

# 小牛血去蛋白提取物在 Epi-lasik 治疗近视中的应用

李盈龙, 彭小宁, 方向东, 吴帅辉

作者单位: (230061) 中国安徽省合肥市第一人民医院眼科 安徽医科大学第三附属医院眼科

作者简介: 李盈龙, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学和屈光手术。

通讯作者: 李盈龙. lylong3760@sohu.com

收稿日期: 2012-06-07 修回日期: 2012-09-05

## Clinical investigation of protein-free calf blood extract for epipolis laser *in situ* keratomileusis on myopia

Ying-Long Li, Xiao-Ning Peng, Xiang-Dong Fang, Shuai-Hui Wu

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui Province, China

**Correspondence to:** Ying-Long Li. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui Province, China. lylong3760@sohu.com

Received: 2012-06-07 Accepted: 2012-09-05

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the safety and clinical effect of protein-free calf blood extract after epipolis laser *in situ* keratomileusis (Epi-LASIK) surgery.

• **METHODS:** Totally 112 eyes with Epi-LASIK were randomly divided into Group A (protein-free calf blood extract eye gels) and Group B (recombinant human epidermal growth factor, rhEGF): Group A with 29 patients 58 eyes were treated by protein-free calf blood extract eye gels and Group B with 27 patients 54 eyes were treated by rhEGF eye drops. In each group after Epi-LASIK, the drug was used immediately. Postoperative irritation, growth of epithelial flap, postoperative visual acuity, time to achieve the preoperative best-corrected visual acuity, haze development *etc* were observed for 6-12 months.

• **RESULTS:** The growth of epithelial flap in the Group A was better than the Group B and there was statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). One month after surgery, 45 eyes (77.6%) in the Group A and 32 eyes (59.3%) in the Group B achieved the preoperative best-corrected visual acuity which was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The time to achieve the preoperative best-corrected visual acuity in most Group A patients was shorter than 1 week while in the Group B it was longer than 2 weeks, which

was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in haze development between 2 groups ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Application of protein-free calf blood extract after Epi-LASIK can relieve epithelial flap edema, shorten time of visual acuity rehabilitation and alleviate the sensation of dry eye. It is a safe, effective method and presents a captivating prospect.

• **KEYWORDS:** protein-free calf blood extract; recombinant human epidermal growth factor; epipolis laser *in situ* keratomileusis

**Citation:** Li YL, Peng XN, Fang XD, *et al.* Clinical investigation of protein-free calf blood extract for epipolis laser *in situ* keratomileusis on myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(10):1876-1879

### 摘要

**目的:** 探讨小牛血去蛋白提取物在 Epi-lasik 术中应用的安全性和临床疗效。

**方法:** 观察在本院行 Epi-lasik 手术的患者 112 眼, 所有病例随机分为 A, B 两组: A 组(小牛血去蛋白提取物组) 58 眼, B 组(重组人表皮生长因子衍生物组) 54 眼, 两组分别在 Epi-lasik 术后, 立即用小牛血去蛋白提取物和重组人表皮生长因子衍生物眼药水, 并观察患者术后刺激症状、术后角膜上皮瓣生长情况、术后视力及达到术前最佳矫正视力的时间、haze 等情况, 随访 6 ~ 12mo。

**结果:** A 组的角膜上皮瓣生长情况要好于 B 组, 两组间的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。术后 1mo 检查, A 组有 45 眼(77.6%) 达到术前最佳矫正视力, B 组有 32 眼(59.3%), 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在达到术前最佳矫正视力的时间上, A 组的大部分患者在术后 1wk 以内达到, 而 B 组的患者多在术后 2wk 以后达到, 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组在对术后 haze 的影响方面没有显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** 在 Epi-lasik 手术中应用小牛血去蛋白提取物, 可以减轻角膜上皮瓣的水肿, 缩短术后视力恢复的时间, 改善干眼症状, 安全有效, 具有良好的应用前景。

**关键词:** 小牛血去蛋白提取物; 重组人表皮生长因子衍生物; 机械法准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.10.16

**引用:** 李盈龙, 彭小宁, 方向东, 等. 小牛血去蛋白提取物在 Epi-lasik 治疗近视中的应用. 国际眼科杂志 2012;12(10):1876-1879

## 0 引言

机械法准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术(Epi-lasik)自2003年Pallikaris等<sup>[1]</sup>报道以来,已在国内外众多的医疗机构中开展,该方法的问世,给近视度数高,角膜薄且无法进行Lasik手术的患者,提供了一个更加优良精美的手术方法。由于Epi-lasik采用机械法制作上皮瓣,损伤了角膜上皮,所以寻找合适的药物,促进角膜上皮修复,减轻患者术后的不适症状,缩短术后最佳视力恢复的时间,降低药物的副作用成为必要。小牛血去蛋白提取物是从发育旺盛的小牛血清中提取的生物活性物质,是一种细胞呼吸激活剂,研究表明小牛血去蛋白提取物可以促进角膜上皮修复。我们于2009-02开始,在Epi-lasik手术术后应用小牛血去蛋白提取物眼凝胶,现将结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2009-02/2011-02在本院行Epi-lasik手术的患者56例112眼,随访时间6~12mo。其中男26例52眼,女30例60眼。年龄18~42(平均27±6)岁。术前屈光度数(按等效球镜度数):-4.25~-12.50(平均-8.35±3.24)D,术前最佳矫正视力0.3~1.2。手术患者随机分为两组:A组(小牛血去蛋白提取物)29例58眼,B组(重组人表皮生长因子衍生物)27例54眼,两组年龄、性别、近视度数、术前最佳矫正视力均无差异性。所有患者术前常规检查(如视力、屈光度数、眼前节裂隙灯检查、眼压、散瞳和电脑验光、角膜厚度、角膜地形图、三面镜眼底检查等)均无手术禁忌证并排除全身系统性疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 在5g/L盐酸丙美卡因表面麻醉下,开睑器开睑,安放负压环吸住眼球,负压为61±5mmHg(1mmHg=0.33kPa),应用M-5000D自动旋转型微型角膜上皮刀制作角膜上皮瓣,采用Visx star S4准分子激光仪进行激光切削,复瓣并使上皮瓣对位整齐,术毕佩戴高透氧的软性角膜接触镜,所有病例术中角膜上皮瓣均为完整均匀的上皮瓣。

**1.2.2 术后用药及随访** 手术结束后立即滴典必殊眼药水、小牛血去蛋白提取物眼凝胶(A组)或重组人表皮细胞生长因子衍生物(B组),每10min 1次,连续3次。术后第1d至摘镜(一般为5~7d):A组滴典必殊眼药水、普拉洛芬眼药水、小牛血去蛋白提取物眼凝胶(共2wk),每种眼药水4次/d;B组:滴典必殊眼药水、普拉洛芬眼药水,重组人表皮细胞生长因子衍生物(共2wk),每种眼药水4次/d。两组摘镜后,滴氟米龙眼药水6次/d,以后每周递减1次,必要时可根据术后的角膜屈光度和患者眼部干涩等不适症状来调整药物用量。两组术后观察项目包括:术后刺激症状、术后角膜上皮瓣的生长情况、术后视力及达到术前最佳矫正视力的时间、haze情况。

统计学分析:采用统计学软件SPSS 13.0。采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 刺激症状** 大多数患者术后都有不同程度的刺激症状。根据不适症状的轻重,将术后刺激症状分为4级<sup>[2]</sup>。两组术后患者的刺激症状都较轻,多为I,II级刺激症状,

多发生在术后第1d,一般术后第2d就会好转,术后第3d基本正常。结果显示,A组比B组的刺激症状要轻,但两组的差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

**2.2 术后角膜上皮瓣生长情况** 根据角膜上皮瓣是否水肿或水肿程度,来判断上皮瓣的生长情况。角膜上皮瓣水肿程度分为5级,0级:角膜上皮透明,无水肿,视物清晰。1级:基本透明,为角膜上皮无水肿或角膜上皮局限性薄雾状水肿,虹膜纹理尚清晰可见,角膜知觉正常,视力基本正常。2级:轻度水肿,为角膜上皮浅灰色水肿,角膜上皮稍增厚,虹膜纹理可见,角膜知觉稍减退,视物稍模糊。3级:中度水肿,角膜上皮增厚,角膜弥漫性灰白色水肿,虹膜纹理模糊,角膜知觉减退,视物模糊。4级:重度水肿,角膜上皮呈乳白色水肿,眼内结构视不清,角膜知觉减退,视物不清。两组大部分角膜上皮瓣修复较好,一般在术后5~7d摘镜,但B组有6眼因角膜上皮瓣水肿,上皮瓣的表面有点状、片状缺损,摘镜时间延长至7~10d。结果显示,A组的角膜上皮瓣生长情况要好于B组,特别是在1级角膜上皮瓣水肿中,A组要明显好于B组,两组间的差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表2)。

**2.3 术后视力判断标准** 术后视力达到、超过一行、超过两行和下降均是术前最佳矫正视力相比较,有效是指术后视力不低于术前最佳矫正视力。术后1mo检查,裸眼视力为0.2~1.5,A,B两组术后视力达到术前最佳矫正视力分别为45眼(77.6%)和32眼(59.3%),其中A组的比例要高于B组,两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表3)。

**2.4 术后不同时间点达到术前最佳视力的情况** 术后第3d,A组有22眼(37.9%),B组有11眼(20.4%),A组明显多于B组,两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后1wk,A组有26眼(44.8%),B组有14眼(25.9%),两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后2wk,A组有6眼(10.3%),B组有19眼(35.2%),两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后3wk,A组有4眼(6.9%),B组有10眼(18.5%),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果显示,A组大部分患者在术后1wk以内达到术前最佳矫正视力,而B组多在术后2wk以后达到术前最佳矫正视力,A组达到术前最佳矫正视力的时间要少于B组,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.5 两组术后 haze 情况** 依据Fantes的分级标准将haze分为6级<sup>[3]</sup>。术后1mo A,B组各有3眼为0.5级haze,2眼为1级haze;术后3mo A,B两组各有2眼为0.5级haze,但在1级haze中A组有1眼,B组有2眼;术后6mo,在0.5级haze中,A组有1眼,B组有2眼,在1级haze中A,B两组各有1眼。A,B两组的haze发生率无显著性差异( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

在Epi-lasik手术中,角膜上皮瓣是通过机械性角膜上皮刀制作完成的,导致了角膜上皮层与角膜基质层分离,故大多数患者术后都有眼部异物感、酸胀、疼痛、流泪等刺激症状,并且术后视力恢复的时间较长。完整而快速的角膜上皮的修复,对减轻术后的刺激症状和术后视力的

表1 两组术后刺激症状 眼(%)

组别	术后第1d				术后第2d			
	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
A组	21(36.2)	28(48.3)	6(10.3)	3(5.2)	41(70.7)	13(22.4)	3(5.2)	1(1.7)
B组	14(25.9)	29(53.7)	8(14.8)	3(5.6)	33(61.1)	12(22.2)	7(13.0)	2(3.7)
$\chi^2$	1.376	0.330	0.511	0.0081	1.145	0.0006	1.239	0.006
P	0.241	0.566	0.475	0.928	0.285	0.981	0.266	0.940

  

组别	术后第3d				术后第5d			
	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
A组	52(89.7)	4(6.9)	2(3.4)	0	57(98.3)	1(1.7)	0	0
B组	41(75.9)	8(14.8)	3(5.6)	2(3.7)	48(88.9)	4(7.4)	2(3.7)	0
$\chi^2$	3.742	1.833	0.007	0	2.756	0.995	0	0
P	0.053	0.176	0.935	1	0.097	0.319	1	1

表2 两组术后角膜上皮瓣生长情况 眼(%)

组别	术后第1d					术后第2d				
	0级	1级	2级	3级	4级	0级	1级	2级	3级	4级
A组	0	25(43.1)	16(27.6)	11(19.0)	6(10.3)	0	33(56.9)	19(32.8)	4(6.9)	2(3.4)
B组	0	11(20.4)	17(31.5)	16(29.6)	10(18.5)	0	27(50)	11(20.4)	16(29.6)	11(20.4)
$\chi^2$		6.626	0.204	1.738	1.526		8.448	2.188	9.582	7.805
P		0.010	0.651	0.187	0.217		0.004	0.139	0.002	0.005

  

组别	术后第3d					术后第5d				
	0级	1级	2级	3级	4级	0级	1级	2级	3级	4级
A组	0	46(79.3)	9(15.5)	3(5.2)	0	0	56(96.6)	2(3.4)	0	0
B组	0	32(59.3)	12(22.2)	6(11.1)	4(7.4)	0	40(74.1)	8(14.8)	6(11.1)	0
$\chi^2$		5.318	0.825	0.652	2.564		11.539	3.155	4.794	0
P		0.021	0.364	0.419	0.109		0.001	0.076	0.029	1

表3 两组术后视力恢复情况 眼(%)

组别	达到	超一行	超二行	下降	有效
A组	45(77.6)	7(12.1)	5(8.6)	1(1.7)	57(98.3)
B组	32(59.3)	11(20.4)	6(11.1)	5(9.3)	49(90.7)
$\chi^2$	4.372	1.429	0.196	1.822	1.822
P	0.037	0.232	0.658	0.177	0.177

恢复是非常重要的。近年来临床应用碱性成纤维细胞生长因子、表皮细胞生长因子等药物促进角膜上皮修复,但仍存在不足之处,如表皮生长因子(EGF)刺激产生的上皮不仅与基质黏附不牢,还可增加角膜上皮新生血管化等副作用<sup>[4]</sup>。角膜上皮损伤在愈合时,是通过基底细胞移行和增殖来完成的,而细胞移行和增殖是十分活跃的过程,需要大量的能量,其能量来源于葡萄糖的代谢<sup>[5]</sup>,因此改善角膜上皮微环境的营养状态可以促进角膜上皮的修复。

**3.1 小牛血去蛋白提取物的生物学特性及作用机制** 小牛血去蛋白提取物是1955年由德国学者 Jeager 从发育旺盛的小牛血清中提取的低相对分子质量物质,其中有机物占30%,无机物占70%,因为不含有的蛋白质,故很少有过敏反应<sup>[6]</sup>。小牛血去蛋白提取物中活性成分为氨基酸、核苷、糖脂类<sup>[7]</sup>,能够提供外源性氨基酸和核苷,促进组织细胞修复,细胞增殖,并表现出生长因子类似物的活性<sup>[8]</sup>,作用于角膜上皮微环境,促进角膜上皮的愈合。小牛血去蛋白提取物作为组织细胞呼吸赋活剂,能促进组织

和细胞对葡萄糖和氧的摄取和利用,提高ATP合成速率,有刺激细胞再生和加速组织修复的作用,并能使过度增生的肉芽组织蜕变,胶原组织重组,减少瘢痕形成<sup>[9]</sup>。小牛血去蛋白提取物还可在角膜表面形成保护膜,以润滑角膜,减少眼睑对角膜上皮的机械刺激,促进角膜上皮的修复<sup>[10]</sup>。

### 3.2 小牛血去蛋白提取物在 Epi-lasik 手术中应用前景

小牛血去蛋白提取物是一种细胞呼吸激活剂,能够改善角膜的微环境,影响微环境的能量、营养、调节因子3大因素<sup>[11]</sup>:(1)为角膜组织的修复提供能量—小牛血去蛋白提取物有效成分能增加角膜组织对葡萄糖和氧的摄取和利用,提高ATP合成速率。(2)加速损伤的角膜组织修复—小牛血去蛋白提取物中含有生长因子类似物的活性物质,可以刺激细胞再生。(3)为组织细胞的修复提供物质基础—小牛血去蛋白提取物还能提供外源性氨基酸和核苷。另外小牛血去蛋白提取物的基质羧甲基纤维素也是疗效良好的人工泪液,具有润湿眼表、保护泪膜的作用。由于小牛血去蛋白提取物的诸多优势,故对角膜上皮的修复明显好于常规治疗,病程明显缩短,有效改善了患者的症状和体征。

我们在 Epi-lasik 手术中应用小牛血去蛋白提取物,修复因手术导致的角膜上皮的损伤,并与重组人表皮细胞生长因子衍生物相比较。根据临床收集的资料和结果分析,小牛血去蛋白提取物在减轻术后患者的刺激症状方

面,稍好于重组人表皮细胞生长因子衍生物,但两组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在修复角膜上皮瓣,减轻角膜上皮瓣的水肿,促进角膜上皮瓣的愈合方面,明显好于重组人表皮细胞生长因子衍生物,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。应用小牛血去蛋白提取物的患者,术后达到术前最佳矫正视力的比例(77.6%),多于重组人表皮细胞生长因子衍生物(59.3%),两组差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且大部分患者在术后1wk以内达到术前最佳矫正视力,而应用重组人表皮细胞生长因子衍生物的患者,多在术后2wk以后,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组对术后haze的影响无明显差异( $P>0.05$ )。在Epi-lasik治疗近视术中,使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,可以减轻患者的不适症状、减轻角膜上皮水肿的程度、缩短术后视力恢复的时间,改善干眼症状,具有良好的应用前景。

#### 参考文献

- 1 Pallikaris IG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al. Epi-LASIK comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(8):1496-1501
- 2 朱冬梅. Epi-lasik 治疗近视临床初步应用疗效观察. *眼科新进展* 2008;28(2):138-140
- 3 孙秉基,贺焱. 现代角膜移植及角膜激光手术. 天津:天津科学技术出版社 1999:127

术出版社 1999:127

- 4 Chung JH, Fagerholm P. Treatment of rabbit corneal alkali wounds with human epidermal growth factor. *Cornea* 1989;8(2):122-128
- 5 李凤鸣. 中华眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:1178
- 6 Haydon P. The effect of solcoseryl eye-gel in combination with neomycin and bacitracin on the healing of corneal lesion following removal of foreign bodies. *Klin Mol Augenheilk* 1983;183(3):213-216
- 7 Al-Watban FAH, Andrea BL. The effect of He-Ne laser(632.8nm) and Solcoseryl *in vitro*. *Lasers Med Sci* 2001;16(4):267-275
- 8 Fabbro D, Imber R, Huggel K, et al. Growth-promoting effect of a protein-free hemodialysate used in situations of hypoxia and for tissue repair as measured via stimulation of S6-kinase. *Arzneimittelforschung* 1992;42(7):917-920
- 9 Wang D, Hung N, Heppel LA. Extracellular ATP shows synergistic enhancement of DNA synthesis when combined with agents that are active in wound healing or as neurotransmitters. *Biochem Biopgra Res Commun* 1990;166(1):251-258
- 10 Studer OA. A comparative clinical study of of solcoseryl eye-gel and cysteine eye-gel 2.4% in thue treatment of foreign body injuries of the cornea. *Ophthalmic Res* 1984;16(3):179-186
- 11 邱晓岷,黄岚,孙兴怀,等. 小牛血去蛋白提取物治疗机械性损伤的临床疗效分析. *中华眼科杂志* 2008;8(44):720-725