

· 专家述评 ·

## 要重视准分子激光角膜屈光手术围手术期的用药规范

周跃华

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:周跃华,Email:yh0220@yahoo.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.001

**【摘要】** 随着准分子激光角膜屈光手术技术和设备的不断完善,角膜屈光手术的安全性、有效性和可预测性都有了极大的提高。目前准分子激光角膜屈光手术包括准分子激光屈光性角膜切削术(PRK)、准分子激光上皮下角膜磨镶术(LASEK)、准分子激光角膜原位磨镶术(LASIK)和全飞秒激光小切口基质透镜取出术(SMILE)等,无论哪种术式,最终目标都是为了增加术眼的舒适度和改善术眼的视觉质量。在手术技巧不断完善的情况下,围手术期用药的规范性成为提高准分子激光角膜屈光手术安全性的主要因素之一。眼科医师应严格掌握准分子激光角膜屈光术后各种常用药物的适应证和规范用法,以防发生药物相关性眼病。此外,眼科医师也应了解准分子激光角膜屈光手术后的常见并发症及其药物治疗方法,重视围手术期用药规范,提高患者的视觉质量和舒适度,减少术后并发症的发生。

**【关键词】** 眼屈光/手术; 准分子激光/治疗用途; 术后并发症; 滴眼液/用药 & 剂量; 滴眼液/不良反应; 术后; 局部用药

**Importance of rational drug use after corneal refractive surgery** Zhou Yuehua

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Yuehua, Email: yh0220@yahoo.com

**【Abstract】** Safety, efficacy and predictability of corneal refractive surgery have greatly improved as the advancement of the operating technology and equipment. Laser corneal refractive surgeries include excimer laser photorefractive keratectomy (PRK), laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK), laser in situ keratomileusis (LASIK) and small incision lenticule extraction (SMILE). No matter what kind of operation method, its ultimate goal is to increase the comfort level and improve visual quality. With the surgery skills improving, retinal drug use is a primary factor affecting the safety of laser corneal refractive surgery. Ophthalmologists should strictly master indications and administration of commonly used drugs in postoperative eyes to prevent drug-related eye diseases. In addition, eye doctors also should understand the postoperative complications and topical administration of eye drops. It is important to pay attention to the standard surgical operation and rational drug use after corneal refractive surgery, which can enhance the visual quality and comfort and reduce the complication.

**【Key words】** Refraction, ocular/surgery; Lasers, excimer/therapeutic use; Postoperative complications; Ophthalmic solutions/administration & dosage; Ophthalmic solutions/adverse effects; Postoperative period; Administration, topical

近年来,随着准分子激光角膜屈光手术技术和设备的不断完善,无论是准分子激光屈光性角膜切削术(excimer laser photorefractive keratectomy, PRK)、准分子激光上皮下角膜磨镶术(laser-assisted subepithelial

keratomileusis, LASEK)、准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK),还是全飞秒激光小切口基质透镜取出术(small incision lenticule extraction, SMILE),手术的安全性、有效性和可预测性

都有了很大改善,术中和术后发生并发症的风险已明显降低<sup>[1-3]</sup>。但为了获得最佳手术质量和术后最佳视觉质量,围手术期的规范性操作规程仍不容忽视,加强准分子激光角膜屈光手术的规范操作,重视围手术期用药规范对提高患者的视觉质量和舒适度、减少并发症的发生至关重要。准分子激光角膜屈光手术前后常用的药物种类较多,每种药物都有其各自的适应证和规范使用方法,若使用不当则会放大不良反应而减弱其治疗作用。目前,在准分子激光角膜屈光手术前后用药的规范性方面还存在很多问题,成为影响患者术后创伤修复的主要因素,应引起医师的注意。

## 1 目前在围手术期用药方面存在的问题

众所周知,抗生素、糖皮质激素和人工泪液是各种准分子激光角膜屈光手术常用的标准药物。但是,由于可选用药物的种类较多,临床中存在着过度应用和不规范应用等问题。另外,抗青光眼类药物、非甾体类抗炎药和促神经生长类药物是否可以长期使用、如何应用等问题,都应得到规范和重视。

## 2 围手术期用药规范

### 2.1 抗生素类滴眼液的正确使用

准分子激光角膜屈光手术前后使用抗生素类滴眼液的目的是治疗和预防炎症反应。在屈光手术筛查阶段,如果发现术眼眼睑、结膜和角膜等任何部位和组织有炎症表现,需要及时选择敏感及有针对性的抗生素滴眼液进行治疗,做好术前准备。此外,即使术眼前无明显的眼部炎症,也应预防性应用抗生素类滴眼液,规范用法为每日 4 次,共使用 3 d。特殊情况下需要术前 1 d 频繁点眼 12 次,以防止术后感染。准分子激光角膜屈光术后的患者应常规抗生素类滴眼液点眼,规范用法为每日 4 次,用药 3~5 d。如果发现术后感染应及时进行细菌培养和药物敏感试验,选择敏感的抗生素药物,以免延误治疗。有条件的医院应定期对术前患者进行结膜囊细菌培养和药物敏感性试验,选择敏感药物,使预防性用药更具有针对性,不建议联合用药,以免药物的过度使用<sup>[4]</sup>。

### 2.2 糖皮质激素类药物的正确使用

准分子激光角膜屈光手术后使用糖皮质激素类药物的目的是缓解角膜创伤愈合反应,减轻炎症反应和屈光回退的程度,尤其是表层角膜屈光手术后的近视眼。为了预防和治疗角膜上皮皮下雾状混浊(haze)常较长时间使用糖皮质激素类药物,而不同的个体对糖皮质激素的敏感性不同,一些患者增加了眼压升高的风

险,甚至导致糖皮质激素性青光眼。接受基质层角膜屈光手术的患者术中可使用含糖皮质激素的冲洗液进行角膜瓣下冲洗,以防止术后弥漫性角膜炎的发生和减轻屈光回退的程度,这种用药方法可以减少术后糖皮质激素的使用量。

在糖皮质激素类药物的选择上有以下主要原则:对于需长期使用糖皮质激素表层角膜屈光手术的表层角膜屈光手术等患者,或存在发生糖皮质激素性高血压风险的患者尽量避免使用妥布霉素地塞米松滴眼液等酮类糖皮质激素类药物,应选用酯类糖皮质激素类药物,也可以联合使用非甾体类药物,以减少糖皮质激素的使用量。有时为了预防和治疗 haze,糖皮质激素药物的使用时间较长,需密切监控术眼眼压的变化,必要时联合应用降眼压药物,以避免眼压升高对近视患者视功能的损害。近视患者是青光眼易发人群,准分子激光角膜屈光术后失访者较多,更要严格掌握糖皮质激素类药物的使用规范<sup>[5-7]</sup>。

### 2.3 人工泪液类滴眼液的正确使用

人工泪液是目前准分子激光角膜屈光手术后使用较多的滴眼液,也是使用不规范、出现问题较多的一类药物。准分子角膜屈光手术后存在角膜神经纤维的切断问题。切断的角膜神经的恢复需要经历 3~6 个月,甚至 1 年,因此规范应用人工泪液滴眼液特别重要。

人工泪液在准分子激光角膜屈光手术后神经恢复过程中对眼表可发挥特别重要的保护作用,但某些人工泪液含不同类型的防腐剂,对眼表有一定的毒性作用,因此准分子激光角膜屈光手术后长期应用人工泪液类滴眼液时一定要优选对眼表保护作用良好而又不含防腐剂的药物。目前,临床上由于准分子激光角膜屈光手术后不规范使用人工泪液类滴眼液而引起药物毒性角膜病变的患者并不少见<sup>[8-10]</sup>,对这种医源性角膜病变应高度重视。

### 2.4 非甾体类抗炎药滴眼液的正确使用

非甾体类抗炎药滴眼液对控制角膜屈光手术后的疼痛和屈光回退有一定的作用。虽然非甾体类抗炎药滴眼液在控制组织增生和屈光回退时避免了糖皮质激素类药物长期应用易引起糖皮质激素性高压眼的问题,但其眼部应用的舒适性和控制组织增生的作用也相应地较糖皮质激素减弱,因此此类药物可以作为糖皮质激素的补充,或与糖皮质激素联合应用以减少糖皮质激素的用量。有些医师倾向于长期应用非甾体类抗炎药滴眼液以规避糖皮质激素类药物带来的不良反应,但非甾体类抗炎药滴眼液长期使用也有自身的不良反应,目前已有角膜屈光手术后使用非甾体类抗炎药滴

眼液而引起角膜溶解的报道。因此,角膜屈光手术后使用非甾体类抗炎药滴眼液也应掌握使用规范,并严格监控术眼的变化<sup>[11-13]</sup>。

### 2.5 促神经生长类滴眼液的正确使用

准分子激光角膜屈光手术中角膜瓣的制作和基质切削可造成角膜神经的损伤,继而引起术后神经营养性角膜上皮病变,其发病率为 2%~6%,明显低于干眼的发生率。神经营养性角膜上皮病变的临床表现为点片状角膜上皮糜烂、角膜上皮荧光素染色阳性,患者常有眼干涩、异物感等干眼样症状。重组牛碱性成纤维细胞生长因子(recombinant bovine basic fibroblast growth factor, rbFGF)对上皮和成纤维细胞的增生有促进作用,从而加速创伤愈合过程,也可通过刺激 Schwann 细胞和神经轴突再生而达到加速周围神经修复和再生的作用。小牛血去蛋白提取物对 LASEK 和 LASIK 术后的神经修复也有类似作用。但长期应用 bFGF 也有引起角膜周边新生血管生长等不良反应,因此,在临床应用促神经生长类滴眼液时应把握好适应证,不能作为常规用药,应注意药物应用的时间并监控眼表的变化<sup>[14-16]</sup>。

### 2.6 抗青光眼类药物的正确使用

抗青光眼类药物可用于准分子激光角膜屈光手术后,以早期降低眼压,控制角膜塑形期的回退。但实际上对于正常眼压的患者,抗青光眼类药物降眼压的作用有限,其对角膜塑形期回退的控制作用也极其有限,而且长期应用时药物本身和防腐剂对眼表的毒性作用也不容轻视。此外,抗青光眼类药物大多都对心血管和神经系统等有不良反应,将其作为角膜屈光手术后控制角膜塑形期回退的常规辅助用药值得商榷。但是,需长期应用糖皮质激素的表层角膜屈光手术等患者,或易发生糖皮质激素性高眼压的患者可合理地、适当地应用抗青光眼类药物。对于已经发生糖皮质激素性高眼压的角膜屈光术后眼应及时应用抗青光眼类药物,并监控眼压的变化,避免发生糖皮质激素性青光眼<sup>[17-19]</sup>。

## 3 角膜屈光手术后常见并发症的药物治疗规范

### 3.1 术后角膜瓣下感染

角膜屈光手术后,尤其是 LASIK 术后有时可发生角膜瓣下感染,须及时、有效地治疗,否则后果严重。革兰阳性细菌是常见的致病菌,但也有分枝杆菌、真菌、棘阿米巴及病毒感染等。治疗的原则是针对病原学检查结果选择敏感药物,避免过度用药引起的药物毒性作用对角膜的损害。角膜瓣周边感染较局限者可

使用含抗生素的冲洗液局部冲洗和/或应用敏感药物点眼,对于较重的眼部感染应进行细菌培养和药物敏感性试验,用碘剂处理角膜感染部位后再用含抗生素的冲洗液冲洗,以免感染扩散。药物敏感性试验结果出来前可根据临床表现适当增加抗生素滴眼液点眼的次数,或联合用药;药物敏感性试验结果出来后再选择最敏感的药物,以免延误治疗<sup>[20-21]</sup>。

### 3.2 术后弥漫性板层角膜炎

弥漫性板层角膜炎(diffuse lamellar keratitis, DLK)是与角膜板层相关的角膜屈光手术特有的非感染性炎症,其病理机制主要是角膜瓣的制作激活了角膜上皮中的细胞因子,引起中性粒细胞向角膜瓣层间移动的串联性病理过程,其治疗方法主要是糖皮质激素类药物的应用。早期症状较轻的 I 级、II 级 DLK 有一定的自限性,只需局部常规应用糖皮质激素类滴眼液点眼即可,并注意随访观察,避免病变的严重程度发展到 III 级、IV 级,若进展到 III 级、IV 级的征象应从局部角膜瓣边缘进针用含糖皮质激素的冲洗液进行角膜瓣下冲洗,但一定不要完全将角膜瓣打开冲洗,以免激发新的 DLK。已进展到 III、IV 级的 DLK 由于角膜基质溶解可出现远视散光和角膜混浊等,可使用糖皮质激素进行治疗,但一旦炎症相对静止应立即停止应用,以促使组织增生,逐渐减轻远视散光和角膜混浊症状。切勿单纯为了控制角膜混浊而长期应用糖皮质激素类滴眼液而错失远视散光和角膜混浊的恢复时机<sup>[7,22-23]</sup>。

### 3.3 术后干眼

准分子激光角膜屈光手术后的干眼不同于其他眼表疾病引起的干眼,主要与角膜神经切断有关,其治疗方法主要是辅助人工泪液滴眼液点眼,无需其他治疗,不应将准分子激光角膜屈光手术后的干眼与睑板腺功能障碍引起的干眼、病毒引起的角膜炎等相混淆而错误地应用大量抗生素和抗病毒类滴眼液,因抗生素和抗病毒类滴眼液本身的毒性和其所含的防腐剂对缺乏神经营养状态下的角膜上皮更易产生毒性作用,使角膜屈光手术后的干眼更加严重,最终变成药物毒性角膜病变。药物使用过程中一旦发生药物毒性角膜病变应及时停止抗生素和抗病毒类滴眼液的使用,应使用不含防腐剂的人工泪液,必要时佩戴绷带镜以保护角膜上皮<sup>[9-10]</sup>。

综上所述,准分子激光角膜屈光手术后的眼部用药问题并不复杂,但眼科医师应注意规范用药,尽量缩短抗生素和糖皮质激素类药物的使用时间,同时应选择能够促进角膜上皮愈合和保护角膜上皮的不含防腐剂的人工泪液,以改善患者术后眼部的舒适度,尽量减

少药物相关并发症的发生。

## 参考文献

- [1] Mulhern MG, Foley-Nolan A, O'Keefe M, et al. Topographical analysis of ablation centration after excimer laser photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for high myopia [J]. J Cataract Refract Surg, 1997, 23(4): 488-494.
- [2] Kymionis GD, Kankariya VP, Plaka AD, et al. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: a review [J]. J Refract Surg, 2012, 28(12): 912-920. DOI: 10.3928/1081597X-20121116-01.
- [3] Shah R, Shah S, Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37(1): 127-137. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.07.033.
- [4] 梁庆丰, 周跃华, 李然, 等. 准分子激光原位角膜磨镶术前结膜囊细菌分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(4): 403-405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2005.04.024.  
Liang QF, Zhou YH, Li R, et al. Bacteriological analysis on conjunctival sac of preoperative patients undergoing laser in situ keratomileusis (LASIK) [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2005, 23(4): 403-405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2005.04.024.
- [5] Hamilton DR, Manche EE, Rich LF, et al. Steroid-induced glaucoma after laser in situ keratomileusis associated with interface fluid [J]. Ophthalmology, 2002, 109(4): 659-665.
- [6] Schallhorn JM, Schallhorn SC, Ou Y. Factors that influence intraocular pressure changes after myopic and hyperopic LASIK and photorefractive keratectomy: a large population study [J]. Ophthalmology, 2015, 122(3): 471-479. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.033.
- [7] 郭宁, 周跃华, 瞿佳. LASIK 术后弥漫性板层角膜炎的药物预防 [J]. 眼科, 2006, 15(1): 50-54.  
Guo N, Zhou YH, Qu J. The pharmaceutical prevention of diffuse lamellar keratitis after LASIK [J]. Ophthalmol CHN, 2006, 15(1): 50-54.
- [8] 吴君舒, 杨斌, 王铮, 等. 泪然和潇莱威滴眼液在 LASIK 术后泪膜恢复中的作用 [J]. 中国实用眼科杂志, 2002, 20(3): 186-190.  
Wu JS, Yang B, Wang Z. The effects of Tear Naturals II and Celluvisc on tear film after LASIK [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2002, 20(3): 186-190.
- [9] 翟长斌, 周跃华, 张晶. 透明质酸钠滴眼液治疗准分子激光角膜原位磨镶术后干眼症的临床观察 [J]. 眼科研究, 2010, 28(8): 778-782. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.08.024.  
Zhai CB, Zhou YH, Zhang J. Effectiveness of sodium hyaluronate on dry eye following laser in situ keratomileusis [J]. Chin Ophthal Res, 2010, 28(8): 778-782. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.08.024.
- [10] 晏晓明. 重视对 LASIK 围手术期干眼的认识和处理 [J]. 眼科, 2006, 15(3): 154-155.  
Yan XM. Stress on recognition and perioperative management of dry eye after LASIK [J]. Ophthalmol CHN, 2006, 15(3): 154-155.
- [11] 陈实玉, 姜洋, 余晨颖, 等. LASIK 术后局部应用溴芬酸钠与糖皮质激素药物的疗效比较 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.014.  
Chen SY, Jiang Y, Yu CY, et al. Comparison of clinical effects between bromfenac sodium versus glucocorticoid following LASIK [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.014.
- [12] Henderson BA, Gayton JL, Chandler SP, et al. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain [J]. Ophthalmology, 2011, 118(11): 2120-2127. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.035.
- [13] Zanini M, Savini G, Barboni P. Corneal melting associated with topical diclofenac use after laser-assisted subepithelial keratectomy [J]. J Cataract Refract Surg, 2006, 32(9): 1570-1572. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.03.042.
- [14] 黄一飞, 王丽强, 杜改萍, 等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子对 LASIK 术后角膜神经营养性上皮病变与角膜知觉恢复的疗效观察 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(1): 22-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.01.007.  
Hang YF, Wang LQ, Du GP, et al. The effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor on the LASIK-induced neurotrophic epitheliopathy and the recovery of corneal sensation after LASIK [J]. Chin J Ophthalmol, 2011, 47(1): 22-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.01.007.
- [15] 牛凌凌, 周行涛, 丁岚, 等. 小牛血去蛋白提取物对 LASEK 与 LASIK 术后角膜神经修复作用的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(6): 539-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.06.012.  
Niu LL, Zhou XT, Ding L, et al. The effects of protein-free calf blood extract for recovery of corneal nerve after LASEK and LASIK [J]. Chin J Ophthalmol, 2011, 47(6): 539-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.06.012.
- [16] Joo MJ, Yuhan KR, Hyon JY, et al. The effect of nerve growth factor on corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis [J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(9): 1338-1341. DOI: 10.1001/archophth.122.9.1338.
- [17] Kamiya K, Aizawa D, Igarashi A, et al. Effects of antiglaucoma drugs on refractive outcomes in eyes with myopic regression after laser in situ keratomileusis [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(2): 233-238. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.09.036.
- [18] 张晓晓, 王铮, 杨斌, 等. 噻吗心安滴眼液在准分子激光原位角膜磨镶术后预防屈光回退的初步研究 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(7): 596-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.07.005.  
Zhang XX, Wang Z, Yang B, et al. Preliminary study on preventive effects of timolol on myopic regression after laser in situ keratomileusis [J]. Chin J Ophthalmol, 2011, 47(7): 596-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.07.005.
- [19] 郑磊, 张建华, 高鹏, 等. 准分子激光屈光性角膜手术后激素性高眼压药物干预后的眼压观察 [J]. 眼科新进展, 2008, 28(8): 620-622.  
Zheng L, Zhang JH, Gao P, et al. Long-term follow-up of IOP for corticosteroid-induced ocular hypertension after laser keratorefractive with short-term application of anti-glaucoma medications [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2008, 28(8): 620-622.
- [20] Karp CL, Tuli SS, Yoo SH, et al. Infectious keratitis after LASIK [J]. Ophthalmology, 2003, 110(3): 503-510. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01760-8.
- [21] 庞辰久, 孙声桃. 准分子激光原位角膜磨镶术后真菌分枝杆菌混合感染一例 [J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(8): 755-757.
- [22] 郭宁, 周跃华, 瞿佳, 等. 准分子激光原位角膜磨镶术后弥漫性板层角膜炎的共焦显微镜观察 [J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(4): 330-333.  
Guo N, Zhou YH, Qu J, et al. Evaluation of diffuse lamellar keratitis after LASIK with confocal microscopy [J]. Chin J Ophthalmol, 2006, 42(4): 330-333.
- [23] 王媛, 周跃华. LASIK 术中应用地塞米松对弥漫性板层角膜炎的调控作用 [J]. 山东医药, 2006, 46(12): 19-20.

(收稿日期: 2016-01-11)

(本文编辑: 尹卫靖)