

· 临床研究 ·

不含防腐剂的玻璃酸钠联合氟米龙滴眼液 治疗白内障伴干眼的随机单盲对照研究

银哲 银锐 李元彬

273500 山东省邹城市人民医院眼科(银哲);330006 南昌大学医学院(银锐);264000 青岛大学附属烟台毓璜顶医院眼科(李元彬)

通信作者:李元彬,Email:yuanbinli@yeah.net

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.015

【摘要】 背景 干眼是白内障术后的常见并发症,推测不含防腐剂的人工泪液可以安全、有效地控制术后炎症,防止术后眼部感染以及减少干眼症状,但关于其临床疗效的研究尚少见报道。目的 探讨伴有干眼的白内障患者术后应用不含防腐剂的玻璃酸钠联合氟米龙滴眼液的治疗效果。方法 本研究为前瞻性、随机、单盲对照研究,选择 2015 年 1—12 月于烟台毓璜顶医院确诊的 60 例 60 眼拟行白内障手术且术前伴有干眼的患者,采用随机数字表法分为 2 个组,每组 30 例,均取右眼为受检眼。试验组患者在白内障术后采用不含防腐剂的质量分数 0.1% 玻璃酸钠滴眼液和质量分数 0.1% 氟米龙滴眼液治疗,对照组患者则采用含防腐剂的 0.1% 玻璃酸钠滴眼液和 0.1% 氟米龙滴眼液治疗。分别在术后第 1 个月和第 2 个月末测量 2 个组受检眼的眼表疾病指数(OSDI)、泪膜破裂时间(BUT)、基础泪液分泌试验(SIT)值、角膜荧光素染色评分、印迹细胞学分级、杯状细胞密度和泪液中白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶 2(SOD2)的质量浓度,并进行比较。结果 术前 2 个组患者年龄、性别、OSDI、BUT、SIT 值、角膜荧光素染色评分、杯状细胞密度、印迹细胞学分级的比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后 1 个月和 2 个月试验组受检眼 OSDI、角膜荧光素染色评分、印迹细胞学分级较基线的下降幅度,BUT、SIT 值、杯状细胞密度较基线的增加幅度均高于对照组,差异均有统计学意义($F=13.058, 8.027, 3.755, 21.652, 70.962, 92.354$, 均 $P<0.05$)。术后 1 个月和 2 个月试验组受检眼泪液中 IL-1 β 和 TNF- α 质量浓度均低于对照组,CAT 和 SOD2 质量浓度均高于对照组,差异均有统计学意义($F=18.731, 9.070, 15.357, 351.359$; 均 $P<0.05$)。结论 手术后应用不含防腐剂的 0.1% 玻璃酸钠和 0.1% 氟米龙滴眼液可以明显改善白内障伴干眼患者的干眼症状,并提示其具有抗炎、抗氧化作用。

【关键词】 干眼; 白内障; 防腐剂; 人工泪液

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2015HL052)

A randomized controlled clinical study on the combination of preservative-free sodium hyaluronate and fluorometholone eyedrops for cataract with dry-eye Yin Zhe, Yin Rui, Li Yuanbin

Department of Ophthalmology, Zoucheng People's Hospital of Shandong Province, Zoucheng 273500, China (Yin Z); Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China (Yin R); Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai 264000, China (Li YB)

Corresponding author: Li Yuanbin, Email: yuanbinli@yeah.net

[Abstract] **Background** Cataract with preexisted dry eye is a common eye disease. It is speculated that preservative-free artificial tears can inhibit inflammatory procedure, prevent postoperative eye infections and reduce dry eye symptoms. However, relevant literature is rare up to now. **Objective** This study was to evaluate and compare the therapeutic effects between preservative-free or preservative sodium hyaluronate combined with fluorometholone eyedrops for cataract with dry-eye. **Methods** A randomized controlled single-blind clinical study was performed. Sixty patients with dry-eye syndrome who was going to receive surgery for cataract removal were enrolled in Yuhuangding Hospital from January to December 2015 under the informed consent. The patients were randomly divided into the test group and control group. Preservative-free or preservative 0.1% sodium hyaluronate combined

with 0.1% fluorometholone eye drops were topically administered in the eyes of the test group and control group, respectively. Ocular Surface Disease Index (OSDI) score, breakup time of tearfilm (BUT), Schirmer I test (S I t), corneal fluorescein staining, impression cytology, goblet cell density and the concentrations of interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , catalase (CAT), superoxide dismutase 2 (SOD2) in tears were evaluated and compared. **Results** There were significant differences in gender, ages, OSDI scores, BUT, S I t value, corneal fluorescein staining scores, impression cytology findings, and goblet cell density between the two groups (all at $P > 0.05$). OSDI, corneal fluorescein staining scores and imprint cellular level were evidently reduced, and BUT, S I t values and goblet cell density were significantly increased 1 month and 2 months after operation in comparison with the baseline values in the test group ($F = 13.058, 8.027, 3.755, 21.652, 70.962, 92.354$, all at $P < 0.05$). The concentrations of IL-1 β and TNF- α in tears of the test group were significantly lower, and CAT and SOD2 in the tears of the test group were significantly higher than those in the control group 1 month and 2 months after operation ($F = 18.731, 9.070, 15.357, 351.359$, all at $P > 0.05$). **Conclusions** 0.1% preservative-free sodium hyaluronate combined with 0.1% fluorometholone eyedrops can relieve the symptoms and signs of dry-eyes following cataract surgery by playing antiinflammatory and antioxidant effects.

[Key words] Dry eye syndrome; Cataract; Preservative; Artificial tears

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2015HL052)

干眼是由多种因素导致的眼部不适、视觉紊乱、泪膜不稳定、眼表损害、伴有泪膜渗透压增加和眼表炎症的一类疾病^[1],它是白内障术后的常见并发症。泪膜功能障碍常起因于局部药物的使用,角膜敏感度降低、结膜杯状细胞减少或睑板腺功能障碍^[2-3]。眼球表面发生炎症改变是导致干眼的危险因素^[4-5];炎症反应和氧化应激对于干眼的发生和发展起到重要作用^[6]。人工泪眼中的防腐剂可以诱导氧化应激和结膜上皮细胞的炎症反应^[7],而不含防腐剂的人工泪液可以安全、有效地控制术后炎症、防止术后眼部感染以及减少干眼症状^[8-10]。然而,对于白内障手术前已经存在干眼的患者,术后应用无防腐剂滴眼液的治疗效果目前尚不清楚。本研究通过前瞻性队列研究设计,以白内障并发干眼的患者作为研究对象,探讨不含防腐剂的质量分数 0.1% 玻璃酸钠联合质量分数 0.1% 氟米龙滴眼液对白内障手术后干眼的治疗效果,为临床寻找更有效的治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性随机单盲对照研究设计,连续收集 2015 年 1—12 月于烟台毓璜顶医院眼科就诊的 60 例白内障伴干眼的患者作为研究对象。纳入标准:白内障术前伴有干眼,干眼的诊断标准参照中华医学会眼科学分会角膜病学组制定的《干眼临床诊疗专家共识(2013 年)》^[11]确诊为中度或重度干眼;泪膜破裂时间(breakup time of tearfilm, BUT) < 5 s;基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)值 < 10 mm/5 min;角膜荧光素

染色分值 ≥ 1 。排除标准:有眼部外伤史、感染史或者未控制的系统性疾病;主动放弃治疗或转院者。本研究已获得烟台毓璜顶医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 患者分组及治疗方法

均选患者的右眼纳入统计。对符合条件的 60 例 60 眼患者采用随机数字表法分为 2 个组,每组 30 例 30 眼。试验组患者在白内障术后采用不含防腐剂的 0.1% 玻璃酸钠滴眼液(德国 URSAPHARM Arzneimittel GmbH 公司)和 0.1% 氟米龙滴眼液[参天制药(中国)有限公司]治疗(术后第 1 个月每天点术眼 4 次,第 2 个月每天点术眼 2 次;2 种药物间隔 10 min 使用)。对照组患者采用含防腐剂的 0.1% 玻璃酸钠滴眼液[参天制药(中国)有限公司]和 0.1% 氟米龙滴眼液按照相同用法治疗。治疗过程中监测眼压、角膜上皮等眼部情况。

1.3 评价指标

分别在术前、术后第 1 个月和第 2 个月末的同一时间点由同一位经验丰富的医师测量并比较 2 个组受检眼的眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)、BUT、S I t 值、角膜荧光素染色评分、结膜印迹细胞学结果、杯状细胞密度。指标测量人员不知晓患者的分组及治疗情况。OSDI 评价干眼对生活质量的影 响,包括眼部症状、视觉功能、环境触发因素 3 个维度,评分为 0~4 分,以总分纳入分析^[12]。角膜荧光素染色分为 6 级(0~5 级)^[13]。

1.4 ELISA 法检测泪液中抗氧化剂和炎性细胞因子的质量浓度

患者分别在术前、术后第 1 个月和第 2 个月末于 9:00 左右在未使用任何滴眼液的情况下由同一位经验丰富的医师采集泪液。在受检眼结膜囊内滴入 50 μ l 无菌质量分数 0.9% NaCl 注射液,待泪液与其充分混合后,用毛细玻璃管收集泪液 60 μ l,在 -20 $^{\circ}$ C 下保存,采用 ELISA 法检测,用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度(A)值,通过标准曲线计算样品中白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、过氧化氢酶(catalase, CAT)和超氧化物歧化酶 2(superoxidizedismutase 2, SOD2)的质量浓度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。本研

究的数据资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。术前 2 个组患者人口基线特征中不同性别的人数分布差异比较采用 χ^2 检验。采用随机分组两水平协方差分析研究设计,试验组和对照组间受检眼 OSDI、BUT、SIt 值、角膜荧光素染色评分、印迹细胞学分级和杯状细胞密度的差异比较采用独立样本 t 检验。2 个组间受检眼在干预后不同时间点 IL-1 β 、TNF- α 、CAT 和 SOD2 质量浓度的总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$;各组不同时点多重比较采用 Bonferroni 检验,检验水准 $\alpha_{\text{矫正}}=0.05/3=0.017$ 。

2 结果

2.1 2 个组患者基线资料比较

术前 2 个组患者的年龄、性别、OSDI、BUT、SIt 值、角膜荧光素染色评分、杯状细胞密度、印迹细胞学分级比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。手术过程顺利,均无并发症发生。

2.2 2 个组患者术后不同时间点相关评价指标与基线差值的比较

术后 1 个月和 2 个月试验组受检眼 OSDI 较基线的下降幅度高于对照组,BUT、SIt 值较基线的增加幅度高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.017$)(表 2);试验组受检眼角膜荧光素染色评分、印迹细胞学分级较基线的下降幅度高于对照组,杯状细胞密度较基线的增加幅度高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.017$)(表 3)。

2.3 2 个组患者治疗前后泪液中炎症因子和抗氧化剂质量浓度的比较

术前 2 个组患者受检眼泪液中 IL-1 β 、TNF- α 、CAT 和 SOD2 质量浓度比较差异均无统计学意义(均 $P>0.017$)。术后 1 个月和 2 个月,试验组受检眼泪液中 IL-1 β 和 TNF- α 质量浓度均低于对照组,CAT 和 SOD2 质量浓度均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.017$)(表 4,5)。

表 1 2 个组患者基线资料比较

| 组别 | 眼数 (n) | 性别 ^a (男/女, n) | 年龄 ^b ($\bar{x} \pm s$, 岁) | OSDI ^b ($\bar{x} \pm s$) | BUT ^b ($\bar{x} \pm s$, s) | SIt ^b ($\bar{x} \pm s$, mm) | 角膜荧光素 染色评分 ^b ($\bar{x} \pm s$) | 杯状细胞密度 ^b ($\bar{x} \pm s$, /mm ²) | 印迹细胞学 分级 ^b ($\bar{x} \pm s$) |
|--------------|-----------|-----------------------------|---|--|--|---|--|---|--|
| 试验组 | 30 | 13/17 | 68.09 \pm 8.46 | 21.93 \pm 7.67 | 3.69 \pm 1.30 | 4.36 \pm 1.01 | 1.41 \pm 0.55 | 127.00 \pm 45.28 | 2.37 \pm 0.50 |
| 对照组 | 30 | 12/18 | 65.52 \pm 8.26 | 21.11 \pm 9.93 | 3.38 \pm 1.67 | 4.35 \pm 1.06 | 1.56 \pm 0.35 | 128.45 \pm 37.84 | 2.52 \pm 0.34 |
| t/χ^2 值 | | 0.069 | 1.191 | 0.358 | 0.803 | 0.022 | -1.237 | -0.135 | -1.297 |
| P 值 | | 0.793 | 0.238 | 0.722 | 0.425 | 0.983 | 0.221 | 0.893 | 0.200 |

注:OSDI:眼表疾病指数;BUT:泪膜破裂时间;SIt:基础泪液分泌试验(a: χ^2 检验;b:独立样本 t 检验)

表 2 2 个组受检眼术后不同时间点 OSDI、BUT、SIt 与基线差值的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点 OSDI 与基线差值 | | 不同时间点 BUT 与基线差值(s) | | 不同时间点 SIt 与基线差值(mm) | |
|-----|----|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 |
| 试验组 | 30 | -4.92 \pm 1.13 ^a | -7.07 \pm 0.99 ^a | 0.32 \pm 0.21 ^a | 0.84 \pm 0.23 ^a | 0.22 \pm 0.16 ^a | 0.99 \pm 0.30 ^a |
| 对照组 | 30 | -2.77 \pm 1.00 | -3.10 \pm 0.89 | 0.10 \pm 0.04 | 0.23 \pm 0.08 | 0.08 \pm 0.06 | 0.20 \pm 0.06 |

注:OSDI: $F_{\text{分组}}=13.058, P=0.001; F_{\text{时间}}=658.395, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=92.437, P<0.001$. BUT: $F_{\text{分组}}=21.652, P<0.001; F_{\text{时间}}=263.591, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=85.301, P<0.001$. SIt: $F_{\text{分组}}=70.962, P<0.001; F_{\text{时间}}=279.67, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=131.338, P<0.001$. 与各自时间点对对照组比较,^a $P<0.017$ (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验) OSDI:眼表疾病指数;BUT:泪膜破裂时间;SIt:基础泪液分泌试验

表 3 2 个组受检眼手术前后角膜荧光素染色评分、印迹细胞学分级、杯状细胞密度与基线差值的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点角膜荧光素 染色评分与基线差值 | | 不同时间点印迹细胞学 分级与基线差值 | | 不同时间点杯状细胞密度 与基线差值(/mm ²) | |
|-----|----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--------------------------------|
| | | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 |
| 试验组 | 30 | -0.37 \pm 0.18 ^a | -0.74 \pm 0.23 ^a | -0.13 \pm 0.06 ^a | -0.20 \pm 0.05 ^a | 29.08 \pm 10.67 ^a | 49.74 \pm 11.93 ^a |
| 对照组 | 30 | -0.24 \pm 0.15 | -0.29 \pm 0.15 | -0.07 \pm 0.02 | -0.08 \pm 0.02 | 18.06 \pm 4.98 | 22.65 \pm 12.59 |

注:角膜荧光素染色评分: $F_{\text{分组}}=8.027, P=0.006; F_{\text{时间}}=170.715, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=32.876, P<0.001$. 印迹细胞学分级: $F_{\text{分组}}=3.755, P=0.027; F_{\text{时间}}=218.126, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=31.636, P<0.001$. 杯状细胞密度: $F_{\text{分组}}=92.354, P<0.001; F_{\text{时间}}=280.951, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=38.611, P<0.001$. 与各自时间点对对照组比较,^a $P<0.017$ (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验)

表 4 2 个组受检眼治疗前后泪液中 IL-1 β 和 TNF- α 质量浓度的比较($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点 IL-1 β 质量浓度 | | | 不同时间点 TNF- α 质量浓度 | | |
|-----|----|-------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 |
| 试验组 | 30 | 12.38 \pm 1.88 | 5.95 \pm 1.98 ^a | 5.27 \pm 1.28 ^a | 14.32 \pm 2.58 | 9.03 \pm 1.82 ^a | 8.25 \pm 1.82 ^a |
| 对照组 | 30 | 11.52 \pm 2.71 | 9.43 \pm 2.19 | 9.06 \pm 1.48 | 13.93 \pm 2.10 | 11.30 \pm 2.25 | 11.10 \pm 2.12 |

注: IL-1 β : $F_{\text{分组}} = 18.731, P < 0.001$; $F_{\text{时间}} = 1040.351, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 255.698, P < 0.001$. TNF- α : $F_{\text{分组}} = 9.070, P = 0.004$; $F_{\text{时间}} = 1449.677, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 194.966, P < 0.001$. 与各自时间点对照组比较, ^a $P < 0.017$ (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验) IL: 白细胞介素; TNF: 肿瘤坏死因子

表 5 2 个组受检眼治疗前后泪液中 CAT 和 SOD2 质量浓度的比较($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点 CAT 质量浓度 | | | 不同时间点 SOD2 质量浓度 | | |
|-----|----|-----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| | | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 | 术前 | 术后 1 个月 | 术后 2 个月 |
| 试验组 | 30 | 0.99 \pm 0.19 | 1.44 \pm 0.19 ^a | 1.51 \pm 0.18 ^a | 1.23 \pm 0.20 | 2.75 \pm 0.33 ^a | 3.59 \pm 0.31 ^a |
| 对照组 | 30 | 0.95 \pm 0.20 | 1.15 \pm 0.21 | 1.26 \pm 0.19 | 1.19 \pm 0.19 | 1.37 \pm 0.21 | 1.44 \pm 0.22 |

注: CAT: $F_{\text{分组}} = 15.357, P < 0.001$; $F_{\text{时间}} = 2407.514, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 238.379, P < 0.001$. SOD2: $F_{\text{分组}} = 351.359, P < 0.001$; $F_{\text{时间}} = 6233.141, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 4143.722, P < 0.001$. 与各自时间点对照组比较, ^a $P < 0.017$ (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验) CAT: 过氧化氢酶; SOD: 超氧化物歧化酶

3 讨论

白内障手术后使用非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)或糖皮质激素类滴眼液,通过抑制环氧化酶和磷脂酶 A2 抑制前列腺素的释放^[14],进而控制不同程度的眼表面、前房、后房炎症^[8]。人工泪液中的防腐剂可限制细菌、霉菌、眼部感染和延长保质期^[15],但是,即使在非常低的剂量下,最常用的眼用防腐剂苯扎氯铵也会在角膜上皮细胞通过增加 IL-1、TNF- α 、C 反应蛋白等引起炎症反应^[16];其对眼表上皮和泪膜的损害已被证实^[17],主要表现为泪膜不稳定、眼表炎症、新生血管生成、角膜屏障功能破坏、角膜神经损伤等一系列眼表毒性反应^[18]。白内障手术后常发生干眼^[19];术后使用含防腐剂的滴眼液能引起眼表炎症和氧化损伤^[20]。白内障手术后使用无防腐剂的 NSAIDs、糖皮质激素类和润滑滴眼液可以减少眼表炎症和干眼症状^[21],而本研究针对白内障手术前已经存在干眼的患者,探讨应用无防腐剂滴眼液的治疗效果。

本研究结果提示,术后 1 个月和 2 个月试验组受检眼 OSDI、BUT、S I t、角膜荧光素染色评分、印迹细胞学分级、杯状细胞密度的改善优于对照组;而 IL-1 β 、TNF- α 水平均低于对照组, CAT、SOD2 水平均高于对照组。BUT、S I t、荧光素染色评分在对照组也有所提高,这是因为 0.1% 玻璃酸钠可以提高眼表面的稳定性和减轻防腐剂对眼表的毒性作用,但是,试验组 S I t

和荧光素染色分数改善更明显。而杯状细胞密度对眼表炎症反应较敏感,轻度的眼表炎症或泪膜不稳定就会引起杯状细胞密度下降^[17],接触防腐剂后结膜杯状细胞减少,不含防腐剂的滴眼液治疗可以相对增加患者结膜杯状细胞密度^[22]。本研究发现试验组受检眼泪液中炎性细胞因子水平低于对照组,而炎性细胞因子水平与干眼症状呈正相关^[23]。针对白内障手术前已经存在干眼的患者,与使用含防腐剂滴眼液相比,无防腐剂滴眼液应用者的泪液中,抗炎细胞因子更低,抗氧化物增加,提示无防腐剂滴眼液可以直接提高抗氧化物,降低炎症反应,从而改善眼表症状。试验组患者的不适感少于对照组,当停用含防腐剂的滴眼液而改用无防腐剂的滴眼液后,角膜、结膜及眼睑的不良反应明显减轻^[21]。开发对眼表低

毒或无毒的防腐剂,甚至不添加防腐剂是未来人工泪液的趋势^[17]。

综上所述,对白内障手术前已经存在干眼的患者,手术后应用不含防腐剂的 0.1% 玻璃酸钠和 0.1% 氟米龙滴眼液可以明显改善白内障伴干眼患者的干眼症状,并提示其具有抗炎、抗氧化作用。然而本研究中也存在一定的局限性,研究数据只是一个中心的随访病例,样本例数较少,研究对象和研究人员尚未采用双盲法,研究结果还有待大样本、多中心研究加以证实。

作者声明 本研究与所涉及药品的生产厂家及销售商无任何利益关系

参考文献

- [1] Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. Ocul Surf, 2007, 5(2): 75-92.
- [2] Oh T, Jung Y, Chang D, et al. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery [J]. Jpn J Ophthalmol, 2012, 56(2): 113-118. DOI: 10.1007/s10384-012-0117-8.
- [3] Han KE, Yoon SC, Ahn JM, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(6): 1144-1150. e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.02.036.
- [4] Sitompul R, Sancoyo GS, Hutauruk JA, et al. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification [J]. Cornea, 2008, 27 Suppl 1: S13-18. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31817429d8.
- [5] Moon H, Yoon JH, Hyun SH, et al. Short-term influence of aspirating speculum use on dry eye after cataract surgery: a prospective study [J]. Cornea, 2014, 33(4): 373-375. DOI: 10.1097/ICO.000000000000072.
- [6] 秦毅, 潘志强. 干眼的病因、发病机制与治疗进展 [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(9): 857-863. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0412-4081.2013.09.019.

- Qin Y, Pan ZQ. Recent advances in dry eye: etiology, pathogenesis and management [J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(9): 857-863. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.09.019.
- [7] Li C, Song Y, Luan S, et al. Research on the stability of a rabbit dry eye model induced by topical application of the preservative benzalkonium chloride [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(3): e33688 [2016-08-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033688>. DOI: 10.1371/journal.pone.0033688.
- [8] Pianini V, Passani A, Rossi GC, et al. Efficacy and safety of netilmycin/dexamethasone preservative-free and tobramycin/dexamethasone-preserved fixed combination in patients after cataract surgery [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(6): 617-621. DOI: 10.1089/jop.2010.0050.
- [9] Donnenfeld ED, Nichamin LD, Hardten DR, et al. Twice-daily, preservative-free ketorolac 0.45% for treatment of inflammation and pain after cataract surgery [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(3): 420-426. e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.003.
- [10] Sánchez MA, Arriola-Villalobos P, Torralbo-Jiménez P, et al. The effect of preservative-free HP-Guar on dry eye after phacoemulsification: a flow cytometric study [J]. Eye (Lond), 2010, 24(8): 1331-1337. DOI: 10.1038/eye.2010.24.
- [11] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年) [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
- [12] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index [J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(5): 615-621.
- [13] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests [J]. Cornea, 2003, 22(7): 640-650.
- [14] el-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, et al. A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethamine 0.5%, diclofenac sodium 0.1%, and prednisolone acetate 1% in reducing post-phacoemulsification flare and cells [J]. Ophthalmic Surg Lasers, 1998, 29(7): 539-544.
- [15] 陈祖基. 滴眼液中防腐剂的利弊及其使用对策 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 32(11): 1003-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.11.002.
Chen ZJ. Preservatives in eyedrops: the advantages, the disadvantages and the countermeasure of use [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 32(11): 1003-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.11.002.
- [16] Cha SH, Lee JS, Oum BS, et al. Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAC) *in vitro* [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2004, 32(2): 180-184. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00782.x.
- [17] 刘祖国, 杨文照. 加强干眼的临床研究 [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(10): 865-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.10.001.
Liu ZG, Yang WZ. Emphasizing the clinical investigation of dry eye [J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(10): 865-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.10.001.
- [18] 黄彩虹, 陈文生, 陈永雄, 等. 苯扎氯铵的眼表毒性研究现状 [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(4): 303-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.04.017.
Huang CH, Chen WS, Chen YX, et al. Toxicity research status of benzalkonium chloride on ocular surface [J]. Chin J Ophthalmol, 2014, 50(4): 303-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.04.017.
- [19] Kasetsuwan N, Satitpitakul V, Changul T, et al. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(11): e78657 [2016-09-11]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0078657>. DOI: 10.1371/journal.pone.0078657.
- [20] Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(3): 642-652.
- [21] 林文中, 何伟, 黎华, 等. 抗青光眼滴眼液中防腐剂对眼部影响 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(6): 664-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.06.004.
- [22] Mastropasqua L, Agnifili L, Fasanella V, et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an *in vivo* confocal microscopy and impression cytology study [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(5): e397-405 [2016-10-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12131/full>. DOI: 10.1111/aos.12131.
- [23] Na KS, Mok JW, Kim JY, et al. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5443-5450. DOI: 10.1167/iovs.11-9417.

(收稿日期: 2016-10-10)

(本文编辑: 尹卫靖 张荻)

读者·作者·编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和利用指南。

(本刊编辑部)