

## · 标准与规范探讨 ·

# 中国药源性角膜病变诊断和治疗专家共识(2023 年)

中华医学会眼科学分会角膜病学组

通信作者:史伟云,山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院(山东省眼科医院) 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地 山东第一医科大学眼科学院,济南 250021,Email:wyshe@sdfmu.edu.cn

**【摘要】** 药源性角膜病变主要是指药物尤其眼用药物制剂中药物本身及所含防腐剂的毒性,直接或间接导致角膜组织发生病理改变的疾病。由于其临床表现多样,缺乏特异性诊断标准,易造成误诊误治。中华医学会眼科学分会角膜病学组汇集相关领域专家,对药源性角膜病变诊治的关键技术进行梳理,形成共识性意见,以指导临床正确开展药源性角膜病变的防治工作。

**【关键词】** 角膜疾病; 药物相关性副作用和不良反应; 眼药水; 防腐剂, 药物; 诊疗准则(主题)

**基金项目:** 国家自然科学基金(82271052、U20A20386); 山东省重点研发计划(2022CXGC010505); 山东省泰山学者青年专家计划(tsqn201909188)

## Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of drug-induced keratopathy (2023)

Cornea Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association

Corresponding author: Shi Weiyun, Eye Institute of Shandong First Medical University, Eye Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Eye Hospital), State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, School of Ophthalmology, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China, Email: wyshe@sdfmu.edu.cn

**【 Abstract 】** Drug-induced keratopathy occurs when the use of certain drugs, particularly ophthalmic preparations, causes pathological changes in the cornea. These changes can be related to the toxic effects of the drugs themselves or drug preservatives. The disease is characterized by a range of clinical features and lacks specific diagnostic criteria, which can lead to misdiagnosis and inappropriate treatment. In order to address these challenges, the Cornea Group of the Ophthalmology Branch of the Chinese Medical Association has brought together leading experts in the field to review key techniques for the diagnosis and treatment of drug-induced keratopathy. As a result, they have developed this consensus to guide the prevention and treatment of this condition.

**【 Key words 】** Corneal diseases; Drug-related side effects and adverse reactions; Ophthalmic solutions; Preservatives, pharmaceutical; Practice guidelines as topic

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82271052, U20A20386); Shandong Provincial Key Research and Development Program (2022CXGC010505); Young Taishan Scholars (tsqn201909188)

由于药源性角膜病变临床表现多样,且患者原发病情各异,故缺乏特异性诊断标准,常常导致误

诊误治,病变迁延不愈,临床眼科医师应给予高度重视。中华医学会眼科学分会角膜病学组组织全

DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220829-00418

收稿日期 2022-08-29 本文编辑 黄翊彬

引用本文:中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国药源性角膜病变诊断和治疗专家共识(2023 年)[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(4): 250-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220829-00418.



国眼科药物、角膜和眼表疾病方面的专家,对药源性角膜病变诊治关键技术进行梳理,形成共识性意见,以期提醒临床眼科医师在药物治疗眼部疾病时,不应仅关注药物疗效,还应全面了解药物特性,尤其药物的毒性和不良反应以及患者角膜和眼表的整体情况,关注药源性角膜病变的预防、诊断和治疗,避免或减轻药源性角膜病变损伤。

### 一、定义

药源性角膜病变是指眼用药物制剂中药物本身及所含防腐剂的毒性,直接或间接导致角膜发生的病理改变。多见于眼部原发病诊断不明确时长期、频繁、联合使用眼用药物制剂,或者发生于眼部原发病治疗过程中和眼部手术后。常表现为眼部原发病未控制或加重,在提高眼用药物制剂的用药剂量和频次后,角膜病情加速恶化。易发生于药源性角膜病变高危人群<sup>[1-4]</sup>。

### 二、常见造成药源性角膜病变的眼用药物制剂

各种眼用药物制剂(滴眼液、凝胶、眼膏)给药后的必然途径是结膜和角膜,这也是眼用药物制剂毒性损伤的主要部位。眼用药物制剂中常见具有毒性的药物包括抗菌药物、抗病毒药物、表面麻醉药物、非甾体抗炎药物(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID)、抗青光眼药物以及防腐剂等<sup>[1-4]</sup>。

1. 抗菌类眼用药物制剂:氨基糖苷类药物对角膜、结膜上皮损伤最为明显,其毒性强度由强至弱依次为庆大霉素、新霉素、妥布霉素,与药物非选择性抑制上皮细胞蛋白合成有关,大剂量和长时间应用氨基糖苷类药物还可抑制角膜上皮修复。氟喹诺酮类药物是目前临床应用广泛的抗菌素类眼用药物制剂成分,常规治疗剂量对角膜上皮损伤小,但高浓度和高频次使用会增加药物毒性损伤的发生率,延迟角膜损伤修复,其作用机制可能与干扰线粒体 DNA 合成、诱导角膜细胞凋亡有关<sup>[5-6]</sup>。

2. 抗真菌类眼用药物制剂:两性霉素 B 治疗真菌性角膜炎的疗程较长,在真菌感染得到控制的同时,两性霉素 B 可对角膜造成毒性损伤。临床很难鉴别真菌感染是否得到控制,是否发生了药源性角膜病变<sup>[7]</sup>。

3. 抗病毒类眼用药物制剂:常用的阿昔洛韦和更昔洛韦均是选择性抗病毒药物,具有明显抑制角膜上皮细胞 DNA 合成的作用<sup>[5, 8]</sup>,误用于治疗非病毒性角膜病变时,势必加重原发病病情,也是导致药源性角膜病变最常见眼用药物制剂。

4. 眼表麻醉剂:包括丁氧普鲁卡因、丙美卡因、丁卡因和可卡因。眼表点用麻醉剂后,角膜知觉消失、瞬目次数减少和反射性泪液分泌抑制可导致干眼;角膜上皮细胞的呼吸及糖代谢、迁移、黏附被抑制,角膜愈合延迟,停药后可持续数天乃至数周。眼表麻醉剂对角膜的毒性损伤与麻醉药物种类、浓度及使用频次有关<sup>[8-9]</sup>,丁卡因对上皮细胞的毒性作用是丙美卡因的 4 倍<sup>[10]</sup>。

5. 眼用药物制剂中的防腐剂:苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAC)是目前眼用药物制剂中常用的防腐剂。BAC 造成眼部毒性损伤较为迅速,短时间多次使用即可引起角膜病变,毒性损伤途径:(1)破坏角膜上皮微绒毛,从而降低泪膜稳定性;(2)破坏泪膜脂质层,使泪液蒸发加速;(3)降低结膜杯状细胞密度,间接破坏泪膜稳定性;(4)抑制角膜上皮细胞的增殖和活力,延迟损伤修复,或发生角膜上皮鳞状化生<sup>[9, 11]</sup>;(5)BAC 为接触性变应原,可导致迟发性超敏及过敏反应<sup>[12]</sup>,长期使用 BAC 可引起角膜基质神经毒性损伤<sup>[13]</sup>。慢性眼病需要长期使用眼用药物制剂进行治疗,其中的防腐剂对角膜的毒性损伤应引起关注<sup>[14-16]</sup>。

6. NSAID 类眼用药物制剂:目前临床常用的 NSAID 包括双氯芬酸钠、普拉洛芬、溴芬酸钠等,治疗作用来自其对环氧合酶 2 的抑制,而毒性作用来自其对环氧合酶 1 的抑制<sup>[17]</sup>。NSAID 可造成各种基质金属蛋白酶在角膜组织中表达升高,破坏角膜上皮细胞及基底膜,从而导致角膜融解<sup>[1, 3, 17-18]</sup>。此外,双氯芬酸钠可明显降低角膜知觉<sup>[17]</sup>。

7. 抗青光眼类眼用药物制剂:眼部长长期使用抗青光眼类药物可导致泪液分泌水平下降,结膜杯状细胞减少,巨噬细胞、淋巴细胞增多,从而影响角膜上皮正常功能<sup>[1, 5, 7, 9, 11]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂可导致角膜知觉减退,反射性泪液分泌减少<sup>[3-4, 11]</sup>。局部使用前列腺素衍生物药物,可能增加单纯疱疹病毒角膜炎的复发风险<sup>[6-7, 11]</sup>。2% 毛果芸香碱可使角膜上皮细胞微绒毛减少,细胞膜皱缩<sup>[9]</sup>。

8. 眼用抗增殖药物和外科消毒剂:使用具有抗增殖作用的 5 氟尿嘧啶和丝裂霉素 C 后,易发生浅表性角膜炎和结膜炎<sup>[19]</sup>,在翼状胬肉切除手术和抗青光眼手术中可导致手术切口愈合不良或巩膜变薄,甚至可能导致角膜或巩膜融解和穿孔<sup>[20-21]</sup>。聚维酮碘目前广泛应用于内眼手术前冲洗结膜囊,以预防术后发生感染性眼内炎。已证实聚维酮碘可对角膜上皮造成毒性损伤,随着药物浓度和使用时间

间延长,其对角膜上皮的毒性作用增强<sup>[22-23]</sup>。

此外,值得注意的是,抗细菌药物、糖皮质激素、抗真菌药物和抗病毒药物等使用说明书中未提及可结膜下注射。结膜下注射可能引起药源性角膜病变<sup>[4, 7]</sup>。

### 三、高危人群

1. 白内障摘除手术后:大部分患者年龄较大,术前检查和术中均需要点用3~5次眼表麻醉剂,围手术期需要频繁点用抗生素类、糖皮质激素和NSAID类等眼用药物制剂,多种药物及其中防腐剂累加的毒性作用,导致术后药源性角膜病变的发生率较高<sup>[1, 8, 17]</sup>;尤其糖尿病性白内障患者,更易发生药源性角膜病变<sup>[8]</sup>。

2. 抗青光眼手术后:患者术前长期眼部点用抗青光眼类药物,术中和术后使用丝裂霉素、5-氟尿嘧啶(结膜下注射)等抗增殖药物,术后常规眼部点用NSAID类眼用药物制剂等,多种因素导致药源性角膜病变的发生率高<sup>[7-8]</sup>。

3. 玻璃体视网膜手术后:手术时间相对较长,术中眼表长时间被灌注液冲刷,顶压操作挤压角膜变形,易造成角膜上皮机械损伤,导致术后对抗生素类、NSAID类等眼用药物制剂的毒性作用耐受力降低,易出现药源性角膜病变<sup>[24]</sup>。

4. 糖尿病:患者反应性瞬目减少,反射性泪液分泌水平降低,易患干眼<sup>[8]</sup>;糖尿病可导致角膜病变,包括角膜上皮愈合延迟、角膜上皮复发性糜烂、角膜神经病变等<sup>[25]</sup>。其中,糖尿病角膜神经病变可导致上皮下神经纤维密度减小,影响角膜上皮的修复功能<sup>[26-27]</sup>。

5. 干眼:泪液分泌减少型和睑板腺功能障碍引起的蒸发过强型中度及重度干眼患者的角膜上皮易发生缺损,泪膜和角膜上皮细胞处于异常状态,对眼用药物制剂的毒性作用耐受力低<sup>[8]</sup>;患者因泪液少无法稀释眼部药物,延长了药物和防腐剂在眼表的停留时间,易造成角膜损伤<sup>[8, 28]</sup>。

### 四、角膜病变程度及其特点

1. 轻度:角膜上皮弥漫性细点状粗糙、糜烂、水肿;荧光素染色可见弥漫性点状着色,不向基质层渗透;角膜相干光层析成像术(optical coherence tomography, OCT)检查显示病变仅限于角膜表层上皮(图1中A)。

2. 中度:角膜上皮缺损;荧光素染色呈假树枝状,向基质层渗透;角膜OCT检查显示病变达到角膜上皮基底膜或全层上皮(图1中B)。

3. 重度:角膜全层上皮缺损,并累及角膜前弹力层或浅基质层,出现角膜溃疡;角膜荧光素染色,缺损区染色鲜明,向基质层渗透,有典型的地图状溃疡特征;角膜OCT检查在显示角膜上皮全层缺失的同时,可测量角膜溃疡的面积和深度(图1中C)。

### 五、诊断

1. 病史:病史采集十分重要。主要内容:(1)眼部手术史,是否为高危人群;(2)眼部用药史和情况,包括药物类别、种数及用药持续时间等,有无频次过多、疗程较长、用药剂量过大、未按说明书行球结膜下注射等不规范用药情况<sup>[4, 8]</sup>。

2. 临床表现:在药物治疗眼部原发病、眼部手术后用药的过程中,尤其大量联合使用眼用药物制剂后,出现与原发病转归不符的角膜病变或原有角膜病变恶化,需要考虑药源性角膜病变<sup>[9, 29]</sup>。

药源性角膜病变的临床表现多样,多数患者早期出现角膜上皮点状或片状缺损,部分患者与病毒性角膜上皮炎表现相似,为单个或多个假树枝状角膜上皮病变,角膜病变部位主要以中央及下方为主。荧光素染色有助于观察角膜上皮病变的特点。部分患者可伴有角膜基质层水肿,后弹力层皱褶,严重者可出现持续不愈的角膜溃疡,甚至伴有前房积脓。随眼部用药时间延长,角膜的毒性损伤不断加重,临床体征更加不典型,故药源性角膜病变须与其他类型角膜病变进行鉴别诊断<sup>[8-9]</sup>。

3. 辅助检查:首先进行病原学和角膜活体共聚

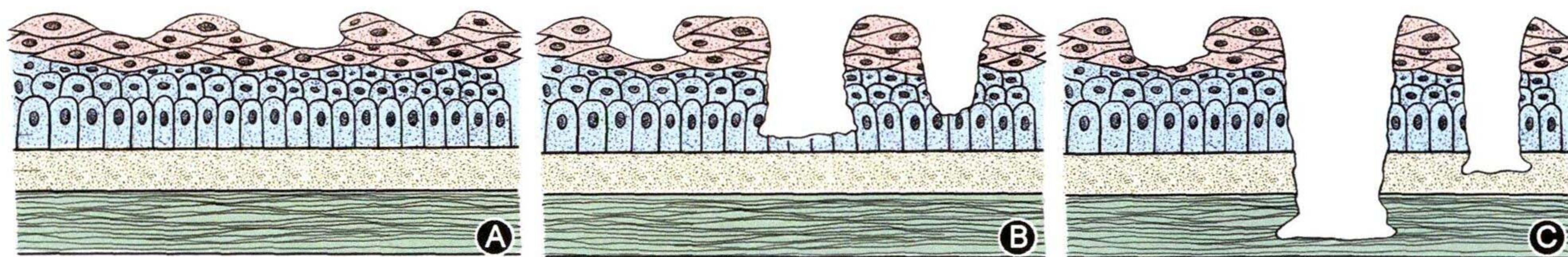


图1 不同程度药源性角膜病变累及角膜结构示意(粉色和蓝色示角膜上皮层,绿色示角膜基质层,中间为角膜前弹力层) A、B、C分别示轻、中、重度

焦显微镜检查,排除细菌、病毒、真菌和棘阿米巴感染<sup>[8, 30]</sup>;泪液检查;角膜神经和知觉检查,以排除角膜神经营养障碍性角膜病变;角膜 OCT 检查,可判断和记录角膜病变的深度和面积<sup>[31]</sup>。

4. 诊断依据:应同时符合以下 3 点:(1)病史:具有眼部用药史,尤其多频次或长期用药史;(2)眼部原发病以外的角膜上皮或基质病变;(3)排除其他原因导致的角膜病变。

## 六、预防

重视药源性角膜病变的高危人群,在其眼部原发病的治疗过程中或围手术期中,须关注眼用药物制剂的选择和应用。重视年龄和个体差异与眼用药物制剂毒性损伤的关系,采用个体化治疗方案。在眼部原发病诊断不明时,避免盲目使用多种眼用药物制剂,尽量减少用药频次和持续时间。

## 七、治疗

可参考《我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识(2016 年)》<sup>[32]</sup>。

1. 治疗时间预估:角膜和结膜的药物毒性损伤恢复较慢,通常停药后 2~6 周症状和体征得到改善,因此须与患者进行充分沟通,使其配合治疗。药源性角膜病变愈合时间轻度者 3 d 至不超过 7 d,中度者 7~14 d,重度者超过 14 d。

2. 治疗原则:尽量停用对角膜可造成毒性损伤的眼用药物制剂,尽量选用不含防腐剂的眼用药物制剂。根据药源性角膜病变程度个体化给予润滑眼表、促进角膜损伤修复的药物。酌情使用抗炎药物。治疗药源性角膜病变高危相关疾病,如干眼、睑板腺功能障碍、糖尿病等。

3. 药物治疗:根据角膜病变程度选择不同治疗方案。

轻度:不含防腐剂的人工泪液 3 或 4 次/d,低浓度糖皮质激素滴眼液 2~4 次/d,促上皮细胞生长因子眼用凝胶每天睡前使用。

中度:小牛血去蛋白提取物或联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶 3 或 4 次/d;治疗 3 d 症状和体征不改善者,可改用自体血清点眼,每 2 h 1 次。若角膜上皮缺损面积较大,可联合使用角膜绷带镜。眼表炎性反应得到控制和角膜上皮愈合后,治疗药物可逐渐减量至停药。

重度:按照中度角膜病变治疗方案治疗 3 d,症状和体征无改善且加重者,应考虑手术治疗。

4. 手术治疗:药物治疗效果不好的重度者,可选择羊膜覆盖、结膜瓣遮盖,以促进角膜上皮愈合。

对于已发生严重角膜溃疡者,可酌情行角膜移植手术。

5. 合并症治疗:合并睑板腺阻塞者可行睑板腺按摩及热敷。合并干眼者可行临时泪小点栓塞。对于合并重度干眼、神经麻痹、角膜暴露者,必要时可选择行临时性或永久性睑裂缝合术。合并角膜神经营养障碍者,可联合神经生长因子治疗。

综上所述,在应用多种眼用药物制剂治疗眼部原发病过程中,角膜出现新的病变,除进一步排除感染性角膜病变,应考虑发生了药源性角膜病变。掌握完整病史,及时判断是否为高危患者,并结合临床特征,有助于早期诊断药源性角膜病变。对于眼部原发病,应全面正确诊断并采用个体化治疗方案;须充分了解各种眼用药物制剂的毒性作用,避免盲目多种药物联合应用,并合理减少用药频次和持续时间;及时正确诊治眼部原发病对减少药源性角膜病变的发生非常重要。

## 形成共识意见的专家组成员:

- |                    |                                             |
|--------------------|---------------------------------------------|
| 谢立信                | 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属青岛眼科医院(角膜病学组前任组长) |
| 史伟云                | 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院(角膜病学组组长,执笔)  |
| 刘祖国                | 厦门大学附属翔安医院眼科 厦门大学眼科研究所(角膜病学组副组长)            |
| 徐建江                | 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(角膜病学组副组长)                   |
| 李莹                 | 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科(角膜病学组副组长)          |
| 潘志强                | 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(角膜病学组副组长)            |
| 王丽娅                | 河南省眼科研究所(角膜病学组前任副组长)                        |
| 孙旭光                | 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所(角膜病学组前任副组长) |
| (以下角膜病学组委员按姓氏拼音排序) |                                             |
| 陈蔚                 | 温州医科大学附属眼视光医院(前任委员)                         |
| 陈百华                | 中南大学湘雅二医院眼科                                 |
| 邓应平                | 四川大学华西医院眼科                                  |
| 杜之渝                | 重庆医科大学附属第二医院眼科                              |
| 傅瑶                 | 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科                         |
| 傅少颖                | 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院(前任委员)                     |
| 高华                 | 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院              |
| 高明宏                | 解放军北部战区总医院眼科                                |
| 高晓唯                | 解放军新疆军区总医院眼科医院                              |

赫天耕 天津医科大学总医院眼科  
 洪 晶 北京大学第三医院眼科(前任委员)  
 黄 挺 中山大学中山眼科中心  
 黄一飞 解放军总医院眼科医学部(前任委员)  
 贾 卉 吉林大学第一医院眼科  
 晋秀明 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心  
 李 炜 厦门大学附属厦门眼科中心(现在厦门大学附属翔安医院眼科 厦门大学眼科研究所,前任委员)  
 李贵刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科  
 李海丽 北京大学第一医院眼科(前任委员)  
 李明武 北京大学国际医院眼科  
 梁庆丰 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所  
 刘 莲 陆军特色医学中心(大坪医院)眼科  
 马 林 天津市眼科医院  
 王 华 中南大学湘雅医院眼科  
 王 骞 厦门大学附属厦门眼科中心  
 王 雁 天津市眼科医院(前任委员)  
 王丽强 解放军总医院眼科医学部  
 王林农 南京市第一医院眼科  
 王勤美 温州医科大学附属眼视光医院  
 王智崇 中山大学中山眼科中心(前任委员)  
 吴 洁 西安市第一医院眼科  
 谢汉平 陆军军医大学西南医院眼科(前任委员)  
 晏晓明 北京大学第一医院眼科  
 杨燕宁 武汉大学人民医院眼科  
 杨于力 陆军军医大学西南医院眼科  
 袁 进 中山大学中山眼科中心海南省眼科医院  
 张 弘 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院  
 张 慧 昆明医科大学第一附属医院眼科  
 张立军 大连市第三人民医院眼科  
 张明昌 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科  
 赵 敏 重庆眼视光眼科医院  
 赵少贞 天津医科大学眼科医院(前任委员)  
 周跃华 成都中医大银海眼科医院  
 祝 磊 河南省立眼科医院  
 (参与讨论的其他专家)  
 王 婷 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院(整理资料)  
 陈小鸟 解放军总医院眼科医学部(整理资料)

声明 本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

## 参 考 文 献

- [1] Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2001, 99: 205-210.
- [2] Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications[J]. Cornea, 2006, 25(10): 1133-1138. DOI: 10. 1097/01. ico. 0000240084. 27663. fd.
- [3] Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, et al. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery[J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(8): 1129-1132.
- [4] 孙旭光. 重视药物源性角膜病变[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(2): 97-99. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2009. 02. 001.
- [5] Scuderi AC, Paladino GM, Marino C, et al. In vitro toxicity of netilmicin and ofloxacin on corneal epithelial cells[J]. Cornea, 2003, 22(5): 468-472. DOI: 10. 1097/00003226-200307000-00014.
- [6] Mallari PL, McCarty DJ, Daniell M, et al. Increased incidence of corneal perforation after topical fluoroquinolone treatment for microbial keratitis[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 131(1): 131-133. DOI: 10. 1016/s0002-9394(00)00642-5.
- [7] 史伟云, 王婷. 药物源性角膜病变诊断和治疗中的几个问题[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(2): 105-109. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 02. 001.
- [8] 刘艳红, 王婷, 史伟云, 等. 药物源性角膜病变临床特征和治疗回顾分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(3): 246-250. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 03. 013.
- [9] 晏晓明. 关注滴眼剂的眼表毒性[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(5): 387-389. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2005. 05. 002.
- [10] Grant RL. Primary cultures of rabbit corneal epithelial cells as an experimental model to evaluate ocular toxicity and explore modes of action of toxic injury[J]. Toxicol In Vitro, 2020, 64: 104634. DOI: 10. 1016/j. tiv. 2019. 104634.
- [11] 贺翔鸽. 重视长期局部应用抗青光眼药物对眼表组织的损伤[J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(2): 101-104. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2011. 02. 002.
- [12] Liang H, Baudouin C, Labbe A, et al. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preservative in rabbit acute toxicity study[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33913. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0033913.
- [13] Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 1792-1802. DOI: 10. 1167/iops. 11-8775.
- [14] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication[J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(4): 418-423. DOI: 10. 1136/bjo. 86. 4. 418.
- [15] Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(4): 725-735. e1. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2008. 10. 019.
- [16] Dutescu RM, Panfil C, Schrage N. Comparison of the effects of various lubricant eye drops on the in vitro rabbit corneal healing and toxicity[J]. Exp Toxicol Pathol, 2017, 69(3): 123-129. DOI: 10. 1016/j. etp. 2016. 12. 002.

[17] O' Brien TP, Li QJ, et al. The role of matrix metalloproteinases in ulcerative keratolysis associated with perioperative diclofenac use[J]. Ophthalmology, 2001, 108(4): 656-659. DOI: 10. 1016/s0161-6420(00) 00590-x.

[18] Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Ophthalmology, 2001, 108(5): 936-944. DOI: 10. 1016/s0161-6420(00)00538-8.

[19] Wolters J, van Mechelen R, Al Majidi R, et al. History, presence, and future of mitomycin C in glaucoma filtration surgery[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2021, 32(2): 148-159. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000729.

[20] Menghini M, Watson SL, Bosch MM. Corneal melting two weeks after pterygium excision with topical mitomycin C: successfully treated with lamellar keratoplasty and amnion membrane transplantation[J]. Case Rep Ophthalmol, 2012, 3(1): 24-29. DOI: 10. 1159/000336452.

[21] 史伟云, 王富华. 翼状胬肉手术中慎用丝裂霉素C[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(10): 869-872. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 10. 002.

[22] Yanai R, Yamada N, Ueda K, et al. Evaluation of povidone-iodine as a disinfectant solution for contact lenses: antimicrobial activity and cytotoxicity for corneal epithelial cells[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2006, 29(2): 85-91. DOI: 10. 1016/j. clae. 2006. 02. 006.

[23] Shimada H, Arai S, Nakashizuka H, et al. Reduction of anterior chamber contamination rate after cataract surgery by intraoperative surface irrigation with 0.25% povidone-iodine[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(1): 11-17. e1. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2010. 07. 002.

[24] 孙昱昭, 谷峰, 孙鹏, 等. 玻璃体切割术后持续性角膜上皮缺损的诊治探讨[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(6): 1035-1037. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 06. 031.

[25] Yu FX, Lee P, Yang L, et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas[J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 89: 101039. DOI: 10. 1016/j. preteyerres. 2021. 101039.

[26] He J, Bazan HE. Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas[J]. Ophthalmology, 2012, 119(5): 956-964. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 10. 036.

[27] 朱姝, 贾卉. 糖尿病角膜上皮和泪膜改变的研究进展[J]. 眼科新进展, 2007, 27(4): 318-320. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-5141. 2007. 04. 025.

[28] Hussain M, Shtein RM, Sugar A, et al. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease[J]. Cornea, 2014, 33(12): 1245-1251. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000271.

[29] Binotti WW, Bayraktutar B, Ozmen MC, et al. A review of imaging biomarkers of the ocular surface[J]. Eye Contact Lens, 2020, 46 Suppl 2: S84-S105. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000684.

[30] Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy[J]. Muscle Nerve, 2015, 52(3): 363-370. DOI: 10. 1002/mus. 24553.

[31] Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2004, 15(6): 541-548. DOI: 10. 1097/01. icu. 0000143688. 45232. 15.

[32] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识(2016年)[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(9): 644-648. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 09. 002.

·读者·作者·编者·

## 关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学会系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1.“稿件远程管理系统”网址。

中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“在线服务与互动”、中华医学会杂志社网站(<http://www.cmaph.org>)首页的“期刊在线投/审稿”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取。

登录中华医学网(<http://www.medline.org.cn>)或中华医学期刊网(<http://medjournals.cn>)可查阅系列杂志名称、官方网站、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付。

中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。作者在投稿时支付稿件处理费;版面费在稿件通过专家审稿并决定刊用后收取。

欢迎投稿,并与编辑部联系。

特此声明。

中华医学会杂志社