

1g/L 溴芬酸钠滴眼液对高度近视散光眼患者行 SBK 术后疗效分析

蒋勤花, 于妍婷

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 南京爱尔眼科医院屈光中心

作者简介: 蒋勤花, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 角膜屈光手术、斜弱视。

通讯作者: 蒋勤花. suos1315133@163.com

收稿日期: 2017-04-25 修回日期: 2017-10-12

Clinical analysis of 1g/L bromfenac sodium eye drops in patients with high myopia astigmatism after sub-Bowman keratomileusis

Qin-Hua Jiang, Yan-Ping Yu

Refractive Center, Nanjing Aier Eye Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qin-Hua Jiang. Refractive Center, Nanjing Aier Eye Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. suos1315133@163.com

Received: 2017-04-25 Accepted: 2017-10-12

Abstract

• AIM: To investigate the curative effect of 1g/L bromfenac sodium eye drops on high myopia astigmatism in patients after sub-Bowman keratomileusis.

• METHODS: Totally 48 cases (96 eyes) of High myopic astigmatism ($-6.00D < \text{equivalent sphere} < -11.00D$) from our hospital were selected and randomly divided into 2 groups, 24 cases (48 eyes) each. The control group was treated with fluorometholone eye drops, the experimental group was treated with 1g/L bromfenac sodium eye drops, and 2 groups were treated for 2wk. Uncorrected visual acuity, intraocular pressure and corneal topography (K1, K2, the degree of astigmatism) were recorded, at the same time visual symptoms and signs score, corneal haze and DLK were compared at preoperative and postoperative 1d, 1wk, 1 and 3mo.

• RESULTS: At different time points, uncorrected visual acuity, intraocular pressure, K1 value, K2 value, the degree of astigmatism of the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with preoperative, distance visual acuity increased at postoperative 1d, 1wk, 1 and 3mo; at postoperative 1 and 3mo intraocular pressure decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the patients in the experimental group had better uncorrected visual acuity at postoperative 3mo and lower intraocular pressure at postoperative 1 and 3mo ($P < 0.05$). Compared with preoperative, K1, K2 value of two groups

decreased at postoperative 1 and 3mo, the degree of astigmatism increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in K1, K2 and astigmatism between the two groups at postoperative 1 and 3mo ($P > 0.05$). The symptoms and signs of the two groups were similar, and there was no haze phenomenon after operation. The DLK evaluation of the experimental group was better than that of the control group ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: The 1g/L bromfenac sodium eye drops and fluorometholone eye drops have similar efficacy in the treatment of SBK after operation, but it can effectively reduce the risk of DLK and intraocular pressure, avoid the adverse reactions caused by glucocorticoid, and is an effective treatment plan.

• KEYWORDS: 1g/L bromfenac sodium eye drops; high myopia with astigmatism; Bowman's membrane; excimer laser *in situ* keratomileusis; curative effect

Citation: Jiang QH, Yu YP. Clinical analysis of 1g/L bromfenac sodium eye drops in patients with high myopia astigmatism after sub-Bowman keratomileusis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (11): 2116-2119

摘要

目的: 探讨 1g/L 溴芬酸钠滴眼液对高度近视散光眼患者行前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术 (sub bowman keratomileusis, SBK) 后的疗效。

方法: 选取 2012-06/2015-08 期间在我院行 SBK 术的高度近视散光眼 ($-6.00D \leq \text{等效球镜} < -11.00D$) 患者 48 例 96 眼, 随机分为对照组和试验组, 对照组 24 例 48 眼, 试验组 24 例 48 眼; 对照组术后采用氟米龙滴眼液治疗, 试验组术后采用 1g/L 溴芬酸钠滴眼液治疗, 两组均持续治疗 2wk。于术前, 术后 1d, 1wk, 1, 3mo 分别对患者进行裸眼远视力、眼内压及角膜地形图 (K1、K2、散光度数) 检查, 同时记录视觉症状与体征评分、角膜上皮雾状混浊 (haze) 和弥漫性层间角膜炎 (diffuse lamellar keratitis, DLK) 发生情况。

结果: 两组患者术后不同时间点裸眼远视力、眼内压差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与术前比, 两组患者术后 1d, 1wk, 1, 3mo 时裸眼远视力均改善, 术后 1, 3mo 眼内压均降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比, 试验组患者术后 3mo 时裸眼远视力改善明显, 术后 1, 3mo 时眼内压较低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与术前比, 两组患者术后 1, 3mo 时 K1 值、K2 值均降低, 散光度数升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组间术后 1, 3mo 时 K1 值、K2 值、散光度数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者眼部症状相似, 术后均未出现 haze 现

象, 试验组患者术后 DLK 评定状况优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 1g/L 溴芬酸钠滴眼液与氟米龙滴眼液对 SBK 术后的疗效类似, 但其可有效降低 DLK 和眼压升高的风险, 避免激素所致不良反应, 是一种有效的治疗方案。

关键词: 1g/L 溴芬酸钠滴眼液; 高度近视散光眼; 前弹力层; 准分子激光原位角膜磨镶术; 疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.30

引用: 蒋勤花, 于妍娉. 1g/L 溴芬酸钠滴眼液对高度近视散光眼患者行 SBK 术后疗效分析. 国际眼科杂志 2017; 17(11): 2116-2119

0 引言

屈光手术是近年来眼科领域发展最快的技术之一^[1]。自 20 世纪 90 年代以来, 准分子激光原位角膜磨镶术成为治疗高度近视散光眼的首选方式, 前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术 (sub-Bowman keratomileusis, SBK) 操作较为精细, 对角膜的损伤程度小, 但手术损伤仍不可避免^[2-3]。临床上多应用糖皮质激素减轻术后炎症反应, 促进伤口愈合, 但长期应用激素可能引起眼压升高, 如激素性高血压, 具有一定的局限性^[4]。溴芬酸钠水合物滴眼液为新一代非甾体药物, 1g/L 浓度时抗炎作用更强, 安全性更高^[5]。目前临床上关于 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液用于 SBK 术后的研究较少。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-06/2015-08 于我院就诊的高度近视散光眼 ($-6.00D \leq$ 等效球镜 $< -11.00D$) 患者 48 例 96 眼, 其中男 27 例, 女 21 例; 年龄 19 ~ 41 (平均 28.87 ± 5.18) 岁; 病程 2 ~ 7a。随机分为对照组 (24 例 48 眼) 和试验组 (24 例 48 眼), 其中对照组于 SBK 术后使用 1g/L 氟米龙滴眼液; 试验组于 SBK 术后使用 1g/L 溴芬酸钠滴眼液。两组患者性别比例、年龄、病程等基本资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会审查批准, 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1) 年龄 > 18 岁; (2) 球镜度数 $-6.00 \sim -10.00D$, 散光度数 $\leq -4.00D$, 角膜厚度 $\geq 500 \mu m$, 患者术前最佳矫正视力 ≥ 0.8 ^[6]; (3) 无 SBK 手术禁忌。

1.1.2 排除标准 (1) 合并心、肝、肾等功能不全或全身结缔组织和自身免疫性疾病; (2) 合并眼外伤、急性感染或者既往手术史, 存在眼睑缺损、变形等, 严重青光眼、白内障、角膜、结膜感染等其它眼部疾病; (3) 正在服用非甾体抗炎药或糖皮质激素药物; (4) 妊娠、哺乳期妇女; (5) 癫痫、精神障碍等不能配合术后用药及随访; (6) 正在参与其它研究过程或曾接受过其它控制近视发展的实验; (7) 基础资料不全, 疗效判定不明确者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者均行 SBK 术, 手术均由同一位医师完成。采用 10g/L 爱尔卡因行表面麻醉, 将术前测量的数据 (角膜厚度、屈光度等) 录入到个体化切削软件系统, 并输出角膜厚度、角膜瓣直径的预计切削值。放置开睑器, 并于角膜中央置入负压吸引环, 采用微型角膜板层刀行角膜制瓣, 操作完成后循原位退回, 将负压吸引环撤除。对制作好的角膜瓣进行翻转掀开, 根据软件分析系

统输出的相关角膜切削数据展开角膜基质层的激光切削, 而后于角膜干燥状况下, 复位角膜瓣并加以扫平, 将开睑器取出, 并确认角膜瓣贴合完整。

1.2.2 术后治疗 对照组采用 1g/L 氟米龙滴眼液, 每天 4 次, 1wk 后每 3d 递减 1 次, 持续治疗 2wk; 试验组采用 1g/L 溴芬酸钠滴眼液治疗, 每天 2 次, 持续治疗 2wk。治疗期间避免其它药物及治疗措施。术后眼压升高者, 采用卡替洛尔、酒石酸溴莫尼定等降眼压治疗。

1.2.3 观察指标 术前, 术后 1d, 1wk, 1, 3mo 评定并记录所有患者的裸眼远视力 (LogMAR)、眼内压 (intraocular pressure, IOP) 及角膜地形图 (K1、K2、散光度数) 等指标, 所有检查均由专业技师完成。

1.2.4 眼部症状评分标准 眼部症状主要包括疼痛、烧灼、异物、干涩及视疲劳。每项症状评分均 0 ~ 3 分, 其中 0 分为无症状, 1 分示轻度症状, 2 分示中度症状, 3 分示重度症状。

1.2.5 评估术后并发症 评估术后 3mo 内并发症发生情况。(1) 角膜上皮雾状混浊 (haze), 分级标准参照 Fantès 等级分类法。(2) 弥漫性层间角膜炎 (diffuse lamellar keratitis, DLK), 分级标准: 0 级, 无 DLK; I 级, 角膜周边区域的角膜层间存在炎性细胞浸润, 但瞳孔区未受累; II 级, 炎性细胞弥漫性浸润, 瞳孔区域受累, 但程度较轻; III 级, 炎性细胞大量聚集于瞳孔区域, 可发生视力轻度下降, 眼部轻度充血, 但无前房炎症反应; IV 级, 大量弥漫性、浸润性炎性细胞聚集于全角膜区域, 角膜呈混浊状态, 可发生角膜水肿、角膜溶解、角膜瘢痕, 角膜地形图呈不规则散光, 造成视力下降严重, 并出现眼睑、结膜水肿以及前房炎症反应。(3) 术后高血压情况。

统计学分析: 采用 SPSS22.0 软件分析数据。计量资料呈正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 重复测量数据采用重复测量数据的方差分析, 若具有差异性, 进一步组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用 LSD- t 检验。患者术后 DLK 状况采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者裸眼远视力和眼内压的比较 两组患者裸眼远视力和眼内压均具有时间差异性 ($F = 16.288, 13.467, P < 0.01$) 和组间差异性 ($F = 13.499, 12.671, P < 0.01$)。与术前比较, 对照组术后 1d, 1wk, 1, 3mo 裸眼远视力均改善, 差异均有统计学意义 ($t = 29.031, 29.356, 29.076, 27.814, P < 0.001$); 术后 1, 3mo 眼压均降低, 差异均有统计学意义 ($t = 16.257, 16.178, P < 0.001$)。与术前比较, 试验组术后 1d, 1wk, 1, 3mo 裸眼远视力均改善, 差异均有统计学意义 ($t = 27.429, 27.753, 28.187, 27.526, P < 0.001$); 术后 1, 3mo 眼压均降低, 差异均有统计学意义 ($t = 19.364, 18.918, P < 0.001$)。与对照组比较, 试验组患者术后 3mo 裸眼远视力改善明显, 术后 1, 3mo 眼内压较低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组患者角膜地形图的比较 角膜地形图结果显示, 两组患者 K1 值、K2 值、散光度数均具有时间差异性 ($F = 10.578, 7.369, 6.757, P < 0.01$), 但组间差异均无统计学意义 ($F = 0.499, 0.757, 0.341, P > 0.05$)。术后 1, 3mo 与术前比较, 两组患者的 K1 值均显著降低, 差异有统计学意义 ($t_{\text{对照组}} = 17.426, 19.228, P < 0.01$; $t_{\text{试验组}} = 18.386,$

表1 两组患者基本资料的比较

组别	例数/眼数	男/女	年龄(岁)	病程(a)	球镜度数(D)	柱镜度数(D)	角膜曲率(D)
对照组	24/48	13/11	28.63±5.12	4.69±1.27	-4.15±1.03	-0.62±0.42	43.12±1.28
试验组	24/48	14/10	29.10±5.27	4.51±1.30	-4.18±1.07	-0.65±0.43	42.97±1.30
t/χ^2		0.085	0.313	0.485	0.099	0.127	0.403
<i>P</i>		0.771	0.755	0.630	0.922	0.899	0.689

注:对照组:SBK术后使用1g/L氟米龙滴眼液;试验组:SBK术后使用1g/L溴芬酸钠滴眼液。

表2 两组患者不同时间点裸眼远视力对比

组别	眼数	裸眼远视力					眼内压(mmHg)		
		术前	术后1d	术后1wk	术后1mo	术后3mo	术前	术后1mo	术后3mo
对照组	48	1.09±0.27	-0.09±0.08	-0.13±0.10	-0.15±0.12	-0.15±0.15	16.78±2.79	9.38±1.47	9.47±1.42
试验组	48	1.13±0.30	-0.11±0.09	-0.15±0.11	-0.17±0.11	-0.24±0.17	16.71±2.83	7.91±1.38	8.16±1.34
<i>t</i>		0.687	1.151	0.932	0.851	2.75	0.122	5.051	4.649
<i>P</i>		0.494	0.253	0.354	0.397	0.007	0.903	<0.001	<0.001

注:对照组:SBK术后使用1g/L氟米龙滴眼液;试验组:SBK术后使用1g/L溴芬酸钠滴眼液。

表3 两组患者角膜地形图的比较

组别	眼数	K1值			K2值			散光度数(D)		
		术前	术后1mo	术后3mo	术前	术后1mo	术后3mo	术前	术后1mo	术后3mo
对照组	48	43.12±1.42	36.53±1.19	36.07±1.10	44.12±1.13	37.46±1.03	37.12±0.98	-1.05±0.87	-0.15±0.82	-0.39±0.91
试验组	48	43.06±1.37	36.15±1.23	36.02±1.07	44.05±1.07	37.38±0.97	37.05±1.03	-1.07±0.89	-0.23±0.76	-0.29±0.87

注:对照组:SBK术后使用1g/L氟米龙滴眼液;试验组:SBK术后使用1g/L溴芬酸钠滴眼液。

表4 两组患者术后3mo DLK状况对比

组别	眼数	0级	I级	II级	III级	IV级
对照组	48	35(73)	10(21)	3(6)	0	0
试验组	48	44(92)	4(8)	0	0	0

注:对照组:SBK术后使用1g/L氟米龙滴眼液;试验组:SBK术后使用1g/L溴芬酸钠滴眼液。

19.840, $P < 0.01$); K2值均显著降低,差异有统计学意义($t_{\text{对照组}} = 21.339, 22.927, P < 0.01$; $t_{\text{试验组}} = 22.625, 23.090, P < 0.01$); 散光度均显著升高,差异有统计学意义($t_{\text{对照组}} = 3.688, 2.568, P = 0.001, 0.014$; $t_{\text{试验组}} = 3.516, 3.070, P = 0.001, 0.004$),见表3。

2.3 眼部症状评分 术后3mo,对照组出现疼痛感4眼(其中1眼评分为2分,3眼评分为1分)、烧灼感5眼(其中2眼评分为3分,3眼评分为2分);试验组出现视疲劳4眼(其中2眼评分为3分,2眼评分为2分),眼干2眼(其中1眼评分为2分,1眼评分为1分)。

2.4 术后并发症 所有患者均完成随访,无病例脱落现象。两组患者术后均未出现haze现象。试验组患者术后DLK评定状况优于对照组,差异有统计学意义($Z = -2.453, P < 0.05$),见表4。试验组对1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液均耐受,未出现停药现象,有1眼因眼压升高而使用降眼压药物;对照组有5眼于术后10d出现眼胀、视物发花,术后1mo又有3眼出现上述症状,均使用降眼压药物。

3 讨论

随着屈光手术操作技术的发展和薄瓣的更新,屈光手术所致的炎性损伤大大降低,大部分高度近视散光眼患者更倾向于接受屈光手术^[7]。无论何种手术方案,术后应用激素抗炎治疗的缺陷仍然存在,以眼内压升高为主要表现,高度近视散光眼是激素性高血压发生的高危因素之

一^[8-9]。临床数据提示,近视眼患者出现开角型青光眼的发生率是非近视眼患者的2倍^[10]。目前,糖皮质激素导致眼压升高的机理尚不明确,激素所致眼压升高的严重程度具有个体差异性,与激素敏感性、种类、浓度及持续时间关系密切。随着对此类问题研究的深入,探寻替代糖皮质激素的药物成为眼科医师关注的重心。非甾体抗炎药是临床应用较广、时间最长的药物之一,由于激素具有依赖性和毒副作用,临床上对非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)又重新重视,尤其在眼科疾病治疗中广泛应用^[11]。

糖皮质激素是SBK术后针对早期炎症的常规用药,其作用机制是通过抑制环氧化酶和磷脂酶两条通路,降低花生四烯酸的表达^[12]。非甾体抗炎药的抗炎作用机制是通过抑制环氧化酶通路,阻止前列腺素的合成及释放,其作用机制不同于糖皮质激素,且无不良反应。随着对非甾体抗炎药作用机制研究的深入,有学者发现非甾体抗炎药除了经典的环氧化酶抑制途径外,还有很多其它作用通路,多途径、多靶点的作用成为其抗炎有效性的保障^[13-14]。传统的NSAIDs药物存在角膜瓣溶解、上皮愈合不良等反应,溴芬酸钠水合物眼液作为安全、强效的新一代非甾体抗炎药,具有与糖皮质激素滴眼剂相似的抗炎作用,而无糖皮质激素升高眼压的副作用,逐渐应用于临床^[15-16]。据报道,当溴芬酸钠浓度为1g/L时,既有良好的抗炎效果,又有最小的潜在角膜毒性,对激素敏感者尤为适用。

本研究中,SBK术操作中角膜瓣厚约110 μm ,对角膜的稳定性及机械生物力学产生了较大影响。术后1、3mo,对照组眼内压高于试验组,说明糖皮质激素具有升高眼压的作用,且该作用会持续一段时间。SBK术后中央角膜厚度变薄,剩余的角膜组织少,生物力学减弱,在正常眼压下角膜可向前膨隆。眼压升高可进一步引起

屈光术后角膜形态和屈光状态的改变。术后应用 1g/L 溴芬酸钠滴眼液可维持屈光状态稳定,保护视力,可能与 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液没有升高眼压的副作用,术后屈光度更稳定,使患者获得更好的视力和视觉质量有关。

药代动力学研究提示溴芬酸钠在全身其它系统的吸收可忽略不计,姜洋等^[17]认为溴芬酸钠对肝功没有影响,而且无不良反应。本研究发现,试验组有 1 眼因眼压升高而使用降眼压药物;对照组有 5 眼于术后 10d 出现眼胀、视物发花,于术后 1mo 又有 3 眼出现上述症状,均使用降眼压药物。试验组患者术后 3mo DLK 评定状况优于对照组。本研究提示 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液耐受性较好,并发症较少,与赵丹丹等^[18]的研究一致。

综上所述,1g/L 溴芬酸钠滴眼液与氟米龙滴眼液在 SBK 术后的作用类似,但前者可有效降低 DLK 和眼压升高的风险,避免激素所致的不良反应,是一种有效的治疗方案。本研究样本量有限,仍需进一步研究。

参考文献

- 1 宋耀文,贺瑞. 准分子激光原位角膜磨镶术后继发性圆锥角膜致病因素的研究现状. 山西医科大学学报 2016;47(8):773-778
- 2 关念,杨维,胡志广. 飞秒激光准分子激光原位角膜磨镶术与前弹力层下激光角膜磨镶术后干眼的对比. 国际眼科杂志 2016;16(1):127-128
- 3 Wong RC, Yu M, Chan TC, et al. Longitudinal comparison of outcomes after sub-Bowman keratomileusis and laser in situ keratomileusis: randomized, double-masked study. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(5): 835-845
- 4 Yousif MO, Abdelfattah NS, Zayed AA, et al. Contralateral assessment of sub-Bowman keratomileusis (SBK) microkeratome suction duration on laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) flap characteristics. *J Curr Ophthalmol* 2016;28(2):65-68
- 5 陈实玉,姜洋,余晨颖,等. 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液与糖皮质激

- 素在 LASEK 术后的疗效比较. 中华眼科杂志 2015;51(1):45-50
- 6 李庆和,李岳美,齐绍文. VisuMax 飞秒激光 LASIK 及 LASEK 治疗高度近视合并散光对比观察. 中国实用眼科杂志 2015;33(1):80-83
- 7 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 激光角膜屈光手术临床诊疗专家共识(2015 年). 中华眼科杂志 2015;51(4):249-254
- 8 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国糖皮质激素眼用制剂在角膜和眼表疾病治疗中应用的专家共识(2016 年). 中华眼科杂志 2016;52(12):894-897
- 9 郎敏,白继,张国伟,等. 溴芬酸钠滴眼液应用于高度近视散光眼 SBK 术后的临床疗效观察. 第三军医大学学报 2016;38(16):1872-1876
- 10 李建军,徐亮,张蓉秀,等. 原发性开角型青光眼与近视的关系. 眼科 2004;13(3):168-171
- 11 朱剑,黄烽. 选择性 COX-2 抑制剂临床应用新进展——解读 2008 年美国风湿病学会关于 NSAIDs 使用的白皮书. 中国新药杂志 2009;18(6):497-501
- 12 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. 中华实验眼科杂志 2014;32(3):251-256
- 13 杜军辉,李蓉. 非甾体抗炎药物局部点眼辅助治疗 AMD 研究进展. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2015;17(2):122-125
- 14 刘盛春,钟凌,余海江,等. 两种非甾体抗炎药对白内障术后黄斑水肿影响的对比研究. 临床眼科杂志 2016;24(6):524-526
- 15 陈开建,白继,张国伟,等. 非甾体与甾体类抗炎药物在薄瓣 LASIK 术后的疗效比较. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2015;17(11):654-658
- 16 邓智会,蔡方荣,陈晓丽,等. LASEK 术后 1g/L 溴芬酸钠水合物的应用研究. 国际眼科杂志 2015;15(12):2193-2195
- 17 姜洋,李莹,金玉梅,等. SMILE 术后应用 1g/L 溴芬酸钠滴眼液与 1g/L 地塞米松-妥布霉素滴眼液的疗效比较. 中华眼科杂志 2017;53(1):18-22
- 18 赵丹丹,张文文,黄蓓,等. 1g/L 溴芬酸钠滴眼液在 LASEK 术后的早期疗效. 国际眼科杂志 2016;16(8):1522-1524