

# 局部应用抗青光眼药物对眼部结构的影响

谢 巍

作者单位:(311200)中国浙江省杭州市,浙江萧山医院眼科  
作者简介:谢巍,本科,主治医师,研究方向:眼底病。  
通讯作者:谢巍.18058806731@189.cn  
收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-03-05

## Influence of topical antiglaucoma medication on ocular surface structures

Wei Xie

Department of Ophthalmology, Xiaoshan Hospital of Zhejiang, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Wei Xie. Department of Ophthalmology, Xiaoshan Hospital of Zhejiang, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. 18058806731@189.cn

Received:2014-11-10 Accepted:2015-03-05

### Abstract

• **AIM:** To detect the effects of topical antiglaucoma medication on the ocular surface structures in glaucoma patients.

• **METHODS:** Forty-nine eyes from 35 patients treated with topical antiglaucoma medication over 3mo and 45 eyes from 45 normal subjects were collected. The antiglaucoma medication group was divided to subgroup A (single antiglaucoma medication treated group) and subgroup B (combined antiglaucoma medication treated group). The ocular surface structures were performed in all subjects, including Schirmer I test (S I t), tear film break-up time (BUT), fluorescein staining (FL), rose bengal staining (RB), conjunctival impression cytology (CIC), goblet cells density (GCD), content of tear MUC5AC.

• **RESULTS:** The results of S I t was  $11.54 \pm 5.47$ mm, and BUT was  $11.86 \pm 3.13$ s, and FL and RB score was  $0.42 \pm 0.61$  and  $0.37 \pm 0.98$  in normal control group, which was  $8.11 \pm 4.30$ mm and  $7.49 \pm 2.62$ s, and  $1.15 \pm 0.87$ ,  $1.28 \pm 1.08$  respectively in antiglaucoma medication group. The differences were significant between normal group and antiglaucoma medication group ( $t = 3.395$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 7.363$ ,  $P = 0.001$ ,  $t = -4.266$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 7.363$ ,  $P = 0.000$ ); The results of S I t was  $9.51 \pm 4.76$ mm, BUT was  $8.46 \pm 1.24$ s, and FL and RB score was  $0.91 \pm 1.03$  and  $0.85 \pm 1.07$  in subgroup A, which was  $6.34 \pm 4.05$ mm and  $6.38 \pm 1.25$ s, and FL and RB score was  $1.84 \pm 1.14$  and  $1.56 \pm 1.31$  in subgroup B. The differences were significant between subgroup A and subgroup B ( $t = 2.514$ ,  $P = 0.012$ ;  $t = 5.844$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = -2.992$ ,  $P = 0.003$ ;  $t = -2.072$ ,  $P = 0.043$ ). Compared with normal control group, conjunctival epithelium cells damage was observed in antiglaucoma

medication group that cell volume enlarged, and cytoplasm/nucleus decreased. The score of CIC of antiglaucoma medication group was significantly increased compared with normal control group ( $u = 6.354$ ,  $P = 0.000$ ), while there was no difference between subgroup A and subgroup B ( $u = 0.69$ ,  $P = 0.48$ ). GCD of normal group and antiglaucoma medication group was  $(68.37 \pm 12.82)/\text{mm}^2$  and  $(32.83 \pm 10.68)/\text{mm}^2$  respectively. The difference was dramatically ( $t = 14.610$ ,  $P = 0.000$ ); GCD of subgroup A and subgroup B was  $(39.12 \pm 9.35)/\text{mm}^2$  and  $(27.58 \pm 8.47)/\text{mm}^2$ , which was statistically different ( $t = 4.530$ ,  $P = 0.001$ ). The content of tear MUC5AC was significantly decreased in antiglaucoma medication group ( $13.84 \pm 6.72\text{ng/mL}$ ) compared with normal control group ( $32.61 \pm 8.65\text{ng/mL}$ ) ( $t = 11.804$ ,  $P = 0.000$ ), while the content of tear MUC5AC was also significantly decreased in subgroup B ( $10.67 \pm 4.58\text{ng/mL}$ ) compared with subgroup A ( $20.17 \pm 5.84\text{ng/mL}$ ) ( $t = 6.349$ ,  $P = 0.000$ ).

• **CONCLUSION:** Topical antiglaucoma medication can decrease tear secretion and tear film stability and damage ocular surface. Combined antiglaucoma medication caused severe damage on ocular surface structures.

• **KEYWORDS:** glaucoma; glaucoma medication; ocular surface structures

**Citation:** Xie W. Influence of topical antiglaucoma medication on ocular surface structures. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(3):424-427

### 摘要

**目的:**探讨局部应用抗青光眼药物对患者眼表结构的影响。

**方法:**收集局部应用抗青光眼药物3mo以上的患者35例49眼和健康志愿者作为正常对照组45例45眼,药物治疗组分为A亚组(单独应用一种药物)和B亚组(联合应用两种及以上药物)。对所有患者及健康志愿者行泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌试验(S I t)、角膜上皮荧光素染色(FL)、结膜上皮虎红染色(RB)及结膜印迹细胞学检查(CIC)、黏蛋白MUC5AC检测。

**结果:**正常对照S I t( $11.54 \pm 5.47$ )mm/5min, BUT( $11.86 \pm 3.13$ )s, FL和RB评分为( $0.42 \pm 0.61$ )分、( $0.37 \pm 0.98$ )分,药物治疗组S I t( $9.51 \pm 4.76$ )mm/5min, BUT( $8.46 \pm 1.24$ )s, FL和RB评分为( $1.15 \pm 0.87$ )分、( $1.28 \pm 1.08$ )分,两组相比差异具有统计学意义( $t = 3.395$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 7.363$ ,  $P = 0.001$ ,  $t = -4.266$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 7.363$ ,  $P = 0.000$ ); A亚组S I t( $9.51 \pm 4.76$ )mm/5min, BUT( $8.46 \pm 1.24$ )s, FL和RB评分为( $0.91 \pm 1.03$ )分、( $0.85 \pm 1.07$ )分; B亚组S I t( $6.34 \pm 4.05$ )mm/5min, BUT( $6.38 \pm 1.25$ )s, FL和RB评

分为(1.84±1.14)分、(1.56±1.31)分,A亚组与B亚组相比差异具有统计学意义( $t=2.514, P=0.012$ ;  $t=5.844, P=0.000, t=-2.992, P=0.003$ ;  $t=-2.072, P=0.043$ )。与正常对照组相比,药物治疗组的结膜上皮细胞体积变大,浆核比变小,细胞受损明显,药物治疗组的结膜印记细胞学检查评分明显增高,两组之间差异有统计学意义( $u=6.354, P=0.000$ ),A亚组与B亚组的结膜印记细胞学检查评分无统计学差异( $u=0.69, P=0.48$ )。正常对照组及药物治疗组的杯状细胞密度分别为(68.37±12.82)个/mm<sup>2</sup>及(32.83±10.68)个/mm<sup>2</sup>,差异显著( $t=14.610, P=0.000$ )。抗青光眼药物治疗后,A亚组和B亚组的杯状细胞密度分别为(39.12±9.35)个/mm<sup>2</sup>及(27.58±8.47)个/mm<sup>2</sup>,两者的差异具有统计学意义( $t=4.530, P=0.001$ )。正常对照组的泪液MUC5AC含量为(32.61±8.65)ng/mL,药物治疗组的泪液MUC5AC明显减少(13.84±6.72)ng/mL,差异具有统计学意义( $t=11.804, P=0.000$ )。抗青光眼药物治疗后,B亚组的泪液MUC5AC含量(10.67±4.58)ng/mL较A亚组(20.17±5.84)ng/mL明显减少,两者差异显著( $t=6.349, P=0.000$ )。

**结论:**局部应用抗青光眼药物会导致患者泪液分泌减少、泪膜稳定性下降,眼表结构受损,增加用药种类会加重这种损害。

**关键词:**青光眼;青光眼药物;眼表结构

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.12

**引用:**谢巍.局部应用抗青光眼药物对眼部结构的影响.国际眼科杂志2015;15(3):424-427

## 0 引言

目前青光眼的药物治疗发展非常迅速,在眼科用药中所占的比例也比较大<sup>[1]</sup>,临床上治疗原发性开角型青光眼及其他类型的青光眼首选局部药物治疗,因此这些青光眼患者需要长期局部滴用抗青光眼药物,而这些常用的抗青光眼药物均含有不同类型的防腐剂,局部应用这些抗青光眼的患者常伴随眼部不适的症状。本文对局部使用抗青光眼药物患者进行观察,评价抗青光眼药物对眼表结构的影响。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 药物治疗组:收集2011-05/2013-11在我院眼科门诊就诊的局部应用抗青光眼药物连续3mo以上的患者35例49眼,男16例23眼,女19例26眼,年龄27~71(平均48.26±14.17)岁。入选的青光眼患者除局部使用抗青光眼药物外未使用过其他眼部药物,无其他眼表疾病史和眼部手术史,排除糖尿病及全身使用免疫抑制剂和糖皮质激素的患者。使用的抗青光眼药物包括10g/L毛果芸香碱、5g/L噻吗心安、2.5g/L倍他乐克、2g/L阿法根、10g/L派立明、0.05g/L适利达或0.04g/L苏为坦,1种或多种药物联合使用。根据使用青光眼的种类将青光眼患者再分为A亚组(单独使用一种降眼压药物)和B亚组(联合应用2种及2种以上药物)。其中A亚组(单独使用一种降眼压药物)患者17例24眼,其中男8例12眼,女9例12眼,平均年龄(48.26±14.17)岁;B亚组(联合应用2种及2种以上药物)患者18例25眼,其中男8例11眼,女10例14眼,平均年龄(49.354±13.91)岁。两组的性别及年龄均无统计学差异( $t=0.329, P=0.768; t=$

0.537,  $P=0.48$ )。

正常对照组:健康志愿者45例45眼,男22例,女23例,年龄25~69(平均49.33±14.82)岁。常规眼科检查无眼表疾患,既往无眼部用药史、无配戴隐形眼镜史、无眼外伤史及手术史、无糖尿病史、无免疫抑制剂和糖皮质激素用药史。正常组与药物治疗组之间的年龄及性别对比无统计学差异( $t=0.309, P=0.758; t=0.427, P=0.784$ )。

**1.2 方法** 眼表检查:包括泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、角膜荧光素染色(fluorescein staining, FL)、眼表上皮虎红染色(rose bengal staining, RB)、结膜印迹细胞学检查。

**1.2.1 S I t** 测量时患者不滴表面麻醉剂,标准泪液分泌试纸5mm×35mm。被检查眼注视内上方,将滤纸一端5mm处反折置于下睑中外1/3穹隆部,余30mm滤纸反折垂于睑缘外,嘱患者轻轻闭眼。5min后取出滤纸,从折叠处测量泪液浸湿滤纸的长度。>10mm/5min为正常,<10mm/5min为泪液分泌减少。

**1.2.2 BUT** 10g/L荧光素钠滴于结膜囊内,然后让患者瞬目数次,使荧光素分布均匀,用裂隙灯的钴蓝光观察角膜前泪膜,记录最后一次瞬目至泪膜出现第一个干燥斑的时间。测量3次并取平均值。

**1.2.3 FL** 将10g/L荧光素钠滴入结膜囊内,在裂隙灯钴蓝光下观察角膜荧光素染色情况。将角膜划分为4个象限,每个象限根据染色程度和染色面积分0(无染色)~3(弥漫染色)分。将染色结果记录为0~12分。

**1.2.4 RB** 将10g/L虎红溶液滴于结膜囊内,5min后观察鼻侧球结膜区、角膜及颞侧球结膜三个区的染色情况。每个区根据染色程度和染色面积分为0(无染色)~3(弥漫染色)分。将染色结果记录为0~9分。角膜荧光素染色及虎红染色评分参照Shein标准[2]。

**1.2.5 结膜印迹细胞学检查** 5g/L盐酸丙美卡因眼水行表面麻醉,10min后取材。将醋酸纤维素滤膜剪成直径7mm×7mm大小圆形,气体消毒后备用。检查时用棉签吸干泪液,无齿镊夹住醋酸纤维素膜的一角,把滤膜粗糙面置于患者颞上方球结膜处,轻压5s后取出,福尔马林固定,然后用过碘酸席夫试剂染色(periodic acid Schiff staining, PAS染色)和苏木素染色、乙醇脱水、二甲苯透明、封片。采用盲法观察结膜上皮鳞状化生情况和杯状细胞数目。随机选取5个不相邻光镜(×200)下视野,根据Nelson分级标准[3]进行印迹细胞染色分级为0~3级,并计算杯状细胞数,取平均值,记录为细胞个数/mm<sup>2</sup>。

**1.2.6 泪液标本采集和MUC5AC检测** 采用双抗体夹心ELISA方法检测泪液中MUC5AC含量。采集室内保持适宜光线避免刺激泪液分泌,被采集者休息15min后采用20μL玻璃毛细吸管收集下结膜囊泪液5μL,加压注入200μL Ep管中,-20℃下冷冻保存。检测时按照MUC5AC ELISA试剂盒检测步骤测定泪液MUC5AC的含量。

**统计学分析:**使用SPSS 13.0软件,采用独立样本 $t$ 检验对各种眼表结构指标进行对比分析,采用秩和检验对结膜印记细胞学检查进行对比检测,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 S I t** 药物治疗组的泪液分泌量为(8.11±4.30)mm/5min,正常对照组为(11.54±5.47)mm/5min,药物治疗组的泪液分泌量明显减少,两者相比差异具有统计学意义( $t=$

表1 正常对照组与药物治疗组眼表结构的比较

分组	眼数	S I t (mm/5min)	BUT(s)	FL(分)	RB(分)	GCD(个/mm <sup>2</sup> )	MUC5ACt(ng/mL)	$\bar{x} \pm s$
正常对照组	45	11.54±5.47	11.86±3.13	0.42±0.61	0.37±0.98	68.37±12.82	32.61±8.65	
药物治疗组	49	8.11±4.30	7.49±2.62	1.15±0.87	1.28±1.08	32.83±10.68	13.84±6.72	
<i>t</i>		3.395	7.363	-4.672	-4.266	14.610	11.804	
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	

表2 A亚组与B亚组眼表结构的比较

分组	眼数	S I t (mm/5min)	BUT(s)	FL(分)	RB(分)	GCD(个/mm <sup>2</sup> )	MUC5AC(ng/mL)	$\bar{x} \pm s$
A亚组	24	9.51±4.76	8.46±1.24	0.91±1.03	0.85±1.07	39.12±9.35	20.17±5.84	
B亚组	25	6.34±4.05	6.38±1.25	1.84±1.14	1.56±1.31	27.58±8.47	10.67±4.58	
<i>t</i>		2.514	5.844	-2.992	-2.072	4.530	6.349	
<i>P</i>		0.012	0.000	0.003	0.043	0.001	0.000	

3.395, *P*=0.001), 见表1。药物治疗后A亚组和B亚组的泪液分泌量分别为(9.51±4.76)mm/5min和(6.34±4.05)mm/5min,且B亚组的泪液分泌量较A亚组减少,两者相比差异具有统计学意义(*t*=2.514, *P*=0.012), 见表2。

**2.2 BUT** 正常对照组的泪膜破裂时间为(11.86±3.13)s,而药物治疗组的泪膜破裂时间明显缩短(7.49±2.62s),两者差异具有统计学意义(*t*=7.363, *P*=0.001)。药物治疗后B亚组的泪膜破裂时间(6.38±1.25)s较A亚组(8.46±1.24s)缩短,两者差异显著(*t*=5.844, *P*=0.000)。

**2.3 角膜上皮荧光素染色和角结膜上皮虎红染色** 正常对照组的角膜上皮荧光素染色和角结膜上皮虎红染色评分介于0~1分,其中角膜上皮荧光素染色评分为(0.42±0.61)分,角结膜上皮虎红染色评分为(0.37±0.98)分。长期使用青光眼药物治疗后,药物治疗组患者的角膜上皮荧光素染色和角结膜上皮虎红染色增多,角膜上皮荧光素染色评分为(1.15±0.87)分,角结膜上皮虎红染色评分为(1.28±1.08)分,明显高于正常对照组(*t*=-4.672, *P*=0.001; *t*=-4.266, *P*=0.001)。药物治疗后A亚组和B亚组的角膜上皮荧光素染色评分和角结膜上皮虎红染色评分均增多, A亚组的角膜上皮荧光素染色评分为(0.91±1.03)分,角结膜上皮虎红染色评分为(0.85±1.07)分, B亚组的角膜上皮荧光素染色评分为(1.84±1.14)分,角结膜上皮虎红染色评分为(1.56±1.31)分,两组相比差异具有统计学意义(*t*=-2.992, *P*=0.003, *t*=-2.072, *P*=0.043)。

**2.4 结膜印迹细胞学检查** 根据Nelson分级,结膜印迹细胞的标本分为0级,1级,2级和3级,其中正常对照组的结膜印迹细胞学标本属于0级和1级,可见结膜上皮细胞小而多且圆,细胞核较大,核浆比1/2至1/3;杯状细胞多、圆形、饱满,细胞浆PAS染色阳性呈红色。长期使用抗青光眼药物后患者的结膜上皮发生损害,结膜印迹细胞的标本分级2,3级所占比例增加。正常对照组中,0级37眼,1级8眼;而药物治疗组中,0级9眼,1级6眼,2级23眼,3级11眼。与正常对照组相比,药物治疗组的结膜印迹细胞学检查评分明显增高,两组之间差异有统计学意义(*u*=6.354, *P*=0.000)。药物治疗后程度较轻者仅表现为结膜上皮细胞体积增大、核浆比减小,杯状细胞较0级稍减少。严重者上皮细胞显著扩大,向多角形、扁平形转变;细胞核小、固缩,核浆比1/4或1/6,杯状细胞数目显著减少或消失,PAS染色变淡。A亚组中0级5眼,1级4眼,2级10

眼,3级5眼;B亚组中0级4眼,1级2眼,2级13眼,3级6眼;A亚组与B亚组的结膜印迹细胞学检查评分差异无统计学差异(*u*=0.69, *P*=0.48)。正常对照组的杯状细胞密度为(68.37±12.82)个/mm<sup>2</sup>,而药物治疗组的杯状细胞密度明显减低(32.83±10.68)个/mm<sup>2</sup>,差异显著(*t*=14.610, *P*=0.000)。药物治疗后, B亚组的杯状细胞密度(27.58±8.47)个/mm<sup>2</sup>较A亚组(39.12±9.35)个/mm<sup>2</sup>明显减少,两者的差异具有统计学意义(*t*=4.530, *P*=0.001)。**2.6 泪液 MUC5AC 含量检测** 正常对照组的泪液MUC5AC含量为(32.61±8.65)ng/mL,药物治疗组的泪液MUC5AC明显减少(13.84±6.72)ng/mL,差异具有统计学意义(*t*=11.804, *P*=0.000)。药物治疗后, B亚组的泪液MUC5AC含量(10.67±4.58)ng/mL较A亚组(20.17±5.84)ng/mL明显减少,两者差异显著(*t*=6.349, *P*=0.000)。

**3 讨论**

青光眼是一类常见的不可逆性致盲性眼病,近年来青光眼患病率不断增高,药物治疗依然是医生和患者首选的治疗手段。大多数青光眼患者需要长期甚至终身局部应用抗青光眼药物<sup>[4]</sup>。目前抗青光眼药物主要包括β-受体阻滞剂、肾上腺素能拟似剂、碳酸酐酶抑制剂和前列腺素衍生物等。为了延长药物的药效和使用时间,这些药物中均添加了各种类型的防腐剂。应用较多的有苯扎氯铵、洗必泰、对羟苯甲酸甲酯(尼泊金)、新洁尔灭等。长期局部滴用抗青光眼药物会破坏角结膜上皮,影响泪膜的脂质层,患者泪液分泌减少、泪膜破裂时间缩短,引起患者眼部的不适感。

许多研究证实,抗青光眼药物会对患者眼表结构和泪液所含的正常成分产生影响,从而导致眼部不适及干眼症<sup>[5,6]</sup>。Pisella等<sup>[7]</sup>对4107例青光眼患者进行随访观察,发现连续滴用抗青光眼药物3a以上者,约20%~40%的患者有眼干、刺痛等不适。大量实验证明抗青光眼药物对角结膜上皮有明显毒性作用。Ammar等<sup>[8]</sup>发现体外培养的人角膜上皮细胞和结膜上皮细胞暴露于含BAK防腐剂的抗青光眼药物时,其生存率显著低于暴露于含Polyquad或sofZia防腐剂的抗青光眼药物。

Martone等<sup>[9]</sup>的研究结果发现滴用含防腐剂的抗青光眼药物的所有青光眼患者角膜上皮细胞密度降低;泪膜破裂时间, Schirmer I 试验等临床评分均显著低于无防腐剂组。



本文的研究结果表明,局部滴用抗青光眼药物的患者 Schirmer I 试验值和 BUT 值均显著降低,荧光素染色和虎红染色评分显著增高,结膜印迹细胞学检测显示结膜上皮细胞形态显著改变,杯状细胞明显减少,表明患者的角膜上皮及结膜的杯状细胞受损,泪液分泌量减少。泪液中 MUC5AC 含量减少也提示结膜杯状细胞受损,泪液成分改变,对泪膜的结构和稳定性的影响也非常明显。与单独滴用抗青光眼药物相比,联合滴用抗青光眼药物对角结膜上皮和结膜杯状细胞影响更为明显,对泪膜结构和稳定性影响也更为显著。

抗青光眼药物本身及药液中所含有的防腐剂对眼表结构均有影响,它们破坏泪膜的脂质层,使泪膜的稳定性下降和泪膜破裂时间缩短。研究证实<sup>[10]</sup>,苯扎氯铵等防腐剂改变了细胞膜的渗透性,损伤角膜上皮细胞,使得泪膜破裂时间缩短,导致结膜杯状细胞减少,黏蛋白分泌减少,引起基础泪液分泌减少,使得泪膜的的稳定性和功能都受到损害。

本文的研究结果显示,局部滴用抗青光眼药物的患者基础泪液分泌减少,泪膜破裂时间缩短,结膜杯状细胞受损,这与以往的研究结果类似。抗青光眼药物本身对眼部结构具有毒性作用,例如  $\beta$  受体阻滞剂可减少结膜杯状细胞数量,导致泪液分泌减少<sup>[11]</sup>,抑制角膜上皮细胞增生,降低角膜知觉敏感性,从而引起瞬目减少,泪液蒸发过多、泪膜分布不均匀,泪膜的稳定性下降等<sup>[12]</sup>。连续滴用抗青光眼药物 3mo 以上的患者,特别是多种药物联合使用时,结膜杯状细胞减少明显,结膜的上皮层内炎症细胞增多,引起亚临床结膜炎<sup>[13,14]</sup>,而本文的研究结果与之相同:联合用药对眼表的影响更为显著。药物中的防腐剂在结膜炎的发生发展过程中起重要作用。苯扎氯铵对结膜上皮细胞的毒性作用呈剂量依赖性,在浓度低于 0.05g/L 的范围内,,苯扎氯铵浓度越高,对结膜上皮细胞的毒性越强,并可引起细胞凋亡<sup>[15]</sup>。

正常的眼表面覆盖一层泪膜,正常、稳定的泪膜是维持眼表面健康的基础。泪膜具有保护、浸润及营养角膜的功能,角膜上皮是泪膜附着的基床,表面稳定的泪膜依赖于泪膜的脂质层、水样液层、黏蛋白层的量和质的正常以及泪液动力学的正常。泪膜不完整可引起角结膜上皮的损害,而角结膜上皮的不完整性反过来加大了泪膜附着的难度,影响泪膜的稳定性。因此,当抗青光眼药物及药液中添加的防腐剂对结膜和角膜上皮细胞产生影响,使得维持眼表正常结构的组成成分破坏,引起泪液分泌减少、泪膜稳定性下降,眼表的完整性也就不存在。本文的研究结果表明抗青光眼药物不可避免地对眼表造成损害,

在日常工作中应加强对眼表结构和功能的保护,尽量采用最少滴药次数达到最佳治疗效果,采用联合制剂的抗青光眼药物,对长期滴用抗青光眼药物的患者定期检测眼表功能,及时给予不含防腐剂的泪液改善眼表的功能状态,提高患者的生活质量和依从性。

#### 参考文献

- 1 陈雷宇,唐细兰. 我院抗青光眼药利用 4 年动态分析. 广东药学 2003;13(5):47-49
- 2 Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elder. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):723-728
- 3 Nelson D. Impression cytology. *Cornea* 1988;7(1):71-81
- 4 Qiu GH, Liu XY, Wu ZQ. Retrospection and expectation on drug management of glaucoma. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2007;7(3):754-758
- 5 Yamada M, Ogata M, Kawai M, et al. Substance P and its metabolites in normal human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2622-2625
- 6 Liu W, Li H, Lu D, et al. The tear fluid mucin 5AC change of primary angle-closure glaucoma patients after short-term medications and phacotrabeculectomy. *Mol Vis* 2010;16(9):2342-2346
- 7 Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418-423
- 8 Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sof Zia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010;27:837-845
- 9 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. *Am J Ophthalmol* 2009;147:725-735
- 10 Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with all antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992;99(7):1082-1088
- 11 Ihan A, Cvenkel B. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in glaucoma patients and its influence on the outcome of filtration surgery. *Br J Ophthalmol* 2000;84(6):648-650
- 12 Shimazaki J, Hanada K, Yagi Y, et al. Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eyedrops: prospective, randomised study for the comparison of 0.5% timolol v 0.12% unoprostone. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1250-1254
- 13 毛真,刘杏,钟毅敏,等. 短期局部应用抗青光眼药物对眼表影响的前瞻性研究. *眼科* 2009;18(1):46-50
- 14 刘杏,毛真,钟毅敏,等. 长期使用青光眼药物对眼表的影响. *中国实用眼科杂志* 2009;27(4):332-335
- 15 Debbaseh C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(3):642-652