

泪小管断裂修复手术效果的影响因素

刘星彤^{1*}, 周吉超^{2*}, 施沃栋¹, 范先群¹

引用: 刘星彤, 周吉超, 施沃栋, 等. 泪小管断裂修复手术效果的影响因素. 国际眼科杂志 2019; 19(6): 1026-1030

基金项目: 国家重点研发计划资助 (No. 2018YFC1106100); 国家自然科学基金 (No. 81670851); 上海市重点实验室 (No. 17DZ2260100)

作者单位: ¹(200011) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室; ²(100191) 中国北京市, 北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室

*: 刘星彤和周吉超对本文贡献一致。

作者简介: 刘星彤, 毕业于上海交通大学医学院, 博士, 住院医师, 研究方向: 眼整形、眼眶病; 周吉超, 毕业于北京大学医学部, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼整形、眼眶病。

通讯作者: 施沃栋, 毕业于上海交通大学医学院, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼整形、眼眶病. siwodo@hotmail.com; 范先群, 毕业于上海交通大学医学院, 博士, 主任医师, 眼科学科带头人, 研究方向: 眼整形、眼眶病、眼肿瘤. fanxq@sju.edu.cn

收稿日期: 2019-01-02 修回日期: 2019-04-30

摘要

目的: 分析比较泪小管断裂的部位、受伤类型对泪小管吻合手术效果的影响。

方法: 回顾性分析 2016-01/2017-08 收治的外伤性泪小管断裂患者 87 例 87 眼, 均行泪小管断裂吻合术, 术中置入硅胶泪道引流管, 记录术后第 3、6mo 时泪道冲洗结果评估手术效果, 术后 3mo 拔除引流管。统计致伤类型、远端距和泪道冲洗成功率, 分析致伤类型和远端距与成功率的关系。

结果: 泪小管断裂患者中, 近端组 29 眼 (33%), 中间组 41 眼 (47%), 远端组 17 眼 (20%)。切割伤致泪小管断裂 22 眼 (25%), 其中泪小管断裂位于近端组 18 眼、中间组 2 眼、远端组 2 眼; 钝器击打伤或撞伤致泪小管断裂 65 眼 (75%), 其中损伤位于近端组 11 眼、中间组 39 眼、远端组 15 眼。术后 6mo, 72 眼泪道冲洗通畅, 其中近端组 20 眼, 中间组 36 眼, 远端组 16 眼, 三组术后解剖复位成功率分别是 69%、88%、94% ($P=0.047$); 切割伤和钝击伤泪道冲洗通畅患者分别为 19 眼和 53 眼, 解剖复位成功率分别是 86%、82% ($P=0.605$)。

结论: 切割伤易造成靠近泪小点的泪小管断裂, 钝击伤易造成靠近泪囊或位于泪囊与泪小点中间部位的泪小管断裂。损伤位置靠近泪总管或泪囊的患者术后成功率较高, 而钝击伤致近泪小点的泪小管断裂术后较易发生泪道狭窄或阻塞。

关键词: 泪小管断裂; 泪小管吻合术; 切割伤; 钝击伤

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.30

Retrospective study on the influencing factors of lacrimal canalicular rupture repair

Xing-Tong Liu^{1*}, Ji-Chao Zhou^{2*}, Wo-Dong Shi¹, Xian-Qun Fan¹

Foundation items: National Key R&D Program of China (No. 2018YFC1106100); National Natural Science Foundation of China (No. 81670851); The Science and Technology Commission of Shanghai (No. 17DZ2260100)

¹Department of Ophthalmology, the Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China; ²Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Co-first authors: Xing-Tong Liu and Ji-Chao Zhou

Correspondence to: Wo-Dong Shi. Department of Ophthalmology, the Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China. siwodo@hotmail.com; Xian-Qun Fan. Department of Ophthalmology, the Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China. fanxq@sju.edu.cn

Received: 2019-01-02 Accepted: 2019-04-30

Abstract

• **AIM:** To analyze and compare the influence of different injury sites and injury types on surgical repair of canalicular laceration.

• **METHODS:** A retrospective study was conducted on 87 cases (87 eyes) of traumatic canalicular laceration from January 2016 to August 2017, who were treated with silicone lacrimal drainage tube implantation. Lacrimal irrigation were performed 3mo and 6mo after surgery, and their respective operation results were evaluated. 3mo after surgery, lacrimal drainage tube were removed. Statistical analysis was proceeded on injury types, distances as well as the success rate of lacrimal passage irrigation.

• **RESULTS:** Among the 87 cases of canalicular laceration, 29 eyes (33%) were in the PCL (proximal canalicular laceration) group, 41 eyes (47%) were in the MCL (medial canalicular laceration) group, and 17 eyes (20%) were in the DCL (distal canalicular laceration) group. There were 22 eyes (25%) of lacrimal canaliculi fracture

caused by sharp instrument injury, including 18 eyes in the PCL group, 2 eyes in the MCL group and 2 eyes in the DCL group. There were 65 eyes (75%) of lacrimal canaliculi fracture caused by blunt trauma or collision, including 11 eyes in the PCL group, 39 eyes in the MCL group and 15 eyes in the DCL group. Six months after surgery, 72 eyes of lacrimal passage irrigation were successful, including 20 eyes in the PCL group, 36 eyes in the MCL group, and 16 eyes in the DCL group. The success rate of postoperative anatomic reduction in the three groups was 69%, 88%, 94%, respectively ($P=0.047$). There were 19 eyes of acute injury and 53 eyes of blunt injury with successful lacrimal duct irrigation respectively. The success rate of anatomical reduction was 86%, 82% ($P=0.605$), respectively.

• **CONCLUSION:** The canalicular laceration closed to lacrimal punctum is more vulnerable to cutting injury, while the canalicular laceration, which is near the lacrimal sac or between the lacrimal sac and center part of lacrimal punctum, can be more likely caused by lacerated wound. The success rate after operation is higher for patients with distal or medial canalicular laceration, and lower for those who with blunt wound location near the lacrimal punctum.

• **KEYWORDS:** canalicular laceration; lacrimal canalicular anastomosis; cutting injury; blunt injury

Citation: Liu XT, Zhou JC, Shi WD, et al. Retrospective study on the influencing factors of lacrimal canalicular rupture repair. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(6):1026-1030

0 引言

泪小管断裂是眼科的常见急症之一,约占各种眼睑裂伤的16%^[1]。泪小管断裂可以分为直接性和间接性,直接性泪小管断裂多由锐器割伤所致,间接性泪小管断裂多由受钝击引起,不同的致伤性质可能会导致泪小管断裂的部位有所不同^[2]。目前,手术显微镜下的泪小管吻合术已被认为是修复泪小管断裂的标准方法^[3]。泪小管吻合手术的基本思路是通过识别泪小管的断端给予精确修复,并在其中放置临时支架,防止愈合过程中纤维化导致狭窄,从而达到重建泪小管、恢复泪道通畅的目的^[4-8]。手术成功率可能受到很多因素,如外伤的程度、外伤后接受治疗的时间、手术具体方式以及支架材料等影响^[9-14],因此各家文献报道成功率不尽相同^[1-15],但外伤类型和泪小管断裂的部位对泪小管吻合手术效果的影响鲜有报道。本研究通过回顾性分析,重点探讨外伤类型和泪小管断裂部位对手术成功率的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究 2016-01/2017-08 就诊于上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科泪小管断裂者。纳入标准:(1)外伤到接受手术治疗的时间均 $<48\text{h}$;(2)患者均单侧受伤;(3)行 I 期泪小管吻合手术治疗且手术由同一手术医生完成。排除标准:(1)既往先天性或后天性眼睑内眦部畸形、泪道畸形病史;(2)既往有内眦部或鼻泪道损伤或手术病史;(3)未经手术治疗(例如患者及家属要求保守治疗);(4)术后失访或 3 次正规随访缺失。按照以上纳入、排除标准,共入选患者 87 例 87 眼,年龄 18



图 1 远端距测量方法:Bowmann 泪道探针支撑泪管,测量泪小管断裂远端至泪小点的距离。

月龄~75 岁,男 71 例,女 16 例。本研究已经通过医院伦理委员会审核,患者签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 局部浸润麻醉,大量生理盐水冲洗,去除异物,电凝止血。以泪点扩张器扩张泪点,Bowmann 泪道探针支撑泪管测量远端距(即泪小管断裂远端至泪小点的距离,图 1),显微镜下探查泪小管近断端并以 Bowmann 泪道探针确认,将泪道引流管一端按伤侧泪点→远断端→近断端→泪囊→鼻泪管开口的顺序自下鼻道引出,泪小管断端黏膜相对,用 6-0 可吸收线间断缝合 3 针。将泪道引流管的另一端自健侧泪点→泪囊→鼻泪管开口的顺序自下鼻道引出,泪道引流管两端打结形成闭环保留在鼻腔。眼睑伤口用 5-0 丝线缝合,伴有内眦韧带断裂者,以 4-0 编织线修复内眦韧带,伴有眼球开放性外伤者,先用 8-0 可吸收缝线和 10-0 不可吸收缝线闭合眼球壁。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 术前指标 外伤类型:切割伤:匕首、玻璃、金属、树枝等锋利物体切割泪小管致伤切面整齐光滑(图 2);钝击伤:外力经眼睑传导致泪小管受牵拉后断裂,例如拳击、硬物砸落、车祸撞击所致,断面较大,可能不整齐(图 3)。

1.2.2.2 术中指标 远端距。可分为 3 种类型:近端组泪小管断裂(proximal canalicular laceration, PCL)远端距 $\leq 4\text{mm}$,中间组泪小管断裂(medial canalicular laceration, MCL) $5\text{mm} < \text{远端距} < 7\text{mm}$,远端组泪小管断裂(distal canalicular laceration, DCL)远端距 $\geq 7\text{mm}$ 。对每例患者合并的其他眼部损伤进行统计,包括眼球破裂、睑板断裂、泪囊破裂和内眦韧带断裂。

1.2.2.3 术后指标 术后随访至 6mo。记录术后 3、6mo 泪道冲洗结果,3mo 时拔出泪道引流管。泪道冲洗记录为泪道通畅(无返流)、泪道狭窄($>50\%$ 部分返流)和泪道阻塞(完全返流)。手术效果即解剖复位定义为:治愈:泪道通畅,好转:泪道狭窄,失败:泪道阻塞。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS23.0 进行统计分析,采用卡方检验和 Fisher 确切概率检验分别比较不同类型外伤组、泪小管断裂部位组间的泪小管吻合手术解剖复位成功率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均为单眼泪小管断裂,男 71 例(82%),女 16 例(18%),平均年龄 36.7 ± 17.8 岁。单一上或下泪小

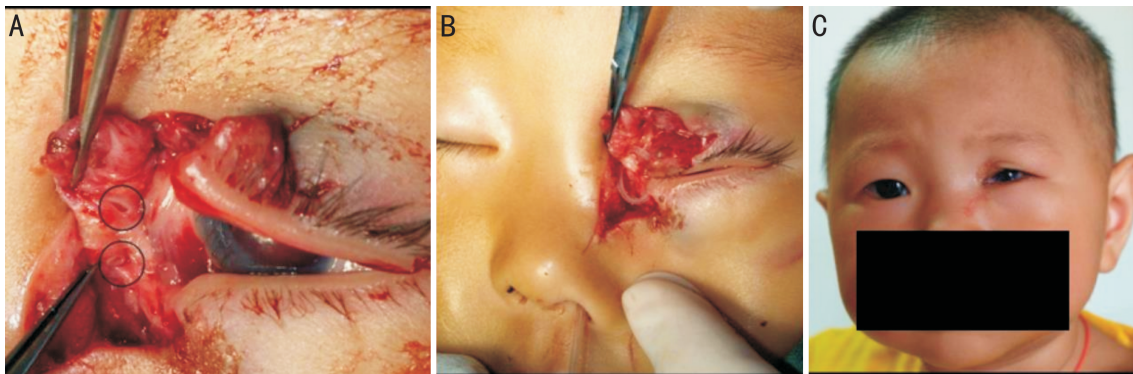


图2 18月龄男孩锐器割伤眼睑术前术中术后图片 A:上下泪小管断裂,眼球破裂,睑板断裂,其泪小管断端清晰可见(黑圈);B:硅胶管从断裂的泪小管中穿过在鼻腔中穿出;C:术后4mo时外观。

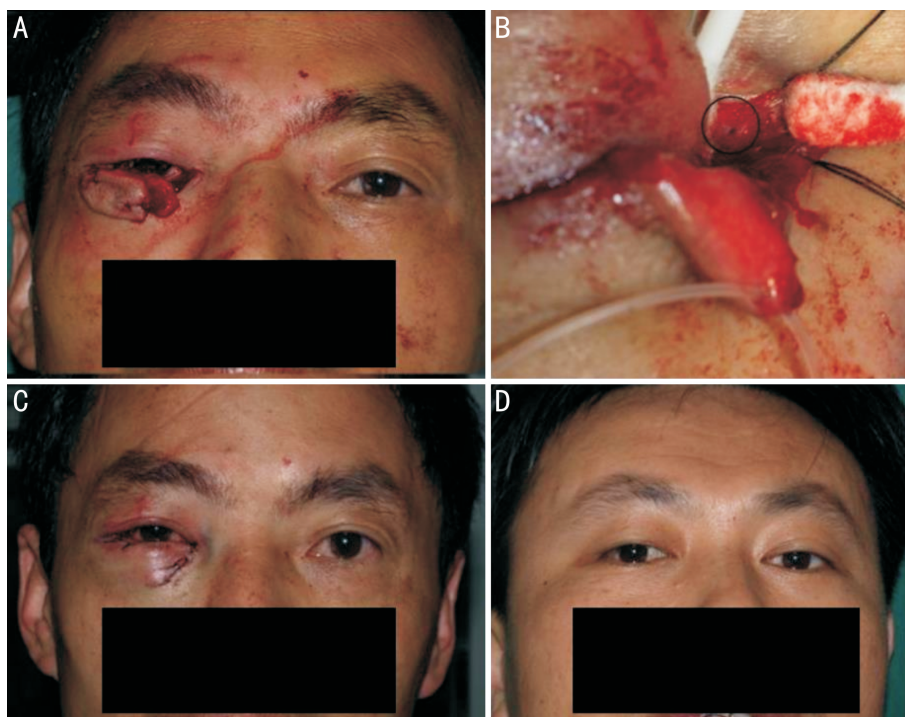


图3 拳击伤患者右眼下泪小管断裂术前术中术后图片 A:术前内眦韧带断裂,下睑板断裂;B:术中泪小管断端用美兰染色后很明显;C:术后即刻外观;D:术后4mo外观。

管损伤78眼(其中上泪小管断裂6眼),上下泪小管同时断裂9眼。其他眼部伴随损伤包括内眦韧带断裂73眼、睑板断裂7眼、泪囊破裂3眼以及眼球破裂3眼。全部患者中,近端组29眼(33%),中间组41眼(47%),远端组17眼(20%)。锐器割伤的患者22眼(25%),其中泪小管断裂位于近端组18眼、中间组2眼、远端组2眼。钝器击打伤或撞伤的患者65眼(75%),其中损伤位于近端组11眼、中间组39眼、远端组15眼。

术后3mo时患者泪道软管在位者有78眼,占90%;9眼泪道软管移位,其中近端组5眼,中间组2眼,远端组2眼。术后3mo拔管,80眼(92%)拔管后泪道冲洗通畅,其中近端组25眼(86%),中间组38眼(93%),远端组17眼(100%),差异无统计学意义($P=0.293$);泪道狭窄5眼(6%),其中近端组3眼,中间组2眼;泪道阻塞2眼(2%),近端组和中间组各1眼。

随访至术后6mo,72眼(83%)泪道冲洗通畅,其中近端组20眼,中间组36眼,远端组16眼,三组术后解剖复位成功率分别是69%、88%、94%,差异有统计学意义($\chi^2=$

6.136, $P=0.047$);泪道狭窄12眼(14%),包括近端组7眼,中间组4眼,远端组1眼;泪道阻塞3眼(3%),包括近端组2眼,中间组1眼。泪道阻塞的3眼都为钝器击伤,其中2眼的阻塞位置在近泪小点,另外1眼的狭窄位置在泪小管中间部位。近端组、中间组和远端组各组的外伤类型、合并损伤和术后泪道冲洗情况见表1。

术后6mo泪道冲洗通畅患者72例中,切割伤和钝击伤分别为19眼和53眼,若将泪道冲洗通畅定义为解剖复位成功,则两组成功率分别是86%和82%,差异无统计学意义($\chi^2=0.268, P=0.605$)。切割伤组和钝击伤组的泪道冲洗结果见表2。近端组中,18眼切割伤有2眼泪道狭窄,11眼钝击伤有5眼狭窄,2眼阻塞,切割伤和钝击伤在近端组的手术成功率差异有统计学意义($P=0.010$);中间组有2眼切割伤和39眼钝击伤,切割伤中1眼泪道狭窄,钝击伤中3眼泪道狭窄,1眼泪道阻塞;远端组的切割伤和钝击伤分别为2眼和15眼,其中有1眼钝击伤泪道狭窄,切割伤和钝击伤在中间组、远端组的手术成功率差异均无统计学意义($P=0.232, 1.000$)。

表1 泪小管断裂不同位置三组的各外伤类型、合并损伤和术后泪道冲洗情况

组别	眼 (%)	距泪小点 平均距离 ($\bar{x}\pm s$, mm)	外伤类型(眼, %)		合并眼部损伤(眼)				术后 3mo 拔管泪道 冲洗情况(眼, %)			术后 6mo 泪道冲洗 情况(眼, %)		
			切割伤	钝击伤	内眦韧 带断裂	睑板 断裂	眼球 破裂	泪囊 破裂	通畅	部分 返流	阻塞	通畅	部分 返流	阻塞
近端组	29(33)	3.00±0.85	18(62)	11(38)	28	4	2	0	25(86)	3(10)	1(3)	20(69)	7(24)	2(7)
中间组	41(47)	6.19±0.68	2(5)	39(95)	33	2	1	0	38(93)	2(5)	1(2)	36(88)	4(10)	1(2)
远端组	17(20)	8.67±0.71	2(12)	15(88)	12	1	0	3	17(100)	0	0	16(94)	1(6)	0
合计	87	-	22(25)	65(75)	73	7	3	3	80(92)	5(6)	2(2)	72(83)	12(14)	3(3)

表2 按不同受伤类型分类,三组泪小管断裂患者术后 6mo 泪道冲洗结果及泪道冲洗通畅率的比较

受伤类型	眼数	近端组(眼)			中间组(眼)			远端组(眼)			合计(眼)			泪道冲洗 通畅率(%)
		通畅	狭窄	阻塞	通畅	狭窄	阻塞	通畅	狭窄	阻塞	通畅	狭窄	阻塞	
切割伤	22	16	2	0	1	1	0	2	0	0	19	3	0	86
钝击伤	65	4	5	2	35	3	1	14	1	0	53	9	3	82

3 讨论

眼睑的泪道部分无论在解剖学和生理学上都是十分重要的区域。其中眼睑近泪小点段紧贴睑板和睑结膜,内侧区域包括泪小管和 Horner 肌,这段区域没有睑板和周围结缔组织的保护,因此是眼睑及面部钝击伤最薄弱、易受伤的部位,常常间接导致泪小管断裂^[13,15]。本研究回顾了 87 例泪小管断裂的临床特点,主要针对泪小管断裂的致伤类型和断裂位置两个指标对手术成功率的影响进行了分析。

本研究 87 例泪小管断裂患者中,钝击伤患者占 75%。Wulc 等^[2]报道了 84% 泪小管断裂为间接钝击伤所致;Jordan 等^[16]报道的钝击伤比例占 42.98%,多于切割伤(23.68%);Singh 等^[9]报道的钝击伤比例为 51.2%。可以发现泪小管断裂的致伤类型中钝击伤占多数。同时本研究中,切割伤易致靠近泪小点的泪小管断裂,钝器击伤易造成靠近泪囊或位于泪囊与泪小点中间部位的泪小管断裂。

泪小管断裂手术修复的成功率可能受到很多因素的影响,手术的方法和手术时机已经有很多学者进行研究,一般认为在受伤后 48h 内进行手术吻合效果较好,通过在断裂的泪小管中置留柔软的硅胶管起到支撑的作用,防止术后阻塞的发生。本研究中泪小管断裂患者中男性占多数(82%),常见下泪小管断裂(83%),97% 泪小管断裂患者术后长期随访中都有不同程度的治愈或好转,而术后 6mo 解剖复位成功率 83%,与 Jordan 等^[16]报道的 83.8%,Wu 等^[17]报道的 74.4% 以及 Singh 等^[9]报道的 79.6% 大致相近。

泪小管全长约 10mm,我们根据解剖特点将它人为的分为三段:近泪小点段(近端组),中间段(中间组),近泪囊段(远端组)^[6]。本研究中,切割伤易造成靠近泪小点的泪小管断裂,钝器击伤易造成靠近泪囊或位于泪囊与泪小点中间部位的泪小管断裂。术后的解剖复位成功率在远端组(94%)、中间组(88%)以及近端组(69%)之间相比差异有统计学意义($P=0.047$),靠近泪小点处泪小管断裂的患者术后发生泪道狭窄或阻塞的几率高于远端部位。推测原因可能是近泪小点处与睑板组织相邻,当瘢痕收缩时更易发生泪道狭窄甚至阻塞。虽然远端泪小管断

裂吻合手术的难度更大,但手术一旦成功,解剖复位成功率则比近端泪小管断裂的成功率高。Singh 等^[14]将泪小管断裂分成了近端组和远端组,发现远端组术后的成功率高于近端组(75% vs 33.33%),与本研究结果相似。泪小管断裂部位或许可以帮助预测手术成功率。

术后随访中发现,在近端泪小管断裂患者中,仍有部分术后泪道冲洗通畅的患者存有溢泪症状,这种功能性溢泪可能是继发于泪道泵功能受损,原因是损伤使泪小管周围的眼轮匝肌或者 Horner 肌的收缩改变或者纤维化,累及了泪道泵功能从而出现功能性溢泪。泪道泵在泪小管近端部比远端有更明显的作用^[18-19],因此对于近端泪小管断裂,还需考虑泪道泵功能的损伤。这种解剖和功能的独特性可能也是文献报道的手术成功率不同的原因之一。

在本研究中,尽管钝击伤和切割伤不同受伤类型泪小管断裂患者术后 6mo 的解剖复位成功率差异无统计学意义($P=0.605$),但是钝击伤所致泪小管断裂的 65 例患者中术后 6mo 有 3 例发生了泪道阻塞,而损伤靠近泪囊处的患者以及所有锐器割伤的患者都没有发生阻塞。同时本研究还发现,近端泪小管断裂吻合术后,钝击伤相较于切割伤更易发生术后泪道狭窄或阻塞($P=0.010$)。显然,钝击伤对眼睑和泪小管的损伤更严重,手术后产生的瘢痕也多。钝击伤导致眼睑和泪小管撕裂后,局部的组织瘢痕收缩可能是导致泪小管吻合失败的主要原因。由于本研究是回顾性研究,且样本量较少,还需进一步验证。

综上,本研究提出并分析了泪小管断裂的三组损伤位置分类和受伤类型对手术效果的影响,并发现其手术成功率的差异,以期为临床评估手术效果提供参考。损伤位置靠近泪总管或泪囊的患者术后解剖复位成功率较高,而钝击伤致近泪小点的泪小管断裂术后较易发生泪道狭窄或阻塞。

参考文献

- Herzum H, Holle P, Hintschich C. Eyelid injuries; epidemiological aspects. *Ophthalmologie* 2001;98(11):1079-1082
- Wulc AE, Arterberry JF. The pathogenesis of canaliculalaceration. *Ophthalmology* 1991;98(8):1243-1249
- Jordan D, Ziai S, Gilberg S, et al. Pathogenesis of canaliculalacerations. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2008;24(5):394-398
- Reifler DM. Management of canaliculalaceration. *Surv Ophthalmol*

1991;36:113-132

5 Ejstrup R, Wiencke AK, Toft PB. Outcome after repair of concurrent upper and lower canalicular lacerations. *Orbit* 2014;33:169-172

6 Shi W, Fan X. Incidence of postoperative obstruction at different sites of lacrimal canalicular injury. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129 (4): 731-733

7 Forbes BJ, Katowitz WR, Binenbaum G. Pediatric canalicular tear repairs-revisiting the pigtail probe. *J AAPOS* 2008;12(5):518-520

8 Cho SH, Hyun DW, Kang HJ, et al. A simple new method for identifying the proximal cut end in lower canalicular laceration. *Korean J Ophthalmol* 2008;22(2):73-76

9 Singh S, Ganguly A, Hardas A, et al. Canalicular lacerations; factors predicting outcome at a tertiary eye care centre. *Orbit* 2017; 36 (1): 13-18

10 Murchison AP, Bilyk JR. Canalicular laceration repair: an analysis of variables affecting success. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30(5): 410-414

11 Anastas CN, Potts MJ, Raiter J. Mini Monoka silicone monocanicular lacrimal stents; Subjective and objective outcomes. *Orbit Amst Neth* 2001;20(3):189-200

12 Leibovitch I, Kakizaki H, Prabhakaran V, et al. Canalicular lacerations; repair with the Mini - Monoka monocanicular intubation

stent. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(4):472-477

13 Tint NL, Alexander P, Cook AE, et al. Eyelid avulsion repair with bi-canalicular silicone stenting without medial canthal tendon reconstruction. *Br J Ophthalmol* 2011;95(10):1389-1392

14 Singh M, Gautam N, Ahir N, et al. Is the distance from punctum a factor in the anatomical and functional success of canalicular laceration repairs? *Indian J Ophthalmol* 2017;65(11):1114-1119

15 Naik MN, Kelapure A, Rath S, et al. Management of canalicular lacerations; epidemiological aspects and experience with Mini - Monoka monocanicular stent. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):375-380

16 Jordan DR, Gilberg S, Mawn LA. The round-tipped, eyed pigtail probe for canalicular intubation: A review of 228 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2008;24:176-180

17 Wu SY, Ma L, Chen RJ, et al. Analysis of bicanicular nasal intubation in the repair of canalicular lacerations. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:24-31

18 Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, et al. Elastic nature of the lacrimal canalicular wall. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 521-523

19 Kakizaki H, Zako M, Miyaiishi O, et al. The lacrimal canaliculus and sac bordered by the Horner's muscle form the functional lacrimal drainage system. *Ophthalmology* 2005;112(4):710-716