

聚维酮碘对角膜上皮细胞氧化损伤的影响

郑永征, 刘光辉, 潘铭东

引用: 郑永征, 刘光辉, 潘铭东. 聚维酮碘对角膜上皮细胞氧化损伤的影响. 国际眼科杂志 2020;20(10):1684-1687

China. dandelion_zyz@163.com

Received: 2019-10-17 Accepted: 2020-09-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81774369)

作者单位: (350004) 中国福建省福州市, 福建中医药大学附属人民医院眼科

作者简介: 郑永征, 毕业于福建医科大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 角膜病、白内障、眼底病。

通讯作者: 郑永征. dandelion_zyz@163.com

收稿日期: 2019-10-17 修回日期: 2020-09-07

摘要

目的: 观察聚维酮碘对角膜上皮细胞氧化损伤的影响。

方法: 观察不同浓度聚维酮碘对角膜上皮细胞氧化损伤的影响, 取体外培养的生长良好的角膜上皮细胞按随机数字法分为: 对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组。观察不同消毒时间聚维酮碘对角膜上皮细胞氧化损伤的影响, 取体外培养的生长良好的角膜上皮细胞按随机数字法分为: 对照组、短时间组、中等时间组和长时间组。采用 ELISA 检测各组丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 含量, 采用倒置显微镜、CCK-8 法检测各组细胞活性, 采用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡率。

结果: 聚维酮碘浓度越高, 角膜上皮细胞的 MDA 含量越高, SOD 含量越低, 细胞活性越低, 凋亡率越高。聚维酮碘对角膜上皮细胞的氧化损伤呈浓度依赖性, 组间有差异 (均 $P < 0.01$)。聚维酮碘消毒时间越长, 角膜上皮细胞的 MDA 含量越高, SOD 含量越低, 细胞活性越低, 凋亡率越高。聚维酮碘对角膜上皮细胞的氧化损伤呈时间依赖性, 组间有差异 (均 $P < 0.01$)。

结论: 聚维酮碘对角膜上皮细胞有氧化损伤作用, 损伤呈浓度和时间依赖性。

关键词: 聚维酮碘; 角膜上皮细胞; 氧化损伤; 手术; 消毒

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.04

Oxidative damage effect of povidone - iodine on corneal epithelial cells

Yong - Zheng Zheng, Guang - Hui Liu, Ming - Dong Pan

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81774369)

Department of Ophthalmology, Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

Correspondence to: Yong - Zheng Zheng. Department of Ophthalmology, Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, Fujian Province,

Abstract

• AIM: To investigate the oxidative damage effect of povidone iodine on corneal epithelial cells.

• METHODS: To study the oxidative damage effect of different concentrations of povidone iodine, the cultured epithelial cells were randomly divided into control group, low concentration group, medium concentration group and high concentration group. To study the oxidative damage effect of disinfection time of povidone iodine, the cultured corneal epithelial cells were randomly divided into control group, short time group, medium time group and long time group. Malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were detected by ELISA, cell viability was detected by CCK-8 method and inverted microscope, and apoptotic rate was detected by flow cytometry.

• RESULTS: The higher concentration of povidone iodine was associated with the higher MDA content, the lower SOD content, the lower cell activities and the higher apoptotic rate of the corneal epithelial cells, which was in a dose-independent manner. The differences among four groups were statistically significant (all $P < 0.01$). The longer disinfection time of povidone iodine was related with the higher MDA content, the lower SOD content, the lower cell activities and the higher apoptotic rate of corneal epithelial cells, which was in a time-independent manner. The differences among four groups were statistically significant (all $P < 0.01$).

• CONCLUSION: The oxidative damage of povidone iodine on corneal epithelial cells were in a dose independent and time dependent manner.

• KEYWORDS: povidone iodine; corneal epithelial cells; oxidative damage; operation; disinfection

Citation: Zheng YZ, Liu GH, Pan MD. Oxidative damage effect of povidone-iodine on corneal epithelial cells. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1684-1687

0 引言

眼内炎是眼科手术的严重并发症,严重影响视力。术前结膜囊内聚维酮碘消毒是最为有效地预防术后眼内炎的方法^[1]。目前国内外主要使用 50g/L 聚维酮碘结膜囊内消毒 3min^[2-3]。但部分患者术后出现眼干、眼痛等角膜刺激征。2017 年《我国白内障摘除手术后感染性眼内炎防治专家共识》建议对眼表有问题患者使用 10g/L 或低于 50g/L 聚维酮碘结膜囊消毒^[4]。聚维酮碘是广谱杀菌消毒剂,聚维酮碘杀菌的主要原理是氧化损伤。聚维酮碘在

水中能缓慢释放出游离碘,游离碘可与菌体蛋白的氨基酸结合使其变性,游离碘还可氧化细菌蛋白中的SH-、OH-、NH-等活性基团和不饱和脂肪酸的双键,从而灭活微生物的活力,杀灭微生物,抑制微生物繁殖、释放毒素^[5]。但聚维酮碘的作用没有特异性。除微生物外,它还可以作用于正常的角膜上皮细胞。本研究通过体外培养角膜上皮细胞,研究聚维酮碘对角膜上皮细胞氧化损伤的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞来源 人角膜上皮细胞株 (Scien Cell, Cat. 6510)。

1.1.2 试剂及仪器 50g/L 聚维酮碘(上海利康消毒高科技有限公司),DMEM 培养基、小牛血清、2.5g/L 胰酶(美国 HyClone),CCK-8 试剂盒(碧云天生物技术公司),人丙二醛(malondialdehyde, MDA)、人超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) ELISA 试剂盒(MDA: CSB-E08557h; SOD: CSB-E08554h, 北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司),Annexin V-FITC/PI 流式试剂盒(美国 Beckman Coulter)。酶标仪(美国 Thermo 公司,软件版本 SkanIt Software 5.0 for Microplate Readers RE, ver. 5.0.0.42)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 角膜上皮细胞接种于直径 10cm 的培养皿,加入含 100g/L 胎牛血清的 DMEM 培养基 10mL,置于 37℃ 5%CO₂饱和湿度培养箱内培养,2d 后换液一次,细胞融合达 80%时按照 1:3 传代。选取生长良好的对数期细胞用于实验。

1.2.2 实验分组及处理

1.2.2.1 不同浓度聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响 取体外培养的生长良好的角膜上皮细胞按随机数字法分为:对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组。低浓度组采用 10g/L 聚维酮碘孵育 3min,中浓度组采用 25g/L 聚维酮碘孵育 3min,高浓度组采用 50g/L 聚维酮碘孵育 3min。然后使用 PBS 润洗 3 次,每次 2min,加入含 100g/L 胎牛血清的 DMEM 培养基培养 24h。采用 ELISA 检测各组 MDA、SOD 含量,采用 CCK-8 法检测细胞活性,倒置显微镜观察角膜上皮细胞形态,采用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡率。

1.2.2.2 不同消毒时间聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响

取体外培养的生长良好的角膜上皮细胞按随机数字法分为:对照组、短时间组、中等时间组和长时间组。短时间组采用 50g/L 聚维酮碘孵育 1min,中等时间组采用 50g/L 聚维酮碘孵育 2min,长时间组采用 50g/L 聚维酮碘孵育 3min。然后使用 PBS 润洗 3 次,每次 2min,加入含 100g/L 胎牛血清的 DMEM 培养基培养 24h。采用 ELISA 检测各组 MDA、SOD 含量,采用 CCK-8 法检测细胞活性,倒置显微镜观察角膜上皮细胞形态,采用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡率。

1.2.2.3 ELISA 检测各组 MDA 含量 各组细胞接种于 6 孔培养板中,每孔 1mL 培养基,每组各设 3 个复孔。按处理因素处理后培养 24h,吸走培养液,PBS 润洗 3 次,每孔加入 200μL 细胞裂解液后置于摇床 5min,用细胞刮反复刮底壁,将所得细胞溶液转移入冰浴的 1.5mL EP 管中,4℃ 12 000g 离心 10min,取上清液作为待测样品。按试剂盒说明书取 100μL 细胞裂解上清液,200μL MDA 检测工

作液,混匀后 100℃ 15min,冷却至室温,1000g 离心 10min,取 200μL 上清液到 96 孔板中,采用 532μm 波长检测 OD 值,通过标准曲线计算其含量。

1.2.2.4 ELISA 检测各组 SOD 含量 各组细胞接种于 6 孔培养板中,每孔 1mL 培养基,每组各设 3 个复孔。按处理因素处理后培养 24h,吸走培养液,PBS 润洗 3 次,每孔加入 100μL SOD 样品制备液后置于摇床 5min,用细胞刮反复刮底壁,将所得细胞溶液转移入冰浴的 1.5mL EP 管中,4℃ 12 000g 离心 10min,取上清液作为待测样品。按试剂盒说明书取 20μL 细胞上清液,160μL WST-8/酶工作液,20μL 反应启动工作液,混匀后 37℃ 孵育 30min,采用 450μm 波长检测 OD 值,通过标准曲线计算其含量。

1.2.2.5 CCK-8 法检测细胞活性 检测时各组细胞接种于 96 孔培养板中,每孔 100μL 培养基,每组各设 3 个复孔。按处理因素处理后培养 24h,更换新鲜培养基每孔 100μL,每孔再加入 10μL CCK-8 试剂,细胞培养箱孵育 2h 后,采用 420μm 波长检测 OD 值。

1.2.2.6 Annexin V-FITC/PI 测细胞凋亡 各组细胞接种于直径 10cm 的培养皿,每孔 10mL 培养基,每组各设 3 个复孔。按处理因素处理后培养 24h,吸走培养液,PBS 润洗 3 次,用 2.5g/L 胰酶消化为单个细胞,1000g 离心 3min。2mL PBS 重悬细胞并且计数,使细胞密度为 1×10^6 个/mL,取 100μL 细胞悬液加入 Annexin V-FITC 抗体 5μL 和 PI 抗体 5μL,避光室温孵育 15min 后加入 400μL 结合缓冲液,流式细胞仪上机检测各组细胞的凋亡率。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS22.0 进行分析。计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步使用 LSD-*t* 检验进行多重比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ELISA 检测聚维酮碘对角膜上皮细胞 MDA 含量的影响 对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组中角膜上皮细胞 MDA 含量分别为 4.182 ± 0.306 、 9.269 ± 0.106 、 12.282 ± 0.263 、 17.733 ± 0.423 nmol/L。聚维酮碘浓度越高,角膜上皮细胞的 MDA 含量越高,组间差异具有统计学意义($F = 1092.91, P < 0.01$)。对照组、短时间组、中等时间组和长时间组 MDA 含量分别为 4.195 ± 0.261 、 12.123 ± 0.557 、 15.194 ± 0.476 、 17.583 ± 0.554 nmol/L。聚维酮碘消毒时间越长,角膜上皮细胞的 MDA 含量越高,组间差异具有统计学意义($F = 454.51, P < 0.01$)。

2.2 ELISA 检测聚维酮碘对角膜上皮细胞 SOD 含量的影响 对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组中角膜上皮细胞 SOD 含量分别为 7.132 ± 0.370 、 6.815 ± 0.185 、 6.422 ± 0.338 、 5.866 ± 0.234 U/mg。聚维酮碘浓度越高,角膜上皮细胞的 SOD 含量越低,组间差异具有统计学意义($F = 10.481, P < 0.01$)。对照组、短时间组、中等时间组和长时间组 SOD 含量分别为 7.148 ± 0.316 、 6.320 ± 0.318 、 6.050 ± 0.196 、 5.832 ± 0.254 U/mg。聚维酮碘消毒时间越长,角膜上皮细胞的 SOD 含量越低,组间差异具有统计学意义($F = 13.112, P < 0.01$)。

2.3 CCK-8 法检测聚维酮碘对角膜上皮细胞活性的影响

对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组中角膜上皮细胞活力分别为 1.269 ± 0.055 、 1.192 ± 0.061 、 1.042 ± 0.077 、 0.892 ± 0.038 。聚维酮碘浓度越高,角膜上皮细胞的活性越低,组间差异具有统计学意义($F = 23.547, P < 0.01$)。

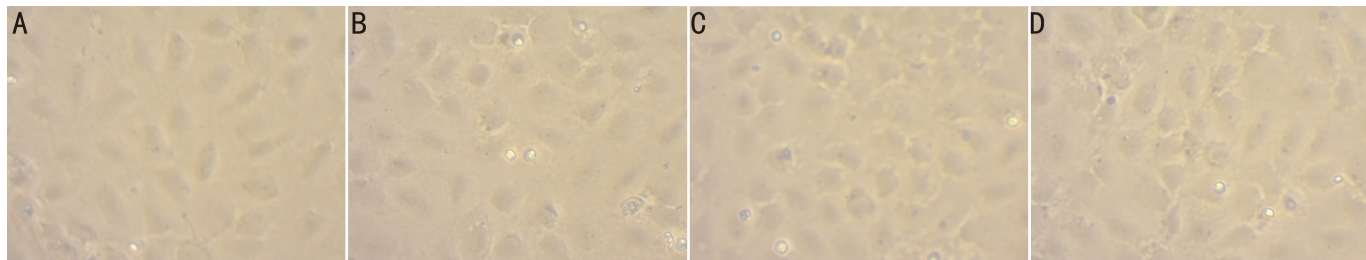


图1 不同浓度聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响($\times 200$) A:对照组;B:低浓度组;C:中浓度组;D:高浓度组。

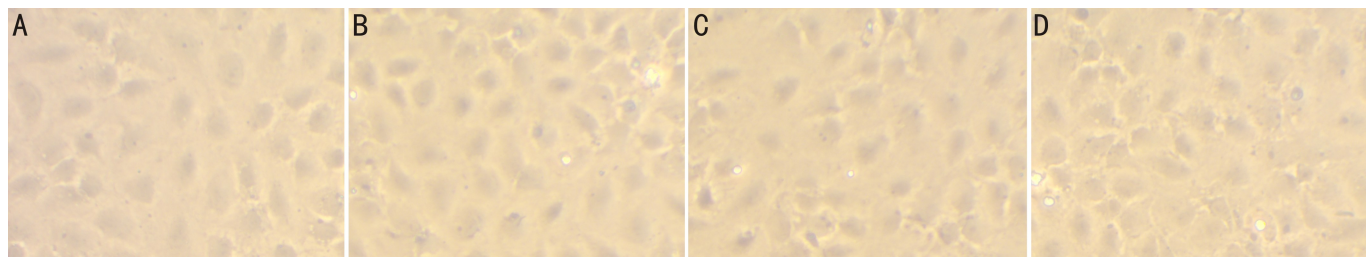


图2 不同消毒时间聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响($\times 200$) A:对照组;B:短时间组;C:中等时间组;D:长时间组。

对照组、短时间组、中等时间组和长时间组中角膜上皮细胞活力分别为 1.260 ± 0.024 、 1.119 ± 0.043 、 1.001 ± 0.042 、 0.876 ± 0.062 。聚维酮碘消毒时间越长,角膜上皮细胞的活性越低,组间差异具有统计学意义($F = 39.816, P < 0.01$)。

2.4 倒置显微镜观察聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响

不同浓度聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响见图1。对照组角膜上皮细胞呈多角形,排列规则,透光性好;聚维酮碘消毒后部分角膜上皮细胞变性,活性下降,出现皱缩,透光性降低,甚至出现凋亡小体,聚维酮碘浓度越高,变性的角膜上皮细胞越多。不同消毒时间聚维酮碘对角膜上皮细胞的影响见图2。对照组角膜上皮细胞呈多角形,排列规则,透光性好;聚维酮碘消毒后部分角膜上皮细胞变性,活性下降,聚维酮碘消毒时间越长,变性的角膜上皮细胞越多。

2.5 聚维酮碘对角膜上皮细胞凋亡率的影响 对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组中角膜上皮细胞凋亡率分别为 $3.35\% \pm 0.13\%$ 、 $6.50\% \pm 0.35\%$ 、 $8.41\% \pm 0.10\%$ 、 $15.33\% \pm 0.27\%$ 。聚维酮碘浓度越高,角膜上皮细胞的凋亡率越高,组间差异具有统计学意义($F = 1386.175, P < 0.01$)。对照组、短时间组、中等时间组和长时间组中角膜上皮细胞凋亡率分别为 $3.37\% \pm 0.28\%$ 、 $8.12\% \pm 0.48\%$ 、 $11.31\% \pm 0.37\%$ 、 $15.50\% \pm 0.271\%$ 。聚维酮碘消毒时间越长,角膜上皮细胞的凋亡率越高,组间差异具有统计学意义($F = 598.196, P < 0.01$)。

3 讨论

术前杀灭结膜囊细菌是预防术后眼内炎的重要措施。术前滴用抗生素眼液,术前行等渗盐水或抗生素冲洗结膜囊,术前结膜囊内聚维酮碘消毒均可降低结膜囊细菌数量,但术前结膜囊内聚维酮碘消毒是最为有效的方法^[1]。聚维酮碘是广谱杀菌消毒剂,可直接杀灭细菌、病毒、真菌、芽孢与原虫。大多数细菌30s内可杀灭^[5]。聚维酮碘杀菌的主要原理是氧化损伤。聚维酮碘在水中能缓慢释放出游离碘,游离碘可氧化菌体蛋白的氨基酸使其变性^[5]。聚维酮碘不含酒精,对皮肤黏膜刺激小,是黏膜的首选消毒剂。

聚维酮碘的作用没有特异性。除微生物外,它还可以

作用于正常细胞。高浓度的聚维酮碘对组织细胞有一定的毒性,聚维酮碘结膜囊消毒时,结膜和角膜上皮细胞直接接触聚维酮碘,局部浓度越高,细胞毒性也越大。我们研究发现聚维酮碘消毒后角膜上皮细胞的MDA含量升高,SOD含量降低,细胞活性降低,部分角膜上皮细胞变性,出现皱缩,透光性降低,甚至出现凋亡小体,凋亡率增高。正常结膜和角膜上皮细胞内氧化系统和抗氧化系统处于相对平衡状态,体内产生的自由基会被抗氧化系统及时淬灭,维持体内自稳状态^[6]。聚维酮碘结膜囊消毒时,游离碘在氧化细菌蛋白的同时,也可以氧化结膜和角膜上皮细胞中的蛋白,甚至细胞核内DNase活性。这时突然产生的大量自由基超过机体抗氧化系统的清除能力,结膜和角膜上皮细胞处于氧化应激状态。细胞膜或细胞核膜上的磷脂、酶和膜受体上的多不饱和脂肪酸的侧链及核酸等大分子物质可因氧化应激产生脂质过氧化物。MDA是细胞膜脂质过氧化的重要产物,MDA含量升高影响线粒体呼吸链复合物及线粒体内关键酶活性,激活P38、JNK、CDC42、JAK、PI3K/Akt、自噬等信号途径,进而转录NF- κ B、STAT和EGR1,激活细胞核内DNase活性引起DNA损伤,诱导细胞凋亡^[6-9]。SOD是体内的一种抗氧化金属酶,人体内有Cu/Zn-SOD和Mn-SOD两类。SOD通过金属离子如 M^{n+1} (氧化态)和 M^n (还原态)的交替电子得失实现催化作用。超氧阴离子自由基与金属离子形成配合物, M^{n+1} 被还原为 M^n ,同时生成氧, M^n 又被 HO_2 氧化为 M^{n+1} ,同时生成过氧化氢,SOD又被氧化为初始氧化态的SOD。最后, H_2O_2 在过氧化氢酶的作用下,被催化分解为水和氧。SOD催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢,消除体内超氧自由基,在机体氧化与抗氧化平衡中起到至关重要的作用,保护机体免受氧化损伤,减少由于氧化损伤引起的细胞凋亡^[6,10-12]。聚维酮碘消毒后角膜上皮细胞的MDA含量升高,SOD含量降低,提示聚维酮碘对角膜上皮细胞也会产生氧化损伤,导致细胞活力下降,细胞凋亡增加。Chou等^[5]研究发现聚维酮碘可抑制人角膜纤维细胞和人角膜上皮细胞中的线粒体脱氢酶和细胞内酯酶活性,包括DNase活性。尽管细胞形态没有改变,但细胞生长受到抑制并且细胞膜完整性被破坏,细胞对外部刺激没有反应,认为聚维酮碘通过固定而不是细胞凋亡或坏死导致人角

膜纤维细胞和人角膜上皮细胞死亡。

我们研究还发现聚维酮碘消毒后对角膜上皮细胞的氧化损伤呈浓度和时间依赖性。聚维酮碘浓度越高,角膜上皮细胞的MDA含量越高,SOD含量越低,细胞活性越低,凋亡率越高。聚维酮碘消毒时间越长,角膜上皮细胞的MDA含量越高,SOD含量越低,细胞活性越低,凋亡率越高。这与 Shibata 等^[13]报道的聚维酮碘对角膜上皮具有一定细胞毒性,且其毒性呈浓度依赖性一致。增加聚维酮碘浓度和延长消毒时间会增加碘向角膜的渗透量,并可能导致角膜上皮和基质细胞的毒性,结膜囊内残留的聚维酮碘可能进入前房,损伤角膜内皮细胞。Jiang 等^[14]通过角膜荧光染色和角膜厚度测量仪检测不同浓度聚维酮碘对角膜的毒性,研究发现 50g/L 和 25g/L 的聚维酮碘结膜囊消毒可引起严重的上皮损伤,20g/L 和 15g/L 的聚维酮碘前房注射后可引起明显的角膜水肿、角膜增厚。认为 5g/L 或 10g/L 聚维酮碘结膜囊消毒是安全可行的。封艳等^[15]报道 2.5g/L 聚维酮碘已达到消毒作用,较 5g/L 聚维酮碘相比患者主观舒适度更好,球结膜充血、角膜上皮损伤更轻。樊芳等^[16]报道 50g/L 聚维酮碘结膜囊冲洗 30s 能有效减少结膜囊细菌,对眼表的损伤小,白内障术前结膜囊消毒是安全有效。Alp 等^[17]将 50g/L 和 100g/L 聚维酮碘注入前房一滴,均可引起严重的角膜毒性,认为聚维酮碘结膜囊消毒必须防止聚维酮碘渗漏进入前房。张硕基等^[18]报道白内障摘除术前使用 50g/L 聚维酮碘结膜囊消毒 2.0min 或 3.5min 较 30s 或 1.0min 更有效减少术前结膜囊细菌数量,消毒 2.0min 术后 1h 的角膜上皮损伤好于 3.5min,认为 50g/L 聚维酮碘结膜囊消毒 2.0min 是安全有效地预防感染措施。

综上所述,聚维酮碘对角膜上皮细胞有氧化损伤作用,损伤呈浓度和时间依赖性。在保证结膜囊灭菌效果的情况下,适当降低使用浓度或消毒时间,可以有效减少角膜上皮损伤。

参考文献

- 胡钦瑞,葛轶睿,黄振平.白内障术前应用聚维酮碘冲洗结膜囊效果的 Meta 分析.医学研究生学报 2011;24(12):1276-1279
- 中国医师协会眼科医师分会,中华预防医学会医院感染专业委员会,中华预防医学会消毒分会,等.我国眼科手术管理、感染控制、消毒灭菌指南(一).中华眼科杂志 2016;52(3):167-173
- 中华医学会眼科学分会白内障和人工晶状体学组.关于白内障围手术期预防感染措施规范化的专家建议(2013年).中华眼科杂志 2013;49(1):76-78

4 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶状体学组.我国白内障摘除手术后感染性眼内炎防治专家共识(2017年).中华眼科杂志 2017;53(11):810-813

5 Chou SF, Lin CH, Chang SW. Povidone-iodine application induces corneal cell death through fixation. *Br J Ophthalmol* 2011;95(2):277-283

6 Wu L, Ye M, Zhang J. Vincamine prevents lipopolysaccharide induced inflammation and oxidative stress via thioredoxin reductase activation in human corneal epithelial cells. *Am J Transl Res* 2018;10(7):2195-2204

7 Li J, Deng R, Hua X, et al. Blueberry Component Pterostilbene Protects Corneal Epithelial Cells from Inflammation via Anti-oxidative Pathway. *Sci Rep* 2016;6:19408

8 Hsueh YJ, Meir YJ, Yeh LK, et al. Topical Ascorbic Acid Ameliorates Oxidative Stress-Induced Corneal Endothelial Damage via Suppression of Apoptosis and Autophagic Flux Blockage. *Cells* 2020;9(4):943

9 Zhou J, Zhang Y, Li S, et al. Dendrobium nobile Lindl. alkaloids-mediated protection against CCl4-induced liver mitochondrial oxidative damage is dependent on the activation of Nrf2 signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110351

10 Sun P, Zhao JM, Luo ZC, et al. Diluted povidone-iodine inhibits tumor growth through apoptosis-induction and suppression of SOD activity. *Oncol Rep* 2012;27(2):383-388

11 Liu H, Gambino F, Algenio C, et al. Zidovudine protects hyperosmolarity-stressed human corneal epithelial cells via antioxidant pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;499(2):177-181

12 Lee JB, Kim SH, Lee SC, et al. Blue light-induced oxidative stress in human corneal epithelial cells: protective effects of ethanol extracts of various medicinal plant mixtures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4119-4127

13 Shibata Y, Tanaka Y, Tomita T, et al. Evaluation of corneal damage caused by iodine preparations using human corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58(6):522-527

14 Jiang J, Wu M, Shen T. The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol* 2009;28(3):119-124

15 封艳,潘玲,吴欲晓,等.不同浓度聚维酮碘二次冲洗法对白内障手术结膜囊消毒效果的评价.国际眼科杂志 2019;19(8):1403-1405

16 樊芳,赵智华,赵晓彬,等.白内障术前应用不同浓度聚维酮碘的疗效观察.国际眼科杂志 2019;19(4):626-630

17 Alp BN, Elibol O, Sargon MF, et al. The effect of povidone iodine on the corneal endothelium. *Cornea* 2000;19(4):546-550

18 张硕基,刘佩,黎敏,等.白内障摘除手术前国产 5% 聚维酮碘对结膜囊抑菌作用及角膜上皮影响的初步观察.中华眼科杂志 2019;55(7):509-514