

引文格式:张笑天,东莉洁,田芳,张红. 非甾体类药物预防飞秒激光辅助白内障术中瞳孔缩小的观察与分析[J]. 眼科新进展,2016,36(5):457-460. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0122

【应用研究】

# 非甾体类药物预防飞秒激光辅助白内障术中瞳孔缩小的观察与分析

张笑天 东莉洁 田芳 张红

作者简介:张笑天,男,1990年3月出生,在读硕士研究生。联系电话:15222030605; E-mail: zhangxiaotian0314@yeah.net

About ZHANG Xiao-Tian: Male, born in March, 1990. Postgraduate student. Tel: 15222030605; E-mail: zhangxiaotian0314@yeah.net

收稿日期:2015-07-17  
修回日期:2015-11-25  
本文编辑:周志新  
作者单位:300384 天津市,天津医科大学眼科医院  
通讯作者:张红, E-mail: tmuechong@sina.com

Received date: July 17, 2015  
Accepted date: Nov 25, 2015  
From the Eye Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China  
Responsible author: ZHANG Hong, E-mail: tmuechong@sina.com

Observation and analysis of nonsteroidal drugs in preventing intraoperative miosis of femtosecond assist cataract surgery

ZHANG Xiao-Tian, DONG Li-Jie, TIAN Fang, ZHANG Hong

【Key words】 nonsteroidal drugs; cataract; femtosecond laser; phacoemulsification; miosis

【Abstract】 Objective To investigate the potential relationship between the miosis after femtosecond laser treatment and the concentration of intraocular prostaglandin E2 (PGE2), meanwhile evaluate and compare the effect of the two different nonsteroidal drugs (NSAIDs) in preventing intraoperative miosis. Methods Prospective cohort study. The subjects were 120 patients with cataract surgery (120 eyes) ranging from 50 years to 90 years old in the Tianjin Medical University Eye Hospital, Cataract Branch. Line from June 2014 to March 2015, according to the surgical methods and drugs the patients were divided into four groups, which scheduled for traditional phacoemulsification in 30 cases (30 eyes) for group A, scheduled for femtosecond laser-assisted cataract surgery 90 cases (90 eyes) were randomly divided into three groups, including group B which was the control group, group C which topically use 1 g · L<sup>-1</sup> pranoprofen eye drops (pranoprofen) before surgery, group D which topically use 1 g · L<sup>-1</sup> diclofenac sodium eye drops (diclofenac sodium) before surgery. Clinical data were collected including age, gender, lens stage, pupil size after fully dilated before the surgery and after the laser treatment, total PGE2 levels were measured using enzyme-linked immunoassay. Results The concentrations of PGE2 in group A, B, C, D were (48.25 ± 10.52) pg · mL<sup>-1</sup>, (124.14 ± 8.97) pg · mL<sup>-1</sup>, (18.28 ± 3.49) pg · mL<sup>-1</sup>, (19.05 ± 3.13) pg · mL<sup>-1</sup>, respectively, there were statistical differences between group B and group A, C, D (all *P* < 0.000 1), and there was no statistical difference between group C and group D (*P* > 0.05). The incidence of intraoperative miosis were 6.67% (2/30), 20.00% (6/30), 3.33% (1/30), 3.33% (1/30) in group A, B, C, D, the differences between group B and group A, C, D were statistically significant (all *P* < 0.05), there was no statistical difference between group C and group D ( $\chi^2$  = 0.001, *P* > 0.001), and there was no correlation between miosis and age, gender and nucleus stage (all *P* > 0.05). The concentration of PGE2 in patients with miosis and no miosis were (130.74 ± 8.76) pg · mL<sup>-1</sup>, (120.86 ± 7.27) pg · mL<sup>-1</sup>, respectively, there was statistical difference between them (*P* < 0.05), the degree of miosis and concentration of PGE2 was not correlated (*P* > 0.05). Conclusion The miosis after femtosecond laser treatment may be associated with elevated concentrations of PGE2 in the aqueous humor, using topical NSAIDs preoperatively can decrease the intraocular concentrations of PGE2, and reduce the occurrence of miosis after femtosecond laser treatment.

【关键词】 非甾体类药物;白内障;飞秒激光;超声乳化;瞳孔缩小

【摘要】 目的 探讨飞秒激光术后眼内前列腺素E2 (prostaglandin E2)浓度的变化与瞳孔缩小的关系,同时比较术前应用两种非甾体类药物 (nonsteroidal drugs, NSAIDs) 预防飞秒激光辅助白内障术中瞳孔缩小的效果。方法 前瞻性队列研究。研究对象为2014年6月至2015年3月于天津医科大学眼科医院白内障科行白内障手术的老年性白内障患者120例(120眼),根据手术方式及用药分为4组,其中拟行传统超声乳化手术30例(30眼)为A组;拟行飞秒激光辅助白内障手术90例(90眼)随机分为3组,其中空白对照组为B组,术前应用1 g · L<sup>-1</sup>普拉洛芬滴眼液为C组,术前应用1 g · L<sup>-1</sup>双氯芬酸钠滴眼液为D组。收集包括患者年龄、性别、晶状体核分级、术前充分散瞳后以及完成飞秒激光或手工透明角膜切口后瞳孔直径等临床资料,测量所有样本中PGE2浓度。结果 A、B、C、D四组中PGE2浓度分别为(48.25 ± 10.52) pg · mL<sup>-1</sup>、(124.14 ± 8.97) pg · mL<sup>-1</sup>、(18.28 ± 3.49) pg · mL<sup>-1</sup>、(19.05 ± 3.13) pg · mL<sup>-1</sup>;B组与A、C、D组差异均有统计学意义(均为*P* < 0.000 1),C组与D组差异无统计学意义(*P* > 0.05)。A、B、C、D四组术中瞳孔缩小的发生率分别为6.67% (2/30)、20.00% (6/30)、3.33% (1/30)、3.33% (1/30);B组与A、C、D组差异均有统计学意义(均为*P* < 0.05),C组与D组差异无统计学意义( $\chi^2$  = 0.001, *P* > 0.05)。瞳孔缩小与年龄、性别及晶状体核分级均无相关性(均为*P* > 0.05)。发生瞳孔缩小者与未发生瞳孔缩小者PGE2浓度分别为(130.74 ± 8.76) pg · mL<sup>-1</sup>、(120.86 ± 7.27) pg · mL<sup>-1</sup>,差异有统计学意义(*P* < 0.05),瞳孔缩小程度与PGE2浓度无相关性

( $P>0.05$ )。结论 飞秒激光术后瞳孔缩小可能与房水中 PGE2 浓度升高有关,术前局部应用 NSAIDs 能降低眼内 PGE2 浓度,减少飞秒激光术后瞳孔缩小的发生。

2009 年 NAGY 等<sup>[1-2]</sup>先报道运用 LenSx 完成飞秒激光辅助白内障超声乳化手术,包括晶状体前囊膜切开、预劈核、角膜切口及角膜弧形切口,标志着该项技术成功地进入临床。然而,部分患者在飞秒激光完成后出现瞳孔缩小,发生率为 9.5% ~ 25.0%<sup>[3-5]</sup>。在 SCHULTZ 等<sup>[6]</sup>的研究中发现,飞秒激光术后前房内前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 含量立即增高,认为飞秒激光触发了眼内炎症反应,导致眼内组织释放 PGE2,最终导致术中瞳孔缩小。因此, SCHULTZ 等<sup>[6]</sup>建议术前应用非甾体类药物 (nonsteroidal drugs, NSAIDs) 以降低前房内 PGE2 浓度,减少瞳孔缩小的发生。YEOH<sup>[5]</sup>在随后的研究中发现,术前 1 h 术眼局部应用  $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  奈帕芬胺混悬液,瞳孔缩小的发生概率由开始的 25% 降低至随后的 2%。为进一步探讨飞秒激光术后眼内 PGE2 浓度的变化与术中瞳孔缩小的潜在关系,以及 NSAIDs 预防飞秒激光辅助白内障术中瞳孔缩小的应用价值,本研究拟比较手工角膜切口和飞秒激光完成后眼内 PGE2 浓度,以及常规飞秒激光手术与术前分别应用两种不同 NSAIDs 后的眼内 PGE2 浓度,观察术中瞳孔缩小情况,分析瞳孔缩小与眼内 PGE2 浓度关系,并比较两种 NSAIDs 在预防飞秒激光辅助白内障术中瞳孔缩小的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2014 年 6 月至 2015 年 3 月于天津医科大学眼科医院白内障科行白内障手术的 50 ~ 90 岁老年性白内障患者 120 例 (120 眼),所有纳入对象均征得患者及家属同意并签订知情同意书,并获得医院医学伦理委员会批准,其中拟行传统超声乳化手术 30 例 (30 眼),为 A 组;拟行飞秒激光辅助白内障手术 90 例 (90 眼) 随机分为 3 组,每组 30 例 (30 眼),其中 B 组 30 例 (30 眼) 为空白对照组,术前 1 d 3 次及术前 1 h 3 次,每次 1 ~ 2 滴  $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  普拉洛芬眼液滴术眼为 C 组,术前 1 d 3 次及术前 1 h 3 次,每次 1 ~ 2 滴  $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  双氯芬酸钠眼液滴术眼为 D 组。四组之间年龄、性别、白内障核分级差异均无统计学意义 (表 1)。研究对象均排除以下情况:炎性眼病史,内眼手术或外伤史,老年性黄斑变性,糖尿病,青光眼,假性剥脱性青光眼,瞳孔直径 (散大状态) 小于 5 mm,风湿性疾病,6 个月内全身或局部应用 NSAIDs,长期使用  $\alpha 1$  受体阻滞剂。

1.2 手术方法 术前所有患者经过详细的眼科检查,包括裸眼远视力和最佳矫正远视力、眼压、裂隙灯、散瞳后的眼底镜检查。使用白内障 LOCS III 分级方法<sup>[7]</sup>进行术前白内障分级。所有手术均由同一位熟练的手术医师完成。

表 1 四组患者基线资料

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男/女)	眼别 (OD/OS)	核硬度
A	30	71.9 ± 8.8	17/13	18/12	3.1 ± 1.0
B	30	72.6 ± 9.1	15/15	17/13	3.2 ± 0.8
C	30	69.3 ± 8.5	14/16	12/18	3.3 ± 0.9
D	30	71.6 ± 9.1	16/14	15/15	3.0 ± 0.8

1.2.1 传统超声乳化手术 复方托吡卡胺滴眼液术前半小时 4 次充分散大瞳孔,  $4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  倍诺喜表面麻醉,消毒铺巾,开睑器开睑,行颞上或鼻上 (即 140°) 2.2 mm 透明角膜缘切口及 1 mm 侧切口 (30°), 1 mL 一次性注射器采集前房液 100  $\mu\text{L}$ ,立即存放于 -80 °C 低温保存。前房内注入黏弹剂以保护内皮细胞, 5.5 mm 连续环形撕囊,常规超声乳化 (Alcon infinity),注吸皮质,囊袋内注入黏弹剂,植入人工晶状体 (intraocular lens, IOL),清除前房和 IOL 后方的黏弹剂,水密角膜切口。

1.2.2 飞秒激光辅助白内障超声乳化手术 (Alcon LenSx) 复方托吡卡胺滴眼液术前半小时 4 次充分散大瞳孔,  $4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  倍诺喜表面麻醉,开睑器开睑,负压吸引固定眼球。术者输入设定的数据,根据监视器上实时的角膜、瞳孔、晶状体核情况调整角膜和囊膜的中心点、主切口与侧切口的位置及平面、劈核的深度及前后囊的位置。在所有参数和设定值都确定无误后,术者踩下脚踏,激光即开始工作:首先完成环形撕囊,之后劈核,最后完成角膜主切口和侧切口<sup>[8]</sup>。激光手术完成后,请患者来到另一手术间完成后续的步骤:利用切口分离器打开角膜主切口和侧切口, 1 mL 一次性注射器采集前房液 100  $\mu\text{L}$ ,立即存放于 -80 °C 低温保存。前房内注入黏弹剂,用撕囊镊取出囊膜,分离十字劈开的核块,放出后方气泡,常规超声乳化 (Alcon infinity),注吸皮质,囊袋内注入黏弹剂,植入 IOL,清除前房和 IOL 后方的黏弹剂,水密角膜切口。

1.3 观察指标 所有样本 PGE2 浓度的测量由同一操作员一次完成。

1.3.1 BCA 蛋白定量 从 -80 °C 低温冰箱中取出前房液,置于室温中自然溶解,振荡均匀,量取 10  $\mu\text{L}$ , PBS 液稀释 10 倍至 100  $\mu\text{L}$ ,再分别取稀释液 20  $\mu\text{L}$ ,蛋白在碱性条件下,将  $\text{Cu}^{2+}$  还原成  $\text{Cu}^{+}$ ,  $\text{Cu}^{+}$  与 BCA 试剂形成紫色络合物,测定其在 562 nm 处的吸收值,并与标准曲线对比,计算出每个样本的蛋白浓度。

1.3.2 PGE2 浓度测定 取等蛋白量样本并稀释至 40  $\mu\text{L}$ ,再加入 10  $\mu\text{L}$  PGE2 抗体,温浴洗涤后,添加显色剂显色 15 min,加入终止剂终止反应后,测定其在 450 nm 处的吸收值,并与标准曲线对比,计算出每个样本的 PGE2 浓度。

1.3.3 瞳孔直径测量 术前充分散瞳后像差仪测

量术前瞳孔直径,完成飞秒激光或手工透明角膜切口后脚规第二次测量瞳孔直径,精确度为 0.1 mm,以瞳孔直径 <5 mm 为瞳孔缩小。

**1.4 统计学分析** 所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学处理,两组间 PGE2 浓度均值比较采用独立样本 *t* 检验,三组间 PGE2 浓度均值比较采用方差分析及 LSD 检验,是否发生瞳孔缩小采用卡方检验,两变量间相关性分析采用 Pearson 相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PGE2 浓度** A、B、C、D 四组中 PGE2 浓度分别为 (48.25 ± 10.52) pg · mL<sup>-1</sup>、(124.14 ± 8.97) pg · mL<sup>-1</sup>、(18.28 ± 3.49) pg · mL<sup>-1</sup>、(19.05 ± 3.13) pg · mL<sup>-1</sup>。B 组中 PGE2 浓度较 A 组明显升高,差异有统计学意义 (*t* = -30.08, *P* < 0.000 1); C、D 二组较 B 组 PGE2 浓度显著降低,差异均有统计学意义 (*t* = 59.34、60.61,均为 *P* < 0.000 1); C 组与 D 组 PGE2 浓度差异无统计学意义 (*t* = -0.89, *P* > 0.05)。

**2.2 瞳孔变化** A、B、C、D 四组术中瞳孔缩小的发生率分别为 6.67% (2/30)、20.00% (6/30)、3.33% (1/30)、3.33% (1/30)。B 组术中瞳孔缩小的发生率较 A 组明显升高,差异有统计学意义 ( $\chi^2$  = 32.851, *P* < 0.001); C、D 二组较 B 组术中瞳孔缩小的发生率显著降低,差异均有统计学意义 ( $\chi^2$  = 6.707、6.707,均为 *P* < 0.05); C 组与 D 组术中瞳孔缩小的发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2$  = 0.001, *P* > 0.05)。

**2.3 飞秒激光术后瞳孔缩小者的性别、年龄、晶状体核分级** B 组中共有 6 例患者在飞秒激光术后发生瞳孔缩小,其中男、女各 3 例,瞳孔缩小程度与性别无相关性 (*r* = -0.320, *P* > 0.05); 发生瞳孔缩小患者与未发生瞳孔缩小患者年龄分别为 (66.00 ± 6.54) 岁、(71.33 ± 8.08) 岁,差异无统计学意义 (*t* = -1.433, *P* > 0.05),瞳孔缩小程度与年龄无相关性 (*r* = -0.288, *P* > 0.05); 发生瞳孔缩小患者与未发生瞳孔缩小患者晶状体核分级分别为 2.83 ± 0.75、2.80 ± 0.77,差异无统计学意义 (*t* = 0.090, *P* > 0.05),瞳孔缩小程度与晶状体核分级无相关性 (*r* = 0.302, *P* > 0.05)。

**2.4 飞秒激光术后瞳孔缩小者眼内 PGE2 浓度** 发生瞳孔缩小者较未发生瞳孔缩小者 PGE2 浓度升高,分别为 (130.74 ± 8.76) pg · mL<sup>-1</sup>、(120.86 ± 7.27) pg · mL<sup>-1</sup>,差异有统计学意义 (*t* = 2.606, *P* < 0.05),瞳孔缩小程度与 PGE2 浓度无相关性 (*r* = 0.234, *P* > 0.05; 见图 1)。

## 3 讨论

PGE 是一种炎症介质,参与人及动物炎症反应过程,为一组具有一个五碳环和二条侧链的不饱和

图 1 瞳孔缩小程度与 PGE2 浓度相关性分析图

脂肪酸衍生物,分为 E、F、G、H、I 等类型,其在炎症反应中关系最密切的是 PGE2、PGD2 和 PGI2,后二者的生物半衰期极短,故在炎症中 PGE2 起主要作用,PGE2 能引起血-房水屏障破坏、毛细血管通透性增加以及抗阿托品性瞳孔缩小等<sup>[9]</sup>。

眼内 PGE2 浓度升高可能是导致飞秒激光术后瞳孔缩小的原因。在本研究中发现,飞秒激光术后发生瞳孔缩小组与未发生瞳孔缩小组相比,仅存在眼内 PGE2 浓度上的差异,性别、年龄、晶状体核分级差异均无统计学意义,且降低眼内 PGE2 浓度后,瞳孔缩小发生率降低,这都表明飞秒激光术后瞳孔缩小很有可能由 PGE2 浓度升高导致。因此,对于飞秒激光辅助白内障手术患者,术前用药降低眼内 PGE2 浓度有助于减少术后瞳孔缩小的发生。然而,虽然飞秒激光术后眼内 PGE2 浓度升高,但并不是所有行飞秒激光手术的患者均发生瞳孔缩小,其中原因尚不明确,也许个体之间存在导致瞳孔缩小的“PGE2 浓度阈值”差异,或是与其他因素相关,这还有待于增加样本量、增加分析因素等进一步研究。

飞秒激光直接作用于组织与负压吸引环产生的结膜组织损伤、眼压升高也许都是导致眼内 PGE2 浓度升高的原因。眼部许多组织如虹膜、晶状体前囊、脉络膜、视网膜等均具有合成释放 PGE2 的能力<sup>[9]</sup>。有研究表明,包括前房穿刺、虹膜激光打孔在内的眼部创伤,均能激活细胞膜上的磷脂酶 A2,而使细胞膜磷脂裂解成花生四烯酸,进而在环氧化酶 (COX) 的作用下合成 PGE2,使眼内 PGE2 合成与释放增加<sup>[10]</sup>。飞秒激光的工作原理是光裂解效应,激光聚焦于组织后提高能量至组织光裂解,产生等离子体,并形成振荡波,发生空穴效应,从而形成气泡,达到精确切割的目的<sup>[1]</sup>。在飞秒激光辅助白内障手术过程中,飞秒激光先后作用于晶状体前囊膜、晶状体核与皮质、角膜,其作用过程中产生的直接热效应损伤以及气泡产生形成的压强作用与振荡作用,均可能会对眼内组织产生损伤,导致靶组织内 PGE2 合成与释放增加。同时,飞秒激光负压吸引环固定眼球时,吸引瞬间眼压升高,同时使部分结膜小血管遭到挤

压导致血管破裂,同样能触发眼内 PGE2 的合成与释放。在 BALI 等<sup>[11]</sup>的研究中发现,与最初 50 例相比,在没有应用 NSAIDs 的情况下,随后 150 例中的瞳孔缩小发生率同样显著降低,认为与手术操作的熟练程度、减少了负压吸引的次数与负压吸引时间有关。在本研究中,C 组中因配合不佳进行了 2 次负压吸引尝试的患者,即使在术前使用 NSAIDs 的情况下依旧发生眼内 PGE2 浓度升高,术后瞳孔缩小。因此,术前充分的宣教、术中细致的引导与安抚消除患者紧张情绪增加患者配合度,避免多次负压吸引与减少负压吸引时间,同样有助于减少术后瞳孔缩小的发生。

术前应用双氯芬酸钠或普拉洛芬能有效预防飞秒激光术后瞳孔缩小。NSAIDs 是通过抑制 COX,进而阻止前列腺素的生物合成及释放<sup>[12]</sup>。双氯芬酸钠与普拉洛芬均为非特异性 NSAIDs,可以同时抑制 COX1 和 COX2,因而同时阻止生理性和病理性前列腺素的生成与释放<sup>[10]</sup>。在本研究中,二者均能有效降低眼内 PGE2 浓度,减少飞秒激光术后瞳孔缩小的发生。尽管 NSAIDs 不存在糖皮质激素所引起的升高眼压、继发性感染等不良反应,但在临床上,NSAIDs 滴眼液存在的刺激性、过敏以及角膜上皮病变等问题,同样需要引起高度重视和适当处理,包括选择主药成分和在辅料中加入透明质酸钠等方法减少 NSAIDs 对角膜上皮的影响等<sup>[13-14]</sup>。更重要的是,对于所有眼科 NSAIDs 来说,为预防瞳孔缩小而应用于飞秒激光辅助白内障手术前,目前尚未有明确的用药指南。因此,选择一种安全有效的 NSAIDs 作为飞秒激光辅助白内障手术的术前用药以及其用法、用量,仍需要进一步的研究与评价。

## 参考文献

[1] NAGY Z, TAKACS A, FILKORN T SARAYBA M. Initial clinical

evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery[J]. *J Refract Surg*, 2009, 25(12):1053-1060.

[2] NAGY Z. Intraocular femtosecond laser applications in cataract surgery[J]. *Cataract Refract Surg Today*, 2009, 9(9):29-30.

[3] CHANG JS, CHEN IN, CHAN WM, NG JC, CHAN VK, LAW AK. Initial evaluation of a femtosecond laser system in cataract surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(1):29-36.

[4] NAGY ZZ, TAKACS AI, FILKORN T, KRANITZ K, GYENES A, JUHASZ E, *et al.* Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(1):20-28.

[5] YEOH R. Intraoperative miosis in femtosecond laser-assisted cataract surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(5):852-853.

[6] SCHULTZ T, JOACHIM SC, KUEHN M, DICK HB. Changes in prostaglandin levels in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery[J]. *J Refract Surg*, 2013, 29(11):742-747.

[7] CHYLACK LT, WOLFE JK, SINGER DM, LESKE MC, BULLMORE MA, BAILEY IL, *et al.* The lens opacities classification system III. The longitudinal Study of Cataract Study Group[J]. *Arch Ophthalmol*, 1993, 111(6):831-836.

[8] ROBERTS TV, LAWLESS M, CHAN CC, JACOBS M, NG D, BALI SJ, *et al.* Femtosecond laser cataract surgery: technology and clinical practice[J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013, 41(2):180-186.

[9] 陈祖基. 前列腺素与眼[J]. 国外医学眼科学分册, 1979, 15(3):18-20.

[10] 孙旭光. 非甾体抗炎药在眼科的临床应用[J]. 眼科, 2013, 22(3):147-148.

[11] BALI SJ, HODGE C, LAWLESS M, ROBERTS TV, SUTTON G. Early experience with the femtosecond laser for cataract surgery[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5):891-899.

[12] 史爱欣, 傅得兴. 非甾体抗炎药在眼科中的应用[J]. 中国药杂志, 1998, 33(10):45-47.

[13] BADAWI AA, EL-LAITHY HM, EL QIDRA RK, EL MOFTY H, EL DALLY M. Chitosan based nanocarriers for indomethacin ocular delivery[J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(8):1040-1049.

[14] ARAUJO J, GONZALEZ E, EGEE MA, GARCIA ML, SOUTO EB. Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery[J]. *Nanomedicine*, 2009, 5(4):394-401.