

引文格式:蒋依琳,高洪瑞. 个体化综合治疗慢性移植植物抗宿主病相关干眼的临床研究[J]. 眼科新进展,2017,37(10):958-961. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0243

【应用研究】

个体化综合治疗慢性移植植物抗宿主病相关干眼的临床研究

蒋依琳 高洪瑞

作者简介:蒋依琳,女,1995年7月出生,山东济南人。研究方向:眼表疾病,视光学。联系电话:0531-51666646;E-mail:2064325671@qq.com;ORCID:0000-0002-5622-9643

About JIANG Yi-Lin: Female, born in July, 1995. Tel: + 86-531-51666646; E-mail: 2064325671@qq.com; ORCID: 0000-0002-5622-9643

收稿日期:2017-03-23
修回日期:2017-05-11
本文编辑:盛丽娜
作者单位:325027 浙江省温州市,温州医科大学眼视光学院(蒋依琳);250031 山东省济南市,济南军区总医院眼科(蒋依琳,高洪瑞)
通讯作者:高洪瑞, E-mail: gaohr90@126.com; ORCID: 0000-0003-0314-7967

Received date: Mar 23, 2017
Accepted date: May 11, 2017
From the School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University (JIANG Yi-Lin), Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China; Department of Ophthalmology, General Hospital of Jinan Military Area (JIANG Yi-Lin, GAO Hong-Rui), Jinan 250031, Shandong Province, China
Responsible author: GAO Hong-Rui, E-mail: gaohr90@126.com; ORCID: 0000-0003-0314-7967

Individualized comprehensive medication for chronic graft-versus-host disease related severe dry eye disease

JIANG Yi-Lin, GAO Hong-Rui

【Key words】 dry eye disease; graft-versus-host disease; medication

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effects of individualized comprehensive treatment on dry eye disease secondary to chronic graft-versus-host disease.

Methods A retrospective analysis was conducted on 19 patients (38 eyes) with dry eye disease associated with chronic graft-versus-host disease from March 2013 to November 2016 after treatment of hematopoietic stem cell transplantation, and the individualized comprehensive treatment including artificial tears, deproteinized calf blood extract eye gel, fibroblast growth factor eye gel and $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ fluorometholone eye drops were performed according to the severity of dry eye disease. Then slit lamp examination, the score on symptoms of dry eye, corneal fluorescein staining, tear break-up time (BUT) assay and Schirmer I test (SIT) were performed, and visual acuity was examined before and after treatment. Then, the changes of symptoms and signs of dry eye were observed completely before treatment and 2 months after treatment. **Results** The scores on partial symptoms of dry eye, including sensations of dryness, foreign matter, burning, pain, ocular hyperemia before and after treatment were 2.72 ± 0.78 vs. 1.68 ± 0.82 , 2.58 ± 0.89 vs. 1.62 ± 0.72 , 2.46 ± 0.64 vs. 1.57 ± 0.59 , 2.27 ± 0.54 vs. 1.44 ± 0.62 , 2.54 ± 0.66 vs. 2.09 ± 0.58 respectively, presenting obviously improvement in these sensations (all $P < 0.05$), while postoperative asthenopia and photophobia were slightly ameliorated, without statistical significance ($P > 0.05$). Furthermore, visual acuity improved after treatment, and the difference was statistically significant; and there was significant difference in the score of corneal fluorescein staining between before treatment (8.6 ± 2.4) to after treatment (2.2 ± 1.6) (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in the score of BUT and SIT before and after treatment (all $P > 0.05$). **Conclusion**

The individual comprehensive medication can improve the subjective symptoms and signs of dry eye disease secondary to chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation, and more importantly, ameliorate visual acuity.

【中图分类号】 R772.2

【关键词】 干眼症; 移植植物抗宿主病; 药物治疗

【摘要】 **目的** 观察个体化综合治疗慢性移植植物抗宿主病相关干眼的临床效果。**方法** 回顾性分析2013年3月至2016年11

[4] 杨培增,李绍珍. 葡萄膜炎[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:200.
YANG PZ, LI SZ. Uveitis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998:200.
[5] PLEYER ZSU. corticosteroids in ophthalmology past-present-future[J]. *Ophthalmologica*, 2002, 216(5):305-315.
[6] DOGANAY S, BOZGUL FP, EMRE S. Evaluation of anterior segment parameter changes using the Pentacam after uneventful phacoemulsification[J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(5):601-606.
[7] ZHAO Q, LI NY, ZHONG XW. Determination of anterior segment changes with Pentacam after phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 40(8):786-791.
[8] 王虎,刘清洋,郭海科. Pentacam 量化观察超声乳化吸除术后前房参数变化[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22):3790-3791.

WANG H, LIU QY, GUO HK. Pentacam quantitative observation of changes of anterior chamber parameters after phacoemulsification[J]. *J Pract Med*, 2013, 29(22):3790-3791.
[9] 张韦华,高建鲁. 前房生物学参数测量进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2012, 26(3):86-89.
ZHANG WH, GAO JL. Advances in ophthalmic anterior chamber biological parameters imaging[J]. *J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ*, 2012, 26(3):86-89.
[10] 郭勇,严宏,张少波,牛丽娥. 应用 Pentacam 三维眼前节分析诊断系统对白内障超声乳化术后眼前节变化与屈光飘移的相关性分析[J]. 眼科新进展, 2016, 36(3):268-270.
GUO Y, YAN H, ZHANG SB, NIU LE. Correlation analysis between anterior segment changes and refractive shift after cataract phacoemulsification by Pentacam system[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(3):268-270.

月在我院诊治的造血干细胞移植术后慢性移植物抗宿主病相关干眼患者19例(38眼),根据病情不同个体化地给予人工泪液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶、成纤维细胞生长因子眼用凝胶及1 g·L⁻¹氟米龙滴眼液等不同组合的复合用药方案进行综合治疗。治疗前后行裂隙灯检查、干眼症状评分、视力、角膜荧光素染色(fluorescent staining, FS)、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、基础泪液分泌试验(Schimer I test, SIT)等检查,观察治疗前及治疗2个月后干眼症状及体征的变化。结果 治疗前干眼症状评分项目中干涩感、异物感、烧灼感、疼痛、眼红分别为(2.72±0.78)分、(2.58±0.89)分、(2.46±0.64)分、(2.27±0.54)分、(2.54±0.66)分,治疗后均较治疗前有不同程度的改善,各症状评分分别为(1.68±0.82)分、(1.62±0.72)分、(1.57±0.59)分、(1.44±0.62)分、(2.09±0.58)分(均为 $P<0.05$);眼部视疲劳、畏光评分较治疗前略有改善,但差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$);治疗后视力有所提高,差异有统计学意义;角膜FS评分由治疗前的(8.6±2.4)分减少为治疗后的(2.2±1.6)分,差异有统计学意义($P=0.000$);BUT略有增加,SIT略有下降,但两者治疗前后的差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。结论 个体化地给予人工泪液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶、成纤维细胞生长因子眼用凝胶及1 g·L⁻¹氟米龙滴眼液等综合治疗能改善造血干细胞移植术后慢性移植物抗宿主病相关干眼症状和部分体征,提高视觉质量。

造血干细胞移植术(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是目前治疗多种恶性造血系统疾病的重要方法,移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)是影响其治疗效果的严重并发症,其中慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD)在眼部常表现为干眼症,这一特殊类型的干眼症发生率为40%~76%^[1],患者有眼部干涩感、异物感、畏光、视物模糊或视力波动等不适症状,影响患者的工作和生活质量,且病情常迁延不愈,治疗棘手,严重者易发生角膜溃疡,甚至危及眼球安全。国内对cGVHD相关干眼进行系统治疗及疗效观察的报道较少,近年来我们对此类患者进行了综合治疗和观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2013年3月至2016年11月在济南军区总医院血液科行HSCT后并发cGVHD,经眼科诊治、随访、资料完整的干眼症患者19例38眼(角膜溃疡及需手术治疗的患者没有纳入研究范围)。其中男11例(57.9%),女8例(42.1%);年龄5~54(32.4±16.5)岁;其中急性白血病8例,慢性髓细胞白血病5例,恶性淋巴瘤3例,重型再生障碍性贫血1例,骨髓异常增生综合征1例,多发性骨髓瘤1例;5例行骨髓移植术,14例行外周血干细胞移植术;术后至出现眼部病变的时间为146~1628(239.5±69.7)d;13例(68.4%)伴有皮肤损伤,9例(47.4%)伴有口腔黏膜损害。

1.2 干眼的诊断及评价指标 干眼的诊断参照2013年干眼临床诊疗专家共识^[2]及2002年刘祖国提出的我国干眼参考诊断标准进行^[3]。(1)干眼症状评估:调查患者眼部视疲劳、干涩感、异物感、烧灼感、畏光、疼痛、眼红等情况,各症状均分为无、轻、中、重4级,分别记0~3分。(2)视力检查及裂隙灯显微镜检查:包括眼睑、睑缘及睑板腺改变、泪河高度、结膜和角膜改变等。(3)泪膜破裂时间(break-up time, BUT):结膜囊内滴10 g·L⁻¹荧光素钠溶液,嘱患者瞬目数次后以钴蓝光照明观察并记录从最后1次瞬目到角膜表面出现第1个黑斑的时间,重复3次取其平均值。BUT<10 s为阳性、<5 s为强阳性。(4)角膜荧光素染色(fluorescent staining,

FS):将角膜分为4个象限,每个象限按染色情况不同记为0~3分,其中无染色为0分,1~30个点状着色为1分,>30个点状着色但染色未融合为2分,3分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等;全角膜总评分为0~12分。(5)基础泪液分泌试验(Schimer I test, SIT):采用泪液检测滤纸(天津晶明),将试纸末端折叠后置于下睑结膜囊中外1/3交界处,嘱患者轻闭眼。5 min后取出,等待2 min后观察并记录湿长。重复2次取其平均值。SIT值≤10 mm为阳性、≤5 mm为强阳性。任一干眼主观症状阳性加(3)、(4)、(5)中任何2项阳性或1项强阳性确诊为干眼。

1.3 治疗方法 根据患者干眼程度及角膜FS面积大小的不同,选用不同的复合用药方案。轻中度干眼并少量点状角膜染色者,给予人工泪液+小牛血去蛋白提取物眼用凝胶+氟米龙眼液;中重度干眼并大片角膜染色者,给予人工泪液+小牛血去蛋白提取物眼用凝胶+成纤维细胞生长因子眼用凝胶。具体用法如下:(1)人工泪液:干眼主观症状轻中度(评分≤2分)并角膜FS每个象限≤30个点状着色者,以羟糖甘滴眼液(新泪然,成分为1 g·L⁻¹右旋糖酐70、3 g·L⁻¹羟丙甲纤维素2910、2 g·L⁻¹甘油)每天4次;干眼主观症状中重度(评分为>2~3分)并角膜FS每个象限>30个点状着色或更严重者,以1 g·L⁻¹玻璃酸钠滴眼液或聚乙二醇眼液(思然,成分4 g·L⁻¹聚乙二醇、3 g·L⁻¹丙二醇)每天4次。(2)小牛血去蛋白提取物眼用凝胶(速高捷)每天1~2次,角膜上皮缺损者加用成纤维细胞生长因子眼用凝胶(贝复舒)每天1~2次。(3)角膜上皮完整者均以1 g·L⁻¹氟米龙滴眼液每天2次。(4)全身症状严重者,在全身应用免疫抑制剂的基础上,局部加用1 g·L⁻¹环孢素眼液。治疗前记录干眼症状评分、视力、BUT、FS、SIT等指标,治疗2个月后全面复查上述检查项目。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,症状评分和体征指标采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,应用配对 t 检验进行治疗前后的比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后干眼症状及视力的变化 19例38眼经综合治疗后眼球干涩感、异物感、烧灼感、疼痛、眼红等干眼症状评分较治疗前减轻(均为 $P < 0.05$);眼部视疲劳、畏光评分较治疗前略有减轻,但差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$;见表1)。治疗后视力

为 0.70 ± 0.26 ,较治疗前的 0.58 ± 0.25 有所提高,差异有统计学意义($t = 2.051, P = 0.044$)。

2.2 治疗前后患者角膜FS、BUT、SIT的变化 治疗后角膜FS评分明显下降,差异有统计学意义($P = 0.000$)。BUT略有增加,SIT略有下降,但治疗前后相比差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$;见表2)。

表1 治疗前后干眼症状评分 (分)

时间	视疲劳	干涩感	异物感	烧灼感	畏光	疼痛	眼红
治疗前	2.78 ± 0.64	2.72 ± 0.78	2.58 ± 0.89	2.46 ± 0.64	2.35 ± 0.46	2.27 ± 0.54	2.54 ± 0.66
治疗后	2.60 ± 0.59	1.68 ± 0.82	1.62 ± 0.72	1.57 ± 0.59	2.18 ± 0.57	1.44 ± 0.62	2.09 ± 0.58
t 值	1.274	5.664	5.170	6.303	1.431	6.223	3.157
P 值	0.202	0.000	0.000	0.000	0.157	0.000	0.002

表2 治疗前后角膜FS、BUT、SIT的变化

时间	FS(分)	BUT(L/s)	SIT(L/mm)
治疗前	8.6 ± 2.4	3.5 ± 1.5	3.8 ± 1.6
治疗后	2.2 ± 1.6	4.0 ± 2.0	3.6 ± 1.8
t 值	13.678	1.233	0.512
P 值	0.000	0.222	0.610

3 讨论

随着移植技术的发展,采用HSCT(包括骨髓移植、外周血干细胞移植及脐带血移植)治疗恶性血液系统疾病越来越多,在移植前一般采用大剂量的化学药物或联合全身放射治疗人为造成宿主的免疫抑制,以防止机体排斥移植物,而机体在免疫缺陷状态下,移植到机体内的移植物对宿主细胞发生免疫损伤,引起GVHD,累及皮肤、肝脏、胃肠道、眼等。GVHD以100d为界,分为急性GVHD和cGVHD,急性GVHD眼部受累不太常见,cGVHD一般会伴发眼部并发症。眼部GVHD会累及几乎所有眼部结构,眼睑、结膜和角膜等眼表组织及泪腺是最常发生结构或功能异常的部位^[4]。干眼症是cGVHD最常见的眼部并发症,其发生率为40%~76%,其发病机制为供体T细胞激活抗原呈递细胞,将抗原呈递给初始T淋巴细胞和活化的效应T淋巴细胞,产生大量细胞因子,使这些细胞聚集并攻击眼部靶组织。其主要病理表现为:(1)结膜化生增多,杯状细胞减少、结膜微绒毛的数量减少、分泌腺泡数量减少、黏蛋白层变薄,并且可见大量的CD8+T细胞浸润^[5];(2)泪腺纤维组织过度增生,泪腺纤维化,泪腺导管阻塞^[6-7];(3)整个睑板腺(包括腺泡、小导管、主导管和睑板腺开口)过度纤维化,睑板腺萎缩^[8]。这些病理改变引起泪液分泌的量减少、泪液成分质变,造成泪膜改变继而导致干眼。

根据cGVHD相关干眼的病理机制,其治疗应依据患者的干眼程度、FS的不同并结合自身临床特点进行复合用药。一般治疗措施包括:(1)补充人工泪

液;(2)自体血清滴眼治疗;(3)促进角膜上皮修复;(4)抗炎、抗免疫排斥反应治疗,采用局部糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;(5)减少泪液引流,可施行泪道栓子和泪道闭塞术;(6)严重者出现角膜上皮糜烂或角膜溃疡时,除预防性使用眼表抗生素外,还可行暂时性羊膜覆盖、羊膜移植、睑裂部分缝合等手术。

补充人工泪液为cGVHD所致干眼的基础治疗,需要根据干眼程度及患者经济条件等进行个体化选择,对轻度干眼我们选择黏稠度低的人工泪液如羟糖甘滴眼液;对中重度干眼我们选择黏稠度稍高的人工泪液,如 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 玻璃酸钠滴眼液或聚乙二醇滴眼液。自体血清被认为是补充泪液的理想成分,因其含有维生素A、表皮生长因子、转化生长因子-β、纤维粘连蛋白等,与泪液成分相近,可以促进眼表上皮细胞增殖、分化和迁移,促进眼表损伤的修复^[9]。但自体血清如长期使用需反复采血,部分cGVHD患者伴有皮肤损害难以反复采血,且血清难于保存,患者无法长期使用。刘靖等^[10]证实小牛血去蛋白提取物眼用凝胶在缓解眼部症状、促进角膜上皮修复方面与自家血清有相似的效果。小牛血去蛋白提取物眼用凝胶主要成分是糖脂、寡糖、糖苷、多肽、氨基酸等,其有效成分磷酸肌醇寡糖可促进细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用,还能通过直接影响糖代谢途径中一些酶的活性,促进葡萄糖的代谢和细胞线粒体呼吸,有促进上皮修复的作用。我们在补充人工泪液的基础上联合小牛血去蛋白提取物眼用凝胶滴眼,在促进患者角膜上皮修复及缓解干眼不适症状方面也取得了较好的效果。

cGVHD所致中重度干眼的患者角膜常伴有大片点片状上皮缺损,角膜染色融合成片,我们对这类患者加用成纤维细胞生长因子眼用凝胶(贝复舒),其主要成分为重组牛碱性成纤维细胞生长因子,其药物基质是人工泪液卡波姆。碱性成纤维细胞生长因子能刺激角膜上皮细胞增殖移行,促进角膜上皮细胞的创伤修复,减缓角膜上皮的再脱落损伤;对泪

腺上皮细胞也有一定作用,可促进泪腺分泌,延缓 BUT,更有利于恢复眼表光滑度,维护眼表良好的免疫调节环境,从而缓解不适症状^[11]。

GVHD 是移植物对宿主细胞发生的一种免疫性损伤,研究发现,在 GVHD 并发干眼患者结膜上发生了一种亚临床的复杂的细胞介导的免疫性炎症反应^[12],使结膜处于慢性持续的炎症状态,局部糖皮质激素能有效抑制眼表炎症反应。我们对无角膜溃疡及上皮大片脱落的患者采用 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氟米龙滴眼液滴眼,可通过激素受体介导通路、抑制炎症因子生成、下调促炎介质、诱导淋巴细胞凋亡等途径达到抑制眼表炎症的目的^[13],有效地改善干眼临床症状及结膜充血程度。

由于 cGVHD 病程长且反复,并发干眼的严重程度与全身免疫排斥反应相关,经综合药物治疗后患者自觉症状有不同程度改善,视力提高,角膜 FS 明显减轻,但泪液分泌并无明显改善,考虑可能与结膜、泪腺已经受到不可逆的免疫病理损伤有关,提示我们要重视 HSCT 后的眼部并发症,早期发现、早期治疗应是减轻和延缓 cGVHD 相关干眼症状的途径。

综上所述,根据干眼严重程度个体化地给予人工泪液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶、成纤维细胞生长因子眼用凝胶及 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氟米龙滴眼液等综合干眼治疗,能改善 cGVHD 干眼的干涩感、异物感、烧灼感、疼痛、眼红等自觉症状,提高视力,促进眼表修复,减少角膜染色,改善部分体征,更重要的是能够预防病情严重患者产生溃疡穿孔等严重并发症的发生,更长期的效果还需进一步观察。

参考文献

[1]

NASSIRI N,ESLANI M,PANAHI N,MEHRAVARAN S,ZIAEI A,DJALILIAN AR. Ocular graft versus host disease following allogeneic stem cell transplantation; a review of current-knowledge and recommendations[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2013,8(4):351-358.

[2]

中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. 中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
KERATONOSUS GROUP, BRANCH ASSOCIATION OF OPHTHALMOLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye dis-

ease (2013)[J]. *Chin J Ophthalmol*,2013,49 (1):73-75.

[3]

刘祖国. 干眼的诊断[J]. 中华眼科杂志,2002,38(6):318-320.
LIU ZG. Diagnosis of dry eye[J]. *Chin J Ophthalmol*,2002,38(6):318-320.

[4]

苗恒,陶勇,黎晓新. 重视眼部移植物抗宿主病的诊断和治疗[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版),2014,4(1):1-6.
MIAO H, TAO Y, LI XX. Diagnosis and treatment of ocular graft-versus-host disease [J/CD]. *Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition)*, 2014,4(1):1-6.

[5]

TATEMATSU Y,OGAWA Y,SHIMMURA S,DOGRU M,YAGUCHI S,NAGAI T,et al. Mucosal microvilli indry eye patients with chronic GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*,2012,47 (3):416-425.

[6]

ARAIN MA, NIAZI MK, KHAN MD, AHMED P, NAZ MA, FAYYAZ M,et al. Frequency of ocular manifestations of chronic graft versus host disease[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*,2010,22(1):80-83.

[7]

KAMO I, OGAWA Y, DOGRU M, UCHINO M, KAWASHIMA M, GOTO T, et al. Spontaneous lacrimal punctual occlusion associated with ocular chronic graft-versus-host disease[J]. *Curr Eye Res*,2007,32(10):837-842.

[8]

BAN Y, OGAWA Y, IBRAHIM OM, UCHINO M, KAWASHIMA M, GOTO E, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using *in vivo* laser confocal microscopy[J]. *Mol Vis*,2011,17:2533-2543.

[9]

AZARI AA, KARADAG R, KANAVI MR, NEHLA S, BARNEY N, KIM K, et al. Safety and efficacy of autologous serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease[J]. *Cutan Ocul Toxicol*,2016,22(1):1-5.

[10]

刘靖,刘祖国,邵毅,陈景尧,李炜,林辉. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗骨髓移植术后慢性移植物抗宿主病引起的中重度干眼临床疗效评价[J]. 中华眼科杂志,2013,49(1):32-36.
LIU J, LIU ZG, SHAO Y, CHEN JY, LI W, LIN H. The clinical efficiency of calf blood extract gel on moderate to severe dry eye induced by chronic graft versus host diseases after bone marrow transplantation[J]. *Chin J Ophthalmol*,2013,49(1):32-36.

[11]

郭颖卓,王华,何书喜. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶在角膜塑形镜配戴中的应用[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,2(1):52-55.
GUO YZ, WANG H, HE SX. Application of recombinant basic fibroblast growth factor eye gel on the orthokeratology[J]. *J Hunan Normal Univ(Med Sci)*, 2016,2(1):52-55.

[12]

ROJAS B, CUHNA R, ZAFIRAKIS P, RAMIREZ JM, LIZAN-GARCIA M, ZHAO T, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation[J]. *Exp Eye Res*,2005,81(3):313-325.

[13]

朱晓宇,崔心瀚,周晓东,徐建江. 0.02% 氟米龙联合玻璃酸钠治疗中度干眼的临床研究[J]. 中国耳鼻咽喉科杂志,2014,14(2):100-103.
ZHU XY, CUI XH, ZHOU XD, XU JJ. Therapeutic effect of 0.02% fluorometholone combined with sodium hyaluronate on patients with moderate dry eye disease[J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol*,2014,14(2):100-103.