

氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的有效性和安全性的系统评价[△]

郑子恢*, 李琼, 李文英, 张白歌, 马琳, 金鹏飞#(北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0577-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.016

摘要 目的:系统评价氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的有效性和安全性,为其临床合理应用提供循证证据。方法:计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBase、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库,纳入氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的随机对照试验(研究组患者的治疗方案为氯替泼诺联合玻璃酸钠滴眼,对照组患者单独使用玻璃酸钠滴眼),检索时限为从建库至2021年2月。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.4 软件进行荟萃分析(Meta分析)。结果:共纳入8篇文献,包括771例患者(1416只眼),其中研究组患者387例(710只眼),对照组患者384例(706只眼)。Meta分析结果显示,有效性方面,研究组患者的总有效率($OR=3.14, 95\%CI=1.81\sim 5.45, P<0.0001$)、干眼症状评分($MD=-9.49, 95\%CI=-9.94\sim -9.04, P<0.0001$)、治疗2周后泪膜破裂时间(BUT)($MD=1.92, 95\%CI=1.72\sim 2.12, P<0.0001$)、治疗4周后 BUT($MD=3.56, 95\%CI=3.22\sim 3.91, P<0.0001$)、治疗6周后 BUT($MD=4.40, 95\%CI=3.97\sim 4.83, P<0.0001$)、治疗8周后 BUT($MD=5.14, 95\%CI=4.81\sim 5.48, P<0.0001$)、治疗2周后角膜荧光素染色评分($MD=-2.27, 95\%CI=-2.58\sim -1.97, P<0.0001$)、治疗6周后角膜荧光素染色评分($MD=-2.42, 95\%CI=-2.77\sim -2.06, P<0.0001$)、治疗8周后角膜荧光素染色评分($MD=-2.67, 95\%CI=-2.94\sim -2.40, P<0.0001$)和泪液分泌试验(Schirmer I)结果($MD=0.20, 95\%CI=0.11\sim 0.29, P<0.0001$)均显著优于对照组,差异均有统计学意义;安全性方面,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($OR=0.76, 95\%CI=0.37\sim 1.57, P=0.46>0.05$)。结论:现有证据表明,氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼安全、有效,起效快,较单独使用玻璃酸钠有明显优势。结果证据受纳入研究的数量和质量限制,上述结论有待更多高质量研究予以验证。
关键词 氯替泼诺;玻璃酸钠;中重度干眼;Meta分析;随机对照试验

Systematic Review on Efficacy and Safety of Loteprednol Combined with Sodium Hyaluronate in the Treatment of Moderate-Severe Dry Eye[△]

ZHENG Zihui, LI Qiong, LI Wenying, ZHANG Baige, MA Lin, JIN Pengfei (Dept. of Pharmaceutical, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science; Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of loteprednol combined with sodium hyaluronate in the treatment of moderate-severe dry eye METHODS: Randomized controlled trials on loteprednol combined with sodium hyaluronate in the treatment of moderate-severe dry eye (the research group was given loteprednol combined with sodium hyaluronate for eye-dropping, while the control group was given sodium hyaluronate alone) were retrieved from the Cochrane Library, PubMed, EMBase, CNKI, Wanfang database and CBM from base-building to Feb. 2021. After independently literature screening, information extracting and bias evaluation by two researchers, RevMan 5.4 was adopted to conduct Meta-analysis. RESULTS: Totally 8 studies were involved, including 771 patients(1416 eyes), of which 387 patients(710 eyes) were in the research group, and 384 patients(706 eyes) were in the control group. Results of Meta-analysis indicated that in terms of effectiveness, the total effective rate ($OR=3.14, 95\%CI=1.81-5.45, P<0.0001$), score of dry eye symptom ($MD=-9.49, 95\%CI=-9.94\sim -9.04, P<$

△ 基金项目:北京市自然科学基金(No. 7113164)

* 主管药师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:12686@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

0.000 01), breakup time of tear film (BUT) at 2 weeks after treatment ($MD = 1.92, 95\% CI = 1.72-2.12, P < 0.000 01$), BUT at 4 weeks after treatment ($MD = 3.56, 95\% CI = 3.22-3.91, P < 0.000 01$), BUT at 6 weeks after treatment ($MD = 4.40, 95\% CI = 3.97-4.83, P < 0.000 01$), BUT at 8 weeks after treatment ($MD = 5.14, 95\% CI = 4.81-5.48, P < 0.000 01$), score of corneal fluorescein staining at 2 weeks after treatment ($MD = -2.27, 95\% CI = -2.58- -1.97, P < 0.000 01$), score of corneal fluorescein staining at 6 weeks after treatment ($MD = -2.42, 95\% CI = -2.77- -2.06, P < 0.000 01$), score of corneal fluorescein staining at 8 weeks after treatment ($MD = -2.67, 95\% CI = -2.94- -2.40, P < 0.000 01$) and result of Schirmer test (Schirmer I) ($MD = 0.20, 95\% CI = 0.11-0.29, P < 0.000 01$) of research group were significantly higher those of the control group, with statistically significantly differences; in terms of safety, there was no statistical significance in the difference in incidences of adverse drug reactions between two groups ($OR = 0.76, 95\% CI = 0.37-1.57, P = 0.46 > 0.05$). CONCLUSIONS: Present evidence shows that loteprednol combined with sodium hyaluronate is safe, effective and quickly effected in the treatment of moderate-severe dry eye, which has obvious advantages over sodium hyaluronate alone. The result evidence is limited by the quantity and quality of involved studies, and the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

KEYWORDS Loteprednol; Sodium Hyaluronate; Moderate-severe dry eye; Meta-analysis; Randomized controlled trial

干眼的主要特点是高渗透恶性循环和泪膜不稳固所造成的眼部异物感、眼表炎症和损伤,中重度干眼常伴有不能忍受的痛感,使患者的生活质量降低,严重者会导致抑郁状态^[1-3]。全球干眼发病率为17.3%~25.0%,女性高于男性^[4-5];在我国,干眼发病率为10%~30%^[6]。缓解症状,保护视功能,尽可能去除病因是治疗干眼的主要目的^[7-8]。玻璃酸钠具有润滑眼表和促进修复的功能,是目前治疗干眼的首选方案^[2]。但在近年来的临床研究发现,炎症是导致干眼的重要病因,单纯使用玻璃酸钠不能很好地控制炎症,目前临床常采用糖皮质激素与玻璃酸钠联合治疗中重度干眼;作为一种新型糖皮质激素类药物,氯替泼诺不仅减少了肾上腺皮质激素类药物的副作用,还增强了抗炎作用^[9-11]。目前已有多项针对氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼有效性和安全性的临床研究,但尚无研究通过系统评价的方式对其进行分析。本研究对氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的有效性和安全性进行系统评价,以期对临床合理用药提供指导和依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象:临床诊断为中重度干眼患者,所有患者均符合中华医学会眼科学分会角膜病学组提出的中重度干眼的诊断标准^[12];排除因细菌、病毒导致的眼表疾病者,心、肝、肾的机能严重异常者,6个月内实施过眼部外科手术者以及合并睑板腺功能障碍者;不限制其国籍、种族和性别。

1.1.3 干预措施:研究组的治疗方案为氯替泼诺联合玻璃酸钠滴眼,对照组为单独使用玻璃酸钠滴眼;用法、用量不限。

1.1.4 结局指标:不限定。

1.1.5 排除标准:重复文献;无法提取有效数据的文献;非中

英文文献;动物实验。

1.2 文献检索策略

计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为从建库至2021年2月,对纳入的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“Loteprednol”“Dry eye disease”“DED”“Dry Eye Syndrome”“DES”“AGC”“Sodium Hyaluronate”和“RCT”;中文检索词为“氯替泼诺”“干眼”“干眼症”“角膜干燥症”“玻璃酸钠”“透明质酸钠”和“随机对照”。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立完成文献筛选、资料提取并交叉核对;如遇分歧,与第三方充分探讨后解决。需要提取的内容有:(1)所纳入RCT的基本信息;(2)所纳入RCT的基线特征;(3)具体治疗措施;(4)评价偏倚风险的要素;(5)结局指标^[13]。

1.4 方法学质量评价

由2位研究者按照Cochrane Handbook推荐的风险评估标准对纳入的文献进行方法学质量评价,并交叉核对;如遇分歧,与第三方讨论后解决^[13]。

1.5 统计学方法

运用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数差(MD)为效应指标,计数资料采用比值比(OR)为效应指标,各效应量均提供点估计值和95%置信区间(CI)^[13]。通过 χ^2 检验和 I^2 衡量各研究间的异质性,如果同质性良好($I^2 \leq 50\%, P \geq 0.1$),采用固定效应模型进行荟萃分析(Meta分析), $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义;若存在异质性($I^2 > 50\%, P < 0.1$),需要分析异质性的来源,明显的临床异质性采用亚组分析、敏感性分析或描述性分析等方式处理,剔除临床异质性影响后,采用随机效应模型进行Meta分析^[13]。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库共检索到 47 篇文章,均为中文文献,经过剔除、复筛等逐步筛选,最终纳入 8 项 RCT。文献筛选流程及结果见图 1。

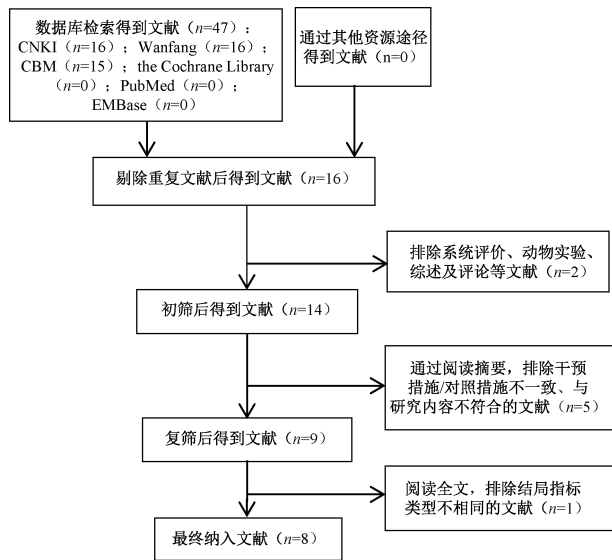


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Process and result of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

最终纳入 8 篇文章^[14-21],共包括 771 例患者(1 416 只眼),其中研究组患者 387 例(710 只眼),对照组患者 384 例(706 只眼),年龄 7~75 岁,对照组患者单纯使用玻璃酸钠滴眼剂,研究组患者在对照组基础上加用氯替泼诺滴眼剂,纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的方法学质量评价

纳入文献的质量评价结果显示,所纳入的 8 篇研究均提及随机分组;是否采用分配隐藏及盲法,部分研究不清楚;在治疗过程中,研究终点时,所有病例数与入组时保持一致。纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率:4 项研究^[14,17,20-21]报告了临床治疗总有效率,包括 478 例患者(761 只眼),各研究间不存在异质性($P=0.14, I^2=45%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者在临床治疗总有效率方面显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=3.14, 95%CI=1.81\sim 5.45, P<0.0001$),见图 3。

2.4.2 干眼症状评分:4 项研究^[14-15,20-21]报告了干眼症状评分,包括 402 例患者(681 只眼),各研究间不存在异质性($P=0.23, I^2=30%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者在干眼症状评分方面显著优于对照组,差异

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of involved literature

文献	年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围)		病程	病例数(男性/女性)		患眼/只		干预措施		疗程/周	结局指标
	研究组	对照组		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
杜婧等(2017年) ^[14]	39.14±8.63		12~92周	56	56	112	112	氯替泼诺1滴,1日3次+ 玻璃酸钠1滴,1日3次	玻璃酸钠1滴,1日3次	8	①②③④⑤⑦
庞彦英等(2014年) ^[15]	38.78±9.12	36.55±7.88	≥3周	20(9/11)	20(8/12)	40	40	氯替泼诺1滴,1日3次+ 玻璃酸钠1滴,1日4次	玻璃酸钠1滴,1日4次	8	②③④⑤⑥⑦
曹宪勇等(2018年) ^[16]	7.8±3.25		1~12周	64	64	128	128	氯替泼诺1滴,1日4次+ 玻璃酸钠1滴,1日4次	玻璃酸钠1滴,1日4次	6	③④⑥
方天敏等(2019年) ^[17]	7.81±3.24	7.74±3.12	NA	40(26/14)	40(28/12)	80	80	氯替泼诺1滴,1日3次+ 玻璃酸钠1滴,1日3次	玻璃酸钠1滴,1日3次	8	①③
罗国华等(2019年) ^[18]	39.5±5.0	39.0±5.6	NA	33(20/13)	29(19/10)	66	58	氯替泼诺1滴,1日3次+ 玻璃酸钠1滴,1日3次	玻璃酸钠1滴,1日3次	2	③④
张立友等(2019年) ^[19]	7~12		10~24d	49	50	98	97	氯替泼诺1滴,1日3次+ 玻璃酸钠1滴,1日4次	玻璃酸钠1滴,1日4次	4	③⑥
邹广程等(2019年) ^[20]	10.5±0.8	10.1±0.6	研究组:1~12周; 对照组:2~12周	78(40/38)	78(41/37)	92	97	氯替泼诺1滴,1日4次+ 玻璃酸钠1滴,1日5~6次	玻璃酸钠1滴,1日 5~6次	8	①②③④⑤⑦
张劭(2018年) ^[21]	38.52±6.49	38.64±6.57	NA	47(26/21)	47(24/23)	94	94	氯替泼诺1滴,1日3次+ 玻璃酸钠1滴,1日3次	玻璃酸钠1滴,1日3次	8	①②③④⑦

注:①总有效率;②干眼症状评分;③泪膜破裂时间(BUT);④角膜荧光素染色评分;⑤泪液分泌试验(Schirmer I)结果;⑥非接触眼压;⑦不良反应;“NA”表示未提及

Note:①total effective rate; ②score of dry eye symptom; ③breakup time of tear film(BUT); ④score of corneal fluorescein staining; ⑤result of Schirmer test(Schirmer I); ⑥non-contact IOP; ⑦adverse drug reactions; “NA” means not mentioned

具有统计学意义($MD=-9.49, 95%CI=-9.94\sim -9.04, P<0.0001$),见图 4。

2.4.3 泪液分泌试验(Schirmer I)结果:3 项研究^[14-15,20]报告了泪液分泌试验(Schirmer I)结果,包括 308 例患者(493 只眼),各研究间不存在异质性($P=0.54, I^2=0%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者在泪液分泌试验(Schirmer I)结果方面显著优于对照组,差异具有统

计学意义($MD=0.20, 95%CI=0.11\sim 0.29, P<0.0001$),见图 5。

2.4.4 BUT:(1)治疗 2 周后 BUT。5 项研究^[14-16,18-19]报告了治疗 2 周后的 BUT,包括 441 例患者(879 只眼),各研究间存在异质性($P<0.1, I^2=88%$),当去除文献^[18]后,各研究间不存在异质性($P=0.13, I^2=47%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者治疗 2 周后的 BUT 显著优于对

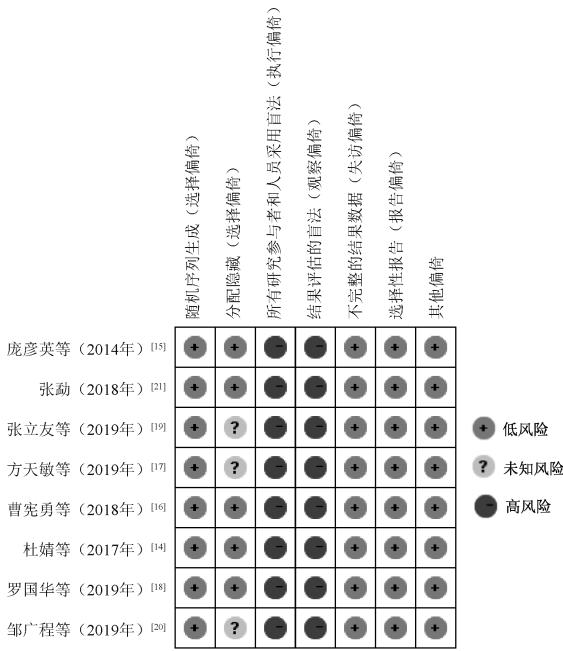


图2 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图

Fig 2 Bias plot of methodology quality evaluation on involved literature

对照组,差异具有统计学意义 ($MD = 1.92, 95\% CI = 1.72 \sim 2.12, P < 0.000 01$),见图6。经对比,文献[18]中的疗程仅2周,且并未提及病程,这可能是产生敏感性的原因所在。(2)治疗4周后 BUT。3项研究^[14-15,19]报告了治疗4周后的 BUT,包括

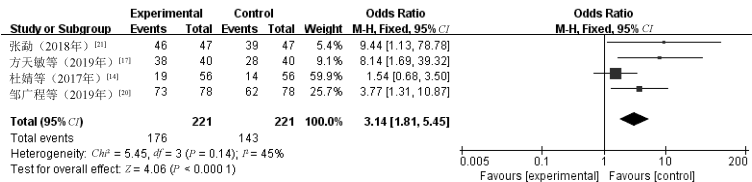


图3 两组患者临床治疗总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of clinical total effective rates between two groups

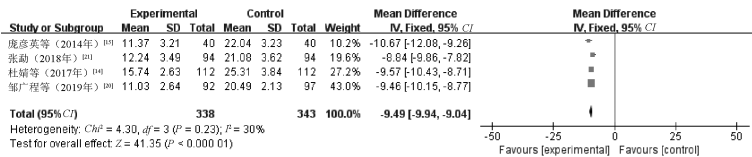


图4 两组患者干眼症状评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of scores of dry eye symptom between two groups

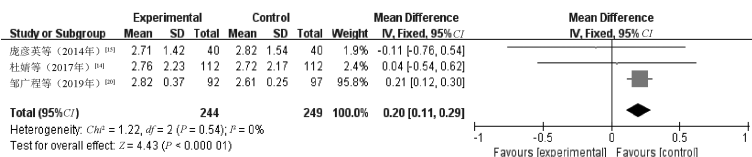


图5 两组患者泪液分泌试验 (Schirmer I) 结果比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of results of Schirmer test (Schirmer I) between two groups

251 例患者 (499 只眼), 各研究间存在异质性 ($P < 0.1, I^2 = 87\%$), 当去除文献[19]后, 各研究间不存在异质性 ($P = 0.78, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者治疗4周后的 BUT 显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ($MD = 3.56, 95\% CI = 3.22 \sim 3.91, P < 0.000 01$), 见图7。经对比, 文献[19]中的患者均为青少年, 这可能是产生敏感性的原因所在。(3) 治疗6周后 BUT。3项研究^[14-16]报告了治疗6周后的 BUT, 包括280例患者 (560只眼), 各研究间存在异质性 ($P < 0.1, I^2 = 96\%$), 当去除文献[16]后, 各研究间不存在异质性 ($P = 0.81, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者治疗6周后的 BUT 显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ($MD = 4.40, 95\% CI = 3.97 \sim 4.83, P < 0.000 01$), 见图8。经对比, 文献[16]中的患者均为青少年, 这可能是产生敏感性的原因所在。(4) 治疗8周后 BUT。5项研究^[14-15, 17, 20-21]报告了治疗8周后的 BUT, 包括482例患者 (841只眼), 各研究间存在异质性 ($P < 0.1, I^2 = 96\%$), 当去除文献[20]后, 各研究间不存在异质性 ($P = 0.30, I^2 = 18\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者治疗8周后的 BUT 显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ($MD = 5.14, 95\% CI = 4.81 \sim 5.48, P < 0.000 01$), 见图9。经对比, 文献[20]中患者的玻璃酸钠用量明显多于其他4项研究, 这可能是产生敏感性的原因所在。

2.4.5 角膜荧光素染色评分: (1) 治疗2周后角膜荧光素染色评分。4项研究^[14-16, 18]报告了治疗2周后的角膜荧光素染色评分, 包括342例患者 (684只眼), 各研究间存在异质性

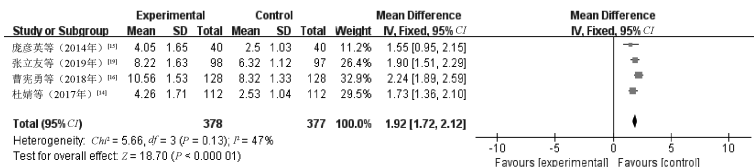


图 6 两组患者治疗 2 周后 BUT 比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of BUT at 2 weeks after treatment between two groups

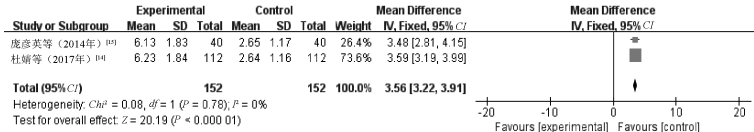


图 7 两组患者治疗 4 周后 BUT 比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis on the comparison of BUT at 4 weeks after treatment between two groups

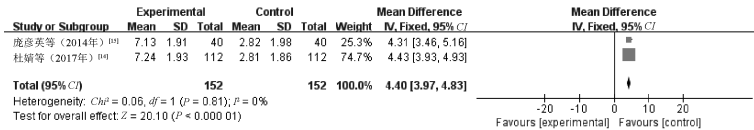


图 8 两组患者治疗 6 周后 BUT 比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of BUT at 6 weeks after treatment between two groups

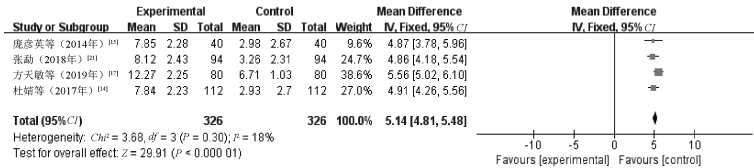


图 9 两组患者治疗 8 周后 BUT 比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of BUT at 8 weeks after treatment between two groups

($P < 0.1, I^2 = 97%$), 当去除文献[16]后, 各研究间不存在异质性($P = 0.17, I^2 = 43%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者治疗 2 周后的角膜荧光素染色评分显著优于对照组, 差异具有统计学意义($MD = -2.27, 95% CI = -2.58 \sim -1.97, P < 0.000 01$), 见图 10。经对比, 文献[16]中的患者均为青少年, 这可能是产生敏感性的原因所在。(2) 治疗 6 周后角膜荧光素染色评分。3 项研究^[14-16]报告了治疗 6 周后的角膜荧光素染色评分, 包括 280 例患者(560 只眼), 各研究间存在异质性($P < 0.1, I^2 = 98%$), 当去除文献[16]后, 各研究间不存在异质性($P = 0.44, I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者治疗 6 周后的角膜荧光素染色评分显著优于对照组, 差异具有统计学意义($MD = -2.42, 95% CI = -2.77 \sim -2.06, P < 0.000 01$), 见图 11。经对比, 文献[16]中的患者均为青少年, 这可能是产生敏感性的原因所在。(3) 治疗 8 周后角膜荧光素染色评分。4 项研究^[14-15, 20-21]报告了治疗 8 周后的角膜荧光素染色评分, 包括 402 例患者(681 只眼), 各研究间存在异质性($P < 0.1, I^2 = 56%$), 当去除文献[20]后, 各研究间不存在异质性($P = 0.88, I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显

示, 研究组患者治疗 8 周后的角膜荧光素染色评分显著优于对照组, 差异具有统计学意义($MD = -2.67, 95% CI = -2.94 \sim -2.40, P < 0.000 01$), 见图 12。经对比, 文献[20]中的患者均为青少年, 并且玻璃酸钠使用剂量明显多于其他研究, 这可能是产生敏感性的原因所在。

2.4.6 非接触性眼压: 3 项研究^[15-16, 19]报告了非接触性眼压, 包括 262 例患者(531 只眼), 各研究间不存在异质性($P = 0.71, I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者的非接触性眼压虽然略微高于对照组, 但差异不具有统计学意义($MD = 0.16, 95% CI = -0.28 \sim 0.59, P = 0.48 > 0.05$), 见图 13。

2.4.7 不良反应发生率: 4 项研究^[14-15, 20-21]报告了不良反应发生情况, 包括 402 例患者, 各研究间不存在异质性($P = 0.62, I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患者的不良反应发生率虽然低于对照组, 但差异不具有统计学意义($OR = 0.76, 95% CI = 0.37 \sim 1.57, P = 0.46 > 0.05$), 见图 14。

3 讨论

干眼作为一种多因素疾病, 主要通过药物和非药物治

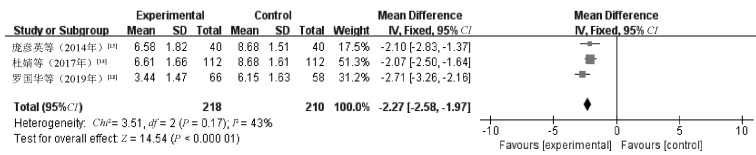


图 10 两组患者治疗 2 周后角膜荧光素染色评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of scores of corneal fluorescein staining at 2 weeks after treatment between two groups

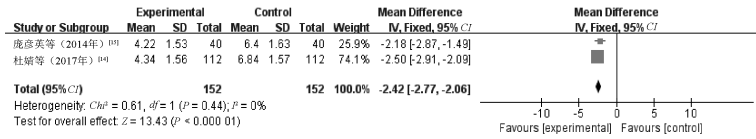


图 11 两组患者治疗 6 周后角膜荧光素染色评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of scores of corneal fluorescein staining at 6 weeks after treatment between two groups

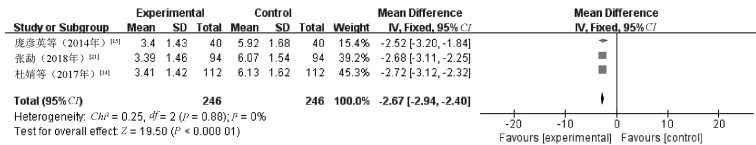


图 12 两组患者治疗 8 周后角膜荧光素染色评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of scores of corneal fluorescein staining at 8 weeks after treatment between two groups

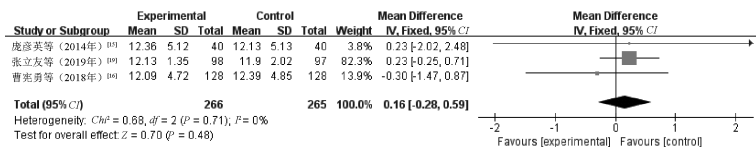


图 13 两组患者非接触性眼压比较的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of comparison of non-contact IOP between two groups

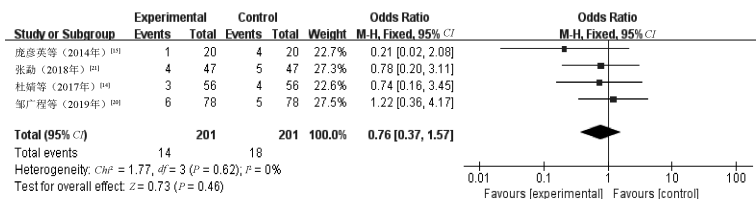


图 14 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 14 Meta-analysis of comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups

疗^[22]。药物治疗主要包括湿润眼表、促进修复和抗炎、抗菌；非药物治疗主要包括物理治疗和手术治疗^[23-24]。《中国干眼专家共识：定义和分类（2020年）》^[2]中提出干眼治疗方案的基本选择原则是从简单到复杂、从无创到有创，药物治疗是首选方法。近年来的研究结果发现，炎症是干眼的重要病理机制，干眼患者角膜、结膜及泪腺中白细胞介素（IL）1、IL-2、IL-6、细胞黏附分子、人类白细胞 DR 抗原及基质金属蛋白酶等与炎症密切相关的因子水平增加，且与干眼严重程度成正比^[25-26]。玻璃酸钠具有湿润眼表、促进修复的功效；糖皮质激素具有很好的抗炎作用，但其严重的不良反应如高血压、晶状体浑浊等使患者难以耐受，一般患者难以持续治疗 2 周^[27-28]。氯替泼诺为一种新型糖皮质激素类药物，具有高脂

溶性的特点，其角膜透过性更好，更容易水解为失去活性的有机酸，滴眼后可迅速代谢为无活性产物，明显减少了不良反应，相比其他糖皮质激素类药物，氯替泼诺的抗炎作用更为显著^[29]。

本研究针对氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的有效性和安全性进行回顾、评价和总结。本研究共纳入了 7 项 RCT，Meta 分析结果显示，有效性方面，研究组治疗方案在改善中重度干眼患者的干眼症状评分、泪液分泌试验（Schirmer I）结果、BUT（治疗 2、4、6 和 8 周）和角膜荧光素染色评分（治疗 2、6 和 8 周）等方面的效果均明显优于对照组治疗方案；安全性方面，研究组治疗方案不良反应发生率虽略低于对照组，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

综上所述,氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼起效更快,可以明显改善症状,减轻眼部损伤,安全有效。但是,由于纳入的研究数量和样本量有限,部分研究并未描述具体的随机方法和分配方案的隐藏情况,可能会影响 Meta 分析的可靠性。因此,有必要对上述结论做更多高质量研究予以印证。

参考文献

[1] 邵毅. 国际干眼新共识(TFOS DEWS II)解读[J]. 眼科新进展, 2018,38(1):1-12.

[2] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)[J]. 中华眼科杂志,2020,56(6):418-422.

[3] Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life[J]. *Curr Opin Ophthalmol*,2010,21(4):310-316.

[4] 晏晓明. 解读国际泪膜与眼表协会 2017 年干眼专家共识中的干眼流行病学[J]. 中华实验眼科杂志,2019,37(3):226-228.

[5] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report[J]. *Ocul Surf*,2017,15(3):334-365.

[6] 赵芝荣. 玻璃酸钠用于膝关节腔内注射治疗膝关节炎的护理[J]. 当代护士:中旬刊,2015(2):42-43.

[7] Downie LE, Rumney N, Gad A, et al. Comparing self-reported optometric dry eye clinical practices in Australia and the United Kingdom: is there scope for practice improvement? [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*,2016,36(2):140-151.

[8] Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency[J]. *Ophthalmology*,1999,106(5):939-943.

[9] Aragona P, Aguennouz M, Rania L, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease [J]. *Ophthalmology*,2015,122(1):62-71.

[10] Boynton GE, Raouf D, Niziol LM, et al. Prospective randomized trial comparing efficacy of topical loteprednol etabonate 0.5% versus cyclosporine-A 0.05% for treatment of dry eye syndrome following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cornea*,2015,34(7):725-732.

[11] Yin J, Kheirkhah A, Dohlman T, et al. Reduced efficacy of low-dose topical steroids in dry eye disease associated with graft-versus-host disease [J]. *Am J Ophthalmol*,2018,190:17-23.

[12] 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.

[13] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 1.0 [EB/OL]. [2019-04-26]. <http://www.cochrane.org/>.

[14] 杜婧,李晶,刘建国,等. 氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼病患者的临床疗效与安全性[J]. 西部医学,2017,29(12):1723-1726,1730.

[15] 庞彦英,赵华,梁四妥,等. 氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠

分别联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的临床观察[J]. 中国药房,2014,25(32):3000-3003.

[16] 曹宪勇,贺琳,李艳华,等. 玻璃酸钠联合氯替泼诺滴眼液与单纯玻璃酸钠滴眼液治疗儿童干眼的疗效比较[J]. 国际眼科杂志,2018,18(3):516-519.

[17] 方天敏,关小东,张建. 玻璃酸钠联合氯替泼诺滴眼液与单纯玻璃酸钠滴眼液治疗儿童干眼的疗效比较[J]. 贵州医药,2019,43(9):1408-1409.

[18] 罗国华,袁园. 氯替泼诺联合玻璃酸钠辅助治疗中重度干眼病患者的效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2019,19(A5):345,348.

[19] 张立友,陈忠飞,韩二杰,等. 玻璃酸钠联合氯替泼诺治疗儿童急性结膜炎后干眼的疗效观察[J]. 中医眼耳鼻喉杂志,2019,9(2):93-95.

[20] 邹广程,叶静娟,黄铃. 玻璃酸钠联合氯替泼诺滴眼液与单纯玻璃酸钠滴眼液治疗儿童干眼症的疗效比较[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(22):2444-2447.

[21] 张勤. 氯替泼诺治疗中重度干眼病的效果观察[J]. 医学理论与实践,2018,31(17):2620-2621.

[22] Holland EJ, Darvish M, Nichols KK, et al. Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: A systematic literature review [J]. *Ocul Surf*,2019,17(3):412-423.

[23] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia dry eye society [J]. *Ocul Surf*,2017,15(1):65-76.

[24] Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A new perspective on dry eye classification: proposal by the Asia dry eye society [J]. *Eye Contact Lens*,2020,46 Suppl 1(1):S2-S13.

[25] Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2001,42(10):2283-2292.

[26] Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2009,50(7):3203-3209.

[27] Bilgin AB, Dogan ME, Ayaz Y, et al. Comparison of efficacy and safety of loteprednol etabonate 0.5% and topical dexamethasone 1% in post-vitrectomy inflammation [J]. *Ocul Immunol Inflamm*,2019,27(2):312-318.

[28] Zielińska E, Rokicki D, Wielgórski M, et al. Effect of 0.1% diclofenac ophthalmic solution on inflammatory response and macular thickness following phacoemulsification cataract surgery [J]. *Klin Oczna*,2016,118(4):270-277.

[29] Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance [J]. *Am J Ophthalmol*,2004,138(3):444-457.

(收稿日期:2021-02-19)