

# 0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人和儿童眼部细菌感染性疾病的有效性和安全性的系统评价<sup>△</sup>

赵紫楠<sup>1\*</sup>, 张亚同<sup>1</sup>, 赵飞<sup>1</sup>, 田超<sup>2</sup>, 李婷<sup>1</sup>, 张田<sup>1</sup>, 金鹏飞<sup>1#</sup> (1. 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所, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0456-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.016



**摘要** 目的: 系统评价0.5%左氧氟沙星滴眼液在成人和儿童眼部细菌感染性疾病治疗中的有效性和安全性。方法: 计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、ClinicalTrail.gov、中国知网、万方数据库及中国生物医学文献数据库, 检索时间为建库至2020年4月, 纳入0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人和儿童眼部细菌感染性疾病的随机对照试验(研究组患者使用0.5%左氧氟沙星滴眼液, 对照组患者使用其他阳性治疗药物), 进行Meta分析。结果: 0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人睑腺炎的有效性和安全性优于0.3%左氧氟沙星滴眼液, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的总有效率显著高于0.3%左氧氟沙星滴眼液, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗儿童细菌性结膜炎的总有效率以及治疗成人重症细菌性角膜炎和结膜炎的总有效率均高于0.3%左氧氟沙星滴眼液, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的效果优于0.3%诺氟沙星滴眼液, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的总有效率不及0.3%加替沙星滴眼液, 安全性结果的差异无统计学差异( $P>0.05$ )。结论: 与包括0.3%左氧氟沙星滴眼液、0.3%左氧氟沙星滴眼液和0.3%诺氟沙星滴眼液在内的第3代氟喹诺酮类药物相比, 0.5%左氧氟沙星滴眼液在治疗各类成人和儿童眼部细菌感染性疾病中的有效性相当甚至更优, 但不及第4代氟喹诺酮类药物0.3%加替沙星滴眼液; 药物整体安全性良好。

**关键词** 左氧氟沙星滴眼液; 眼部细菌感染性疾病; 系统评价; Meta分析

## Systematic Review on Efficacy and Safety of 0.5% Levofloxacin Eye Drops in the Treatment of Ocular Bacterial Infectious Diseases in Adults and Children<sup>△</sup>

ZHAO Zinan<sup>1</sup>, ZHANG Yatong<sup>1</sup>, ZHAO Fei<sup>1</sup>, TIAN Chao<sup>2</sup>, LI Ting<sup>1</sup>, ZHANG Tian<sup>1</sup>, JIN Pengfei<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Individual Application Assessment, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, National Center for Children's Health/Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of 0.5% levofloxacin eye drops in the treatment of ocular bacterial infectious diseases in adults and children. **METHODS:** Randomized controlled trials on 0.5% levofloxacin eye drops in the treatment of ocular bacterial infectious diseases in adults and children (the research group was treated with 0.5% levofloxacin eye drops, while the control group was given other positive therapeutic agents) from base-building to Apr. 2020 were retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrail.gov, CNKI, Wanfang Data and CBM were retrieved for Meta-analysis. **RESULTS:** The effectiveness and safety of 0.5% levofloxacin eye drops in the treatment of hordeolum in adults were better than those of 0.3% levofloxacin eye drops, while the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The total effective rate of 0.5% levofloxacin eye drops in the treatment of bacterial keratitis was significantly higher than that of 0.3% ofloxacin eye drops, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ); the total effective rates of 0.5% levofloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in children and severe bacterial keratitis and conjunctivitis in adults were higher than those of 0.3% ofloxacin eye drops, while the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The effectiveness of 0.5%

△ 基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (No. 2020YFC2009001)

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: bellazhao2015@163.com

# 通信作者: 主任药师, 博士生导师。研究方向: 药物分析、药事管理。E-mail: j790101@163.com

levofloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in adults was better than that of 0.3% norfloxacin eye drops, while the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The total effective rate of 0.5% levofloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in adults was inferior to that of 0.3% gatifloxacin eye drops, and the difference in safety outcomes was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Compared with the 3rd generation fluoroquinolones including 0.3% levofloxacin eye drops, 0.3% ofloxacin eye drops and 0.3% of norfloxacin eye drops, 0.5% levofloxacin eye drops has comparable or better effectiveness in the treatment of various types of ocular bacterial infectious diseases in adults and children, while it's inferior to the 4th generation fluoroquinolones 0.3% of gatifloxacin eye drops; with good overall safety.

**KEYWORDS** Levofloxacin eye drops; Ocular bacterial infectious diseases; Systematic review; Meta-analysis

氟喹诺酮类药物是一种具有重要临床意义的合成抗菌药物<sup>[1]</sup>。左氧氟沙星为第3代氟喹诺酮类抗菌药物,对包括厌氧菌在内的革兰阳性菌和革兰阴性菌均有较强的抗菌作用;细菌培养结果显示,眼部多数细菌对氟喹诺酮类抗菌药物的敏感性较高;临床最常用的左氧氟沙星滴眼液有0.5%和0.3% 2种浓度<sup>[2-4]</sup>。相比低浓度药物滴入治疗,高浓度药物滴入治疗能够获取更可靠的临床疗效,缓解眼部症状更为迅速<sup>[5]</sup>。0.5%左氧氟沙星滴眼液于2000年在日本获批上市,用于治疗敏感微生物引起的眼部感染;2004年11月获得我国批准上市,用于治疗眼睑炎、睑腺炎、泪囊炎、结膜炎、睑板腺炎、角膜炎以及用于眼科围手术期的无菌化疗法。0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%左氧氟沙星滴眼液及其他品种滴眼液相比,其疗效与安全性如何,是临床关注的重要问题。本研究采用循证医学的方法,对0.5%左氧氟沙星滴眼液在儿童和成人眼部细菌感染性疾病中的有效性和安全性进行Meta分析,以期临床决策和药品上市后风险管理提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);(2)研究对象年龄不限;(3)研究组患者使用0.5%左氧氟沙星滴眼液,对照组患者使用其他阳性治疗药物;(4)结局指标不限;(5)语种为英文或中文;(6)研究对象 $\geq 20$ 例;(7)用药周期 $\geq 3$  d。

排除标准:(1)综述、病例报告、通讯、药动学等非RCT的临床研究;(2)重复发表的文献;(3)同一个队列研究,仅纳入最新研究结果的文献;(4)非0.5%左氧氟沙星滴眼液与另一阳性对照药物单药头对头的研究,如联合用药研究;(5)未标注药液浓度的研究;(6)无法提取、转换或获取数据的文献。

### 1.2 文献检索策略

检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、ClinicalTrail.gov、中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至2020年4月。已完成临床试验但未发表的文章结果通过Clinical Trials.gov进行检索。英文检索词包括“levofloxacin”“randomized controlled trial”“trials, randomized clinical”“clinical trial, randomized”和“controlled clinical trials, randomized”;中文检索词包括“左氧氟沙星滴眼液”“随机对照试验”“随机”和“试验”。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立进行文献检索、筛选和数据提取,并交叉核对;如遇分歧,与第3名研究者商议并达成共识。提取的

数据:(1)RCT的基本信息、研究组和对照组患者的基线情况;(2)干预措施、结局指标、失访情况和研究结果;(3)反映RCT研究质量的指标,如随机方法等。

### 1.4 方法学质量评价

采用Cochrane系统评价手册5.1.0版<sup>[6]</sup>推荐的RCT质量评价标准进行方法学质量评价。由2名评价者独立进行方法学质量评价,若有分歧,听取第3方意见并达成一致。当纳入分析的研究超过8项,绘制漏斗图分析是否存在发表偏倚。

### 1.5 统计学方法

使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行Meta分析。计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示,计数资料采用相对危险度(RR)及其95%CI表示。对各研究进行异质性检验,若不存在异质性或异质性较小( $I^2 \leq 50\%$ ,  $P \geq 0.05$ ),采用固定效应模型计算合并效应量;若异质性较大( $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.05$ ),分析异质性产生的来源和原因,若仅有统计学异质性时,采用随机效应模型合并效应量,否则进行描述性分析。Meta分析中,两组比较 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果、纳入研究的基本特征和质量评价

检索获得相关文献1406篇,剔除重复文献后得到515篇,阅读题目和摘要后剩余157篇,仔细阅读全文后最终纳入定性分析的文献有45篇<sup>[5,7-50]</sup>,纳入定量合成(Meta分析)的文献共31篇<sup>[5,7,11-15,17-18,20,22-25,27-28,30-31,34-37,40-44,46-47,49-50]</sup>。文献筛选流程见图1。纳入的45篇文献的基本特征见表1。对纳入定性分析的45篇文献进行质量评价,结果显示,7项RCT对随机分组方法未进行详细描述;27项RCT的分配隐藏偏倚情况不确定;38项RCT对研究对象和研究者实施盲法的情况不确定,见图2。

### 2.2 分析结果

2.2.1 0.5%左氧氟沙星滴眼液 vs. 0.3%左氧氟沙星滴眼液:共9项RCT<sup>[5,11-12,17,22-23,27-28,36]</sup>对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%左氧氟沙星滴眼液在睑腺炎治疗中的有效性和安全性进行了比较。(1)总有效率。由于其中1项RCT<sup>[36]</sup>的结果以单眼计数,故不纳入Meta分析中。对剩余8项RCT进行异质性检验,结果显示,各研究间异质性的差异存在统计学意义( $I^2 = 80\%$ ,  $P < 0.0001$ ),采用随机效应模型计算合并效应量。Meta分析结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%左氧氟沙星滴眼液治疗成人睑腺炎的总有效率比较,差异无统计学意义[85.56% (409/478) vs. 77.33% (365/472),  $RR = 1.08$ ,  $95\%CI = 0.95 \sim 1.23$ ,  $P = 0.24$ ],见图3。(2)安全性。9项RCT

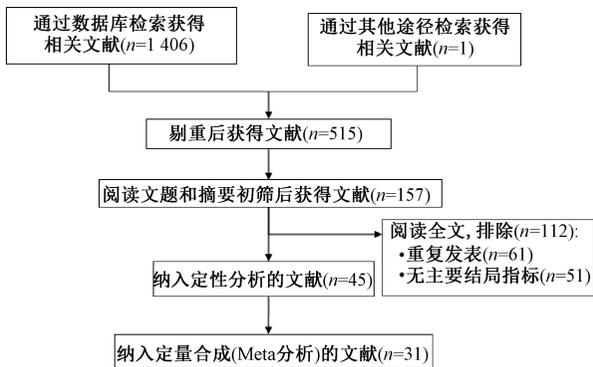


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flowchart of literature screening

均报告了滴眼液的眼部药品不良反应(adverse drug reaction, ADR), 异质性检验结果显示, 各研究间异质性的差异存在统

计学意义( $I^2=60\%$ ,  $P=0.01$ ), 采用随机效应模型计算合并效应量。Meta分析结果显示, 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%左氧氟沙星滴眼液治疗成人睑腺炎的眼部ADR发生率比较, 差异无统计学意义[5.64%(37/656) vs. 8.31%(54/650),  $RR=0.69$ , 95% $CI=0.31\sim 1.53$ ,  $P=0.36$ ], 见图4。

2.2.2 0.5%左氧氟沙星滴眼液 vs. 0.3%氧氟沙星滴眼液: 共13项RCT<sup>[7, 13-14, 18, 24, 30-31, 37, 40, 42, 47, 49-50]</sup>对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%氧氟沙星滴眼液的有效性和安全性进行了比较。

(1) 细菌性角膜炎。①6项RCT<sup>[14, 24, 30-31, 40, 42]</sup>比较了上述2种滴眼液治疗细菌性角膜炎的总有效率, 各研究间异质性的差异不存在统计学意义( $I^2=0\%$ ,  $P=0.84$ ), 采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的总有效率显著高于0.3%氧氟沙星滴眼液, 差异有统计学意义[94.08%(286/304) vs. 80.59%(245/304),  $RR=1.17$ , 95% $CI=1.10\sim 1.24$ ,  $P<0.00001$ ], 见图5。亚组分

表1 纳入的45篇文献的基本特征  
Tab 1 Basic characteristics of the enrolled 45 articles

文献	适应证	人群	干预措施		病例数		性别/例		平均年龄/岁( $\bar{x}\pm s$ , 范围)		疗程/d	结局指标
			研究组	对照组	研究组	对照组	男性	女性	研究组	对照组		
徐中华(2019年) <sup>[5]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	50	50	53	47	38.5±10.2	39.0±11.3	8	总有效率, 临床症状评分、肿块缩小程度、疼痛程度和药品不良反应
耿晓华(2020年) <sup>[7]</sup>	重症细菌性角膜炎和结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	47	47	57	37	42.63±4.8	40.4±4.6	14	临床疗效、药品不良反应
元祥顺等(2020年) <sup>[8]</sup>	急性结膜炎	成人+儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.25%氯霉素滴眼液	38	38	50	26	11.1±4.7	12.2±4.6	7	临床症状评分
宋妍等(2020年) <sup>[9]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%妥布霉素滴眼液	41	41	49	33	43.7±3.2	43.2±3.0	7	细菌清除率、眼表状况评估和药品不良反应
朱建萍等(2020年) <sup>[10]</sup>	眼科手术围术期	儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.1%氟米龙滴眼液	40	40	54	26	5.4±1.7	5.5±1.8	30	不良事件、术后感染发生情况
马蓉蓉(2019年) <sup>[11]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	50	50	51	49	35.9	34.1	8	治疗效果、生活质量评分和药品不良反应
黄向娜等(2019年) <sup>[12]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	64	64	55	73	34.5±9.5	34.8±9.2	7	总有效率、药品不良反应
张平等(2019年) <sup>[13]</sup>	重症细菌性角膜炎和结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	32	32	31	33	38.52±0.23	38.56±0.25	21	总有效率、视力改善程度
李英群(2019年) <sup>[14]</sup>	细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	36	36	43	29	43.36±10.98	40.64±9.85	14~21	总有效率、细菌培养转阴时间和视力改善程度
刘阳(2019年) <sup>[15]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%加替沙星滴眼液	30	30	31	29	53.39±3.40	53.29±3.33	7~14	总有效率、临床症状改善时间
李少平(2019年) <sup>[16]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%环丙沙星滴眼液	60	60	—	—	—	—	14	总有效率、药品不良反应
伍芳玲等(2018年) <sup>[17]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	48	48	—	—	30.26±5.56	—	12	临床疗效、眼部不良反应
马俊义(2018年) <sup>[18]</sup>	重症细菌性角膜炎和结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	58	58	71	45	38.7±10.9	39.1±11.3	≥21	临床症状评分、总有效率
胡双弟(2018年) <sup>[19]</sup>	急性细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	40	40	37	43	32.45±7.23	32.63±7.45	15	临床症状改善时间、细菌培养转阴率
常丽(2018年) <sup>[20]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%加替沙星滴眼液	60	60	63	57	31.5±2.5	30.5±2.5	7	总有效率、临床症状和体征评分
朱丹等(2018年) <sup>[21]</sup>	重症细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%妥布霉素滴眼液	33	33	39	27	37~49	35~46	14	总有效率、细菌清除率和视力改善情况
郑洁琼(2017年) <sup>[22]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	36	36	43	29	36.7±5.5	36.2±5.1	14	治疗有效率、药品不良反应
梁玲燕(2017年) <sup>[23]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	56	56	54	58	34.5±8.1	35.5±8.5	8	治疗有效率、药品不良反应
陈丽霞等(2017年) <sup>[24]</sup>	急性细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	60	60	57	63	36.75±4.52	38.46±4.85	21	临床疗效、细菌培养转阴时间
邢宁等(2017年) <sup>[25]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	44	44	59	29	29.1±4.4	29.0±4.4	7	总有效率

续表 1

文献	适应证	人群	干预措施		病例数		性别/例		平均年龄/岁( $\bar{x}\pm s$ ,范围)		疗程/d	结局指标
			研究组	对照组	研究组	对照组	男性	女性	研究组	对照组		
李彬(2017年) <sup>[26]</sup>	细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.25%氯霉素滴眼液	35	35	37	33	48.3±5.5	48.2±5.4	14	总有效率、细菌转阴率和药品不良反应
丁丁等(2016年) <sup>[27]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	20	20	23	17	45.34±5.48	45.81±5.86	8	总有效率、药品不良反应
拜丽慧(2016年) <sup>[28]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	138	122	164	96	32.11±4.27	31.67±4.36	14	临床有效率、药品不良反应
李趣文(2016年) <sup>[29]</sup>	细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	40	40	47	33	42.36±10.21	42.58±10.69	14	总有效率、药品不良反应
杜杨(2016年) <sup>[30]</sup>	细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	74	74	75	73	7~13	6~12	14	总有效率
安朝碧(2016年) <sup>[31]</sup>	细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	34	34	42	26	41.4±10.5	42.7±11.4	7	临床疗效、药品不良反应
邹美英等(2016年) <sup>[32]</sup>	急性细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	30	30	37	23	40.55±10.67	40.67±10.88	21	总有效率、视力改善程度
张小勇等(2016年) <sup>[33]</sup>	细菌性角膜炎和结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	43	43	47	39	28.7±3.4	28.5±3.5	7	总有效率、药品不良反应
王立涛(2016年) <sup>[34]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	25	25	29	21	38.80±5.60	36.75±5.42	7	总有效率、药品不良反应
黎结纯(2016年) <sup>[35]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%加替沙星滴眼液	80	80	78	82	36±14	38±13	7	总有效率、细菌清除率和药品不良反应
杜慧斌等(2015年) <sup>[36]</sup>	睑腺炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%左氧氟沙星滴眼液	178	178	166	190	—	—	8	总有效率、药品不良反应
朱发(2015年) <sup>[37]</sup>	重症细菌性角膜炎和结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	54	54	68	40	38.6±10.8	—	21	治疗效果、临床症状评分、细菌培养转阴率和药品不良反应
路璐等(2015年) <sup>[38]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	47	47	53	41	44.18±5.57	45.49±5.92	7	细菌清除率、总有效率
赵雅珺(2015年) <sup>[39]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.25%氯霉素滴眼液	25	25	—	—	35.25±3.68	35.10±3.89	7	总有效率、症状缓解时间
殷朝东(2014年) <sup>[40]</sup>	急性细菌性角膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	40	40	47	33	38.7(21~65)	—	—	总有效率、药品不良反应
李晓蓓等(2014年) <sup>[41]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%加替沙星滴眼液	100	100	101	99	41.38±10.88	40.92±11.36	7	总有效率、药品不良反应
肖志刚等(2013年) <sup>[42]</sup>	细菌性角膜炎	儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	60	60	49	71	11.2±2.4	10.5±2.7	14	总有效率
张秋良(2013年) <sup>[43]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%加替沙星滴眼液	44	44	52	36	35.5±8.3	—	4	总治愈率
葛鹤立(2013年) <sup>[44]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%加替沙星滴眼液	57	58	69	46	39.4±8.7	39.5±8.7	14	总有效率、药品不良反应
赵恳(2013年) <sup>[45]</sup>	白内障手术围术期	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%妥布霉素滴眼液	66	60	57	69	52.2±4.6	53.0±5.3	3	手术前后细菌培养结果
金玉子(2012年) <sup>[46]</sup>	细菌性结膜炎	儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%诺氟沙星滴眼液	60	60	59	61	3~12	—	7	总有效率
孙芳等(2009年) <sup>[47]</sup>	细菌性结膜炎	儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	35	35	36	34	5~12	—	7	有效率、药品不良反应
Shimomura等(2007年) <sup>[48]</sup>	细菌性结膜炎	成人	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.5%莫西沙星滴眼液	125	139	117	147	50.8±20.6	49.7±21.1	14	临床疗效、药品不良反应
Schwab等(2003年) <sup>[49]</sup>	细菌性结膜炎	成人+儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	207	206	154	259	32.2±20.9	32.8±21.9	7	临床症状评分
Lichtenstein等(2003年) <sup>[50]</sup>	细菌性结膜炎	儿童	0.5%左氧氟沙星滴眼液	0.3%氧氟沙星滴眼液	83	53	—	—	7.29	6.40	7	细菌清除率、眼表状况评估和药品不良反应

注：“—”表示无法获得相关信息

Note: “—” indicates that the relevant information is not available

析结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性角膜炎[95.14%(137/144) vs. 80.56%(116/144)], $RR = 1.18$ , $95\%CI = 1.08 \sim 1.29$ , $P = 0.0002$ ]和成人急性细菌性角膜炎[94.00%(94/100) vs. 79.00%(79/100)], $RR = 1.19$ , $95\%CI = 1.06 \sim 1.33$ , $P = 0.002$ ]的总有效率均显著高于0.3%氧氟沙星滴眼液,差异均有统计学意义,见图5。②仅2项RCT<sup>[31,40]</sup>报告了上述2种滴眼液在细菌性角膜炎和急性细菌性角膜炎治疗过程中的安全性数据,未达到数据合并的条件。故未对

0.5%左氧氟沙星滴眼液对比0.3%氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的安全性进行Meta分析。

(2)儿童细菌性结膜炎。①共3项RCT<sup>[47,49,50]</sup>比较了上述2种滴眼液治疗儿童细菌性结膜炎的总有效率。其中1项RCT<sup>[49]</sup>的研究人群包括成人和儿童,研究提取儿童人群的相关数据进行合并。各研究间异质性的差异不存在统计学意义( $I^2 = 45\%$ , $P = 0.16$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%氧氟沙星滴眼液治疗儿

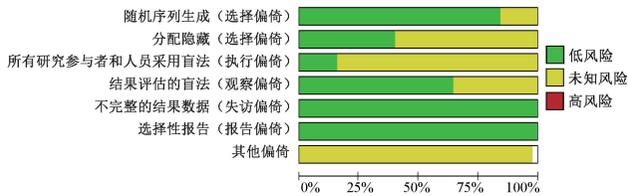


图2 纳入的45项RCT的质量评价

Fig 2 Quality assessment on 45 RCTs included



图3 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%左氧氟沙星滴眼液治疗成人睑腺炎总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rates between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% levofloxacin eye drops in the treatment of hordeolum in adults

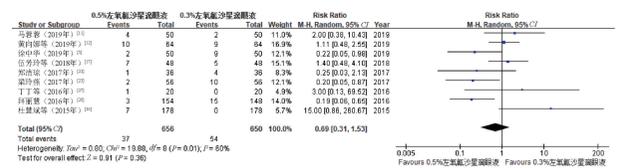


图4 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%左氧氟沙星滴眼液治疗成人睑腺炎眼部ADR发生率比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison on the incidence of ADR in the eye between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% levofloxacin eye drops in the treatment of hordeolum in adults

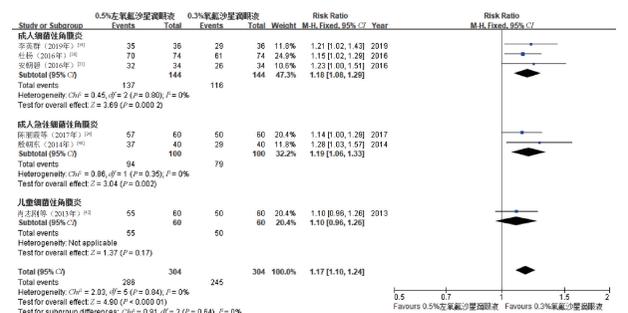


图5 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of total effective rates between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% ofloxacin eye drops in the treatment of bacterial keratitis

童细菌性结膜炎的总有效率比较,差异无统计学意义[85.00% (136/160) vs. 83.20% (104/125),  $RR = 1.03$ , 95%  $CI = 0.93 \sim 1.14$ ,  $P = 0.58$ ],见图6。②由于1项RCT<sup>[49]</sup>未对纳入人群中成人和儿童的安全性数据进行分别报道,无法获得该研究中儿童的安全性数据。剩余2项RCT对上述2种滴眼液治疗儿童细菌性结膜炎的安全性进行了研究,不具备合并条件。故未对0.5%左氧氟沙星滴眼液对比0.3%氧氟沙星滴眼液治疗儿童细菌性结膜炎的安全性进行Meta分析。

(3)成人重症细菌性角膜炎和结膜炎。①共4项

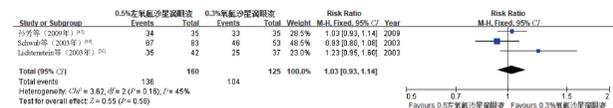


图6 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%氧氟沙星滴眼液治疗儿童细菌性结膜炎总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of total effective rates between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% ofloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in children

RCT<sup>[7,13,18,37]</sup>比较了上述2种滴眼液治疗成人重症细菌性角膜炎和结膜炎的总有效率。各研究间异质性的差异存在统计学意义( $I^2 = 87%$ ,  $P < 0.0001$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人重症细菌性角膜炎和结膜炎的总有效率高0.3%氧氟沙星滴眼液,但差异无统计学意义[95.81% (183/191) vs. 83.25% (159/191),  $RR = 1.16$ , 95%  $CI = 0.96 \sim 1.41$ ,  $P = 0.12$ ],见图7。②仅2项RCT<sup>[7,37]</sup>报告了上述2种滴眼液在成人重症细菌性角膜炎和结膜炎治疗过程中的安全性数据,未达到数据合并的条件。故未对0.5%左氧氟沙星滴眼液对比0.3%氧氟沙星滴眼液治疗成人重症细菌性角膜炎和结膜炎的安全性进行Meta分析。



图7 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%氧氟沙星滴眼液治疗成人重症细菌性角膜炎和结膜炎总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of total effective rates between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% levofloxacin eye drops in the treatment of severe bacterial keratitis and conjunctivitis in adults

2.2.3 0.5%左氧氟沙星滴眼液 vs. 0.3%诺氟沙星滴眼液:共7项RCT<sup>[19,25,32-34,38,46]</sup>对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%诺氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎或结膜炎的疗效和有效性进行了比较。(1)仅3项针对上述2种滴眼液治疗成人细菌性结膜炎有效性结局的RCT<sup>[25,34,46]</sup>具备合并条件,计数方式为患眼(只)。各研究间异质性的差异存在统计学意义( $I^2 = 87%$ ,  $P = 0.0004$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的总有效率高0.3%诺氟沙星滴眼液,但差异无统计学意义[93.85% (183/195) vs. 91.84% (180/196),  $RR = 1.04$ , 95%  $CI = 0.85 \sim 1.27$ ,  $P = 0.74$ ],见图8。(2)仅2项RCT<sup>[33-34]</sup>报告了安全性数据,由于适应证不同,不具备合并条件。故未对0.5%左氧氟沙星滴眼液对比0.3%诺氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的安全性进行Meta分析。

2.2.4 0.5%左氧氟沙星滴眼液 vs. 0.3%加替沙星滴眼液:共6项RCT<sup>[15,20,35,41,43-44]</sup>对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%加替沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的有效性和安全性进行了比较。(1)总有效率。各研究间异质性的差异无统计学意义( $I^2 = 0%$ ,  $P = 1.00$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的总有效

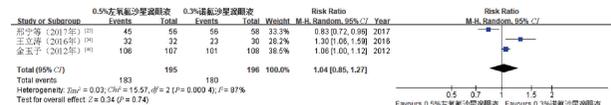


图8 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%诺氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of total effective rates between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% norfloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in adults

效率显著低于0.3%加替沙星滴眼液,差异有统计学意义 [77.09% (286/371) vs. 93.28% (347/372)],  $RR = 0.83$ , 95%  $CI = 0.78 \sim 0.88$ ,  $P < 0.0001$ , 见图9。(2)仅3项RCT<sup>[35,41,44]</sup>报告了上述2种滴眼液治疗细菌性结膜炎的眼部ADR发生率,各研究间异质性的差异无统计学意义 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.67$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%加替沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的眼部ADR发生率比较,差异无统计学意义 [2.53% (6/237) vs. 2.10% (5/238)],  $RR = 1.21$ , 95%  $CI = 0.37 \sim 3.90$ ,  $P = 0.75$ , 见图10。

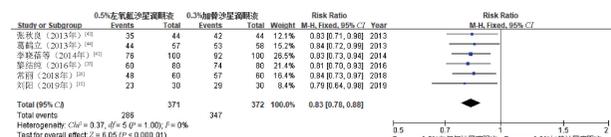


图9 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%加替沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of total effective rates between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% gatifloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in adults

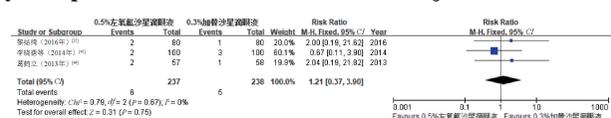


图10 0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%加替沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎眼部ADR发生率比较的Meta分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison on the incidence of ADR in the eyes between 0.5% levofloxacin eye drops and 0.3% gatifloxacin eye drops in the treatment of bacterial conjunctivitis in adults

### 2.3 发表偏倚检验

以RR为横坐标,标准误差为纵坐标,绘制30项RCT的漏斗图。结果显示,几个漏斗图的对称性中等偏上,提示各项研究的发表偏倚中等偏小。

### 2.4 敏感性分析

采取逐一剔除各项研究的方法进行敏感性分析,结果显示,剔除后与剔除前结果的差异无统计学意义 (均  $P \geq 0.1$ ),提示本次Meta分析结果较为稳定可靠。

## 3 讨论

### 3.1 本研究结果

本研究针对0.5%左氧氟沙星滴眼液与低浓度的0.3%左氧氟沙星滴眼液、0.3%氧氟沙星滴眼液、0.3%诺氟沙星滴眼液、0.3%加替沙星滴眼液在不同适应证中的临床效果和安全性进行了系统评价。

本研究纳入的0.5%左氧氟沙星滴眼液与低浓度的0.3%

左氧氟沙星滴眼液比较的RCT中,适应证均为睑腺炎。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液的总有效率略高于0.3%左氧氟沙星滴眼液,眼部ADR发生率略低于0.3%左氧氟沙星滴眼液,但上述差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

针对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%氧氟沙星滴眼液比较的RCT中,适应证包括成人和儿童细菌性角膜炎、成人急性细菌性角膜炎、成人重症细菌性角膜炎和结膜炎以及儿童细菌性结膜炎。根据不同人群和适应证进行亚组分析,结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性角膜炎和成人急性细菌性角膜炎的有效性显著优于0.3%氧氟沙星滴眼液;治疗儿童细菌性角膜炎、儿童细菌性结膜炎以及成人重症细菌性角膜炎和结膜炎中,其有效性与0.3%氧氟沙星滴眼液的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。由于样本量合并的异质性问题,本研究未对上述2种滴眼液的安全性进行分析。

针对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%诺氟沙星滴眼液比较的RCT中,适应证集中在成人细菌性结膜炎。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的总有效率略高于0.3%诺氟沙星滴眼液,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。由于样本量合并的异质性问题,本研究未对上述2种滴眼液的安全性进行分析。

针对0.5%左氧氟沙星滴眼液与0.3%加替沙星滴眼液比较的RCT中,适应证集中在成人细菌性结膜炎。结果显示,0.5%左氧氟沙星滴眼液治疗成人细菌性结膜炎的总有效率显著低于0.3%加替沙星滴眼液;安全性方面,两药安全性相近,均较好。

针对0.5%左氧氟沙星滴眼液的RCT中,对照药物还包括0.3%环丙沙星滴眼液、0.5%莫西沙星滴眼液、0.3%妥布霉素滴眼液和0.1%氟米龙滴眼液,但由于研究数量不足或适应证不统一等问题,无法进行合并分析。

### 3.2 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性,包括纳入RCT的患者例数偏少,最少为20例/组,最多为207例/组;纳入的RCT研究质量中等偏低,如未明确指出随机方法等,可能影响本研究的质量;研究组和对照组的给药方案接近,但仍存在小幅度差异,可能造成一定的异质性;研究疗程不完全相同;同一适应证的亚组分析纳入的RCT数量较少。

综上所述,本次Meta分析结果显示,与包括0.3%左氧氟沙星滴眼液、0.3%氧氟沙星滴眼液及0.3%诺氟沙星滴眼液在内的第3代氟喹诺酮类药物相比,0.5%左氧氟沙星滴眼液在治疗各类成人和儿童眼部细菌感染性疾病中的有效性相当甚至更优,但不及第4代氟喹诺酮类药物0.3%加替沙星滴眼液;药物整体安全性良好。同时,建议开展大规模人群、高质量、多亚组(药物品种、给药剂量、对照组)的真实世界研究,以进一步验证0.5%左氧氟沙星滴眼液与其他氟喹诺酮类眼部用药的临床效果和安全性。

### 参考文献

- [1] 高雯. 中国北方地区眼部细菌感染病原菌分布及抗生素敏感性的回顾性研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [2] 张阳, 王智群, 孙旭光. 2006至2015年我国北方地区细菌性角膜炎病原学及药物敏感性分析[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 662-667.

- [3] 王智群, 张阳, 孙旭光. 2007-2013 年眼部细菌培养阳性菌株的分布及其耐药性分析[J]. 眼科, 2015, 24(4): 262-267.
- [4] 岳娟, 吕奇学, 司玮, 等. 眼表常见耐药葡萄球菌对不同抗生素的敏感性比较[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(8): 621-625.
- [5] 徐中华. 高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的效果[J]. 当代医学, 2019, 25(2): 149-151.
- [6] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2021-02-15]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [7] 耿晓华. 左氧氟沙星滴眼液对重症细菌性角膜炎和结膜炎患者临床治疗效果的改善作用[J]. 健康之友, 2020(24): 1.
- [8] 元祥顺, 周广英, 展庆国. 左氧氟沙星滴眼液治疗急性结膜炎的效果分析[J]. 饮食保健, 2020, 7(13): 78-79.
- [9] 宋妍, 张丽萍. 左氧氟沙星、妥布霉素滴眼液用于细菌性结膜炎患者治疗眼表状况改善、细菌清除效果对照研究[J]. 实用防盲技术, 2020, 15(3): 113-115, 105.
- [10] 朱建萍, 路志红, 盛娟娟, 等. 新型可视化护目镜应用于儿童眼科术后降低黑暗恐惧的效果观察[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(22): 15-16.
- [11] 马蓉蓉. 高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的临床效果研究[J]. 饮食保健, 2019, 6(11): 60.
- [12] 黄向娜. 普通浓度、高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的临床疗效及安全性分析[J]. 全科口腔医学杂志(电子版), 2019, 6(19): 188, 191.
- [13] 张平, 吕韵. 左氧氟沙星滴眼液治疗重症细菌性角膜炎和结膜炎的临床观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(30): 54.
- [14] 李英群. 左氧氟沙星滴眼液在细菌性角膜炎治疗中的应用价值[J]. 北方药学, 2019, 16(8): 50-51.
- [15] 刘阳. 加替沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎临床疗效与安全性[J]. 健康之友, 2019(24): 29.
- [16] 李少平. 左氧氟沙星和环丙沙星眼药水治疗细菌性结膜炎的效果分析[J]. 华夏医学, 2019, 32(2): 113-115.
- [17] 伍芳玲, 曹世沛, 曾欢, 等. 普通浓度、高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的临床疗效及安全性[J]. 当代医学, 2018, 24(7): 80-82.
- [18] 马俊义. 左氧氟沙星滴眼液治疗重症细菌性角膜炎和结膜炎的效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(41): 104, 110.
- [19] 胡双弟. 左氧氟沙星滴眼液治疗急性细菌性角膜炎的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(16): 144-145.
- [20] 常丽. 加替沙星和左氧氟沙星治疗细菌性结膜炎的疗效比较[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(12): 175-176.
- [21] 朱丹, 甘亮妹. 左氧氟沙星滴眼液治疗重症细菌性结膜炎的临床疗效研究[J]. 心血管病防治知识, 2018(10): 88-90.
- [22] 郑洁琼. 高浓度左氧氟沙星滴眼液在麦粒肿患者治疗中的临床疗效[J]. 母婴世界, 2017(14): 100.
- [23] 梁玲燕. 高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的临床效果研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(12): 41.
- [24] 陈丽霞, 梁锦笑. 左氧氟沙星滴眼液在急性细菌性角膜炎患者中的应用[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(4): 130-131.
- [25] 邢宁, 胡新飞. 左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(57): 11266-11267.
- [26] 李彬. 盐酸左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(4): 559-560.
- [27] 丁丁, 陈君. 使用高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的效果观察[J]. 医药前沿, 2016, 6(24): 78-79.
- [28] 拜丽慧. 高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的临床观察[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(12): 52.
- [29] 李趣文. 分析比较盐酸左氧氟沙星滴眼液和氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的疗效[J]. 中国实用医药, 2016, 11(27): 232-233.
- [30] 杜杨. 左氧氟沙星与氧氟沙星滴眼液治疗儿童细菌性角膜炎疗效分析[J]. 饮食保健, 2016, 3(12): 78-79.
- [31] 安朝碧. 盐酸左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性角膜炎的临床疗效评估[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(14): 2835-2836.
- [32] 邹美英, 晏玉珍. 2种氟喹诺酮滴眼液用于治疗急性细菌性角膜炎患者的临床疗效比较[J]. 抗感染药学, 2016, 13(3): 692-694.
- [33] 张小勇, 陈辉, 杨晓敏. 盐酸左氧氟沙星与诺氟沙星滴眼液对眼部感染患者致病菌清除率的疗效比较[J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1337-1338.
- [34] 王立涛. 左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎 50 例效果观察[J]. 医药前沿, 2016, 6(7): 131-132.
- [35] 黎结纯. 加替沙星和左氧氟沙星治疗细菌性结膜炎的疗效对比研究[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(6): 536-537.
- [36] 杜慧斌, 卢薇, 何燕. 使用高浓度左氧氟沙星滴眼液治疗麦粒肿的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(11): 143-144, 145.
- [37] 朱发. 用左氧氟沙星滴眼液治疗重症细菌性角膜炎和结膜炎的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(11): 197-198.
- [38] 路璐, 安刚, 党润杰, 等. 左氧氟沙星滴眼液用于细菌性结膜炎的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(18): 2732-2733.
- [39] 赵雅璐. 左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的疗效观察[J]. 心理医生, 2015, 21(9): 4107.
- [40] 殷朝东. 左氧氟沙星滴眼液治疗急性细菌性角膜炎的效果观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(26): 89-90.
- [41] 李晓蓓, 张翠萍. 加替沙星滴眼液在细菌性结膜炎患者中的应用及效果分析[J]. 医学美容(中旬刊), 2014(11): 309.
- [42] 肖志刚, 王平, 邓姿峰. 左氧氟沙星与氧氟沙星滴眼液治疗儿童细菌性角膜炎疗效比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21): 5291-5292, 5295.
- [43] 张秋良. 加替沙星滴眼液临床治疗细菌性结膜炎疗效观察[J]. 医学信息, 2013, 26(2): 214-215.
- [44] 葛鹤立. 加替沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎 58 例临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(19): 85-86.
- [45] 赵恩. 抗生素滴眼液在白内障术前应用疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(11): 875-876.
- [46] 金玉子. 0.5%左氧氟沙星眼液治疗儿童急性细菌性结膜炎的观察与防护措施[J]. 中国保健营养(下旬刊), 2012, 22(6): 1379-1380.
- [47] 孙芳, 张学辉. 0.5%左氧氟沙星滴眼液对儿童细菌性结膜炎的临床疗效观察[J]. 当代医学, 2009, 15(22): 146.
- [48] SHIMOMURA Y, OHASHI Y, MATSUMOTO K, et al. Phase III comparative study of moxifloxacin ophthalmic solution in bacterial conjunctivitis (multi center, double masked study) [J]. *Atarashi Ganka (Journal of the Eye)*, 2007, 24(10): 1381-1394.
- [49] SCHWAB I R, FRIEDLAENDER M, MCCULLEY J, et al. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(3): 457-465.
- [50] LICHTENSTEIN S J, RINEHART M, Levofloxacin Bacterial Conjunctivitis Study Group. Efficacy and safety of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis in pediatric patients [J]. *J AAPOS*, 2003, 7(5): 317-324.

(收稿日期:2022-09-13 修回日期:2022-11-04)