

非甾体类抗炎药预防白内障术后黄斑囊样水肿的 Meta 分析

徐雪娇, 成洪波, 韩冰

基金项目: 深圳市科技研发基金项目 (No. CXZZ20130516161815191)
作者单位: (518000) 中国广东省深圳市眼科医院 深圳眼科学重点实验室 暨南大学附属深圳眼科医院
作者简介: 徐雪娇, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障。
通讯作者: 韩冰, 主任医师, 硕士研究生导师, 主任, 研究方向: 白内障、小儿斜弱视。13828759916@163.com
收稿日期: 2015-06-24 **修回日期:** 2015-11-09

Non steroidal anti-inflammatory drugs for preventing cystoid macular edema after cataract surgeries: a Meta-analysis

Xue-Jiao Xu, Hong-Bo Cheng, Bing Han

Foundation item: Foundation for Research and Development of Science and Technology of Shenzhen City (No. CXZZ20130516161815191) Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, the Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bing Han. Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, the Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. 13828759916@163.com

Received: 2015-06-24 Accepted: 2015-11-09

Abstract

• **AIM:** To systematic evaluate the preventive effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the cystoid macular edema (CME) after the cataract surgery.

• **METHODS:** Searching literature which were published by March 2015 and which were the random control test (RCT) on the preventive effect of NSAIDs on CME after the cataract surgery in PubMed, EMBASE, Cochrane Library, MEDLINE, CNKI, Wanfang Data, Chongqing Weipu and Chinese biomedical literature database and through Internet with computer. Meanwhile, relevant articles, journals, conference papers and their reference were manually retrieved. According to inclusion and exclusion criteria, the study objects were limited. Revman5.0 software provided by the Cochrane Collaboration was used to analysis the incidence of CME after cataract surgeries.

• **RESULTS:** A total of 7 RCT were included in the study (1422 cases, 712 cases in the trial group, 710 cases in the control group). Using NSAIDs before and after cataract surgeries could significantly reduce the post-operative incidence of CME ($OR = 0.31$, $95\% CI: 0.18 \sim 0.52$, $P < 0.001$).

• **CONCLUSION:** Using NSAIDs before and after cataract surgeries can significantly reduce the incidence of postoperative CME. Due to the small sample size and the medium methodological quality, the conclusion is not powerful enough. More high-quality RCTs with larger sample size are needed to make the evaluation more objective, accurate and comprehensive.

• **KEYWORDS:** cataract; cystoid macular edema; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Meta-analysis

Citation: Xu XJ, Cheng HB, Han B. Non steroidal anti-inflammatory drugs for preventing cystoid macular edema after cataract surgeries: a Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2087-2089

摘要

目的: 系统评价非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿的预防作用。

方法: 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、Medline、CNKI、万方、维普及中国生物医学文献数据库收录的, 因特网搜索的截止到 2015-03 有关非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿预防作用研究的随机对照试验 (RCT), 同时手工检索相关书籍、期刊和会议论文及其参考文献。按照纳入和排除标准限定研究对象, 针对白内障术后黄斑囊样水肿发生率, 使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。

结果: 7 项研究纳入分析 (共 1422 例, 其中治疗组 712 例, 对照组 710 例), 白内障手术前后使用非甾体类抗炎药进行治疗, 可显著降低术后黄斑水肿发生率 ($OR = 0.31$, $95\% CI: 0.18 \sim 0.52$, $P < 0.01$)。

结论: 白内障手术前后使用非甾体类抗炎药进行治疗, 可显著降低术后黄斑水肿发生率, 预防白内障术后黄斑水肿的发生, 由于纳入研究的样本量偏小, 且方法学质量中等, 致使本系统评价结果论证强度不高, 因此还需要开展更多的高质量临床随机对照研究, 以便更客观、准确、全面地评价。

关键词: 白内障; 黄斑水肿; 非甾体类抗炎药; Meta 分析
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.16

引用: 徐雪娇, 成洪波, 韩冰. 非甾体类抗炎药预防白内障术后黄斑囊样水肿的 Meta 分析. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2087-2089

0 引言

黄斑囊样水肿 (cystoid macular edema, CME) 是一种常见眼底病, 但它不是一种独立的疾病, 而是很多眼底疾病在黄斑区的表现, 多继发于内眼手术后、视网膜血管病变、炎症、原发性视网膜色素变性等眼部疾病。CME 按发

表1 符合纳入标准文献基本情况

作者	研究设计	年份	国家	随访时间(mo)	例数	失访率	性别(男/女)	年龄(岁)范围
Yavas等 ^[4]	随机对照	2007	美国	3	118	未提及	未提及	未提及
史素恩等 ^[6]	随机对照	2014	中国	1	240	未提及	132/108	50~88
张红言等 ^[5]	随机对照	2008	中国	3	220	未提及	90/108	55~87
杨春 ^[9]	随机对照	2014	中国	1	90	未提及	50/40	51~82
洪慧等 ^[8]	随机对照	2011	中国	3	80	未提及	36/44	45~88
王雪林等 ^[7]	随机对照	2014	中国	12	128	未提及	66/62	未提及
美国科学年会	随机对照	2006	美国	1	546	未提及	未提及	未提及

病时间也可以分为急性(发生在白内障术后3mo内,病程<6mo);慢性(持续6mo以上);迟发性(在白内障术后3mo以后发生)。其中以急性CME最常见^[1]。临床上将白内障术后患者发生的黄斑囊样水肿,特称为Irvine-Gass综合征。这种综合征多发生在白内障术后4~12wk即为急性CME。白内障是指晶状体透明度的改变,随着晶状体的混浊,患者的视力逐渐受影响。在全世界范围内,白内障是最常见的致盲性疾病之一,给各国人民的身体健康带来极大危害,同时也增大了政府的医疗负担^[2]。白内障药物治疗没有确切的效果,目前国内外都处于探索研究阶段,手术仍是白内障唯一的治愈方法,而在术后4~12wk一些白内障患者发生黄斑囊样水肿,即Irvine-Gass综合征,荧光造影证实多在术后第6wk达到高峰,有的病例可能会在术后数月至数年发生,临床症状主要表现为最佳矫正视力的进行性下降,少数持续存在的黄斑水肿会导致光感受器的损伤和黄斑退变,产生永久性的中心视力损害^[3]。据统计,围手术期没有任何并发症,成功的白内障囊内摘除术后的患者,经眼底荧光素血管造影50%~70%的患者有黄斑周围视网膜毛细血管渗漏。因而有人认为这种渗漏很可能是术后的一种正常生理反应。这些手术成功的患者,多数症状轻微或没有症状,眼底镜下90%以上查不出有眼底改变,只在做眼底荧光素血管造影时发现黄斑囊样水肿。但黄斑囊样水肿严重时,可有明显的视力障碍。

1 资料和方法

1.1 检索策略

PubMed、EMbase、Cochrane Library、Medline、CNKI、万方、维普及中国生物医学文献数据库收录的,因特网搜索的有关非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑水肿预防作用研究的随机对照试验(RCT),同时手工检索相关书籍、期刊和会议论文及其参考文献。中文检索词为白内障摘除术、白内障囊外摘除术、白内障超声乳化术、白内障、黄斑囊样水肿、非甾体类抗炎药、进展和发生等;英文检索词为cataract extraction、extracapsular cataract extraction、cataract phacoemulsification、Cataract surgery、cystoid macular edema、Non-steroidal anti-inflammatory drugs、progression和incidence等。检索时间为1999-01/2015-02,语言种类及发表状态均不限制。同时手工检索相关书籍、期刊和会议论文及其参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:纳入已发表与未发表,研究类型为非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿研究的随机对照试验,无论是否采用盲法、有无失访。文种限为中、英文。

文献排除标准:(1)近6mo内有内眼手术史或其他可导致眼底发生黄斑囊样水肿病史;(2)患有影响临床试验可靠性的急性眼病或慢性眼病者;(3)对试验药物中任

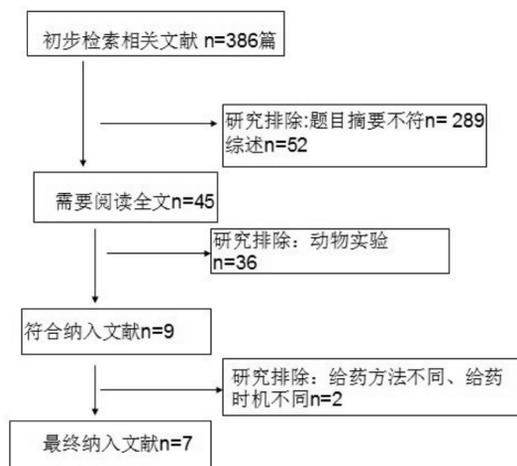


图1 文献筛选流程图。

何成分过敏者。拟纳入文献不符合其中一项者即排除;(4)排除重复发表、病例报告、综述、信件等。

1.3 数据的提取及质量评估

所有论文由两位研究者通过题目和摘要来确定研究的相关性,然后评价全文来确定是否纳入分析。由于纳入研究的特殊性,论文没有采用Jadad评分量表进行质量评价。所有数据由两位研究者通过标准的数据提取表格进行独立提取。提取的数据包括研究作者、研究地点、发表时间、随访时间、样本数量、研究对象特征、干预措施以及终点数据等。在此过程中,两位研究者意见若有分歧,讨论解决或交第三者裁决,而后提取有效数据进行Meta分析。

统计学分析:

采用Cochrane协作网提供的Revman 5.2软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)作为效应值指标,并计算其95%置信区间(CI),对纳入研究的OR值进行异质性检验,若纳入的各研究无异质性(即 $P \geq 0.01, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析,反之则用随机效应模型分析,并对可能异质性的因素如白内障的严重程度、白内障手术方法等进行亚组分析或敏感性分析,采用倒漏斗图来评估发表偏倚, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究特征描述

文献检索纳入排除流程见图1。按照规定的检索策略,初步检索出相关中英文文献386篇,9项研究符合纳入标准,其中两项研究中对非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑水肿预防的观察采用了不同的给药时间,最终7项研究^[4-11]纳入Meta分析。共包括1422例白内障患者,治疗组共712例,对照组710例,其中6项研究均采用白内障超声乳化吸除术,1项研究白内障术式不固定,其中3项研究随访时间1mo,3

项研究达 3mo,1 项研究随访 1a;5 篇临床试验结果来自中国,2 篇来自国外,表 1 为所有符合纳入标准的文献基本情况。

2.2 非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿预防作用的 Meta 分析结果 7 项研究均通过眼底荧光素血管造影(FFA)或光学相干断层成像(OCT)方法观察了白内障手术前后是否出现黄斑水肿,来判断非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿是否具有预防作用。图 2 显示了每项研究的 OR 值及 95% CI。各项研究间异质性检验差异无统计学意义($I^2=0, P=0.72$),采用固定效应模型分析,合并后的 OR 值为 0.31(95% CI:0.18~0.52, $P<0.01$),差异具有统计学意义。虽然各项研究异质性检验无差异,但是考虑到白内障术式不同的影响,因此将未统一术式的两个研究剔除后,结果与整体结果相似,仍然具有统计学差异[$OR=0.34(95\% CI:0.20\sim0.59, P<0.01)$, $I^2=0, P=0.81$]; [$OR=0.31(95\% CI:0.18\sim0.52, P<0.01)$, $I^2=0, P=0.59$]。图 3 显示所有研究围绕中心线对称排列,表明发表偏倚不明显,对合并效应量的影响可以忽略。

3 讨论

黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)是由于液体积聚于黄斑视网膜外丛状层, Henle 纤维将积液分隔成众多小液腔,液体达一定量时则形成放射状的囊样水肿^[12];黄斑囊样水肿分为血管造影型(angiographic) CME 和临床型(clinically significant) CME 两类^[1]。前者眼底荧光素血管造影(FFA)或光学相干断层成像(OCT)表现为黄斑部水肿,检眼镜下见不到黄斑部改变,患者无视力改变,但可出现对比敏感度的下降^[13]。后者表现为检眼镜下和 FFA、OCT 均可见黄斑部改变,伴不同程度的视力下降^[1]。有报道称血管造影型 CME 的患病率比临床型高 3%~70%,临床型 CME 的患病率为 1%~2%^[1]。对于白内障术后黄斑囊样水肿的发生机制目前存在很多理论,如机械牵拉理论,此理论的学者认为黄斑水肿的发生是由玻璃体前界膜的破裂及后玻璃体对黄斑区的牵拉导致;血-视网膜屏障破坏理论认为,白内障术后增加的前列腺素、白三烯等物质使血-视网膜屏障破坏,从而发生黄斑水肿;还有一些学者认为白内障术后黄斑水肿的发生与紫外线对视网膜的破坏作用有关。黄斑水肿的治疗目前主要有药物及手术两方面,药物治疗包括二氯芬酸滴眼液、甲基化黄嘌呤、酮咯酸氨丁三醇等,对于药物不能控制的黄斑水肿可予以视网膜激光光凝术,有前部玻璃体条索牵拉的白内障切口黄斑囊样水肿采用玻璃体切割手术等。

本文运用 Meta 分析方法,系统的评价了非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿预防作用的临床研究,结果显示:非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿具有一定的预防作用,白内障术后应用非甾体类药物的治疗组与不应用非甾体类抗炎药物的对照组比较,前者发生黄斑囊样水肿的患者明显较后者减少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。需要注意的是:由于纳入文献的研究方法学质量不高,尽管所有研究均有明确的纳入标准,但易受机遇因素影响并增加偏倚产生的机会,纳入的研究样本量偏小,缺少更多多中心、大样本的临床研究;由于所有研究均未描述具体的随机方法、随机分配方案的隐藏,也未能全部做到双盲法,因此存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚的高度可能性。因此上述结论尚需更多大样本、多中心的高质量 RCT。综上所述,由于黄斑囊样水肿对术后最

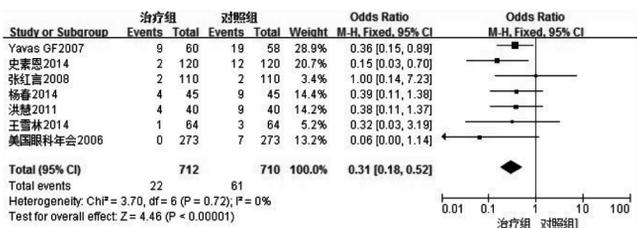


图 2 非甾体类抗炎药物对白内障术后黄斑囊样水肿预防作用治疗组与对照组的比较。

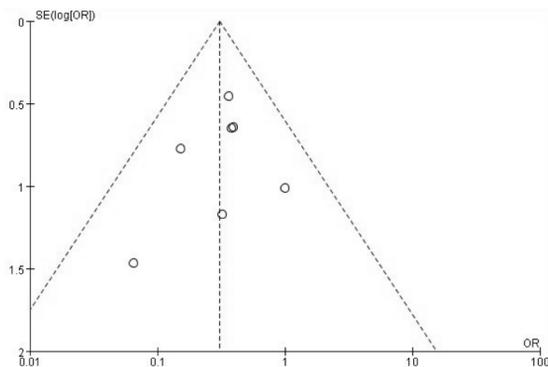


图 3 7 项研究白内障术后黄斑囊样水肿发生的倒漏斗图。

佳矫正视力有较大影响,避免它的发生及选择适当的方法进行干预早已被临床所关注,而非甾体类抗炎药物的应用对白内障术后黄斑囊样水肿具有预防作用,因此对于白内障患者应用非甾体类抗炎药物可减少 CME 的发生率。从纳入研究的结论看,应当开展高质量、多中心、随机、双盲对照试验来进一步证实。

参考文献

- Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1550-1558
- Maujiyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody mediated chronic renal allograft rejection by C4 deposits in peritubular capillaries. *Jam Soc Nephrol* 2001;12(3):574-582
- 余秋蓉,朱思泉. 白内障术后黄斑囊样水肿的研究进展. *国际眼科杂志* 2005;5(5):983-986
- Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(5):804-807
- 张红言,朱思泉. 普拉洛芬滴眼液预防白内障术后黄斑囊样水肿的临床研究. *国际眼科杂志* 2008;8(7):1370-1372
- 史素恩,赵广喜,张荣霞,等. 白内障术后短期应用糖皮质激素和非甾体类抗炎药的临床观察. *临床合理用药* 2014;37(3):75-76
- 王雪林,常嘉泰,万春泓,等. 白内障术后应用非甾体类抗炎药预防黄斑水肿的临床研究. *江西医药* 2014;10(10):1094-1102
- 洪慧,王艳玲,曲迎新,等. 普拉洛芬预防糖尿病患者白内障术后黄斑囊样水肿的研究. *临床和实验医学杂志* 2011;10(17):1331-1334
- 杨春. 非甾体类抗炎药对白内障术后黄斑水肿的预防作用. *航空航天医学杂志* 2014;11:1564-1565
- 高雯,廖荣丰. 非甾体类抗炎药对白内障术后黄斑水肿的作用. *安徽医科大学学报* 2013;48(1):38-42
- 高洁,赵江月,马立威,等. 非甾体类抗炎药在不同给药时机对白内障术后黄斑中心凹厚度的影响. *国际眼科杂志* 2010;10(10):1909-1912
- 赵堪兴,杨培增. *眼科学*. 北京:人民卫生出版社 2011:49
- 张振平,丁小燕. 超声乳化白内障吸除术对眼组织的损伤及其防治对策. *中华眼科杂志* 2004;40(6):429-432