

更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的系统评价

李婧媛, 李淑琴

作者单位:(744000)中国甘肃省平凉市人民医院眼科
作者简介:李婧媛,本科,住院医师,研究方向:眼科临床。
通讯作者:李婧媛.173552838@qq.com
收稿日期:2014-03-19 修回日期:2014-07-25

Systematic reviews of ganciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus keratitis

Jing-Yuan Li, Shu-Qin Li

Department of Ophthalmology, Pingliang City People's Hospital, Pingliang 744000, Gansu Province, China

Correspondence to: Jing-Yuan Li. Department of Ophthalmology, Pingliang City People's Hospital, Pingliang 744000, Gansu Province, China. 173552838@qq.com

Received:2014-03-19 Accepted:2014-07-25

Abstract

• **AIM:** To assess the efficiency and reliability safety of ganciclovir to herpes simplex virus keratitis.

• **METHODS:** All of the randomized controlled trials for the study of ganciclovir versus acyclovir in the treatment of herpes simplex virus keratitis were collected from Cochrane Library, EMBASE, PubMed, Chinese Bio-medicine Database, China Journal Full-text Database, VIP Database and WanFang Database. Then the data were extracted and evaluated by two reviewers independently. Risk of bias assessment was evaluated by a tool recommended by Cochrane Library. Revman 5.0 software was used for statistical analysis.

• **RESULTS:** Finally, 14 randomized controlled trials were included, 4820 patients totally. Subgroups were used according to the number of patients and diseased eyes as well as the difference of follow-up time. For and relapse rate, ganciclovir group was overmatch acyclovir group. There were statistical differences between the two groups [RR=1.22, 95% CI (1.10-1.36); OR=4.50, 95% CI (2.02-10.04); RR=0.23, 95% CI (0.10-0.52)]. Compared with acyclovir, ganciclovir had less side-effect. There were statistical differences between the two groups [RR=0.12, 95% CI (0.03-0.46)]. All of the side effects of the two groups can be relieved by themselves.

• **CONCLUSION:** Current evidence suggests that the ganciclovir is more efficient and safe than acyclovir in the treatment of herpes simplex virus keratitis.

• **KEYWORDS:** ganciclovir; acyclovir; herpes simplex virus keratitis; systematic reviews

Citation: Li JY, Li SQ. Systematic reviews of ganciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(9):1590-1593

摘要

目的:评价更昔洛韦治疗单纯疱疹性角膜炎的疗效和安全性。

方法:计算机检索 Cochrane Library、EMbase、PubMed、中国生物医学数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库,收集所有更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的随机对照试验,由两名评价员独立筛选合格文献并提取相关信息进行分析。根据 Cochrane 协作网推荐的工具进行偏倚风险评估,用 Revman 5.0 软件进行统计学分析。

结果:最终纳入 14 个随机对照试验,共 4820 例单纯疱疹病毒性角膜炎患者。按以患者人数为观察对象和以患眼数为观察对象分组分析,并对纳入研究根据随访时间进行亚组分析。更昔洛韦组在有效率、复发率等方面优于阿昔洛韦组,差异具有统计学意义 [RR=1.22, 95% CI (1.10~1.36); OR=4.50, 95% CI (2.02~10.04); RR=0.23, 95% CI (0.10~0.52)]。更昔洛韦组不良反应发生率比阿昔洛韦组少,差异具有统计学意义 [RR=0.12, 95% CI (0.03~0.46)]。两组的不良反应均可自行缓解。

结论:目前证据表明,更昔洛韦相比阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎疗效好、安全性高。

关键词:更昔洛韦;阿昔洛韦;单纯疱疹病毒性角膜炎;系统评价

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.08

引用:李婧媛,李淑琴.更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的系统评价.国际眼科杂志 2014;14(9):1590-1593

0 引言

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)能引起人类多种疾病,如龈口炎、角膜结膜炎、脑炎以及生殖系统感染和新生儿的感染,其中角膜炎是 HSK 引起的最严重的疾病之一^[1,2]。单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex virus keratitis, HSK)是目前国内外最常见的致盲性眼病之一,具有高复发率、高致盲率等特点。阿昔洛韦因其具有良好的抗病毒作用及较低的毒副作用而常被用于治疗 HSK,但耐药性的出现限制了其在 HSK 中的使用^[3]。近年来,以更昔洛韦为代表的类似的抗病毒治疗药物已逐渐使用于临床。本研究通过系统评价相关临床试验,比较更昔洛韦和阿昔洛韦对 HSK 的治疗效果,以供临床医生参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究类型 更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗 HSK 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 无论是否采用盲法。对重复发表的论文或临床数据只选一篇文献。

1.1.2 研究对象 HSK 患者, 性别、年龄、种族不限, 诊断标准不限。

1.1.3 干预措施 更昔洛韦和阿昔洛韦比较, 用药方式及剂量不限。

1.1.4 结局测量指标 主要测量指标: 有效率、复发率。次要测量指标: 不良反应。

1.2 方法

1.2.1 文献检索 以 ganciclovir AND (acyclovir OR aciclovir) AND (herpes simplex virus keratitis OR virus keratitis OR viral keratitis OR herpes simplex keratitis) 为检索词检索 Cochrane Library、EMbase 和 PubMed, 以更昔洛韦 AND 阿昔洛韦 AND (单纯疱疹病毒性角膜炎 OR 单纯疱疹病毒性角膜炎 OR 单纯疱疹病毒性角膜炎) 为主要检索词检索中国生物医学数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库。随机试验检索策略根据 Cochrane 系统评价手册^[4] 描述检索。根据不同数据库特点采取相应主题词检索和自由词检索结合方式进行检索, 所有数据库检索均截止至 2013-11。文献检索无语种限制, 收集更昔洛韦和阿昔洛韦对比治疗 HSK 的所有 RCT。

1.2.2 偏倚风险评估和资料提取 两名评价员分别独立完成文献筛选、资料提取和偏倚风险评估并交叉核对, 如遇分歧通过讨论协商解决。遇信息不全研究与作者联系予以补充。采用 Cochrane 协作网推荐的“偏倚风险评估工具”^[4,5] 进行偏倚风险评估。

统计学分析: 采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析, 分类资料用相对危险度 (relative risk, RR) 作为疗效效应量, 计量资料采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 作为疗效效应量, 二者均以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。首先分析纳入研究的人群、药物给药方式及使用剂量等影响临床异质性因素, 决定是否采用亚组分析或敏感性分析; 然后采用 χ^2 检验分析统计学异质性, 若无异质性 ($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$) 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若存在异质性 ($P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$), 则首先分析异质性原因, 确定是否能采用随机效应模型进行 Meta 分析。若研究间存在明显的临床异质性, 则不进行合并, 只对其进行描述性分析。根据纳入研究结果决定是否选用漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献基本情况 初检出 87 篇文献, 经去重、阅读文题及摘要, 排除非临床试验等明显不符合文献, 初筛纳入 17 篇, 进一步阅读全文, 排除不符合纳入标准临床试验文献 3 篇, 均为结局指标不符合纳入标准, 最终纳入 14 篇文献, 2 篇为英文文献^[6,7], 其余均为中文文献, PRISMA 文献筛选流程^[8], 见图 1。共纳入 860 例 HSK 患者。不同组间具有基线可比性, 其他基本情况见表 1。所有研究均未提及随机方法及分配隐藏方法。

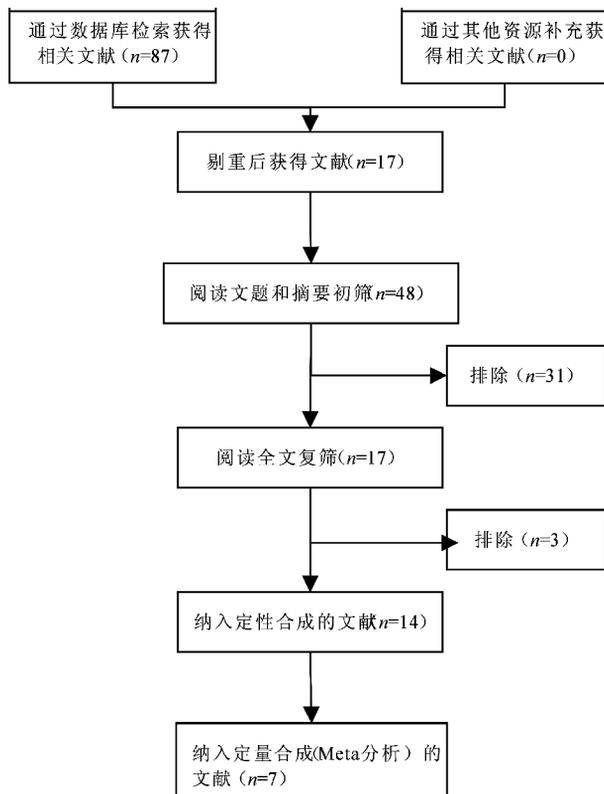


图 1 纳入文献筛选流程图。

2.2 研究结果

2.2.1 有效率 共 12 个研究^[9-20] 报道了有效率, 其中 4 篇^[12,14,17,20] 只报道患者例数未报道患眼数; 5 篇^[9,10,13,15,19] 报道患眼数且双眼患眼选择 1 眼作为观察对象; 3 篇报道^[11,16,18] 患眼数且双眼患者将双眼均选择为观察对象。

以患者例数为观察对象, 10 个^[9-15,17,18,20] 研究 (585 例患者) 间存在统计学异质性 ($P = 0.04$, $I^2 = 55\%$), 考虑无临床异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 合并结果显示更昔洛韦优于阿昔洛韦, 差异有统计学意义 [$RR = 1.22$, 95% $CI (1.10 \sim 1.36)$] (图 2A)。以患眼数为观察对象, 7 个^[9,10,13,15,16,18,19] 研究 (415 例患者) 间无统计学异质性 ($P = 0.98$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并结果显示更昔洛韦优于阿昔洛韦, 差异有统计学意义 [$RR = 4.50$, 95% $CI (2.02 \sim 10.04)$] (图 2B)。

2.2.2 复发率 共 6 个研究^[10,15,17-20] 报道了有效率, 均以患者数为观察对象。其中 1 篇^[20] 随访时间为 6mo, 5 篇^[10,15,17-19] 随访时间为 1a。各研究间无统计学异质性 [$P = 0.93$, $I^2 = 0\%$], 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并结果显示更昔洛韦优于阿昔洛韦, 差异有统计学意义 [$RR = 0.23$, 95% $CI (0.11, 0.45)$], 见图 3。

2.2.3 不良反应 共 7 个研究^[6,7,10,15,17,18,20] 报道了不良反应。有 2 篇英文文献报道两种药物均存在较多的不同程度的视力障碍。有 5 篇中文研究均报道更昔洛韦组无不良反应发生, 阿昔洛韦存在个别患者眼部疼痛不适, 尚可忍受或可自行缓解以及一过性的球结膜睫状充血加重。考虑对不良反应的判断标准不一致, 仅采用固定效应模型对 5 篇中文研究进行 Meta 分析, 合并结果显示合并结果显示更昔洛韦优于阿昔洛韦, 差异有统计学意义 [$RR = 0.12$, 95% $CI (0.03 \sim 0.46)$]。

表1 纳入研究一般情况

相关文献	干预措施	患者例数	患眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	基线可比性	结局指标
Hoh HB 1996 ^[6]	更昔洛韦	24	NR	43.5	是	c
	阿昔洛韦	22	NR	53		
Colin J 1997 ^[7]	更昔洛韦	64	NR	NR	是	c
	阿昔洛韦	40	NR	NR		
陈金 2008 ^[9]	更昔洛韦	20	20	44.8±14.5	是	a
	阿昔洛韦	20	20	43.6±12.4		
杨熙 2008 ^[10]	更昔洛韦	32	32	39.5±17.8	是	a, b, c
	阿昔洛韦	30	30	39.5±17.8		
戴旭 2009 ^[11]	更昔洛韦	30	36	38	是	a
	阿昔洛韦	28	35	38		
戴子娴 2009 ^[12]	更昔洛韦	40	40	NR	是	a
	阿昔洛韦	39	39	NR		
王秀萍 2009 ^[13]	更昔洛韦	24	24	18~60	是	a
	阿昔洛韦	22	22	17~59		
徐静静 2009 ^[14]	更昔洛韦	18	NR	45.8	是	a
	阿昔洛韦	18	NR	43.5		
阚奎 2010 ^[15]	更昔洛韦	21	21	39.5±17.8	是	a, b, c
	阿昔洛韦	19	19	39.5±17.8		
刘元真 2010 ^[16]	更昔洛韦	30	39	30	是	a
	阿昔洛韦	20	28	29		
林体锋 2011 ^[17]	更昔洛韦	34	NR	36.2±6.9	是	a, b, c
	阿昔洛韦	34	NR	35.7±6.4		
袁会勇 2011 ^[18]	更昔洛韦	37	40	42.8	是	a, b, c
	阿昔洛韦	38	40	43.5		
刘立君 2012 ^[19]	更昔洛韦	40	40	17~41	是	a, b
	阿昔洛韦	40	40	19~46		
刘玲 2012 ^[19]	更昔洛韦	38	NR	34.3	是	a, b, c
	阿昔洛韦	38	NR	36.1		

注:NR: Not report; a: 有效率; b: 复发率; c: 不良反应。

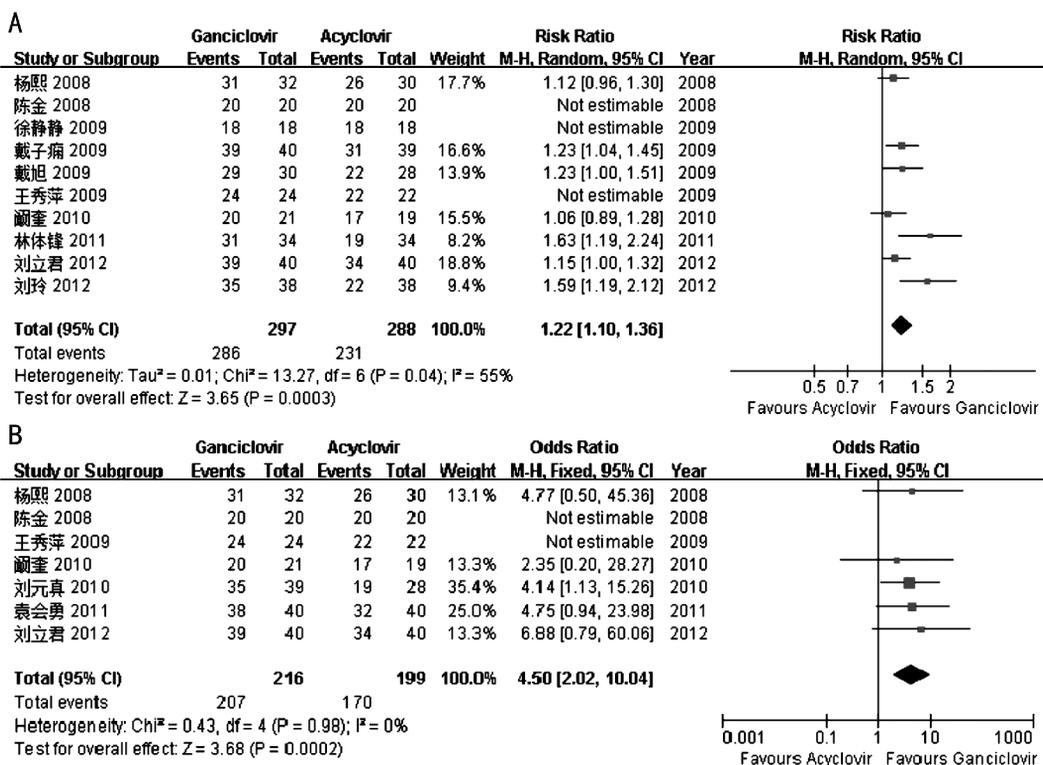


图2 更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗 HSK 有效率的 Meta 分析结果 A: 以患者例数为观察对象; B: 以患者眼数为观察对象。

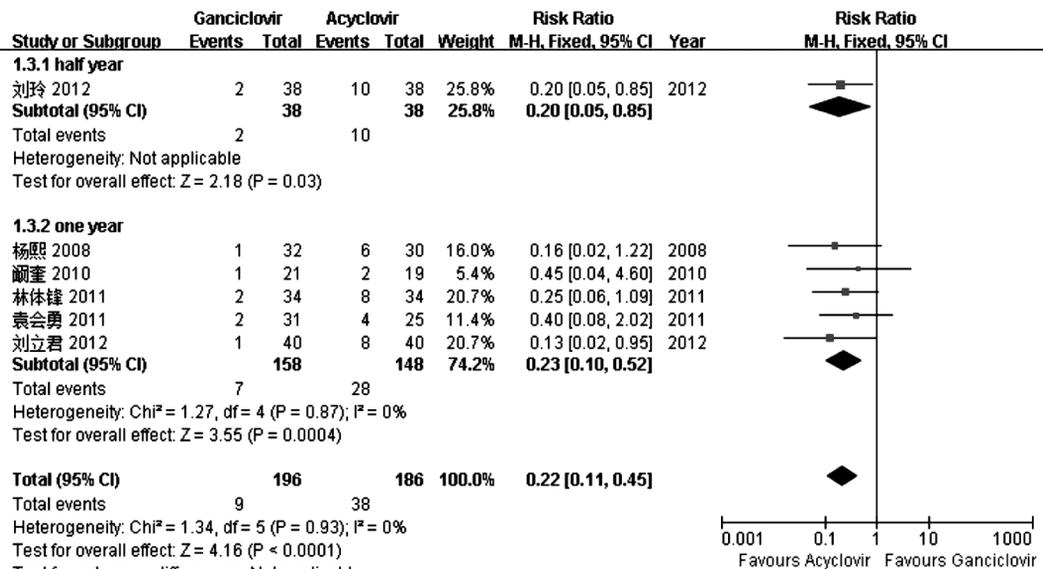


图3 更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗 HSK 复发率的 Meta 分析结果。

3 讨论

更昔洛韦是一种新的核苷类广谱抗病毒药物,相比阿昔洛韦,具有水溶性好、生物利用度高的优点,现已在临床上广泛使用^[21-23]。本研究共纳入 14 篇研究,对有效率、复发率、不良反应等指标进行 Meta 分析,可认为更昔洛韦对于 HSK 的有效性安全性优于阿昔洛韦。

需要注意的是,本研究纳入文献均为局部用药,所报道的不良反应均较为轻微,但有研究表明,更昔洛韦在全身用药时可发生以粒细胞、血小板下降和肝肾功能损害为主的不良反应^[22,24],应当引起临床医生必要的重视。

本文存在的局限性主要在于纳入研究存在的偏倚风险:只有 2 个研究^[6,7]对盲法及失访情况进行报道分析,所有研究均未报道随机方法、分配隐藏方法。然而,由于纳入研究的两组纳入人群具有基线可比性,又一定程度降低了选择偏倚的风险。其他局限性还包括:纳入研究多为小样本试验,真实性的判断受到了影响;纳入研究过少,未分析发表偏倚分析,不排除发表偏倚的可能;未对纳入研究的给药剂量进行分析,不同剂量的疗效差异需要在将来的工作中进一步研究。

目前研究表明:更昔洛韦相比阿昔洛韦治疗 HSK 在有效率、复发率及不良反应等方面显示较为有效的趋势。但纳入研究质量有待提高,评价更昔洛韦疗效需要更多的严格设计的随机对照试验加以证实。

参考文献

- Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001; 20(1): 1-13
- Mustafa BS, Eylem S. Herpes zoster ophthalmicus. *JAEMCR* 2012; 3: 74-76
- Collins P, Darby G. Laboratory studies of herpes simplex virus strains resistant to acyclovir. *Reviews in Medical Virology* 1991; 1(1): 19-28
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org/>
- 杨声坪, 闫先侠, 刘建强, 等. 随机对照试验质量评价标准的比较分析. *循证医学* 2010; 10(6): 369-373
- Hoh HB, Hurley C, Claoue C, et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(2): 140-143

7 Colin J, Hoh HB, Easty DL, et al. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan; 0.15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea* 1997; 16(4): 393-399

8 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 21(6): e1000097

9 陈金, 金敏, 高宗银. 更昔洛韦眼用凝胶治疗病毒性角膜炎临床观察. *中国实用眼科杂志* 2008; 26(3): 248-251

10 杨熙, 王班伟, 叶亲颖, 等. 更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 32 例疗效观察. *广东医学院学报* 2008; 26(6): 628-629

11 戴旭, 黄海虹, 胡晓洁, 等. 更昔洛韦滴眼液在单纯疱疹病毒性角膜炎中的应用. *海峡药学* 2009; 21(10): 145

12 戴子娴, 张宏, 林妙英, 等. 更昔洛韦眼用凝胶治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎临床疗效观察. *亚太传统医药* 2009; 5(7): 100-101

13 王秀萍. 更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎疗效观察. *中国城乡企业卫生* 2009; 6: 54

14 徐静静. 更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察. *中国药业* 2009; 18(7): 42-43

15 阎奎. 更昔洛韦眼用凝胶联合干扰素治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察. *中外健康文摘* 2010; 19(7): 148-149

16 刘元真. 更昔洛韦凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效观察. *医药论坛杂志* 2010; 15: 161-162

17 林体锋, 薛圣游, 卓文渊, 等. 更昔洛韦眼用凝胶和阿昔洛韦滴眼液治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效比较. *中国药业* 2011; 20(13): 53-54

18 袁会勇. 更昔洛韦眼用凝胶联合干扰素治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效分析与评价. *临床合理用药杂志* 2011; 18(4): 43-44

19 刘立君. 更昔洛韦眼凝胶对单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效观察. *中国保健营养(下旬刊)* 2012; 22(8): 2819-2820

20 刘玲, 钟瑞英, 于蓝. 更昔洛韦眼用凝胶和阿昔洛韦滴眼液治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效及安全性. *中国社区医师(医学专业)* 2012; 14(20): 175-176

21 Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(7): 869-880

22 胡劲涛, 陈平洋, 谢宗德, 等. 更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染患儿的系统评价. *中国当代儿科杂志* 2010; 12(1): 35-39

23 张李峰, 田金徽, 移康, 等. 更昔洛韦对防治肾移植后巨细胞病毒感染预防性治疗的系统评价. *复旦学报(医学版)* 2010; 37(2): 131-139

24 于四景, 李双杰, 刘朝宙, 等. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎的不良反应观察. *中国感染控制杂志* 2010; 9(6): 400-404