

妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎临床疗效的 Meta 分析

柯 兰,杨燕宁

作者单位:(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科中心

作者简介:柯兰,在读硕士研究生,研究方向:眼表、角膜疾病。

通讯作者:杨燕宁,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表、角膜疾病。ophyyn@163.com

收稿日期:2017-04-28 修回日期:2017-09-19

A meta - analysis of tobramycin and dexamethasone ointment in treatment of blepharitis

Lan Ke, Yan-Ning Yang

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan - Ning Yang. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ophyyn@163.com

Received:2017-04-28 Accepted:2017-09-19

Abstract

• **AIM:** To investigate and evaluate the effectiveness and safety of tobramycin and dexamethasone ointment in the treatment of blepharitis.

• **METHODS:** We searched in Pubmed, Medline, Embase, Elsevier, Cochrane Library, Wangfang database, CNKI, VIP database, Sinomed database, and gray literature were performing manual. The efficiency, intraocular pressure, adverse reactions and extract valid data were evaluated.

• **RESULTS:** Totally 8 controlled trials were enrolled, including 970 patients. Compared with control groups, the efficiency and the intraocular pressure in experiment group had a statistically significant increase ($RR = 1.75$, $95\% CI = 1.29 - 2.37$, $P = 0.0003$; $SMD = 1.30$, $95\% CI = 0.85 - 1.75$, $P < 0.00001$), and there was no statistic difference in adverse reactions ($RR = 1.64$, $95\% CI = 0.86 - 3.10$, $P = 0.13$).

• **CONCLUSION:** Tobramycin and dexamethasone ointment in treatment of blepharitis is effective with no adverse effects. Due to the quality of the literature is low, there is still need high quality randomized controlled trials.

• **KEYWORDS:** treatment of blepharitis; tobramycin and dexamethasone ointment; meta - analysis; randomized controlled trials

Citation: Ke L, Yang YN. A meta - analysis of tobramycin and

dexamethasone ointment in treatment of blepharitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(11):2045-2049

摘要

目的:评价妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的疗效和安全性。

方法:计算机检索 Pubmed、Medline、Embase、Elsevier、Cochrane Library、万方、中国知网、中国科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库等数据库,手工检索灰色文献,并用 Google 搜索相关文献。从有效率、眼压、不良反应等方面进行系统评价,并提取有效数据进行 Meta 分析。**结果:**共有 8 个符合要求的随机对照研究纳入,患者共 970 例。试验组和对照组比较结果显示试验组有效率高于对照组,差异具有统计学意义 ($RR = 1.75$, $95\% CI = 1.29 \sim 2.37$, $P = 0.0003$);试验组眼压高于对照组,差异具有统计学意义 ($SMD = 1.30$, $95\% CI = 0.85 \sim 1.75$, $P < 0.00001$);两组的不良反应(眼睑水肿、结膜充血、眼压升高、眼睑刺痒、过敏反应)差异无统计学意义 ($RR = 1.64$, $95\% CI = 0.86 \sim 3.10$, $P = 0.13$)。

结论:妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎有效,且不增加治疗的不良反应。但由于纳入的文献总体质量不高,尚仍需严谨的高质量的随机对照试验进一步证实。

关键词:睑缘炎治疗;妥布霉素地塞米松眼膏;Meta 分析;随机对照试验

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.13

引用:柯兰,杨燕宁.妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎临床疗效的 Meta 分析. *国际眼科杂志* 2017;17(11):2045-2049

0 引言

睑缘炎是睑缘的一种慢性炎症性反应,是眼科常见的疾病^[1]。各种因素如细菌、真菌、病毒感染均会导致睑缘炎的发生,但其发病机制仍不完全清楚^[1-2]。睑缘炎分为前部睑缘炎、后部睑缘炎和混合性睑缘炎。临床上,睑缘炎可表现为眼红、畏光、眼痒、灼烧感等非特异性症状,严重者引起睑缘炎相关性角膜结膜病变,从而导致视力下降^[1,3]。睑缘炎的治疗方法包括药物治疗和物理治疗,但效果仍不令人满意。

近年来,部分学者采用妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎,取得了较好的效果,但其有效性和安全性仍然是临床医生关注的问题^[4-7]。本研究通过对妥布霉素地塞米松眼膏的随机对照试验进行系统评价,来客观地认识妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的有效性和安全性,为选择睑缘炎的治疗方法提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 计算机检索外文数据库包括美国国立图书馆

表1 纳入文献的基本特征

| 文献 | 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | | 干预措施 | | 例数(男/女) | | 疗程 | 结局指标 |
|----------------------|------------------------|-------------|------------|--------|-----------|-----------|-----|-------------|
| | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | | |
| 岳丽等 ^[9] | NA | NA | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 妥布霉素眼膏 | 67(28/39) | 65(30/35) | 4wk | E、ADR |
| 晏晓明等 ^[4] | 42.06±18.57 | 43.15±18.11 | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 妥布霉素眼膏 | 81(32/49) | 67(27/40) | 4wk | 症状、体征、ADR、E |
| 王勇等 ^[10] | 56.8±10.9 | 57.3±12.6 | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 红霉素眼膏 | 76(45/31) | 76(43/33) | 4wk | E、IOP、ADR |
| 张玉蓉等 ^[5] | 35.5±10.3 | 35.0±11.4 | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 妥布霉素眼膏 | 63(49/14) | 65(50/15) | NA | 症状、E |
| 江先明等 ^[6] | NA | NA | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 红霉素眼膏 | 56(NA) | 56(NA) | 1mo | E、IOP |
| 孙伟峰等 ^[7] | 54.3±11.2 | 55.5±11.9 | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 红霉素眼膏 | 78(34/44) | 72(32/40) | 4wk | 症状、体征、IOP、E |
| 索南措等 ^[11] | 46.63±12.77 | 45.92±15.46 | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 空白 | 39(NA) | 39(NA) | 1mo | 体征、E |
| 张爱军等 ^[12] | 61±5 | 60±5 | 妥布霉素地塞米松眼膏 | 空白 | 35(19/16) | 35(20/15) | NA | 症状、体征、ADR、E |

注:NA(data were not reported)=未提供资料;wk(week)=周;mo(month)=月;E(effective rate)=有效率;ADR(adverse reaction)=不良反应;IOP(intraocular pressure)=眼压。

Pubmed、Medline、Embase、Elsevier 和 Cochrane Library, 检索中文数据库包括万方数据库、中国知网 CNKI、中国科技期刊全文数据库(维普)、中国生物医学文献数据库(SinoMed),检索时间截止至2016-09-30。外文检索词包括:tobramycin and dexamethasone ointment、tobramycin and dexamethasone ophthalmic ointment、Tobradex、blepharitis、meibomian gland dysfunction、controlled trails 或 meta-analysis。中文检索词包括:妥布霉素地塞米松眼膏、典必殊眼膏、睑缘炎、睑板腺功能障碍。外文和中文检索词均采用主题词和自由词结合形式进行检索。同时,手动检索已发表或未发表的纳入文献的参考文献、相关药厂资料、临床试验注册数据、专利信息等灰色文献,并用 Google 搜索引擎搜索相关文献。文献检索无语种限制。纳入标准:(1)所有评价妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的随机对照研究均被纳入,无论是否采用盲法。(2)研究对象为睑缘炎患者,不受年龄和性别限制。(3)试验组:妥布霉素地塞米松眼膏治疗,且治疗方法为涂抹睑缘。(4)对照组:其他眼膏、安慰剂、空白对照。(5)评价指标主要为临床症状或体征的改善。排除标准:(1)重复发表的文献。(2)动物实验。(3)综述。(4)采用治疗前后对照或无对照的研究。(5)文献设计不合理,如数据记录不合标准、试验组和对照组设计不严谨。

1.2 方法 检索得到的文献由2名评价员按照纳入标准和排除标准进行筛选,若意见不一致,则协商讨论,仍有分歧的文献由第3名评价员决定是否采用。如被采用的文献未对数据进行有效定义或定义不同,我们会根据文中相应数据进行计算。最终文献汇总后,采用改良 Jadad 量表^[8]对文献的质量进行评价,评价标准包括:(1)随机序列的产生:2分,恰当;1分,不清楚;0分,不恰当。(2)随机化隐藏:2分,恰当;1分,不清楚;0分,不恰当或未使用。(3)盲法:2分,恰当;1分,不清楚;0分,非盲法。(4)失访和退出:1分,有具体数量或理由;0分,未描述。总评分1~3分视为低质量文献,大于3分视为高质量文献,只纳入总评分大于等于1分的文献。

统计学分析:采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。对于二分类变量选用相对危险度(RR)作为效应值指标,对于定量指标选用标准化均差(SMD)作为效应值指标。先进行异质性检验,如 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.05$ 则表明无异质性,则采用固定效应模型进行效应值的合并;如 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ 则表明存在异质性,则采用随机效应模型进行效应值的合并。采用 Stata 软件进行 Egger 检验以判断是否存在发表偏倚。通过排除研究对象总数小于50例的研

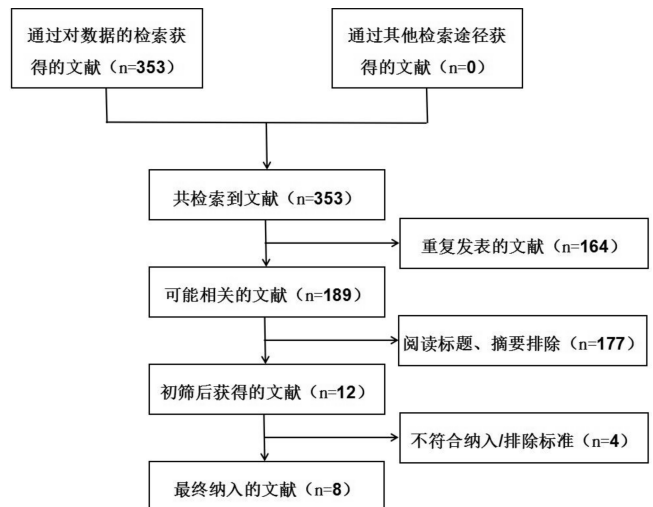


图1 文献筛选流程及结果。

究、排除术后随访时间小于1mo的研究和依次移除各研究进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索出相关文献共353篇,排除重复文献164篇,通过阅读标题、摘要排除文献177篇,进一步阅读全文,排除不符合纳入或排除标准的文献4篇,最后纳入文献8篇,均为中文文献。文献筛选流程及结果详见图1。

2.2 纳入文献的基本信息 本研究最终符合的文献有8篇^[4-7,9-12],共纳入患者970例,其中试验组495例,对照组475例。试验组干预措施均为妥布霉素地塞米松眼膏涂睑缘,对照组为红霉素眼膏或妥布霉素眼膏或空白对照组进行睑缘治疗。纳入文献发表时间为2013/2016。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献的质量评价 纳入的文献1篇Jadad评分为4分,2篇Jadad评分为3分,5篇Jadad评分为2分。纳入文献的Jadad评分见表2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 有效率 共有8篇文献对比了试验组和对照组的有效率,Meta分析显示文献之间有明显的异质性($I^2 = 93\%$, $P < 0.00001$),故选取随机效应模型合并统计量。Meta分析显示试验组有效率高于对照组,差异具有统计学意义($RR = 1.75$, $95\% CI = 1.29 \sim 2.37$, $P = 0.0003$),见图2。对于文献对照组不同干预措施治疗的有效率进行Meta分析,结果显示试验组有效率高于以妥布霉素或红霉素为干预措施的对照组,差异具有统计学意义($RR =$

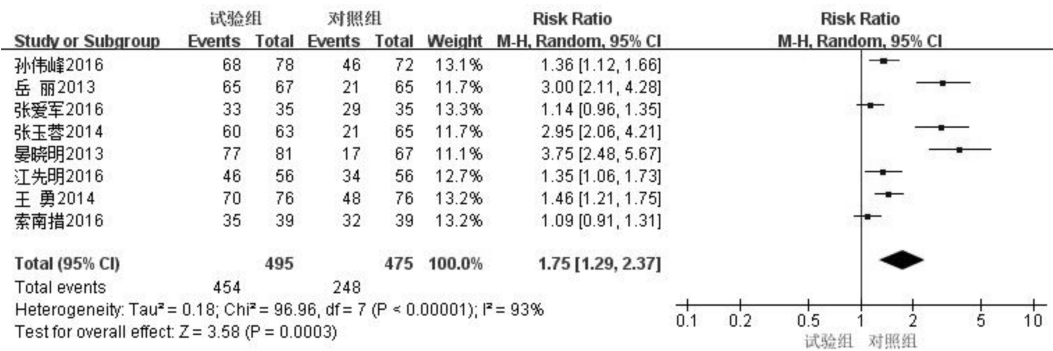


图2 试验组和对照组治疗有效率的 Meta 分析。

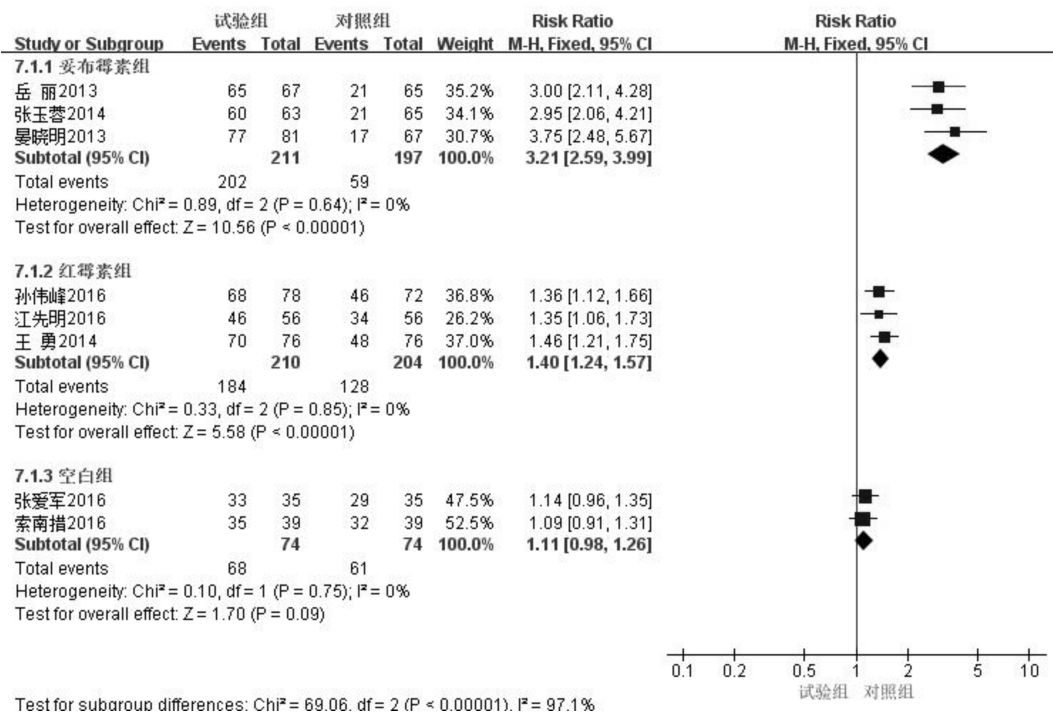


图3 对照组不同干预措施治疗后有效率的 Meta 分析。

表2 纳入文献的 Jadad 评分

| 文献 | 随机序列的产生 | 随机化隐藏 | 盲法 | 失访和退出 | 总评分 |
|----------------------|---------|-------|----|-------|-----|
| 岳丽等 ^[9] | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 晏晓明等 ^[4] | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| 王勇等 ^[10] | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 张玉蓉等 ^[5] | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 江先明等 ^[6] | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 孙伟峰等 ^[7] | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 索南措等 ^[11] | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 张爱军等 ^[12] | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |

3.21, 95% CI = 2.59 ~ 3.99, $P < 0.00001$; $RR = 1.40$, 95% CI = 1.24 ~ 1.57, $P < 0.0001$; 试验组有效率与以空白组为干预措施的对照组, 差异无明显统计学意义 ($RR = 1.11$, 95% CI = 0.98 ~ 1.26, $P = 0.09$), 见图3。通过对试验组和对照组治疗的有效率进行亚组分析, 提示有效率的异质性主要来源于对照组干预措施的不同有关。

2.4.2 眼压 共有3篇文献对试验组和对照组治疗后眼压进行了对比, Meta分析显示文献之间有明显的异质性 ($I^2 = 77%$, $P = 0.01$), 故选取随机效应模型合并统计量和 SMD 为效应尺度。Meta分析显示试验组眼压高于对照

组, 差异具有统计学意义 ($SMD = 1.30$, 95% CI = 0.85 ~ 1.75, $P < 0.00001$), 见图4。

2.4.3 不良反应 共有6篇文献对试验组和对照组治疗后不良反应进行了描述, 不良反应以眼睑水肿、结膜充血、眼压升高、眼睑刺痒、过敏反应为主。对6篇文献进行 Meta 分析, 结果显示文献之间无明显异质性 ($I^2 = 39%$, $P = 0.15$), 故选取固定效应模型合并统计量和 RR 为效应尺度。Meta分析显示两组的不良反应差异无统计学意义 ($RR = 1.64$, 95% CI = 0.86 ~ 3.10, $P = 0.13$), 见图5。

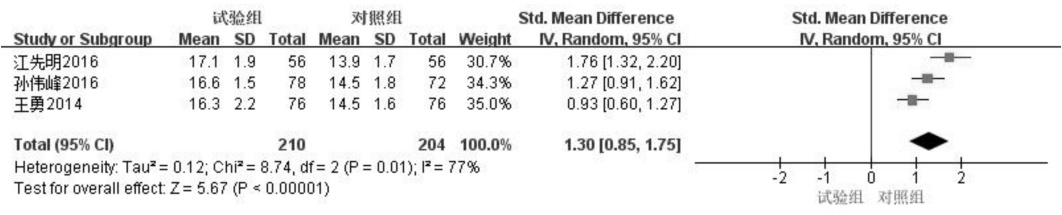


图4 试验组和对照组治疗后眼压的 Meta 分析。

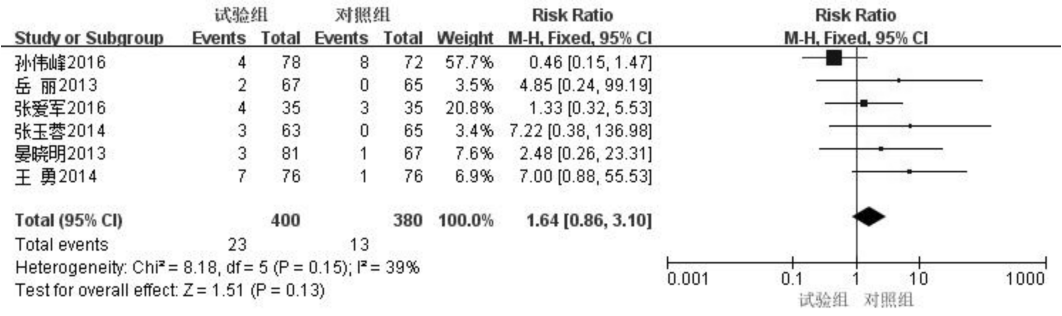


图5 试验组和对照组治疗后不良反应的 Meta 分析。

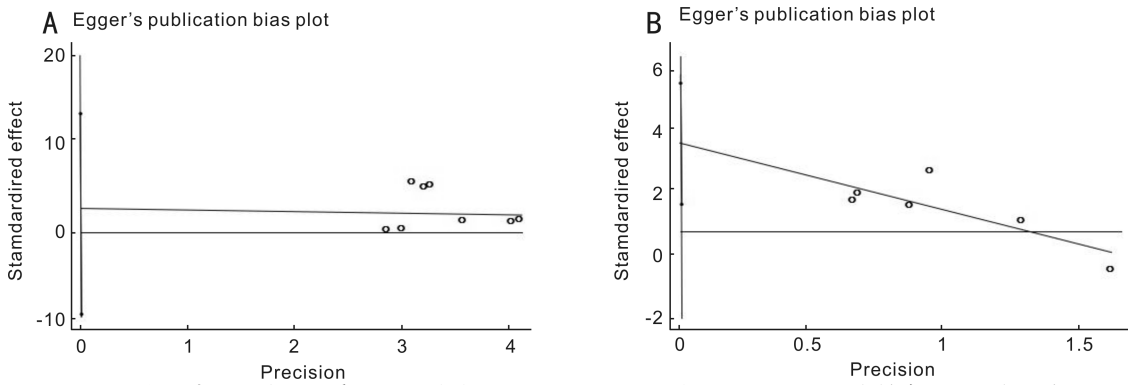


图6 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎有效率和不良反应的 Egger 图 A: 有效率; B: 不良反应。

2.4.4 发表偏倚 Egger 法检测妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎有效率的表中 $P = 0.668$, 代表本研究中不存在明显偏倚(图6)。Egger 法检测妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎不良反应的表中 $P = 0.019$, 代表本研究中存在明显偏倚(图6)。

2.4.5 敏感性分析 当排除研究对象总数小于 60 例后, 重新对有效率、眼压、不良反应进行 Meta 分析, 得到与之前结果类似的结论 ($RR = 2.26, 95\% CI = 1.47 \sim 3.46, P = 0.0002$; $RR = 1.09, 95\% CI = 0.77 \sim 1.42, P < 0.0001$; $RR = 1.77, 95\% CI = 0.84 \sim 3.51, P = 0.14$)。当排除术后随访时间小于 1mo 的研究后, 重新对有效率进行 Meta 分析, 再次得到与之前结果类似的结论 ($RR = 1.83, 95\% CI = 1.26 \sim 2.66, P = 0.002$)。当依次移除各研究后, 对有效率、眼压、不良反应进行 Meta 分析, 均得到与之前结果类似的结论, 说明分析结果可靠。

3 讨论

妥布霉素地塞米松眼膏是我国广泛应用的一种眼药, 其对许多眼部疾病具有良好的效果。妥布霉素地塞米松眼膏含有 3g/L 妥布霉素和 1g/L 地塞米松, 具有抗炎、抗感染、抗免疫的作用^[1,4,9]。妥布霉素和地塞米松联合应用于睑缘炎患者不仅可以减少局部组织的菌群, 还可以改善眼红、眼痒、畏光等不适症状和睑缘鳞屑、充血、睑板腺分泌物状态和开口的异常等体征^[11,9,13]。但是, 因其成分含有糖皮质激素, 长期使用可能导致不良反应(如过敏反应、升高眼压)^[14]。

本研究纳入的多个临床试验中均表明妥布霉素地塞米松眼膏可以显著改善睑缘炎的症状和体征。本研究系统评价了妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎随机对照试验的临床效果, 结果表明妥布霉素地塞米松眼膏在治疗睑缘炎有效, 且眼压差异具有统计学意义, 不良反应的发生差异无统计学意义。虽然结果显示不良反应无明显统计学意义, 但监测不良反应仍具有重要的意义。

本研究检索严谨, 文献经过亚组分析最大程度减少了异质性, 结论可靠。但本研究仍具有局限性: (1) 本研究文献数量有限, 8 篇文献中仅有 1 篇属于高质量文献, 其余均属于低质量文献, 然而低质量文献限制了结论的可信度并使结论的论证强度受到了影响。(2) 研究之间给药频率不一致, 给药剂量是否达到一致等均可能影响结论的分析。(3) 所有研究均未提及失访和退出及是否采用 ITT 分析, 仅有 1 篇研究提及盲法, 存在选择性偏倚和测量偏倚的可能。(4) 大部分文献给出随访信息少, 不排除随访偏倚的可能。Meta 分析中, 文献之间的严谨程度会直接影响结果。国内及国际上对睑缘炎的诊断标准、疗效评价未产生统一标准, 并且相关的临床研究质量仍有待提高。建议应该严格遵守“随机对照试验报告标准 (CONSORT)^[15]”, 以供二次评价提供高质量研究证据并增强论证的严谨性。

综上所述, 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎具有有效性, 但仍需大量多中心、双盲随机对照试验进行进一步证实。

参考文献

- 1 Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* 2008;43(2):170-179
- 2 Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010; 29(8):871-877
- 3 Viswalingam M, Rauz S, Morlet N, et al. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(4):400-403
- 4 晏晓明, 孙旭光, 谢汉平, 等. 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的多中心临床观察. *中华眼科杂志* 2013; 49(1):16-21
- 5 张玉蓉, 王卫星. 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的有效性和安全性探讨. *吉林医学* 2014;18:3963-3963
- 6 江先明, 钟广斌, 陈姚若. 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的疗效观察. *北方药学* 2016; 13(4):36-37
- 7 孙伟峰. 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎的有效性和安全性分析. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2016; 8(4):88-91
- 8 Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a

- meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2002; 21(3):609-615
- 9 岳丽. 妥布霉素地塞米松眼膏在睑缘炎治疗中的疗效观察. *基层医学论坛* 2013;17:2211-2212
 - 10 王勇, 张海萍. 妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑缘炎 152 例疗效分析. *北京大学学报(自然)* 2014; 15(1):63-65
 - 11 索南措. 综合治疗 78 例睑板腺功能障碍患者的临床观察研究. *现代养生月刊* 2016;18:114-115
 - 12 张爱军. 妥布霉素地塞米松眼膏在睑板腺功能障碍治疗中的临床应用. *慢性病学杂志* 2016;7:751-752
 - 13 Torkildsen GL, Cockrum P, Meier E, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of tobramycin/dexamethasone ophthalmic suspension 0.3%/0.05% compared to azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of moderate to severe acute blepharitis/blepharoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(1):171-178
 - 14 Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(7):914-920
 - 15 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMC Med* 2010; 8(1):1-6

中国科技核心期刊眼科学类期刊 2015 年主要指标及排名

| 刊名 | 总被引频次 | | 影响因子 | | 综合评价总分 | |
|---------------|--------------------|--------|----------------------|-------|--------|----|
| | 数值 | 排名 | 数值 | 排名 | 数值 | 排名 |
| 中华眼科杂志 | 核心版 2037(扩展版 3690) | 2(2) | 核心版 1.075(扩展版 1.408) | 1(1) | 75.52 | 1 |
| 国际眼科杂志 | 核心版 2292(扩展版 4693) | 1(1) | 核心版 0.505(扩展版 0.988) | 7(2) | 47.46 | 2 |
| 眼科新进展 | 核心版 1184(扩展版 2151) | 4(4) | 核心版 0.573(扩展版 0.961) | 4(3) | 42.69 | 3 |
| 中华眼底病杂志 | 核心版 809(扩展版 1348) | 6(6) | 核心版 0.729(扩展版 0.928) | 2(4) | 42.30 | 4 |
| 中国实用眼科杂志 | 核心版 1527(扩展版 3336) | 3(3) | 核心版 0.548(扩展版 0.791) | 6(6) | 40.04 | 5 |
| 中华实验眼科杂志 | 核心版 928(扩展版 1508) | 5(5) | 核心版 0.412(扩展版 0.615) | 9(8) | 39.05 | 6 |
| 临床眼科杂志 | 核心版 485(扩展版 1179) | 9(7) | 核心版 0.467(扩展版 0.791) | 8(6) | 32.23 | 7 |
| 中华眼视光学与视觉科学杂志 | 核心版 613(扩展版 927) | 7(8) | 核心版 0.549(扩展版 0.783) | 5(7) | 26.20 | 8 |
| 眼科 | 核心版 497(扩展版 905) | 8(9) | 核心版 0.386(扩展版 0.483) | 10(9) | 17.19 | 9 |
| 中国斜视与小儿眼科杂志 | 核心版 295(扩展版 631) | 10(10) | 核心版 0.579(扩展版 0.891) | 3(5) | 16.88 | 10 |
| 10 种期刊平均值 | 1067 | | 0.582 | | | |

国际眼科杂志社摘编自 2016 版《中国科技期刊引证报告》(核心版及扩展版)