

# 国产小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对角膜屈光术后角膜上皮修复的 Meta 分析

张 健<sup>1</sup>, 杨伊琳<sup>2</sup>, 黄海帆<sup>3</sup>

作者单位: (515000) 中国广东省汕头市, 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心<sup>1</sup> 角膜眼表及白内障科; <sup>3</sup> 眼底科;

<sup>2</sup> (515000) 中国广东省汕头市中心医院儿科

作者简介: 张健, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 角膜眼表、白内障。

通讯作者: 张健. zj@jsiec.org

收稿日期: 2017-05-27 修回日期: 2017-11-24

## Meta analysis of therapeutic effects of domestic deproteinized calf blood extract eye gel on corneal epithelial repair after laser refractive surgery

Jian Zhang<sup>1</sup>, Yi-Lin Yang<sup>2</sup>, Hai-Fan Huang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ocular Surface and Cataract; <sup>3</sup>Department of Fundus Diseases, Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515000, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Central Hospital of Shantou, Shantou 515000, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Jian Zhang. Department of Ocular Surface and Cataract, Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515000, Guangdong Province, China. zj@jsiec.org

Received: 2017-05-27 Accepted: 2017-11-24

### Abstract

• **AIM:** To systemically evaluate the clinical efficacy and safety of domestic deproteinized calf blood extract eye gel for corneal epithelial repair after laser refractive surgery.

• **METHODS:** We performed a comprehensive search via Pubmed, Embase, Cochrane Library, VIP Chinese Science and Technology Journal Database, CNKI and Wan Fang Chinese periodical Database for the randomized controlled trials (RCTs) at home and abroad about effects of the domestic deproteinized calf blood extract eye gel for corneal epithelial repair after laser corneal refractive surgery with retrieval time from January 2007 to December 2016. According to the inclusion and exclusion criteria, 2 medical researchers independently screened documents, extracted data and evaluated the quality. Review Manager 5.3 software was used for Meta analysis.

• **RESULTS:** Seven RCTs involving 1042 eyes, including 523 eyes in the treatment group and 519 eyes in the

control group, were selected for this Meta-analysis. The results showed that the clinical efficacy in the treatment group was better than that in the control group ( $OR = 1.81$ , 95%  $CI$ : 1.39 ~ 2.35;  $P < 0.001$ ). And the corneal injury symptom score in the treatment group was superior to that in the control group ( $WMD = -0.33$ , 95%  $CI$ : -0.45 to -0.21;  $P < 0.001$ ). And the corneal healing time in the treatment group was shorter than that in the control group ( $WMD = -1.26$ , 95%  $CI$ : -1.56 to -0.97;  $P < 0.001$ ).

• **CONCLUSION:** The domestic deproteinized calf blood extract eye gel can relieve the patients' symptoms after laser refractive surgery, improve the corneal epithelial recovery and the efficiency of treatment. Due to the limited quality and quantity of the studies these conclusions should be further validated by more well-designed randomized double blind controlled trials.

• **KEYWORDS:** corneal epithelial repair; laser refractive surgery; deproteinized calf blood extract eye gel; randomized controlled; Meta-analysis

**Citation:** Zhang J, Yang YL, Huang HF. Meta analysis of therapeutic effects of domestic deproteinized calf blood extract eye gel on corneal epithelial repair after laser refractive surgery. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):63-67

### 摘要

**目的:** 系统评价国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶对准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复的临床疗效和安全性。

**方法:** 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、维普中文科技期刊数据库、中国知网、万方数据库, 查找国内外采用国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗准分子激光角膜屈光手术患者上皮修复的随机对照试验 (RCT), 检索时限 2007-01/2016-12。由 2 位研究成员根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价质量后, 采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。

**结果:** 最终纳入 7 个 RCT, 共计患者 1042 眼, 其中治疗组 523 眼, 对照组 519 眼。Meta 分析结果显示: 准分子激光角膜屈光术后应用国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶在临床疗效、症状评分、角膜愈合时间方面均优于对照组, 其差异均有统计学意义: 临床疗效:  $OR = 1.81$ , 95%  $CI$  (1.39 ~ 2.35),  $P < 0.001$ ; 准分子激光术后角膜损伤症状评分  $WMD = -0.33$ , 95%  $CI$  (-0.45 ~ -0.21),  $P < 0.001$ ; 角膜愈合时间  $WMD = -1.26$ , 95%  $CI$  (-1.56 ~ -0.97),  $P < 0.001$ 。

**结论:** 应用国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶可使准分子

激光屈光术后患者不适症状减轻、角膜上皮恢复快、治疗有效率提高。受纳入研究质量和数量所限,上述结论尚需进一步开展严格设计的随机双盲对照试验加以验证。  
**关键词:**角膜上皮修复;准分子激光屈光手术;小牛血去蛋白提取物眼凝胶;随机对照;Meta分析  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.14

**引用:**张健,杨伊琳,黄海帆. 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶对角膜屈光术后角膜上皮修复的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2018;18(1):63-67

## 0 引言

准分子激光角膜屈光手术是目前最普遍的矫正屈光不正的方法,但手术后不可避免地造成角膜上皮损伤,因此,术后应尽快恢复角膜上皮结构和功能,否则,增加感染的发生机率,严重者会影响视力恢复。目前对角膜损伤修复的眼用制剂和方法较多,但各临床报道的病例数较少,试验设计也有一定差异,因而难以评定其确切临床疗效。国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶含有多种活性成分,能加速组织修复,减少瘢痕组织形成。本研究运用 Meta 分析方法评价国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗的随机对照试验,以期临床决策提供更可靠的依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究设计** 随机对照试验(RCT)。文种限中、英文。

**1.1.2 研究对象** 纳入研究的组间年龄、男女比例,治疗前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.1.3 干预措施** 试验组病因治疗同时,给予国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗;对照组病因治疗同时,给予其它治疗。给药时间、疗程、剂量等不限。

### 1.1.4 结局指标

**1.1.4.1 临床观察指标** 治疗效果根据《眼科疾病诊疗指南》中的相关标准进行判定。观察并记录两组患者的治疗效果,不良反应的发生情况,并进行对比分析。

**1.1.4.2 疗效判断** (1)临床观察的疗效判断:1)痊愈:症状、体征均恢复正常。2)显效:临床症状及体征基本消失,缺损基本痊愈,且荧光素染色呈阴性。3)有效:临床症状及体征明显好转,充血及刺激明显减轻。4)无效:临床症状及体征无变化甚至加重。(2)临床症状评分判断:眼刺激症状按疼痛、畏光、流泪、眼睑痉挛4项症状指标,根据患者主诉按无、轻、中、重分别记为0、1、2、3分。具体标准为:无疼痛、畏光、流泪者计0分;眼部稍感刺痛,阳光下畏光,睁眼状态下轻度流泪者计1分;眼部刺痛较明显,室内也畏光,睁眼即流泪,但能忍受者记2分;眼部明显刺痛,畏光、流泪、眼睑痉挛不能忍受者记3分。(3)角膜荧光染色判断:角膜划分为4个象限,每个象限根据染色程度及面积分为0~3分,0分无染色,<5个点计为1分,≥5个点计为2分,≥5个点并有丝状或块状染色计为3分。(4)角膜上皮愈合时间判断:裂隙灯显微镜下观察,进行荧光素染色,检查角膜上皮是否愈合。

**1.1.5 排除标准** (1)未采用疗效或症状积分结局指标的研究;(2)无法获得全文且无详细摘要的文献或无法提取数据的研究;(3)重复发表文献、综述评论或讲座等。

**1.2 方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、维普中文科技期刊数据库、中国知网、万方数据库,筛选国内采用国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗准分子激光屈光手术后角膜上皮修复的 RCT,并追溯其参考文献。检索时限 2007-01/2016-12。以 Pubmed 和 CNKI 为例, Pubmed 关键检索词: corneal epithelial repair, laser refractive surgery, deproteinized calf blood extract eye gel, random controlled。CNKI 关键检索词:角膜上皮修复,准分子激光屈光手术,小牛血去蛋白提取物眼凝胶,随机对照。采用主题词与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。同时结合手工检索,并对纳入文献的参考文献进行二次检索,减少漏查文献。由 2 名研究成员对入选的文献资料独立进行提取,数据提取内容包括:(1)文献的基本特征:文题、年份、出处、研究者姓名等;(2)纳入文献研究对象的基本特征、干预措施和结局指标。最后相互交叉比对,发现有差异,通过共同讨论解决。

**统计学分析:**采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)及其 95% CI 作为效应量,首先对纳入研究进行临床异质性检验(Q 检验),若各研究结果间无异质性( $P\geq 0.1$ ),则选择固定效应模型进行效应值的合并;各研究结果间存在异质性( $P<0.1$ ),则分析产生异质性的原因,根据不同的联合治疗分亚组进行分析。若各研究结果间存在统计学异质而无临床异质性,采用随机效应模型进行效应值的合并。若各研究结果间异质性过大或异质性来源不明时,行描述性分析。应用 Egge's 和 Begg's 检验发表偏倚,当  $P<0.05$  表示存在发表偏倚;另外,采取逐一排除法进行敏感性分析,观察排除的研究合并效应值的影响程度。若纳入研究的方法学质量不一导致存在统计学差异性,剔除低质量研究行敏感性分析。Meta 分析结果采用森林图呈现。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初检出 15 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 7 篇 RCT<sup>[1-7]</sup> 文献。文献筛选流程及结果见图 1。

**2.2 纳入研究的基本特征** 符合纳入标准的 7 篇 RCT 中,共计患者 1042 眼。其中治疗组 523 眼,对照组 519 眼,见表 1。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 临床疗效** 纳入文献中 3 个研究<sup>[1-3]</sup> 比较了国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光屈光手术后角膜上皮修复的疗效。各研究结果间无异质性( $I^2=10\%$ ,  $P=0.36$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示在治疗角膜疗效方面,国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗优于其它药物 [ $OR=1.81, 95\% CI(1.39\sim 2.35), P<0.001$ ],见图 2。

**2.3.2 症状评分** 纳入文献中 4 个研究<sup>[2-4,6]</sup> 对准分子激光术后角膜损伤症状评分判断,研究结果间均无异质性( $I^2=0, P=0.76; I^2=0, P=0.71$ )。故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示在症状评分方面,国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗低于其它药物 [ $WMD=-0.33, 95\% CI(-0.45\sim -0.21), P<0.001$ ],见图 3。

**2.3.3 角膜愈合时间** 纳入文献中 3 个研究<sup>[5-7]</sup> 使用角膜愈合时间判断疗效,研究结果间均无异质性( $I^2=30\%$ ,

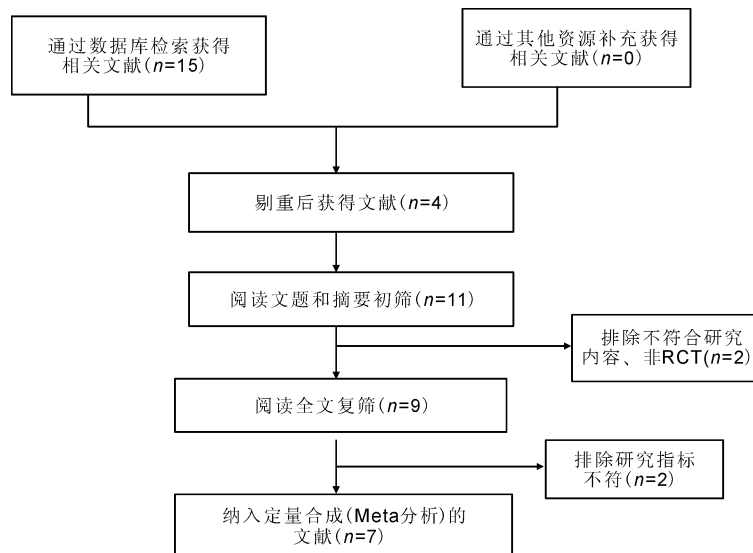


图1 文献筛选流程及结果。

表1 纳入研究的基本特征

作者	发表时间	术式	T/C(眼)	Jadad(分)	干预措施		结局指标
					T	C	
李盈龙等 <sup>[1]</sup>	2012年	Epi-LASIK术	58/54	4	A	重组人表皮生长因子 衍生物眼水	①
吴超琼等 <sup>[2]</sup>	2013年	LASEK术	77/79	4	A+右旋糖酐羟丙甲基 纤维素眼水+艾氟龙眼 水+抗菌素眼水	右旋糖酐羟丙甲基纤 维素眼水+艾氟龙眼水 +抗菌素眼水	①②
陆岩等 <sup>[3]</sup>	2012年	Epi-LASIK术	120/120	4	A	bFGF	①②
姜洋等 <sup>[4]</sup>	2012年	LASIK术	40/40	4	A+氟米龙+左氧氟沙 星眼水+更昔洛韦 眼凝胶	氟米龙+左氧氟沙星眼 水+更昔洛韦眼凝胶	②
陈静等 <sup>[5]</sup>	2010年	LASIK术	80/78	4	A+泰利必妥眼水+氟 米龙眼水+泪然+皮 质类固醇眼水	泰利必妥眼水+氟米龙 眼水+泪然+皮质类固 醇眼水	②③
程旭康等 <sup>[6]</sup>	2012年	LASEK术	30/30	4	A+氟米龙眼水+左氧 氟沙星眼水+玻璃酸 钠眼水	氟米龙眼水+左氧氟沙 星眼水+玻璃酸钠 眼水	②③
尹禾等 <sup>[7]</sup>	2012年	Epi-LASIK术	80/76	4	A+氟米龙眼水+妥布 霉素地塞米松眼水+羟 糖苷眼水	氟米龙眼水+妥布霉素 地塞米松眼水+ 羟糖苷眼水	②③

注:T;试验组;C;对照组;A;国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶;①:疗效;②:症状评分;③:角膜愈合时间。

$P=0.24$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示在角膜愈合时间方面,小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗短于其它药物[ $WMD=-1.26,95\%CI(-1.56\sim-0.97)$ , $P<0.001$ ],见图4。

**2.3.4 发表偏倚分析** 基于国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复疗效比较漏斗图显示图形基本对称(图5),Egger's的 $P$ 值为0.005和Begger's的 $P$ 值为0.072,可能存在发表偏倚,考虑检索文献量少,2个检验容易出现假阴性。基于国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复症状评分比较漏斗图显示图形基本对称(图6),Egger's的 $P$ 值为0.875

和Begger's的 $P$ 值为0.764均大于0.05水准,说明不存在发表偏倚。基于国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜愈合时间比较漏斗图显示图形基本对称(图7),Egger's的 $P$ 值为0.939和Begger's的 $P$ 值为0.602均大于0.05水准,说明不存在发表偏倚。

**2.3.5 敏感性分析** 逐个别除对纳入角膜上皮修复疗效的文献、对纳入角膜上皮修复症状评分的文献和对纳入角膜上皮修复愈合时间的文献后,分别重新进行 Meta 分析,分别计算各研究的效应合并值均表明各研究结果稳定,不需要排除任何文献。说明其敏感性低,结果稳健可信,见图8~10。

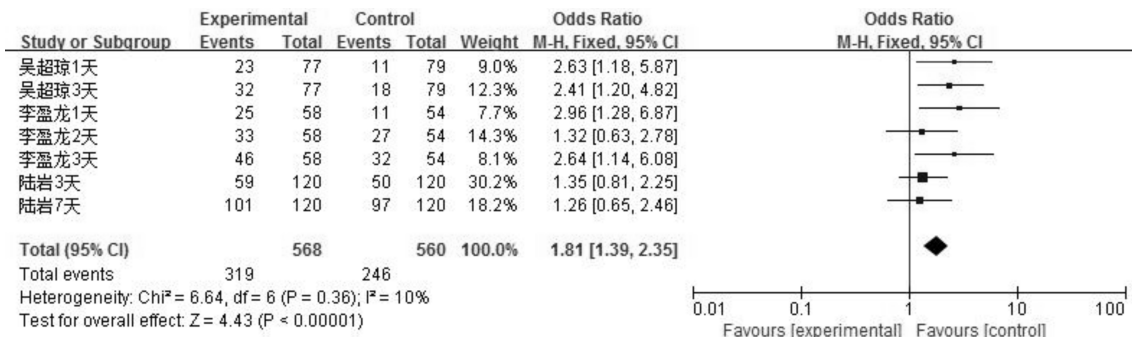


图2 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复疗效比较的 Meta 分析。

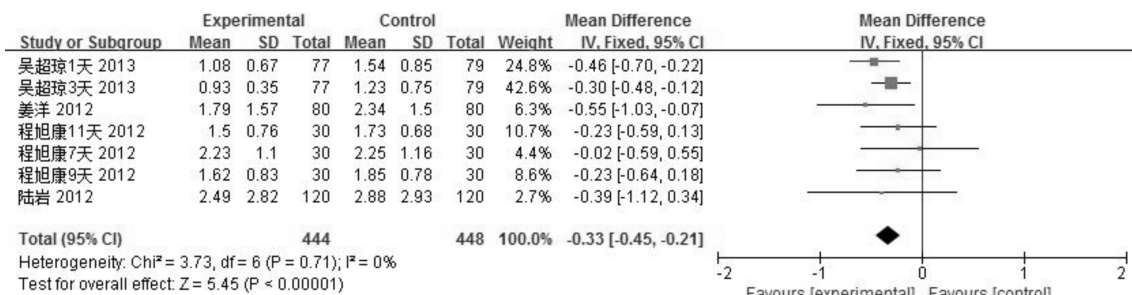


图3 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复症状评分比较的 Meta 分析。

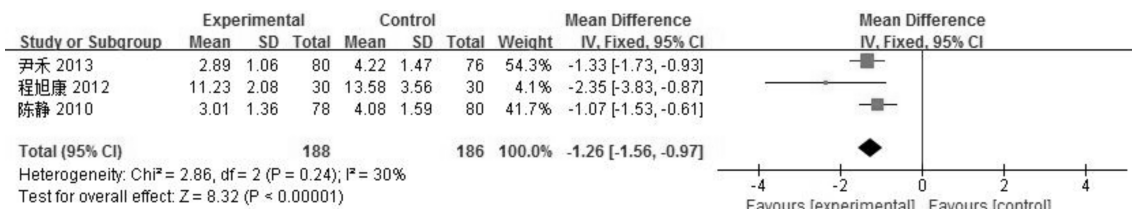


图4 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复愈合时间比较的 Meta 分析。

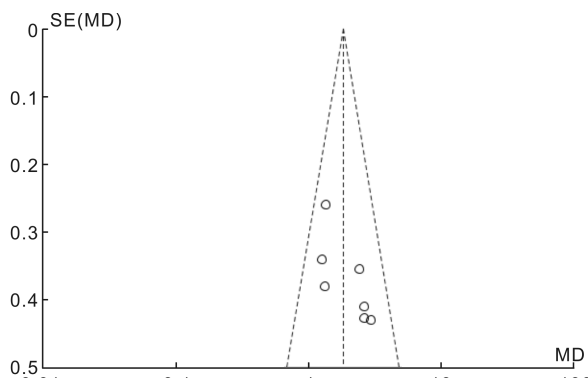


图5 基于国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复疗效比较漏斗图。

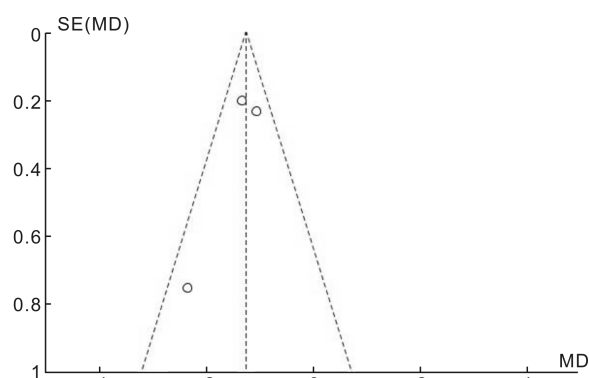


图7 基于国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复愈合时间比较漏斗图。

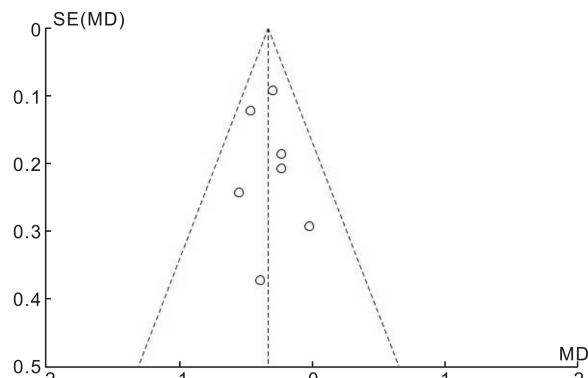


图6 基于国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复症状评分比较漏斗图。

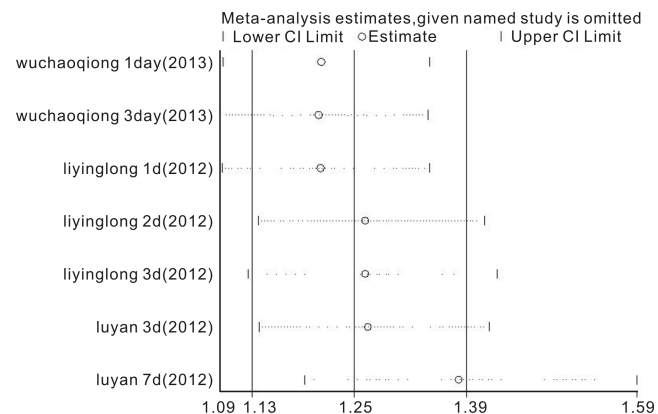


图8 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复疗效敏感性分析。

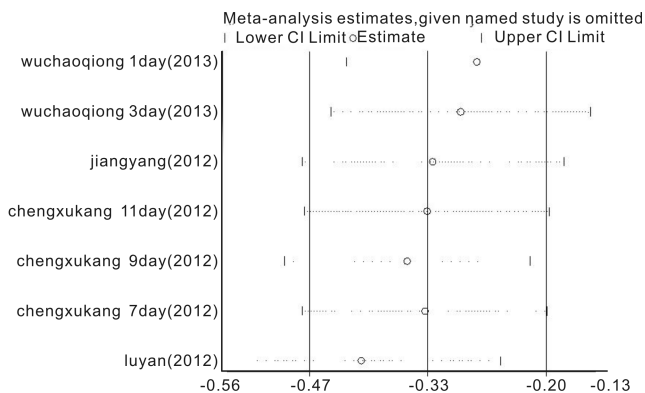


图9 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复症状评分敏感性分析。

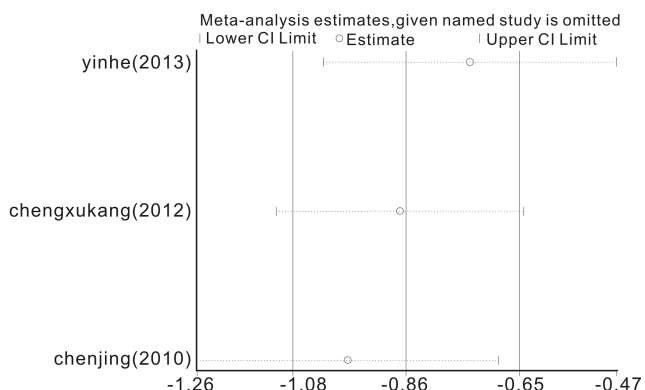


图10 国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶与其它药物治疗准分子激光角膜屈光手术后角膜上皮修复愈合时间敏感性分析。

### 3 讨论

**3.1 文献质量和证据强度** 本 Meta 分析纳入 7 篇 RCT 文献,均临床随机对照,均无失访,Jadad 量表评分为 4 分。由于准分子激光屈光手术后角膜上皮修复的临床研究很难达到完全随机及双盲,故纳入文献质量对临床有一定的意义。

**3.2 临床疗效和安全性评价** 准分子激光角膜屈光手术技术不断更新,但仍然有损伤角膜上皮的缺点,故早期角膜损伤修复,对于恢复术后角膜解剖和生理功能有重大影响。病理表明是通过细胞移行和增殖来完成。这过程需要生长因子、细胞外基质蛋白、细胞因子及大量的葡萄糖供能。目前国内促进角膜上皮修复药物,不同程度地也促进了新生血管的形成。国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶作为一种小牛血去蛋白提取物,为角膜营养及修复剂,国外受朊病毒的影响,进口小牛血去蛋白提取物退出市场。自 2007 年国内生产国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶。生理研究表明:小牛血去蛋白提取物引发细胞膜钙通道开放,激活、分化角膜细胞<sup>[8-9]</sup>,促进组织与细胞对葡萄糖和

氧的摄取与利用,改善角膜细胞内线粒体的功能,刺激细胞再生<sup>[10]</sup>;自身含有丰富游离氨基酸、核苷、寡糖、糖脂,类表皮生长因子的肽类物质等,能促进角膜细胞修复和增殖;避免单一生长因子在角膜的过度表达,减少或避免瘢痕组织形成<sup>[11]</sup>。

本研究纳入的国内文献,样本量大,结果可靠。本 Meta 分析结果显示:选择国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗在临床疗效、症状评分、角膜损伤愈合时间方面均差异优于对照治疗,差异有统计学意义。7 篇纳入文献报道国产小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗安全性良好。

**3.3 本 Meta 分析的局限性** (1)只纳入已发表文献,而未对有关灰色文献进行检索,因此本系统评价存在发表偏倚的可能性较大;(2)各研究对象的病程和类型有差异,针对不同的个体还应参照不同的治疗方法。(3)Meta 分析本身也有一定的局限性,对现有资料进行综合分析,随着新的临床研究证据的不断出现,其结论应加以更新。

综上所述,在准分子激光屈光手术后应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可有效减轻患者不适,改善角膜荧光着染情况,加速角膜上皮愈合,其安全性良好。

#### 参考文献

- 李盈龙,彭小宁,方向东,等. 小牛血去蛋白提取物在 Epi-lasik 治疗近视中的应用. 国际眼科杂志 2012; 12(10):1876-1879
- 吴超琼,胡茫,林晗. 小牛血去蛋白提取物对 LASEK 手术后角膜修复的影响. 医药导报 2013;32(6):747-748
- 陆岩,夏丽坤,柴广睿. 两种药物对 Epi-LASIK 术后角膜上皮损伤修复的疗效分析. 国际眼科杂志 2012;12(12):2326-2328
- 姜洋,李莹,王忠海,等. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对 LASIK 术后角膜修复及干眼的疗效观察. 眼科新进展 2012; 32(7):636-638,641
- 陈静,韩苏宁,邓金印,等. 小牛血去蛋白提取物眼凝胶对 Epi-LASIK 术后角膜上皮修复的影响. 眼科新进展 2010; 30(5):469-471
- 程旭康,罗艳,张佑慧,等. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗 LASEK 术后角膜上皮愈合不良. 医药导报 2012;31(5):617-618
- 尹禾,沈政伟,姜黎,等. 小牛血去蛋白提取物对去上皮瓣 Epi-LASIK 术后角膜上皮愈合的影响. 国际眼科杂志 2013; 13(2):271-273
- Matsuoka T, Nishizaki T, Ikeuchi Y. Regulation of the serum-activated Ca(2+) - dependent chloride channel in Xenopus oocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;218(2):633-637
- Panet R, Atlan H. Stimulation of bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> cotransport by different mitogens in synchronized human skin fibroblasts is essential for cell proliferation. *J Cell Biol* 1991; 114(2):337-342
- Fabbro D, Imber R, Huggel K, et al. Growth-promoting effect of a protein-free hemodialysate used in situations of hypoxia and for tissue repair as measured via stimulation of S6-kinase. *Arzneimittel Forschung* 1992;42(7):917-920
- Postma FR, Jalink K, Hengeveld T, et al. Serum-induced membrane depolarization in quiescent fibroblasts: activation of a chloride conductance through the G protein-coupled LPA receptor. *Embo J* 1996; 15(1):63-72