

结膜下注射维生素 C 对角膜溃疡疗效评价的 Meta 分析

李晓庄, 殷文静, 范其佩, 刘 凤, 吴俊姬

引用: 李晓庄, 殷文静, 范其佩, 等. 结膜下注射维生素 C 对角膜溃疡疗效评价的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021; 21(8): 1417-1425

作者单位: (330001) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院
作者简介: 李晓庄, 毕业于江西中医药大学, 硕士研究生, 主管药师。

通讯作者: 吴俊姬, 毕业于江西中医药大学, 本科, 副主任药师.
wjlx@163.com

收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-07-07

摘要

目的: 运用 Meta 分析系统评价结膜下注射维生素 C 对角膜溃疡的临床疗效。

方法: 以“维生素 C”“角膜溃疡”为关键词, 检索 Embase、Cochrane library、Pubmed、中国知网数据库、万方数据库中结膜下注射维生素 C 治疗角膜溃疡的随机对照研究, 检索时间为数据库建库至 2021-02; 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评估, 对纳入文献的发表偏倚运用 Stata 软件进行 Egger 检验, 使用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。

结果: 共纳入符合条件的 32 篇, 全部为中文文献, 合计 4514 例患者, 对照组采用常规治疗, 试验组采用结膜下注射维生素 C 联合常规治疗; Meta 分析结果表明, 试验组的疗效优于对照组 ($OR=4.61, 95\%CI: 3.70, 5.74$); 复发率低于对照组 ($OR=0.24, 95\%CI: 0.18, 0.31$); 同时治愈时间短于对照组 ($MD=-6.29, 95\%CI: -7.08, -5.51$); 32 项研究对药物不良反应报告不充分。对总有效率、复发率以及治愈时间进行 Egger 检验, 结果显示总有效率和治愈时间存在发表偏倚, 但通过剪补法分析得知存在的发表偏倚未对结果造成影响。

结论: 结膜下注射维生素 C 治疗角膜溃疡具有一定可行性, 临床疗效、治愈时间以及复发率均优于常规治疗组; 但由于纳入的研究证据强度较低, 需要更多的多中心、随机双盲临床试验, 从而提高维生素 C 治疗角膜溃疡疗效的证据强度。

关键词: 角膜溃疡; 结膜下注射; 维生素 C; Meta 分析

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.22

Meta - analysis of clinical effect of subconjunctival injection of vitamin C on corneal ulcer

Xiao-Zhuang Li, Wen-Jing Yin, Qi-Pei Fan, Feng Liu, Jun-Ji Wu

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330001, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jun - Ji Wu. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330001, Jiangxi Province, China. wjlx@163.com

Received: 2021-02-18 Accepted: 2021-07-07

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effects of subconjunctival injection of vitamin C in the treatment of corneal ulcer by using Meta-analysis.

• **METHODS:** Using “vitamin C” and “corneal ulcer” as keywords, the randomized controlled trials (RCT) of subconjunctival injection of vitamin C in Embase, Cochrane library, Pubmed, CNKI and Wanfang database in the treatment of corneal ulcer was searched. Relevant reference published before February 2021. The risk bias tool provided by the Cochrane cooperation scale was used to assess the risk bias of included studies of RCTs. The publication bias of the included studies were assessed by the Egger’s test with Stata software. Meta-analysis was performed with RevMan 5.3.

• **RESULTS:** A total of 32 eligible articles were included, all of which were Chinese literatures, with a total of 4514 patients. The control group was treated with routine treatment, and the experimental group was treated with subconjunctival injection of vitamin C combined with routine treatment. The Meta-analysis showed that the experimental group was better than control group ($OR=4.61, 95\%CI: 3.70, 5.74$). The recurrence rate was lower than control group ($OR=0.24, 95\%CI: 0.18, 0.31$). The cure time in experimental group was shorter than control group ($MD=-6.29, 95\%CI: -7.08, -5.51$), 32 studies do not adequately report adverse drug reactions (ADR). Egger’s test was performed on the total effective rate, recurrence rate and cure time. The results showed that there was publication bias in the total effective rate and cure time. Trim and fill method showed that the publication bias did not affect the results.

• **CONCLUSION:** Subconjunctival injection of vitamin C is feasible in the treatment of corneal ulcer. The clinical effect, cure time and recurrence rate were better than routine treatment. However, due to the low intensity of the included research evidence, more multicenter, randomized double-blind clinical trials are needed to improve the evidence intensity of vitamin C in the treatment of corneal ulcer.

• **KEYWORDS:** corneal ulcer; subconjunctival injection; vitamin C; Meta-analysis

Citation: Li XZ, Yin WJ, Fan QP, et al. Meta-analysis of clinical effect of subconjunctival injection of vitamin C on corneal ulcer. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(8): 1417-1425

0 引言

角膜溃疡是我国三大主要致盲性疾病之一^[1]。角膜的自身防御能力降低,内源性或外源性致病因素都可能会使角膜炎发生,角膜炎使角膜上皮坏死、基质脱落,进而导致角膜溃疡。若角膜溃疡患者未得到及时有效救治,将会对患者的视力造成严重损害;目前的治疗方式主要为针对病因的治疗,包括抗细菌、抗真菌等治疗,单纯的眼科常规治疗并不能起到根治效果,且存在复发的风险。维生素C属于水溶性维生素,近年来已被广泛应用于眼科角膜溃疡患者中,大量试验研究显示维生素C治疗角膜溃疡能够取得较好的临床疗效且复发率低;但尚未有较为全面的系统评价。本研究通过对结膜下注射维生素C治疗角膜溃疡的随机对照试验进行Meta分析,为临床角膜溃疡的治疗提供循证数据支持。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 英文文献检索 计算机检索 Embase、Cochrane library、Pubmed 等数据库,检索时间为建库至 2021-02 正式发表的研究文献;检索策略为主题词联合自由词;维生素C 主题词为“Ascorbic Acid”,自由词为“Acid, Ascorbic”“L-Ascorbic Acid”“Acid, L-Ascorbic”“L Ascorbic Acid”“Vitamin C”“Hybrin”“Magnorbin”“Sodium Ascorbate”“Ascorbate Sodium”“Ascorbic Acid, Monosodium Salt”“Ferrous Ascorbate”“Ascorbate, Ferrous”“Magnesium Ascorbate”“Ascorbate, Magnesium”“Magnesium di-L-Ascorbate”“Magnesium di L Ascorbate”“di-L-Ascorbate, Magnesium”“Magnesium Ascorbicum”;角膜溃疡主题词为“Corneal Ulcer”,自由词为“Ulcer, Corneal”“Keratitis, Ulcerative”“Keratitis, Ulcerative”“Ulcerative Keratitis”“Ulcerative Keratitis”。

1.1.2 中文检索词 计算机检索中国知网数据库、万方数据库,检索时间为建库至 2021-02 正式发表的研究文献;检索策略:“角膜溃疡”“维生素C”,采用主题词和自由词结合的方式进行检索。

1.1.3 纳入标准 (1)研究类型为临床随机对照研究,角膜炎、角膜溃疡的诊断符合中华医学会眼科学分会对于角膜溃疡的诊断与鉴别诊断;(2)研究对象年龄、性别等无显著性差异;(3)试验组采用结膜下注射维生素C联合常规治疗,对照组仅采用常规治疗。

1.1.4 排除标准 (1)动物实验;(2)临床个案报道;(3)文献综述;(4)重复文献;(5)非结膜下给药;(6)非随机对照试验。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 试验组采用常规治疗联合结膜下注射维生素C;对照组单独进行常规治疗,包括散瞳、抗感染治疗等。

1.2.2 结局指标 治疗总有效率、复发率以及治愈时间。有效包括治愈(眼部刺激症状消失、角膜水肿、充血消失、角膜浸润灶愈合)和有效(眼部刺激症状明显缓解,角膜浸润灶范围缩小或浸润减轻);总有效率=(治愈例数+有效例数)/各组病例总例数×100%;复发率=复发例数/各组病例总例数×100%。

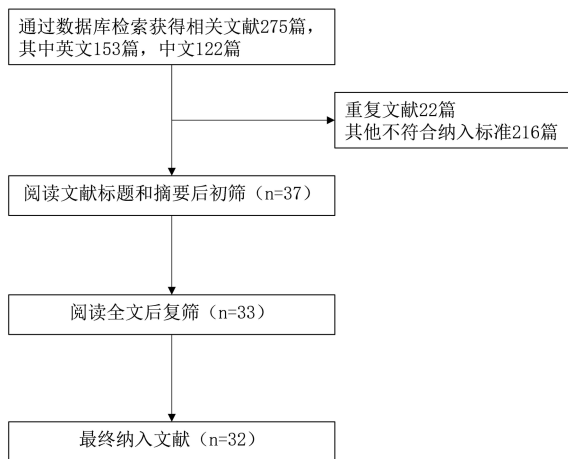


图1 文献筛选流程图。

1.2.3 评价方法

1.2.3.1 提取资料 由两名研究者独自进行文献资料数据提取,纳入内容包括试验第一作者、研究年份、试验组与对照组干预措施以及结局指标;提取结束后相互核对,如有不同,交予第三研究者进行核对。

1.2.3.2 研究质量评价 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入研究的方法学质量进行偏倚风险评估。评价内容包括:(1)随机序列产生;(2)分配隐藏;(3)对研究者和受试者施盲;(4)研究结局盲法评价;(5)结局数据的完整性;(6)选择性报告研究结果;(7)其他偏倚。每个条目包括“Low risk”“Unclear risk”“High risk”。

统计学分析:采用 RevMan 5.3 统计软件录入数据进行统计分析。二分类变量采用 OR(odds ratio)作为效应值指标,根据文献描述的疗效评价标准,将治愈和有效合并为“有效”。连续变量采用均数差(mean difference, MD)作为效应值指标,均给出 95%可信区间(CI)和 P 值。采用 P 值和 I² 定量展示研究之间的异质性,如 P>0.05 或 I²<50%,表明研究之间的异质性较小,异质性小时采用固定效应模型(FE);若 P<0.05 或 I²≥50%认为有异质性,则采用随机效应模型(RE)。对于发表偏倚采用 Egger 检验进行评价,若 P<0.05 则提示存在发表偏倚,同时采用剪补法对发表偏倚进行分析。

2 结果

2.1 检索结果 通过以上检索策略,共检索文献 275 篇文章,其中英文文献 153 篇,中文 122 篇,通过阅读文献标题、摘要,排除重复文献、动物实验研究、文献综述等不符合纳入标准的研究,获得 33 篇文章。经阅读全文后,排除 1 篇非结膜下给药研究,最终纳入符合标准文献 32 篇^[2-33],均为中文文献。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 32 个研究均来自于国内,为单中心研究试验,共纳入病例 4514 例。纳入研究的基本特征见表 1;所有试验均未提及对研究者或试验者进行分配隐藏,有 2 篇文章^[6,13]提及知情同意书,4 篇文章^[15,23,25,29]告知患者研究内容;仅有 1 篇文章^[33]提及给药后不良反应,故无法评估是否存在其他潜在危险因素。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具将纳入研究进行偏倚风险评估。2 篇^[15,18]未提及随机方法,17 篇^[2,4,8-13,17,19-21,24,26-27,29-30]为“随机”,以上

表 1 纳入研究的基本特征

编号	纳入研究	例数(试验组/对照组)	年龄(试验组/对照组,岁)	试验组干预	对照组干预	随机方法	随访时间	是否采用盲法	结局指标
1	梁婉红 2019	88/88	41.6±8.2/ 42.3±7.8	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	1a	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
2	刚立杰 2019	40/40	42.4±2.8/ 41.8±2.6	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	盲选	1a	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
3	张春梅 2013	30/30	15~63/ 14~61	常规治疗+0.1g 利巴韦林/4 万 U 庆大霉素/维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
4	孟玉霞 2014	44/44	40.32±3.25	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	平行对照法	2a	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
5	王娟 2020	37/37	34.39±3.48/ 34.38±3.22	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机数字表	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
6	田巍 2015	50/50	43.8±12.3/ 44.6±11.8	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机号码表	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
7	戴红琴 2015	15/15	44±2.9/ 43±2.51	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	1mo	未提及	治疗总有效率,复发率
8	罗蓓蕾 2015	32/32	42.6±2.4/ 43.2±2.8	常规治疗+0.15g 利巴韦林/3 万 U 庆大霉素/维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	1~3mo	未提及	治疗总有效率,复发率
9	孙洁 2015	45/45	43.9±11.7/ 45.7±12.9	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
10	刘宇 2020	41/40	37.34±5.72/ 36.23±6.83	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	3mo	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
11	张秀果 2018	39/39	31±22/ 30.5±20.5	常规治疗+0.1g 利巴韦林/4 万 U 庆大霉素/0.25g 维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
12	魏丽 2019	15/15	44.5±3.2/ 44.6±3.3	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	6mo	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
13	谢文轩 2018	40/40	40.2±4.6/ 40.5±4.9	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	单双号	1a	未提及	治疗总有效率,复发率
14	马玉英 2019	40/40	43.27±5.26/ 43.45±5.67	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	未提及	未提及	未提及	治疗总有效率,复发率
15	刘冬梅 2017	1000/1000	45.53±23.47	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	入院顺序	3mo	未提及	治疗总有效率,复发率
16	高智勇 2017	40/40	42.58±11.47	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	1a	未提及	治疗总有效率,复发率
17	杜荣秀 2015	41/42	33.2±1.3/ 32.5±1.2	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	未提及	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
18	魏礼平 2013	38/39	未提及	常规治疗+维生素 C 结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率

续表 1 纳入研究的基本特征

编号	纳入研究	例数(试验组/对照组)	年龄(试验组/对照组,岁)	试验组干预	对照组干预	随机方法	随访时间	是否采用盲法	结局指标
19	魏二霞 2020	44/44	41.73±3.44/ 40.56±3.05	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率
20	徐丹霞 2016	25/25	44.46±3.18/ 44.51±3.25	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	计算机随机	3mo	未提及	复发率
21	李淑云 2018	32/32	43.2±7.9/ 42.1±8.4	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	入院日期单双随机	未提及	未提及	复发率
22	程春龙 2020	13/13	43.2±2.4/ 42.6±2.5	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	抽签法	1a	未提及	治疗总有效率,复发率
23	赵凌军 2015	42/42	41.45±2.25/ 43.58±2.02	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机	1a	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
24	张丽 2019	113/113	41.31±10.77/ 41.06±11.13	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	接诊顺序	1a	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
25	匡慧敏 2017	46/45	40.31±3.13/ 40.24±3.01	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机	1a	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
26	郭刚 2018	25/25	33±7/ 34±7.2	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
27	邵月平 2017	45/45	42.5±9.3/ 42.9±9.4	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机数字表	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
28	刘庆红 2018	52/52	43.9±3.8/ 43.2±3.2	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机	1a	未提及	治疗总有效率,复发率
29	文艳琼 2016	45/45	17~66	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
30	陈桂英 2017	37/37	38.7±6.3/ 38.6±6.2	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机数字表	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间
31	徐仰剑 2017	18/18	38.45±4.61/ 37.79±5.46	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机数字表	未提及	未提及	治疗总有效率,治愈时间,复发率
32	徐继红 2018	45/45	40.13±3.67/ 40.16±3.37	常规治疗+维生素C结膜下注射	常规治疗	随机数字表	未提及	未提及	治疗总有效率,不良反应

19篇均评价为“Unclear risk”,4篇^[14,16,22,25]随机方法为接诊顺序、入院顺序以及入院日期单双号,评价为“High risk”,9篇^[3,5-7,23,28,31-33]说明随机方式,如随机数字表、抽签法,评价为“Low risk”;所有文献均未提及隐藏分组,但有4篇^[15,23,25,29]文献告知患者研究内容,2篇^[6,13]签署知情同意书,研究者和受试者可能预测到分配结果,故评价为“High risk”;其余评价为“Unclear risk”。所有文献均未提及对研究者和受试者施盲,但各项研究均明确规定给药方式为结膜下注射给药,故试验实施偏倚较小,评价为“Low risk”;16篇^[4,6-7,10,12,15,18-20,22,27-28,30-33]文献未提及随访,评价为“Unclear risk”,其余文献均提及随访,且依据数据推测并无失访人员,故评价为“Low risk”;测量偏倚无法评估,评价为“Unclear risk”;所有研究均报道了预先设计的测量指标,评价为“Low risk”;目前结膜下给予维生素C仅用于国内治疗,所以语言偏倚将无法避免,故其他偏倚均为“High risk”(图2、3)。

2.4 Meta 分析

2.4.1 结膜下注射维生素 C 治疗角膜溃疡临床疗效 Meta 分析 30篇^[2-20,23-33]文献报道了治疗的总有效率,异质性分析结果提示各研究间无异质性($P=1.00, I^2=0\%$),采用FE(固定效应模型),结果提示两组差异有统计学意义($OR=4.61, 95\%CI:3.70, 5.74, P<0.00001$),说明结膜下注射维生素C联合常规治疗优于单纯常规治疗(图4)。

2.4.2 结膜下注射维生素 C 治疗角膜溃疡复发率 Meta 分析 23篇^[2-3,5,7-11,13-19,21-26,29,32]文献报道了治疗的复发率,异质性分析结果提示各研究间无异质性($P=1.00, I^2=0\%$),采用FE(固定效应模型),结果提示两组差异有统计学意义($OR=0.24, 95\%CI:0.18, 0.31, P<0.00001$),提示结膜下注射维生素C可以减少角膜溃疡复发率(图5)。



图2 偏倚风险图。

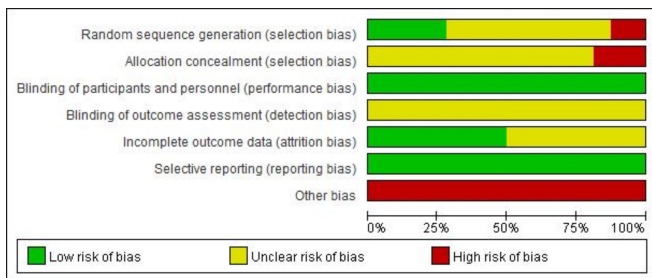


图3 偏倚风险条形图。

2.4.3 结膜下注射维生素 C 治疗角膜溃疡治愈时间 Meta 分析 18 篇^[2-3,5-7,10-13,18-19,24-28,31-32] 文献报道了治疗的治愈时间,异质性分析结果提示各研究间存在重度异质性 ($P < 0.00001, I^2 = 78%$)。选用随机效应模式进行效应值合并后,结果显示合并效应位于无效线左侧,差异有统计学意义 [$MD = -6.29, 95% CI: -7.08, -5.51, P < 0.0001$], 说

表 2 结膜下注射维生素 C 治愈时间敏感性分析

纳入文献	异质性检验		效应量合并
	I^2	P	$MD(95% CI)$
原始 Meta 研究	78%	<0.00001	-6.29(-7.08, -5.51)
剔除刘宇 ^[11]	67%	<0.00001	-6.04(-6.72, -5.37)
剔除刚立杰 ^[3]	79%	<0.00001	-6.31(-7.14, -5.48)
剔除匡慧敏 ^[26]	79%	<0.00001	-6.32(-7.15, -5.49)
剔除孙洁 ^[10]	78%	<0.00001	-6.24(-7.06, -5.43)
剔除孟玉霞 ^[5]	79%	<0.00001	-6.31(-7.14, -5.49)
剔除张丽 ^[25]	60%	0.0008	-6.50(-7.13, -5.87)
剔除张秀果 ^[12]	79%	<0.00001	-6.26(-7.09, -5.44)
剔除徐仰剑 ^[32]	78%	<0.00001	-6.23(-7.04, -5.42)
剔除杜荣秀 ^[18]	79%	<0.00001	-6.26(-7.08, -5.44)
剔除梁婉红 ^[2]	78%	<0.00001	-6.25(-7.09, -5.41)
剔除王娟 ^[6]	78%	<0.00001	-6.25(-7.07, -5.42)
剔除田巍 ^[7]	78%	<0.00001	-6.40(-7.21, -5.60)
剔除赵凌军 ^[24]	78%	<0.00001	-6.23(-7.04, -5.43)
剔除邵月平 ^[28]	79%	<0.00001	-6.30(-7.13, -5.47)
剔除郭刚 ^[27]	79%	<0.00001	-6.27(-7.10, -5.43)
剔除陈桂英 ^[31]	78%	<0.00001	-6.39(-7.21, -5.57)
剔除魏丽 ^[13]	79%	<0.00001	-6.32(-7.15, -5.49)
剔除魏礼平 ^[19]	79%	<0.00001	-6.35(-7.17, -5.53)

表 3 敏感性分析结果

研究	异质性检验			$MD(95% CI)$
	I^2	Tau^2	P	
纳入两项研究	78	2.17	<0.00001	-6.29(-7.08, -5.51)
剔除两项研究	19	0.17	0.23	-6.25(-6.71, -5.79)

明结膜下注射维生素 C 可以明显缩短角膜溃疡的治愈时间(图 6)。通过对 18 篇文献进行敏感性分析,对纳入研究逐一删除后,合并分析结果见表 2;最后将纳入和剔除刘宇等^[11]和张丽^[25]两项研究进行 Meta 分析,合并分析结果见表 3 和图 7,排除两项研究后,异质性明显降低 $I^2 = 19%$,且 Q 统计量检验 $P = 0.23$,表明此两项研究为异质性主要来源。剔除两项研究后 Meta 分析结果为 [$MD = -6.25(-6.71, -5.79), P < 0.0001$], 两者研究结果基本一致,因此刘宇和张丽两项研究虽存在异质性,但其对结果分析影响较小。

2.5 安全性评价 仅有一项研究^[33]进行了两组不良反应比较,试验组不良反应发生为 3 例,包括胃肠道反应、恶心、面色潮红;对照组为 2 例,包括恶心和胃肠道反应,但两组无显著性差异 ($P = 0.6454$)。故暂未评价此治疗方案的安全性。

2.6 发表偏倚 采用 Stata12 软件中的 Egger 检验,复发率 $P = 0.521, 95% CI: -5.183, 0.270$,见图 8,提示不存在发表偏倚。总有效率 $P = 0.019, 95% CI: 0.086, 0.903$,治愈时间 $P < 0.01, 95% CI: -8.270, -3.070$,均提示存在发表偏倚,见图 9、10;基于此,运用剪补法增补虚拟文献评估发表偏倚对 Meta 分析结果的影响,对于总有效率剪补前的固定效应模型所得的 $OR = 1.49, 95% CI: 1.267, 1.713, P < 0.01$,运用剪补法修正后得到 $OR = 3.924, 95% CI: 3.185, 4.834, P < 0.01$,剪补前后 $95% CI$ 均有统计学差异,结果稳定,共补

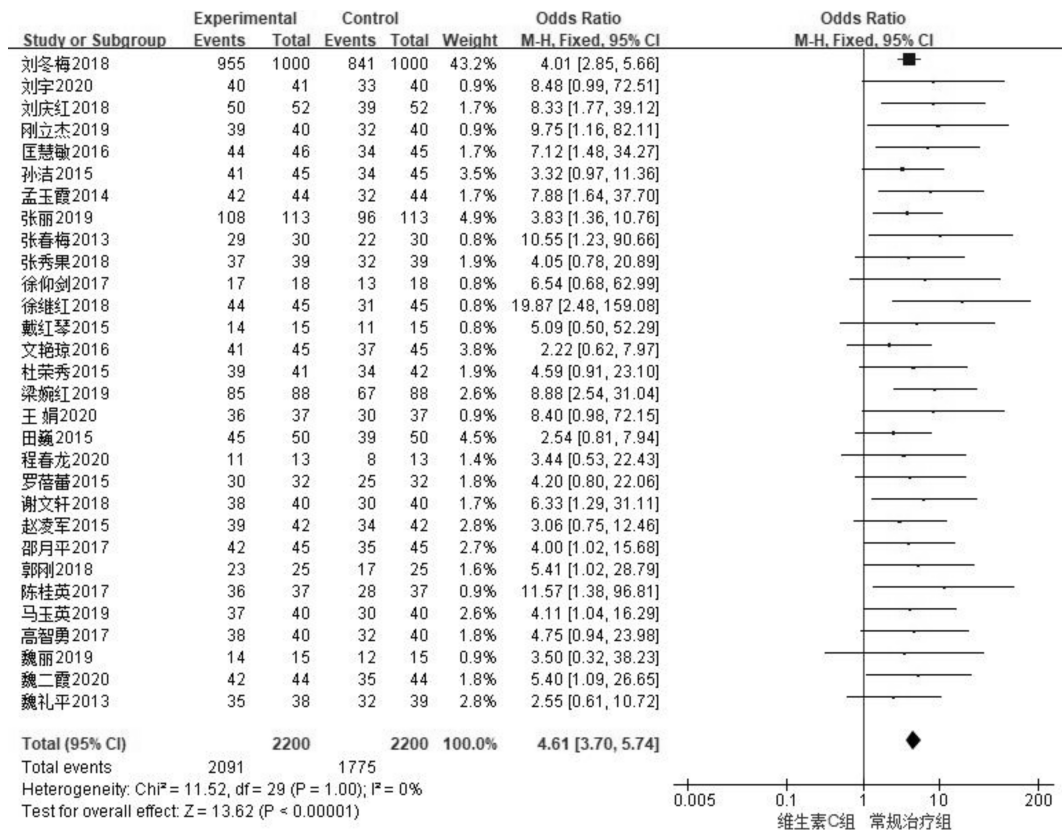


图 4 治疗总有效率的 Meta 分析。

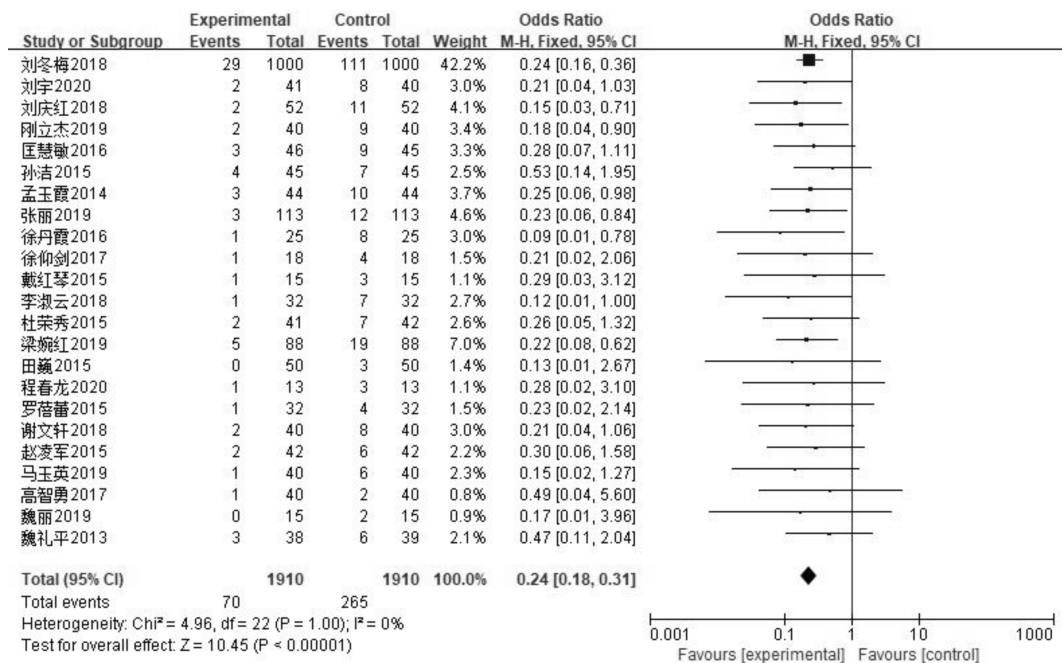


图 5 角膜溃疡复发率的 Meta 分析。

充了 9 篇文献,见图 11。对于治愈时间剪补前的固定效应模型所得的 $OR = -1.514, 95\% CI: -1.626, -1.932, P < 0.01$,剪补后固定效应模型所得的 $OR = -1.514, 95\% CI: -1.626, -1.932, P < 0.01$,剪补前后效应量无差别,提示结果稳定,见图 12。

3 讨论

角膜溃疡是我国三大主要致盲性疾病之一^[1],感染性角膜溃疡在角膜溃疡中排首位^[34],细菌、真菌以及病毒等病原菌是主要的致病原。在临床发病过程中,患者会表现为眼部刺痛、烧灼感和异物感等症状,若不及时进行有效

治疗,严重者将导致失明,造成严重后果^[33]。角膜溃疡的基本病理过程是角膜胶原降解^[35]。而角膜胶原分解酶可以分为由病原微生物产生的细菌性胶原酶以及由角膜固有细胞、免疫细胞产生的组织性胶原酶,既往研究^[36]表明维生素 C 参与角膜愈合的所有阶段。

近年来我国学者已将维生素 C 广泛应用于眼科角膜溃疡患者中,大量试验研究显示结膜下注射维生素 C 治疗角膜溃疡能够取得较好的临床疗效且复发率低;但这些研究均为单中心,小样本的随机对照试验,目前尚无较为全面的系统评价。

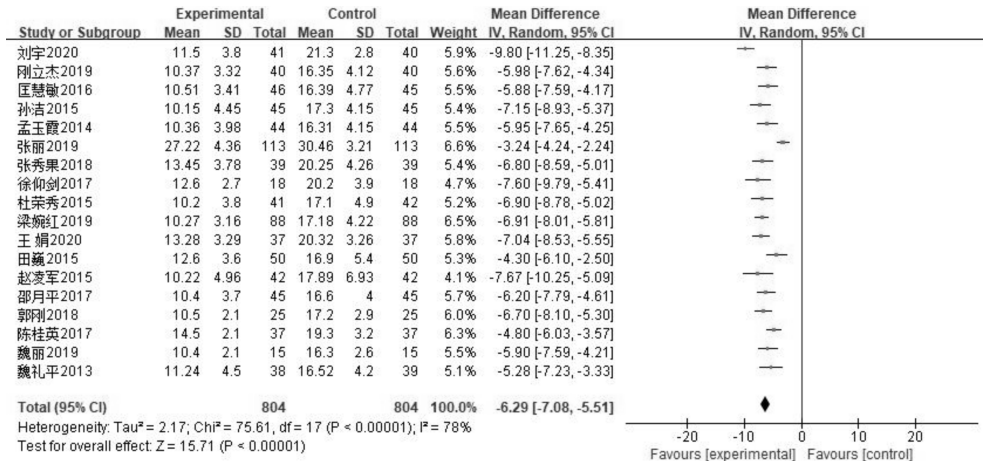


图6 角膜溃疡治愈时间 Meta 分析。

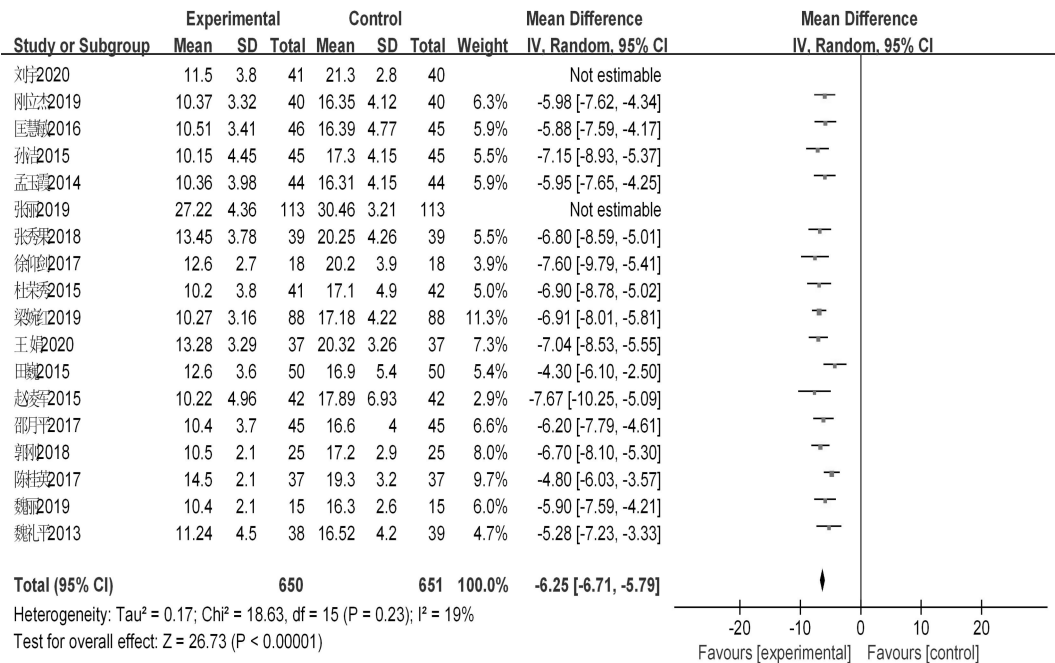


图7 删除两项研究后治愈时间 Meta 分析。

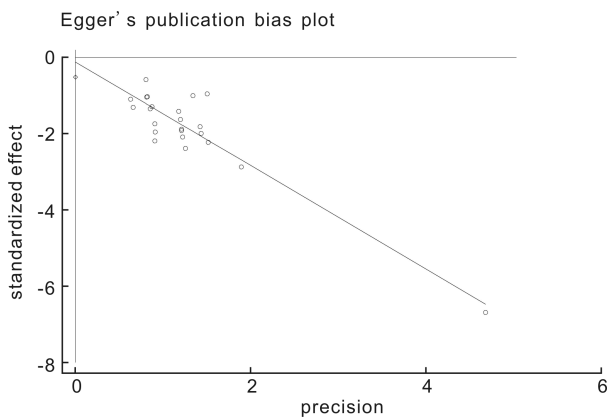


图8 复发率的 Egger 检验。

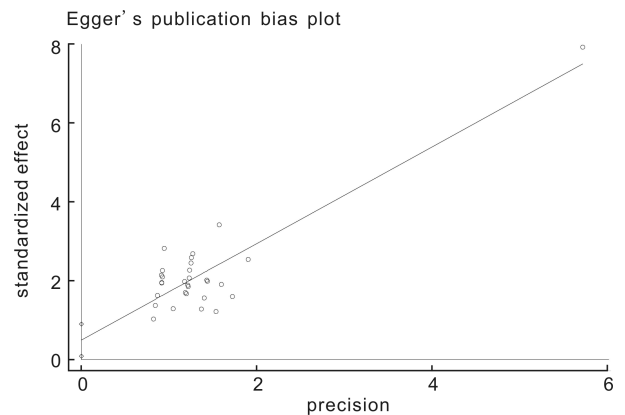


图9 总有效率的 Egger 检验。

本研究首次采用 Meta 分析方法对近年来结膜下注射维生素 C 联合常规治疗对治疗角膜溃疡的有效性进行了系统分析,本次分析结果显示:结膜下注射维生素 C 联合常规治疗对角膜溃疡的临床疗效优于单纯使用常规治疗 ($OR=4.61, 95%CI:3.70, 5.74$);复发率低于对照组 ($OR=0.24, 95%CI:0.18, 0.31$);治愈时间短于对照组 ($MD =$

$-6.29, 95%CI:-7.08, -5.51$)。角膜为无血管组织,主要通过泪液、房水以及周围血管获得营养,本研究纳入的给药方式均为结膜下注射,而结膜下注射可以更好达到局部药物浓度;同时随着角膜溃疡病程的延长,患者临床症状逐渐加重^[5],常规眼科治疗效果并不显著,故在常规治疗的基础之上联合结膜下注射维生素 C 可以显

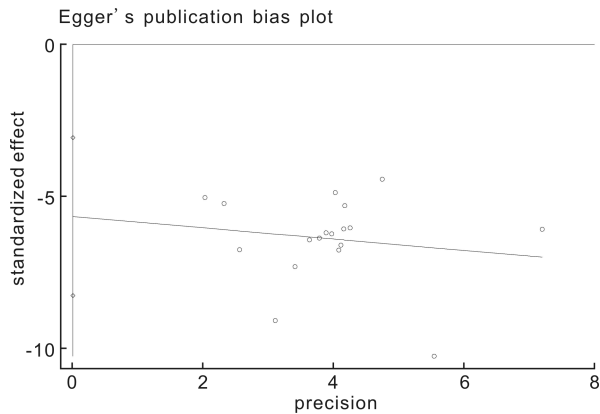


图 10 治愈时间的 Egger 检验。

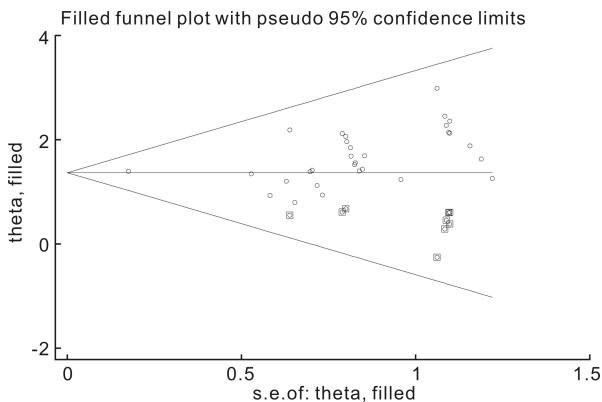


图 11 总有效率非参数剪补法修正后漏斗图。

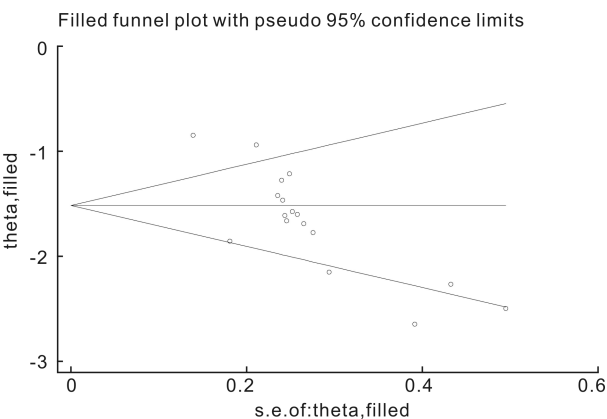


图 12 治愈时间非参数剪补法修正后漏斗图。

著降低角膜溃疡复发率,减少患者治疗时间。

本 Meta 分析研究仍存在一定局限性,主要有:(1)以上纳入的 32 篇文献均为我国学者进行的单中心临床随机试验,存在一定的语言偏倚;所有的试验研究均未提及分配方案的隐藏以及是否实施双盲。仍有较多试验研究未提及随机分组方法,存在一定随机偏差;(2)在安全性方面以上 32 篇研究文献仅有一篇提及不良反应,且两组不良反应发生率无显著性差异($P=0.6454$),安全性评价缺乏数据支持;(3)虽然所有研究均为结膜下注射维生素 C,但给药频次不尽相同,有些研究给予患者每天 1 次结膜下注射并联合结膜囊冲洗,有些研究每 3 天 1 次给药,需要进一步研究证明给药频次或给药剂量对于角膜溃疡的影响。

综上所述,结膜下注射维生素 C 联合其他常规治疗对于治疗角膜溃疡具有一定临床可行性,联合治疗可提高

治愈有效率,降低复发率以及缩短治愈时间,可作为角膜溃疡一种辅助治疗手段;本研究结果为临床治疗角膜溃疡提供了一定的循证依据,但由于纳入的研究证据强度较低,未来需要更多的多中心、随机双盲临床试验,从而提高维生素 C 治疗角膜溃疡疗效的证据强度。

参考文献

- 1 夏明芳,王平宝,王华,等.严重角膜溃疡患者 133 例的流行病学及临床特点分析.国际眼科杂志 2014;14(9):1663-1666
- 2 梁婉红,李荣需,钟颖.角膜炎、角膜溃疡患者使用维生素 C 局部注射的效果.数理医药学杂志 2019;32(9):1370-1371
- 3 刚立杰.角膜炎角膜溃疡患者使用维生素 C 局部治疗的临床效果.世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2019;19(55):148,162
- 4 张春梅.局部应用维生素 C 治疗角膜炎、角膜溃疡的临床观察.中国医药指南 2013;11(13):457-458
- 5 孟玉霞.局部应用维生素 C 治疗角膜炎角膜溃疡的临床分析.中国疗养医学 2015;24(1):63-64
- 6 王娟.局部应用维生素 C 治疗角膜炎角膜溃疡的临床分析.家庭医药·就医选药 2020;4:51
- 7 田巍.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床疗效观察.医学美容美容(中旬刊) 2015;2:207
- 8 戴红琴.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床疗效观察.吉林医学 2015;36(17):3865-3866
- 9 罗蓓蕾.维生素 C 结膜下注射治疗角膜溃疡效果观察.医学信息 2015;28(8):319
- 10 孙洁.维生素 C 结膜下注射治疗角膜溃疡效果观察.中国现代药物应用 2015;9(8):155-156
- 11 刘宇,崔珊珊.维生素 C 局部应用治疗角膜炎和角膜溃疡的效果分析.中国现代药物应用 2020;14(6):166-168
- 12 张秀果.维生素 C 局部应用治疗角膜炎角膜溃疡的临床效果观察.中国农村卫生 2018;22:22-23
- 13 魏丽.维生素 C 局部应用治疗角膜炎角膜溃疡的临床效果观察.母婴世界 2019;9:118
- 14 谢文轩.维生素 C 局部应用治疗角膜炎角膜溃疡的临床效果研究.北方药学 2018;15(10):57-58
- 15 马玉英.维生素 C 局部应用治疗角膜炎角膜溃疡的临床效果研究.特别健康 2019;34:93-94
- 16 刘冬梅,彭小琼.维生素 C 局部应用治疗角膜炎角膜溃疡的临床效果研究.中国现代药物应用 2018;12(5):100-101
- 17 高智勇,李秀春.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡 40 例临床疗效观察.中国现代药物应用 2017;11(3):120-122
- 18 杜荣秀.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床疗效观察.大家健康(下旬版) 2015;5:149-150
- 19 魏礼平.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床疗效观察.临床合理用药杂志 2013;6(11):58-59
- 20 魏二霞.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床疗效观察.健康大视野 2020;7:2
- 21 徐丹霞.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床效果分析.大家健康(中旬版) 2016;10(5):138-139
- 22 李淑云.维生素 C 局部注射治疗角膜炎、角膜溃疡的临床效果分析.特别健康 2018;20:96-97
- 23 程春龙.维生素 C 用于角膜炎、角膜溃疡患者的临床效果分析.世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2020;20(42):139,150
- 24 赵凌军.维生素 C 在角膜炎、角膜溃疡临床治疗中的疗效观察.医药前沿 2015;19:198-199
- 25 张丽.维生素 C 针治疗角膜炎的临床效果分析.中国卫生标准管理 2019;10(8):61-63

26 匡慧敏. 维生素 C 治疗角膜炎、角膜溃疡的临床应用优势探析. 中国处方药 2017;15(3):65-66
27 郭刚. 维生素 C 治疗角膜炎、角膜溃疡的效果观察. 中国实用医药 2018;13(16):139-141
28 邵月平. 维生素 C 治疗角膜炎、角膜溃疡的效果与作用机制研究. 中国现代药物应用 2017;11(24):88-89
29 刘庆红. 维生素 C 治疗角膜炎及角膜溃疡的临床价值研究. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2018;18(63):134, 138
30 文艳琼. 维生素 C 治疗角膜炎角膜溃疡的应用效果初步评定. 医学信息 2016;29(1):197
31 陈桂英. 维生素 C 治疗角膜炎角膜溃疡效果的初步分析. 中国医药指南 2017;15(20):67-68

32 徐仰剑. 为角膜炎、角膜溃疡患者局部注射维生素 C 进行治疗的效果评价. 当代医药论丛 2017;15(23):131-132
33 徐继红, 付昱, 陈明扬, 等. 无环鸟苷、阿托品联合维生素 C 注射剂治疗角膜炎、角膜溃疡. 河南科技大学学报(医学版) 2018;36(3):209-211
34 季悦. 86 例角膜溃疡病原菌的流行病学调查及防治措施. 中国地方病防治杂志 2019;34(5):537-538
35 姜宏, 许海洋, 郝继龙. 感染性角膜溃疡发生机制的研究进展. 中国实用眼科杂志 2011;4:308-311
36 Sharma N, Sinha G, Shekhar H, *et al.* Demographic profile, clinical features and outcome of peripheral ulcerative keratitis; a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2015;99(11):1503-1508

国际眼科杂志中文版(IES)近5年影响因子趋势图

