

口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎疗效的 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. 口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎疗效的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022;22(4):609-615

作者单位: (330001) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院药剂科

作者简介: 李晓庄, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

通讯作者: 吴俊姬, 本科, 副主任药师, 研究方向: 药事管理. wjlx@163.com

收稿日期: 2021-08-09 修回日期: 2022-03-14

摘要

目的: 系统评价口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液对过敏性结膜炎的临床疗效和安全性。

方法: 检索 Embase、Cochrane library、Pubmed、中国知网数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献服务系统中口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的随机对照研究, 检索时间为建库至 2021-07; 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进行 Egger 检验, 使用 RevMan 5.3 统计软件对治疗总有效率、不良反应发生率、临床症状评分进行 Meta 分析; 对异质性较高的结果进行描述性分析。

结果: 共纳入符合条件的 19 篇, 全部为中文文献, 合计患者 1931 例 2044 眼, 对照组采用口服氯雷他定治疗, 试验组在口服氯雷他定基础上联合双氯芬酸钠滴眼液; Meta 分析结果表明, 试验组的疗效优于对照组 ($OR = 4.43$, $95\% CI: 3.26 \sim 6.03$, $P < 0.00001$); 试验组不良反应发生率低于对照组 ($OR = 0.32$, $95\% CI: 0.2 \sim 0.52$, $P < 0.00001$); 试验组中患者眼痒评分 ($MD = -0.36$, $95\% CI: -0.39 \sim -0.33$, $P < 0.00001$)、分泌物评分 ($MD = -0.24$, $95\% CI: -0.31 \sim -0.18$, $P < 0.00001$) 均低于对照组; 试验组患者可显著降低结膜充血水肿、结膜乳头或滤泡增生、异物感症状, 且差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 对总有效率、不良反应发生率进行 Egger 检验, 结果显示总有效率存在发表偏倚, 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: 在口服氯雷他定的基础上, 联合双氯芬酸钠滴眼液对于治疗过敏性结膜炎具有一定临床疗效, 可改善患者眼痒、异物感、分泌物及结膜充血水肿临床症状, 且不良反应发生率较低, 可为今后过敏性结膜炎的药物治疗提供一定循证依据, 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, 从而提高证据强度。

关键词: 过敏性结膜炎; 氯雷他定; 双氯芬酸钠滴眼液; Meta 分析; 描述性分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.17

Meta-analysis of clinical effect and safety of Loratadine combined with Diclofenac sodium eye drops on allergic conjunctivitis

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

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

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

Received: 2021-08-09 Accepted: 2022-03-14

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effects and safety of Loratadine combined with Diclofenac sodium eye drops in the treatment of allergic conjunctivitis by system review.

• **METHODS:** Using “Loratadine” “Diclofenac sodium” and “allergic conjunctivitis” as keywords, a randomized controlled trial of Loratadine combined with diclofenac sodium in the treatment of allergic conjunctivitis was searched in Embase, Cochrane library, Pubmed, CNKI, Wanfang database, VIP and SionMed. The retrieval time is from the establishment of the database to July 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 was assessed by the Egger’s test. Meta-analysis of clinical efficiency, incidence of adverse effects, ocular itch score, and discharge score were using RevMan 5.3. Descriptive analysis were performed on the results with high heterogeneity.

• **RESULTS:** A total of 19 articles were included, all of which were Chinese literatures, including 1931 patients (2044 eyes). The control group was treated with Loratadine, and the experimental group was treated with Loratadine combined with Diclofenac sodium eye drops. The Meta-analysis showed that the clinical effect of experimental group was better than control group ($OR = 4.43$, $95\% CI: 3.26 \sim 6.03$, $P < 0.00001$). The incidence of adverse reaction was lower than control group ($OR = 0.32$, $95\% CI: 0.2 \sim 0.52$, $P < 0.00001$). The Score of ocular itching ($MD = -0.36$, $95\% CI: -0.39 \sim -0.33$, $P < 0.00001$) and

discharge ($MD = -0.24, 95\% CI: -0.31 \text{ to } -0.18, P < 0.00001$) in experimental group was lower than control group. All the studies on hyperemia and edema of conjunctiva, conjunctival papilla or follicle proliferation and foreign body sensation in patients with allergic conjunctivitis showed that the experimental group could significantly reduce the above symptoms (all $P < 0.05$). Egger's test was performed on the total effective rate, the incidence of adverse reaction. The results showed that there was publication bias in the total effective. Trim and fill method showed that the publication bias did not affect the results.

• **CONCLUSION:** On the basis of the oral Loratadine, combined with Diclofenac sodium eye drops has a certain clinical efficacy in the treatment of allergic conjunctivitis, which can improve the clinical symptoms such as ocular itching, foreign body sensation, hyperemia and edema of conjunctiva, and the incidence of adverse reactions is low, which can provide evidence-based basis for the drug treatment of allergic conjunctivitis in the future. However, due to the low intensity of the included research evidence, more multicenter, randomized double-blind clinical trials are needed in the future, so that to improve the evidence intensity.

• **KEYWORDS:** allergic conjunctivitis; Loratadine; Diclofenac sodium eye drops; Meta-analysis; descriptive analysis

Citation: Li XZ, Yin WJ, Fan QP, et al. Meta-analysis of clinical effect and safety of Loratadine combined with Diclofenac sodium eye drops on allergic conjunctivitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(4):609-615

0 引言

过敏性结膜炎是结膜对过敏原刺激产生超敏反应所引起的一类疾病,以 I 型和 IV 型超敏反应为主^[1]。研究表明过敏性结膜炎好发于中青年患者,其中 12~55 岁患者发病率为 85.6%^[2],而我国根据发病机制及临床表现的不同,将过敏性结膜炎分为 5 种亚型,其中最常见的是常年性过敏性结膜炎和季节性过敏性结膜炎,两者均以结膜充血、水肿为主,一般无结膜乳头。季节性过敏性结膜炎除了具有常见的过敏症状、体征外,常好发于某个季节,其中眼痒是最主要的主诉。常年性过敏性结膜炎致敏原以尘螨为主,缺乏特异性临床表现。目前,对于过敏性结膜炎主要通过药物治疗,包括抗组胺药物,如氯雷他定、依美斯汀;肥大细胞稳定剂以及糖皮质激素类药物;氯雷他定属于第二代抗组胺药物,研究表明单用氯雷他定治疗过敏性结膜炎会引起眼表损伤^[3]。双氯芬酸钠滴眼液属于非甾体抗炎药,可有效缓解与急性季节性过敏性结膜炎相关的眼部体征和症状,且临床疗效与糖皮质激素相当^[4-5],但我国学者认为非甾体抗炎药适用于部分轻度的季节性过敏性结膜炎,对于急性过敏性结膜炎疗效有限^[1]。目前我国学者对氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎研究逐渐增多,但仍缺乏大样本研究,本研究旨在通

过 Meta 分析系统评价口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液对过敏性结膜炎的临床疗效与安全性。

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,检索策略为主题词联合自由词;氯雷他定主题词为“Loratadine”;双氯芬酸钠主题词为“Diclofenac”;过敏性结膜炎主题词为“Conjunctivitis, allergic”。检索时间为建库至 2021-07。

1.1.2 中文文献检索 计算机检索中国知网数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献服务系统,检索策略:“氯雷他定”“双氯芬酸钠”“过敏性结膜炎”。检索时间为建库至 2021-07。

1.1.3 纳入标准 (1) 研究类型为临床随机对照,过敏性结膜炎的诊断符合中华医学会眼科学分会对于过敏性结膜炎的诊断与鉴别诊断;(2) 研究对象年龄、性别等无显著性差异;(3) 无其他眼科疾病;(4) 对两种药物不存在过敏或有过敏史;(5) 试验组给予口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗,对照组给予口服氯雷他定。

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) 非随机对照试验。

1.2 方法 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、试验组给予口服氯雷他定(每日一次,10mg/次)联合双氯芬酸钠滴眼液(每天 3~4 次),对照组给予口服氯雷他定(每日一次,10mg/次)治疗。结局指标包括:治疗总有效率、不良反应发生率、过敏性结膜炎临床症状评分。临床疗效^[6]:治愈:眼部过敏症状消失,如流泪、烧灼感;显效:以临床症状基本消失,症状积分与治疗前相比减少 $\geq 75\%$;有效:以症状积分较治疗前减少 $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$;以症状积分较治疗前减少 $< 50\%$ 或者没有减少反而增加为无效。总有效率=(治愈例数+有效例数+显效例数)/各组病例总数 $\times 100\%$;不良反应发生率=不良反应例数/各组病例总数 $\times 100\%$ 。临床症状包括眼痒、异物感、烧灼感、结膜充血水肿、结膜乳头或滤泡增生、分泌物,每项按照无症状、轻度症状、中度症状、重度症状分别记 0、1、2、3 分。提取结束后相互核对,如有不同,交予第三研究者进行核对。

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“低风险”“未知风险”以及“高风险”。

统计学分析:采用 RevMan5.3 统计软件录入数据进行统计分析。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)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% 置信区间(95% CI)和 P 值。采用 P 值和 I^2 定量展示研究之间的异质性,如 $P > 0.05$ 或 $I^2 < 50\%$,表明研究之间的异质性较小,采用固定效应模型(FE);若 $P < 0.05$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 认为有异质性,则采

用随机效应模型(RE)。对于发表偏倚采用 stata 12 软件中心 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 纳入文献的研究情况 通过以上检索策略,共检索文献 213 篇文献,其中英文文献 160 篇,中文 53 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 21 篇文献。经阅读全文后,排除 2 篇对照组非氯雷他定,最终纳入符合标准文献 19 篇。文献筛选流程见图 1。19 篇文献均来自于国内单中心研究试验,均为中文文献,共纳入病例 1931 例 2044 眼。纳入文献^[6-24]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,且无随访时间。

2.2 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。8 篇^[7-8,10,13,16,18,20,23] 分组为“随机”,均评价为“未知风险”,3 篇^[6,12,14] 随机方法为自选方案、治疗措施以及入院时间,评价为“高风险”,8 篇^[9,11,15,17,19,21-22,24] 说明随机方式,如随机数字表、抽签法、信封随机分组,评价为“低风险”;所有文献均未提及隐藏分组,但本研究者认为只要是随机分组,研究者和受试者无法预测分组结果,故 16 篇随机分组研究评价为“低风险”;其余 3 篇^[6,12,14] 错误的分组方式研究者和受试者可能预测分组结果,故评价为“高风险”;所有文献均未提及对研究者和受试者施盲,故评价为“未知风险”;所有研究均未提及随访,但结局无缺失数据,故结局数据完整性评价为“低风险”;所有研究均报道了预先设计的测量指标,评价为“低风险”;目前入选的所有研究均来自于国内治疗,所以语言偏倚将无法避免,故其他偏倚均为“高风险”。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 两组患者临床疗效的 Meta 分析 17 篇^[6-10,12-17,19-24] 文献报道了治疗总有效率。异质性分析结果提示各研究间的无异质性 ($P = 0.91, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型,结果提示两组患者临床疗效差异有统计学意义 ($OR = 4.43, 95\%CI: 3.26 \sim 6.03, P < 0.00001$),说明口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液对过敏性结膜炎的临床疗效优于单用氯雷他定(图 3)。

2.3.2 两组患者安全性的 Meta 分析 13 篇^[7-12,15-19,22,24] 文献报道了不同分组之间的不良反应发生率,但其中一篇^[12] 未发生不良反应。异质性分析结果提示各研究间的异质性较小 ($P = 0.19, I^2 = 26\%$),采用固定效应模型,结果提示两组患者安全性差异有统计学意义 ($OR = 0.32, 95\%CI: 0.2 \sim 0.52, P < 0.00001$),分析结果提示口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液的不良反应发生率要低于单用氯雷他定(图 4)。

2.3.3 口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液对过敏性结膜炎临床症状 Meta 分析 本研究分别对过敏性结膜炎患者眼痒、分泌物临床症状进行 Meta 分析,眼痒、分泌物临床症状异质性分析结果提示均存在重度异质性 ($I^2 = 79\%, 98\%$)。选用随机效应模式进行效应值合并后,差异均有

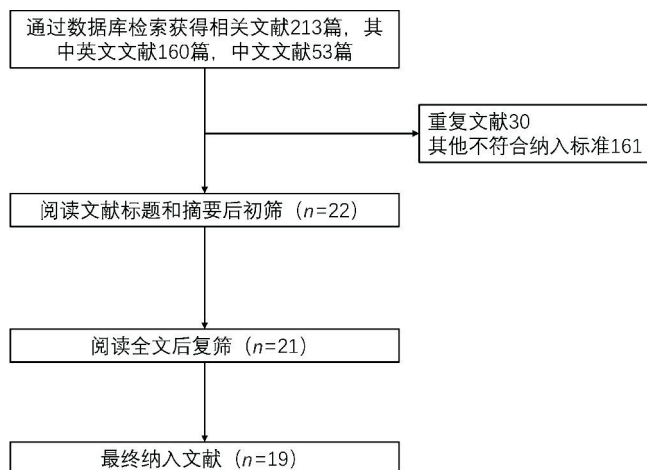


图 1 文献筛选流程图。

统计学意义 ($MD = -0.36, 95\%CI: -0.39 \sim -0.33, Z = 23.24, P < 0.00001; MD = -0.24, 95\%CI: -0.31 \sim -0.18, Z = 7.2, P < 0.00001$);说明口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液可以有效降低过敏性结膜炎患者临床症状评分。

由于纳入文献的异质性较高,为了考察异质性的来源,对所纳入文献进行亚组分析。在纳入的所有文献研究中,有些研究对临床症状进行了治疗前评分,有些只进行治疗后的评分,故对眼痒和分泌物临床症状评分的不同评价方式进行亚组分析,见图 5。临床症状评分不同评价方式可能是高异质性的主要来源,组间差异有统计学意义 ($P < 0.00001$),进一步提示不同评价方式影响临床症状之间的相关性。

2.3.4 两组患者治疗后临床症状评分的描述性分析

19 项研究中,9 项研究^[6-8,11,14,16,20,22-23] 报道了不用分组对过敏性结膜炎患者异物感疗效比较,结果提示联合组异物感评分要显著低于单用氯雷他定组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。10 项研究^[7-9,11,13-14,16-17,20,22] 报道了不同组别过敏性结膜炎患者的结膜充血水肿评分,联合组评分显著低于单用氯雷他定组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在眼结膜乳头或滤泡增生方面,有 6 篇研究^[7-8,11,13,16,20] 进行了比较,研究表明联合组可显著降低眼结膜乳头或滤泡增生,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 发表偏倚 采用 Stata12 软件中的 Egger 检验对总有效率和不良反应发生率进行发表偏倚评价,不良反应发生率不存在发表偏倚 ($95\%CI: -4.86 \sim 0.65, P = 0.121$),见图 6。总有效率提示存在发表偏倚 ($95\%CI: 1.24 \sim 2.79, P < 0.01$),见图 7。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 $OR = 1.41, 95\%CI: 1.09 \sim 1.72, P < 0.01$,运用剪补法修正后得到 $OR = 1.22, 95\%CI: 0.93 \sim 1.51, P < 0.01$,剪补前后 $95\%CI$ 均有统计学差异,结果稳定,共补充了 6 篇文献。

3 讨论

眼部过敏是眼科临床中最常见的眼部疾病之一,过敏性结膜炎主要是 IgE 介导的超敏反应,目前我国将过敏性结膜炎分为 5 种亚型,其中最常见的是常年性过敏性结膜

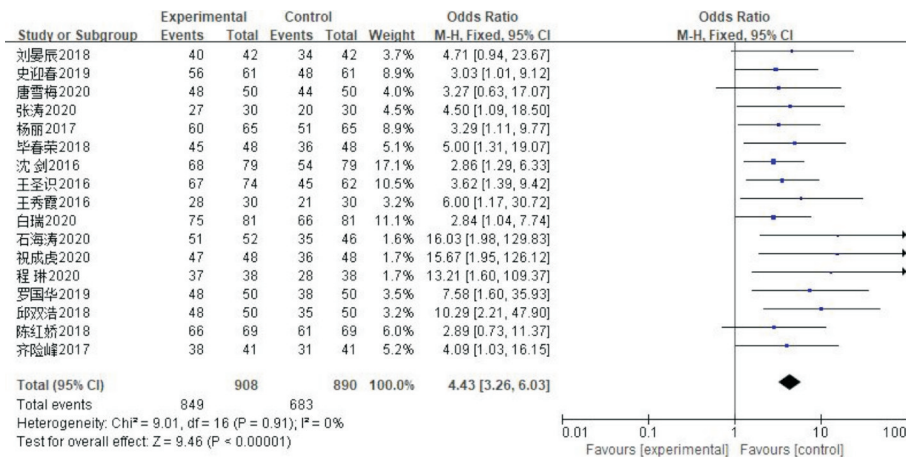


图3 两组患者临床疗效的 Meta 分析。

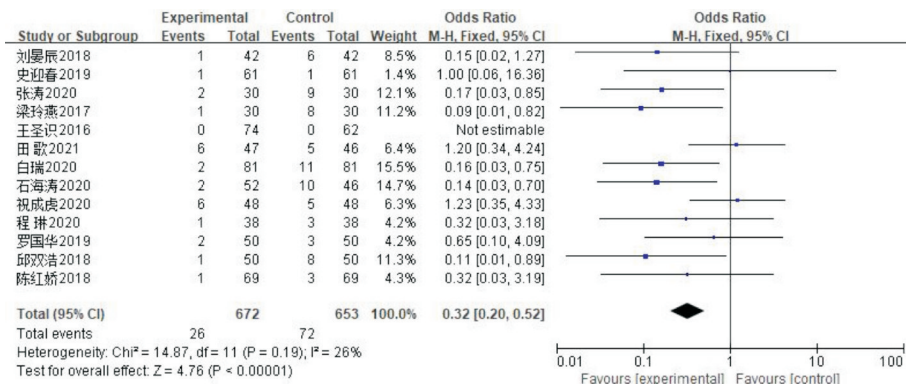


图4 两组患者安全性的 Meta 分析。

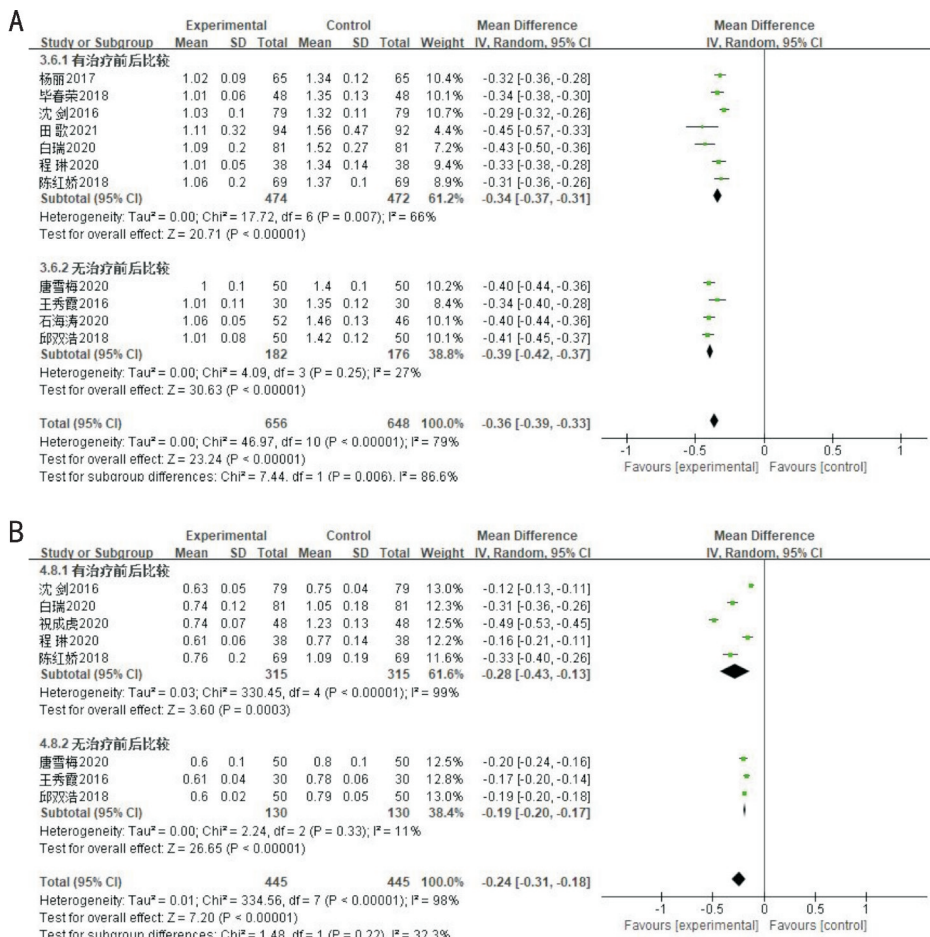


图5 不同评价方式进行亚组分析 A:眼痒亚组;B:分泌物亚组。

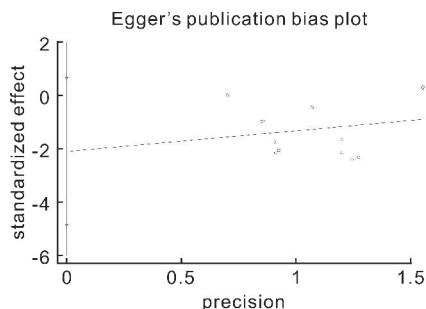


图6 不良反应发生率的 Egger 检验。

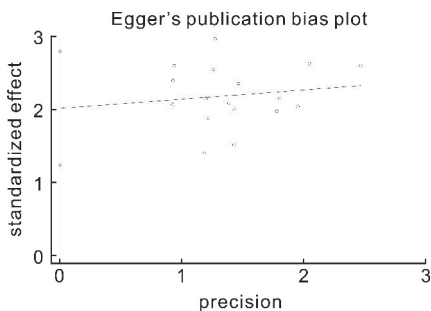


图7 总有效率的 Egger 检验。

炎和季节性过敏性鼻炎^[1]。我国学者对过敏性鼻炎的流行病学研究较少,但有研究报道,过敏性鼻炎好发于中青年患者^[2]。

过敏性鼻炎主要的药物治疗包括抗组胺药物,如氯雷他定、依美斯汀;肥大细胞稳定剂;糖皮质激素类药物以及非甾体抗炎药物^[25]。局部抗组胺药物竞争性阻断组胺受体,缓解瘙痒和红肿,但只能持续很短时间^[26],且抗组胺药物不会影响其他促炎介质,如前列腺素和白三烯等。氯雷他定属于第二代抗组胺药物,第二代抗组胺药物研究表明单用氯雷他定治疗过敏性鼻炎会引起眼表损伤^[3]。双氯芬酸钠滴眼液属于非甾体抗炎药,它主要通过抑制环氧合酶来抑制花生四烯酸的代谢,从而减少前列腺素的合成和血小板的生成,以及在一定程度上抑制脂氧酶而减少白三烯、缓激肽等产物的生成。研究表明可有效缓解与急性季节性过敏性鼻炎相关的眼部体征和症状,且临床疗效与糖皮质激素相当^[4-5],但我国学者认为非甾体抗炎药适用于部分轻度的季节性过敏性鼻炎,对于急性过敏性鼻炎疗效有限^[1]。同时目前我国学者对口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性鼻炎研究逐渐增多,但仍缺乏大样本研究。基于此,本研究旨在通过 Meta 分析系统评价口服氯雷他定联合双氯芬酸钠对过敏性鼻炎的临床疗效与安全性,为过敏性鼻炎的治疗提供新的循证依据。

就目前来说,本研究首次采用 Meta 分析方法对口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液对治疗过敏性鼻炎的临床疗效和安全性进行了系统评价。在临床疗效方面,口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液组优于单用氯雷他定组($OR=4.43, 95\% CI: 3.26 \sim 6.03, P<0.00001$),在安全性方面,口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液组不良反应发生率低于单用氯雷他定组($OR=0.32, 95\% CI: 0.2 \sim 0.52, P<0.00001$)。虽然临床疗效方面存在发表偏倚,但通过

剪补法^[27]校正了发表的偏倚,校正前后差异均具有统计学意义,提示临床疗效结果稳定。故本 Meta 分析结果表明在口服氯雷他定的基础上联合双氯芬酸钠滴眼液,对于治疗过敏性鼻炎有一定临床优势。

过敏性鼻炎临床表现和体征为流泪、畏光、眼痒、异物感、烧灼感、结膜充血、水肿、结膜乳头或滤泡增生、眼睑水肿、分泌物等,根据我国过敏性鼻炎专家共识,过敏性鼻炎的典型症状为眼痒、异物感及分泌物增多;结膜充血水肿是过敏性鼻炎最常见体征,结膜乳头是过敏性鼻炎的特征性表现^[1],故本研究仅对上述过敏性鼻炎的临床症状如眼痒和分泌物进行 Meta 分析,其他临床症状进行描述性分析。Meta 分析结果显示,在口服氯雷他定基础上联合双氯芬酸钠滴眼液在改善异物感($MD=-0.36, 95\% CI: -0.39 \sim -0.33, Z=23.24, P<0.00001$),分泌物($MD=-0.24, 95\% CI: -0.31 \sim -0.18, Z=7.2, P<0.00001$)方面优于单用氯雷他定。

由于其他临床症状异质性较高,且无法对异质性进行合理解释,为保证本 Meta 分析的可靠性,故仅对结膜充血水肿、结膜乳头或滤泡增生、异物感进行一般的统计描述^[28]。19 篇研究中,所有对过敏性鼻炎患者结膜充血水肿、结膜乳头或滤泡增生、异物感的研究中均表明,在口服氯雷他定的基础上联合双氯芬酸钠滴眼液可显著降低患者上述症状,结膜乳头、滤泡增生评分均小于单用氯雷他定治疗,如田歌等^[11]研究联合给药结膜乳头/滤泡增生评分由治疗前的 2.18 ± 0.42 分降低至 1.26 ± 0.41 分。

本 Meta 分析研究仍存在一定局限性,主要有:(1)以上纳入的 19 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。(2)所有过敏性鼻炎患者并没有进行明确分型,仍需要进一步研究该治疗方案对过敏性鼻炎不同亚型的临床疗效。(3)虽然所有研究均为口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液,但双氯芬酸钠滴眼液给药频次不尽相同,需要进一步研究证明给药频次对过敏性鼻炎患者的临床疗效。

综上所述,在口服氯雷他定的基础上,联合双氯芬酸钠滴眼液对于治疗过敏性鼻炎具有一定临床疗效,可改善患者眼痒、异物感、分泌物及结膜充血水肿等临床症状,且不良反应发生率较低,可为今后过敏性鼻炎的药物治疗提供一定循证依据,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,从而提高证据强度。

参考文献

- 1 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国过敏性鼻炎诊断和治疗专家共识(2018年). 中华眼科杂志 2018;54(6):409-414
- 2 李莹, 张潇, 吕岚, 等. 过敏性鼻炎的流行病学及奥洛他定滴眼液开放性多中心治疗的初步效果. 眼科 2008;17(3):166-170
- 3 Ousler GW 3rd, Workman DA, Torkildsen GL. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. Clin Ther 2007;29(4):611-616
- 4 Laibovitz RA, Koester J, Schaich L, et al. Safety and efficacy of

- diclofenac sodium 0.1% ophthalmic solution in acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995;11(3):361-368
- 5 Li Z, Chen W, Zhang Y, et al. Topical fluorometholone versus diclofenac sodium in cases with perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2015;41(5):310-313
- 6 毕春荣. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎临床研究. *中外女性健康研究* 2018;7:42,52
- 7 唐雪梅. 过敏性结膜炎应用氯雷他定与双氯芬酸钠滴眼液联合治疗的临床效果分析. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)* 2020;20(65):114-115
- 8 陈红娇. 氯雷他定结合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的疗效及安全性. *深圳中西医结合杂志* 2018;28(1):144-146
- 9 邱双浩, 王丽娅. 氯雷他定结合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的疗效及安全性分析. *世界最新医学信息文摘* 2018;18(35):16-18
- 10 史迎春. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液在过敏性结膜炎患者中的疗效观察及安全性研究. *饮食保健* 2019;6(4):74-75
- 11 田歌, 钟舒阳, 彭崇信, 等. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床价值. *国际眼科杂志* 2021;21(3):421-425
- 12 王圣识, 孙铁权, 龙梅欢, 等. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床疗效观察. *中国医学创新* 2016;13(31):128-131
- 13 王秀霞. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的效果观察. *河南医学研究* 2017;26(4):674-675
- 14 刘晏辰, 王婷. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的效果评价. *家庭医药* 2018;10(11):111
- 15 张涛. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的效果评价. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)* 2020;20(42):147-148
- 16 白瑞, 刘秀丽. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎患者的效果. *临床医学研究与实践* 2020;5(5):106-107,112
- 17 祝成虎, 李娜. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎临床观察. *糖尿病天地* 2020;17(7):110
- 18 梁玲燕. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎临床疗效研究. *临床医药文献电子杂志* 2017;4(32):6298
- 19 罗国华. 过敏性结膜炎的诊断与治疗. *医药前沿* 2019;9(29):108-109
- 20 沈剑. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎临床研究. *国际眼科杂志* 2016;16(1):157-159
- 21 齐险峰. 氯雷他定片与双氯芬酸钠滴眼液在儿童过敏性结膜炎治疗中的应用观察. *北方药学* 2017;14(8):75
- 22 程琳. 氯雷他定、双氯芬酸钠滴眼液与聚乙烯醇滴眼液三联治疗过敏性结膜炎患者的效果. *中国民康医学* 2020;32(9):53-54
- 23 杨丽. 双氯芬酸钠滴眼液联合氯雷他定片治疗过敏性结膜炎的效果观察. *北方药学* 2017;14(6):103-104
- 24 石海涛, 陈荣华. 探究过敏性结膜炎患者应用双氯芬酸钠滴眼液联合氯雷他定治疗的效果. *首都食品与医药* 2020;27(18):67-68
- 25 Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. ICON: diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(2):118-134
- 26 la Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr* 2013;39:18
- 27 张天嵩, 钟文昭. 非参数剪补法在 Stata 中的实现. *循证医学* 2009;9(4):240-242
- 28 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法. *中国循证医学杂志* 2009;9(10):1115-1118