

中医药治疗干眼疗效的 Meta 分析

蒋鹏飞¹, 彭俊², 周亚莎¹, 彭晓芳², 李翔¹, 李怡琛¹, 彭清华¹, 陈向东²

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(No. 30772824, 81574031); 中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No. 2017TP1018); 长沙市科技计划项目(No. K1501014-31, kc1704005); 国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目; 湖南省中医五官科学重点学科建设项目

作者单位:¹(410208) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学;
²(410007) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:蒋鹏飞, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治眼表疾病。

通讯作者:彭清华, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治眼底病、青光眼、眼表疾病。pqh410007@126.com

收稿日期:2017-11-10 **修回日期:**2018-05-11

Meta analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of dry eye in recent years

Peng-Fei Jiang¹, Jun Peng², Ya-Sha Zhou¹, Xiao-Fang Peng², Xiang Li¹, Yi-Chen Li¹, Qing-Hua Peng¹, Xiang-Dong Chen²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 30772824, 81574031); Hunan Provincial Key Laboratory Project for Preventing and Treating Ophthalmology and Otorhinolaryngology (No. 2017TP1018); Science and Technology Plan of Changsha City (No. K1501014-31, kc1704005); Key Subject Construction Project for Traditional Chinese Medicine Ophthalmology by the State Administration of Traditional Chinese Medicine; Construction Project of Key Discipline of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received:2017-11-10 Accepted:2018-05-11

Abstract

• **AIM:** To evaluate the traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of dry eye effect in the past five years by using meta analysis method.

• **METHODS:** According to the Cochrane evaluation system method, we searched Medline (January 2013 to October 2017), EMBASE (2013-2017), Cochrane Library (2017), Wanfang database (2013-2017), VIP (2013-

2017), and CNKI (2013-2017) for studies published. We included randomized controlled trials conducted the TCM in the treatment of dry eye. RevMan 5.0 statistical software data extraction and Meta analysis were conducted.

• **RESULTS:** A total of 10 studies were identified, nine were from Chinese literature and one was from English literature, of which including 1 229 eyes. Nine of these studies performed BUT measurements at the end of the course of treatment. The results showed a statistically significant difference ($P < 0.00001$). Nine studies performed tear flow measurements at the end of the course of treatment and the results showed a statistically significant difference ($P < 0.0001$). Two studies performed FL measurements after the end of the course of treatment; the results showed no statistically significant difference ($P = 0.25$). Three studies performed dry eye symptoms after the end of the course of treatment; the results showed that the differences were statistically significant ($P = 0.0003$); the overall efficacy comparison, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.00001$).

• **CONCLUSION:** TCM treatment can significantly prolong BUT and increase tear flow, and has more advantages in the treatment of dry eye.

• **KEYWORDS:** dry eye; traditional Chinese medicine; Meta analysis; randomized controlled trials

Citation: Jiang PF, Peng J, Zhou YS, *et al.* Meta analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of dry eye in recent years. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(6):1023-1027

摘要

目的: 运用 Meta 分析方法系统评价近 5a 来中医药治疗干眼的疗效。

方法: 按 Cochrane 系统评价方法, 计算机检索 Medline (2013-01/2017-10)、EMbase (2013/2017 年)、Cochrane 图书馆 (2017 年)、万方数据库 (2013/2017 年)、维普数据库 (2013/2017 年)、中国知网数据库 (2013/2017 年), 纳入近 5a 中医药治疗干眼的随机对照研究, 使用 RevMan5.0 统计软件进行资料提取与 Meta 分析。

结果: 共纳入 10 个随机对照研究, 其中 1 篇为英文文献, 9 篇为中文文献, 共包括 1229 眼。其中 9 个研究在疗程结束后进行了 BUT 的测定, 结果显示差异有统计学意义 ($P < 0.00001$); 9 个研究在疗程结束后进行了泪液流量的测定, 结果显示差异有统计学意义 ($P < 0.0001$); 2 个研究在疗程结束后进行了 FL 的测定, 结果显示差异无统计学意义 ($P = 0.25$); 3 个研究在疗程结束后进行了干眼症状

的测定,结果显示差异有统计学意义($P=0.0003$);总体疗效比较,两组差异有统计学意义($P<0.00001$)。

结论:中医药治疗能显著延长患者泪膜破裂时间(break-up time, BUT)和增加泪液流量,在治疗干眼总体疗效上更有优势。

关键词:干眼;中医药;Meta分析;随机对照试验

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.10

引用:蒋鹏飞,彭俊,周亚莎,等.中医药治疗干眼疗效的Meta分析.国际眼科杂志2018;18(6):1023-1027

0 引言

中医学认为干眼属“白涩”、“神水将枯”、“干涩昏花”等范畴,指白睛不赤不肿,而自觉眼内干涩,甚至视物昏朦为主要症状的眼病^[1]。国际干眼工作组在2007年将干眼定义为泪液和眼球表面的多因素疾病^[2]。干眼的发病率有逐年增高的趋势^[3-6],使得干眼受到医学领域的广泛关注,成为目前国内外眼科的研究热点。近年来国内外报道了很多中医药治疗干眼的研究成果,但尚未有较为全面的最新系统评价。本研究旨在通过对近5a来中医药治疗干眼的文献进行分析、评价,探讨近年来中医药治疗干眼的疗效,为临床干眼的诊治提供最新的证据支持与参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 资料对象为2013/2017年国内外生物医学期刊发表的有关中医药治疗干眼的临床研究文献。

1.2 方法

1.2.1 文献查找 查找维普数据库(VIP)、中国知网数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(Wanfang数据库)、Cochrane library、PubMed、EMbase、MEDLINE等。以干眼(dry eye)、治疗(treatment)、中医药(TCM)、中西医结合(combine traditional Chinese and western medicine)等检索词分别为主题词和自由词检索Cochrane library、PubMed、EMbase、MEDLINE,以干眼、角结膜干燥症、中医药、中西医结合、治疗等为主题词检索CBM(2013/2017年)、CNKI(2013/2017年)、VIP(2013/2017年)、Wanfang数据库(2013/2017年)。以CNKI为例,检索式为:(干眼 OR 角结膜干燥症)AND(治疗)AND(中药 OR 中西医结合),检索过程不加语种限制,现已完成全部检索过程。

1.2.2 纳入标准 纳入标准:(1)文献类型:临床病例对照试验;(2)文献主题:中医药治疗干眼的随机对照试验;(3)对照措施:采用有效的西药或人工泪液;(4)纳入的患者:符合2013年干眼临床诊疗专家共识^[6]和2007年国际干眼工作组对于干眼的症状诊断标准^[2];(5)辅助检查:基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t) ≤ 5 mm/5 min、泪膜破裂时间(break up time, BUT) ≤ 5 s、角膜荧光素钠染色(fluorescent, FL)见角膜上皮散在点状着色。

1.2.3 排除标准 对下述文献予以剔除:(1)综述;(2)动物实验;(3)临床个案报道;(4)内容重复;(5)非随机对照试验;(6)内容与中医药治疗干眼无关;(7)无法从原始数据得出相应的指标。

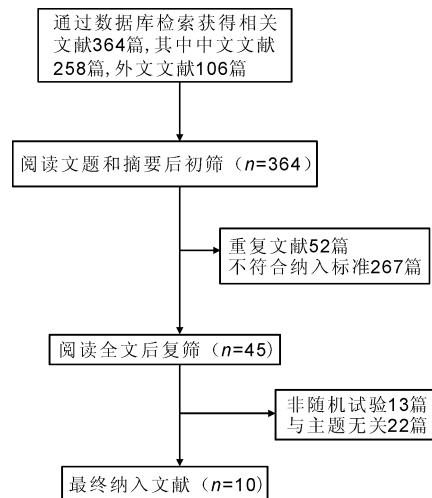


图1 文献筛选流程图。

1.2.4 纳入文献质量评价 两名评价者均单独对文献进行资料纳入与质量评价,纳入内容包括第一作者、干预措施、发表年份、临床疗效等,并相互核对,如有不同则由第三名评价者裁决或集体讨论解决。纳入研究的文献质量评价标准:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,包括失访的人数和原因;(5)是否采用意向治疗(IIT)分析;(6)基线是否一致。据此6条标准将纳入文献质量分为A、B、C三级,完全满足上述标准,发生各种偏倚的可能性最小,为A级;部分满足上述标准,发生各种偏倚的可能性为中度,为B级;完全不满足上述标准,发生各种偏倚的可能性高,为C级。

统计学分析:应用RevMan5.0软件进行Meta分析,对纳入文献进行异质性检验。通过卡方检验评价研究间的异质性,对存在较大异质性的文献数据,采用随机效应模型合并效应值;对异质性较小的文献数据,采用固定效应模型合并效应值。对连续性变量采用均差(MD)及其95% CI表示其效应值,对二分类变量采用优势比(OR)及其95% CI表示其效应值。

2 结果

2.1 检索结果 通过数据库检索获得相关文献364篇,其中中文文献258篇,外文文献106篇,阅读文题和摘要后初筛得45篇,最终纳入10篇文献进行Meta分析,9篇中文文献,1篇英文文献,研究地区均为中国,发表年限均为2013/2017年,文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的一般情况 所纳入的研究中,2个研究提及随访,时间均为3mo。2个研究提及使用药物时的不良反应,但均未提及并发症,故尚不清楚是否存在其他潜在因素。纳入研究的一般情况见表1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 所有纳入研究均做到了组间平衡,基线基本一致,但均未提及分配隐藏。仅1个研究提及单盲法,有2个研究用药物与服药方法明显不同,虽未提及盲法,应认为未使用盲法。2个研究提及无退出与失访,其他研究均未提及,但所有研究均未提及意向治疗(intent to treat, ITT)。2个研究提及患者知情同意。所有研究均报告了结局指标。纳入研究的质量评价结果见表2。

2.4 疗效分析

2.4.1 疗程结束后的BUT测定情况 9个研究在疗程结

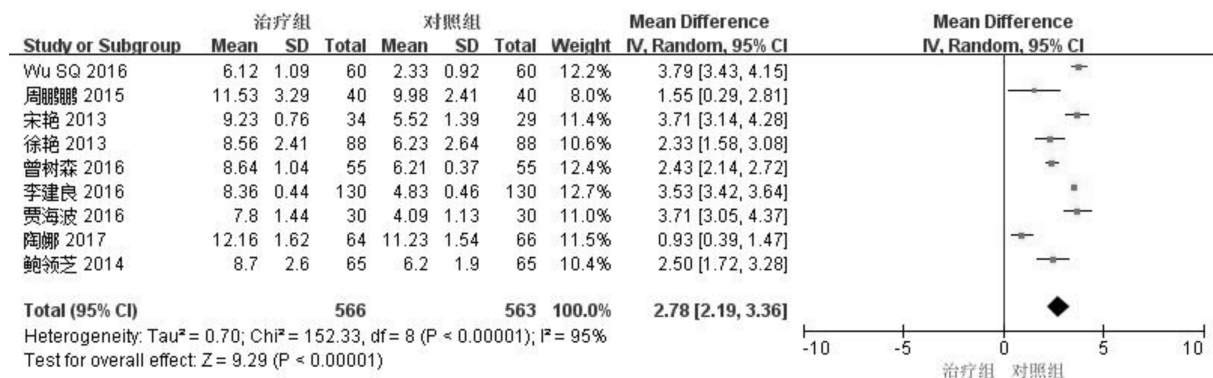


图2 疗程结束后 BUT 的 Meta 分析。

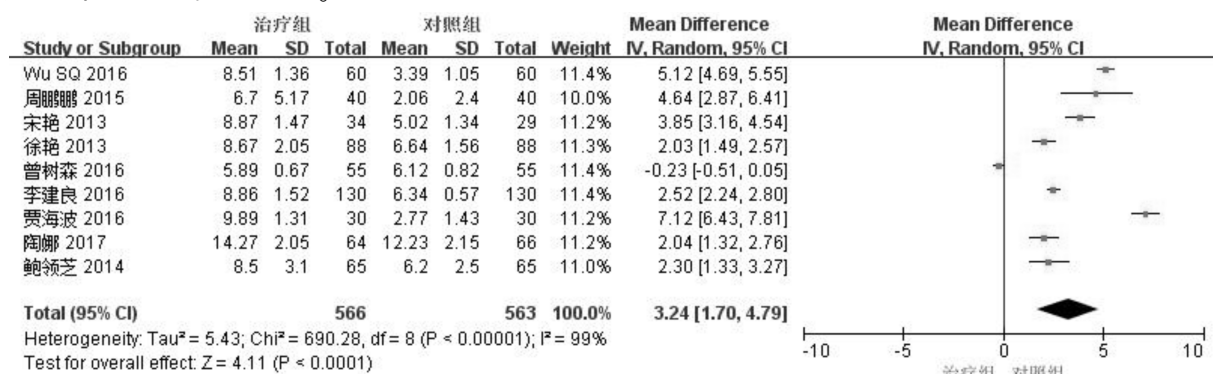


图3 疗程结束后 SIt 的 Meta 分析。

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	研究设计	国家	例数 (治疗/对照)	眼数 (治疗/对照)	性别 (男/女,例)	年龄 (岁)	治疗组处理	对照组处理	治疗时间	随访	不良反应
陶娜等 ^[7]	随机对照	中国	58/58	64/66	69/47	43 ~ 75	西药+中药	西药	1mo	随访 3mo	提及
Wu 等 ^[8]	随机对照	中国	30/30	60/60	-	17 ~ 76	中药+西药	西药	3mo	未随访	提及
宋艳 ^[9]	随机对照	中国	34/29	34/29	22/41	30 ~ 74	西药+中药	西药	1mo	未随访	未提及
贾海波等 ^[10]	随机对照	中国	30/30	60/60	23/37	45 ~ 70	中药	西药	2wk	未随访	未提及
曾树森等 ^[11]	随机对照	中国	55/55	55/55	57/53	50 ~ 81	西药+中药	西药	1mo	未随访	未提及
杨孝埔等 ^[12]	随机对照	中国	40/40	40/40	33/47	61 ~ 62	中药	西药	2mo	随访 3mo	未提及
鲍领芝等 ^[13]	随机对照	中国	65/65	65/65	45/85	25 ~ 60	中药+西药	西药	10d	未提及	未提及
李建良等 ^[14]	随机对照	中国	65/65	130/130	58/72	22 ~ 80	中药+西药	西药	20d	未提及	未提及
徐艳等 ^[15]	随机对照	中国	44/44	88/88	-	45 ~ 56	中药+西药	西药	30d	未提及	未提及
周鹏鹏等 ^[16]	随机对照	中国	20/20	20/20	13/27	19 ~ 56	中药+西药	西药	4wk	未提及	未提及

表2 纳入研究的方法质量学评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	统计方法	组间平衡	知情同意	盲法	退出/失访	基线	结论合理性	ITT	质量等级	疗效评价
陶娜等 ^[7]	随机数字表	未提及	正确	是	有	单盲	无	一致	合理	无	B	一致
Wu 等 ^[8]	未提及	未提及	正确	是	有	未提及	无	一致	合理	无	B	一致
宋艳 ^[9]	随机数字表	未提及	正确	是	未提及	无	未提及	一致	合理	无	B	一致
贾海波等 ^[10]	随机数字表	未提及	正确	是	未提及	无	未提及	一致	合理	无	B	一致
曾树森等 ^[11]	随机数字表	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	一致	合理	无	B	一致
杨孝埔等 ^[12]	未提及	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	一致	合理	无	B	一致
鲍领芝等 ^[13]	未提及	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	一致	合理	无	B	一致
李建良等 ^[14]	未提及	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	一致	合理	无	B	一致
徐艳等 ^[15]	随机数字表	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	一致	合理	无	B	一致
周鹏鹏等 ^[16]	随机信封法	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	一致	合理	无	B	一致

束后进行了 BUT 的测定,各研究行异质性检验,差异有统计学意义 ($P < 0.00001$), $I^2 = 95%$, 对各研究行敏感性分析,未找出明显的异质性来源,故选用随机效应模型合并效应值,结果显示差异有统计学意义 [$MD = 2.78$, $95% CI (2.19, 3.36)$, $P < 0.00001$], 说明中医药较西药治疗干眼具有较好延长 BUT 的疗效, Meta 分析结果见图 2。

2.4.2 疗程结束后的 SIt 测定情况 9 个研究在疗程结束后进行了泪液流量的测定,各研究行异质性检验,差异有统计学意义 ($P < 0.00001$), $I^2 = 99%$, 对各研究行敏感性分析,未找出明显的异质性来源,选用随机效应模型合并效应值,结果显示差异有统计学意义 [$MD = 3.24$, $95% CI (1.70, 4.79)$, $P < 0.0001$], 说明中医药较西药治疗干眼具有较好增加泪液流量的疗效, Meta 分析结果见图 3。

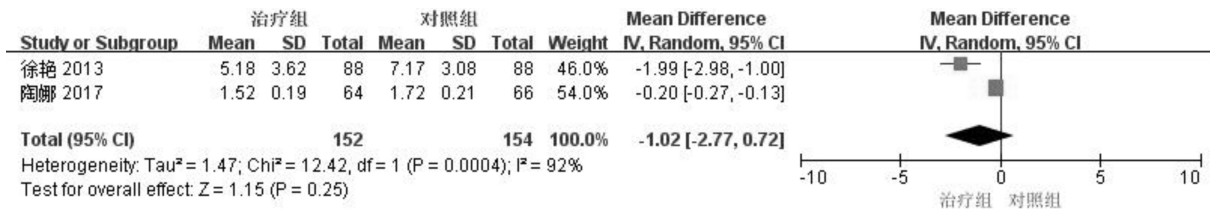


图4 疗程结束后FL的Meta分析。

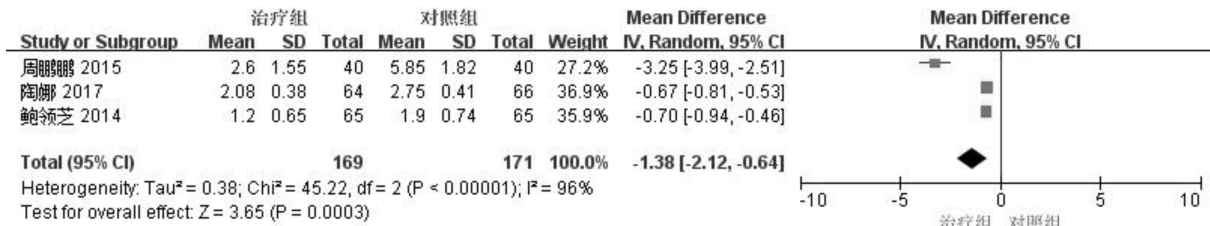


图5 疗程结束后干眼症状的Meta分析。

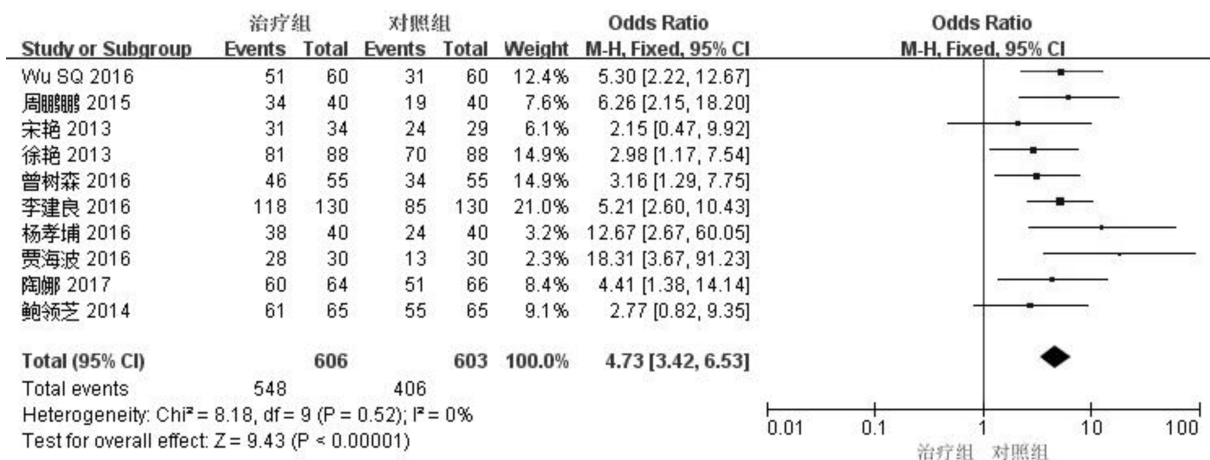


图6 疗程结束后总体疗效的Meta分析(森林图)。

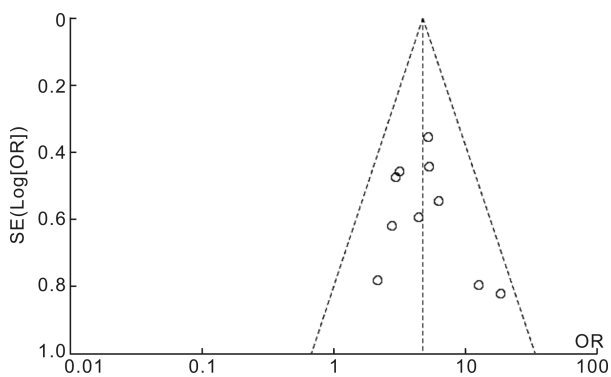


图7 疗程结束后总体疗效的Meta分析(漏斗图)。

2.4.3 疗程结束后的FL情况 2个研究在疗程结束后进行了FL的测定,各研究行异质性检验,差异有统计学意义 ($P < 0.0004$), $I^2 = 92%$,对各研究行敏感性分析,未找出明显的异质性来源,选用随机效应模型合并效应值,结果显示差异无统计学意义 [$MD = -1.02, 95\% CI (-2.77, 0.72), P = 0.25$],不能说明中医药对角膜修复疗效优于西药,Meta分析结果见图4。

2.4.4 疗程结束后干眼症状的评分 3个研究在疗程结束后进行了干眼症状的测定,各研究行异质性检验,差异有统计学意义 ($P < 0.00001$), $I^2 = 96%$,对各研究行敏感性

分析,未找出明显的异质性来源,选用随机效应模型合并效应值,结果显示差异有统计学意义 [$MD = -1.38, 95\% CI (-2.12, -0.64), P = 0.0003$],说明中医药较西药对干眼的症状改善有较好的疗效,Meta分析结果见图5。

2.4.5 总体疗效比较 疗程结束后行总体疗效比较,各研究行异质性检验,差异无统计学意义 ($P = 0.52$), $I^2 = 0%$ 。选用固定效应模型分析,两组差异有统计学意义 [$OR = 4.73, 95\% CI (3.42, 6.53), P < 0.001$],即中医药治疗干眼总体疗效较西药好,Meta分析结果见图6~7。

3 讨论

本次研究系统评价并比较分析了近5a来中医药与西药治疗干眼随机对照研究的临床疗效。各疗程结束后,结果显示:中医药治疗能显著延长患者 BUT 和增加泪液流量,能改善患者的眼睛异物感、烧灼感和视物模糊等干眼症状,中医药在治疗干眼总体疗效上比西药更有优势,但在角膜修复方面,中医药与西药尚未有明显差别。

本次研究的局限性:所纳入的文献质量等级均为 B 级,质量不高,所纳入的 10 篇文献中仅有 1 篇英文文献,实施地均在中国,未发现其他国家及其他实施地的研究。纳入文献质量上的不足体现在:只有 6 个研究^[7,9-11,15-16]说明了随机序列产生的具体方法;所有研究均未提到分配隐藏;仅有 1 个研究^[7]提及盲法实施;多数研究未提及退出

与失访;所有研究均未提及 ITT;在患者知情同意方面,多数研究也未作说明;所有研究均未进行样本量估计,仅有一个研究^[14]治疗组与对照组样本量大于 100 例,其余研究样本量均不足 100 例;多数研究只报道了疗程结束后的 BUT、泪液流量和整体疗效的短期结果,未对它们的长期结果进行随访报道,无法得知其远期治疗效果。基于以上不足,不能排除其发生各类偏倚的可能性,这些均会对本次研究的结果产生一定的影响。

本次研究发现的问题:目前对中医药治疗干眼的研究间的异质性较高,对干眼的研究在试验方法、盲法的使用、长期的随访、样本量选择上均存在较大的差异,将干眼的治疗周期、研究方法、统计学与循证医学的理论运用、随访时间等进行规范化和标准化是现今研究干眼中急需解决的问题,只有在统一的标准下,各个研究严格按照标准进行,才能使干眼研究的 Meta 分析质量得到本质提升,同时也更具临床指导意义。

干眼病因复杂,目前尚无特效治疗方法,中医药在治疗干眼方面疗效相对较好。但限于研究中医药治疗干眼的文献报道普遍质量不高,仍然需要多中心、大样本、高质量的随机对照试验进一步证明中医药治疗干眼的有效性,尤其在干眼角膜修复方面,尚不能证实中医药比西药有优势。目前中西医对干眼的认识比较简单化,对干眼的诊疗精细化不足^[17],希望通过对近年来中医药治疗干眼的 Meta 分析,能够发现在中医药治疗干眼研究过程中的不足之处,使更多的学者对中医药治疗干眼进行更为深入细致的研究,为临床干眼的诊疗提供帮助。

参考文献

- 1 彭清华. 中医眼科学. 北京:中国中医药出版社 2012:129-131
- 2 The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye

- workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92
- 3 马芬愈,柴金鱼,王文峰. 滋阴补肾法治疗肝肾阴虚型干眼的疗效观察. *中国中医眼科杂志* 2015;25(1):32-34
 - 4 Basak SK, Pal PP, Basak S, *et al.* Prevalence of dry eye diseases in hospital-based population in West Bengal, Eastern India. *J Indian Med Assoc* 2012;110(11):789-794
 - 5 Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, *et al.* Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318-326
 - 6 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年). *中华眼科杂志* 2013;49(1):73-75
 - 7 陶娜,李亚兰,项奕. 杞菊地黄丸对白内障术后干眼症患者疗效, BUT, S I t 及 FL 的影响. *中国实验方剂学杂志* 2017;9(23):1-4
 - 8 Wu SQ, Dai Q, Xu JL, *et al.* Combined effect of traditional Chinese and Western medicine on inflammatory factors in patients with diabetes-induced xerophthalmia. *Genet Mol Res* 2016;15(4):150-158
 - 9 宋艳. 疏肝健脾方治疗睑板腺导管阻塞性干眼症的临床观察. *光明中医* 2013;28(11):2285-2286
 - 10 贾海波,郎静芳,张振锋,等. 养阴益气汤治疗中老年干眼症的临床研究. *现代中西医结合杂志* 2016;25(27):3004-3006
 - 11 曾树森,王斌. 右旋糖酐 70 滴眼液联合中医辨证治疗白内障术后干眼症的疗效观察. *广西医学* 2016;38(4):577-578
 - 12 杨孝埔,张风梅. 增视 II 号水丸治疗白内障术后干眼 40 例. *中医研究* 2016;29(3):26-28
 - 13 鲍领芝,吕伟,袁晓玲,等. 中西医结合治疗干眼症 65 例临床观察. *江苏中医药* 2014;4(46):46-47
 - 14 李建良,王蓉,杜红彦,等. 中西医结合治疗睑板腺功能障碍性干眼 65 例观察. *实用中医药杂志* 2016;32(1):35-37
 - 15 徐艳,邢勤. 中西医结合治疗围绝经期干眼症的临床研究. *中医药通报* 2013;12(4):39-40
 - 16 周鹏鹏,黄学东. 中药外熏内服联合人工泪液治疗蒸发过强型干眼症 20 例临床观察. *江苏中医药* 2015;47(12):45-47
 - 17 刘祖国. 干眼的临床诊断与治疗亟待规范化和精细化. *中华眼科杂志* 2017;53(4):641-644