

非甾体抗炎药的不同给药时机对超声乳化吸除术后 CME 影响的 Meta 分析

王丽君¹, 张怡¹, 肖潇², 赵琳¹, 王建明¹

基金项目:陕西省科技攻关项目(No. 2012K19-05-05)

作者单位:¹(710004)中国陕西省西安市,西安交通大学第二附属医院眼科;²(710004)中国陕西省西安市中心医院眼科

作者简介:王丽君,在读硕士研究生,研究方向:白内障手术治疗及术后并发症的研究。

通讯作者:王建明,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼、白内障。xajdwjm@163.com

收稿日期:2017-05-27 修回日期:2017-09-19

Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs administered at different time points on the incidence of cystoid macular edema following phacoemulsification: a Meta-analysis

Li-Jun Wang¹, Yi Zhang¹, Xiao Xiao², Lin Zhao¹, Jian-Ming Wang¹

Foundation item: Province Science and Technology Project (No. 2012K19-05-05)

¹Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University; ²Department of Ophthalmology, the Central Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Ming Wang. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. xajdwjm@163.com

Received:2017-05-27 Accepted:2017-09-19

Abstract

• AIM: To systematically evaluate the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) administered at different time points on the incidence of cystoid macular edema (CME) following phacoemulsification.

• METHODS: The Cochrane Library, PubMed, BMC, National Knowledge Infrastructure (CNKI), and VIP databases were searched to identify the clinical randomized controlled trials of comparing effects of NSAIDs administered at different time points on the incidence of CME and the central foveal thickness following phacoemulsification. The experiment group received topical NSAIDs preoperatively and postoperatively, while the control group received topical NSAIDs postoperatively. The RevMan software 5.2 and Stata software 12.0 were used in the Meta-analysis.

• RESULTS: Six studies were included in this Meta-

analysis. No statistically differences were observed in the incidence of CME after 1wk postoperatively ($OR = 1.58$, 95% CI : 0.48-5.18, $P > 0.05$), in the incidence of CME after 1mo postoperatively ($OR = 0.78$, 95% CI : 0.30-2.00, $P > 0.05$), in the central foveal thickness after 1wk postoperatively ($WMD = -7.20$, 95% CI : -15.17 to 0.77, $P > 0.05$), and in the central foveal thickness after 1mo postoperatively ($WMD = -3.98$, 95% CI : -14.05 to 6.08, $P > 0.05$). However, statistically significant differences were found in the incidence of CME after 3mo postoperatively ($OR = 0.22$, 95% CI : 0.11-0.43, $P < 0.01$) and in the central foveal thickness after 3mo postoperatively ($WMD = -18.25$, 95% CI : -33.80 to -2.70, $P < 0.05$).

• CONCLUSION: A combination of NSAIDs administered preoperatively and postoperatively can reduce the incidence of the CME and the thickness of the macular centrall. Thereby, the effects of administrating NSAIDs both preoperatively and postoperatively have more advantages than that of administrating NSAIDs postoperatively alone.

• KEYWORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs; cataract; phacoemulsification; cystoid macular edema; central foveal thickness; Meta analysis

Citation: Wang LJ, Zhang Y, Xiao X, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs administered at different time points on the incidence of cystoid macular edema following phacoemulsification: a Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(11):2040-2044

摘要

目的:系统评价白内障超声乳化吸除术前加用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)对术后黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)的影响。

方法:计算机检索Cochrane Library、PubMed、BMC、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊数据库(VIP)。收集NSAIDs的不同给药时机(试验组予以NSAIDs术前及术后局部点眼治疗,对照组予以NSAIDs术后治疗)对白内障超声乳化吸除术后CME及黄斑中心凹厚度影响的临床随机对照试验文献。采用RevMan 5.2软件及Stata12.0软件进行Meta分析。

结果:共纳入6项研究。术前是否加用NSAIDs对白内障超声乳化吸除术后CME的发生在术后1wk差异无统计学意义($OR = 1.58$, 95% CI : 0.48 ~ 5.18, $P > 0.05$)、术后1mo差异无统计学意义($OR = 0.78$, 95% CI : 0.30 ~ 2.00, $P > 0.05$)、术后3mo差异有统计学意义($OR = 0.22$, 95%

CI:0.11~0.43, $P<0.01$); 黄斑中心凹厚度在术后 1wk 差异无统计学意义 ($WMD = -7.20, 95\% CI: -15.17 \sim 0.77, P>0.05$)、术后 1mo 差异无统计学意义 ($WMD = -3.98, 95\% CI: -14.05 \sim 6.08, P>0.05$)、术后 3mo 差异有统计学意义 ($WMD = -18.25, 95\% CI: -33.80 \sim -2.70, P<0.05$)。

结论: 术前及术后联合应用 NSAIDs 治疗可以显著降低白内障超声乳化吸除术后 CME 的发生, 降低术后黄斑中心凹的厚度, 提示 NSAIDs 的术前术后联合应用较单独术后应用更具有优越性。

关键词: 非甾体抗炎药; 白内障; 超声乳化术; 黄斑囊样水肿; 黄斑中心凹厚度; Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.12

引用: 王丽君, 张怡, 肖潇, 等. 非甾体抗炎药的不同给药时机对超声乳化吸除术后 CME 影响的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2017;17(11):2040-2044

0 引言

白内障作为一种常见病、多发病, 是重要的致盲原因, 手术治疗白内障疗效确切。超声乳化吸除术 (phacoemulsification, Phaco) 是治疗白内障的重要手术方式, 黄斑囊样水肿 (cystoid macular edema, CME) 是其术后常见并发症, 也是术后患者视力下降的重要原因^[1-2]。CME 多发生在术后 3mo 内, 发病率约为 9.1%, 术后 4~6wk 为其发病高峰期^[2-5], 部分患者病程具有自限性。CME 的发生严重影响患者术后视力, 患者视力的下降与 CME 引起的黄斑部视网膜的增厚有关, 黄斑中心凹的厚度与最佳矫正视力存在相关性^[6]。白内障术后 CME 可应用 NSAIDs、糖皮质激素、抗-VEGF 等药物进行预防及治疗, 给药方式包括口服、局部点眼、Tenon 注射、球后注射、玻璃体腔注射等^[7]。NSAIDs 局部点眼治疗对预防白内障术后 CME 疗效确切^[8-10], 还可以控制术后炎症反应^[11]、减轻术后疼痛等^[11], 全身副作用轻。此方面研究文献 (包括系统评价文献) 主要探讨了 NSAIDs 是否联合应用糖皮质激素的疗效^[9-10]。术前应用 NSAIDs 对预防术后 CME 的发生有无影响? 有学者认为术前应用 NSAIDs 局部治疗可以减少白内障超声乳化吸除术后 CME 的发生^[12-13]、减轻黄斑中心凹的厚度^[14], 也有研究表明术前应用非甾体抗炎药无明显降低白内障超声乳化吸除术后黄斑中心凹的厚度^[15]。上述这些研究结论的不一致给临床工作者合理、恰当地应用 NSAIDs 带来困扰。本研究采用 Meta 分析, 对现有文献进行系统、客观全面的综合评价, 系统评价 NSAIDs 的不同用药时机 (术前是否加用 NSAIDs) 对白内障超声乳化吸除术后 CME 发生及黄斑中心凹厚度的影响, 以指导 NSAIDs 在白内障围手术期的合理应用。

1 对象和方法

1.1 对象 收集数据库建库至 2017-02 国内外发表的非甾体抗炎药的不同给药时机对白内障超声乳化吸除术后 CME 及黄斑中心凹厚度的影响的相关文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、BMC, 检索词包括: “Cataract”、“Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug”、“NSAID”。检索中国期刊全文数据库

(CNKI) 及维普中文期刊数据库 (VIP), 检索词包括: “白内障”、“非甾体抗炎药”。检索时间为数据库建立至 2017-02, 语言、发表状态及方法学均不限。

1.2.2 文献筛选纳入排除标准 纳入标准: (1) 公开发表的临床随机对照试验; (2) 研究对象为确诊白内障患者; (3) 白内障超声乳化吸除术前是否应用非甾体抗炎药的对比研究; (4) 试验组予以 NSAIDs 术前及术后局部点眼治疗, 对照组予以 NSAIDs 术后治疗, 所有纳入研究对象均予以抗生素及糖皮质激素局部点眼治疗; (5) 结局指标, 黄斑中心凹厚度, 术后 CME 的发生率。排除标准: (1) 患有严重全身疾病; (2) 有眼部疾病史如青光眼、角膜瘢痕、晶状体脱位、年龄相关性黄斑变性、术前确诊 CME、眼部手术史等; (3) 重复发表的文献、会议摘要、信件、综述文献; (4) 临床以外的其他试验研究及非人体试验。

1.2.3 文献评价标准 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具评价纳入研究的质量。风险偏倚评估工作由两名评价者依据 Cochrane 风险偏倚评估工具的评价标准从随机化、分配隐藏、实施偏倚、测量偏倚、不完整数据偏倚、报告偏倚、其他七方面进行评价, 存在分歧时, 讨论研究解决, 或求助于第三方解决。

统计学分析: 采用 RevMan 5.2 软件及 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用比值比 (OR) 作为效应指标, 并计算 95% 置信区间 (95% CI), 连续性变量采用加权均数差 (WMD) 作为效应指标, 并计算 95% 置信区间 (95% CI)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对纳入文献行异质性检验, 纳入的各项研究无异质性 (即 $P \geq 0.10$, 异质性检验 $I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 反之则采用随机效应模型, 并对可能引起异质性的因素进行亚组分析或敏感性分析。采用 Egger's Test 和 Begg's Test 检验纳入分析文献的发表偏倚是否具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究特征描述 初筛文献 193 篇 (中文 75 篇, 英文 118 篇), 依据纳入排除标准最终纳入 6 篇临床随机对照研究^[12-17], 共 472 眼, 试验组共 236 眼, 对照组共 236 眼。文献筛选过程见图 1。纳入文献的基本情况描述见表 1。

2.2 文献质量评价结果 纳入研究的 Cochrane 风险偏倚评估结果见表 2。随机化及分配隐藏评估均为不确定风险, 本研究分析所涉及评价指标均为客观指标, 测量结果不受盲法影响, 故实施偏倚、测量偏倚均为低风险。余评价指标无高风险。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术后 CME 发病率 共纳入 4 篇研究文献^[12-14, 17]。异质性检验 $I^2 = 0\%$, $P \geq 0.10$, 各研究统计学同质, 故采用固定效应模型。术后 1wk CME 发生率差异无统计学意义 ($OR = 1.58, 95\% CI: 0.48 \sim 5.18, P>0.05$); 术后 1mo CME 发生率差异无统计学意义 ($OR = 0.78, 95\% CI: 0.30 \sim 2.00, P>0.05$); 术后 3mo CME 发生率差异有统计学意义 ($OR = 0.22, 95\% CI: 0.11 \sim 0.43, P<0.01$), 见图 2。

2.3.2 术后黄斑中心凹厚度 共纳入 3 篇研究文献^[14-16]。术后 1mo 黄斑中心凹厚度所纳入研究存在异质性 ($I^2 = 77\%$, $P<0.10$), 故采用随机效应模型。术前黄

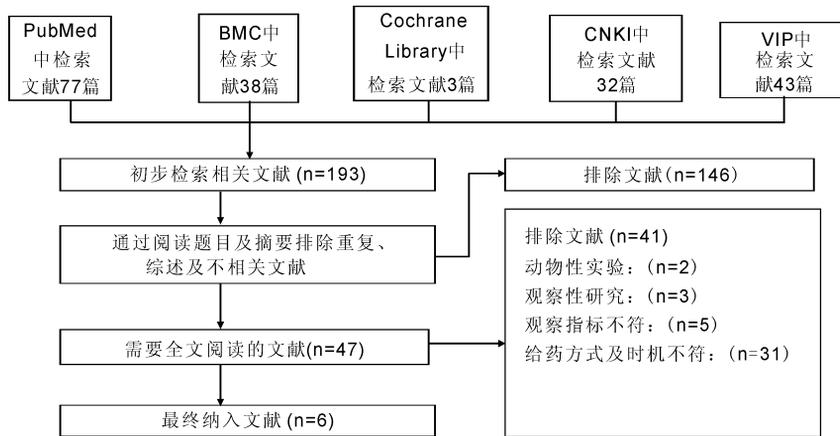


图1 文献筛选流程图。

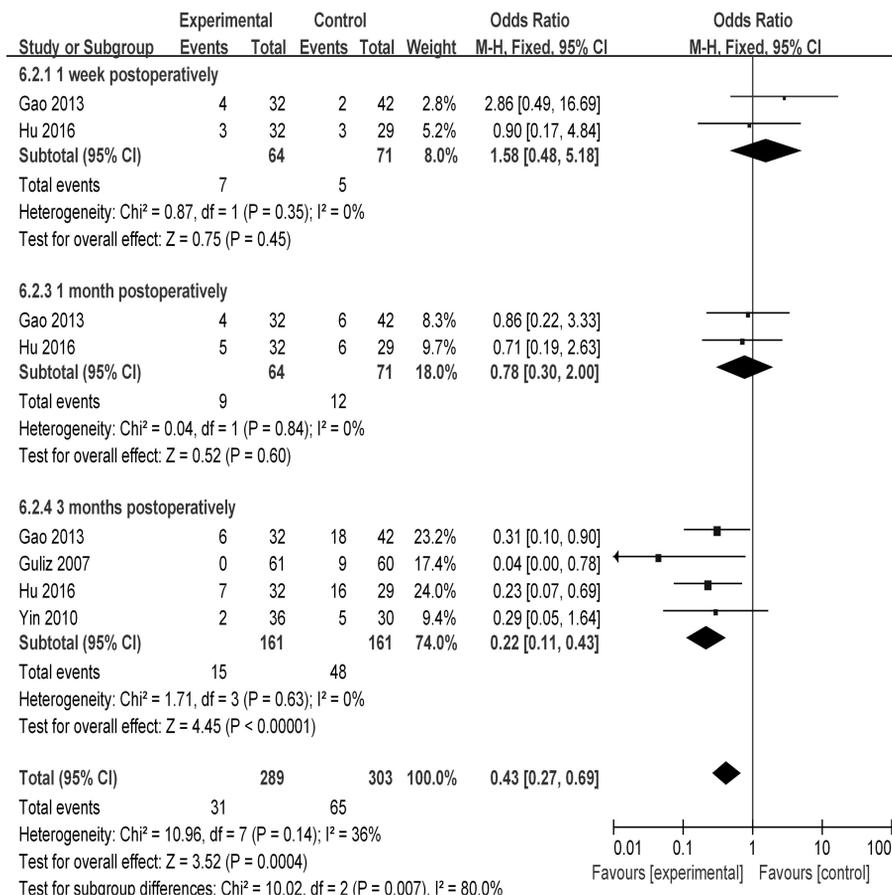


图2 术后CME发生率的森林图。

表1 纳入文献的基本情况

作者	年份	国家	研究设计	例数(试验组/对照组)	性别(试验组/对照组;男/女)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)(试验组/对照组)	随访时间(d)	失访(试验组/对照组)
高洁等 ^[16]	2010	中国	随机对照	45/45	23/22;26/19	68.52±10.50/ 67.58±10.26	30	0/90
高雯等 ^[12]	2013	中国	随机对照	32/42	14/18;24/18	74.56±8.60/ 76.24±4.53	90	0/74
胡梅 ^[17]	2016	中国	随机对照	32/29	16/16;15/14	52.4±12.4/ 52.4±9.8	90	0/61
Guliz等 ^[13]	2007	土耳其	随机对照	61/60	33/28;36/24	65.28±9.90/ 62.25±11.57	90	0/121
王军梅等 ^[15]	2016	中国	随机对照	30/30	未提及	62.00±7.40/ 64.93±8.70	30	未提及
尹蓉实等 ^[14]	2010	中国	随机对照	36/30	未提及	66.1±7.3	90	0/66

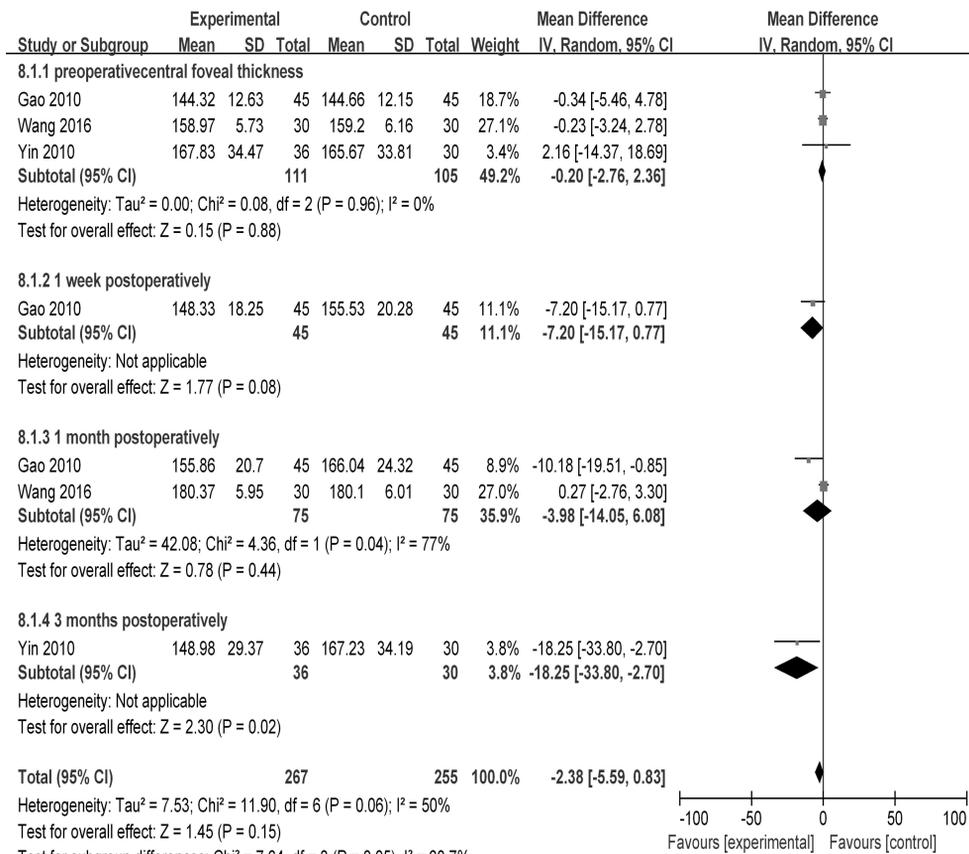


图3 黄斑厚度的森林图。

表2 纳入研究的质量评价

研究	随机化	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	不完整数据偏倚	报告偏倚	其他
高洁等 ^[16]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
高雯等 ^[12]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
胡梅 ^[17]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Guliz 等 ^[13]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
王军梅等 ^[14]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear
尹蓉实等 ^[15]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

注: Yes: 提示低风险; No: 提示高风险; Unclear: 提示不确定风险。

斑中心凹厚度差异无统计学意义 ($WMD = -0.20, 95\% CI: -2.76 \sim 2.36, P > 0.05$) ; 术后 1wk 黄斑中心凹厚度差异无统计学意义 ($WMD = -7.20, 95\% CI: -15.17 \sim 0.77, P > 0.05$) ; 术后 1mo 黄斑中心凹厚度差异无统计学意义 ($MD = -3.98, 95\% CI: -14.05 \sim 6.08, P > 0.05$) ; 术后 3mo 黄斑中心凹厚度差异有统计学意义 ($WMD = -18.25, 95\% CI: -33.80 \sim -2.70, P < 0.05$) , 见图 3。

2.4 敏感性分析 逐个剔除纳入文献后重新进行 Meta 分析, 计算各项观察指标的效应合并值, 合并 P 值均未发生明显变化; 采用固定效应模型与随机效应模型分别计算, 其效应合并值均未发生逆转。由此说明该项 Meta 分析研究的合并结果基本可靠。

2.5 发表性偏倚 术后黄斑水肿发生率 (Egger's Test : $t = 0.23, P = 0.826, 95\% CI: -2.677 \sim 3.231$; Begg's Test : $Z = 0.37, P = 0.711$) 及术后黄斑中心凹厚度 (Egger's Test : $t = 0.72, P = 0.503, 95\% CI: -8.956 \sim 15.953$; Begg's Test : $Z = 0.00, P = 1.000$) 的发表偏倚检测结果 $P > 0.05$ 且 $95\% CI$ 包含 0, 表明发表偏倚不显著, 提示发表性偏倚对本研究结果影响较小。

3 讨论

CME 是由于液体积聚于视网膜外丛状层, Henle 纤维将积液分隔成众多小液腔, 积液积聚到一定量时则形成放射状的囊样水肿^[18]。白内障术后 CME 最早由 Irvine 在 1953 年发现, 由 Gass 和 Norton 在 1966 年通过眼底血管造影证实, 因此白内障术后的 CME 也称作“ Irvine-Gass”综合征。CME 是白内障术后常见并发症, 也是白内障术后患者视力下降的重要原因^[1-4]。现有研究表明, 玻璃体牵引、血-视网膜屏障功能紊乱、炎症介质作用等参与白内障术后 CME 的发生^[19]。手术造成的局部组织机械损伤及晶状体异物反应引起前列腺素的合成、释放增加, 引起血-视网膜屏障的破坏, 导致黄斑中心凹周围毛细血管的渗漏及液体积聚, 从而形成 CME。NSAIDs 通过抑制环加氧酶 (Cyclooxygenase, COX) 的活性, 从而抑制花生四烯酸生成的 PGs, 包括前列腺素 (PGE2、PGF2、PGD2) 及前列环素 (PGI2)^[19]。NSAIDs 通过此机制抑制前房炎症反应、镇痛、抗过敏、维持术中瞳孔扩大, 也是其减低白内障术后 CME 发生的重要作用机制^[19]。研究表明, NSAIDs 可以有效降低房水中前列腺素的含量^[20]。

本研究结果提示,术前及术后局部联合应用 NSAIDs 与单独术后应用 NSAIDs 相比,可以有效降低术后 3mo 内 CME 的发生,降低术后 3mo 内黄斑中心凹的厚度。NSAIDs 抑制前列腺素的释放是其预防术后 CME 的重要机制,Schultz 等^[20]研究显示白内障超声乳化吸除术前局部应用 NSAIDs 可以有效降低术中房水中前列腺素的含量。早期应用 NSAIDs 可以更早的抑制前列腺素的释放,单独术后应用 NSAIDs 对已形成的前列腺素无明显作用,不能阻断已经合成、释放的前列腺素对术后 CME 发生的影响。Donnenfeld 等^[21]的临床双盲随机对照试验结果提示,术前局部应用 NSAIDs 可以有效地维持术中瞳孔大小,减少手术时间、术中超声能量,减轻术中及术后不适,提高术后视力。由此说明,NSAIDs 的术前及术后联合应用较术后单独应用更具有优越性。

本研究局限性为:所纳入研究未详述随机分组的具体方法、分配隐藏,有失访的研究未对失访原因详细叙述,对分析结果可信度产生了影响;纳入研究应用的具体 NSAIDs 不尽一致是异质性产生的重要来源;术后最长随访时间为 90d,对 NSAIDs 应用对术后 CME 发生的远期影响无法评估。因此,本结论有效性有待于更多高质量、大样本、多中心的随机对照研究验证。

综上所述,NSAIDs 的术前、术后联合应用可以有效预防白内障术后 CME 的发生,较单独术后应用 NSAIDs 更具有优越性。因此,白内障超声乳化吸除术术前、术后联合应用 NSAIDs 的用药方案更具有优越性。

参考文献

- 1 Wiolders LHP, Lambermont VA, Schouten JSAG, et al. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(5):968-981
- 2 Menten J, Erakgun T, Afrashi F, et al. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica* 2003; 217(6):408-412
- 3 Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(1):26-32
- 4 Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs* 2007; 67(9):1291-1308
- 5 Daien V, Papinaud L, Domerg C, et al. Incidence and characteristics of cystoid macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2016; 123(3):663-664
- 6 Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105(2):360-370

- 7 Guo S, Patel S, Baumrind B, et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2014; 60(2):123-137
- 8 Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2010; 30(2):260-266
- 9 Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology* 2014; 121(10):1915-1924
- 10 Kim SJ, Jampel H. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in non-diabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(5):968-981
- 11 Duan P, Liu Y, Li J. The comparative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of anterior chamber inflammation after cataract surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(4):639-649
- 12 高雯, 廖荣丰. 非甾体类抗炎药对白内障术后黄斑水肿的作用. *安徽医科大学学报* 2013; 48(1):38-42
- 13 Yavas GF, Öztürk F, Küsbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(5):804-807
- 14 尹蓉实, 杜凌, 王海林. 氟比洛芬对糖尿病白内障患者超声乳化术后黄斑囊样水肿预防作用的研究. *临床眼科杂志* 2010; 18(4):306-310
- 15 王军梅, 周明明, 邓爱军. 非甾体类抗炎药不同应用时间对糖尿病性白内障患者黄斑中心凹厚度的影响. *潍坊医学院学报* 2016; 2:129-131
- 16 高洁, 赵江月, 马立威, 等. 非甾体类抗炎药在不同给药时机对白内障术后黄斑中心凹厚度的影响. *国际眼科杂志* 2010; 10(10):1909-1912
- 17 胡梅. 白内障术后应用非甾体类滴眼液对黄斑水肿的预防作用探讨. *齐齐哈尔医学院学报* 2016; 37(29):3635-3637
- 18 赵堪兴, 杨培增. *眼科学*. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社 2013; 222
- 19 高洁, 赵江月, 马立威, 等. 非甾体类抗炎药在白内障手术中应用的研究进展. *国际眼科杂志* 2010; 10(11):2133-2136
- 20 Schultz T, Stephanie CJ, Szuler M, et al. NSAID pretreatment inhibits prostaglandin release in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Refract Surg* 2015; 31(12):791-794
- 21 Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR, et al. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: pharmacokinetic-response curve. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(9):1474-1482