

# 普罗布考及阿托伐他汀治疗糖尿病性黄斑水肿疗效差异性的系统评价

桂玉敏, 赵 鸣

作者单位: (430000) 中国湖北省武汉市普仁医院眼科  
作者简介: 桂玉敏, 毕业于武汉科技大学临床医学院, 学士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 赵鸣, 毕业于湖北三峡大学医学院, 主任医师, 研究方向: 白内障、眼底病、眼外伤。331670760@qq.com

收稿日期: 2014-06-27 修回日期: 2014-10-13

## Efficacy differences of Probucol and Atorvastatin in treatment of diabetic macular edema: system evaluation

Yu-Min Gui, Ming Zhao

Department of Ophthalmology, Puren Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Ming Zhao. Department of Ophthalmology, Puren Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 331670760@qq.com

Received: 2014-06-27 Accepted: 2014-10-13

### Abstract

• **AIM:** To assess the efficacy differences of probucol and atorvastatin for the treatment of diabetic macular edema.

• **METHODS:** By searching the RCT, Pubmed, BMA, EMbase, ASP, The Cochrane Library, EMCC, CBM, CNKI, CECDB, CQVIP, VIP database from January 1999 to January 2014, strict appraisal and data extraction on the quality of the included studies, using Stata/SE version 12.0 software was used for statistical analysis.

• **RESULTS:** Eight RCTS, a total of 309 patients, were included, in which 152 cases using probucol, 157 cases using atorvastatin. The results showed that compared with atorvastatin group, the number of macular edema patients using probucol with DME was significantly increased [OR = 1.75, 95% CI = (1.02, 3.01)], after 90d, urinary 8-hydroxy deoxyguanosine significantly decreased [SMD = -0.52, 95% CI = (-0.92, -0.12)]; but system evaluation also showed that: the differences of the two medicines on macular hard exudates were not statistically significant [OR = 0.80, 95% CI = (0.41, 1.57)], after treatment for 30d, the content of urinary 8-hydroxy deoxyguanosine between two groups had no significant difference [SMD = -0.17, 95% CI = (-1.02, 0.68)].

• **CONCLUSION:** The probucol can effectively restrain the production of lipid peroxidation, inhibit the foam cells deposition in the retina, thereby improving the symptoms. Compared with atorvastatin, the treatment of DME using probucol has better clinically effect.

• **KEYWORDS:** probucol; atorvastatin; diabetic retinopathy; diabetic macular edema

**Citation:** Gui YM, Zhao M. Efficacy differences of Probucol and Atorvastatin in treatment of diabetic macular edema: system evaluation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):2047-2053

### 摘要

**目的:** 评价普罗布考(Probucol)及阿托伐他汀(Atorvastatin)治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的疗效差异性。

**方法:** 通过检索 1999-01/2014-01 美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、英国医学会电子全文期刊数据库(BMA)、荷兰医学文摘数据库(EMbase)、学术期刊集成全文数据库(ASP)、考克兰图书馆(The Cochrane Library)、西文生物医学期刊文献数据库(EMCC)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(CECDB)、维普中文科技期刊全文数据库(CQVIP)、中文科技期刊数据库(VIP)等数据库内相关的随机对照试验(RCT),对纳入文献的质量进行严格评价和资料提取,使用 Stata/SE version 12.0 软件对纳入研究进行系统评价。

**结果:** 最终纳入 8 个 RCT, 共 309 例患者, 其中 152 例使用普罗布考、157 例使用阿托伐他汀。系统评价结果显示: 相比使用阿托伐他汀, 使用普罗布考治疗的 DME 患者, 黄斑区(Macula)水肿消退的人数显著增加 [OR = 1.75, 95% CI (1.02, 3.01)], 经治疗 90d 后尿 8-羟基脱氧鸟苷(urinary 8-hydroxy deoxyguanosine)含量显著降低 [SMD = -0.52, 95% CI (-0.92, -0.12)]; 但系统评价同时提示: 两药对于黄斑区硬性渗出的发生率未见显著差异性 [OR = 0.80, 95% CI = (0.41, 1.57)], 经治疗 30d 后尿 8-羟基脱氧鸟苷含量未见显著差异性 [SMD = -0.17, 95% CI (-1.02, 0.68)]。

**结论:** 使用普罗布考能有效抗脂质过氧化(Lipid peroxidation)、抑制泡沫细胞(Foam cells)在视网膜(Retinal)内沉积, 从而改善症状。相比阿托伐他汀, 使用普罗布考治疗 DME 具有更好的临床疗效。

**关键词:** 普罗布考; 阿托伐他汀; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病性黄斑水肿

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.37

**引用:** 桂玉敏, 赵鸣. 普罗布考及阿托伐他汀治疗糖尿病性黄斑水肿疗效差异性的系统评价. 国际眼科杂志 2014;14(11):2047-2053

### 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是

表1 本次系统评价的文献检索步骤(PubMed)

检索贯序	检索表达式
#1	explode "Diabetic macular edema"/all Title&Abstract
#2	explode "DME"/all Title&Abstract
#3	#1 and #2
#4	explode "Probuco1"/all Title&Abstract
#5	explode "Atorvastatin"/all Title&Abstract
#6	explode "randomized quasi-randomized controlled trials"/all Title&Abstract
#7	#4 and #5 and #6
#8	#3 and #7

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)导致视力减退的主要原因,由血糖代谢异常诱发黄斑中心视网膜微血管收缩渗漏,导致细胞外液积聚、渗出并引起视网膜增厚<sup>[1]</sup>,从而引起视力受损。DME的发病率随糖尿病(Diabetes, DB)的病程延长而增加,罹患糖尿病20a后,DME发病率显著增加,最高可达30%。另据Bresnik<sup>[2]</sup>统计,美国每年新增的DR患者中,约有7万例并发不同程度的黄斑水肿。轻度非增殖期DR患者约3%伴有黄斑水肿,中度DR患者约38%伴有黄斑水肿,而增殖期DR患者则有71%合并黄斑水肿<sup>[3]</sup>。

对于严重非增殖期及已进展至增殖期的DR患者,当前主要采用视网膜激光光凝、玻璃体切割等治疗方案。虽然疗效尚可,但治疗覆盖率及结局指标并不尽如人意,部分患者的视力在接受治疗后继续下降或仅维持治疗前的水平。鉴于黄斑部敏锐的视觉功能对日常生活极为重要,DME对视力的威胁日益加大使得寻求针对性疗法具有重要意义。DME的发病率除了与DB病程、DR病变程度相关之外,还取决于DR患者的血脂代谢情况。Klein等<sup>[4]</sup>研究发现DR患者黄斑区硬性渗出增多与其血清胆固醇含量增加呈正相关,该研究结果提示调节血脂药对于DME可能具有保护作用。当前临床常使用他汀类或普罗布考(Probuco1)治疗DME,但对其具体疗效优劣性尚缺乏足够的循证医学依据。

他汀类通过抑制HMG-CoA还原酶在肝脏中的合成而降低胆固醇及脂蛋白水平,是当前使用最广泛的调脂类药物,尤以阿托伐他汀(Atorvastatin)最为常见。作为一类经典降脂药物,普罗布考降低胆固醇合成并促进胆固醇分解的作用早已得到公认,且近年来动物实验表明该药除了降脂作用外,尚具有强大的抗氧化应激、抗血管成增生后再狭窄的作用<sup>[5,6]</sup>。考虑到普罗布考治疗靶点对于DR发病机制的针对性<sup>[7]</sup>,本研究拟参照Cochrane体系,汇总相关文献对普罗布考与阿托伐他汀治疗DME的具体疗效进行系统评价,以期为本病的治疗提供临床决策依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

1.1.1 检索策略 作为对当前主题已有研究进行的综合性分析,系统评价的文献检索工作应秉承全面、系统的原则以提高检索覆盖率<sup>[8]</sup>。通过万维网检索数据库文献,如发现资料残缺则辅以手工检索、文本追溯等方式补齐,必要时联系原文作者请求全文传递。本系统评价由两名研究员共同完成文献的检索、评估、筛选及资料提取工作,并交叉核对,如出现分歧且难以达成一致,则交由第三方商讨裁决<sup>[9]</sup>。

1.1.2 检索范围 本系统评价检索以下数据库:(1)外文数据库:美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、英国医学会电子全文期刊数据库(BMA)、荷兰医学文摘数据库(EMbase)、学术期刊集成全文数据库(ASP)、考克兰图书馆(The Cochrane Library)、西文生物医学期刊文献数据库(EMCC);(2)中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(CECDB)、维普中文科技期刊全文数据库(CQVIP)、中文科技期刊数据库(VIP)。检索时间回溯过往15a,即1999-01/2014-01。

1.1.3 检索步骤 本系统评价的检索关键词:(1)英文为“Probuco1”、“Atorvastatin”、“Diabetic macular edema”、“DME”;(2)中文为“普罗布考”、“阿托伐他汀”、“糖尿病性黄斑水肿”。所有关键词以“And”&“和”连接,检索对象设定为“Adult”&“成人”。各数据库的检索步骤大致相同,以PubMed为例,简述如下,详见表1。

1.2 纳入标准 (1)以论著形式发表、关于治疗DME的临床研究;(2)治疗组为普罗布考、对照组为阿托伐他汀,或治疗组为阿托伐他汀、对照组为普罗布考;(3)研究对象的资料完整、样本量确切;(4)论文明确注明了发表时间和地点;(5)论文的研究类别、研究群体大致相同;(6)论文对于DME的诊断标准均符合美国早期治疗DR研究中心(early treatment diabetic retinopathy studym, ETDRS)于2003年发布的《国际临床糖尿病性黄斑水肿病变严重程度分级标准》<sup>[10]</sup>:视网膜水肿增厚位于距黄斑中心500μm区域以内,硬性渗出位于距黄斑中心500μm区域以内并伴有邻近视网膜增厚,视网膜增厚至少有1个视盘直径范围且所有部位病变皆位于黄斑中心1DD范围内。

1.3 排除标准 (1)排除“短篇病例报道”、“综述”、“专家述评”、“临床观察”、“会议纪要”等类型的论文;(2)排除仅含有摘要而缺乏全文资料的论文;(3)排除总体样本量偏低( $n \leq 20$ )的论文;(4)排除使用安慰剂治疗为对照组的论文;(5)排除刻意藏匿原始数据,以及不能明确不同治疗方案造成结局变量不同的论文;(6)排除设置不合理对照组的论文;(7)排除重复性报道的论文;(8)排除使用非中英文语言撰写的论文。

1.4 质量评价 文献质量的高低与纳入研究的偏倚风险密切相关,即高估或低估真实效应值的风险<sup>[11]</sup>。本系统评价纳入文献的质量评价依照Cochrane Hand book for Systematic Reviews 5.0.2<sup>[12]</sup>中推荐的偏倚风险方法(Risk of bias)进行。使用review manager version 5.0软件,通过以下7项条目从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚5方面总体评价纳入研究的文献质量:(1)

表2 纳入研究的基本特征

纳入研究	发表年代(年)	样本总量(名)	性别(男:女)	年龄(岁)	糖尿病病程(a)	随访时程(d)
Bahadir <sup>[18]</sup>	2005	42	20:22	52.05±8.14	4.17±3.28	疗程1mo 未行随访
Gupta <sup>[19]</sup>	2004	38	17:21	未明确交代	6~12	30
Gardner <sup>[20]</sup>	2006	44	22:22	48.36±7.64	5.11±1.27	56
Lai <sup>[21]</sup>	2005	50	24:26	49.34±6.64	8.74±3.69	疗程1mo 未行随访
Macky <sup>[22]</sup>	2012	33	10:13	51.12±8.08	未明确交代	30
Panagiotoglou <sup>[23]</sup>	2010	29	13:16	53.16±5.45	5.12±3.26	90
Querques <sup>[24]</sup>	2009	41	27:14	51.35±7.21	7.75±4.35	90
陈忠平 <sup>[25]</sup>	2013	32	16:16	59.60±6.30	6.30±1.90	90

是否交代随机分配序列的产生(random sequence generation);(2)是否隐蔽分组(allocation concealment);(3)是否对患者及医生施行盲法(blinding of participants and personel);(4)是否对结果评价施行盲法(blinding of outcome assessment);(5)是否数据完整(incomplete outcome data);(6)是否选择性报告结果(selective reporting);(7)是否不存在其他偏倚(without other bias)。参考 CONSORT 声明<sup>[13]</sup>,风险偏倚的评价结果以“Yes”表示低度偏倚、“No”表示高度偏倚、“Unclear”表示偏倚情况不确定。根据 Jadad 质量计分法<sup>[14]</sup>,对低度偏倚的文献记1分,对高度偏倚或偏倚不确定的文献记0分,累计总分0~2分的文献评为C级,3~4分的文献评为B级,超过5分的文献评为A级。

**1.5 资料提取** 经上述步骤即得到本次系统评价所需的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),应用 Excel 2010 设计专用表格以提取 RCT 资料进行下一步统计分析,使用双录入法以尽可能规避提取过程中的人为操作失误<sup>[15]</sup>。提取资料应包括:(1)文献标题、第一作者、发表年份;(2)样本量及基线情况;(3)实验组、对照组的药物剂量及用法;(4)随访情况及失访处理;(5)结局变量及相关指标;(6)各种连续性资料的均数、标准差及二分类资料的百分比。

**1.6 统计学方法** 本次系统评价依照 Cochrane Hand book for Systematic Reviews 5.0.2<sup>[12]</sup>使用 Stata/SE version 12.0 软件进行统计学处理,以  $\alpha=0.05$  为检验水平、 $P<0.05$  为具有统计学意义。计量资料采用标准均数差(standardized mean difference, SMD)、95%可信区间(95% CI)表示效应量结果;计数资料采用比值比(odds ratio, OR)、相对危险度(relative risk, RR)、95% CI 表示效应量结果。具体的统计分析流程符合 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic reviews and Meta-Analysis)通用标准<sup>[16]</sup>。首先直观评判纳入研究的异质性,以合并效应量(b)与其标准误[SE(b)]为纵轴、以标准误倒数[1/SE(b)]为横轴,制作 Galbraith 图。回归线穿过原点代表着固定效应模型的合并效应量,再于上下相邻的基本单位处向系统评价中固定效应模型的 b 斜率相等的 95% CI 处分别做平行线,若所有点均分布于图中两条平行线内部,则说明各研究无异质性。再使用 Cochran's Q 检验以具体计算纳入研究之间的异质性,该检验统计量服从自由度(df)=研究数目(k)-1 为中心的卡方( $\chi^2$ )分布,但研究数目相对较少时检验效能偏低,研究数目过多时检验效能过度。为消除研究数目对检验效能的影响,对 Q 检验进行进一步转换,依照公式  $I^2 = [(Q-df)/Q] \times 100\%$  计算  $I^2$  及相应的 P 值<sup>[17]</sup>。若各研究

间不存在显著异质性( $P>0.10$ ,  $I^2<50\%$ ),采用 Mantel-Haenszel 固定效应模型进行系统评价;若各研究间异质性显著( $P\leq 0.10$ ,  $I^2\geq 50\%$ ),则采用 Dersimonian-Laird 随机效应模型,行亚组分析、去除异质性后进行系统评价,并尽可能探寻异质性来源。如果无法判断异质性或无法进行亚组分析,则放弃本次系统评价。根据整合后的系统评价结果绘制森林图,以显示研究结论。

最后采用绘制漏斗图、Begg&Egger 法、计算失安全系数等三重方法,逐层递增以识别研究结论的发表偏倚(N):(1)以单项研究的效应量为横坐标、以样本量为纵坐标绘制漏斗图,通过漏斗图验证发表偏倚;(2)如纳入 RCT 数量较多则采用 Begg 法、以直线相关检验图进一步评价漏斗图的发表偏倚性,如纳入 RCT 数量相对较少则采用 Egger 法、以线性回归检验图进一步评价漏斗图的发表偏倚性,若偏倚度对应的 P 值 $<0.05$  或 95% CI 不涵盖 0,则提示存在发表偏倚;(3)计算失安全系数以精确测定发表偏倚的大小,通过将研究结论的随机效应模型及固定效应模型互换,依照其结果是否逆转以计算结果的稳定性。使安全系数的计算公式为  $N_{f_{0.052}}-k$ ,其中 k 表示需合并的研究数目,Z 表示合并效应统计检验值,研究计数资料时  $Z = \sqrt{\chi^2}$ ,研究计量资料时  $Z = t$ 。

## 2 结果

**2.1 纳入研究的检索流程及基本特征** 依据前文制定的检索策略,初步检索得到 133 篇相关临床研究,其中英文文献 93 篇、中文文献 40 篇。按照前文所述的纳入、排除标准,剔除非临床论著、质量低劣、描述性研究、非随机对照或欠缺明确对照组的文献共 125 篇,最终纳入 8 篇文献进入本次系统评价<sup>[18-25]</sup>,其中英文文献 7 篇、中文文献 1 篇。经 Excel 表格收集纳入研究的一般情况,各 RCT 的基本特征见表 2。

**2.2 纳入研究的质量评价** 依照前文所述的质量评价标准,本研究纳入的 8 篇 RCT 中:1 篇<sup>[22]</sup>未能明确描述随机分配序列的产生流程,2 篇<sup>[22,23]</sup>未交代隐蔽分组或分配隐藏,3 篇<sup>[20-22]</sup>未对患者及医生施行盲法,3 篇<sup>[18-20]</sup>未对结果评价施行盲法,2 篇<sup>[19,23]</sup>数据残缺,2 篇<sup>[24,25]</sup>存在选择性报告结果,4 篇<sup>[19,20,22,24]</sup>存在少许其他偏倚,所纳入 RCT 的偏倚风险具体情况见图 1。总结所纳入 RCT 的偏倚风险,可见文献的整体可信度尚可,研究方法基本相似,几乎所有 RCT 均交代了随机分配序列的产生流程,其偏倚风险总体评价情况见图 2。

**2.3 纳入研究的基本内容** 本研究纳入 8 篇 RCT,共 309 例患者,其中 152 例使用普罗布考、157 例使用阿托伐他汀。两组患者的性别、年龄、患眼视力、糖尿病病程、空



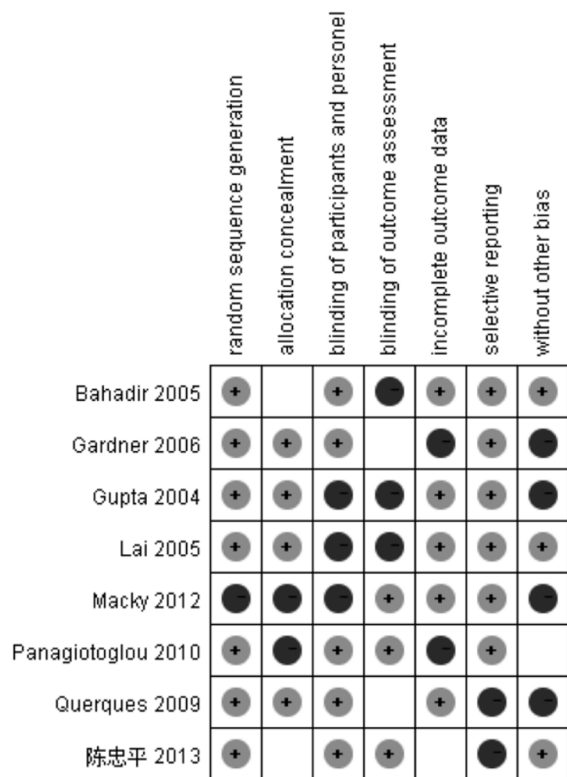


图1 纳入研究的偏倚风险总结图(灰色代表是、黑色代表否、白色代表不确定)。

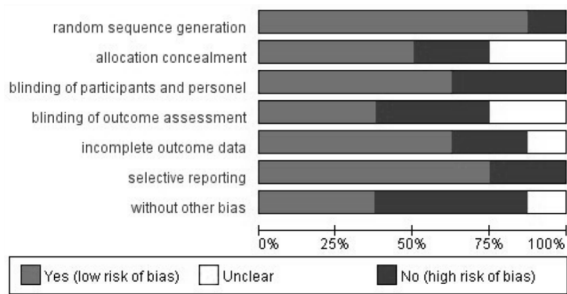


图2 纳入研究的偏倚风险百分图(灰色代表低偏倚风险、白色代表不确定、黑色代表高偏倚风险)。

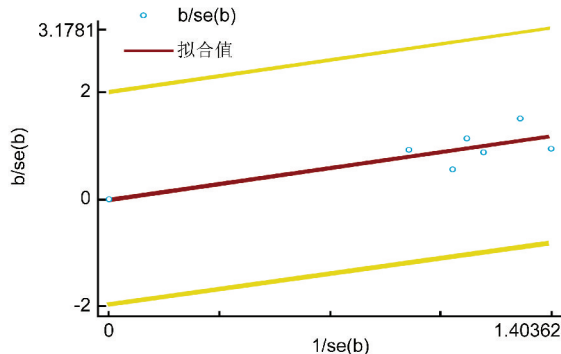


图3 普罗布考与阿托伐他汀对于DME患者黄斑区硬性渗出发生率影响的Galbraith图。

腹血糖、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、尿羟基脱氧鸟苷含量、黄斑中心区视网膜厚度等基线资料均未见显著统计学差异。所有患者均行视力、直接检眼镜、眼底照相、荧光素眼底血管造影及光相断层扫描检查,并行静脉采血、留取尿标本行相关实验室检查。如有局限性黄斑水肿予以局灶性激光光凝治疗、弥漫性黄斑水肿予以黄斑区格栅样激光光凝治疗,所

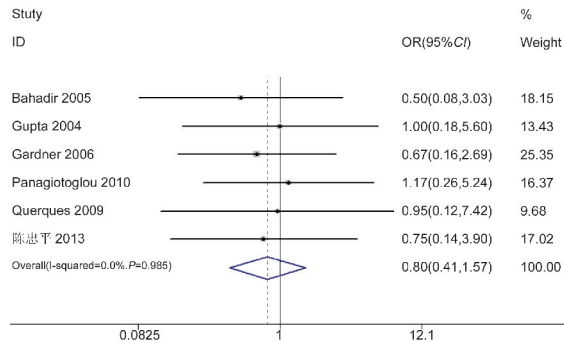


图4 普罗布考与阿托伐他汀对于DME患者黄斑区硬性渗出发生率影响的森林图。

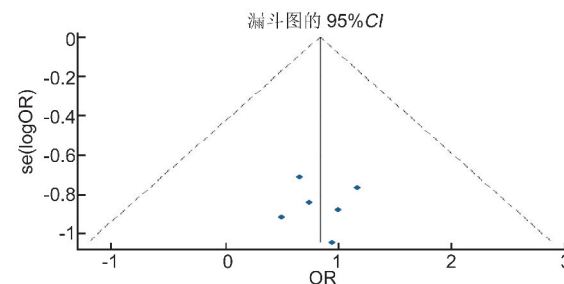


图5 普罗布考与阿托伐他汀对于DME患者黄斑区硬性渗出发生率影响的漏斗图。

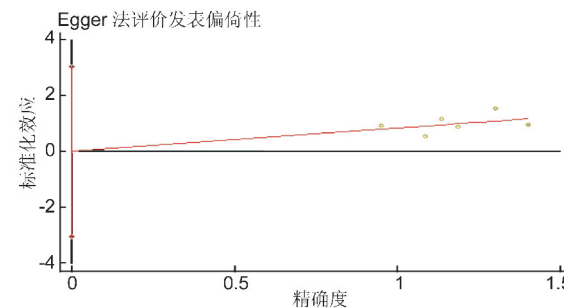


图6 普罗布考与阿托伐他汀对于DME患者黄斑区硬性渗出发生率影响的Egger法线性回归检验图。

有患者均给予饮食、运动指导,控制血糖血压,使其稳定于正常范围。并就以下指标的差异性进行了比较:(1)黄斑区硬性渗出发生率;(2)黄斑区水肿消退发生率;(3)尿8-羟基脱氧鸟苷含量。

2.3.1 普罗布考与阿托伐他汀对于DME患者黄斑区硬性渗出发生率的影响 6篇RCT<sup>[18-20,23,25]</sup>对两组患者经调节血脂治疗后黄斑区硬性渗出发生人数进行了报道。如图3所示,本系统评价的Galbraith图中所有点均分布于两条回归线平行线之内,提示所纳入研究之间异质性尚可。Cochran's Q检验示 $P=0.985, I^2=0%$ ,说明各研究间异质性较低,可采取固定效应模型进行系统评价。森林图示:OR=0.80,95%CI=(0.41, 1.57)。即与使用阿托伐他汀相比,使用普罗布考治疗DME患者,其黄斑区硬性渗出发生率未见显著差异性,如图4所示。本结果的漏斗图显示,各点呈倒置漏斗状分布,基本对称排列,其发表偏倚尚可,如图5所示。考虑到本系统评价纳入RCT数量相对较少,故采用Egger法评价漏斗图的发表偏倚性:bias\_p=1.000,bias\_95%CI=(-3.052459, 3.053426),提示发表偏倚较低,其线性回归检验图如图6所示。将合并研究的随机效应模型及固定效应模型互换,并未发现效应模型的结果出现逆转,进一步计算失安全系数: $N_{fs0.05}=5.36$ ,表明需

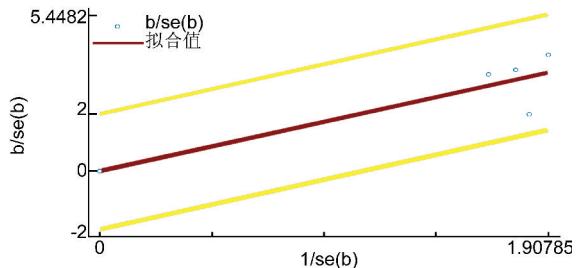


图7 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者黄斑区水肿消退发生率影响的 Galbraith 图。

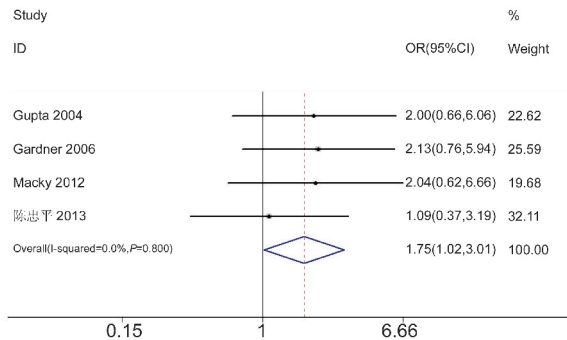


图8 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者黄斑区水肿消退发生率影响的森林图。

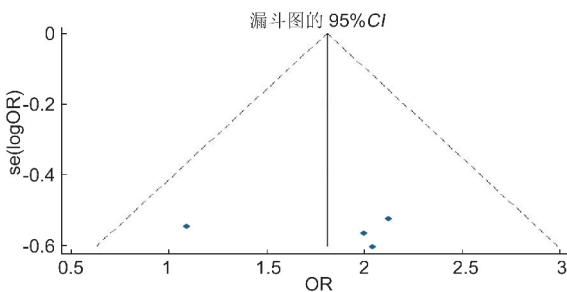


图9 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者黄斑区水肿消退发生率影响的漏斗图。

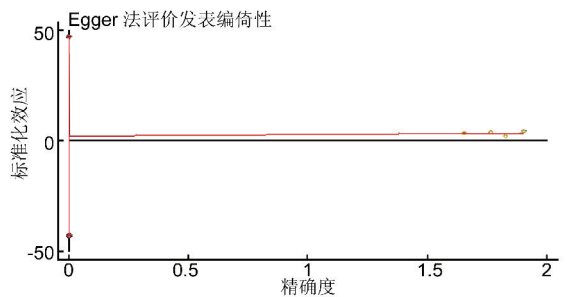


图10 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者黄斑区水肿消退发生率影响的 Egger 法线性回归检验图。

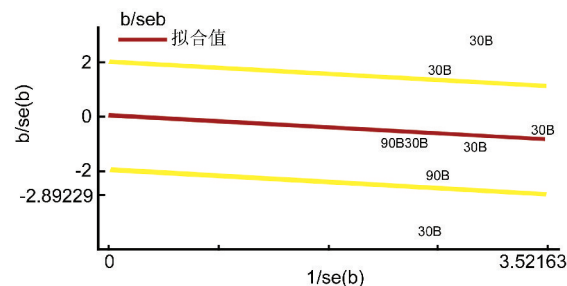


图11 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者尿 8-羟基脱氧鸟苷含量影响的 Galbraith 图。

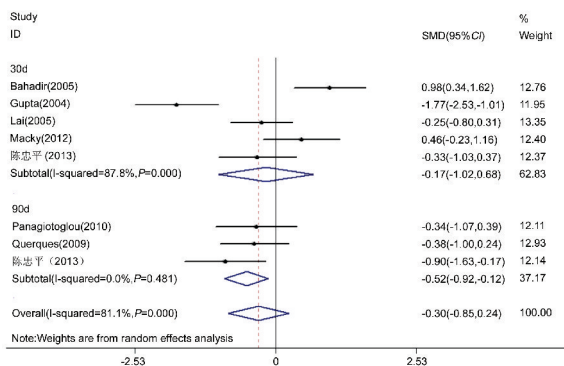


图12 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者尿 8-羟基脱氧鸟苷含量影响的森林图 (含亚组分析)。

2.3.2 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者黄斑区水肿消退发生率的影响 4 篇 RCT<sup>[19,20,22,25]</sup> 对两组患者经调节血脂治疗后黄斑区水肿消退的人数进行了报道。如图 7 所示,本系统评价的 Galbraith 图中 4 点均分布于两条回归线平行线之内,提示所纳入研究之间异质性尚可。Cochran's Q 检验示  $P=0.800$ 、 $I^2=0\%$ ,说明各研究间异质性较低,可采取固定效应模型进行系统评价。森林图显示:  $OR=1.75$ 、 $95\%CI=(1.02, 3.01)$ 。即与使用阿托伐他汀相比,使用普罗布考治疗 DME 患者,其黄斑区水肿消退人数显著增加,如图 8 所示。本结果的漏斗图显示,各点呈倒置漏斗状分布,除一点之外,其余各点基本呈对称排列,其发表偏倚尚可,如图 9 所示。考虑到本系统评价仅纳入 4 篇 RCT,故采用 Egger 法评价漏斗图的发表偏倚性:  $bias_p=0.868$ 、 $bias_{95}CI=(-43.00181, 46.94475)$ ,提示发表偏倚较低,其线性回归检验图如图 10 所示。将合并研究的随机效应模型及固定效应模型互换,并未发现效应模型的结果出现逆转,进一步计算失安全系数:  $N_{f0.05}=2.79$ ,表明需纳入将近 3 篇阴性研究才能影响本次系统评价的结果,故本结果的发表偏倚性较低,结果较为稳健。

2.3.3 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者尿 8-羟基脱氧鸟苷含量的影响 7 篇 RCT<sup>[18,19,21-25]</sup> 对两组患者经调节血脂治疗后尿 8-羟基脱氧鸟苷含量进行了报道。如图 11 所示,本系统评价的 Galbraith 图表明部分点(治疗 30d 的 RCT)分布于两条回归线平行线之外,提示不同疗程的研究之间存在异质性。Cochran's Q 检验示  $P=0.000$ 、 $I^2=81.1\%$ ,说明各研究间异质性显著,需采取随机效应模型进行系统评价。再结合 Galbraith 图中均为治疗 30d 的 RCT 分布于两条回归线平行线之外这一情况,将治疗 30d 与治疗 90d 时尿 8-羟基脱氧鸟苷含量分别进行亚组分析以进一步消除异质性。森林图显示:总体  $SMD=-0.30$ 、 $95\%CI=(-0.85, 0.24)$ ;其中 30d 亚组的  $SMD=-0.17$ 、 $95\%CI=(-1.02, 0.68)$ ;而 90d 亚组的  $SMD=-0.52$ 、 $95\%CI=(-0.92, -0.12)$ 。即相比使用阿托伐他汀,经普罗布考治疗 90d 后 DME 患者的尿 8-羟基脱氧鸟苷含量显著降低,但两药物的总体尿 8-羟基脱氧鸟苷含量及治疗 30d 时尿 8-羟基脱氧鸟苷含量无显著差异性,如图 12 所示。本结果的漏斗图显示,各点虽呈倒置漏斗状分布,但并非

纳入至少 5 篇阴性研究才能改变本次系统评价的结果,故本结果的发表偏倚性极低,结果十分稳健。

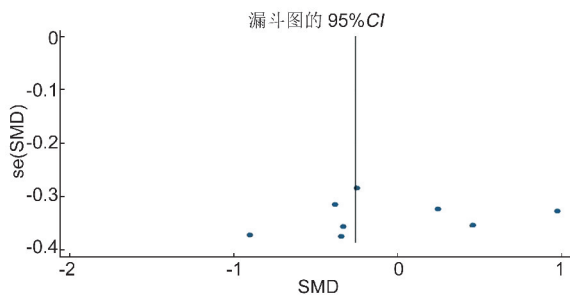


图 13 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者尿 8-羟基脱氧鸟苷含量影响的漏斗图。

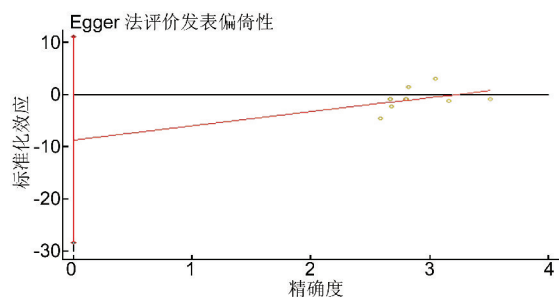


图 14 普罗布考与阿托伐他汀对于 DME 患者尿 8-羟基脱氧鸟苷含量影响的 Egger 法线性回归检验图。

对称排列,提示存在一定发表偏倚,如图 13 所示。考虑到本系统评价纳入 RCT 数量相对较少,故采用 Egger 法评价漏斗图的发表偏倚性; $bias_p=0.325$ , $bias_{95CI}=(-28.30299, 11.05502)$ ,提示发表偏倚尚可,其线性回归检验图如图 14 所示。将合并研究的随机效应模型及固定效应模型互换,并未发现不同效应模型的结果发生逆转,进一步计算失安全系数: $N_{f0.05}=3.12$ ,表明需纳入至少 3 篇阴性研究才能改变本次系统评价的结果,故本结果的发表偏倚性较小,结果稳健。

### 3 讨论

DR 的致病机制十分复杂,氧化应激能够降低细胞结构对抗氧化酶的活性,改变细胞膜的结构、功能<sup>[7]</sup>,从而在 DR 发病环节中占据重要作用。由于糖尿病患者代谢紊乱、血糖诱导的氧化应激明显增强,视网膜在缺血、缺氧致病环境下,氧自由基明显增加,产生氧化应激反应,因缺氧而产生的血管内皮生长因子能增加紧密连接蛋白的磷酸化<sup>[26]</sup>,破坏细胞膜的完整性,影响内皮细胞功能,增加血管通透性。从而引起血-眼屏障被侵袭<sup>[19]</sup>,致体液和脂蛋白外渗进入视网膜,致其增厚,引起并加重 DME 的形成。普罗布考能显著提高内皮依赖性的血管舒张功能,改善内皮功能,并发挥抗脂质过氧化作用,抑制致炎因子,从而抑制泡沫细胞在视网膜内的沉积<sup>[27]</sup>,改善 DME 症状。

8-羟基脱氧鸟苷由羟自由基在 DNA 碱基的 C4, C5 位置上与脱氧鸟嘌呤核苷酸残基结合并进一步氧化生成,能反映 DR 患者的自由基水平<sup>[25]</sup>,与氧化应激反应程度相关。本研究提示,分别接受普罗布考及阿托伐他汀治疗 30d 时,DME 患者的尿 8-羟基脱氧鸟苷含量未见显著差异性。但随着疗程的延长,随访至 90d 时,接受普罗布考治疗的 DME 患者,其尿 8-羟基脱氧鸟苷含量相比阿托伐

他汀组显著降低,说明普罗布考的抗脂质过氧化、抑制泡沫细胞在视网膜内沉积的作用优于阿托伐他汀。而本研究同时提示:使用普罗布考治疗 DME 患者,其黄斑区水肿消退人数相比使用阿托伐他汀治疗显著增加,亦验证了上述该结果,即相比阿托伐他汀,DME 患者应用普罗布考行调脂治疗具有更好的临床治疗效果。

通过整合同类研究,系统评价能改善单项研究推广性不足、结局指标异质性过大等缺陷,对大量单项研究结果进行合并效应量分析,使结果更为全面、量化、客观。但系统评价并非真正意义的疗效试验性研究,不能取代大规模、多中心的随机分组对照试验,只是对符合要求的现有研究进行系统整合的结果,随着新的研究证据出现,其结论必然不断加以更新<sup>[28]</sup>。再者,限于作者自身循证医学水平,文献检索及筛选的全面精确性尚存在不足,后续研究中应严格遵守循证医学的理论,继续追踪国内外相关报道的进展情况,以期进一步指导临床。虽然普罗布考用于治疗 DME 起步较晚,但已呈现出可喜的研究前景。随着更多 RCT 的不断涌现,现存各种不足之处将陆续得到解决,从而发挥重要作用。

### 参考文献

- 1 Felinski E, Antonetti D. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression; novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2005;30(6):949-957
- 2 Bresnik GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986;93(21):989-997
- 3 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102(6):7-16
- 4 Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: X III. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98(2):1261-1265
- 5 Stocker R. Molecular mechanisms underlying the anti-atherosclerotic and anti-diabetic effects of probucol, succinobucol, and other probucol analogues. *Curr Opinlipidol* 2009;20(3):227-228
- 6 Tanous D, Hime N, Stocker R. Anti-atherosclerotic and anti-diabetic properties of probucol and related compounds. *Redox Rep* 2008;13(2):48-59
- 7 陈文华, 郭欣, 邢燕, 等. 糖尿病及其视网膜病变患者氧化应激状态的评价. *中国全科医学* 2010;13(11):1173-1175
- 8 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;21(7):339-340
- 9 Leandro G. Meta-analysis in Medical Research. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd 2005:74-78
- 10 Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(14):1677-1682
- 11 李静, 李幼平. 不断完善与发展的 Cochrane 系统评价. *中国循证医学杂志* 2008;8(9):742-743
- 12 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.0.2. The Cochrane Collaboration 2009:201-203
- 13 Turpin DL. CONSORT and QUOROM guidelines for reporting randomized clinical trials and systematic reviews. *Am J Orthod Dentofacial*

Orthop 2005;128(6):681-685

14 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12

15 Walsh C, Walsh S, Tang T, *et al.* Total abdominal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for benign disease: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(1):1-2

16 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;21(6):339-340

17 Brian SE, Torsten H. A handbook of statistical analyses using R. CRC press 2006:163-169

18 Bahadir M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005;26(1-2):3-8

19 Gupta A, Gupta V, Thapar S, *et al.* Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):675-682

20 Gardner TW, Sander B, Larsen ML, *et al.* An extension of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) system for grading of diabetic macular edema in the Astemizole Retinopathy Trial. *Curr Eye Res* 2006;31(6):535-547

21 Lai WW, Mohamed S, Lam DS. Improvement of visual acuity in eyes with diabetic macular edema after treatment with pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica* 2005;219(3):189

22 Macky TA, Mahgoub MM. The effect of glycemic control on visual and anatomic outcomes in response to therapy for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2012;30(5):1-3

23 Panagiotoglou TD, Ganotakis ES, Kymionis GD, *et al.* Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(3):316-322

24 Querques G, Bux AV, Fusco AR, *et al.* Pegaptanib Sodium versus Pegaptanib Sodium Combined with Macular Laser Photocoagulation or Laser Alone for Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol* 2009;21(5):78-80

25 陈忠平, 唐仕波, 王启常, 等. 普罗布考辅助治疗高血糖糖尿病黄斑水肿的临床观察. *中华眼底病杂志* 2013;29(5):490-494

26 康皓, 徐延山, 张红, 等. 糖尿病性黄斑水肿的药物治疗进展. *中华眼底病杂志* 2010;26(2):194-197

27 文隆, 何慧, 钟惠菊, 等. 普罗布考对糖尿病大血管病患者颈动脉内中膜厚度及氧化应激的影响. *中国全科医学* 2011;14(16):1798-1800

28 王宁利, 李仕明, 李文生. 我国循证眼科的发展现状、问题及对策. *中华眼科杂志* 2013;49(5):477-480