

· 临床研究 ·

不同抗真菌药物治疗真菌性角膜炎有效性和安全性的网状 meta 分析

庞金鼎 韦振宇 曹凯 徐西占 梁庆丰

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 梁庆丰, Email: lqflucky@163.com

【摘要】 目的 系统评价不同抗真菌药物治疗真菌性角膜炎(FK)的有效性及安全性。方法 采用网状 meta 分析方法,检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 共 4 个数据库,检索时限为建库至 2023 年 3 月 16 日。由 2 名研究者遵循纳入和排除标准筛选随机对照试验(RCT)研究文献,完成质量评估和信息提取。采用 Review Manager 5.4 偏移风险评估工具进行文献质量评估,采用 Stata 14.0 软件对不同抗真菌药物治疗 FK 的治愈率、治愈时间、治疗前后视力变化及安全性进行网状 meta 分析。结果 最终纳入 14 项 RCT 研究,共 1 681 例患者。网状 meta 分析显示,在治愈率方面,0.2%洗必泰滴眼液、5%那他霉素+伏立康唑(口服)较其他药物显示出更好的疗效,累计排序曲线下面积(SUCRA)为 86.1%和 63.3%,且 1%伏立康唑滴眼液治愈率低于 0.2%洗必泰滴眼液、5%那他霉素滴眼液+伏立康唑(口服)、0.05%洗必泰滴眼液、0.1%洗必泰滴眼液、5%那他霉素滴眼液+酮康唑(口服)、5%那他霉素滴眼液,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);1%伏立康唑滴眼液、5%那他霉素+伏立康唑(口服)在治愈时间方面表现最好(SUCRA = 66.9%、55.7%);5%那他霉素滴眼液、1%伏立康唑滴眼液和伏立康唑口服三联治疗在改善视力和安全性方面优于其他药物(SUCRA 分别为 74.8%、79.7%)。在安全性方面,5%那他霉素滴眼液优于 1%伏立康唑滴眼液和 0.2%洗必泰滴眼液,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。此外,此次分析可能存在潜在的发表偏倚。结论 0.2%洗必泰滴眼液、1%伏立康唑滴眼液在 FK 治疗中具有较好的疗效,5%那他霉素滴眼液、1%伏立康唑滴眼液和伏立康唑口服三联治疗对 FK 患者具有较好的视力改善率及安全性。

【关键词】 真菌性角膜炎; 药物治疗; 网状 meta 分析

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2301000)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230408-00124

A network meta-analysis of the efficacy and safety of different antifungal drugs for fungal keratitis

Pang Jinding, Wei Zhenyu, Cao Kai, Xu Xizhan, Liang Qingfeng

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liang Qingfeng, Email: lqflucky@163.com

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of different antifungal medications for fungal keratitis (FK). **Methods** A network meta-analysis was conducted. Four databases including PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science were searched. The publication period was from inception to March 16, 2023. Two researchers followed the inclusion and exclusion criteria to screen randomized controlled trial (RCT), completed the quality assessment and extracted the information. Literature quality assessment was performed using Review Manager 5.4 bias risk assessment tool, and network meta-analysis was performed using Stata 14.0 software for cure rate, healing time, visual acuity improvement and safety of different antifungal drugs for fungal keratitis.

Results A total of 14 RCTs involving 1 681 patients were finally included in this study. The network meta-analysis showed that 0.2% chlorhexidine eye drops and 5% natamycin eye drops+oral voriconazole had better efficacy than other interventions in cure rate, and the surface under the cumulative ranking (SUCRA) were 86.1% and 63.3%, respectively. The cure rate of 1% voriconazole eye drops was lower than that of 0.2% chlorhexidine eye drops, 5%

natamycin eye drops+oral voriconazole, 0.05% chlorhexidine eye drops, 0.1% chlorhexidine eye drops, 5% natamycin eye drops+oral ketoconazole and 5% natamycin eye drops, showing statistically significant differences (all at $P < 0.05$). 1% voriconazole eye drops and 5% natamycin eye drops+oral voriconazole showed better efficacy than other interventions in terms of healing time (SUCRA = 66.9%, 55.7%). The combination of 5% natamycin eye drops, 1% voriconazole eye drops and oral voriconazole showed a better efficacy than others in improving visual acuity and safety (SUCRA = 74.8%, 79.7%). For safety, 5% natamycin eye drops was superior to 1% voriconazole eye drops and 0.2% chlorhexidine eye drops, with statistically significant differences (both at $P < 0.05$). In addition, there may be potential publication bias in this analysis. **Conclusions** 0.2% chlorhexidine eye drops and 1% voriconazole eye drops are effective in the treatment of FK. The combination use of 5% natamycin eye drops, 1% voriconazole eye drops and oral voriconazole can improve visual acuity and had good safety.

[Key words] Fungal keratitis; Drug therapy; Network meta-analysis

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2301000)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230408-00124

真菌性角膜炎 (fungal keratitis, FK) 是一种发病率较高的致盲眼病, 占感染性角膜炎的 50% 以上^[1]。在发展中国家, 真菌已成为感染性角膜炎常见的病原体之一, 每年新发病例超过 100 万例^[2-4]。临床上, FK 表现为慢性、迁延不愈的角膜溃疡, 且预后较差, 30%~45% 的 FK 患者在治疗晚期需行角膜移植, 10%~25% 的患者需摘除眼球, 严重影响患者的视力和生活质量^[5-6]。药物和手术是 FK 治疗的主要方式, 眼部抗真菌药物包括多烯类 (如那他霉素、两性霉素 B 等)、三唑类 (如伏立康唑、酮康唑等) 和棘白菌素类 (如米卡芬净、卡泊芬净等)。那他霉素滴眼液是美国食品药品监督管理局批准的唯一用于 FK 治疗的药物, 具有广谱抗真菌活性, 但其相对分子质量大、渗透性及溶解性差, 影响了该药的临床治疗效果^[7-8]。除上述药物外, 洗必泰滴眼液作为临时配置的抗真菌眼药也应用于临床 FK 的治疗, 已取得一定的疗效^[9]。现有的 meta 分析仅将治疗 FK 药物进行两两比较^[10-12], 暂未发现 2 种以上治疗措施之间比较的研究。网状 meta 分析是传统 meta 分析的拓展, 能够同时比较 2 种以上干预措施^[13]。基于此, 本研究采用网状 meta 分析方法, 比较不同抗真菌药物在 FK 治疗中的效果, 为临床医生选择更好的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的检索方式检索 PubMed、Cochrane Library、Embase 和 Web of Science 数据库。检索语言限制为英文。检索起止时间为自建库起至 2023 年 3 月 16 日。检索词包括“Keratitis”、“Eye Infection”、“Fungal Agent”、“Antifungal”、“Randomized Controlled Trial”等, 以 PubMed 为例, 其具体检索策略

为: (("Keratitis" [Mesh]) OR (Keratitides [Title/Abstract])) AND ((Eye Infection, Fungal [Title/Abstract]) OR (Fungal Eye Infection* [Title/Abstract]) OR (Infection*, Fungal Eye [Title/Abstract]) OR (Oculomycos* [Title/Abstract]) OR (Mycos*, Ocular [Title/Abstract]) OR (Ocular Mycos* [Title/Abstract]) OR (Fungal Ocular Infection* [Title/Abstract]) OR (Infection*, Fungal Ocular [Title/Abstract]) OR (Ocular Infection*, Fungal [Title/Abstract]) OR (Infection*, Ocular Mycotic [Title/Abstract]) OR (Mycotic Infection*, Ocular [Title/Abstract]) OR (Ocular Mycotic Infection* [Title/Abstract]) OR ("Eye Infections, Fungal" [Mesh])) AND ((Agents, Antifungal [Title/Abstract]) OR (Therapeutic Fungicides [Title/Abstract]) OR (Fungicides, Therapeutic [Title/Abstract]) OR (Antifungal Agent [Title/Abstract]) OR (Antibiotics, Antifungal [Title/Abstract]) OR (Antifungal Antibiotics [Title/Abstract]) OR ("Antifungal Agents" [Mesh])) AND ((randomized controlled trial [Publication Type]) OR (randomized [Title/Abstract]) OR (placebo [Title/Abstract])))。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究对象 经角膜病灶微生物检查和/或活体共聚焦显微镜检查明确为真菌病原体感染的 FK 患者; (2) 研究类型 随机对照试验研究; (3) 干预措施 常用抗真菌药物治疗 FK, 包括局部点眼、角膜基质内注射及口服等。排除标准: (1) 治疗措施为手术或有其他干预手段, 如交联手术、局部血清治疗等; (2) 重复发表的文献或数据; (3) 无相关结局指标、无法提取数据的研究; (4) 无法获取全文的研究;

(5) 研究类型为综述、会议、病例报告、回顾性分析、体外实验、动物实验等。

1.3 数据提取及偏倚风险评估

采用 Endnote 20 软件对文献进行管理,删除重复研究,阅读标题及摘要后,排除不符合纳入标准的文献,最后阅读全文,决定是否将其纳入网状 meta 分析。提取纳入研究的基础信息(研究名称、第一作者、发表年份、期刊名称、国家或地区)和研究内容(研究设计、样本例数、人口统计学特征、方法学信息、评价指标)。由 2 名研究者独立完成文献筛选与信息提取,若有分歧,由第 3 位资深研究者协助决定。

依据 Cochrane 手册 (<https://www.cochrane.org/>),使用 Review Manager 5.4 软件中的偏倚风险评估工具对入选文献进行质量评价。每项内容评价为低风险、风险不明确、高风险,具体包括以下 5 个方面:选择偏倚(随机序列产生和分配掩蔽)、操作偏倚(参与者和人员的盲法)、检测偏倚(结局评估的盲法)、损耗偏倚(结局数据不完整)和报告偏倚(选择性报告)。例如,在选择偏倚方面,若作者使用计算机生成随机化列表分组,则评估为低风险;若作者根据个人的主观意愿或根据病历号末位奇偶数分组,则评估为高风险;若作者未详细描述序列的生成方法,则评估为风险不明确。

1.4 观察指标

本研究主要观察药物疗效及其不良反应。其中主要疗效指标为药物治疗 FK 的治愈率、治愈时间,次要疗效指标为治疗前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)变化、治疗过程中的不良事件数量。治愈定义为角膜溃疡愈合或上皮缺损直径 ≤ 1 mm,基质浸润消退、无前房积脓。不良事件定义为患者在治疗过程中发生了角膜穿孔,或由于药物治疗无效、病情进展迅速,行角膜移植术、眼球摘除术等。

1.5 统计学方法

采用 Stata 14.0(美国 StataCorp LP 公司)进行统计分析。使用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)评估连续性数据,使用加权比值比(odds ratio, OR)和 95% CI 评估分类数据。对数据进行一致性和不一致性模型检验;通过节点劈裂法,检查每种干预措施之间是否存在局部不一致性。计算累积排序曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA),对不同治疗措施的疗效和安全性进行等级排序。SUCRA 取值范围为 0%~100%,且与疗效成正比,SUCRA 值越高,治疗效果越好^[13-14]。绘制校正漏斗图评估干预措

施是否存在小样本效应。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息

按照检索策略,初步筛选得到 656 篇相关文献,剔除重复文献 158 篇,阅读标题和摘要后排除不相关文献 444 篇,阅读全文后排除 40 篇无效文献,最终纳入 14 篇文献进行 meta 分析(图 1)。纳入的 14 篇文献发表于 1997—2022 年,其中 7 篇文献发表于 2015 年及以后。14 项研究均在亚洲的发展中国家完成,总纳入样本量 1 681 例;单项研究最大样本量为 354 例,最小样本量为 30 例,共包括 15 种不同的干预措施,纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 证据网络

共纳入 15 种治疗 FK 的干预措施,各结局指标内不同药物之间存在着直接或间接的比较关系,具备网状 meta 分析的基本条件(图 2)。

2.3 纳入研究偏倚风险分析

14 篇文献质量评估结果显示,在选择偏倚和报告偏倚中,所有研究均被划分为低风险或风险不明确;在操作偏倚、检测偏倚和损耗偏倚中,分别有 4 项^[16,21,26,28]、2 项^[16,21]、5 项^[16,19,20,24,28]研究被列为高风险(图 3)。

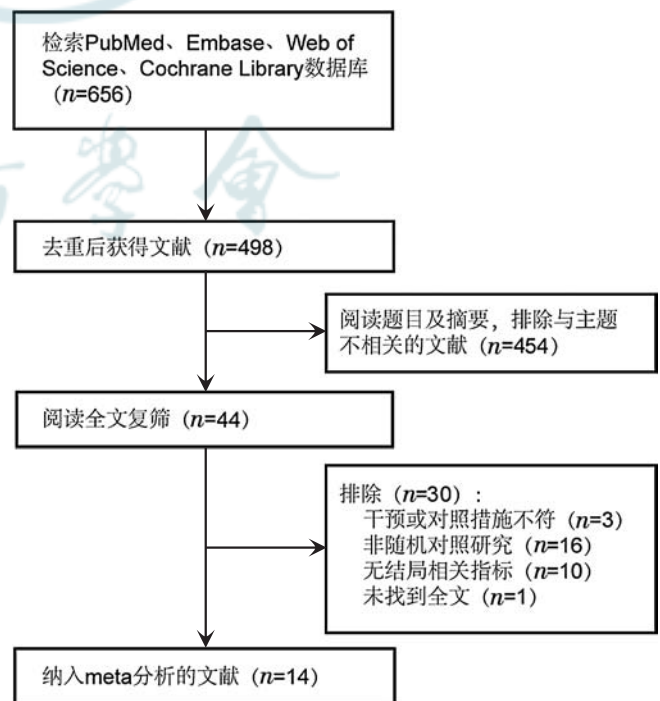


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flowchart of literature selection

表 1 纳入研究的基本特征
Table 1 Characteristics of included studies

文献	发表年份	国家	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别 构成(男/ 女, n)	研究时间	干预措施	治愈 (例数/ 总例数)	治愈 时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	最佳矫正视力($\bar{x}\pm s$)		出现不良 反应 例数
									治疗前	治疗后	
Rahman 等 ^[15]	1997	印度	-	46/ 14	-	5%那他霉素	7/14	-	-	-	0
						0.05%洗必泰	7/12	-	-	0	
						0.1%洗必泰	8/14	-	-	0	
						0.2%洗必泰	5/ 6	-	0	0	
Rahman 等 ^[16]	1998	孟加拉国	42.85±14.30	52/ 18	-	0.2%洗必泰	-	-	-	-	0
						2.5%那他霉素	-	-	-	-	0
Prajna 等 ^[17]	2010	印度	46.93±13.49	79/ 41	2007 年 11 月—2008 年 5 月	5%那他霉素	-	-	0.91±0.63	0.69±0.80	16
Arora 等 ^[18]	2011	印度	43.20±15.09	21/ 9	2007 年 9 月—2009 年 3 月	5%那他霉素	15/15	24.33±12.50	2.48±0.79	1.37±0.89	0
						1%伏立康唑	14/15	27.42±12.50	2.48±0.85	1.78±1.04	1
Parchand 等 ^[19]	2012	印度	-	-	-	1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	10/15	31.10±11.40	3.10±1.06	1.70±0.90	5
						5%那他霉素+伏立康唑(口服)	11/15	29.18± 8.25	2.50±0.90	1.50±0.80	4
						5%那他霉素+伊曲康唑(口服)	10/15	31.80±11.40	2.20±1.04	1.20±0.60	5
Prajna 等 ^[20]	2013	印度	46.50±13.41	183/140	2010 年 4 月—2011 年 12 月	5%那他霉素	-	-	0.64±0.36	0.39±0.09	18
						1%伏立康唑	-	-	0.66±0.40	0.57±0.11	34
Sharma 等 ^[21]	2013	印度	44.28±15.83	30/ 10	2008 年 12 月—2010 年 6 月	5%那他霉素+1%伏立康唑	19/20	28.90±19.10	1.64±0.30	1.30±0.50	1
						5%那他霉素+伏立康唑(IS)	16/20	36.10±20.20	1.72±0.23	1.70±0.29	4
Rajaraman 等 ^[22]	2015	印度	48.69±13.42	79/ 36	2009 年 8 月—2010 年 12 月	5%那他霉素	28/54	19.93± 6.32	0.86±0.76	0.51±0.50	8
						5%那他霉素+酮康唑(口服)	27/50	21.07± 7.52	1.13±0.87	0.77±0.71	9
Sharma 等 ^[23]	2015	印度	40.98±16.53	85/ 33	2010 年 11 月—2012 年 12 月	1%伏立康唑	34/58	21.00±10.33	0.90±1.26	-	5
						5%那他霉素	50/60	26.00± 5.88	0.60±0.89	-	4
Prajna 等 ^[24]	2016	印度、	51.98± 8.80	136/104	2010 年 5 月—2015 年 11 月	5%那他霉素+1%伏立康唑+ 伏立康唑(口服)	-	-	1.70±0.22	1.26±0.61	49
		尼泊尔				5%那他霉素+1%伏立康唑	-	-	1.70±0.44	1.30±0.61	56
Sharma 等 ^[25]	2017	印度	47.40±12.72	35/ 15	2014 年 3 月—2015 年 8 月	5%那他霉素+伏立康唑(口服)	20/25	41.00±11.00	2.09±0.29	1.30±0.35	3
						5%那他霉素+酮康唑(口服)	18/25	43.00±12.00	2.25±0.34	1.60±0.39	5
Narayana 等 ^[26]	2019	印度	54.00±14.42	44/ 26	2016 年 10 月—2018 年 7 月	5%那他霉素	-	-	1.70±0.15	1.28±0.66	16
						5%那他霉素+伏立康唑(IS)	-	-	1.70±0.15	1.30±0.60	22
Saluja 等 ^[27]	2021	印度	41.23±11.08	40/ 20	2016 年 1 月—2017 年 7 月	5%那他霉素+伏立康唑(IS)	19/20	36.10± 4.80	2.20±0.30	1.10±0.10	1
						5%那他霉素+两性霉素 B(IS)	18/20	39.20± 7.20	2.30±0.40	1.00±0.10	2
						5%那他霉素+那他霉素(IS)	19/20	34.00± 5.20	2.20±0.40	1.10±0.10	1
Hoffman 等 ^[28]	2022	尼泊尔	47.14±13.28	135/219	2019 年 6 月—2020 年 11 月	0.2%洗必泰	-	-	0.65±0.62	0.62±0.79	32
						5%那他霉素	-	-	0.56±0.57	0.26±0.52	13

注:除特殊标注外,均为局部用药 IS:基质内注射;-:无数据

Note:Topical application unless noted IS;intrastromal injection;-:no data



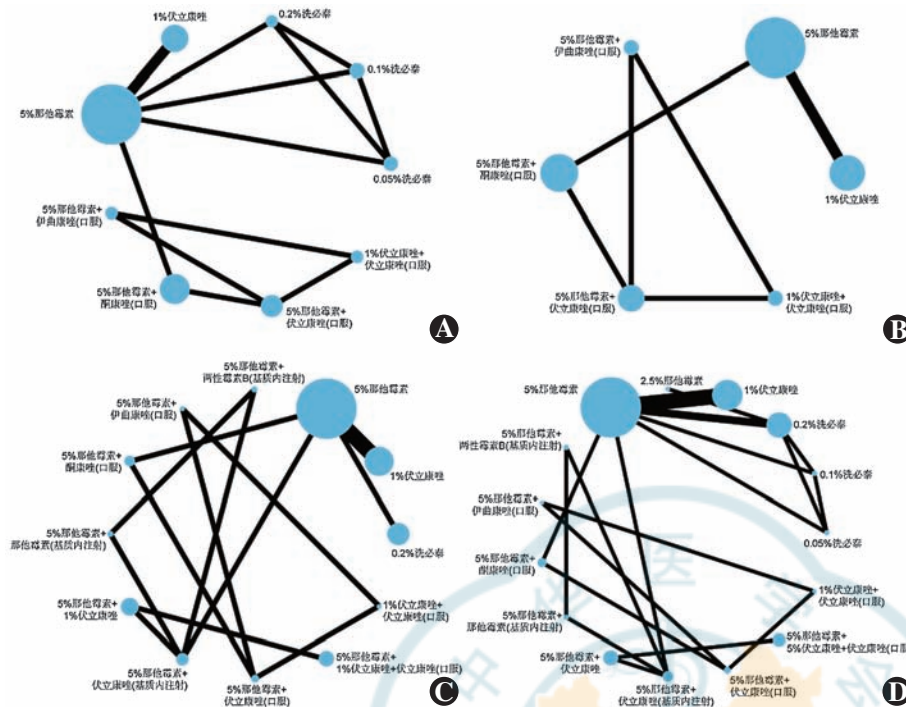


图 2 不同干预措施治疗 FK 各结局指标的网状关系图 A: 治愈率 B: 治愈时间 C: 最佳矫正视力 D: 不良事件 其中每个节点代表 1 种药物, 节点的大小与样本量成正比, 线段的粗细与进行比较的次数成正比。除特殊标注外, 均为局部用药

Figure 2 Network plot of outcome indicators for FK treatment with different interventions A: Cure rate B: Healing time C: Best corrected visual acuity D: Adverse events Each node represented a type of drug, and the size of the node was proportional to the sample size, and the thickness of line was proportional to the number of comparisons. Topical application unless noted

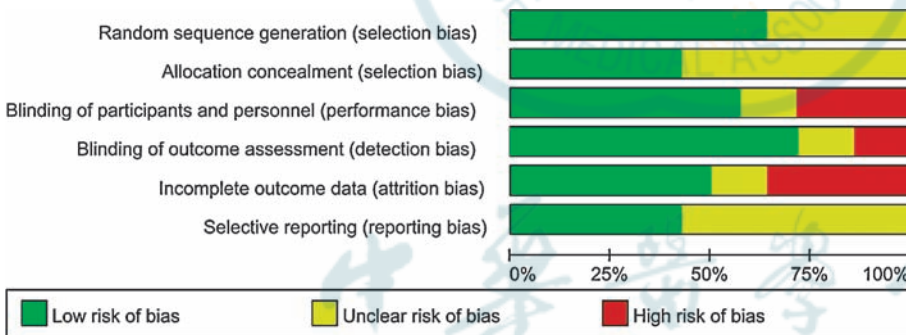


图 3 纳入研究的偏倚风险报告图
Figure 3 Bias assessment of the included studies

2.4 结局指标网状 meta 分析

2.4.1 治愈率 共有 6 项研究^[15,18,19,22-23,25]报道了 9 种药物对 FK 患者治愈例数的相关数据, SUCRA 结果显示, 最佳干预措施为 0.2% 洗必泰 (SUCRA = 86.1%), 其次是 5% 那他霉素滴眼液+伏立康唑 (口服) (SUCRA = 63.3%) (表 2)。在 9 种药物治疗 FK 的治愈率的相互比较中, 1% 伏立康唑滴眼液劣于 0.2% 洗必泰滴眼液 (Log OR = 3.37, 95% CI: 0.73 ~ 6.00)、5% 那他霉素滴眼液+伏立康唑 (口服) (Log OR = 2.20, 95% CI: 0.32 ~ 4.09)、0.05% 洗必泰滴眼液 (Log

OR = 2.09, 95% CI: 0.19 ~ 4.00)、0.1% 洗必泰滴眼液 (Log OR = 2.04, 95% CI: 0.19 ~ 3.90)、5% 那他霉素滴眼液+酮康唑 (口服) (Log OR = 1.76, 95% CI: 0.41 ~ 3.11) 和 5% 那他霉素滴眼液 (Log OR = 1.76, 95% CI: 0.65 ~ 2.86), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 其余干预措施之间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。由于漏斗图呈不对称分布 (图 4A), 存在潜在的发表偏倚。

2.4.2 治愈时间 共有 5 项研究^[18,19,22-23,25]报道了 6 种药物治疗 FK 的治愈时间相关数据, SUCRA 结果表明, 治愈时间最短的干预措施为 1% 伏立康唑滴眼液 (SUCRA = 66.9%), 其次为 5% 那他霉素滴眼液+伏立康唑 (口服) (SUCRA = 55.7%) (表 2)。各治疗措施之间治愈时间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。由于漏斗图呈不对称分布 (图 4B), 存在潜在的发表偏倚。

2.4.3 BCVA 共有 11 项研究^[17-22,24-28]报道了 FK 患者 12 种药物治疗前后 BCVA 的变化, SUCRA 结果显示, 就治疗前后 BCVA 变化而言, 最佳的干预措施为 5% 那他霉素滴眼液+1% 伏立康唑滴眼液+伏立康唑 (口服) (SUCRA = 74.8%), 其次是 5% 那他霉素滴眼液+1% 伏立康唑滴眼液 (SUCRA = 66.3%) (表 2)。各治疗措施之间 BCVA 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。由于漏斗图呈不对称分布 (图 4C), 存在潜在的发表偏倚, 且 2 项研究落在 95% CI 外, 可能存在一定的异质性。

2.4.4 不良事件 共有 14 项研究^[15-28]报道了 FK 患者 15 种药物治疗过程中发生的不良事件数量, SUCRA 结果表明, 最安全的干预措施为 5% 那他霉素滴眼液+1% 伏立康唑滴眼液+伏立康唑 (口服) (SUCRA = 79.7%), 其次是 5% 那他霉素滴眼液+1% 伏立康唑滴眼液 (SUCRA = 72.6%) (表 2)。在 15 种药物的相互

比较中,5%那他霉素滴眼液优于 1%伏立康唑滴眼液 (Log OR = -0.52, 95% CI: -0.98 ~ -0.06) 和 0.2%洗必泰滴眼液 (Log OR = -1.01, 95% CI: -1.68 ~ -0.33), 差

异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 其余干预措施之间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。由于漏斗图呈不对称分布 (图 4D), 故存在潜在的发表偏倚。

表 2 不同干预措施治疗 FK 各结局指标 SUCRA 表
Table 2 SUCRA table of outcome indicators for FK treatment with different interventions

结局指标	治疗措施	SUCRA (%)	排序第一位概率 (%)	平均排序	
治愈率	0.2%洗必泰	86.1	64.2	2.1	
	5%那他霉素+伏立康唑(口服)	63.3	8.0	3.9	
	0.05%洗必泰	57.0	5.8	4.4	
	0.1%洗必泰	55.4	5.1	4.6	
	1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	50.2	7.4	5.0	
	5%那他霉素+伊曲康唑(口服)	49.5	8.2	5.0	
	5%那他霉素+酮康唑(口服)	43.5	0.8	5.5	
	5%那他霉素	42.9	0.5	5.6	
	1%伏立康唑	2.2	0.0	8.8	
	1%伏立康唑	66.9	39.7	2.7	
治愈时间	5%那他霉素+伏立康唑(口服)	55.7	15.1	3.2	
	5%那他霉素	51.5	10.1	3.4	
	1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	44.3	16.3	3.8	
	5%那他霉素+酮康唑(口服)	42.0	6.2	3.9	
	5%那他霉素+伊曲康唑(口服)	39.6	12.6	4.0	
	BCVA	5%那他霉素+1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	74.8	36.6	3.8
		5%那他霉素+1%伏立康唑	66.3	9.7	4.7
		1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	63.1	18.8	5.1
		5%那他霉素+伏立康唑(口服)	60.0	6.9	5.4
		5%那他霉素+伊曲康唑(口服)	58.0	12.9	5.6
5%那他霉素		53.4	2.9	6.1	
5%那他霉素+伏立康唑(基质内注射)		50.3	1.6	6.5	
5%那他霉素+酮康唑(口服)		45.5	2.0	7.0	
5%那他霉素+两性霉素 B(基质内注射)		44.3	4.7	7.1	
5%那他霉素+那他霉素(基质内注射)		34.5	2.4	8.2	
不良事件	1%伏立康唑	31.8	0.9	8.5	
	0.2%洗必泰	18.1	0.7	10.0	
	5%那他霉素+1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	79.7	29.2	3.8	
	5%那他霉素+1%伏立康唑	72.6	6.0	4.8	
	5%那他霉素+伏立康唑(口服)	69.7	8.1	5.2	
	5%那他霉素	60.7	0.6	6.5	
	1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	58.6	6.7	6.8	
	5%那他霉素+伊曲康唑(口服)	58.1	7.3	6.9	
	0.1%洗必泰	53.1	15.2	7.6	
	5%那他霉素+酮康唑(口服)	52.5	0.4	7.6	
	0.05%洗必泰	49.9	11.5	8.0	
	5%那他霉素+那他霉素(基质内注射)	39.6	5.5	9.5	
	1%伏立康唑	39.3	0.0	9.5	
	2.5%那他霉素	36.3	8.8	9.9	
	5%那他霉素+伏立康唑(基质内注射)	33.9	0.0	10.3	
	0.2%洗必泰	23.4	0.0	11.7	
	5%那他霉素+两性霉素 B(基质内注射)	22.7	0.7	11.8	

注:除特殊标注外,均为局部用药 FK:真菌性角膜炎;SUCRA:累积排序曲线下面积;BCVA:最佳矫正视力

Note: Topical application unless noted FK: fungal keratitis; SUCRA: surface under the cumulative ranking area; BCVA: best corrected visual acuity

表 3 不同干预措施在 FK 治愈率和治愈时间方面的联赛表
Table 3 League table of different interventions in cure rate and healing time for FK

0.2%洗必泰	-	-	-	-	-	-	-	-
1.16 (-1.67, 4.00)	5%那他霉素+伏立康唑(口服)	-	-	0.18 (-1.05, 1.41)	0.25 (-0.99, 1.48)	0.17 (-0.98, 1.32)	0.01 (-1.56, 1.58)	-0.23 (-2.00, 1.54)
1.27 (-1.16, 3.71)	0.11 (-2.07, 2.29)	0.05%洗必泰	-	-	-	-	-	-
1.32 (-1.07, 3.72)	0.16 (-1.97, 2.29)	0.05 (-1.51, 1.61)	0.1%洗必泰	-	-	-	-	-
1.48 (-1.76, 4.72)	0.32 (-1.25, 1.89)	0.21 (-2.48, 2.89)	0.16 (-2.49, 2.81)	1%伏立康唑+伏立康唑(口服)	0.07 (-1.17, 1.30)	-0.01 (-1.69, 1.67)	-0.17 (-2.17, 1.82)	-0.41 (-2.57, 1.75)
1.48 (-1.76, 4.72)	0.32 (-1.25, 1.89)	0.21 (-2.48, 2.89)	0.16 (-2.49, 2.81)	-0.00 (-1.52, 1.52)	5%那他霉素+伊曲康唑(口服)	-0.07 (-1.76, 1.61)	-0.24 (-2.23, 1.76)	-0.47 (-2.63, 1.69)
1.60 (-0.91, 4.12)	0.44 (-0.87, 1.75)	0.33 (-1.41, 2.07)	0.28 (-1.40, 1.96)	0.12 (-1.92, 2.17)	0.12 (-1.92, 2.17)	5%那他霉素+酮康唑(口服)	-0.16 (-1.23, 0.91)	-0.40 (-1.75, 0.95)
1.61 (-0.78, 4.00)	0.45 (-1.08, 1.97)	0.34 (-1.22, 1.89)	0.29 (-1.20, 1.78)	0.13 (-2.06, 2.32)	0.13 (-2.06, 2.32)	0.01 (-0.77, 0.78)	5%那他霉素	-0.24 (-1.06, 0.59)
3.37 (0.73, 6.00)*	2.20 (0.32, 4.09)*	2.09 (0.19, 4.00)*	2.04 (0.19, 3.90)*	1.89 (-0.57, 4.34)	1.89 (-0.57, 4.34)	1.76 (0.41, 3.11)*	1.76 (0.65, 2.86)*	1%伏立康唑

注:左下方为各干预措施治疗 FK 在治愈率方面的结果(Log OR, 95% CI),右上方为各干预措施治疗 FK 在治愈时间方面的结果(SMD, 95% CI)

*: 2 种治疗措施差异有统计学意义;FK:真菌性角膜炎;-:无数据 除特殊标注外,均为局部用药

Note: Lower left showed the results of each intervention for FK in cure rate (Log OR, 95% CI), and upper right showed the results of each intervention for FK on healing time (SMD, 95% CI) *: There was a significant difference between the two interventions; FK: fungal keratitis; -: no data Topical application unless noted

3 讨论

感染性角膜炎引起的角膜混浊已成为世界主要的致盲眼病,其中,FK 预后更差,每年约有 60 万人因此而致盲^[4]。寻找适宜的、更为有效的 FK 治疗方案对于患者的预后至关重要。网状 meta 分析是将多个独立但相关的实验综合在一起进行分析的过程^[29],与传统的 meta 分析不同,网状 meta 分析可以同时比较 2 种以上的干预措施,具有更好的灵活性。同时,网状 meta 分析可以综合不同干预措施的直接、间接比较结果,有效减少单个研究产生的偏倚效应,更准确地评估其治疗效果的差异。本研究通过网状 meta 分析从治愈率、治愈时间、治疗前后 BCVA 变化、不良事件 4 个方面分析了不同抗真菌药物治疗 FK 的效果,结果表明在 FK 的药物性治疗中,0.2%洗必泰滴眼液和 5%那他霉素+伏立康唑(口服)治愈率较高,1%伏立康唑滴眼液和 5%那他霉素+伏立康唑(口服)治愈所需时间较短,5%那他霉素滴眼液、1%伏立康唑滴眼液和伏立康唑口服三联治疗在提升患者视力、治疗的安全性方

面具有明显优势。

既往 3 篇关于 FK 药物治疗的传统 meta 分析对 5%那他霉素滴眼液与 1%伏立康唑滴眼液的有效性 & 安全性进行了评估,结果表明 5%那他霉素滴眼液较 1%伏立康唑滴眼液在治愈率、治疗前后 BCVA 变化、不良事件发生数量方面具有相对优势^[10-12],与本研究一致。同时,本研究比较了包括联合用药在内的 15 种干预措施,从 4 个方面对 FK 药物治疗的有效性进行了排序,目前国内外均未见有类似报道。

本研究观察到,0.2%洗必泰滴眼液治疗 FK 在治愈率方面相较于其他干预措施的 SUCRA 优先度更高,展现了洗必泰滴眼液强大的广谱抗菌作用。洗必泰滴眼液作为临床常用的一种双胍类消毒剂,其相对分子质量小,角膜穿透性高,常用于术前皮肤消毒^[30];其也是治疗棘阿米巴角膜炎的首选药物^[31]。Oliveira Dos Santos 等^[32]研究发现,在镰刀菌属中,洗必泰展现了广泛的抗真菌活性;Kunt 等^[33]通过体外试验验证了洗必泰对包括多重耐药镰刀菌在内的真菌具有较强的杀灭作用;Oliveira Dos Santos 等^[9]也通过系列病例验

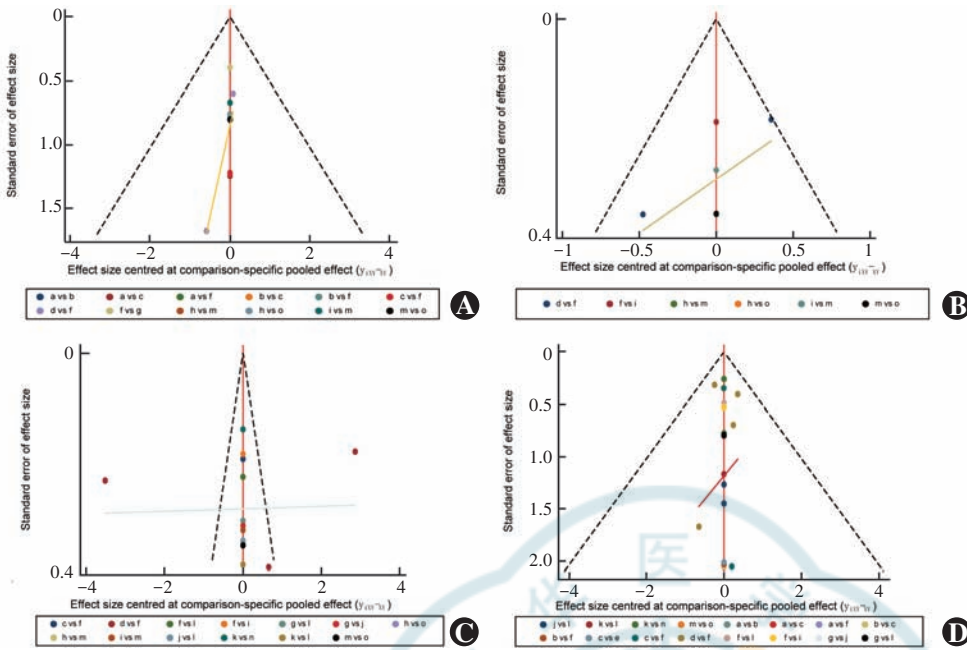


图 4 不同干预措施治疗 FK 各结局指标的校正漏斗图 A:治愈率 B:治愈时间 C:BCVA D:不良事件 除特殊标注外,均为局部用药 a:0.05%洗必泰;b:0.1%洗必泰;c:0.2%洗必泰;d:1%伏立康唑;e:2.5%那他霉素;f:5%那他霉素;g:5%那他霉素+两性霉素 B(基质内注射);h:5%那他霉素+1%伊曲康唑(口服);i:5%那他霉素+酮康唑(口服);j:5%那他霉素+那他霉素(基质内注射);k:5%那他霉素+1%伏立康唑;l:5%那他霉素+1%伏立康唑(基质内注射);m:5%那他霉素+1%伏立康唑(口服);n:5%那他霉素+1%伏立康唑+伏立康唑(口服);o:1%伏立康唑+伏立康唑(口服)

Figure 4 Corrected funnel plot of outcome indicators of different interventions for FK A: Cure rate B: Healing time C: BCVA D: Adverse events Topical application unless noted a: 0.05% chlorhexidine; b: 0.1% chlorhexidine; c: 0.2% chlorhexidine; d: 1% voriconazole; e: 2.5% natamycin; f: 5% natamycin; g: 5% natamycin+amphotericin B (intrastromal injections); h: 5% natamycin+1% itraconazole (oral); i: 5% natamycin+ketoconazole (oral); j: 5% natamycin+natamycin (intrastromal injections); k: 5% natamycin+1% voriconazole; l: 5% natamycin+1% voriconazole (intrastromal injections); m: 5% natamycin+1% voriconazole (oral); n: 5% natamycin+1% voriconazole+voriconazole (oral); o: 1% voriconazole+voriconazole (oral)

单药高剂量使用而导致的耐药及不良反应。此外,联合用药还可根据患者具体情况个性化调整,增加药物在临床应用中的灵活性。本研究结果显示,5%那他霉素滴眼液、1%伏立康唑滴眼液和伏立康唑口服三联治疗 FK 后 BCVA 提升效果优于其他干预方式,并且在治疗过程中不良事件发生数量少于其他干预方式。尽管该联合治疗方案安全性较高,但仍需注意药物相互作用及长期使用可能导致的视力损伤或全身的毒性作用和不良反应^[38]。此外,本研究纳入的随机对照试验中仅 1 项研究与该三联治疗方案相关,因此仍需要更多的临床试验验证本研究的结论。

本研究存在以下局限性:(1)可能存在漏检的可能,且近 5 年相关研究较少;(2)纳入干预措施过多

可能影响了检验效度,削弱了论证力度;(3)漏斗图提示可能存在发表偏倚;(4)由于部分药物未构成网络,如两性霉素 B、磺胺嘧啶银等,所以未涵盖在本次分析中。

综上所述,0.2%洗必泰滴眼液、1%伏立康唑滴眼液在 FK 治疗中具有较好的疗效,而 5%那他霉素滴眼液、1%伏立康唑滴眼液和伏立康唑口服三联治疗有助于提高患者视力及治疗过程的安全性。本研究可为临床医生诊疗 FK 患者时选择适宜的治疗方案提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 庞金鼎:采集数据、起草文章、分析/解释数据;韦振宇:采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅;曹凯、徐西占:统计分析及研究指导;梁庆丰:酝酿和设计试验、指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

证了洗必泰治疗 FK 的有效性;Arunga 等^[34] 也认为 0.2%洗必泰滴眼液可作为 5%那他霉素滴眼液治疗 FK 无效时的序贯治疗方案。但是,0.2%洗必泰滴眼液治疗 FK 的视力改善效果欠佳、不良事件较多,这可能由于长期高浓度使用洗必泰对角膜上皮细胞的毒性作用所致。此外,目前国内尚无洗必泰的商品化药物,需临时配置使用,且配置方案缺乏规范,需谨慎使用,加强随访。

伏立康唑属于唑类药物,可以通过抑制细胞色素 P450,破坏真菌结构的稳定性,达到抗菌作用^[35]。那他霉素主要通过与其麦角甾醇结合,破坏细胞膜完整性,使其胞内物质渗漏,阻断真菌生长,具有广泛的抗真菌作用^[36]。在 FK 治愈时间的评估中,本研究观察到 1%伏立康唑滴眼液 SUCRA 优先度更高,这可能与其分子结构较小、渗透性好、半衰期长有关^[37]。

基于目前使用单一药物治疗 FK 的困境,本研究将联合用药纳入了比较范围。联合用药可增强疗效,同时降低每种药物的剂量及毒性,有效延迟和减少因

参考文献

[1] Ung L, Acharya NR, Agarwal T, et al. Infectious corneal ulceration; a proposal for neglected tropical disease status [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(12): 854-856. DOI: 10.2471/BLT.19.232660.
 [2] Prajna NV, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Visual impairment in fungal versus bacterial corneal ulcers 4 years after successful antimicrobial treatment [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 204: 124-129.

- DOI:10.1016/j.ajo.2019.03.010.
- [3] Mills B, Radhakrishnan N, Karthikeyan Rajapandian SG, et al. The role of fungi in fungal keratitis [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 202 : 108372 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33249061>. DOI:10.1016/j.exer.2020.108372.
- [4] Brown L, Leck AK, Gichangi M, et al. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis, a new species of fungi that cause fungal keratitis [J/OL]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (3) : e49-e57 [2023-11-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645500>. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30448-5.
- [5] Sun S, Lui Q, Han L, et al. Identification and characterization of fusarium proliferatum, a new species of fungi that cause fungal keratitis [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 4859 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29559666>. DOI:10.1038/s41598-018-23255-z.
- [6] Bourcier T, Sauer A, Dory A, et al. Fungal keratitis [J/OL]. *J Fr Ophthalmol*, 2017, 40(9) : e307-e313 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987448>. DOI:10.1016/j.jfo.2017.08.001.
- [7] Sharma N, Bagga B, Singhal D, et al. Fungal keratitis: a review of clinical presentations, treatment strategies and outcomes [J]. *Ocul Surf*, 2022, 24 : 22-30. DOI:10.1016/j.jtos.2021.12.001.
- [8] Zhao X, Tong Y, Wang X, et al. Comparison of the ocular penetration and pharmacokinetics between natamycin and voriconazole after topical instillation in rabbits [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34 (6) : 460-467. DOI:10.1089/jop.2017.0139.
- [9] Oliveira Dos Santos C, Hanemaaijer NM, Ye J, et al. Chlorhexidine for the treatment of fusarium keratitis: a case series and mini review [J/OL]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7 (4) : 255 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33805369>. DOI:10.3390/jof7040255.
- [10] Qiu S, Zhao GQ, Lin J, et al. Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8 (3) : 597-602. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.29.
- [11] FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015 (4) : CD004241 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855311>. DOI:10.1002/14651858.CD004241.pub4.
- [12] Retamal J, Ordenes-Cavieles G, Grau-Diez A. Natamycin versus voriconazole for fungal keratitis [J/OL]. *Medwave*, 2018, 18(8) : e7388 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30562337>. DOI:10.5867/medwave.2018.08.7387.
- [13] Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, et al. Graphical tools for network meta-analysis in Stata [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e76654 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24098547>. DOI:10.1371/journal.pone.0076654.
- [14] Shim S, Yoon BH, Shin IS, et al. Network meta-analysis: application and practice using Stata [J/OL]. *Epidemiol Health*, 2017, 39 : e2017047 [2023-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092392>. DOI:10.4178/epih.e2017047.
- [15] Rahman MR, Minassian DC, Srinivasan M, et al. Trial of chlorhexidine gluconate for fungal corneal ulcers [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 1997, 4(3) : 141-149. DOI:10.3109/09286589709115721.
- [16] Rahman MR, Johnson GJ, Husain R, et al. Randomised trial of 0.2% chlorhexidine gluconate and 2.5% natamycin for fungal keratitis in Bangladesh [J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82 (8) : 919-925. DOI:10.1136/bjo.82.8.919.
- [17] Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(6) : 672-678. DOI:10.1001/archophthalmol.2010.102.
- [18] Arora R, Gupta D, Goyal J, et al. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 39(5) : 434-440. DOI:10.1111/j.1442-9071.2010.02473.x.
- [19] Parchand S, Gupta A, Ram J, et al. Voriconazole for fungal corneal ulcers [J/OL]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (5) : 1083 [2023-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551602>. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.11.034.
- [20] Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (4) : 422-429. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.1497.
- [21] Sharma N, Chacko J, Velpandian T, et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (4) : 677-681. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.09.023.
- [22] Rajaraman R, Bhat P, Vaidee V, et al. Topical 5% natamycin with oral ketoconazole in filamentous fungal keratitis: a randomized controlled trial [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2015, 4(3) : 146-150. DOI:10.1097/APO.0000000000000035.
- [23] Sharma S, Das S, Viridi A, et al. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(9) : 1190-1195. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-306485.
- [24] Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al. Effect of oral voriconazole on fungal keratitis in the mycotic ulcer treatment trial II (MUTT II): a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134 (12) : 1365-1372. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2016.4096.
- [25] Sharma N, Singhal D, Maharana PK, et al. Comparison of oral voriconazole versus oral ketoconazole as an adjunct to topical natamycin in severe fungal keratitis: a randomized controlled trial [J]. *Cornea*, 2017, 36(12) : 1521-1527. DOI:10.1097/ICO.0000000000001365.
- [26] Narayana S, Krishnan T, Ramakrishnan S, et al. Mycotic antimicrobial localized injection: a randomized clinical trial evaluating intrastromal injection of voriconazole [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(8) : 1084-1089. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.03.020.
- [27] Saluja G, Sharma N, Agarwal R, et al. Comparison of safety and efficacy of intrastromal injections of voriconazole, amphotericin b and natamycin in cases of recalcitrant fungal keratitis: a randomized controlled trial [J]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15 : 2437-2446. DOI:10.2147/OPHT.S301878.
- [28] Hoffman JJ, Yadav R, Sanyam SD, et al. Topical chlorhexidine 0.2% versus topical natamycin 5% for the treatment of fungal keratitis in nepal: a randomized controlled noninferiority trial [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(5) : 530-541. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.12.004.
- [29] Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians [J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12 (1) : 103-111. DOI:10.1007/s11739-016-1583-7.
- [30] McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1999, 12(1) : 147-179. DOI:10.1128/CMR.12.1.147.
- [31] Maycock NJ, Jayaswal R. Update on *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, treatment, and outcomes [J]. *Cornea*, 2016, 35(5) : 713-720. DOI:10.1097/ICO.0000000000000804.
- [32] Oliveira Dos Santos C, Kolwijck E, van der Lee HA, et al. *In vitro* activity of chlorhexidine compared with seven antifungal agents against 98 fusarium isolates recovered from fungal keratitis patients [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (8) : e02669-18 [2023-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31182529>. DOI:10.1128/AAC.02669-18.
- [33] Kunt Z, Yağmur M, Kandemir H, et al. *In vitro* efficacy of chlorhexidine and a riboflavin/uv-a combination on fungal agents of keratitis [J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45 (1) : 7-11. DOI:10.1080/02713683.2019.1652916.
- [34] Arunga S, Mbarak T, Ebong A, et al. Chlorhexidine gluconate 0.2% as a treatment for recalcitrant fungal keratitis in Uganda: a pilot study [J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2021, 6 (1) : e000698 [2023-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34368461>. DOI:10.1136/bmjophth-2020-000698.
- [35] Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, et al. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances [J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55 (1) : 105807 [2023-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31542320>. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.09.011.
- [36] te Welscher YM, ten Napel HH, Balagué MM, et al. Natamycin blocks fungal growth by binding specifically to ergosterol without permeabilizing the membrane [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (10) : 6393-6401. DOI:10.1074/jbc.M707821200.
- [37] Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122 (1) : 42-47. DOI:10.1001/archophth.122.1.42.
- [38] Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: over a decade of use [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30 (11) : 1377-1386. DOI:10.1111/ctr.12834.

(收稿日期:2023-11-29 修回日期:2024-06-17)

(本文编辑:张宇 骆世平)

