

· 临床应用指南 ·

中医药治疗干眼临床应用指南（2021 年）

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义 干眼为多因素引起的慢性眼表疾病，是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡，可伴有眼表炎症反应、组织损伤及神经异常，造成眼部多种不适症状和（或）视功能障碍。临床表现为干涩不适、视物疲劳、畏光流泪、眼红、眼痒、异物感、烧灼感等。干眼的发病机制和泪膜不稳定、眼表高渗透压、眼表炎症、神经感觉异常等亦有关联^[1]。干眼病因的复杂性给治疗造成了一定的困难，延误治疗可造成角膜损伤而影响视力，严重者角膜结膜瘢痕和血管翳甚至失明，对患者的视力、生活质量、工作生产效率及心理等均造成影响^[2]。干眼作为近年来广泛关注的眼表疾病之一，发病率较高。在全球干眼的发病率为 5.5%~33.7%^[2]，在我国干眼的发病率为 21%~30%^[1]。

目前，干眼的治疗多从保持眼表面湿润、抗炎等方面入手，使用针对病因的滴眼液点眼等治疗，此种方法短时间内有利于改善眼部症状，但存在持续时间短，药物依赖性高，长期用药影响泪膜稳定性等不足，对于伴有全身症状和体征的患者作用有限^[3]。中医学将干眼称之为“白涩症”“神水将枯”等，认为阴虚津亏、燥伤津液是该病发病的主要病机^[4]。干眼作为一种多因素疾病，根据患者全身状况中医辨证治疗往往会有较好的效果，对增加泪膜破裂时间，改善泪膜稳定性，缓解干眼症状方面有一定的疗效^[4]。

中医药已成为干眼治疗的临床选择，但早期或轻度干眼就长期口服中药依从性差，且应用指征和治疗效果、作用特点、剂量、疗程等均不明确，目前眼科中医药在各级综合性医院的应用广泛，非中医类医师使用中药治疗干眼临床应用指南缺乏，存在辨证鉴别困难、不合理用药问题。因此，亟待结合国际上现代西医的进展和规范化的诊断标准，按照分型、分期、分症用药的临床思维模式，又兼顾中医辨证与辨病相

结合原则，制定一部中西医协同治疗干眼的临床应用指南，发挥传统中医药在治疗疑难性眼病的优势。

2 指南制定方法

2.1 临床问题构建 临床问题的解构采用 PICO 原则进行结构化设置：对象（participants, P）：干眼患者；干预措施（intervention, I）：中医药单独使用或联合西医治疗；对照措施（control, C）：单独使用西医治疗或安慰剂或空白治疗；结局指标（outcome, O）：（1）关键结局指标：有效率、泪膜破裂时间、泪液分泌量、角膜荧光染色；（2）重要结局指标：眼表疾病指数（Ocular Surface Disease Index, OSDI）评分表、睑板腺分泌水平、干眼中医症状量化评分；（3）次要结局指标：安全性。

根据临床医生出诊中遇到的常见干眼问题，对 38 位中西医临床专家进行咨询和问卷调查，形成本指南研究拟解决的重要临床问题：（1）中医药治疗干眼，在改善患者主观症状（干涩、异物感、眼红、视疲劳）等方面是否有较好疗效？（2）中医药治疗干眼，在改善泪膜破裂时间（breaking up time, BUT）、席尔梅尔氏（Schirmer）试验、角膜荧光染色等方面是否有较好疗效？（3）中医药联合人工泪液治疗干眼，较单纯人工泪液治疗在改善患者干涩、异物感、眼红、视疲劳等主观症状方面是否有较好疗效？（4）中医药联合人工泪液治疗干眼，较单纯人工泪液治疗在改善 BUT、Schirmer 试验、角膜荧光染色等方面是否有较好疗效？（5）中医药治疗干眼，在改善全身症状、减少复发，提高视觉质量方面是否有更好的疗效？

2.2 中医药遴选 首先通过《国家基本药物目录（2018 年版）》、《中华人民共和国药典》、39 药品通（<http://ypk.39.net>）全面收集中医药目录，查找说明书的功能主治中明确提到干眼的中医药治疗措施，发现复方羊肝丸、羊肝明目片/丸、干地黄丸、狸骨丸、黄连羊肝丸、明目地黄丸、珍珠明目滴眼液，共计 8 种中成药。其次通过药智数据（<https://db.yaozh.com>）查找正在进行的干眼临床试验项目，发现羊肝明目片、复方羊肝丸、复方野菊花眼贴、鱼

基金项目：国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目（No.SATCM-2015-BZ402）

通讯作者：刘 静，Tel: 010-84739016, E-mail: zyuji@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20220803.085

腥草滴眼液、益肾疏肝汤、通络舒目汤、皮神经电刺激、针灸、平肝育阴清热法、耳穴压丸, 共计 11 种中医药治疗。最终合计共 17 种, 其中中医外治法 6 种、滴眼液 2 种、口服药物 9 种。

经过“干眼联合中医药”检索式进行文献检索发现中成药: 明目地黄丸/汤、杞菊地黄丸/颗粒/汤、养阴清肺汤、百合固金汤、甘露饮、桑白皮汤、芪明颗粒、逍遥散、黄连滴眼液、柴胡注射液雾化、金匱肾气丸、视明滴眼液、加味逍遥散、鱼腥草注射液/滴眼液雾化、明目蒺藜丸、明目羊肝丸、珍芪滴眼液、益眼明口服液、石斛夜光丸、石斛明目丸、目舒丸、复明片、复明胶囊、秦皮滴眼液、三仁汤合二至丸、道生散颗粒剂、道生散加减、生脉注射液、丹参注射液、润目舒口服液、0.8% 黄精多糖滴眼液、玉屏风散、龙胆明目片、金珍滴眼液、黄连羊肝丸、脉血康胶囊、脉络宁口服液、夏枯草颗粒、丹栀逍遥丸、银耳雾化液、杞菊滴眼液、润目灵、槲寄生水煎液、五味子、密蒙花、调肝明目片、十全大补丸加减、鬼针草、罗勒子、七叶洋地黄双苷滴眼液、复方熊胆滴眼液、黄连温胆汤、四逆散、精草润目液、养阴润目丸、六味地黄丸、川芎嗪、杞参膏、复方血栓通胶囊、强力珍珠滴眼液、退赤胶囊、韦氏杞菊甘露方。共计 66 种, 其中, 注射液 4 种、单味中药 5 种、滴眼液 11 种、口服药物 46 种。

共计 83 种, 第一步排除重复, 并剔除同名、同方、同剂型品种, 第二步除外院内制剂及中药汤剂及经验方、自拟方、针灸、药品名录中不属于中医药的药品、非上市中成药, 第三步排除无临床文献支持的药物, 综上, 最后纳入 20 个中医药 (含 14 个口服药, 2 种滴眼液, 1 种眼贴, 3 种注射液) 进入指南研究。

2.3 文献纳入及排除标准

2.3.1 纳入标准 (1) 明确诊断为干眼的患者; (2) 试验组为中医药单用或联合西医治疗措施; (3) 对照组为西医治疗措施、安慰剂或空白对照; (4) 系统评价或 RCT。

2.3.2 排除标准 (1) 排除其他中医药治疗, 如针灸、艾灸、针刺、推拿、中药汤剂、经验方颗粒剂、自制中成药、院内制剂、未上市中医药等; (2) 采用非常规治疗方法导致无法独立评价中医药疗效的文献; (3) 干预措施不明确导致无法评估基础治疗是否均衡的文献; (4) 纳入妊娠期妇女、婴幼儿及儿童患者的文献; (5) 硕博学位论文; (6) 数据重复或雷同、重复发表、无法获取全文的文献; (7) 样本量 < 20 的文献; (8) 假随机、统计学方法有误、原始数据

存在常识性或逻辑性错误的文献。

2.4 文献检索策略 检索数据库: 中文数据库包括中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WANFANG)、重庆维普期刊数据库 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed); 外文数据库包括 MedLine/PubMed、Cochrane Library、EMBase、NGC。检索方法为关键词 + 干预因素检索词。检索时间: 2021 年 8 月。第一步检索: 检索目的: 获取所有曾以干眼患者为研究对象进行临床研究的中医药。干预因素检索词: 中医、中药、草药、方药、中医药、中医药、外治法、Medicine, Chinese Traditional、Traditional Chinese Medicine、Zhong Yi Xue、Chinese Medicine、Traditional、Chinese Traditional Medicine、Traditional Medicine、Chinese、Ultrasonic atomization、acupuncture、external treatment、herbal medicine。检索结果: 共检索文献 15 985 篇, 经剔除重复、阅读文题与摘要、阅读全文等三轮筛选后, 得到与中医药治疗干眼研究相关的文章 57 + 3 (中文 Meta) + 1 (英文 Meta) + 5 (英文) = 66 篇, 涉及中医药共计 20 种。后经专家共识并查阅所有药品说明书, 临床上注射液的使用操作复杂, 不同批次差异较大, 且注射液在眼部外用使用量及禁忌症较难把握, 因此将中药注射剂剔除, 共计剔除 3 种中药注射剂, 余下 17 种中医药。第二步检索: 检索目的: 检索 17 种中成药用于干眼治疗的所有临床研究。以杞菊地黄丸为例, 中文检索词包括“杞菊地黄丸”“干眼”“角结膜干燥症”“干燥综合征”“白涩症”“随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)”“随机分配”“随机”“系统评价”“Meta 分析”“系统综述”等, 英文检索词包括“qijudihuang pills”“dry eye”“keratoconjunctivitis sicca”“randomized controlled trial”“clinical trial”“systematic review”“Metaanalysis”等。

2.5 研究筛选及资料提取 采用 EndNote X8 进行文献管理和初步筛选。阅读全文后提取最终纳入文献的相关资料, 内容包括: 文章名称、研究作者、发表期刊、发表时间、研究设计、研究代码、研究对象 (年龄、病程等)、样本量 (试验组、对照组)、采用的诊断标准及纳入排除标准、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、试验周期、用药剂量、结局评价指标、偏倚风险评估、安全性评价指标等, 每篇文献的筛选和信息提取工作均由两人独立完成, 若存在分歧, 则共同讨论解决或咨询第三方。

2.6 纳入文献的方法学质量评价 运用系统

评价偏倚风险评价工具 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2, AMSTAR2) 量表对纳入的 Meta 分析 / 系统评价进行偏倚风险评价。当 AMSTAR2 评价结果显示现有系统评价的方法学质量高, 但发表年份 >2 年, 或 ≤2 年但后续新的研究较多, 则对该系统评价进行更新。当 AMSTAR2 评价结果显示现有系统评价的方法学质量低, 或者筛选之后发现某一 PICO 问题无系统评价时, 检索原始研究证据进行评价和综合。更新系统评价和制定快速系统评价参考 Cochrane 系统评价手册。本次研究中检索到此类类型相关研究 4 篇。

按照《Cochrane 干预措施系统评价手册 5.1.0 版》中的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行风险评估。从随机序列的产生、分配隐藏、盲法 (对参与者和实施者)、盲法 (对结局评价者)、结局数据不完整、选择性发表、其他偏倚等方面对研究质量进行评价。每一类均可能被判定为低风险、高风险或风险未知, 低风险偏倚表明存在的偏倚不可能严重影响研究结果, 高风险偏倚提示存在的偏倚严重减弱研究结果的可信度, 不确定的偏倚则提示存在的偏倚引起对研究结果的怀疑。偏倚风险评估通过两名研究者独立完成, 分歧通过讨论或咨询第三名研究者解决。

2.7 证据综合分析 应用 Review Manager 5.3 软件对纳入文献中研究类型相同、干预措施相同、结局指标相同、数据类别相同的 RCT 等原始研究的数据进行整合分析。根据数据类型选择不同效应指标, 二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为疗效分析的效应指标; 单位一致的计量资料采用均数差表示 (mean difference, MD), 单位不一致的计量资料采取单位换算, 不能单位换算的采用标准化均数差表示 (standardized mean difference, SMD), 所有资料采用 95%CI 表达。RevMan 是 Cochrane 协作网制作和保存系统评价的专用软件, 通过该软件对研究数据进行录入、分析后生成相应的图表, 包括偏倚风险评估 (risk of bias, ROB) 表、ROB 总结图、Meta 分析森林图和倒漏斗图。

另需说明, 本项研究中大部分的数据是以“中位数 (最小值, 最大值)”来表示的, 无法进行 Meta 分析, 因此参考文献 [1] 中的统计学方法, 将数据转换为“ $\bar{x} \pm s$ ”的形式后, 进行 Meta 分析。

2.8 证据体质量评价与推荐标准 采用 GRADE 方法对纳入的中医药的有效性和安全性的证据体进行汇总和质量评价 [6, 7]。根据 GRADE 方法, 将证据质

量分为高、中、低、极低 4 个等级 (表 1)。在证据分级过程中, 考虑 5 个降级因素——偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性以及发表偏倚, 和 3 个升级因素——效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素 (负偏倚)。专家意见和后续的讨论达成共识, 形成结果总结表, 以呈现证据等级分级, 通过证据总结表呈现证据, 并参照 GRADE 系统对推荐意见进行的分级 (表 2、3)。

表 1 GRADE 证据质量分级与定义

级别	定义
高 (A)	非常确信真实的效应值接近估计值
中 (B)	对效应估计值有中等程度的信心: 真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者大不相同的可能性
低 (C)	对效应估计值的确信程度有限: 真实值可能与估计值大不相同
极低 (D)	对效应估计值几乎没有信心: 真实值很可能与估计值大不相同

表 2 GRADE 推荐强度分级与表达

推荐等级	本指南推荐用语	代码
支持使用某种疗法的强推荐	强推荐	1
支持使用某种疗法的弱推荐	弱推荐	2
不能确定	暂不推荐	0
反对使用某种疗法的强推荐	反对	-1
反对使用某种疗法的弱推荐	不建议	-2

表 3 GRADE 推荐强度分级的定义

定义	强推荐	弱推荐
对患者	几乎所有患者均会接受所推荐的方案; 此时若未接受推荐, 则应说明	多数患者会采纳推荐方案, 但仍有不少患者可能因不同的偏好与价值观而不采用
对临床医生	应对几乎所有患者都推荐该方案; 此时若未给予推荐, 则应说明	应该认识到不同患者有各自适 合的选择, 帮助每个患者做出 体现他偏好与价值观的决定
对政策制定者	该推荐方案一般 会被直接采纳到 政策制定中去	制定政策时需要充分讨论, 并 需要众多利益相关者参与

2.9 推荐意见形成 课题工作组制作 GRADE 决策表, 利用会议共识法, 对共计 42 位专家进行 2 轮专家共识会议, 就推荐药物、推荐强度及推荐意见达成共识, 共识原则如下: (1) 确定单个条目的推荐意见, 单个条目的“强推荐”加“弱推荐”共识度 > 75%, 则视为该条目达成“推荐”共识; 或“反对”加“不建议”共识度 > 75%, 则视为该条目达成“不推荐”共识; 单个条目的“暂不推荐”共识度 > 75%, 则视为该条目达成“暂不推荐”共识。(2) 单个条目的“强推荐”加“弱推荐”共识度 ≤ 75%, 或“反对”加“不建议”共识度 ≤ 75%, 或“暂不推荐”共识度 ≤ 75%, 均视为该条目的“推荐”共识未形成。(3) 在达成“推荐”的条目中, 若“强推荐”意见共识度 >

75%，则该条目推荐等级确定为“强推荐”；若无法达成“强推荐”，则推荐等级确定为“弱推荐”。(4) 特殊情况说明：针对中医药的用法用量、用药疗程、用药安全性等内容，若有相关文献证据支持，但既往未形成统一共识者，本次研究经专家会议达成共识，则在该条目后注明为“基于证据的专家共识”；若缺乏研究证据，由专家经验共识产生，则在该条目后注明为“基于专家经验的专家共识”。

第一轮专家咨询已达成共识的推荐意见，无需进入第二轮会议，只需根据专家意见进行小的修改；未通过共识的条目，需要按照专家意见进行大的修改之后再进入第二轮专家咨询，最终对推荐意见达成共识。

3 推荐意见及证据描述

3.1 研究概述 课题组遵循“循证为主、共识为辅、经验为鉴”的原则，进行指南研究及编写。经第一次专家共识会确认主要临床问题及结局指标重要性排序后，据此制定检索策略及文献的纳排标准，共检索文献 15 985 篇，经过文献资料提取、文献纳排标准后，余下 66 篇文献。经过证据综合分析、GRADE 证据评级、通过两轮推荐意见决策专家共识会议后，最终推荐 3 种中医药。

3.2 推荐意见及证据描述

临床问题：中医药治疗干眼，在改善患者主观症状（干涩、异物感、眼红、视疲劳）等方面是否有较好疗效？中医药治疗干眼，在改善 BUT、Schirmer、角膜荧光染色等方面是否有较好疗效？

推荐意见 1：泪液分泌不足型干眼患者，推荐使用杞菊地黄丸联合西药治疗，能够改善干眼症状、增加泪液分泌量。(1C)

使用条件：杞菊地黄丸主要适用于有眩晕耳鸣、羞明畏光、迎风流泪、视物昏花、重影等症状的患者；感冒发热患者不宜服用；有高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等慢性病严重者及儿童、孕妇、哺乳期妇女应在医师指导下服用；过敏体质者慎用。

使用方法：1 次 6~9 丸口服，每日 2 次。

安全性：一项系统评价^[8]比较了杞菊地黄丸联合各种类型人工泪液对比人工泪液的不良反应，发现杞菊地黄丸联合西药并不能更好地减少不良反应的发生。由于纳入研究中两组均使用西药，因此不能明确杞菊地黄丸的安全性，临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述：有效率：一项系统评价^[8]纳入 14 项 (2 222 例) 杞菊地黄丸联合各种类型人工泪液对比人工泪液的研究，以有效率为结局指标。采用固定

效应模型，结果显示，杞菊地黄丸联合西药治疗干眼有效率优于单纯西药治疗 [$OR=4.38$, 95% CI (3.26, 5.89), $I^2=38\%$]。

一项系统评价^[9]纳入 9 项 (1 041 例) 杞菊地黄丸联合西药治疗对比西药治疗的研究，以有效率为结局指标。采用固定效应模型，结果显示，杞菊地黄丸组有效率优于对照组 [$OR=7.22$, 95% CI (4.36, 11.93), $I^2=0\%$]。

(2) 客观指标：① BUT：一项系统评价^[8]纳入 11 项 (1 916 例) 杞菊地黄丸联合各种类型人工泪液对比人工泪液研究，以 BUT 为结局指标。采用随机效应模型，结果显示，杞菊地黄丸联合西药治疗干眼 BUT 长于单纯西药治疗 [$MD=3.79$, 95% CI (3.57, 4.01), $I^2=95\%$]。

一项系统评价^[9]纳入 13 项 (1 119 例) 杞菊地黄丸联合西药治疗对比西药治疗的研究，以 BUT 为结局指标。采用随机效应模型，结果显示，杞菊地黄丸组 BUT 长于对照组 [$MD=4.32$, 95% CI (3.15, 5.49), $I^2=97\%$]。

② 泪液分泌量：一项系统评价^[8]纳入 10 项 (1 772 例) 杞菊地黄丸联合各种类型人工泪液对比人工泪液研究，以 Schirmer 试验为结局指标。采用随机效应模型，结果显示，杞菊地黄丸联合西药治疗干眼泪液分泌量多于单纯西药治疗 [$MD=2.46$, 95% CI (1.49, 3.44), $I^2=97\%$]。

一项系统评价^[9]纳入 12 项 (1 059 例) 杞菊地黄丸联合西药治疗对比西药治疗的研究，以 Schirmer 试验为结局指标。采用随机效应模型，结果显示，杞菊地黄丸组泪液分泌量多于对照组 [$SMD=1.07$, 95% CI (0.71, 1.42), $I^2=96\%$]。

③ 角膜荧光素染色：一项系统评价^[8]纳入 5 项 (718 例) 杞菊地黄丸联合各种类型人工泪液对比人工泪液研究，以角膜荧光素染色试验为结局指标。采用随机效应模型，结果显示，杞菊地黄丸联合西药治疗干眼角膜荧光素染色试验优于单纯西药治疗 [$MD=-1.29$, 95% CI (-1.42, -1.15), $I^2=97\%$]。

一项系统评价^[9]纳入 6 项 (539 例) 杞菊地黄丸联合西药治疗对比西药治疗的研究，以角膜荧光素染色试验为结局指标。采用随机效应模型，结果显示，杞菊地黄丸组角膜荧光素染色试验优于对照组 [$MD=-1.01$, 95% CI (-1.61, -0.40), $I^2=97\%$]。

推荐意见 2：临床表现为眼部充血等炎症为主的睑板腺功能障碍型干眼患者及眼局部因素性干眼，推荐单独使用鱼腥草滴眼液超声雾化，可改善患者干眼

症状及睑板腺的分泌能力。(1B)

使用条件:鱼腥草超声雾化可以使药物发挥更好的作用,避免长期局部点眼药可能产生的依赖性和不良反应,避免内服药对全身产生的不良影响,降低滴眼剂的眼表毒性反应,不良反应小、起效快、缩短病程、提高患者生活质量、无痛苦、使用方便。儿童、孕妇、哺乳期妇女应在医师指导下服用。过敏体质者慎用。

使用方法:1次 20 mL 雾化熏蒸 20 min/次,每日 1 次。1 个月为 1 个疗程。

安全性:一项前瞻性随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验^[11]出现了 7 例不良事件。其中安慰剂组有 4 例出现动物羊毛过敏、上呼吸道感染、视力模糊和变异性结膜炎,不良事件发生率为 2.50%。鱼腥草滴眼液组有 3 例出现上呼吸道感染、结膜炎和变异性结膜炎,不良事件发生率为 2.54%,两组间差异无统计学意义 $[OR=0.76, 95\%CI(0.17, 3.46)]$ 。所有出现不良事件的病例或恢复或缓解,均与试验药物治疗无关。因此不能明确鱼腥草滴眼液的安全性,临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性。

证据描述:一项前瞻性随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验^[11](238 例)观察鱼腥草滴眼液与安慰剂对比治疗睑板腺功能障碍性干眼的疗效。用药 4 周,鱼腥草滴眼液组眼部症状总评分较疗前下降 (9.00 ± 0.61) 分,安慰剂组较疗前下降 (6.29 ± 0.55) 分,在降低眼部症状总评分方面,用药 4 周后,结果显示,与安慰剂组比较,鱼腥草滴眼液组可显著降低眼部症状总评分 $[OR=2.71, 95\%CI(2.56, 2.86)]$,因此鱼腥草滴眼液雾化能明显改善干眼合并睑板腺功能障碍患者眼部症状。

亚组分析时,发现眼部症状总评分 ≥ 15 分级别,安慰剂组和鱼腥草滴眼液组的眼部症状总评分下降较眼部症状总评分 <15 组别明显 $[MD=4.54, 95\%CI(4.28, 4.80)]$,因此症状评分较重(≥ 15)的干眼患者用鱼腥草滴眼液治疗更明显。

用药 4 周,鱼腥草滴眼液组睑板腺分泌物评分较疗前降低 (0.91 ± 0.10) 分,安慰剂组较疗前降低 (0.57 ± 0.10) 分,在降低睑板腺分泌物评分方面,用药 4 周后,结果显示,与安慰剂组比较,鱼腥草滴眼液组可显著降低睑板腺分泌物 $[MD=0.34, 95\%CI(0.31, 0.37)]$,因此鱼腥草滴眼液雾化能够有效的改善睑板腺分泌物的性状。

用药 4 周,鱼腥草滴眼液组 BUT 时间较疗前延长 (1.97 ± 0.17) s,安慰剂组较疗前延长

(1.61 ± 0.20) s,在延长泪膜破裂时间方面,用药 4 周后,结果显示,与安慰剂组比较,鱼腥草滴眼液组可显著延长泪膜破裂时间 $[MD=0.36, 95\%CI(0.31, 0.41)]$,因此鱼腥草滴眼液雾化延长泪膜破裂时间。

推荐意见 3:临床表现为眼睛畏光、晨起睫毛分泌物、睁眼困难、视疲劳的环境因素及生活方式相关因素性干眼患者,推荐使用复方野菊花眼贴,可改善干眼、畏光、睁眼困难等症状。(1B)

使用条件:每日于午睡前和晚睡前各使用 1 次,闭目后将眼贴敷于眼部,每次 15 min。儿童、孕妇、哺乳期妇女应在医师指导下服用。过敏体质者慎用。

安全性:一项前瞻性随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验^[12](112 例)显示复方野菊花眼贴组不良反应发生率为 1.03%,安慰剂组为 1.01%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。其中,观察到复方野菊花眼贴发生 2 例次不良反应,均为眼部皮肤过敏。

证据描述:一项前瞻性随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验^[12](112 例)观察复方野菊花眼贴对比安慰剂治疗轻中度干眼患者,治疗后 1、2 周后复方野菊花眼贴组干眼症状总评分均明显低于安慰剂,组间差异有统计学意义 $[MD=-3.25, 95\%CI(-4.34, -2.16); MD=-3.13, 95\%CI(-4.10, -2.16)]$ 。治疗后 1、2 周后复方野菊花眼贴组的畏光症状改善明显优于安慰剂组 $[MD=-0.75, 95\%CI(-0.99, -0.51); MD=-0.75, 95\%CI(-0.90, -0.60)]$ 。治疗后 1、2 周后睁眼困难症状的改善复方野菊花眼贴明显优于安慰剂,组间差异有统计学意义 $[MD=-0.25, 95\%CI(-0.44, -0.06); MD=-0.75, 95\%CI(-0.90, -0.60)]$ 。治疗后 2 周后试验组总有效(显效+有效)率为 67.86%(38/56),对照组为 44.64%(25/56),组间差异有统计学意义 $[OR=2.62, 95\%CI(1.21, 5.65)]$ 。治疗 1、2 周时, BUT 结果:复方野菊花眼贴均较安慰剂延长,但差异均无统计学意义 $[MD=0.13, 95\%CI(-0.65, 0.91); MD=0.64, 95\%CI(-0.42, 1.70)]$ 。治疗 1、2 周时, SIt 结果:治疗后各时间点两组间差异无统计学意义 $[MD=0.32, 95\%CI(-1.63, 2.27); MD=0.39, 95\%CI(-1.32, 2.10)]$ 。

4 中成药治疗干眼症推荐意见汇总 见图 1。

5 本指南的局限和不足之处

5.1 文献研究结果显示中医药证据质量不高 工作组检索文献共 15 985 篇,最终纳入有效文献 8 篇,其中质量较好的文献仅有杞菊地黄丸、鱼腥草滴眼和复方野菊花眼贴的文献。而本文专家组针

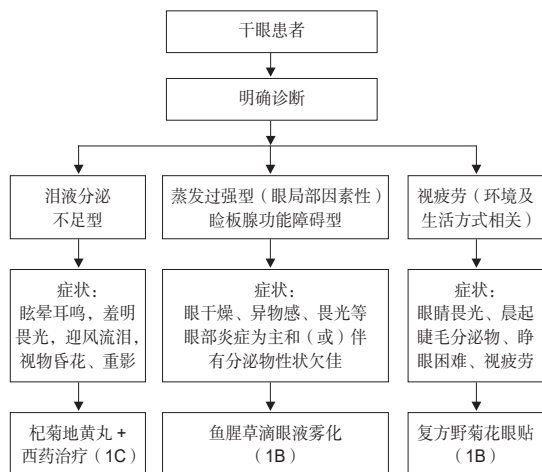


图1 中成药治疗干眼症推荐意见流程图

对文献中杞菊地黄丸的低级证据进行了强推荐,主要基于杞菊地黄丸具有滋肾养肝之功效,多用于肝肾阴亏、眩晕耳鸣、羞明畏光、迎风流泪、视物昏花。全方具有补而不滞,泄不伤正的特点。同时杞菊地黄丸辅助玻璃酸钠能够改善干眼患者视觉功能和泪膜稳定性,减轻中西医临床症状,进一步提高疗效^[13]。经专家共识认为,从组方分析、中医学理论、中成药实际临床应用情况综合考虑杞菊地黄丸更适合干眼的治疗,故推荐。但总体而言,此次指南中多数药物临床研究资料较少,缺乏严谨、大样本的高质量研究,且部分 RCT 研究存在设计不规范和偏倚风险较高的问题,如随机化描述不清,非盲法及安慰剂对照设计,样本量小、疗程不一致等,加上研究间的异质性等,直接影响了 Meta 分析结果的可靠性。因此,此次纳入指南的证据为中等或低级质量,一定程度上无法很好地回答预期的临床问题,对推荐意见的制定有一定影响,未来期待更多设计严谨、多中心、大样本的 RCT 以提供更高级别的循证证据。

5.2 部分研究结局指标较为单一 干眼是一种对患者视觉及生活质量损害较大的难治性眼表疾病,对患者的影响体现在工作、生活、视觉质量等多方面,希望可通过文献研究发现中医药对各项结局指标的疗效差异,但本次文献检索过程中发现,许多中医药研究文献对于结局指标报道过于简单,不符合本研究 PICO 中的关键结局指标及重要结局指标或仅以有效率进行疗效评价,对于指南研究感兴趣的其他关键结局指标未予记录,使文献的可信度降低,甚至无法获得相关循证证据。

5.3 经典中医药缺乏证据或证据质量较差 通过文献检索,发现部分眼科临床比较常用的中医药无法检索得到符合纳入标准的文献。这意味着这一类

药物无法获得循证医学的评价,纳入到指南的研究中来,因此,希望今后积极推动中医药的上市后评价工作,以取得相关临床证据,这将对日后指南推荐意见的修订完善起到关键作用。

此外,对纳入本次指南推荐的 3 个中医药说明书分析发现,部分药物说明书禁忌症尚不明确,注意事项中对长疗程使用药物的安全性监测未予明确提示。本指南根据推荐中医药的文献中报道的不良事件,在相关内容部分作了补充说明。指南所制定的推荐意见尚需在未来的研究和临床实践中加以完善。

6 更新计划 由指南工作组指派专人负责进行常规的文献监测,评估是否有中医药治疗干眼相关的新证据出现,证据变化对指南推荐意见和推荐强度是否有影响,同时根据本指南在临床使用中的反馈情况,拟定于每 3~5 年更新 1 次指南,更新步骤包括:识别新的科学证据、评估更新的必要性、更新指南推荐意见和发布更新的指南,整个过程通过文献研究和专家共识相结合的方式实现。当指南中多数推荐意见已经过期时,可对指南全部更新。

利益声明: 本指南由中国中药协会资助,无潜在利益冲突。所有参与本指南编写的成员均申明无与本指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益,无任何可能被本指南成果影响的利益。

指南标准化项目组核心成员: 张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

《中成药治疗干眼临床应用指南》课题组

执笔人: 刘静(中国中医科学院望京医院)、刘祖国(厦门大学眼科研究所)

主审: 赵家良(北京协和医院)、高建生(中国中医科学院眼科医院)

工作小组: 金明(中日友好医院)、刘静(中国中医科学院望京医院)、刘祖国(厦门大学眼科研究所)、潘志强(首都医科大学附属北京同仁医院)、王育良(南京市中医院)、黄一飞(中国人民解放军总医院)、李莹(中国医学科学院北京协和医院)、郝晓波(广西中医药大学第一附属医院)、郭承伟(山东中医药大学附属医院)、张明昌(华中科技大学同济医院协和医院)、李杜军(湖北省中医院)、曹卉娟(北京中医药大学循证医学中心)

共识小组:

中医临床专家: 金明 (中日友好医院)、刘静 (中国中医科学院望京医院)、张红 (中国中医科学院眼科医院)、接传红 (中国中医科学院眼科医院)、邱波 (广东省中医院)、马东丽 (首都医科大学附属北京同仁医院)、郝小波 (广西中医药大学第一附属医院)、杨迎新 (首都医科大学附属北京中医医院)、周剑 (北京中医药大学东方医院)、孙河 (黑龙江中医药大学附属第一医院)、王育良 (南京中医药大学附属医院/江苏省中医院)、谢立科 (中国中医科学院眼科医院)、杨光 (天津中医药大学第一附属医院)、张铭连 (河北省眼科医院)、李杜军 (湖北中医药大学附属医院/湖北省中医院)、苑维 (中日友好医院)、解孝峰 (山东中医药大学附属眼科医院)、刘军 (深圳市眼科医院)、刘昶 (南京中医药大学附属南京市中医院)、石慧君 (河北省眼科医院)、王影 (中国中医科学院眼科医院)、杨光 (天津中医药大学第一附属医院)、张凤梅 (河南中医药大学附属医院)

西医临床专家: 刘祖国 (厦门大学眼科研究所)、黄彩虹 (厦门大学眼科研究所)、姜洋 (北京协和医院)、李莹 (北京协和医院)、晋秀明 (浙江大学医学院附属第二医院)、邵毅 (南昌大学第一附属医院)、田磊 (首都医科大学附属北京同仁医院)、王华 (中南大学湘雅医院)、王燊 (北京茗视光眼科)、王亚妮 (陕西省眼科研究所)、魏来 (中山大学眼科研究所)、肖启国 (南华大学附属第二医院)、肖湘华 (中山大学眼科研究所)、赵慧 (上海交通大学新华医院)、赵军 (深圳市眼科医院)、王丽强 (解放军总医院)

指南方法学专家: 刘建平 (北京中医药大学循证医学中心)、曹卉娟 (北京中医药大学循证医学中心)

秘书组: 周尚昆 (中国中医科学院望京医院)、李成武 (中国中医科学院望京医院)、王嘉玉 (中国中医科学院望京医院)、黄彩虹 (厦门大学眼科研究所)

参 考 文 献

- [1] 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) [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49 (1): 418-422.
- [2] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类 (2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56 (6): 73-75.
- [3] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 治疗 (2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56 (12): 907-913.
- [4] 中华中医药学会. 中医眼科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [5] Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range [J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 135.
- [6] Guyatt G, deBeer H, Jaeschke R, 等. GRADE 指南: I. 导论 -GRADE 证据概要表和结果总结表 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (4): 9.
- [7] Balshem H, Helfanda M, Schunemann HJ, 等. GRADE 指南: III. 证据质量分级 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (4): 5.
- [8] Lili L, Hongling F, Hanmin L. The clinical efficiency of lycium-rehmannia pills in treating dry eye symptom: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (28): e20887.
- [9] 肖西立, 李涓. 杞菊地黄丸治疗干眼症有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20 (1): 96-102.
- [10] 杨稀瑞, 王继雪, 袁星星, 等. 杞菊地黄丸联合常规西药治疗干眼随机对照试验的系统评价及 Meta 分析 [J]. 中国中医眼科杂志, 2020, 30 (10): 756-760.
- [11] Zhaolin L, Ming J, Ying L, et al. Efficacy and safety of houttuynia eye drops atomization treatment for meibomian gland dysfunction-related dry eye disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. J Clin Med, 2020, 9 (12): 4022.
- [12] 吴洁丽, 刘祖国, 金明. 复方野菊花眼贴在治疗轻中度干眼中的临床价值 [J]. 中华眼科杂志, 2021, 57 (8): 601-607.
- [13] 陈卫芳, 苏建波, 马艳梅, 等. 杞菊地黄丸辅助玻璃酸钠对干眼症患者视觉功能和泪膜稳定性的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16 (3): 505-507.

(收稿: 2021-12-14 在线: 2022-09-08)

责任编辑: 汤静