

## 不同生物材料人工晶体与后囊混浊相互关系的meta分析

程金伟, 魏锐利\*, 马晓晔, 蔡季平, 朱 煌, 李 由, 李玉珍, 岳 岩

(第二军医大学长征医院眼科, 上海 200003)

**[摘要]** 目的: 对不同生物材料人工晶体与后囊混浊的关系进行系统评价。方法: 通过计算机和手工检索, 获得1990年1月至2002年12月发表的人工晶体与后囊混浊的相关文献。按照入选标准选取合适的随机对照临床研究进行meta分析。对纳入文献的相关资料进行提取摘录, 并根据meta分析的统计学方法进行合并分析。以相对危险度(RR)判定对后囊混浊的预防效果, 并根据异质性分析选择固定效应模型或随机效应模型计算总的治疗效应。结果: 有9篇论文的1021例白内障患者纳入meta分析。聚丙烯酸、硅凝胶、水凝胶与聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)的RR分别为0.12(95%CI [0.05, 0.26])、0.44(95%CI [0.30, 0.64])、1.96(95%CI [0.65, 5.91])、硅凝胶、水凝胶与聚丙烯酸的RR分别为1.34(95%CI [0.62, 2.89])、3.89(95%CI [1.70, 8.90])、水凝胶与硅凝胶的RR为4.73(95%CI [1.57, 14.32])。结论: 硅凝胶和聚丙烯酸人工晶体具有良好的囊膜组织相容性, 很强的粘连趋势, 良好的光学设计, 可以预防和减少后囊混浊的发生。

**[关键词]** 晶体, 人工; 后囊混浊; meta分析

**[中图分类号]** R 779.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2004)09-1005-04

### A meta analysis of relationship between intraocular lens made from different biomaterials and posterior capsule opacification

CHENG Jin-Wei, WEI Rui-Li\*, MA Xiao-Ye, CAI Ji-Ping, ZHU Huang, LI You, LI Yu-Zhen, YU E-Yan (Department of Ophthalmology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To systematically evaluate the relationship between intraocular lens of different biomaterials and the incidence of posterior capsule opacification. **Methods:** Published articles focused on intraocular lens and posterior capsule opacification from Jan. 1990 to Dec. 2002 were selected for study based on a computerized search of literatures and a manual search of bibliographies. The randomized controlled trials meeting inclusion criteria were reviewed systematically by meta analysis. The reported data were processed with the statistical techniques of meta analysis. The combinability of the studies was assessed in terms of clinical and statistical criteria. Treatment effect was measured with relative risk, and pooled estimates were computed according to a fixed or random effect model by heterogeneity. **Results:** A total of 1021 patients were included in 9 trials. Pooled relative risk were 0.12 (95%CI [0.05, 0.26]) between polyacrylic and polymethylmethacrylate (PMMA), 0.44 (95%CI [0.30, 0.64]) between silicone and PMMA, 1.96 (95%CI [0.65, 5.91]) between hydrogel and PMMA, 1.34 (95%CI [0.62, 2.89]) between silicone and polyacrylic, 3.89 (95%CI [1.70, 8.90]) between hydrogel and polyacrylic, and 4.73 (95%CI [1.57, 14.32]) between hydrogel and silicone. **Conclusion:** The silicone and polyacrylic intraocular lens lead to less posterior capsule opacification because of their better capsular biocompatibility.

**[KEY WORDS]** intraocular lens; posterior capsule opacification; meta analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(9): 1005-1008]

\* 后囊混浊是白内障摘除联合后房型人工晶体(intraocular lens, DL)植入术的主要并发症之一。以往meta分析的结果表明: 白内障手术联合后房型DL植入术后1年, 后囊混浊的发生率为11.8%, 5年发生率可达28.4%<sup>[1]</sup>。DL的材料设计和位置在后囊混浊的发展过程中具有重要作用。为了解DL生物材料与后囊混浊之间的关系, 我们参考以往的meta分析方法<sup>[2-5]</sup>, 预先设计草案, 以后囊混浊作为临床治疗终点进行了meta分析, 旨在对硅凝胶DL、聚丙烯酸DL、水凝胶DL、聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)

DL预防后囊混浊的疗效进行系统评价。

### 1 资料和方法

1.1 文献入选标准 (1)为硅凝胶DL、聚丙烯酸DL、水凝胶DL或PMMA DL的临床研究; (2)患者随机分组, 且是前瞻性研究; (3)患者确诊为有年龄相关性白内障, 无相关合并疾病(如糖尿病、葡萄膜炎、青光眼等), 均行白内障摘除联合后房型

\* [作者简介] 程金伟(1978-), 男(汉族), 硕士, 住院医师。

E-mail jinmave@yahoo.com

\* Corresponding author. E-mail: rui@sh163b.sta.net.cn

DL 植入术治疗; (4) 有后囊混浊发生率的记录; (5) 随访1年以上; (6) 1990年1月至2002年12月间发表的论文,全文或摘要均可。

1.2 文献检索方法及研究选择 (1) 数据库检索: 检索 PubMed, 按主题词检索的检索式为“cataract extraction/all subheadings”, 按自由词检索的检索式为“posterior capsule opacification and intraocular lens”; 检索中国生物医学文献数据库, 按主题词检索的检索式为“白内障摘除术/全部副主题词”, 按自由词检索的检索式为“后囊混浊 and 人工晶体”。(2) 补充性检索: 查阅参考文献并进行必要的因特网搜集和手工检索以作为补充性研究。(3) 对检索获得的论文按照选择标准进行选择。如果2项研究是同一研究组对同一组患者观察不同年限的结果, 仅取观察年限最长, 记录最全面的研究。最终有9篇文章<sup>[6-14]</sup>符合要求, 纳入meta分析。

1.3 资料提取 资料由2名作者分别摘录, 摘录的内容在资料提取之前讨论决定, 主要包括: (1) 样本量的大小; (2) 后囊混浊的发生率; (3) DL的材料和型号; (4) 试验设计的细节, 包括盲法水平、随机化方法和患者失访比例等。提取结果存在差异的由2名作者讨论决定最终结果。

1.4 质量评价 采用Jadad量表对入选的临床研究进行质量评价<sup>[15]</sup>。

1.5 统计分析方法 根据DerSimonian-Laird法<sup>[16]</sup>计算合并率和95%可信区间(confidence interval, CI)。合并率( $r$ ) =  $\sum(w_i \cdot r_i) / \sum w_i$ , 95% CI =  $(r \pm 1.96) \cdot S$ , 权重( $w_i$ )根据异质性检验选择合适的值。单个研究的方差  $V_i = [r_i \cdot (1 - r_i)] / n_i$ 。对入选文献进行了异质性检验, 公式为:  $Q = \sum[w_i \cdot (r_i - r)^2]$  ( $i = 1, 2, \dots, k$ ),  $w_i = 1/V_i$ 。当样本量( $n_i$ )相对较大时,  $Q$  分布服从自由度为( $k - 1$ )的 $\chi^2$ 分布。通过异质性检验主要对  $w_i$  进行了校正, 校正后的  $w_i^* = 1/(V_i + T)$ ,  $T = \{0, [Q - (k - 1)] / (\sum V_i - \sum V_i^2 / \sum w_i)\}$ , 合并率的标准误( $S$ ) =  $1/(\sum w_i^*)^{1/2}$ 。

定义相对危险度(relative risk, RR)为效应量(指试验组发生率和对照组发生率的比值), 并采用Mantel-Haenszel法<sup>[17]</sup>对每项研究进行计算。采用 $Q$ 检验检验各试验研究间的异质性。采用随机效应模型(DerSimonian-Laird)法计算合并效应量, 在经过异质性检验后发现无统计学差异, 进一步采用固定效应模型(Mantel-Haenszel)法计算合并效应量。

对材料相同而型号不同的DL, 采用逐一进行meta分析的方法, 以消除由于DL设计的关系而可能产生的结果偏差, 并判断哪种型号的DL对预防

后囊混浊更有效。

1.6 发表偏倚 用失效安全数来估计发表偏倚对在  $P = 0.05$  水平有统计学意义的合并分析的影响。失效安全数(fail-safe number,  $N_{fs}$ ) =  $k(Z^2 - 1.645^2) / 1.645^2$ 。  $N_{fs}$  越大说明发表偏倚的影响越小, 结论的可靠性越好。

## 2 结果

总计有9项随机对照临床试验符合入选标准而纳入meta分析。所有研究均采用了平行设计、随机分组, 其中2项研究没有提及随机分组的方法<sup>[9, 13]</sup>, 有1项研究提及采用盲法<sup>[6]</sup>, 1项研究没有提及退出与失访<sup>[6]</sup>。按照Jadad量表的质量评价标准, 其中7项临床试验的质量评分为3分, 另外2项临床研究的质量评分为2分<sup>[9, 13]</sup>, 所有临床研究均具有良好且相近的质量评分。

纳入meta分析的白内障患者总例数为1021例: 硅凝胶组351例, 聚丙烯酸组299例, 水凝胶组99例, PMMA组272例。总计194例患者发生后囊混浊: 硅凝胶组48例, 聚丙烯酸组24例, 水凝胶组50例, PMMA组72例。后囊混浊的合并率分别为: 硅凝胶11.8% (95% CI [4.8%, 18.7%]), 聚丙烯酸5.6% (95% CI [1.2%, 9.9%]), 水凝胶45.7% (95% CI [22.6%, 68.8%]), PMMA 22.6% (95% CI [12.8%, 32.5%])。

3项临床研究均采用A crySof聚丙烯酸DL<sup>[7, 8, 12]</sup>的370例患者纳入聚丙烯酸与PMMA的meta分析: 聚丙烯酸组188例, PMMA组182例。3项临床试验的合并效应即合并RR值  $T_{DL(RR)} = 0.12$ , 95% CI为[0.05, 0.26], 聚丙烯酸要优于PMMA ( $P < 0.00001$ ), 3项研究效应量之间的差异无明显统计学意义( $\chi^2 = 0.32$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.85$ )。采用相对不保守的固定效应模型计算  $T_{MH(RR)} = 0.12$ , 95% CI为[0.05, 0.26], 硅凝胶人工晶体具有更好的预防效果结果仍支持聚丙烯酸优于PMMA ( $P < 0.00001$ )。失效安全数  $N_{fs}$  为19。

6项临床试验<sup>[6-10, 12]</sup>纳入硅凝胶与PMMA的meta分析, 总计有534例患者: 硅凝胶组262例, PMMA组272例。6项临床试验的合并效应即合并RR值  $T_{DL(RR)} = 0.47$ , 95% CI为[0.30, 0.74], 硅凝胶人工晶体具有更好的预防效果( $P = 0.001$ )。6项研究效应量之间无明显统计学差异( $\chi^2 = 5.98$ ,  $df = 5$ ,  $P = 0.31$ )。采用固定效应模型计算  $T_{MH(RR)} = 0.44$ , 95% CI为[0.30, 0.64], 两种晶体之间仍然存在显著性差异( $P = 0.00002$ )。失效安全数  $N_{fs}$  为

23。有2种硅凝胶 DL 被使用:5项研究植入AMO SIB0型 DL,  $T_{MH(RR)} = 0.43$ , 95% CI 为 [0.29, 0.64], 有统计学差异 ( $P = 0.0004$ ); 1项研究植入Iolab L14IU型 DL,  $T_{MH(RR)} = 0.52$ , 95% CI 为 [0.15, 1.84], 无显著性差异 ( $P = 0.3$ )。

只有1项临床试验<sup>[10]</sup>符合要求纳入水凝胶 DL (Hydroview) 与 PMMA DL 的 meta 分析,  $T_{MH(RR)} = 1.96$ , 95% CI 为 [0.65, 5.91], 两种晶体之间不存在显著性差异 ( $P = 0.2$ )。

总计有5项临床研究<sup>[7, 8, 12-14]</sup>的8项临床试验符合要求纳入硅凝胶与聚丙烯酸的 meta 分析: 硅凝胶组310例, 聚丙烯酸组334例。异质 $Q$ 检验显示入选研究效应量之间存在统计学差异 ( $\chi^2 = 15.67$ ,  $df = 7$ ,  $P = 0.028$ )。  $T_{DL(RR)} = 1.34$ , 95% CI 为 [0.62, 2.89], 两种晶体之间无统计学差异 ( $P = 0.5$ )。有4种硅凝胶 DL (AMO SIB0, Iolab L14IU, CeeOn 911A, CeeOn 920)、2种聚丙烯酸 DL (A crySof, Sensar AR40) 被应用, 相互间的合并RR值分别为: 1.59 (95% CI [0.88, 2.87]) (AMO SIB0 vs A crySof,  $P = 0.13$ ); 6.09 (95% CI [0.33, 110.85]) (Iolab L14IU vs A crySof,  $P = 0.2$ ); 0.88 (95% CI [0.40, 1.98]) (CeeOn 911A vs A crySof,  $P = 0.8$ ); 0.06 (95% CI [0.00, 0.96]) (CeeOn 920 vs A crySof,  $P = 0.05$ ); 4.62 (95% CI [1.07, 19.83]) (CeeOn 911A vs Sensar AR40,  $P = 0.04$ ); 0.26 (95% CI [0.01, 5.13]) (CeeOn 920 vs Sensar AR40,  $P = 0.4$ )。CeeOn 920 硅凝胶 DL 和 Sensar AR40 聚丙烯酸 DL 相对其他硅凝胶、聚丙烯酸 DL 具有较好的后囊混浊预防效果。

总计有2项临床研究<sup>[11, 13]</sup>的5项临床试验符合要求纳入水凝胶与聚丙烯酸的 meta 分析: 水凝胶组127例, 聚丙烯酸组127例。异质 $Q$ 检验显示入选研究效应量之间存在显著性差异 ( $\chi^2 = 13.12$ ,  $df = 4$ ,  $P = 0.011$ )。随机效应模型的合并RR值  $T_{DL(RR)}$  为 3.89 (95% CI [1.70, 8.90]) ( $P = 0.001$ ), 聚丙烯酸人工晶体具有更好的预防效果。失效安全数  $N_{fs}$  为 52。有2种水凝胶 DL (Hydroview, MemoryLens) 被使用, 均较聚丙烯酸 DL (A crySof, Sensar AR40) 有较高的后囊混浊发生率。

总计有2项临床研究<sup>[10, 13]</sup>的5项临床试验符合要求纳入水凝胶与硅凝胶的 meta 分析: 水凝胶组131例, 硅凝胶组123例。异质 $Q$ 检验显示入选研究效应量之间的差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 13.73$ ,  $df = 4$ ,  $P = 0.0082$ )。随机效应模型的合并RR值  $T_{DL(RR)}$

为 4.73 (95% CI [1.57, 14.32]) ( $P = 0.006$ ), 硅凝胶人工晶体具有更好的预防效果。失效安全数  $N_{fs}$  为 8。有2种水凝胶 DL (Hydroview, MemoryLens) 被应用, 均较硅凝胶 DL (AMO SIB0, CeeOn 911A, CeeOn 920) 有较高的后囊混浊发生率。

### 3 讨论

后囊混浊是一个重要的医学、社会学和经济学的不良反应, 是白内障手术最常见的并发症, 发生率为 10% ~ 50%<sup>[18]</sup>。尽管可以通过Nd:YAG激光囊膜切开术来清除, 但这项技术有许多并发症。目前的问题是如何预防后囊混浊的发生。后囊混浊的发生率变化范围很大, 主要受手术技术、DL设计、DL材料的影响。我们通过 meta 分析发现, 不同材料 DL 的后囊混浊发生率存在很大的差异, 4种常见 DL 材料的后囊混浊发生率由低到高依次为聚丙烯酸、硅凝胶、PMMA、水凝胶。

后囊混浊的形成是一个由多种因素参与的复杂的病理生理过程。尽管形成机制尚不十分清楚, 但晶状体上皮细胞的移行和增生、晶状体上皮细胞的纤维化生和收缩在后囊混浊的病理学机制中占重要的位置。囊膜组织相容性, 即晶状体上皮细胞和囊膜对 DL 材料和设计的反应, 是 DL 预防后囊混浊的重要评价指标。囊膜组织相容性越好, 后囊混浊的发生率越低。

DL 表面的黏附性与后囊混浊的发生有关<sup>[9]</sup>, 表面黏附性不仅可以使晶状体的前后囊与 DL 紧密相贴抑制晶状体上皮细胞的增殖, 阻止其移行, 还可以防止 DL 的移位。聚丙烯酸 DL (A crySof) 对晶状体囊有较强的黏附力, 可以减少后囊混浊的发生率; A crySof 的特殊光学设计对晶状体上皮细胞有机阻挡作用<sup>[20]</sup>。硅凝胶 DL 同样具有较强的黏附力和良好的光学设计, 具有比 PMMA DL 更厚的光学部, 而且硅凝胶 DL 的后视角亦比 PMMA DL 大, 这种光学设计可以使 DL 与晶状体后囊紧密接触<sup>[9]</sup>。因此, 与传统硬性 DL 材料 PMMA 相比, 聚丙烯酸和硅凝胶可以预防或减少后囊混浊的发生。

水凝胶的含水量高, 组织相容性更好, 可阻止炎症细胞和巨噬细胞的黏附, 并可能减少后囊混浊, 但会加速晶状体上皮细胞在 DL 表面的移行, 而炎症细胞和巨噬细胞可清除囊膜和 DL 上移行的晶状体上皮细胞的黏附则被阻止<sup>[21]</sup>。水凝胶 DL 的光学部和边缘的设计同样影响后囊混浊的发生率。聚丙烯酸 DL (A crySof) 为锐性直角边缘, 是晶状体上皮

细胞移行的重要屏障,也是预防后囊混浊的重要因素;直角锐性光学可以对后囊形成压力而形成囊嵴,而对晶状体上皮细胞的移行起到机械阻挡作用。水凝胶 DL (MemoryLens) 为圆形的光学表面即使有很好的光学面而与后囊紧密相贴,也不能形成集中压力且不能形成直角中断的囊嵴,所以容易使晶状体上皮细胞移行。因此,水凝胶 DL 的后囊混浊发生率高。

研究发现, CeeOn 920 硅凝胶 DL 和 Sensar AR40 聚丙烯酸 DL 可以更好地预防后囊混浊的发生; AMO SI30 CeeOn 911A 型硅凝胶 DL 和 AcrySof 聚丙烯酸 DL 具有相对较好的预防效果;而 Iolab L41U 硅凝胶 DL、水凝胶 DL (Hydroview, MemoryLens) 和 PMMA DL 的预防效果相对较差。

本研究收录的仅仅是已发表的文献,采用失效安全数来估计发表偏倚对在  $P = 0.05$  水平有统计学意义的合并检验结果的影响。结果表明,至少要纳入 19、23、52、8 篇结论为 2 种晶体无明显差别的研究才能使各项 meta 分析的结果没有统计学意义,而这远大于纳入各项 meta 分析的文献数目。而且,所有入选本文 meta 分析的临床研究均具有良好且相近的质量评分,因此本文结论具有一定的可信度。

## [参考文献]

- [1] Schaumberg DA, Dana MR, Christen WG, et al. A systematic overview of the incidence of posterior capsule opacification [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(7): 1213-1221.
- [2] Sacks HS, Berrier J, Reitman D, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(8): 450-455.
- [3] Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures[J]. *BMJ*, 1997, 315(7121): 1533-1537.
- [4] Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: beyond the grand mean[J]? *BMJ*, 1997, 315(7122): 1610-1614.
- [5] Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 1998, 351(9095): 47-52.
- [6] Olson RJ, Crandall AS. Silicone versus polymethylmethacrylate intraocular lenses with regard to capsular opacification[J]. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1998, 29(1): 55-58.
- [7] Hayashi H, Hayashi K, Nakao F, et al. Quantitative comparison of posterior capsule opacification after polymethylmethacrylate, silicone, and soft acrylic intraocular lens implantation[J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(12): 1579-1582.
- [8] Hollick EJ, Spalton DJ, U rsell PG, et al. The effect of polymethylmethacrylate, silicone, and polyacrylic intraocular lenses on posterior capsular opacification 3 years after cataract surgery[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(1): 49-55.
- [9] Wang MC, Woung LC. Digital retroillum inated photography to analyze posterior capsule opacification in eyes with intraocular lenses[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26(1): 56-61.
- [10] Hollick EJ, Spalton DJ, U rsell PG, et al. Posterior capsular opacification with hydrogel, polymethylmethacrylate, and silicone intraocular lenses: two-year results of a randomized prospective trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129(5): 577-584.
- [11] Kucuksumer Y, Bayraktar S, Sahin S, et al. Posterior capsule opacification 3 years after implantation of an AcrySof and a MemoryLens in fellow eyes [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26(8): 1176-1182.
- [12] Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, et al. Changes in posterior capsule opacification after poly (methyl methacrylate), silicone, and acrylic intraocular lens implantation[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2001, 27(6): 817-824.
- [13] A bela-Fom anek C, Amon M, Schild G, et al. U veal and capsular biocompatibility of hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, and silicone intraocular lenses[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2002, 28(1): 50-61.
- [14] Pohjalainen T, Vesti E, U sitalo RJ, et al. Posterior capsular opacification in pseudophakic eyes with a silicone or acrylic intraocular lens[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2002, 12(3): 212-218.
- [15] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of randomized control trials: Is blinding necessary [J]? *Controlled Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [16] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [17] Robins J, Breslow N, Greenland S. Estimators of the Mantel-Haenszel variance consistent in both sparse data and large-strata limiting models[J]. *Biometrics*, 1986, 42(2): 311-323.
- [18] Kappelhof JP, V rensen GF. The pathology of after-cataract. A minireview [J]. *Acta Ophthalmol*, 1992, 70(S205): 13-24.
- [19] Nagata T, Minakata A, W atanabe I. Adhesiveness of AcrySof to a collagen film [J]. *J Cataract Refract Surg*, 1998, 24(3): 367-370.
- [20] Nishi O, Nishi K, Wickstrom K. Preventing lens epithelial cell migration using intraocular lenses with sharp rectangular edges[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26(10): 1543-1549.
- [21] Hollick EJ, Spalton DJ, U rsell PG. Surface cytologic features on intraocular lenses: can increased biocompatibility have disadvantages[J]? *Arch Ophthalmol*, 1999, 117(7): 872-878.

[收稿日期] 2004-01-20

[修回日期] 2004-04-25

[本文编辑] 邓晓群