

局部应用前列腺素类似物滴眼液对原发性开角型青光眼患者角膜厚度影响的Meta分析^Δ

蒋鹏飞^{1,2*}, 李怡琛^{1,2}, 彭清华^{1,2,3#}, 陈向东^{2,3} (1.湖南中医药大学中医学院,长沙 410208;2.中医药防治眼耳鼻咽喉疾病湖南省重点实验室,长沙 410208;3.湖南中医药大学第一附属医院,长沙 410007)

中图分类号 R775.2;R9881.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3431-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.26

摘要 目的:系统评价局部应用前列腺素类似物滴眼液对原发性开角型青光眼患者角膜厚度的影响,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Medline、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库等,收集前列腺素类似物滴眼液(试验组)对比常规治疗药物或安慰剂(对照组)对原发性开角型青光眼患者角膜厚度影响的随机对照试验(RCT),提取资料并按Cochrane系统评价员手册5.2中的工具评价文献质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,合计527例患者。Meta分析结果显示,两组患者中央角膜厚度[MD=-13.63,95%CI(-28.50,1.23),P=0.07]、顶端角膜厚度[MD=-7.53,95%CI(-19.46,4.40),P=0.22]、最薄角膜厚度[MD=-5.87,95%CI(-17.69,5.95),P=0.33]、眼压[MD=-5.44,95%CI(-14.90,4.02),P=0.26]比较,差异均无统计学意义。结论:前列腺素类似物滴眼液对原发性开角型青光眼患者的角膜厚度无显著影响。

关键词 前列腺素类似物滴眼液;原发性开角型青光眼;Meta分析;中央角膜厚度;顶端角膜厚度;最薄角膜厚度;眼压;影响

Effects of Topical Application of Prostaglandin Eye Drops on Corneal Thickness in Patients with Primary Open-angle Glaucoma: a Meta-analysis

JIANG Pengfei^{1,2}, LI Yichen^{1,2}, PENG Qinghua^{1,2,3}, CHEN Xiangdong^{2,3} (1. School of TCM, Hunan University of TCM, Changsha 410208, China; 2. Key Lab of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases in Hunan Province, Changsha 410208, China; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Changsha 410007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effects of topical application of Prostaglandin eye drops on corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma, and to provide evidence-based reference in clinic. **METHODS:** Retrieved from Cochrane library, PubMed, Embase, Medline, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about the effects of Prostaglandin eye drops (trial group) and conventional drug or placebo (control group) on corneal thickness were collected. After data extraction and quality evaluation with Cochrane Systematic Reviewer Manual 5.2, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. **RESULTS:** A total of 6 RCTs were included, involving 527 patients. The results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in central corneal thickness [MD=-13.63, 95% CI (-28.50, 1.23), P=0.07], apical cornea thickness [MD=-7.53, 95% CI (-19.46, 4.40), P=0.22], thinnest corneal thickness [MD=-5.87, 95% CI (-17.69, 5.95), P=0.33] or intraocular pressure [MD=-5.44, 95% CI (-14.90, 4.02), P=0.26] between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Prostaglandin eye drops have no significant effect on corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma.

KEYWORDS Prostaglandin eye drops; Primary open-angle glaucoma; Meta-analysis; Central corneal thickness; Apical cornea thickness; Thinnest corneal thickness; Intraocular pressure; Effects

[15] 崔国庆,滕金亮,王丽,等.右美托咪啶对瓣膜置换术患者血中炎症介质的影响[J].重庆医学,2013,42(22):

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81574031);湖南省科技创新平台与人才专项项目(No.2017TP1018);长沙市科技计划项目(No.k1501014-31);长沙市“创新33条”政策第四批科技计划项目(No.kc1704005)

* 硕士研究生。研究方向:中医药防治眼表疾病。电话:0731-88458010。E-mail:619926567@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中西医结合防治眼表疾病。电话:0731-88458010。E-mail:pqh410007@126.com

2588-2590.

[16] 秦雪君.肺癌患者CD4⁺T细胞IFN-γ基因表达调控的机制研究[D].南京:南京医科大学,2012.

[17] 赵冰洁,刘洋,李仔楠,等.右旋美托咪啶在围术期的应用进展[J].中国保健营养,2013,21(2):491.

[18] 苏玉池,李罡.右美托咪啶临床应用研究进展[J].实用临床医学,2014,24(9):130-133.

(收稿日期:2018-06-03 修回日期:2018-10-16)

(编辑:陈宏)

局部降眼压药物是原发性开角型青光眼(Primary open-angle glaucoma, POAG)的重要治疗手段,其中前列腺素类似物(Prostaglandin analogues, PGA)滴眼液是首选药物^[1]。PGA滴眼液通过增加房水从葡萄膜巩膜途径流出而降低眼压,其机制为PGA滴眼液可促进睫状肌产生基质金属蛋白酶(MMP),而MMP可通过降解葡萄膜巩膜途径中的细胞外基质(ECM)成分,减少房水外流的阻力,从而发挥降低眼压的作用;然而MMP不仅存在于睫状肌,还存在于其他组织如角膜,因此该药可作用于角膜基质细胞,导致角膜厚度的改变^[2-3]。但也有临床研究者对PGA滴眼液是否会导致角膜厚度变化持不同意见^[4]。目前尚未见针对该方面研究较为全面的系统评价。为此,本研究通过Meta分析的方法系统评价了局部应用PGA滴眼液对POAG患者角膜厚度的影响,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法和分配隐藏。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 患者明确诊断为POAG;年龄18~80岁;初始眼压<30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);未曾使用过其他降眼压药物或滴眼液,且无相关药物使用禁忌证;无严重心、肝、肾等疾病;无需长期服用其他药物。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予PGA滴眼液;对照组患者给予常规治疗药物或安慰剂,包括酒石酸溴莫尼定滴眼液、马来酸噻吗洛尔滴眼液、碳酸酐酶抑制剂、透明质酸钠滴眼液等。

1.1.4 结局指标 ①中央角膜厚度(CCT);②顶端角膜厚度(ACT);③最薄角膜厚度(TCT);④眼压。

1.1.5 排除标准 ①综述文献;②动物实验文献;③个案报道;④重复发表或内容相似的文献;⑤原始文献非RCT;⑥无法从原始文献获得相应数据。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Medline、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库等。中文检索词为“前列腺素类似物”“青光眼”“角膜厚度”等;英文检索词为“Prostaglandin analogues”“Glaucoma”“Corneal thickness”等。检索时限均为2008年1月1日至2018年1月1日。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者按照纳入与排除标准独立阅读文献标题与摘要,对文献进行初筛,符合标准的文献进一步阅读全文后进行复筛,并对最终纳入的文献进行资料提取,如有分歧由第三位研究者裁决或集体讨论解决。提取资料包括第一作者、发表年份、例数、年龄、疗程、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.2推荐的评价工具进行质量评估,评价项目包括:(1)随机方法是否正确;(2)有无失访或退出,包括失访的例数和原因;(3)有无分配隐藏;(4)是否采用盲法;(5)有无选择性报告研究结果;(6)有无其他偏倚。得4~6分为低偏倚风险,得1~3分为高偏倚风险,得0分为不清楚^[5]。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。以均数差(MD)作为连续性变量的统计量,并计算其95%置信区间(CI)。对纳入研究的异质性进行 χ^2 检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.10$, $I^2<50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。当存在临床异质性时,绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得169篇文献,其中中文文献119篇,英文文献50篇;阅读文题、摘要及全文后,剔除不符合纳入标准的文献,最终纳入6篇文献^[6-11],其中3篇^[6-7, 11]为中文文献,3篇^[8-10]为英文文献。文献筛选流程图见图1。

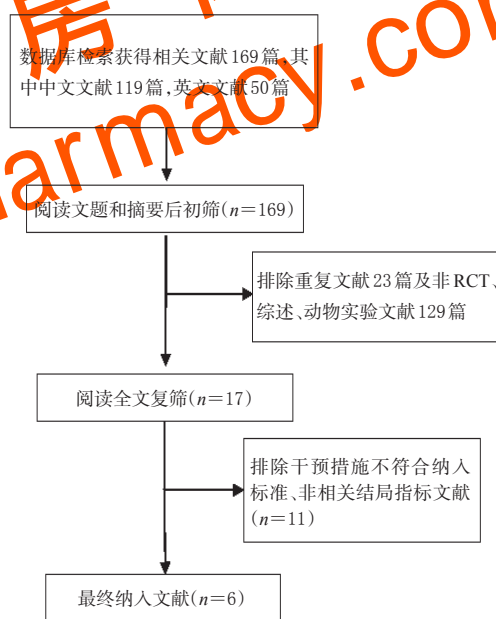


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

2.2 纳入研究基本信息

6项研究合计527例患者,其中试验组334例,对照组193例,纳入研究基本信息见表1。

2.3 纳入研究质量评价

所有研究^[6-11]均报道了采用随机分组,仅1项研究^[11]未提及具体随机方法,其余均为随机数字表法^[6-10];所有研究^[6-11]的统计学方法均正确,组间分配均平衡;5项研究^[6-10]报道患者均签署了知情同意书,仅1项研究^[11]未提

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

| 第一作者及发表年份 | 国家 | 例数(试验组/对照组) | 年龄(试验组/对照组),岁 | 疗程 | 干预措施 | | 结局指标 | 观察时间 |
|------------------------------------|-----|-------------|-----------------------|-------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------|---------------|
| | | | | | 试验组 | 对照组 | | |
| 朱小敏 2016 ^[6] | 中国 | 71/48 | 49 ± 13/46 ± 12 | 6个月 | 0.004% 曲伏前列素滴眼液, 每晚 22:00 局部滴用 1 次, 每次 1 滴 | 0.15% 酒石酸溴莫尼定滴眼液, 每日早 10:00、晚 22:00 局部滴用 1 次, 每次 1 滴 | ①②③④ | 用药后 3、6 个月 |
| 郝凤芹 2011 ^[7] | 中国 | 10/19 | 未描述 | 8周 | 0.004% 曲伏前列素滴眼液, 每晚 19:00 局部滴用 1 次, 每次 1 滴 | 马来酸噻吗洛尔滴眼液, 每日早 7:00、晚 19:00 局部滴用 1 次, 每次 1 滴 | ① | 用药后 8 周 |
| Hatanaka M 2009 ^[8] | 巴西 | 52/21 | 未描述 | 8周 | 0.005% 拉坦前列素滴眼液或 0.004% 曲伏前列素滴眼液或 0.03% 比马前列素滴眼液, 每日 1 次, 每次 1 滴 | 安慰剂, 每日 1 次, 每次 1 滴 | ① | 用药后 8 周 |
| Schlote T 2009 ^[9] | 瑞士 | 136/40 | 未描述 | 12个月 | 0.004% 曲伏前列素滴眼液, 每晚 1 次, 每次 1 滴 | 碳酸酐酶抑制剂, 每晚 1 次, 每次 1 滴 | ① | 用药后 6 个月、1 年 |
| Kocabeyoglu S 2015 ^[10] | 土耳其 | 35/35 | 65.2 ± 7.1/64.4 ± 4.6 | 2~12年 | 拉坦前列素滴眼液或曲伏前列素滴眼液 | 除 PGA 滴眼液外的降眼压滴眼液 | ① | 用药后 12 年 |
| 宋海珊 2010 ^[11] | 中国 | 30/30 | 未描述 | 4周 | 拉坦前列素滴眼液, 每日 1 次, 每次 1 滴 | 透明质酸钠滴眼液, 每日 1 次, 每次 1 滴 | ①④ | 用药后 1、2、3、4 周 |

及是否签署了知情同意书;所有研究^[6-11]均未采用意向性治疗(ITT)分析,均未提及随机方案的隐藏、盲法的实施;2项研究^[6,9]报道了退出与失访,且均说明了退出与失访的人数及原因。经评价,1项研究^[11]为高偏倚风险,其余研究^[6-10]均为低偏倚风险,详见图2、图3。

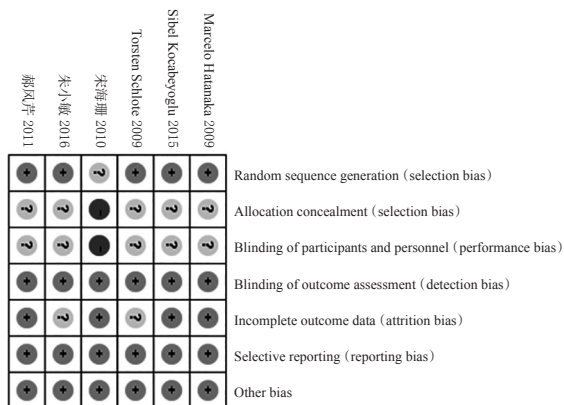


图2 偏倚风险图

Fig 2 Bias risk chart

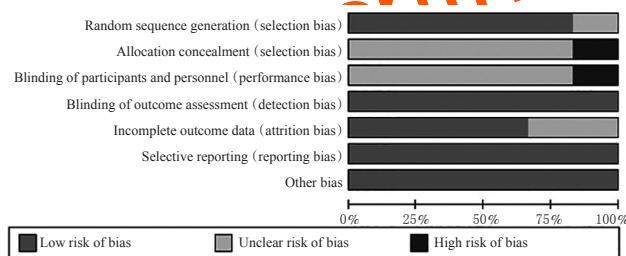


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bias chart of bias risk

2.4 Meta分析结果

2.4.1 CCT 6项研究均报道了CCT^[6-11],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 84%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者CCT比较差异无统计学意义[MD = -13.63, 95% CI (-28.50, 1.23), $P = 0.07$]。

2.4.2 ACT 1项研究报道了ACT^[6],采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者ACT比较差异无统计学意义[MD = -7.53, 95% CI (-19.46, 4.40), $P = 0.22$]。

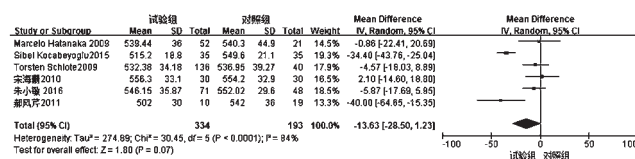


图4 两组患者CCT的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot for Meta-analysis of CCT in 2 groups

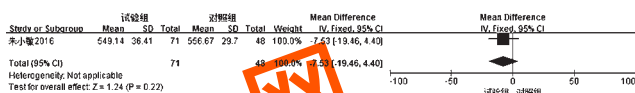


图5 两组患者ACT的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot for Meta-analysis of ACT in 2 groups

2.4.3 TCT 1项研究报道了TCT^[6],采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者TCT比较差异无统计学意义[MD = -5.87, 95% CI (-17.69, 5.95), $P = 0.33$]。

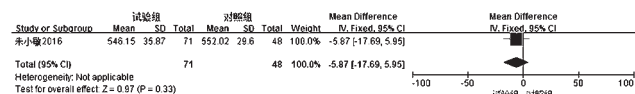


图6 两组患者TCT的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot for Meta-analysis of TCT in 2 groups

2.4.4 眼压 2项研究报道了眼压^[6,11],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 99%$),采用随机效应模型进行分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者眼压比较差异无统计学意义[MD = -5.44, 95% CI (-14.90, 4.02), $P = 0.26$]。

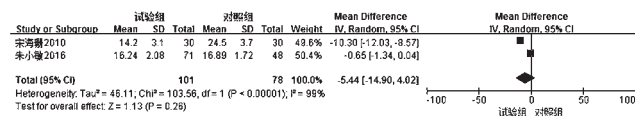


图7 两组患者眼压的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot for Meta-analysis of intraocular pressure in 2 groups

2.5 发表偏倚分析

以CCT为指标绘制倒漏斗图,详见图8。由图8可知,各研究散点均分布在倒漏斗图范围内,对称性较好,

提示本研究存在发表偏倚的可能性较低,结论较可靠。

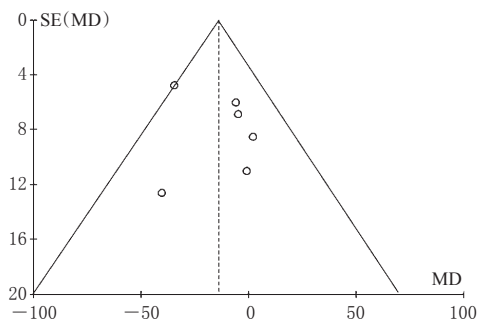


图8 CCT的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of CCT

3 讨论

在POAG的治疗中,PGA滴眼液疗效确切,临床使用频率较高,但有学者认为该类药物会使患者角膜变薄^[12]。一项使用PGA滴眼液4年的回顾性研究结果显示,其只在使用初期(前2年)会降低CCT,在后续治疗期间(后2年)CCT并无明显改变^[4]。Meda R等^[13]研究发现,在停止使用PGA滴眼液后,CCT会逐渐增加。也有研究认为,PGA滴眼液对CCT的影响不明显,与使用前相比,使用后CCT降低不到25 μm,使用前与使用后比较差异无统计学意义^[14]。另有研究认为,人工泪液可增加角膜纤维数量,PGA滴眼液联合人工泪液可改善患者角膜厚度降低的程度^[15]。

本次Meta分析结果显示,给予PGA滴眼液与给予常规治疗药相比,CCT、ACT、TCT、眼压比较差异均无统计学意义。这说明,PGA滴眼液对POAG患者的角膜厚度无显著影响。

本研究的局限性在于:所纳入的文献样本量较小,可能对结果的稳定性产生一定的影响,从而降低检验效能,不排除产生选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能性。并且,所纳入的文献地域范围较广(涉及亚洲、欧洲、美洲),各地的研究方法指标不尽相同,相关差异可能会导致结果偏倚。另外,纳入文献的结局指标有限,且未能对PGA滴眼液的安全性进行分析,故该类药物对角膜或眼表其他组织的影响尚未完全明确。因此,本研究结论有待大样本、高质量的RCT加以验证。

参考文献

[1] VAN DER VALK R, WEBERS CA, SCHOUTEN JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(7): 1177-1185.

[2] TORIS CB, ZHAN G, FAN S, et al. Effects of travoprost on aqueous humor dynamics in patients with elevated intraocular pressure[J]. *J Glaucoma*, 2007, 16(2): 189-195.

[3] BAHLER CK, HOWELL KG, HANN CR, et al. Prosta-

glandins increase trabecular meshwork outflow facility in cultured human anterior segments[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145(1): 114-119.

[4] MARUYAMA Y, MORI K, IKEDA Y, et al. Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(5): 440-444.

[5] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-03-12) [2018-04-25]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

[6] 朱小敏,李海军,朱晓燕,等.局部使用前列腺素滴眼剂对角膜厚度及眼压的影响[J]. *眼科*, 2016, 25(1): 18-22.

[7] 郝风芹,张杰,刘建亮.前列腺素类药物对角膜中央厚度的影响[J]. *中国实用眼科杂志*, 2011, 29(4): 319-321.

[8] HATANAKA M, VESSANI RM, ELIAS IR, et al. The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(1): 51-53.

[9] SCHLOTE T, TZAMALIS A, KYNIGOPOULOS M. Central corneal thickness during treatment with travoprost 0.004% in glaucoma patients[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(5): 459-462.

[10] KOCABEYOGLU S, MOCAN MC, IRKEC M. Decreased keratocyte density and central corneal thickness in primary open-angle glaucoma patients undergoing treatment with topical prostaglandin analogues[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(1): 15-19.

[11] 朱海珊.拉坦前列素对闭角型青光眼眼压和角膜中央厚度及内皮细胞密度的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(12): 2385-2386.

[12] BOLÍVAR G, SÁNCHEZ-BARAHONA C, TEUS M, et al. Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis[J]. *Acta ophthalmol*, 2015, 93(6): e495-e498.

[13] MEDA R, WANG Q, PAOLONI D, et al. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(2): 120-125.

[14] AFTAB AM, REHMAN M, KHAN SA, et al. Effect of topical latanoprost 0.005% drops on central corneal thickness in patients with primary open angle glaucoma[J]. *Pak J Ophthalmol*, 2015, 31(3): 124.

[15] VAGGE A, BONINO M, ROLANDO M, et al. The utility of an artificial substitute to improve corneal sensitivity in glaucomatous patients on chronic therapy with prostaglandin analogs[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31(5): 286-290.

(收稿日期:2018-05-12 修回日期:2018-10-15)

(编辑:陈宏)