

青光眼术后应用神经生长因子的疗效分析

秦惠钰¹, 彭清华², 欧晨¹, 蒋鹏飞¹

引用:秦惠钰,彭清华,欧晨,等. 青光眼术后应用神经生长因子的疗效分析.国际眼科杂志 2019;19(9):1520-1524

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(No.81874492);湖南省研究生科研创新项目(No.CX2018B470);中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No.2017TP1018);长沙市科技计划项目(No.kc1704005);国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;湖南省中医五官科学重点学科建设项目

作者单位:¹(410208)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学;
²(410007)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学第一附属医院

作者简介:秦惠钰,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:青光眼、眼底病。

通讯作者:彭清华,二级教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼、眼底病. pqh410007@126.com

收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-07-31

摘要

目的:运用 Meta 分析方法对青光眼术后采用神经生长因子(NGF)治疗的疗效进行系统性评价。

方法:按 Cochrane 系统评价方法,全面检索数据库,纳入 2015-01/2019-02 关于青光眼术后采用 NGF 治疗的随机对照研究,使用 Revman 5.3 统计软件进行资料提取与 Meta 分析。

结果:共纳入 6 项随机对照研究,均为中文文献,共计患者 513 例。疗程结束后,其中 5 项研究进行了视力检测,6 项研究进行了眼压检测,差异均无统计学意义[$MD = 0.10$, 95% $CI (-0.05, 0.25)$, $P = 0.19$; $MD = -0.90$, 95% $CI (-1.92, 0.11)$, $P = 0.08$];5 项研究进行了视野检测,3 项研究进行了图像视觉诱发电位(VEP)检测(P100 波潜伏期、P100 波振幅),差异均有统计学意义[$MD = -2.49$, 95% $CI (-4.02, -0.96)$, $P = 0.001$; $MD = -12.13$, 95% $CI (-17.30, -6.97)$, $P < 0.001$; $MD = 1.34$, 95% $CI (0.93, 1.74)$, $P < 0.001$]。

结论:NGF 对青光眼患者术后视力改善,眼压降低的效果不明显,但对改善视野、VEP P100 波潜伏期、P100 波振幅的作用明显,具有一定的治疗优势。

关键词:青光眼;神经生长因子;视野;眼压;图像视觉诱发电位;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.17

Meta-analysis of the therapeutic effect of nerve growth factor in the treatment of glaucoma treated by surgery

Hui-Yu Qin¹, Qing-Hua Peng², Chen Ou¹, Peng-Fei Jiang¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China

(No.81874492); Hunan Graduate Research and Innovation Project (No.CX2018B470); Hunan Provincial Key Laboratory Construction Project for Prevention and Treatment of ENT Diseases in Traditional Chinese Medicine (No.2017TP1018); Changsha Science and Technology Plan Project (No.kc1704005); National Traditional Chinese Medicine Administration Chinese Medicine Ophthalmology Key Discipline Construction Project; Hunan Provincial Traditional Chinese Medicine Wuguan Science Key Discipline Construction Project

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received:2019-03-28 Accepted:2019-08-07

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of nerve growth factor (NGF) in the treatment of glaucoma by Meta-analysis.

• METHODS: Comprehensive computer search database according to Cochrane systematic evaluation method. Randomized controlled trials of glaucoma after NGF treatment in the past 5a were included, the data extraction and Meta-analysis were performed by using Revman 5.3 statistical software.

• RESULTS: A total of 6 cases randomized controlled trials were included, all of which were in Chinese, totally 513 cases. At the end of the treatment period, visual acuity was detected in 5 of the studies and 6 studies were performed with intraocular pressure, the difference among cases and normal were not statistically significant [$MD = 0.10$, 95% $CI (-0.05, 0.25)$, $P = 0.19$; $MD = -0.90$, 95% $CI (-1.92, 0.11)$, $P = 0.08$]; 5 studies were performed on the visual field and 3 studies performed visual evoked potential (VEP), included P100 wave latency and P100 wave amplitude, the difference was statistically significant [$MD = -2.49$, 95% $CI (-4.02, -0.96)$, $P = 0.001$; $MD = -12.13$, 95% $CI (-17.30, -6.97)$, $P < 0.001$; $MD = 1.34$, 95% $CI (0.93, 1.74)$, $P < 0.001$].

• CONCLUSION: NGF can improve the visual field of patients with glaucoma, and also can improve image visual evoked potential P100 wave latency and P100 wave amplitude. However, the effect of improving visual acuity and reducing intraocular pressure is not obvious. In a word, the NGF can ameliorate the optic neuropathy.

• KEYWORDS: glaucoma; nerve growth factor; visual field; intraocular pressure; visual evoked potential; Meta-analysis

Citation: Qin HY, Peng QH, Ou C, *et al.* Meta-analysis of the therapeutic effect of nerve growth factor in the treatment of glaucoma treated by surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1520-1524

0 引言

青光眼是以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征、病理性眼压增高引起眼部组织和视功能严重受损的一类疾病。目前青光眼的治疗手段以手术为主,但患者手术远期疗效欠佳,术后普遍存在视神经受损的情况^[1]。近年来有较多关于神经生长因子(nerve growth factor, NGF)被应用到青光眼术后的视神经保护治疗方面的临床研究。本研究采用 Meta 分析的方法对相关报道进行全面且系统的归纳分析,对青光眼术后采用 NGF 治疗的疗效进行评价,为青光眼术后视神经保护的临床治疗提供参考依据,以期更好地指导用药。

1 资料和方法

1.1 资料

英文词以 glaucoma、nerve growth factor 等为关键词检索 Pubmed、Medline、Cochrane Library,中文词以青光眼、神经生长因子等检索中国知网、万方数据库、维普数据库,检索 2015-01/2019-02 的相关文献。公开发表的国内外生物医学期刊有关青光眼术后采用 NGF 治疗的临床随机对照研究均纳入分析。纳入标准:(1)研究对象为青光眼患者,符合《青光眼的诊断治疗》^[2]中关于青光眼诊断标准,已接受抗青光眼手术治疗,对 NGF 不过敏,且未合并需长期服用额外药物治疗的其它疾病;(2)干预措施:试验组采用 NGF 治疗;对照组采用甲钴胺、三磷酸腺苷二钠片、生理盐水治疗。排除标准:(1)非随机对照试验;(2)研究对象未进行抗青光眼手术治疗;(3)未采用 NGF 治疗;(4)综述、临床个案、专家经验报道、动物实验研究;(5)内容重复的文献;(6)无法从原始数据得出相应的指标。

1.2 方法

首先阅读文献标题和摘要(由 2 位评价者独立完成),对明显不相关的文献进行初步剔除,再阅读文献内容对符合纳入标准的文献进行资料提取、质量评价,并相互核对,集体讨论解决评价过程中产生的分歧。文献质量评价参照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[3]推荐的“偏倚风险评估”标准:(1)随机方法的正确与否;(2)是否采用盲法;(3)是否实施分配隐藏;(4)有无失访或退出;(5)是否存在结果选择性报告;(6)是否存在其它偏倚。再根据满足上述标准的情况对纳入的文献进行质量分级以判断其偏倚的可能性:A、B、C 级分别为完全满足、满足部分、完全不满足;发生偏倚的可能性分别为最小、中度、较高可能。

统计学分析:数据处理采用 Revman 5.3 软件分析。连续变量资料采用均数差(mean difference, MD)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示;二分类变量资料采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% CI 表示。对纳入文献通过卡方检验进行异质性检验,采用随机效应模型对存在较大异质性($I^2 \geq 50\%$)的文献数据进行合并效应值;对异质性较小($I^2 < 50\%$)的文献数据采用固定效应模型进行合并效应值。制作森林图,采用漏斗图分析判断是否存在发表性偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

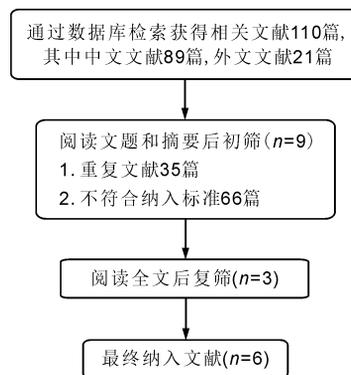


图 1 文献筛选流程图。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索关键词获得相关文献 110 篇(其中中文文献 89 篇,外文文献 21 篇),采用阅读标题和摘要的方法,初步剔除重复文献以及不符合纳入标准的文献,获得可能符合标准的文献 9 篇,阅读全文后最终纳入 6 篇文献进行 Meta 分析,见图 1。6 篇文献纳入研究的基本情况见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

纳入本研究的 6 篇文献数据完整且均做到了组间平衡,其中 3 项研究提及随机序列产生的具体方法(随机数字表法),3 项研究提及患者知情同意,1 项研究提及退出与失访情况;6 项研究均未提及分配隐藏和盲法,是否存在选择性报告不详。纳入研究的 6 篇文献的质量评价见表 2,偏倚风险见图 2、3。

2.3 疗效分析

2.3.1 NGF 对青光眼术后视力的影响

纳入的研究中有 5 项研究进行了视力检测,行异质性检验各研究差异有统计学意义($P < 0.001$), $I^2 = 95\%$ 。选用随机效应模型进行效应值合并后,结果显示各研究 95% CI 的线条横跨为无效竖线,差异无统计学意义 [$MD = 0.10, 95\% CI (-0.05, 0.25), P = 0.19$],说明 NGF 对青光眼术后视力改善无明显疗效,见图 4。通过逐一删除纳入研究对各研究行敏感性分析,结果未见结论性差异,可认为 Meta 分析结果稳健可信。

2.3.2 NGF 对青光眼术后眼压的影响

纳入的 6 项研究均进行了眼压检测,行异质性检验各研究差异有统计学意义($P = 0.005$), $I^2 = 71\%$ 。通过逐一删除纳入研究对各研究行敏感性分析,发现有 1 项研究^[7]存在异质性,选用随机效应模型分析,各研究 95% CI 的线条横跨为无效竖线,结果显示差异无统计学意义 [$MD = -0.90, 95\% CI (-1.92, 0.11), P = 0.08$],说明 NGF 对青光眼术后眼压改善无明显疗效,见图 5。

2.3.3 NGF 对青光眼术后视野的影响

纳入的研究中 5 项研究进行了视野检测,行异质性检验各研究差异有统计学意义($P < 0.001$), $I^2 = 99\%$ 。通过逐一删除纳入研究对各研究行敏感性分析未见明显异质性来源,选用随机效应模型分析,结果显示差异有统计学意义 [$MD = -2.49, 95\% CI (-4.02, -0.96), P = 0.001$],各研究 95% CI 的线条位于无效线左侧,说明 NGF 对青光眼术后视野的改善有显著疗效,见图 6。

2.3.4 NGF 对青光眼术后 VEP 的影响

纳入的研究中有 3 项研究进行了图像视觉诱发电位(visual evoked

表1 纳入研究的基本情况

纳入研究	研究设计	例数(治疗组/ 对照组)	眼数(治疗组/ 对照组)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	治疗组 干预	对照组 干预	治疗 时间	是否说明药 物厂家批次	随访 情况	不良 反应
李莉 ^[4] 2018	随机对照	24/30	38/35	56.80±21.3	NGF+甲钴胺	甲钴胺	1mo	否	提及	提及
谢九冰 ^[5] 2017	随机对照	94/94	94/94	56.30±5.12	NGF	甲钴胺	4wk	是	未提及	未提及
陶娜 ^[6] 2017	随机对照	28/32	42/44	66.9±7.3	NGF	三磷酸腺苷二钠片	4wk	否	提及	未提及
姬翔 ^[7] 2017	随机对照	40/40	40/40	49.15±4.92	NGF+甲钴胺	甲钴胺	3mo	是	未提及	未提及
吴仁毅 ^[8] 2015	随机对照	23/22	32/29	53.4±18.1	NGF	生理盐水	3mo	否	12mo	提及
张建峰 ^[9] 2018	随机对照	43/43	43/43	52.89±4.56	NGF	甲钴胺	1mo	是	提及	提及

表2 纳入研究的方法质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	统计方法	组间平衡	知情同意	盲法	退出/失访	结论合 理性	质量 等级	疗效 评价
李莉 ^[4] 2018	随机数字表	未提及	正确	是	有	未提及	未提及	合理	B	一致
谢九冰 ^[5] 2017	随机数字表	未提及	正确	是	有	未提及	未提及	合理	B	一致
陶娜 ^[6] 2017	提及	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	合理	B	一致
姬翔 ^[7] 2017	随机数字表	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	合理	B	一致
吴仁毅 ^[8] 2015	提及	未提及	正确	是	有	未提及	提及	合理	B	一致
张建峰 ^[9] 2018	未提及	未提及	正确	是	未提及	未提及	未提及	合理	B	一致

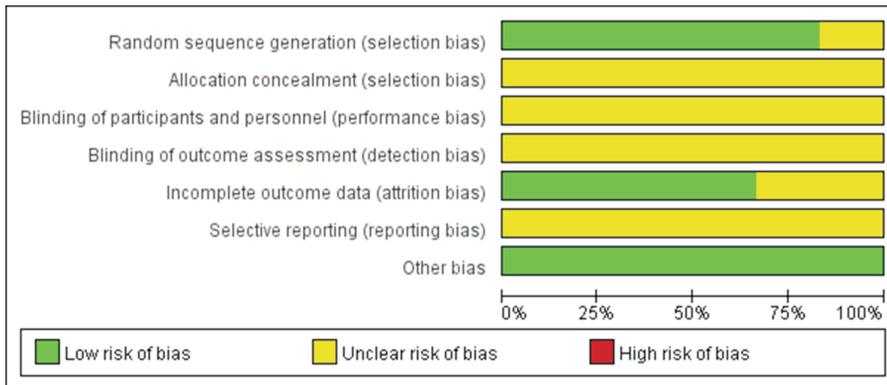


图2 偏倚风险条形图。



图3 偏倚风险图。

potential, VEP)检测,选取 P100 波潜伏期、P100 波振幅两个指标行异质性检验。其中, P100 波潜伏期异质性差异有统计学意义 ($P=0.006$), $I^2=80\%$, 对各研究行敏感性分析,逐一删除纳入的研究后,发现有 1 项研究^[9]存在异质性,将其剔除后显示各研究之间未见明显发表偏倚,选用随机效应模型分析,差异有统计学意义 [$MD = -12.13$, $95\% CI (-17.30, -6.97)$, $P<0.001$]; 而 P100 波振幅各研究无明显异质性 ($P=0.74$), $I^2=0\%$, 固定效应模型分析结果显示,各研究 $95\% CI$ 的线条位于无效线右侧,差异有统计学意义 [$MD = 1.34$, $95\% CI (0.93, 1.74)$, $P<0.001$], 说明 NGF 对青光眼术后 P100 波潜伏期、P100 波振幅有一定影响,疗效优于单纯使用甲钴胺,见图 7、8。对各研究行敏感性分析,逐一删除纳入的研究未见明显异质性来源,提示研究结果可靠。Egger 检验结果显示 $P>0.05$, 可认为漏斗图对称,纳入的各研究之间未见明显发表偏倚,见图 9。

3 讨论

本次研究系统分析并评价了关于 NGF 治疗对青光眼术后疗效的影响的随机对照研究,结果表明,NGF 对青光眼患者术后视力提高,眼压降低效果不明显,但对改善患者视野、VEP P100 波潜伏期、P100 波振幅的作用明显。

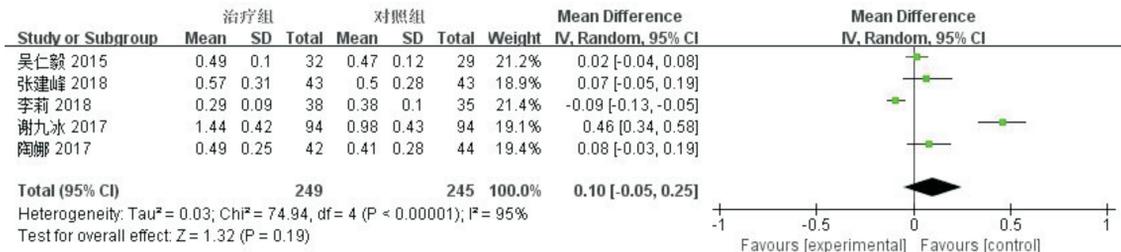


图 4 疗程结束后视力的 Meta 分析森林图。

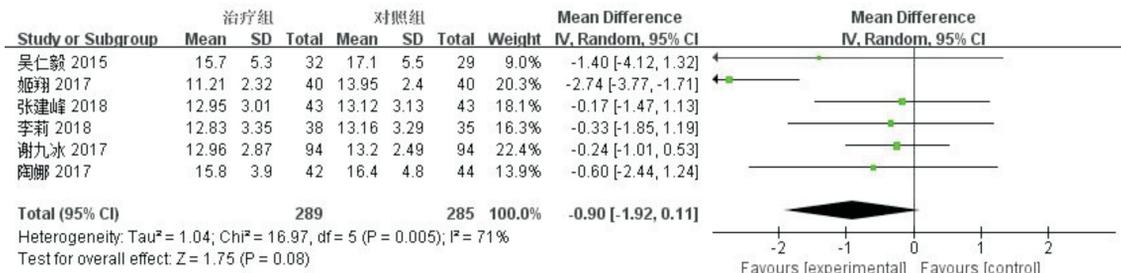


图 5 疗程结束后眼压的 Meta 分析森林图。

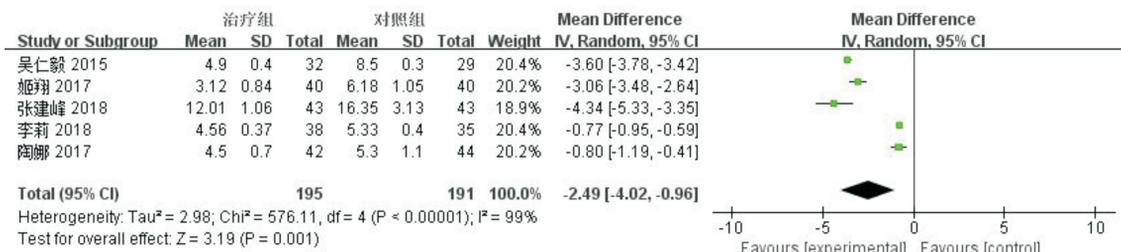


图 6 疗程结束后视野的 Meta 分析森林图。

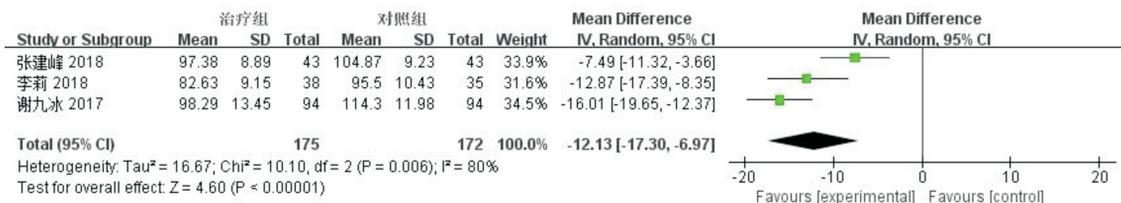


图 7 疗程结束后 P100 波潜伏期的 Meta 分析森林图。

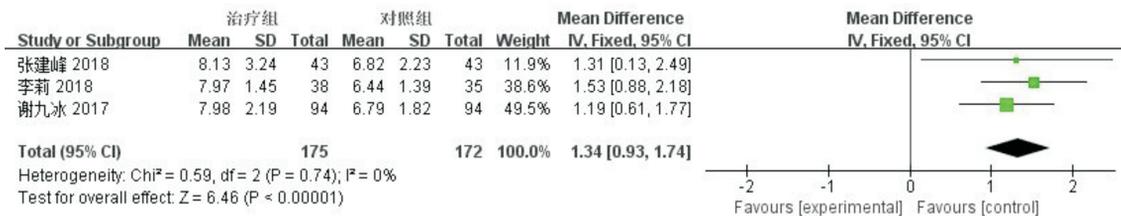


图 8 疗程结束后 P100 波振幅的 Meta 分析森林图。

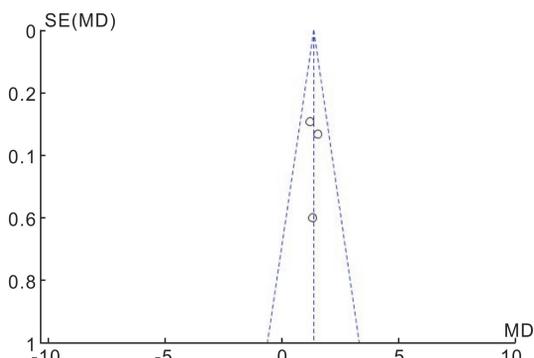


图 9 疗程结束后 P100 波振幅的 Meta 分析漏斗图。

但本次研究也具有一定的局限性,其中青光眼病程、年龄、治疗疗程不同是重要因素,部分研究未进行随访、未提及不良反应,易造成比较时出现误差;所纳入文献中仅 3 项研究^[5,7,9]说明了所用药物的厂家、批次,不排除因药物厂家、批次的不同而使本研究结果出现一定偏差的可能性。此外,本研究纳入的文献均为中文文献,且质量等级均为 B 级,质量不高,仅 3 项研究^[4,8-9]报道了是否发生不良反应,故暂不能排除发生其它种类偏倚的情况,这些差异可能会对本次分析评价的结果造成影响。

青光眼的主要病理特征为视神经病变,主要表现为视

网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 进行性凋亡^[10], 其病因较为复杂, 发病机制尚未完全明确。NGF 是一种重要的神经细胞生长调节因子, 可保护神经元, 减少神经细胞凋亡的发生, 能促进 RGCs 建立正确的突触联系, 增强神经元对病理环境的适应能力, 具有促进双极细胞中胆碱能神经元和儿茶酚胺类交感神经元的生存与分化, 调控神经元的分化、生长、发育、再生及功能性表达的作用^[11-14]。刘超等^[15]通过对慢性青光眼模型 SD 大鼠的观察发现, 肝细胞生长因子受体间质表皮转化因子 (c-met) 激活能促进 RGCs 存活和再生。杨惠婷等^[16]观察球后注射神经营养因子和碱性成纤维细胞生长因子对大鼠视神经损伤后的 VEP 变化, 认为二者对视神经均有保护作用, 差异无显著性。谢丽娟等^[17]对 20 只慢性高血压动物模型的随机 1 眼予以玻璃体腔内注射碱性成纤维细胞生长因子, 与注射等体积的 PBS 缓冲液的对侧眼比较, 观察不同时间段眼底视乳头、杯盘面积比、视神经轴突形态、数目以及建模后 28d 时视神经轴突超微结构的改变, 结果显示碱性成纤维细胞生长因子对视神经轴突有保护作用。Lambert 等^[18]采用特定方法检测氧气—葡萄糖剥夺模型中细胞损伤情况, 发现筛板处和视乳头处的星形胶质细胞神经生长因子的表达量升高, 且能抑制 RGCs 凋亡。

本研究结果显示, NGF 对青光眼术后患者的视野、VEP P100 波潜伏期、P100 波振幅具有改善作用, 这可能与 NGF 促进 RGCs 存活和再生、抑制 RGCs 凋亡、对视神经轴突的保护作用有关, NGF 有望在青光眼的治疗中发挥重要作用。鉴于本次 Meta 分析的局限性, 未来仍需要评价一致的高质量、大样本的临床研究加以明确青光眼术后进行 NGF 治疗的疗效, 为临床青光眼术后视神经保护的治疗提供帮助。

参考文献

- 1 Chen YJ, Tai MC, Cheng JH, *et al.* The longitudinal changes of the visual field in an Asian population with primary angle-closure glaucoma with and without an acute attack. *J Ocular Pharmacol Ther* 2012; 28 (5): 529-535
- 2 李国彦, 魏厚仁. 青光眼的诊断治疗——现代概念与临床实践. 武汉: 湖北科学技术出版社 1988; 24-85

- 3 Shuster JJ. Review: Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3/2011. Julian P.T. Higgins and Sally Green, Editors. *Res Synth Methods* 2011; 2(2): 126-130
- 4 李莉. NGF 联合甲钴胺对青光眼视神经的保护作用及对 MMP-2、TIMP-2 的影响. *国际眼科杂志* 2018; 18(12): 2195-2198
- 5 谢九冰, 杨杉杉, 刘若屏, 等. 神经生长因子对原发性闭角型青光眼的视神经保护作用. *广东医学* 2017; 38(21): 3266-3269
- 6 陶娜, 赵芳, 朱和平, 等. 神经生长因子凝胶保护青光眼视神经的临床效果. *中国老年学杂志* 2017; 37(15): 3835-3836
- 7 姬翔, 沈玲. 鼠神经生长因子对青光眼术后视神经的保护作用. *深圳中西医结合杂志* 2017; 27(15): 9-11
- 8 吴仁毅, 黄昌泉, 吕洁璇, 等. 神经生长因子凝胶对青光眼视神经保护的初步临床评价. *国际眼科杂志* 2015; 15(2): 255-258
- 9 张建峰, 张恒, 王立肖. 鼠神经生长因子对原发性闭角型青光眼小梁切除术后视神经的保护作用及安全性. *解放军医药杂志* 2018; 30(1): 86-90
- 10 陈驰, 燕晋媛, 曹霞, 等. 脑源性神经营养因子在青光眼高血压导致的视神经节细胞的凋亡抑制作用的研究概述. *重庆医学* 2017; 46(33): 4735-4738
- 11 Ferrari MP, Mantelli F, Sacchetti M, *et al.* Safety and pharmacokinetics of escalating doses of human recombinant nerve growth factor eye drops in a double-masked, randomized clinical trial. *Bio Drugs* 2014; 28(3): 275-283
- 12 李强, 张晓明. 鼠神经生长因子治疗视神经脊髓炎的临床效果观察. *中国实用医刊* 2015; 5(22): 42-43
- 13 蒋艳华. 神经生长因子对青光眼的保护作用与机制探讨. *医学综述* 2015; 21(21): 4020-4021
- 14 孟佳. 神经生长因子对青光眼视神经保护的临床观察. *郑州大学* 2010
- 15 刘超, 陶黎明, 梁坤, 等. 肝细胞生长因子在原发性开角型青光眼视神经损伤中的作用及机制研究. *安徽医科大学学报* 2018; 53(7): 1021-1025
- 16 杨惠婷, 姚鹏, 张晓娟. 睫状神经营养因子与碱性成纤维细胞生长因子对大鼠视神经损伤后功能变化的影响. *中国药物经济学* 2013; 2: 141-142
- 17 谢丽娟, 李运, 巩磊, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对兔慢性高血压视神经轴突的保护作用. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2009; 23(6): 62-66
- 18 Lambert WS, Clark AF, Wordinger RJ. Neurotrophin and Trk expression by cells of the human lamina cribrosa following oxygen-glucose deprivation. *BMC Neurosci* 2004; 5: 51