

# 曲伏前列素与噻吗洛尔治疗原发性开角型青光眼疗效的 Meta 分析

许莞菁<sup>1</sup>, 倪淑华<sup>2</sup>, 赵军<sup>3</sup>, 张娟美<sup>3</sup>, 赵爽<sup>4</sup>, 郑凌方<sup>2</sup>, 付艺璇<sup>5</sup>

引用: 许莞菁, 倪淑华, 赵军, 等. 曲伏前列素与噻吗洛尔治疗原发性开角型青光眼疗效的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022; 22(4): 616-622

作者单位:<sup>1</sup>(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学青岛医学院; <sup>2</sup>(261000) 中国山东省潍坊市, 潍坊医学院临床医学院; <sup>3</sup>(276000) 中国山东省临沂市人民医院眼科; <sup>4</sup>(250000) 中国山东省济南市, 山东第一医科大学(山东省医学科学院) 研究生部; <sup>5</sup>(121000) 中国辽宁省锦州市, 锦州医科大学研究生学院  
作者简介: 许莞菁, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障。  
通讯作者: 赵军, 毕业于广西医科大学, 硕士研究生, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 晶状体的显微解剖与白内障诊治. zhaojuny@ sina.com  
收稿日期: 2021-06-15 修回日期: 2022-03-07

## 摘要

目的: 系统评价曲伏前列素滴眼液与噻吗洛尔滴眼液治疗中国成人原发性开角型青光眼(POAG)的血流动力学、散光度及细胞因子的变化。

方法: 检索 PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, 中国期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 维普数据库及万方数据库 2015-01-01/2020-12-31 收录的有关曲伏前列素与噻吗洛尔治疗中国成人 POAG 的随机对照试验(RCTs)和回顾性队列研究。按照纳入与排除标准筛选文献, 用 Cochrane 风险评估工具对 RCTs 进行质量评价, 用 NOS 量表对回顾性队列研究进行质量评价。采用 Review Manager 5.4 软件进行 Meta 分析并生成加权均数差(WMD)为效应量对比曲伏前列素与噻吗洛尔在视网膜中央动脉(CRA)和睫状后短动脉(PCA)的收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)及血管阻力指数(RI)、散光度、血浆内皮素-1(ET-1)、血清基质金属蛋白酶(MMP)、房水基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)、血清 TIMP-2 中的差异。

结果: 共纳入 8 项 RCTs, 4 项回顾性队列研究, 合计 1192 例患者。Meta 分析结果显示: 曲伏前列素组较噻吗洛尔组更能提高 CRA 和 PCA 的 PSV ( $WMD = 2.40, 95\% CI: 2.12 \sim 2.68, P < 0.00001$ ;  $WMD = 3.76, 95\% CI: 3.30 \sim 4.22, P < 0.00001$ )、EDV ( $WMD = 0.81, 95\% CI: 0.70 \sim 0.91, P < 0.00001$ ;  $WMD = 0.90, 95\% CI: 0.72 \sim 1.09, P < 0.00001$ ) 以及降低 CRA 和 PCA 的 RI ( $WMD = -0.07, 95\% CI: -0.10 \sim -0.04, P < 0.00001$ ;  $WMD = -0.07, 95\% CI: -0.08 \sim -0.05, P < 0.00001$ )、曲伏前列素降低散光度 ( $WMD = -1.34, 95\% CI: -1.62 \sim -1.06, P < 0.00001$ ) 效果更优; 曲伏前列素较噻吗洛尔更能降低血浆 ET-1 ( $WMD = -5.14, 95\% CI: -7.08 \sim -3.20, P < 0.00001$ )、血清 MMP ( $WMD = -12.48, 95\% CI: -24.27 \sim -0.69, P = 0.04$ )、而对房水 TIMP-2 ( $WMD = -1.40, 95\% CI: -5.51 \sim 2.71, P = 0.51$ )、血清 TIMP-2

( $WMD = 1.69, 95\% CI: -30.03 \sim 33.41, P = 0.92$ ) 的影响差异不明显。

结论: 曲伏前列素治疗 POAG 较噻吗洛尔在改善血流动力学指标以及降低散光度方面更具优势。

关键词: 曲伏前列素; 噻吗洛尔; 原发性开角型青光眼; Meta 分析; 血流动力学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.18

## Meta - analysis of efficacy between Travoprost and Timolol in treating primary open angle glaucoma

Wan-Jing Xu<sup>1</sup>, Shu-Hua Ni<sup>2</sup>, Jun Zhao<sup>3</sup>, Juan-Mei Zhang<sup>3</sup>, Shuang Zhao<sup>4</sup>, Ling - Fang Zheng<sup>2</sup>, Yi-Xuan Fu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China; <sup>2</sup>School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China; <sup>4</sup>Graduate School, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan 250000, Shandong Province, China; <sup>5</sup>Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jun Zhao. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China. zhaojuny@ sina.com

Received: 2021-06-15 Accepted: 2022-03-07

## Abstract

• AIM: To systematically evaluate the changes of hemodynamics, astigmatism and cytokines between travoprost and timolol in the treatment of primary open angle glaucoma (POAG) in Chinese adults.

• METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies comparing the related efficacy of travoprost and timolol for POAG were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), VIP database and Wanfang database. The search time was from January 1, 2015 to December 31, 2020. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria. After quality evaluation by Cochrane tools for RCTs and NOS scores for cohort studies, Review Manager 5.4 software was used for Meta-analyses to generate weighed-mean-

difference (WMD) as effect size contrasting the efficacy of travoprost and timolol for the peak systolic velocity (PSV), the end diastolic velocity (EDV) and the resistance index (RI) of the central retinal artery (CRA) and the posterior ciliary artery (PCA), astigmatism, the plasma endothelin-1 (ET-1), the serum matrix metalloproteinase (MMP), the tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) of the aqueous humor and the serum TIMP-2.

• **RESULTS:** Totally 8 RCTs and 4 retrospective cohort studies were included with 1192 patients. Meta-analysis showed that; compared with timolol group, the travoprost group had greater effect on increasing the PSV (WMD=2.40, 95%CI: 2.12-2.68,  $P<0.00001$ ; WMD=3.76, 95%CI: 3.30-4.22,  $P<0.00001$ ) and the EDV (WMD=0.81, 95%CI: 0.70-0.91,  $P<0.00001$ ; WMD=0.90, 95%CI: 0.72-1.09,  $P<0.00001$ ) of the CRA and the PCA as well as on decreasing the RI (WMD=-0.07, 95%CI: -0.10 to -0.04,  $P<0.00001$ ; WMD=-0.07, 95%CI: -0.08 to -0.05,  $P<0.00001$ ) of the CRA and the PCA; Travoprost was more effective in decreasing astigmatism (WMD=-1.34, 95%CI: -1.62 to -1.06,  $P<0.00001$ ); Compared with timolol, travoprost could significantly decrease the plasma ET-1 (WMD=-5.14, 95%CI: -7.08 to -3.20,  $P<0.00001$ ) and the serum MMP (WMD=-12.48, 95%CI: -24.27 to -0.69,  $P=0.04$ ), while no statistically significant differences were found in the TIMP-2 of the aqueous humor (WMD=-1.40, 95%CI: -5.51-2.71,  $P=0.51$ ) and the serum TIMP-2 (WMD=1.69, 95%CI: -30.03-33.41,  $P=0.92$ ).

• **CONCLUSION:** Compared with timolol, travoprost was more effective in improving hemodynamic indexes and decreasing astigmatism in the treatment of POAG.

• **KEYWORDS:** Travoprost; Timolol; primary open angle glaucoma; Meta-analysis; hemodynamics

**Citation:** Xu WJ, Ni SH, Zhao J, et al. Meta-analysis of efficacy between Travoprost and Timolol in treating primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(4):616-622

## 0 引言

青光眼是全球范围内造成不可逆性失明的首要原因。据估计到 2040 年全球青光眼患者的数量将增加到 1.118 亿人<sup>[1]</sup>, 其中中国青光眼的发病率约为 2%, 特别是 45 岁以上人群高达 3%<sup>[2]</sup>。原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 是最常见的青光眼类型, 虽然东亚人群的 POAG 患病率较其他人群偏低, 但由于人口基数大, 全球近一半的 POAG 病例出现在亚洲, 且发病率呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。POAG 发病隐匿, 通常发展到晚期才能被发现, 而导致视网膜神经节细胞死亡、视野缺损和进行性视神经萎缩。

POAG 的首要危险因素是病理性眼压增高。小梁网系统房水引流障碍是导致 POAG 眼压升高的主要原因, 控制眼压为其主流治疗方式<sup>[4-5]</sup>。常用的降眼压药物有前列腺素衍生物、 $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂、拟副交感神经药、肾上腺能受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂、高渗剂等。前列腺素衍生物降低眼压的效果最好, 其次是  $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂<sup>[6]</sup>。曲伏前列素和噻吗洛尔分别是前列腺素衍生物和  $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂中的代表药物。二者的

作用机制不同。其中前者通过增加房水经葡萄膜巩膜外流通道排出降低眼压, 与拉坦前列素在降低眼压方面效果相似, 副作用主要有结膜充血、虹膜色素增加、睫毛增长、眼周皮肤色素沉着等<sup>[7]</sup>。后者通过抑制房水生成降低眼压, 临床应用较久, 但其长期应用后降压效果衰减, 且对心脏病变、支气管哮喘者忌用。

以往研究显示, 0.004% 曲伏前列素的降压效果优于 0.5% 噻吗洛尔, 而 0.5% 噻吗洛尔的不良反应发生率低于 0.004% 曲伏前列素, 0.004% 曲伏前列素引起结膜充血、虹膜色素沉着和睫毛改变的比例高于 0.5% 噻吗洛尔<sup>[8]</sup>。而本研究首次通过比较 POAG 患者经曲伏前列素和噻吗洛尔治疗前后视网膜中央动脉 (central retinal artery, CRA) 和睫状后短动脉 (posterior ciliary artery, PCA) 的收缩期峰值血流速度 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度 (end diastolic velocity, EDV) 及血管阻力指数 (resistance index, RI)、散光度、血液与房水中的细胞因子变化, 旨在利用 Meta 分析方法, 系统评价曲伏前列素与噻吗洛尔对 POAG 血流动力学、散光度及细胞因子水平的影响, 以期为临床应用提供证据。

## 1 资料和方法

**1.1 资料** 由 2 名研究者用计算机独立检索 PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, 中国期刊全文数据库 (CNKI), 中国生物医学文献数据库 (CBM), 维普数据库及万方数据库 2015-01-01/2020-12-31 收录的有关曲伏前列素与噻吗洛尔治疗 POAG 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 和回顾性队列研究。中文检索词为“曲伏前列素”“曲伏前列素”“噻吗洛尔”“马来酸噻吗洛尔”“原发性开角型青光眼”“开角型青光眼”; 英文检索词为“travoprost”“timolol”“timolol maleate”“open angle glaucoma”“Glaucoma, Open-Angle”。

**1.1.1 纳入标准** (1) 研究类型: 比较曲伏前列素滴眼液与噻吗洛尔滴眼液治疗 POAG 的 RCTs 和回顾性队列研究。(2) 研究对象: 年龄 >18 岁的中国 POAG 患者, 未经治疗或入选前已停药 1mo 以上。(3) 干预措施: 试验组采用曲伏前列素滴眼液治疗, 对照组采用噻吗洛尔滴眼液治疗。(4) 观察指标至少包含下列中的一项: CRA 和 PCA 的 PSV、EDV 及 RI、散光度、血浆内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、血清基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、房水基质金属蛋白酶抑制因子-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)、血清 TIMP-2。

**1.1.2 排除标准** (1) 纳入的患者对试验药物过敏或无法耐受、合并其他眼科疾病、合并严重心肝肾等脏器病变或功能异常、处于妊娠期或哺乳期等。(2) 未设置对照组的试验。(3) 无法获取完整原始数据或重复发表的文献。

**1.2 方法** 由 2 名评价者通过 Excel 表格独立对符合纳入与排除标准的文献进行数据提取, 记录基本资料, 如试验组与对照组的人数、干预措施、疗程、结局指标等, 必要时联系文献作者核实数据的准确性, 而后交叉核对, 如遇差异则通过协商或和第 3 名评价者讨论解决。采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具对纳入的 RCTs 进行质量评价, 采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 评价标准对纳入的回顾性队列研究进行偏倚风险评价。

**统计学方法:** 采用 RevMan 5.4 软件对数据进行统计分析。对连续型变量采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 作为效应量, 对二分类变量采用比值比

(risk ratio, *OR*) 作为效应量。两者均以 95% 置信区间 (95% *CI*) 表示效应量的离散程度,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。采用  $I^2$  对异质性进行定量分析, 如果研究间无统计学异质性 ( $P \geq 0.10, I^2 < 50%$ ), 则选择固定效应模型进行 Meta 分析, 如果存在统计学异质性 ( $P < 0.10, I^2 \geq 50%$ ), 可采用随机效应模型进行 Meta 分析, 分析异质性产生的原因。本研究的观察指标主要提取各组资料的均数和标准差, 计算治疗前后的变化量进行综合, 均数变化量 = 治疗后均数 - 治疗前均数, 标准差变化量 =  $(\text{治疗前标准差}^2 + \text{治疗后标准差}^2 - \text{治疗前标准差} \times \text{治疗后标准差})^{1/2}$ 。合并效应量用 *WMD* 表示。敏感性分析采用逐一剔除文献后重新分析的方法。采用 Stata 15.1 进行 Egger 检验以判断文献的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的研究情况

按照检索策略初检出英文及中文文献 1375 篇, 通过阅读标题、摘要及全文, 排除不符合纳入标准、重复报道、试验药物与其他药物联用或不含结局观察指标等的文献, 最终纳入 8 项 RCTs<sup>[2,9-15]</sup> 和 4 项回顾性队列研究<sup>[16-19]</sup>。筛选文献的流程见图 1。收集的 POAG 患者共计 1192 例。所有文献中使用曲伏前列素滴眼液者 594 例, 使用马来酸噻吗洛尔滴眼液者 598 例。纳入的 12 篇文献全部来自于中国; 纳入研究患者的年龄为 20~79 岁; 男性患者 659 例 (55.29%), 女性患者 533 例 (44.71%); 有 4 项研究试验组用曲伏前列素滴眼液, 每日早晚各滴眼 1 次 (约 8:00, 20:00), 每次 1 滴; 另外 8 项研究试验组则用曲伏前列素滴眼液, 每晚滴眼 1 次 (约 20:00), 每次 1 滴; 所有研究对照组用马来酸噻吗洛尔滴眼液, 每日早晚各滴眼 1 次 (约 8:00, 20:00), 每次 1 滴; 受试者随访时间为 4~12wk。纳入文献的基本情况见表 1。每项研究试验组与对照组研究对象的年龄、性别构成比及治疗前的各项观察指标等相比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 纳入文献的质量评价结果

共纳入 RCTs 文献 8 篇, 采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具对纳入的 RCTs 进行质量评价。其中 7 篇 RCTs 采用了正确的随机方法, 评价为“低风险”, 其余 1 篇 RCT 仅描述随机; 8 篇 RCTs 均未报道分配隐藏; 其中 1 篇 RCT 报道了对受试者和研究人员实施盲法, 评价为“低风险”, 其余 1 篇 RCT 报道了对受试者实施单盲, 而另外 6 篇未报道; 8 篇 RCTs 均无数据不完整或选择性报告; 其中 2 篇 RCTs 因曲伏前列素滴眼液给药频次与其他研究不同故其他偏倚来源评价为“高风险” (图 2)。共纳入回顾性队列研究 4 篇, 采用 NOS 评价标准对纳入的回顾性队列研究进行偏倚风险评价。质量评价表显示文献有 2 篇得分为 8 分, 其余 2 篇得分为 7 分、6 分 (表 2)。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 血流动力学 Meta 分析结果

##### 2.3.1.1 CRA 的 PSV 和 EDV 及 RI 的 Meta 分析结果

共 6 篇文献提供了曲伏前列素滴眼液与噻吗洛尔滴眼液提高患者 CRA 的 PSV 及 EDV 的效果比较, 各研究间异质性检验结果分别为 ( $P = 0.49, I^2 = 0%$ ;  $P = 0.19, I^2 = 32%$ ), 采用固定效应模型分析结果显示, 曲伏前列素较噻吗洛尔更能提高 CRA 的 PSV 及 EDV ( $WMD = 2.40, 95%CI: 2.12 \sim 2.68, P < 0.00001$ ;  $WMD = 0.81, 95%CI: 0.70 \sim 0.91, P < 0.00001$ ), 见图 3、4。共 6 篇文献提供了曲伏前列素滴眼

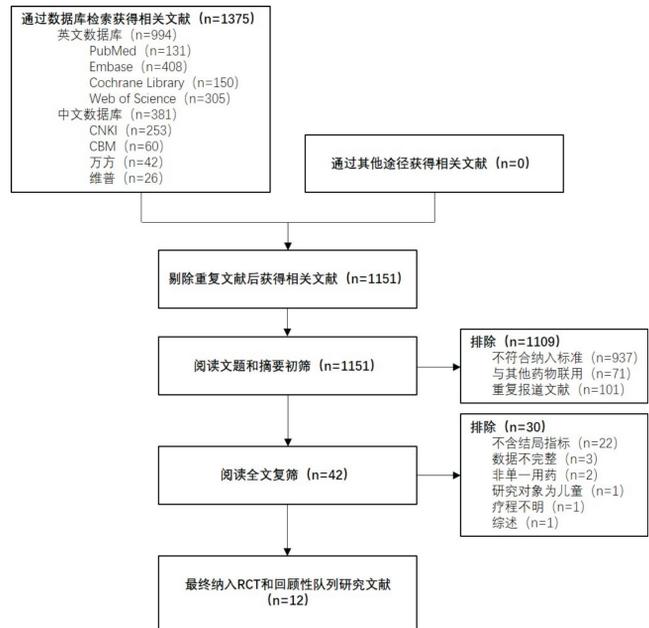


图 1 文献筛选流程图。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
何益菊等 2019	+	?	?	?	+	+	+
刘春姿等 2016	+	?	+	+	+	+	?
季悦 2019	?	?	?	?	+	+	?
杨诗婧 2020	+	?	?	?	+	+	+
温积权等 2016	+	?	+	?	+	+	?
王艳新等 2016	+	?	?	?	+	+	?
郭小芳 2019	+	?	?	?	+	+	?
陈艺辉等 2018	+	?	?	?	+	+	?

图 2 RCTs 文献质量风险评估图 (单个文献)。

液与噻吗洛尔滴眼液降低患者 CRA 的 RI 效果比较, 各研究间异质性检验结果为 ( $P < 0.0001, I^2 = 83%$ ), 故采用随机效应模型分析结果显示, 曲伏前列素较噻吗洛尔更能降低 CRA 的 RI ( $WMD = -0.07, 95%CI: -0.10 \sim -0.04, P < 0.00001$ ), 见图 5。逐一剔除每篇文献后进行敏感性分析 (表 3), 结果提示王佳等<sup>[18]</sup> (2017 年) 为异质性的主要来源, 将此篇研究排除后重新将剩下的研究结果进行合并量分析, 发现异质性明显降低 ( $P = 0.38, I^2 = 5%$ ), 且两组间的差异仍有统计学意义 ( $WMD = -0.06, 95%CI: -0.07 \sim -0.04, P < 0.00001$ ), 与之前结果相同。

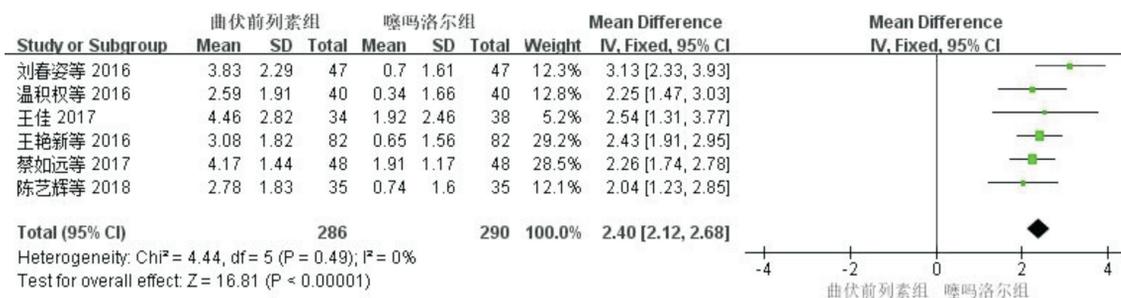


图 3 两种滴眼液对 CRA 的 PSV 影响比较的 Meta 分析 (以例数统计)。

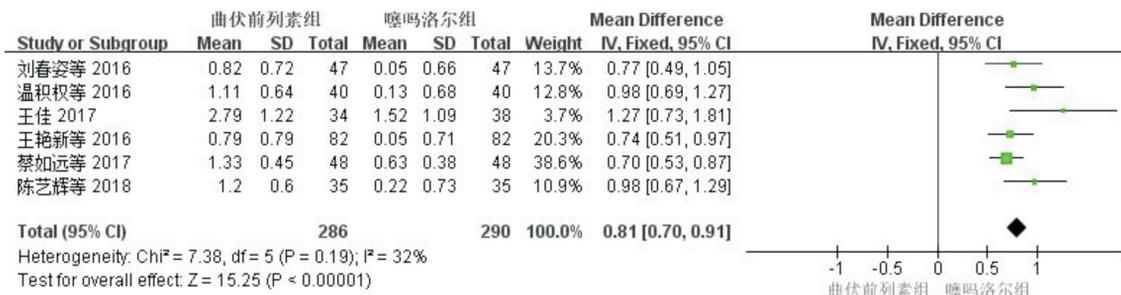


图 4 两种滴眼液对 CRA 的 EDV 影响比较的 Meta 分析 (以例数统计)。

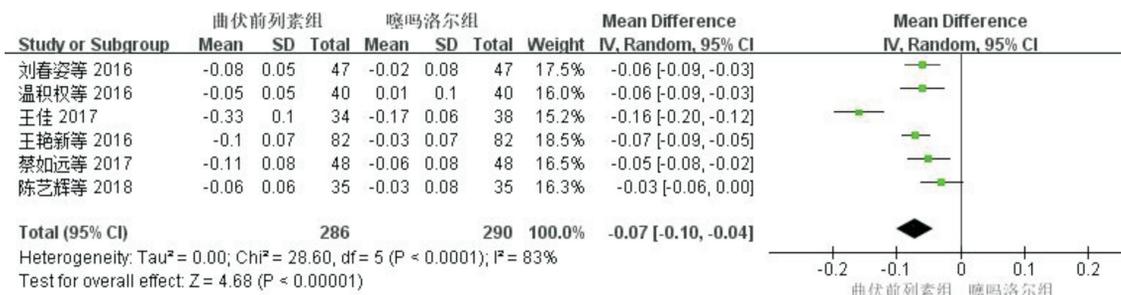


图 5 两种滴眼液对 CRA 的 RI 影响比较的 Meta 分析 (以例数统计)。

表 1 纳入文献的基本情况

作者	时间	研究设计	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	滴眼液质量分数(曲伏 前列素/噻吗洛尔)	例数	眼数	性别 (男/女, 例)	治疗时间 (wk)	给药方式(曲伏 前列素/噻吗洛尔)
左国进等 <sup>[16]</sup>	2015 年	队列	46.85±15.44	未知	45/45	90/90	51/39	8	bid/bid
刘春姿等 <sup>[9]</sup>	2016 年	RCT	55.40±13.11	0.004%/0.5%	47/47	未知	45/49	12	qd/bid
王艳新等 <sup>[2]</sup>	2016 年	RCT	54.54±9.02	0.004%/0.5%	82/82	未知	83/81	12	qd/bid
温积权等 <sup>[10]</sup>	2016 年	RCT	49.01±5.57	0.004%/0.5%	40/40	未知	45/35	12	qd/bid
蔡如远等 <sup>[17]</sup>	2017 年	队列	48.67±6.55	0.004%/0.5%	48/48	96/96	60/36	4	qd/bid
王佳 <sup>[18]</sup>	2017 年	队列	68.51±4.14	0.004%/0.5%	34/38	34/38	43/29	12	bid/bid
陈艺辉等 <sup>[11]</sup>	2018 年	RCT	49.80±2.93	0.004%/0.5%	35/35	70/70	38/32	12	qd/bid
郭小芳 <sup>[12]</sup>	2019 年	RCT	46.50±8.00	0.004%/0.5%	48/48	48/48	56/40	8	qd/bid
何益菊等 <sup>[13]</sup>	2019 年	RCT	55.60±2.51	0.004%/0.5%	50/50	50/50	55/45	4	bid/bid
季悦 <sup>[14]</sup>	2019 年	RCT	44.10±11.69	0.004%/0.5%	84/84	118/118	91/77	6	qd/bid
林金香等 <sup>[19]</sup>	2019 年	队列	46.36±23.45	0.004%/0.5%	46/46	92/92	54/38	8	qd/bid
杨诗婧 <sup>[15]</sup>	2020 年	RCT	49.90±10.10	0.004%/0.5%	35/35	35/35	38/32	12	bid/bid

注:RCT;随机对照试验;队列:回顾性队列研究;qd:每天 1 次;bid:每天 2 次。

表 2 回顾性队列研究文献质量风险评估表

研究	暴露组 的代表性	非暴露组 的代表性	暴露因素 确定	肯定研究起始时尚无 要观察的结局指标	设计和统计分析时考虑暴 露组和未暴露组的可比性	结局指标 的评价	随访时间 足够长	暴露组和未暴露组 随访的完整性	总分
左国进等 <sup>[16]</sup>	1	1	0	1	2	0	1	1	7
蔡如远等 <sup>[17]</sup>	1	1	0	1	2	0	0	1	6
王佳 <sup>[18]</sup>	1	1	0	1	2	1	1	1	8
林金香等 <sup>[19]</sup>	1	1	0	1	2	1	1	1	8

表3 两种滴眼液降低患者 CRA 的 RI 效果的敏感性分析

纳入文献	异质性检验		效应量合并
	$I^2$ (%)	$P$	$WMD$ (95% CI)
原始 Meta 研究	83	<0.0001	-0.07(-0.10~-0.04)
(删除)刘春姿等 <sup>[9]</sup>	86	<0.0001	-0.07(-0.11~-0.04)
(删除)温积权等 <sup>[10]</sup>	86	<0.0001	-0.07(-0.11~-0.04)
(删除)王佳 <sup>[18]</sup>	5	0.38	-0.06(-0.07~-0.04)
(删除)王艳新等 <sup>[2]</sup>	86	<0.00001	-0.07(-0.11~-0.03)
(删除)蔡如远等 <sup>[17]</sup>	85	<0.0001	-0.07(-0.11~-0.04)
(删除)陈艺辉等 <sup>[11]</sup>	83	0.0001	-0.08(-0.11~-0.05)

注: $WMD$ :加权均数差; $CI$ :可信区间。

**2.3.1.2 PCA 的 PSV 和 EDV 及 RI 的 Meta 分析结果** 共4篇文献提供了曲伏前列素滴眼液与噻吗洛尔滴眼液提高患者 PCA 的 PSV 及 EDV 的效果比较,各研究间异质性检验结果分别为( $P=0.51, I^2=0%$ ;  $P=0.17, I^2=40%$ ),采用固定效应模型分析结果显示,曲伏前列素较噻吗洛尔更能提高 PCA 的 PSV 及 EDV ( $WMD=3.76, 95% CI: 3.30 \sim 4.22, P<0.00001$ ;  $WMD=0.90, 95% CI: 0.72 \sim 1.09, P<0.00001$ ),见图6、7。共4篇文献提供了曲伏前列素滴眼液与噻吗洛尔滴眼液降低患者 PCA 的 RI 效果比较,各研究间异质性检验结果为( $P=0.13, I^2=46%$ ),采用固定效应模型分析结果显示,曲伏前列素较噻吗洛尔更能降低 PCA 的 RI ( $WMD=-0.07, 95% CI: -0.08 \sim -0.05, P<0.00001$ ),见图8。逐一剔除每篇文献后进行敏感性分析,发现与原来的结果相同,显示本评价结果较稳定。

**2.3.2 散光度的 Meta 分析结果** 共6篇文献提供了曲伏前列素滴眼液与噻吗洛尔滴眼液降低患眼散光度效果的比较,各研究间异质性检验结果为( $P=0.03, I^2=60%$ ),故采用随机效应模型分析结果显示,曲伏前列素较噻吗洛尔更能降低散光度 ( $WMD=-1.34, 95% CI: -1.62 \sim -1.06, P<0.00001$ ),见图9。逐一剔除每篇文献后进行敏感性分析(表4),结果提示何益菊等<sup>[13]</sup>(2019年)为异质性的主要来源,将此篇研究排除后重新将剩下的研究结果进行合并量分析,发现异质性明显降低( $P=0.91, I^2=0%$ ),且两组间的差异仍有统计学意义( $WMD=-1.50, 95% CI: -1.68 \sim -1.32, P<0.00001$ ),与之前结果相同。

**2.3.3 细胞因子水平的 Meta 分析结果** 曲伏前列素较噻吗洛尔更能降低血浆 ET-1、血清 MMP,而对房水 TIMP-2、血清 TIMP-2 的影响差异无统计学意义(表5)。

**2.3.4 发表偏倚分析** 发表偏倚采用 Egger 检验,对纳入文献3篇及以上的合并结果分别进行检验,设置  $P<0.05$  为有统计学意义,认为存在发表偏倚。其结果显示 CRA 的 PSV( $P=0.568$ )、EDV( $P=0.121$ )和 RI( $P=0.576$ )以及 PCA 的 PSV( $P=0.944$ )、EDV( $P=0.118$ )和 RI( $P=0.299$ )以及散光度( $P=0.301$ )以及血浆 ET-1( $P=0.456$ )存在发表偏倚的可能性较小。

### 3 讨论

POAG 的发病率随年龄增长而增加,且女性高于男性。治疗方法主要包括降低眼压和视神经保护性治疗。眼压是相对容易控制的危险因素,目前临床上对 POAG 的治疗主要是通过药物或手术方式降低眼压。前列腺素衍生物通过增加房水经葡萄膜巩膜途径流出来控制眼压,这种降低眼压的方式最有利于维持房水正常的生理功能。有研究表明,前列腺素衍生物在降眼压方面比其他单一药物更有效,而与其他药物联合使用在降眼压方面的效果与单独使用前列腺素衍生物相似,但前列腺素衍生物引起结

膜充血的风险在所有单一疗法中最高。对于严重充血的患者, $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂相对来说是更好的选择,尽管其长期控制眼压的效果并不理想,存在“长期漂移”现象,这可能是由于连续阻断导致  $\beta$ -肾上腺能受体的数量和亲和力改变,考虑到  $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂对心血管和呼吸系统的影响,不推荐心脏病或哮喘病患者使用<sup>[20-22]</sup>。

曲伏前列素作为新型前列腺素衍生物,是一种人工合成的前列腺素 F2 $\alpha$  类似物,该药物属于异丙酯前体药,结膜囊给药后可快速被角膜酯酶水解为游离型曲伏前列素酸盐,结合并激活位于睫状肌和小梁网的前列腺素 FP 受体,松弛睫状肌肌肉,引起肌间多种细胞外基质降解,从而提高葡萄膜巩膜途径的房水外流速度,一次用药可维持1d,夜间眼压稳定,长期用药安全性好。 $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂噻吗洛尔则通过抑制房水生成来降低眼压,因房水流量遵循昼夜节律,夜间流量低,故噻吗洛尔在夜间效果较差,需早晚两次给药,不利于提高患者的依从性<sup>[23-24]</sup>。

除了眼压增高外,POAG 的发病还与眼周血管血流动力学差、视神经缺氧缺血、房水外引流途径阻力增大、小梁网细胞代谢异常等因素有关。故本研究以 CRA 和 PCA 的 PSV、EDV 及 RI、散光度、血浆 ET-1、血清 MMP、房水 TIMP-2、血清 TIMP-2 作为观察指标,系统评价曲伏前列素与噻吗洛尔在中国成人 POAG 治疗中对血流动力学、散光度及细胞因子的影响。

近几年降眼压药物对血流动力学的影响已成为 POAG 研究的重点,彩色多普勒超声技术为青光眼患者提供了一种可重复、动态直观、无创性的血流动力学指标检测方法<sup>[25]</sup>。从彩超中可以观察到 POAG 患者的眼部 RI 增大,视神经动脉血供减少。由于 CRA 和 PCA 为视乳头供血,若血供量减少,视神经的视乳头筛板区易受损,因此改善视神经供血量具有重要意义。本研究显示:剔除异质性较大的研究后,曲伏前列素较噻吗洛尔更能提高 CRA 和 PCA 的 PSV、EDV 以及降低 CRA 和 PCA 的 RI。说明曲伏前列素滴眼液可有效改善 POAG 患者的血流动力学指标。这可能是由于曲伏前列素增加葡萄膜巩膜的房水外流,可降解睫状肌细胞外基质和松弛睫状肌,从而增加睫状肌肌束的间隙,减小脉络膜上腔阻力,具有改善眼部循环的作用,而噻吗洛尔改善眼部循环的作用较差<sup>[14]</sup>。王佳<sup>[18]</sup>研究中试验组曲伏前列素的给药次数为一日2次,而其他研究给药次数为一日1次,这可能是其在降低 CRA 的 RI 分析中成为异质性主要来源的原因。

散光的度数和轴向决定着散光对视力的影响程度。散光度越低对视力的影响也越小。Meta 分析结果提示:剔除异质性较大的研究后,曲伏前列素降低散光度的作用较噻吗洛尔更优。说明曲伏前列素更有利于 POAG 患者的视力恢复。两种滴眼液降低散光度的原理尚无统一说法,可能与其降眼压作用相关,眼压升高可导致角膜水肿,致使角膜扩张和前突,从而影响散光度。罗静<sup>[26]</sup>研究显示角膜水肿的程度会影响散光度,曲伏前列素降压作用强于噻吗洛尔<sup>[8]</sup>,故治疗后角膜水肿程度低,散光度相比治疗前也降低更多。具体机制需要更多研究加以验证。何益菊等<sup>[13]</sup>研究中治疗时间和随访时间不一致,这可能是其在降低散光度的分析中成为异质性主要来源的原因。

代谢平衡的破坏是 POAG 的发病原因之一。ET-1 为一种长效、强能的缩血管多肽,与血管平滑肌细胞上的 ETA 受体相互作用。自主调节异常时,ET-1 可以减少视网膜、脉络膜和视乳头的血流量,引起睫状后动脉的血管

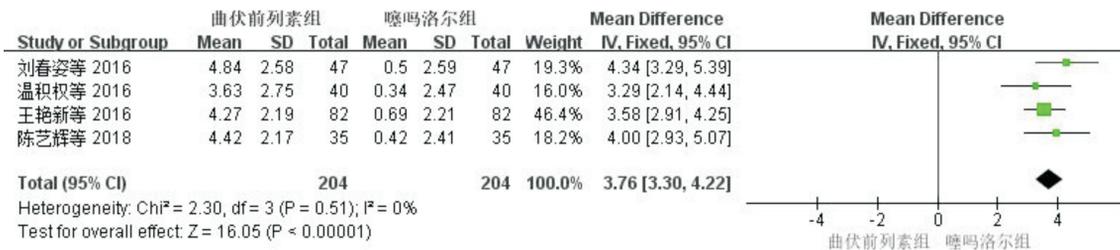


图 6 两种滴眼液对 PCA 的 PSV 影响比较的 Meta 分析 (以例数统计)。

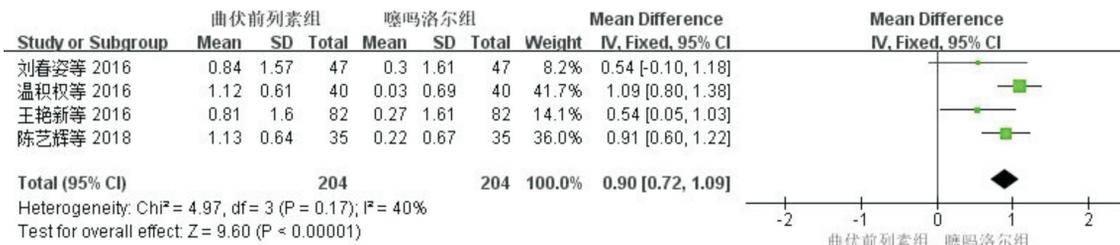


图 7 两种滴眼液对 PCA 的 EDV 影响比较的 Meta 分析 (以例数统计)。

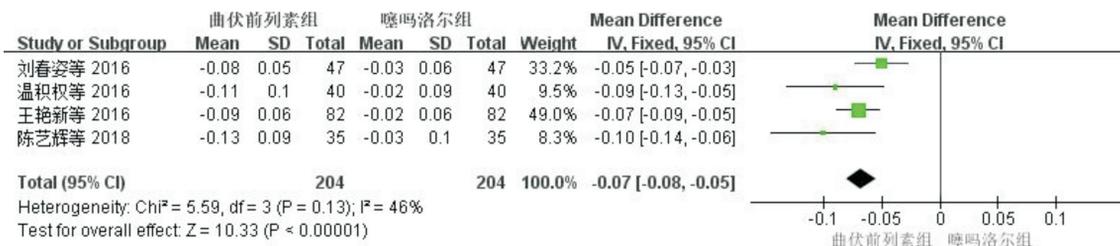


图 8 两种滴眼液对 PCA 的 RI 影响比较的 Meta 分析 (以例数统计)。

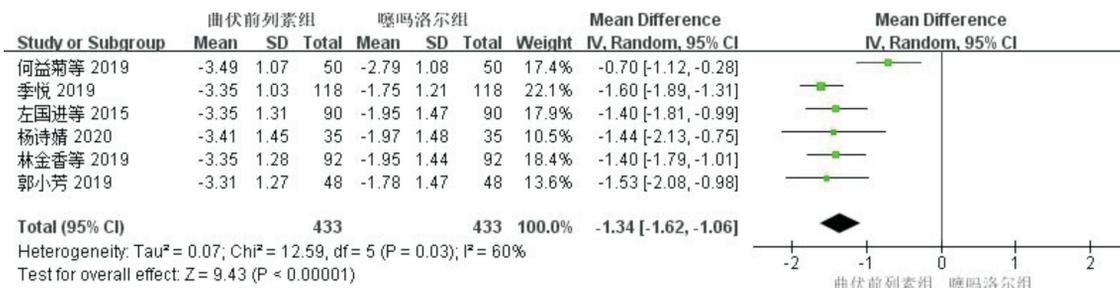


图 9 两种滴眼液降低散光度效果比较的 Meta 分析 (以眼数统计)。

表 4 两种滴眼液降低患眼散光度的敏感性分析

纳入文献	异质性检验		效应量合并 WMD(95%CI)
	I <sup>2</sup> (%)	P	
原始 Meta 研究	60	0.03	-1.34 (-1.62~-1.06)
(删除)何益菊等 <sup>[13]</sup>	0	0.91	-1.50 (-1.68~-1.32)
(删除)季悦 <sup>[14]</sup>	55	0.06	-1.27 (-1.59~-0.96)
(删除)左国进等 <sup>[16]</sup>	68	0.01	-1.33 (-1.68~-0.98)
(删除)杨诗婧 <sup>[15]</sup>	68	0.01	-1.33 (-1.65~-1.01)
(删除)林金香等 <sup>[19]</sup>	68	0.01	-1.33 (-1.68~-0.98)
(删除)郭小芳 <sup>[12]</sup>	67	0.02	-1.31 (-1.64~-0.99)

注:WMD:加权均数差;CI:可信区间。

收缩及视杯的进一步扩大加深,影响眼压及视力<sup>[27]</sup>。MMP 和 TIMP 属于内源性调节因子,通过相互拮抗维持代谢的动态平衡。MMP 能够降解房水及肌纤维间细胞外基质组分达到降低眼压的目的,TIMP-2 是 MMP-2 的对应抑制剂。在视乳头缺血状态下,MMP-2/TIMP-2 失衡,胶质细胞激活,神经节细胞凋亡,影响睫状肌和小梁的细胞外基质降解,从而对睫状肌和葡萄膜巩膜通路房水阻力产

生影响,导致视神经萎缩<sup>[28-32]</sup>。Meta 分析结果提示:曲伏前列素较噻吗洛尔更能降低血浆 ET-1、血清 MMP,而对房水 TIMP-2、血清 TIMP-2 的影响差异不明显。以往发表的研究显示,曲伏前列素相比噻吗洛尔更能降低血浆 ET-1<sup>[10-11,17,33]</sup>、房水 TIMP-2<sup>[9,11]</sup>,从而增加眼部血流量及视野光敏感度,降低眼压及视野平均缺损。由于这 4 项细胞因子指标纳入的研究数量较少,有待临床进一步试验。

本研究遵循循证医学研究结果,采用 Meta 分析对收集的曲伏前列素与噻吗洛尔治疗 POAG 的临床 RCTs 和回顾性队列研究进行合并分析,避免了单一试验样本量较小、结果不完全一致的缺陷,提升了统计检验效能,为临床实践和决策提供了更可靠的证据。但也存在以下不足:(1)纳入的文献类型主要为 RCTs 和回顾性队列研究,但是每篇研究的总体质量评价并非都是低风险的,这样会带入一定偏倚,影响结果的可信度。(2)纳入的文献中研究对象主要是中国人,针对世界其他人群的研究有待进一步开展。(3)纳入的文献最长治疗时间为 12wk,因此本研究得出结论主要以短期随访结果为主。(4)本研究考虑了曲伏前列素与噻吗洛尔在 POAG 治疗中对血流动力学、散

表5 两种滴眼液细胞因子水平的 Meta 分析

细胞因子	文献数量(篇)	例数(试验组/对照组)	异质性检验		效应模型	WMD	95%CI	Z	P
			P	I <sup>2</sup> (%)					
血浆 ET-1	3 <sup>[10-11,17]</sup>	123/123	0.26	25	固定	-5.14	-7.08~-3.20	5.19	<0.00001
血清 MMP	2 <sup>[9,17]</sup>	95/95	0.63	0	固定	-12.48	-24.27~-0.69	2.08	0.04
房水 TIMP-2	2 <sup>[9,11]</sup>	82/82	0.78	0	固定	-1.40	-5.51~2.71	0.67	0.51
血清 TIMP-2	2 <sup>[9,17]</sup>	95/95	0.02	82	随机	1.69	-30.03~33.41	0.10	0.92

注:ET-1:内皮素-1;MMP:基质金属蛋白酶;TIMP-2:基质金属蛋白酶抑制因子-2;WMD:加权均数差;CI:可信区间。

光度及细胞因子水平的影响,然而,POAG 的诊断和进展的评估也依赖于视野检查,视野改变的结果可以更好地反映 POAG 的功能改变,大多数试验没有提供视野变化的数据,因此,有待开展更多高质量的 RCTs 评价曲伏前列素与噻吗洛尔在 POAG 治疗中的安全性和有效性。

参考文献

1 Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090  
 2 王艳新, 丁洁, 都艳红, 等. 曲伏前列素滴眼液治疗开角型青光眼的疗效及对血流动力学的影响. *现代生物医学进展* 2016;16(29):5785-5788  
 3 Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):86-93  
 4 Sarfraz MH, Mehboob MA, Haq RIU. Correlation between central corneal thickness and visual field defects, cup to disc ratio and retinal nerve fiber layer thickness in primary open angle glaucoma patients. *Pak J Med Sci* 2017;33(1):132-136  
 5 Saracaloglu A, Demiryurek S, Okumus S, et al. Toward novel diagnostics for primary open-angle glaucoma? An association study of polymorphic variation in ras homolog family member (A, B, C, D) genes RHOA, RHOB, RHOC, and RHOD. *OMICSA J Integr Biol* 2016;20(5):290-295  
 6 Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(13):225-234  
 7 Tang WQ, Zhang F, Liu K, et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(30):e16597  
 8 Li N, Chen XM, Zhou Y, et al. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension; meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34(8):755-764  
 9 刘春姿, 韩红波. 曲伏前列素对开角型青光眼部血流动力学及对内源性调节因子的影响. *中国临床药理学杂志* 2016;32(7):606-608,614  
 10 温积权, 曹永葆, 汪怿, 等. 曲伏前列腺素滴眼液对原发性开角型青光眼患者眼压及血浆内皮素-1 的影响. *中国临床药理学杂志* 2016;32(22):2056-2058,2062  
 11 陈艺辉, 张艺, 廖顺怀, 等. 曲伏前列腺素滴眼液对原发性开角型青光眼患者眼压、血流动力学及 ET-1、TIMP-2 的影响. *现代生物医学进展* 2018;18(12):2355-2359  
 12 郭小芳. 曲伏前列素滴眼液对原发性开角型青光患者的眼压疗效及不良反应的影响. *中国药物与临床* 2019;19(4):601-603  
 13 何益菊, 石林山. 曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的临床效果. *临床医学研究与实践* 2019;4(4):89-90,95  
 14 季悦. 曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的临床疗效观察. *实用中西医结合临床* 2019;19(6):60-61  
 15 杨诗婧. 曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的疗效与安全性观察. *中国医药指南* 2020;18(9):147-148  
 16 左国进, 刘卫容. 曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼患者的疗效与安全性分析. *航空航天医学杂志* 2015;26(8):934-936

17 蔡如远, 张宏杰, 张德志, 等. 曲伏前列素治疗原发性开角型青光眼的疗效及对血清 ET-1、MMP、TIMP-2 水平的影响. *现代生物医学进展* 2017;17(35):6873-6877  
 18 王佳. 曲伏前列素滴眼液对开角型青光眼眼压、血流动力学的影响及其相关性分析. *临床眼科杂志* 2017;25(4):296-298  
 19 林金香, 戴迪. 曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼患者的疗效与安全性分析. *中外医疗* 2019;38(23):82-85  
 20 Li F, Huang WB, Zhang XL. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2018;96(3):277-284  
 21 Boger WP III. Shortterm "escape" and longterm "drift". The dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. *Surv Ophthalmol* 1983;28:235-240  
 22 Gandolfi SA. Restoring sensitivity to timolol after long-term drift in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(2):354-358  
 23 Mishra D, Sinha BP, Kumar MS. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(5):399-407  
 24 Riva I, Katsanos A, Floriani I, et al. Long-term 24-hour intraocular pressure control with travoprost monotherapy in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(8):535-540  
 25 Barbosa-Breda J, van Keer K, Abegão-Pinto L, et al. Improved discrimination between normal-tension and primary open-angle glaucoma with advanced vascular examinations - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1):e50-e56  
 26 罗静. 白内障术后屈光状态及其变化的临床研究. *四川医科大学* 2015  
 27 Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, et al. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. *Life Sci* 2012;91(13-14):699-702  
 28 Kaminska A, Banas-Lezanska P, Przybylowska K, et al. The protective role of the -735C/T and the -1306C/T polymorphisms of the MMP-2 gene in the development of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2014;35(1):41-46  
 29 Ussa F, Fernandez I, Brion M, et al. Association between SNPs of metalloproteinases and prostaglandin F2α receptor genes and latanoprost response in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2015;122(5):1040-1048  
 30 Rasmussen CA, Kaufman PL. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(8 Suppl 1):S15-S19  
 31 Jayaram H, Phillips JI, Lozano DC, et al. Comparison of microRNA expression in aqueous humor of normal and primary open-angle glaucoma patients using PCR arrays: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):2884-2890  
 32 Välimäki J, Uusitalo H. Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-9, and TIMP-1, TIMP-2 and TIMP-3) and markers for vascularization in functioning and non-functioning bleb capsules of glaucoma drainage implants. *Acta Ophthalmol* 2015;93(5):450-456  
 33 邓玲. 曲伏前列素与马来噻吗洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼的临床效果比较. *临床合理用药杂志* 2018;11(29):94-95