

· 临床研究 ·

抗青光眼药物中防腐剂苯扎氯铵对患者眼压及眼表影响的 Meta 分析

刘丽玲 吴开力 余敏斌

中山大学中山眼科中心 中山大学眼科学国家重点实验室, 广州 510060

通信作者: 余敏斌, Email: yuminbin@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 采用二次文献分析法评估含苯扎氯铵(BAK)的抗青光眼药物应用后对眼压和眼表组织的影响。方法 通过 PubMed、EMbase、Cochrane Library 数据库检索 2000 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日采用抗青光眼药物治疗青光眼的相关文献,筛选局部用含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液对 18 岁及以上的多种类型青光眼及高血压症患者眼压和眼表疾病观察的随机对照试验(RCT)文献。采用 Excel 表格统计相关数据,采用 Cochrane 系统对纳入的文献质量进行评价,用 RevMan 5.3 和 Comprehensive Meta Analysis V3(CMA) 统计学软件进行 Meta 分析。结果 最终筛选出符合标准的 RCT 文献 13 篇。Meta 分析结果显示,含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液均能有效降低眼压,2 类滴眼液的降眼压幅度差异无统计学意义($SMD: -0.00, 95\% CI: -0.063 \sim 0.063, P=0.99, I^2=0\%$)。随访期内药物不良反应主要为结膜充血、角膜炎和干眼。2 类滴眼液发生结膜充血、角膜炎和干眼的合并效应值差异均无统计学意义($OR=1.163, 95\% CI: 0.896 \sim 1.509, P=0.257, I^2=51.6\%$; $OR=1.15, 95\% CI: 0.76 \sim 1.76, P=0.50, I^2=0\%$; $OR=1.13, 95\% CI: 0.79 \sim 1.61, P=0.51, I^2=40\%$)。结论 抗青光眼滴眼液中的 BAK 对患者的降眼压效果无明显影响,短期内也不增加眼表组织的不良反应发生率。

【关键词】 苯扎氯铵; 抗青光眼药物; Meta 分析; 眼压; 眼表

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00650

Influence of benzalkonium chloride in anti-glaucoma medications on intraocular pressure and ocular surface: a Meta-analysis

Liu Liling, Wu Kaili, Yu Minbin

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Yu Minbin, Email: yuminbin@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] Objective To evaluate the influence of benzalkonium chloride (BAK) in anti-glaucoma medication on intraocular pressure and ocular surface. **Methods** A Meta-analysis was performed. The literature about anti-glaucoma medications published in PubMed, EMbase, Cochrane Library from January 1, 2000 to December 31, 2016 were comprehensively searched to identify eligible studies. Randomized controlled trials (RCT) for intraocular pressure and ocular surface disease in anti-glaucoma eye drops with or without BAK in various types of glaucoma or ocular hypertension patients aged >18 years were collected. EXCEL tables were used to count the relevant data and Cochrane collaboration's tool was used to assess the risk of bias system and to evaluate the quality of studies. RevMan 5.3 and Comprehensive Meta Analysis (CMA) V3 were used to perform the Meta-analysis of all RCT.

Results Thirteen RCTs were incorporated. With BAK or without BAK, anti-glaucoma eye drops could efficiently decrease intraocular pressure, meanwhile this comparison had no significant difference ($SMD: -0.00, 95\% CI: -0.063 \sim 0.063, P=0.99, I^2=0\%$). Adverse events including conjunctival hyperemia, dry eye and keratitis between the two groups were analyzed. During the follow-up period, conjunctival hyperemia, dry eye and keratitis were the main adverse reactions. A random effect model was used for conjunctival hyperemia Meta-analysis, and the fixed effect model was used for dry eye and keratitis Meta-analysis. The combined effect values of conjunctival hyperemia, keratitis and dry eye were $OR=1.163, 95\% CI: 0.896 \sim 1.509, P=0.257, I^2=51.6\%$; $OR=1.15, 95\% CI: 0.76 \sim 1.76, P=0.50, I^2=0\%$; $OR=1.13, 95\% CI: 0.79 \sim 1.61, P=0.51, I^2=40\%$. Systematic comparison result showed that there were no statistically significant differences in the three adverse reactions between the two groups (all at $P>0.05$).

Conclusions This Meta-analysis indicates that the reduction in intraocular pressure achieved by BAK-free eye drops is equivalent to the effect of eye drops with BAK, and the short term use of eye drops with BAK doesn't change the

incidence of conjunctival hyperemia, keratitis and dry eye.

[Key words] Benzalkonium chloride; Anti-glaucoma medication; Meta-analysis; Intraocular pressure; Ocular surface

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00650

青光眼为不可逆的致盲疾病,主要表现为眼压升高及视功能损害。目前降眼压的药物有多种,如 β 受体阻滞剂、前列腺素类药物和混合型药物等,多数药物含有防腐剂,近年来发现常用的防腐剂苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAK)的毒性随着相关药物使用时间的延长和剂量的增加会对眼表组织造成不同程度的损伤^[1-5]。BAK 的不良反应主要有结膜充血、干眼、角膜炎、眼痒、眼异物感等,可能降低患者对抗青光眼滴眼液使用的依从性。因此,近年来不含 BAK 的降眼压药物也逐渐用于临床,如他氟前列素滴眼液^[6-7]。目前关于含与不含 BAK 滴眼液对治疗效果及安全性影响的系统性评价尚少,以往有研究显示,与不含 BAK 的滴眼液相比,BAK 的添加对多种类型的青光眼及高眼压患者的降眼压效果无显著性差异^[8-21],但是目前认为不含防腐剂的滴眼液对眼表伤害较小而被推荐使用,关于抗青光眼滴眼液含与不含 BAK 对降眼压及眼表组织安全性的影响尚未阐明。本研究拟采用二次文献分析法评价应用含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液对青光眼和高眼压患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

采用 Meta 分析法对是否含 BAK 的抗青光眼滴眼液的疗效及安全性进行评估。由 2 名研究者从 PubMed、EMbase、Cochrane Library 数据库独立检索 2000 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日发表的含与不含防腐剂的抗青光眼药物治疗青光眼的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)文献。检索词包括“benzalkonium chloride”OR“benzalkonium bromide”OR“benzaltex”OR“pharmatex”OR“germitolum”OR“zenhirol”OR“zephiran chloride”AND“Glaucoma”;“benzalkonium chloride”/exp OR“benzalkonium chloride”AND (“glaucoma”/exp OR glaucoma)。另外手工检索符合文献 2 篇。

1.2 文献纳入标准和排除标准

检索文献的纳入标准:(1)研究设计为 RCT 的采用含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液治疗青光眼的文献;(2)研究对象为年龄大于 18 岁的原发性开角型青光眼、高眼压症、剥脱综合征等患者;(3)纳入的受试者试验前对曾用的抗眼压药物进行洗脱的文献。排除

标准:(1)纳入的患者患有全身系统性疾病、对研究的药物过敏、服用对眼压测定有影响的药物、近 6 个月有眼内手术史等情况之一者;(2)文献类型为信件、综述、病例报告、动物实验研究、基础研究者;文献的主要数据无报道或无法计算者。

1.3 资料提取和文献质量评价

2 位检索者按照数据提取表独立提取符合纳入标准文献的数据,记录每篇文献的基本资料,如受试者人数、处理方法、相关结局等,必要时联系原文作者核实数据准确性。2 位检索者根据评价标准独立评价筛选文献的质量,意见不一致时,通过讨论或者邀请第三方协助解决。RCT 按质量 Cochrane 偏倚风险工具依据以下 6 个方面进行判断:(1)随机分配方法;(2)分配方案隐藏;(3)盲法的使用;(4)结果数据完整性;(5)选择性报告研究结果;(6)其偏倚来源。最终判定文献为低偏倚、不确定或高偏倚风险。

1.4 统计学方法

采用 RevMan5.3 和 Comprehensive Meta Analysis V3(CMA)统计学软件对数据进行统计分析。若纳入的各研究无统计学异质性($P \geq 0.05$, $I^2 < 50%$),则采用固定效应模型对合并效应量进行分析,反之则用随机效应模型。眼压主要提取各组资料的均数和标准差进行综合,合并效应量用标准均数差(standard mean difference, SMD)表示,随访期内发生的不良反应主要为计数资料以二分类变量,以比值比(odds ratio, OR)作为合并效应量。当 $P < 0.05$ 时,表示 2 种治疗方案的差异有统计学意义。敏感性分析采用排除 1~2 项低质量研究后重新分析的方法,发表性偏倚采用倒漏斗图表示。

2 结果

2.1 纳入文献的研究情况

按资料收集方法和检索策略初检得到相关文献 740 篇,经查阅标题、摘要、全文后,排除研究目的与本系统评价不符、重复发表或为动物实验等的文献,最终纳入 13 篇相关研究的 RCT 文献。根据各研究目的收集的研究对象涵盖了原发性开角型青光眼、高眼压症、剥脱综合征等多种需要使用药物控制眼压的患者,均在研究中依照均衡的原则进行分组。所有文献中使用含 BAK 的抗青光眼药物者 1 659 例,用不含 BAK 的抗

青光眼药物者 1 717 例,比较 2 个组受试者用药后眼压变化,其中针对点状角膜炎的文献,含 BAK 组有 1 020 例,不含 BAK 组 1 024 例;针对干眼的分别为 1 593 和 1 599 例;针对结膜充血的分别包括 2 146 和 2 194 例。研究文献中受试者随访时间为 2 周~12 个月。筛选文献的流程及纳入文献基本情况见图 1 和表 1。各项研究中 2 个组间研究对象的年龄、性别构成比及治疗前的眼压等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

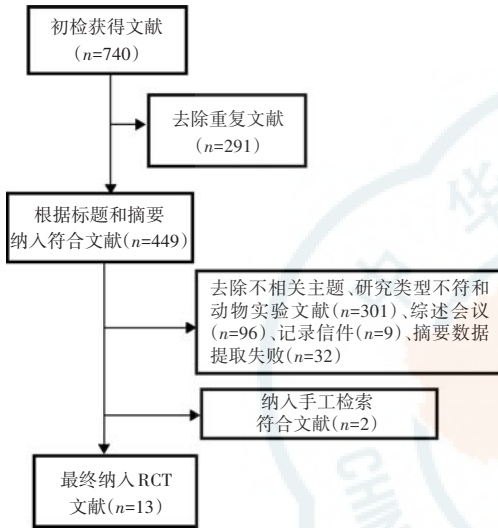


图 1 文献筛选流程图 RCT:随机对照试验

Figure 1 Literature screening process RCT: randomized controlled trials

2.2 纳入文献的质量评价结果

共纳入 RCT 文献 13 篇,采取 Cochrane 偏倚风险评价工具评价文献的质量。质量评价表显示文献有 7 篇偏倚风险不确定,其余是高偏倚风险结果(表 2)。

表 2 文献质量风险评估
Table 2 Overall risk of bias assessment for each study

研究	偏倚风险评价工具						总体质量评价
	随机分配方案产生	分配方案隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	
Denis 等 ^[8]	U	U	U	L	L	U	U
Fogagnolo 等 ^[9]	L	U	L	L	L	H	H
Cordeiro 等 ^[10]	U	L	L	L	L	U	U
Rouland 等 ^[12]	U	U	H	L	L	H	H
Gandolfi 等 ^[13]	U	L	L	L	L	H	H
Kitazawa 等 ^[14]	L	L	U	L	L	U	U
Hamacher 等 ^[15]	L	U	L	L	L	U	U
Gross 等 ^[16]	L	U	L	L	L	U	U
Lewis 等 ^[17]	U	U	U	L	L	U	U
Shedden 等 ^[18]	L	U	L	L	L	U	U
Day 等 ^[19]	L	L	U	L	L	H	H
Mundorf 等 ^[20]	U	U	U	L	L	H	H
Katz ^[21]	U	U	U	L	L	H	H

注:U:风险不明;L:低风险;H:高风险

Note: U: unknown risk; L: low risk; H: high risk

表 1 纳入文献的基本情况
Table 1 Study characteristics

作者	时间(年)	地域	年龄(岁)	样本量(含 BAK/不含 BAK)	随访时间(周)	类型	滴眼液(质量分数)
Denis 等 ^[8]	2016	美国	63.1	53/130	12	RCT	拉坦前列素 0.005%
Fogagnolo 等 ^[9]	2015	美国	65.9	20/20	52.1	RCT	拉坦前列素 0.005%/他氟前列素 0.0015%
Cordeiro 等 ^[10]	2015	英国	61.7	283/278	12	RCT	比马前列素 0.03%, 噻吗洛尔 0.5%
Rouland 等 ^[12]	2013	法国,比利时,意大利,西班牙,葡萄牙,突尼斯	64.8	189/213	12	RCT	拉坦前列素
Gandolfi 等 ^[13]	2012	美国,欧洲,拉丁美洲,亚洲-太平洋地区	≥18	186/185	12.8	RCT	曲伏前列素 0.004%
Kitazawa 等 ^[14]	2011	美国,日本	≥20	184/188	6	RCT	曲伏前列素 0.004%, 噻吗洛尔 0.5%
Hamacher 等 ^[15]	2008	德国,芬兰	≥18	42/43	4	RCT	他氟前列素 0.0015%
Gross 等 ^[16]	2008	西班牙	≥18	52/54	2	RCT	他氟前列素 0.004%
Lewis 等 ^[17]	2007	美国	63.1	346/344	12.8	RCT	曲伏前列素 0.004%
Shedden 等 ^[18]	2010	美国	55.4	131/130	12	RCT	多佐胺 2%, 噻吗洛尔 0.5%
Day 等 ^[19]	2013	美国	64.8	295/302	12	RCT	比马前列素 0.03%
Mundorf 等 ^[20]	2003	美国	≥18	204/203	12.8	RCT	酒石酸溴莫尼定 0.15%/溴莫尼定 0.2%
Katz ^[21]	2002	美国	≥18	383/383	52.1	RCT	溴莫尼定 0.2%

注:BAK:苯扎氯铵;RCT:随机对照试验

Note: BAK: benzalkonium chloride; RCT: randomized controlled trials

2.3 含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液疗效比较

2.3.1 2 种药物降眼压疗效

共 12 篇文献提供了含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液降低眼压的效果比较,采用固定效应模型分析结果显示 2 种药物降眼压量合并效应值 SMD 为 $-0.00, 95\% CI: -0.063 \sim 0.063, P = 0.99, I^2 = 0\%$ (图 2)。

2.3.2 敏感性分析

去除样本量低的研究再进行 Meta 分析,发现与原来的结果相同,显示本评价结果较稳定。

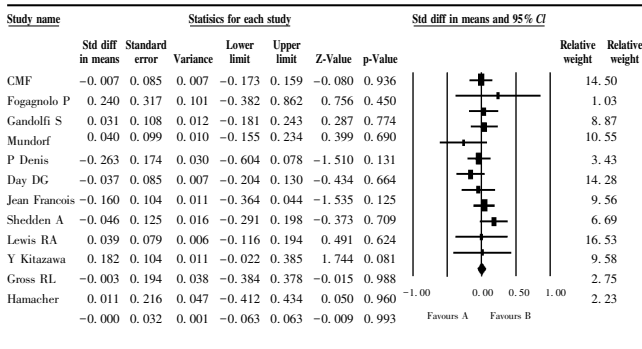


图 2 2 种抗青光眼滴眼液降低眼压效果比较 Favours A: 含 BAK; Favours B: 不含 BAK; CI: 置信区间

Figure 2 Forest plot and Meta-analysis of intraocular pressure reducing efficacy between the two kinds of anti-glaucoma eye drops Favours A: with BAK; Favours B: without BAK; CI: confidence interval

2.3.3 发表偏倚 漏斗图结果显示, 12 篇研究分布趋势对称, 发表偏倚小(图 3)。

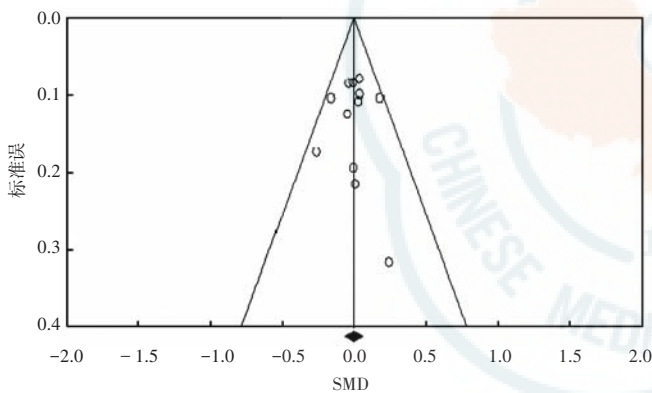


图 3 发表偏倚漏斗图 SMD: 标准均数差

Figure 3 Funnel plots of studies included in the Meta-analysis SMD: standard mean difference

2.4 随访期内 2 种药物局部不良反应比较

2.4.1 结膜充血 有 11 篇文献提及用药过程中发生结膜充血, 采用随机效应模型分析显示 2 种药物用药后结膜充血合并效应量 OR 为 1.163, 95% CI: 0.896 ~ 1.509, P=0.257, I²=51.6%, 异质性>50%, 2 种滴眼液结膜充血的发生率差异无统计学意义(P>0.05)(图 4)。以 12 周用药时间为分界线划分为 2 个亚组分析用药时间对结膜充血的影响, 结果显示<12 周 OR=0.887, 95% CI: 0.379 ~ 2.076, P=0.783, I²=47.3%; ≥12 周 OR=1.187, 95% CI: 0.885 ~ 1.594, P=0.252, I²=59.8%; 2 个组的合并效应值 OR 为 1.151, 95% CI: 0.872 ~ 1.520, P=0.320, I²=51.6%。2 个亚组分析显示 2 种药物结膜充血的发生率差异亦无统计学意义(P>0.05)(图 5)。

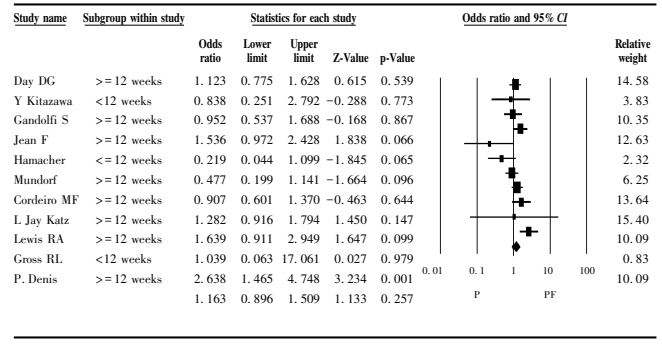


图 4 2 种抗青光眼滴眼液使用后结膜充血发生率比较 P: 含 BAK; PF: 不含 BAK; OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 4 Forest plot and Meta-analysis of conjunctival hyperemia between two kinds of anti-glaucoma eye drops P: with BAK; PF: without BAK; OR: odds ratio; CI: confidence interval

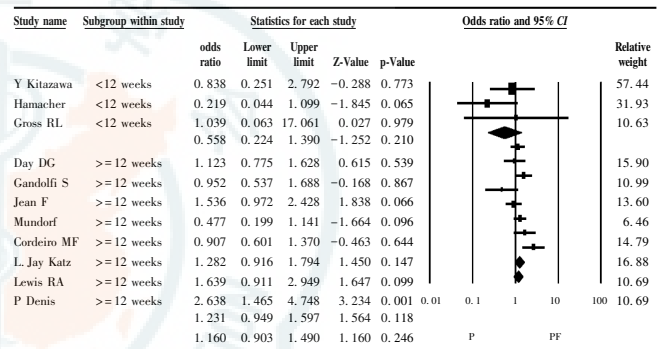


图 5 2 种抗青光眼滴眼液使用<12 周及 ≥12 周结膜充血亚组分析森林图 P: 含 BAK; PF: 不含 BAK; OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 5 Forest plot and Meta-analysis of conjunctival hyperemia between <12-week-administration and ≥12-week-administration of the two kinds of anti-glaucoma eye drops P: with BAK; PF: without BAK; OR: odds ratio; CI: confidence interval

2.4.2 干眼 共有 7 篇文献提供了患者干眼检测数据, 总体合并效应值 OR 为 1.13 (95% CI: 0.79 ~ 1.61), 差异无统计学意义(P=0.51, I²=40%)(图 6)。2 种药物用药<12 周组干眼发生合并效应值 OR 为 1.23 (95% CI: 0.37 ~ 4.09), 差异无统计学意义(P=

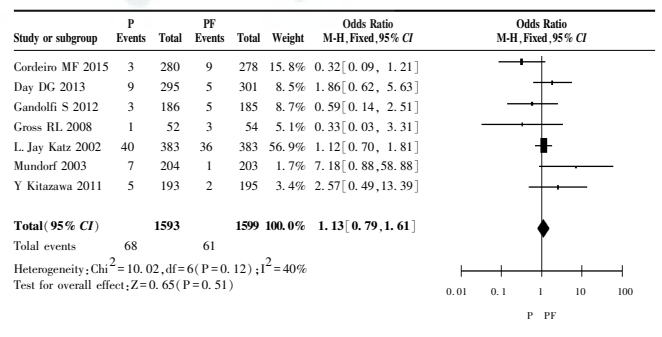


图 6 2 种抗青光眼滴眼液局部应用后干眼发生率比较 P: 含 BAK; PF: 不含 BAK; OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 6 Forest plot and Meta-analysis of dry eye between the two kinds of anti-glaucoma eye drops P: with BAK; PF: without BAK; OR: odds ratio; CI: confidence interval

0.74, $I^2 = 50%$), 2 种药物用药 ≥ 12 周组干眼发生合并效应值 OR 为 1.00(95% CI : 0.68 ~ 1.48), 差异无统计学意义 ($P = 0.99, I^2 = 37%$), 2 个亚组合并效应值 OR 为 1.02(95% CI : 0.71 ~ 1.48), 差异无统计学意义 ($P = 0.92, I^2 = 27%$) (图 7)。

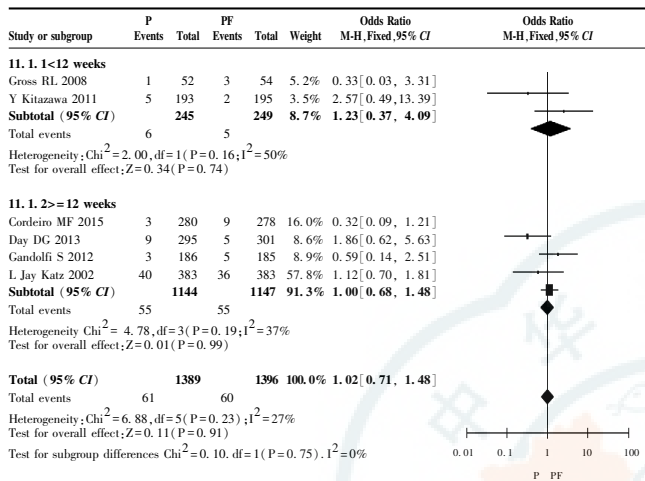


图 7 2 种抗青光眼滴眼液使用 <12 周及 ≥ 12 周发生干眼的亚组分析森林图 P: 含 BAK; PF: 不含 BAK; OR: 比值比; CI: 置信区间
Figure 7 Forest plot and Meta-analysis for dry eye between <12-week-administration and ≥ 12 -week-administration of the two kinds of anti-glaucoma eye drops P: with BAK; PF: without BAK; OR: odds ratio; CI: confidence interval

2.4.3 角膜炎 共有 7 篇文献提供了药物相关的点状角膜炎数据, 总体合并效应值 OR 为 1.15(95% CI : 0.76 ~ 1.76), 2 种滴眼液使用后角膜炎发生率差异无统计意义 ($P = 0.50, I^2 = 0%$) (图 8)。2 种药物用药 < 12 周组角膜炎合并效应值 OR 为 0.34(95% CI : 0.03 ~ 3.29), 2 种药物组比较差异无统计学意义 ($P = 0.35, I^2 = 0%$), 2 种药物用药 ≥ 12 周组角膜炎合并效应值 OR 为 1.22(95% CI : 0.79 ~ 1.88), 2 种药物组比较差异无统计学意义 ($P = 0.37, I^2 = 0%$), 用药不同时间亚组的合并效应值 OR 为 1.15(95% CI : 0.76 ~ 1.76), 差异无统计学意义 ($P = 0.50, I^2 = 0%$) (图 9)。

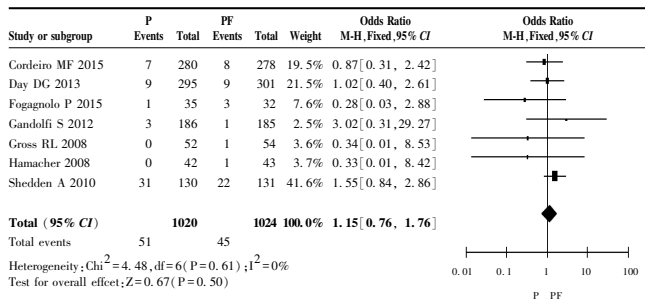


图 8 2 种抗青光眼滴眼液局部应用后角膜炎发生率比较 P: 含 BAK; PF: 不含 BAK; OR: 优势比; CI: 置信区间
Figure 8 Forest plot and Meta-analysis of keratitis between two kinds of anti-glaucoma eye drops P: with BAK; PF: without BAK; OR: odds ratio; CI: confidence interval

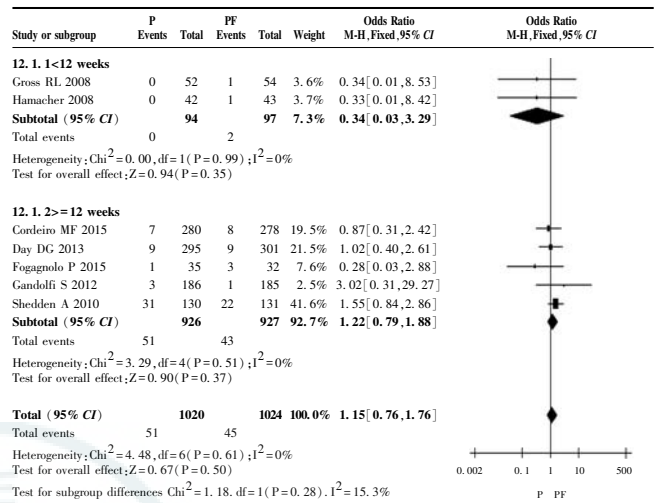


图 9 2 种抗青光眼滴眼液使用 <12 周及 ≥ 12 周发生角膜炎的亚组分析森林图 P: 含 BAK; PF: 不含 BAK; OR: 优势比; CI: 置信区间
Figure 9 Forest plot and Meta-analysis of keratitis incidence between <12-week-administration and ≥ 12 -week-administration of the two kinds of anti-glaucoma eye drops P: with BAK; PF: without BAK; OR: odds ratio; CI: confidence interval

3 讨论

青光眼是一种需要长期治疗的慢性眼部疾病, 药物的不良反应常影响患者用药的依从性及生活质量。BAK 是抗青光眼药物中常用的防腐剂, 然而其长期应用带来的不良反应使其是否可以长期用于青光眼和高眼压的治疗仍存在争议。麻南等^[7]对不含 BAK 的抗青光眼滴眼液的疗效及安全性评价的 Meta 分析中指出, 含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液的降眼压效果无明显差异, 但是不含防腐剂的药物应用后发生眼表不良反应较少。但是近年来新的相关研究对该问题有不同结论。本研究 Meta 分析结果发现, 含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液对目标患者均有降眼压作用, 2 种滴眼液的降眼压效果差异无统计学意义, 与大部分的临床试验和麻南等^[7]的 Meta 分析结论一致。这也能解释目前临床上含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液仍同时应用的现象。

但是近年来有研究发现, 局部应用含 BAK 的滴眼液会引起患者眼表不良反应, 进而影响药物的治疗效果。含 BAK 的滴眼液局部应用后引起的主要不良反应有结膜充血、干眼和角膜炎, 本研究发现 2 种滴眼液使用后局部不良反应发生率差异均无统计学意义, 安全性较好, 但是大部分研究认为无 BAK 组耐受性更好^[8-21], 原因如下: (1) 有文献报道含防腐剂的滴眼液点眼后 BAK 会在小梁网、角膜表皮、视网膜等组织中聚集, 引起结膜、角膜的毒性作用^[2-4]。Fernández

Jiménez-Ortiz 等^[11]研究发现,与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液组相比,含 BAK 滴眼液组的角膜上皮细胞增厚并可能会延长青光眼的病程;(2)接受过含 BAK 抗青光眼滴眼液的治疗患者转用无 BAK 滴眼液会降低炎症反应的发生率^[22-24];(3)虽然不良反应发生率相似,但是使用无 BAK 滴眼液组眼部不良反应严重程度较低^[25];(4)采用相同含量的滴眼液但点眼次数少,不良反应发生率低;BAK 含量高低也影响不良反应的发生率^[21]。

另外,考虑到 BAK 使用时间的长短会对眼表产生影响,所以本研究对 3 种不良反应发生率用药不同时间的亚组进行分析。用药 <12 周组和 ≥12 周组眼部不良反应发生率差异无统计学意义,说明短时间内使用含 BAK 或不含 BAK 的抗青光眼滴眼液在 2 个亚组中不良反应发生率相似。有文献报道 BAK 的毒性有时间依赖性,所以需要更多长期使用含与不含 BAK 抗青光眼滴眼液的 RCT,综合各时间段的结果才能得出定论。本研究在筛选文献时对研究的纳入对象用药情况均设置了一定时间的洗脱期,排除药物干扰对 BAK 试验结果的影响,但是无法完全避免药物本身对眼表的作用^[26-27],本研究分别做了前列腺素类、β 阻断剂类以及两者的混合药物对不良反应发生率的亚组分析,均得到差异无统计学意义的结果,说明抗青光眼滴眼液的药物种类不影响 BAK 对眼表的损伤。

值得注意的是,我们纳入的研究中存在药物质量浓度不同及不同药物比较的情况。药物质量浓度不同确实存在降眼压效果不同的可能,但在 Mundorf 等^[20]的研究中发现,质量分数 0.15% 与 0.2% 溴莫尼定相比,前者虽然降低了药物质量浓度但却提高了药物的生物利用度,从而达到与后者相同的降眼压作用。关于不同药物间的对比,Fogagnolo 等^[9]研究质量分数 0.005% 拉坦前列素和质量分数 0.001 5% 他氟前列素对眼压变化的影响,结果显示药物本身对降眼压效果无明显差异,有相关文献^[28-29]支持此结论,所以这 2 篇研究并不影响 Meta 分析的结果。

本研究虽然纳入的文献均为 RCT,但是每篇研究总体质量评价并非都是低风险的,这样会带入一定的偏倚,影响结果的可信度。此外本研究纳入的文献中研究对象主要是欧美人,针对中国人群的相关结果仅做参考。另外,纳入的文献中多数观察时间约为 12 周,因此本研究得出结论主要以短期随访结果为主。

本研究采用 Meta 分析发现,BAK 并不能改变抗青光眼药物的降眼压效果,含与不含 BAK 的抗青光眼滴眼液的降眼压作用比较差异无统计学意义;短时间

内使用含或不含 BAK 抗青光眼滴眼液引起的不良反应发生率无明显差异,但是由于患者对不含 BAK 的抗青光眼滴眼液具有较好的耐受性,所以在治疗疾病时建议使用不含 BAK 的抗青光眼滴眼液更佳。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kusano M, Uematsu M, Kumagami T, et al. Evaluation of acute corneal barrier change induced by topically applied preservatives using corneal transepithelial electric resistance *in vivo* [J]. *Cornea*, 2010, 29 (1) : 80-85. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a3c3e6.
- [2] Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(3) : 642-652.
- [3] Debbasch C, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Mitochondrial activity and glutathione injury in apoptosis induced by unpreserved and preserved beta-blockers on Chang conjunctival cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(11) : 2525-2533.
- [4] Liang H, Pauly A, Riancho L, et al. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(6) : 869-875. DOI: 10.1136/bjo.2010.189449.
- [5] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2007, 17(3) : 341-349. DOI: 10.1177/112067210701700311.
- [6] Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4 : 163-170. DOI: 10.2147/ophth.s6368.
- [7] 麻南, 胡莲娜, 高付林. 不含苯扎氯铵的抗青光眼滴眼液疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *眼科*, 2011, 20(4) : 283-286.
Ma N, Hu LN, Gao FL. Efficacy and safety of benzalkonium chloride (BAK) - free eye drops in treatment of glaucoma and ocular hypertension: a Meta-analysis [J]. *Ophthalmol CHN*, 2011, 20(4) : 283-286.
- [8] Denis P, Monoprost French Study Group. Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2016, 39(7) : 622-630. DOI: 10.1016/j.jfo.2016.05.006.
- [9] Fogagnolo P, Dipinto A, Vanzulli E, et al. A 1-year randomized study of the clinical and confocal effects of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(4) : 356-369. DOI: 10.1007/s12325-015-0205-5.
- [10] Cordeiro MF, Goldberg I, Schiffman R, et al. Efficacy of a preservative-free formulation of fixed-combination bimatoprost and timolol (Ganfort PF) in treatment-naïve patients vs previously treated patients [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9 : 1605-1611. DOI: 10.2147/OPHTH.S84163.
- [11] Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, et al. The effects of ocular hypotensive drugs on the cornea: an *in vivo* analysis with confocal microscopy [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2013, 88(11) : 423-432. DOI: 10.1016/j.oftal.2013.04.013.
- [12] Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(2) : 196-200. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121.
- [13] Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2012, 22(1) : 34-44. DOI: 10.5301/ejo.5000001.

- [14] Kitazawa Y, Smith P, Sasaki N, et al. Travoprost 0.004%/timolol 0.5%-fixed combination with and without benzalkonium chloride: a prospective, randomized, double-masked comparison of safety and efficacy[J]. Eye (Lond), 2011, 25(9): 1161-1169. DOI: 10.1038/eye.2011.134.
- [15] Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, et al. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis[J]. Acta Ophthalmol Suppl (Oxf), 2008, 242: 14-19. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
- [16] Gross RL, Peace JH, Smith SE, et al. Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution[J]. J Glaucoma, 2008, 17(3): 217-222. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31815a3472.
- [17] Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, et al. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy [J]. J Glaucoma, 2007, 16(1): 98-103. DOI: 10.1097/OI.ijg.0000212274.50229.c6.
- [18] Shedden A, Adamsons IA, Getson AJ, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT™) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(12): 1757-1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-7.
- [19] Day DG, Walters TR, Schwartz GF, et al. Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomized, double-masked trial[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(8): 989-993. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-303040.
- [20] Mundorf T, Williams R, Whitcup S, et al. A 3-month comparison of efficacy and safety of brimonidine-purite 0.15% and brimonidine 0.2% in patients with glaucoma or ocular hypertension[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2003, 19(1): 37-44. DOI: 10.1089/108076803.762718097.
- [21] Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension [J]. J Glaucoma, 2002, 11(2): 119-126. DOI: 10.1097/00061198-200204000-00007.
- [22] Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol; an *ex vivo* and *in vitro* study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(5): 1360-1368. DOI: 10.1167/iovs.03-1067.
- [23] Aihara M, Oshima H, Araie M, et al. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface—a multicentre randomized single-masked study [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(1): e7-e14 [2020-03-20]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-3768.2012.02565.x. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02565.x.
- [24] Katz G, Springs CL, Craven ER, et al. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost [J]. Clin Ophthalmol, 2010, 4: 1253-1261. DOI: 10.2147/OPHT.S14113.
- [25] Uusitalo H, Kaarniranta K, Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers [J]. Acta Ophthalmol Suppl (Oxf), 2008, 242: 7-13. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01380.x.
- [26] Manni G, Centofanti M, Oddone F, et al. Interleukin-1beta tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(1): 72-77. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.08.028.
- [27] Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2007, 18(2): 134-139. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328089f1e8.
- [28] Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A, et al. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study [J]. Acta Ophthalmol, 2010, 88(1): 12-19. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x.
- [29] Traverso CE, Ropo A, Papadia M, et al. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprost [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(1): 97-104. DOI: 10.1089/jop.2009.0066.

(收稿日期:2020-09-17 修回日期:2020-11-09)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

消息

《黄斑疾病精准诊疗策略与病例荟萃》出版发行

由温州医科大学附属眼视光医院沈丽君教授团队编写的《黄斑疾病精准诊疗策略与病例荟萃》一书于2020年6月由人民卫生出版社正式出版发行。本书内容包括黄斑疾病诊疗概述、黄斑疾病微创玻璃体手术病例展示、黄斑疾病剥膜技术及病例展示和黄斑疾病非玻璃体手术治疗病例展示共4章,通过88个黄斑疾病临床病例,近2000幅多模影像图片,向读者展示了各类黄斑疾病诊疗前后的微视野和多模影像检查结果,提示黄斑部的形态与功能变化,并梳理黄斑疾病的诊疗要点,分享诊疗思路,总结诊疗策略,以重点考量黄斑部结构和视功能重建为特色。并通过手术录像截图对常见黄斑疾病剥膜技术的步骤和技巧进行展示和解读,对如何合理规避并发症也有较详细的介绍,旨在提高读者的临床实践能力。本书还随书附赠23个黄斑部剥膜操作技巧视频。涵盖黄斑部常规剥膜技术、保留中心凹内界膜的剥膜技术、内界膜翻转覆盖术等,希望能为年轻手术医生提供切实有效的指导。

本书为大16开精装,全书共354千字,彩色印刷,配套网络增值服务(手术视频),定价196.00元。全国各大新华书店、医药书店、当当网、卓越亚马逊网均有销售,也可登陆人民智慧服务商城(<http://www.ppmhmall.com>)或人卫天猫旗舰店(<http://rmws.tmall.com>)在线购买,或联系人民卫生出版社销售部,电话:010-59787226/59787033。

(人民卫生出版社五官编辑部)

