·临床报告·

局部应用前列腺素类药物对中央角膜厚度改变的影响

华佩炎[1],宣 懿[2]

作者单位:[1](200092)中国上海市,上海交通大学医学院附属新华医院眼科;[2](200031)中国上海市,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
作者简介:华佩炎,主任医师,研究方向:白内障、青光眼。
通讯作者:华佩炎. huapeiyan2008@ yahoo. com. cn
收稿日期: 2012-10-09 修回日期: 2012-12-10

Effect on central corneal thickness after use of three prostaglandins

Pei-Yan Hua[1], Yi Xuan[2]

[1]Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; [2]Department of Ophthalmology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China
Correspondence to: Pei-Yan Hua. Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China. huapeiyan2008 @ yahoo. com. cn
Received:2012-10-09 Accepted:2012-12-10

Abstract

• AIM: To compare the effect on central coreal thickness (CCT) after using Travoprost, Latanoprost and bimatoprost.

• METHODS: By clinical retrospective case control study, patients with primary open angle glaucoma (POAG) were randomly classified for 3 groups: Twenty patients (22 eyes) were treated with Travoprost, 20 patients (25 eyes) were treated with Latanoprost, and 20 patients (21 eyes) were treated with bimatoprost. CCT before and 6 months after the treatments was observed.

• RESULTS: The CCT of 3 groups had decreased markedly after 6 months. Travoprost group decreased from 525±36.45μm to 510±27.87μm (t=8.11, P=0.001), Latanoprost decreased from 30±26.65μm to 512±22.27μm (t=7.34, P=0.001), and Bimatoprost reduced from 534±47.35μm to 516±19.56μm (t=5.62, P=0.001). The effectiveness of the treatments did not differ significantly when the three groups were compared(F=0.205, P=0.544).

• CONCLUSION: The study demonstrated that use of prostaglandins could reduce the CCT.

• KEYWORDS: prostaglandins; glaucoma; central corneal thickness

Citation: Hua PY, Xuan Y. Effect on central corneal thickness after use of three prostaglandins. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*) 2013;13(1):159-160

摘要

目的:分析曲伏前列素、拉坦前列素和贝美前列素用药后对中央角膜厚度的影响。

方法:采用回顾性临床病例对照研究,60 例 68 眼随机分为 3 组,其中曲伏前列素组 20 例 22 眼,拉坦前列素组 20 例 25 眼,贝美前列素组 20 例 21 眼。测量用药前及用药 6mo 后的中央角膜厚度。

结果:三组用药后平均中央角膜厚度与用药前比较均明显变薄,曲伏前列素组从 525±36.45μm 下降至 510±27.87μm(t=8.11, P<0.05),拉坦前列素组从 530±26.65μm 下降至 512±22.27μm(t=5.62, P<0.05),贝美前列素组从 534±47.35μm 下降至 516±19.56μm(t=5.62, P<0.05)。用药后 6mo,三组间平均中央角膜厚度比较无明显差别(F=0.205, P=0.544)。

结论:局部应用前列腺素类药物可以使中央角膜厚度变薄。

关键词:前列腺素类药物;青光眼;中央角膜厚度
DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2013. 01. 47

引用:华佩炎,宣懿. 局部应用前列腺素类药物对中央角膜厚度改变的影响. 国际眼科杂志 2013;13(1):159-160

0 引言

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是常见青光眼类型之一,这类青光眼的病程进展缓慢,而且多数没有明显症状,因此不易早期发现,比闭角型青光眼具有更大的危险性[1]。目前治疗方法通过药物、激光和手术治疗以促使房水排出,从而降低或控制眼压[2,3],其中药物治疗为首选[4]。近年来,前列腺素类药物以其良好的降眼压效果越来越受到患者的欢迎[5,6]。这种药物的主要作用机制是促进睫状肌产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)而降解葡萄膜巩膜途径中的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,减少房水外流的阻力从而发挥降眼压效果[7-9]。MMP 不仅存在于胶原组织,也存在于其它组织,如角膜[10]。因此,本次研究我们旨在比较 POAG 患者在使用前列腺素类药物(曲伏前列素、拉坦前列素和贝美前列素)后对角膜中央厚度的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 我院 2011-09/2012-09 经门诊诊断为 POAG 患者共 60 例 68 眼,其中男 37 例 40 眼,女 23 例 28 眼,年龄 26~70(平均 51.5±6.50)岁。随机分为三组,其中曲伏前列素组 20 例 22 眼,拉坦前列素组 20 例 25 眼,贝美前列素组 20 例 21 眼。入选标准:(1)临床确诊的 POAG 患者。诊断标准为:三次不同时间用 Goldmann 眼压计测得眼压≥21mmHg;青光眼性视神经乳头改变,或有视网膜神经纤维层缺损,或有青光眼性视野缺损;眼压升高时

表 1 曲伏前列素和拉坦前列素与贝美前列素用药前后中央角膜厚度变化 (MD±SD,μm)

分组	用药前	用药后 6mo
曲伏前列素	525±36.45	510±27.87
拉坦前列素	530±26.65	512±22.27
贝美前列素	534±47.35	516±19.56

前房角开放;排除继发因素引起眼压升高者。(2)进入本试验前,单用 β 肾上腺素受体阻滞剂滴眼液,眼压控制在 21mmHg 以下;或未经治疗时,眼压为 21 ~ 35mmHg。(3)正在应用降眼压药物治疗的患者需经过药物洗脱期,即停用原降眼压药物:β 肾上腺素受体阻滞剂及前列素停用 2wk,肾上腺能兴奋剂停用 2wk,胆碱能制剂及碳酸酐酶抑制剂停用 1wk。(4)年龄≥20 岁。排除标准:(1)近 2mo 内有内眼手术史或激光手术史者;(2)患有任何影响临床试验可靠性的急性眼病(如严重睑缘炎、结膜炎、角膜炎或葡萄膜炎)或慢性眼病者;(3)严重心、肺、肝及肾功能障碍者;(4)配戴角膜接触镜者或角膜病变影响测量眼压者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)对试验药物中任何成分过敏者。

1.2 方法 前列腺素类药物于每天晚上 7:00 滴眼 1 次,用药平均时间为 6mo。专人使用超声角膜厚度测厚仪(法国 BVI 公司)测量用药前和用药后 6mo 的患者中央角膜厚度,连续测 5 次,取平均值。

统计学分析:数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。治疗前后平均中央角膜厚度采用均差±标准差(MD±SD)表示,两组间比较采用配对资料的 t 检验;多组间比较时,采用单因素方差分析(oneway-ANOVA),方差齐时,采用 LSD-t 法;方差不齐时,采用 Bonferroni's 法,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组患者在年龄、性别经统计学检验无明显差异的情况下,用药后 6mo 的平均中央角膜厚度比用药前均明显变薄,曲伏前列素组从 525±36.45μm 下降至 510±27.87μm,拉坦前列素组从 530±26.65μm 下降至 512±22.27μm,贝美前列素组从 534±47.35μm 下降至 516±19.56μm。经统计学处理,该差异有明显统计学意义($t=8.11$,$P<0.05$;$t=7.34$,$P<0.05$;$t=5.62$,$P<0.05$;表 1);经治疗 6mo 后,三组间平均中央角膜厚度的差异无明显统计学意义($F=0.205$,$P=0.544$)。

3 讨论

前列腺素药物是临床常用的治疗青光眼药物,其降眼压的机制主要包括松弛睫状肌、诱导 MMPs 生成降解 ECM 蛋白以及促进内源性前列腺素的释放这三种假说[11,12]。以往的研究表明,前列腺素药物增加葡萄膜巩膜通道的房水机制为 MMPs 活性的增加及其引起的 ECM 的降解,同时也能作用于角膜基质细胞,从而引起角膜厚度的改变[13]。我们本次研究也得出了类似结论,即应用曲伏前列素、拉坦前列素和贝美前列素滴眼液 6mo 后,三组平均中央角膜厚度均明显变薄,但三组间无明显差异。

对于前列腺素类药物对角膜厚度影响的作用机制,目前的研究尚不明确。Tadashi 等研究发现局部滴用适利达后,患者结膜及结膜下组织中 MMP3 表达上调,而应用噻吗心安眼液降低了 MMP3 的表达[14];角膜损伤动物实验表明 MMP-13 和 MMP-14 的 mRNA 表达量明显上升[15];准分子激光的动物实验也提示,在手术组中 MMP-1,-2,-7 表达明显增加,而正常组未见明显变化[16]。

以上的研究表明,局部应用前列腺素类抗青光眼药物可能通过上调 MMP 的活性表达,从而降解角膜基质,最终导致角膜的变薄。这让我们认识到在临床治疗青光眼时,要考虑到角膜变薄对眼压的影响,同时需要研究更新型的制剂,以便更好地满足临床的需要。

参考文献

1 Sugiyama K. A challenge to primary open-angle glaucoma including normal-pressure. Clinical problems and their scientific solution. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2012;116(3):233-267

2 Krishna R, Debry PW, Waldman CW, *et al*. Comparing the efficacy of the monocular trial treatment paradigm with multiple measurement of intraocular pressure before and after treatment initiation in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2012;6:491-496

3 Rolim de Moura C, Paranhos A Jr, Wormald R. Laser traveculoplasty for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4):CD003919

4 Rotchford AP, King AJ. Repeatability of measurements of effectiveness of glaucoma medicaiton. *Br J Ophthalmol* 2012 [Epub ahead of print]

5 孔祥梅,孙兴怀,孟樊荣. 三种前列腺素类药物降眼压效果比较. 眼视光学杂志 2006;8(4):228-230

6 Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, *et al*. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2006;113(2):239-246

7 Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, *et al*. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2005;21(11):1875-1883

8 Honda N, Miyai T, Nejima R, *et al*. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissure inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface. *Arch Ophthalmol* 2012;128(4):466-471

9 Sethi A, Mao W, Wordinger RJ, *et al* Transforming growth factor-beta induces extracellular matrix protein cross-llinking lysyal oxidase(LOX) genes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5240-5250

10 Lopilly Park HY, Kim JH, Lee KM, *et al*. Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea. *Exp Eye Res* 2012;94(1):12-21

11 Richter M, Krauss AH, Woodward DF, *et al*. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophathlmol Vis Sci* 2003; 44(10):4419-4426

12 Sagara T, Gaton DD, Lindsey JD, *et al*. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IC in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):794-801

13 KooK MS, Cho HS, Yang SJ, *et al*. Efficacy of latanoprost in patients with chronic angle-closure glaucoma and no visibleciliatr-body face: a preliminary. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(1):75-84

14 Ito T, Ohguro H, Mamiya K, *et al*. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):823-830

15 Ye HQ, Maeda M, Yu FS, *et al*. Differential expression of MT1-MMP (MMP-14) and collagenase III (MMP-13) genes in normal and wounded rat corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10): 2894

16 Maguen E, Zorapapel NC, Zieske JD, *et al*. Extracellular matrix and matrix metalloproteinase changes in human corneas after complicated laser-assisted *in situ* keratomileusis (LASIK). *Cornea* 2002;21(1):95-100