

鼠神经生长因子对外伤性视神经病变治疗作用的 Meta 分析

刘静雯^{1,2}, 秦波²

作者单位:¹(510632)中国广东省广州市,暨南大学第二临床医学院;²(518000)中国广东省深圳市,暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼科医院

作者简介:刘静雯,在读硕士研究生,研究方向:眼外伤、眼底病。

通讯作者:秦波,博士,主任医师,研究方向:眼外伤、眼底病。 qinbozf@163.com

收稿日期:2014-12-03 修回日期:2015-03-18

Treatment for traumatic optic neuropathy with mouse nerve growth factor: a meta-analysis

Jing-Wen Liu^{1,2}, Bo Qin²

¹Second Clinical Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China; ²Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bo Qin. Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com

Received:2014-12-03 Accepted:2015-03-18

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of treating traumatic optic neuropathy (TON) with mouse nerve growth factor.

• METHODS: We searched the Cochrane Library, Pubmed, Medline, CNKI, Wanfang database and VIP to collect randomized controlled trials (RCTs) of using mouse nerve growth factor for TON. The quality of the included trials was assessed and poor-qualified trials were eliminated before the meta-analysis was conducted.

• RESULTS: Seven RCTs with a total of 399 eyes included were retrieved, and $OR = 3.78$ with a 95% CI of $[2.35, 6.06]$, the difference was significant ($P < 0.01$).

• CONCLUSION: The existing evidence supports that the prognosis of TON is better when mouse nerve growth factor are adopted in treatment, but there is still a need for well-planned, large-scale and multicenter RCTs to verify it.

• KEYWORDS: mouse nerve growth factor; traumatic optic neuropathy; meta-analysis

Citation: Liu JW, Qin B. Treatment for traumatic optic neuropathy with mouse nerve growth factor: a meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(4):633-635

摘要

目的:系统评价鼠神经生长因子治疗外伤性视神经病变的临床效果。

方法:计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、Medline、中国数字医院图书馆(www.chkd.cnki.net)全文数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP),检索时间为建库至2014-01,并辅以手工检索,全面收集有关鼠神经生长因子治疗外伤性视神经病变的对照研究,评价纳入研究质量,提取有效数据,并进行 Meta 分析。

结果:符合纳入标准的对照试验文献 7 篇,合计 399 眼,鼠神经生长因子参与治疗后,优势比 $OR = 3.78$,95% CI 为 $[2.35, 6.06]$, $P < 0.01$,差异具有统计学意义。

结论:从现有的临床证据来看,鼠神经生长因子参与治疗能提高外伤性视神经病变的治疗有效率。但还需要更多高质量的多中心、随机、双盲临床试验来进一步验证和支持。

关键词:鼠神经生长因子;外伤性视神经病变;Meta 分析
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.16

引用:刘静雯,秦波.鼠神经生长因子对外伤性视神经病变治疗作用的 Meta 分析.国际眼科杂志 2015;15(4):633-635

0 引言

早在两千年前,Hippocrates 提出眉弓或额部的损伤有可能会导视力下降,这就是对外伤性视神经病变 (traumatic optic neuropathy,TON) 最初的认识。随着人们逐渐深入了解,如今普遍承认 Walsh 和 Hoyt 对外伤性视神经病变的定义——有外伤后视力丧失,而缺乏外部或最初眼底镜下眼球或视神经损伤的表现^[1]。TON 可表现为不同程度的视力下降、视野缺损以及瞳孔传导阻滞。根据发病机制的不同分为直接损伤和间接损伤两类,前者是指穿通伤导致视神经的剪切、撕裂或营养视神经血管的断裂,后者则指外力传导对视神经的冲击性损伤,其中视神经后段的间接伤最为常见,又称为视神经挫伤^[2]。临床上对 TON 的治疗主要有常规使用大剂量糖皮质激素、脱水剂、血管扩张剂、神经保护剂、神经生长因子以及视神经减压术,虽然治疗方法上有了长足进展,但目前尚未建立治疗的金标准^[3]。近年的研究表明,鼠神经生长因子(nerve growth factor,NGF)能够有效治疗 TON,但这些研究多为临床疗效观察,且样本量较小,结论说服力较差,因此我们对以往发表的鼠神经生长因子治疗 TON 的随机对照研究进行 Meta 分析,希望对其治疗的有效性进行评价。

表1 纳入研究的基本情况

纳入研究	对象(眼) 治疗组/对照组	干预措施		随机方法	盲法	分配隐藏	失访	基线情况	结局指标	级别
		治疗组	对照组							
朱英明 2008 ^[4]	30/20	NGF(30μg 肌注 qd)+ 对照组治疗	糖皮质激素+B族维生 素+中药活血祛瘀	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力、视野、VEP	B
王玉国 2010 ^[5]	21/21	NGF(30μg 肌注 qd)+ 对照组治疗	糖皮质激素+血 凝酶+葛根素	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力	B
黄侠 2010 ^[6]	62/44	NGF(30μg 肌注 qd)+对 照组治疗	糖皮质激素+脱水剂+血 管扩张剂+抗生素+营养支持	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力	B
顾宝玉 2012 ^[7]	20/20	NGF(30μg 肌注 qd)+ 对照组治疗	糖皮质激素+甘露醇+B族 维生素+能量合剂+血管扩张剂	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力	B
单明华 2013 ^[8]	23/23	NGF(30μg 肌注 qd)+ 对照组治疗	糖皮质激素+甘露醇	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力、视野、VEP	B
王望晓 2013 ^[9]	34/35	NGF(18μg 肌注 qd)+ 对照组治疗	糖皮质激素+改 善微循环治疗	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力、视野	B
刘开友 2013 ^[10]	25/21	NGF(30μg 肌注 qd)+对 照组治疗	糖皮质激素+B族维 生素+中药活血祛瘀	未描述	未描述	未描述	无	相似	视力、视野	B

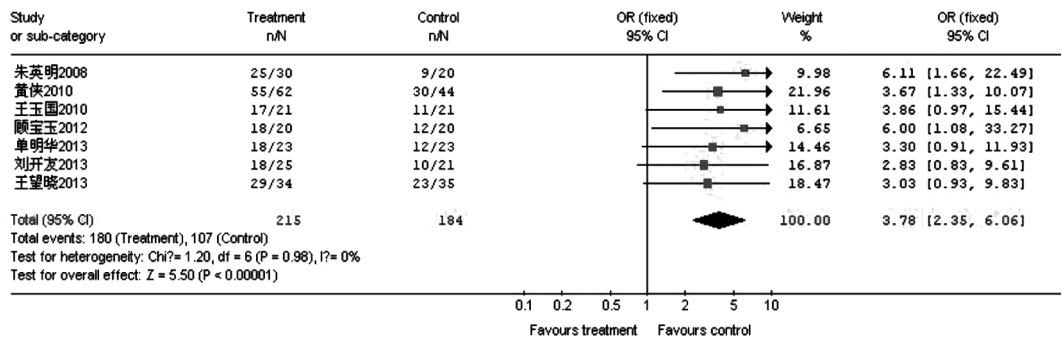


图1 治疗组与对照组的 Meta 分析。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入标准:(1)鼠神经生长因子参与治疗 TON 的临床研究;(2)原始文献必须是随机对照试验(RCT),对照组不给予鼠神经生长因子,治疗组给予鼠神经生长因子;(3)所有受试者此前未经其他方法治疗;(4)所有受试者均通过病史、典型临床症状体征确诊患有 TON,并排除视神经管骨折及其他眼部疾病;(5)文献通过比较治疗前后视力、视野、VEP 检查中的 1 项或多项指标给出了治疗有效率。排除标准:(1)研究未公开发表;(2)研究重复发表;(3)单个研究样本小于 10 个。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、Medline,检索词包括 nerve growth factor、traumatic optic neuropathy、optic nerve contusion;检索中国数字医院图书馆(www.chkd.cnki.net)全文数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP),检索词包括鼠神经生长因子、外伤性视神经病变、视神经挫伤。检索时间为建库至 2014-01。并查阅检出文献的参考文献作为补充性研究。

1.2.2 纳入文献的质量评价 临床试验的质量评价标准包括随机方法、分配隐藏、盲法及基线情况 4 个方面。按照标准将质量从高到低分为 A、B、C 3 级。A 级:低度偏倚,完全满足 4 条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B 级:中度偏倚,其中一条或一条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C 级:高度偏倚,其中一条或一条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

统计学分析:采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man

4.2.2 软件进行 Meta 分析。首先采用 Q 统计量检验法检验各纳入研究结果间异质性,无异质性(P>0.05)时用固定效应模型分析,反之则采用随机效应模型分析;计量资料计算加权均数差值及 95% 可信区间(95% CI),计数资料计算比数比(OR)及 95% CI。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 最终收集了 7 项随机对照试验^[4-10],共纳入患者 390 例 399 眼,所有治疗组均应用鼠神经生长因子、糖皮质激素冲击及其他常规治疗,对照组除不使用鼠神经生长因子以外,其余治疗同治疗组。纳入研究的基本情况见表 1。在纳入分析的 7 项研究中,仅 1 项是针对外伤早期患者(伤后就诊时间≤72h)^[8],其余 6 项资料显示的伤后就诊时间 0.5h~30d。

2.2 Meta 分析结果 纳入研究均为鼠神经生长因子治疗组跟其他药物治疗组比较,相似性较好,异质性检验计算 P=0.98>0.05,因此采用固定效应模式进行优势比计算。从 Meta 分析森林图(图 1)可以看出,Meta 分析结果显示对于纳入的每一个研究随着样本量的增大,权重越大,置信区间的范围越小,精确度越高。分析结果表明,优势比 OR=3.78,95% CI 为[2.35,6.06],P<0.01,差异具有统计学意义,且比值比的 95% CI 横线(图中的菱形)落在垂直线右侧,故认为治疗组更有效。

2.3 偏倚分析 目前应用鼠神经生长因子的报道仅见于国内,故定位偏倚、语言偏倚等无法避免,纳入的各研究均明确给药方式为肌肉注射,故实施偏倚小。漏斗图(图 2)

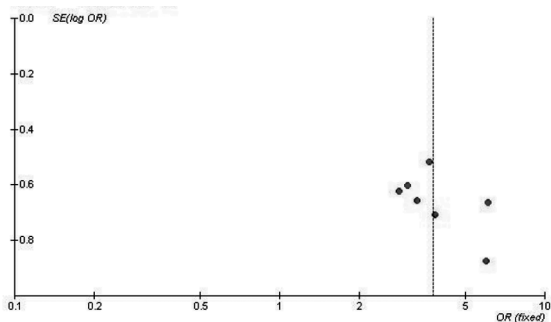


图2 纳入分析的7项研究的漏斗图。

结果显示两侧基本对称,但没有呈现典型的倒漏斗状,推测可能存在一定的发表偏倚,这将会降低研究结论的证据强度。但由于入选研究数量较少,作出此判断的依据不够充足。

2.4 敏感性分析 由于纳入研究的异质性检验 $P > 0.05$,且所有7项研究均未报道失访或退出病例,故未设计敏感性分析。

3 讨论

鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺分离纯化出的细胞生长因子,是一种分子量为26.5kD的生物活性蛋白,它不仅对外周神经的正常细胞有营养作用,而且具有调节损伤神经修复机能,目前在中毒性周围神经损伤、外伤性周围神经损伤、糖尿病性周围神经损伤以及面神经炎等均有应用^[11]。

目前临床TON的治疗存在较大争议,药物治疗除常规使用大剂量糖皮质激素、脱水剂及血管扩张剂以外,神经保护剂及神经营养因子等的应用尚在积极研究之中^[12]。国际上已公认,系统评价或Meta分析是证明某种治疗方案有效性和安全性的最可靠的依据,因此我们进行了本Meta分析,希望能证明鼠神经生长因子的治疗有效性。本Meta分析显示鼠神经生长因子参与治疗能提高TON的治疗有效率,纳入分析的7个研究均为随机对照试验,其Meta分析结果具有一定的可信度。其中值得关注的是,黄侠等^[6]及单明华等^[8]的研究均表明,适当延长给

药时间(如延长至6wk),患者视力恢复情况优于疗程较短者,提示鼠神经生长因子能够长期持久的作用于视神经,提高神经细胞存活率,对视神经功能恢复及预防视神经萎缩有积极意义。

然而Meta分析本身就具有一定的局限性,它只是对现有资料进行综合分析,其结论将随着新的临床研究证据的不断出现而更新。而且由于本次研究纳入的文献未清楚交代随机方法,分配隐藏和盲法等,也难以避免定位偏倚、语言偏倚及一定的发表偏倚,故研究结果的证据强度偏低。未来需要更多高质量的多中心、随机、双盲临床试验,以进一步获得该药治疗TON疗效的证据。

参考文献

- 1 Cook MW, Levin LA, Joseph MP, et al. Traumatic optic neuropathy: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(4):389-392
- 2 Levin LA, Beck RW, Joseph MP, et al. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study. *Ophthalmology* 1999;106(7):1268-1277
- 3 朱豫,张效房.深入开展外伤性视神经病变的诊断及治疗研究. *中华眼科杂志* 2002;38(11):641-643
- 4 朱英明,陈阳,底煜.苏肽生治疗视神经损伤的临床疗效观察. *实用药物与临床* 2008;11(3):163-164
- 5 王玉国,张丹丹.鼠神经生长因子治疗视神经挫伤的研究. *航空航天医学杂志* 2010;21(4):435-436
- 6 黄侠,李秋明.鼠神经生长因子治疗外伤性视神经病变的临床观察. *神经损伤与功能重建* 2010;5(6):433-435
- 7 顾宝玉,邵岚.鼠神经生长因子治疗外伤性视神经病变疗效观察. *医学信息* 2012;25(10):94-95
- 8 单明华,王云松.注射用鼠神经生长因子治疗视神经挫伤的疗效观察. *广州医学院学报* 2013;41(1):29-30
- 9 王望晓.鼠神经生长因子治疗视神经挫伤31例. *中国药业* 2014;22(11):53-54
- 10 刘开友,秦玲.苏肽生治疗视神经损伤的临床效果分析. *中国医药指南* 2013;11(24):266-267
- 11 王红雁.鼠神经生长因子的临床应用. *现代医药卫生* 2008;24(21):3243-3244
- 12 孙时英,赵玉萍,牛建军,等.外伤性视神经病变的机制及治疗. *国际眼科杂志* 2010;10(5):908-909