

Rho 激酶抑制剂 Ripasudil 治疗青光眼的 Meta 分析

马 澜¹, 钱若兰², 伍桂军³

引用: 马澜, 钱若兰, 伍桂军. Rho 激酶抑制剂 Ripasudil 治疗青光眼的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2019;19(10):1717-1721

作者单位:¹(510515) 中国广东省广州市, 南方医科大学第一临床医学院; ²(510515) 中国广东省广州市, 南方医科大学第二临床医学院; ³(510515) 中国广东省广州市, 南方医科大学南方医院眼科

作者简介: 马澜, 女, 在读本科, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病。

通讯作者: 伍桂军, 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 眼表疾病、眼前节疾病、角膜病. wgjxrs@126.com

收稿日期: 2019-05-15 修回日期: 2019-09-11

摘要

目的: 采用 Meta 分析系统性评价 Rho 激酶抑制剂 Ripasudil 对青光眼的治疗效果。

方法: 通过检索三个数据库 (Pubmed、Web of Knowledge 和 CNKI), 检索 Ripasudil 治疗青光眼的临床试验, 检索发表日期为 2015-01/2019-04。采用眼内压 (IOP) 作为结局指标, WMD 和 95% CI 评价结果, 并根据青光眼类型分为原发性开角型青光眼、继发性青光眼、多种类型进行亚组分析。

结果: 共纳入 9 篇文献, 全部为英文文献, 与对照组相比, 试验组 IOP 显著降低 (WMD = -2.96, 95% CI -3.48 ~ -2.45, $P < 0.001$)。去除导致高度异质性的文献后, 亚组分析组间差异明显。

结论: Ripasudil 对降低眼压有显著作用, 可用于治疗青光眼, 但对不同类型的青光眼治疗效果仍有差异。Ripasudil 有结膜充血等副作用, 但停药以后副作用消失。

关键词: 青光眼; Ripasudil; Rho 激酶抑制剂; Meta 分析; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.19

Meta - analysis of Rho kinase inhibitor Ripasudil in the treatment of glaucoma

Lan Ma¹, Ruo-Lan Qian², Gui-Jun Wu³

¹The First Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China; ²The Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China; ³Department of Ophthalmology, Southern Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Correspondence to: Gui-Jun Wu. Department of Ophthalmology, Southern Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. wgjxrs@126.com

Received: 2019-05-15 Accepted: 2019-09-11

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy and safety of ripasudil in the treatment of glaucoma in recent years by Meta - analysis.

• METHODS: According to the Cochrane systematic review method, we searched three databases (Pubmed, Web of Knowledge and CNKI). The change of intraocular pressure was used to assess the effect of ripasudil, WMD with 95% confidence intervals (CI) were used to report the outcome. Subgroup analysis was performed according to different types of glaucoma.

• RESULTS: A total of 9 trials all in English, totally 3446 patients, Meta - analysis showed that compared with before - treated groups, after - treated groups have significant lower IOP (Test of WMD = -2.96 95% CI: -3.48 to -2.45, $P < 0.001$), which indicates that ripasudil has great efficacy of curing glaucoma.

• CONCLUSION: Ripasudil have significant efficacy in reducing IOP, which can be used as a treatment for glaucoma.

• KEYWORDS: glaucoma; Ripasudil; Rho kinase inhibitors; Meta-analysis; treatment

Citation: Ma L, Qian RL, Wu GJ. Meta-analysis of Rho kinase inhibitor Ripasudil in the treatment of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(10):1717-1721

0 引言

青光眼是不可逆性视力丧失的主要原因之一, 可导致视网膜神经节细胞退行性变和视神经乳头病变^[1]。青光眼可根据前房角是否关闭分为开角型青光眼与闭角型青光眼, 根据病因可分为原发性青光眼与继发性青光眼 (SG), 而原发性开角型青光眼 (POAG) 是最常见的青光眼类型。眼内压 (IOP) 的升高是青光眼最主要的高危因素, 目前可以降低 IOP 的治疗有: 激光治疗^[2]、手术^[3]和前列腺素类似物、 β 受体阻滞剂等, 但这些药物对部分患者作用不显著, 且会导致白内障、虹膜和睫状体囊肿、视网膜脱离等并发症^[4-5], β 受体阻滞剂还有支气管哮喘、房室传导阻滞等禁忌证^[6]。因此毒副作用小的新型药物急需被开发。

Rho 家族是一组可以调节细胞进程的小分子 G 蛋白, 通过与鸟苷三磷酸 (GTP) 结合发挥作用。Rho 激酶是这些 GTP 酶的效应物, 是 AGC 激酶家族的一员^[7], 它们在平滑肌收缩、细胞迁移、神经轴突延长和神经元结构的搭建过程中起重要作用^[8]。近年来, 临床试验已证明小分子的 Rho 激酶抑制剂可用于治疗中风、脑血管痉挛、高血压、

表1 纳入文献特征分析

编号	作者和出版年份	国家	青光眼类型	例数	随访例数	研究类型	Jadad 量表或 MINORS 评分
1	Hidenobu Tanihara, 2015	日本	POAG, OHT	18	18	RCT	5/7
2	Hidenobu Tanihara, 2016	日本	POAG, OHT	60	60	自身前后对照	21/24
3	Hidenobu Tanihara, 2019	日本	不限	3016	2839	自身前后对照	22/24
4	Kenji Inoue, 2017	日本	POAG, OHT	119	119	自身前后对照	21/24
5	Takashi Komizo, 2018	日本	不限	58	58	自身前后对照	19/24
6	Shino Sato, 2016	日本	POAG(43), NTG(28), SG(10), EG(7), DG(4)	92	92	自身前后对照	22/24
7	Hiroshi Inazaki, 2017	日本	POAG	35	35	自身前后对照	22/24
8	Sentaro Kusuhara, 2018	日本	UG	21	21	自身前后对照	20/24
9	Matsumura Riyo, 2017	日本	EG	27	27	自身前后对照	22/24

动脉硬化等疾病。2014-09,作为 Rho 激酶抑制剂的 Ripasudil (K-115)在日本被批准上市,已有临床试验证明其在 24h 内对 POAG 和高眼压 (OHT) 的治疗作用。但有些试验受限于样本量或试验时长,也有试验提出在某些类型青光眼中,试验组与对照组治疗效果并无明显差异。因此,本研究采用 Meta 分析系统性评价 Ripasudil 对青光眼的疗效。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索和筛选 研究对象为确诊为青光眼的患者。于 2019-05 检索三个数据库 (Pubmed、Web of Knowledge、CNKI),英文检索词为“Ripasudil”、“glaucoma”、“Rho kinase inhibitor”,中文检索词为“青光眼”、“Rho 激酶”、“Rho 激酶抑制剂”。检索发表日期为 2015-01/2019-04,两位研究者各自检索并严格依据入选与排除标准筛选研究。

1.1.2 入选和排除标准 入选标准:(1)公开发表的关于 Ripasudil 治疗青光眼的临床研究;(2)队列研究或病例对照研究;(3)研究对象为高眼压的青光眼患者。排除标准:(1)摘要、综述;(2)非临床实验;(3)不相关研究;(4)无效数据;(5)无法提取或估计数据。

1.2 方法

1.2.1 质量评价 采用改良版 Jadad 量表^[9]评价随机对照研究(RCTs),1~3分为低质量,4~7分为高质量。用 Methodological Index for Nonrandomized studies(MINORS)评价标准评价非随机对照研究^[10],该质量评价标准一共有 12 项条目,每项分值均为 0~2 分,总分 24 分,前 8 项用于非对照性研究,总分 16 分。

1.2.2 数据提取 本研究提取了第一作者姓名、出版年份、国家、试验组与对照组的例数与 IOP 值、SD 值、试验研究的青光眼类型以及副作用等内容。由于有研究记录了不同使用时常的数据,为减少偏倚,选用使用该药 3mo 后的试验数据,如无则选用最长试验时间的数据,数据由两位研究者分别提取并使用 Excel 2016 记录。如有数据缺失,我们联系了原文的通讯作者;如原始数据以最小值、中位数和最大值表示,且无法联系到原文作者,我们采用了 Mean - Variance Estimation^[11] (http://www.comp.hkbu.edu.hk/~xwan/Median_Range.html) 工具估计 WMD 与 SD;如数据以图表形式表现,且无法联系

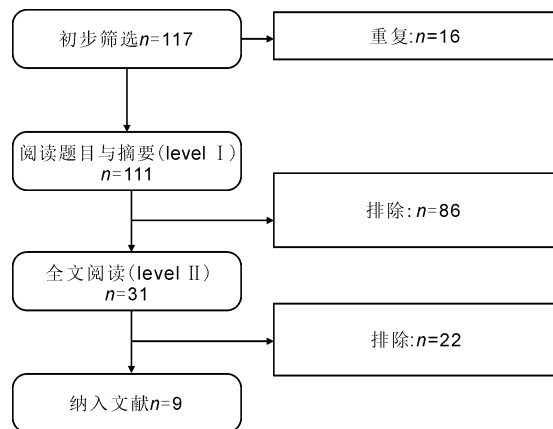


图1 文献检索过程。

到作者时,我们用电脑软件 Universal Desktop Ruler 进行测量。

统计学分析:本 Meta 分析采用 Stata 14.0 处理数据。提取试验组和对照组的 IOP 值和变化量,以加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 和 95% 置信区间 (95% CI) 作为统计量评价结果。采用 Cochrane Q 和 I^2 进行异质性检验; $I^2 < 25%$ 代表低度异质性,25%~50% 代表中度异质性,>50%~100% 代表高度异质性。采用 Egger 检验评价发表偏倚。根据青光眼的类型进行亚组分析,采用去除单项法进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 本研究的检索过程见图 1。初步检索获得文献 117 篇,重复 16 篇,阅读题目与摘要后排除 86 篇,阅读全文并依据入选与排除标准筛选排除 22 篇,最终纳入 9 篇文献^[12-20]。

2.2 纳入文献特征分析 纳入的 9 篇文献共涉及 3446 个病例,其中 1 篇为 RCT 研究,Jadad 量表评分为 5 分,8 篇为自身前后对照研究,属于 nRCT 研究,MINORS 评分为 19~24。其中 5 篇研究对象为多种类型青光眼,2 篇研究对象为葡萄膜炎性青光眼,为 SG 的一种,还有 1 篇只研究了 POAG。纳入文献的特征总结见表 1。

2.3 Ripasudil 对青光眼的治疗作用

2.3.1 有效率分析 选用随机效应模型分析,异质性检验 $I^2 = 52.9%$,存在高度异质性,试验组与对照组差异有统计

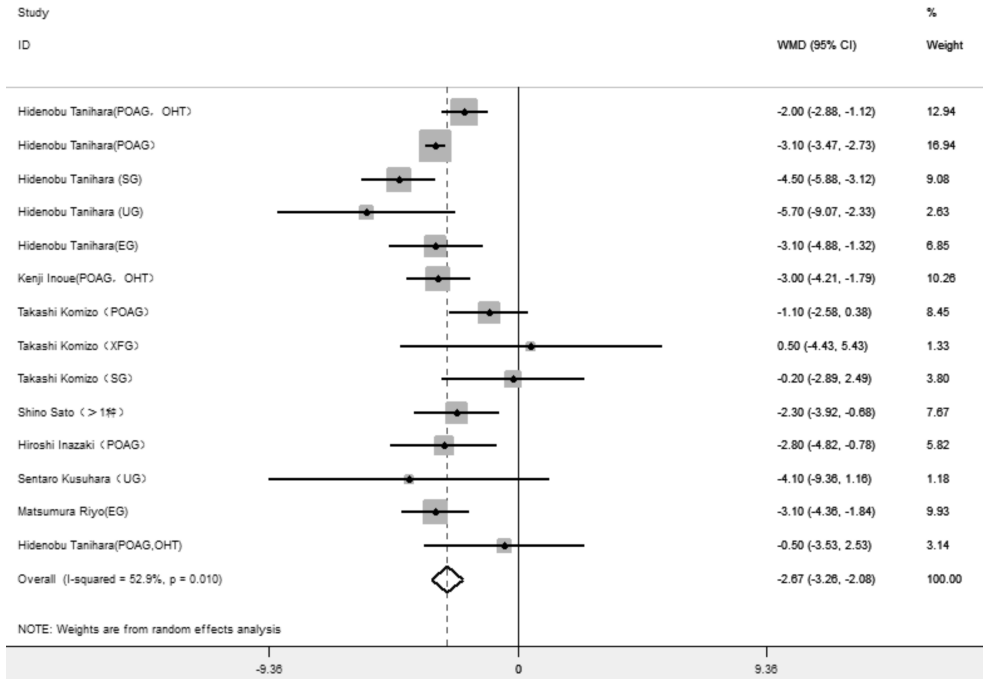


图2 纳入研究森林图。

Egger's test for small-study effects:
 Regress standard normal deviate of intervention
 effect estimate against its standard error

Number of studies = 14		Root MSE = 1.451			
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	-3.144261	.3241393	-9.70	0.000	-3.8505 -2.438022
bias	.6240963	.5943694	1.05	0.314	-.6709235 1.919116

Test of H0: no small-study effects P = 0.314

图3 Egger 法分析结果。

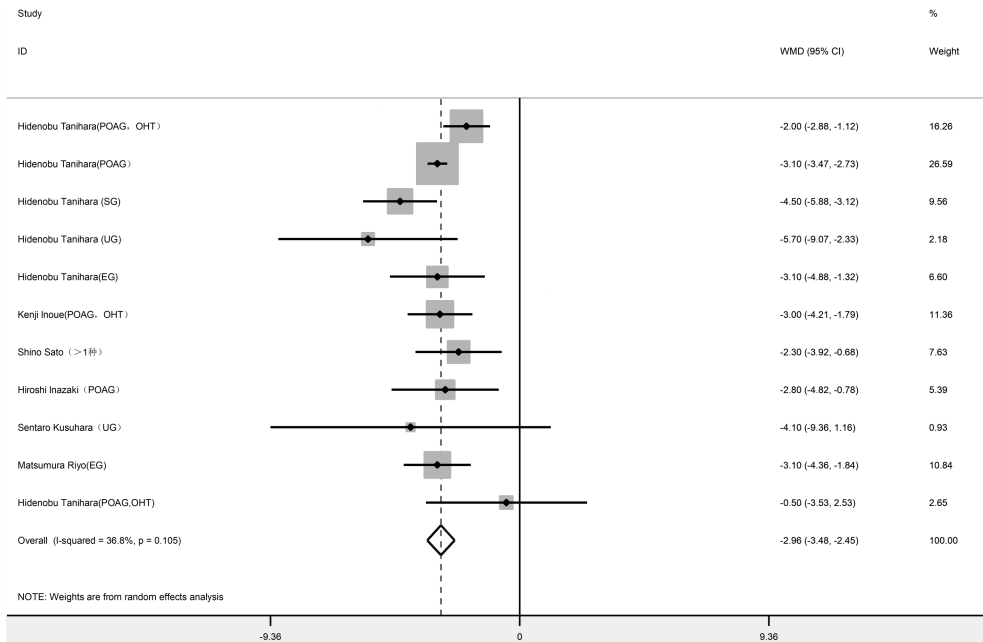


图4 敏感性分析森林图。

学意义 (WMD = -2.67, 95% CI -3.26 ~ -2.08, $P < 0.001$)。采用敏感性分析和亚组分析进行异质性来源分析,森林图见图2。

2.3.2 发表偏倚 采用 Egger 检验评价发表偏倚,结果见图3。提示本研究存在发表偏倚的可能性较低。

2.3.3 敏感性分析 敏感性分析提示第5篇文献(Takashi Komizo,2018)为异质性的来源之一,去除这篇文献的三组数据后 $I^2 = 36.8%$,代表存在中度异质性(图4)。试验组与对照组的 IOP 差值有统计学差异 (WMD = -2.96, 95% CI -3.48 ~ -2.45, $P < 0.001$)。

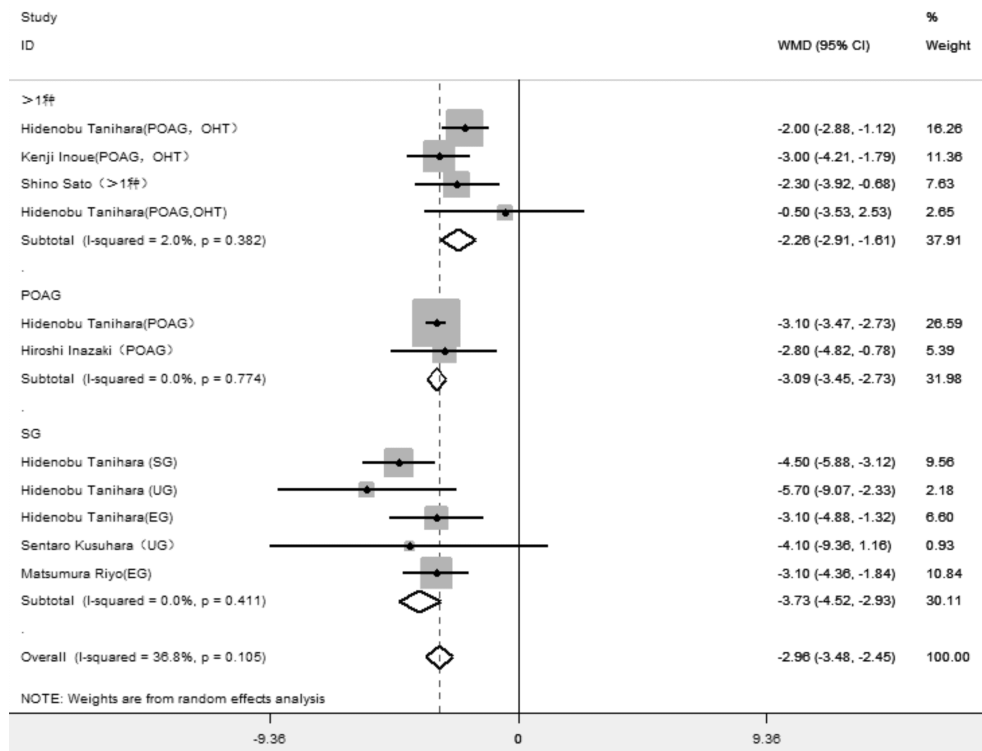


图5 亚组分析森林图。

2.3.4 亚组分析 排除产生异质性的文献后,仍存在中度异质性,为了分析异质性来源,我们根据青光眼的类型进行亚组分析。由于类固醇性青光眼、去角质性青光眼与葡萄膜炎性青光眼均属于SG,它们被归为一个亚组。POAG与多种类型被归为其余两个亚组。亚组分析结果见图5。在POAG亚组与SG亚组中 $I^2=0%$,多种类型亚组中 $I^2=2%$,组内异质性低。组间差异中 $I^2=77%$,表明异质性的来源很有可能为青光眼类型。POAG亚组WMD为-3.09(95%CI -3.45~-2.73, $P<0.001$)。SG亚组WMD为-3.73(95%CI -4.52~-2.93, $P<0.001$)。多种类型亚组WMD为-2.26(95%CI -2.91~-1.61, $P<0.001$)。

2.4 安全性 纳入的9篇文献中有4篇提及副作用,合计3539个病例,最主要的副作用为结膜充血,发生率为11.8%(421例患者),其次为过敏性结膜炎(5.4%,190例)和睑炎(2.9%,104例)。

3 讨论

青光眼可导致视网膜神经节细胞退行性变和视神经乳头病变,IOP升高是青光眼的危险因素,而房水外流途径受阻是导致IOP升高的重要原因。小梁网和Schlemm管内皮细胞中的Rho-ROCK信号通路被激活时,房水流出受阻可导致高眼压,而Ripasudil可以抑制该信号通路,达到降眼压的效果^[21]。在动物实验中,Ripasudil被证明可以改善视网膜血流灌注^[22],这可能也是其对青光眼有治疗作用的原因,但其对人类视网膜血运的改善暂无研究证明。

本研究系统性评价了9篇Ripasudil的临床试验报告,通过敏感性分析排除1篇后,发现试验组与对照组相比,IOP值明显下降(WMD = -2.96, 95%CI -3.48~-2.45, $P<0.001$),即可以认为Ripasudil对青光眼有较好的治疗作用。

敏感性分析中,有1篇文献的数据产生了明显异质

性。可能原因:处理数据过程中,Takashi等选择了双眼中眼压较高的一只眼记录结果^[16]。此外,患者年龄与性别、药物使用方式、浓度和时间也可能是造成异质性的原因。亚组分析的结果表明:尽管Ripasudil对多种类型青光眼都有显著疗效,但对不同类型疗效可能有差异。其中对SG疗效高于POAG。可能的原因是同1篇入选文献中POAG组的原始IOP值普遍低于SG组。Hideobu等在2019年的研究中也指出IOP的降低程度可能与基线IOP值的高低呈正相关,即越高的基线IOP值在使用Ripasudil后下降的幅度越大^[14]。此外也有动物实验证明Ripasudil有抗炎作用,对急性葡萄膜炎有明显的治疗作用,可能因此加强其对继发性青光眼的疗效^[23]。

部分文献提及副作用,例如结膜充血、过敏性结膜炎、睑炎等,但Hiroshi等发现,使用3mo Ripasudil后停药,这些副作用也随之消失^[18]。Shino等研究也得出了同样的结果^[17]。Etsuko等研究了51例患者后发现:使用Ripasudil会迅速产生中度结膜充血,但这种症状消退也很快^[24]。Hitomi等建议,有青光眼药物过敏史的患者若需要使用Ripasudil,应注意过敏性结膜炎和睑炎等并发症^[25]。

本Meta分析进行了发表偏倚分析、敏感性分析以及亚组分析确保结果的准确性,但仍受一定限制。由于Ripasudil于2014年被批准,已有的临床试验数量仍然很少,仅有1个RCT被纳入,其余均为nRCT,尽管我们进行了严格的质量评价,仍有试验偏倚存在的可能性。因此,为了进一步减少偏倚,本结论有待被更多的RCT证明。此外由于已发表的关于Ripasudil治疗青光眼的临床研究仅在日本开展,本Meta分析可能存在选择偏倚,有待加入更多其他人种的试验数据以减少偏倚。

参考文献

1 Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA* 2014;311(18):1901

- 2 McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: Systematic review. *Eye (Lond)* 2014;28(3):249–258
- 3 Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(4):393–400
- 4 Kalouda P, Keskini C, Anastasopoulos E, et al. Achievements and limits of current medical therapy of glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2017;59:1–14
- 5 Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol* 2008; 53 (Suppl 1): S93–S105
- 6 Ravensbergen NJ, Voute MT, Poldermans D. Safety of perioperative beta-blocker use: How do beta-blockers compare in terms of side effects? *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(4):545–558
- 7 Moura-Coelho N, Tavares Ferreira J, Bruxelles CP, et al. Rho kinase inhibitors—a review on the physiology and clinical use in Ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(6):1101–1117
- 8 Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity. *Cytoskeleton* 2010;67(9):545–554
- 9 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1–12
- 10 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): Development and validation of a new instrument. *Anz J Surg* 2003;73(9):712–716
- 11 Luo D, Wan X, Liu J, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* 2018;27(6):1785–1805
- 12 Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol* 2015;93(4):e254–e260
- 13 Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 2016;94(1):e26–e34
- 14 Tanihara H, Kakuda T, Sano T, et al. Safety and efficacy of ripasudil in Japanese patients with glaucoma or ocular hypertension: 3-Month interim analysis of ROCK-J, a Post-Marketing surveillance study. *Adv Ther* 2019;36(2):333–343
- 15 Inoue K, Okayama R, Shiokawa M, et al. Efficacy and safety of adding ripasudil to existing treatment regimens for reducing intraocular pressure. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):93–98
- 16 Komizo T, Ono T, Yagi A, et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of the Rho kinase inhibitor ripasudil in Japanese patients with various subtypes of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2019; 63(1):40–45
- 17 Sato S, Hirooka K, Nitta E, et al. Additive intraocular pressure lowering effects of the rho kinase inhibitor, ripasudil in glaucoma patients not able to obtain adequate control after other maximal tolerated medical therapy. *Adv Ther* 2016;33(9):1628–1634
- 18 Inazaki H, Kobayashi S, Anzai Y, et al. Efficacy of the additional use of ripasudil, a Rho-Kinase inhibitor, in patients with glaucoma inadequately controlled under maximum medical therapy. *J Glaucoma* 2017;26(2):96–100
- 19 Matsumura R, Inoue T, Matsumura A, et al. Efficacy of ripasudil as a second-line medication in addition to a prostaglandin analog in patients with exfoliation glaucoma: A pilot study. *Clin Drug Investig* 2017;37(6):535–539
- 20 Kusahara S, Katsuyama A, Matsumiya W, et al. Efficacy and safety of ripasudil, a Rho-associated kinase inhibitor, in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(4):809–814
- 21 Rao PV, Pattabiraman PP, Kopczyński C. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: Bench to bedside research. *Exp Eye Res* 2017;158:23–32
- 22 Hida Y, Nakamura S, Nishinaka A, et al. Effects of ripasudil, a ROCK inhibitor, on retinal edema and nonperfusion area in a retinal vein occlusion murine model. *J Pharmacol Sci* 2018;137(2):129–136
- 23 Uchida T, Honjo M, Yamagishi R, et al. The Anti-Inflammatory effect of ripasudil (K-115), a rho kinase (ROCK) inhibitor, on Endotoxin-Induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5584–5593
- 24 Terao E, Nakakura S, Fujisawa Y, et al. Time Course of Conjunctival Hyperemia Induced by a Rho-kinase Inhibitor Anti-glaucoma Eye Drop: Ripasudil 0.4. *Curr Eye Res* 2017;42(5):738–742
- 25 Saito H, Kagami S, Mishima K, et al. Long-term side effects including blepharitis leading to discontinuation of ripasudil. *J Glaucoma* 2019;28(4):289–293