

· 药物评价 · 论著 ·

丝裂霉素 C 与氟尿嘧啶用于小梁切除术有效性与安全性比较的系统评价再评价

刘爽^{1,2,3}, 宋再伟^{1,2,3}, 易湛苗^{1,2,3}, 赵荣生^{1,3*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191)

【摘要】目的: 基于系统评价的方法学和证据质量, 对丝裂霉素 C 与氟尿嘧啶用于小梁切除术的有效性和安全性进行进一步评价。**方法:** 检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国学术期刊网络出版总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库, 搜集公开发表的丝裂霉素 C 与氟尿嘧啶用于小梁切除术的系统评价, 时限均为建库至 2018 年 12 月。2 名作者独立筛选并提取数据, 采用 A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) 工具评价各系统评价的方法学质量, 采用 GRADE 工具评价纳入研究结局指标的的证据质量。**结果:** 本研究最终共纳入 4 篇系统评价与 Meta 分析。AMSTAR 2 评价结果表明, 1 篇系统评价为高质量, 其余 3 篇系统评价为中等质量; GRADE 证据评级结果表明, 1 个结局指标的的证据质量为中等, 7 个结局指标的的证据质量为低或极低。与氟尿嘧啶相比, 使用丝裂霉素 C 的患者术后眼压显著降低 (术后眼压降低率 $WMD = 7.09$, 95% CI : 1.47 ~ 12.70; 术后平均眼压 $MD = -2.17$, 95% CI : -3.26 ~ -1.08; $MD = -3.05$, 95% CI : -4.60 ~ -1.50), 术后抗青光眼药用量显著减少 ($MD = -0.71$, 95% CI : -1.34 ~ -0.09), 脉络膜病变发生风险显著降低 ($OR = 0.25$, 95% CI : 0.08 ~ 0.79; $RR = 0.23$, 95% CI : 0.11 ~ 0.47), 以及前房出血发生风险 ($RR = 0.62$, 95% CI : 0.42 ~ 0.91) 显著降低; 但在手术成功率、术后视力变化, 以及伤口渗漏、滤过泡渗漏、眼内炎、低眼压等其他并发症发生风险方面, 二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 系统评价再评价的结果表明, 丝裂霉素 C 比氟尿嘧啶能够更有效地控制眼压, 氟尿嘧啶可能会增加部分术后并发症发生风险。丝裂霉素 C 用于抑制青光眼术后瘢痕形成较氟尿嘧啶有更好的有效性与安全性。

【关键词】 丝裂霉素 C; 氟尿嘧啶; 青光眼; 小梁切除术; 系统评价再评价

【中图分类号】 R979.12; R775

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0019-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.005

Overview of systematic reviews of mitomycin C versus 5-fluorouracil for trabeculectomy's efficacy and safety

LIU Shuang^{1,2,3}, SONG Zai-wei^{1,2,3}, YI Zhan-miao^{1,2,3}, ZHAO Rong-sheng^{1,3*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to compare the efficacy and safety of mitomycin C versus fluorouracil for trabeculectomy, on the basis of evaluating methodological quality and reliability of the evidences of systematic reviews (SRs). **Methods:** Databases including PubMed, Embase, Cochrane library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang data, and Chinese Science and Technology Journal Database (CBM) were searched from inception to December 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the methodological quality of included SRs by the A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2), and assessed the quality of evidence by the GRADE approach. **Results:** Totally, 4 SRs and meta analyses were included. The assessment results of AMSTAR 2 tool showed that one

[收稿日期] 2019-05-10

[作者简介] 刘爽, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学与循证药学; Tel: (010)8226675; E-mail: liushuang_sss@126.com

[通信作者] *赵荣生, 男, 教授, 主任药师; 研究方向: 临床药物治疗评价、治疗药物监测与个体化治疗、循证药学等; Tel: (010)82265810; E-mail: zhao_rongsheng@163.com

SR was considered high quality, and another three SRs were considered moderate quality. GRADE results showed the quality of the evidence of 1 outcome was moderate, and 7 outcomes were low or very low. Compared with 5-fluorouracil, mitomycin C appeared to be with lower intraocular pressure (the rate of intraocular pressure reduction $WMD = 7.09$, 95% CI : 1.47 ~ 12.70); mean intraocular pressure $MD = -2.17$, 95% CI : -3.26 ~ -1.08; $MD = -3.05$, 95% CI : -4.60 ~ -1.50), less use of postoperative anti-glaucoma medications ($MD = -0.71$, 95% CI : -1.34 ~ -0.09), lower risk of choroidal detachment ($OR = 0.25$, 95% CI : 0.08 ~ 0.79; $RR = 0.23$, 95% CI : 0.11 ~ 0.47) and hyphema ($RR = 0.62$, 95% CI : 0.42 ~ 0.91). No significant differences were found in success rate, visual acuity changes and other complications (wound leak, bleb leak, endophthalmitis and hypotony). **Conclusion:** This overview revealed that mitomycin C may be more effective in controlling intraocular pressure, 5-fluorouracil may increase the risk of some complications. Therefore, mitomycin C is more effective and safer than 5-fluorouracil for trabeculectomy.

【Key words】 mitomycin C; 5-fluorouracil; glaucoma; trabeculectomy; overview of systematic reviews

青光眼是一组具有特征性视神经损害和视野缺损的眼病,通常以眼压升高为特征,是仅次于白内障的主要致盲原因之一^[1]。目前临床常采用小梁切除术治疗青光眼,但术后滤过道瘢痕化和滤过泡无功能化易造成手术失败。为抑制瘢痕形成并维持术后滤过泡功能,术中辅助应用抗代谢药物被广泛推荐^[2]。丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 与氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 是常用的抗代谢药物,二者均可通过抑制成纤维细胞增殖,减少伤口愈合期间的术后疤痕形成,进而长期有效地控制眼压,最终提高手术成功率^[3]。2014 版欧洲青光眼协会指南 (第 4 版)^[4] 与我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识 (2014 年)^[5] 均推荐可用 MMC 与 5-FU 降低小梁切除术手术失败风险。但临床用药中,MMC 与 5-FU 在给药剂量、药物暴露时间以及不良反应等方面存在着差异,二者用于小梁切除术有效性及安全性的比较尚无定论^[6]。

系统评价是循证医学最主要的研究方法,被视为最高级别的研究证据^[7]。系统评价再评价则是在评估系统评价方法学质量和证据质量的基础上,对现有的研究结论进行总结和评价,为临床决策者提供更为全面的高质量证据^[8]。本研究采用系统评价再评价的研究方法,对 MMC 和 5-FU 用于青光眼患者小梁切除术的有效性和安全性进行研究,为临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入 MMC 与 5-FU 用于小梁切除术有效性及安全性比较的系统评价/Meta 分析。纳入标准:①研究人群为接受小梁切除术治疗的青光眼患者;②干预措施为术中 (或) 术后应用 MMC;③对照措

施为术中和 (或) 术后应用 5-FU;④结局指标包括主要结局指标和次要结局指标。主要结局指标包括有效性指标 (术后眼压降低与手术成功率) 和安全性指标 (术后并发症发生率,包括伤口渗漏、滤过泡渗漏、低眼压、眼内炎、浅前房等不良事件),次要结局指标为术后应用抗青光眼药用量等;⑤研究类型为系统评价,包含或不包含 Meta 分析。排除标准:综述、无法获得摘要或全文的研究、给编辑的信或评论。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 以英文检索词 mitomycin, fluorouracil, glaucoma, trabeculectomy, Meta-analysis, systematic review, 以及中文检索词丝裂霉素、MMC、氟尿嘧啶、5-FU、青光眼、小梁切除术、系统评价、Meta 分析等为主要检索词,系统检索英文数据库 PubMed、Embase、Cochrane library, 中文数据库包括中国学术期刊网络出版总库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang data)、中国生物医学文献数据库 (CBM), 检索时限均为建库至 2018 年 12 月。查阅纳入研究的参考文献,并利用 Google 等搜索引擎手工补充检索相关研究。

1.2.2 文献筛选及数据提取 2 名本研究者根据题目、摘要独立筛选文献,逐层筛选后阅读全文,最终确定纳入的研究,若有分歧,通过与第三人 (通信作者) 讨论解决。提取信息包括第一作者、发表年份、第一作者国家、纳入研究数、干预措施、对照措施、结局指标等。若纳入研究中相关数据缺失,尝试联系原文作者获取数据。

1.2.3 质量评价 采用 A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) 工具^[9] 评价纳入系统评价的方法学质量,共 16 个条目,全面评价了系统评价中纳入的随机对照试验 (random-

ized controlled trials, RCT) 及非随机对照试验的质量, 涉及文献检索、偏倚、统计分析及异质性等方面, 每个条目只有一个“是”选项来表示积极的结果, 部分条目提供了“部分符合”选项, 认为是部分遵守标准, 进而基于关键条目(条目 2、4、7、9、11、13 和 15 或根据情况适当调整)所占的比重做出总体质量评价。

采用 Cochrane 协作网推荐的 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 工具^[10]评价结局指标的证据质量, 选择系统评价中样本量或研究数量最多的结局指标和效应量最大的结局指标进行评级。GRADE 工具以纳入的原始研究类型为基础(RCT 质量等级为高、对照试验等级为中等、队列研究或病例对照研究等级为低、病例系列等级为极低), 其中, 升级因素包括效应量大、剂量效应关系和负偏倚, 降级因素包括偏倚风险、间接性、不一致性、不精确性和发表偏倚。针对 RCT 主要考虑降级因素, 一般不考虑升级因素。方法学质量和证据质量均被分为高质量、中等质量、低质量和极低质量。

1.3 统计分析

采用 Excel 2016 建立数据库。根据《Cochrane 干预措施系统评价手册》中系统评价再评价的方

法, 采用图表总结纳入的系统评价特征和各结局指标的 Meta 分析或描述性分析结果。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

检索数据库共纳入 53 篇研究, 除重后获取 41 篇研究, 经阅读题目及摘要, 对 11 篇研究进行全文阅读, 最终共纳入 4 篇系统评价与 Meta 分析。

2.2 纳入系统评价的基本特征

共纳入 2010—2015 年期间的 4 篇系统评价^[11-14], 3 篇英文研究(包含 1 篇 Cochrane 系统评价^[14])与 1 篇^[11]中文研究。其中, 3 篇^[11,13-14]系统评价仅纳入 RCT, 纳入最新的 RCT 发表于 2011 年; 1 篇^[12]系统评价同时纳入了 RCT 和非随机对照研究。系统评价报告的有效性结局指标包括眼压降低率、手术成功率(完全成功率、条件成功率)、术后抗青光眼药用量、术后视力变化等; 安全性指标为术后并发症发生率, 具体包括伤口渗漏、眼内炎、脉络膜积液、低眼压、角膜上皮缺失、白内障及浅前房等。所有系统评价均对纳入的原始研究进行了方法学质量评价。纳入系统评价的基本信息详见表 1。

表 1 纳入系统评价的基本特征

系统评价 (发表年份)	国家	纳入研究	患者数	干预措施及对照措施	有效性结局指标	安全性结局指标
阿不都 (2010) ^[11]	中国	9 项 RCT	481 例患者 (495 只患眼)	①术中应用 MMC 与术后应用 5-FU(手术失败高风险组); ②术中应用 MMC 与术后应用 5-FU(手术失败中等风险组); ③术中应用 MMC 与术中应用 5-FU(手术失败低风险组)	术后眼压、手术成功率、术后应用抗青光眼药用量、术后视力变化、术后行激光断线术、手术失败低风险组术后结膜下注射 5-FU 量	术后并发症发生率
Lin (2012) ^[12]	中国	8 项研究	536 例患者 (586 只患眼)	术中应用 MMC 与术中应用 5-FU 对比, 不限浓度和剂量	术后眼压降低率、手术完全成功率、手术条件成功率	滤过泡渗漏、低眼压、眼内炎、浅前房
De Fendi (2013) ^[13]	巴西	5 项 RCT	416 例患者	应用 MMC 与应用 5-FU 对比, 不限剂量、给药时间、暴露时间	术后眼压、手术完全成功率、手术条件成功率、术后抗青光眼药用量	伤口渗漏、眼内炎、脉络膜积液、视力缺失、低眼压、上皮角膜缺陷、白内障
Cabourne (2015) ^[14]	英国	11 项 RCT	679 例患者 (687 只患眼)	①术中应用 MMC 与术中应用 5-FU 比较; ②术中应用 MMC 与术后应用 5-FU 比较; ③术中应用 MMC 与术中、术后应用 5-FU 比较; ④术中、术后应用 MMC 与术中、术后应用 5-FU 比较	术后 1 年平均眼内压、术后 1 年失效率、术后视力下降两行、术后应用抗青光眼药及其用量	晚期低眼压、脉络膜脱落、眼内炎、滤过泡渗漏、伤口渗漏、黄斑病变、白内障、浅前房、上皮病变、前房出血、脉络膜上腔出血

2.3 纳入系统评价的质量

采用 AMSTAR 2 评价工具对纳入的 4 篇系统评价进行方法学质量评价, 详见表 2。结果表明, 1 篇^[14]为方法学高质量, 3 篇^[11-13]为方法学中等质量。针对具体条目如下: 2 篇^[11,13]系统评价未提供前期拟定方案, 2 篇^[11-12]系统评价提供的检索策略不全面, 3 篇^[11-13]系统评价列出但未充分证明排除原因, 3 篇^[11-13]系统评价未报告纳入研究的资金来源, 3

篇^[11,13-14]研究在定量合并时未充分调查发表偏倚; 4 篇系统评价的可重复性较好, 均详细描述了纳入研究包含的内容, 并选择了合适的数据分析方法。采用 GRADE 评价工具进行证据质量分级, 评价了 4 篇系统评价的 8 个结局指标, 详见表 3。其中 1 个结局指标的证据质量为中等, 3 个结局指标的证据质量为低, 4 个结局指标的证据质量为极低。4 篇系统评价总体证据质量分别为极低、极低、低和低。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

质量评价条目	阿不都(2010) ^[11]	Lin(2012) ^[12]	De Fendi(2013) ^[13]	Cabourne(2015) ^[14]
研究问题和纳入标准是否包括 PICO 的各个要素	是	是	是	是
是否事先设计的系统评价, 报告的内容与拟定方案是否有显著差异	否	是	否	是
是否解释了研究设计类型的选择	是	是	是	是
是否使用了全面的文献检索策略	部分符合	部分符合	是	是
研究筛选的可重复性如何	是	是	是	是
数据提取的可重复性如何	是	是	是	是
是否列出并证明了排除原因	部分符合	部分符合	部分符合	是
是否详细描述了纳入研究所包含内容	是	是	是	是
是否使用恰当的方法评估纳入研究间的偏倚	是	部分符合	是	是
是否报告了纳入研究的资金来源	否	否	否	是
结果合并的方法是否合适	是	是	是	是
是否评估纳入研究的偏倚对 Meta 分析结果及其他证据合成产生的潜在影响	是	是	是	是
在解释和讨论系统评价的结果时, 是否对纳入研究的偏倚进行了解释	是	是	是	是
是否采用合理的方法, 解释或讨论评价结果中所观察到的异质性	是	否	是	是
定量合并时, 是否充分调查发表偏倚, 并讨论其对评价结果的可能影响	否	是	否	否
是否报告了任何潜在的利益冲突, 包括进行系统评价收到的任何资金	否	是	是	是
质量分级	中等	中等	中等	高

表 3 纳入研究的证据质量评价 (GRADE 量表)

系统评价 (发表年份)	结局指标	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量	总体质量
阿不都(2010) ^[11]	眼压降低率 (手术失败高风险组)	降一级	降一级	不降级	降一级	降一级	极低	极低
	术后并发症发生率 (手术失败高风险组)	降一级	降一级	不降级	降一级	降一级	极低	
Lin(2012) ^[12]	眼压降低率	降一级	降一级	不降级	降一级	不降级	极低	极低
	手术成功率 (条件成功率)	降一级	降一级	不降级	不降级	不降级	极低	
De Fendi (2013) ^[13]	手术成功率 (条件成功率≤21 mmHg)	不降级	不降级	不降级	降一级	降一级	低	低
	眼压降低率	不降级	不降级	不降级	不降级	降一级	中等	
Cabourne(2015) ^[14]	眼压降低率	降一级	不降级	不降级	降一级	降一级	低	低
	术后并发症发生率 (脉络膜脱离)	降一级	不降级	不降级	降一级	降一级	低	

2.4 丝裂霉素C与氟尿嘧啶用于青光眼手术的有效性比较

2.4.1 术后眼压降低 4篇系统评价均比较了2种药物对术后眼压降低水平的影响。3篇^[12-14]系统评价结果表明,MMC在降低术后眼压方面优于5-FU,且差异均有统计学意义(术后眼压降低率:WMD = 7.09, 95% CI: 1.47 ~ 12.70, $P=0.01$; 术后平均眼压:MD = -2.17, 95% CI: -3.26 ~ -1.08, $P<0.01$; MD = -3.05, 95% CI: -4.60 ~ -1.50, $P<0.01$)。其中1篇^[14]系统评价比较了高、低风险人群的术后1年眼内压,高、低风险人群的亚组间存在显著差异(MD = -4.18, 95% CI: -6.73 ~ -1.64, $P<0.01$; MD = -1.72, 95% CI: -3.28 ~ -0.16, $P=0.031$)。此外,1篇^[11]系统评价比较了术中应用MMC与术后应用5-FU(手术失败高风险组)的疗效,二者差异无统计学意义(MD = -2.31, 95% CI: -7.34 ~ 2.71, $P=0.37$)。

2.4.2 手术成功率 4篇系统评价均比较了2种药物对手术成功率的影响。3篇^[11-12,14]系统评价结果表明,MMC与5-FU在条件成功率(加用或不加用药物辅助治疗)(RR = 1.09, 95% CI: 0.99 ~ 1.20, $P=0.09$)、完全成功率(无需药物辅助治疗)(RR = 1.17, 95% CI: 0.79 ~ 1.75, $P=0.43$)以及高、低风险人群中的手术成功率方面差异均无统计学意义(RR = 1.13, 95% CI: 0.91 ~ 1.39, $P=0.26$; RR = 1.10, 95% CI: 0.99 ~ 1.22, $P=0.09$; RR = 0.54, 95% CI: 0.30 ~ 1.00, $P=0.05$)。1篇^[13]系统评价分别比较了不同定义标准下的手术成功率,包括完全成功率(术后眼压 ≤ 21 mmHg)、条件成功率(术后眼压 ≤ 21 mmHg及术后眼压 ≤ 18 mmHg),结果表明,术中辅助应用MMC的手术成功率显著高于5-FU($OR=1.67$, 95% CI: 1.04 ~ 2.69, $P=0.03$; $OR=2.19$, 95% CI: 1.18 ~ 4.08, $P=0.01$; $OR=1.82$, 95% CI: 1.01 ~ 3.28, $P=0.04$)。

2.4.3 术后抗青光眼药使用剂量 3篇^[11,13-14]系统评价比较了随访术后2种药物对抗青光眼药使用剂量的影响,2篇^[11,13]系统评价结果表明,二者在剂量方面的差异无统计学意义(RR = 1.07, 95% CI: 0.60 ~ 1.90, $P=0.82$; MD = -0.16, 95% CI: -0.34 ~ 0.02, $P=0.08$)。1篇^[14]系统评价分别比较了高、低风险人群术后抗青光眼药物的使用比例及平均用量,结果表明,MMC显著降低了高风险人

群的平均用药量(MD = -0.71, 95% CI: -1.34 ~ -0.09, $P=0.026$)。

2.4.4 其他 2篇^[11,14]系统评价比较了2种药物对术后视力变化的影响,定义标准包括视力下降(≥ 2 行或3行)、视力增加(≥ 3 行)以及视力保持不变等,1篇^[11]系统评价则分别比较了2种药物对术后行激光断线术、术后结膜下注射5-FU给药量的影响,结果均表明,二者差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 丝裂霉素C与氟尿嘧啶用于青光眼手术的安全性比较

4篇系统评价均比较了2种药物对术后并发症发生风险的影响。1篇^[11]系统评价结果表明,5-FU显著增加了手术失败高风险人群中术后总体并发症的发生风险(RR = -5.74, 95% CI: -9.91 ~ -1.58, $P=0.007$)。3篇^[12-14]系统评价分别比较了2种药物对术后具体并发症发生风险的影响,具体包括晚期低眼压、脉络膜脱落、眼内炎、滤过泡渗漏、伤口渗漏、黄斑病变、白内障、浅前房、上皮病变、前房出血、脉络膜上腔出血、脉络膜积液、视力缺失等。其中,2篇^[13-14]系统评价结果表明,MMC显著降低了角膜上皮病变的发生风险($OR=0.25$, 95% CI: 0.08 ~ 0.79, $P=0.02$; RR = 0.23, 95% CI: 0.11 ~ 0.47, $P<0.01$)。1篇^[14]系统评价结果表明,MMC显著降低了前房出血的发生风险(RR = 0.62, 95% CI: 0.42 ~ 0.91, $P=0.015$);二者对其他并发症发生风险的影响差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

MMC与5-FU是小梁切除术常用的辅助治疗手段,二者均可对增殖期细胞进行杀伤,抑制眼组织的纤维细胞和上皮细胞增生,从而保持滤过道通畅,有效控制眼压,提高手术成功率^[15]。目前二者有效性及安全性的比较尚无明确的结论,本研究运用系统评价再评价的方法,综合评价现有研究证据,为MMC与5-FU用于小梁切除术的临床决策提供循证依据,同时也为后续研究提供建议。

本研究采用AMSTAR 2与GRADE工具,综合分析现有系统评价的质量。方法学质量方面,3篇系统评价为中等质量,1篇为高质量,4篇研究的整体方案设计、方法实施、结局指标合并较为规范,但大部分未事先制订系统评价计划书,且未列

出排除依据；此外，由于大部分结局指标纳入的原始研究数少于10，故无法利用漏斗图评估发表偏倚^[16]。证据质量方面，4篇系统评价总体证据质量为低和极低，部分系统评价存在选择偏倚、实施偏倚和发表偏倚，部分结局指标异质性大，且未进行敏感性分析，结果可靠性一般。

基于4篇系统评价的再评价，在降低术后眼压、术后应用抗青光眼药用量、脉络膜病变发生风险以及前房出血发生风险方面，MMC显著优于5-FU；而在手术成功率、术后视力变化、术后行激光断线术、手术失败低风险组术后结膜下注射5-FU剂量及伤口渗漏、滤过泡渗漏、眼内炎、低眼压等并发症发生风险方面，二者差异无统计学意义。

2016版亚太青光眼协会指南^[17]指出术中应用5-FU效果不佳，已经很大程度上被MMC所取代。2016版国际眼科理事会青光眼防治指南^[18]、2017版英国国家卫生与临床优化研究所青光眼的诊断和管理指南^[19]则分别未提及和不再推荐将5-FU作为慢性开角型青光眼患者的术中及术后常规治疗用药。2018版美国眼科学会更新版指南^[20]主张应用MMC降低手术并发症的发生风险，但明确指出二者有效性比较尚存在争议。

目前，相关系统评价亦有待于进一步改进。首先，不同结局指标的定义标准不一，无法定量合并；现有系统评价均仅关注了有效性及安全性结局指标，且证据质量等级整体较低，建议结合经济学数据及评估患者生活质量，进一步探究二者异同；此外，MMC和5-FU关于具体给药剂量、给药时机以及暴露时间的影响尚不明确，提示后续研究可按照浓度、剂量等影响因素进行亚组分析。

【参考文献】

- [1] Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally[J]. Bull World Health Organ, 2004, 82(11): 887-888.
- [2] Quigley H A. Glaucoma [J]. Lancet, 2011, 377 (9774): 1367-1377.
- [3] 陈晓莉, 宾莉, 徐智科. MMC与5-FU联合可调整缝线的小梁切除术治疗青光眼的疗效比较[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(10): 1906-1908.
- [4] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4th Edition) [EB/OL]. (2014-06-01) [2019-04-01]. <http://guide.medlive.cn/guideline/11526>.
- [5] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断

- 和治疗专家共识(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(5): 382-383.
- [6] Djulbegovic B, Guyatt G H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on [J]. Lancet, 2017, 390 (10092): 415-423.
- [7] Pimentel E, Schmidt J. Is mitomycin better than 5-fluorouracil as antimetabolite in trabeculectomy for glaucoma [J]. Medwave, 2018, 18(1): e7137.
- [8] Lunney C, Brennan S E, McDonald S, et al. Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 1-purpose, eligibility, search and data extraction [J]. Syst Rev, 2017, 6(1): 231-258.
- [9] Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. BMJ, 2017, 358: j4008.
- [10] Guyatt G, Oxman A D, Akl E A, et al. GRADE guidelines: 1. introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 390-394.
- [11] 米娜瓦尔·阿不都, 陈雪艺, 具尔提·哈地尔, 等. 传统小梁切除术中使用丝裂霉素C与5-氟尿嘧啶疗效与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 730-739.
- [12] Lin Z J, Li Y, Cheng J W, et al. Intraoperative mitomycin C versus intraoperative 5-fluorouracil for trabeculectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2012, 28(2): 166-173.
- [13] De Fendi L I, Arruda G V, Scott I U, et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil as an adjunctive treatment for trabeculectomy: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2014, 41(8): 798-806.
- [14] Cabourne E, Clarke J C, Schlottmann P G, et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 11(4): CD006259.
- [15] Weinreb R N, Aung T, Medeiros F A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review [J]. JAMA, 2014, 311 (18): 1901-1911.
- [16] Sedgwick P, Marston L. How to read a funnel plot in a meta-analysis [J]. BMJ, 2015, 351: h4718.
- [17] Asia-Pacific Glaucoma Society. Asia-Pacific glaucoma guidelines (2016 third edition) [EB/OL]. (2016-01-01) [2019-04-01]. <http://guide.medlive.cn/guideline/12858>.
- [18] International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for glaucoma eye care [EB/OL]. (2016-03-22) [2019-04-01]. <http://www.icoph.org>.
- [19] 邵毅. 青光眼诊断与治疗规范: 2017年英国专家共识解读 [J]. 眼科新进展, 2018, 38(11): 1001-1004.
- [20] American Academy of Ophthalmology. Glaucoma preferred practice pattern development process and participants [EB/OL]. (2018-03-20) [2019-04-01]. <http://guide.medlive.cn/guideline/15508>.

(本文编辑: 杨昕)