

- Association of Psoriasis Group. Chinese guidelines for the treatment of psoriasis (2008 Edition) [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2009, 42(3): 213-214.
- [4] ZHANG J B, WANG L Q, GU Z X. Treatment upon syndrome different of traditional Chinese injection on psoriasis [J]. Chinese J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(10): 287-288.
- [5] WANG Q H, XIAO H B, YANG B Y, et al. Studies on pharmacological actions of the active parts in Flos Daturae for psoriasis(II)—on immune function, epithelial cell mitosis and skins keratosis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2008, 14(11): 32-34.
- [6] NOVAK Z, BONIS B, BALTAS E, et al. Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B [J]. Photochem Photobiol B, 2002, 67(1): 32-38.
- [7] PISRIN G, TURSEN U, SYLVA-STEENLAND R M, et al. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers IL-2, IL-8, and IL-23 [J]. Exp Dermatol, 2004, 13(12): 764-772.
- [8] BANDOW G D, KOO J Y. Narrow-band ultraviolet B radiation a review of the current literature [J]. Int J Dermatol, 2004, 43(8): 555-561.
- [9] GU Y S. Combination treatment in the patients with midrange or severe psoriasis [J]. J Clin Dermatol(临床皮肤科杂志), 2005, 34(3): 196-198.
- [10] LIU H Q, SHENG G R. Effect of Tuiyin decoction on NE in psoriasis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(21): 294-296.
- [11] LIU H Q, YUAN H C. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on chemokine MCP-4 in psoriasis [J]. Chin J Derm Venereol(中国皮肤性病学杂志), 2010, 24(8): 712-714.
- [12] LIU Z R, GAO T W, LI T H, et al. Observation of the efficacy of 311 nm narrow-band ultraviolet B phototherapy [J]. J Clin Dermatol(临床皮肤科杂志), 2004, 33(6): 373-375.
- [13] TANG J D. Psoriasis treatment with traditional Chinese medicine dialectical typing [J]. Jilin Med(吉林医学), 2011, 32(27): 5767.

收稿日期: 2013-05-03

不同时段给药对吡哌美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎的作用分析

陈小徽, 陶丽萍, 金抒清, 陈向荣(温州医学院附属第一医院消化内科, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 对吡哌美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的作用, 及不同给药时段对药物作用的影响进行系统性评估。方法 对 2000 年 1 月—2012 年 12 月发表的文献进行检索, 纳入关于吡哌美辛栓剂预防 PEP 的随机对照研究(RCT), Jadad 评分评估文献质量, Revman 5.0 软件行数据统计分析。结果 按检索策略入选 8 个临床研究, 吡哌美辛组的 PEP 发生相对风险率为对照组的 43%(RR=0.43, 95%CI: 0.32~0.58, $P<0.01$); 按不同时段给药时间的亚组分析中, T₁组(术前 0.5~2 h)和 T₃组(术后)中 PEP 发生相对风险率分别为对照组的 34%(RR=0.34, 95%CI: 0.20~0.58)和 51%(RR=0.51, 95%CI: 0.34~0.75)。T₂组(术前 0~30 min)中与对照组的 PEP 发生率无明显差异; 吡哌美辛栓剂组中、重症 PEP 发生率亦明显降低(RR=0.38, 95%CI: 0.21~0.68)。结论 吡哌美辛栓剂能有效预防 PEP, 术前 0.5~2 h 和术后给药能明显降低 PEP 的发生率, 术前 30 min 内给药的结果尚不肯定, 吡哌美辛栓剂可以有效预防术后高淀粉酶血症, 减少中重症 PEP 发生率。

关键词: 吡哌美辛; ERCP 术后胰腺炎; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)10-1135-05

Rectal Indomethacin for Prevention of Post-ERCP Pancreatitis

CHEN Xiaowei, TAO Liping, JIN Shuqing, CHEN Xiangrong(*The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effect of rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis(PEP) by Meta analysis. **METHODS** The papers focused on the indomethacin prevention of PEP in Jan 2000–Dec 2012 with RCT were enrolled, qualify the trials by Jadad score, and analyse data by Renman 5.0. **RESULTS** Eight trials were enrolled. Meta analysis results were as follows: the incidence of PEP in rectal indomethacin group versus placebo group showed a relative risk of 43%(RR=0.43, 95%CI: 0.32–0.58], $P<0.01$); as for subgroups of different medication time, the incidence of PEP in subgroup T1(0.5–2 h prior to ERCP) and subgroup T3(post-ERCP) relatively showed a significant 34%(RR=0.34, 95%CI: 0.20–0.58)and

51%(RR=0.51, 95%CI: 0.34–0.75); there was no obvious difference in subgroup T2(within 30 min prior to ERCP); the incidences of hyperamylasemia and mild-severe pancreatitis were both lower in indomethacin group than in control group.

CONCLUSION Rectal indomethacin is effective for prevention PEP. Administration of indomethacin at 0.5–2 h prior to ERCP or post-ERCP shows a significant lower incidence of PEP, but the effect is still unsure when taken within 30 min prior to ERCP. Indomethacin also decreases the risk of hyperamylasemia and mild-severe pancreatitis.

KEY WORDS: indomethacin; post-ERCP pancreatitis; meta analysis

ERCP 术作为胆胰疾病的诊疗手段已经被越来越广泛的应用于临床,但同时也带来了一系列的并发症,其中最为常见的是 ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)^[1],其发生率达 1%~10%^[2],在一些高危人群中甚至更高^[3]。ERCP 操作刺激胰管,造成炎症反应,是 PEP 的发生中的关键步骤。PEP 多为轻症,通过一定的药物来预防其发生是临床一直寻求的目标^[4]。

吲哚美辛(indomethacin)作为一种非甾体类抗炎药(non-steroidal anti inflammatory drugs, NSAIDS),被认为能通过有效抑制磷脂酶 A2(PLA2),减少早期炎症前介质的产生,从而减轻炎症反应。目前应用 NSAIDS 预防 PEP,临床上结论尚不肯定。本研究从循证医学的角度系统性评价单独预防性使用吲哚美辛栓剂能否减少 PEP 的发生,和不同给药时段对结果有无影响,以为其用药提供更为充分的依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索

在 Cochrane 图书馆, Mediline/Pubmed, Ebase 和 CBM 数据库中,采用中文检索式,主题词或关键词“吲哚美辛 and 胰腺炎”以及“非甾体抗炎药 and 胰腺炎”,英文检索式 Mesh 主题词“indomethacin and pancreatitis”,以及“non-steroidal anti inflammatory drugs and pancreatitis”,检索 2000 年 1 月—2012 年 12 月发表的所有对吲哚美辛栓剂预防 PEP 的研究。

1.2 纳入与排除标准

纳入研究必须是:①已公开发表的研究;②前瞻性、随机、对照研究;③必须包含对照组(接受安慰剂或空白对照)和使用吲哚美辛的干预组;④试验有明确的纳入和排除标准;⑤有明确的 PEP 诊断标准。对非盲法随机对照前瞻性研究、只有治疗措施而无结局指标、重复文献、综述、动物试验、专门的不良反应报道及药理学、药动学等非临床试验研究则予以排除。

1.3 文献质量评分

以 Jadad 量表(0~2 分为低质量,3~5 分为高质量)评价纳入 RCT 的原始文献质量。

1.4 结局指标

主要指标为吲哚美辛组和对照组 PEP 的发生率;次要指标为 2 组中、重症胰腺炎的发生率。

1.5 统计学分析

2 位独立研究员采用统一设计的表格分别提取资料,标准表格内容包括研究所在地、入选与排除标准、用药剂量、用药时间以及 PEP 的发生率。用 Revman 5.0 软件对数据进行分析,二分类变量计算相对风险度(RR)和 95%可信区间(95%CI),同时行异质性检验以判断研究结果的总体效应,如 $P>0.05$ 认为同质性好,采用固定效应模型,如 $P\leq 0.05$,认为存在异质性,则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 原始资料数量和质量

计算机检索中文和英文文献,所选中文主题词“吲哚美辛 and 胰腺炎”以及“非甾体抗炎药 and 胰腺炎”,英文主题词“indomethacin and pancreatitis”,以及“non-steroidal anti inflammatory drugs and pancreatitis”,共检得英文文献 176 篇,中文文献 13 篇。通过阅读标题和摘要,剔除重复文献,以及非临床试验研究,或研究目的不相符的文献,最后入选 8 篇符合条件的原始文献^[5-12],纳入 RCT 共 2 398 例,结果见表 1。

2.2 吲哚美辛组与对照组 PEP 发生率比较

对原始文献行异质性检验, $P=0.74>0.05$,表明 8 个入选研究同质性好,各研究效应量是同质的,故采用固定效应模型合并资料分析,结果见图 1。入选总例数 2 398 例,其中吲哚美辛组中 PEP 发生率为 5.6%(68/1216),对照组 PEP 发生率为 12%(142/1182),合并 $RR=0.47$ [95%CI: 0.35~0.62, 位于无效线左侧,提示吲哚美辛组的 PEP 发生危险为对照组的 43%,有统计学意义。

表 1 相关文献特征与质量评价

Tab 1 Characteristics and quality of the published randomized studies in the Meta-analysis

作者年代	Jadad 评分	纳入例数	吡哌美辛栓剂用法	PEP 发生率	
				吡哌美辛组	对照组
R Sotoudehmanesh 2007 ^[5]	5	442	100 mg 术前立即	7/221	15/221
Montano Loza A 2007 ^[6]	3	150	100 mg 术前 2 h	4/75	12/75
夏挺松 2010 ^[7]	3	60	100 mg 术前 30 min	3/30	10/30
徐俊荣 2011 ^[8]	3	168	100 mg 术前 30 min	5/83	9/85
钱建清 2011 ^[9]	3	348	100 mg 术后 30 min	6/182	14/166
BJ Elmunzer 2012 ^[10]	5	602	100 mg 术后立即	27/295	52/307
林涛 2012 ^[11]	3	400	100 mg 术前 30 min	5/200	19/200
Dobronte 2012 ^[12]	3	228	100 mg 术前 10 min	11/130	11/98

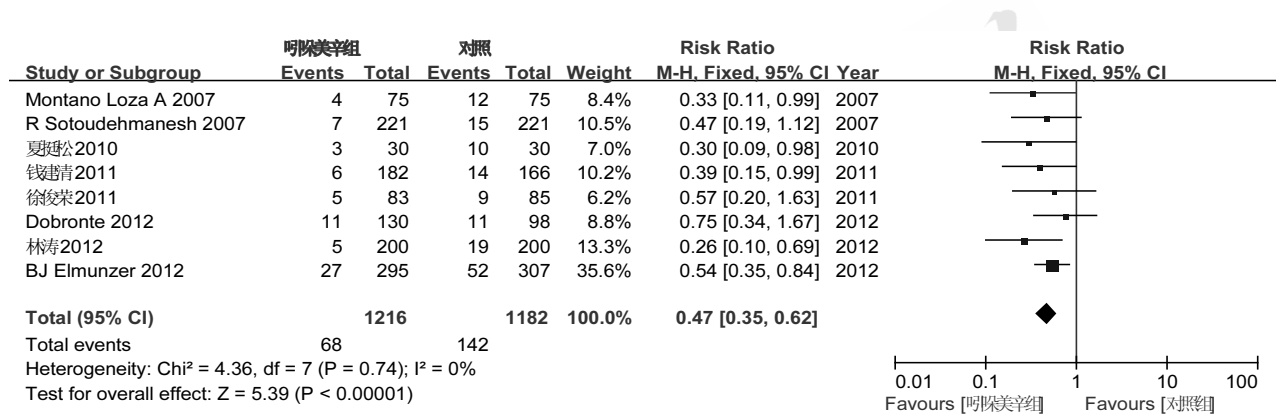


图 1 吡哌美辛组与对照组 PEP 发生率比较

Fig 1 Forest plot of 8 RCTs on prophylactic effect of rectal indomethacin on PEP

2.3 不同给药时段吡哌美辛预防 PEP 的亚组分析

吡哌美辛栓剂血药浓度在用药后 30~90 min 达到峰值,半衰期为 2 h。入选的 8 个临床研究按吡哌美辛不同给药时段,分为 3 个亚组进行分析,各亚组数据同质性好($P>0.05$),采用固定效应模型分析,结果见图 2。由图 2 可知:①T₁组(术前 0.5~2 h)4 组数据,入选 778 例,吡哌美辛组 PEP 发生率 4.4%(17/388),对照组为 12.8%(50/390),RR=0.34,95%CI: 0.20~0.58,位于无效线左侧,有统计学意义,提示吡哌美辛组的 PEP 发生危险为对照组的 34%;②T₂组(术前 0~30 min)2 组数据,入选 670 例,吡哌美辛组 PEP 发生率 51.3%(18/351),对照组为 8.2%(26/319),RR 为 0.60,跨越无效线,结果无统计学意义,提示吡哌美辛组的 PEP 发生危险无明显差别;③T₃组(术后给药)2 组数据,吡哌美辛组和对照组的 PEP 发生率分别为 6.92%(33/477)和 14%(66/473),RR=0.51,95%CI: 0.34~0.75,位于无效线左侧,提示吡哌美辛组的 PEP 发生危险为对照组的 51%,两组间

有显著差异。

2.4 吡哌美辛组与对照组高淀粉酶血症发生率以及中、重症 PEP 发生率比较

记录高淀粉酶血症发生情况的原始文献共 5 篇,异质性检验 $P=0.12>0.05$,采用固定效应模型合并资料进行分析,结果:入选总例数 1 272 例,吡哌美辛组 659 例,92 例发生高淀粉酶血症,对照组 613 例,135 例发生高淀粉酶血症,合并RR=0.61,95%CI: 0.48~0.78,位于无效线左侧,有统计学差异,提示吡哌美辛组的高淀粉酶血症发生危险为对照组的 61%。

记录中、重症 PEP 发生情况的原始文献共 5 篇,异质性检验 $P=0.46>0.05$,采用固定效应模型合并资料进行分析,结果:入选总例数 1 654 例,吡哌美辛组 821 例,中重症 PEP13 例,对照组 833 例,中重症 PEP38 例,合并RR=0.38,95%CI: 0.21~0.68,位于无效线左侧,有统计学意义,即吡哌美辛组的重症 PEP 发生率明显低于对照组,发生危险为对照组的 38%。

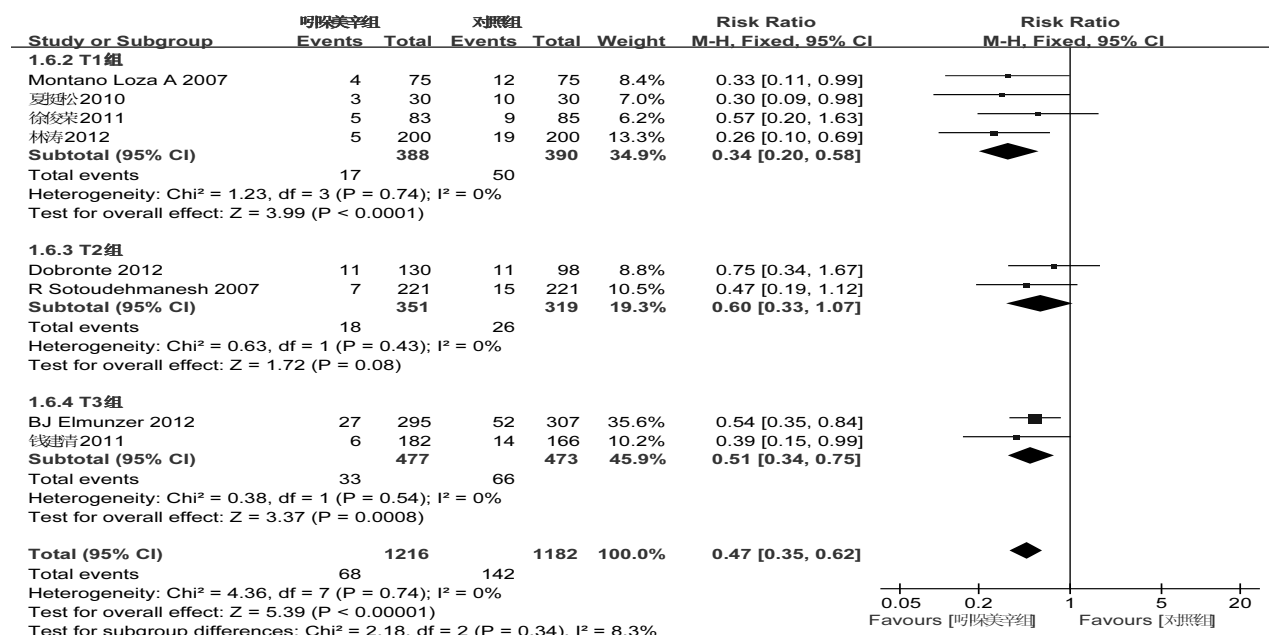


图2 吲哚美辛栓剂不同给药时间点预防 PEP 的亚组分析

Fig 2 Subgroup analysis of 8 RCTs on different medication time of rectal indomethacin

3 讨论

ERCP 操作时刺激 Oddis 括约肌痉挛,或反复插管造成机械性损伤,十二指肠乳头水肿,造成胆汁或胰液反流,故易导致 PEP 的发生。目前认为吲哚美辛可以通过抑制 PLA₂,调节如 PGE、IL 和血小板活性因子等炎症前介质^[13],从而减轻了急性胰腺炎早期的炎症反应^[14]。Elmunze 曾纳入了当时包括吲哚美辛和双氯芬酸在内的共 4 组随机对照研究进行过荟萃分析,得出了 NSAIDS 能有效预防 PEP 的结论^[15]。

5 年来,学者们就单独使用吲哚美辛栓剂能否减少 PEP 的发生,开展了多项随机对照研究。为进一步系统性分析其作用,本文共纳入 2000—2012 年内共 8 项前瞻性随机对照研究,采用固定效应模型对其进行分析,结果:入选研究总例数 2 398 例,吲哚美辛组 1 216 例,68 例发生 PEP,对照组 1 182 例,142 例发生 PEP,合并 RR=0.43, 95%CI: 0.32~0.58,位于无效线左侧,提示吲哚美辛组的 PEP 发生危险为对照组的 43%,有统计学意义,即吲哚美辛栓剂能有效预防 PEP 的结果。本实验还同时对吲哚美辛栓预防术后高淀粉酶血症、及中重症 PEP 的发生进行分析,得到了肯定的结果。性价比高、用药方便、安全性高、不良反应少^[16],使吲哚美辛栓剂可作为一种较理想的预防 PEP 用药。

入选的 8 个研究在给药时点选择上有所不同。吲哚美辛栓剂血药浓度高峰在用药 30~90 min 左右,半衰期为 2 h。通过亚组分析可见,早于术前 30 min 给药和术后给药均能明显降低 PEP 的发生率,RR 分别为 0.42(95%CI: 0.28~0.66)和 0.51 (95%CI: 0.34~0.75),而术前 30 min 以内给药的结果却不肯定,其原因可能与药物起效时间有关,另外亚组内纳入的相关研究偏少也可能有一定影响。

Meta 分析的结论是建立在多个临床试验的基础上的^[17-18],仍有一些不足之处:①原始文献存在一定的发表偏移;②Meta 分析本身是一种观察性研究而非实验性研究,质控标准并不能完全统一;③不同地区和人群之间的试验结果可能存在差异;④关于不同时间点的吲哚美辛组研究有限,行亚组分析研究数偏少;⑤本研究纳入原始文献 8 篇,例数 2 398 例,其中多中心随机双盲试验 2 组,共 1 044 例,尚待数量更多,更严谨的多中心随机双盲实验的开展积累结果分析

REFERENCES

- [1] FREEMAN M L. Pancreatic stents for prevention of post-ERCP pancreatitis: for everyday practice or for experts only? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(6): 940-944.
- [2] FREEMAN M L, GUDA N M. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(7): 845-864.

- [3] BONZI M, FIORELLI E M, GRUPPO DI. Autoformazione metodologica indomethacin prevents post-ERCP pancreatitis in selected high-risk patients [J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(6): 557-558.
- [4] WANG J, BAI F H, ZHOU Y. Durg prevention of post-ERCP pancreatitis [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol(胃肠病学和肝病杂志), 2011, 20(7): 682-684.
- [5] SOTOUDEHMANESH R, KHATIBIAN M, KOLAHDOO-ZAN S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(5): 978-983.
- [6] MONTANO LOZA A, RODRIGUEZ L X, GARCIA CORREA J E, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2007, 99(6): 330-336.
- [7] XIA T S, LIU P F. Preventive effect of rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs for post-ERCP pancreatitis [J]. Chin J Dig Endosc(中华消化内镜杂志), 2010, 27(6): 301-302.
- [8] XU J R, CHU Y L, HAN K, et al. Indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol(胃肠病学和肝病杂志), 2011, 20(9): 858-860.
- [9] QIAN J Q, DAI J J, WANG W J, et al. Efficacy of rectally administered indomethacin for the prevention of post ERCP pancreatitis [J]. Chin J Pancreatol(中华胰腺病杂志), 2011, 11(5): 326-328.
- [10] ELMUNZER B J, SCHEIMAN J M, LEHMAN G A, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis [J]. N Engl J Med, 2012, 366(15): 1414-1422.
- [11] LIN T, ZHOU Y, WANG J, et al. Indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia [J]. Chin J Dig Endosc(中华消化内镜杂志), 2012, 29(4): 185-187.
- [12] DÖBRÖNTE Z, TOLDY E, MÁRK L, et al. Effects of rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP acute pancreatitis [J]. Orv Hetil, 2012, 153(25): 990-996.
- [13] WHITCOMB D C. Acute pancreatitis: molecular biology update [J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(8): 940-942.
- [14] COSEN-BINKER L I, BINKER M G, COSEN R, et al. Influence of nitric oxide-donating nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the evaluation of acute pancreatitis [J]. Shock, 2006, 25(2): 190-203.
- [15] ELMUNZER B J, WALJEE A K, ELTA G H, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis [J]. GUT, 2008, 57(9): 1262-1267.
- [16] OTSUKA T, KAWAZOE S, NAKASHITA S, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(8): 912-917.
- [17] CAI H W, WU H M, HE Y N, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with sucralfate and acid secretion inhibitor [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(9): 852-857.
- [18] DU Z, YU Y, ZHANG W. Adverse events of bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(6): 542-547.

收稿日期: 2013-01-08

阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的系统评价

范晓萍¹, 嵇宏亮²(1.湖州市第一人民医院, 浙江 湖州 313000; 2.湖州市第三人民医院, 浙江 湖州 313000)

摘要: 目的 系统评价阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的临床有效性和安全性。方法 采用计算机和手工检索相结合的方法, 检索 2005 年 1 月—2012 年 9 月国内公开发表的有关阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的相关文献, 采用 RevMan5.0 对符合条件的文献进行 Meta 分析。结果 共有 9 篇文献, 737 例患者满足纳入标准。合并分析结果显示, 临床有效率方面的比数比(OR)为 3.87, 95%可信区间(CI)为(2.23~6.71); 不良反应发生率方面的 OR 为 0.16, 95% CI 为(0.11~0.24)。结论 阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的临床有效率优于对照组, 且不良反应少于对照组。

关键词: 阿奇霉素; 序贯治疗; 支原体肺炎; 系统评价

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)10-1139-04

System Evaluation of Azithromycin Sequential Treatment of Mycoplasma Pneumonia in Children

FAN Xiaoping¹, JI Hongliang²(1.Huzhou No.1 Hospital, Huzhou 313000, China; 2.Huzhou No.3 Hospital, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical efficacy and safety of azithromycin sequential treatment of mycoplasma pneumonia in children. **METHODS** Combination of computer and manual search was used. The relevant references on the effect of azithromycin sequential treatment of mycoplasma pneumonia in children which were published from 2005.1 to 2012.9 in China were explored, and Meta-analysis was taken on the qualified references. **RESULTS** Nine references including 737 patients met inclusion criteria. The systematic review showed that the total effective rate combined OR were 3.87, 95% CI was (2.23~6.71). The incidence of adverse drug reaction combined OR were 0.16, 95% CI was (0.11~0.24). **CONCLUSION** The