

莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的 meta 分析

尹恒^a, 阮军^{b*}, 寇国先^b(绵阳市中心医院, a.肾内科; b.感染科, 四川 绵阳 621000)

摘要: 目的 系统评价莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的临床疗效及安全性。方法 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、PubMed、EMbase 和 Cochrane Library, 纳入莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的随机对照试验(randomized control trial, RCT), 检索日期截至 2018 年 12 月。按照纳入与排除标准, 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并对纳入研究进行质量评价。采用 RevMan 5.2 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 15 篇 RCTs, 合计 1 417 例患者。Meta 分析结果显示, 莫西沙星与卷曲霉素联合治疗组的临床总体有效率、空洞闭合率、病灶吸收率及痰菌转阴率均高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组不良反应经对症处理可恢复, 与对照组相比无统计学差异。结论 现有证据表明, 含莫西沙星与卷曲霉素的联合方案可以更有效地治疗我国耐多药肺结核患者, 能有效促进空洞闭合与病灶吸收, 并提高痰菌转阴率, 且未增加不良反应发生风险。

关键词: 莫西沙星; 卷曲霉素; 耐多药肺结核; meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)19-2397-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.017

引用本文: 尹恒, 阮军, 寇国先. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2397-2402.

Meta-analysis on Moxifloxacin Combined with Capreomycin in Treatment of Patients with Multi-drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

YIN Heng^a, RUAN Jun^{b*}, KOU Guoxian^b(Mianyang Central Hospital, a.Department of Nephrology; b.Department of Infection, Mianyang 621000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of moxifloxacin combined with capreomycin in treatment of patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis(MDR-PTB). **METHODS** China national knowledge infrastructure(CNKI), China biology medicine(CBM), VIP, WanFang database, PubMed, EMbase, Cochrane Library was searched by computer. Randomized controlled trial(RCT) of moxifloxacin combined with capreomycin in treating MDR-PTB were included before the deadline of December 2018. According to the inclusive and exclusive criteria, the literatures and data were independently screened and extracted by two researchers, meanwhile the quality of the included studies were assessed. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **RESULTS** A total of fifteen RCTs including 1 417 patients. Meta-analysis showed that the total clinical effective rate, cavity closure rate, focus absorption rate and sputum bacteria negative conversion rate in moxifloxacin combined with capreomycin group were superior to the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The adverse reactions in treatment group could be recovered after symptomatic treatment without significant differences compared with control group. **CONCLUSION** The current evidence indicates that moxifloxacin combined with capreomycin have a better effect in treating patients with MDR-PTB in China, and it can effectively promote cavity closure and lesion absorption, improve sputum bacteria negative conversion rate with no significance in adverse effect.

KEYWORDS: moxifloxacin; capreomycin; multi-drug resistant pulmonary tuberculosis; meta-analysis

据世界卫生组织(world health organization, WHO)统计, 2017 年全球约有 1 000 万人新感染结核, 我国约有 88.9 万人, 其中 3.5% 的新发结核和 18% 的既往经治患者为耐多药结核^[1] (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)。MDR-TB 是指患者体内的结核分枝杆菌至少同时对异烟肼和利福

平产生耐药的结核病^[2], 其治疗时间长、疾病负担重、预后差, 是全球严重的公共卫生问题之一^[3]。

目前, 对于所有诊断明确的 MDR-TB 患者应基于药敏试验结果、药物可及性以及既往用药史等选用抗结核药物制定方案, 采取全程督导下的联合化学治疗, 并积极开展抗结核药物安全性监

基金项目: 中国肝炎防治基金会-天晴肝病研究基金资助课题(TQGB20200007)

作者简介: 尹恒, 女, 硕士, 主治医师 Tel: 15181617782 E-mail: 45864791@qq.com *通信作者: 阮军, 男, 硕士, 主治医师 Tel: 15196225680 E-mail: ruanjunsy@163.com

测和管理^[4]。虽然关于莫西沙星联合卷曲霉素治疗MDR-TB的临床研究报道较多,但是对于其治疗耐多药肺结核的研究尚缺乏循证医学证据。因此,本研究旨在通过对莫西沙星与卷曲霉素联合治疗耐多药肺结核的疗效与安全性进行meta分析,以期为临床提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

纳入我国公开发表的莫西沙星与卷曲霉素联合治疗耐多药肺结核的随机对照试验,排除无法获取摘要和全文的重复文献。

1.2 研究对象

纳入标准:①符合中华医学会结核病学分会制定的耐多药肺结核诊断标准;②痰菌阳性的成年患者;③无喹诺酮类及卷曲霉素药物过敏史。排除标准:①存在严重心肺等疾病者;②因其他各种原因无法完成治疗者;③试验设计存在缺陷,数据缺失无法提取的文献。干预措施:试验组采用莫西沙星联合卷曲霉素治疗,对照组为非莫西沙星联合卷曲霉素治疗。结局指标包括:①痰菌阴转率;②空洞闭合率;③病灶吸收率;④临床总有效率;⑤不良反应发生率。

1.3 检索方法

以“莫西沙星”“卷曲霉素”“耐多药肺结核”为关键词,计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库;以“moxifloxacin”“capreomycin”“multi-drug resistant pulmonary tuberculosis”为关键词检索PubMed、Cochrane Library、EMbase;检索时限为建库至2018年12月。

1.4 数据提取与质量评价

由2位研究员依照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料与评价文献质量,同时进行交叉核对处理结果。内容包括:文献标题、发表年份等基本情况,文献研究方法与学生基本情况等。采用Cochrane手册5.2推荐的简单评估法进行质量评价。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网的RevMan 5.2软件进行meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR),计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD),各效应量均以95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)表示。对无统计

学异质性的研究($P>0.1$ 且 $I^2<50\%$)采用固定效应模型分析;存在统计学异质性的研究($P<0.1$ 且 $I^2>50\%$)采用随机效应模型分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息

初步检索到相关文献226篇,通过查阅文献标题及摘要,排除重复研究、无有效统计指标、非随机对照试验等文献,最后共纳入15篇^[5-19]文献,合计1417例患者,结果见表1。

表1 纳入文献基本信息

Tab. 1 Baseline characteristics of the included trails

纳入文献	例数		年龄/ 岁	性别/ (男/女)	疗程/ 月	结局指标
	试验组	对照组				
赵刚 2007 ^[5]	31	31	20~70	-	12	④⑤
陈瑛 2009 ^[6]	43	42	20~58	53/32	18	①③⑤
王连胜 2013 ^[7]	63	63	-	-	21	①②③⑤
田玉娟 2013 ^[8]	67	67	29~68	82/52	18	①②③⑤
李史来 2013 ^[9]	26	26	20~66	33/19	24	①⑤
岳华山 2013 ^[10]	43	43	22~69	50/36	12	①④⑤
文军 2014 ^[11]	43	43	23~67	55/31	24	①③④⑤
温演金 2015 ^[12]	50	50	18~60	50/50	24	①③
张民 2015 ^[13]	50	50	22~65	55/45	18	①②③④⑤
温俊霞 2015 ^[14]	54	54	29~68	61/47	12	①②③⑤
张东升 2016 ^[15]	34	33	26~75	41/26	24	①②③
邓俊亮 2016 ^[16]	53	53	20~58	67/39	12	①②④⑤
黄爱民 2017 ^[17]	49	49	31~65	51/47	6	①
韩平 2018 ^[18]	50	45	30~67	63/32	12	④
朱伟敏 2018 ^[19]	56	56	42.1±1.5	72/40	12	②③

注:①-痰菌阴转率;②-空洞闭合率;③-病灶吸收率;④-临床总有效率;⑤-不良反应发生率。

Note: ①-negative conversion rate of sputum bacteria; ②-void closure rate; ③-focus absorption rate; ④-total clinical effective rate; ⑤-incidence of adverse reactions.

2.2 纳入研究质量评价

纳入15项研究^[5-19]均采用随机分组,其中4项研究^[12,16,18-19]描述使用随机数字表法分组;1项研究^[10]使用双盲法;3项研究^[7-8,15]存在病例退出或随访失败;所有研究均为具体描述分配隐藏,均否认存在失访偏倚、发表偏倚及其他类型的偏倚。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床总有效率 6项研究^[5,10-11,13,16,18]间无统计学异质性($P=0.68$, $I^2=0\%$),固定效应模型meta分析显示,试验组的临床总有效率高于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.24, 95%CI(1.15, 1.34), $P<0.05$],结果见图1。

2.3.2 空洞闭合情况 7 项研究^[7-8,13-16,19]间无统计学异质性($P=0.30$, $I^2=17\%$), 固定效应模型 meta 分析显示, 试验组的空洞闭合率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 $[RR=1.46, 95\%CI(1.31, 1.62)]$, $P<0.05$], 结果见图 2。

2.3.3 病灶吸收情况 9 项研究^[6-8,11-15,19]间无统计学异质性($P=0.15$, $I^2=33\%$), 固定效应模型 meta 分析显示, 试验组的病灶吸收率高于对照组, 差异具有统计学意义 $[RR=1.28, 95\%CI(1.19, 1.38)]$, $P<0.05$], 结果见图 3。

2.3.4 3 月末痰菌转阴情况 9 项研究^[5,7-13,16]间无统计学异质性($P=0.97$, $I^2=0\%$), 固定效应模型 meta

分析显示, 试验组 3 月末痰菌转阴率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 $[RR=1.52, 95\%CI(1.30, 1.77)]$, $P<0.05$], 结果见图 4。

2.3.5 疗程结束时痰菌转阴情况 13 项研究^[5-17]间无统计学异质性($P=0.45$, $I^2=0\%$), 固定效应模型 meta 分析显示, 试验组疗程结束时痰菌转阴率高于对照组, 差异具有统计学意义 $[RR=1.28, 95\%CI(1.20, 1.35)]$, $P<0.05$], 结果见图 5。

2.3.6 不良反应情况 10 项研究^[5-11,13-14,16]间无统计学异质性($P=0.93$, $I^2=0\%$), 固定效应模型 meta 显示, 2 组间的不良反应发生率无统计学差异 $[RR=0.77, 95\%CI(0.57, 1.03)]$, $P=0.08$], 结果见图 6。

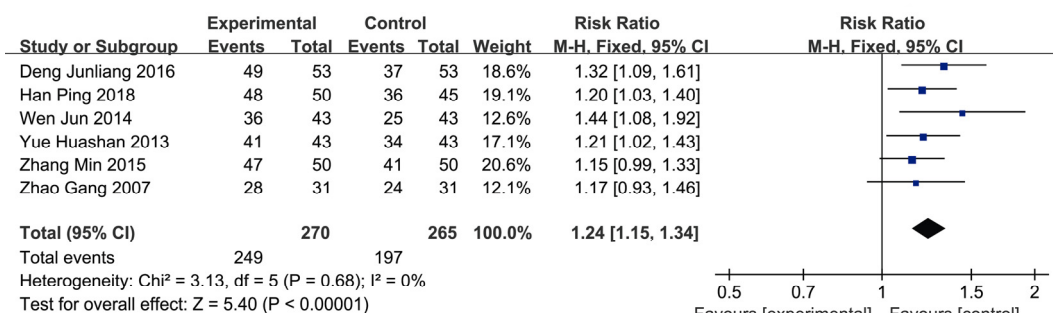


图 1 临床总有效率森林图

Fig. 1 Forest plot of total clinical effective rate

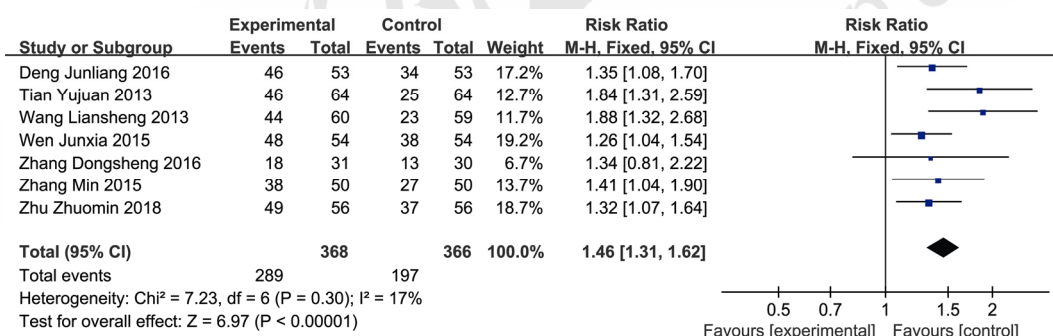


图 2 空洞闭合率森林图

Fig. 2 Forest plot of cavity closure rate

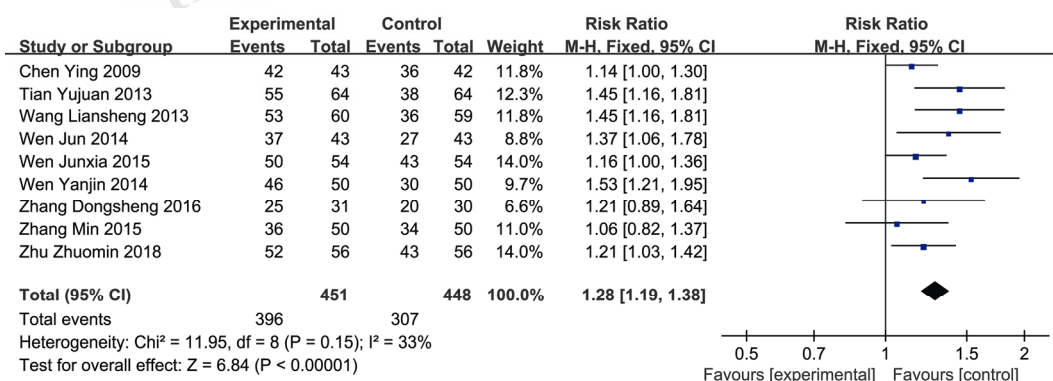


图 3 病灶吸收率森林图

Fig. 3 Forest plot of focus absorption rate

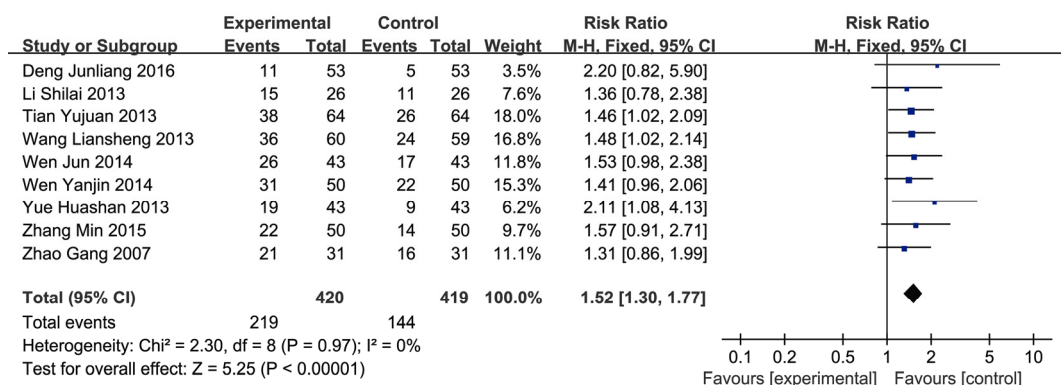


图 4 3 月末痰菌转阴率森林图

Fig. 4 Forest plot of sputum bacteria negative conversion rate after 3 months

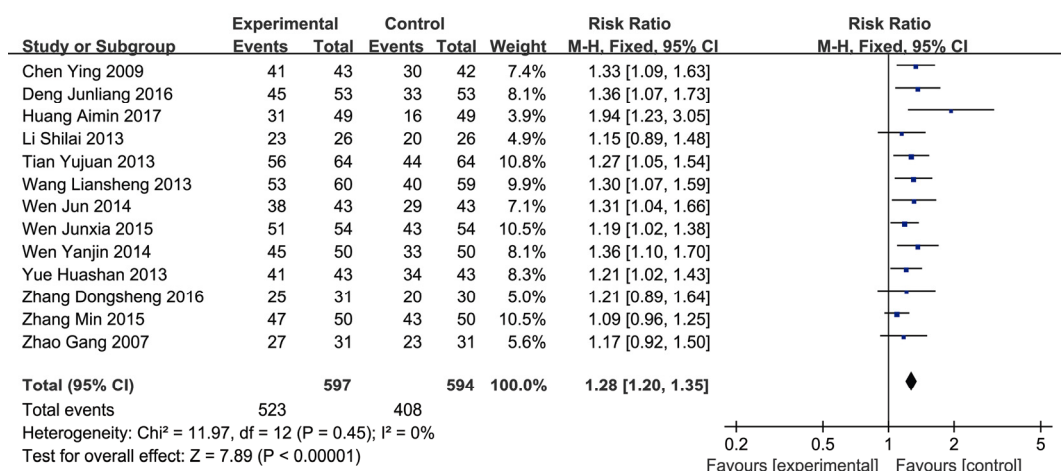


图 5 疗程结束后痰菌转阴率森林图

Fig. 5 Forest plot of sputum bacteria negative conversion rate at end of course

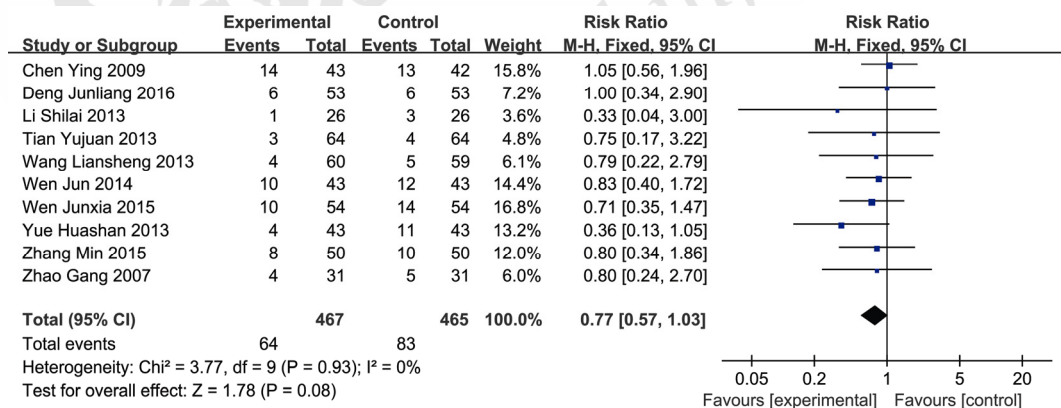


图 6 不良反应率森林图

Fig. 6 Forest plot of incidence of adverse reactions

2.4 发表偏倚

以疗程结束时痰菌转阴率数据绘制漏斗图，结果分析显示，图形两侧散点不完全对称，提示可能存在发表偏倚，但仍在可以接受的范围，这主要是由于纳入研究均为小样本量的中文文献，文献质量参差不齐所致，结果见图 7。

3 讨论

目前，我国仍然是结核病的高负担国家之一，结核病防治形势依然严峻，尤其是 MDR-TB。MDR-TB 的治疗因需多种药物联合、疗程长、药物不良反应大且治疗费用高，给临床治疗带来困难^[20]。因此，在保证或提高治疗成功率的前提下，

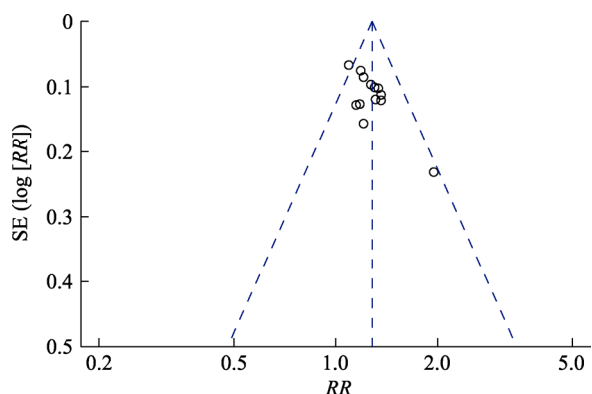


图7 Meta分析漏斗图
Fig. 7 Funnel plot of meta-analysis

制定并优化抗结核药物的化疗方案成为国内外研究的热点^[21]。

近年来,随着贝达喹啉等新药的问世以及利奈唑胺等老药的新用,WHO针对耐药结核病的治疗也及时进行了更新与调整^[22]。其中,最值得关注的是注射类抗结核药物调整为非优先选择的药物,但考虑到当前新药在我国的可及性与药物费用昂贵等因素,故认为注射类药物在我国耐药结核病临床治疗中仍有一定作用^[23]。氟喹诺酮类与注射类抗结核药物多年来因其抗菌谱广、血药浓度高、耐受性好等优点,在耐药结核病的治疗中发挥着重要的作用。其中,莫西沙星是新一代喹诺酮类抗菌药物,生物利用度高,是目前MDR-TB治疗中最具希望的抗结核药物^[24],主要通过干扰II、IV拓扑异构酶使结核杆菌DNA复制和转录受到抑制,导致肺泡内外结核分枝杆菌死亡,从而广泛应用于MDR-TB^[25-26]。近年来,非口服剂型的注射类抗结核药物临床耐药率不断攀升,而卷曲霉素作为多肽类药物一直备受青睐,其可抑制结核分枝杆菌的DNA复制并促进细菌凋亡,且其耐药性低、无明显交叉耐药性^[27]。

本研究综合分析结果显示,莫西沙星与卷曲霉素联合应用于国内耐多药肺结核,试验组的痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率和临床总有效率均明显优于对照组。试验组最常见的不良反应为胃肠道反应,少有头晕、肝损伤及神经系统等症状,临床对症处理后可恢复正常。以上结果证实在国内莫西沙星与卷曲霉素联合治疗耐多药肺结核较常规药物联合治疗更加安全有效。然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究纳入文献的质量参差不齐,均为中文文献,这主要与国内耐多药肺结核发病率高、经济负担重及

科研社会价值高等有关,可能导致语言偏倚与选择偏倚。其次,本研究的化疗方案均为联合用药,且疗程不完全一致,可能引起测量偏倚。最后,本研究的漏斗图分析显示不完全对称,提示可能存在发表偏倚,这主要与纳入研究的样本量较小有关。

综上所述,含莫西沙星与卷曲霉素的联合方案可以更有效地治疗国内耐多药肺结核患者,能有效促进空洞闭合与病灶吸收,并提高痰菌阴转率,且未增加不良反应发生风险。

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2017. 20 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [3] CHENG S M. Current situation and recommendation of MDR-TB prevention and control in China [J]. China Trop Med, 2017, 17(3): 213-215.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
- [5] 赵刚. 莫西沙星治疗耐多药肺结核病的临床研究[J]. 临床医学, 2007, 27(11): 45-46.
- [6] 陈瑛, 张晓, 张会民. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗广泛耐多药肺结核疗效比较[J]. 临床医学, 2009, 29(5): 49-50.
- [7] 王连胜. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 587-588.
- [8] 田玉娟. 莫西沙星治疗耐多药肺结核疗效分析[J]. 中外医疗, 2013, 32(17): 110-111.
- [9] LI S L. Effect observation on the moxifloxacin and capreomycin prescription in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2013(19): 34-35.
- [10] YUE H S, XIE S M. Randomized double-blind controlled study of therapeutic effect between moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2013, 18(9): 1664-1665.
- [11] WEN J, WANG J Y, TIAN Q, et al. Moxifloxacin combined capreomycin therapy efficacy analysis of multidrug-resistant tuberculosis [J]. Chin J Lung Dis(Electronic Edition)(中华肺部疾病杂志电子版), 2014, 7(3): 273-276.
- [12] 温演金, 史荣华. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的临床效果[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(1): 52-53.
- [13] ZHANG M. Clinical efficacy of moxifloxacin in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis [J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2015(7): 1241-1243.
- [14] 温俊霞, 安贺娟, 张进明, 等. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(30): 3349-3350, 3357.

- [15] 张东升, 李剑波. 莫西沙星替代左氧氟沙星治疗耐多药肺结核疗效分析[J]. 疾病监测与控制, 2016, 10(9): 756-757.
- [16] DENG J L, HUA M X, CHEN J T. Curative effect of moxifloxacin in the treatment of young multi-drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2016, 21(12): 2200-2202.
- [17] HUANG A M. Effect of moxifloxacin combined with capreomycin on the immunologic and liver function and the clinical efficacy in the treatment of patients with multi-drug resistant tuberculosis [J]. J Ningxia Med Univ(宁夏医科大学学报), 2017, 39(9): 1026-1029.
- [18] HAN P. Therapeutic effects of moxifloxacin combined with capreomycin on multi drug resistant pulmonary tuberculosis and their effects on immune function and liver function of patients [J]. Hebei Med J(河北医药), 2018, 40(6): 925-927.
- [19] 朱倬敏. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核患者疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 138-139.
- [20] 逢宇, 赵雁林. 大力加强耐多药结核病的诊断和治疗[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(10): 793-795.
- [21] 中华医学会结核病学分会. 耐多药结核病短程治疗中国专家共识编写组. 耐多药结核病短程治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1): 5-8.
- [22] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3 [M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [23] 刘宇红. 注射类抗结核药物在我国耐药结核病治疗中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(6): 401-404.
- [24] LÓPEZ-GAVÍN A, TUDÓ G, VERGARA A, et al. *In vitro* activity against *Mycobacterium tuberculosis* of levofloxacin, moxifloxacin and UB-8902 in combination with clofazimine and pretomanid [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(5): 582-585.
- [25] WU S Q, FANG Q, LI X X, et al. Meta-analysis on effectiveness and safety of moxifloxacin in treatment of multi-drug resistant tuberculosis in China [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong(华中科技大学学报: 医学版), 2018, 47(3): 354-360.
- [26] XIONG H H, FENG D H, ZHAO G R, et al. Moxifloxacin for refractory, recurrent, multi-drug resistant pulmonary tuberculosis: A systematic review [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(7): 656-660.
- [27] SONG Y H, GAO M Q, LI Q, et al. Relationship between drug-resistance of mycobacterium tuberculosis to aminoglycoside and polypeptide and gene mutations of rpsL and rrs [J]. Chin J Antituberc(中国防痨杂志), 2016, 38(10): 799-804.

收稿日期: 2019-08-08

(本文责编: 沈倩)