

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.014

文章编号: 1005-8982 (2018) 33-0076-07

3 种喹诺酮类药物治疗尿路感染效果的 Meta 分析

李婷婷¹, 孙吉², 李慧³

(湖南省长沙市第一医院 1. 科教科, 2. 药剂科, 3. 呼吸科, 湖南 长沙 410005)

摘要: 目的 系统评价莫西沙星与左氧氟沙星、加替沙星治疗尿路感染的临床疗效。**方法** 利用 Cochrane Library、Pubmed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网及万方数据库(自建库至 2017 年 2 月 28 日)检索符合要求的随机对照试验研究,按照 Cochrane 风险偏倚评估工具评价纳入研究的方法学质量。运用 Rev Man 5.3 软件计算合并效应及 95%CI,并按照不同药物种类和给药方式进行分层分析。**结果** 共纳入 8 篇符合标准的文献(包括 1 039 例研究对象),入选病例的治疗药物有莫西沙星、左氧氟沙星及加替沙星。Meta 分析显示,莫西沙星治疗尿路感染的总有效率低于左氧氟沙星和加替沙星($P < 0.05$),但两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);分层分析显示,莫西沙星治疗尿路感染总有效率低于左氧氟沙星($P < 0.05$),而与加替沙星比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。莫西沙星与左氧氟沙星、加替沙星通过口服给药治疗尿路感染总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与左氧氟沙星、加替沙星相比,莫西沙星治疗尿路感染的临床疗效并无优势。

关键词: 尿路感染;莫西沙星;Meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

Efficacy of three Quinolone antimicrobial agents in treatment of urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials

Ting-ting Li¹, Ji Sun², Hui Li³

(1. Department of Research and Teaching, 2. Department of Pharmacy, 3. Department of Respiration, the First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To systematically review the curative efficacy of Moxifloxacin, Levofloxacin, and Gatifloxacin in treatment of urinary tract infection. **Methods** Retrieve randomized controlled trials (RCTs) conformed to the inclusion and exclusion criteria in Cochrane Library, Pubmed, EMbase, Sinomed, CNKI and Wan Fang database were included in this study. Cochrane Collaboration was used to assess the quality of the included researches. Stratification analysis was performed based on factors as drug species and delivery methods. **Results** A total of 8 studies were eligible for analysis, including 1,039 study objects. Antibiotics included in studies were Moxifloxacin, Levofloxacin and Gatifloxacin. Data from Meta-analysis showed that total effective rate of Moxifloxacin were lower than the other two drugs ($P < 0.05$). No obvious difference in adverse effects rate was not identified among groups ($P > 0.05$). Data derived from the Hierarchical analysis showed that the total effective rate of Moxifloxacin was lower than that of Levofloxacin ($P < 0.05$) while no difference was founded between Moxifloxacin and Gatifloxacin ($P > 0.05$). Three antibiotics exerted different total effective rate ($P < 0.05$). **Conclusions** Moxifloxacin had no significant clinical advantages over Levofloxacin or Gatifloxacin.

Keywords: moxifloxacin; urinary tract infection; Meta-analysis

收稿日期: 2017-07-10

[通信作者] 李慧, E-mail: 492801924@qq.com; Tel: 15973136512

尿路感染即泌尿系统感染, 是指尿路受到病原微生物侵袭而导致的炎症反应, 其为常见的细菌感染性疾病, 尤多见于女性^[1-2]。尿路感染的致病菌主要是革兰阴性菌, 其中大肠埃希菌检出率居首位^[3]。临床常使用莫西沙星治疗泌尿系统感染, 较多的文献也报道莫西沙星治疗尿路感染的效果, 然而莫西沙星说明书中的适应证并不包括泌尿系统感染。为定量评价莫西沙星对尿路感染的治疗效果, 本文以适应证(包括尿路感染的喹诺酮类抗生素为对照)进行 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索方法

选择 MeSH 主题词和自由词为检索入口, 以莫西沙星或拜复乐、尿路感染或尿道感染或泌尿系统感染或 UTI 及随机对照试验或 RCT 检索中国生物医学文献数据库、中国知网及万方数据库等 3 个中文数据库。以 moxifloxacin or avelox or avalox、urinary tract infection or UTI or bacteriuria or pyuria 及 Randomized Controlled Trial or RCT 检索 Cochrane Library、Pubmed 及 Embase 数据库, 检索时间均为建库至 2017 年 2 月 28 日。此外追溯已纳入文献及相关综述的参考文献以发现其他符合要求的研究。

1.2 文献筛选

1.2.1 文献纳入标准 随机对照试验, 发表形式不限; 语种为中文或英文; 试验组服用莫西沙星或莫西沙星加安慰剂(单独用药), 对照组服用非莫西沙星, 不限剂量和服用方法; 受试对象为尿路感染患者, 不限年龄、性别及种族; 结局事件包括治疗总有效率和不良反应发生率。

1.2.2 文献排除标准 试验组受试对象有其他具有抗菌作用的合并用药; 对照组所用抗菌药适应症不包括尿路感染; 动物实验、综述及重复研究; 基线资料不匹配或未提及的研究; 原始数据不全且无法获得所需数据的研究; 受试对象包括呼吸系统或生殖系统感染。

1.3 文献信息提取

采用 Rev Man 5.3 软件建立信息提取表, 从文献中提取的信息[包括文献特征(作者、发表时间、研究类型、研究人群及样本量)、研究对象基本特征(尿路感染类型、平均年龄、性别、病情诊断、临床症状及排除标准)、干预措施基本特征(给药方式、药物种类、疗程及是否为 RCT)及疗效指标(治疗有效

率、细菌清除率、药物不良反应率及成本-效果比)]。文献检索、筛选及信息提取均由 2 位研究者严格按照纳入、排除标准独立进行, 有任何不确定或不一致意见时双方讨论或由第 3 位研究者决定。

1.4 文献质量评价

由于进行 Meta 分析时需根据相应评价标准, 严格控制研究中可能存在的偏倚, 确保研究结果的可重复性^[4], 本研究采用 Cochrane 风险偏倚评估工具评价纳入研究的方法学质量。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析, 各研究的效应用危险度比(RR)及其 95%CI 表示。本文以研究内和研究间方差和的倒数为权重, 对各研究报告的总有效率和不良反应发生情况进行合并, 异质性检验结果 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50%$ 为各研究间不存在异质性, 采用固定效应模型; $P \leq 0.05$ 且 $I^2 \geq 50%$ 为各研究间存在异质性, 采用随机效应模型, 并分析异质性来源, 对导致异质性的因素进行亚组分析。入选研究之间的发表偏倚用漏斗图评价。

2 结果

2.1 一般情况

6 个数据库中共检出 188 篇文献(其中中国知网 14 篇, 万方数据 18 篇, Sinomed 11 篇, Pubmed 45 篇, Cochrane Library 53 篇, EMBASE 47 篇)。研究者根据标题排除重复文献、非原始研究、述评、观察性研究及研究对象不是尿路感染患者或研究药物不是莫西沙星的文献 126 篇; 阅读 62 篇文献摘要, 排除综述、试验组或对照组干预措施与纳入标准不符、研究对象仅为生殖系感染患者和细菌培养实验研究的文献 26 篇; 全文阅读 36 篇文献后排除基线情况未提及或不匹配、原始数据不全且无法获得的文献 24 篇; 提取 12 篇文献的数据, 其中 4 篇文献结局事件仅报道治疗不同阶段的有效率, 未报道治疗总有效率, 最终有 8 篇纳入分析。见图 1。

根据纳入、排除标准, 共纳入 8 篇 RCT 研究(包括 1 039 例研究对象, 平均年龄 38.06 岁, 女性占总人数的 76.69%)。尿路感染主要分为单纯性尿路感染和复杂性尿路感染^[5], 纳入病例均为单纯性尿路感染[包括膀胱炎、肾盂肾炎和经临床症状、体征、实验室及病原学检查(尿细菌培养阳性)确诊为泌尿系统感染,

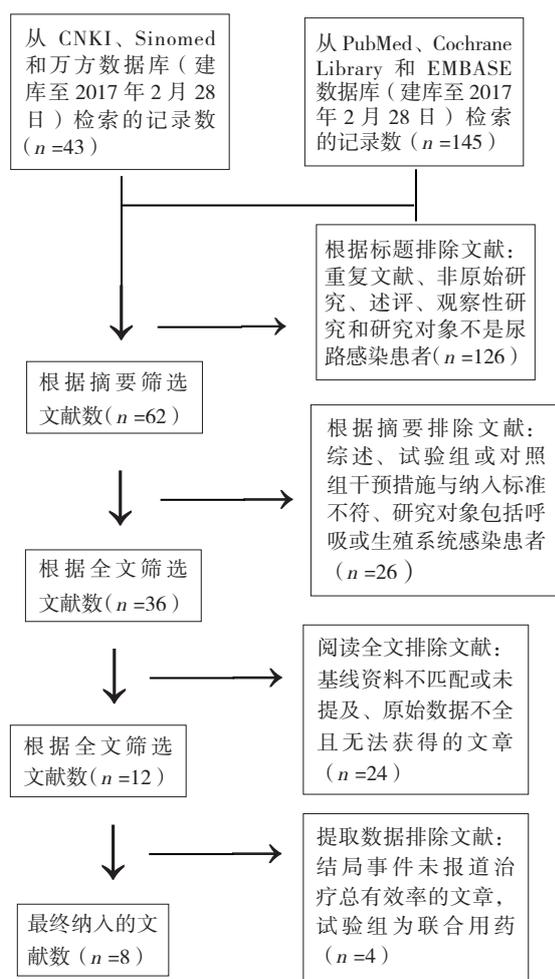


图 1 研究选择流程图

且排除继发其他感染或合并其他疾病等]。5 篇文章对照用药为左氧氟沙星, 3 篇文章的对照用药为加替

沙星。莫西沙星与其他两种喹诺酮类抗菌药相比, 患者年龄、性别、病情、疗程及其他抗菌药物使用情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示两组之间基线均衡可比。

2.2 文献方法学质量评价

采用 Cochrane 风险评价工具评价入选文章的质量, 纳入 8 篇文章均提到采用随机化方法产生随机序列, 但未提及分配隐藏和使用盲法。武黎平等^[9]和李辉强等研究^[12]未详细报道患者基线资料包含的内容, 经与作者沟通获得部分相关资料 (见附表)。郑海珍等^[10]和周大明等^[13]未报道患者治疗前有无使用其他抗菌药。熊云来等^[6]未报道细菌清除率, 结果数据不完整。周大明等^[13]进行亚组分析, 减少其他偏倚存在的可能性。见图 2。

2.3 效应合并和分层分析

对各研究统计指标进行异质性检测, 总有效率: $I^2=0.000\%$, $P=0.790$; 不良反应发生率: $I^2=0.000\%$, $P=0.890$ 。提示各研究统计指标不存在异质性, 采用固定效应模型进行效应合并。研究结果显示, 莫西沙星治疗尿路感染总有效率低于其他抗菌药, 且其他抗菌药治疗尿路感染总有效率是莫西沙星 2.33 倍 [$RR=2.330$ (95%CI: 1.350, 4.030), $P=0.002$] (见图 3)。莫西沙星组的不良反应发生率低于其他抗菌药组, 且莫西沙星治疗尿路感染的不良反应发生率是其他抗菌药 0.81 倍 [$RR=0.810$ (95%CI: 0.520, 1.270), $P=0.360$]。见图 4。

附表 纳入研究的基本信息

纳入文献	对照用药	男/女/例	疗程/d	年龄/岁	给药方式	实验设计	基线匹配情况				
							年龄	性别	疗程	病情	其他药物使用
熊云来 2014 年	加替沙星	0/160	7	35.9	口服	随机对照	√	√	√	NA	√
张英皓 2009 年	加替沙星	47/33	7	38	静脉	随机对照	√	√	√	√	√
王刚 2009 年	加替沙星	0/299	7	31	口服	随机对照	√	√	NA	√	√
武黎平 2015 年	左氧氟沙星	31/64	7 ~ 10	47.9	口服	随机数字表	√	√	√	NA	√
郑海珍 2010 年	左氧氟沙星	39/24	10	40.3	口服	随机对照	√	√	√	NA	NA
孙运凤 2012 年	左氧氟沙星	13/49	7 ~ 14	42	静脉	随机对照	√	√	NA	√	√
李辉强 2014 年	左氧氟沙星	0/120	7	39.8	口服	随机对照	√	√	NA	NA	√
周大明 2015 年	左氧氟沙星	85/75	3 ~ 7	44.3	口服	随机对照	√	√	√	√	NA

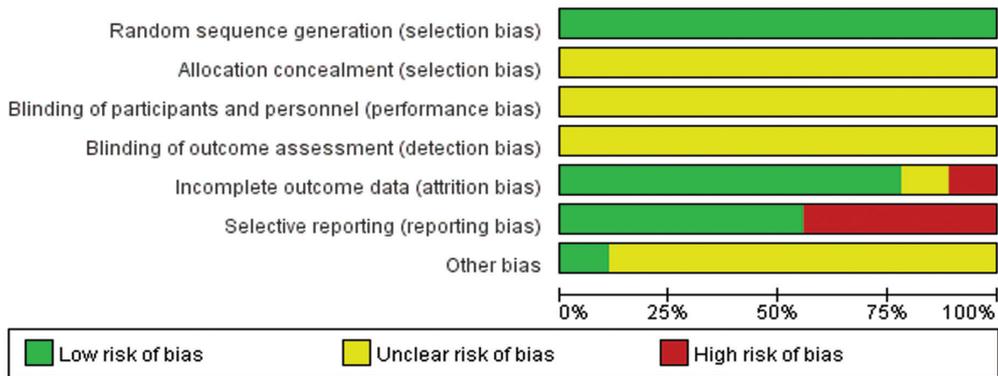


图 2 研究偏倚的风险评估

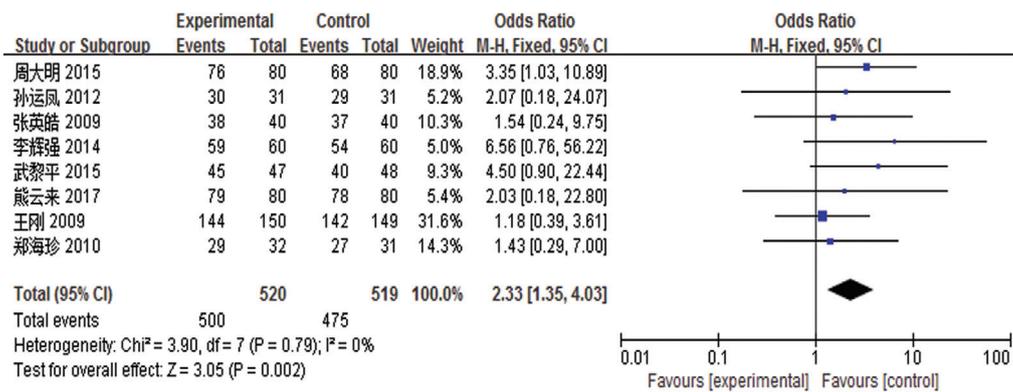


图 3 3 种喹诺酮类药物治疗尿路感染的总有效率

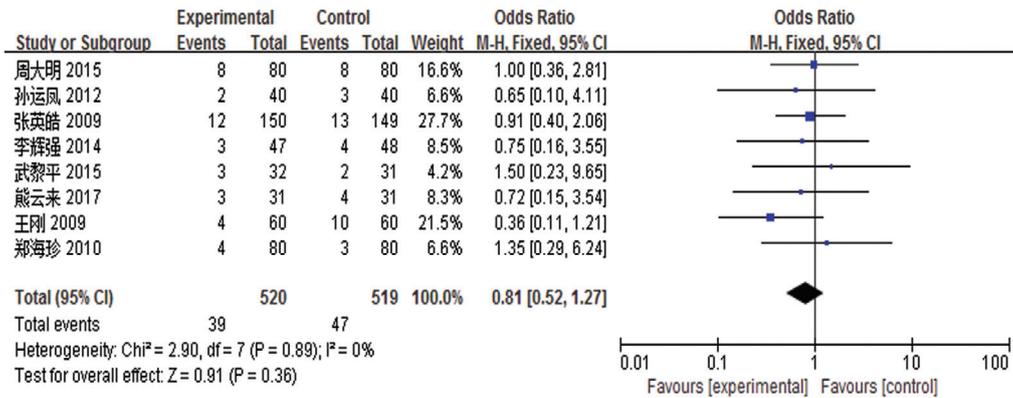


图 4 3 种喹诺酮类药物治疗尿路感染的不良反应发生率

根据给药方式进行分层分析, 不同亚组莫西沙星治疗尿路感染总有效率均低于其他抗菌药组 [RR=2.330 (95%CI : 1.300, 4.030), P=0.002]。其中口服亚组莫西沙星治疗尿路感染总有效率低于其他抗菌药 [RR=2.450 (95%CI : 1.360, 4.410), P=0.003], 而静脉给药亚组莫西沙星与其他抗菌药治疗尿路感染总有效率比较无差异 [RR=1.720 (95%CI : 0.390, 7.480), P=0.470], 提示口服给药方式是两组药物治疗

尿路感染总有效率的影响因素。

不同亚组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 不同亚组莫西沙星治疗尿路感染不良反应发生率均低于其他抗菌药组 [RR=0.810 (95%CI : 0.520, 1.270), P=0.360] (见图 6), 提示给药方式不是两组药物治疗尿路感染不良反应发生率的影响因素。

根据药物种类进行分层分析, 不同亚组莫西沙星治疗尿路感染总有效率均低于其他抗菌药组 [RR=

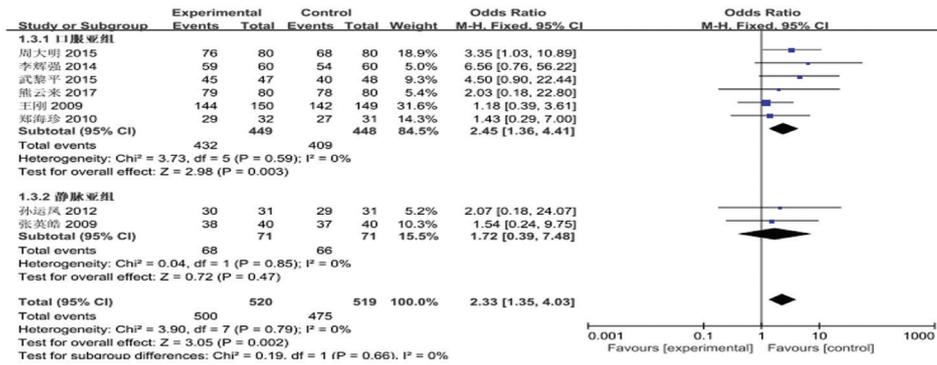


图 5 不同给药方式的总有效率分层分析

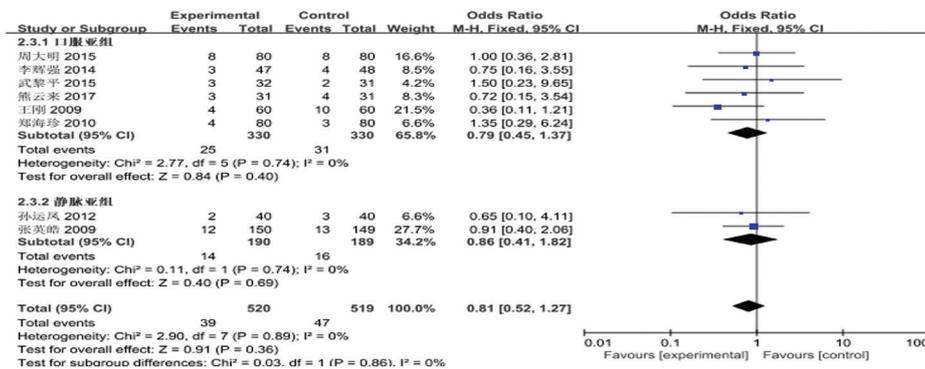


图 6 不同给药方式的不良反应发生率分层分析

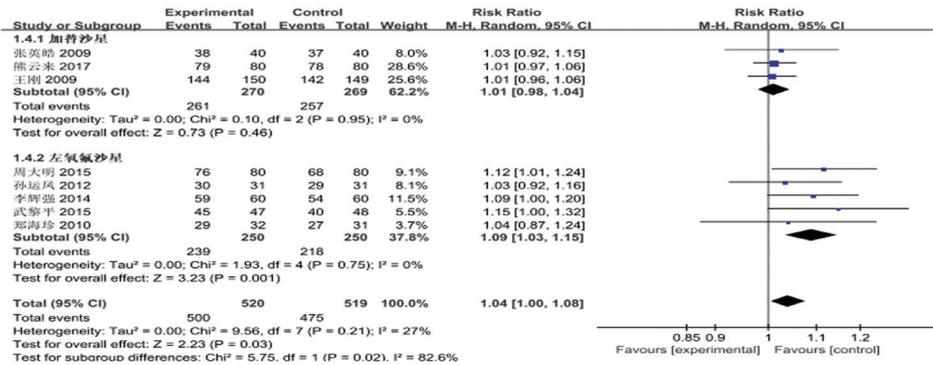


图 7 不同药物的总有效率分层分析

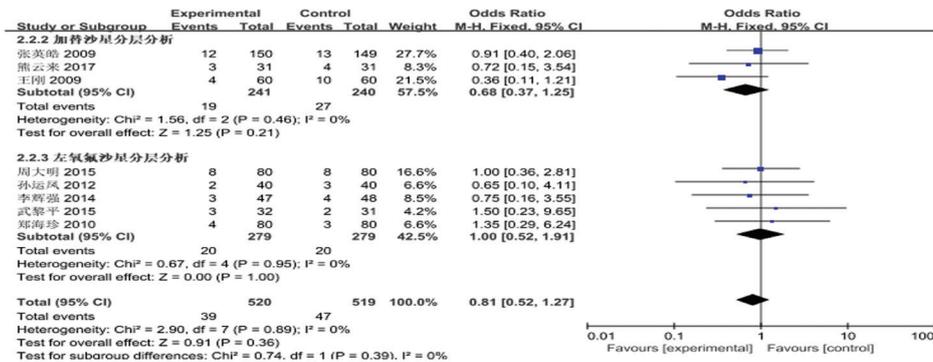


图 8 不同药物的不良反应发生率分层分析

1.040 (95%CI: 1.000, 1.080), $P=0.030$]。其中莫西沙星治疗尿路感染总有效率低于左氧氟沙星 [$\hat{RR}=1.09$ (95%CI: 1.030, 1.10), $P=0.001$]; 但与加替沙星比较, 两组治疗总有效率比较, 差异无统计学意义 [$\hat{RR}=1.010$ (95%CI: 0.980, 1.040), $P=0.460$] (见图 7)。莫西沙星与其他两种喹诺酮类药物不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 8。

2.4 敏感性分析和发表偏倚识别

对纳入 8 篇文献总有效率和不良反应发生率进行敏感性分析和发表偏倚识别。敏感性分析显示, 剔除任一结果均不会改变研究结论; 用漏斗图识别发表偏倚, 漏斗图基本对称, 提示所纳入文献无发表偏倚。

3 讨论

喹诺酮类抗菌药能够抑制细胞内的细菌群落和大肠杆菌生物膜的形成, 以达到预防和治疗尿路感染的目的^[14-15]。临床常采用加替沙星、左氧氟沙星及莫西沙星治疗尿路感染患者。然而, 不同于加替沙星和左氧氟沙星, 莫西沙星药品说明书中的适应证并不包括尿路感染。本研究通过 Meta 分析综合定量比较莫西沙星与加替沙星、左氧氟沙星治疗尿路感染的总有效率和不良反应发生率, 以期为莫西沙星用于治疗尿路感染的合理性提供证据。

研究显示, 莫西沙星治疗尿路感染的总有效率低于其他抗菌药, 但两组不良反应发生率比较无差异。根据给药方式进行分层分析, 口服给药时, 莫西沙星治疗尿路感染的总有效率低于其他抗菌药, 但不同给药方式不影响两组的不良反应发生率。根据药物种类进行分层分析, 莫西沙星治疗尿路感染的总有效率低于左氧氟沙星。与其他两种喹诺酮类抗菌药比较, 莫西沙星治疗尿路感染不存在临床效果优势。

莫西沙星作为第 4 代喹诺酮类药物, 不仅保留早期喹诺酮类药物对革兰阴性菌的抗菌活性, 还具有对革兰阳性菌高活性和耐药突变的低选择性、低耐药性等抗菌优势^[14], 对尿路感染的治疗有一定疗效。但本文研究显示, 以适应证包括尿路感染的加替沙星和左氧氟沙星为对照, 莫西沙星治疗尿路感染的总有效率较低, 而不良反应发生率比较无差异。因此, 莫西沙星用于尿路感染治疗的超适应证用药现象并不值得推广。为防止抗生素滥用, 药物的超适应证使用应严格

尊重高质量循证医学证据和最新的临床用药指南。

与既往研究比较, 本研究的优势: 以加替沙星和左氧氟沙星两种尿路感染适应证药物为对照, 采用 Meta 分析的方法综合定量探讨莫西沙星治疗尿路感染的超适应证用药合理性; 纳入参与者的疾病严格规定为尿路感染患者, 干预措施也进行严格规定, 减少其他疾病事件或其他合并用药对研究结局的干扰。本研究存在的局限性: 所有纳入研究均为随机对照试验, 但仅有 2 篇说明随机方法, 故可能存在随机方法错误而导致选择性偏倚; 所纳入研究均未提及是否采用分配隐藏和实施盲法, 很大程度上影响证据强度; 由于目前高质量的原始研究数量较少, 本研究纳入样本量较小, 因此研究结果仍需其他独立的大样本研究进一步验证。

综上所述, 与其他两种以尿路感染为适应证的喹诺酮类药物相比, 莫西沙星治疗尿路感染的临床效果没有优势, 因此莫西沙星用于尿路感染的超适应证治疗不值得推广。鉴于本研究存在局限性, 未来进一步的研究仍需更多大样本、严格分配隐藏及随机双盲的高质量随机对照试验, 为莫西沙星和其他抗菌药物资料尿路感染提供更有力的证据。

参 考 文 献:

- [1] FOXMAN B. The epidemiology of urinary tract infection[J]. Nat Rev Urol, 2010, 7(12): 653-660.
- [2] BARBOSA-CESNIK C, BROWN M B, BUXTON M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(1): 23-30.
- [3] JANIFER J, GEETHALAKSHMI S, SATYAVANI K, et al. Prevalence of lower urinary tract infection in South Indian type 2 diabetic subjects[J]. Indian J Nephrol, 2009, 19(3): 107-111.
- [4] 李杰, 姚应水, 金岳龙, 等. 《中华流行病学杂志》55 篇 Meta 分析文献的质量评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(8): 819-825.
- [5] 郭薇, 孙凤军, 邱学文, 等. 尿路感染及其治疗药物的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2441-2444.
- [6] 熊云来, 占爱军. 比较分析莫西沙星与加替沙星治疗女性尿路感染的临床疗效 [J]. 大家健康, 2014, 8(16): 158-259.
- [7] 张英皓, 陆鉴臻. 莫西沙星与加替沙星治疗泌尿系统感染的成本-效果分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(18): 17-19.
- [8] 王刚, 裴宇慧. 莫西沙星与加替沙星治疗女性尿路感染的疗效比较 [J]. 临床医药, 2009, 18(11): 56-57.

- [9] 武黎平, 成杰, 石现军. 莫西沙星与左氧氟沙星对治疗尿路感染有效性与安全性的临床分析 [J]. 世界临床医学, 2015, 9(11): 149.
- [10] 郑海珍. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗泌尿道感染的疗效与成本 - 效果分析 [J]. 临床医药, 2010, 19(7): 62-63.
- [11] 孙运凤. 莫西沙星治疗泌尿系统细菌性感染的临床观察 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(5B): 5-6.
- [12] 李辉强, 李延平. 女性尿路感染临床疗效分析 [J]. 中国保健营养, 2014(4): 2580.
- [13] 周大明. 盐酸莫西沙星经验性治疗尿路感染疗效观察 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(13): 43-44.
- [14] HAZIROLAN G, AYPAK A, AKSU N. An unusual case of urinary tract infection caused by *Saprochaete capitata* under anidulafungin treatment [J]. J Mycol Med, 2017, 27(3): 387.
- [15] 汤俊达, 邱冬豪, 蔡宏, 等. 盐酸莫西沙星注射液治疗尿路感染 50 例疗效分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(4): 349-350.

(唐勇 编辑)