

· 论 著 ·

氨曲南和万古霉素联合治疗复杂性细菌性皮肤和皮肤软组织感染疗效和安全性的 Meta 分析

许月芳, 张鑫, 周亮, 刘皈阳*

(解放军总医院第一附属医院 药剂药理科, 北京 100048)

【摘要】 目的: 探讨比较氨曲南联合万古霉素治疗复杂性细菌性皮肤和皮肤软组织感染(cSSSIs)的疗效和安全性。**方法:** 检索维普、万方、CNKI、Cochrane、EMbase、PubMed、Medline等文献数据库。依据Cochrane Handbook 5.1.0 评价方法查找氨曲南联合万古霉素治疗复杂性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的随机对照试验(RCT), 进行数据提取和质量评价后, 采用RevMan 5.2 软件进行Meta分析。**结果:** 共纳入4个RCT的文献, 2494名患者。Meta分析结果显示: 在临床治愈率(WMD=1.20, 95% CI:0.89~1.61, $P=0.24$)、检出微生物人群中的临床治愈率(WMD=1.29, 95% CI:0.89~1.87, $P=0.18$)、检出大肠杆菌人群中的临床治愈率(WMD=0.67, 95% CI:0.14~3.10, $P=0.61$)方面没有显著性差异; 在不良反应腹泻(WMD=0.65, 95% CI:0.46~0.93, $P=0.02$)、恶心(WMD=0.37, 95% CI:0.14~0.93, $P=0.03$)发生率方面氨曲南联合万古霉素显著低于对照组; 头痛发生率没有显著性差异(WMD=0.81, 95% CI:0.58~1.12, $P=0.20$)。**结论:** 氨曲南联合万古霉素是治疗cSSSIs的一种经典治疗方案, 从目前的临床疗效评价结果来看, 仍然具有重要的临床应用价值, 期待更多的大样本研究进一步证实。

【关键词】 氨曲南; 万古霉素; cSSSIs; Meta分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)04-0019-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.005

Aztreonam plus vancomycin treatment of complicated skin and skin structure infections: A Meta-analysis

XU Yue-fang, ZHANG Xin, ZHOU Liang, LIU Gui-yang*

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy and safety of Aztreonam plus vancomycin in the treatment of complicated skin and skin structure infections by randomized controlled trials(RCTs). **Methods:** Randomized controlled trials of Aztreonam plus vancomycin treatment of complicated skin and skin structure infections were collected from the PubMed, EMbase, Medline, The Cochrane Library, Wangfang, CNKI and VIP databases. The methodological quality of included studies was evaluated, and data analyses were performed with Rev Man Version 5.2. **Results:** A total of 4 RCTs including 2494 patients met the inclusion criteria. The results of Meta-analyses showed that CE (the clinically evaluable)(WMD=1.20, 95% CI:0.89~1.61, $P=0.24$), ME (The microbiologically evaluable) (WMD=1.29, 95% CI:0.89~1.87, $P=0.18$) and clinical cure rate by baseline potential pathogen Escherichia coli (WMD=0.67, 95% CI:0.14~3.10, $P=0.61$) were nonotable significance. The risk of diarrhea (WMD=0.65, 95% CI:0.46~0.93, $P=0.02$), nausea (WMD=0.37, 95% CI:0.14~0.93, $P=0.03$) is lower in aztreonam plus vancomycin treatment than control group. The risk of headache (WMD=0.81, 95% CI:0.58~1.12, $P=0.20$) were no notable significance. **Conclusion:** According to the evidences, the clinical efficacy rate of aztreonam plus vancomycin in the treatment of complicated skin and skin structure infections was safety and effectiveness. However, more high quality clinical trials are expected for further study.

【Key words】 aztreonam; vancomycin; cSSSIs; Meta-analysis; randomized controlled trials

[收稿日期] 2016-07-08

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划课题项目“安全合理用药评价和干预技术研究与应用”(2013BAI06B04)

[作者简介] 许月芳, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15901550036; E-mail: xyf304@126.com

[通信作者] *刘皈阳, 男, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66867081; E-mail: liuguigui@gmail.com

氨曲南属于单环 β -内酰胺类抗生素,对革兰阴性菌有较高的抗菌活性,临床主要用于治疗 G^- 菌引起的各种感染。万古霉素是一种糖肽类窄谱抗生素,主要对 G^+ 菌有效,万古霉素通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥速效杀菌作用。复杂性细菌性皮肤和皮肤软组织感染 (cSSSIs) 涉及的病原菌包括 G^+ 菌和 G^- 菌^[1],氨曲南和万古霉素联合应用进行抗菌治疗,其抗菌谱已覆盖全部病原菌,扩大了抗菌范围,提高了抗菌能力。本研究通过搜索整理国内外相关文献,采用循证医学 Meta 分析方法,进一步确证氨曲南和万古霉素联合应用治疗 cSSSIs 的疗效和安全性,以期为临床治疗提供有力证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 所纳入研究的文献均为临床随机对照试验;语种为中文或英文;病人基本情况如年龄、性别等无显著差异;研究对象为复杂性细菌性皮肤和皮肤软组织感染患者;试验组为氨曲南和万古霉素联合治疗。

1.1.2 文献排除标准 试验设计不是随机对照研究;试验组和对照组的病人基本情况有显著差异;数据不详的文献;研究设计不严谨的文献;重复发表的文献;综述性文献;个案报道。

1.1.3 结局指标 满足临床评价要求的病人的临床治愈率;检出至少 1 种致病菌感染患者的临床治愈率;检出大肠杆菌感染患者的临床治愈率;治疗期间发生的药物不良反应,如腹泻、恶心、头痛等不良反应发生率。

1.2 文献检索

计算机检索 Cochrane 图书馆、EMbase、PubMed、Medline、万方、维普、CNKI 数据库。英文检索词包括 aztreonam, azactam, vancocin, vancomycin, cSSSIs, combination therapy, randomized controlled trial 等;中文检索词包括氨曲南、万古霉素、皮肤和皮肤软组织感染、联合治疗、随机、对照等。

1.3 质量评价和数据提取

首先根据文献的题目和摘要对其进行初步筛选,剔除不符合要求的文献;然后通读全文来进一步筛选;最后对符合要求的文献进行数据提取。为避免

主观因素的影响,对原作者的相关信息隐藏。

根据 Jadad 评价方法对纳入文献开展质量评价,主要包括试验方案的合理性、是否采用盲法、是否随机分配实验对象、是否选择性报到结果、是否报导失访患者的数量等。3~5 分表示文献质量较高。分别由 2 名人员完成录入和评估。

1.4 统计学处理

用 RevMan5.2 软件对文献中的数据进行 Meta 分析。采用比数比 (odds ratio, OR) 及其 95%CI 作为评价指标。 $P=0.05$ 作为异质性检验的水准, $P<0.05$ 表示有异质性差异,适合选择随机效应模型进行合并分析或根据异质性来源进行亚组分析; $P>0.05$ 表示无异质性差异,可以用固定效应模型来分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略检索各数据库共获得 1 269 篇文献,去重后剩余 582 篇,根据题目和摘要初筛后获得 269 篇,通过阅读全文排除不符合标准的文献后获得 23 篇,最终有 4 个研究符合评价标准^[2-5],均为英文文献。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价

最终纳入 4 个研究,且基线资料均具可比性,基本信息见表 1。根据 Jadad 评价方法对纳入文献

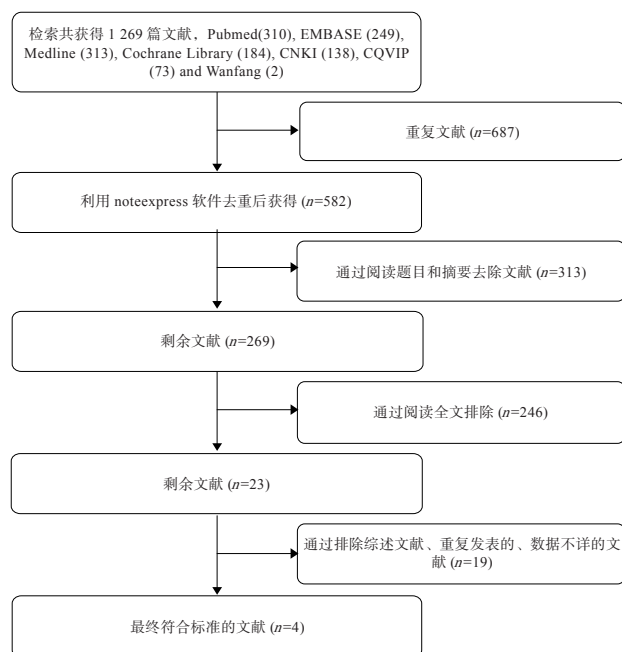


图 1 氨曲南和万古霉素联合治疗 cSSSIs 的文献筛选流程及结果

表 1 氨曲南和万古霉素联合治疗复杂性细菌性皮肤和皮肤软组织感染纳入研究的基本情况

| 纳入研究 | 性别 | | 年龄 (岁) | | 试验组 | | 对照组 | | 疗程 (d) | 失访人数 | 结局指标 | Jadad 评分 |
|----------------------------|-----|-----|-------------|-------------|--------------------------|-------|-------------------|-------|--------|------|------------------|----------|
| | 男 | 女 | 试验组 | 对照组 | 干预措施 | 试验组人数 | 干预措施 | 对照组人数 | | | | |
| G. Ralph Corey 2010 | 438 | 260 | 49.2 ± 17.2 | 47.2 ± 17.0 | 氨曲南 1 g+ 万古霉素 1 g bid | 347 | 头孢洛林 0.6 g bid | 351 | 5~14 | 56 | (1)(2)(3) (4) | 4 |
| Mark H. Wilcox 2010 | 425 | 255 | 47.5 ± 16.1 | 47.8 ± 17.0 | 氨曲南 1 g+ 万古霉素 1 g bid | 338 | 头孢洛林 0.6 g bid | 342 | 5~14 | 65 | (1)(2)(3) (4) | 4 |
| Sarvajna Sacchidanand 2005 | 368 | 205 | 48.4 ± 16.6 | 49.4 ± 15.4 | 氨曲南 2 g+ 万古霉素 1 g bid | 281 | 替加环素 50 mg bid | 292 | 5~14 | 36 | (1)(2)(3) (4) | 4 |
| Johannes Breedt 2005 | 330 | 213 | 50.1 ± 17.8 | 48.8 ± 17.0 | 氨曲南 2 g+ 万古霉素 1 g bid | 269 | 替加环素 50 mg bid | 274 | 5~14 | 23 | (1)(2)(3) (4) | 4 |

注: 1- 临床治愈率; 2- 微生物人群中临床治愈率; 3-Escherichia coli (大肠杆菌) 感染患者的临床治愈率; 4- 不良反应

开展质量评价^[6], 文献质量评分均为 4 分。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床治愈情况 4 个研究报道了两组治疗前后临床治愈率 (CE) 的变化, 异质性检验结果 ($P=0.41$), 说明各研究结果间无统计学异质性, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 氨曲南联合万古霉素组与对照组在治疗 cSSSIs 临床治愈率方面的效果无显著性差异 ($WMD=1.20$, $95\% CI: 0.89 \sim 1.61$, $P=0.24$), 见图 2。

2.3.2 检出微生物人群的临床治愈情况 4 个研究报道了两组在检出微生物人群中的临床治愈率 (ME) 的变化, 异质性检验结果 ($P=0.19$), 说明各研究结果间无统计学异质性, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 氨曲南联合万古霉素组与

对照组治疗 cSSSIs 在检出微生物人群中的临床治愈率方面的效果无显著性差异 ($WMD=1.29$, $95\% CI: 0.89 \sim 1.87$, $P=0.18$), 见图 3。

2.3.3 检出大肠杆菌人群的临床治愈情况 4 个研究报道了两组在检出大肠杆菌人群中的临床治愈率的变化, 异质性检验结果 ($P=0.96$), 说明各研究结果间无统计学异质性, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 氨曲南联合万古霉素组与对照组治疗 cSSSIs 在检出大肠杆菌人群中的临床治愈率方面的效果无显著性差异 ($WMD=0.67$, $95\% CI: 0.14 \sim 3.10$, $P=0.61$), 见图 4。

2.3.4 腹泻不良反应发生情况 4 个研究报道了两组腹泻不良反应发生率的变化, 异质性检验结果 ($P=0.64$), 说明各研究结果间无统计学异质

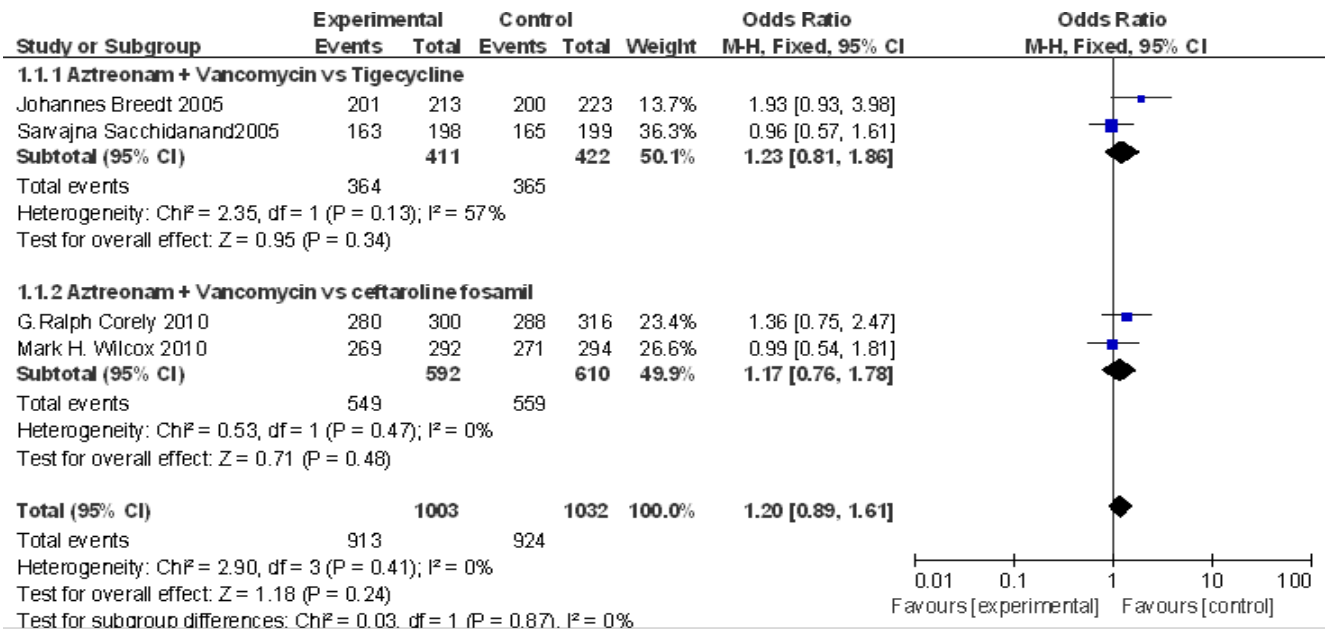


图 2 氨曲南联合万古霉素治疗 cSSSIs 的临床治愈率 (CE)

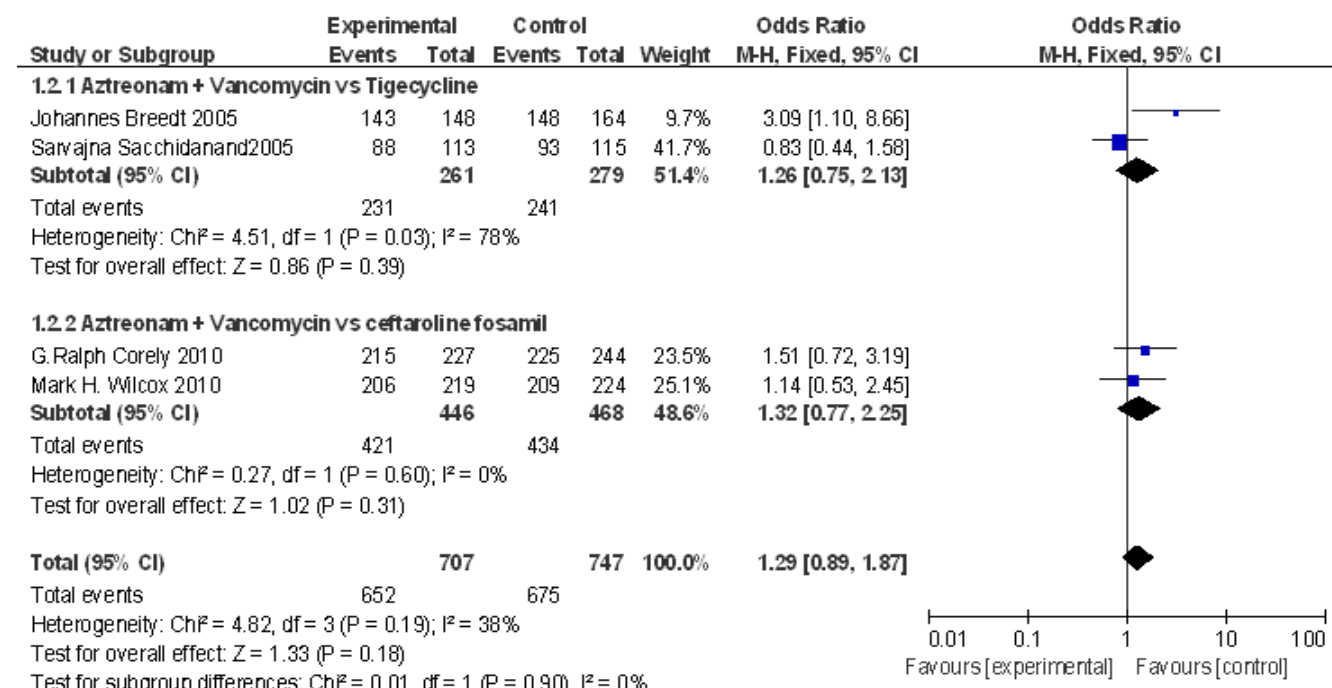


图3 氨曲南联合万古霉素治疗 cSSSIs 在检出微生物人群中的临床治愈率 (ME)

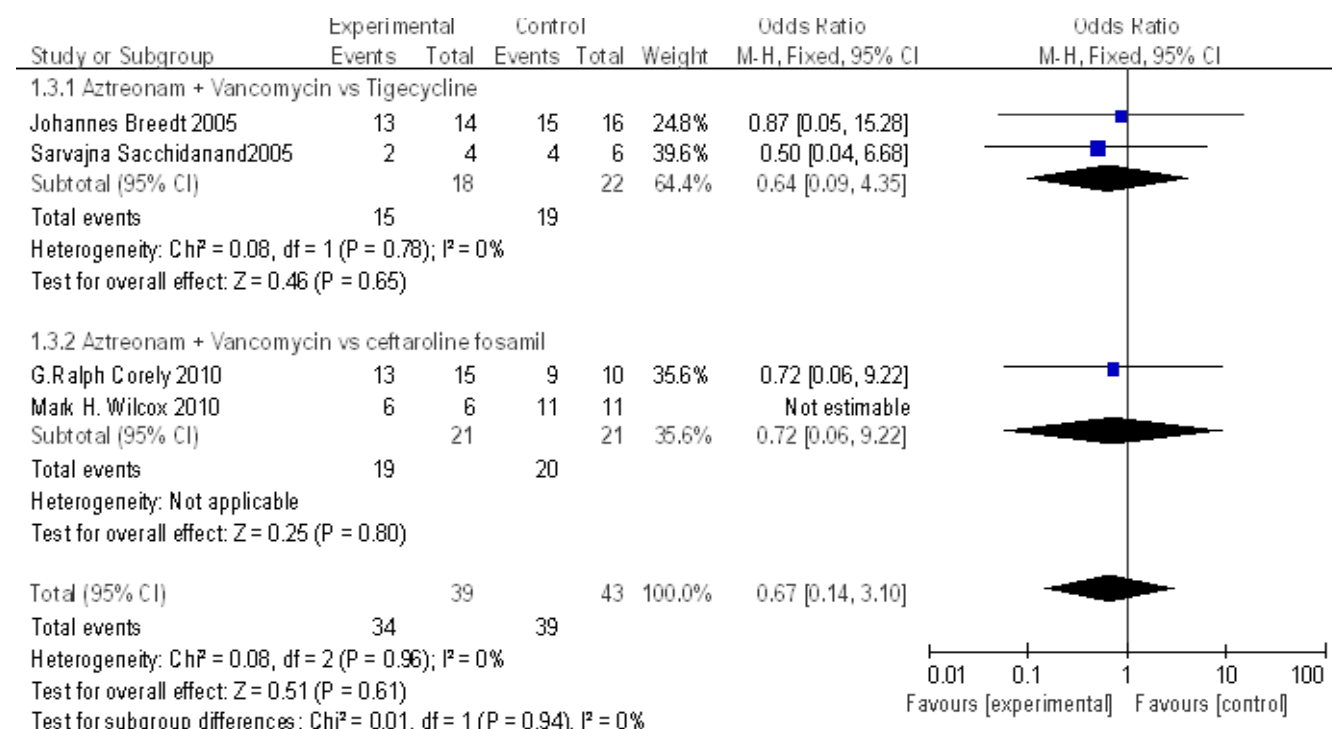


图4 氨曲南联合万古霉素治疗 cSSSIs 在检出大肠杆菌人群中的临床治愈率

性, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 氨曲南联合万古霉素组与对照组治疗 cSSSIs 腹泻发生率有显著性差异 (WMD=0.65, 95% CI: 0.46~0.93, $P=0.02$), 见图 5。

2.3.5 恶心不良反应发生情况

4 个研究报道了两

组恶心不良反应发生率的变化, 异质性检验结果 ($P<0.05$), 说明各研究结果间有统计学异质性, 选择随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 氨曲南联合万古霉素组与对照组治疗 cSSSIs 恶心不良反应发生率有显著性差异 (WMD=0.37, 95%

CI:0.14~0.93, $P=0.03$), 见图 6。

2.3.6 头痛不良反应发生情况 4 个研究报道了两组头痛不良反应发生率的变化, 异质性检验结果 ($P=0.88$), 说明各研究结果间无统计学异质性, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 氨曲南联合万古霉素组与对照组治疗 cSSSIs 头痛不良反应发生率没有显著性差异 ($WMD = 0.81$,

95% CI:0.58~1.12, $P=0.20$), 见图 7。

3 讨论

本次 Meta 分析的结果显示: 氨曲南联合万古霉素治疗 cSSSIs 的临床治愈率、在微生物人群中的临床治愈率、在大肠杆菌人群中的临床治愈率与对照组相比均无显著差异 ($P>0.05$)。复杂性细菌

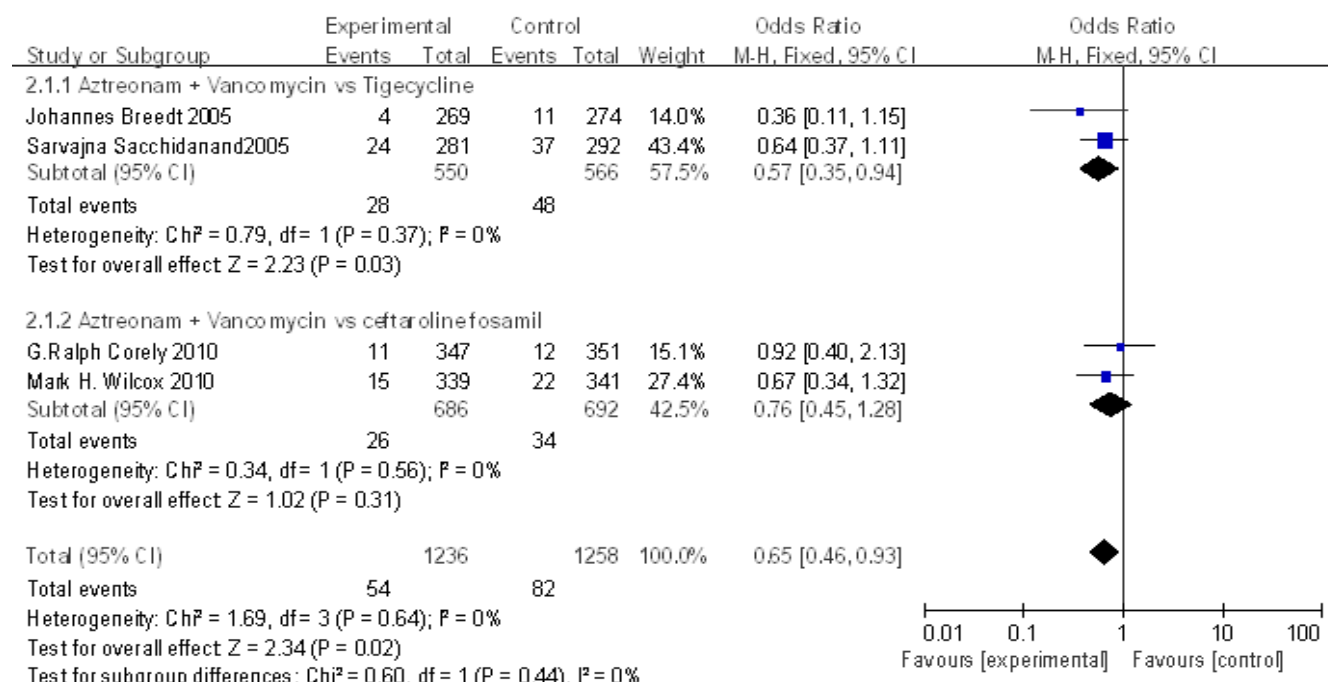


图 5 氨曲南和万古霉素联合用药治疗 cSSSIs “腹泻” 不良反应发生率

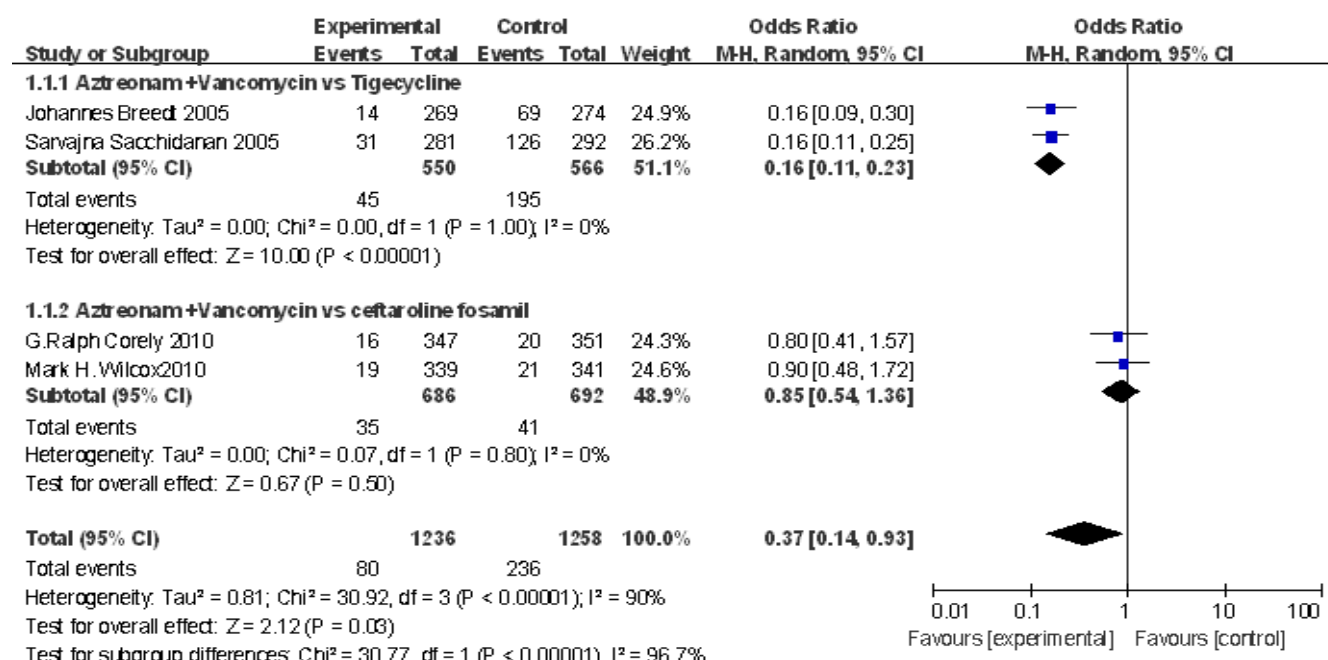


图 6 氨曲南和万古霉素联合用药治疗 cSSSIs “恶心” 不良反应发生率

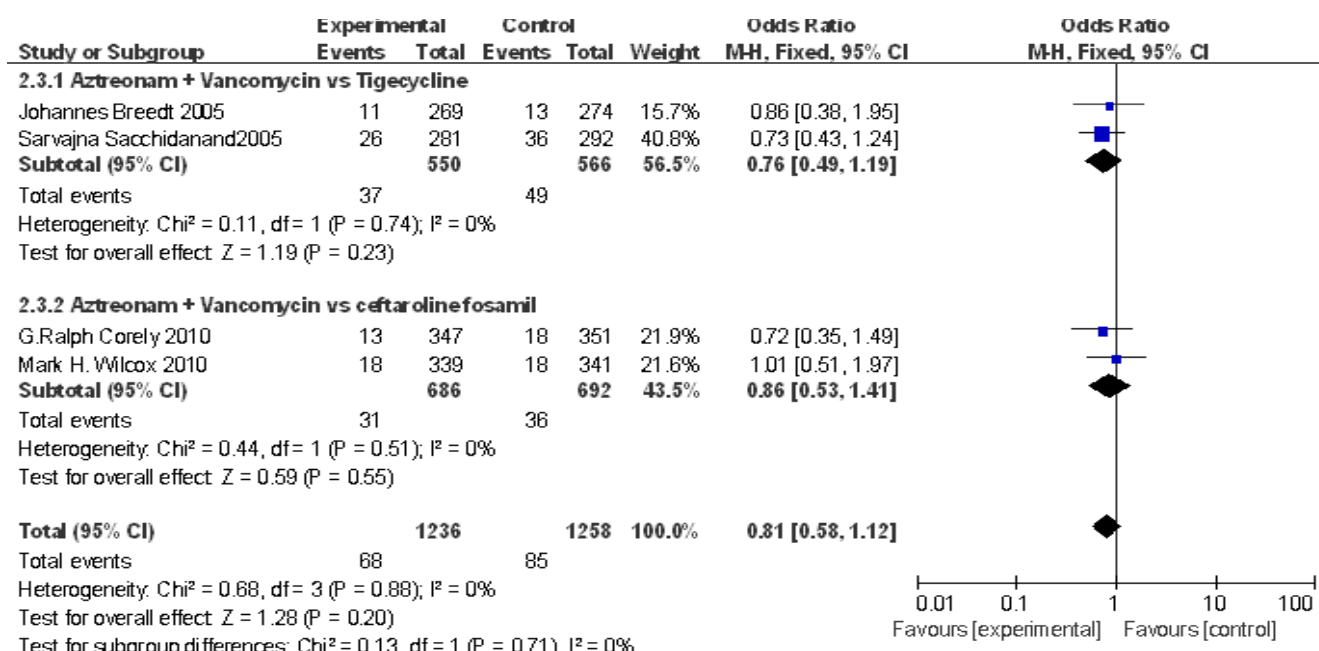


图7 氨曲南和万古霉素联合用药治疗 cSSSIs “头痛” 不良反应发生率

性皮肤和皮肤软组织感染（cSSSIs）涉及的病原菌包括 G⁺ 菌和 G⁻ 菌，氨曲南属于单环 β - 内酰胺类抗生素，其抗菌谱主要覆盖 G⁻ 菌；万古霉素是一种糖肽类窄谱抗生素，其抗菌谱主要覆盖 G⁺ 菌^[7]，因此，该适应证采用氨曲南联合万古霉素的治疗方案，已覆盖全部病原菌。氨曲南联合万古霉素是治疗 cSSSIs 的一种经典治疗方案，从目前的临床疗效评价结果来看，仍然具有重要的临床应用价值，在临床治疗药物中占有重要的低位。

氨曲南和万古霉素联合用药方案不良反应事件主要集中在消化系统、神经系统，本研究主要评价腹泻、恶心、头痛等主要的不良反应，Meta 分析的结果显示氨曲南联合万古霉素治疗 cSSSIs 时，其腹泻、恶心发生率均低于对照组（ $P < 0.05$ ），头痛发生率与对照组相比没有显著性差异；说明氨曲南和万古霉素联合用药并未增加其不良反应发生率，安全性较高。本系统评价的局限性：纳入研究的方法均提及“随机”，但未描述具体的随机分配方法，可能会影响结果；由于检索文种限定为中文或英文，纳入研究的文献数量相对较少，期待更多的大样本、多中心、高质量的研究予以进一步证实^[8-9]。

【参考文献】

- [1] 陈庆宁, 王小川, 杜鹏, 等. 皮肤病患者感染病原菌分布与耐药性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3): 619-621.
- [2] Corey G R, Wilcox M H, Talbot G H, et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65 (Suppl.): S41-S51.
- [3] CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65 (Suppl.): S53-S65.
- [4] Safety and Efficacy of Tigecycline in Treatment of Skin and Skin Structure Infections: Results of a Double-Blind Phase 3 Comparison Study with Vancomycin-Aztreonam[J]. Antimicrob Agents Chemot, 2005, 49(11): 4658-4666.
- [5] Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial[J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(5): 251-261.
- [6] 卫晋菲, 周亮, 刘饭阳, 等. 瑞格列奈联合二甲双胍和二甲双胍比较治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1): 13-17.
- [7] 杨九一, 顾健. 利奈唑胺和万古霉素对重症监护治疗病房革兰阳性球菌感染患者治疗效果的 Meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5): 61-66.
- [8] 夏蕾, 王丽霞. 非那雄胺治疗经尿道前列腺切除术出血疗效的 Meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 17-22.
- [9] 谢清, 刘桦, 梁硕, 等. 环丙沙星治疗泌尿系感染有效性的系统评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5): 29-35.
- [10] 罗晶, 雷兆锦, 李忠东. 含多粘菌素 E 多药联合方案与单药方案的有效性和安全性 Meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(1): 33-40.