

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.04.011

左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎有效性与安全性 Meta 分析

石宇^{1,2}, 田方圆^{1,2}, 徐珽^{1△}

(1. 四川大学华西医院临床药理学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎的有效性与安全性。方法 计算机检索 Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, CBM, VIP 和 Wanfang 数据库, 纳入左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎的相关随机对照试验(RCTs), 检索时限为自建库至 2017 年 12 月。按 Cochrane 系统评价方案进行文献数据提取和质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 18 个研究, 共 1 713 例患者。Meta 分析结果显示, HRZE(标准四联)联合左氧氟沙星组有效率显著高于 HRZE 组 [$RR=1.19, 95\% CI(1.13, 1.27), P<0.001$]; HRZE 联合左氧氟沙星长、短疗程组有效率比较, 差异无统计学意义 [$RR=1.01, 95\% CI(0.96, 1.05), P=0.83$], 短疗程组不良反应发生率显著低于长疗程组 [$RR=0.40, 95\% CI(0.28, 0.56), P<0.001$], 且血管炎、皮疹和肝毒性发生率显著低于长疗程组 ($P<0.01$); 两组中枢神经刺激症状发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 与 HRZE 比较, 加用左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎临床疗效更好, 长短疗程左氧氟沙星疗效无明显差异, 短疗程不良反应发生率更低。

关键词:左氧氟沙星; 结核性胸膜炎; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验; 长疗程; 短疗程; 有效性; 安全性

中图分类号: R969.4; R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)04-0033-06

Efficacy and Safety of Levofloxacin in the Treatment of Tuberculous Pleurisy: a Meta-Analysis

SHI Yu^{1,2}, TIAN Fangyuan^{1,2}, XU Ting²

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of levofloxacin in the treatment of tuberculous pleurisy. **Methods** The data base such as Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, CBM, VIP and Wanfang data were searched to collect the randomized controlled trials(RCTs) on levofloxacin for the treatment of tuberculous pleurisy from inception to December 2017. Document data extraction and quality evaluation were carried out according to the Cochrane system review scheme, and Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 18 RCTs involving 1 713 patients were included. Meta-analysis results showed that the effective rate of HRZE(isoniazid hydrazide, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol) combined with levofloxacin group was significantly higher than that of HRZE group [$RR=1.19, 95\% CI(1.13, 1.27), P<0.001$]. There was no significant difference in the effective rate between the long course group and short course group treated with HRZE combined with levofloxacin [$RR=1.01, 95\% CI(0.96, 1.05), P=0.83$], the incidence rate of adverse reactions in the short course group was significantly lower than that in the long course group [$RR=0.40, 95\% CI(0.28, 0.56), P<0.001$], and the incidence rates of vasculitis, rash and hepatotoxicity in the short course group were significantly lower than those in the long course group ($P<0.01$). There was no significant difference in the incidence rate of central nervous stimulation symptoms between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with HRZE, the addition of levofloxacin is more effective in the treatment of tuberculous pleurisy. There is no significant difference in the efficacy of levofloxacin between short and long courses, and the incidence rate of adverse reactions in the short course is lower.

Key words: levofloxacin; tuberculous pleurisy; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial; long course of treatment; short course of treatment; efficacy; safety

目前, 结核性胸膜炎的治疗是在一般治疗(如卧床休息、营养支持及对症治疗)和抗结核治疗基础上, 联合胸腔积液抽取及胸腔内注射药物治疗, 以及辅以糖皮质激素和中药、中成药及其他方法治疗^[1]。随着抗菌药物的广泛使用, 导致耐多药性肺结核的发病率增加, 大部分胸膜炎患者对抗结核药物不敏感; 抽取胸腔积液很困难, 操作不当易造成胸廓变形或胸膜粘连等, 严重影响肺功能。对结核性胸膜炎患者使用左氧氟沙星联合抗结核药物, 可有效缓解病情, 减轻发热、胸闷、盗汗, 促进胸

腔积液的吸收, 从而减少胸膜粘连概率^[2]。本研究系统评价左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎的疗效及安全性, 以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: 研究类型为随机对照试验(RCT)或半随机对照试验; 语种限定为中文和英文, 无论是否采用分配隐藏或盲法; 研究对象符合《肺结核诊断和治疗指南》诊断标准^[3]; 干预措施, 对照(C)组仅用标准四联

第一作者: 石宇, 女, 苗族, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药理学和循证药理学, (电子信箱)754818606@qq.com。

△通信作者: 徐珽, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药理学和循证药理学, (电子信箱)tingx2009@163.com。

[HRZE,包括异烟肼(H),利福平(R),吡嗪酰胺(Z),乙胺丁醇(E)]抗结核治疗,联合用药(T)组在此基础上加用左氧氟沙星[包括左氧氟沙星用药持续1周(短疗程组)及用药2周至3个月(长疗程组)];观察疗效及不良反应。

排除标准:非中、英文文献;重复发表;仅有摘要而未找到全文;数据不全且联系作者后也无法获取;无法提取数据。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane Library, EMBASE, PubMed, CNKI, CBM, VIP 和 WanFang 数据库,检索时限为自建库至2017年12月。同时,追溯纳入研究的参考文献,并手工检索会议论文。采用主题词+自由词检索,中文检索词包括“左氧氟沙星”“氧氟沙星”“结核性胸膜炎”“结核性胸膈”等,英文检索词包括“Ofloxacin”“Levofloxacin”“Pleurisy, Tuberculous”“Tuberculous Pleurisy”等。

1.3 文献筛选与纳入研究偏倚风险评价

由2名研究者独立进行文献筛选、资料提取和评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对,若遇分歧,通过讨论解决或咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选:首先阅读文题和摘要进行初筛,排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文进行复筛。资料提取内容包括:纳入研究的基本特征,如作者、标题、发表时间、发表杂志等;纳入研究对象的基本特征,如年龄、性别、例数等;偏倚风险评价的关键要素,如随

机方法、分配隐藏方法、盲法、失访、选择性报告结果、其他偏倚等;干预措施和结局指标,如干预措施、干预时间、有效率、复发率和不良反应发生率等。采用 Cochrane 系统评价员手册推荐的 RCT 偏倚风险评估工具^[4]对纳入研究进行偏倚风险评价。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.3 统计软件分析。二分类资料采用比值比(OR)、相对危险度(RR)或危险差(RD)为效应指标,连续性变量采用均数差(MD)、标准均数差(SMD)或加权均数差(WRD)为效应指标,各效应指标均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验进行分析($\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性。各研究间如无异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型分析;各研究间如有异质性,在排除明显临床异质性后采用随机效应模型分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

初步检索共获得相关文献503篇,剔除后得到320篇;阅读题目和摘要初筛后得到35篇,阅读全文复筛最终获得18篇,共1713例患者^[5-22]。其中对照组421例,试验组1292例;试验组中短疗程治疗428例,长疗程治疗419例。纳入研究的基本特征见表1和表2。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	性别 (男/女,例)	年龄(T/C, $\bar{X} \pm s$,岁)	干预措施		结局指标
				T	C	
武风华 ^[8]	30/30	28/32	38.5 $\pm$ 3.5/38.3 $\pm$ 2.5	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.75 g/次(tid), po + Lfx 0.3 g/次(bid), ivgtt	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.75 g/次(tid), po	①②
宋淑清 ^[9]	37/36	51/22	35.67 $\pm$ 1.31	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.75 g/次(tid), po + Lfx 0.3 g/次(bid), ivgtt	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.75 g/次(tid), po	①②
王起 ^[10]	40/40	48/32	36.2 $\pm$ 4.7/35.8 $\pm$ 4.3	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po + Lfx 0.4 g/d, ivgtt	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po	①②③
许佳庚 ^[11]	30/30	42/18	41.5 $\pm$ 2.3/42.2 $\pm$ 2.1	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po + Lfx 0.4 g/d, ivgtt	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po	①②
郑媛媛 ^[12]	37/37			H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po + Lfx 0.4 g/d, ivgtt	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po	①③
高巍 ^[13]	160/160	176/144	38.5/39.5	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po + Lfx 0.4 g/d, ivgtt	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d(tid), po	①②③
斯孝琼 ^[14]	25/25	25/25	36.5 $\pm$ 3.5/37.2 $\pm$ 2.6	H 0.4 g/d + R 0.44 g/d + E 0.76 g/d(顿服) + Z 1.4 g/d(tid), po + Lfx 0.5 g/d, ivgtt	H 0.4 g/d + R 0.44 g/d + E 0.76 g/d(顿服) + Z 1.4 g/d(tid), po	①③
王丽莉 ^[15]	23/23	45/24	35 $\pm$ 6.5	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po + Lfx 0.3 g/d(23) or Lfx 0.5 g/d(23), ivgtt	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po	①②
岳刚 ^[16]	40/40	43/37	14-60/15-55	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.5 g/次(tid), po + Lfx 0.4 g/次(qd), ivgtt	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.5 g/次(tid), po	①③

注:T为联合用药组,C为对照组。H为异烟肼,R为利福平,E为乙胺丁醇,Z为吡嗪酰胺,Lfx为左氧氟沙星;tid为每日3次,bid为每日2次,qd为每日1次,po为口服,ivgtt为静脉滴注;表2同。结局指标,①疗效,②不良反应,③其他次要指标如胸腔积液吸收情况、平均退热时间等。

表2 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	性别 (男/女,例)	年龄(T/C, $\bar{X} \pm s$,岁)	干预措施	疗程		结局指标
					T	C	
武风华 ^[17]	48/39	51/36	42.50 ± 2.5/40.50 ± 1.5	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.75 g/次 (bid) po + Lfx 0.3 g/次(bid), ivgtt	1周	2周至3个月	①②③
张红霞 ^[18]	45/45	52/38	58.24 ± 1.07	H 0.4 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.75 g/次 (bid) po + Lfx 0.75 g/次(bid), ivgtt	1周	2周至3个月	①③
王莉 ^[19]	84/84	97/71	32.1 ± 15.0/33.8 ± 17.3	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.5 g/次 (tid) po + Lfx 0.6 g/次(qd), ivgtt	1周	4周	①②③④
朱红艳 ^[20]	42/42	46/38	35.1 ± 2.0/34.5 ± 2.5	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po + Lfx 0.4 g/次(qd), ivgtt	1周	2周至3个月	①②③
刘春燕 ^[21]	56/56	62/50	34.1 ± 5.5/35.1 ± 4.7	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po (尿激酶胸腔注射) + Lfx 0.4 g/次(qd), ivgtt	1周	4周至2个月	①②③④
袁媛 ^[22]	42/42	46/38	35.7 ± 2.0/34.5 ± 2.5	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po + Lfx 0.3 g/次(qd), ivgtt	1周	2周至3个月	①②③
付丽娟 ^[23]	20/20	23/17	39.64 ± 3.33/39.66 ± 3.13	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po + Lfx 0.3 g/次(bid), ivgtt	1周	2周至3个月	①③
简丽萍 ^[24]	20/20	23/17	39.1 ± 7.3/38.2 ± 7.0	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 1.5 g/d, po + Lfx 0.3 g/次(bid), ivgtt	1周	2周至3个月	①③
张兆奉 ^[25]	71/71	77/65	18~65/19~63	H 0.3 g/d + R 0.45 g/d + E 0.75 g/d(顿服) + Z 0.5 g/次 (tid) po(胸腔穿刺注射尿激酶治疗) + Lfx 0.3 g/次(bid), ivgtt	1周	2周至2个月	①③

注:T为短疗程组,C为长疗程组。结局指标,①疗效,②胸腔积液抽取量,③不良反应,④复发率。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价

表1纳入的9篇文献中,仅1篇^[7]提及采用随机数字表法,但分配隐藏及是否盲法均未描述;数据均完整;均无选择性报告研究结果;均不清楚其他偏移来源。表2纳入的9篇文献中,仅4篇^[15-16,18,22]提及采用随机数字表法,但分配隐藏及是否盲法均未描述,结果数据均完整,均无选择性报告研究结果,均不清楚其他偏移来源。偏移风险条形图见图1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 疗效评价

有效率:由图2可见,9个研究^[15-13]报道。各研究间无统计学异质性($P=0.46$, $I^2=0$),采用固定效应模型分析,结果显示,HRZE联合左氧氟沙星有效率显著高

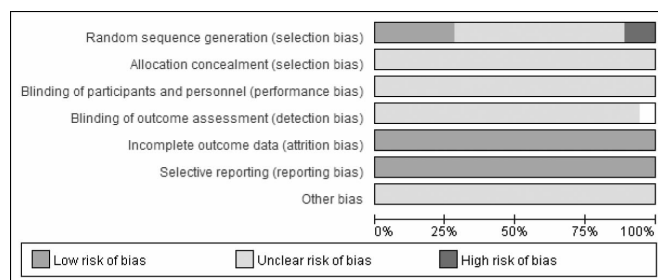


图1 偏倚风险条形图

于HRZE[$RR=1.19$, 95% $CI(1.13, 1.27)$, $P<0.001$]。

长短疗程有效率:由图3可见,9个研究^[14-22]报道。各研究间无统计学异质性($P=0.42$, $I^2=1\%$),采用固定效应模型分析,结果显示,HRZE基础上的短疗程和长疗程左氧氟沙星的有效率无显著差异[$RR=1.01$,

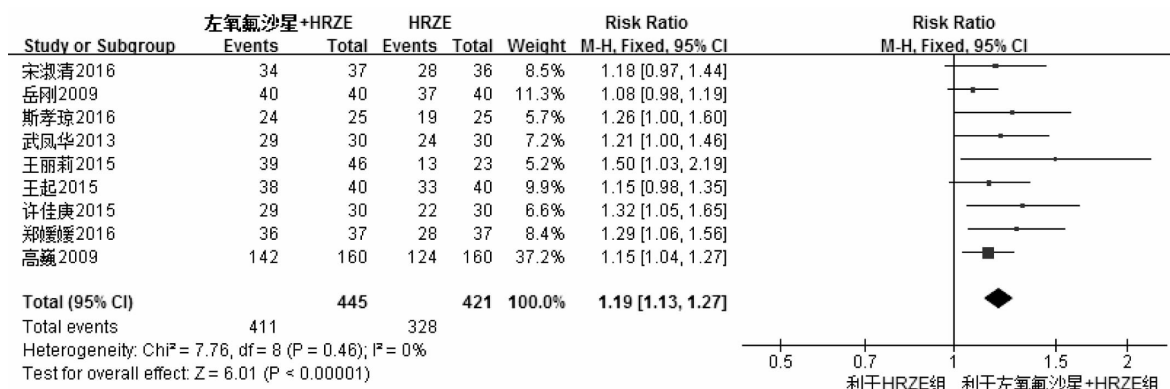


图2 有效率的Meta分析森林图

95% CI(0.96, 1.05), $P = 0.83$ 。

2.3.2 安全性评价

血管炎发生率:由图4可见,9个研究^[14-22]报道。各研究间无统计学异质性($P = 0.95$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,结果显示,短疗程组血管炎发生率显著低于长疗程组[RR = 0.44, 95% CI(0.25, 0.79), $P = 0.006$]。

皮疹发生率:由图4可见,9个研究^[17-25]报道。各研究间无统计学异质性($P = 0.99$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,结果显示,短疗程组皮疹发生率显著低于长疗程组[RR = 0.54, 95% CI(0.30, 0.97), $P = 0.04$]。

肝毒性发生率:由图4可见,5个研究^[14-16, 18, 22]报道。各研究间无统计学异质性($P = 0.76$, $I^2 = 0$),采用固定效应

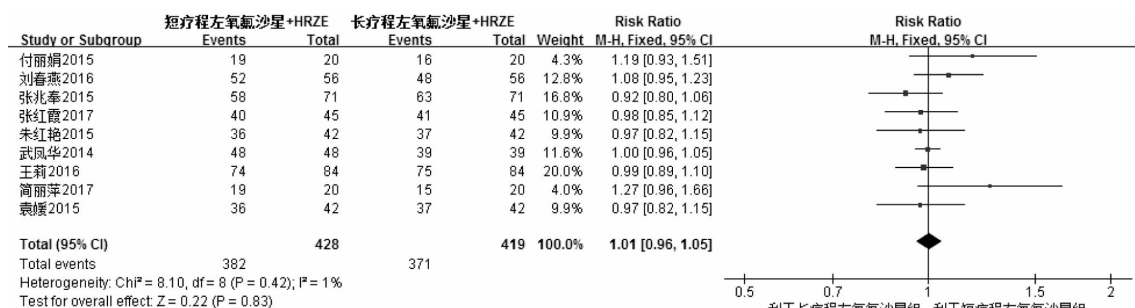


图3 长短疗程有效率的 Meta 分析森林图

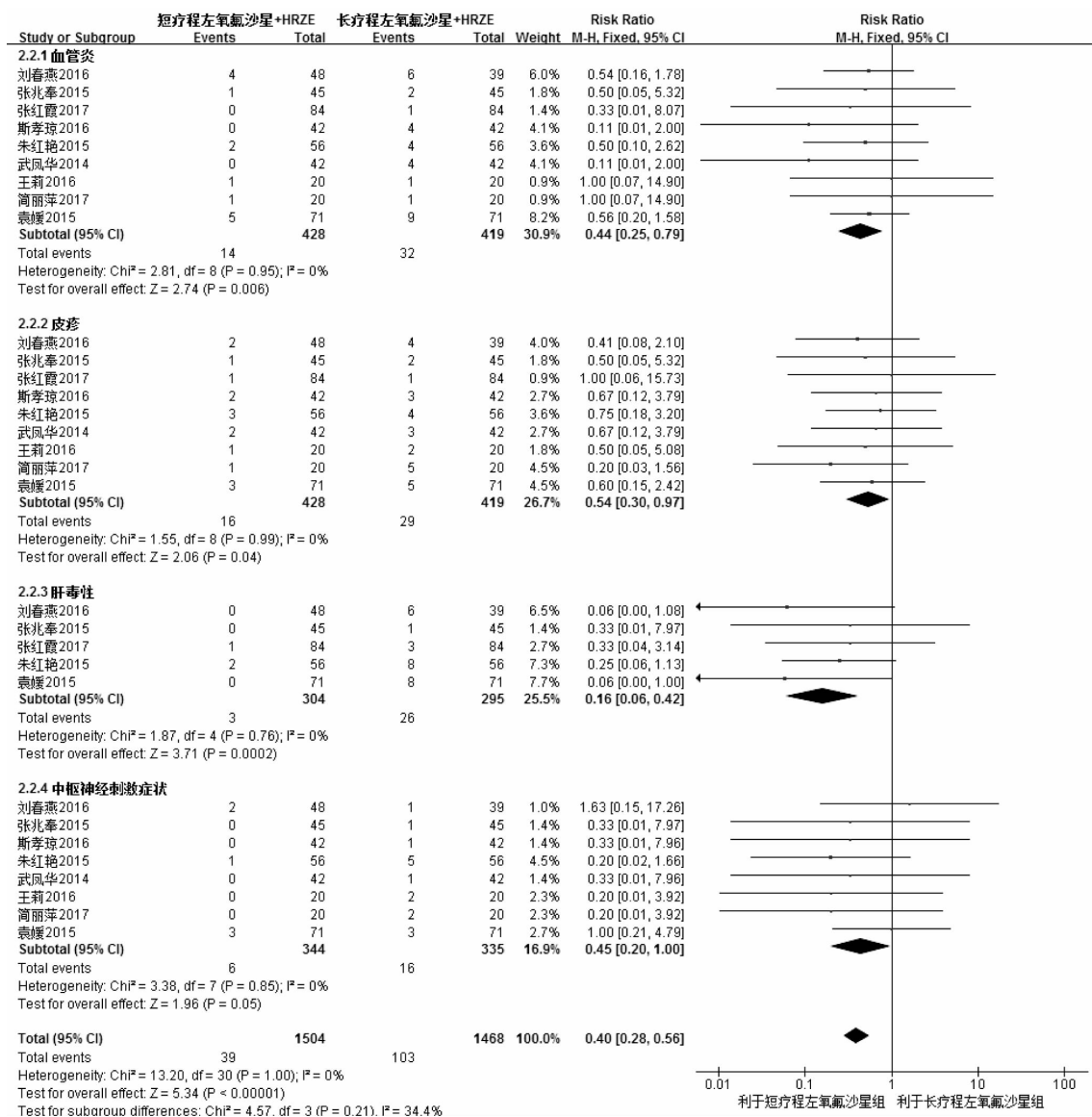


图4 长短疗程安全性的 Meta 分析森林图

应模型分析,结果显示,短疗程组肝毒性发生率显著低于长疗程组[$RR=0.16, 95\% CI(0.06, 0.42), P=0.002$]。

中枢神经系统刺激症状发生率:由图4可见,8个研究^[14-15, 17-22]报道。各研究间无统计学异质性($P=0.85, I^2=0$),采用固定效应模型分析,结果显示,两组中枢神经系统刺激症状发生率无显著差异[$RR=0.45, 95\% CI(0.20, 1.00), P>0.05$]。

不良反应发生率:由图4可见,9个研究^[14-22]报道。各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型分析,结果显示,短疗程组不良反应发生率显著低于

长疗程组[$RR=0.40, 95\% CI(0.28, 0.56), P<0.001$]。

2.3.3 敏感性分析

长短疗程左氧氟沙星对照研究中,分别剔除1篇大剂量(1.5 g/d)左氧氟沙星^[15]和2篇异烟肼剂量为0.4 g/d的RCTs^[14-15],结果显示,剔除前后的合并结果并无明显差异。

2.3.4 发表偏倚分析

左氧氟沙星联合HRZE与HRZE治疗结核性胸膜炎有效率,长短疗程左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎疗效及不良反应的漏斗图分别见图5至图7。

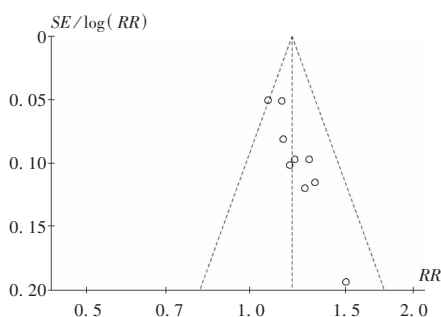


图5 有效率漏斗图

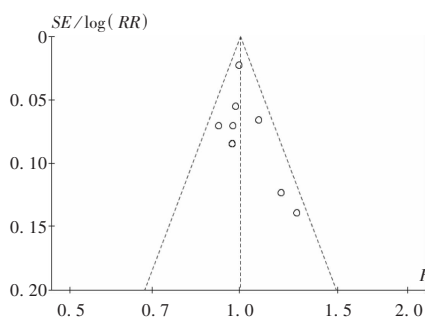


图6 长短疗程有效率漏斗图

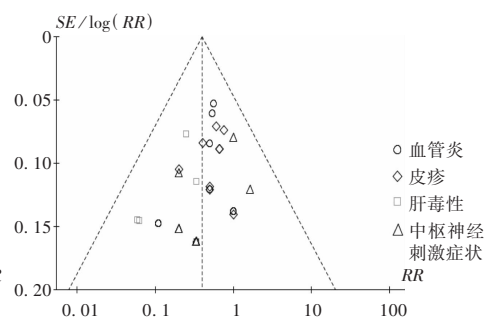


图7 不良反应漏斗图

3 讨论

结核性胸膜炎的发病具体机制仍不完全清楚。左氧氟沙星是氧氟沙星的L-光学异构体,可较好地渗透到人体胸腔积液中,主要作用于结核分枝杆菌DNA旋转酶A亚单位,并有效抑制结核分枝杆菌DNA复制、转录及合成,最终达到抗结核效果,与其他抗结核药联用具有一定的协同效果,对部分耐药性结核分枝杆菌具有较好的杀灭效果^[23]。此外,该药突变耐药率较低,且不良反应少,与其他抗结核药无交叉耐药性,因此是目前临床治疗结核病的主要选择^[24]。

本研究中采用RR表示合并效应量,Meta分析结果显示,与HRZE组比较,HRZE联合左氧氟沙星组有效率更高,长短疗程组有效率差异无统计学意义,但短疗程组不良反应发生率,以及血管炎、皮疹和肝毒性发生率显著低于长疗程组,而中枢神经刺激症状发生率两组比较无显著差异。敏感性分析中对长短疗程使用左氧氟沙星进行对照研究,分别剔除1篇大剂量左氧氟沙星和2篇大剂量异烟肼的研究,对整个合并效应量并未产生显著影响,提示稳定性较好。对于结局指标(胸腔积液抽取量和疾病复发率)无法提取数据合并效应量,仅原始研究提及两组无显著差异,对于长期的复发率仍需要更多的研究加以验证。

本研究尚有一定局限性,如检索文种限定为中英文,只检索了已公开发表的文献,未纳入灰色文献,会议论文与作者联系后仍无法获取全文的文献未纳入,可能存在发表偏倚;纳入文献全是中文,大多提及随机,仅部

分说明使用随机数字表法,随机分配隐藏和盲法均未提及;进行安全性评价,仅纳入了RCTs,仍需长期、大样本的不良反应报告和监测结果证实本研究结果的真实性。

综上所述,与HRZE治疗比较,加用左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎能获得更好的疗效,长短疗程左氧氟沙星疗效无明显差异,但短疗程具有较低的不良反应发生率。受纳入研究数量和质量的限制,上述研究尚需开展更多高质量研究予以验证。

参考文献:

- [1] 王本学,彭丽静,林存智,等. 结核性胸膜炎患者196例临床流行病学特点及随访分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014,8(23):4182-4185.
- [2] NOSOVA EY, BUKATINA AA, ISAEVA YD, et al. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin[J]. Journal of Medical Microbiology, 2013,62(1):108-113.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001,24(2):70-74.
- [4] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic review of interventions version 5.1.0. The cochrane collaboration [DB/OL]. (2012-11-27) [2018-02-21]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [5] 武凤华. 左氧氟沙星在治疗结核性胸膜炎中的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2013,10(20):19-20.
- [6] 宋淑清. 左氧氟沙星联合异烟肼治疗结核性胸膜炎疗效分析[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2016,3(12):2412-2413.
- [7] 王起. 左氧氟沙星辅助治疗结核性渗出性胸膜炎的临床