

中图分类号: R978.1; R969; R956 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)05-0115-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.05.025



吗啉硝唑注射剂与奥硝唑注射剂治疗围术期厌氧菌感染的系统评价*

宋晓晴, 刘防震, 郭振江[△], 王晓喜, 范连娣

(河北省衡水市人民医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 系统评价吗啉硝唑注射剂与奥硝唑注射剂治疗围术期厌氧菌感染的有效性、安全性与经济性。方法 采用计算机检索PubMed, Embase, The Cochrane Library 及中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)和万方(WanFang)数据库中2000年1月至2023年3月公开发表的吗啉硝唑注射剂与奥硝唑注射剂治疗围术期厌氧菌感染的临床对照试验。采用Meta分析法对2种治疗方案的临床有效率、厌氧菌清除率和药品不良反应(ADR)发生率进行循证医学研究, 采用药物经济学评价方法进行经济性分析。结果 共纳入9篇文献, 涉及患者1 149例, 其中吗啉硝唑组560例、奥硝唑589例。Meta分析结果显示, 吗啉硝唑组和奥硝唑组的临床有效率 $[OR = 1.46, 95\%CI(0.93, 2.30), P = 0.10]$ 和细菌清除率 $[OR = 1.93, 95\%CI(0.70, 5.35), P = 0.20]$ 相当; 吗啉硝唑组的ADR发生率显著低于奥硝唑组 $[OR = 0.37, 95\%CI(0.26, 0.53), P < 0.000\ 01]$ 。采用最小成本法进行经济性评价, 吗啉硝唑组的成本为970元, 高于奥硝唑组的210元, 且敏感性分析结果未对该结论造成影响。结论 吗啉硝唑注射剂与奥硝唑注射剂治疗厌氧菌感染的临床有效性相当, 吗啉硝唑注射剂的ADR发生率更低, 但奥硝唑注射剂更具有经济性优势。

关键词: 吗啉硝唑; 奥硝唑; 注射剂; 厌氧菌; 有效性; 安全性; 循证药物经济学

A Systematic Review of Moroxynidazole Injection and Ornidazole Injection in the Treatment of Perioperative Anaerobic Infection

SONG Xiaoping, LIU Fangzhen, GUO Zhenjiang, WANG Xiaoxi, FAN Liandi
(Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy, safety, and economy of Moroxynidazole Injection and Ornidazole Injection in the treatment of perioperative anaerobic infection. **Methods** Clinical controlled trials of Moroxynidazole Injection and Ornidazole Injection in the treatment of perioperative anaerobic infection published from January 2000 to March 2023 in the PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP, and WanFang databases were searched. Meta-analysis was used to conduct evidence-based medicine research on the clinical efficacy, anaerobic bacterial clearance rate, and incidence of adverse drug reactions (ADRs) of two treatment regimens, and pharmacoeconomic evaluation methods were used for economic analysis. **Results** Nine articles were included, involving 1 149 patients (560 cases in the moroxynidazole group and 589 cases in the ornidazole group). The Meta-analysis results showed that the clinical efficacy rate $[OR = 1.46, 95\% CI (0.93, 2.30), P = 0.10]$ and anaerobic bacterial clearance rate $[OR = 1.93, 95\% CI (0.70, 5.35), P = 0.20]$ were comparable between the moroxynidazole group and ornidazole group; the incidence of ADRs in the moroxynidazole group was significantly lower than that in the ornidazole group $[OR = 0.37, 95\% CI (0.26, 0.53), P < 0.000\ 01]$. The minimum cost method was used for economic evaluation, and the cost of the moroxynidazole group was CNY 970, which was higher than CNY 210 in the ornidazole group. The sensitivity analysis results did not affect this conclusion. **Conclusion** The clinical efficacy of Moroxynidazole Injection and Ornidazole Injection in treating anaerobic bacterial infections is comparable. Moroxynidazole Injection has lower incidence of ADR, but it has more economic advantages.

Key words: moroxynidazole; ornidazole; injection; anaerobic bacteria; efficacy; safety; evidence-based pharmacoeconomics

厌氧菌是化脓性阑尾炎、肛周脓肿等常见感染病原菌, 外科手术联合抗厌氧菌为主要治疗方法。目前, 临床常用抗厌氧菌药物为硝咪唑类药物, 其中吗啉硝唑注射剂和奥硝唑注射剂临床应用较广泛, 对多种厌

氧菌均有较强的抗菌活性。研究显示, 吗啉硝唑与奥硝唑对脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌、卵圆形拟杆菌、吉氏拟杆菌等厌氧菌的抗菌活性相当^[1]。吗啉硝唑是我国自主研发的新型硝咪唑类药物, 具有更低的毒性和更好

*基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目[20230262]。

第一作者: 宋晓晴, 女, 大学本科, 主管护师, 研究方向为外术后感染防治, (电子信箱)qing11252023@163.com。

[△]通信作者: 郭振江, 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为腹腔术后感染治疗, (电子信箱)Guozhenjiang01@163.com。

的抗厌氧菌活性,其药品说明书推荐适应证与奥硝唑相似^[2]。但吗啉硝唑上市较晚,缺乏其与奥硝唑治疗厌氧菌感染的安全性、有效性和经济性的高质量病例对照研究。本研究中采用循证医学法评估了吗啉硝唑注射剂与奥硝唑注射剂治疗厌氧菌感染的有效性和安全性,并评价了其经济性,以为临床制订安全、有效、经济的治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:1)研究对象为存在明显厌氧菌感染症状且行手术治疗的患者。2)研究类型为临床对照试验(随机对照试验、回顾对照试验),语种仅限中文和英文。3)干预措施为所有患者在手术治疗基础上加用抗菌谱均不覆盖厌氧菌的抗菌药物,包括第1,2代头孢菌素类(头孢唑林、头孢硫脒、头孢呋辛等)、氨基苄类、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星等)等。试验组予吗啉硝唑注射剂500 mg、每12小时1次、静脉滴注,对照组予奥硝唑注射剂500 mg、每12小时1次、静脉滴注。4)结局指标包括有效性(①临床有效率,②厌氧菌清除率)和安全性[③药品不良反应(ADR)发生率]。

排除标准:合并其他部位感染;无其他严重影响生命体征的心脑血管疾病;用药前使用过对厌氧菌有明显抗菌活性的药物;动物实验、综述、会议征文、药物代谢动力学研究等。

1.2 检索策略

采用计算机检索PubMed, Embase, The Cochrane Library及中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(WanFang)数据库中吗啉硝唑与奥硝唑对照治疗厌氧菌感染的相关文献,检索时限为2000年1月至2023年3月。中文检索词为“吗啉硝唑”“吗啉硝唑注射剂”“奥硝唑注射剂”“化脓性腹膜炎”“肝脓肿”“急性阑尾炎”“化脓性阑尾炎”“急性胆囊炎”“肛周脓肿”“腹腔镜手术”“开腹探查术”;英文检索词为“Morinidazole”“Ornidazole”“suppurative peritonitis”“acute appendicitis”“suppurative appendicitis”“acute cholecystitis”“perianal abscess”“laparoscopy”“laparotomy”。同时手工检索相关文献的参考文献,以获得相关研究。

1.3 文献筛选与质量评价

由2位研究人员按纳入与排除标准独立逐层筛选文献,并交叉核对,如遇分歧则协商解决,必要时请第三人仲裁,确保纳入文献的准确性和完整性。采用Cochrane 5.1.0评价手册评价前瞻性随机对照试验(RCT)的质量^[3],包括随机方法,分配隐藏,研究对象和研究实施者是否采用盲法,完整的结果数据、失访与退

出,其他偏倚来源等,每项评价内容均判定为“是”“否”“不清楚”。采用纽卡斯尔渥太华(NOS)量表^[4]评价回顾性RCT的质量,包括研究对象的选择、代表性、可比性,基础干预措施,结局指标数据采集方法,研究数据完整性,无应答率等,满分为9分,7~9分为高质量文献。

1.4 药物经济学评价方法

成本估算:药物经济学评价中主要考虑治疗的直接成本,包括手术治疗费、检查费用、床位护理费用、医用耗材费用、药品费用、处理ADR相关费用等。由于本研究中重点研究吗啉硝唑注射剂和奥硝唑注射剂治疗厌氧菌感染的成本与效果,为便于计算,假设两组患者的手术治疗费、检查费用、床位护理费用、医用耗材费用、其他药品费用等一系列费用无较大差异,最终根据吗啉硝唑注射剂和奥硝唑注射剂的药品费用及处理ADR相关费用计算治疗成本。

经济学评价方法^[5]:若疗效存在显著差异,则采用成本-效果比(CEA)进行评价;若疗效不存在显著差异,则采用最小成本法进行评价。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)及95%置信区间(95%CI)表示。采用Q检验(P值和P值)进行异质性检验,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,认为各研究间无异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,认为各研究间有异质性,则采用随机效应模型进行Meta分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与基本情况

共检索到123篇文献,根据纳入与排除标准最终纳入9篇文献^[6-14]进行Meta分析,涉及1149例患者,其中吗啉硝唑组560例、奥硝唑组589例。文献筛选流程图1,纳入文献基本情况见表1。

2.2 纳入文献质量评价

纳入9篇文献中,7篇文献^[6-12]为前瞻性RCT,2篇文献^[13-14]为回顾性对照试验。前瞻性RCT中,4篇文献^[6-8,12]采用随机数字表法分组,3篇文献^[9-11]未提及随机分组方法;2篇文献^[7-8]提及分配隐藏方法,对研究患者和研究实施者均使用盲法,5篇文献^[6,9-12]明确未实施盲法;2篇文献^[7-8]报道有病例脱落/退出,脱落率均小于10%;所有研究结果数据完整,均未出现选择性报告研究结果;均不存在其他选择性偏倚。详见图2。回顾性对照试验的NOS评分均为7分,为高质量文献。

2.3 Meta分析结果

临床有效率:9篇^[6-14]文献报道,涉及1149例患者,其中吗啉硝唑组和奥硝唑组的临床有效率分别为

表 1 纳入文献基本情况
Tab.1 Basic information of included studies

第一作者及 发表年份	临床诊断	病例数(例)		年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		疗程 (d)	结局 指标
		吗啉硝唑组	奥硝唑组	吗啉硝唑组	奥硝唑组		
侯栋 ^[6] 2023	化脓性腹膜炎	39	39	38.7 ± 3.9	40.1 ± 3.6	7	①③
唐云 ^[7] 2017	化脓性阑尾炎	214	213	51.7 ± 4.7	50.3 ± 4.1	5~7	①②③
庄鑫 ^[8] 2020	化脓性阑尾炎	33	32	70.22 ± 3.25	71.20 ± 2.45	5	①②
瞿胜 ^[9] 2021	胆囊结石伴胆总管结石	35	35	52.31 ± 6.15	52.23 ± 6.10	3~7	①②③
石健 ^[10] 2021	肛周脓肿	15	15	39.80 ± 10.24	38.80 ± 9.94	6	①②③
薛意恒 ^[11] 2023	急性阑尾炎	71	106	—	—	3~7	①③
黄冠 ^[12] 2021	化脓性阑尾炎	67	67	38.19 ± 6.34	37.86 ± 5.98	7	①②③
曾少华 ^[13] 2018	化脓性阑尾炎	32	28	59.59 ± 5.32	39.45 ± 5.46	5~7	①②③
陈智达 ^[14] 2022	急性非单纯性阑尾炎	54	54	36.9 ± 10.6	38.2 ± 9.1	5~7	①③

注: — 指未提及。

Note: — refers to not mentioned.

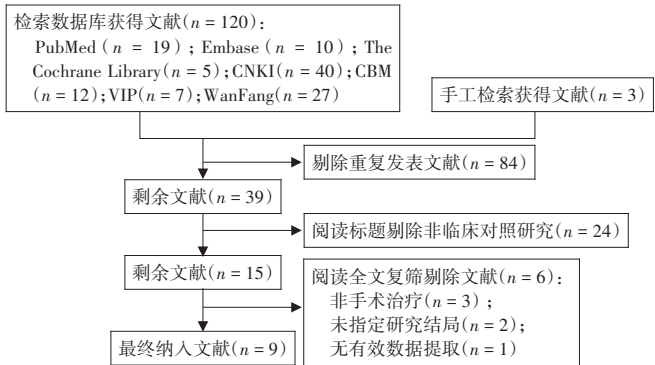


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Flowchart of literature screening

93.93%和91.51%。各研究间无统计学异质性($P = 0.83$ 且 $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,吗啉硝唑组和奥硝唑组的临床有效率无显著差异[$OR = 1.46, 95\%CI(0.93, 2.30), P = 0.10$]。详见图3。

厌氧菌清除率:6篇^[7-10,12-13]文献报道,涉及410例患者,其中吗啉硝唑组和奥硝唑组的厌氧菌清除率分别为97.93%和95.39%。各研究间无统计学异质性($P = 0.98$ 且 $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,吗啉硝唑组和奥硝唑组的厌氧菌清除率无

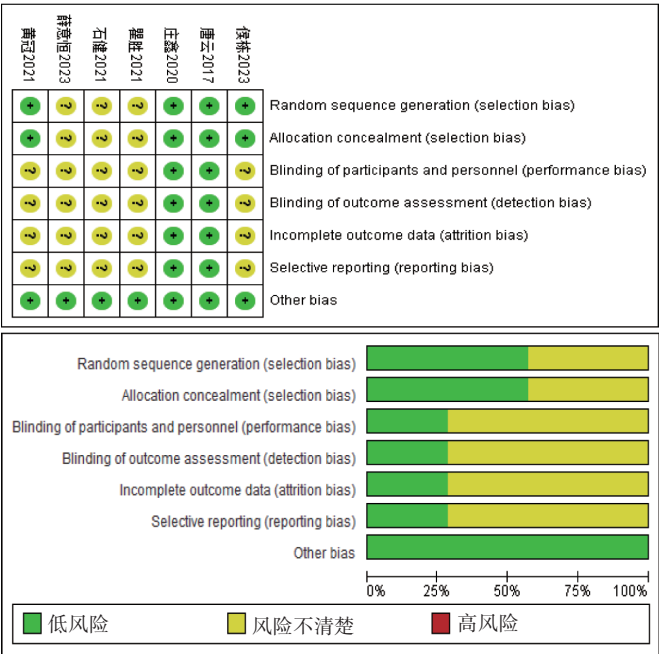


图 2 纳入随机对照研究的偏倚风险

Fig.2 Risk of bias plots for included randomized controlled studies
显著差异[$OR = 1.93, 95\%CI(0.70, 5.35), P = 0.20$]。详见图4。

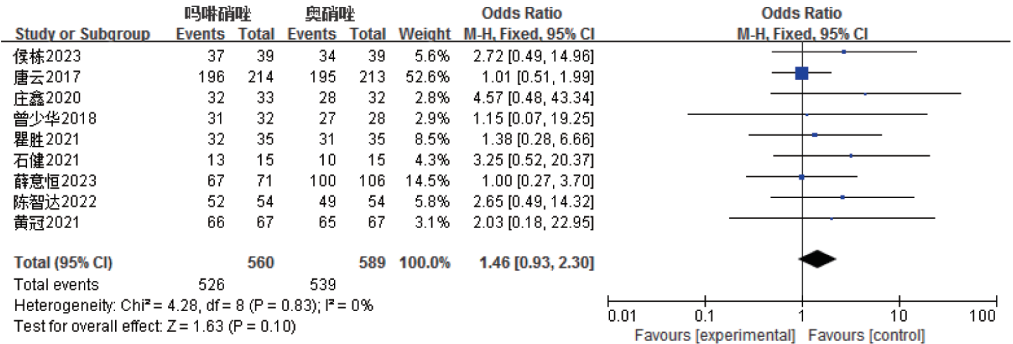


图 3 两组临床有效率Meta分析森林图

Fig.3 Forest plot of Meta-analysis: comparison of clinical efficacy between the two groups

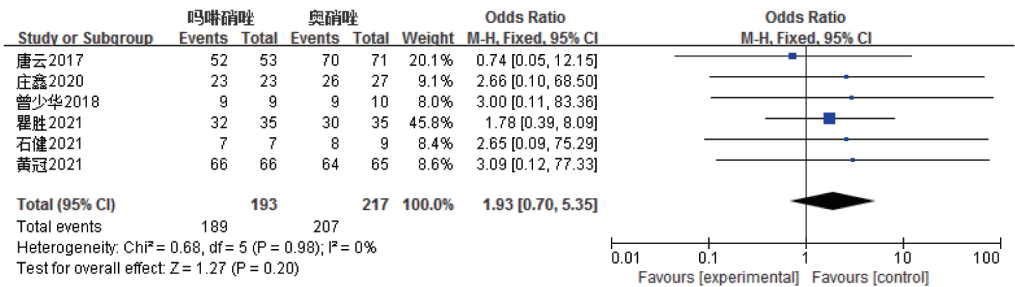


图4 两组厌氧菌清除率Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis: comparison of anaerobic bacterial clearance rate between the two groups

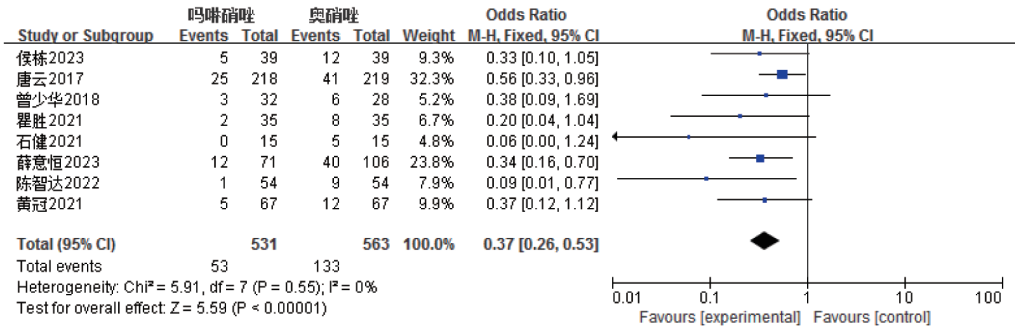


图5 两组药品不良反应发生率Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis: comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups

ADR发生率:8篇^[6-7,9-14]文献报道,涉及1 094例患者,其中吗啉硝唑组和奥硝唑组的ADR发生率分别为9.98%和23.62%。各研究间无统计学异质性($P = 0.55$ 且 $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,吗啉硝唑组的ADR发生率显著低于奥硝唑组 $[OR = 0.37, 95\%CI(0.26, 0.53), P < 0.000 01]$ 。详见图5。

2.4 药物经济性评价

治疗成本计算:吗啉硝唑和奥硝唑的常见ADR均为头痛、头晕、恶心等,停药后均痊愈,未予针对性治疗,治疗成本仅纳入吗啉硝唑和奥硝唑的药品费用。药品价格来源于药智网(<https://db.yaozh.com/>)。吗啉硝唑注射剂(吗啉硝唑氯化钠注射液,规格为每瓶0.5 g:100 mL)的生产厂家均为江苏豪森药业集团有限公司,中标价格均为97元/瓶;奥硝唑注射剂(奥硝唑氯化钠注射液,规格为每瓶0.5 g:100 mL)的生产厂家共3家(四川科伦药业股份有限公司、西安万隆制药股份有限公司和南京圣和药业股份有限公司),根据目前各省挂网中标价的最小单位价格中位价确定为21元/瓶。由于纳入文献的用药疗程不完全相同,其中2篇文献^[9,11]的疗程为3~7 d,3篇文献^[7,13-14]为5~7 d,2篇文献^[6,12]为7 d,1篇文献^[10]为6 d,1篇文献^[8]为5 d。为便于计算,本研究中采用不同疗程的中位数(5 d)计算药品费用,则吗啉硝唑注射剂和奥硝唑注射剂的治疗成本分别为970元和210元。

经济性评价方法:两组方案的临床有效率和厌氧

菌清除率均无显著差异($P > 0.05$),吗啉硝唑注射剂的ADR发生率显著低于奥硝唑($P < 0.05$),但ADR严重程度均为轻度,未对治疗产生影响,故暂不考虑两者的差异性。因此,药物经济性评价采用最小成本法,以治疗成本最低的方案为最优方案,故吗啉硝唑注射剂的治疗成本(970元)高于奥硝唑注射剂(210元),表明奥硝唑注射剂更具有经济性。

敏感性分析:近年来,我国实施药品集中采购政策,使部分临床疗效和用药安全性好的药品价格大幅下降,使经济性得到显著改善。故本研究中假设2种药品费用均下降20%,重新计算治疗成本,并进行敏感性分析,计算吗啉硝唑注射剂的治疗成本776元,奥硝唑注射剂的治疗成本168元。敏感性分析结果未对之前的结论造成影响。若吗啉硝唑注射剂的价格下降到20元/瓶左右,其具有较好的经济性。

3 讨论

本研究结果显示,吗啉硝唑注射剂和奥硝唑注射剂治疗厌氧菌感染的临床有效率和厌氧菌清除率均无显著差异($P > 0.05$),这与杨广胜等^[15]的研究结果一致。循证医学研究显示,奥硝唑日剂量控制在1 000 mg以下及用药疗程控制在10 d内的安全性良好^[16]。本研究结果显示,吗啉硝唑的ADR发生率显著低于奥硝唑($P < 0.05$),其中吗啉硝唑的ADR主要表现为恶心呕吐、头痛头晕、皮疹瘙痒、肝功能异常等,奥硝唑的ADR主要表现为恶心呕吐、输液刺激反应、皮疹瘙痒等,但均为轻度,未予特殊干预措施,停药后症状均消失,对临床

治疗无明显影响,这与田丹丽等^[17]的报道基本一致。

经济性是临床制订用药方案的重要因素,在保证安全性和有效性的前提下,选择具有经济学优势的用药方案不仅能降低患者及家属的经济负担,也能减少医疗资源浪费^[18]。有研究发现,吗啉硝唑注射剂治疗厌氧菌感染的有效率高、ADR少,但奥硝唑注射剂的药物经济性更好^[15,19]。与药物经济学评价相比,循证药物经济学评价更强调广泛证据的系统整合分析,以作为医疗决策的重要依据^[20]。本研究中根据循证药物经济学的原理和方法,采用最小成本法对2种药物进行了经济性评价,结果显示,奥硝唑注射剂较吗啉硝唑注射剂更有经济学优势,敏感度分析结果支持最小成本分析结果。

但本研究存在以下局限性:1)在外文数据库仅检索到吗啉硝唑药代动力学相关文献,未检索到吗啉硝唑对比奥硝唑治疗厌氧菌感染的临床研究,故本研究中仅纳入中文文献,具有潜在的选择偏倚性。2)文献质量不高,纳入9篇文献中,仅有2篇文献为多中心、双盲RCT,其他均未实施盲法,可能对评价结果有一定影响。3)本研究中治疗成本仅纳入了药品成本,治疗过程中还存在检查检验成本、住院成本、因治疗误工而产生的时间成本等,对经济性评价的准确性存在一定影响。因此,上述研究结果仍需开展更多设计严谨的大规模临床试验加以验证。

综上所述,奥硝唑注射剂与吗啉硝唑注射剂治疗厌氧菌感染的临床有效性相当,前者的ADR发生率更高,但不影响临床疗效,更具有经济学优势。

参考文献

[1] 陈 钊,武晓捷,张 菁,等. 吗啉硝唑在中度肝功能减退者中的药动学[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(3):161-166.
[2] 于丰铭,康东周. 吗啉硝唑的临床应用及药理学研究进展[J]. 延边大学医学学报,2023,46(1):12-14.
[3] 曾宪涛,黄 伟,田男祥. Meta分析系列之九:Meta分析的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(1):3-5.
[4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle - Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in metaanalyses[J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.
[5] 裴保方,曹松山,张 飞,等. 头孢哌酮舒巴坦联合奥硝唑治疗儿童急性化脓性阑尾炎疗效观察及经济学评价[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(1):45-48.

[6] 侯 栋,薛明辉,房祥杰,等. 吗啉硝唑联合头孢他啶治疗急性化脓性腹膜炎疗效分析[J]. 中国现代普通外科进展,2023,26(2):105-106.
[7] 唐 云,童明庆,于 浩,等. 吗啉硝唑联合阑尾切除术治疗化脓性或坏疽性阑尾炎的有效性和安全性研究[J]. 中华普通外科杂志,2017,32(8):678-682.
[8] 庄 鑫,潘亚强,叶 欣. 吗啉硝唑在老年化脓性阑尾炎围手术期抗感染治疗中的疗效研究[J]. 中华普通外科杂志,2020,35(11):879-881.
[9] 瞿 胜. 吗啉硝唑氯化钠注射液对胆囊结石合并胆总管结石患者术后细菌感染的杀菌效果[J]. 药品评价,2021,18(18):1124-1127.
[10] 石 健,孙春元,鲍炳州,等. 吗啉硝唑治疗肛周脓肿根治术后感染的临床疗效[J]. 中华普通外科杂志,2021,36(1):50-52.
[11] 薛意恒,孙中伟,孙少川. 吗啉硝唑治疗术后急性化脓性坏疽性阑尾炎临床观察[J]. 中国现代普通外科进展,2023,26(1):72-73.
[12] 黄 冠. 吗啉硝唑氯化钠注射液在急性阑尾炎治疗中的疗效[J]. 黑龙江医药,2021,34(5):1069-1071.
[13] 曾少华. 阑尾切除术分别联合吗啉硝唑及奥硝唑治疗化脓性坏疽性阑尾炎的效果对比[J]. 海峡药学,2018,30(8):111-113.
[14] 陈志达,郝洪庆,唐 云. 吗啉硝唑联合腹腔镜微创手术治疗急性非单纯性阑尾炎有效性及安全性分析[J]. 中华普通外科杂志,2022,37(1):35-38.
[15] 杨广胜,李 智,游维丽,等. 吗啉硝唑与奥硝唑治疗厌氧菌感染的疗效、安全性及药物经济学比较[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(3):225-229.
[16] 赵 丽,刘金玉,王 慧,等. 奥硝唑注射液静脉给药不良反应的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(12):725-729.
[17] 田丹丽,梁春坡,周梦瑜,等. 吗啉硝唑注射剂在普通外科的临床应用及安全性调查分析[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(24):2569-2572.
[18] 李 志. 药物经济学在药品费用控制的作用[J]. 中国卫生产业,2019,16(30):193-195.
[19] 张 海,杨舜娟,李剑冰. 3种硝基咪唑类药物治疗厌氧菌感染的疗效和经济学评价[J]. 临床合理用药,2023,16(24):215-218.
[20] 刘年梅,沈爱宗,宁丽娟. 循证药物经济学评价在药学服务中的应用[J]. 中国药业,2020,29(3):90-93.

(收稿日期:2024-01-09;修回日期:2024-09-08)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或中国药业在线投稿系统