

注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病疗效的Meta分析^Δ

罗恒丽^{1*}, 王俊^{1#}, 李艾玲²(1.泸州医学院附属医院药剂科, 四川 泸州 646000; 2.泸州医学院循证医学中心, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R942;R286 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0781-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.21

摘要 目的:系统评价注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病的临床疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Medline、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库,收集注射用双黄连联合抗菌药物(试验组)对比单用抗菌药物(对照组)治疗感染性疾病的随机对照试验(RCT),评价质量并提取数据后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计788例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的痊愈率[RR=1.46,95%CI(1.29,1.66), $P<0.000$]、总有效率[RR=1.15,95%CI(1.09,1.22), $P<0.000$]显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病可提高临床疗效。但受纳入文献质量限制,该结论尚需大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 注射用双黄连;抗菌药物;感染性疾病;Meta分析;疗效

Meta-analysis of Efficacy of Shuanghuanglian Injection Combined with Antibiotics for the Treatment on Infectious Disease

LUO Heng-li¹, WANG Guo-jun¹, LI Ai-ling²(1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou 646000, China; 2.Evidence-based Medicine Center of Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of Shuanghuanglian injection combined with antibiotics for the treatment on the infectious diseases systematically, and provide evidence-reference for clinical treatment. METHODS: Medline, PubMed, CBM, CNKI, Wanfang Database and VIP Database were retrieved to collect randomized controlled trials (RCT) of the effect comparison between Shuanghuanglian injection combined with antibiotics (test group) and only antibiotics (control group) treatment on infectious disease. Meta-analysis was performed by Rev Man 5.2 software after the quality assessment and data extraction. RESULTS: In total of 8 RCT involving 788 patients were included. The results of Meta-analysis indicated that the cure rate [RR=1.46,95% CI(1.29,1.66), $P<0.000$] and the total effective rate [RR=1.15,95% CI(1.09,1.22), $P<0.000$] in the test group were significantly higher than those of control group. There were significant differences. CONCLUSIONS: Shuanghuanglian injection combined with antibiotics treatment on infectious disease can improve the clinical efficacy of antibiotics. But limited by the quality of the included studies, the conclusions still need further confirm of plenty of high-quality RCT.

KEYWORDS Shuanghuanglian injection; Antibiotics; Infectious diseases; Meta-analysis; Therapeutic efficacy

注射用双黄连是由金银花、连翘、黄芩制成的中药制剂。有研究发现,该药在体内外均有较强的抑菌、杀菌作用,联合抗菌药物还有不同程度的增效作用,可以提高细菌对抗菌药物的敏感性^[1-2]。但各研究样本量较小,结论可信度不高。目前,尚无注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病疗效的系统评价。因此,笔者采用Meta分析的方法系统评价了注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“双黄连”“抗菌”“联用”“Shuanghuanglian”“Antibacterial

Δ 基金项目:杨森科学研究委员会中国分会研究基金资助项目(No.JRCC2011 药理02);泸州市科技计划项目(No.泸市科[2009]72号);泸州医学院人才基金项目(No.泸医医院科[2009]1号)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:834659462@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:wangg-

j7532@163.com

agents”为检索词检索Medline、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库,检索时限为2002年1月—2013年8月,并辅以手工检索和其他检索,同时追踪相关综述、纳入文献的参考文献。部分文献检索策略详见图1。

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	Add	Search (shuanghuanglian) AND antibacterial Filters: published in the last 10 years	1	22:31:41
#9	Add	Search (shuanghuanglian) AND antibacterium Filters: published in the last 10 years	0	22:31:41
#8	Add	Search shuanghuanglian Filters: published in the last 10 years	49	22:31:01
#7	Add	Search (shuanghuanglian) AND antimicrobial Filters: published in the last 10 years	5	22:29:45
#1	Add	Search shuanghuanglian	62	22:25:40

Medline 检索策略

选择	序号	命中文献数	检索表达式	检索时间
<input type="checkbox"/>	4	8	(#2) and (#3)	2013-07-28 09:32
<input type="checkbox"/>	3	126	#1 and 抗菌	2013-07-28 09:30
<input type="checkbox"/>	2	41	(保省联用) and (保省联用)双黄连-限定 2005-2013	2013-07-28 09:29
<input type="checkbox"/>	1	1621	双黄连-限定 2005-2013	2013-07-28 09:29

CNKI 检索策略

图1 部分文献检索策略

Fig 1 Part of the literature search strategy

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,文字限定为中文和英文。国家和地区不限。

1.2.2 研究对象 年龄、性别不限,患者均有明确的细菌感染指针。

1.2.3 干预措施 所有患者给予抗感染、补充血容量、纠正酸中毒、应用血管扩张药物和强心利尿剂及超声雾化等综合治疗,同时结合患者具体情况给予对症处理。在此基础上试验组患者加用注射用双黄连。

1.2.4 结局指标 痊愈率和总有效率。痊愈:临床症状、体征完全消失;有效:症状、体征明显好转;无效:症状、体征未见好转^[9]。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3 剔除标准

(1)综述或非RCT;(2)原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清或不全等);(3)重复发表的研究;(4)发表年代久远或数据不详的文献。

1.4 文献筛查和资料提取

由两位研究者独立根据纳入与排除标准选择试验,并用统一的提取表提取资料后交叉核对;如有分歧讨论解决,或交第三位研究者协助解决。若纳入文献资料提供不全,尽可能与原作者联系获取。提取的主要资料包括:(1)基本信息,包括原始研究题目、原始研究出处、作者及其联系方式等;(2)纳入文献合格性的资料,包括研究人群、干预措施、对照与研究类型、结局指标;(3)研究设计方案、研究期限、随机方案的产生、随机分配的隐藏、盲法、其他偏倚;(4)其他信息,包括原始研究有无资助及资助来源、潜在的利益冲突、作者得出的关键性结论有无混杂因素及是否进行矫正等。

1.5 文献质量评价

采用Cochrane Handbook 5.2风险偏倚评估工具评价纳入研究质量,主要包括以下6项内容:序列产生的随机方法、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结果盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告研究结果。“是”表明低偏倚风险;“否”表明高偏倚风险;“不清楚”表明未提供足够信息或偏倚情况不确定。若纳入研究中失访人数超过10%,要进一步分析失访原因,并进行意向治疗分析。

1.6 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。数据采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示统计效应。各研究间的异质性采用 χ^2 检验。若纳入研究间无异质性($I^2=0$)或异质性可以接受($P>0.10, I^2<50%$),采用固定效应模型进行Meta分析。若纳入研究存在较大异质性($P\leq 0.10, I^2\geq 50%$),分析异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,去除异质性;当各研究存在统计学异质性而无临床异质性或差异无临床意义时,可进行合并,应用随机效应模型进行Meta分析;而当各组间异质性过大时,则采用描述性分析。通过森林图描述Meta分析的统计结果,潜在的发表偏倚采用倒漏斗图分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出有关文献6 265篇,通过其他途径检索到文献13篇,剔除重复文献后得到文献1 183篇。阅读题名、摘要,排除疗效、安全性评价25篇,不良反应465篇,有效成分含量检测105篇,药理研究41篇,其他与疗效无关的研究512篇,初筛后

剩余35篇。查找原文,阅读全文后排除双黄连抗病毒作用的文献11篇,非双黄连与抗菌药物联用的文献8篇,动物实验6篇,不符合纳入标准的文献2篇。最终纳入8篇(项)研究,均为RCT,合计788例患者^[3-10]。文献检索和筛选流程详见图2。

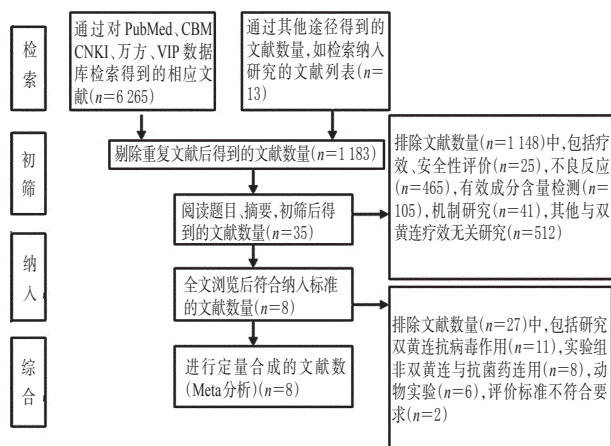


图2 文献检索和筛选流程

Fig 2 Flow chart of literature searching and screening

2.2 纳入研究质量评价结果

采用Cochrane偏倚风险评估量表评价纳入文献的质量,结果发现纳入的文献存在着不同程度的方法学质量问题。其中,2篇文献未提及随机分组^[8-9],另外6篇文献均有提到“随机”,但都没有描述具体的随机方法^[3-7,10];8篇文献均没有报道盲法,没有提到分配隐藏;8篇文献中试验前后参与者的人数没有改变,因此所有参与者视为完整经历整个试验过程。纳入研究偏倚风险比例和总结情况详见图3、图4。

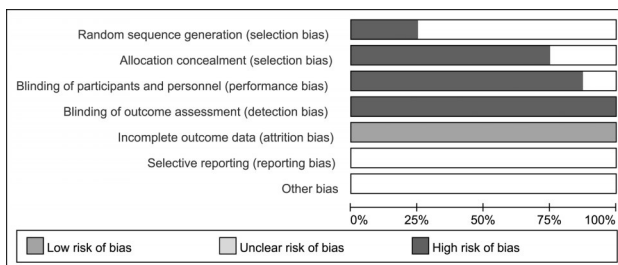


图3 偏倚风险比例

Fig 3 Bias risk proportion scale drawing

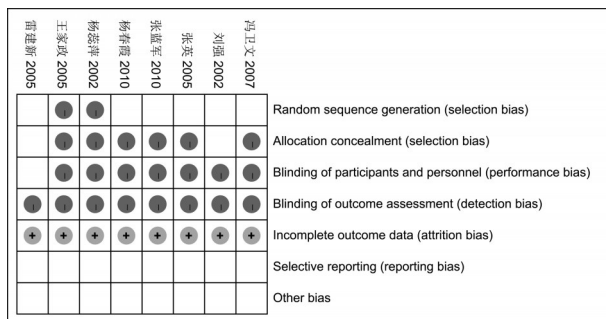


图4 偏倚风险总结

Fig 4 Bias risk summary scale drawing

2.3 纳入研究基本信息

纳入研究基本信息详见表1。

2.4 安全性评价

纳入研究显示,使用注射用双黄连过程中,有6例出现皮

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	组别	男性/女性例	平均年龄,岁	感染疾病类型	干预措施	疗程,d	结局指标
冯卫文(2007) ^[3]	试验组	30/22	4.12±2.15	小儿肺炎	综合治疗+注射用双黄连0.6g, 10~60 mg/(kg·d), qd	3~12	痊愈率 总有效率
	对照组	28/22	4.08±2.36	小儿肺炎	综合治疗	3~12	痊愈率 总有效率
刘强(2012) ^[4]	试验组	55/33	73.24±4.58	老年细菌性痢疾	综合治疗+注射用双黄连60 mg/kg, bid, 连续2个疗程, 治疗过程中应结合患者的实际病情适当加减用药剂量和疗程	14	痊愈率 总有效率
	对照组			老年细菌性痢疾	综合治疗	14	痊愈率 总有效率
张英(2005) ^[5]	试验组	21/19	20~70	肺炎	综合治疗+注射用双黄连3.0g, qd	7	痊愈率
	对照组	22/18	20~69	肺炎	综合治疗	7	痊愈率
张蓝军(2010) ^[6]	试验组	18/24	0.5~7	儿童支气管肺炎	综合治疗+注射用双黄连60 mg/(kg·d), qd, 连续用3~7d	3~7	痊愈率 总有效率
	对照组	15/27	0.5~7	儿童支气管肺炎	综合治疗	3~7	痊愈率 总有效率
杨春霞(2010) ^[7]	试验组	20/18	幼儿	小儿肺炎	综合治疗+注射用双黄连60 mg/(kg·d), qd	7	痊愈率 总有效率
	对照组	19/19	幼儿	小儿肺炎	综合治疗	7	痊愈率 总有效率
杨蕊萍(2002) ^[8]	试验组	49/31	1~9	小儿呼吸道感染	综合治疗+注射用双黄连100 ml/kg	上呼吸道感染3~5d, 下呼吸道感染5~7d	总有效率
	对照组	40/34	1~9	小儿呼吸道感染	综合治疗		总有效率
汪加政(2005) ^[9]	试验组	84/24	18~30	呼吸道感染	综合治疗+注射用双黄连每次15~20 ml, qd	上呼吸道感染3~5d, 下呼吸道感染5~7d	总有效率
	对照组	18/12		呼吸道感染	综合治疗		总有效率
雷建新(2005) ^[10]	试验组	20/16	16~78	细菌性痢疾	综合治疗+注射用双黄连60 mg/(kg·d), qd	5	总有效率
	对照组	19/13	17~76	细菌性痢疾	综合治疗	5	总有效率

疹, 8例出现胃肠道反应, 4例出现恶心, 5例穿刺局部出现疼痛, 但所有症状均在停药后不久即消失。此外, 88例报道未提及不良反应, 677例报道均无不良反应发生。由此可见, 注射用双黄连治疗细菌感染安全性较好。但由于纳入的研究对象均为中国人, 因此注射用双黄连应用于其他国家及种族的情况尚不明确。

2.5 Meta分析结果

2.5.1 痊愈率 8项研究报道了痊愈率^[3-10], 各研究间异质性较小($P=0.11, I^2=41%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者痊愈率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义[RR=1.46, 95% CI (1.29, 1.66), $P<0.000$]。

2.5.2 总有效率 8项研究报道了总有效率^[3-10], 各研究间异质性较小($P=0.06, I^2=48%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义[RR=1.15, 95% CI (1.09, 1.22), $P<0.000$]。

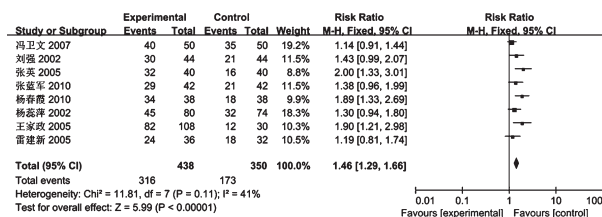


图5 两组患者痊愈率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of cure rates in 2 groups

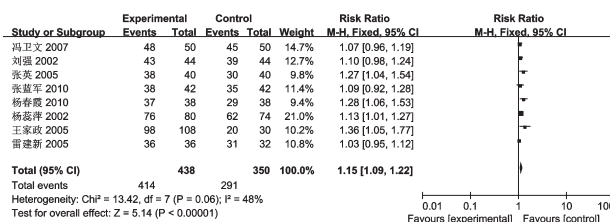


图6 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of total effective rates in 2 groups

2.6 发表偏倚评估

以痊愈率和总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图7、图8。结果, 各图均显示不对称, 提示可能存在发表偏倚, 即阴性结果的试验可能未发表。

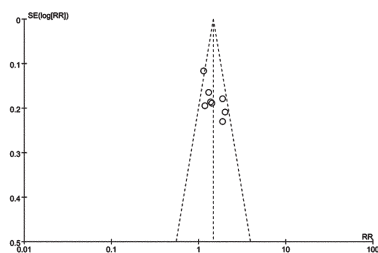


图7 痊愈率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of cure rates

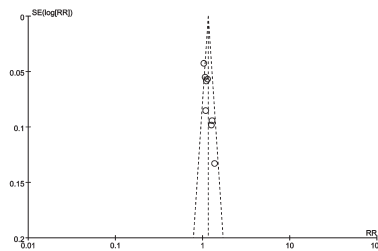


图8 总有效率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of the total effective rates

3 讨论

在抗菌药物广泛应用、耐药菌株不断增加的今天, 双黄连制剂联合抗菌药物治疗感染性疾病已经被基础与临床研究证实是可取的。本系统评价基于注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病的RCT进行分析, 结果显示试验组患者痊愈率、总有效率均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义, 提示注射用双黄连联合抗菌药物治疗感染性疾病可提高临床疗效。安全性方面, 各项研究均未见明显不良反应发生, 提示注射用双黄连安全性较好。

本系统评价纳入研究均在国内完成, 可能存在选择性和语言性偏倚。纳入的8项研究样本量较小, 检验效能低, 且文献资料普遍存在严重的方法学欠缺, 导致原始文献发表偏倚

西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的系统评价

徐晓菲*, 吴玉波#, 吴禹蒙(哈尔滨医科大学附属第四医院药学部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0784-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.22

摘要 目的:系统评价西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平的影响,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Central、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库,收集西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,运用Rev Man 5.2统计软件对提取的相关数据进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计2 233例患者。Meta分析结果显示,相比对照药物(安慰剂),西格列汀可显著降低2型糖尿病患者血液中的总胆固醇(TC)[SMD=-0.11,95%CI(-0.20,-0.01), $P=0.02$]、甘油三酯(TG)[SMD=-0.12,95%CI(-0.20,-0.04), $P=0.003$]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)[SMD=-0.18,95%CI(-0.34,-0.02), $P=0.03$]水平,但对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的影响差异无统计学意义[SMD=0.03,95%CI(-0.05,0.11), $P=0.46$]。结论:西格列汀可以显著降低2型糖尿病患者血液中的TG、TC、LDL-C水平。由于纳入研究的质量不高,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 西格列汀;2型糖尿病;Meta分析;血脂

Effects of Sitagliptin on Blood Lipid Level of Patients with Type 2 Diabetes: a Systematic Review

XU Xiao-fei, WU Yu-bo, WU Yu-meng(Dept. of Pharmacy, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of sitagliptin on blood lipid level of patients with type 2 diabetes, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Central, Embase, CNKI, Wanfang and VIP database, randomized controlled trials (RCTs) about the effects of sitagliptin on blood lipid level of patients with type 2 diabetes were collected, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 8 RCT were included, involving 2 233 subjects. Meta-analysis showed that sitagliptin could reduce the levels of TC[SMD=-0.11,95%CI(-0.20,-0.01), $P=0.02$], TG [SMD=-0.12,95%CI(-0.20,-0.04), $P=0.003$] and LDL-C[SMD=-0.18,95%CI(-0.34,-0.02), $P=0.03$]; there was statistically significant difference. HDL-C was not influenced by sitagliptin, and there was no statistically significant difference [SMD=0.03,95%CI(-0.05,0.11), $P=0.46$]. CONCLUSIONS: The long-term use of sitagliptin will make a significant decrease of the total amount of TC, TG and LDL-C in patients with type 2 diabetes. Due to small scale and low quality of included studies, more high-quality and large-scale studies are required for further validation.

KEYWORDS Sitagliptin; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Blood lipid

的产生。此外,虽然部分纳入研究报道了退热时间、血常规改善情况等信息,但由于各研究指标差异较大,故未进行Meta分析。建议在未来相关RCT的设计、实施中,增大样本量,注重方法学质量的提高,充分随机分组,做好分配方案的隐藏,并尽量采用有效的盲法,以提高研究结果的真实性和可靠性。

参考文献

- [1] 高春联,苗明.双黄连注射液药理与临床研究分析[J].时珍国医国药,2012,21(12):3 066.
- [2] 程光文,曾婧,毛宗福,等.双黄连注射剂不良反应及其影响因素回顾性调查[J].重庆医学,2011,40(4):362.
- [3] 冯卫文,梁明.阿奇霉素联合双黄连治疗小儿肺炎临床观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(21):5 022.
- [4] 张蓝军.联用双黄连治疗儿童支气管肺炎疗效研究[J].中国实用医药,2010,5(19):132.
- [5] 张英,牛玉琴.青霉素联合双黄连静脉滴注治疗肺炎的疗效观察[J].实用医技杂志,2005,12(7):1 889.
- [6] 雷建新,何兆辉,孙友岭.双黄连联合抗菌药物治疗细菌性痢疾疗效观察[J].药物与临床,2005,2(14):69.
- [7] 刘强.双黄连联合抗菌药物治疗老年细菌性痢疾疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(21):2 941.
- [8] 杨蕊萍.青霉素与双黄连联合治疗小儿呼吸道感染80例临床分析[J].中国乡村医药杂志,2002,9(4):23.
- [9] 汪加政.双黄连治疗呼吸道感染疗效观察[J].中国乡村医药杂志,2005,12(4):30.
- [10] 杨春霞.双黄连与青霉素联合应用治疗小儿肺炎38例疗效分析[J].中国医药指南,2010,8(6):106.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:star.fly.free@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:循证药学。电话:0451-82576860。E-mail:ydyxwyb@163.com

(收稿日期:2014-08-25 修回日期:2015-01-12)

(编辑:申琳琳)