

# 奥硝唑联合阿奇霉素治疗盆腔炎的系统评价

陶婉君\*, 李根, 龙旭, 张澜霖(成都市妇女儿童中心医院, 成都 610041)

中图分类号 R969.4;R711.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5115-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.23

**摘要** 目的:系统评价奥硝唑联合阿奇霉素治疗盆腔炎的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、SCI、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,收集奥硝唑联合阿奇霉素(试验组)对比甲硝唑单用或联合其他抗菌药物(对照组)治疗盆腔炎的随机对照试验(RCT),提取资料并参考“Cochrane 系统评价员手册5.3”进行文献质量评价,采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项 RCT,合计 658 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.21,95%CI(1.14,1.29), $P<0.001$ ]和治愈率[RR=1.52,95%CI(1.32,1.76), $P<0.001$ ]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:奥硝唑联合阿奇霉素治疗盆腔炎疗效较好。

**关键词** 奥硝唑;阿奇霉素;盆腔炎;Meta 分析

## A Systematic Review of Ornidazole Combined with Azithromycin in the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease

TAO Wanjun, LI Gen, LONG Xu, ZHANG Lanlin (Chengdu Women & Children's Central Hospital, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of ornidazole combined with azithromycin in the treatment of pelvic inflammatory disease (PID), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBASE, SCI, CJFD, VIP, CBM and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about ornidazole combined with azithromycin (test group) versus ornidazole alone or combined with other antibiotics (control group) in the treatment of PID were collected. Analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation of literature by referring to the Cochrane Review Manual 5.3. RESULTS: Totally 6 RCTs were involved, including 658 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate [RR=1.21,95%CI(1.14,1.29), $P<0.001$ ] and cure rate [RR=1.52,95%CI(1.32,1.76), $P<0.001$ ] in test group were significantly higher than control group, with statistical significances. CONCLUSIONS: The efficacy of ornidazole combined with azithromycin is obviously superior to ornidazole alone in the treatment of PID, with similar safety.

**KEYWORDS** Ornidazole; Azithromycin; Pelvic inflammatory disease; Meta-analysis

盆腔炎性疾病(Pelvic inflammatory disease, PID)是女性上生殖道感染引起的一组疾病,包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿和盆腔腹膜炎<sup>[1]</sup>。引起PID的致病微生物大都是通过阴道上行而来的,包括淋病奈瑟菌、需氧菌、厌氧菌、支原体、衣原体等,且多为混合感染。PID若没有及时、彻底地治疗,可能引起不孕、输卵管妊娠、宫外孕、败血症、弥散性腹膜炎等严重危害女性身体健康的疾病,因此须引起高度的重视<sup>[2]</sup>。根据美国疾病控制中心(Centers for Disease Control, CDC)2015年发布的PID诊断和治疗指南,对于注射抗菌药物,首选推荐头孢替坦或头孢西丁联合强力霉素,次选方案为氯洁霉素联合庆大霉素,对于替代的口服方案提到了阿莫西林克拉维酸联合强力霉素、阿奇霉素联合甲硝唑,但指南亦指出对于口服方案搜集的资料不充分<sup>[3]</sup>。过去我国对PID常用甲硝唑治疗,疗效有限<sup>[4]</sup>,近年来临床上常采用奥硝唑联合阿奇霉素治疗PID,但各研究样本量较小,所得结论参考价值偏低。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了奥硝唑联合阿奇霉素治疗PID的疗效,以期临床提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:028-86278307。E-mail:329971162@qq.com

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入,排除疗效观察和回顾性研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入患者均符合2002年或2006年美国CDC发布的PID诊断标准,年龄 $>18$ 岁,性别不限。排除标准:①年龄 $\leq 18$ 岁;②妊娠和哺乳期妇女;③肝、肾功能障碍;④血液系统疾病;⑤严重心脑血管疾病;⑥精神疾病或意识障碍;⑦对本研究相关药物过敏者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予奥硝唑联合阿奇霉素治疗;对照组患者给予甲硝唑单用或联合其他抗菌药物治疗。

1.1.4 结局指标和疗效判定标准<sup>[5]</sup> ①总有效率;②治愈率。治愈:临床症状、体征消失,体温正常,实验室检查血清白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/L^{-1}$ ;宫颈管分泌物正常;B超提示盆腔包块消失。好转:临床症状、体征明显减轻,下腹局部有轻压痛,体温正常,实验室检查血清白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/L^{-1}$ ;宫颈管分泌物正常;B超盆腔无包块或明显减小。无效:症状、体征无明显好转或加重。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆(2015年第4期)、PubMed(1978年1月—2015年9月)、EMBASE(1974年1月—2015年9月)、SCI(1950年2月—2015年9月)、中国期刊全文数据库

(CJFD, 1978年1月—2015年5月)、中文科技期刊数据库(VIP, 建库起至2015年9月)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978年1月—2015年9月)、万方数据库(1989年1月—2015年9月)。中文检索词:“奥硝唑”“阿奇霉素”“盆腔炎”“随机对照试验”;英文检索词:“Ornidazole”“Azithromycin”“Pelvic inflammatory disease”“Randomized controlled trial”。

### 1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 文献检索结果以数据库形式保存于Endnote7X 17.0.0软件,由两位评价员独立筛选文献、纳入RCT并评价质量,按预先设计好的资料提取表提取信息,包括第一作者、发表年份、是否随机、干预措施等,然后交叉核对,意见不一致时通过讨论或征求第三方的意见解决。如果信息缺失应尽量与作者取得联系,获取补齐。

1.3.2 文献质量评价 参考“Cochrane系统评价员手册5.3”评价纳入文献的方法学质量,具体包括以下7个方面:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③是否对受试者和医师采用盲法;④是否对结果采集人员采用盲法;⑤其他偏倚可能;⑥是否报道失访的情况;⑦选择性报道结果。

### 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。采用 $\chi^2$ 检验判断各纳入研究结果间的异质性,检验水准 $\alpha=0.1$ ;同时,根据 $I^2$ 判断异质性大小。当 $P>0.05$ 且 $I^2<50\%$ 时,采用固定效应模型进行合并分析;反之,采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释结果。采用亚组分析和敏感性分析减少异质性的影响。二分类变量采用相对危险度(RR)并用95%置信区间(CI)表示效应量;连续变量采用标准差(MD)并用95%CI表示效应量。同时,以各研究总有效率、治愈率的OR值为横坐标,以标准差的logOR值为纵坐标,利用Rev Man 5.3统计软件绘制倒漏斗图。通过观察数据点分布的对称性来评价是否可能存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

初步检索出英文文献69篇、中文文献120篇,通过阅读文章题目、摘要及全文后,排除非RCT、重复研究等,最后纳入6篇(项)研究<sup>[6-11]</sup>,均为中文文献,合计658例患者。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		干预措施		疾病类型	疗程,d	结局指标
	对照组	试验组	对照组	试验组			
曹利娟(2014) <sup>[6]</sup>	87	87	甲硝唑200 ml,静脉滴注,bid	阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd+奥硝唑0.5 g,静脉滴注,qd	急性PID	14	①
梁金好(2011) <sup>[7]</sup>	60	60	甲硝唑200 ml,静脉滴注,bid	阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd+奥硝唑0.5 g,静脉滴注,qd	急性PID	7,14	①②
刘丽新(2013) <sup>[8]</sup>	35	35	甲硝唑200 ml,静脉滴注,bid	阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd+奥硝唑0.5 g,静脉滴注,qd	急性PID	14	①②
徐鲜鲜(2013) <sup>[9]</sup>	40	46	甲硝唑200 ml,静脉滴注,bid	阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd+奥硝唑0.5 g,静脉滴注,qd	急性PID	14	①②
陈筱英(2011) <sup>[10]</sup>	40	40	甲硝唑200 ml,静脉滴注,bid	阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd+奥硝唑0.5 g,静脉滴注,qd	急、慢性PID	14	①②
张友松(2014) <sup>[11]</sup>	64	64	左氧氟沙星0.2 g,静脉滴注,qd+甲硝唑200 ml,静脉滴注,bid	阿奇霉素0.5 g,静脉滴注,qd+奥硝唑0.5 g,静脉滴注,qd	急性PID	14	①②

纳入研究均为RCT,其中2项研究描述了具体的随机方法;6项研究均未描述分配隐藏,是否对受试者、医师和结果采集者采用盲法;所有研究均没有选择性报道结果并且报道了失访情况,两组患者的基线特征有良好的相似性。文献质量评价结果见图1、图2。

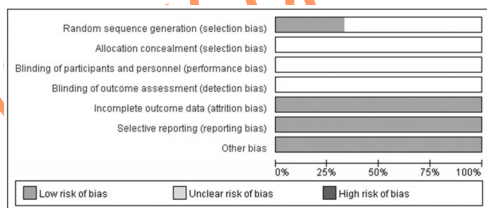


图1 偏倚风险条形图  
Fig 1 Bias risk bar chart

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率 6项研究报道了总有效率<sup>[6-11]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.63, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.21, 95% CI(1.14, 1.29),  $P<0.001$ ]。

2.2.2 治愈率 5项研究报道了治愈率<sup>[7-11]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.88, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者治愈率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.52, 95% CI(1.32, 1.76),  $P<0.001$ ]。

### 2.3 安全性

纳入研究中仅2项研究提到了不良反应,且均表示治疗过程中未观察到明显的不良反应<sup>[10-11]</sup>,提示甲硝唑联合阿奇霉素治疗PID的安全性较好。

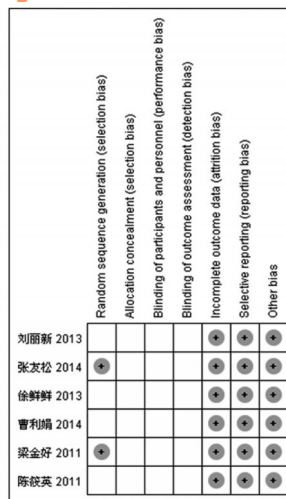


图2 偏倚风险总图

Fig 2 The general risk of bias

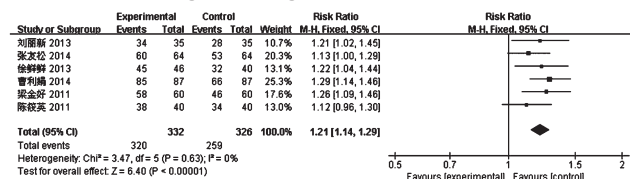


图3 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

### 2.4 发表偏倚

分别以总有效率和治愈率为指标绘制倒漏斗图,详见图

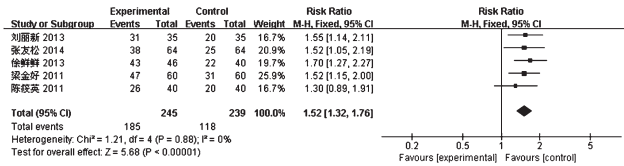


图4 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of cure rate in 2 groups  
5、图6。由图5、图6可知,本研究样本量较小,结果未严格对称分布在总估计(虚线)周围,提示可能存在发表偏倚。其原因可能是阴性研究结果的文章不易发表而过高估计了真实的治疗效果<sup>[12]</sup>。

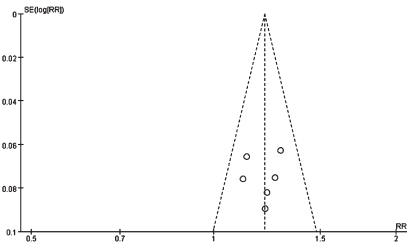


图5 总有效率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of total effective rate

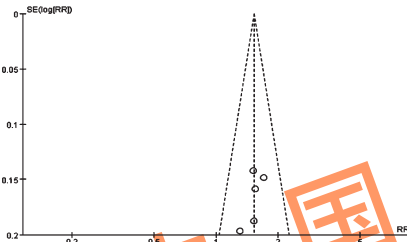


图6 治愈率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of curative rate

### 3 讨论

PID的治疗以抗菌药物为主,根据经验应选择广谱抗菌药物,覆盖包括淋病奈瑟菌、生殖道沙眼衣原体、支原体、厌氧菌和需氧菌<sup>[1]</sup>。奥硝唑是继甲硝唑、替硝唑之后的第三代新型硝基咪唑类衍生物,具有良好的抗厌氧菌和抗滴虫作用,与同类药物甲硝唑相比其抗菌活性强,半衰期长,临床疗效确切。其作用机制是通过分子中硝基在无氧环境中还原成氨基或通过自由基的形成与细胞成分的相互作用,从而导致致病微生物死亡<sup>[13]</sup>。阿奇霉素是15元大环内酯类抗菌药物,对沙眼衣原体、淋病奈瑟菌、人型支原体等均有良好疗效。根据以往经验,临床上常用第一代硝基咪唑类甲硝唑治疗PID,但疗效有限,仅能覆盖厌氧菌。随着第三代硝基咪唑类奥硝唑的诞生,参考《盆腔炎症性疾病诊治规范》<sup>[1]</sup>,对于PID的治疗,所有方案都必须对淋病奈瑟菌和沙眼衣原体有效,并覆盖厌氧菌。由此,临床上联合奥硝唑和阿奇霉素治疗PID的报道日渐增多,为本研究提供了基础。

本次系统评价结果表明,试验组患者总有效率和治愈率均显著高于对照组,差异均有统计学意义,说明奥硝唑联合阿奇霉素治疗PID的疗效较好。安全性方面,2项研究报道均未明显不良反应发生,提示奥硝唑联合阿奇霉素治疗PID的安全性较好。但由于数据样本量较小,未进行Meta分析,此结论需谨慎对待。

此外,有1项研究比较了治疗前后盆腔包块的变化,结果

发现试验组患者治疗后包块缩小程度大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。1项研究比较了两组患者治疗后临床症状改善情况,包括子宫附件压痛、腹痛、盆腔积液、白带增多、附件包块等,并统计了治疗后部分症状缓解时间的长短。结果表明,试验组患者治疗后各项临床症状及体征改善情况均优于对照组,体温恢复正常时间、腹痛缓解时间、盆腔积液消失时间、附件包块吸收时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[11]</sup>。这说明奥硝唑联合阿奇霉素治疗PID可以改善患者的临床症状,但由于纳入研究偏少,未进行Meta分析。

本研究存在的局限性:(1)纳入的6项研究,仅有2项描述了随机分组的方法;6项研究均未描述是否实施分配隐藏,是否对试验者和受试者实施盲法,是否存在选择性偏倚,容易导致主观指标实施偏倚和测量偏倚。(2)每项研究使用的药物虽然剂量相同,但是药品的生产厂家不同,可能对研究结果有一定的影响。期望以后国内的临床研究更严格地实施分配隐藏和盲法,运用合理有效的随机分配方法,以减少偏倚,从而得到更真实、有效的结果,为临床治疗提供依据。

综上所述,奥硝唑联合阿奇霉素治疗PID疗效较好。

### 参考文献

- [1] 中华医学会妇产科分会感染性疾病协作组.盆腔炎症性疾病诊治规范[J].中华妇产科杂志,2014,49(6):401.
- [2] 樊尚荣,黎婷.2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南:盆腔炎的诊断和治疗指南[J].中国全科医学,2015,18(28):3423.
- [3] 黄健玲,沈碧琼,陈曲波,等.168例盆腔炎患者宫颈沙眼衣原体及解脲支原体感染结果分析[J].中国皮肤性病学杂志,2000,14(4):253.
- [4] 罗新珍.甲硝唑治疗盆腔炎的疗效[J].中国新药与临床杂志,2001,20(6):473.
- [5] 包再梅.内科学[M].武汉:华中科技大学出版社,2010:521.
- [6] 曹利娟.87例急性盆腔炎患者临床治疗效果分析[J].中国实用医药,2014,9(11):65.
- [7] 梁金好,吴妍.阿奇霉素联合奥硝唑治疗急性盆腔炎60例临床观察[J].中国医药指南,2011,9(30):238.
- [8] 刘丽新.阿奇霉素联合奥硝唑治疗急性盆腔炎疗效观察[J].中国保健营养,2013,13(10):5879.
- [9] 徐鲜鲜,戴卫珍,吴艳颖.阿奇霉素联合奥硝唑治疗急性盆腔炎疗效观察[J].医药前沿,2013,4(10):175.
- [10] 陈筱英.阿奇霉素联合奥硝唑治疗盆腔炎40例临床观察[J].吉林医学,2011,32(16):3243.
- [11] 张友松.阿奇霉素联合奥硝唑应用于急性盆腔炎患者的临床疗效分析[J].中国医师进修杂志,2014,37(15):59.
- [12] 董碧蓉,欧雪梅,赵伟业.发表偏倚对系统评价的影响[J].中国循证医学,2001,1(3):170.
- [13] 王军,王增寿,朱光辉.奥硝唑的临床应用及不良反应[J].医药导报,2006,25(7):711.

(收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-10-19)

(编辑:申琳琳)