

阿苯达唑治疗囊型棘球蚴病疗效的Meta分析[△]

索朗央宗^{1,2,3,4,5*}, 张伶俐^{2,3,4#}, 泽碧⁵, 蒋璐灿^{1,2,3,4}, 归舸^{1,2,3,4}, 白玛央宗⁵, 兰珍⁶(1.四川大学华西药学院, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 5.西藏自治区人民医院药剂科, 拉萨 850000; 6.西藏自治区人民医院妇产科, 拉萨 850000)

中图分类号 R979.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)15-2069-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.16

摘要 目的:系统评价阿苯达唑治疗囊型棘球蚴病的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集阿苯达唑单药或联合其他阳性药物/外科手术治疗囊型棘球蚴病的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究提取资料并按照Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计1 020例患者。Meta分析结果显示,阿苯达唑单药治疗囊型棘球蚴病可以显著提高有效率[RR=4.08, 95%CI(1.82, 9.14), $P<0.001$];阿苯达唑联合其他阳性药物的有效率显著高于阳性药物单用[RR=1.28, 95%CI(1.01, 1.63), $P=0.04$];阿苯达唑联合外科手术治疗的有效率显著高于单纯外科手术治疗[RR=1.22, 95%CI(1.10, 1.35), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:阿苯达唑单药或联合其他阳性药物/外科手术治疗囊型棘球蚴病疗效均较好。

关键词 阿苯达唑;囊型棘球蚴病;疗效;系统评价

Therapeutic Efficacy of Albendazole in the Treatment of Cystic Echinococcosis: A Meta-analysis

Suolangyangzong^{1,2,3,4,5}, ZHANG Lingli^{2,3,4}, ZE Bi⁵, JIANG Lucan^{1,2,3,4}, GUI Ge^{1,2,3,4}, Baimayangzong⁵, LAN Zhen⁶(1.West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3.Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4.Key Lab of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5.Dept. of Pharmacy, Xizang Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000, China; 6. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Xizang Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review therapeutic efficacy of albendazole in the treatment of cystic echinococcosis, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane library, CBM, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials(RCTs) about albendazole alone or combined with other positive drugs/surgery in the treatment of cystic echinococcosis were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation according to Cochrane bias risk evaluation tool 5.1.0. RESULTS: A total of 11 RCTs were enrolled, involving 1 020 patients. Results of Meta-analysis showed the response rate of albendazole alone was significantly higher than that of placebo in the treatment of cystic echinococcosis [RR=4.08, 95%CI(1.82, 9.14), $P<0.001$]; response rate of albendazole+other positive drugs was significantly higher than that of positive drug alone in the treatment of cystic echinococcosis [RR=1.28, 95%CI(1.01, 1.63), $P=0.04$]; response rate of albendazole+surgery was significantly higher than that of surgery alone in the [RR=1.22, 95%CI(1.10, 1.35), $P<0.001$]; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Both albendazole alone or combined with other positive drugs/surgery show good therapeutic efficacy in the treatment of cystic echinococcosis.

KEYWORDS Albendazole; Cystic echinococcosis; Efficacy; Systematical review

棘球蚴病也称包虫病,是由寄生于犬、狼、狐狸等动物小肠的棘球蚴感染中间宿主而引起的一种人兽共患

寄生虫病,主要发生于肝脏、肺、脊柱、骨盆等,是人类绦虫病中危害最严重的一种^[1]。该病分为囊型棘球蚴病和泡型棘球蚴病两种^[2]。囊型棘球蚴病是以包囊形成为典型特征的良性病变;而泡型棘球蚴病则无明显的界限和包膜,有类似肿瘤的生长特性。我国是肝囊型棘球蚴病发生最严重的地区之一^[3],多发于畜牧区^[4]。在流行区域

△ 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2009BAI76B030920)

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail:Slyzwj2009@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205

中,人类感染囊型棘球蚴病的发病率可超过50/10万^[5]。目前,囊型棘球蚴病的治疗以外科手术为首选,合并药物治疗可能提高手术治愈率,降低复发率,尤其对某些不能耐受或失去手术机会的患者,药物治疗可以提高其生活质量。相关治疗药物主要有苯并咪唑类(阿苯达唑、甲苯咪唑)、吡喹酮、甲氟喹、伊维菌素及一些传统中药^[6]。已有研究系统评价了阿苯达唑治疗肝细粒棘球幼病的疗效和安全性,但其发表年限较久,纳入研究数量少;且目前临床对阿苯达唑治疗囊型棘球蚴病疗效和安全性尚存在争议^[7-10],而世界卫生组织(WHO)非正式指南与我国的专家共识中关于适宜的用药时间点和用药疗程的观点亦不一致^[11-12]。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了阿苯达唑治疗囊型棘球蚴病的疗效,以期临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否使用盲法均纳入。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 通过超声检查、CT检查和免疫学检查确诊为囊型棘球蚴病患者,年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予阿苯达唑单药或联合其他阳性药物/外科手术治疗;对照组患者未治疗或者仅给予其他阳性药物/外科手术治疗。

1.1.4 结局指标和疗效判定标准 结局指标为临床有效率,以《肝两型包虫病诊断与治疗专家共识(2015版)》中的标准判定疗效,分为痊愈、有效、无效。有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①同时患有肝炎、肾炎或心、肝、肾功能损害的患者;②妊娠期妇女和伴有感染等复杂合并症者;③动物研究;④资料无法提取的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至2016年5月。中文检索词包括“肝包虫”“肝细粒棘球蚴”“细粒棘球蚴”“阿苯达唑”;英文检索词包括“Echinococcoses”“Hepatic”“Liver hydatid cyst”“Echinococcoses”“Albendazole”等。同时,追溯纳入研究的参考文献。

1.3 资料提取

两位评价者按预先设计的资料提取表提取资料,包括纳入研究的一般资料,如作者及发表年份、国家、例数、干预措施、对照、随访时间等。评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献,提取数据,如遇分歧则进行讨论解决或请第三位评价者裁定。

1.4 质量评价

按照Cochrane协作网偏倚风险评价工具5.1.0评价

纳入研究的质量,具体包括:1)是否采用随机方法;2)是否分配隐藏;3)对受试者和医疗服务者是否采用盲法;4)是否对数据分析者采用盲法;5)结果数据是否完整;6)是否选择性报告研究结果;7)有无其他偏倚来源。进行质量评价时如果意见不一致则通过讨论解决或交由第三位评价者裁决。

1.5 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。合并效应量时若为二分类变量则采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各纳入研究结果间无异质性($P>0.1, I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。此外,若分析结果异质性仍较大或无法寻找异质性来源时,则仅进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索出相关文献1541篇,其中PubMed 405篇,EMBase 922篇,Cochrane图书馆37篇,中文数据库共177篇;剔除重复后获得文献1246篇;阅读文题和摘要后初筛出文献1224篇;进一步阅读全文复筛后获得22篇;再按照纳入与排除标准进行筛选,最终纳入11篇(项)RCT,中文1篇,英文10篇,合计1020例患者,其中试验组662例,对照组358例^[13-23]。纳入研究样本量为29~448例,患者年龄为4~86岁,随访时间为1个月~5年;2项研究在中国^[17-18],2项在土耳其^[14,23],2项在印度^[21-22],2项在西班牙^[15,19],伊朗^[13]、意大利^[16]、塞尔维亚^[20]各1项;2项研究报道了阿苯达唑单药治疗^[13-14],4项研究报道了阿苯达唑联合其他阳性药物治疗^[15-18],5项研究报道了阿苯达唑联合手术治疗^[19-23]。

2.2 方法学质量评价结果

纳入11项研究均提及随机^[13-23]。其中,2项研究随机方式采用随机数字表法、系统随机抽样法^[19,21],其余9项研究随机方法不清楚^[13-18,20,22-23]。1项研究提及分配方案隐藏^[13];2项研究对检查操作者实施盲法^[13,21],9项研究未描述盲法^[14-20,25-26];4项研究报道了失访和退出情况及具体人数^[13,17,19,22]。纳入研究方法学质量评价结果见图1。

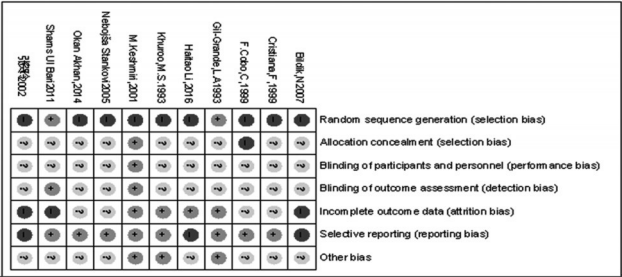


图1 偏倚风险总结图

Fig 1 Bias risk summary scale drawing

2.3 Meta分析结果

2.3.1 阿苯达唑单药治疗的有效率 2项研究报道了阿苯达唑单药治疗的有效率^[13-14],各研究间无统计学异质性($P=0.67, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,阿苯达唑单药治疗可以显著提高有效率,差异有统计学意义[RR=4.08, 95% CI(1.82, 9.14), $P<0.001$]。

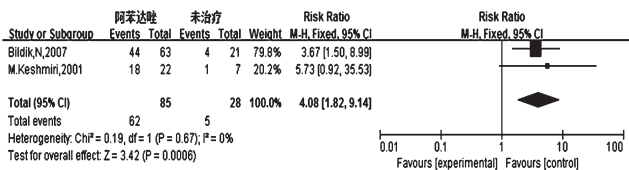


图2 阿苯达唑单药治疗有效率Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of response rate of albendazole alone

2.3.2 阿苯达唑联合其他阳性药物 vs. 阳性药物单用的有效率 4项研究报道了阿苯达唑联合其他阳性药物 vs. 阳性药物单用的有效率^[15-18],各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=62\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,阿苯达唑联合其他阳性药物的有效率显著高于阳性药物单用,差异有统计学意义[RR=1.28, 95% CI(1.01, 1.63), $P=0.04$]。

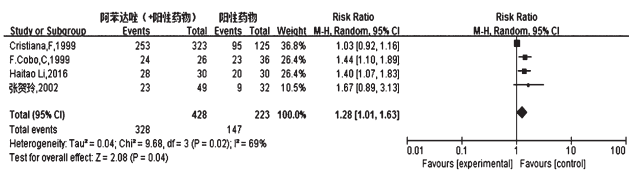


图3 阿苯达唑联合其他阳性药物 vs. 其他阳性药物单用有效率Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of response rate of albendazole combined positive drug vs. positive drug alone

2.3.3 阿苯达唑联合外科手术治疗 vs. 单纯外科手术治疗的有效率 5项研究报道了阿苯达唑联合外科手术治疗 vs. 单纯外科手术治疗的有效率^[19-23],各研究间无统计学异质性($P=0.26, I^2=25\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,阿苯达唑联合外科手术治疗的有效率显著高于单纯外科手术治疗,差异有统计学意义[RR=1.22, 95% CI(1.10, 1.35), $P<0.001$]。按照阿苯达唑不同疗程进一步行亚组分析,结果见表1。

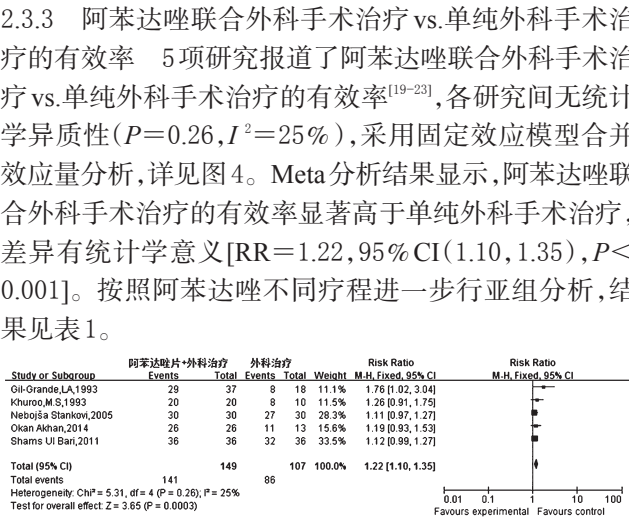


图4 阿苯达唑联合外科手术治疗 vs. 单纯外科手术治疗有效率Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of response rate of albendazole combined surgery vs. surgery alone

表1 不同疗程阿苯达唑联合外科手术治疗有效率的Meta分析结果

疗程	纳入研究	异质性	统计学模型	统计学结果
4周	3 ^[19-20,23]	$P=0.26, I^2=27\%$	固定效应模型	RR=1.21, 95%CI(1.04, 1.41), $P=0.01$
8周	1 ^[22]			RR=1.24, 95%CI(0.87, 1.75), $P=0.23$
12周	2 ^[18,23]	$P=0.06, I^2=73\%$	随机效应模型	RR=1.43, 95%CI(0.80, 2.55), $P=0.22$
24周	1 ^[21]			RR=1.12, 95%CI(0.99, 1.27), $P=0.07$

2.4 安全性 8项研究报道了不良反应发生情况,主要包括腹痛、恶心、呕吐、便秘、口干、厌食、转氨酶异常、脱发、血象异常等^[14,16-21,23]。

2.5 敏感性分析 阿苯达唑联合其他阳性药物 vs. 阳性药物单用的有效率合并分析结果的异质性较大($P=0.02, I^2=62\%$),剔除引起异质性的研究进行敏感性分析(见图5),所得结果与剔除前一致,提示本研究结果较为稳定。

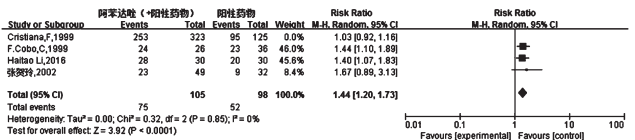


图5 去除异质性后的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis after removing heterogeneity

3 讨论

WHO努力争取2020年之前确定有效的囊型棘球蚴病防控措施。我国在WHO发布的非正式棘球蚴病指南的基础上,于2015年出版了《肝两型包虫病诊断与治疗专家共识》,但在用药剂量、疗程、用药时间点、对特殊人群的治疗等方面,还需更多高质量证据加以完善。

本次Meta分析系统评价了阿苯达唑单药或联合其他阳性药物/外科手术治疗囊型棘球蚴病的疗效,结果发现阿苯达唑单药可以显著提高有效率;阿苯达唑联合其他阳性药物的有效率显著高于阳性药物单用;阿苯达唑联合外科手术治疗的有效率显著高于单纯外科手术治疗,差异均有统计学意义。另外,按照阿苯达唑不同疗程进一步行亚组分析,发现使用4周阿苯达唑加外科手术较单纯外科手术治疗疗效较好。

本研究发现,阿苯达唑致不良反应是一些常见的、停药可逆的轻微不良反应。由于在美国有阿苯达唑致爆发性肝功能衰竭、最终进行肝移植病倒的报道^[24],因此采用阿苯达唑进行治疗期间仍应严密观察患者的肝肾功能和骨髓抑制情况。

本系统评价的设计和方法学尚存在缺陷:(1) 11项RCT仅2项报道了随机方法,其余仅表述“随机”二字,未对具体的随机方案、方案隐藏情况进行明确阐述;此外,仅有2项研究提到盲法,4项研究报道了失访情况,故可能存在较大的选择偏倚、实施偏倚和测量偏倚。(2)

各研究对照组不同,纳入研究的样本量偏小,精密度低,且各研究中均未报道结果数据的完整性,影响了研究结果的真实性和可靠性。(3)本研究将手术治疗和穿刺引流术归为外科治疗进行定量分析,可能对结果有影响。(4)由于不良反应的数据较少,本研究未对安全性进行系统评价。鉴于目前文献证据尚不充分,要进一步验证阿苯达唑治疗囊型棘球蚴病的疗效与安全性,尚需进行高质量的原始研究。

综上所述,阿苯达唑单药或联合其他阳性药物/外科手术治疗囊型棘球蚴病疗效均较好。

参考文献

[1] 张先军.包虫病危害与预防[J].畜牧兽医杂志,2012,31(1):114-116.

[2] Karakasli A, Yilmaz M, Mucuoglu AO, et al. A large primary dumbbell hydatid cyst causing neural foraminal widening of the thoracic spine: a case report and literature review[J]. *Inter J Surg Case Reports*, 2015, 8:55-58.

[3] Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects[J]. *World J Gastroentero*, 2012, 18(13):1448-1458.

[4] 李翰林,张生彬.包虫病的治疗进展[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(23):31-32.

[5] World Health Organization. *Echinococcosis*[EB/OL].[2017-03]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/en/>.

[6] 高强,张生彬.肝包虫病治疗的研究进展[J].转化医学杂志,2015, 8(4):234-235.

[7] Nasser-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts[J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2011, 1(1):1-25.

[8] 王涛,刘雅莉,杨克虎,等.阿苯达唑治疗肝细粒棘球蚴病的系统评价[J].中国循证医学杂志,2007, 7(11): 789-793.

[9] 邱静梅,王健,孟庆跃.阿苯达唑口服乳剂治疗包虫病的系统评价[J].中国病原生物学杂志,2010,5(1):40-41.

[10] Falagas ME, Bliziotis IA. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials[J]. *Am J Med Sci*, 2007, 334(3):171-179.

[11] Vuitton D, Meslin F, Eckert J, et al. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans[J]. *World Health Organ*, 1996, 74(3):231-242.

[12] 中国医师协会外科医师分会包虫病外科专业委员会.肝两型包虫病诊断与治疗专家共识:2015版[J].中华消化外科杂志,2015,14(4):253-264.

[13] Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi SH, et al. Albenda-

zole versus placebo in treatment of echinococcosis[J]. *T Roy Soc Trop Med H*, 2001, 95(2):190-194.

[14] Bildik N, Cevik A, Altıntaş M, et al. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver[J]. *J Clini Gastroentero*, 2007, 41(3): 312-316.

[15] Cobo, Yarnoz, Sesma, et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*[J]. *Trop Med Int Health*, 1998, 3(6):462-466.

[16] Franchi C, Di VB, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29(2):304-309.

[17] Li H, Song T, Shao Y, et al. Chemotherapy in alveolar echinococcosis of multi-organs: what's the role?[J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(6):2237-2243.

[18] 张贺玲,朱其银,荆强,等.两种剂型阿苯达唑治疗肝囊型包虫病的疗效对照观察[J].中国寄生虫病防治杂志, 2002, 15(4):228-229.

[19] Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, et al. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease[J]. *Lancet*, 1993, 342(8882):1269-1272.

[20] Stanković N, Ignjatović M, Nožić D, et al. Liver hydatid disease: morphological changes of protoscoleces after albendazole therapy[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2005, 62(3): 175-179.

[21] Ul-Bari S, Arif SH, Malik AA, et al. Role of albendazole in the management of hydatid cyst liver[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2011, 17(5):343-347.

[22] Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study[J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(5):1452-1459.

[23] Akhan O, Yildiz AE, Akinci D, et al. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short-term follow-up results[J]. *CardioVasc Inter Rad*, 2014, 37(6):1568-1574.

[24] Aasen TD, Nasrollah L, Seetharam A. *Acute liver failure secondary to albendazole: defining albendazole's role in the management of echinococcal infection*[EB/OL]. (2015-10) [2016-06].<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.24.1b/ovidweh.cgi>.

(收稿日期:2016-08-05 修回日期:2017-03-24)

(编辑:申琳琳)