

甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染疗效与安全性的Meta分析^Δ

张波^{1*}, 杨思芸², 滕华安¹, 舒运兵¹, 董建明¹ (1. 宜宾市第三人民医院药剂科, 四川 宜宾 644000; 2. 南充市中心医院妇产科, 四川 南充 637000)

中图分类号 R714.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1711-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.29

摘要 目的: 系统评价甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染的疗效与安全性。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库和中国知网数据库, 收集甲硝唑联合过氧化氢(观察组)对比青霉素联合氨苄西林(对照组)治疗产褥感染的随机对照试验(RCT), 提取相关资料并按照改良Jadad评分量表评价文献质量后, 采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。结果: 共纳入16项RCT, 共计1 280例患者。Meta分析结果显示, 观察组患者总有效率显著高于对照组[OR=5.76, 95%CI(3.21, 10.35), $P<0.001$], 发热持续时间[MD=-2.08, 95%CI(-2.32, -1.84), $P<0.001$], 临床症状持续时间[MD=-2.71, 95%CI(-2.89, -2.53), $P<0.001$], 平均住院时间[MD=-3.05, 95%CI(-3.32, -2.79), $P<0.001$]均显著短于对照组, 不良反应发生率[OR=0.27, 95%CI(0.08, 0.89), $P=0.03$]显著低于对照组, 差异均有统计学意义。结论: 甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染的疗效与安全性均较好。

关键词 甲硝唑; 过氧化氢; 产褥感染; 疗效; 安全性; Meta分析

Efficacy and Safety of Metronidazole Combined with Hydrogen Peroxide for Uterine Cavity Lavage in the Treatment of Puerperal Infection: A Meta-analysis

ZHANG Bo¹, YANG Siyun², TENG Hua'an¹, SHU Yunbing¹, DONG Jianming¹ (1. Dept. of Pharmacy, Yibin Third People's Hospital, Sichuan Yibin 644000, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Nanchong Central Hospital, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of metronidazole combined with hydrogen peroxide for uterine cavity lavage in the treatment of puerperal infection. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane library, Wanfang database, VIP, CBM and CNKI. Meta-analysis was performed by using Cochrane collaboration Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation with modified Jadad scale. RESULTS: A total of 16 RCTs were included, involving 1 280 patients. Meta-analysis showed that total response rate of observation group was significantly higher than that of control group [OR=5.76, 95% CI (3.21, 10.35), $P<0.001$], but febrile duration [MD=-2.08, 95% CI (-2.32, -1.84), $P<0.001$], duration of clinical symptom [MD=-2.71, 95% CI (-2.89, -2.53), $P<0.001$] and average hospital stay [MD=-3.05, 95% CI (-3.32, -2.79), $P<0.001$] are significantly shorter than control group; the incidence of ADR [OR=0.27, 95% CI (0.08, 0.89), $P=0.03$] was significantly lower than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Metronidazole combined with hydrogen peroxide for uterine cavity lavage show good therapeutic efficacy and safety in the treatment of puerperal infection.

KEYWORDS Metronidazole; Hydrogenperoxide; Puerperal infection; Therapeutic efficacy; Safety; Meta-analysis

产褥感染是指分娩时及产褥期生殖道受病原体侵袭, 引起局部或全身感染^[1]。该病的发病率高达6.0%, 是导致产妇死亡的主要原因之一^[2]。产褥感染的发生、发展可能与生殖道感染、胎膜早破、产程延长、滞产、剖宫产术中操作不当、反复肛检及阴道检查等因素有关, 患者多表现为发热、腹痛、异常恶露, 有时可出现中毒性休克、多脏器衰竭等多种并发症, 影响生活质量, 严重者甚至危及生命^[3]。产褥感染以厌氧类杆菌和球菌感染为

主, 常规抗菌药物(如青霉素)治疗效果并不理想, 难以达到控制炎症的目的^[4]。目前, 临床常采用甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染, 且有关报道也越来越多。因此, 本研究采用Meta分析的方法系统评价了甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染的疗效与安全性, 以期为临床合理用药提供循证参考。

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)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为产褥感染。患者年龄在

^Δ 基金项目: 四川省基层卫生事业发展研究中心科研项目(No. SJWF1401)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药物分析。电话: 0831-8213471。E-mail: 407397707@qq.com

19~38岁。

1.1.3 干预措施 观察组患者给予甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔;对照组患者给予青霉素(静脉滴注)联合氨苄西林(口服)。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②发热持续时间;③临床症状持续时间;④平均住院时间;⑤不良反应发生率。

疗效判定标准——显效:治疗后恶露明显减少、气味消失,体温恢复正常,血常规指标恢复正常;有效:治疗后恶露有所减少、气味减弱,体温有所下降,血常规指标明显好转;无效:未达上述标准^[5]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①描述性研究或半随机对照试验、队列研究;②只有摘要而无全文的文献;③重复发表、报道信息量少、试验样本特殊等无法利用的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库和中国知网数据库,检索时限均为各数据库建库起至2017年5月。中文检索词为“甲硝唑”“过氧化氢(或双氧水)”“产褥感染”“冲洗宫腔”;英文检索词为“Metronidazole”“Hydrogenperoxide”“Puerperal infection”“Uterine cavity washing”。并对所有纳入文献的参考文献进行追溯。

1.3 数据提取及质量评价

由两位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧则通过讨论解决或由第三位评价者协助裁

定。提取信息包括第一作者、发表时间、患者基本资料、干预措施及结局指标等。采用改良 Jadad 评分量表评价文献质量,具体包括:随机方法是否正确(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分),隐藏分组是否正确(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分),是否实施盲法(实施2分、不清楚1分、未实施0分),是否描述退出或失访人数及原因(描述1分、未描述0分);总分为7分,评分1~3分为低质量研究,评分4~7分为高质量研究^[6]。

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。计数资料采用相对危险度(Relative risk, RR)或比值比(Odds ratio, OR)及其95%置信区间(CI)表示;计量资料采用加权均数差(MD)及其95%CI表示。对于纳入研究的异质性检验采用 I^2 检验和 Q 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。若存在临床异质时,绘制倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究基本信息

初步检索获得相关文献共18篇,通过阅读文献题目、摘要及内容,排除非临床研究、重复发表等文献2篇,最终纳入16篇文献^[7-22],共计1280例患者。其中,观察组患者655例,对照组患者625例。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁	例数		干预措施		结局指标
		观察组	对照组	观察组	对照组	
文献文2016 ^[7]	27.5±2.1	21	21	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③④
翟金亚2002 ^[8]	26	23	19	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③
唐国霞2015 ^[9]	30.1±2.1	39	39	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③④
胡娅勤2012 ^[10]	27.2	35	33	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③
邓贵芳2014 ^[11]	27.7±2.4	44	44	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③
梁旭2016 ^[12]	31.6±5.4	40	40	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③④⑤
郑遂玲2013 ^[13]	19~38	46	38	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③
崔秋红2015 ^[14]	35.4±3.3	37	37	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③④⑤
戴晓惠2016 ^[15]	32.4±3.4	70	56	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③④
侯倩2017 ^[16]	28.0±3.3	46	46	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③④
战华伟2015 ^[17]	26.4±2.0	39	39	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③④
韩芳2013 ^[18]	27.5	45	44	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	②③④
穆伍菊2016 ^[19]	27.5±4.6	50	50	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③④⑤
韦兰菊2016 ^[20]	29.6±3.1	45	45	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③
刘九红2017 ^[21]	29.0±6.1	44	44	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①②③⑤
马松雅2016 ^[22]	36.4±2.6	31	30	甲硝唑溶液50 mL+过氧化氢溶液20 mL,宫腔冲洗,bid	青霉素,静脉滴注+氨苄西林,口服	①③④

2.2 纳入研究质量评价结果

16项研究^[7-22]均为RCT;8项研究^[8,10-11,13,15-17,19]Jadad评分为3分,6项研究^[9,12,14,20-22]为4分,2项研究^[7,18]为5分,即8项研究^[7,9,12,14,18,20-22]为高质量研究,8项研究^[8,10-11,13,15-17,19]为低质量研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 8项研究^[7,12,15-16,19-22]报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义

[OR=5.76, 95% CI(3.21, 10.35), P<0.001]。

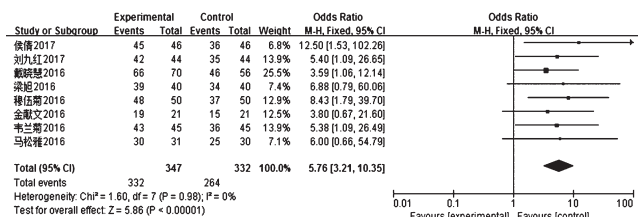


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

2.3.2 发热持续时间 16项研究^[7-22]报道了发热持续时间,各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=78%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,观察组患者发热持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.08, 95% CI(-2.32, -1.84), $P<0.001$]。

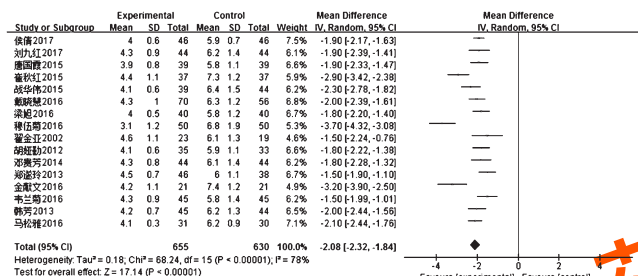


图2 两组患者发热持续时间的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of febrile duration in 2 groups

2.3.3 临床症状持续时间 16项研究^[7-22]报道了临床症状持续时间,各研究间有统计学异质性($P=0.001, I^2=60%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,观察组患者临床症状持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.71, 95% CI(-2.89, -2.53), $P<0.001$]。

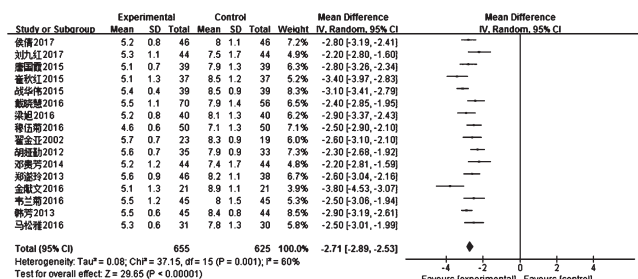


图3 两组患者临床症状持续时间的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of duration of clinical symptoms in 2 groups

2.3.4 平均住院时间 10项研究^[7,9,12,14-19,22]报道了平均住院时间,各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=74%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,观察组患者平均住院时间显著短于对照组,差异有统

计学意义[MD=-3.05, 95% CI(-3.32, -2.79), $P<0.001$]。

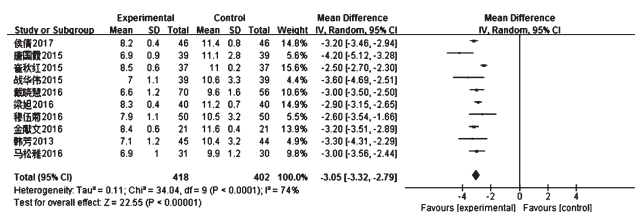


图4 两组患者平均住院时间的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of average length of stay in 2 groups

2.3.5 不良反应发生率 4项研究^[12,14,19,21]报道了不良反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.70, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.27, 95% CI(0.08, 0.89), $P=0.03$]。

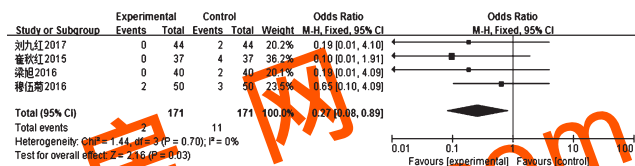


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

将总有效率作为指标绘制倒漏斗图,详见图6。由图6可知,各研究散点均位于倒漏斗图的范围之内,分布基本对称,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较低,结论可靠。

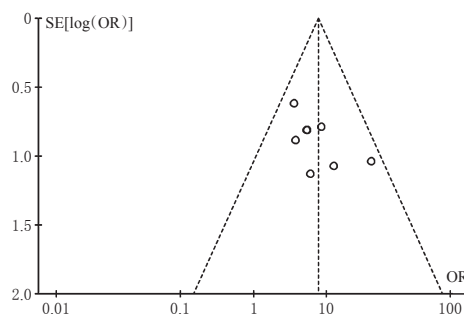


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of total response rate

3 讨论

产褥感染是导致产妇死亡的重要原因之一^[23]。如产妇产后出血并伴持续性发热、局部红肿、压痛、异常恶露等症,应首先考虑可能为产褥感染,并及时采取有效抗感染治疗,以避免出现严重后果。

有研究发现,甲硝唑不仅能治疗或预防厌氧菌感

染,还能降低切口感染率,减少子宫内膜异位的发生,尤其在治疗女性生殖系统厌氧菌感染时效果明显^[12,24]。

过氧化氢有良好的抗菌作用,其可在分解时产生热量,不仅能使周围健康组织血液循环得以改善,还可促进组织修复及再生,消除原来的无氧环境,使厌氧菌难以生存及繁殖;此外,过氧化氢在清洁创面的基础上还可促进厌氧菌赖以生存的脓血块及残留的胎膜、蜕膜排出,从根本上抑制厌氧菌再生及繁殖^[25]。甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔可持续作用于置留在宫腔创面上的厌氧菌,不仅可清洁宫腔和阴道,还可抑制上行性细菌感染,对治疗产褥感染具有显著疗效。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,发热持续时间、临床症状持续时间、平均住院时间均显著短于对照组,不良反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。

本研究的局限性可能有以下几个方面:纳入的部分研究Jadad评分较低,总体评分3~5分,研究质量一般;纳入的研究均为中文文献,研究对象仅为国内产妇,且样本量较小。因此,本研究所得结论尚需严格设计的更多大样本、高质量的RCT加以验证。

参考文献

[1] 廖轶尼. 初产妇发生产褥感染影响因素探讨[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1853-1855.

[2] KIM ID, CHANG HS, HWANG KJ. Herpes simplex virus 2 infection rate and necessity of screening during pregnancy: a clinical and seroprevalence-miologic study[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(2): 401-407.

[3] 李琼. 甲硝唑联合过氧化氢治疗产褥感染疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(29): 3911-3912.

[4] 蒙晓梅, 韩海彦. 剖宫产术中甲硝唑冲洗宫腔预防子宫内膜异位及产褥感染的临床分析[J]. 吉林医学, 2012, 33(35): 7747-7748.

[5] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 234-236.

[6] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

[7] 金献文, 沈丹. 产褥感染产妇行过氧化氢联合甲硝唑冲洗宫腔辅助治疗的临床疗效分析[J]. 大家健康, 2016, 10(20): 123-124.

[8] 翟金亚, 董启秀. 过氧化氢甲硝唑冲洗宫腔辅助治疗产褥感染42例疗效观察[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2002, 12(4): 389-390.

[9] 唐国霞. 过氧化氢联合甲硝唑冲洗宫腔辅助产褥感染的临床研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(10): 108-109.

[10] 胡娅勤, 何丽梅. 过氧化氢联合甲硝唑冲洗宫腔辅助治疗产褥感染[J]. 中国当代医药, 2012, 19(21): 87-88.

[11] 邓贵芳. 过氧化氢联合甲硝唑冲洗宫腔治疗产褥感染的疗效观察[J]. 当代医学, 2014, 20(5): 30-31.

[12] 梁旭, 韩磊, 孟涛. 过氧化氢联合甲硝唑宫腔冲洗治疗产褥感染40例[J]. 中国药业, 2016, 25(5): 89-90.

[13] 郑遂玲. 过氧化氢与甲硝唑冲洗宫腔辅助治疗产褥感染的临床体会[J]. 中国妇幼保健杂志, 2013, 4(2): 64-65.

[14] 崔秋红. 过氧化氢与甲硝唑冲洗宫腔治疗产褥感染的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(30): 127-128.

[15] 戴晓慧. 甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔对治疗产褥感染的临床疗效[J]. 微量元素与健康研究, 2016, 33(4): 28-29.

[16] 侯倩, 何洁云, 赵卓姝, 等. 甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(3): 12-14.

[17] 战华伟. 甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔治疗产褥感染39例疗效观察[J]. 医药与保健, 2015, 23(2): 1-2.

[18] 韩芳. 甲硝唑联合过氧化氢冲洗宫腔佐治产褥感染的临床疗效观察[J]. 当代医学, 2013, 19(36): 36.

[19] 廖伍菊. 甲硝唑联合过氧化氢灌洗治疗产褥感染的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(7): 70-71.

[20] 韦兰菊. 联合应用甲硝唑及过氧化氢佐治产褥期感染的疗效观察[J]. 东方食疗与保健, 2016(5): 89.

[21] 刘九红. 过氧化氢联合甲硝唑治疗产褥感染临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(4): 71-72.

[22] 马松雅, 郭启. 过氧化氢与甲硝唑联合治疗产褥感染的临床分析[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(8): 147-148.

[23] 袁清芳. 浅谈产褥感染的临床治疗方法及疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(48): 70-71.

[24] 刘吉平. 产褥感染150例病因分析及预防措施[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(18): 54-55.

[25] 陈燕娜. 加温甲硝唑注射液冲洗防止剖宫产术后切口感染和产褥感染的临床效果观察[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 19(6): 786-787.

(收稿日期: 2017-10-25 修回日期: 2018-04-25)

(编辑: 陈宏)