

抗真菌药物预防肝移植术后侵袭性真菌感染的疗效与安全性的Meta分析

魏晓晨*,朱立勤#,王春革(天津市第一中心医院,天津 300192)

中图分类号 R96; R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2238-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.10

摘要 目的:系统评价抗真菌药物预防肝移植患者术后侵袭性真菌感染(IFI)的疗效与安全性。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆临床对照试验资料库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普中文数据库和万方数据库,并手工检索相关文献,收集评价抗真菌药物预防肝移植患者术后IFI的疗效与安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,包括632例患者。Meta分析结果显示,应用抗真菌药物预防能有效降低肝移植患者术后IFI的发生率[RR=0.30, 95%CI(0.17, 0.55), $P<0.000$]和致死率[RR=0.27, 95%CI(0.11, 0.68), $P=0.006$],增加患者术后不良反应发生率[RR=1.38, 95%CI(1.04, 1.84), $P=0.03$]。伊曲康唑、脂质两性霉素B与氟康唑预防肝移植患者术后IFI的疗效比较,差异均无统计学意义[RR=0.70, 95%CI(0.26, 1.88), $P=0.48$; RR=0.91, 95%CI(0.36, 2.30), $P=0.84$]。结论:使用抗真菌药物预防可以有效降低肝移植患者术后IFI的发生,但需密切关注患者不良反应发生情况;伊曲康唑、脂质两性霉素B与氟康唑的预防效果相当。由于纳入研究数量较少、质量偏低,该结论还需大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 肝移植;侵袭性真菌感染;抗真菌药物;Meta分析

Efficacy and Safety of Antifungal Agents for Invasive Fungal Infection in Liver Transplant Recipients: A Meta-analysis

WEI Xiao-chen, ZHU Li-qin, WANG Chun-ge(Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of antifungal agents for invasive fungal infection (IFI) in liver transplant recipients. METHODS: The literatures were researched from PubMed, EMBase, Central Register of Controlled Trials, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database. We also searched relevant journals by hand. Randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy and safety of antifungal agent for IFI in liver transplant recipients were collected and evaluated. Data were extracted independently by two reviewers. Statistical analysis was performed using RevMan5.1 software. RESULTS: 5 RCTs were included, involving 632 patients. Results of Meta-analysis showed: antifungal agents could reduce IFI after liver transplantation effectively [RR=0.30, 95%CI (0.17, 0.55), $P<0.000$] and decreased the incidence of mortality duo to IFI [RR=0.27, 95%CI(0.11, 0.68), $P=0.006$]; increased the incidence of ADR [RR=1.38, 95%CI(1.04, 1.84), $P=0.03$]; there was no statistical significance in preventing postoperative IFI among itraconazole, liposomal amphotericin B and fluconazole [RR=0.70, 95%CI(0.26, 1.88), $P=0.48$; RR=0.91, 95%CI(0.36, 2.30), $P=0.84$]. CONCLUSIONS: Antifungal agents can effectively reduce the occurrence of IFI in patients under went liver transplantation, and ADR still should be paid attention clesely. Therapeutic etficiency of itaconazole and liposomal amphotericin B are similar to fluconazole. More large-scale and high quality RCT are required for furthe validation due to small and low quality of included studies.

KEYWORDS Liver transplantation; Invasive fungal infection; Antifungal agents; Meta-analysis

侵袭性真菌感染(Invasive fungal infection, IFI)是肝移植术后最具破坏性的感染并发症之一,可导致患者的致病率和致死率显著提高。据报道,肝移植术后有5%~40%的患者发展为IFI,与这些感染相关的致死率达25%~67%^[1]。Winston DJ等^[2]研究报道,肝移植术后用氟康唑预防能有效减少发生IFI,且没有明显的肝毒性。然而,Biancofiore G等^[3]研究表明,使用抗真菌药物预防对肝移植患者术后IFI似乎没有任何益

处。是否常规采用抗真菌药物预防肝移植术后IFI以及最佳的预防用药方案、使用时间等目前尚存争议。因此,本研究对国内外的抗真菌药物预防肝移植患者术后IFI的疗效与安全性的随机对照试验(RCT)进行系统评价,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT。

1.1.2 研究对象 接受肝移植手术的患者,种族、年龄、性别、移植原因、免疫抑制剂方案不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者在常规治疗基础上加用抗真菌

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-23626391。

E-mail: onlyxiao23@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail: zyz0713@gmail.com

药物以预防肝移植术后IFI的发生,对照组患者给予安慰剂或制霉菌素。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括①IFI发生率、②IFI致死率,次要结局指标包括③不良反应发生率。

1.2 排除标准

1)非RCT;2)肝、肾联合移植或多器官移植的患者;3)结局指标中无IFI发生率;4)研究数据中结局指标无法提取。

1.3 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文数据库、万方数据库;手工检索《中华外科杂志》《中华器官移植杂志》等医学杂志。筛选相关中、英文文献及其参考文献,检索年限均从建库至2012年12月。中文检索词:“肝(脏)移植”“真菌”“感染”“预防”“抗真菌药”“氟康唑”“伊曲康唑”“两性霉素B”“伏立康唑”等;英文检索词:“liver(hepatic)transplant”“fungal”“infection”“prophylaxis”“prevent”“antifungal”“fluconazole”“itraconazole”“amphotericin B”“voriconazole”。

1.4 质量评价

两名评价员独立选择试验、提取资料,并进行质量评价,如遇分歧讨论解决或由第三者判定。纳入文献的质量评价参考“Cochrane 系统评价员手册”4.2.2版关于RCT的质量评价标准^[4]进行。对于所纳入文献的发表是否存在偏倚及偏倚大小,采用倒漏斗图分析。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.1 统计软件进行 Meta 分析。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验。当 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,采用随机效应模型分析;反之,采用固定效应模型进行合并分析。计数资料计算相对危险度(RR),计量资料计算加权均数差值(MD)或标准化均数差值(SMD),均给出其95%可信区间(CI)。当纳入足够多的研究时,则进行倒漏斗图分析判断是否存在发表偏倚;若临床试验提供的数据不能进行 Meta 分析时,则只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过计算机检索出相关文章1189篇,手工检索到29篇,共1218篇。阅读全文及摘要后排除重复和不合格文献1200

篇,初步筛选出文献18篇。进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的文献13篇,最终纳入5篇文献^[2-3,5-7],全部为英文文献,文献筛查流程详见图1。

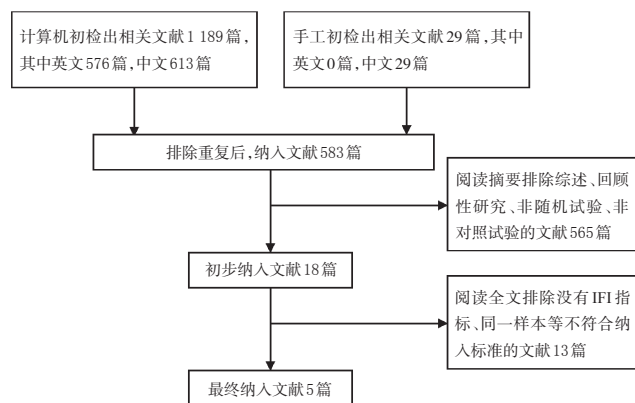


图1 文献筛查流程及结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

纳入的5项研究均为RCT^[2-3,5-7],包括632例患者,其中试验组342例,对照组290例。2项研究的试验组为氟康唑^[2,5],2项研究为伊曲康唑^[3,6],1项研究为脂质两性霉素B^[7]。4项研究的对照组为安慰剂^[2-3,6-7],1项研究为制霉菌素^[5]。5项研究均报道了两组患者术后IFI发生率^[2-3,5-7];4项研究比较了两组患者术后IFI致死率^[2-3,5-6];5项研究均比较了术后不良反应发生率^[2-3,5-7]。纳入研究基本信息详见表1。

2.3 纳入研究的质量评价结果

纳入的5项研究中^[2-3,5-7],只有1项研究描述了具体的随机方法^[2],即采用计算机产生的随机数字,其余研究虽标明“随机”,但均未说明具体的随机方法^[3,5-7]。2项研究描述了具体的分配隐藏方法^[3,6],分别是通过药师分配^[6]和揭开密封的信封实施^[3],其余研究没有描述^[2,5,7]。3项研究采用双盲^[2,6-7],其余研究没有描述^[3,5]。5项研究均报道了失访和退出情况^[2-3,5-7]。3项研究采用了意向性(ITT)分析^[2,5-6],2项研究实施了样本大小估计^[2,6],其余研究均未描述。5项研究均进行了基线分析,基线相似,两组具有可比性^[2-3,5-7]。所有研究评分均为B级,详见表2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 IFI发生率 5项研究均报道了两组患者IFI发生率^[2-3,5-7],

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	组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	干预措施	疗程	随访时间	结局指标
Winston DJ(1999) ^[2]	试验组	108	61/47	53(19~74)	氟康唑0.4 g/d,口服,qd	10周	未描述	①②③
	对照组	104	56/48	49(15~75)	安慰剂			
Biancofiore G(2002) ^[3]	试验组	42	22/20	46(21~63)	静脉注射脂质两性霉素B 1 mg/(kg·d),qd,1周+伊曲康唑0.2 g/d,口服,3周	4周	未描述	①②③
	对照组	44	33/11	52(31~60)	安慰剂			
Lumbreras C(1996) ^[5]	试验组	76	47/29	40±16	氟康唑0.1 g/d,口服,qd	4周	3个月	①②③
	对照组	67	39/28	42±16	制霉菌素10 ⁶ U,口服,qid			
Sharpe MD(2003) ^[6]	试验组	33	42/29	46	伊曲康唑5 mg/(kg·d),口服,bid	8周	未描述	①②③
	对照组	38			安慰剂			
Tollemar J(1995) ^[7]	试验组	40	15/25	42(1~67)	静脉注射脂质两性霉素B 1 mg/(kg·d),qd	5 d	1个月	①③
	对照组	37	23/14	40(1~63)	安慰剂			

表2 纳入研究方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	盲法	分配隐藏	基线	失访/退出, 例 试验组/对照组	失访/退出的解释	样本大小估计	ITT分析	质量等级
Winston DJ(1999) ^[2]	随机数字表	双盲	未描述	相似	13/27	是	是	是	B
Biancofiore G(2002) ^[3]	未描述	未描述	密封的信封	相似	32/3	是	未描述	未描述	B
Lumbreras C(1996) ^[5]	未描述	未描述	未描述	相似	10/9	是	未描述	是	B
Sharpe MD(2003) ^[6]	未描述	双盲	药师分配	相似	8/1	是	是	是	B
Tollemar J(1995) ^[7]	未描述	双盲	未描述	相似	3/6	是	未描述	未描述	B

共632例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.20, I^2=35\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者IFI发生率比较差异有统计学意义[RR=0.30, 95%CI(0.17, 0.55), $P<0.000$],提示应用抗真菌药物预防能有效降低肝移植患者术后IFI的发生率。进一步根据抗真菌药物的不同进行亚组分析。①2项研究报道了氟康唑的预防效果,包括355例患者,结果两组患者IFI发生率比较差异有统计学意义[RR=0.25, 95%CI(0.12, 0.53), $P<0.000$],提示应用氟康唑预防能有效减少患者术后发生IFI。②2项研究报道了伊曲康唑的预防效果,包括191例患者,结果两组患者IFI发生率比较差异无统计学意义[RR=0.91, 95%CI(0.28, 2.93), $P=0.87$]。③1项研究报道了脂质两性霉素B的预防效果,共77例患者,结果两组患者IFI发生率比较差异无统计学意义[RR=0.07, 95%CI(0.00, 1.22), $P=0.07$]。

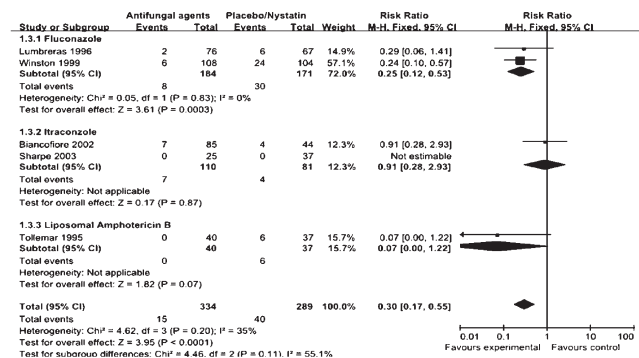


图2 两组患者IFI发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of antifungal agents in the treatment of IFI

2.4.2 IFI致死率 4项研究报道了两组患者IFI致死率^[2-3,5-6],共555例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.55, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者IFI致死率比较差异有统计学意义[RR=0.27, 95%CI(0.11, 0.68), $P=0.006$],提示应用抗真菌药物预防能有效减少肝移植患者术后IFI致死率。

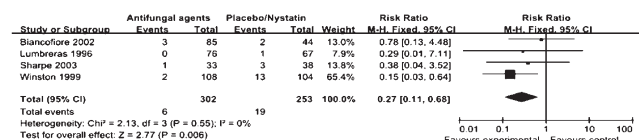


图3 两组患者IFI致死率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of the incidence of mortality due to IFI

2.4.3 不良反应发生率 5项研究均报道了两组患者术后不良反应发生率^[2-3,5-7],共632例患者,各研究间无统计学异质性

($P=0.86, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异有统计学意义[RR=1.38, 95%CI(1.04, 1.84), $P=0.03$],提示应用抗真菌药物预防肝移植患者术后IFI会增加不良反应的发生。

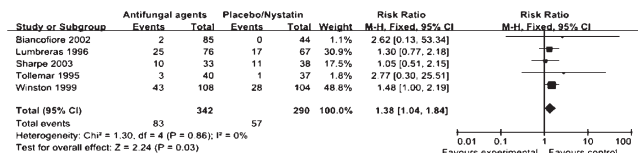


图4 抗真菌药物对不良反应发生率的Meta分析

Fig 4 Meta-analysis of the incidence of ADR induced by antifungal agents

2.4.4 其他 本研究还就伊曲康唑 vs. 氟康唑^[8-10]、脂质两性霉素B vs. 氟康唑^[3,11]对肝移植患者术后IFI的预防效果进行了Meta分析。结果发现,两组患者IFI发生率比较差异均无统计学意义[RR=0.70, 95%CI(0.26, 1.88), $P=0.48$; RR=0.91, 95%CI(0.36, 2.30), $P=0.84$],提示伊曲康唑、脂质两性霉素B与氟康唑预防肝移植患者术后IFI的疗效相当。

2.5 发表偏倚分析

选择以IFI发生率为结局指标的5项研究^[2-3,5-7],以效应量的标准误SE(logRR)作为纵坐标,以各研究的效应量RR的对数值log[RR]作为横坐标绘制倒漏斗图,详见图5。结果可见,图形存在不对称,提示可能存在发表偏倚。

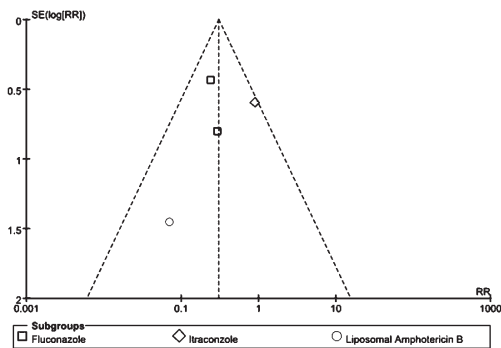


图5 两组患者IFI发生率的倒漏斗图

Fig 5 Invert plot of antifungal agents in 2 groups

3 讨论

本研究纳入的抗真菌药物包括氟康唑、伊曲康唑和脂质两性霉素B。氟康唑是使用最为广泛的三唑类抗真菌药物,对念珠菌尤其是白色念珠菌具有较高的敏感性。伊曲康唑同属于三唑类抗真菌药物,作用机制与氟康唑相似。但是,伊曲康唑较氟康唑抗菌谱广,在覆盖念珠菌基础上,对曲霉菌也有较好的疗效^[12-13]。脂质两性霉素B为深部真菌感染药,对曲霉菌和大多数念珠菌包括耐氟康唑的念珠菌株都有一定的疗效^[14]。真

菌感染多发生于肝移植术后1个月内,因此抗真菌药物预防的疗程应该足够长,以保证能覆盖移植后真菌感染多发的这段时间。所以,抗真菌药物的预防疗程应该至少维持4周。本次Meta分析纳入的研究除了1项研究^[7]外,其余疗程均大于4周,最长为10周。

本次系统评价显示:(1)肝移植术后应用抗真菌药物预防能有效减少患者IFI的发生。尽管各研究间存在轻微异质性,但经亚组分析后,发现异质性主要来源于抗真菌药物的选择不同。亚组分析结果表明,肝移植术后应用氟康唑预防能使患者IFI发生率减少75%。(2)尽管应用抗真菌药物预防会增加患者术后不良反应的发生(主要包括恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状,白细胞减少,神经并发症等,但未发现明显的肝毒性),但能有效减少肝移植患者术后IFI致死率。(3)伊曲康唑与氟康唑在减少患者术后IFI发生率方面的疗效相似。通过与氟康唑的比较,亦可间接证明应用伊曲康唑预防同样有效。(4)脂质两性霉素B与氟康唑在预防患者术后IFI发生率方面疗效相似。尽管脂质两性霉素B具有抗真菌谱广、耐药菌少的特点,是治疗真菌感染的金标准药物,但因其毒性大、给药不方便(只能静脉给药)、价格高、不能耐受率高,其并不是预防用药的最佳选择。

有研究报道,其他抗真菌药物,例如卡铂芬净和伏立康唑显示了较氟康唑更大的治疗优势,特别是它们有更广泛的抗菌谱和抗菌活性^[14-15]。然而,这类研究基本都是非RCT,且是以治疗真菌为目的的研究,缺乏将它们用于预防肝移植患者术后IFI的研究数据。

因此,尽管应用抗真菌药物预防会增加肝移植患者术后的不良反应,但由于其可以减少肝移植患者术后IFI发生率,且还能减少术后IFI致死率,预防使用是有益处的。

本系统评价的局限性:(1)纳入研究质量一般,多数RCT样本量较小;(2)部分指标仍存在异质性,可能是由于纳入研究间临床特征(如给药剂量、方式及干预时间等)的不同造成的;(3)可能存在发表偏倚。因此,所得结论尚需更多高质量、大样本的RCT来加以验证。

参考文献

[1] 周韬,张建军.肝移植术后真菌感染[J].肝胆外科杂志,2010,18(3):238.

[2] Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW, et al. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(10):729.

[3] Biancofiore G, Bindi ML, Baldassarri R, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: a random-

ized placebo-controlled study[J]. *Transpl Int*, 2002, 15(7):341.

[4] Alderson P, Green S, Higgins JPT, et al. *Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2 The Cochrane Library*[M]. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd,2004:21-43.

[5] Lumberas C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation[J]. *J Infect Dis*, 1996, 174(3):583.

[6] Sharpe MD, Ghent C, Grant D, et al. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study[J]. *Transplantation*, 2003, 76(6):977.

[7] Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, et al. Prophylaxis with liposomal amphotericin B (AmBisome) prevents fungal infections in liver transplant recipients: long-term results of a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(1):1 195.

[8] Winston DJ, Busuttill RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2002, 74(5):688.

[9] 蔡常洁,易述红,郭怡,等.伊曲康唑与氟康唑预防肝移植术后侵袭性真菌感染疗效比较[J].中华内科杂志,2007, 46(11):911.

[10] 申川,周光文,沈柏用,等.伊曲康唑在肝移植术后真菌感染的预防和治疗中的价值[J].中华内科杂志,2007, 46(11):911.

[11] Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, et al. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(1):40.

[12] 陈新谦,金有豫,汤光,等.新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2007:123-126.

[13] 卫蓓文,季育华,胡炯.氟康唑与伊曲康唑预防移植术后侵袭性真菌感染的系统评价[J].检验医学,2010, 25(10):801.

[14] 唐蕾,钱爱民.抗深部真菌药临床应用研究进展[J].中国药房,2012,23(42):4 010.

[15] 刘玮,杨新良,王雪松,等.国产伏立康唑治疗耐氟康唑念珠菌深部感染疗效观察[J].临床药物治疗杂志,2007, 5(1):32.

(收稿日期:2013-09-01 修回日期:2014-05-07)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅