

美罗培南改良输注方式对比传统输注方式治疗严重感染疗效和安全性的Meta分析

肖宇博^{1*}, 李荣凌¹, 吴丽丽², 沈秉正¹, 张璐¹(1.武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060; 2.武汉大学人民医院新生儿科, 武汉 430060)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3378-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.25

摘要 目的:系统评价美罗培南改良输注方式(2~4 h输注或持续24 h输注)对比传统输注方式(0.5~1 h输注)治疗严重感染的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索美罗培南改良输注方式(试验组)对比传统输注方式(对照组)治疗严重感染的系列研究,提取资料并评价质量后,采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 13 项临床研究,合计 1 012 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者临床有效率[RR=1.25, 95% CI(1.10, 1.43), $P<0.001$]和细菌清除率[RR=1.25, 95% CI(1.05, 1.48), $P=0.01$]显著高于对照组,而死亡率[RR=0.74, 95% CI(0.46, 1.18), $P=0.21$]和不良反应发生率[RR=0.81, 95% CI(0.48, 1.39), $P=0.45$]与对照组比较,差异无统计学意义。结论:与传统输注方式相比,延长或持续输注美罗培南可提高治疗严重感染的疗效,两者安全性相当。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的随机对照试验进一步验证。

关键词 美罗培南;改良输注方式;Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Modified Infusion versus Traditional Infusion of Meropenem in the Treatment of Severe Infectious: a Meta-analysis

XIAO Yu-bo¹, LI Rong-ling¹, WU Li-li², SHEN Bing-zheng¹, ZHANG Lu¹(1.Dept. of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2.Dept. of Neonatology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of modified infusion (2-4 h infusion or continuous 24 h infusion) versus traditional infusion (0.5-1 h infusion) of meropenem in the treatment of severe infectious, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from Medline, CJFD, VIP database and Wanfang database, modified infusion (test group) versus traditional infusion (control group) of meropenem in the treatment of severe infections were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 13 studies were included, involving 1 012 patients. Results of Meta-analysis showed the effective rate [RR=1.25, 95% CI(1.10, 1.43), $P<0.001$] and bacterial eradication rate [RR=1.25, 95% CI(1.05, 1.48), $P=0.01$] in test groups were significantly higher than those of control group, and there were no significant differences in the mortality rate [RR=0.74, 95% CI(0.46, 1.18), $P=0.21$] and incidence of adverse reactions [RR=0.81, 95% CI(0.48, 1.39), $P=0.45$]. CONCLUSIONS: Compared with traditional infusion of meropenem, extended or continuous infusion can improve efficacy in the treatment of severe infections, with similar safety. Due to methodology limit of included studies, large-scale and high quality RCT are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Meropenem; Modified infusion; Meta-analysis; Efficacy; Safety

随着细菌耐药性逐渐增强及有限的抗菌药物开发,临床治疗感染性疾病的压力日益增加。美罗培南(Meropenem, MEM)作为一种广谱、强效的碳青霉烯类抗菌药物,适用于敏感菌的感染针对性治疗、复杂危重疾病经验性用药及未知病原菌的混合感染,尤其适用于产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科耐药菌的治疗^[1-2]。随着群体药动学和蒙特卡罗模拟法在抗菌药物领域中的深入研究,有学者重新评估了时间依赖型抗菌药物(如碳青霉烯类)的不同给药方案对达到药效学目标的差异,发现在固定单次给药剂量时,延长输注时间的方式相比传统输注方式,可以明显改善药效学性质,可能获得更优的临床

疗效。因此,比较改良输注方式(2~4 h输注或24 h持续输注)与传统输注方式(0.5~1 h)的临床疗效成为研究热点^[3]。因此,本文采用 Meta 分析的方法系统评价了美罗培南不同输注方式治疗严重感染的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、Medline,检索时限为1979年1月—2014年,末次检索时间为2014年8月31日。中文主题词包括:“美罗培南”“美洛培南”“延长”“连续”“持续”“间断”“传统”“常规”“输注”;英文主题词包括:“Meropenem”“Prolonged”“Extended”

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 027-88041911-88141。E-mail: xiaoyubocpu@163.com

“Continuous”“Intermittent”“Bolus”“Discontinuous”“Infusion”“Dosing”“Administration”“Duration”。同时,人工检索中、英文相关会议论文集。检索语种无限制。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)、非随机化的回顾性或前瞻性临床研究,语种不限。

1.2.2 研究对象 住院期间需要针对性或经验性使用美罗培南治疗的严重感染患者(多数伴有全身系统性感染症状或脏器受累表现的感染),可包括呼吸道、腹腔、皮肤软组织、败血症、粒细胞减少伴发热等不同部位感染,儿童、妊娠期妇女除外。

1.2.3 干预措施 美罗培南均由适量0.9%氯化钠注射液配制,通过可控滴速的静脉输液泵予以患者静脉滴注治疗,输注时间不等。试验组患者采用2~4 h或持续24 h的方式输注美罗培南,对照组患者采用0.5~1 h的传统方式输注美罗培南。不限制合并其他抗细菌、抗真菌的药物治疗。

1.2.4 结局指标 疗效指标包括①临床有效率、②细菌清除率、③死亡率;安全性指标为④不良反应发生率。其中,疗效指标为主要结局指标,安全性指标为次要结局指标。纳入研究至少报道一项或一项以上的主要结局测量指标。

1.2.5 排除标准 ①系统综述、非临床研究;②重复发表的文献;③数据报道不完整甚至数据明显错误;④临床疗效判定标准不规范。

1.3 资料提取与文献质量评价

由两位评价者根据纳入与排除标准,独立完成筛选文献资料工作,提取有关数据。评价过程中不对文献的期刊来源、作者、研究单位进行隐藏或盲法。如遇分歧,以讨论的方式解决。采用Jadad量表(5分制)对纳入的RCT进行评分^[4],采用Newcastle-Ottawa Scale法(9分制)对非RCT进行评分^[6]。

1.4 统计学方法

荟萃分析采用Rev Man 5.0统计软件完成。分类变量采用相对危险度(RR)作为效应尺度,及95%可信区间(CI)表示。对纳入研究进行异质性分析(χ^2 检验和 I^2 检测),假设检验水准 $\alpha=0.10$;当 $P<0.10$, $I^2\geq 50\%$ 时,表示各研究间存在统计学异质性,有必要进行亚组分析或敏感性分析,如果仍存在异质性,则根据临床意义对数据采取合理性合并,并采用随机效应模型进行分析;反之,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

初步检索共获得相关文献311篇,通过阅读题目与摘要剔除明显不符合要求的文献,纳入38篇文献,阅读全文后剔除25篇,最终纳入13篇文献,包括8篇中文文献^[6-13],3篇英文文献^[14-16],及2篇日文献^[17-18](先检索英文摘要,再获取日文全文),共计1 012例患者。其中,试验组491例患者,对照组521例患者。纳入研究中,9项为RCT^[6-14],除1项研究Jadad评分为3分属于高质量研究外^[11],其余评分均为1~2分,属低质量研究。多数研究声明随机分组^[7,10,12-14],但又无法获取随机分组序列产生的方法及分配方案情况,同时所有RCT均未采用盲法。另外4项研究,2项为前瞻性队列研究^[15-16],Newcastle-Ottawa Scale评分均获8分,2项为回顾性队列研究^[17-18],Newcastle-Ottawa Scale评分分别获7、8分,均为高质量队列研究。纳入研究基本信息详见表1(表中*表示研究纳入多种不

同部位感染的患者,包括下呼吸道、腹腔、血液、皮肤软组织、尿路、中枢神经、创面等;#表示病原菌培养结果中均以革兰阴性菌为主,但培养得到革兰阳性菌,不排除感染部位的单一感染或混合感染。Chytra I等^[4]的试验组首剂给予2 g负荷剂量,Lorente L等^[10]的试验组首剂给予1 g负荷剂量,丁洪琼等^[9]的试验组与对照组首剂均给予1 g负荷剂量。延长输注方式均以 qnh/n 表示,即每 n 小时给药1次,每次输注时间为 n 小时)。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 临床有效率 12项研究报道了临床有效率^[6-16,18],合计970例患者,其中试验组473例,合并有效率为79.9%;对照组497例,合并有效率为61.8%。各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=68\%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者临床有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.25,95%CI(1.10,1.43), $P<0.001$]。

2.2.2 细菌清除率 7项研究报道了细菌清除率^[7,9-12,14,18],合计518例患者,其中试验组254例,合并细菌清除率为72.0%;对照组264例,合并细菌清除率为56.1%。各研究间有统计学异质性($P=0.08$, $I^2=47\%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者细菌清除率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.25,95%CI(1.05,1.48), $P=0.01$]。

2.2.3 死亡率 5项研究报道了死亡率^[9,14-15,17-18],合计520例患者,其中试验组共250例,合并死亡率为10.0%;对照组270例,合并死亡率为13.3%。各研究间无统计学异质性($P=0.21$, $I^2=34\%$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者死亡率与对照组比较差异无统计学意义[RR=0.74,95%CI(0.46,1.18), $P=0.21$]。

2.2.4 不良反应发生率 5项研究报道了不良反应发生率^[9-11,14,18],合计431例患者。常见的不良反应有腹泻、皮疹、呕吐、肝功能异常、肌酐轻度升高。其中,试验组共215例,合并不良反应发生率为9.8%;对照组共216例,合并不良反应发生率为12.0%。各研究间无统计学异质性($P=1.00$, $I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=0.81,95%CI(0.48,1.39), $P=0.45$]。

2.2.5 亚组分析 根据试验组的不同输注方式将研究分为延长输注和持续输注2个亚组;根据试验组与对照组是否接受每日同等剂量的美罗培南将研究分为等日剂量(试验组日剂量与对照组相等)与低日剂量(试验组日剂量低于对照组)2个亚组。分别对4个亚组进行Meta分析,结果详见表2。由表2可知,在临床有效率方面,持续输注组和等日剂量组的临床有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);而延长输注组和低日剂量组的临床有效率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。细菌清除率方面,等日剂量组的细菌清除率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.03$);延长输注组、持续输注组、低日剂量组的细菌清除率与对照组比较均无显著性差异($P>0.05$)。死亡率方面,各亚组的死亡率与对照组比较均无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 敏感性分析

本研究纳入的文献整体质量偏低(低质量RCT和高质量队列研究),但鉴于研究类型不同,剔除非RCT研究后的分析结果表明,在临床有效率、细菌清除率、死亡率方面,分析结果

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	例数	研究类型	感染类型/表现	感染病原菌	干预措施	结局指标	方法学评分
丁洪琼(2010) ^[6]	试验组	20	RCT	多种部位感染*	铜绿假单胞菌、不动菌属	延长输注美罗培南0.5 g,q8 h/3 h	①	1
	对照组	20				传统输注美罗培南0.5 g,q8 h		
范铁兵(2012) ^[7]	试验组	40	RCT	重症肺炎	未描述病原菌	持续输注美罗培南3 g,q24 h	①②	2
	对照组	40				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
劳志刚(2011) ^[8]	试验组	23	RCT	多种部位感染*	未描述病原体	持续输注美罗培南3 g,q24 h	①	1
	对照组	27				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
李双玲(2008) ^[9]	试验组	25	RCT	多种部位感染*	阴性菌、阳性菌*	延长输注美罗培南1 g,q8 h/3 h	①②③④	1
	对照组	25				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
李耀军(2013) ^[10]	试验组	30	RCT	呼吸机相关性肺炎	阴性菌、阳性菌*	延长输注美罗培南0.5 g,q6 h/3 h	①②④	1
	对照组	30				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
卢竹菊(2012) ^[11]	试验组	15	RCT	多种部位感染*	铜绿假单胞菌	延长输注美罗培南1 g,q8 h/3 h	①②④	3
	对照组	16				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
吕燕平(2014) ^[12]	试验组	56	RCT	慢性阻塞性肺病并发医院	铜绿假单胞菌	延长输注美罗培南1 g,q8 h/3 h	①②	2
	对照组	56				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
王东浩(2008) ^[13]	试验组	15	RCT	呼吸机相关性肺炎	鲍曼不动杆菌	延长输注美罗培南0.5 g,q6 h/3 h	①	1
	对照组	15				传统输注美罗培南1 g,q8 h		
Chytra I(2012) ^[14]	试验组	106	RCT	多种部位感染*	阴性菌	持续输注美罗培南4 g,q24 h	①②③④	2
	对照组	108				传统输注美罗培南2 g,q8 h		
Feher C(2014) ^[15]	试验组	76	回顾性队列	粒细胞减少伴发热	阴性菌、阳性菌*	延长输注美罗培南1 g,q8 h/4 h	①③	8
	对照组	88	列研究			传统输注美罗培南1 g,q8 h		
Lorente L(2006) ^[16]	试验组	42	回顾性队列	呼吸机相关性肺炎	阴性菌	持续输注美罗培南4 g,q24 h	①	7
	对照组	47	列研究			传统输注美罗培南1 g,q6 h		
Itabashi S(2007) ^[17]	试验组	18	前瞻性队列	重症肺炎	阴性菌、阳性菌*	延长输注美罗培南0.5 g,q12 h/4 h	③	8
	对照组	24	列研究			传统输注美罗培南0.5 g,q12 h		
Okimoto N(2009) ^[18]	试验组	25	前瞻性队列	社区获得性肺炎	阴性菌、阳性菌*	持续输注美罗培南1 g,q24 h	①②③④	8
	对照组	25	列研究			传统输注美罗培南0.5 g,q12 h		

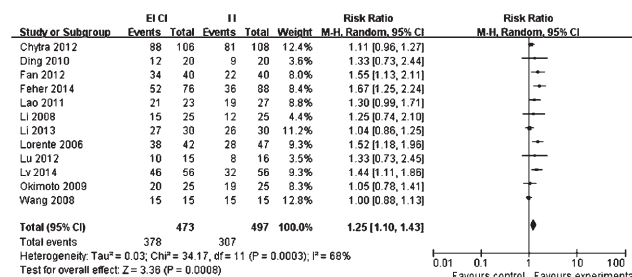


图1 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of clinical efficacy rate in 2 groups

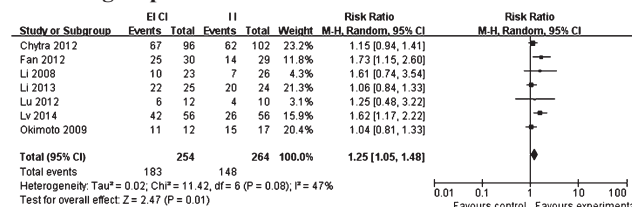


图2 两组患者细菌清除率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of bacteriologic eradication rate in 2 groups

与剔除前保持一致,提示模型稳定性良好。另外,由于样本量常作为影响研究结果的重要因素之一,为进一步考察样本量对本次Meta分析结果的影响,再次剔除各结局指标分析中样本量最小的研究^[13,17-18],结果显示与剔除前仍保持一致,表明本分析模型稳定性良好。

3 讨论

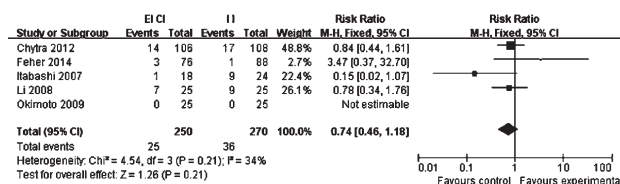


图3 两组患者死亡率的Meta分析森林图

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

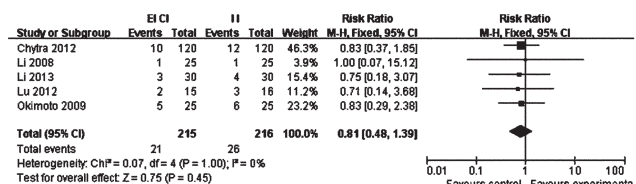


图4 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of incidence of adverse drug events in 2 groups

本次Meta分析结果表明,与传统输注方式比较,延长或持续输注美罗培南可以提高严重感染治疗的临床有效率和细菌清除率,但尚不能证明具有降低这类患者死亡率的优势。亚组分析发现,等日剂量和持续输注能够进一步提高临床有效率。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,说明两种输注方式的安全性相当。

各研究数据中,试验组患者的临床有效率、细菌清除率均高于对照组,通过荟萃分析合并多个样本数据,均达到统计学意义的折点;而死亡率方面,尽管多项研究中试验组患者死亡

表2 改良输注方式治疗严重感染临床转归的亚组 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of modified infusion in the treatment of clinical outcomes of severe infections in subgroups

亚组	临床有效率				细菌清除率				死亡率			
	纳入研究个数	例数	RR(95%CI)	I ² ,%	纳入研究个数	例数	RR(95%CI)	I ² ,%	纳入研究个数	例数	RR(95%CI)	I ² ,%
延长输注组	7	487	1.25(0.98,1.60)	81	4	232	1.32(0.95,1.83)	54	2	214	1.03(0.49,2.18)	37
持续输注组	5	483	1.27(1.08,1.48)*	52	3	286	1.21(0.95,1.55)	59	3	306	0.45(0.08,2.41)	65
等日剂量组	9	666	1.43(1.28,1.60)*	0	5	271	1.40(1.03,1.90)*	59	4	306	0.70(0.17,2.87)	56
低日剂量组	3	304	1.08(0.97,1.19)	0	2	247	1.12(0.95,1.33)	0	1	214	0.84(0.44,1.61)	

注:与对照组比较,*P<0.05

Note: vs. control group, *P<0.05

率的数值低于对照组(除外 Feher C 等^[15]),荟萃分析结果仍然没有达到统计学差异的折点($P=0.21$)。可能存在以下原因:首先,临床死亡受多种因素影响,尤其研究人群涉及多种部位感染时,难以确定感染因素与死亡存在紧密联系;其次,评估死亡率应尽可能选取4周的观察期^[9,15],过长观察期可能不能及时反映感染对转归的作用,但仍有超过半数的研究未具体描述观察期的长短^[14,17-18];最后,难以排除混合感染^[15]及合并用药^[19]对评估美罗培南抗感染作用的影响。此外,一些未被控制的混杂因素,可能掩盖了改良输注方式的优势:(1)感染患者的分离菌相对敏感,无论是改良输注还是传统输注方式均能达到药效学目标(游离药物浓度大于最低抑菌浓度的时间占给药间隔时间的40%),临床转归差异不易显现;(2)药物的剂量本身是药效的有利因素。因此,当改良输注组比传统输注组使用更低的日剂量,临床转归差异同样不易显现。类似情况在 Tamma PD 等^[19]考察 β -内酰胺类抗菌药物的改良输注方式研究中亦有提及。因此,还需要更多可控制混杂因素的临床研究进一步评估。

亚组分析发现,等日剂量时,试验组患者临床有效率高于对照组,异质性较整体分析明显降低($I^2=0$);低日剂量时,两组患者临床有效率存在显著性差异,但异质性也明显降低($I^2=0$)。因此,组间是否采用了同等日剂量的美罗培南,是各研究的异质性来源之一。另外,亚组分析显示,输注时间的长短可能对感染患者预后影响不同:持续输注比传统输注具有更高的临床有效率,且差异具有明显的统计学意义($P=0.003$),而延长输注虽然具有提高疗效的趋势,但差异未达到统计学意义的折点($P=0.07$)。这一点也与抗菌药物的药动-药效学理论相符^[9]。尽管如此,单独对比延长输注和持续输注方式的临床研究尚无报道,两者之间的优势差异有待进一步验证。

本次 Meta 分析纳入的临床研究质量偏低,证据强度不高,存在一定的局限性。对于 RCT 研究,可能由于改良输注方式在现实中难以实施盲法,导致这些研究本身就不能获得较高的 Jadad 评分(>3分);而对于非 RCT 研究,队列研究方法的 Newcastle-Ottawa Scale 评分均较高(≥ 7 分)。同时,鉴于敏感性分析显示模型稳健,所有研究具有一定的合并性,提示本研究结论仍具有一定临床参考价值。

综上所述,与传统输注方式相比,延长或持续输注美罗培南可提高治疗严重感染的疗效,且两者安全性相当。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

参考文献

[1] Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1995, 36(Suppl A): 1.
 [2] 刘长庭,王增武.美罗培南临床应用2732例的疗效评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(2): 249.

[3] 肖宇博,葛卫红. β -内酰胺类抗菌药物的替代给药方案[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(9): 848.
 [4] 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.
 [5] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL]. (2014) [2014-09-1]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
 [6] 丁洪琼,喻姣花,左晓艳,等.美罗培南用于耐药革兰阴性杆菌感染最佳输注速度的研究[J]. *护理学杂志*, 2010, 25(14): 90.
 [7] 范铁兵,杨志旭.美罗培南不同静脉输注方式治疗重症肺炎的临床疗效观察[J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(12): 938.
 [8] 劳志刚,吴昊,王素宁,等.美罗培南在老年重症感染患者中的应用研究[J]. *广州医学院学报*, 2011, 39(4): 47.
 [9] 李双玲,王东信.延长美罗培南输注时间治疗外科重症监护病房严重感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(9): 1306.
 [10] 李耀军.美罗培南两种不同输注方案治疗呼吸机相关肺炎的最小成本分析[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(14): 121.
 [11] 卢竹菊,马绽梅,方向华.美罗培南输注时间和剂量对铜绿假单胞菌感染患者疗效的影响[J]. *解放军护理杂志*, 2012, 29(5A): 8.
 [12] 吕燕平,刘炯,潘春香,等.美罗培南两步输注法治疗老年人慢性阻塞性肺疾病并铜绿假单胞菌肺炎疗效分析[J]. *中国基层医药*, 2014, 21(7): 966.
 [13] 王东浩,张坚磊,张磊,等.改良美罗培南输注方案治疗ICU获得性鲍氏不动杆菌肺炎临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(2): 251.
 [14] Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial[J]. *Crit Care*, 2012, 16(3): R113.
 [15] Feher C, Rovira M, Soriano A, et al. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(9): 2556.
 [16] Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-assoc-

坎格列净治疗2型糖尿病疗效与安全性的系统评价

王玲*,徐定凯(武威市凉州区医院,甘肃武威 733000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3382-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.26

摘要 目的:系统评价坎格列净治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、万方数据库,收集坎格列净(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计2188例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平[WMD=-0.82,95%CI(-0.99,-0.65), $P<0.001$]、HbA_{1c}<7%的患者比例[RR=2.51,95%CI(1.98,3.19), $P<0.001$]、空腹血糖水平[WMD=-32.91,95%CI(-39.65,-26.17), $P<0.001$]显著优于对照组。生殖道感染发生率显著高于对照组[RR=3.76,95%CI(2.23,6.35), $P<0.001$];而低血糖发生率[RR=1.13,95%CI(0.40,3.20), $P=0.81$]、尿路感染发生率[RR=1.19,95%CI(0.82,1.73), $P=0.36$]与对照组比较,差异无统计学意义。结论:坎格列净治疗2型糖尿病安全、有效,临床使用时应注意预防患者生殖道感染。受纳入研究方法学限制,该结论尚需大样本、多中心的RCT进一步验证。

关键词 坎格列净;2型糖尿病;系统评价;疗效;安全性

Systematic Review on Efficacy and Safety of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes

WANG Ling, XU Ding-kai (Liangzhou District Hospital of Wuwei, Gansu Wuwei 733000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To make a systematic review on the efficacy and safety of canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) of canagliflozin (test group) versus placebo (control group) in the treatment of type 2 diabetes were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 2188 patients. The results of Meta analysis indicated that glycosylated hemoglobin levels [WMD=-0.82,95%CI(-0.99,-0.65), $P<0.001$], the proportion of HbA_{1c}<7% [RR=2.51,95%CI(1.98,3.19), $P<0.001$], fasting plasma glucose levels [WMD=-32.91,95%CI(-39.65,-26.17), $P<0.001$] in test group were significantly better than those of control group, the incidence of genital tract infections was significantly higher than control group [RR=3.76,95%CI(2.23,6.35), $P<0.001$]; however, compared with control group, there was no significant difference in the incidence of hypoglycemia [RR=1.13,95%CI(0.40,3.20), $P=0.81$] and urinary tract infections [RR=1.19,95%CI(0.82,1.73), $P=0.36$]. CONCLUSIONS: Canagliflozin is safe and effective in the treatment of type 2 diabetes, and it needs to be noticed with genital tract infections during the clinical use. Due to the limitation of methodology, large-scale and polycentric RCT are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Canagliflozin; Type 2 diabetes; Systematic review; Efficacy; Safety

2型糖尿病(T2DM)主要是胰岛素分泌缺陷伴胰岛素抵抗所致的,临床以慢性(长期)高血糖为主要特征的代谢性疾病^[1]。坎格列净(Canagliflozin)是一种选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,也是首个获得美国食品药品监督管理局

(FDA)批准的SGLT2抑制剂类药物,其通过抑制SLGT2可阻断肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收,进而降低肾糖阈,增加尿糖排泄(UGE),从而降低血糖水平^[2]。已有临床试验证实了坎格列净治疗T2DM的有效性 & 安全性,但这些研究样本量较

=====

ciated pneumonia due to gram-negative bacilli[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2):219.

[17] Itabashi S. Clinical efficacy of prolonged (4 hour) drip infusion of meropenem against severe pneumonia[J]. *Jpn J Antibiot*, 2007, 60(3):161.

[18] Okimoto N, Ishiga M, Nanba F, *et al*. Clinical effects of continuous infusion and intermittent infusion of meropen-

em on bacterial pneumonia in the elderly[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2009, 47(7):553.

[19] Tamma PD, Putcha N, Suh YD, *et al*. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, doi: 10.1186/1471-2334-11-181.

* 主治医师。研究方向:糖尿病及甲状腺疾病。电话:0935-2257318。E-mail:xdk1999@163.com

(收稿日期:2014-09-06 修回日期:2015-06-21)
(编辑:申琳琳)