

伐昔洛韦对比阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效和安全性的Meta分析^Δ

王莉*, 问亭亭, 冀秀萍, 马骋宇, 樊卓[#](西安医学院第一附属医院, 西安 710077)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4238-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.17

摘要 目的:系统评价伐昔洛韦对比阿昔洛韦治疗带状疱疹的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库,纳入伐昔洛韦(试验组)对比阿昔洛韦(对照组)治疗带状疱疹的随机对照试验(RCT),按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价纳入研究的质量并提取资料后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计1 059例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=4.64,95%CI(2.99,7.20), $P<0.001$]和治愈率[OR=2.93,95%CI(2.13,4.03), $P<0.001$]均显著高于对照组,后遗神经痛发生率[OR=0.39,95%CI(0.22,0.69), $P=0.001$]显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.79,95%CI(0.49,1.29), $P=0.35$]。结论:伐昔洛韦治疗带状疱疹疗效优于阿昔洛韦,可明显降低患者后遗神经痛发生率,两者安全性相当。

关键词 伐昔洛韦;阿昔洛韦;带状疱疹;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Valaciclovir versus Acyclovir in the Treatment of Herpes Zoster

WANG Li, WEN Tingting, JI Xiuping, MA Chengyu, FAN Zhuo(The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of valaciclovir versus acyclovir in the treatment of herpes zoster, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCTs) about valaciclovir (trial group) versus acyclovir (control group) in the treatment of herpes zoster were included. The data was analyzed statistically by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane systematic reviewer manual 5.1.0. RESULTS: A total of 12 RCTs were included, involving 1 059 patients. The result of Meta-analysis showed that: total response rate [OR=4.64,95%CI(2.99,7.20), $P<0.001$] and cure rate [OR=2.93,95%CI(2.13,4.03), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group; the incidence of postherpetic neuralgia in trial group [OR=0.39,95%CI(0.22,0.69), $P=0.001$] was significantly lower than control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups [OR=0.79,95%CI(0.49,1.29), $P=0.35$]. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of valaciclovir is better than that of acyclovir in the treatment of herpes zoster, can significantly reduce the incidence of postherpetic neuralgia. Both have similar safety.

KEYWORDS Valaciclovir; Acyclovir; Herpes zoster; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

带状疱疹(Herpes zoster)俗称“缠腰龙”,是潜伏在感觉神经节的水痘带状疱疹病毒经再激活引起的皮肤感染,沿神经在相应部位引起疱疹,并伴有后遗神经痛。一项系统评价回顾了27个国家的带状疱疹发病率,结果显示全球发病率为2%~4.6%,且无显著的地区差异,并有逐年上升的趋势^[1]。人群中患带状疱疹的风险约为30%,而约70%的带状疱疹病例是在50岁以后发生;至85岁时,约半数人群有至少1次的带状疱疹发病史^[2]。老年带状疱疹患者发生后遗神经痛的概率高达

56.6%,75岁以上者更是高达75%以上^[3]。大部分患者在皮肤疱疹消退后,后遗神经痛可持续1~2年不愈,少数患者由于剧烈的后遗神经痛可诱发心力衰竭而直接危及生命,严重影响患者的生活质量。

目前,临床治疗带状疱疹常用药为伐昔洛韦和阿昔洛韦。阿昔洛韦是第一代抗疱疹药物,为无环鸟苷类抗疱疹病毒药,能有效治疗带状疱疹。伐昔洛韦是一种新型核苷类抗病毒药,于1995年1月在英国和爱尔兰上市,同年6月获得美国FDA批准,现已在数十个国家应用于临床^[4]。为了给临床治疗带状疱疹提供更加科学、有效的循证参考,本研究采用Meta分析的方法系统评价了伐昔洛韦对比阿昔洛韦的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

^Δ 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(No.2015SF080);陕西省教育厅科学研究项目(No.14JK1628)

* 副教授,博士。研究方向:临床药理学。电话:029-84230225

[#] 通信作者:副主任医师,博士研究生。研究方向:皮肤病学。电话:029-84277685。E-mail:26048373@qq.com

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT), 无论是否采用盲法, 语种限定为中文和英文。
 1.1.2 研究对象 符合《临床诊疗指南(皮肤病与性病分册)》以及《临床技术操作规范(皮肤病与性病分册)》中带状疱疹临床诊断标准的患者, 临床表现为单侧性发疹, 有典型的沿神经成簇状分布而排列成带状水疱型皮疹, 伴局部疼痛。患者病程<7 d, 入组前未服用或外用过任何抗病毒药物, 无相关药物禁忌证, 性别不限, 年龄为14~82岁。

1.1.3 干预措施 试验组患者口服伐昔洛韦治疗; 对照组患者口服阿昔洛韦治疗。两组均连续治疗10 d。

1.1.4 结局指标 疗效指标为有效率、治愈率、后遗神经痛发生率; 安全性指标为不良反应发生率。参考《临床诊疗指南(皮肤病与性病分册)》相关标准判定疗效, 分为治愈、有效和无效。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2 排除标准

① 原始文献未设药物或安慰剂对照组, 且未实施随机、平行的研究; ② 原始文献试验设计不严谨(如一般资料不全或样本资料交代不清); ③ 患者不符合诊断标准的其他疾病; ④ 重复发表的文献。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、Medline、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库, 检索时限为1999年1月—2016年12月。中文检索词:“伐昔洛韦”“万乃洛韦”“阿昔洛韦”“带状疱疹”“随机对照试验”; 英文检索词:“Valaciclovir”“Acyclovir”“Herpes zoster”等。以PubMed为例, 检索策略见图1。

- #1 Valaciclovir
- #2 Acyclovir
- #3 Herpes Zoster
- #4 #1 and #2 and #3

图1 PubMed检索策略

Fig 1 Retrieval strategy of PubMed

1.4 文献质量评价与资料提取

由两位评价员独立检索文献、提取资料并交叉核对, 意见不一致时通过讨论解决或征求第三方意见解决。按照Cochrane系统评价员手册5.1.0对纳入研究进行质量评价, 具体包括以下6个方面: ① 随机序列是否产生充分; ② 随机分配是否隐藏; ③ 是否采用盲法; ④ 结果数据发表是否完整; ⑤ 是否有选择性报道; ⑥ 是否有其他偏倚^[6]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。对纳入研究进行异质性检验, 同时参考 I^2 和 q 检验的结果(P 值)。当 $P<0.05$, $I^2\geq 0.5$ 时, 认为存在高度异质性, 采用随机效应模型分析; 反之, 提示无统计学异质性, 采用固定效应模型分析。计数资料采用比值比(OR)表示, 并

给出95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。Meta分析结果采用森林图表示。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检得到1 157篇文献, 按照纳入和排除标准进行筛选, 最终纳入12篇(项)研究, 合计1 059例患者^[6-17]。文献筛选流程与结果见图2。

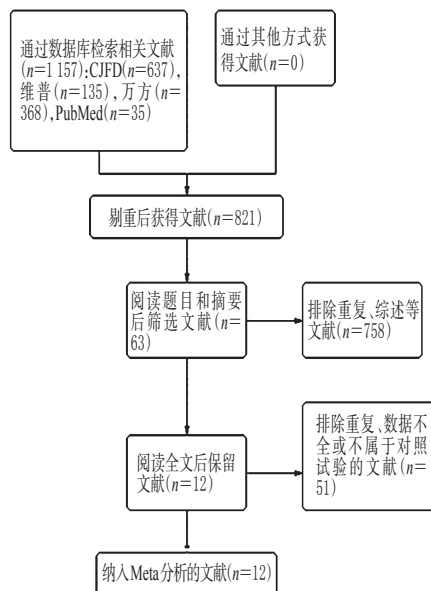


图2 文献筛选流程图

Fig 2 Flow diagram of literature scanning

2.2 纳入研究基本信息与质量评价

纳入研究样本量为45~226例。试验组患者给予伐昔洛韦0.3 g, 每日2次; 对照组患者给予阿昔洛韦0.2 g, 每日5次。12项研究均为RCT; 所有研究均提及了随机分组, 但仅3项研究报道了具体的分组方法; 所有研究均未提及分配隐藏、双盲等信息。纳入研究偏倚风险见图3、图4。

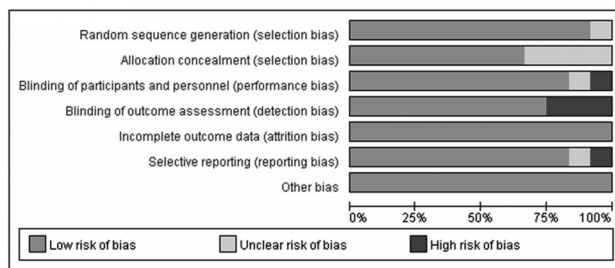


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bias risk bar chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 10项研究报道了总有效率^[6-12, 15-17], 各研究间无统计学异质性($P=0.60$, $I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 详见图5。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[OR=4.64, 95%CI(2.99, 7.20), $P<0.001$]。

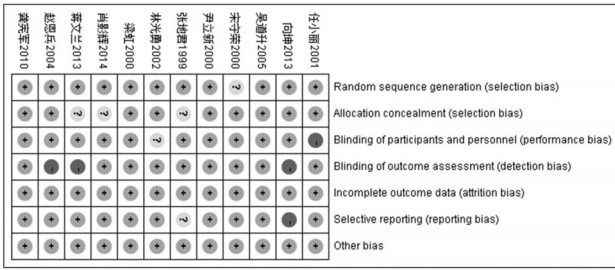


图4 偏倚风险总图
Fig 4 Bias risk chart

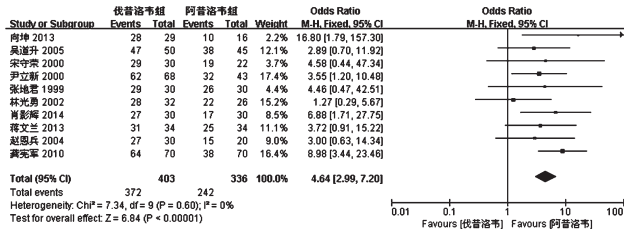


图5 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

2.3.2 治愈率 10项研究报道了治愈率^[6-12, 15-17],各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图6。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[OR=2.93, 95% CI (2.13, 4.03), $P<0.001$]。

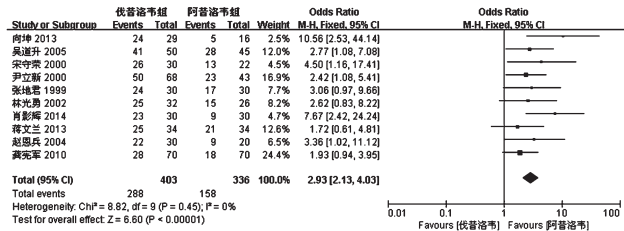


图6 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of cure rate in 2 groups

2.3.3 后遗神经痛发生率 3项研究报道了后遗神经痛发生率^[13-14, 16],各研究间无统计学异质性($P=0.41, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者后遗神经痛发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.39, 95% CI (0.22, 0.69), $P=0.001$]。

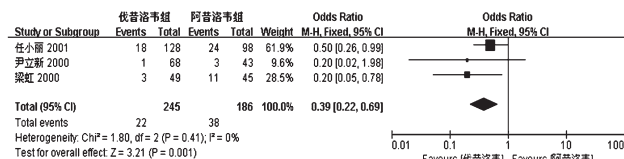


图7 两组患者后遗神经痛发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of postherpetic neuralgia in 2 groups

2.3.4 不良反应发生率 12项研究报道了不良反应发生率^[6-17],各研究间无统计学异质性($P=0.95, I^2=0$),采

用固定效应模型分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.79, 95% CI (0.49, 1.29), $P=0.35$]。

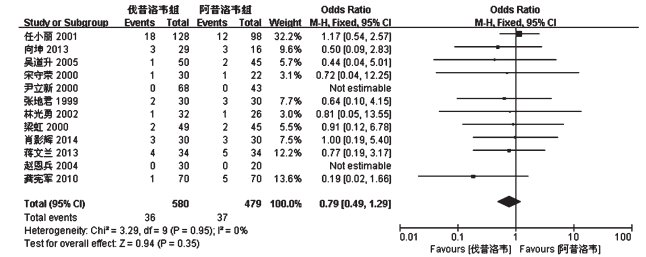


图8 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

选取总有效率、治愈率、后遗神经痛发生率和不良反应发生率为指标,以效应量的标准误作为纵坐标,以各研究的效应量OR的对数值作为横坐标,绘制倒漏漏斗图,详见图9~图12。由图可知,图形呈倒漏斗状,各研究散点分布对称,提示发表偏倚较小。

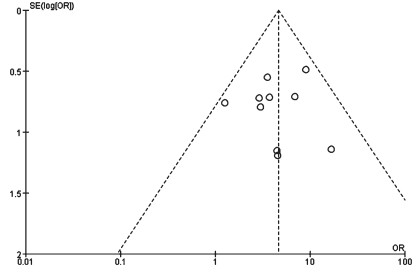


图9 总有效率的倒漏漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of total response rate

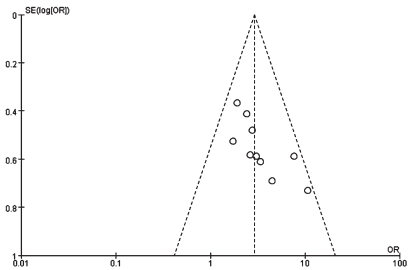


图10 治愈率的倒漏漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of cure rate

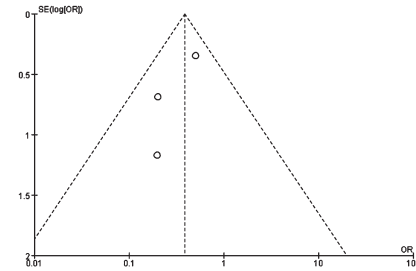


图11 后遗神经痛发生率的倒漏漏斗图

Fig 11 Inverted funnel plot of the incidence of postherpetic neuralgia

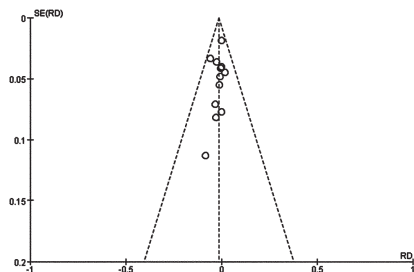


图 12 不良反应发生率的倒漏斗图

Fig 12 Inverted funnel plot of the incidence of ADR

3 讨论

伐昔洛韦在体内通过首关效应被酯酶转化为阿昔洛韦,其抗病毒机制为阿昔洛韦在感染细胞内经病毒胸苷激酶和细胞激酶催化,被磷酸化,活化成三磷酸无环鸟苷,然后通过两种方式抑制病毒复制:(1)干扰病毒DNA多聚酶,抑制病毒复制;(2)在DNA多聚酶作用下,与增长的DNA链结合,引起DNA链的延伸中断。阿昔洛韦的口服生物利用度为15%~20%,血浆半衰期短。为了维持较高的血药浓度达到抑制病毒的作用,阿昔洛韦必须大剂量连续给药^[18]。而伐昔洛韦口服生物利用度的增加归因于肠内存在一个起介导作用的缬氨酸载体,通过此载体的作用,伐昔洛韦在小肠内被吸收,经过快速代谢成为阿昔洛韦和缬胺酰^[19],进而发挥药效。两药常见不良反应相似,有头痛、恶心呕吐、胃肠不适、皮肤瘙痒等。

早期进行抗病毒治疗可有效控制皮损,缩短带状疱疹病程,亦可缓解疼痛,防治后遗神经痛的发生^[20]。Tyring SK等^[21]研究发现,口服伐昔洛韦与阿昔洛韦相比,伐昔洛韦组患者平均疼痛消失时间较阿昔洛韦组明显缩短,带状疱疹相关性疼痛亦明显减轻,但其机制并不清楚。这提示,早期积极治疗和选择有效的药物,可大大缓解带状疱疹患者的病痛,提高患者的生活质量。

本次Meta分析结果显示,试验组患者总有效率和治愈率显著高于对照组,后遗神经痛发生率显著低于对照组;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。提示与阿昔洛韦比较,伐昔洛韦治疗带状疱疹疗效更佳,可明显缓解患者后遗神经痛,而两者安全性相当。

本研究存在以下局限性:(1)部分纳入研究样本量较小,可能存在选择偏倚;(2)纳入研究整体质量不高;(3)缺少英文文献支持;(4)本次Meta分析是研究药品的疗效与安全性,而纳入研究并未全部对疗效进行统计分析,结果可能存在选择实施等偏倚。因此,本研究所得结论需谨慎对待。

综上所述,伐昔洛韦治疗带状疱疹疗效优于阿昔洛韦,可明显降低患者后遗神经痛发生率,且两者安全性相当。

参考文献

[1] Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, et al. Characteristics of

patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 33(1):62-69.

[2] 李慧敏,汤妍,苏家立,等.全球带状疱疹疫苗的研究现状及展望[J]. *中国生物制品学杂志*, 2016, 29(1):98-103.

[3] 王楠.老年带状疱疹后遗神经痛的护理体会[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(23):149.

[4] 夏天保.带状疱疹的治疗及后遗神经痛发病机制的研究[J]. *总装备部医学学报*, 2015, 17(2):124-127.

[5] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL]. (2011-03) [2016-10]. <http://www.cochrane-handbook.org>. 2008.

[6] 肖影辉,庄同生,辛艳华.伐昔洛韦与阿昔洛韦治疗带状疱疹的随机对照研究[J]. *中国伤残医学*, 2014, 22(4):164-165.

[7] 向坤,王国平,祖生洲.万乃洛韦治疗带状疱疹29例临床疗效观察[J]. *当代医学*, 2013, 19(1):146-147.

[8] 蒋文兰.盐酸伐昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34(29):6046-6047.

[9] 龚宪军.盐酸伐昔洛韦治疗带状疱疹临床疗效观察[J]. *中国性科学*, 2010, 19(6):37-38.

[10] 吴道升,李上彦.万乃洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. *华中医学杂志*, 2005, 29(3):163-164.

[11] 赵恩兵,刘彤,刘瑞红.万乃洛韦治疗带状疱疹30例[J]. *陕西医学杂志*, 2004, 33(11):1042-1042.

[12] 林光勇,高宇,王增寿.万乃洛韦与阿昔洛韦治疗带状疱疹临床疗效的比较[J]. *海峡药学*, 2002, 14(5):82-83.

[13] 任小丽.万乃洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J]. *浙江医学*, 2001, 23(12):753-754.

[14] 梁虹,胡英姿,渐冬梅,等.万乃洛韦和阿昔洛韦治疗带状疱疹临床对比观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2000, 29(1):42-43.

[15] 宋守荣,魏羽佳.伐昔洛韦与阿昔洛韦治疗带状疱疹临床疗效比较[J]. *贵州医药*, 2000, 24(9):552-553.

[16] 尹立新,王珍,刘永斌.万乃洛韦治疗带状疱疹[J]. *中华皮肤科杂志*, 2000, 33(5):372.

[17] 张地君,何国强,徐小珂,等.万乃洛韦治疗带状疱疹30例临床疗效观察[J]. *西南国防医药*, 1999, 9(1):7-9.

[18] 冷玲颖,蔡志强,孙铁民.核苷类抗病毒前药的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2008, 18(4):310-316.

[19] Macdougall C, Guglielmo B. Pharmacokinetics of valaciclovir[J]. *J Antimicro Chemother*, 2004, 53(6):899-901.

[20] Gross G, Sehsfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society: DDG[J]. *J Clin Virol*, 2003, 26(3):277-289.

[21] Tyring SK, Douglas JM, Corey L, et al. A randomized placebo, controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections[J]. *J Arch Dermatol*, 1998, 134(2):185-191.

(收稿日期:2016-11-17 修回日期:2017-07-25)

(编辑:申琳琳)