

耐药结核病治疗药物对妊娠期妇女及胎儿不良影响的Meta分析

全淑燕^{1*}, 许汝福¹, 应德美², 罗梦林¹, 张蓉^{1#} (1. 陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037; 2. 陆军军医大学第二附属医院妇产科, 重庆 400037)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)04-0497-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.04.19



摘要 目的 系统评价耐药结核病(DR-TB)治疗药物对妊娠期妇女及胎儿的不良影响,为临床用药提供循证参考。方法 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据和维普网,收集妊娠期妇女暴露于DR-TB治疗药物的随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究、病例系列及病例报道,检索时限均为各数据库建库起至2021年8月20日。筛选文献,提取资料后采用Cochrane系统评价员手册6.2版推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价,采用纽卡斯尔-渥太华量表对纳入的队列研究和病例对照研究进行质量评价,采用加拿大卫生经济学研究所(IHE)发布的IHE量表对纳入的病例系列和病例报道进行质量评价。采用RevMan 5.1软件进行无对照二分类数据的Meta分析。结果 共纳入13篇文献,包括病例系列7篇、病例报告6篇,共计203例患者、204例新生儿;其中无对照二分类数据文献6篇。Meta分析结果显示,妊娠期妇女暴露于DR-TB治疗药物后,未有新生儿出现出生缺陷,妊娠期妇女的死亡率为0.09[95%CI(0.06, 0.15), $P<0.000\ 01$],新生儿死亡发生率为0.02[95%CI(0, 0.06), $P<0.000\ 01$],早产发生率为0.14[95%CI(0.03, 0.43), $P=0.02$],低出生体质量儿发生率为0.17[95%CI(0.04, 0.51), $P=0.06$],发育迟缓发生率为0.15[95%CI(0.09, 0.22), $P<0.000\ 01$],死胎发生率为0.05[95%CI(0.02, 0.09), $P<0.000\ 01$],流产发生率为0.08[95%CI(0.05, 0.14), $P<0.000\ 01$]。结论 妊娠期妇女暴露于DR-TB治疗药物后,可出现妊娠期妇女死亡、流产和新生儿死亡、早产、低出生体质量儿、发育迟缓、死胎等情况,但未见新生儿出生缺陷;这些不良妊娠结局可能与DR-TB疾病史有关。

关键词 耐药结核病;妊娠期妇女;胎儿;安全性;Meta分析

Meta-analysis of the adverse effects of drug-resistant tuberculosis drugs on pregnant women and fetuses

QUAN Shuyan¹, XU Rufu¹, YING Demei², LUO Menglin¹, ZHANG Rong¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the adverse effects of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) drugs on pregnant women and fetuses, so as to provide evidence-based reference for clinical medication. **METHODS** PubMed, Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI, Wanfang database and VIP were searched by computer to collect randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, case-control studies, case series and case reports about pregnant women exposed to DR-TB drugs. The retrieval time limit was from the establishment of each database to August 20, 2021. After selecting the literature and extracting the data, the bias risk assessment tool recommended by 6.2 version of Cochrane system evaluator manual was used to evaluate the quality of the included RCTs; Newcastle-Ottawa scale was used to evaluate the quality of the included cohort studies and case-control studies; IHE scale issued by the Canadian Institute of Health Economics (IHE) was used to evaluate the quality of the included case series and case reports. RevMan 5.1 software was used for Meta-analysis of non-comparative binary data. **RESULTS** A total of 13 literature were included, including 7 case series and 6 case reports, involving 203 patients and 204 newborns; among them, there were 6 literature about non-comparative binary data. The results of meta-analysis showed that after exposure to DR-TB drugs, no newborn had birth defects; the mortality of pregnant women was 0.09[95%CI(0.06, 0.15), $P<0.000\ 01$]; the neonatal mortality was 0.02[95%CI(0, 0.06), $P<0.000\ 01$]; the incidence of preterm birth was 0.14[95%CI(0.03, 0.43), $P=0.02$]; the incidence of infants with low birth weight was 0.17[95%CI(0.04, 0.51), $P=0.06$]; the incidence of growth retardation was 0.15[95%CI(0.09, 0.22), $P<0.000\ 01$]; the incidence of stillbirth was 0.05[95%CI(0.02, 0.09), $P<0.000\ 01$]; the incidence of abortion was 0.08[95%CI(0.05, 0.14), $P<0.000\ 01$]. **CONCLUSIONS** Pregnant women exposed to DR-TB drugs can cause pregnant women's death and abortion, neonatal death, premature birth, infants with low birth weight, growth retardation and stillbirth, but there is no neonatal birth defect; these adverse outcomes may be related to the history of DR-TB.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 妇产科临床药学。电话: 023-68755407。E-mail: 597834270@qq.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 医院药事管理。电话: 023-68755407。E-mail: zrcq73@163.com

KEYWORDS drug-resistant tuberculosis; pregnant women; fetuses; safety; meta-analysis

结核病(tuberculosis, TB)是严重危害人类健康的慢性传染病,也是我国重点控制的疾病之一。2019年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)年度报告指出,全球有近20亿人(约占全球人口的1/4)感染结核分枝杆菌;TB在成人感染死因中排第2位,是全球共同面临的重大公共卫生问题^[1]。TB可侵袭多个脏器(以肺部感染最为常见),是妊娠期妇女死亡的常见原因之一,也是非产科死亡的常见原因之一^[2]。耐药结核病(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)因结核分枝杆菌对治疗药物产生了耐药性而治疗困难,是TB防控的焦点与难点^[3]。随着DR-TB疾病负担的增加,加之妊娠期妇女特殊的生理变化,使得其使用DR-TB治疗药物的风险较大且病死率较高^[4]。

目前,关于妊娠合并DR-TB的患者较罕见,相关研究较少,且这些研究属于低质量的循证医学证据,因此妊娠合并DR-TB患者在就诊时可因医务人员缺乏相关的治疗经验,而无法得到及时、有效的救治^[5]。此外,由于缺乏DR-TB治疗药物用于妊娠期的安全性数据,因此医务人员常建议意外暴露于DR-TB治疗药物的妊娠期妇女终止妊娠。这让部分妊娠意愿强烈的妊娠期妇女及其家庭难以接受。基于此,为了评价DR-TB治疗药物用于妊娠期的安全性,本研究采用系统评价的方法分析了DR-TB治疗药物对妊娠期妇女及胎儿的不良影响,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献包括国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究、病例系列及病例报道。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究纳入的患者为妊娠合并DR-TB患者,DR-TB包括单耐药结核病(mono-resistant tuberculosis, MR-TB)、多耐药结核病(poly-resistant tuberculosis, PDR-TB)、耐药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)、广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)、耐利福平结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)。所有患者均符合《耐药结核病化学治疗指南2019年简版》的相关诊断标准^[3]。

1.1.3 干预措施 本研究的干预措施与《WHO结核病综合指南(模块4):治疗——耐药结核病的治疗》推荐的DR-TB治疗药物一致^[6],包括左氧氟沙星(levofloxacin, LVX)、莫西沙星(moxifloxacin, MXF)、贝达喹啉(bedaquiline, BDQ)、利奈唑胺(linezolid, LZD)、氯法齐明(clofazimine, CFZ)、环丝氨酸(cycloserine, CLS)、特立齐酮(terizidone, TRD)、德拉马尼(delamanid, DLM)、亚胺培南西司他丁(imipenem and cilastatin)、美罗培南

(meropenem, MEPM)、阿米卡星(amikacin, AMK)、乙硫异烟胺(ethionamide, ETH)、丙硫异烟胺(prothionamide, PTH)、卷曲霉素(capreomycin, CAP)、链霉素(streptomycin, STM)、卡那霉素(kanamycin, KM)和对氨基水杨酸(para-aminosalicylic acid, PAS)。用药剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标包括主要结局指标和次要结局指标。其中,主要结局指标为出生缺陷(胎儿发生的所有重大出生缺陷或研究者定义的出生缺陷)发生率、妊娠期妇女死亡(妊娠期间或分娩后42 d死亡)发生率、新生儿死亡(胎儿出生后28 d内死亡)发生率;次要结局指标为新生儿早产(妊娠28~37周分娩)发生率、低出生体重儿(胎儿出生时体质量小于2 500 g)发生率、新生儿发育迟缓发生率、死胎(妊娠大于20周的胎儿死亡,包括死产)发生率、流产(妊娠不足28周终止妊娠)发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为:(1)研究对象为普通TB患者,或干预药物为一线TB治疗药物的相关文献;(2)患者妊娠前或妊娠期间合并其他与TB不相关且可能引发本研究所含不良妊娠结局的合并症的相关文献;(3)重复发表的文章;(4)无法提取数据的文献,如会议、摘要等。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据和维普网。中文检索词为“妊娠”“怀孕”“围产期”“耐药结核”,英文检索词为“pregnancy”“gestation”“perinatal”“drug-resistant tuberculosis”。检索时限均为各数据库建库起至2021年8月20日,同时回溯纳入文献的参考文献。以PubMed为例,具体检索策略见表1。

表1 PubMed检索策略示例

步骤	检索式
#1	"Tuberculosis, Multidrug Resistant"[Mesh Terms]
#2	"MULTIDRUG-RESISTANT Tuberculosis"[text word]
#3	"Tuberculosis, DR"[text word]
#4	"DR Tuberculosis"[text word]
#5	"Tuberculosis, Drug-Resistant"[text word]
#6	"Drug-Resistant Tuberculosis"[text word]
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	"Pregnancy"[Mesh Terms]
#9	"Pregnancies"[text word]
#10	"Gestation"[text word]
#11	"Perinatal"[text word]
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#7 AND #12

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价文献质量,如遇分歧则讨论后由第3名研究者决定,若数据缺失则通过邮件联系原始研究者获得。提取资料包括:研究基本信息(第一作者、国家、年份、研究类型、例数)、受试者信息(年龄、妊娠期妇女

用药时的孕周或药物暴露时的孕周)、暴露药物及暴露时间、人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)发生率、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册6.2版推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价,包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源,每个方面均分为高偏倚风险、低偏倚风险和不清楚^[7]。采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa scale, NOS)对纳入的队列研究和病例对照研究进行质量评价,包括研究对象选择(0~4分)、组间可比性(0~2分)、结果/暴露因素测量(0~3分);1~4分为低质量,5~7分为中等质量,8~9分为高质量^[8-9]。采用加拿大卫生经济学研究所(Institute of Health Economics, IHE)发布的IHE量表对纳入的病例系列和病例报道进行质量评价,包括研究目的、研究人群、干预方式、结局指标测量、统计学方法、结论与讨论、利益和资助申明等18个条目,每个条目分为“是”或“否”,“是”为1分,“否”为0分,1~7分为低质量,8~13分为中等质量,14~18分为高质量^[10]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.1软件进行Meta分析。二分类资料以发生率(p)及95%置信区间(confidence interval, CI)表示。无对照二分类数据的Meta分析方法如下:单篇原始研究中某事件的发生数、观察对象总例数、事件发生率和标准误分别用 n 、 N 、 p_1 和 SE_1 表示,当 $N \times p_1$ 和 $N \times (1-p_1)$ 均大于5时,发生率的抽样分布接近正态分布,Meta分析结果即为最终结果,合并的某事件发生率用 p 表示;反之则表示单篇原始研究中某事件的发生率不满足正态分布,需校正,校正后的发生率和标准误分别用 p_2 和 SE_2 表示,若同一结局指标纳入的文献同时含有满足和不满足 $N \times p_1$ 和 $N \times (1-p_1)$ 均大于5的文献,则均以 p_2 、 SE_2 表示,Meta分析结果的 p 需进行转换,Meta分析

的某事件发生率及其95%CI上下限的原始结果分别用 p 、 UL_p 、 LL_p 表示,转换后所得合并某事件的发生率及其95%CI上下限分别用 pf 、 UL 、 LL 表示, $pf=p/(1+p)$, $UL=UL_p/(1+UL_p)$, $LL=LL_p/(1+LL_p)$ 。当纳入研究的总例数 ≤ 3 时,考虑偏倚较大,遂进行敏感性分析;当总例数 ≤ 3 且事件发生数等于观察对象总例数时,该研究数据则不被纳入Meta分析^[11]。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,采用 I^2 检验衡量异质性的程度,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。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献160篇,经阅读题目、摘要和全文后,最终纳入文献13篇^[12-24],包括病例系列7篇^[12-18]、病例报告6篇^[19-24],共计203例患者;其中无对照二分类数据文献6篇^[12-16,18]。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本信息见表2。

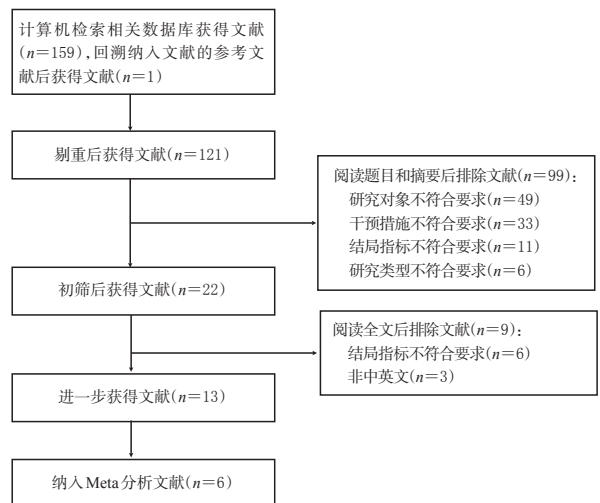


图1 文献筛选流程

表2 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	国家	研究类型	例数	平均年龄或年龄(标准差)/岁	暴露药物及暴露时间	妊娠期妇女用药时的孕周或药物暴露时的孕周	HIV发生率/例(%)	结局指标
Loveday 2021 ^[12]	南非	病例系列	108	28(6.13)	TRD, MXF, CFZ, BDQ, PAS, LVX, CAP, 平均暴露时长为118 d	22(14~28)周	88(81.5)	①②③④⑤⑥⑦⑧
Palacios 2009 ^[13]	秘鲁	病例系列	38	24.4(5.8)	CAP, LVX, ETH, CLS, PAS, 暴露时间未提及	24.7(22.4~32.1)周	3(7.9)	①②③④⑤⑦⑧
Walt 2020 ^[14]	南非	病例系列	26	29(5.1)	ETH, MXF, TRD, CAP, BDQ, LVX, LZD, 暴露时间未提及	孕早期、孕中期、孕晚期	20(76.9)	①②⑦⑧
Shin 2003 ^[15]	美国	病例系列	7	21	CAP, STM, ETH, 暴露时间未提及	孕中期、整个孕期	未提及	①②
Drobac 2005 ^[16]	秘鲁	病例系列	6	未提及	CFZ, CAP, CLS, KM, LVX, PAS, PTH, STM, ETH, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①⑥
Tabarsi 2011 ^[17]	伊朗	病例系列	5	24(7.1)	PTH, STM, CLS, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①
Khan 2007 ^[18]	南非	病例系列	5	30.8(6.7)	STM, 暴露时间未提及	孕中期、整个孕期	3(60.0)	①④⑥⑧
Rohilla 2016 ^[19]	印度	病例报告	2	22(2.8)	ETH, LVX, CLS, KM, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①
Setiawati 2012 ^[20]	印度	病例报告	2	未提及	LVX, CLS, ETH, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①
Laniado-Laborin 2018 ^[21]	墨西哥	病例报告	1	未提及	LVX, PTH, AMK, CLS, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①
Jaspard 2017 ^[22]	法国	病例报告	1	31	BDQ, LZD, CLS, PAS, LVX, 暴露时间未提及	36周后	未提及	①
Lhadon 2019 ^[23]	不丹	病例报告	1	30	BDQ, CLS, LVX, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①
Lessnau 2003 ^[24]	美国	病例报告	1	23	CLS, KM, LVX, PAS, 暴露时间未提及	整个孕期	未提及	①

①:出生缺陷发生率;②:妊娠期妇女死亡发生率;③:新生儿死亡发生率;④:新生儿早产发生率;⑤:低出生体质量儿发生率;⑥:新生儿发育迟缓发生率;⑦:死胎发生率;⑧:流产发生率

2.2 纳入研究质量评价结果

13篇研究中有7篇文献为病例系列^[12-18]、6篇文献为病例报告^[19-24]。有4项研究的IHE量表评分为8~13分,为中等质量^[19-20,22,24];有9项研究的IHE量表评分为14~18分,为高质量^[12-18,21,23];纳入Meta分析的6篇无对照二分类数据文献均为高质量的病例系列^[12-16,18]。纳入研究的质量评价结果见表3。

2.3 Meta分析结果

13篇研究中有4篇病例报告仅为单个病例数据^[21-24],2篇病例报告报道的事件发生数与病例总数相同而未纳入Meta分析^[19-20];1篇病例系列未报道有效结局指标数据而未纳入Meta分析^[17],故最终纳入6项研究进行Meta分析^[12-16,18]。

2.3.1 出生缺陷发生率 13项研究均报道了出生缺陷发生率^[12-24],共计204例新生儿(文献[12]中,有108例妊娠期妇女,共分娩109个新生儿,下同),均描述未有出生缺陷发生。

2.3.2 妊娠期妇女死亡发生率 4项研究报道了妊娠期妇女死亡发生率^[12-15],共计179例妊娠期妇女,各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的妊娠期妇女死亡发生率为0.10[95%CI(0.06, 0.17)], $P<0.000\ 01$ 。因存在不满足 $N \times p1$ 和 $N \times (1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得妊娠期妇女死亡发生率为0.09[95%CI(0.06, 0.15)], $P<0.000\ 01$ 。结果见表4。

表3 纳入研究的质量评价结果

第一作者及发表年份	①研究目的是否在摘要、引言或方法部分清楚陈述	②研究是否描述了受试者的特征	③病例是否为多个中心收集的	④受试者纳入排除标准是否明确且适宜	⑤受试者是否连续招募	⑥受试者是否在患病时加入的研究	⑦研究中是否清楚地描述了干预措施	⑧研究中是否明确报道了联合干预措施	⑨方法学是否清楚描述了结局指标	⑩结局指标测量方法是否适宜	⑪干预前后是否均测量了结局指标	⑫结局指标使用的统计学方法是否适宜	⑬是否报道了随访时间	⑭是否报道了失访人员	⑮数据分析时是否提供了随机变量的估计值/情况	⑯是否报道了不良反应	⑰结果是否支持结论	⑱是否报道了利益冲突和资金来源	合计/分
Loveday 2021 ^[12]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	17
Palacios 2009 ^[13]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	17
Walt 2020 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	18
Shin 2003 ^[15]	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	16
Drobac 2005 ^[16]	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	15
Tabarsi 2011 ^[17]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	15
Khan 2007 ^[18]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	16
Rohilla 2016 ^[19]	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	是	是	是	13
Setiawati 2012 ^[20]	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	是	是	否	12
Laniado-Laborin 2018 ^[21]	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	否	是	是	14
Jaspard 2017 ^[22]	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	否	是	否	13
Lhadon 2019 ^[23]	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	否	14
Lessnau 2003 ^[24]	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	是	是	否	12

表4 妊娠期妇女死亡发生率等结局指标的Meta分析结果

结局指标	第一作者及发表年份	事件数(n)	总例数(N)	$N \times p1$	$N \times (1-p1)$	异质性		效应模型	Meta分析结果			转换后的Meta分析结果			P
						P	I ² /%		p	LL _p	UL _p	pf	LL	UL	
妊娠期妇女死亡发生率	Loveday 2021 ^[12]	8	108	8	100	0.54	0	固定效应	0.10	0.06	0.17	0.09	0.06	0.15	<0.000 01
	Palacios 2009 ^[13]	5	38	5	33										
	Walt 2020 ^[14]	1	26	1	25										
	Shin 2003 ^[15]	1	7	1	6										
新生儿死亡发生率	Loveday 2021 ^[12]	1	109	1	108	0.45	0	固定效应	0.02	0	0.06	0.02	0	0.06	<0.000 01
	Palacios 2009 ^[13]	1	38	1	37										
新生儿早产发生率	Loveday 2021 ^[12]	28	109	28	81	0.05	67	随机效应	0.16	0.03	0.74	0.14	0.03	0.43	0.02
	Palacios 2009 ^[13]	1	38	1	37										
低出生体质量儿发生率	Loveday 2021 ^[12]	33	109	33	76	0.01	85	随机效应	0.21	0.04	1.04	0.17	0.04	0.51	0.06
	Palacios 2009 ^[13]	3	38	3	35										
新生儿发育迟缓发生率	Loveday 2021 ^[12]	14	109	14	95	0.29	20	固定效应	0.17	0.10	0.29	0.15	0.09	0.22	<0.000 01
	Drobac 2005 ^[16]	1	6	1	5										
	Khan 2007 ^[18]	2	5	2	3										
死胎发生率	Loveday 2021 ^[12]	6	109	6	103	0.76	0	固定效应	0.05	0.02	0.10	0.05	0.02	0.09	<0.000 01
	Palacios 2009 ^[13]	1	38	1	37										
	Walt 2020 ^[14]	1	26	1	25										
流产发生率	Loveday 2021 ^[12]	3	108	3	105	0.12	48	固定效应	0.09	0.05	0.16	0.08	0.05	0.14	<0.000 01
	Palacios 2009 ^[13]	5	38	5	33										
	Walt 2020 ^[14]	2	26	2	24										
	Khan 2007 ^[18]	1	5	1	4										

2.3.3 新生儿死亡发生率 2项研究报道了新生儿死亡发生率^[12-13],共计147例新生儿,各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的新生儿死亡发生率为0.02[95%CI(0,0.06), $P<0.000\ 01$]。因存在不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得新生儿死亡发生率为0.02[95%CI(0,0.06), $P<0.000\ 01$]。结果见表4。

2.3.4 新生儿早产发生率 3项研究报道了新生儿早产发生率^[12-13,18],共计152例新生儿,各研究间有统计学异质性($P=0.05, I^2=67\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的新生儿早产发生率为0.16[95%CI(0.03,0.74), $P=0.02$]。因存在不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得新生儿早产发生率为0.14[95%CI(0.03,0.43), $P=0.02$]。结果见表4。

2.3.5 低出生体质量儿发生率 2项研究报道了低出生体质量儿发生率^[12-13],共计147例新生儿,各研究间有统计学异质性($P=0.01, I^2=85\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的低出生体质量儿发生率为0.21[95%CI(0.04,1.04), $P=0.06$]。因存在不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得低出生体质量儿发生率为0.17[95%CI(0.04,0.51), $P=0.06$]。结果见表4。

2.2.6 新生儿发育迟缓发生率 3项研究报道了新生儿发育迟缓发生率^[12,16,18],共计120例新生儿,各研究间无统计学异质性($P=0.29, I^2=20\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的新生儿发育迟缓发生率为0.17[95%CI(0.10,0.29), $P<0.000\ 01$]。因存在不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得新生儿发育迟缓发生率为0.15[95%CI(0.09,0.22), $P<0.000\ 01$]。结果见表4。

2.3.7 死胎发生率 3项研究报道了死胎发生率^[12-14],共计173例新生儿,各研究间无统计学异质性($P=0.76, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的死胎发生率为0.05[95%CI(0.02,0.10), $P<0.000\ 01$]。因存在不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得死胎发生率为0.05[95%CI(0.02,0.09), $P<0.000\ 01$]。结果见表4。

2.3.8 流产发生率 4项研究报道了流产发生率^[12-14,18],共计177例妊娠期妇女,各研究间无统计学异质性($P=0.12, I^2=48\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,暴露于DR-TB治疗药物的流产发生率为0.09[95%CI(0.05,0.16), $P<0.000\ 01$]。因存在不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5的研究,故经转换得流产发生率为0.08[95%CI(0.05,0.14), $P<0.000\ 01$]。结果见表4。

3 讨论

本研究重点纳入了8个结局指标,包括2个母体指标(妊娠期妇女死亡发生率、流产发生率)和6个新生儿指标(出生缺陷发生率、新生儿死亡发生率、新生儿早产发生率、低出生体质量儿发生率、新生儿发育迟缓发生率、死胎发生率)。由于对每个结局指标进行了明确的定义,因此每篇纳入的原始研究不一定有相关数据,故本研究仅对可纳入研究的数据进行合并、分析。

因全球妊娠合并DR-TB的患者较为罕见,无法获得高质量的RCT、队列研究、病例对照研究,故本研究纳入的文献以病例系列和病例报告为主。经检索,最终纳入13篇文献,其中7篇为病例系列、6篇为病例报道,均为回顾性研究;有4篇病例报道仅为单个病例数据,2篇病例报道的事件发生数与病例总数相同而无法纳入Meta分析;1篇病例系列未报道有效结局指标数据而未被纳入Meta分析,故最终纳入6项研究进行Meta分析。纳入的13篇文献均报道了DR-TB治疗药物对妊娠期妇女及胎儿的不良影响,但未有DR-TB疾病本身对妊娠期产生影响的相关数据。由于纳入Meta分析的文献均为无对照的回顾性病例系列/病例报告,故本研究采用无对照二分类数据的Meta分析;同时,纳入的部分原始文献中结局指标不满足 $N\times p1$ 和 $N\times(1-p1)$ 均大于5,即发生率的抽样分布不接近于正态分布,故需对Meta分析结果进行校正。

本研究结果显示,暴露于DR-TB治疗药物后,可出现妊娠期妇女死亡、流产和新生儿死亡、早产、低出生体质量儿、发育迟缓、死胎等情况,但未见新生儿出生缺陷。妊娠期妇女死亡的原因大部分为DR-TB治疗失败,但尚未有因药物不良反应致妊娠期妇女死亡的情况,这提示由于妊娠期妇女特殊的生理变化,可能会诱发DR-TB病灶的异常活动,导致病情无法控制。本研究中,妊娠期妇女的死亡率远高于WHO对妊娠合并DR-TB患者死亡率的估计值(0.2%)^[25],其原因可能为妊娠合并DR-TB较妊娠合并TB的病情严重程度更高,而目前有关妊娠合并DR-TB的研究较少,无法准确估计其疾病负担。

综上所述,妊娠期妇女暴露于DR-TB治疗药物后,可出现妊娠期妇女死亡、流产和新生儿死亡、早产、低出生体质量儿、发育迟缓、死胎等情况,但未见新生儿出生缺陷,这些不良妊娠结局可能与DR-TB疾病史有关。本研究存在的局限性为:纳入文献的样本量较小,且均为回顾性病例系列或病例报告;结局指标纳入的原始文献数均小于10,遂未进行发表偏倚分析,故所得结论尚有待更多大样本、多中心的RCT或队列研究予以验证。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019[EB/OL]. (2019-11-28) [2021-08-01]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [2] ZUMLA A, BATES M, MWABA P. The neglected global burden of tuberculosis in pregnancy[J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(12): e675-e676.
- [3] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南 2019 年简版[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025-1073.
- [4] NAHID P, MASE S R, MIGLIORI G B, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis: an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(10): e93-e142.
- [5] LOVEDAY M, HLANGU S, FURIN J. Healthcare provider discrimination toward pregnant women with rifampin-resistant tuberculosis[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(3): 609-610.
- [6] MIRZAYEV F, NGUYEN L, GEGIA M, et al. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment drug-resistant tuberculosis treatment[EB/OL]. [2021-08-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
- [7] HIGGINS J P T, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. [2021-08-01]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [8] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL]. [2021-08-01]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [9] ALENE K A, JEGNIE A, ADANE A A. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG: Int J Obstet Gy*, 2021, 128(7): 1125-1133.
- [10] MOGA C, GUO B, SCHOPFLOCHER D, et al. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique[EB/OL]. [2021-08-01]. <https://www.mendeley.com/catalogue/682f9d8d-a6be-3bef-a6d1-4b208775a2ad/>.
- [11] 陈月红, 杜亮, 耿兴远, 等. 无对照二分类数据的 Meta 分析在 RevMan 软件中的实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(7): 889-896.
- [12] LOVEDAY M, HUGHES J, SUNKARI B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(7): 1158-1168.
- [13] PALACIOS E, DALLMAN R, MUÑOZ M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(10): 1413-1419.
- [14] WALT M V, MASUKU S, BOTHA S, et al. Retrospective record review of pregnant women treated for rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0239018.
- [15] SHIN S, GUERRA D, RICH M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8): 996-1003.
- [16] DROBAC P C, DEL CASTILLO H, SWEETLAND A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(11): 1689-1692.
- [17] TABARSI P, MORADI A, BAGHAEI P, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(4): 547-550.
- [18] KHAN M, PILLAY T, MOODLEY J, et al. Pregnancies complicated by multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infection in Durban, South Africa[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(6): 706-708.
- [19] ROHILLA M, JOSHI B, JAIN V, et al. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: two case reports and review of the literature[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2016, 2016: 1536281.
- [20] SETIAWATI L, SETYONINGRUM R A, AGUSTINA N, et al. Neonatal outcome of two pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2012, 13: S65.
- [21] LANIADO-LABORÍN R, CARRERA-LÓPEZ K, HERNÁNDEZ-PÉREZ A. Unexpected pregnancy during treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Turk Thorac J*, 2018, 19(4): 226-227.
- [22] JASPARD M, ELEFANT-AMOURA E, MELONIO I, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in pregnant woman[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(10): 1731-1732.
- [23] LHADON T, JULLIEN S. Congenital multidrug-resistant tuberculosis in a neonate: a case report[J]. *J Trop Pediatr*, 2019, 65(2): 188-191.
- [24] LESSNAU K D, QARAH S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature[J]. *Chest*, 2003, 123(3): 953-956.
- [25] World Health Organization. Trends in maternal mortality: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division[EB/OL]. [2021-08-01]. <http://data.unicef.org/resources/trends-maternal-mortality-2000-2017>.

(收稿日期:2021-09-18 修回日期:2022-01-04)

(编辑:陈宏)