

抗菌药物治疗活动期慢性溃疡性结肠炎的 Meta 分析

林 瑾, 朱兆华

(中山医科大学孙逸仙纪念医院消化内科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】评价抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的疗效。【方法】对有关抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的前瞻性临床试验进行 Meta 分析。【结果】抗菌药物辅助治疗的有效率比安慰剂高 9%~28%, 平均高 18%, 效率差异有显著性 ($P < 0.0001$)。【结论】抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎有临床应用价值。

关键词: 溃疡性结肠炎/治疗; 抗菌药物/治疗应用; 综合分析

中图分类号: R574.62 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)02-0158-03

Meta-Analysis of Antibacterial Drug Treatment in Patients with Chronic, Active Ulcerative Colitis LIN Ying, ZHU Zhao-hua. (Department of Digestive Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To evaluate the efficacy of antibacterial drugs as adjunctive treatment of chronic, active, moderate or severe ulcerative colitis. 【Methods】A meta-analysis of the prospective clinical trials of antibacterial drugs as adjunctive treatment of chronic, active, moderate or severe ulcerative colitis was processed. 【Results】The efficacy of antibacterial drugs in the treatment of chronic and active ulcerative colitis was 9%~28% higher than that of placebo, the average was 18% ($P < 0.0001$). 【Conclusion】Antibacterial drugs as adjunctive treatment of chronic, active, moderate or severe ulcerative colitis are valuable in clinical use.

Key words: ulcerative colitis/therapy; antibacterial drug/therapeutic use; meta-analysis

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 是一种病因尚未明确的慢性肠道炎症性疾病, 与其可能有关的因素包括感染、遗传、免疫、饮食、环境及心理因素。许多细菌、病毒感染所致的肠炎能产生与溃疡性结肠炎相似的症状和病理变化, 因此研究者一直致力于寻找感染性致病因子, 但至今仍未分离出单一确定的致病原。20 多年来, 医学界使用过多种抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎, 但疗效不一, 而系统性的综合分析未见报道。我们对前瞻性临床试验的文献作 Meta 分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献来源

以“ulcerative colitis/therapy”、“antibiotics/therapeutic use”及“placebo-controlled trial or review”作为主题词, 在 MEDLINE 系统 (美国《医学索引》)、EM BASE 系统 (荷兰《医学文摘》)、国际互联网 <http://controlled-trials.com/> 网址、中国生物医学数据库中检索有关论著或综述。

1.2 文献筛选

选择抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性临床试验 (根据 Truelove 和 Witts 的严重度分级, 以及 Baron 的内镜下分级标准, 有明确的治疗期限及治疗终点, 以临床及结肠镜下表现改善与否作为疗效评估的依据)。

1.3 溃疡性结肠炎的治疗效果评定^[1]

①完全缓解: 每天排成形大便 ≤ 3 次, 无血便, 体温正常, 溃疡性结肠炎的全身症状消失, 实验室检查大致正常, 结肠镜下及活检组织的显微镜下表现均无急、慢性炎症的证据; ②部分缓解: 以上各点均有不同程度的改善, 但未达到完全缓解; ③病情无变化: 即治疗前后临床及结肠镜下均无明显改变; ④病情恶化: 治疗后临床及结肠镜下表现进一步加重。

本研究只将患者分为治疗有效与无效, 其中有效包括治疗后完全缓解或部分缓解, 无效包括治疗后病情无变化或恶化。

1.4 统计学处理

1.4.1 综合检验 应用 Meta 分析中综合检验 (combined test) 的 Fisher 法, 了解抗菌药物辅助治

收稿日期: 2001-08-30

作者简介: 林 瑾 (1975-), 女, 广东广州人, 硕士, 住院医师; 朱兆华, 博士生导师, 教授。

疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎与安慰剂相比,是否具有显著性差异。

1.4.2 效应尺度的计算 选择风险差异(risk difference, RD)作为效应尺度的指标, RD 在本分析中定义为治疗优势(treatment advantage, TA),即每个试验的治疗组与安慰剂对照组的治療有效率差值。应用 Meta 分析中率差值合并的方法(Mantel-Haenszel methods for combining trial)进行率差值的加权合并,并计算有效率差值的 95%可信区间(CI)。

1.4.3 Fail-Safe 检验 为了减少发表偏性,应用 Fail-Safe 方法,计算使有显著性意义结论逆转所需要的试验个数。

上述统计学计算通过 Cochrane Collaborative

提供的专用软件 Review Manager 4.1 进行运算。

2 结果

2.1 文献的检出情况

共检出 123 篇相关文献,其中 7 篇文献^{1~7}符合入选标准,共计 336 例患者进入研究,见表 1。7 篇文献中,辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的抗菌药物包括:万古霉素、甲硝唑、妥布霉素、妥布霉素加甲硝唑、环丙沙星、利福昔明。7 篇文献的设计均是随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性临床试验。其中 4 个试验^{1,3,5,7}显示抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎与安慰剂相比,有效率无显著性差异($P > 0.05$),另外 3 个试验^{2,4,6}显示有显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 7 个前瞻性临床试验的一般情况

Table 1 The baseline data of 7 prospective clinical trials

Drug	Case (treatment/ control)	Age(yr) (treatment/ control)	Administration pathway	Response rate(%) (treatment/ control)
Vancomycin	18/ 15	39. 1/ 35. 4	oral	88. 9/ 53. 3 ¹⁾
Metronidazole	19/ 20	46. 0/ 40. 3	intravenous	74/ 70
Tobramycin	42/ 42	43. 5/ 43. 3	oral	74/ 43 ²⁾
Tobramycin+ metronidazole	19/ 20	42/ 41	intravenous	63. 15/ 65
Ciprofloxacin	16/ 16	41/ 42	oral	70. 5/ 72
Ciprofloxacin	38/ 45	34. 4/ 33. 9	oral	79/ 56 ³⁾
Rifaximin	14/ 12	—	oral	64. 3/ 41. 7

1), 2), 3) Compared with control group, $P < 0.05$

2.2 综合检验结果

Meta 分析综合检验结果(Test for overall effect)认为,抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎与安慰剂相比,其有效率具有显著性差异($P < 0.0001$)。

2.3 效应尺度

效应尺度(Total RD 95%CI)的计算根据 Mantel-Haenszel methods for combining trial 算出:抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的有效率比安慰剂高 9%~28%,平均高 18%,见表 2。

2.4 Fail-Safe 检验结果

为了减少发表偏性,进行了 Fail-Safe 检验,结果认为再需要 21 个试验,且每个试验结果无统计学意义,才能使本研究结论逆转。

3 讨论

本研究选择了 7 个抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性临床试验进行 Meta 分析。这 7 个试验的研究对象一致,有关活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的定义明确,诊断标准、方法一致,各试验的干预、对照方法阐述清楚,病例的基线资料可比,虽样本大小不一,但统计方法正确,对结果的解释合理。结果显示,抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎有效率比安慰剂高 9%~28%,平均高 18%,效率差异有显著性($P < 0.0001$)。换言之,将来任何新的抗菌药物要成为辅助治疗该病的一个合

表 2 抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的 Meta 分析

Table 2 Meta-analysis for antibacterial drugs as adjunctive treatment of chronic active, moderate or severe ulcerative colitis

Drug	Treatment n/ N	Control n/ N	Weight (%)	RD (95% CI Fixed)
Vancomycin	16/ 18	8/ 15	9.8	0.36 [0.06, 0.65]
Metronidazole	14/ 19	14/ 20	11.6	0.04 [-0.25, 0.32]
Tobramycin	31/ 42	18/ 42	25.1	0.31 [0.11, 0.51]
Tobramycin+ Metronidazole	12/ 19	13/ 20	11.6	-0.02 [-0.32, 0.28]
Ciprofloxacin	11/ 16	12/ 16	9.6	-0.06 [-0.37, 0.25]
Ciprofloxacin	30/ 38	25/ 45	24.6	0.23 [0.04, 0.43]
Rifaximin	9/ 14	5/ 12	7.7	0.23 [-0.15, 0.60]
Total (95% CI)	123/ 166	95/ 170	100	0.18 [0.09, 0.28]

Test for heterogeneity: $\chi^2=8.34$, $df=6$, $P=0.21$; Test for overall effect: $z=3.66$, $P=0.0003$; Treatment: antibacterial drug group; Control: placebo group; n: response cases; N: total cases; RD: treatment advantage; Weight: weight of each trial in Meta-analysis

理选择, 其有效率与安慰剂相比至少需要达到这一治疗优势, 否则无须考虑, 除非这种新的抗菌药物在不良反应控制方面有特殊优势。另一方面, 本 Meta 分析得出的抗菌药物辅助治疗与安慰剂相比的有效率差值, 也是将来设计安慰剂对照试验, 计算获得显著性差异所需样本大小时不能缺少的数值(避免 II 类误差)。

此外, 两个静脉用抗菌药物辅助治疗活动期中、重度慢性溃疡性结肠炎的试验^[3, 9], 抗菌药物治疗有效率与安慰剂相比均无显著性差异, 提示静脉用抗菌药物在该病治疗中可能无效。这种情况与伪膜性肠炎治疗情况很相似, 后者应用口服甲硝唑或万古霉素疗效明显高于静脉用药。Campieri^[8], Gionchetti^[9]等也提出过需用作用于肠道, 且不被肠道吸收的口服抗菌药物治疗溃疡性结肠炎, 而不主张静脉用抗菌药物治疗该病, 这可能与静脉用药肠内浓度低有关。然而, 本研究的两个静脉用抗菌药物辅助治疗慢性溃疡性结肠炎的试验均为小样本临床试验, 此结论还有待进一步临床试验及综合分析验证。

本 Meta 分析具有一定的局限性: 由于在期刊中发表的文献原始资料罗列不可能十分详尽, 故未能对年龄、性别、病变范围及病程等因素进行分层分析, 但目前也未发现因为这些因素而影响研究结果的报道。

参考文献:

- [1] Mantzaris G J, Archavlis E, Christofonidis P, et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(3): 454
- [2] Dickinson R J, O'connor H J, Pinder I, et al. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis [J]. *Gut*, 1985, 26(12): 1380.
- [3] Chapman R W, Selby W S, Jewell D P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis [J]. *Gut*, 1986, 27(10): 1210.
- [4] Burke D A, Axon A T R, Clayden S A, et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Therap*, 1990, 4(2): 123.
- [5] Mantzaris G J, Hatzis A, Kontogiannis Ph, et al. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute severe ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89(1): 43.
- [6] Turunen U M, Farkkila M A, Hakala K, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective double-blind placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(5): 1072.
- [7] Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid treatment: a double-blind placebo controlled trial [J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(6): 1220.
- [8] Campieri M, Bertinelli E, Gionchetti P, et al. Requirements for the use of intestinal action antibiotics in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Ital J Gastroenterol*, 1992, 24(9 Suppl 2): 2.
- [9] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Review-antibiotic treatment in inflammatory bowel disease: rifaximin: a new possible approach [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 1999, 3(1): 27.

(编辑 黄小延)