

· 药事管理 ·

两性霉素 B 膀胱冲洗治疗真菌尿的荟萃分析

白向荣,程红勤,张雁,金颖(首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053)

[摘要] **目的** 系统评价两性霉素 B 膀胱冲洗真菌尿路感染的有效性和安全性。**方法** 检索 Pubmed、Embase、WEB OF SCIENCE、Cochrane 图书馆、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统数据库。纳入两性霉素 B 膀胱冲洗治疗真菌尿路感染作用的横断面或对照研究。**结果** 共纳入 12 个随机对照研究,853 例患者,荟萃(Meta)分析结果表明,两性霉素 B 膀胱冲洗后 24 h 和 >5 d,真菌清除率分别为 0.81 [0.75, 0.87] 和 0.71 [0.63, 0.79],具有统计学意义。冲洗后 24 h 真菌清除率结果:持续冲洗的真菌清除率为 0.83 [0.75, 0.91],间断冲洗的真菌清除率为 0.78 [0.68, 0.88]。冲洗后 >5 d 真菌清除率结果:持续冲洗的真菌清除率为 0.74 [0.65, 0.84],而间断冲洗的真菌清除率为 0.60 [0.44, 0.76]。差异均具有统计学意义。两性霉素 B 膀胱冲洗与氟康唑相比,在冲洗后 24 h 真菌清除率和冲洗后 >5 d 真菌清除率分别为 1.27 [1.07, 1.50] 和 0.92 [0.78, 1.10]。安全性方面有血尿的报道。**结论** 两性霉素 B 膀胱冲洗具有真菌清除作用,持续冲洗方式优于间断冲洗。具有与全身使用氟康唑相同的真菌清除效果,可以作为尿路感染的治疗方案。但由于受纳入文献的数质量的限制,仍然需要大规模、设计严谨的随机、对照、双盲的临床试验去进一步验证其效果。

[关键词] 膀胱冲洗;两性霉素 B;真菌尿;荟萃分析;系统评价

[中图分类号] R978.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2018)04-0379-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.021

A Meta-analysis on the efficacy and safety of amphotericin B bladder irrigation in the treatment of urinary fungal infection

BAI Xiangrong, CHENG Hongqin, ZHANG Yan, JIN Yin (Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 10053, China)

[Abstract] **Objective** Systematic evaluation of effectiveness and safety of amphotericin B bladder irrigation in urinary tract fungal infection. **Methods** Cross-sectional or controlled studies of amphotericin B bladder irrigation in the treatment of urinary tract fungal infection were collected by the search of Pubmed, Embase, WEB OF SCIENCE, Cochrane Library, Wanfang Database, ViP Database and SinoMed. **Results** 12 studies with 853 patients were included. Amphotericin B bladder irrigation had fungal clearance rate $RR=0.81 [0.75, 0.87]$ after 24 hours and $0.71 [0.63, 0.79]$ after > 5 days. Clearance of candiduria in 24 hours with amphotericin B continuous irrigation was $0.83 [0.75, 0.91]$, while the intermittent bladder irrigation was $0.78 [0.68, 0.88]$. Clearance of candiduria >5 days for those two groups was $0.74 [0.65, 0.84]$ and $0.60 [0.44, 0.76]$. In the comparative studies with amphotericin B bladder irrigation vs fluconazole, clearance of candiduria in 24 hours and > 5 days was $1.27 [1.07, 1.50]$ and $0.92 [0.78, 1.10]$. There was a report of hematuria with amphotericin B bladder irrigation. **Conclusion** Amphotericin B bladder irrigation showed similar efficacy in candiduria clearance as the systemic treatment with fluconazole. The continuous bladder irrigation with amphotericin B is more effective than intermittent irrigation. Due to the limited literatures available, the large scale double blinded clinical trials are needed to verify the efficacy.

[Key words] bladder irrigation; amphotericin B, candiduria, Meta-analysis, systematic review

医院内感染成为现代医学的一个突出问题,真菌是重要的医院感染致病菌。近年来,随着抗生素、激素及细胞毒药物等广泛应用,侵袭性真菌感染发病率显著上升,尤其是重症昏迷患者,由于全身感染较重,留置尿管时间较长,加上多种抗生素联合应用,极易合并尿路真菌感染。静脉应用两性霉素 B

抗真菌治疗,由于产生严重的不良反应,肝肾损害严重,影响预后,限制了其在临床的应用。膀胱冲洗是利用三通的导尿管,将溶液灌入到膀胱内,再借用虹吸原理将灌入的液体引流出来的方法,是临床上常采用的治疗泌尿系感染的手段。随着耐药真菌的不断出现,两性霉素 B 膀胱冲洗成为一种治疗手段。因此,有必要对两性霉素 B 膀胱冲洗的有效性进行系统评价。

1 材料与方法

1.1 文献纳入标准

纳入标准:①尿培养标本真菌连续2次以上阳性;②研究类型为横断面研究或对照研究;③观察指标为真菌清除率、临床有效率等;④语种为中文或英文。

1.2 检索策略

检索 Pubmed、Embase、WEB OF SCIENCE、Cochrane 图书馆、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统数据库。检索词:膀胱冲洗、膀胱灌注、尿路感染、两性霉素 B。

1.3 质量评价

对纳入研究的文献质量采用 Jadad 质量记分法进行评分。

1.4 统计学方法

使用软件 STATA 14.0 对所收集的临床研究资料进行分析。计数资料用相对危险度 (relative risk, RR) 表示,以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表达。当各研究间有统计学同质性 ($P \geq 0.05$) 时,选用固定效应模型 (fixed effects model); 当各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.05$) 时,选用随机效应模型 (randomized effects model)。同时对文献中的数据进行提取,分别计算冲洗后 24 h 和冲洗后 5 d 的真菌清除率。采用单个率的 Meta 分析方法进行统计分析,ES 表示效应量,即真菌清除率。采用 egger 检验进行漏斗图的偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索流程

共检索到 417 篇中英文文献。在剔除重复文献后共 332 篇文献。在阅读摘要后排除 319 篇,最后纳入 12 篇文献研究 (图 1)。

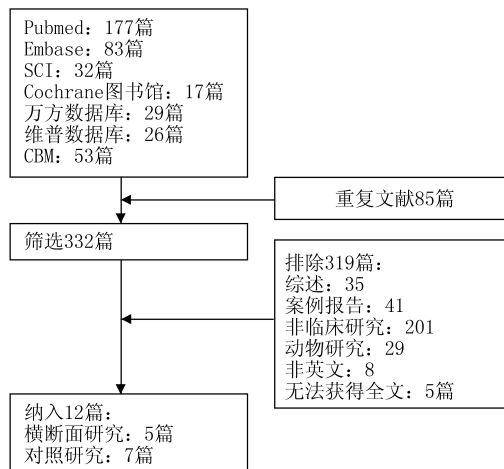


图 1 文献检索流程

2.2 纳入文献的基本特征

12 项研究中,除第 4 和第 12 项为回顾性研究外,其余 10 项为前瞻性研究。疗程为 1-58 d。表 1 显示纳入研究的基本情况。3 项研究比较静脉用氟康唑与两性霉素 B 膀胱冲洗。所有研究结果均进行真菌清除的报道。所有研究均可依据疗程进行冲洗后 24 h 和冲洗后 >5 d 的结果比较。

表 1 纳入文献的基本情况

序号	作者及年限	男/女	治疗组 vs 对照组	疗程	结局指标	评分
1	Gilbert 1973 ^[1]	5/5	两性霉素 B 5 mg/100 ml 持续冲洗 vs 无	5 d	临床治愈	0
2	Gilbert 1982 ^[2]	11/29	两性霉素 B 50 mg/L,持续冲洗 vs 无	4~14 d	真菌清除	0
3	Hsu CC 1990 ^[3]	NA	两性霉素 B 50 mg/L,持续冲洗 vs 无	2 d	真菌清除	0
4	Jacobs 1994 ^[4]	24/71	两性霉素 B 25 mg/500 ml vs 无	2~11 d	真菌清除、存活率	0
5	Trinh 1995 ^[5]	NA	两性霉素 B 50 mg/L 持续冲洗 vs 两性霉素 B 10 mg/100 ml 间断冲洗	3 d vs 1 d	真菌清除	1
6	Leu HS 1995 ^[6]	60/120	口服氟康唑 100 mg 4 d vs 15 mg/500 ml 单次静脉两性霉素 B vs 5 μg/ml 两性霉素 B 间断冲洗 3 d vs 100 μg/ml 两性霉素 B 间断冲洗 3 d vs 200 μg/ml 两性霉素 B 间断冲洗 3 d		真菌清除	1
7	Fan-Havard P 1995 ^[7]	50/2	两性霉素 B 50 mg/L vs 氟康唑	1 d vs 7 d	真菌清除	1
8	Fong IW 1995 ^[8]	NA	两性霉素 B 10mg/100 ml 持续冲洗 vs 无	5 d	真菌清除	0
9	Jacobs LG 1996 ^[9]	32/77	两性霉素 B 25mg/500 ml 持续冲洗 vs 氟康唑	5 d	真菌清除、临床有效	2
10	Nesbit SA 1999 ^[10]	8/20	两性霉素 B 50 mg/L vs 两性霉素 B 10 mg/L 持续冲洗	3 d	真菌清除	1
11	朱卫华 2015 ^[11]	52/20	两性霉素 B 5 mg/L 持续冲洗 vs 碳酸氢钠	14 d	真菌清除、临床有效	1
12	Sullivan KA 2017 ^[12]	55/123	两性霉素 B 50 mg/L 持续冲洗 vs 氟康唑	5 d	临床有效、真菌清除	0

注:NA 表示未获得数据

2.3 两性霉素 B 膀胱冲洗的真菌清除率

共纳入 12 篇文献,通过数据重新提取, $I^2 = 61.4\%$, $P=0.002$,研究异质性较大,采用随机效应模型。结果发现两性霉素 B 膀胱冲洗 24 h 真菌清

除率为 0.81,95% 可信区间为 [0.75, 0.87](图 2)。同时对冲洗后 >5 d 后真菌清除率进行分析, $I^2 = 63.4\%$, $P=0.002$ 采用随机效应模型,结果发现真菌清除率为 0.71,95% 可信区间为 [0.63, 0.79](图 3)。

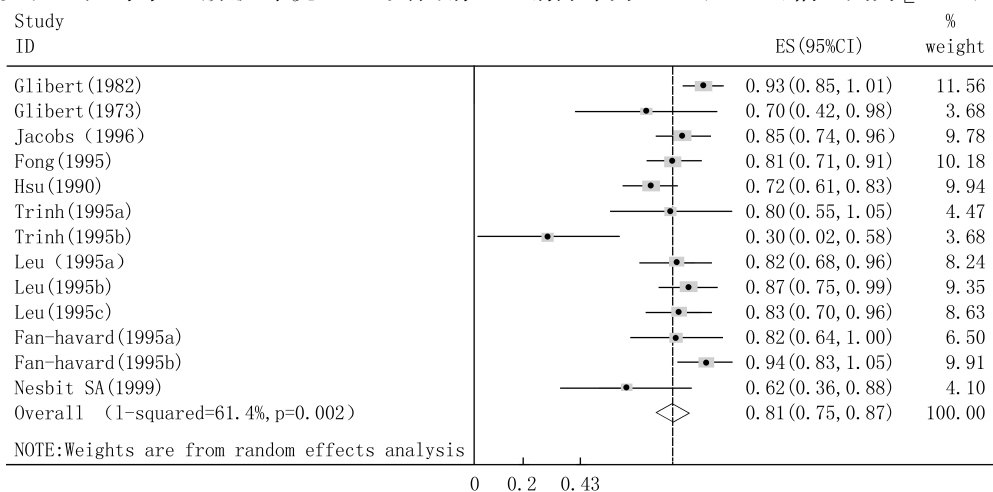


图 2 两性霉素 B 膀胱冲洗 24 h 后真菌清除率

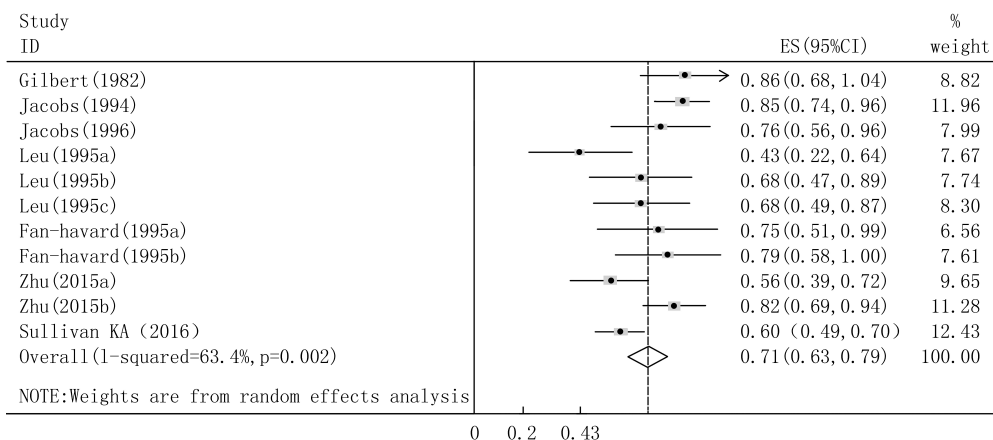


图 3 两性霉素 B 膀胱冲洗 >5 d 后真菌清除率

2.4 两性霉素 B 持续膀胱冲洗与间断冲洗的比较

用两性霉素 B 冲洗膀胱有两种方式,即 24 h 持续冲洗和间断夹闭冲洗。因此需对两种方式进行分析。采用随机效应模型,冲洗 24 h 后真菌清除率见图 4。24 h 持续冲洗的真菌清除率为 0.83 [0.75, 0.91],间断冲洗的真菌清除率为 0.78 [0.68, 0.88]。冲洗后 >5 d 的真菌清除结果见图 5。24 h 持续冲洗的真菌清除率为 0.74 [0.65, 0.84],而间断冲洗的真菌清除率为 0.60 [0.44, 0.76]。

2.5 两性霉素 B 冲洗与氟康唑疗效比较

共有 3 项研究分别研究两性霉素 B 冲洗与氟康唑疗效。分别分析冲洗 24 h 后和冲洗 >5 d 后的真菌清除率,具体结果见图 6、图 7。两性霉素 B 膀胱冲洗与氟康唑相比,在冲洗 24 h 真菌清除率和冲

洗 >5 d 真菌清除率分别为 1.27 [1.07, 1.50] 和 0.92 [0.78, 1.10]。

2.6 偏倚分析

采用漏斗图进行偏倚分析,从纳入的研究中发现,文献研究大体呈对称性,发表偏倚较低,仅有 1 篇文献偏倚性较大(图 8)。

3 讨论

本研究共纳入 12 项研究,853 例患者。5 项横断面研究,7 项对照研究,其中 3 项研究比较两性霉素 B 与氟康唑的真菌清除率。4 项研究分别比较两性霉素 B 不同浓度真菌清除率的研究。纳入研究的患者均来自于医院,同时均提供尿路感染的诊断依据。2 项为回顾性研究,10 项为前瞻性研究。

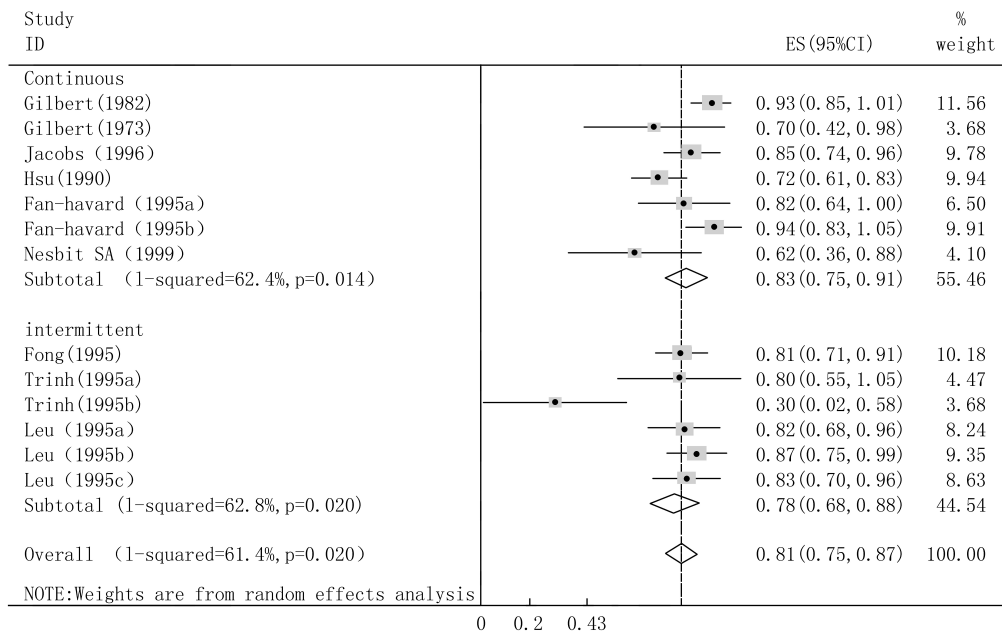


图4 不同冲洗方式下24h真菌清除率

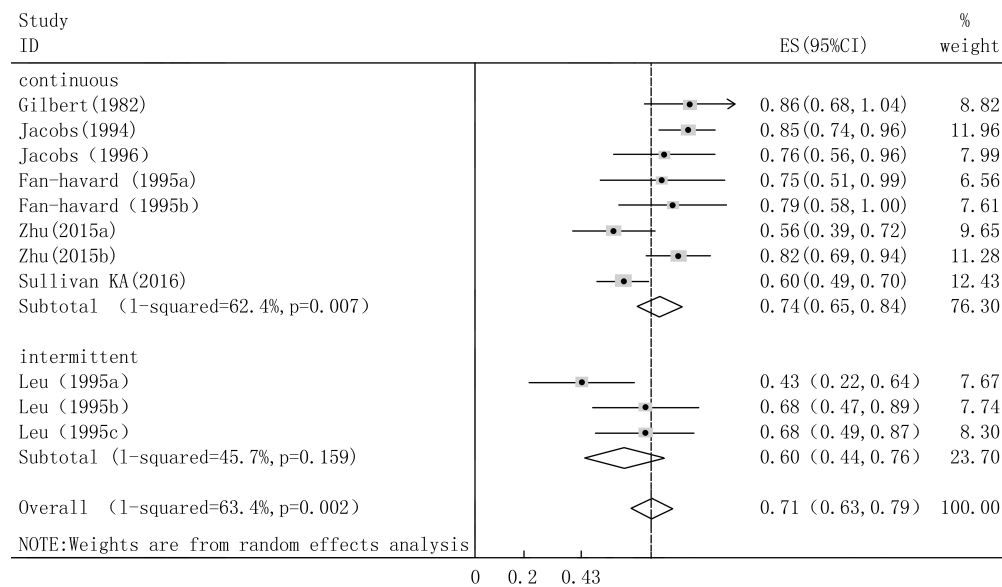


图5 不同冲洗方式下冲洗>5d的真菌清除率

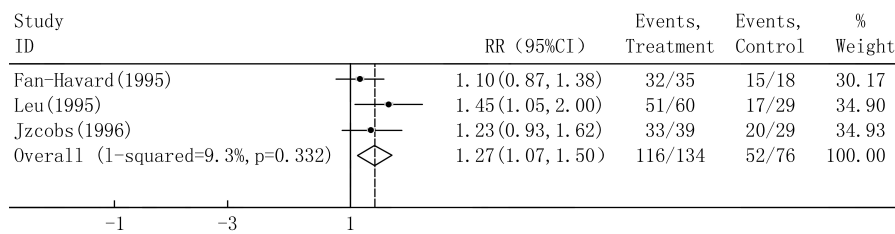


图6 两性霉素B膀胱冲洗与氟康唑在24h后真菌清除率

两性霉素 B (amphotericin B, AMB), 是于上世纪 60 年代从节状链霉培养液中所分离得到的七烯类抗真菌抗生素, 于 1966 年上市, 目前仍为治疗全

身或深部真菌病的首选药物。2016 年美国抗感染协会中推荐对于念珠菌导致的泌尿系感染, 两性霉素 B 50 mg/L 膀胱冲洗 5 d, 用于氟康唑耐药真菌

Study ID	Events, Treatment	Events, Control	RR (95%CI)	% Weight
Fan-Havard (1995)	13/17	15/19	0.97 (0.68, 1.38)	26.22
Leu (1995)	28/41	17/22	0.88 (0.65, 1.20)	40.96
Jacobs (1996)	20/26	15/18	0.92 (0.69, 1.24)	32.82
Overall (I-squared=0.0%, p=0.928)	61/84	47/59	0.92 (0.76, 1.10)	100.00

图7 两性霉素B膀胱冲洗与氟康唑在>5 d后真菌清除率

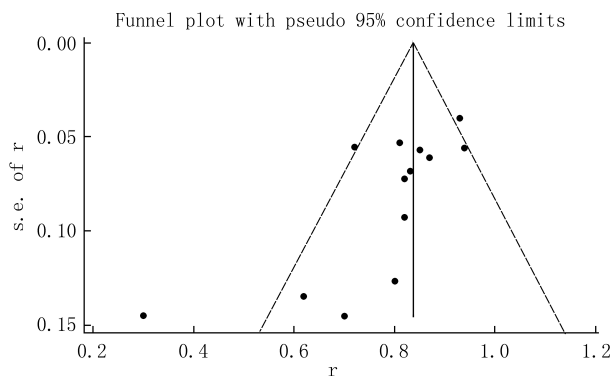


图8 纳入文献的偏倚检验

感染^[13],然而没有指出对于真菌感染的疗效如何。有国内学者进行膀胱冲洗对预防留置导尿管引起尿路感染作用的系统评价。共纳入10个随机对照研究,1223例患者,Meta分析结果表明,未做膀胱冲洗组的感染数与膀胱冲洗组的差异无统计学意义,其RR(95%CI)为0.76[0.50,1.15]。膀胱冲洗不能预防留置导尿管引起的尿路感染^[14]。本研究发现,两性霉素B膀胱冲洗在24 h和>5 d后,真菌清除率分别为0.81[0.75,0.87]和0.71[0.63,0.79],具有统计学意义。同时冲洗后24 h的真菌清除率高于冲洗>5 d后真菌清除率。这可能的原因是患者持续留着导尿管,导致尿路真菌不易清除。然而,由于纳入研究中有效率的数据难以获得,因此没有进行临床有效性的研究。

目前膀胱冲洗的方式主要有2种,持续冲洗和间断冲洗。持续冲洗是指每天24 h连续冲洗,疗程分为24 h和5 d。间断冲洗是指两性霉素B膀胱冲洗后夹闭30 min,然后释放^[5]。研究终点分别选择24 h和>5 d真菌清除率,结果发现24 h持续冲洗的真菌清除率为0.83[0.75,0.91],间断冲洗的真菌清除率为0.78[0.68,0.88]。在>5 d的真菌清除率结果中,24 h持续冲洗的真菌清除率为0.74[0.65,0.84],而间断冲洗的真菌清除率为0.60[0.44,0.76]。差异均具有统计学意义。提示24 h持续冲洗的真菌清除率均明显高于间断冲洗。氟康唑是被FDA批准用于泌尿系真菌感染的药物。

2001年Sobel等^[15]研究200 mg氟康唑治疗真菌尿路感染,结果发现治疗2周,氟康唑的真菌清除率优于对照组(50% vs 29%)。然而2周后的随访发现,氟康唑的真菌清除率与安慰剂组相同(68% vs 65%)。Fan-Havard等^[7]研究比较53例氟康唑与两性霉素B膀胱冲洗治疗真菌尿,治疗5~9 d后,两组真菌清除率(75% vs 79%)相似。Jacobs等^[9]研究发现氟康唑的真菌清除率优于两性霉素B膀胱冲洗(96% vs 73%)。本研究发现两性霉素B膀胱冲洗与氟康唑全身使用相比,冲洗24 h真菌清除率和冲洗>5 d真菌清除率分别为1.27[1.07,1.50]和0.92[0.78,1.10]。两性霉素B膀胱冲洗在24 h真菌清除率优于氟康唑,在冲洗>5 d时,具有与氟康唑相同的真菌清除效果。

本研究提示,两性霉素B膀胱冲洗24 h和>5 d均有清除真菌作用,冲洗24 h的真菌清除率高于冲洗>5 d的真菌清除率。在选择膀胱冲洗的方式上,持续冲洗的真菌清除率高于间断冲洗的方式。与全身使用氟康唑相比,两性霉素B膀胱冲洗具有相同的治疗效果,尤其是在24 h的真菌清除率上。这与Tuon等研究结果基本一致^[16]。然而本研究纳入的文献中6篇文献质量评价较低,Jadad评分为0,1篇文献Jadad评分2分,5篇文献的Jadad评分为1分,提示纳入的高质量文献较少,这对研究结论具有一定的影响。本研究提示在目前患者出现真菌耐药或是不能耐受氟康唑的情况下,两性霉素B膀胱冲洗可以作为临床药物治疗方案之一,但仍然需要大规模、设计严谨的随机、对照、双盲的临床试验去进一步验证其效果。

【参考文献】

- [1] WISE GJ, WAINSTEIN S, GOLDBERG P, et al. Candidal cystitis. Management by continuous bladder irrigation with amphotericin B[J]. JAMA, 1973, 224(12):1636-1637.
- [2] WISE GJ, KOZINN PJ, GOLDBERG P. Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of noninvasive candiduria [J]. J Urol, 1982, 128(1):82-84.
- [3] HSU CC, UKLEJA B. Clearance of Candida colonizing the urinary bladder by a two-day amphotericin B irrigation [J]. In-

fection, 1990, 18(5):280-282.

[4] JACOBS LG, SKIDMORE EA, CARDOSO LA, *et al.* Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections[J]. Clin Infect Dis, 1994, 18(3):313-318.

[5] TRINH T, SIMONIAN J, VIGIL S, *et al.* Continuous versus intermittent bladder irrigation of amphotericin B for the treatment of candiduria[J]. J Urol, 1995, 154(6):2032-2034.

[6] LEU HS, HUANG CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study[J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(5):1152-1157.

[7] FAN-HAVARD P, O'DONOVAN C, SMITH SM, *et al.* Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigation for treatment of candidal funguria[J]. Clin Infect Dis, 1995, 21(4):960-965.

[8] FONG IW. The value of a single amphotericin B bladder washout in candiduria[J]. J Antimicrob Chemother, 1995, 36(6):1067-1071.

[9] JACOBS LG, SKIDMORE EA, FREEMAN K, *et al.* Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients[J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(1):30-35.

[10] NESBIT SA, KATZ LE, MCCLAIN BW, *et al.* Comparison of two concentrations of amphotericin B bladder irrigation in the treatment of funguria in patients with indwelling urinary catheters[J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(9):872-875.

[11] 朱卫华, 马峰. 两性霉素 B 膀胱冲洗治疗尿路真菌感染临床分析[J]. 中外医疗, 2015, 34(18):127-128, 131.

[12] SULLIVAN KA, CAYLOR MM, LIN FC, *et al.* Comparison of amphotericin B bladder irrigations versus fluconazole for the treatment of candiduria in intensive care unit patients[J]. J Pharm Pract, 2017, 30(3):347-352.

[13] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):e1-50.

[14] 李延鸿, 朱怀军. 膀胱冲洗对预防留置尿管引起尿路感染作用的系统评价[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(8):494-496.

[15] SOBEL JD, KAUFFMAN CA, MCKINSEY D, *et al.* Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(1):19-24.

[16] TUON FF, AMATO VS, PENTEADO FILHO SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection systematic review with Meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(6):701-706.

[收稿日期] 2017-07-03 [修回日期] 2018-01-19
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 364 页)

表 2 人凝血因子Ⅷ回收率试验结果

成分	理论浓度 ($\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	测得浓度 ($\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	回收率 (%)	平均回收率 (%)
甘氨酸	7.40	7.38	99.73	98.8
	6.87	6.79	98.84	
	7.18	7.15	99.59	
	9.04	8.80	97.35	
	8.95	8.99	100.45	
	8.62	8.55	99.19	
	10.93	10.97	100.37	
	10.04	9.80	97.61	
	9.90	9.50	95.96	
	3.05	3.05	100.00	
盐酸赖氨酸	2.81	2.71	96.45	
	2.90	2.83	97.59	
	3.74	3.80	101.61	
	3.64	3.65	100.28	
	3.58	3.52	98.33	
	4.38	4.33	98.86	
	4.45	4.38	98.43	
	4.29	4.17	97.21	

同时进行检测,但目前《中华人民共和国药典》和文献中尚无适当的检测方法。本实验选用 2,4-二硝基氟苯(DNFB)为衍生剂,采用梯度洗脱的方法,使人凝血因子Ⅷ中的甘氨酸和盐酸赖氨酸分离完全,可以同时测定这 2 种氨基酸的含量,简化了检测程序,同时保证了结果的准确、可靠。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部):2015 年版[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:272.

[2] 孙东坡,胡一桥. 蛋白质冷冻干燥制品中的保护剂及其保护机制[J]. 药学进展,2003,27(4):202-205.

[3] 朱敖兰,杨洁. 生物制品冻干保护剂及其保护机理的研究进展[J]. 喀什师范学院学报,2007,28(6):46-50.

[4] 高莉萍,李萍,姚佳佳. 高效液相色谱法测定人凝血因子Ⅷ制品中甘氨酸的含量[J]. 药学实践杂志,2016,34(1):59-61.

[5] 孙向红,张建华. HPLC 法测定盐酸赖氨酸的含量[J]. 齐鲁药事,2010(6):345-346.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部):2015 年版[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:235.

[收稿日期] 2017-11-22 [修回日期] 2018-04-18
[本文编辑] 李睿旻