

五水头孢唑啉钠对比头孢唑啉钠在预防性和治疗性用药中的有效性和安全性的系统评价

刘 记^{1*}, 李自华¹, 高慧玲¹, 朱亚申², 秦向斐²(1.河南唐河县妇幼保健院, 河南 唐河 473400; 2.河南唐河县人民医院, 河南 唐河 473400)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3797-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.20

摘要 目的:系统评价五水头孢唑啉钠对比头孢唑啉钠在预防性和治疗性用药中的有效性和安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed,纳入五水头孢唑啉钠对比头孢唑啉钠在预防性和治疗性用药中的有效性和安全性的随机对照试验(RCT),采用Rev Man 5.0统计学软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,其中预防性用药4项,合计739例患者;治疗性用药10项,合计976例患者。Meta分析结果显示,预防性应用五水头孢唑啉钠在术后切口感染发生率[OR=0.40,95%CI(0.15,1.10), $P=0.07$]和有效率[OR=4.02,95%CI(0.97,16.61), $P=0.05$]方面与头孢唑啉钠比较差异均无统计学意义;五水头孢唑啉钠治疗细菌感染的临床有效率显著高于头孢唑啉钠[OR=3.24,95%CI(2.06,5.10), $P<0.01$],但细菌清除率与头孢唑啉钠比较差异无统计学意义[OR=1.75,95%CI(0.75,4.09), $P=0.20$];五水头孢唑啉钠的不良反应发生率低于头孢唑啉钠[OR=0.52,95%CI(0.29,0.93), $P=0.03$],两组比较差异有统计学意义。结论:五水头孢唑啉钠在预防性用药方面的疗效与头孢唑啉钠相似,但在治疗性用药方面的疗效优于头孢唑啉钠,且前者安全性优于后者。
关键词 五水头孢唑啉钠;头孢唑啉钠;预防;治疗;Meta分析

Systematic Review of Effectiveness and Safety of Cefazolin Sodium Pentahydrate vs. Cefazolin Sodium in the Prevention and Treatment of Bacterial Infection Medication

LIU Ji¹, LI Zi-hua¹, GAO Hui-ling¹, ZHU Ya-shen², QIN Xiang-fei²(1.Tanghe County Maternal and Child Health Hospital of Henan Province, Henan Tanghe 473400, China; 2.Tanghe County People's Hospital of Henan Province, Henan Tanghe 473400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of cefazolin sodium pentahydrate vs. cefazolin sodium in the prevention and treatment of bacterial infections. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database and CBM, RCTs about the effectiveness and safety of cefazolin sodium pentahydrate and cefazolin sodium in the prevention and treatment of bacterial infection were collected. Meta-analysis was performed by using RevMan5.0 software. RESULTS: A total of 14 RCTs were included, involving 4 cases of preventive medication and 739 patients; 10 literatures about therapeutic drug use, 976 patients. Meta-analysis showed that there was no statistical significance between cefazolin sodium pentahydrate and cefazolin sodium in the prevention of postoperative infection [OR=0.40, 95% CI(0.15, 1.10), $P=0.07$] and the effectiveness of treatment for postoperative infection [OR=4.02, 95% CI(0.97, 16.61), $P=0.05$]. Clinical effectiveness of cefazolin sodium pentahydrate was significantly higher than cefazolin sodium in the treatment of bacterial infections [OR=3.24, 95% CI(2.06, 5.10), $P<0.01$]; but bacterial clearance rate of cefazolin sodium pentahydrate and cefazolin sodium had no statistically significant difference [OR=1.75, 95% CI(0.75, 4.09), $P=0.20$]. The incidence of ADR of cefazolin sodium pentahydrate was lower than cefazolin sodium [OR=0.52, 95% CI(0.29, 0.93), $P=0.03$]. CONCLUSIONS: There is no statistical difference in prophylactic medication of cefazolin sodium pentahydrate and cefazolin sodium, but cefazolin sodium pentahydrate is superior to cefazolin sodium in the treatment of bacterial infections but lower than cefazolin sodium in the incidence of ADR.

KEY WORDS Cefazolin sodium pentahydrate; Cefazolin sodium; Prophylactic; Therapeutic; Meta-analysis

- Am J Cardiol, 2010, 105(1): 129.
- [8] Kanbay M, Yidirir A, Bozbas H, et al. Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients[J]. *Ren Fail*, 2005, 27(3): 297.
- [9] Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(10): 1 403.
- [10] van der Linde NA, Sijbrands EJ, Boomsma F, et al. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotension II sensitivity: a randomized trial with fluvastatin[J]. *Hypertension*, 2006, 47(6): 1 125.

*副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: thfy2011@163.com

(收稿日期:2013-06-09 修回日期:2013-07-26)

头孢唑啉钠为第一代头孢菌素类抗菌药物,抗菌谱广,除肠球菌属、耐甲氧西林葡萄球菌属外,对其他革兰阳性球菌如肺炎链球菌、溶血性链球菌等高度敏感;对部分革兰阴性杆菌如大肠埃希菌、奇异变形杆菌和肺炎克雷伯杆菌也具有较好的抗菌活性。该药临床广泛用于各种手术围术期预防性用药和治疗敏感细菌所致的呼吸道感染、皮肤软组织感染、骨和关节感染、败血症、肝胆系统感染等。五水头孢唑啉钠是由中国食品药品检定研究院与深圳九新药业有限公司联合研制的国家四类新药,2005年在我国上市^[1]。现已有一些比较五水头孢唑啉钠与头孢唑啉钠在预防性用药和治疗性用药中的有效性和安全性的临床研究,但大部分研究均为小规模临床试验,数据零散、入选病例少、说服力不足。因此,笔者对相关研究进行了系统评价,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:性别、年龄不限,入选病例的症状、体征、实验室检查符合相应的诊断标准,排除对 β -内酰胺类药物过敏者和既往有肾功能不全、血液病或免疫功能缺陷者等。入院前两组患者性别、年龄及疾病严重程度具有可比性。(3)干预措施:对照组采用头孢唑啉钠;试验组采用五水头孢唑啉钠,两组患者使用的药物用量、用法、疗程相同。(4)结局指标:以①术后切口感染发生率、②有效率、③不良反应(ADR)发生率为预防性用药指标,以④临床有效率、⑤细菌清除率、⑥ADR发生率为治疗性用药指标。排除不符合上述条件的文献,并排除重复报道的研究。

1.2 文献检索

计算机检索2000—2013年在中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed公开发表的学术论文;手工检索相关资料及参考文献。主要检索词:“五水头孢唑啉钠”“头孢唑啉钠”“RCT”“Cefazolin”“Cefazolin Sodium Pentahydrate”等。

1.3 文献质量评价

按照“Cochrane系统评价员手册”5.0版推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量^[2]:(1)随机方法是否正确和充分;(2)隐藏分组是否正确和充分;(3)是否采用盲法;(4)失访及其处理(是否全程随访,是否报告失访人数,失访人数是否在10%以内等)。将研究质量分为A、B、C级。A级:低度偏倚,完全满足以上4条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级:中度偏倚,其中1条或1条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C级:高度偏倚,其中1条或1条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

1.4 资料提取

由两名研究者独立依据预先制定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格和重复发表的文献;对不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面或者有疑问,通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧,讨论解决,必要时由第三位研究人员协助解决。

1.5 统计学方法

应用Rev Man 5.0统计学软件进行统计学分析。计数资料

采用比值比(OR)统计;以95%可信区间(CI)表示。以 $P \leq 0.10$ 表示异质性存在统计学差异,用 I^2 对异质性效应量进行定量分析。如果各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型分析;如果各研究间存在统计学异质性($P \leq 0.10, I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到35篇文献,按照纳入与排除标准,剔除21篇文献,最终纳入14项研究^[3-16],均为中文文献,其中预防性用药4项^[9-11],合计739例患者(五水头孢唑啉钠组375例,头孢唑啉钠组364例);治疗性用药10项^[7-16],合计976例患者(五水头孢唑啉钠组498例,头孢唑啉钠组478例)。

2.2 纳入研究基本信息及质量评价

14项研究均为RCT,其中1项为多中心RCT^[3]。所有研究均未描述随机方法,均未提到分配隐藏,亦未作意向性分析。3项研究报道了中途退出病例情况^[7,12-13],1项研究提到随访^[3],6项研究提到了单盲^[7-10,13-14]。2项研究仅对临床基线数据作了总体描述,显示基线数据可比^[3-4],而其余研究均进行了基线数据可比性检验,结果差异均无统计学意义^[5-16]。根据质量评价标准,3项研究质量为B级,其余均为C级^[7-8,13]。纳入研究基本信息及质量评价详见表1。

2.3 预防性用药的Meta分析结果

2.3.1 术后切口感染发生率 2项研究报道了患者术后切口感染发生率,试验组211例患者发生感染6例,发生率为2.84%;对照组200例患者发生感染14例,发生率为7.00%^[4-5]。各研究间无统计学异质性($P=0.37, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者术后切口感染发生率比较差异无统计学意义[OR=0.40, 95% CI (0.15, 1.10), $P=0.07$]。

2.3.2 有效率 4项研究报道了患者有效率,试验组375例患者中有效367例,有效率为97.87%;对照组364例患者中有效326例,有效率为89.56%^[3-6]。各研究间有统计学异质性($P=0.08, I^2=56\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者有效率比较差异无统计学意义[OR=4.02, 95% CI (0.97, 16.61), $P=0.05$]。

2.4 治疗性用药的Meta分析结果

2.4.1 临床有效率 10项研究报道了患者临床有效率,试验组498例患者中有效468例,有效率为93.98%;对照组478例患者中有效399例,有效率为83.47%^[7-16]。各研究间无统计学异质性($P=0.83, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者临床有效率显著高于对照组患者,两组比较差异有统计学意义[OR=3.24, 95% CI (2.06, 5.10), $P < 0.01$]。

2.4.2 细菌清除率 6项研究报道了患者细菌学疗效^[7-9,10-11,13],其中4项仅报道细菌阳性率^[7-9-11],未报道细菌清除率,因此只纳入2项研究^[8,13]。试验组分离细菌144株,清除135株,清除率为93.75%;对照组分离细菌153株,清除137株,清除率为89.54%。各研究间无统计学异质性($P=0.38, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者细菌清除率比较差异无统计学意义[OR=1.75, 95% CI

表1 纳入研究基本信息及质量评价

Tab 1 Basic information and quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	组别	用药目的	研究对象	n	男性/女性,例	年龄,岁	干预措施	疗程,d	结局指标	质量评价
封帆(2011) ^[5]	试验组	预防	手外伤	60	42/18	17~59	五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	3~5	①③	C
	对照组			60	39/21	16~57	头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
卢海武(2008) ^[4]	试验组	预防	胆道术	114			五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	2~5	②③	C
	对照组			105			头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
陈明(2009) ^[5]	试验组	预防	肛肠术	97			五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	3~7	①②③	C
	对照组			95			头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
荣军华(2012) ^[6]	试验组	预防	肺叶切除术	104			五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	7	①③	C
	对照组			104			头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
杨俊铃(2006) ^[7]	试验组	治疗	下呼吸道感染	34	16/18	42.2 ± 12.2	五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	7~14	④⑥	B
	对照组			33	18/15	45.1 ± 11.2	头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
程青(2008) ^[8]	试验组	治疗	皮肤软组织感染	136	48/88	36.1 ± 12.1	五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	7~14	④⑤⑥	B
	对照组			136	56/80	30.8 ± 10.5	头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
郭峰(2010) ^[9]	试验组	治疗	呼吸道感染	50	27/23	45.2 ± 12.8	五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	3~5	④⑤	C
	对照组			50	24/26	45.1 ± 11.9	头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
程雷(2008) ^[10]	试验组	治疗	化脓性关节炎	48			五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	10~14	④⑥	C
	对照组			40			头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
张立亚(2009) ^[11]	试验组	治疗	急性扁桃体炎	60			五水头孢唑啉钠 4 g, qd, iv, gtt	5~7	④⑥	C
	对照组			60			头孢唑啉钠 4 g, qd, iv, gtt			
徐立(2009) ^[12]	试验组	治疗	慢性阻塞性肺疾病	25	13/12	40.5 ± 11.2	五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	7~14	④⑥	C
	对照组			21	10/11	42.1 ± 13.1	头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
姚虹(2009) ^[13]	试验组	治疗	社区获得性肺炎	35	21/14	39.4 ± 8.2	五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	7~14	④⑤⑥	B
	对照组			35	18/17	41.7 ± 8.7	头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			
王春雨(2010) ^[14]	试验组	治疗	小儿败血症	36			五水头孢唑啉钠 50~100 mg/kg, bid, iv, gtt	10~14	④⑥	C
	对照组			27			头孢唑啉钠 50~100 mg/kg, bid, iv, gtt			
张寅娥(2012) ^[15]	试验组	治疗	小儿上呼吸道感染	60	33/27	7.3 ± 1.2	五水头孢唑啉钠 50~100 mg/kg, bid, iv, gtt	5~7	④⑥	C
	对照组			60	37/23	7.4 ± 1.3	头孢唑啉钠 50~100 mg/kg, bid, iv, gtt			
李晓春(2011) ^[16]	试验组	治疗	腹腔感染	14			五水头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt	14	④	C
	对照组			16			头孢唑啉钠 2 g, bid, iv, gtt			

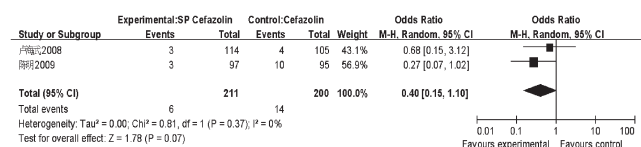


图1 两组患者术后切口感染发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of surgical incision infection in 2 groups

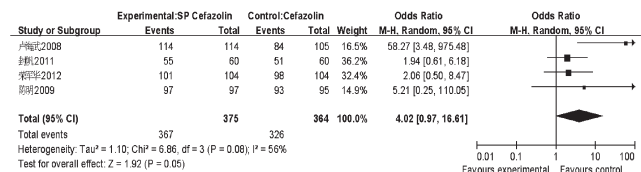


图2 两组患者预防性用药有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plots of Meta-analysis of clinical effective rate of prophylactic medication in 2 groups

(0.75, 4.09), $P=0.20$ 。

2.5 ADR发生率的Meta分析结果

14项研究均报道了患者ADR发生率,试验组752例患者中发生ADR 18例,发生率为2.39%;对照组736例患者中发生ADR 33例,发生率为4.48%^[3-16]。各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者ADR发生率显著低于对照组,两组患者比较差异有统计学意义[OR=0.52, 95% CI (0.29, 0.93), $P=0.03$]。

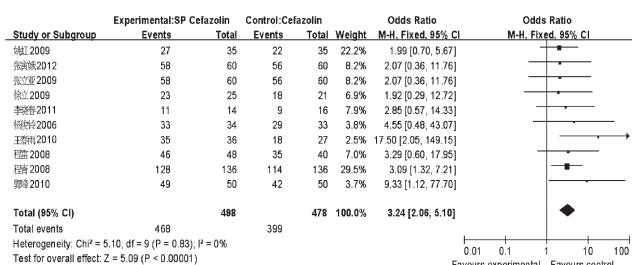


图3 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of clinical effective rate of therapeutic medication in 2 groups

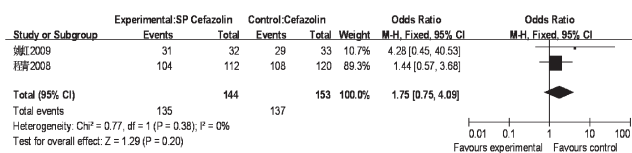


图4 两组患者细菌清除率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of bacteriological efficacy in 2 groups

2.6 倒漏斗图分析

根据入选文献绘制临床有效率的倒漏斗图,详见图6。由图6可见,数据分布基本对称,散在数据处于中下部,提示可能存在一定偏倚。

3 讨论

本研究系统评价了五水头孢唑啉钠对比头孢唑啉钠在预

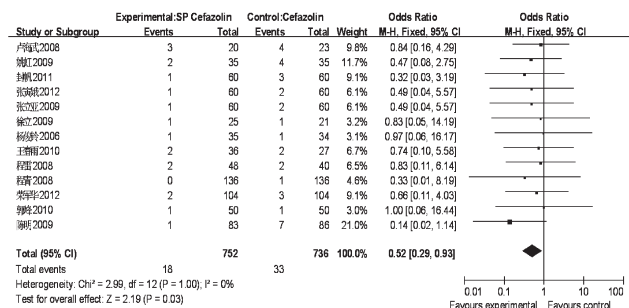


图5 两组患者ADR发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

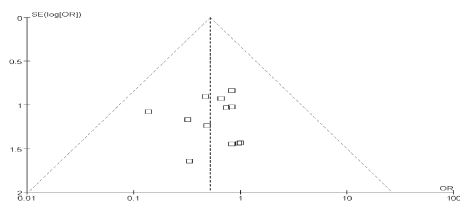


图6 临床有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of clinical effective rate

防性用药和治疗性用药方面的有效性和安全性。结果显示,预防性应用五水头孢唑林钠在术后切口感染发生率和有效率方面与头孢唑林钠比较差异均无统计学意义。可能因为手术部位感染最常见病原菌是葡萄球菌(金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌)和肠道杆菌科细菌^[17],程雷等^[10]采用纸片法比较了五水头孢唑林钠与头孢唑林钠对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌的清除效果,结果表明差异无统计学意义。另外,预防性用药中引发感染的细菌数量可能较少,药物对细菌的最低抑菌浓度(MIC)较低或产生耐药性的几率较低。五水头孢唑林钠与头孢唑林钠相比,可显著提高治疗性用药的临床有效率[OR=3.24, 95% CI(2.06, 5.10), P<0.05]。另外,两种药物在预防性用药和治疗性用药中的ADR发生率比较差异有统计学意义[OR=0.52, 95% CI(0.29, 0.93), P=0.20]。可能因为五水头孢唑林钠为一种螯合结构,较头孢唑林钠具有更高的稳定性,在长期稳定性试验中,五水头孢唑林钠在杂质含量、溶液澄清度和颜色等方面显著优于头孢唑林钠^[1]。

本研究纳入的RCT质量较低,存在随机分配方法、盲法评价、意向性分析和随访等各种局限;同时,纳入病例数有限,尤其是预防性用药仅纳入4项RCT,且不排除个别研究数据不严谨,存在一定偏倚的可能。因此,本研究的结论仍需多中心、大样本的RCT进一步验证,以获得最佳证据。

综上所述,五水头孢唑林钠作为一种通过对头孢唑林钠结构改造而成的新型药物,具有较高的稳定性,对细菌感染治疗的疗效和安全性优于头孢唑林钠,但在预防性用药中的疗效与头孢唑林钠比较差异无统计学意义。安全性方面,五水头孢唑林钠的ADR发生率显著低于头孢唑林钠,但头孢唑林

钠的ADR以胃肠道不适、皮肤刺激性损害等为主,患者一般都可耐受。因此,建议预防性用药可首选头孢唑林钠,治疗性用药患者如果经济条件较好,可选择五水头孢唑林钠。

参考文献

- [1] 陈宁,申劲锋,刘光荣.一种新型螯合结构五水头孢唑林钠的长期稳定性考察[J].中国抗生素杂志,2009,34(1):45.
- [2] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.0*[M]. The Cochrane Collaboration, 2008:42.
- [3] 封帆,张光正,龙文浩,等.五水头孢唑林钠预防手外伤术后感染的临床观察[J].中华关节外科杂志,2011,5(1):103.
- [4] 卢海武,薛平,郑强,等.五水头孢唑林钠预防胆道手术切口感染临床分析[J].山东医药,2008,48(32):15.
- [5] 陈明,罗均,黄勇波.五水头孢唑林钠预防肛肠疾病术后切口感染的疗效观察[J].广东医学院学报,2009,27(6):637.
- [6] 荣军华,李艳花.五水头孢唑林钠预防肺叶切除术后感染疗效观察[J].临床医药实践,2012,21(2):85.
- [7] 杨俊铃,马忠森,邱晨,等.五水头孢唑林钠(新泰林)治疗下呼吸道急性细菌性感染的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2006,22(5):326.
- [8] 程青,陆卫华,唐忠志,等.五水头孢唑林钠治疗272例皮肤软组织感染临床疗效及抗菌活性观察[J].中国抗生素杂志,2008,33(11):694.
- [9] 郭峰.五水头孢唑林钠治疗呼吸道急性细菌性感染的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(2):155.
- [10] 程雷,聂林,汤继文.五水头孢唑林钠治疗化脓性膝关节炎的研究[J].中国抗生素杂志,2008,33(8):512.
- [11] 张立亚.五水头孢唑林钠治疗急性扁桃体炎临床观察[J].实用心脑血管病杂志,2009,17(2):153.
- [12] 徐立,李春荣,方飞波.五水头孢唑林钠治疗慢性阻塞性肺炎的临床研究[J].药学实践杂志,2009,27(5):357.
- [13] 姚虹,刘丽,夏伟,等.五水头孢唑林钠治疗社区获得性肺炎的疗效观察[J].中国抗生素杂志,2009,34(11):S6.
- [14] 王春雨,于淑杰,王威.五水头孢唑林钠治疗儿童败血症的研究[J].中国抗生素杂志,2010,35(3):234.
- [15] 张寅娥.五水头孢唑林钠治疗小儿上呼吸道感染60例疗效分析[J].中国伤残医学,2012,20(3):62.
- [16] 李晓春,黄怡,谷舜意.五水头孢唑林钠治疗腹膜透析腹腔感染的疗效观察[J].海峡药学,2011,23(1):72.
- [17] 《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见》撰写协作组.应用抗菌药物防治外科感染的指导意见:草案Ⅱ:预防手术部位感染[J].中华外科杂志,2003,41(7):552.

(收稿日期:2013-06-17 修回日期:2013-08-12)