

局部应用庆大霉素胶原海绵预防手术切口感染效果的Meta分析^Δ

梅 昕^{1*},李志勇²,沈继斌¹,肖 频^{1#}(1.武警江西省总队医院,南昌 330001;2.南昌大学第四附属医院,南昌 330001)

中图分类号 R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1660-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.22

摘要 目的:系统评价局部应用庆大霉素胶原海绵预防手术切口感染的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库收集局部应用庆大霉素胶原海绵(试验组)对比常规手术处理(对照组)预防手术切口感染的随机对照试验(RCT),提取资料并按照改良的Jadad量表评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT,合计7 752例患者。Meta分析结果显示,试验组患者手术切口感染率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.71,95%CI(0.61,0.84), $P<0.001$]。亚组分析发现,心血管系统手术组患者[OR=0.59,95%CI(0.37,0.96), $P=0.03$]和皮肤软组织手术组患者[OR=0.34,95%CI(0.15,0.75), $P=0.008$]手术切口感染率均显著低于对照组,差异均有统计学意义;消化系统手术组患者手术切口感染率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=0.62,95%CI(0.25,1.54), $P=0.30$]。术后随访30 d及以内组患者手术切口感染率显著低于对照组[OR=0.58,95%CI(0.41,0.82), $P=0.002$],差异均有统计学意义;30 d以上组患者手术切口感染率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=0.86,95%CI(0.71,1.04), $P=0.13$]。术后植入胶原海绵含庆大霉素高剂量组(>100 mg)患者手术切口感染率显著低于对照组[OR=0.65,95%CI(0.52,0.82), $P<0.001$],差异有统计学意义;低剂量组(≤ 100 mg)患者手术切口感染率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=0.96,95%CI(0.72,1.28), $P=0.77$]。结论:局部应用庆大霉素胶原海绵可能对预防手术感染有一定作用,并且不同的手术类型、观察时间和庆大霉素使用剂量的预防效果有差异,临床应结合实际谨慎使用。

关键词 庆大霉素;局部应用;手术切口感染;Meta分析

Meta-analysis of the Effect of Local Application of Gentamicin Collagen Sponge in the Prevention of Surgical Incision Infection

MEI Xin¹, LI Zhiyong², SHEN Jibin¹, XIAO Pin¹(1.Armed Police Jiangxi Corps Hospital, Nanchang 330001, China; 2.The Fourth Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate therapeutic efficacy of local application of gentamicin collagen sponge in the prevention of surgical incision infection, and to provide evidenced-reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CJFD, VIP and Wanfang databases, randomized controlled trials (RCTs) about local application of gentamicin collagen sponge (trial group) vs. routine surgery disposal (control group) in the prevention of surgical incision infection were collected. After data extraction and quality evaluation with modified Jadad scale, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 16 literatures were included, involving 7 752 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of surgical incision infection in trial group was significantly lower than control group, with statistical significance [OR=0.71, 95% CI(0.61, 0.84), $P<0.001$]. The packet statistics showed that the incidence of surgical incision infection in cardiovascular surgery group [OR=0.59, 95% CI(0.37, 0.96), $P=0.03$] and skin soft tissue operation group [OR=0.34, 95% CI(0.15, 0.75), $P=0.008$] were significantly lower than control group. There was no statistical significance in the incidence of incision infection between digestive system operation group and control group [OR=0.62, 95% CI(0.25, 1.54), $P=0.30$]. The incidence of surgical incision infection in ≤ 30 d group was significantly lower than control group [OR=0.58, 95% CI(0.41, 0.82), $P=0.002$]; there was no statistical significance between more than 30 d group and control group [OR=0.86, 95% CI(0.71, 1.04), $P=0.13$]. The incidence of surgical incision infection [OR=0.65, 95% CI(0.52, 0.82), $P<0.001$] in gentamicin high-dose group (>100 mg) was significantly lower than control group; there was no statistical significance between gentamicin low-dose group (≤ 100 mg) and control group [OR=0.96, 95% CI(0.72, 1.28), $P=0.77$]. **CONCLUSIONS:** Local application of gentamicin collagen sponge may have certain effect on the prevention of surgical infection. Different types of surgery, observation time and dose have different prevention effects. It should be used carefully according to clinical practice.

KEYWORDS Gentamicin; Local application; Surgical incision infection; Meta-analysis

^Δ 基金项目:江西省卫生计生委普通科技计划资助项目 (No.20143110)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0791-85279319

通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理与临床药学。

E-mail:mitfx1987@sina.com

手术切口感染是外科手术中常见并发症,其在院内感染中所占比例超过20%^[1];手术切口感染可导致患者住院时间延长,费用增加,生活质量降低^[2],而预防性使用抗菌药物能够显著降低手术切口感染率。近年来有

研究认为,局部使用抗菌药物能够降低抗菌药物耐药性和不良反应发生率^[3]。抗菌药物局部给药剂型主要有粉剂、糊剂、洗剂;抗菌药物浸渍的串珠因可持续10 d释放药物,而曾局部应用于骨髓炎的治疗,但该给药方式在治疗结束后需要手术取出而限制了其应用。抗菌药物浸渍的胶原海绵可以很好地克服这个缺点,且能保持较长的释药过程^[4],因此临床应用较为广泛。本研究中的庆大霉素局部应用仅限庆大霉素胶原海绵给药方式。虽然原卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》^[5]中因考虑局部给药的吸收效果及诱导耐药的可能性而要求尽量避免局部应用抗菌药物,但临床上关于局部预防用药的有效性仍存在争议;并且,国外有关局部使用庆大霉素预防手术切口感染已有较多研究报道。因此,本研究拟依照系统综述和荟萃分析优先报告的条目(Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA)声明^[6]收集国内外相关的随机对照试验(RCT),探讨局部应用庆大霉素胶原海绵预防手术切口感染的效果,以期为其临床应用及相关条例的制订提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法,只要组间均衡性好,结果具有可比性均纳入。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 接受外科手术的患者,年龄和性别不限,手术类型亦不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者予以常规手术处理;试验组患者在对照组治疗的基础上局部使用庆大霉素胶原海绵预防感染,两组均有明确的疗程。

1.1.4 结局指标 手术切口感染率。对手术患者愈合后是否发生切口浅部、深部或涉及的器官、腔隙感染进行随访和跟踪,或对局部用药预防效果进行描述或分析。

1.2 排除标准

重复报道的研究;庆大霉素用于治疗已经存在的感染;庆大霉素不属于局部应用;动物实验;个案报道;综述类文献;无对照组、质量差、报道信息太少及无法利用的文献。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库等。英文数据库采用的检索关键词为“Surgical site infection”“Local administration”“Gentamicin”“Randomized controlled trials”等;中文数据库采用的检索关键词为“手术部位感染”“局部给药”“庆大霉素”“随机对照试验”等。检索时限均为各数据库建库起至2015年12月。

1.4 文献筛选及资料提取

由两位评价员严格按照纳入与排除标准独立筛选

文献,并将筛选结果进行交叉核对。遇有不一致时通过讨论解决。从研究中提取的资料包括研究的地点、庆大霉素给药时间、疗程、研究结果、纳入人群数、发表时间、庆大霉素局部给药方法等,提取的资料用统一设计的表格进行整理。

1.5 文献质量评价

采用改良后的Jadad评分量表,从以下4个方面评价纳入研究的文献质量:1)是否采用随机方法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分);2)有无分配隐藏(恰当2分、不清楚1分、不恰当及未使用0分);3)是否采用盲法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分);4)是否存在失访或退出(描述了1分、未描述0分)。总分为7分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.6 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。手术切口感染结果采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。首先,采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性分析,如果 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型(Mantel-Haenszel法)进行合并分析;反之,说明各研究间有统计学异质性,则采用随机效应模型进行亚组分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

PubMed获得文献350篇,EMBase 95篇,Cochrane图书馆1篇,中文数据库15篇,剔除重复文献后合计剩下430篇;阅读标题与摘要后排除无关文献,剩余27篇,均为英文;进一步阅读全文后,获得16篇(项)满足纳入标准的研究,包含来自美国、德国、意大利、芬兰、挪威、瑞典、土耳其等国家共计7 752例患者^[7-22]。纳入研究样本量为44~1 950例,手术类型包括汗腺术^[7]、结直肠术^[8, 10, 13, 19-20]、心脏外科手术^[9, 11, 16, 21]、腹股沟疝术^[12]、髋关节置换术^[14]、会阴术^[15]、乳腺术^[17]、藏毛窦术^[18, 22]。庆大霉素剂量为50~280 mg/d,随访时间为7~180 d。

16项研究均为RCT,其中12项采用了合理的随机方法^[9-14, 16, 18-22],9项采取了分配隐藏^[9-10, 13-14, 16, 19-22],7项研究采用了安慰剂对照的双盲试验^[9-10, 13, 16, 19-20, 22],8项描述了失访和退出情况^[9-13, 19, 21-22]。改良Jadad评分属于高质量研究有8篇^[9-10, 13-14, 16, 19-21],其余均为低质量研究。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 手术切口感染率 16项研究均报道了手术切口感染率^[7-22],各项研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 67\%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者手术切口感染率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.71, 95%CI(0.61, 0.84), $P < 0.001$]。

2.2.2 不同手术类型的预防效果 依据手术部位不同分为消化系统手术组(共1 581例)、心血管系统手术组(共4 714例)和皮肤软组织手术组(共5 80例),进行亚

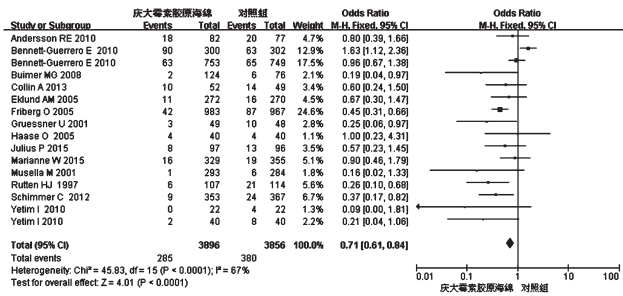


图1 两组患者手术切口感染率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of surgical incision infection in 2 groups

组分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 心血管系统手术组患者[OR=0.59, 95%CI(0.37, 0.96), $P=0.03$]和皮肤软组织手术组患者[OR=0.34, 95%CI(0.15, 0.75), $P=0.008$]手术切口感染率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义; 消化系统手术组患者手术切口感染率与对照组比较, 差异无统计学意义[OR=0.62, 95%CI(0.25, 1.54), $P=0.30$]。

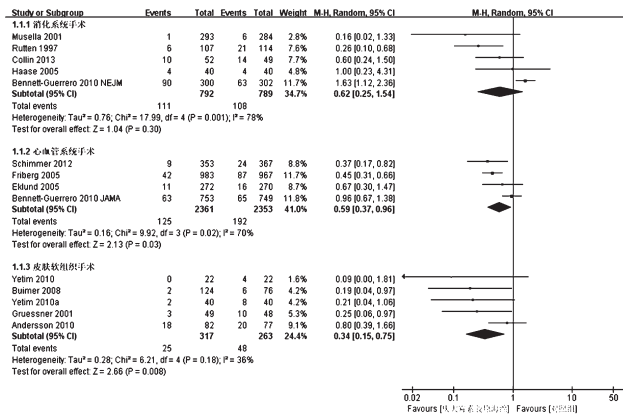


图2 不同手术类型手术切口感染率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of incision infection for different surgeries

2.2.3 不同随访时间的预防效果 按照术后随访时间的不同对全部研究进行亚组分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 术后随访30d及以内组患者手术切口感染率显著低于对照组[OR=0.58, 95%CI(0.41, 0.82), $P=0.002$]; 30d以上组患者手术切口感染率与对照组比较, 差异无统计学意义[OR=0.86, 95%CI(0.71, 1.04), $P=0.13$]。

2.2.4 不同剂量庆大霉素的预防效果 根据术后植入的胶原海绵所含庆大霉素剂量进行亚组分析[高剂量组(>100 mg), 低剂量组(≤ 100 mg)], 详见图4。Meta分析结果显示, 高剂量组患者手术切口感染率显著低于对照组[OR=0.65, 95%CI(0.52, 0.82), $P<0.001$]; 低剂量组患者手术切口感染率与对照组比较, 差异无统计学意义[OR=0.96, 95%CI(0.72, 1.28), $P=0.77$]。

2.3 不良反应

纳入的16项研究中, 有7项研究报道两组均未出现

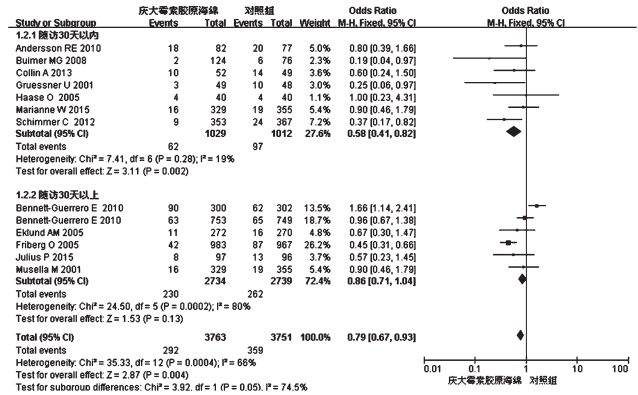


图3 不同随访时间手术切口感染率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of incision infection for different follow-up time

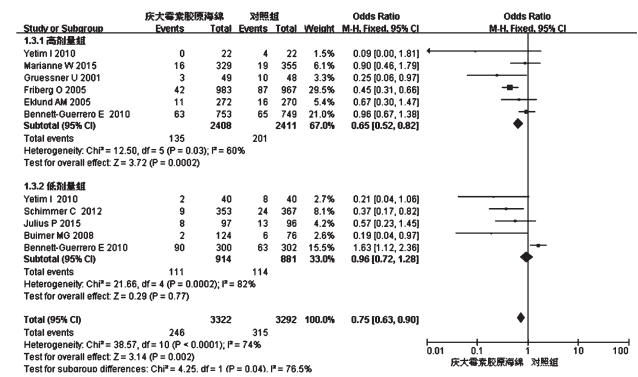


图4 庆大霉素不同给药剂量手术切口感染率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of incision infection for different dose of gentamicin

与胶原海绵植入相关的不良事件^[7-8, 10-11, 13, 15-16], 有2项研究报道患者出现切口再次出血, 但两组患者切口再次出血发生率比较, 差异无统计学意义^[21-22]。提示庆大霉素胶原海绵预防手术切口感染的安全性较好, 但由于数据样本小, 未进行系统评价, 此结论需谨慎对待。

2.4 敏感性分析

异质性检验发现, 各研究间有统计学异质性, 可供敏感性分析的因素包括: 试验设计的严谨性、盲法实施情况、试验研究规模(是否多中心研究)等。根据这3个因素进行敏感性分析, 结果见表1。由表1可知, 局部使用庆大霉素胶原海绵能够降低心血管手术及皮肤软组织手术切口感染率, 而对消化系统手术切口感染无明显效果; 当手术试验设计越趋向严谨, 文献质量越高时, 庆大霉素的预防效果越趋向不明显; 同时, 多中心研究及双盲试验结果显示局部应用庆大霉素对预防手术切口感染无显著影响, 提示单中心研究与非双盲试验可能夸大了预防作用。

2.5 发表偏倚分析

以手术切口感染率为指标绘制倒漏斗图, 详见图

5。由图5可知,16项研究的散点未能均匀分布在直线两侧,呈稍向左的偏峰分布,提示有发表偏倚存在。

表1 敏感性因素分析
Tab 1 Sensitivity analysis

敏感性因素	异质性结果	统计模型	分类	统计学结果
试验设计	$P < 0.001$, $I^2 = 67\%$	随机效应模型	高质量	OR = 0.75, 95% CI (0.49, 1.14), $P = 0.18$
盲法实施			低质量	OR = 0.39, 95% CI (0.23, 0.64), $P = 0.002$
			双盲	OR = 0.75, 95% CI (0.47, 1.28), $P = 0.23$
			未双盲	OR = 0.43, 95% CI (0.27, 0.68), $P < 0.001$
研究规模			多中心	OR = 0.68, 95% CI (0.44, 1.07), $P = 0.10$
			单中心	OR = 0.44, 95% CI (0.30, 0.65), $P < 0.001$

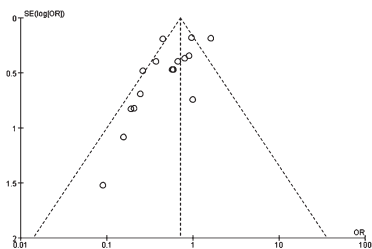


图5 手术切口感染率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the incidence of surgical incision infection

3 讨论

切口手术主要感染病原菌为金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌,庆大霉素因对这些致病菌具有抗菌活性而被应用于预防手术切口感染。庆大霉素胶原海绵在给药后24 h内能达到170 $\mu\text{g/mL}$ 的组织浓度,且保持高于最低抑菌浓度长达10 d,因此庆大霉素胶原海绵预防手术切口感染在理论上具备可行性。在进行心血管系统手术切口感染率亚组分析时发现,Bennett-cuerro E等^[21]的多中心研究得出局部应用庆大霉素对预防切口感染无效,与Schimmer C、Friebert O等^[9,16]的单中心研究结果矛盾,原因之一可能是细菌耐药情况在各地区可能不同而导致庆大霉素在不同医院所发挥的预防效果有差异,另一个原因可能是庆大霉素胶原海绵的给药方式存在差异^[23]。Lovering AM等^[24]发现,采用预浸处理的胶原海绵释药速度较快,并且在预浸的过程中也会损失部分药物,从而影响预防效果。同时,随访时间对于研究结果也有明显影响,Rutten HJ等^[8]的研究证实,局部应用庆大霉素对预防手术切口感染具有显著效应,但在该研究中随访时间未明确提及;而Bennett-Guerrero E等^[21]研究发现,在手术3周后,试验组患者手术切口感染率反而高于对照组。

本研究存在以下局限性:(1)纳入的16篇文献均为英文,使用的均为庆大霉素胶原海绵释药材料,但使用的材料生产厂家不同,药物含量及释药速度不同可造成

结果的差异;(2)为追求Meta分析纳入文献的质量,本研究仅观察了庆大霉素胶原海绵的预防效果,对于其他剂型未进行分析,可能对结果造成偏倚;(3)涉及的研究对象均为国外人群,缺乏针对国内患者的试验结果,所得结论对指导国内临床实际使用的价值存疑。庆大霉素胶原海绵对中国人群的预防效果仍需开展更多高质量的对照试验研究,以获得理想的指导意见。

国内常局部应用庆大霉素注射剂预防手术感染^[25],但此种方式的局部药物浓度与释药方式以及维持时间均不稳定,预防效果也缺乏系统评价论证。本次系统评价结果显示,局部应用庆大霉素胶原海绵可能对降低心血管系统及皮肤软组织术后感染有一定效果,而对消化系统术后感染无显著作用;高剂量庆大霉素胶原海绵能够发挥更佳的预防效果,但随着随访时间不断延长,试验设计更加严谨、双盲试验更加严格、多中心观察例数增加,这种预防外科手术感染效果更趋向于不明显。

综上所述,局部应用庆大霉素胶原海绵可能对预防手术感染有一定作用,并且不同的手术类型、观察时间和庆大霉素使用剂量的预防效果有差异,临床应结合实际谨慎使用。

参考文献

- [1] Leaper, DJ, Surgical-site infection[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(11):1601-1602.
- [2] Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002, 23 (4) : 183-189.
- [3] Hanssen AD. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005(437):91-96.
- [4] Huiras P, Logan JK, Papadopoulos S, et al. Local antimicrobial administration for prophylaxis of surgical site infections[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(11):1006-1019.
- [5] 国家卫生和计划生育委员会,国家中医药管理局,总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S].2015.
- [6] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement the PRISMA statement[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4):264-269.
- [7] Buimer MG, Ankersmit MF, Wobbes T, et al. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sul-

- fate: a prospective randomized study[J]. *Dermatol Surg*, 2008, 34(2):224-227.
- [8] Rutten HJ, Nijhuis PH. Prevention of wound infection in elective colorectal surgery by local application of a gentamicin-containing collagen sponge[J]. *Eur J Surg Suppl*, 1997(578):31-35.
- [9] Schimmer C, Ozkur M, Sinha B, *et al*. Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: a controlled, prospectively randomized, double-blind study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(1):194-200.
- [10] Haase O, Raue W, Bohm B, *et al*. Subcutaneous gentamicin implant to reduce wound infections after loop-ileostomy closure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(11): 2025-2031.
- [11] Eklund AM, Valtonen M, Werkkala KA. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: randomized controlled study in cardiac surgery[J]. *J Hosp Infect*, 2005, 59(2):108-112.
- [12] Musella M, Guido A, Musella S. Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce postoperative infection rate in prosthetic repair of groin hernias[J]. *Eur J Surg*, 2001, 167(2):130-132.
- [13] Julius P, Steffi Z, Michael S. Subcutaneous application of gentamicin collagen implants as prophylaxis of surgical site infections in laparoscopic colorectal surgery: a randomized, double-blinded, three-arm trial[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400(1):1-8.
- [14] Marianne W, Frede F, Ole-Christian B, *et al*. Effectiveness of gentamicin-containing collagen sponges for prevention of surgical site infection after hip arthroplasty: a multicenter randomized trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(12):1752-1759.
- [15] Gruessner U, Clemens M, Pahlplatz PV, *et al*. Improvement of perineal wound healing by local administration of gentamicin-impregnated collagen fleeces after abdominoperineal excision of rectal cancer[J]. *Am J Surg*, 2001, 182(5):502-509.
- [16] Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, *et al*. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1):153-161.
- [17] Yetim I, Ozkan OV, Dervisoglu A, *et al*. Effect of local gentamicin application on healing and wound infection in patients with modified radical mastectomy: a prospective randomized study[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(4): 1442-1447.
- [18] Yetim I, Ozkan OV, Dervisoglu A, *et al*. Effect of gentamicin-absorbed collagen in wound healing in pilonidal sinus surgery: a prospective randomized study[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(3):1029-1033.
- [19] Collin A, Gustafsson UM, Smedh K, *et al*. Effect of local gentamicin-collagen on perineal wound complications and cancer recurrence after abdominoperineal resection: a multicentre randomized controlled trial[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(3):341-346.
- [20] Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, *et al*. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1038-1049.
- [21] Bennett-Guerrero E, Ferguson TB, Lin M, *et al*. Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(7):755-762.
- [22] Andersson RE, Lukas G, Skullman S, *et al*. Local administration of antibiotics by gentamicin-collagen sponge does not improve wound healing or reduce recurrence rate after pilonidal excision with primary suture: a prospective randomized controlled trial[J]. *World J Surg*, 2010, 34(12):3042-3048.
- [23] Raja SG. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following cardiac surgery[J]. *Int J Surg*, 2012, 10(Suppl 1):S10-S14.
- [24] Lovering AM, Sunderland J. Impact of soaking gentamicin-containing collagen implants on potential antimicrobial efficacy[J]. *Int J Surg*, 2012, 10(Suppl 1):S2-S4.
- [25] 陈芳.庆大霉素稀释液预防术中颅内感染303例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(9):2177-2178.

(收稿日期:2016-06-07 修回日期:2017-02-21)

(编辑:申琳琳)