

# 预防性应用碳青霉烯类抗生素对重症急性胰腺炎有效性的Meta分析<sup>Δ</sup>

岑菁\*,陈和莉,夏培元,臧雷\*(陆军军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038)

中图分类号 R576;R978.1\*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1266-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.23

**摘要** 目的:系统评价预防性应用碳青霉烯类抗生素对重症急性胰腺炎(SAP)的有效性,为其临床应用提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库等,检索时限为各数据库建库起至2018年12月,纳入预防性应用碳青霉烯类抗生素(试验组)对比安慰剂或未预防性使用抗生素(对照组)对SAP有效性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0和改良Jadad评分量表进行文献质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件对胰腺感染率、胰腺外感染率、手术干预率和病死率等指标进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计544例患者。Meta分析结果显示,两组患者胰腺感染率[RR=0.84,95%CI(0.58,1.22), $P=0.36$ ]、胰腺外感染率[RR=0.76,95%CI(0.43,1.35), $P=0.35$ ]、手术干预率[RR=0.93,95%CI(0.65,1.32), $P=0.68$ ]和病死率[RR=0.99,95%CI(0.59,1.65), $P=0.97$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:预防性应用碳青霉烯类抗生素不能降低SAP患者的胰腺及胰腺外感染率、手术干预率和病死率。

**关键词** 重症急性胰腺炎;预防用药;碳青霉烯类抗生素;Meta分析

## Effectiveness of Prophylactic Use of Carbapenems for Severe Acute Pancreatitis: A Meta-analysis

CEN Jing, CHEN Heli, XIA Peiyuan, ZANG Lei (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate effectiveness of prophylactic application of carbapenems for severe acute pancreatitis (SAP), and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI and VIP database, randomized controlled trials (RCTs) about effectiveness of prophylactic application of carbapenems (trial group) versus placebo or non-prophylactic use of antibiotics (control group) for SAP were included, and the retrieval time was from establishment to Dec. 2018. After extracting data from clinical studies that met the inclusion criteria, methodological quality of included studies were evaluated by using Cochrane bias risk assessment tool 5.1.0 and modified Jadad scoring scale, and Meta-analysis was performed for pancreatic infection rate, extrapancreatic infection rate, surgical intervention rate and mortality rate by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, involving 544 patients. Meta-analysis showed that there was no statistical significance in the pancreatic infection rate [RR=0.84, 95% CI (0.58, 1.22),  $P=0.36$ ], extra-pancreatic infection rate [RR=0.76, 95% CI (0.43, 1.35),  $P=0.35$ ] and surgical intervention rate [RR=0.93, 95% CI (0.65, 1.32),  $P=0.68$ ] or mortality rate [RR=0.99, 95% CI (0.59, 1.65),  $P=0.97$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: The prophylactic use of carbapenems can not reduce pancreatic or extra-pancreatic infection rate, surgical intervention rate and mortality rate.

**KEYWORDS** Severe acute pancreatitis; Prophylactic use; Carbapenems; Meta-analysis

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是常见的消化系统急症之一,常常由局部发展累及全身器官及系统而成为重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)。SAP病情凶险,病死率高,约为36%~50%,如后期合并

感染则病死率极高<sup>[1]</sup>。因此临床上普遍预防性应用抗生素以降低SAP感染并发症,但其能否降低患者的感染率、手术率和病死率备受争议。同时现有指南在是否预防性使用抗生素及使用抗生素种类上也未达成一致,如2018年《美国胃肠病学学会指南——急性胰腺炎的初期处理》<sup>[2]</sup>建议,对于预测可能为重症或坏死性胰腺炎的患者,美国胃肠病协会不建议预防性使用抗生素。而《日本急性胰腺炎治疗指南(2015)》<sup>[3]</sup>建议,轻症急性胰腺炎

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373451)

\* 主管药师,硕士研究生。研究方向:医院药学。电话:023-68765067。E-mail:023-68765067

# 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:023-68754442。E-mail:z169317@163.com

无需抗生素预防性应用,重症患者发病24~72 h内提倡预防性应用抗生素,可显著降低病死率及感染性并发症发生率(不建议连续使用2周以上)。《意大利重症急性胰腺炎共识指南(2015)》<sup>[4]</sup>建议,不应常规予以预防性抗生素,但高危患者可以有选择性地应用,抗生素选择中首选碳青霉烯类。《浙江省重症急性胰腺炎诊治专家共识(2017)》<sup>[5]</sup>建议,虽然早期预防性应用抗生素可能获益,但长时间预防性应用抗生素可增加白色念珠菌感染、抗生素相关性腹泻、艰难梭菌感染的机会,并且导致耐药菌的产生,目前仍不推荐在坏死性及重症胰腺炎中常规预防性应用抗生素,但如有需要,抗生素的选择建议使用碳青霉烯类。同时目前已有的研究多选用这类抗生素,但研究结果不尽一致,截至2018年,只有两篇关于预防性应用碳青霉烯类治疗SAP的Meta分析在我国发表<sup>[6-7]</sup>。然而这两项研究中存在的方法学问题降低了结论的可信度,且其中2篇文献的数据可信度存疑,有1篇文献中的2项研究为重复发表的文献,此外,该研究没有纳入目前最新发表的3篇文献。因而有必要进一步更新相关证据,同时改进研究方法来提高结论的可信度。为此,本课题组采用Meta分析的方法,系统评价预防性应用碳青霉烯类抗生素对SAP的有效性,以期对SAP的临床治疗策略的制订提供合理的循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。无论是否采用盲法,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有纳入文献的患者均符合以下标准:符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2014)》<sup>[8]</sup>中SAP患者的诊断标准,文献中明确采用增强电子计算机断层扫描(CT)证实为胰腺坏死的成人SAP患者,性别与年龄均不限。

1.1.3 干预措施 对照组应用安慰剂或者未预防性使用抗生素的常规治疗,试验组在常规治疗的基础上预防性使用碳青霉烯类抗生素(亚胺培南或美罗培南)治疗。两组剂量和疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①胰腺感染率;②胰腺外感染率;③手术干预率;④病死率。

1.1.5 排除标准 ①临床非RCT、综述、病例报告及专家评述型文献;②重复发表或数据重复的文献;③报道信息太少、质量差及数据无法利用或错误的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库等,并在此基础上进行手工检索及追查纳入文献的参考文献。检索时限为各数据库建库起至2018年12月。英文检索词包括:“Acute pancreatitis”“Severe acute pancreatitis”“Acute necrotizing pancreatitis”“Prophylaxis”“Anti-

biotic”“Randomized”。中文检索词包括:“急性胰腺炎”“重症急性胰腺炎”“急性坏死性胰腺炎”“预防性使用抗生素”“随机对照试验”等。

### 1.3 资料提取和质量评价

由两位评价者分别独立进行质量评定和资料提取,并交叉核对文献结果,对有分歧的研究通过讨论或咨询第三位评价者后决定。提取数据包括第一作者及发表年份、中心数、纳入标准、干预措施、样本量、结局指标、疗程等。按照Cochrane系统评价手册5.1.0版评价纳入文献的RCT质量<sup>[9-10]</sup>,包括:(1)随机序列生成;(2)分配隐藏;(3)受试者及研究人员的盲法;(4)结果评价人员的盲法;(5)结局数据的完整性;(6)选择性报告研究结果;(7)其他偏倚。评价结果分别以“偏倚低风险”“偏倚风险未知”“偏倚高风险”来表示。同时,采用改良Jadad评分量表进行文献质量评价<sup>[11]</sup>,评分1~3分为低质量,4~7分为高质量。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。效应量以相对危险度(Risk ratio, RR)及其95%置信区间(CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究结果间的统计学异质性,若各研究结果间异质性无统计学意义( $P>0.10$ 或 $I^2<50%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析,反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。同时,绘制倒漏斗图评估纳入研究的发表偏倚。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

初检共得到相关文献687篇,经过筛选,最终纳入8篇(项)RCT<sup>[12-19]</sup>,其中7篇为英文文献,1篇为中文文献;共计患者544例,其中试验组265例,对照组279例。文献筛选流程图见图1,纳入研究基本信息见表1。

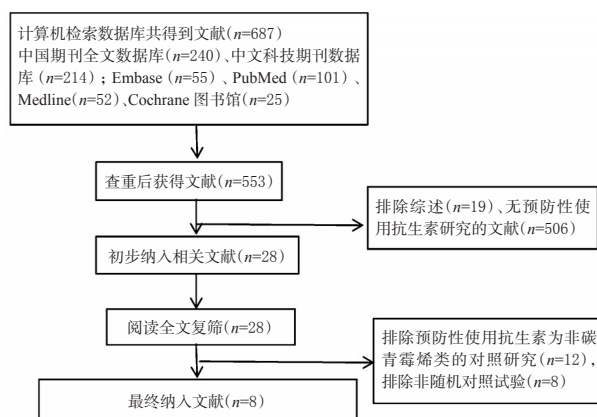


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

### 2.2 纳入研究质量评价

8项RCT研究中有7项研究<sup>[13-19]</sup>提到了随机分配分组,1项研究<sup>[12]</sup>的随机分组方法不清楚;有3项研究<sup>[13,16-17]</sup>

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	中心情况	纳入标准	组别	干预措施	样本量	胰腺感染例数	胰腺外感染例数	手术例数	病死例数	疗程,d
Pederzoli P(1993) <sup>[12]</sup>	单中心	增强CT显示坏死	试验组	亚胺培南 0.5 g, 静脉滴注, 3次/d	41	5	6	12	3	14
			对照组	未预防性使用抗生素	33	10	16	11	4	14
Nordback I(2001) <sup>[13]</sup>	单中心	增强CT显示坏死/C反应蛋白(CRP)>150 mg/L	试验组	亚胺培南 1.0 g, 静脉滴注, 3次/d	25	1	4	2	2	5
			对照组	未预防性使用抗生素	33	6	1	14	5	5
Dellinger EP(2007) <sup>[14]</sup>	多中心	增强CT显示坏死/CRP>120 mg/L	试验组	美罗培南 1 g, 静脉滴注, q8 h	50	9	16	10	13	21
			对照组	使用等量安慰剂	50	6	24	9	10	21
Rokke O(2007) <sup>[15]</sup>	多中心	增强CT显示坏死/CRP>120 mg/L	试验组	亚胺培南 0.5 g, 静脉滴注, 3次/d	36	3	3	3	3	5~7
			对照组	使用等量安慰剂	37	7	12	4	3	5~7
杨晓楠(2009) <sup>[16]</sup>	单中心	增强CT显示坏死/CRP>120 mg/L	试验组	亚胺培南 0.5 g, 静脉滴注, q8 h	26	8	13	4	2	10
			对照组	未预防性使用抗生素	28	10	9	5	3	10
Barreda L(2009) <sup>[17]</sup>	单中心	增强CT显示坏死/CRP>170 mg/L	试验组	亚胺培南 0.5 g, 静脉滴注, 4次/d	24	3	7	4	0	14
			对照组	未预防性使用抗生素	34	2	5	2	0	14
Llukacaj A(2012) <sup>[18]</sup>	单中心	增强CT显示坏死/CRP>150 mg/L	试验组	亚胺培南 0.75 g, 静脉滴注 2次/d	40	10	4	10	8	5~7
			对照组	使用等量安慰剂	40	6	6	8	6	5~7
Poropat G(2016) <sup>[19]</sup>	单中心	增强CT确诊	试验组	亚胺培南 0.5 g, 静脉滴注, 3次/d	23	2	2	3	4	10
			对照组	使用等量安慰剂	24	3	5	2	5	10

提及对医师和试验组患者采用信封或计算机密闭隐藏; 1项研究<sup>[12]</sup>仅对试验组施盲, 1项研究<sup>[15]</sup>未施盲。纳入研究的Jadad评分见表2。纳入研究的偏倚风险评估见图2和图3。

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	随机分配	盲法	分配隐藏	随访退出	改良Jadad评分
Pederzoli P(1993) <sup>[12]</sup>	RCT	不清楚	单盲	是	不清楚	3
Nordback I(2001) <sup>[13]</sup>	RCT	随机分配(信封)	双盲	是	描述清楚	5
Dellinger EP(2007) <sup>[14]</sup>	RCT	随机分配	双盲	是	描述清楚	5
Rokke O(2007) <sup>[15]</sup>	RCT	随机分配	未施盲	是	描述清楚	5
杨晓楠(2009) <sup>[16]</sup>	RCT	随机分配(计算机)	双盲	是	描述清楚	5
Barreda L(2009) <sup>[17]</sup>	RCT	随机分配(计算机)	双盲	是	描述清楚	5
Llukacaj A(2012) <sup>[18]</sup>	RCT	随机分配	双盲	是	描述清楚	5
Poropat G(2016) <sup>[19]</sup>	RCT	随机分配	双盲	是	描述清楚	5

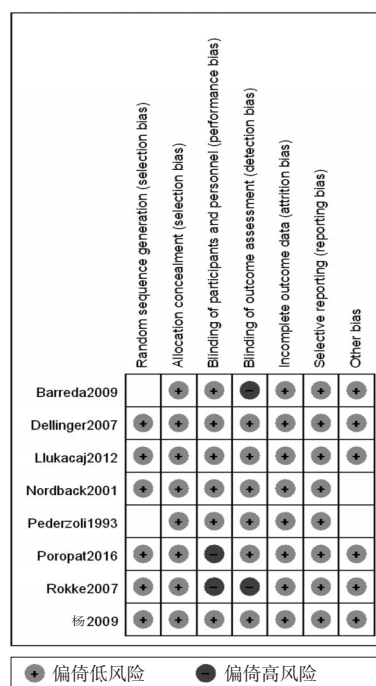


图3 偏倚风险总图

Fig 3 Bias risk graph of included studies

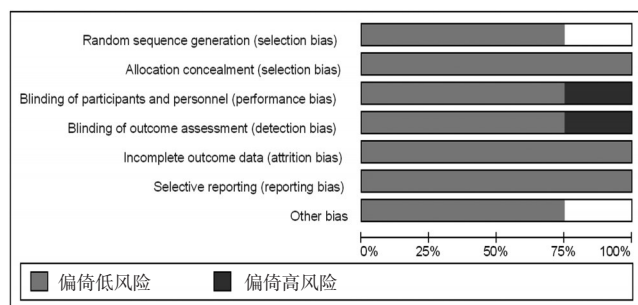


图2 偏倚风险条图

Fig 2 Bias risk bar graph of included studies

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 胰腺感染率 8项研究<sup>[12-19]</sup>(544例患者)报道了胰腺感染率,各研究间无统计学异质性( $P=0.21$ ,  $I^2=27%$ ),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组(Experimental)患者胰腺感染率与对照组(Control)比较,差异无统计学意义[RR=0.84, 95% CI(0.58, 1.22),  $P=0.36$ ],详见图4。

2.3.2 胰腺外感染率 8项研究<sup>[12-19]</sup>(544例患者)报道

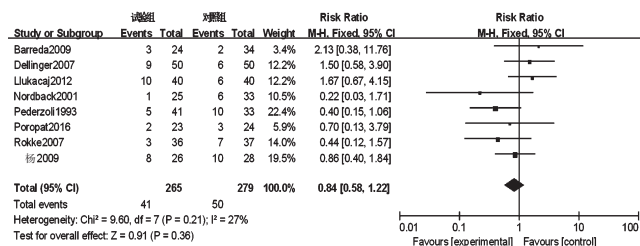


图4 胰腺感染率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of pancreatic infection rate

了胰腺外感染率,各研究间有统计学异质性( $P=0.005$ ,  $I^2=65%$ ),采用随机效应模型合并效应量进行分析,结

果, 试验组患者胰腺外感染率与对照组比较, 差异无统计学意义[RR=0.76, 95% CI(0.43, 1.35),  $P=0.35$ ], 详见图5。

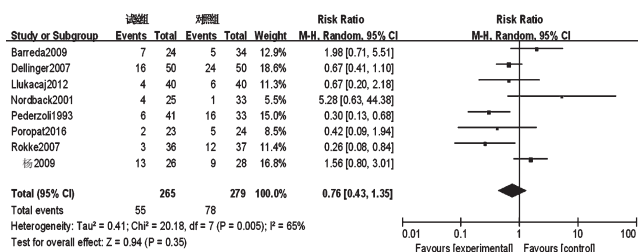


图5 胰腺外感染率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of extrapancreatic infection rate

2.3.3 手术干预率 8项研究<sup>[12-19]</sup>(544例患者)报道了手术干预率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.30, I^2=16%$ ), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果, 试验组患者手术干预率与对照组比较, 差异无统计学意义[RR=0.93, 95% CI(0.65, 1.32),  $P=0.68$ ], 详见图6。

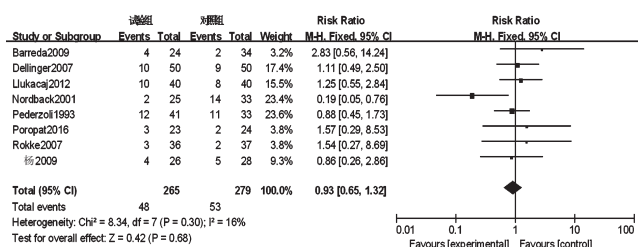


图6 手术干预率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of surgery intervention rate

2.3.4 病死率 8项研究<sup>[12-19]</sup>(544例患者)报道了病死率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.90, I^2=0$ ), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果, 试验组患者病死率与对照组比较, 差异无统计学意义[RR=0.99, 95% CI(0.59, 1.65),  $P=0.97$ ], 详见图7。

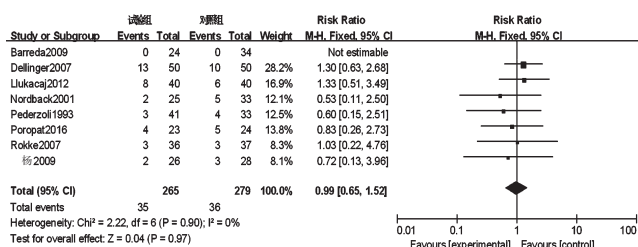


图7 病死率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of mortality rate

## 2.4 发表偏倚

以病死率为指标绘制倒漏斗图, 结果各散点均位于倒漏斗图范围内中间部位, 分布基本对称, 表明纳入研究存在发表偏倚的可能性较低, 结果较为可靠, 详见图8。

## 3 讨论

早期的临床研究<sup>[12]</sup>显示, 早期使用抗生素能明显减

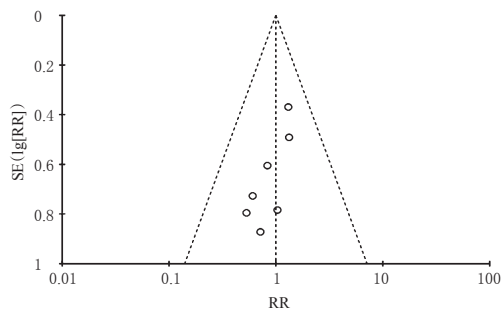


图8 病死率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of mortality rate

少胰腺的感染性坏死, 但随后的临床研究对于预防性应用抗生素在减少手术干预、降低感染性并发症和病死率方面的结论却各不相同。同时有研究表明, 预防性使用抗生素可引起多重耐药菌的流行且增加真菌感染的发生率<sup>[20]</sup>, 因此, 预防性抗感染用药存在争议。碳青霉烯类抗生素因具有脂溶性较高和穿透血胰屏障较好的优点, 已有的研究多选用此类抗生素, 但目前的研究结果也不尽一致, 且存在样本量太小, 研究发表时间较早, 无法明确预防性使用碳青霉烯类抗生素的作用及意义。本课题组就这一问题再次进行了Meta分析, 纳入了1993-2016年发表的8项RCT。Meta分析结果显示, 预防性应用碳青霉烯类抗生素在胰腺感染、手术干预率、病死率等方面并没有显示其价值, 但在胰腺感染的分析中各研究间存在统计学异质性, 采用随机效应模型分析的结果显示, 该指标亦无无显著性差异。

Dambrauskas Z等<sup>[21]</sup>研究指出, 对于坏死性AP患者, 接受有效的抗生素预防(如静脉注射碳青霉烯类药物), 可以降低感染性坏死和败血症风险。宋艳红等<sup>[22]</sup>通过Meta分析指出接受碳青霉烯类药物可有效控制感染性坏死和脓毒血症的发生率并降低手术干预率, 有关临床指导原则强调碳青霉烯类抗菌药物预防使用可减少坏死, 但并不能使病死率下降。王勇等<sup>[7]</sup>通过Meta分析指出SAP预防性应用碳青霉烯类抗生素, 能降低胰腺及胰腺外感染率, 改善局部症状, 但不能从根本上改善SAP患者的预后。本研究结果与其均不一致。同时最新的一项针对日本全国3354例SAP住院患者的回顾性研究<sup>[23]</sup>显示, 早期预防性使用碳青霉烯类抗生素对SAP患者没有明显的临床疗效, 且可能增加医院获得性感染的风险, 表明SAP患者不支持常规的早期预防性抗生素使用。本研究结果与其一致, 因此本研究可作为预防性应用碳青霉烯类抗生素治疗SAP的系统评价的最新补充。同时, 与之前发表的相同选题的Meta分析对比, 本研究补充了最新的RCT, 剔除了部分重复和不合理的文献, 完善了Meta分析的内容。

本研究存在以下局限性: (1)仅纳入1项中文RCT; (2)研究对象在疾病诊断和确诊持续时间、病程、严重程度以及其他治疗方案、营养支持等方面存在一定临床异

质性; (3)部分纳入研究质量较低; (4)本研究中仅1项研究<sup>[14]</sup>提及药物不良反应的发生情况,未做详细的跟踪报道,提示未来的相关临床研究需进一步加大随访力度,增加干预后的安全性评价,为临床工作提供可行的依据。因此,尚需更多研究,尤其是亚洲人群的大样本、高质量的临床研究来验证本研究所得结论,同时进一步探索预防性应用碳青霉烯类抗生素在治疗SAP中的价值,为临床工作提供科学合理的依据。

## 参考文献

- [1] VEGE SS, GARDNER TB, CHARI ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis"[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 710-715.
- [2] CROCKETT SD, WANI S, GARDNER TB, et al. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1096-1101.
- [3] YOKOE M, TAKADA T, MAYUMI T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(6): 1-28.
- [4] PEZZILLI R, ZERBI A, CAMPRAD, et al. The Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP): consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2015, 47(7): 532-543.
- [5] 蔡国龙, 崔薇, 邓杰, 等. 浙江省重症急性胰腺炎诊治专家共识[J]. *浙江医学*, 2017, 39(14): 1131-1161.
- [6] 绽永红, 王学红, 马臻琦, 等. 预防性应用亚胺培南治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析[J]. *中国老年杂志*, 2013, 33(22): 5531-5533.
- [7] 王勇, 张晶晶, 曹艳, 等. 重症急性胰腺炎预防性使用碳青霉烯类抗生素的Meta分析[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(7): 666-669.
- [8] 王春友, 李非, 赵玉沛, 等. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1): 4-7.
- [9] GREEN S, HIGGINS JPT, ALDERSON P, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. [2019-01-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [10] 习元堂, 曾媛媛, 袁丽宜, 等. 稳心颗粒辅助治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(22): 3158-3165.
- [11] BANARES R, ALBILLOS A, RINCON D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 609-615.
- [12] PEDERZOLI P, BASSI C, VESENTINI S, et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1993, 176(5): 480-483.
- [13] NORDBACK I, SAND J, SAARISTO R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single-center randomized study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(2): 113-118.
- [14] DELLINGER EP, TELLADO JM, SOTO NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Annals of Surgery*, 2007, 245(5): 674-683.
- [15] RØKKE O, HARBITZ TB, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(6): 771-776.
- [16] 杨晓楠, 邓力琿, 薛平, 等. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎不预防性使用抗生素的临床研究[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(4): 330-333.
- [17] BARREDA L, TARGARONA J, MILIAN W, et al. Is the prophylactic antibiotic therapy with imipenem effective for patients with pancreatic necrosis?[J]. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2009, 39(1): 24-29.
- [18] LLUKACAJ A, NACO M, MANDI A, et al. Prophylactic antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis[J]. *European J Anaesthesiology*, 2012. DOI: 10.1097/00003643-201206001-00090.
- [19] POROPAT G, GILJACA V. Imipenem prophylaxis for predicted severe acute pancreatitis-preliminary results of a randomized clinical trial[J]. *Pancreatology*, 2016, 16(SUPPL1): S89.
- [20] GARCIA-BARRASA A, BOROBIA F, PALLARES R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(4): 768-774.
- [21] DAMBRAUSKAS Z, GULBINAS A, PUNDZIUS J, et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2007, 43(4): 291-300.
- [22] 宋艳红, 崔颖. 急性坏死性胰腺炎患者预防性抗感染用药的Meta分析[J]. *抗感染药学*, 2015, 12(1): 21-26.
- [23] KAZUHIKO N, KOJIRO M, TAISUKE J, et al. Early prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: a population-based cohort study using a nationwide database in Japan[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(9): 753-758.

(收稿日期: 2019-01-04 修回日期: 2019-01-28)

(编辑: 刘明伟)