

# 碳青霉烯类抗菌药物致二重感染风险的系统评价

吴佩凤\*, 黄秋玲, 黄素芳, 甘惠贞#(中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院药剂科, 福建 泉州 362000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0978-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.019

**摘要** 目的:系统评价碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险。方法:在 PubMed、Embase、the Cochrane Library 和中国知网等数据库中检索碳青霉烯类抗菌药物对比非碳青霉烯类抗菌药物治疗感染的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索时间为从建库至2020年10月。文献检索、数据提取和偏倚评价过程由2名研究者独立实施,选用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入9篇文献,包括886例患者。其中1篇中文文献,8篇英文文献;6篇为亚胺培南西司他丁钠对比非碳青霉烯类抗菌药物的研究,3篇为美罗培南对比非碳青霉烯类抗菌药物的研究。Meta 分析结果显示,碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险显著高于非碳青霉烯类抗菌药物,差异有统计学意义( $RR=1.52, 95\%CI=1.14\sim 2.04, P=0.005$ );其中,亚胺培南西司他丁钠致二重感染的风险显著高于非碳青霉烯类抗菌药物,差异有统计学意义( $RR=1.73, 95\%CI=1.26\sim 2.37, P=0.0007$ );美罗培南与非碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险比较,差异无统计学意义( $RR=0.70, 95\%CI=0.31\sim 1.61, P=0.41$ )。结论:碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险高于非碳青霉烯类抗菌药物,提示临床应用该类高级广谱抗菌药物时应更加谨慎,并注意二重感染的防治。

**关键词** 美罗培南;亚胺培南西司他丁钠;碳青霉烯类抗菌药物;Meta 分析;二重感染;随机对照试验

## Systematic Review of Risk of Superinfection Induced by Carbapenems

WU Peifeng, HUANG Qiuling, HUANG Sufang, GAN Huizhen (Dept. of Pharmacy, the 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Fujian Quanzhou 362000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the risk of superinfection induced by carbapenems. **METHODS:** PubMed, EMBase, the Cochrane Library and CNKI were retrieved to collect randomized controlled trial of carbapenems and non-carbapenems in the treatment of infections. The retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2020. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software after selection of literature, extraction of data and evaluation of risk of bias by two researchers. **RESULTS:** Totally 9 literature were collected, including 886 patients. There were one Chinese literature and eight English literature; six were literature with comparison of imipenem cistatin sodium and non-carbapenems, and three were literature with comparison of meropenem and non-carbapenems. Meta-analysis results showed that the risk of superinfection induced by carbapenems was significantly higher than that of non-carbapenems, and the difference was statistically significant ( $RR = 1.52, 95\%CI = 1.14-2.04, P = 0.005$ ). The risk of superinfection induced by imipenem and cilastatin sodium was significantly higher than that of non-carbapenems ( $RR = 1.73, 95\%CI = 1.26-2.37, P = 0.0007$ ). There was no significant difference in the risk of superinfection between meropenem and non-carbapenems ( $RR = 0.70, 95\%CI = 0.31-1.61, P = 0.41$ ). **CONCLUSIONS:** The risk of superinfection induced by carbapenems is higher than that of non-carbapenems, suggesting that more caution should be exercised in the clinical application of these advanced broad-spectrum antibiotics and attention should be paid to the prevention and treatment of superinfection.

**KEYWORDS** Meropenem; Imipenem cistatin sodium; Carbapenems; Meta-analysis; Superinfection; Randomized controlled trial

碳青霉烯类抗菌药物是一类具有非典型 $\beta$ -内酰胺结构的抗菌药物,具有抗菌谱极广、抗菌活性极强和毒性低的特点,在严重细菌感染的治疗中具有重要地位<sup>[1-4]</sup>。同其他类型的广谱抗菌药物一样,长时间应用碳青霉烯类抗菌药物将会导致二重感染的不良反应。二重感染是指由于长时间应用广谱

抗菌药物,导致体内的敏感菌群被大量抑制,非敏感菌群乘机大量繁殖,而出现的新的感染<sup>[5-9]</sup>。使用碳青霉烯类抗菌药物治疗严重感染时,二重感染的出现将使感染情况更加复杂,轻者影响治疗进程,重者威胁患者生命。因此,对碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险进行评估具有重要临床意义,但国内尚无相关研究。本研究对碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险进行系统评价,为临床上应用该类药物时防治二重感染提供相关依据。

\* 药师。研究方向:静脉用药调配。E-mail:274745082@qq.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:药事管理。E-mail:13599220436@139.com

# 1 资料与方法

## 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究设计为临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);(2)干预措施为碳青霉烯类抗菌药物对比非碳青霉烯类抗菌药物;(3)有清晰的二重感染不良反应报告。排除标准:(1)非英文或中文文献;(2)采用其他干预措施的研究;(3)未报告二重感染不良反应的研究。

## 1.2 文献检索策略

在 PubMed、Embase、the Cochrane Library 和中国知网(CNKI)等数据库中检索碳青霉烯类抗菌药物对比非碳青霉烯类抗菌药物治疗感染的临床 RCT 研究,检索时间为建库至 2020 年 10 月。中文检索关键词为“美罗培南”“亚胺培南西司他丁钠”“碳青霉烯”和“二重感染”等;英文检索关键词为“carbapenem”“meropenem”“imipenem-cilastatin sodium”“superinfection”和“randomized controlled trials”。

## 1.3 文献筛选、数据提取与偏倚风险评价

由 2 名研究者独立执行文献检索、提取数据,分歧处通过协商解决差异。提取的数据有第一作者、研究年份、患者数、干预措施、疗程、中位年龄及发生二重感染的患者数。由 2 名研究者采用 Cochrane 手册(5.1.0)中的偏倚风险评价方法独立执行偏倚风险评价。

## 1.4 统计学方法

选用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析(Meta 分析),结局指标选用风险比(RR)表示各研究结果。各研究间的异质性通

过  $Q$  统计量和  $I^2$  进行评估,根据结果选用相应的效应模型:一般而言, $P>0.10$  且  $I^2<50%$  选用固定效应模型;否则,选用随机效应模型,并谨慎解释结果。

# 2 结果

## 2.1 文献筛选结果与纳入文献的特征

经过文献检索、筛选,共纳入 9 篇文献<sup>[10-18]</sup>,合计 886 例患者。其中 1 篇研究以中文发表,8 篇研究以英文发表;6 篇为亚胺培南西司他丁钠对比非碳青霉烯类抗菌药物的研究,3 篇为美罗培南对比非碳青霉烯类抗菌药物的研究。文献筛选流程与结果见图 1;纳入文献的基本特征见表 1。

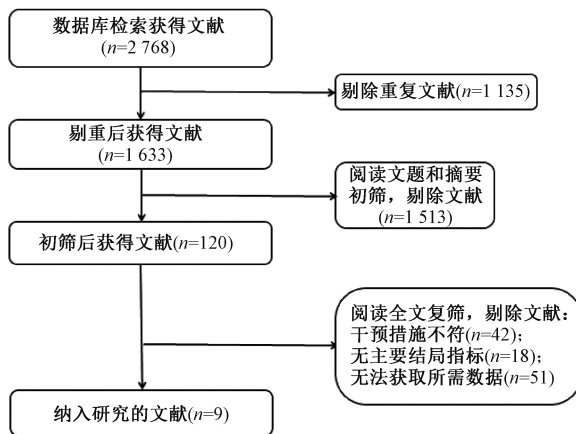


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数		干预措施		疗程/d		中位年龄/岁	
	碳青霉烯类 抗菌药物组	非碳青霉烯类 抗菌药物组	碳青霉烯类 抗菌药物组	非碳青霉烯类 抗菌药物组	碳青霉烯类 抗菌药物组	非碳青霉烯类 抗菌药物组	碳青霉烯类 抗菌药物组	非碳青霉烯类 抗菌药物组
Alvarez Lerma 等(2001 年) <sup>[10]</sup>	69	71	美罗培南	阿米卡星	9.3	8.3	62	
Fink 等(1994 年) <sup>[11]</sup>	200	202	亚胺培南西司他丁钠	环丙沙星		NA	60	
Joshi 等(2006 年) <sup>[12]</sup>	215	222	亚胺培南西司他丁钠	哌拉西林他唑巴坦	9.7	9.4	53	
Polk 等(1997 年) <sup>[13]</sup>	63	59	亚胺培南西司他丁钠	氨曲南+万古霉素		NA	NA	
Ramirez 等(2013 年) <sup>[14]</sup>	34	71	亚胺培南西司他丁钠	替加环素	8.6	8.2	65	61
Shorr 等(2005 年) <sup>[15]</sup>	111	111	亚胺培南西司他丁钠	左氧氟沙星+万古霉素		NA	53	
Sieger 等(1997 年) <sup>[16]</sup>	104	107	美罗培南	头孢他啶+妥布霉素	7.8	7.4	55	54
Zanetti 等(2003 年) <sup>[17]</sup>	138	132	亚胺培南西司他丁钠	头孢吡肟	9.4	9.1	54	
吴曙霞等(2015 年) <sup>[18]</sup>	31	31	美罗培南	头孢哌酮舒巴坦	14	14	53	

注:“NA”表示未提及

Note:“NA” means not mentioned

## 2.2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入的研究中,英文研究质量总体较高,设计良好,但中文研究表现出较大偏倚,见图 2—3。

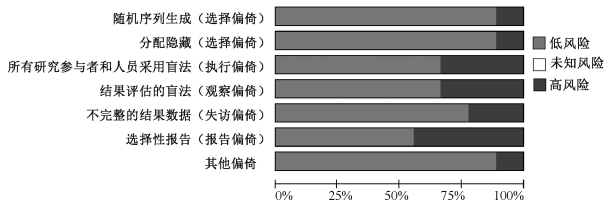


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果(1)

Fig 2 Results of bias risk assessment of included literature(1)

## 2.3 Meta 分析结果

Meta 分析结果显示,碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险明显高于非碳青霉烯类抗菌药物,差异有统计学意义( $RR = 1.52, 95\% CI = 1.14 \sim 2.04, P = 0.005$ );其中,亚胺培南西司他丁钠致二重感染的风险明显高于非碳青霉烯类抗菌药物,差异有统计学意义( $RR = 1.73, 95\% CI = 1.26 \sim 2.37, P = 0.0007$ );美罗培南与非碳青霉烯类抗菌药物致二重感染的风险比较,差异无统计学意义( $RR = 0.70, 95\% CI = 0.31 \sim 1.61, P = 0.41$ ),见图 4。

## 3 讨论

碳青霉烯类抗菌药物在严重细菌感染的治疗中具有重要

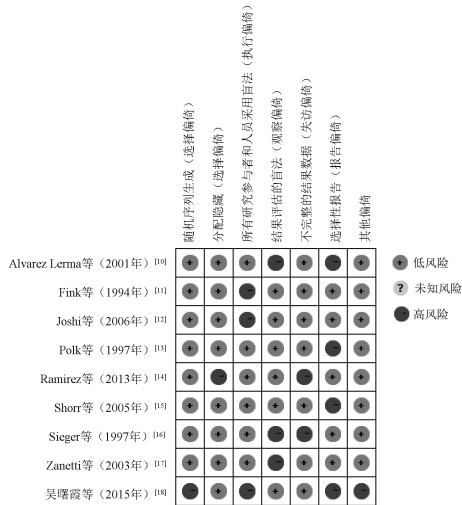


图3 纳入研究的偏倚风险评价结果(2)

Fig 3 Results of bias risk assessment of included literature (2)

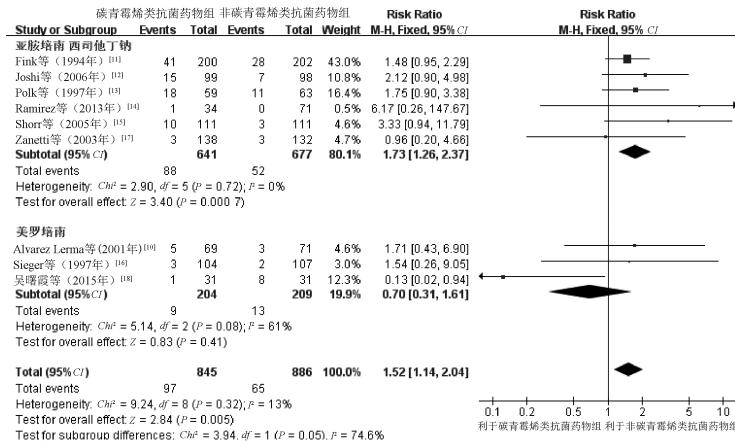


图4 碳青霉烯类抗菌药物与非碳青霉烯类抗菌药物致二重感染风险比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of risk of superinfection induced by carbapenems and non-carbapenems

表的临床随机对照研究, 异质性来源于上述中文文献, 该研究缺乏良好的研究设计, 并且在偏倚风险评价中发现选择性报告偏倚风险, 因此, 与非碳青霉烯类抗菌药物比较, 美罗培南是不存在更高的二重感染风险, 还有待进一步研究。

地位, 在临床上得到了广泛使用<sup>[19]</sup>。该类广谱抗菌药物的应用容易导致二重感染, 二重感染的出现给感染的治疗造成了新的困难, 严重的真菌二重感染甚至可以危及患者生命<sup>[20-21]</sup>。目前尚不清楚的是更高管理等级的广谱抗菌药物如碳青霉烯类抗菌药物是否会带来更多的二重感染不良反应, 本研究就上述问题对临床上常用的 2 种碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南西司他丁钠和美罗培南)致二重感染的风险进行了系统评价。通过 Meta 分析发现, 碳青霉烯类抗菌药物较非碳青霉烯类抗菌药物有更高的导致二重感染不良反应的风险, 提示临床上使用碳青霉烯类抗菌药物时应注意二重感染的防治。在亚组分析中, 对比非碳青霉烯类抗菌药物, 亚胺培南西司他丁钠表现出了更高的二重感染风险, 但是美罗培南没有表现出更高的二重感染风险。在亚胺培南西司他丁钠的亚组分析中, 纳入的研究设计总体较好, 产生的结果相对可信, 亚胺培南西司他丁钠较非碳青霉烯类抗菌药物有更高的导致二重感染风险的结果相对稳健。但是美罗培南的亚组分析中纳入了 3 篇文献, 其中 2 篇为设计良好的以英文发表的临床研究, 1 篇为以中文发

尽管本次系统评价纳入的研究大多设计良好, 结果可信, 但本研究仍存在诸多不足。首先, 仅纳入了 886 例患者, 碳青霉烯类抗菌药物组、非碳青霉烯类抗菌药物组发生二重感染的

(下转第 986 页)

(上接第 977 页)

[22] 李海, 梁丽山, 李树邱, 等. 肤痒颗粒联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2007, 6(4): 232-233.

[23] 陆峰. 肤痒颗粒治疗慢性荨麻疹的临床疗效及安全性分析[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(29): 4290-4291.

[24] 王乃忠. 肤痒颗粒联合非索非那定治疗慢性荨麻疹临床疗效观察[J]. 医药前沿, 2014, 4(28): 174-175.

[25] 王彦芳, 李克楠. 依匹斯汀联合肤痒颗粒治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(24): 2974-2975.

[26] 徐晶晶, 蓝善辉, 叶进, 等. 肤痒颗粒联合氯雷他定治疗小儿慢性荨麻疹疗效观察及对血清细胞因子的影响[J]. 中医儿科杂志, 2014, 10(1): 45-48.

[27] 许冬. 用地氯雷他定片联合肤痒颗粒治疗慢性荨麻疹的效果评

价[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(9): 55-56.

[28] 张颖. 咪唑斯汀联合肤痒颗粒治疗慢性特发性荨麻疹临床疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2007, 29(1): 6-7.

[29] 平杰丹, 赵俊伟, 孙晓旭, 等. 慢性荨麻疹相关血液标志物的研究进展[J]. 皮肤病诊疗学杂志, 2018, 25(1): 50-52.

[30] 张明海, 戴前梅, 胡春艳, 等. 慢性荨麻疹患者外周血白细胞介素 9 和转录因子 PU. 1 的表达及意义[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(2): 108-111.

[31] Naaman S, Sussman G. Chronic idiopathic urticaria: treatment with omalizumab[J]. Skin Therapy Lett, 2014, 19(6): 1-4.

[32] 邢书宇. 玉屏风散加减联合枸橼地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(23): 179.

(收稿日期: 2021-05-02)