

水飞蓟宾胶囊对比护肝片改善脂肪肝相关生化指标有效性和安全性的系统评价^Δ

潘慧杰^{1*}, 张碧华², 王洋², 李琼², 郑宇静², 郑子恢², 张亚同^{2#} (1. 北京医院检验科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R975⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0064-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.014

摘要 目的: 基于系统评价, 比较水飞蓟宾胶囊与护肝片在改善脂肪肝相关生化指标方面的有效性和安全性。方法: 计算机检索万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网、the Cochrane Library、Embase 和 PubMed 等数据库, 纳入水飞蓟宾胶囊与护肝片治疗脂肪肝的随机对照试验(研究组的治疗方案为水飞蓟宾胶囊, 对照组为护肝片), 检索时间为建库至 2021 年 10 月。提取资料、选取文献并评价纳入文献的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 9 篇文献, 包括 700 例患者(研究组患者 384 例, 对照组患者 316 例)。Meta 分析结果显示, 研究组患者的总有效率($OR=4.39, 95\%CI=2.95\sim6.55, P<0.000\ 01$)、显效率($OR=2.27, 95\%CI=1.56\sim3.32, P<0.000\ 01$)、治愈率($OR=2.67, 95\%CI=1.67\sim4.28, P<0.000\ 01$)、丙氨酸转氨酶水平($MD=-12.16, 95\%CI=-15.06\sim-9.26, P<0.000\ 01$)、天冬氨酸转氨酶水平($MD=-12.32, 95\%CI=-15.26\sim-9.39, P<0.000\ 01$)、三酰甘油水平($MD=-0.46, 95\%CI=-0.69\sim-0.22, P<0.000\ 01$)和总胆固醇水平($MD=-1.27, 95\%CI=-2.17\sim-0.37, P=0.006$)均显著优于对照组, 差异均有统计学意义; 研究组患者的不良反应发生率较对照组显著降低, 差异有统计学意义($OR=0.26, 95\%CI=0.09\sim0.78, P=0.02$)。结论: 现有证据表明, 相比于护肝片, 水飞蓟宾胶囊在改善脂肪肝相关生化指标方面更有效, 安全性更高。因选取的文献数量和文献质量的限制, 上述结论有待今后更多高质量的随机对照试验予以验证。

关键词 水飞蓟宾胶囊; 护肝片; 脂肪肝; Meta 分析; 随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Silibinin Capsules and Huguang Tablets in Improving Fatty Liver-Related Biochemical Indicators^Δ

PAN Huijie¹, ZHANG Bihua², WANG Yang², LI Qiong², ZHENG Yujing², ZHENG Zihui², ZHANG Yatong² (1. Dept. of Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application(Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Silibinin capsules and Huguang tablets in improving fatty liver-related biochemical indicators. **METHODS:** Wanfang Data, CBM, CNKI, the Cochrane Library, Embase and PubMed database were retrieved to collect the randomized controlled trials of Silibinin capsule and Huguang tablets in the treatment of fatty liver(the study group was treated with Silibinin capsules and the control group received Huguang tablets). The retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 2021. After extracting data, selecting literature and evaluating the risk of bias for the included literature, RevMan 5.4 software was used for Meta analysis. **METHODS:** Totally 9 literature were enrolled, including 700 patients(384 patients in the study group and 316 patients in the control group). Meta-analysis results showed that the total effective rate ($OR=4.39, 95\%CI=2.95\sim6.55, P<0.000\ 01$), significant effective rate ($OR=2.27, 95\%CI=1.56\sim3.32, P<0.000\ 01$), recovery rate ($OR=2.67, 95\%CI=1.67\sim4.28, P<0.000\ 01$), alanine aminotransferase ($MD=-12.16, 95\%CI=-15.06\sim-9.26, P<0.000\ 01$), aspartate aminotransferase ($MD=-12.32, 95\%CI=-15.26\sim-9.39, P<0.000\ 01$), triglyceride level

Δ 基金项目: 国家重点研发计划(No. 2020YFC2009001)

* 主管技师。研究方向: 临床检验、循证医学。E-mail: 997679258@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学、循证药学。E-mail: 750826140@qq.com

($MD=-0.46, 95\%CI=-0.69-0.22, P<0.0001$) and total cholesterol level ($MD=-1.27, 95\%CI=-2.17-0.37, P=0.006$) in the study group were significantly better than those in the control group, with statistically significant difference. The incidence of adverse drug reactions in the study group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($OR=0.26, 95\%CI=0.09-0.78, P=0.02$). CONCLUSIONS: Available evidence suggests that Silymarin capsules are more effective and safer than Huguang tablets in improving fatty liver-related biochemical indicators. Due to the limitations of quantity and quality of the included literature, the above findings need to be validated by more high-quality randomized controlled trials in the future.

KEYWORDS Silibinin capsules; Huguang tablets; Fatty liver; Meta-analysis; Randomized controlled trials

脂肪肝已成为我国第一大慢性肝病,根据致病因素分为酒精性和非酒精性两大类^[1]。随着社会的进步和经济的发展,非酒精性脂肪性肝病的发病率已超过酒精性脂肪肝,其在欧美国家的发病率可达到20%~30%,在亚太地区为12%~24%^[2]。《中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)》^[1]中明确提出,中医中药在治疗脂肪肝中有重要作用。护肝片是由柴胡、茵陈、板蓝根和五味子为主要成分制成的中成药,是治疗脂肪肝的常用药,但因脂肪肝病程迁延,肝损伤严重,护肝片的治疗效果不够理想。水飞蓟宾胶囊的主要成分分为水飞蓟宾磷脂复合物,对脂肪肝具有很好的治疗功效,在《中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)》^[1]中得到推荐。目前已有多项临床研究探讨了水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝的疗效和不良反应,但经查未有研究基于系统评价的方式进行循证分析。本研究将对水飞蓟宾胶囊与护肝片治疗脂肪肝的有效性和安全性进行循证分析,为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验。(2)研究对象为临床确诊的脂肪肝患者,符合中华医学会肝病分会酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝病相关诊断标准^[3-4];排除哺乳期、妊娠期患者;排除同时患有意识障碍及神经系统疾病者;排除同时患有严重的肾、肝、肺、心脏等疾病者;排除对研究所用药物不耐受者;排除嗜肝病毒感染、药物性肝损伤及中毒性肝损伤者;排除自身免疫性肝病者;不限制其国籍、种族和性别。(3)干预措施,研究组为使用水飞蓟宾胶囊治疗,对照组为使用护肝片治疗,用法与用量不限。(4)结局指标不限。

排除标准:无法提取有效数据的文献;重复的文献;动物实验研究;非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 the Cochrane Library、Embase、PubMed、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(Wanfang Data),检索时限均为建库至2021年10月,对纳入的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“Silybin”“HuGan”“fatty liver disease”和“RCT”,中文检索词为“水飞蓟宾”“护肝片”“脂肪肝”和“随机对照”。

1.3 资料提取

由2名研究者独立完成资料筛查、资料提取并相互核对;

如有不同见解,与第3名研究者充分讨论研究后处理。资料包括:所入选研究的基本信息;纳入研究的基线指标;具体的治疗措施;评价偏倚风险的因素;结局指标^[5]。

1.4 质量评价

由2名研究者依照Cochrane Handbook的风险评估工具^[6]对纳入的文献进行质量评价,并互相核对。如有不同见解,与第3名研究者充分探讨研究后决定。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件处理分析相关数据。计量资料、计数资料分别采用均数差(MD)、比值比(OR)为效应指标^[5]。通过 I^2 和 χ^2 衡量异质性,当 $I^2\leq 50\%, P\geq 0.1$ 时,表明同质性良好,使用固定效应模型进行Meta分析;当 $I^2>50\%, P<0.1$ 时,表明具有异质性,使用随机效应模型进行Meta分析^[5]。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。选取研究数量较多的结局指标绘制倒漏斗图,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索得到文献42篇,经过去重、初筛和复筛等,最终选取9篇文献,均为中文文献,见图1。

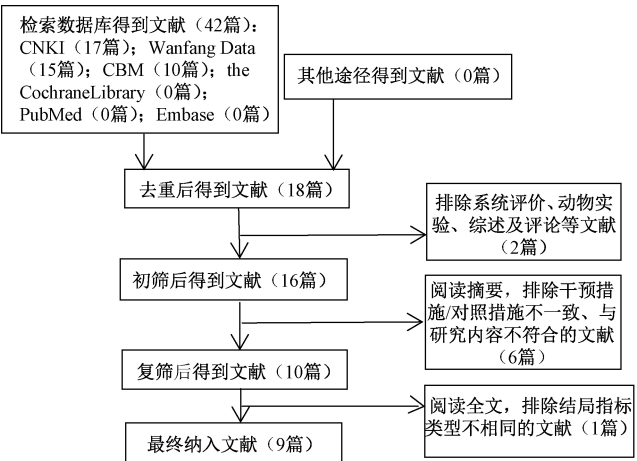


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征

最终选取9篇文献^[7-15],包括700例患者(研究组患者384例,对照组患者316例),纳入研究的基本特征见表1。疗效判定标准:治愈,临床表现消失,肝功能主要指标[丙氨酸转氨酶

(ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)] 恢复正常; 显效, 临床表现明显好转, 肝功能主要指标 (ALT、AST) 基本接近正常范围或改善幅度 $\geq 50\%$; 有效, 临床表现有所减轻, 肝功能主要指标 (ALT、AST) 改善幅度 $< 50\%$; 无效, 临床表现、肝功能无好转或加重。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature									
文献	疾病类型	年龄/岁 (范围, $\bar{x} \pm s$)		病例数 (男性/女性)		干预措施		疗程/d	结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
黄红霞 (2011 年) ^[7]	非酒精性脂肪性肝病	27~68		30	30	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②④⑤⑥⑦⑧
毛蕾 (2016 年) ^[8]	酒精性脂肪肝	—		30	30	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②③
孙凌月等 (2015 年) ^[9]	非酒精性脂肪性肝病	44±10	43±9	60 (44/16)	60 (41/19)	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②③④⑤⑥⑦
王斌等 (2011 年) ^[10]	脂肪肝	23~52	23~50	40 (36/4)	32 (29/3)	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	84	①④⑤⑥⑦
王景慧等 (2010 年) ^[11]	酒精性脂肪肝	27~60	30~58	24 (20/4)	24 (21/3)	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②③
徐维明 (2014 年) ^[12]	脂肪肝	53.6±6.23	54.4±6.20	40 (28/12)	40 (31/9)	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	30	①②
尹叠峰等 (2009 年) ^[13]	酒精性脂肪肝	22~60	24~59	60	20	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②③④⑤
朱刚剑等 (2003 年) ^[14]	酒精性脂肪肝	27~56	25~60	40	20	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②③④⑤
朱增红 (2013 年) ^[15]	脂肪肝	38.2±9.4		60 (27/14)	60 (25/16)	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1 日 3 次	护肝片 1.4 g, 1 日 3 次	90	①②④⑤⑥⑦⑧

注: ①总有效率; ②显效率; ③治愈率; ④ALT; ⑤AST; ⑥三酰甘油 (TG); ⑦总胆固醇 (TC); ⑧不良反应发生率
Note: ①total effective rate; ②significant effective rate; ③cure rate; ④ALT; ⑤AST; ⑥triglycerides (TG); ⑦total cholesterol (TC); ⑧incidence of adverse drug reactions

2.3 纳入研究的质量评价

9 篇文献的研究方法均按随机分组原则设计, 但部分文献未标明是否采用分配隐藏及是否双盲, 见图 2。

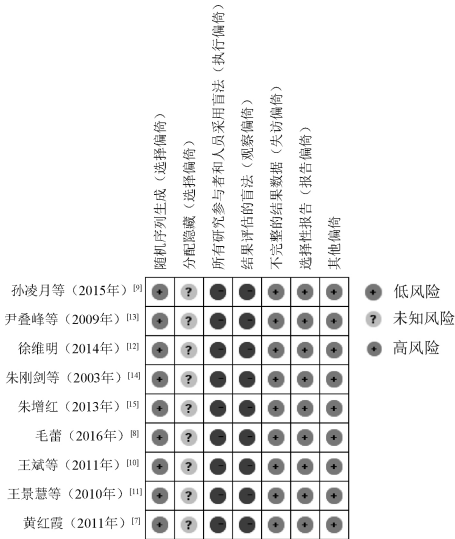


图 2 纳入研究的质量评价偏倚风险图
Fig 2 Bias risk of included literature

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率: 9 项研究^[7-15] 报告了总有效率, 包括 700 例患者, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.41 > 0.1, I^2 = 3\%$), 采用固定效应模型, 结果显示, 研究组患者的总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 4.39, 95\% CI = 2.95 \sim 6.55, P < 0.000 01$), 见图 3。

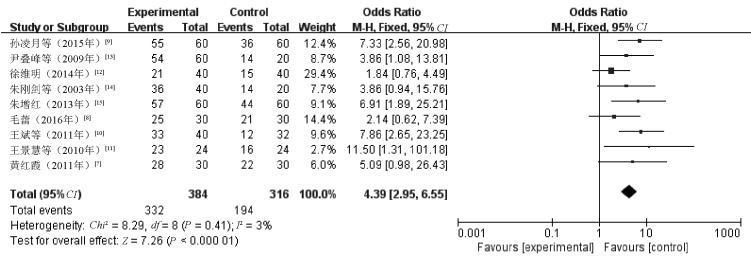


图 3 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

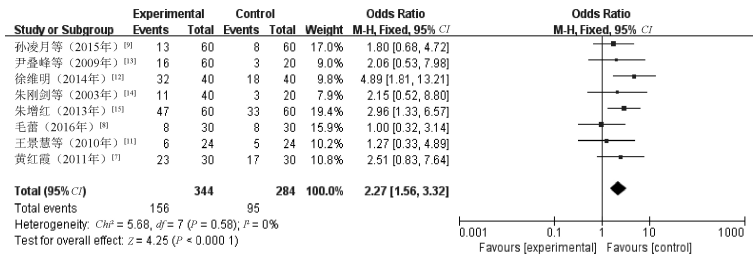


图 4 两组患者显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of significant effective rate between two groups

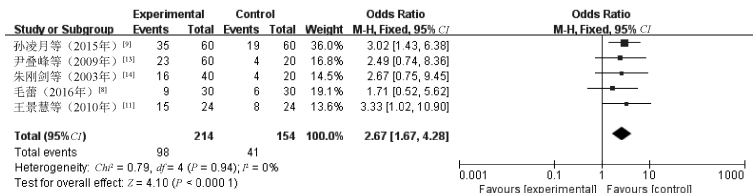


图 5 两组患者治愈率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of cure rate between two groups

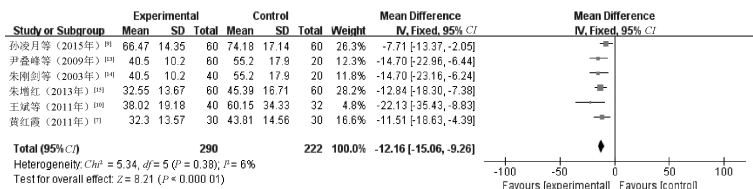


图 6 两组患者 ALT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of ALT between two groups

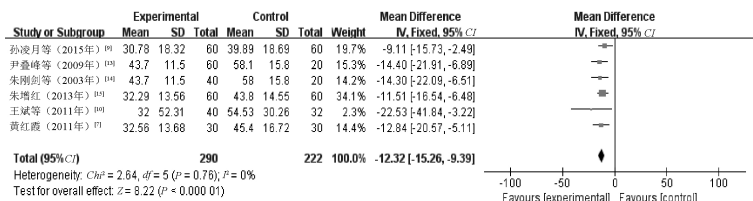


图 7 两组患者 AST 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of AST between two groups

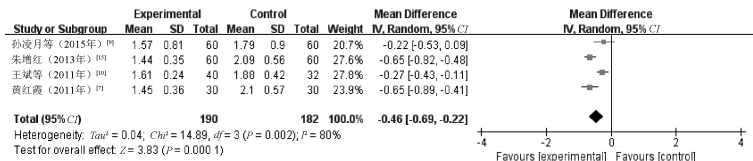


图 8 两组患者 TG 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of TG between two groups

2.4.7 TC: 4 项研究^[7,9-10,15] 报告了 TC 水平, 包括 372 例患者, 各研究间有异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 97\% > 50\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 研究组患者的 TC 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -1.27$, $95\% CI = -2.17 \sim -0.37$, $P = 0.006$), 见图 9。

2.4.8 不良反应发生率: 2 项研究^[7,15] 报告了不良反应发生

情况, 包括 140 例患者, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.65 > 0.1$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型, 结果显示, 研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 0.26$, $95\% CI = 0.09 \sim 0.78$, $P = 0.02$), 见图 10。

2.4.9 发表偏倚: 9 项研究报告了总有效率, 根据总有效率绘制倒漏斗图, 结果显示基本对称, 不存在较高的发表偏倚,

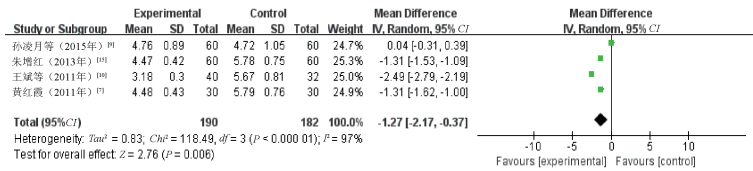


图9 两组患者TC水平比较的Meta分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of TC between two groups

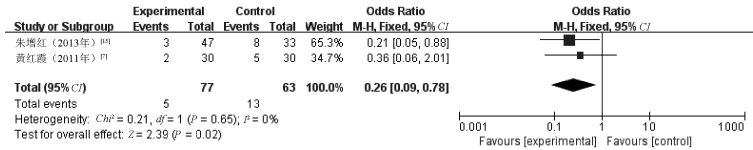


图10 两组患者不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

见图11。

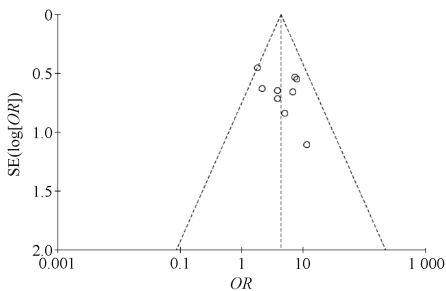


图11 总有效率的倒漏斗图

Fig 11 Inverted Funnel plot of total effective rate

3 讨论

多种原因导致的肝脏内脂肪蓄积过多是脂肪肝的主要因素,目前还没有针对性的治疗方法。Dai等^[16]的研究结果发现,脂肪肝发生率与是否饮酒有直接关系。在生物学角度上,脂肪肝可能与氧化应激反应、胰岛素抵抗、脂肪酸代谢紊乱和细胞因子异常有关^[17-18],其中“二次打击”理论被广泛接受^[19]。

水飞蓟宾是从水飞蓟种子中提取的一种类黄酮物质的主要成分,不溶于水,也很难溶于脂肪,水飞蓟宾胶囊为加入磷脂胆碱的复方制剂,磷脂胆碱的加入大大提高了水飞蓟宾的水溶性及脂溶性,有效提高了水飞蓟宾在体内的吸收和有效利用^[20-21]。磷脂胆碱与水飞蓟宾络合后还能进一步稳定肝细胞膜,保护肝细胞酶及抗脂质过氧化,进一步加强肝细胞修复作用,有效改善肝功能相关生化指标^[22-24]。

本次Meta分析共纳入9项随机对照试验,包括700例患者,结果显示,与护肝片比较,水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝可以显著提高患者的总有效率、显效率和治愈率,有效降低ALT、AST、TG和TC水平。安全性方面,水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝患者的不良反应发生率低于护肝片,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但因样本量偏少,该结果需谨慎参考。

综上所述,水飞蓟宾胶囊在治疗脂肪肝方面较护肝片有显

著优势。然而,由于选取文献的质量和数量有一定局限,因此会影响分析的准确性,希望更多的研究者进行更高质量的Meta分析予以验证。

参考文献

- [1] 中国研究型医院学会肝病专业委员会,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会,中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组,等.中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)[J].现代医药卫生,2019,35(23):3728,后插1-后插4.
- [2] NEUSCHWANDER-TETRI BA, CALDWELL SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference[J]. Hepatology, 2003, 37(5): 1202-1219.
- [3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南[J].实用肝脏病杂志,2007,10(1):4-5,3.
- [4] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].实用肝脏病杂志,2007,10(1):1-3.
- [5] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0[EB/OL]. [2021-09-25]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [6] CUMPTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142.
- [7] 黄红霞.水林佳(水飞蓟宾-磷脂复合物)治疗非酒精性脂肪性肝病30例临床疗效观察[J].中国医药导报,2011,8(7):62-63.
- [8] 毛蕾.水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝30例的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(68):140.
- [9] 孙凌月,霍红.水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪肝60例临床疗效观察[J].当代临床医刊,2015,28(5):1599-1600.
- [10] 王斌,曹燕平,张红旭,等.水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察[J].中国肝病杂志(电子版),2011,3(2):18-21.
- [11] 王景慧,余延峰.水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝48例疗效观察[J].中国医药导报,2010,7(9):59-60.
- [12] 徐维明.水飞蓟宾磷脂复合物治疗脂肪肝的疗效与安全性分析

- [J]. 医学美学美容(中旬刊), 2014(12): 574, 575.
- [13] 尹叠峰, 杨少华. 水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝 60 例临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9(5): 23-24.
- [14] 朱刚剑, 覃兆科, 李少华, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝 40 例临床观察[J]. 中原医刊, 2003, 30(3): 15-16.
- [15] 朱增红. 水飞蓟宾磷脂复合物治疗脂肪肝的疗效与安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(18): 104-105.
- [16] DAI H F, SHEN Z, YU C H, et al. Epidemiology of fatty liver in an islander population of China: a population-based case-control study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7(4): 373-378.
- [17] CLARK J M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40 Suppl 1: S5-S10.
- [18] BARSHOP N J, SIRLIN C B, SCHWIMMER J B, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28(1): 13-24.
- [19] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.
- [20] SONG Y M, ZHUANG J, GUO J X, et al. Preparation and properties of a silybin-phospholipid complex[J]. Pharmazie, 2008, 63(1): 35-42.
- [21] XIAO Y Y, SONG Y M, CHEN Z P, et al. The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats[J]. Int J Pharm, 2006, 307(1): 77-82.
- [22] DETAILLE D, SANCHEZ C, SANZ N, et al. Interrelation between the inhibition of glycolytic flux by silibinin and the lowering of mitochondrial ROS production in perfused rat hepatocytes[J]. Life Sci, 2008, 82(21/22): 1070-1076.
- [23] SALLER R, MEIER R, BRIGNOLI R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases[J]. Drugs, 2001, 61(14): 2035-2063.
- [24] 陈正跃, 吴子钊, 许建文, 等. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物与水飞蓟宾对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤保护作用的对比[J]. 中国生化药物杂志, 2004, 25(4): 221-223.
- (收稿日期:2021-09-25 修回日期:2021-10-18)

(上接第 63 页)

- [5] 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 738-747.
- [6] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0[EB/OL]. [2021-09-05]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [7] 吴华, 梁剑辉, 刘晓青. 哌拉西林/他唑巴坦治疗中重度下呼吸道感染的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(5): 577-579.
- [8] 周云芳, 梁铁美, 邹晓华, 等. 头孢哌酮-舒巴坦与头孢他啶治疗下呼吸道感染的疗效比较[J]. 中国药师, 2004, 7(8): 628-629.
- [9] 孙广信, 赵美英, 翟建霞. 头孢哌酮/舒巴坦治疗卒中相关性肺炎的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(15): 3347-3349.
- [10] 彭华生, 徐贤华, 王晓湘, 等. 高剂量可乐必妥与头孢菌素治疗老年院内获得性肺炎的临床分析[J]. 西南国防医药, 2008, 18(6): 858-860.
- [11] 徐惠, 王作梅. 乳酸左氧氟沙星与头孢哌酮/舒巴坦对照治疗老年人呼吸道感染的临床研究[J]. 中国抗生素杂志, 1999(6): 469-471.
- [12] 杨若松, 朱平光, 陈磊, 等. 头孢哌酮/舒巴坦治疗呼吸机相关性肺炎临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(11): 1592-1593.
- [13] 林其昌, 刘凯雄, 刘少滨, 等. 莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重疗效和安全性的多中心研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(5): 366-369.
- [14] 黄建军, 江文辉, 童志杰, 等. 头孢哌酮/舒巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗儿童肺炎克雷伯菌肺炎的效果比较[J]. 广东医学, 2016, 37(S2): 187-188, 189.
- [15] 海珊, 董碧蓉. 可乐必妥治疗社区获得性呼吸道感染(CARTI)的疗效评价[J]. 四川医学, 2006, 27(5): 482-484.
- [16] 马厚勋, 曾繁荣, 朱勤岚, 等. 头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南/西司他丁与头孢他啶治疗老年人肺部感染的疗效对比分析[J]. 中国抗生素杂志, 2000, 25(5): 374-377.
- [17] 赵凤芹, 陈志营, 李立. 哌拉西林-三唑巴坦和头孢哌酮-舒巴坦治疗呼吸道细菌感染的疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(10): 583-586.
- [18] 陈慧平, 董碧蓉. 静脉大剂量注射左氧氟沙星治疗老年下呼吸道感染的疗效和安全性评价[J]. 中国抗生素杂志, 2006, 31(12): 723-725.
- [19] 时俊霞, 秦文婧, 徐欣, 等. 头孢哌酮/舒巴坦治疗老年社区获得性肺炎的疗效及对炎性因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3690-3692.
- [20] 张贤春, 陈鼎, 陈海明. 莫西沙星与头孢哌酮/舒巴坦治疗老年患者下呼吸道感染的评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14): 3205-3207.
- [21] 郑碧霞, 程德云, 杨莹, 等. 哌拉西林/他唑巴坦对中重度下呼吸道感染的治疗效果[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(5): 910-911.
- [22] 谢志伟, 黄建军, 黄旭强, 等. 哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗儿童中重度细菌性肺炎的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(4): 806-808.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021 年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(5): 1-4.
- [24] CHEN C H, TU C Y, CHEN W C, et al. Clinical efficacy of cefoperazone-sulbactam versus piperacillin-tazobactam in the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 2251-2258.
- [25] WINSTON D J, BARTONI K, BRUCKNER D A, et al. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(3): 576-583.
- (收稿日期:2021-09-05 修回日期:2021-10-12)