

头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染有效性和安全性的系统评价[△]

李代晓^{1,2*}, 应颖秋^{1,3#}, 杨 丽¹, 翟所迪^{1,3} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 承德医学院附属医院药学部, 河北承德 067000; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1361-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.018



摘要 目的:系统评价头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染的有效性和安全性。方法:检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网及万方数据库,截至2021年6月,收集头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染的随机对照试验(RCT,观察组患者使用头孢哌酮舒巴坦治疗,对照组患者使用头孢他啶治疗)。由2名研究者按照纳入和排除标准筛选文献、提取资料并进行方法学质量评价,采用RevMan 5.3软件对数据进行Meta分析,效应值为比值比(OR)及其95%CI。结果:最终纳入8篇RCT文献,共1527例患者。Meta分析结果显示,观察组患者的治疗总有效率高于对照组(OR=4.09,95%CI=2.77~6.06,P<0.00001),细菌清除率高于对照组(OR=2.48,95%CI=1.75~3.51,P<0.00001),组间差异均有统计学意义;观察组与对照组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(OR=0.69,95%CI=0.45~1.04,P=0.08)。结论:研究结果显示,头孢哌酮舒巴坦应用于妇产科感染的临床疗效优于头孢他啶,并具有良好的安全性。

关键词 头孢哌酮舒巴坦; 妇产科感染; 有效性; 安全性

Systematic Review of Efficacy and Safety of Cefoperazone Sulbactam in Obstetrics and Gynecology Infections[△]

LI Daixiao^{1,2}, YING Yingqiu^{1,3}, YANG Li¹, ZHAI Suodi^{1,3} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of cefoperazone sulbactam in the treatment of obstetrics and gynecological infections. **METHODS:** The Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI and Wanfang Data till Jun. 2021 were retrieved to collect randomized controlled trial (RCT) of cefoperazone sulbactam in the treatment of obstetrics and gynecological infections (the observation group was treated with cefoperazone sulbactam, while the control group received ceftazidime). According to inclusion and exclusion criteria, data were extracted, and methodological quality was evaluated by two researchers. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software, and the effect values were odds ratio (OR) and 95%CI. **RESULTS:** Eight RCT with a total of 1527 patients were finally included in the literature. Meta-analysis showed that the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (OR=4.09,95%CI=2.77-6.06,P<0.00001), and the bacterial clearance rate was higher than that of the control group (OR=2.48,95%CI=1.75-3.51,P<0.00001), the differences were statistically significant. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the observation group and control group (OR=0.69,95%CI=0.45-1.04,P=0.08). **CONCLUSIONS:** The efficacy of cefoperazone sulbactam in the treatment of obstetrics and gynecological infections is significant with higher safety.

KEYWORDS Cefoperazone sulbactam; Obstetrics and gynecological infections; Efficacy; Safety

妇产科感染性疾病为女性常见病、多发病,不仅危害女性自身的健康,并且影响到女性的生活质量,阻碍优生优育,降低人口素质,危害后代^[1]。随着国家计生政策的调整、老龄化社会的发展,加强妇产科疾病患者的药物管理对保障女性用

药安全、改善个人和家庭生活质量具有重要意义。抗菌药物在治疗妇产科感染中发挥着重要的作用^[2]。近年来,随着病原菌变迁及耐药菌株的变化,抗菌药物选择的重要性日益增加,只有正确认识妇产科感染性疾病的致病菌及临床特点,才能更合理地选择抗菌药物^[3]。头孢哌酮舒巴坦作为β-内酰胺酶抑制剂复方制剂,被广泛应用于妇产科感染,但目前尚缺乏对其应用于妇产科感染的循证医学证据。因此,本研究进行了头孢哌酮舒巴坦应用于妇产科感染的有效性和安全性的循证评价,为临床合理用药提供依据。

△ 基金项目:国家科技重大专项子课题(No. 2017ZX09101001-007-001)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:lidaixiao2008@126.com
通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:yingyingqiu@bjmu.edu.cn

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验。(2)研究对象为妇产科感染性疾病患者,年龄 ≥ 18 岁。(3)干预方法,观察组患者应用头孢哌酮舒巴坦治疗,对照组患者应用头孢他啶治疗,未限定剂量和疗程。(4)结局指标包括临床总有效率、细菌清除率和不良反应发生率。

1.1.2 排除标准:重复发表的文献;无有效数据的文献;无法得到原文的文献。

1.2 文献检索方法

以“头孢哌酮舒巴坦”和“cefoperazone-sulbactam”等作为检索词,在 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国知网及万方数据库中进行系统检索,时限为建库至2021年6月。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2名研究者分别按拟定的标准筛选文献,同时进行交叉核对,如有不同意见,则与第3名研究者一起探讨决策最终方案。提取的资料包含第一作者、文献发表时间、诊断、患者数量、年龄、干预方法、疗程、结局指标及评价偏倚风险相关指标。纳入的研究应用 Cochrane 系统评价员手册 5.1^[4] 推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价。

1.4 统计学方法

Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件。研究间异质性用 χ^2 检验,若各研究间没有统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),应用固定效应模型分析;反之,则用随机效应模型。连续型变量报告加权均数差(WMD),二分类变量报告比值比(OR)或相对危险度(RR),均给出 95% CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究的基本情况

共获得相关文献 6 201 篇(中文文献 6 043 篇,英文文献 158 篇),去掉重复文献 956 篇,对剩余 5 245 篇文献阅读题目和摘要开展初次筛选,去掉不相关的研究、会议文献以及不符合纳入标准文献 5 214 篇,对剩余 31 篇文献进一步阅读全文后剔除数据记录不完整或有错误表述、不符合纳入标准的文献等 23 篇,最终纳入 8 篇文献^[5-12],共 1 527 例患者(观察组 763 例,对照组 764 例)。纳入研究的基本情况见表 1。

2.2 纳入研究的质量情况

8 项研究中,仅 2 项^[7,12] 提到了随机序列产生方法,其余 6 项^[5-6,8-12] 提及“随机”;所有研究均没有具体说明是否存在其他偏倚风险。纳入研究的偏倚风险见图 1—2。

表 1 纳入研究的基本情况

Tab 1 Basic information of included literature

文献	研究对象	样本量	平均年龄/岁		干预措施		疗程/d	结局指标
			观察组	对照组	观察组	对照组		
王秀(2015年) ^[5]	妇产科感染患者	66	43	42	头孢哌酮舒巴坦 1次 3g, 1日 3次	头孢他啶 1次 2g, 1日 3次	—	①②
王央群等(2013年) ^[6]	妇产科感染患者	512	38	38	头孢哌酮舒巴坦: 1次 1g, 每 12h 给药 1次; 1次 1g, 每 8h 给药 1次; 1次 3g, 每 8h 给药 1次	头孢他啶: 1次 1g, 每 12h 给药 1次; 1次 1.5g, 每 8h 给药 1次; 1次 2g, 每 12h 给药 1次	7~14	①②③
韩文晖等(2014年) ^[7]	妇产科感染患者	80	43	43	头孢哌酮舒巴坦 1次 3g, 1日 3次	头孢他啶 1次 2g, 1日 3次	—	①②③
祝君等(2019年) ^[8]	妇产科感染患者	196	42	42	头孢哌酮舒巴坦: 1次 1.5g, 每 12h 给药 1次; 1次 1.5g, 每 8h 给药 1次; 1次 3g, 每 8h 给药 1次	头孢他啶: 1次 1.5g, 每 12h 给药 1次; 1次 1.5g, 每 8h 给药 1次; 1次 3g, 每 8h 给药 1次	14	①③
黄晓慧等(2012年) ^[9]	妇科感染患者	413	43	43	头孢哌酮舒巴坦: 1次 1.5g, 每 8h 给药 1次; 1次 3g, 每 8h 给药 1次	头孢他啶: 1次 1g, 每 8h 给药 1次; 1次 2g, 每 8h 给药 1次	7~14	①②③
蔡永杰(2019年) ^[10]	产后盆腔腹膜炎患者	84	28	27	头孢哌酮舒巴坦 1次 3g, 1日 3次	头孢他啶 1次 2g, 1日 3次	7	①
钟胜芬等(2018年) ^[11]	产褥感染患者	96	28	28	头孢哌酮舒巴坦 1次 3g, 1日 3次	头孢他啶 1次 2g, 1日 3次	—	①
陈蕾等(2020年) ^[12]	产褥感染患者	80	34	33	头孢哌酮舒巴坦: 1次 1.5g, 每 12h 给药 1次; 1次 1.5g, 每 8h 给药 1次; 1次 3g, 每 8h 给药 1次	头孢他啶: 1次 1g, 每 12h 给药 1次; 1次 1.5g, 每 8h 给药 1次; 1次 2g, 每 8h 给药 1次	7	①③

注:①总有效率;②细菌清除率;③不良反应;“—”表示无法获得相关资料

Note: ①total effective rate; ②bacterial clearance rate; ③adverse reactions; “—” indicates no related data

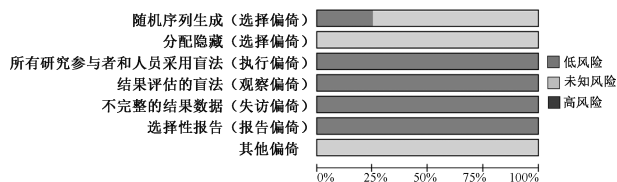


图 1 纳入研究的偏倚风险图

Fig 1 Bias risk of included literature

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率:8 项研究^[5-12] 报告了头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染的总有效率。研究间异质性较小($P = 0.24, I^2 = 24\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,观察组患者的总有效率显著高于对照组,组间差异有统计学意义($OR = 4.09, 95\% CI = 2.77 \sim 6.06, P < 0.000 01$),见图 3。

2.3.2 细菌清除率:4 项研究^[5-7,9] 报告了头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染的细菌清除率。观察组患者中分离细菌 484 株,清除 428 株,细菌清除率为 88.43%;对照组患者中分离细菌

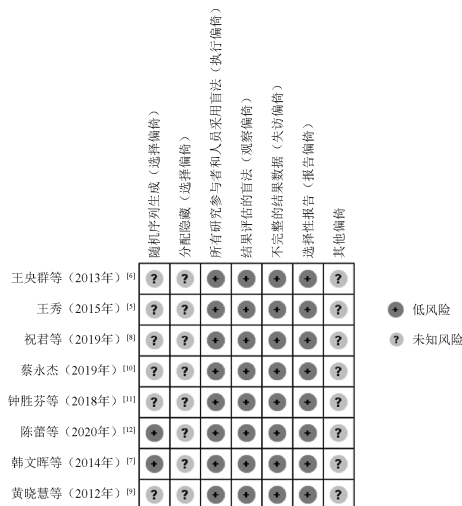


图 2 纳入研究的偏倚风险结果明细图

Fig 2 Detailed results of bias risk of included literature

484株,清除365株,细菌清除率为75.41%,见表2。研究间异质性小($P=0.61, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果表明,观察组患者的细菌清除率高于对照组,组间差异有统计学意义($OR=2.48, 95\%CI=1.75\sim 3.51, P<0.00001$),见图4。

2.3.3 不良反应发生率:5项研究^[6,9,12]报告了不良反应发生情况,均为常见不良反应,如皮疹、恶心、呕吐、胸闷、气急和轻微腹泻等,未报告严重不良反应发生。观察组640例患者,报告不良反应40例,不良反应发生率为6.25%;对照组641例患者,报告不良反应57例,不良反应发生率为8.89%。研究间异质性较小($P=0.28, I^2=21\%$),采用固定效应模型。观察组与对照组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($OR=0.69, 95\%CI=0.45\sim 1.04, P=0.08$),见图5。

表2 观察组与对照组患者的细菌分布及清除情况
Tab 2 Bacteria distribution and clearance between observation group and control group

菌种	观察组		对照组	
	菌株数	清除/株	菌株数	清除/株
大肠埃希菌	81	71	76	54
克雷伯菌	68	60	66	48
奇异变形杆菌	42	37	42	31
不动杆菌	48	41	49	35
铜绿假单胞菌	35	32	29	20
肺炎链球菌	49	44	48	41
金黄色葡萄球菌	102	95	97	75
淋病奈瑟球菌	25	21	25	20
卵形拟杆菌	24	20	39	33
其他杆菌	10	7	13	8
合计	484	428	484	365

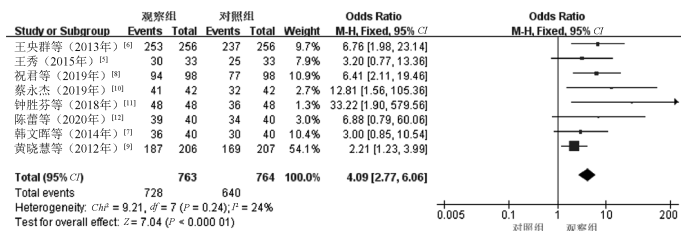


图3 观察组与对照组患者总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate between observation group and control group

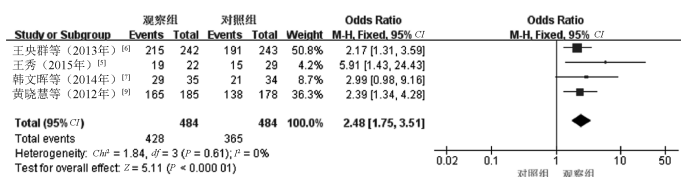


图4 观察组与对照组患者细菌清除率比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of bacterial clearance rate between observation group and control group

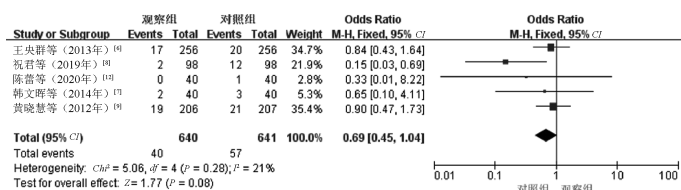


图5 观察组与对照组患者不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between observation group and control group

3 讨论

头孢他啶、头孢哌酮为第3代头孢菌素,二者抗菌谱相似,对革兰阴性菌有较强的抗菌活性,对部分革兰阳性菌有一定程度的活性。头孢哌酮适用于治疗由敏感菌引起的盆腔炎、子宫内膜炎、淋病和其他生殖道感染,能较好地分布到各组织和体液,包括胆汁、胆囊、输卵管、卵巢、子宫和其他组织及体液中;头孢他啶适用于治疗由敏感菌引起的子宫内膜炎、盆腔蜂窝织炎、尿路感染和其他由大肠埃希菌引起的女性生殖道感染,在骨、心、胆汁、痰和腹膜液中分布较好^[13-14]。本研究结果表明,头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染的临床总有效率、细菌清除率优于对照药头孢他啶。

妇产科感染的病原体有多种^[15-16]。本研究中的致病菌主要包括大肠埃希菌、克雷伯菌、奇异变形杆菌、不动杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌等。CHINET中国细菌耐药监测网(2011—2021年度)肠杆菌目细菌对头孢曲松或头孢噻肟的

耐药变迁数据显示,大肠埃希菌、克雷伯菌的耐药率呈逐年缓慢下降趋势,但仍分别在52.4%、40.6%以上;奇异变形杆菌的耐药率呈逐年上升趋势,最高达39%;其中肠杆菌目细菌对头孢他啶的耐药率为28.2%,对头孢哌酮舒巴坦的耐药率为14%^[17]。肠杆菌目细菌对β-内酰胺类抗菌药物耐药的最重要机制是产生各种β-内酰胺酶。舒巴坦为β-内酰胺酶不可逆竞争性抑制剂,其药理作用是通过不可逆地灭活多种细菌产生的除碳青霉烯酶外的大部分A类β-内酰胺酶,如青霉素酶、超广谱β-内酰胺酶等,对多数β-内酰胺酶具有明显的抑制作用,与头孢菌素类药物合用可以避免头孢菌素类药物被水解而失活^[18]。此外,舒巴坦对淋病奈瑟球菌和不动杆菌有较强的抗菌活性^[19]。头孢哌酮和舒巴坦联合应用对多种耐药菌具有明显的协同抗菌作用,其对部分产β-内酰胺酶细菌、不动杆菌、淋病奈瑟球菌的抗菌活性优于头孢他啶。上述理论基础支持头孢哌酮舒巴坦治疗妇产科感染的临床总有效率及细菌

清除率优于头孢他啶的结论。

本研究表明,头孢哌酮舒巴坦的不良反应发生率与对照药头孢他啶相似。纳入统计的不良反应主要为皮疹、恶心、呕吐、胸闷、气急和轻度腹泻等,未见严重不良反应发生,安全性较好,该结果与前期研究结果相似^[20]。

本研究局限于原始研究,未进一步分类妇科感染和产科感染的具体类型;此外,部分研究纳入的样本量偏少,大部分研究没有明确说明随机方法、随机分配是否隐藏等,可能存在一定的偏倚风险。

综上所述,目前的研究证据支持头孢哌酮舒巴坦钠治疗妇产科感染具有良好的有效性和安全性,但仍有待于进一步开展高质量的临床研究进行证实。

参考文献

[1] 朱庆义,朱镭,李新燕,等. 妇产科感染与病原学诊断[M]. 北京: 科学出版社, 2018;5-6.

[2] 范爱萍, 薛凤霞. 妇产科重症感染与抗生索的选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(7): 498-500.

[3] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 妇产科抗生索使用指南[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(3): 230-233.

[4] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 5. 1. 0 [EB/OL]. [2022-03-25]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

[5] 王秀. 头孢哌酮/舒巴坦治疗妇产科感染患者的安全性与有效性评价[J]. 当代医学, 2015, 21(28): 138-139.

[6] 王央群, 卢燕. 头孢哌酮钠/舒巴坦防治妇产科感染疗效观察[J]. 海峡药学, 2013, 25(6): 181-183.

[7] 韩文晖, 李青, 姚凤鸣. 头孢哌酮/舒巴坦治疗妇产科感染患者的安全性与有效性评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(15): 3703-3705.

[8] 祝君, 解新. 头孢哌酮舒巴坦钠治疗妇产科感染临床效果分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(25): 22-24.

[9] 黄晓慧, 杜天竹, 张春茹, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠治疗妇科感

染 206 例[J]. 中国药业, 2012, 21(17): 85-86.

[10] 蔡永杰. 头孢哌酮舒巴坦对产后盆腔腹膜炎患者的疗效及急性时相关反应蛋白影响[J]. 中国性科学, 2019, 28(10): 49-52.

[11] 钟胜芬, 钱元萍, 闻超. 头孢哌酮舒巴坦对产褥感染产妇急性时相反应蛋白表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(2): 287-289.

[12] 陈蕾, 罗明, 柳月霞. 头孢哌酮舒巴坦治疗剖宫产后产褥感染的效果及对炎性因子水平的影响[J]. 实用医药杂志, 2020, 37(5): 409-411, 424.

[13] 国家药典委员会. 正版 中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药和生物制品卷(2015年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 671-675.

[14] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.

[15] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 109-112.

[16] 戴维·吉尔伯特, 亨利·钱伯斯, 迈克尔·萨格, 等. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 译. 50版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 26-28.

[17] 复旦大学附属华山医院抗生索研究所. CHINET 中国细菌耐药监测网(2011—2021年)[EB/OL]. [2022-03-10]. <http://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.

[18] 《β-内酰胺类抗生索/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-内酰胺类抗生索/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.

[19] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 等. 陈新谦新编药物学[M]. 18版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 68.

[20] 李代晓, 应颖秋, 杨丽, 等. 头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染有效性和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(1): 59-63, 69.

(收稿日期:2022-03-25 修回日期:2022-06-20)

(上接第 1360 页)

[6] 刘静, 王婷, 余克富, 等. 甘氨双唑钠联合放疗治疗原发性食管癌的评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2452-2454.

[7] 杨珍珍, 王凯, 韩晟, 等. 甘氨双唑钠对食管癌放疗增敏作用疗效与安全性的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3): 365-368.

[8] 余克富, 王婷, 朱斌, 等. 甘氨双唑钠联合放疗治疗原发性鼻咽癌的有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7): 649-652.

[9] 李辉, 刘婧, 吴栋文, 等. 甘氨双唑钠对食管癌同步放化疗增敏疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(12): 904-910.

[10] 董小飞. 甘氨双唑钠对食管癌放疗治疗增敏作用的 Meta 分析[J]. 大家健康(下旬版), 2016, 11(6): 157.

[11] WEI S L, XING Y Z, LIU J X, et al. Metronidazole amino acidum natrium combined with radiation in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis based on randomized controlled trials [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11 Suppl 2: C222-C225.

[12] 李辉, 罗宁, 吴栋文, 等. 甘氨双唑钠对鼻咽癌放疗增敏作用的 Meta 分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(8): 593-598.

[13] 桂岩, 陈小婉, 张小兵. 甘氨双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(17): 1383-1387.

[14] 余文韬, 马雪, 蒋刚. 甘氨双唑钠联合放疗治疗鼻咽癌的有效性和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2014, 25(20): 1891-1896.

[15] 蒋俊, 权循风, 张丽, 等. 放疗联合甘氨双唑钠增敏治疗食管鳞癌的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(13): 5993-5997.

[16] 米登海, 任维维, 田金徽, 等. 甘氨双唑钠对食管癌放疗治疗增敏作用的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(9): 1122-1128.

[17] 罗和生, 蒙建超, 童强. 甘氨双唑钠对食管癌放疗治疗增敏作用的 Meta 分析[J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(4): 223-227.

[18] 邵明海, 胡炜, 王天权, 等. 甘氨双唑钠对恶性肿瘤放疗增敏作用的研究[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(5): 589-590.

[19] 杨泽, 李阳, 万小亚, 等. 肿瘤放疗治疗增敏剂研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(30): 42-45.

[20] 苏晶, 曲雅勤, 任飞, 等. 甘氨双唑钠对头颈部实体肿瘤放疗治疗增敏作用的临床研究[J]. 吉林医学, 2014, 35(4): 781-782.

[21] 叶夏潮. 甘氨双唑钠对食管癌患者放疗治疗的增敏作用[J]. 医疗装备, 2021, 34(12): 79-80.

[22] 任维维, 李征, 米登海, 等. 甘氨双唑钠对非小细胞肺癌放疗治疗增敏作用的 Meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(6): 340-347.

[23] 魏民, 徐凌寒, 韩婕, 等. 甘氨双唑钠注射剂联合同期放化疗治疗原发性晚期宫颈癌的临床研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(12): 727-730.

(收稿日期:2021-11-30 修回日期:2022-03-17)