

· 荟萃分析 ·

哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗细菌性感染疗效的Meta分析

茅国峰¹ 徐儿²

【摘要】目的 系统评价头孢哌酮/舒巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌性感染的有效性和安全性。**方法** 检索4个中文数据库及外文期刊数据库,共筛选到8篇比较头孢哌酮-舒巴坦与哌拉西林-他唑巴坦治疗细菌性感染疗效的随机临床试验研究,采用RevMan 5.3和Stata 12.1软件进行Meta分析。**结果** 采用固定效应模式进行数据统计,头孢哌酮/舒巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌性感染的治愈率计算OR值(95%CI)为0.91(0.62~1.33),有效率计算OR值(95%CI)为1.00(0.60~1.67),不良反应率计算OR值(95%CI)为0.80(0.35~1.85),清除率计算OR值(95%CI)为1.85(1.05~3.26),合并效应量检验P值分别为0.62、0.99、0.61和0.03;Egger线性回归法得出 $P = 0.90$,95%CI: -0.59~0.66。**结论** 哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌性感染的有效性和安全性并不逊于头孢哌酮/舒巴坦。

【关键词】 哌拉西林/他唑巴坦; 头孢哌酮/舒巴坦; 细菌感染; Meta分析

Meta-analysis of piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam for bacterial infection Mao Guofeng¹, Xu Er². ¹Department of Clinical Laboratory, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China; ²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Shaoxing Liberal Arts College, Shaoxing 312000, China
Corresponding author: Mao Guofeng, Email: gfmaomao@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficiency and safety of piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam. **Methods** Eight randomized control trials comparing the effect of treatment between piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam were retrieved through the four Chinese database and foreign language periodicals database. The data of these articles were processed with Meta analysis by RevMan 5.3 and Stata 12.1 softwares. **Results** The data were statistically analyzed by the fixed effects model, the pooled odds ratio [OR (95%CI)] of the cure rates, efficacy rates, adverse reaction rates and adverse reactions rates of piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam for bacterial infection were 0.91 (0.62-1.33), 1.00 (0.60-1.67), 1.00 (0.60-1.67) and 1.85 (1.05-3.26), respectively, the combined effect of P were 0.62, 0.99, 0.61 and 0.03. The results showed that $P = 0.90$, 95%CI: -0.59-0.66 by the Egger linear regression method. **Conclusion** Piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam had the same safety and efficiency.

【Key words】 Piperacillin/tazobactam; Cefoperazone/sulbactam; Bacterial infection; Meta-analysis

头孢哌酮属于第三代头孢抗菌药物,对 β -内酰胺酶的稳定性较差,为不可逆的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂,对革兰阳性及阴性菌所产生的 β -内酰胺酶均有抑制作用^[1]。舒巴坦与头孢哌酮联用,一般可以出现明显的协同作用,极大地提高了两者的抗菌

活性,也扩大了抗菌谱^[2-3]。哌拉西林为广谱半合成青霉素类抗菌药物,他唑巴坦为 β -内酰胺酶抑制剂,哌拉西林-他唑巴坦对多数革兰阴性杆菌,包括大肠埃希菌具有较强的抗菌活性^[4]。但因头孢哌酮/舒巴坦未在美国上市,其治疗疗效未得到西方主流国家的认可,为比较这两种抗菌药物的疗效及安全性,本文收集已发表的比较头孢哌酮/舒巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌性感染的随机临床试验研究进行Meta分析,以期评价两种药物的有效性和安全性。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.03.004

基金项目: 浙江省公益技术应用研究项目 (No. 2014C33255)

作者单位: 312000 绍兴市, 浙江省绍兴市人民医院检验科¹; 312000 绍兴市, 浙江省绍兴市绍兴文理学院附属医院检验科²

通讯作者: 茅国峰; Email: gfmaomao@126.com

资料与方法

一、文献检索

检索由两名研究人员分别独立完成。在CNKI数据库、维普数据库、万方数据库和中国期刊全文数据库,以“头孢哌酮/舒巴坦”、“哌拉西林/他唑巴坦”、“细菌感染”为主题词检索相关文献,并以“cefoperazone”、“sulbactam”、“piperacillin”、“tazobactam”、“bacterial infection”检索Pubmed、Science Direct等数据库。另外辅以Google网络和手工检索,并且追溯检出文献的参考文献为相关补充。末次检索日期为2014年12月15日,纳入文献发表年限范围为2004至2015年。

二、文献纳入和排除标准

1. 纳入标准:①纳入文献为包含头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌性感染的随机临床试验研究;②患者有明确的细菌感染指征,但不限制细菌感染的部位;③原始文献提供完整的试验组和对照组总例数、治愈例数、有效例数及不良反应例数,研究可计算OR值及95%可信区间(95%CI);④头孢哌酮/舒巴坦含量为1:1,哌拉西林/他唑巴坦含量为4:1或8:1。

2. 排除标准:①重复报道;②信息或数据不完整而无法利用的文献;③体外抗菌研究。

三、文献质量评价

采用Jadad评分法(总分为5分),具体方法如下:随机序列产生恰当为2分,不清楚为1分,不恰当为0分;盲法实施恰当为2分,不清楚为1分,不恰当为0分;退出和失访描述为1分,未描述为0分。

四、数据提取

对纳入文献的内容提取包括作者、发表时间、研究设计类型、试验组和对照组例数、治愈例数、治疗有效例数及不良反应发生例数。

五、统计学处理

1. Meta分析:采用国际循证医学协作组提供的专业软件Review Manager 5.3对纳入文献的原始数据进行整理分析。以头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的治愈率、有效率、清除率与不良反应率的OR值与95%CI作为指标,绘制Meta分析森林图。

用Q检验分析各研究间的一致性,当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时,可认为各研究间的异质性小,

采用固定效应模型来合并各研究效应量,否则将采用随机效应模型来合并各研究效应量。当 $I^2 \geq 75\%$ 时,表明异质性明显,考虑进行亚组分析、Meta回归等,甚至放弃Meta分析。

2. 发表偏倚分析:采用Stata 12.1绘制漏斗图来分析其对称性;采用Egger线性回归法分析纳入文献的发表偏倚,按 $P = 0.05$ 水平评估发表偏倚。

结 果

一、文献基本情况

经过两位研究者独立检索,共检索到48篇文献。其中CNKI数据库18篇,维普数据库13篇,万方数据库9篇,外文期刊数据库8篇。经初筛排除28篇,二次筛选排除9篇,最后对3篇外文文献进行了评价,最终纳入文献8篇,均为中文发表。纳入的8篇文献中,主要集中在2012至2014年。纳入的文献主要集中在吉林长春(2篇)、四川成都(2篇)、广东广州(2篇),还有两篇分别来自江苏南京和天津市。其中头孢哌酮/舒巴坦共246例,哌拉西林/他唑巴坦共448例。

二、文献质量评估

纳入Meta分析的8篇文献中,均采用了随机分组方式,未采用双盲法,4篇在随访期内有患者退出或失访描述,综合Jadad得分为2~3分,具体资料见表1。

三、Meta分析

1. 异质性检验:初选固定效应模式,治愈率、有效率、不良反应发生率与清除率的异质性检验异质指数 I^2 分别为9%、0%、0%和15%, P 值分别为0.36、0.76、0.76和0.31,见图1~4,表明无统计学异质性,即可采用固定效应模式进行数据统计。

2. 数据分析:综合分析显示:①哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌感染的治愈率、有效率和不良反应发生率合并计算OR值(95%CI)分别为0.91(0.62~1.33)、1.00(0.60~1.67)和0.80(0.35~1.85),合并效应量检验 P 分别为0.62、0.99和0.61,见图1~3,表明哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦在细菌感染治愈率、有效率和不良反应发生率的差异均无统计学意义;②清除率OR值(95%CI)为1.85(1.05~3.26),合并效应量 $P = 0.03$,见图4,表明哌拉西林/他唑巴坦和头

孢哌酮/舒巴坦在细菌感染治愈率和有效率的差异具有统计学意义,哌拉西林/他唑巴坦在细菌清除率方面逊于头孢哌酮/舒巴坦。

3. 发表偏倚分析:本研究采用Egger线性回归法分析纳入文献的发表偏倚,结果显示 $P = 0.902$, $95\%CI = -0.59 \sim 0.66$,因此纳入的研究不存在发表偏倚,见图5。

讨 论

舒巴坦和他唑巴坦均为广谱、强效、不可逆竞争性酶抑制剂,且稳定性好,本身均具有一定的抗菌活性。舒巴坦与头孢哌酮结合后对许多革兰阴性杆菌有强大的协同作用^[12-13]。哌拉西林/他唑巴坦是哌拉西林和他唑巴坦组成的复方制剂^[14],对产

表 1 入选文献原始数据统计表

作者	年份	PIP/TAZ					CFP/SBT					Jadad 评分
		治愈例数	有效例数	不良反应例数	总例数	清除率 [例 (%)]	治愈例数	有效例数	不良反应例数	总例数	清除率 [例 (%)]	
陈岐辉 ^[4]	2012	112	136	0	156	103/119 (86.6)	39	47	0	54	33/38 (86.8)	3
陈岐辉 ^[5]	2009	92	112	0	126	88/97 (90.7)	19	22	0	24	15/16 (93.8)	3
郑碧霞 ^[6]	2007	—	30	3	33	22/25 (88.0)	—	27	5	30	12/14 (85.7)	3
谢志伟 ^[7]	2012	22	27	2	30	9/10 (90.0)	20	25	1	30	8/18 (44.4)	2
聂为民 ^[8]	2014	9	28	2	33	—	17	31	1	32	—	3
李缓 ^[9]	2013	20	32	2	35	31/35 (88.6)	17	29	4	35	24/35 (68.6)	2
夏勤 ^[10]	2013	—	3	—	5	—	—	7	—	11	—	2
吴华 ^[11]	2005	20	27	2	30	29/32 (90.6)	19	27	2	30	27/32 (84.4)	2

注: PIP/TAZ 即哌拉西林/他唑巴坦; CFP/SBT 即头孢哌酮/舒巴坦; “—”表示文献未提及该信息

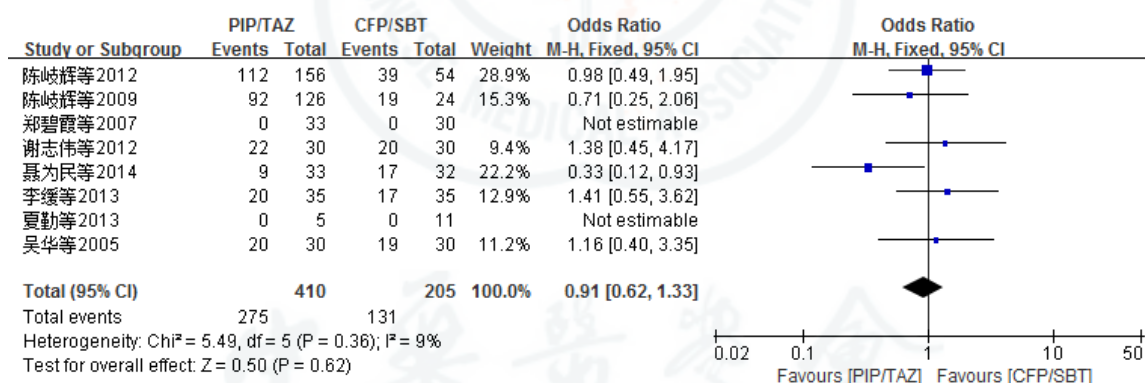


图 1 哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗细菌性感染治愈率的Meta分析森林图

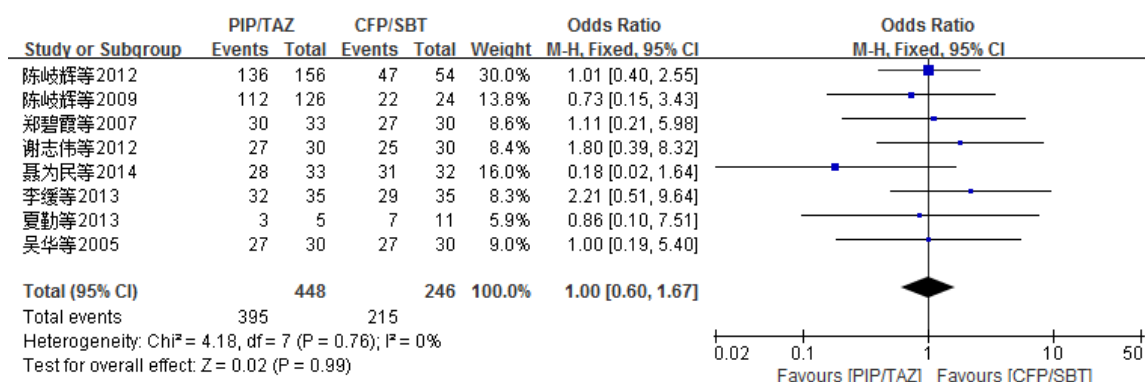


图2 哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗细菌性感染有效率的Meta分析森林图

和不产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、假单胞菌属及不动杆菌属有较好的抗菌作用^[15]。本研究未能找到符合纳入标准的国外研究文献,分析其原因主要为头孢哌酮/舒巴坦未在美国上市,因此尚无充分、系统的临床随机对照试验研究报道。

根据Meta分析的统计原理,只有具有较好同质性的资料才能进行合并,因此,Meta分析前必须对多个研究结果进行异质性检验。本研究异质性检验异质指数 I^2 均小于20%, P 均 > 0.05 ,表明理论效应量是固定的,合并效应量估计可采用固定效应模型。

本研究对纳入Meta分析的8篇文献中感染的部位及病原菌作了对比分析,感染部位以下呼吸道为主(5篇),其次为泌尿道(2篇)和腹部(1篇)。有7篇文献说明了主要病原菌,以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌为主,表明哌拉西林/他唑巴坦在治疗细菌感染尤其是革兰阴性杆菌感染的疗效及安全性方面并不逊于头孢哌酮/舒巴坦。

有研究表明^[16-18],哌拉西林/他唑巴坦高剂量延长输注给药方案能获得最优的药效学,可以作为经验治疗ESBLs感染的方案;头孢哌酮/舒巴坦的任何给药方案均不能获得理想的药效学,因此,哌拉西林/他唑巴坦更适合于产ESBLs感染的经验治疗。但最近有研究表明^[19],延长输注头孢哌酮/舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌肺炎能取得更好的临床疗效,可作为临床的经验治疗方案。且头孢哌酮/舒巴坦联合碳青霉烯类抗菌药物对治疗多重耐药的鲍曼不动

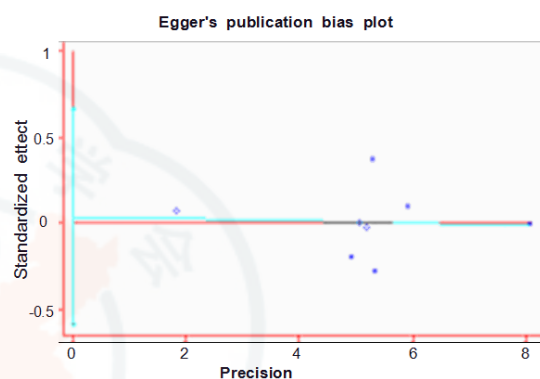


图5 Egger检验法回归图

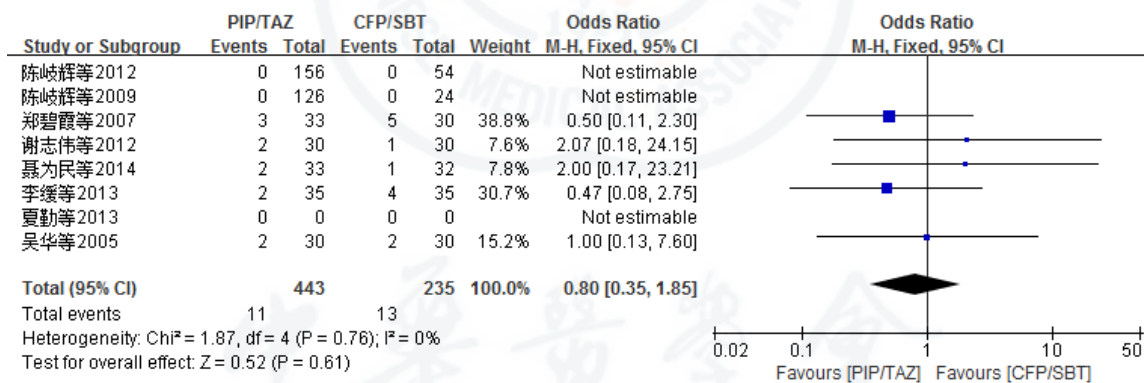


图3 哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗细菌性感染不良反应率的Meta分析森林图

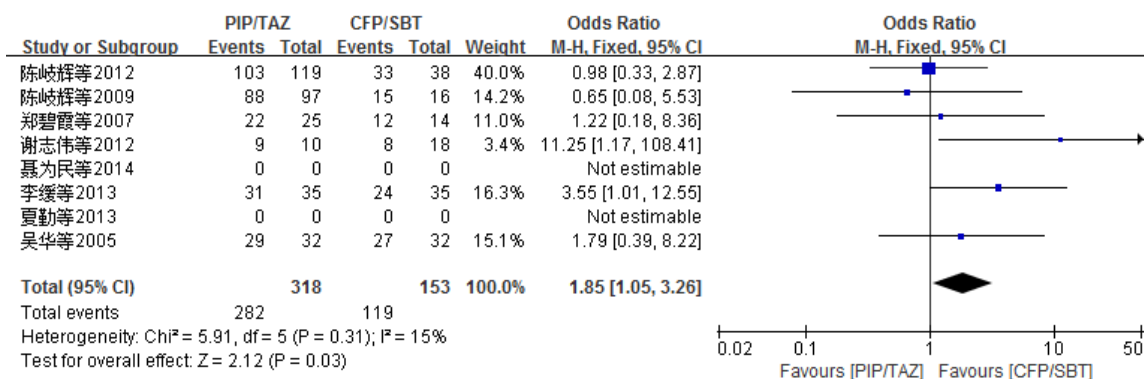


图4 哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗细菌性感染清除率的Meta分析森林图

杆菌具有较好疗效^[20-21]。头孢哌酮/舒巴坦不良反应主要为胃肠道反应,如稀便或轻度腹泻、恶心和呕吐等;哌拉西林与他唑巴坦在骨、心脏等组织和体液中分布良好,在脑膜炎时在脑脊液中也可达到相当浓度,不良反应比较小,偶有消化道反应、过敏反应和局部刺激如静脉炎等^[22-23]。但因部分文件数据缺失,该结果尚需高质量、大样本量的回顾性分析来证实。

在细菌清除率方面,合并效应量检验得出 $P < 0.05$,差异有统计学意义,表明哌拉西林/他唑巴坦对于革兰阴性杆菌感染虽然取得了一定疗效,但在细菌清除率方面逊于头孢哌酮/舒巴坦,该结论与文献^[17,24]报道结果一致。

本研究纳入的8篇文献均为随机临床对照实验,纳入的原始研究是否全面无偏,将直接影响Meta分析结果是否真实可靠。漏斗图是一种定性测量发表偏倚最常用的可视化的方法^[25],是基于样本含量(或效应量标准误的倒数)与效应量(或效应量对数)所绘制的散点图。但漏斗图的对称与否通常无严格的限定,仅通过目测,有很大的主观性。为克服这些不足,本研究采用Egger线性回归法进行分析,结果得出 $P > 0.05$,表明纳入文献不存在发表偏倚。

综上所述,哌拉西林/他唑巴坦治疗细菌性感染有效性和安全性并不逊于头孢哌酮/舒巴坦,与进口头孢哌酮/舒巴坦治疗比较,有一定的经济学意义。

参 考 文 献

- 1 李静,张素花. 头孢哌酮舒巴坦在老年呼吸系统感染性疾病中的应用[J]. 山东医药,2013,53(29):98-99.
- 2 Ning F, Shen Y, Chen X, et al. A combination regimen of meropenem, cefoperazone-sulbactam and minocycline for extensive burns with pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Chin Med J, 2014, 127(6):1177-1179.
- 3 Xia J, Zhang D, Xu Y, et al. A retrospective analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-mediated nosocomial pneumonia and the in vitro therapeutic benefit of cefoperazone/sulbactam[J]. Int J Infect Dis, 2014, 23(1):90-93.
- 4 陈岐辉,柳宏林,王晓庆,等. 哌拉西林/他唑巴坦治疗泌尿系感染210例临床分析[J]. 中华医院感染杂志,2012,22(13):2905-2907.
- 5 陈岐辉,张英,卢绩,等. 哌拉西林/他唑巴坦治疗尿道狭窄合并感染150例分析[J]. 中华医院感染杂志,2012,19(23):3241-3243.
- 6 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.
- 7 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]. 中华医院感染杂志,2012,22(4):806-808.
- 8 聂为民,涂波,张昕,等. 抗菌药物治疗自发性细菌性腹膜炎临床疗效评价[J]. 中华医院感染杂志,2012,24(10):2433-2435.
- 9 李媛,靳学雷. 哌拉西林/他唑巴坦在中重度呼吸道感染中的疗效与安全性观察[J]. 中华医院感染杂志,2013,23(15):3732-3733.
- 10 夏勤,符馨尹. 2012年2月-2013年2月某院50例铜绿假单胞菌和不动杆菌泛耐药,全耐药患者的治疗分析[J]. 中国药房,2013,24(42):3981-3983.
- 11 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]. 中华医院感染杂志,2005,15(5):577-579.
- 12 文亚坤,曹萌,邹琳,等. 碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌的体外联合药敏研究[J]. 中国抗生素杂志,2012,37(7):536-538.
- 13 Xin X, Jian L, Xia X, et al. A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone/sulbactam compared with cefoperazone/sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2013, 12(1):38.
- 14 高璇,李静,李智平. 住院儿童单独使用万古霉素或联合哌拉西林/他唑巴坦治疗后的肾毒性比较[J]. 复旦学报(医学版),2015,42(6):743-748.
- 15 翁贤新. 哌拉西林他唑巴坦治疗医院获得性肺炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(18):54.
- 16 蔡挺,叶龙翔. 3种β-内酰胺类抗菌药物延长及持续输注对产ESBLs细菌的药效学研究[J]. 中华医院感染杂志,2010,20(14):2110-2113.
- 17 何聪,申丽昊,杜全胜,等. 根据PK/PD理论指导哌拉西林他唑巴坦治疗革兰阴性杆菌感染的临床观察[J]. 临床合理用药,2014,7(10A):41-42.
- 18 吕扬,闫昭,王东浩,等. 哌拉西林/他唑巴坦延长输注时间的优化给药方案与传统给药方式用于治疗医院获得性肺炎的研究[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(8):479-483.
- 19 叶龙强,石林惠,董约约. 延长头孢哌酮/舒巴坦输注时间治疗重症监护病房鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(2):164-166.
- 20 柯倩,吕媛,王凤娟. 美罗培南联合舒巴坦或头孢哌酮-舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(6):548-551.
- 21 于亮,王梅. 亚胺培南联合头孢哌酮/舒巴坦对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抗菌作用[J]. 中华传染病杂志,2013,31(7):396-398.
- 22 丁斌斌,张忆敬,白雪梅. 哌拉西林他唑巴坦治疗老年性肺炎疗效观察[J]. 包头医学院学报,2011,27(6):70-71.
- 23 Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, et al. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 58(4):579-583.
- 24 李学军,元秀静,杨逢永. 头孢哌酮/舒巴坦治疗下呼吸道感染的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(16):3961-3963.
- 25 贾书冰,赵明沂,梁露花. 漏斗图在Meta分析中的正确使用研究[J]. 数理医药学杂志,2013,26(4):402-405.

(收稿日期:2015-08-07)

(本文编辑:孙荣华)

茅国峰,徐儿. 哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗细菌性感染疗效的Meta分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):269-273.