

文章编号: 1001-8689(2018)06-0750-09

头孢硫脒不良反应的Meta分析

赵金龙¹ 陈国铭² 钟晓莹² 林洪荣² 黄楚瑶¹ 陈子茵² 唐纯志^{1,*}

(1 广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广州 510006; 2 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510006)

摘要: **目的** 系统评价头孢硫脒临床使用的安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文摘数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(WanFang Data), 查寻国内外关于头孢硫脒临床安全性的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的报道。按照纳入与排除标准由研究者独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入文献的方法学质量后, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入35篇文献, 共收集观察组病例1913例, 对照组病例1870例。Meta分析结果显示: 头孢硫脒的不良反应发生率低于对照组[RR=0.35, 95%CI(0.27, 0.45), $P<0.00001$], 差异有统计学意义, 结果具有显著性差异。**结论** 与其他同类药物相比, 头孢硫脒的临床安全性相对较好, 但临床应用中仍应密切关注其不良反应, 更进一步的研究需要更多高质量的临床随机双盲对照试验补充验证。

关键词: 头孢硫脒; 不良反应; Meta分析

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

Meta-analysis of adverse drug reactions of cefathiamidine

Zhao Jin-long¹, Chen Guo-ming², Zhong Xiao-ying², Lin Hong-rong², Huang Chu-yao¹, Chen Zi-yin² and Tang Chun-zhi¹

(1 Clinical Medical College of Acupuncture, Moxibustion and Rehabilitation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006; 2 The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006)

Abstract Objective To systematically evaluate the safety and efficiency of cefathiamidine in clinical applications with meta-analysis. **Methods** The databases of Pubmed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang, and CBM were retrieved for collecting randomized controlled trials (RCTs) about the safety of cefathiamidine in clinical applications. The included RCTs were given strict reviews and the data were extracted. Then, the ones that met the criterion were given Meta-analysis by using the Rev Man 5.3 software. **Results** 35 papers involving 1913 cases as the treatment group and 1870 cases as the control group were included. The result of Meta-analysis showed that the rate of adverse reactions in cefathiamidine group was significantly lower than that in the control group [RR=0.35, 95% CI (0.27, 0.45), $P<0.00001$], which showed that the difference was statistically significant. In terms of curative effects, the efficiency was higher than that of the control group. **Conclusion** Compared with other similar drugs, clinical safety of cefathiamidine were relatively good, but the clinical applications should pay more attention to the adverse reactions. And further studies need more high quality randomized double-blind controlled trials of verification.

Key words Cefathiamidine; Adverse drug reaction; Meta-analysis

收稿日期: 2017-08-12

作者简介: 赵金龙, 男, 生于1994年, 研究循证药理学、中医学(针灸), E-mail: zhaojinlong41@163.com

*通讯作者, E-mail: jordan664@163.com

头孢硫脒(Cefathiamidine)是国内首创研制成功的半合成头孢菌素,属于新一代头孢菌素,其作用机制与其他头孢菌素相近,均为抑制细菌的细胞壁合成,主要作用于细菌的细胞壁,抑制细菌黏肽合成第3步,阻止黏肽的交叉联结,使完整的细胞壁无法生长形成,对革兰阳性菌(Gram-positive bacteria)及部分革兰阴性菌(Gram-negative bacteria)均有良好的抗菌活性,从而起到抑制细菌生长繁殖,起到杀菌抗菌作用^[1-3]。其对革兰阳性菌,具有独特的敏感性,尤其对肠球菌有独特的活性^[1,4-7]。头孢硫脒在临床上主要应用于敏感菌所致的呼吸系统、肝胆系统、耳鼻喉、尿路及心内膜炎感染和血流感染等^[8]。近年来,随着头孢硫脒的广泛使用,其不良反应的报道逐渐增多。国家食品药品监督管理局在2015年发布第六十九期《药品不良反应信息通报》^[9],提示关注注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险,但尚未见对其临床不良反应的循证研究。关于头孢硫脒临床疗效的研究数量较多,其中不良反应以累及皮肤及其附件损害为主,临床表现为皮疹、急性荨麻疹、重度药疹和瘙痒等,另有恶心和呕吐等胃肠道不适,严重者则出现过敏性休克等不良反应。本文对头孢硫脒临床安全性的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的数据进行搜集整理并进行Meta分析,为其安全性再评价和临床合理应用提供有力的循证医学证据。

1 材料和方法

1.1 文献检索

计算机检索中文数据库:中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)和万方数据库(Wangfang);英文数据库:Pubmed、Embase和Cochrane Library。检索日期从数据库建库开始截止至2017年7月。中文检索表达式为(以中国知网为例):(头孢硫脒 OR 先锋霉素18 OR 硫脒头孢菌素 OR 头孢菌素18 OR C-18 OR 仙力素 OR 天根) AND (不良反应)。英文检索式为(以Pubmed为例):(7-(alpha-(N,N'-diisopropyl amidinothio)acetyl)amido) cephalosporamic acid inner salt OR cefathiamidine) AND (clinical OR trial OR Clinical Trials OR clinical trial OR random OR Random Allocation OR therapeutic use)。

1.2 纳入标准

①研究须为随机临床对照试验(RCT);②治疗组

的干预措施是单独使用头孢硫脒,并不联用其他药物;③结局测量指标:研究结果给出了试验组和对照组的不良反应的病例数及总病例数;④研究文献中仅提及不良反应率,但能计算出所需具体的科学的合理的试验数值的;⑤试验过程设置了使用其他同类药物的常规治疗或者对症治疗的对照组,两组各方面差别小,具有较高的可比性。⑥语种:限汉语和英语。

1.3 排除标准

①单纯的临床报道、描述性报告或者试验结果的说明不够清晰,如“无明显不良反应”、“无严重不良反应”等;②虽然是RCT,但是仅进行自身对照;③干预措施联用其他药物影响不良反应的情况,难以区分不良反应归属;④两组不良反应的病例数均是0的研究文献;⑤临床试验研究数据不完整的;⑥重复发表的文献。符合上述其中一项者,须进行排除。

1.4 资料提取

由两位课题成员根据纳入与排除标准进行资料的提取,统一制定数据资料提取表提取以下内容:

①一般资料,包括篇名、作者、发表年份、生产厂家、适应症、用药剂量及疗程、不良反应发生的例数、不良反应的症状等;②文献质量评价表,包括作者、发表日期(年份)、随机分配的方法、分配隐藏、盲法、描述失访、存在不完整数据的情况和基线情况。

1.5 文献质量评价

采用Rev Man 5.3软件对纳入的文献进行偏倚风险评估,评价其质量。评价的内容主要包括:①随机分配方案的产生。低风险:详细说明随机分组的具体方法,如随机数表法等;未知风险:仅提及随机并未说明具体方法;高风险:并未说明任何有关试验随机分组的内容及方法;②隐蔽分组。低风险:采用一定的方法使试验对象不清楚所在试验组别;未知风险:文章并未提及;高风险:试验对象清楚自己所在组别;③对患者和医生是否实施盲法。低风险:医生患者双方均实施盲法;未知风险:文章并未提及;高风险:医生患者均清楚自己所在治疗组或对照组,未施行盲法,或其中一方未致盲;④对结果评价实施盲法情况。低风险:试验测量指标人员实施盲法,并不清楚所测量对象指标所在组别;未知风险:文章并未提及;高风险:试

验测量指标人员并未施行盲法,事先知道测量对象所在组别;⑤是否有不完整的结果数据。低风险:不存在不完整数据;未知风险:文章中并无提及,或者无法判别是否存在不完整的结果数据;高风险:存在不完整数据;⑥是否有选择性的结果报告。低风险:不存在选择性结果报告情况;未知风险:文章不提及;高风险:文章出现选择性结果报告的情况;⑦其他偏倚。根据以下标准进行偏倚风险评估:“Low risk”表示低偏倚风险;“High risk”表示高偏倚风险;“Unclear risk”表示文献对偏倚评估未提供足够的或不确定的信息。

1.6 统计学分析

对被纳入研究的文献资料的不良反应例数及总例数进行提取,采用RevMan 5.3软件对计数资料进行综合分析。(1)数据统计:以比值比(OR)及95%CI来进行数据的统计描述。(2)文献发表偏倚情况:采用漏斗图检验所纳入的研究文献是否存在发表偏倚情况。(3)异质性检验:采用 χ^2 检验的方法来检验各研究间的统计学异质性,当各研究间不存在异质性时($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$)采用固定效应模型进行数据统计分析;当各研究间存在异质性情况($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),分析异质性产生的原因,首先需要排除是否存在数据录入错误等人为因素,若排除后录入错误的原因,确实是文献异质性存在的,对可能影响异质性的因素进行追踪分析,处理的原则分为以下几点:①若异质性较大,影响Meta分析的客观性和科学性,则决定不进行Meta分析;②若异质性可以接受,并不影响Meta分析的客观及科学性,则采用固定效应模型进行数据统计分析;③如不能确定影响异质性的因素,则采取随机效应模型进行分析。(4)稳定性分析:采用Z检验比较试验观察组和试验对照组的不良反应发生率是否存在统计差异,结果用森林图进行描述。

2 结果

2.1 纳入文献情况

初步检索出与头孢硫脒有关的文献468篇(其中中文数据库中中国知网(CNKI)共有152篇、中国生物医学文献数据库(CBM)共有84篇、维普数据库(VIP)共有122篇、万方数据库(Wangfang)共有88篇;英文数据库中Pubmed共检索文献4篇、Embase共有14篇和Cochrane Library共有4篇),以上文献经汇总去重后可能纳入的文献共97篇。进一步阅读全文,严格

遵循制定的纳入标准与排除标准,发现其中61篇是因为试验组和对照组不良反应事件数均为0或均不提及不良反应,不符合本课题所制定的纳入标准被排除。最终有35篇文献被纳入进行Meta分析。文献检索的具体流程图见图1。

2.2 纳入研究基本特征

从纳入分析的35篇文献中提取出以下内容:作者、发表日期、盲法设置、适应症、用药剂量及疗程、生产厂家、对照组和试验组组中不良反应发生的例数及总例数、不良反应的症状、治疗组和对照组的疗效有效例数及总例数,最终提取出患者共3783例,其中头孢硫脒组1913例,对照组1870例,其基本情况见表1。

2.3 纳入文献质量评估

①随机分配方案的产生:5篇采用随机数字表法,1篇为根据患者自愿原则产生分组,3篇文献未提及任何随机有关内容及方法,26篇不清楚;②隐蔽分组:35篇不清楚;③对患者和医生实施盲法:35篇不清楚;④对结果评价实施盲法:35篇不清楚,文章并未提及;⑤不完整的结果数据:34篇无不完整结果数据,2篇文献存在不完整的结果数据;⑥选择性的结果报告:35篇均为非选择性的结果报告;⑦其他偏倚:35篇均不存在其他类型偏倚情况。由此可知纳入文献的质量不高,如图2所示。

2.4 发表偏倚

按照纳入文献的提取数据绘制出漏斗图。结果显示,漏斗图以OR=0.35为中轴,样本大部分集中在左右上侧,较为对称,根据漏斗图可知所纳入文献

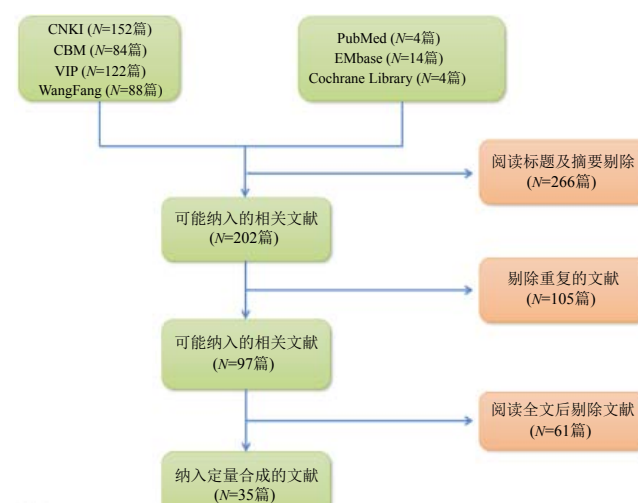


图1 文献检索、筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of study selection

表1 纳入Meta分析的临床研究文献
Tab. 1 The characteristics of included studies

作者	年份	盲法设置	适应症	剂量	疗程	生产厂家	对照组措施	观察组		对照组		试验组不良反应症状
								不良反应例数	总例数	不良反应例数	总例数	
雷学峰 ^[10]	2003	不清楚	外科感染	100 mg/(kg·d)	7~14 d	广州白云山	去甲万古霉素	1	56	1	44	1例皮疹
王秀萍 ^[10]	2016	不清楚	小儿急性扁桃体炎	50mg/kg	7d	山东罗欣药业	青霉素	2	104	9	104	2例轻微皮疹
何树敏 ^[12]	2012	不清楚	小儿急性扁桃体炎	50mg/kg	7d	未提及	青霉素	2	24	7	24	1例皮试出现过敏, 1例皮疹
刘荣 ^[13]	2013	不清楚	小儿急性细菌性呼吸道感染	100 mg/(kg·d)	至体温下降后72h	广州白云山	头孢他啶	4	62	4	56	皮疹2例, 腹泻恶心呕吐 2 例
陈维强 ^[13]	2015	不清楚	感染	50~100 mg/(kg·d)	7d	重庆庆余堂制药公司	头孢呋辛钠	2	40	4	40	1例呕吐, 1例皮疹
任尚申 ^[15]	2010	不清楚	儿童急性下呼吸道感染	50mg/kg	7d	广州白云山	头孢呋辛	2	32	10	32	2例皮疹
邓燕 ^[16]	2004	不清楚	儿童急性下呼吸道感染	50mg/kg	7d	广州白云山	头孢呋辛	3	38	9	47	3例皮疹
王霞 ^[17]	2011	不清楚	细菌性呼吸道感染	100 mg/(kg·d)	10d	广州白云山	头孢他啶	3	60	4	60	皮疹1例, 腹泻1例, 恶心、呕吐1例
费云敏 ^[18]	2005	不清楚	小儿呼吸道感染	50 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	头孢他啶	1	48	1	48	1例皮疹
郭玉珊 ^[19]	2008	不清楚	老年糖尿病患者并尿路感染	4.0g/d	5~10d	广州白云山	左氧氟沙星	1	40	2	38	1例皮肤瘙痒
陈小梅 ^[20]	2010	不清楚	急性细菌性鼻窦炎	4.0g/d	7~14d	广州白云山	头孢哌酮	7	70	6	65	3例胃肠道不适, 其中1例带有AST轻度升高, 2例皮疹, 2例出现头痛(阵发性轻微反应)未说明
祖红旭 ^[21]	2015	不清楚	烧伤革兰阳性菌感染	50~100 mg/(kg·d)	未提及	广州白云山	头孢呋辛	0	44	1	40	
陈新伟 ^[22]	2014	不清楚	小儿革兰阳性菌败血症	20 mg/(kg·d)	7~10d	广州白云山	万古霉素	3	26	25	26	肝功能受损, 腹泻
黎丽丹 ^[23]	2014	不清楚	小儿革兰阳性菌败血症	50~100 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	万古霉素	3	34	21	34	肝功能受损, 腹泻
张细元 ^[24]	2012	不清楚	小儿革兰阳性菌败血症	50~100 mg/(kg·d)	7~10d	广州白云山	万古霉素	3	38	25	37	肝功能受损, 腹泻
蔡家泉 ^[25]	2011	不清楚	小儿呼吸道感染	100 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	头孢他啶	2	48	4	48	1例皮疹, 1例恶心
郭冰峰 ^[26]	2010	不清楚	小儿呼吸道感染	50 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	头孢他啶	1	48	1	46	1例皮疹
周伟 ^[27]	2013	不清楚	新生儿败血症	100 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	盐酸万古霉素	4	43	25	43	1例腹泻, 3例皮疹
王华 ^[28]	2007	不清楚	骨伤科感染	100 mg/(kg·d)	7~14d	广州白云山	头孢呋辛钠	1	40	2	40	1例皮疹
吴荣深 ^[29]	2004	不清楚	急诊外科感染	1.5~2.0g/d	5~14d	未提及	头孢噻吩钠	2	80	5	80	2例皮疹
支力娟 ^[29]	2016	不清楚	小儿急性细菌性呼吸道感染	50~100 mg/(kg·d)	3~10d	广州白云山	头孢唑林钠	3	121	14	120	2例呕吐腹泻, 1例皮疹
葛红 ^[31]	2014	不清楚	革兰阳性菌烧伤感染	100 mg/(kg·d)	7~14d	浙江东盈药业	头孢呋辛	1	45	3	44	未说明
朱冬菊 ^[32]	2009	不清楚	尿路感染	3~6g/d	7~14d	未说明	盐酸万古霉素	0	38	1	36	未说明
赵锦艳 ^[33]	2009	不清楚	肺炎	1.5~2g/d	7~10d	广州白云山	头孢匹胺	4	33	6	33	2例皮疹, 消化道反应(表现为恶心、食欲不振)1例, 肝功能异常1例
王金菊 ^[34]	2009	不清楚	急性下呼吸道感染	50~100 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	头孢呋辛	3	30	6	30	3例皮疹

续表1

作者	年份	盲法设置	适应症	剂量	疗程	生产厂家	对照组措施	观察组		对照组		试验组不良反应症状
								不良反应例数	总例数	不良反应例数	总例数	
周华 ^[35]	2004	不清楚	格兰阳性细菌感染	4.g/d	5~16d	广州白云山	头孢唑林	2	53	2	55	2例皮疹
张晓碧 ^[36]	2011	不清楚	呼吸道感染	1~2g/d	7~10d	未提及	头孢呋辛	1	30	3	30	1例皮疹
邝玉子 ^[37]	2004	不清楚	急性呼吸道感染	50~100 mg/(kg·d)	7~10d	广州白云山	头孢唑林	6	65	5	63	胃肠道反应为主，偶见皮疹
李世华 ^[37]	2016	不清楚	急性细菌性呼吸道感染疾病	100mg /kg·d	10d	未提及	头孢他啶	3	113	19	112	肝功能损害和皮疹等
朱莹 ^[39]	2015	不清楚	小儿呼吸道感染	50 mg/(kg·d)	5~7d	未提及	头孢他啶	1	54	6	54	1例皮疹
古碧霞 ^[40]	2005	不清楚	支气管炎	100 mg/(kg·d)	10d	未提及	头孢唑林	4	80	13	70	2例皮疹，2例腹泻
苏宏萍 ^[41]	2003	不清楚	小儿支气管肺炎	50~100 mg/(kg·d)	7d	未提及	羟氨苄青霉素+克拉维酸钾	2	93	1	84	皮疹
杨华英 ^[42]	2015	不清楚	小儿急性扁桃体炎	50 mg/(kg·d)	7d	广州白云山	青霉素	1	35	4	35	皮疹、过敏
刘春红 ^[43]	2015	不清楚	小儿急性扁桃体炎	100 mg/(kg·d)	7d	海南新中正制药	青霉素	3	46	12	46	皮试期过敏1例，皮疹2例
高海红 ^[44]	2015	不清楚	妇科细菌感染	2.0g(2次/d)	7~10d	广州白云山	头孢他啶	14	150	16	155	恶心、呕吐、腹泻

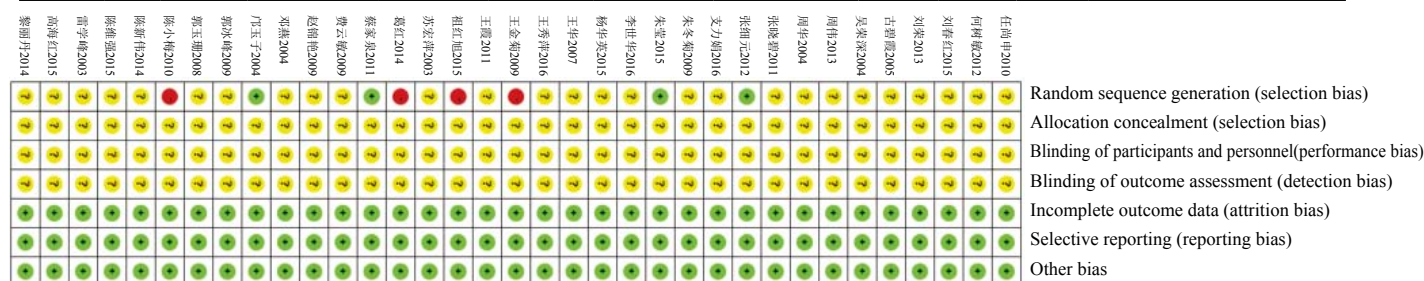


图2 偏倚风险评估情况表
Fig. 2 Bias risk assessment table

基本不存在发表偏倚, 见图3。

2.5 Meta分析结果

本文采用系统综述和Meta分析法，共纳入了36篇文献进行研究。试验组纳入评价的头孢硫脒试

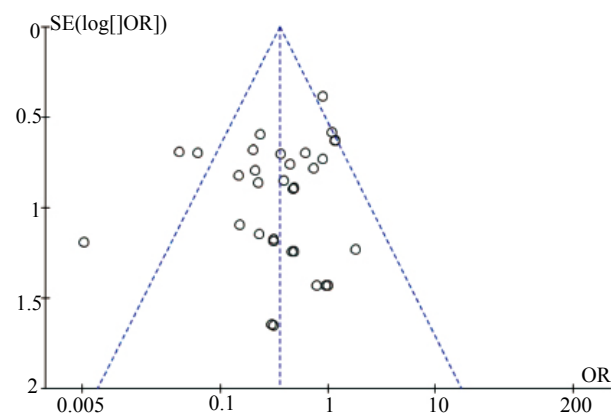


图3 Meta分析所得漏斗图

Fig. 3 Funnel figure obtained by Meta analysis

研究对象共1913例,产生不良反事件98例,对照组纳入头孢硫脒试验对象1870例,不良反应事件数263例,头孢硫脒组不良反应发生率(5.12%)低于对照组(14.06%)。其主要的不良反应表现为皮疹、恶心、呕吐、腹泻、胃肠道不适、严重者有肝肾损害等,多属过敏反应,与报道一致。异质性检验分析显示这35项RCT具有轻度异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 45\%$),异质性可以接受,故采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示,头孢硫脒不良反应发生率的合并分析效应为[RR=0.35, 95%CI(0.27, 0.45), $P < 0.00001$],差异有统计学意义,说明头孢硫脒临床安全性比其他药物相对较高。Meta分析结果见图4。

2.6 亚组分析

为了深入寻找头孢硫脒不良反应发生率异质性的来源, 本研究对头孢硫脒所治疗的疾病进行分类, 并根据疾病分类结果进行亚组分析。

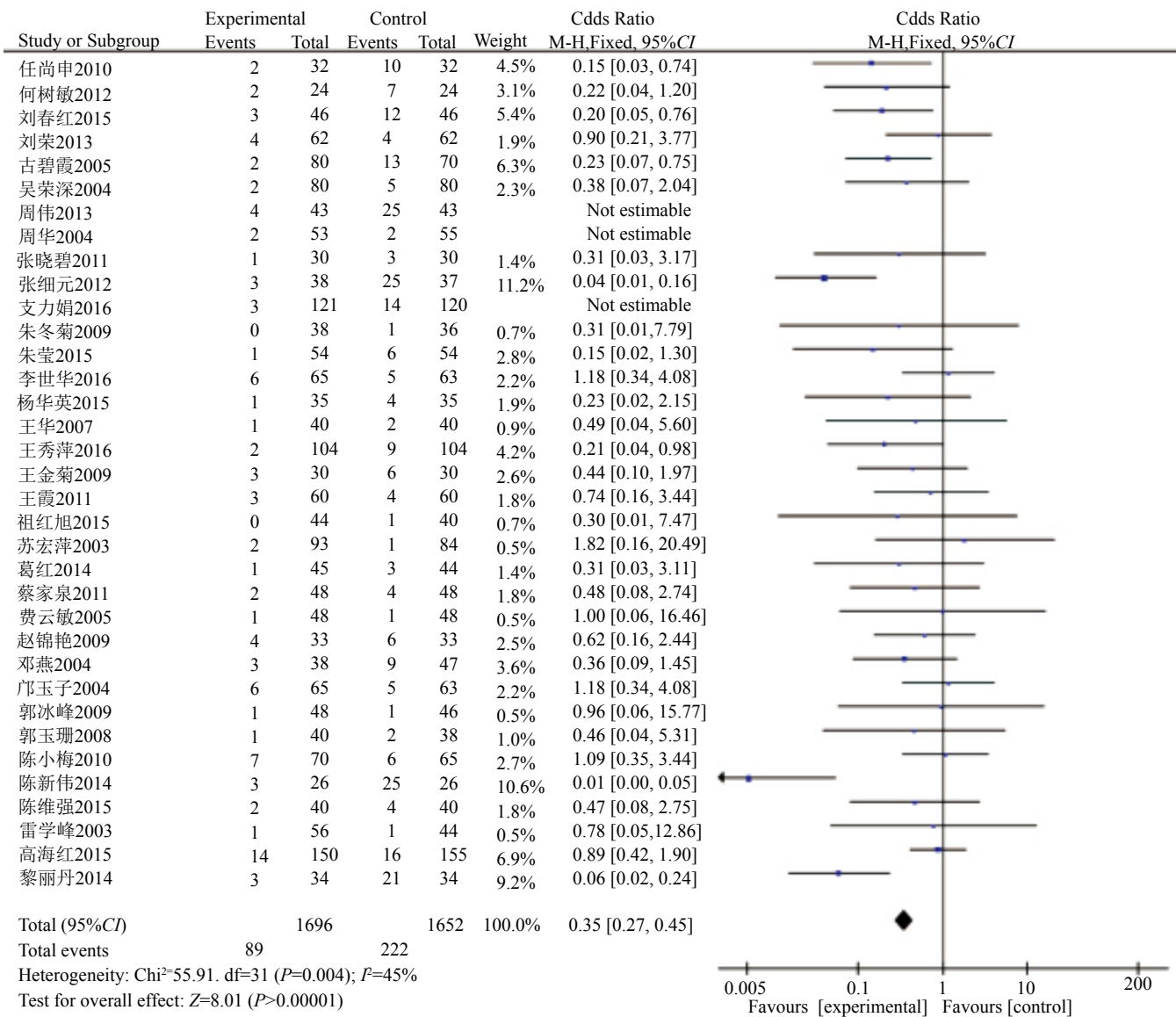


图4 试验组和对照组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta analysis of forest plots of the incidence of adverse reactions in the experimental and control groups by

对头孢硫脒治疗呼吸道感染的14项^[13-18,25-26,30,34,36-39]RCT单独进行亚组分析, 异质性检验分析显示头孢硫脒治疗呼吸道感染的这14项RCT具有高度同质性($P=0.55>0.1$, $I^2=0$), 故采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示, 头孢硫脒治疗呼吸道感染不良反应发生率的合并分析效应为 $[RR=0.39, 95\%CI(0.27,0.57), P<0.00001]$, 差异有统计学意义, 说明头孢硫脒治疗呼吸道感染临床安全性比其他同类药物相对较高。Meta分析结果见图5。

对头孢硫脒治疗外科感染的3项^[10,28-29]RCT单独进行亚组分析, 异质性检验分析显示这3项RCT没有异质性($P=0.92>0.1$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示, 头孢硫脒治疗外科感

染不良反应发生率的合并分析效应为 $[RR=0.48, 95\%CI(0.15,1.57), P=0.22>0.05]$, 差异无统计学意义, 说明头孢硫脒治疗外科感染临床安全性与其他同类药物相当。Meta分析结果见图6。

对头孢硫脒治疗革兰阳性菌感染的6项^[21-24,31,35]RCT单独进行亚组分析, 异质性检验分析显示这6项RCT具有高度同质性($P=0.44>0.1$, $I^2=0$), 故采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示, 头孢硫脒治疗革兰阳性菌感染不良反应发生率的合并分析效应为 $[RR=0.16, 95\%CI(0.09,0.28), P<0.00001]$, 差异有显著统计学意义, 说明头孢硫脒治疗革兰阳性菌感染的临床安全性较其他同类药物高。Meta分析结果见图7。

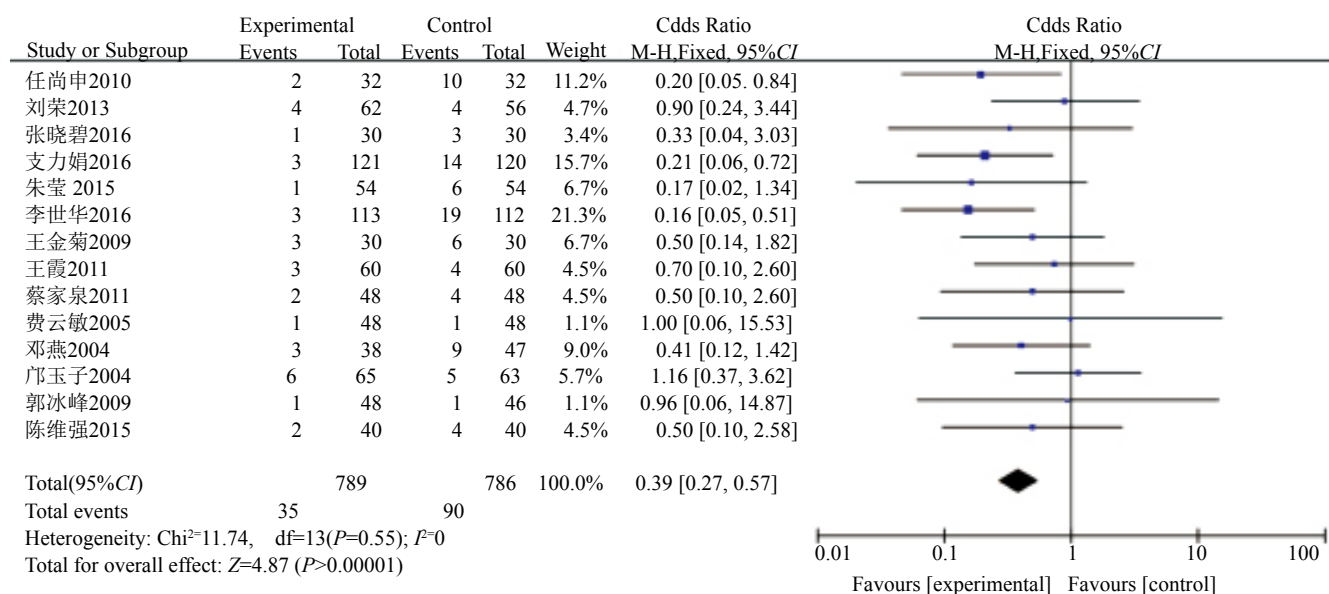


图5 头孢硫脒治疗呼吸道感染不良反应的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis forest chart of adverse reaction of cefathiamidine in the treatment of respiratory tract infections

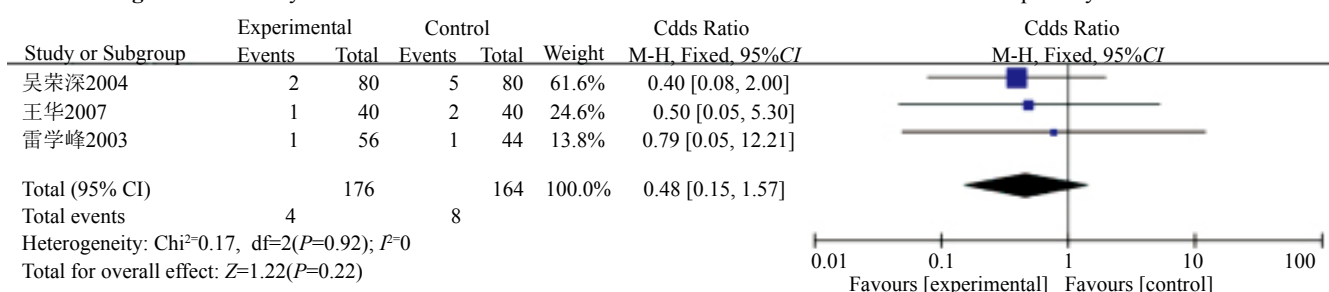


图6 头孢硫脒治疗外科感染不良反应的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis forest chart of adverse reaction of cefathiamidine in surgical infection

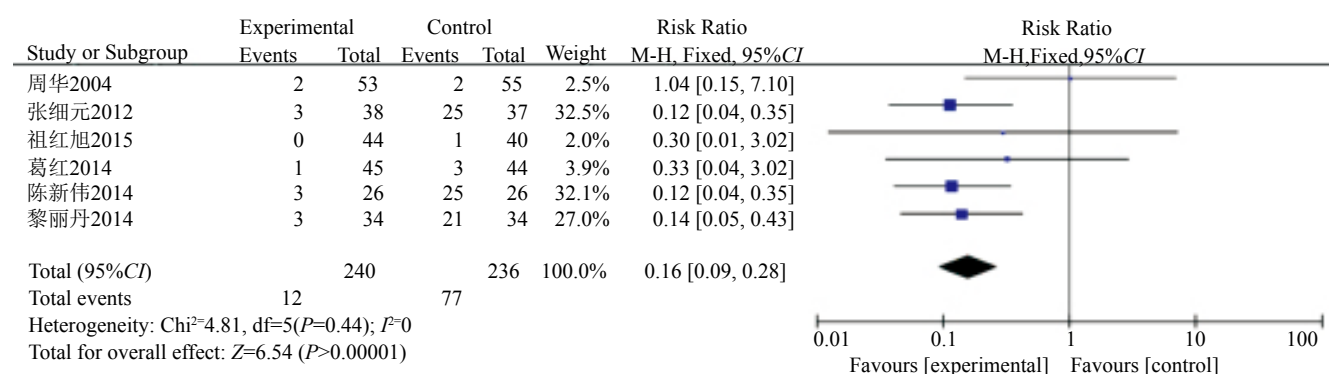


图7 头孢硫脒治疗革兰阳性菌感染不良反应的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis forest chart of adverse reaction rate of Gram-positive bacteria infection treated by cefathiamidine

对头孢硫脒治疗肺炎的3项^[33,40-41]RCT单独进行亚组分析,异质性检验分析显示这3项RCT具有轻度异质性($P=0.27>0.1$, $I^2=23%<25%$),故采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示,头孢硫脒治疗肺炎不良反应发生率的合并分析效应为 $[RR=0.46, 95\%CI(0.22,0.94), P=0.03<0.05]$,差异有统计学意义,说明头孢硫脒治疗肺炎的临床安全性较其他同

类药物高。Meta分析结果见图8。

3 讨论

在我国医药市场中,抗感染药物一直扮演着重要的角色,而其中的头孢菌素类更是得到众多医疗机构的青睐,其中头孢硫脒保持着平稳的增速,使用率大大提高^[45]。从2005—2015年期间,头孢硫脒的复合增长率更是达到了18.6%,销售额达到4亿5900

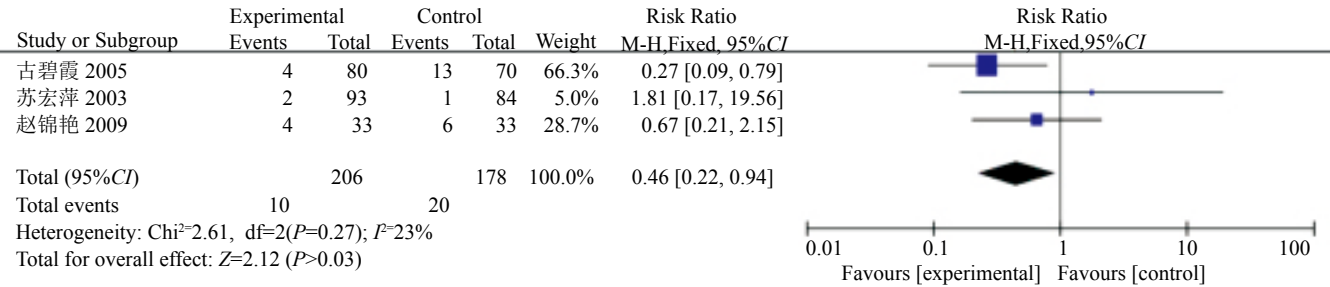


图8 头孢硫脒治疗肺炎不良反应的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest chart of adverse reaction rate of cefathiamidine in the treatment of pneumonia

多万^[46]。然而随着头孢硫脒的投产和医疗机构的广泛使用,国内也发表了不少有关头孢硫脒不良反应的临床研究及报道,其中以皮疹等皮肤过敏反应及胃肠道反应为主,同时也有以个案报道的比较严重的不良反应,如过敏性休克、迟发型药疹、血管神经性水肿等^[47-52]。有较高质量的外文相关研究认为,头孢硫脒具有疗效高,毒副作用少等优点,在药物不良反应方面,195例副反应中主要包括过敏反应、二重感染等^[1]。为了更加客观反应头孢硫脒在临床使用中的安全性,本文采用Meta分析的方法,以便得出更有力的循证依据,供临床参考。

Meta分析表明,头孢硫脒在临床应用不良反应发生率上具有较高同质性,且试验组和对照组的差异具有统计学意义,说明头孢硫脒的临床不良反应发生率低于其他同类药物。

本次纳入研究的35篇RCT中,仅有5篇描述了具体的随机分组方法,所有文章均未提及盲法,2篇文章存在数据缺失,8篇文章未说明药物生产厂家,3篇未详细描述不良反应症状。大部分RCT均为30-60例的小样本量研究,缺乏大样本、多中心的随机双盲对照试验。且本次研究检索和纳入的均为已发表的文献,缺乏未发表的临床试验证据,纳入的文献可能导致各种偏倚的产生,影响了Meta分析结果的公信力。在本次研究所纳入的文献中,大部分文献样本较小,文献质量不高,基本无盲法设计,参考价值有限,更多结论有待设计严谨、纳入与评价标准统一,坚持长期随访的多中心大样本的RCT加以验证。

4 结论

本研究结果表明,头孢硫脒的临床不良反应与对照组相比较低,结果呈显著性差异。但由于本文所纳入的文献报道均为中文文献,存在样本小,文献质量不高等缺点,外文并无报道以头孢硫脒为试验组的临床随机对照试验,代表性不足,其参加价值有限。应用头孢硫脒常以发生皮疹、瘙痒等类型

的皮肤过敏反应和恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不良反应为主,偶见肝损害及个别严重的过敏性休克等不良反应。尽管研究结果在一定程度上说明了头孢硫脒临床应用的安全性,但头孢硫脒临床使用中的不良反应风险仍应引起临床医师和药师高度警惕。在临床使用时,应严格按照医嘱用药,在使用该药时必须严格进行皮试,以减少不良反应的发生,并做好相应药学监护观察,促进临床合理安全有效用药。最后,针对引起该药物不良反应的因素有待进一步的研究和控制,以减少不良反应的发生。

参考文献

[1] Tze-ying T, Fu W, Chih-lin C, et al. Clinical and laboratory studies of a new cephalosporin derivative--cefathiamidine[J]. Chin Med J (Engl), 1979, 92(1): 26-29.

[2] Crouzet J, Faucher J F, Toubin M, et al. Serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels and kinetics in patients with leptospirosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(2): 299-303.

[3] 赵林梅, 张瑞芬. 头孢硫脒的抗菌活性和临床应用综述[J]. 中国药师, 2010, 13(9): 1347-1348.

[4] Chen H Y, W J D. Penicillin-binding proteins in *Streptococcus faecalis* and *S. faeciurn*[J]. J Med Microbiol, 1987, 23(2): 141-145.

[5] 胡敏, 胡昌勤. LC-MS法分析头孢硫脒降解产物[J]. 药学报, 2006, 41(10): 1015-1019.

[6] 叶放, 胡海容, 谭少云, 等. 头孢硫脒降解产物的LC-MS分析[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(12): 741-743.

[7] 王辉. 头孢硫脒抗肠球菌作用及临床应用概述[J]. 中国药师, 2009, 12(7): 974-976.

[8] 张古英, 郑清芬, 李成玲. 头孢硫脒的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(2): 256-257.

[9] 食品药品监管总局提醒关注注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险[J]. 世界临床药物, 2015, 36(12): 796.

[10] 田俊严, 雷学锋. 头孢硫脒(仙力素)治疗小儿软组织感染疗效观察[J]. 白云医药, 2003, (3): 5.

[11] 王秀萍. 头孢硫脒对小儿急性扁桃体炎的疗效观察[J]. 当

- 代医学, 2016, 22(17): 143, 144.
- [12] 何树敏. 头孢硫脒治疗小儿急性扁桃体炎的疗效观察[J]. 中国卫生产业, 2012, (24): 67.
- [13] 刘荣, 张燕. 头孢硫脒应用于小儿急性细菌性呼吸道感染治疗的临床研究[J]. 中外医学研究, 2013, (25): 9-10.
- [14] 陈维强. 头孢硫脒与头孢呋辛钠治疗儿童急性下呼吸道感染的疗效研究[J]. 现代医药卫生, 2015(12): 1870-1871.
- [15] 任尚昆. 头孢硫脒与头孢呋辛钠治疗二儿童急性下呼吸道感染64例随机对照观察[J]. 中外健康文摘, 2010, 07(12): 128-129.
- [16] 邓燕. 头孢硫脒与头孢呋辛治疗儿童急性下呼吸道感染85例随机对照观察[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(1): 57-64.
- [17] 王霞. 头孢硫脒与头孢他啶对小儿细菌性呼吸道感染治疗的对比研究[J]. 当代医学, 2011, 17(35): 136-137.
- [18] 费云敏. 头孢硫脒与头孢他啶治疗小儿呼吸道感染的疗效比较[J]. 中国药师, 2005, 8(12): 1027-1028.
- [19] 郭玉珊, 裴育红, 黄海. 头孢硫脒治疗老年糖尿病患者合并尿路感染的疗效与安全性[J]. 当代医学(学术版), 2008(145): 139-140.
- [20] 陈小梅, 高春生, 王欢. 头孢硫脒治疗急性细菌性鼻窦炎70例临床疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(3): 257-259.
- [21] 祖红旭, 王肖蓉, 李庆华. 头孢硫脒治疗烧伤革兰阳性菌感染[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2015, 33(2): 119-121.
- [22] 陈新伟. 头孢硫脒治疗小儿革兰阳性球菌败血症的临床疗效[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(4): 512-513.
- [23] 黎丽丹. 头孢硫脒治疗小儿革兰阳性球菌败血症的临床疗效[J]. 辽宁医学杂志, 2014, 28(4): 207-208.
- [24] 张细元. 头孢硫脒治疗小儿革兰阳性球菌败血症疗效观察[J]. 中国药师, 2012, 15(07): 1011-1012.
- [25] 蔡家泉, 张侃, 洪先欧, 等. 头孢硫脒与头孢他啶治疗小儿呼吸道感染的临床疗效对比[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(27): 4270-4271.
- [26] 郭冰峰, 钟啸. 头孢硫脒与头孢他啶治疗小儿呼吸道感染疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(36): 5513-5514.
- [27] 周伟, 李文莉, 陈余粮. 头孢硫脒与万古霉素治疗新生儿葡萄球菌败血症的疗效对比[J]. 宜春学院学报, 2013, 35(9): 79-80.
- [28] 王华, 梁志国. 头孢硫脒在80例骨科感染中的应用[J]. 当代医学(学术版), 2007, 13(11): 143-144.
- [29] 吴荣深, 钟勇. 头孢硫脒在160例急诊外科感染中的应用[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(3): 179-183.
- [30] 支立娟, 刘艳辉, 东蕾. 头孢硫脒在小儿急性细菌性呼吸道感染疾病中的应用效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(20): 86-87.
- [31] 葛红. 头孢硫脒在治疗革兰阳性菌烧伤感染中的作用[J]. 医学信息学杂志, 2014, (10): 1557-1558.
- [32] 朱冬菊, 吴祥. 头孢硫脒治疗肠球菌尿路感染的疗效分析[J]. 广东医学, 2009, 30(10): 1557-1558.
- [33] 赵锦艳, 赵红, 刘红. 头孢硫脒治疗恶性肿瘤合并肺部感染66例的临床观察[J]. 中国现代医生, 2009, 47(9): 77-78.
- [34] 王金菊. 头孢硫脒治疗儿童下呼吸道金黄色葡萄球菌感染疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2009, 16(2): 126-127.
- [35] 周华, 朱宝琦. 头孢硫脒治疗肺部革兰阳性细菌感染53例[J]. 医药导报, 2004, 23(6): 397-398.
- [36] 张晓碧, 黄薇艳. 头孢硫脒治疗呼吸道感染疗效的观察[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(5): 496-497.
- [37] 邝玉子. 头孢硫脒治疗小儿急性呼吸道感染疗效观察[J]. 职业卫生与病伤, 2004, 19(2): 87-88.
- [38] 李世华. 头孢硫脒治疗小儿急性细菌性呼吸道感染疾病的临床疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(37): 7441-7442.
- [39] 朱莹. 头孢他啶与头孢硫脒治疗小儿呼吸道感染的对照性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, (12): 2674-2675.
- [40] 古碧霞. 头孢硫脒治疗支气管肺炎的疗效观察[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(2): 117-119.
- [41] 苏宏萍, 于莹, 姚文江. 头孢硫脒治疗小儿支气管肺炎的疗效观察[J]. 中国热带医学, 2003, 3(6): 800-801.
- [42] 杨华英. 头孢硫脒治疗小儿急性扁桃体炎的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(3): 80-81.
- [43] 刘春红. 头孢硫脒治疗小儿急性扁桃体炎的效果观察[J]. 当代医学, 2015, 21(23): 133-134.
- [44] 高海红, 李敏娥. 头孢吡肟、头孢他啶与头孢硫脒治疗妇科细菌感染的效果比较[J]. 中国基层医药, 2015, (6): 870-871.
- [45] 蔡德山. 头孢硫脒的开发与成果转化[J]. 中国医药技术经济与管理, 2008, 2(6): 20-21.
- [46] Research and Markets. Investigation report on China's cefathiamidine market, 2010-2019[EB/OL]. (2015-8-6)[2017-7-20]<http://www.businesswire.com/news/home/20150806005664/en/html>.
- [47] 张雷. 头孢硫脒致喉头水肿1例[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(06): 646.
- [48] 孔飞飞, 郭良君. 头孢硫脒注射剂致迟发型药疹1例[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(10): 669-170.
- [49] 刘虹. 注射用头孢硫脒致过敏反应1例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(91): 142, 145.
- [50] 唐晓英, 顾正平. 注射用头孢硫脒致过敏性休克1例[J]. 医药导报, 2015, 34(5): 669.
- [51] 黄玲, 肖莉, 黄明. 头孢硫脒皮试致过敏反应1例[J]. 中国药房, 2010, 21(34): 3241-3242.
- [52] 张俊玲, 武清霞. 头孢硫脒致迟发性过敏性休克1例[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(23): 760-761.