美罗培南用于新生儿感染安全性的Meta分析Δ

甄路路[1*]，刘　璐[2]，刘　畅[2]，闫美兴[2#]（1.中国海洋大学医药学院，山东 青岛　266003；2.青岛市妇女儿童医院药学部，山东 青岛　266000）

中图分类号　R969.3；R722.13　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2021）18-2260-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2021.18.14

摘　要　目的：系统评价美罗培南用于新生儿感染的安全性，旨在为该药在新生儿人群中的安全使用提供循证参考。方法：计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、ISI Web of Science、国际卫生技术评估机构网络、中国期刊全文数据库、万方数据、中国生物医学文献服务系统、中文科技期刊全文数据库等，收集美罗培南或美罗培南联合其他药物（试验组）对比可替代美罗培南的同类药物（对照组）用于新生儿感染的随机对照试验（RCT），检索时限为建库起至2021年5月1日。筛选文献并提取资料后，采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价，采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果：共纳入25项RCT，共计2 090例患儿。Meta分析结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组[RR＝0.53，95％CI（0.44，0.65），P＜0.000 01]。亚组分析结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率均显著低于对照组使用头孢他啶[RR＝0.55，95％CI（0.41，0.74），P＜0.000 1]、替加环素[RR＝0.37，95％CI（0.23，0.59），P＜0.000 1]、头孢曲松[RR＝0.53，95％CI（0.35，0.80），P＝0.003]的患儿；试验组新生儿化脓性脑膜炎[RR＝0.63，95％CI（0.44，0.92），P＝0.02]、新生儿重症多重耐药菌感染[RR＝0.37，95％CI（0.25，0.55），P＜0.000 01]、新生儿重症细菌感染[RR＝0.67，95％CI（0.48，0.94），P＝0.02]患儿的整体不良反应发生率均显著低于对照组。试验组患儿的皮疹、胃肠道反应、血红蛋白下降等具体不良反应发生率均显著低于对照组（P＜0.05）；而两组患儿的转氨酶升高、继发真菌感染、肾损伤等具体不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。发表偏倚分析结果显示，以整体不良反应发生率为指标时，本研究存在一定程度的发表偏倚；以具体不良反应发生率为指标时，本研究存在发表偏倚的可能性较小。结论：美罗培南用于新生儿感染的安全性较好，特别是用于新生儿化脓性脑膜炎、新生儿重症多重耐药菌感染、新生儿重症细菌感染时的安全性优于头孢他啶、替加环素、头孢曲松等抗菌药物。

关键词　美罗培南；新生儿；感染；安全性；Meta分析

Meta-analysis of the Safety of Meropenem for Neonatal Infection

ZHEN Lulu[1], LIU Lu[2], LIU Chang[2], YAN Meixing[2]（1. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women's and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically evaluate the safety of meropenem for neonatal infection, and to provide evidence-based reference for safe use of it in the neonatal population. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, ISI Web of Science, International Health Technology Assessment Network Website, China Journal Full-text Database, Wanfang Database, CBM, Chinese Sci-tech Periodical Full-text Database, randomized controlled trials (RCTs) about meropenem or meropenem combined other drugs (trial group) versus the similar drugs that could replace meropenem (control group) for neonatal infection were collected during the inception to May 1st, 2021. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures were evaluated with Cochrane systematically evaluator manual 5.1.0. Meta-analysis was conducted with RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 25 RCTs were included, involving 2 090 children. Results of Meta-analysis showed that the incidence of overall ADR in trial group was significantly lower than control group [RR＝0.53, 95％CI (0.44, 0.65), P＜0.000 01]. Results of subgroup analysis showed that the incidence of overall ADR in trial group was significantly lower than control group receiving ceftazidime [RR＝0.55, 95％CI (0.41, 0.74), P＜0.000 1], tigecycline [RR＝0.37, 95％CI (0.23, 0.59), P＜0.000 1], ceftriaxone [RR＝0.53, 95％CI (0.35, 0.80), P＝0.003]. The incidence of overall ADR in trial group with neonatal purulent meningitis [RR＝0.63, 95％CI (0.44, 0.92), P＝0.02], severe neonatal multidrug-resistant bacterial infection [RR＝0.37, 95％CI (0.25, 0.55), P＜0.000 01], neonatal severe bacterial infection [RR＝0.67, 95％CI (0.48, 0.94), P＝0.02] were significantly lower than control group. The incidence of specific ADR such as rash, gastrointestinal reaction, hemoglobin reduction in trial group were significantly lower than control group (P＜0.05). There was no statistical significance in the incidence of

Δ 基金项目：山东省药品不良反应监测哨点立项课题（No.2019SD-ADRKY05）

＊硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0532-68661375。E-mail：809434115@qq.com

＃通信作者：主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学、医院药学。电话：0532-68661278。E-mail：meixing@163.com

specific ADR between 2 groups, such as elevated transaminase, secondary fungal infection and renal injury ($P>0.05$). Results of bias analysis showed that when the incidence of overall ADR was used as index, there was a certain degree of publication bias in this study, when the incidence of specific ADR was used as index, there was less possibility of publication bias in this study. CONCLUSIONS: Meropenem is safe in the treatment of neonatal infection, especially in the treatment of neonatal purulent meningitis, severe neonatal multidrug-resistant bacterial infection and neonatal severe bacterial infection, it is superior to ceftazidime, tigecycline, ceftriaxone and other antibacterial drugs in safety.

KEYWORDS Meropenem; Newborn; Infection; Safety; Meta-analysis

美罗培南为人工合成的广谱碳青霉烯类抗菌药物，可通过抑制细菌细胞壁的合成而产生抗菌作用，且易穿透大多数革兰氏阳性菌和阴性菌的细胞壁，适用于成人和儿童由单一或多种对美罗培南敏感的细菌所引起的感染[1]。同时，该药为院内重症感染以及以革兰氏阴性菌为主的混合性感染、多重耐药菌感染、产酶菌感染的首选药物[2]，在新生儿重症感染中应用广泛。美罗培南作为碳青霉烯类抗菌药物的代表药物，常见的不良反应有皮疹、胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻）等。有研究指出，碳青霉烯类抗菌药物可以引发免疫球蛋白介导的不良反应，如过敏性休克等；也有由药物本身代谢和排泄过程引发的不良反应，即非免疫球蛋白介导的不良反应，如胃肠道反应、肾毒性等[3]。近几年，有研究报道了多种因使用美罗培南而出现的新发及严重的不良反应，如低钾血症、药物性肝损伤、急性肾损伤、血小板异常、药物热等[2]，应根据患儿自身情况和不良反应严重程度及时减少剂量或停药。另外，该药超剂量使用时出现神经系统毒性反应的可能性也很大，且伴有头痛、神经错乱等症状，特别是肾功能不全伴癫痫者，在发生神经系统毒性反应时，必须立即减少剂量或者停药[4]。

虽然，美罗培南在治疗新生儿重症感染方面具有显著的效果[5]，但不良反应同样不容忽视[6]。由于新生儿生理结构特殊，且正处于生长发育的关键阶段，故更易发生药物不良反应[7]。尽管已有多篇文献报道了美罗培南用于新生儿感染的疗效和安全性，但其样本量较小，且研究结果存在差异[8-12]。基于此，本研究通过检索文献，采用Meta分析的方法对近年来美罗培南用于新生儿感染的安全性进行系统评价，旨在为该药在新生儿人群中的安全使用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的随机对照试验（RCT）；语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究人群 本研究纳入的患者为年龄≤28 d且患有细菌感染的新生儿。

1.1.3 干预措施 试验组患儿给予美罗培南或美罗培南联合其他药物；对照组患儿给予可替代美罗培南的同类药物；两组患儿剂量、剂型、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标包括：①整体不良反应发生率；②具体不良反应发生率，如皮疹、转氨酶升高、胃肠道反应、继发真菌感染、血红蛋白下降、肾损伤等。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括：①重复发表的文献；②仅为相关研究方案的文献；③单纯介绍分析理论的文献；④无法提取相关数据的文献；⑤未描述安全性结局的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、ISI Web of Science、国际卫生技术评估机构网络（INAHTA）、中国期刊全文数据库、万方数据、中国生物医学文献服务系统、中文科技期刊全文数据库等；同时，检索药监部门（包括美国FDA、国家药品监督管理局等）官方网站的相关公示信息以及合理用药国际网络、临床安全用药监测网，并手工检索纳入文献的参考文献等。中文检索词为“美罗培南”“美平”“卓捷”“新生儿”“不良反应”“安全性”等；英文检索词为“meropenem”“infant”“adverse drug effect”“safety”等。检索时限为各数据库建库起至2021年5月1日。

采用主题词和自由词相结合的检索方式。以中国期刊全文数据库为例，其检索策略如下：SU=（“小儿”+“婴儿”+“新生儿”）AND SU=（“安全性”+“不良反应”+“副作用”+“副反应”+“毒性反应”+“毒性作用”+“不良事件”+“药物毒性”）AND SU=（“美罗培南”+“美平”+“卓捷”）。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名评价员独立按纳入与排除标准进行筛选，然后交叉核对，如有分歧则与第3位评价员共同讨论解决。提取资料包括第一作者、发表年份、患儿感染类型、例数、性别、年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入研究质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价，具体包括：随机方法，分配隐藏，对受试者和研究者施盲、结局评估的盲法，结果数据完整性，选择性报告结果，其他偏倚来源等方面，每个方面均分为低偏倚风险、不清楚和高偏倚风险[13]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用危险比（RR）及95%置信区间（CI）表示。采用

Q检验判断各纳入研究结果间的异质性，以I^2值判断异质性的大小。当$P<0.05$、$I^2>50\%$时，表示各研究间存在统计学异质性，采用随机效应模型进行Meta分析；反之，则采用固定效应模型进行Meta分析。根据对照组患儿使用药物种类和感染类型进行亚组分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献1 213篇，通过阅读标题、摘要及全文后，最终纳入文献25篇[14-38]，共计2 090例患儿，其中试验组和对照组各1 045例。文献筛选流程图见图1，纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价

所有研究均为RCT[14-38]；12项研究描述了随机分配方法[15-18,20,23-24,28-29,34-36]；11项研究描述了分配方案隐藏[15,17-18,20,23-24,28-29,34-36]；6项研究描述了对受试者和研究者施盲[15,20,24,28-29,31]；10项研究描述了对结局盲法评价[14-15,17,24,28,30,32-34,37]；17项研究结果数据完整[14-17,19-23,25-27,33-37]；3项研究选择性报告结果[14,36-37]；所有研究均不清楚是否存在其他偏倚来源，详见图2、图3。

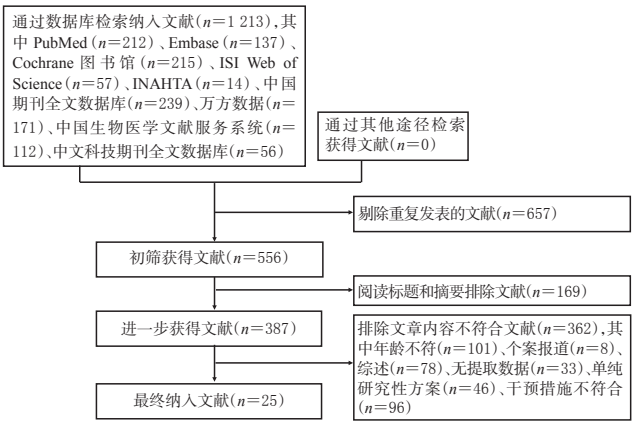


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.3 Meta分析结果

2.3.1 整体不良反应发生率 25项研究报道了整体不良反应发生率[14-38]。各研究间无统计学异质性（$P=0.20$，$I^2=19\%$），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图4。Meta分析结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组[RR=0.53，95%CI（0.44，0.65），$P<0.000\ 01$]。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	感染类型	例数		男性/女性，例		年龄（$\bar{x}\pm s$），d		干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
丁玉玲2018[14]	新生儿重症细菌感染	50	50	31/19	29/21	11.03±0.65	11.53±0.67	替加环素1～4 mg/L，tid+美罗培南20～30 mg/kg，qd	替加环素1～4 mg/L，tid	①②
于新生2019[15]	新生儿重症多重耐药菌感染	34	34	18/16	20/14	12.13±0.24	12.06±3.78	美罗培南10～20 mg/kg，每5～10 h重复给药1次	头孢他啶30～100 mg/kg，2～3次/d	①②
吴敏2019[16]	新生儿化脓性脑膜炎	30	30	16/14	18/12	15.8±1.6	15.3±1.5	美罗培南40 mg/kg，qd	头孢曲松50 mg/kg，qd	①②
廖景文2020[17]	新生儿化脓性脑膜炎	56	56	36/20	36/20	18.32±2.36	18.39±2.39	美罗培南40 mg/（kg·d），tid+头孢曲松50 mg/（kg·d）	头孢曲松50 mg/（kg·d）	①②
张定芬2013[18]	新生儿重症细菌感染	57	57	30/27	32/25	不详	不详	美罗培南10～20 mg/kg，q8 h	头孢他啶10～20 mg/kg，q8 h	①②
张慧芸2017[19]	新生儿重症细菌感染	50	50	35/15	36/14	15.52±1.42	15.56±1.40	美罗培南10～20 mg/kg，q8 h	头孢他啶10～20 mg/kg，q8 h	①②
张艺森2017[20]	新生儿重症多重耐药菌感染	44	44	24/20	25/19	10.96±4.01	10.36±3.62	替加环素1～4 mg/L，qd+美罗培南20～30 mg/kg，qd	替加环素1～4 mg/L，qd	①②
张鹏远2019[21]	新生儿重症多重耐药菌感染	31	31	18/13	16/15	12.16±3.28	11.64±3.69	美罗培南20 mg/kg，q8 h	头孢他啶50 mg/kg，q12 h	①②
曾淑英2019[22]	新生儿重症细菌感染	60	60	37/23	35/25	11.23±2.87	11.31±2.83	美罗培南20 mg/kg，q8 h	头孢他啶20 mg/kg，q8 h	①②
李丽2018[23]	新生儿化脓性脑膜炎	25	25	15/10	16/9	17.98±7.26	18.31±7.54	头孢曲松50 mg/kg，q12 h+美罗培南40 mg/kg，q8 h	头孢曲松50 mg/kg，q12 h	①②
李新红2020[24]	新生儿化脓性脑膜炎	25	25	12/13	13/12	17.42±5.03	17.42±5.03	美罗培南40 mg/（kg·d）），tid+青霉素10万单位/（kg·d）	青霉素10万单位/（kg·d）	①
林娟娟2018[25]	新生儿重症多重耐药菌感染	45	45	22/23	21/24	11.8±4.5	12.1±4.6	替加环素1～4 mg/L，qd+美罗培南20～30 mg/kg，qd	替加环素1～4 mg/L，qd	①②
柳俊伶2019[26]	新生儿化脓性脑膜炎	40	45	不详	不详	不详	不详	美罗培南20 mg/kg，2～3次/d	头孢曲松50～80 mg/（kg·d），qd	①②
段炼2019[27]	新生儿化脓性脑膜炎	15	15	9/6	10/5	17.99±7.30	18.31±7.55	头孢曲松50 mg/kg，bid+美罗培南40 mg/kg，tid	头孢曲松50 mg/kg，bid	①②
王卫星2018[28]	新生儿重症细菌感染	59	59	28/31	22/37	12.05±0.14	11.13±0.37	美罗培南10～20 mg/kg，每5～10 h重复给药1次	头孢他啶10 mg/kg，每7.5 h重复给药1次	①
简于群2015[29]	新生儿重症多重耐药菌感染	49	49	25/24	23/26	10.8±3.1	11.2±3.4	替加环素1～4 mg/L，qd+美罗培南20～30 mg/kg，qd	替加环素1～4 mg/L，qd	①②
耿美丽2021[30]	新生儿化脓性脑膜炎	71	66	38/33	35/31	13.64±4.11	12.98±4.14	美罗培南20 mg/kg，q8 h+头孢曲松50 mg/kg，q12 h	头孢曲松50 mg/kg，q12 h	①②
胡德飞2018[31]	新生儿化脓性脑膜炎	20	20	12/8	11/9	14.26±1.47	14.34±1.21	青霉素根据出生时间调整剂量+美罗培南10～20 mg/kg，tid	青霉素根据出生时间调整剂量+头孢曲松20～80 mg/（kg·d）	①②
蒋晓莉2020[32]	新生儿化脓性脑膜炎	57	56	36/21	33/23	17.98±2.49	18.03±2.62	美罗培南40 mg/（kg.d），q8 h+头孢曲松50 mg/kg，q12 h	头孢曲松50 mg/kg，q12 h	①②
陈卫平2020[33]	新生儿化脓性脑膜炎	42	42	23/19	21/21	14.2±1.6	13.9±1.5	美罗培南40 mg/（kg·d），q8 h	不详	①②
韦红艳2019[34]	新生儿脓毒血症合并化脓性脑膜炎	24	24	13/11	12/12	15.23±3.66	15.13±3.12	美罗培南40 mg/kg，q8 h	头孢曲松50 mg/kg，bid	①②
马荣伟2016[35]	新生儿重症细菌感染	30	30	20/10	18/12	5.8±2.4	6.3±2.1	美罗培南20 mg/kg，q8 h	头孢噻肟50 mg/kg，q12 h	①
魏小娣2016[36]	新生儿化脓性脑膜炎	33	33	12/21	18/15	18.3±2.9	17.9±3.2	头孢曲松50～80 mg/kg，qd+美罗培南20 mg/kg，每天2～3次	头孢曲松50～80 mg/kg，qd	①②
黄全发2020[37]	新生儿重症多重耐药菌感染	55	55	30/25	31/24	11.2±3.4	10.2±3.6	美罗培南20 mg/（kg·次），qd	头孢他啶50 mg/（kg·次），qd	①②
黄青2018[38]	新生儿重症细菌感染	43	44	26/17	27/17	15.05±12.17	14.01±9.82	美罗培南10～20 mg/kg，q8 h	头孢他啶10～20 mg/kg，q8 h	①②

注：①为整体不良反应发生率，②为具体不良反应发生率；除青霉素给药方式为肌内注射外，其他药物均为静脉滴注

Note：① is the incidence of overall ADR，② is the incidence of specific ADR；except that penicillin is administered by intramuscular injection，other drugs are intravenous drip

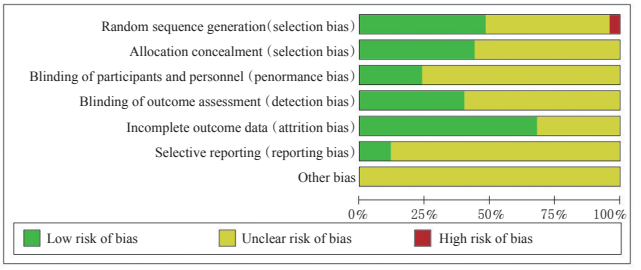


图2　纳入研究的偏倚风险条形图

Fig 2　Bar chart of bias risk for included studies

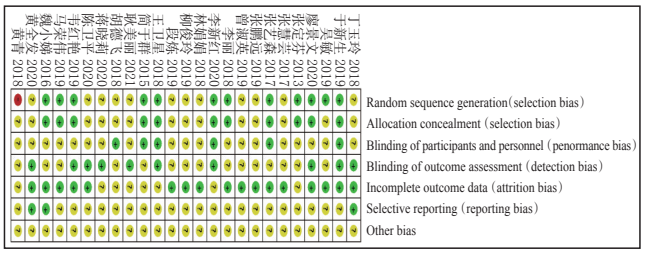


图3　纳入研究的偏倚风险总图

Fig 3　Total chart of bias risk for included studies

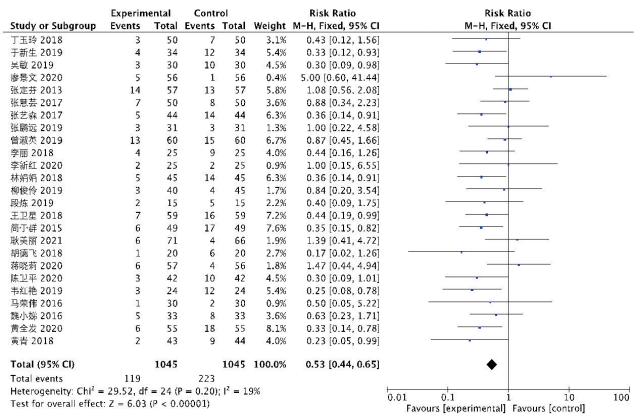
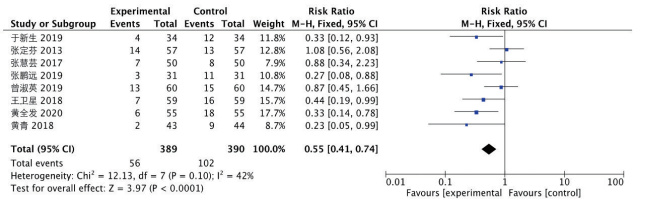


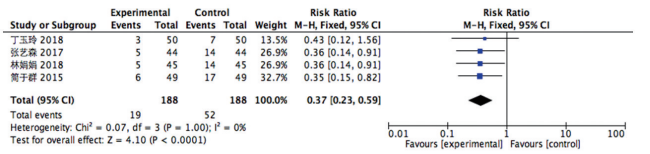
图4　两组患儿整体不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4　Forest plot of Meta-analysis of the incidence of overall ADR in 2 groups

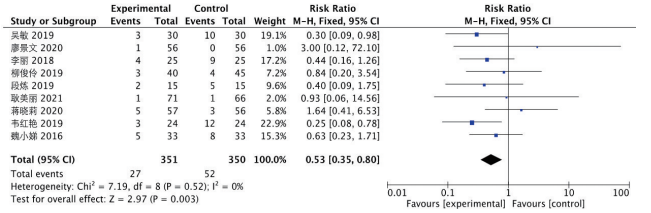
首先，本研究按对照组用药的不同进行亚组分析。①头孢他啶：8项研究的对照组患儿使用了头孢他啶[15,18－19,21－22,28,37－38]。各研究间无统计学异质性（P=0.10，I^2=42%），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图5A。Meta分析结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组使用头孢他啶的患儿[RR=0.55，95% CI（0.41，0.74），P<0.000 1]。②替加环素：4项研究的对照组患儿使用了替加环素[14,20,25,29]。各研究间无统计学异质性（P=1.00，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图5B。Meta分析结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组使用替加环素的患儿[RR=0.37，95% CI（0.23，0.59），P<0.000 1]。③头孢曲松：9项研究的对照组患儿使用了头孢曲松[16－17,23,26－27,30,32,34,36]。各研究间无统计学异质性（P=0.52，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图5C。Meta分析结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组使用头孢曲松的患儿[RR=0.53，95% CI（0.35，0.80），P=0.003]。



A.美罗培南vs.头孢他啶



B.美罗培南vs.替加环素



C.美罗培南vs.头孢曲松

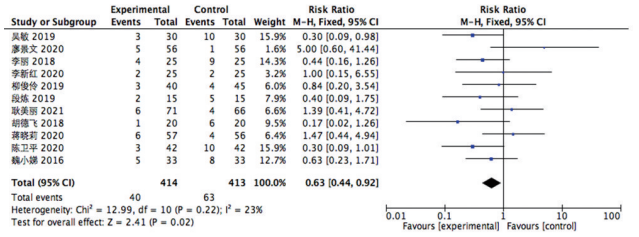
图5　不同用药亚组患儿整体不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5　Forests plots of Meta-analysis of the incidence of overall ADR in different drug subgroups

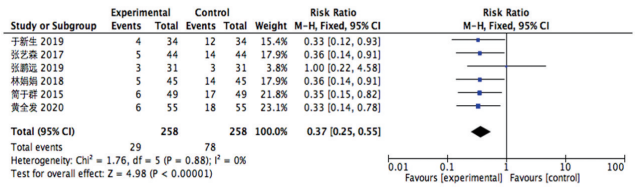
随后，本研究按感染类型的不同进行亚组分析。①新生儿化脓性脑膜炎：11项研究的患儿为新生儿化脓性脑膜炎[16－17,23－24,26－27,30－33,36]。各研究间无统计学异质性（P=0.22，I^2=23%），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图6A。Meta分析结果显示，试验组新生儿化脓性脑膜炎患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组[RR=0.63，95% CI（0.44，0.92），P=0.02]。②新生儿重症多重耐药菌感染：6项研究的患儿为新生儿重症多重耐药菌感染[15,20－21,25,29,37]。各研究间无统计学异质性（P=0.88，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图6B。Meta分析结果显示，试验组新生儿重症多重耐药菌感染患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组[RR=0.37，95% CI（0.25，0.55），P<0.000 01]。③新生儿重症细菌感染：7项研究的患儿为新生儿重症细菌感染[14,18－19,22,28,35,38]。各研究间无统计学异质性（P=0.37，I^2=8%），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图6C。Meta分析结果显示，试验组新生儿重症细菌感染患儿的整体不良反应发生率显著低于对照组[RR=0.67，95% CI（0.48，0.94），P=0.02]。

2.3.2　具体不良反应发生率　两组患儿的转氨酶升高、继发真菌感染、肾损伤等具体不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；试验组患儿的皮疹、胃肠道反应、血红蛋白下降等具体不良反应发生率均显著低

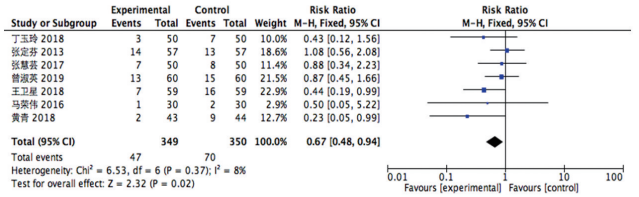
于对照组（$P<0.05$），详见表2。



A.新生儿化脓性脑膜炎



B.新生儿重症多重耐药菌感染



C.新生儿重症细菌感染

图6　不同感染类型亚组患儿整体不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 6　Forest plots of Meta-analysis of the incidence of overall ADR in subgroups of different infection types

表2　两组患儿具体不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2　Meta-analysis of the incidence of specific ADR in 2 groups

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	RR（95%CI）	p
		P	I^2,%			
皮疹	17[17-23,25-26,29-31,33-34,36-38]	1	0	固定效应模型	0.41（0.25,0.70）	0.001
转氨酶升高	4[18-19,22,38]	0.73	0	固定效应模型	0.80（0.32,2.00）	0.64
胃肠道反应	18[15,17-23,25-27,29-33,36,38]	0.96	0	固定效应模型	0.67（0.46,0.97）	0.03
继发真菌感染	10[18-22,25,29,36-38]	0.91	0	固定效应模型	0.62（0.36,1.07）	0.09
血红蛋白下降	6[14,20-21,25,29,37]	1	0	固定效应模型	0.31（0.12,0.84）	0.02
肾损伤	10[16-17,21,23,25,29-30,32,36-37]	0.95	0	固定效应模型	0.53（0.23,1.24）	0.14

2.4　发表偏倚分析

分别以整体不良反应发生率及各具体不良反应发生率为指标绘制倒漏斗图。结果显示，以整体不良反应为指标时，倒漏斗图分布不对称，各研究散点大部分集中在倒漏斗图的中上位置，提示本研究存在一定程度的发表偏倚。以皮疹、转氨酶升高、胃肠道反应、继发真菌感染、血红蛋白下降、肾损伤等具体不良反应发生率为指标时，各指标的倒漏斗图基本对称，各研究散点分布基本均匀对称，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小，详见图7。

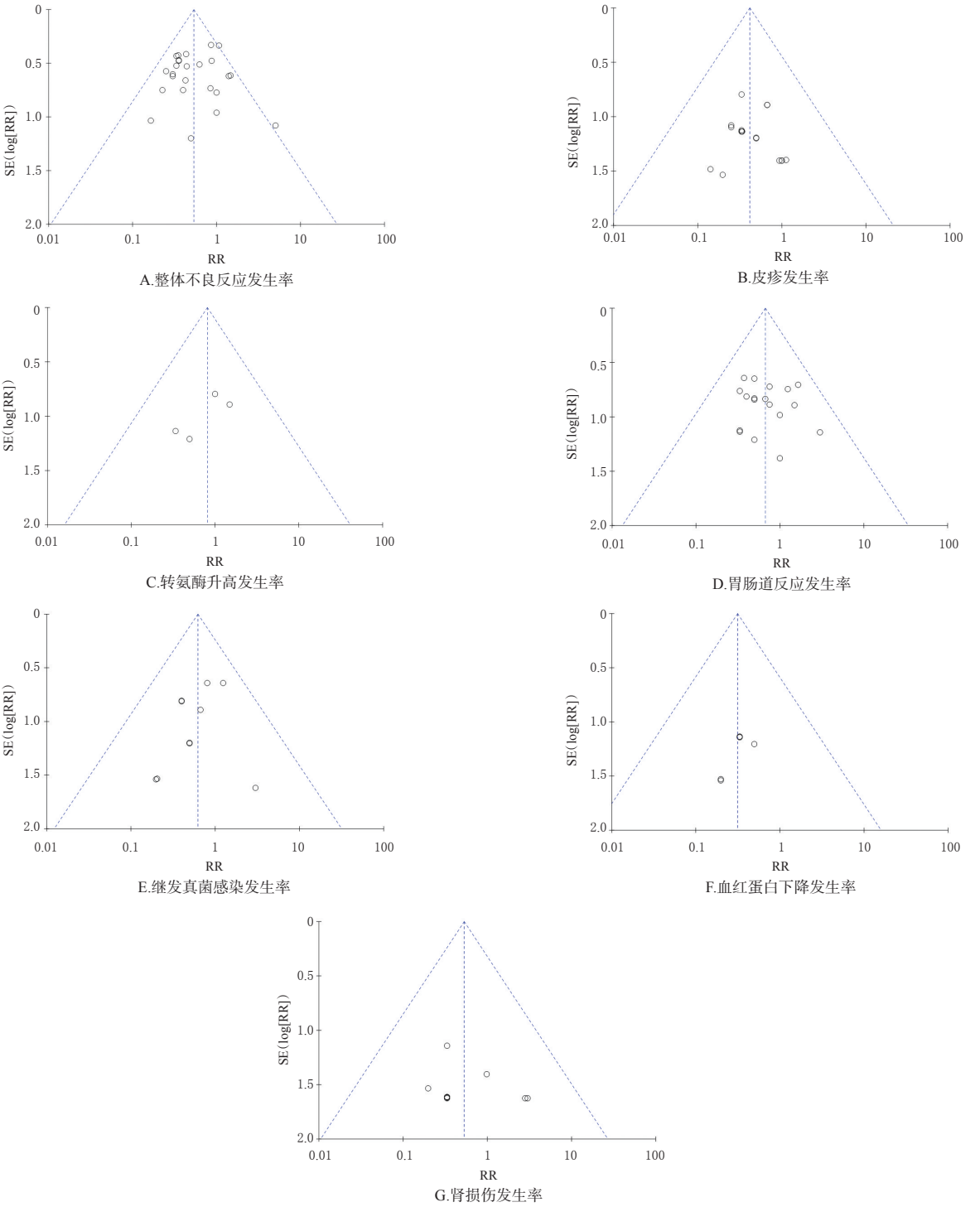
3　讨论

美罗培南是第二代碳青霉烯类抗菌药物，具有抗菌谱广、活性强等优势，其抗菌机制为在体内与青霉素结合蛋白结合，从而使细胞壁的合成受到干扰[39]。该药的抗菌谱包括革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌以及需氧菌、厌氧菌等多种细菌，其能够有效抑制厌氧菌与革兰氏阴性菌，用于新生儿重症细菌感染的治疗效果较为理想[40]。在儿科领域，美罗培南可用于病原菌尚未查明的免疫缺陷患儿的中重度感染、重症需氧菌与厌氧菌混合感染、多重耐药革兰氏阴性菌所致严重感染，其中严重感染包括重症肺炎、严重败血症、化脓性脑膜炎、重度急性胆管炎等[3]。

新生儿感染时可选择的抗菌药物种类较少，重症感染时主要使用包括美罗培南在内的碳青霉烯类抗菌药物，美罗培南在体内与血浆蛋白的结合率较低，能够分布于多个组织和体液中，甚至在脑脊液中也能达到有效浓度[41]。药动学研究证明，该药在体内的清除率与肌酐清除率成正相关，年龄和体质量可影响肌酐清除率，由于新生儿的肌酐清除率较成人偏低，因此能间接影响美罗培南的体内代谢[1]。新生儿作为一类特殊群体，其身体机能以及器官功能尚未完善，胃肠功能较弱，肝脏的药物代谢能力不强，使得药物的生物转化率较低且无法在肝脏内被有效代谢，从而导致药物排泄速度较低、血药浓度较高，极易引发药物中毒[39]。由此可见，探讨美罗培南用于新生儿感染时的安全性显得尤为重要。

2018年9月21日，国家卫生健康委员会医政医管局发布的《碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识》明确提出，新生儿使用美罗培南治疗感染的推荐剂量为年龄＜7 d，20 mg/kg，q12 h；7～28 d，20 mg/kg，q8 h。治疗新生儿脑膜炎时，年龄＜7 d，40 mg/kg，q12 h；7～28 d，40 mg/kg，q8 h[42]。而美罗培南药品说明书并未提及新生儿的用法用量。本研究纳入的25篇RCT中均未出现超剂量使用的现象，因此排除了因超剂量用药而导致不良反应的混杂因素。本研究结果显示，试验组患儿的整体不良反应发生率和皮疹、胃肠道反应、血红蛋白下降等不良反应发生率均显著低于对照组。亚组分析结果显示，美罗培南的安全性总体上优于头孢他啶、替加环素、头孢曲松等对照药物，尤其是在用于治疗新生儿化脓性脑膜炎、新生儿重症多重耐药菌感染、新生儿重症细菌感染等疾病时，美罗培南均显示出良好的安全性。发表偏倚分析结果显示，以整体不良反应发生率为指标时，各研究散点大部分集中在倒漏斗图的中上位置，提示本研究存在一定程度的发表偏倚；以具体不良反应发生率为指标时，各指标的倒漏斗图基本对称，各研究散点分布基本均匀对称，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。笔者认为，部分结果存在发表偏倚可能与纳入文献的质量偏低有关。

综上所述，美罗培南用于新生儿感染的安全性较好，特别是用于新生儿化脓性脑膜炎、新生儿重症多重耐药菌感染、新生儿重症细菌感染时的安全性优于头孢



A.整体不良反应发生率　B.皮疹发生率　C.转氨酶升高发生率　D.胃肠道反应发生率　E.继发真菌感染发生率　F.血红蛋白下降发生率　G.肾损伤发生率

图7　整体不良反应发生率及各具体不良反应发生率的倒漏斗图

Fig 7　Inverted funnel charts of the incidence of overall ADR and specific ADR

他啶、替加环素、头孢曲松等抗菌药物。本研究局限性包括：(1)多数文献未提及分配方案的隐藏和盲法，难以根据提供的信息判断是否存在其他重要偏倚，对结果的可信度造成一定的影响；(2)患儿的感染类型不一且严重程度不同，导致给药剂量、给药时间等给药方案出现差异，存在一定的异质性；(3)纳入文献多为中文文献，发表时间较为集中，且文献质量不一，对研究结果有一定的影响；(4)受纳入RCT数量的限制，无法对新生儿脓毒血症合并化脓性脑膜炎等适应证进行进一步的亚组分析，故本研究结论有待更多大样本、多中心的RCT进一步证实。

参考文献

[1] 连雯雯，陈文倩，阎雨，等.美罗培南的药动学/药效学研究及治疗药物监测研究进展[J].中国医院用药评价与分析，2021，21(1)：121-124，128.

[2] 吴小燕，文晓柯，李慧，等.美罗培南新发及严重不良反应

综述[J].中南药学,2019,17(4):576-579.
[3] 过晓雯,周佳.儿科美罗培南临床应用评价标准的建立与应用分析[J].中国现代应用药学,2020,37(2):242-247.
[4] 张石革,藏靖,梁建华,等.碳青霉烯类抗生素的研究进展及其在抗感染中的应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2004,4(2):71-75.
[5] 王艳蕊.美罗培南对新生儿重症细菌感染的疗效及其对炎症因子水平改善的影响[J].抗感染药学,2020,17(4):588-590.
[6] 闫孝永,江春容.医院儿科用抗菌药物不良反应报告206例分析 [J].中国药业,2017,26(9):82-84.
[7] 许峰,党红星.关注儿科重症细菌感染的优化抗菌治疗策略[J].中华儿科杂志,2011,49(1):1-3.
[8] 闫桦,王晶,齐赛卿,等.美罗培南在新生儿重症感染治疗中的应用价值及安全性[J].儿科药学杂志,2017,23(2):16-18.
[9] 席加水,马燕,聂翠.美罗培南治疗新生儿重症细菌感染的临床疗效及安全性评价[J].山东医药,2011,51(51):35-36.
[10] 李秋实.美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染临床研究[J].中国药业,2017,26(2):60-63.
[11] 吴朝波.美罗培南治疗新生儿重症细菌感染32例疗效分析[J].中国实用医药,2011,6(15):41-42.
[12] 刘宇,米弘英,杨芬.美罗培南治疗新生儿及婴幼儿重症感染疗效评价[J].中国药房,2011,22(26):2466-2468.
[13] ZENG X T, ZHANG Y G, KWONG J S W, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. J Evid Based Med, 2015, 8(1): 2-10.
[14] 丁玉玲,刘建军.美罗培南治疗新生儿重症感染的效果研究[J].当代医药论丛,2018,16(14):130-132.
[15] 于新生.美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染的临床价值研究[J].中外医疗,2019,38(16):39-42.
[16] 吴敏.美罗培南治疗新生儿化脓性脑膜炎的临床研究[J].中国农村卫生,2019,11(8):37.
[17] 廖景文.美罗培南治疗新生儿化脓性脑膜炎的临床疗效分析[J].中国继续医学教育,2020,12(34):140-144.
[18] 张定芬.美罗培南对新生儿重症细菌感染的疗效及安全性观察[J].中国妇幼保健,2013,28(34):5642-5644.
[19] 张慧芸,韩丽.美罗培南治疗新生儿重症细菌感染的疗效及安全性评价[J].中国处方药,2017,15(8):90.
[20] 张艺森.美罗培南结合替加环素治疗新生儿重症多重耐药菌感染的疗效观察[J].北方药学,2017,14(12):108-109.
[21] 张鹏远.美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染临床研究[J].药品评价,2019,16(4):38-40,47.
[22] 曾淑英,黄郁波.美罗培南与头孢他啶对新生儿重症细菌感染的临床疗效与安全性比较[J].抗感染药学,2019,16(7):1161-1163.
[23] 李丽.美罗培南治疗新生儿化脓性脑膜炎临床疗效分析[J].北方药学,2018,15(4):96-97.
[24] 李新红,苏惠文,班奕,等.美罗培南治疗新生儿化脓性脑膜炎的疗效及安全性评价[J].现代诊断与治疗,2020,31(13):2046-2047.
[25] 林娟娟,牛迪.美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染的临床效果及安全性[J].中外医学研究,2018,16(33):18-19.
[26] 柳俊伶.美罗培南在新生儿化脓性脑膜炎治疗中的临床分析[J].中国处方药,2019,17(10):100-101.
[27] 段炼.分析美罗培南对新生儿化脓性脑膜炎的临床治疗价值[J].世界复合医学,2019,5(3):64-67.
[28] 王卫星,付淑芳.美罗培南与头孢他啶治疗新生儿重症细菌感染的疗效对比[J].中国妇幼保健,2018,33(9):2029-2031.
[29] 简于群,单志红.美罗培南联合替加环素治疗新生儿重症多重耐药菌感染的临床效果[J].临床合理用药杂志,2015,8(27):12-13.
[30] 耿美丽.美罗培南联合头孢曲松钠治疗新生儿化脓性脑膜炎71例疗效评价[J].药品评价,2021,18(5):304-307.
[31] 胡德飞.新生儿化脓性脑膜炎的早期诊断和治疗方法探讨[J].当代医学,2018,24(24):142-143.
[32] 蒋晓莉.美罗培南联合注射用头孢曲松钠治疗57例新生儿化脓性脑膜炎的疗效及安全性分析[J].黑龙江中医药,2020,49(4):110-111.
[33] 陈卫平,林莉,徐阳.美罗培南治疗新生儿化脓性脑膜炎的临床效果[J].当代医学,2020,26(12):11-13.
[34] 韦红艳,程琳,廖华玉,等.美罗培南治疗新生儿脓毒血症合并化脓性脑膜炎的疗效观察[J].中国处方药,2019,17(5):77-78.
[35] 马荣伟,王莉.美罗培南治疗新生儿重症细菌感染的临床疗效及安全性分析[J].中国药物与临床,2016,16(10):1481-1482.
[36] 魏小娣,樊婷.美罗培南治疗新生儿化脓性脑膜炎临床效果观察[J/OL].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(9):141-144[2020-08-30]. http:www.yixueqianyan.cn/CN/10.12037/YXQY.2016.09-25.
[37] 黄全发.美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染的有效性[J]世界复合医学,2020,6(9):168-170,183.
[38] 黄青,吴斌,朱然.美罗培南与头孢他啶对新生儿重症细菌感染患儿抗感染治疗的临床疗效及安全性比较[J].抗感染药学,2018,15(4):594-596.
[39] 仲兆金.碳青霉烯类抗生素在儿科的临床应用[J].国外医药抗生素分册,2009,30(2):76-81.
[40] 莫海玲. 4种碳青霉烯类抗生素的药理学特点及临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2007,7(2):96-98.
[41] 李金妞.美罗培南对新生儿重症细菌感染的疗效及安全性观察[J].临床研究,2020,28(6):92-94.
[42] 国家卫生健康委员会医政医管局.关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知:国卫办医函〔2018〕822号[EB/OL].(2018-09-21)[2020-08-30]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.

(收稿日期:2021-05-20 修回日期:2021-08-16)
(编辑:陈 宏)