

围产医学

DOI: 10.11699/cyxb20131005

剖宫产术前和断脐后预防性应用头孢唑啉的效果比较: 随机对照试验的系统回顾和 Meta 分析

丁明霞¹, 孙菊香¹, 罗 欣², 张雪梅², 漆洪波²

(1. 山东省临沂市人民医院产科, 临沂 276000; 2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘要】目的:总结已发表的文献,分析比较剖宫产术前和断脐后应用头孢唑啉的效果。**方法:**通过系统性搜索数据库,包括 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆的 CENTRAL,进行随机对照试验,比较剖宫产术前预防性应用头孢唑啉与断脐后应用的差异。**结果:**对 6 个高质量的随机对照试验进行 Meta 分析。术前预防性应用头孢唑啉与断脐后应用相比较,产后子宫内膜炎的发病风险有明显的降低($RR=0.57, 95\%CI=0.36\sim0.90, P=0.02$)。而伤口感染($RR=0.70, 95\%CI=0.43\sim1.12$)和尿路感染发病风险($RR=1.19, 95\%CI=0.53\sim2.63$)无明显差别。而且,术前应用头孢唑啉并没有明显增加新生儿败血症($RR=0.82, 95\%CI=0.47\sim1.42$)、需要诊断检查而未确诊的败血症($RR=0.94, 95\%CI=0.72\sim1.22$)以及新生儿转入重症监护室($RR=0.90, 95\%CI=0.62\sim1.28$)的风险。**结论:**剖宫产术前预防性应用头孢唑啉可明显降低产后子宫内膜炎的发病率。

【关键词】抗生素;头孢唑啉;剖宫产;Meta 分析

【中国图书分类法分类号】R714.62

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-06-05

Comparison on effect of prophylactic administration of cefazolin prior to cesarean section and after cord clamping: a systematic review and Meta analysis of randomized controlled trials

DING Mingxia¹, SUN Juxiang¹, LUO Xin², ZHANG Xuemei², QI Hongbo²

(1. Department of Obstetrics, Linyi People's Hospital; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To summarize the published evidences and to compare effect of prophylactic administration of cefazolin prior to cesarean section and after cord clamping. **Methods:** Databases of PubMed, Embase, and CENTRAL in the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials and effect of prophylactic administration of cefazolin prior to cesarean section and after cord clamping were compared. **Results:** Six randomized controlled trials with high quality were included in this Meta analysis. Preoperative administration significantly reduced the risk of postpartum endometritis ($RR=0.57, 95\%CI=0.36$ to $0.90, P=0.02$). Preoperative administration of cefazolin was not associated with significant reduction in the risk of wound infection ($RR=0.70, 95\%CI=0.43$ to 1.12) and urinary tract infection ($RR=1.19, 95\%CI=0.53$ to 2.63). Furthermore, preoperative administration of cefazolin did not significantly affect proven neonatal sepsis ($RR=0.82, 95\%CI=0.47$ to 1.42), suspected neonatal sepsis cases which require workup ($RR=0.94, 95\%CI=0.72$ to 1.22) and neonatal intensive care unit admissions ($RR=0.90, 95\%CI=0.62$ to 1.28). **Conclusion:** Prophylactic administration of cefazolin prior to cesarean section can significantly decrease the incidence of postpartum endometritis.

【Key words】 antibiotics; cefazolin; cesarean delivery; Meta analysis

剖宫产是产后母体感染最常见的风险因素之一,发生率为 18%~38%^[1]。而其他的风险因素包括

手术时间、分娩过程中的检查次数、母体肥胖、分娩持续时间、手术者的经验以及失血量等^[2-4]。剖宫产过程中预防性应用抗生素以减少产后母体的感染,已在许多临床试验和 Meta 分析中有所研究^[5-8]。Smail 和 Gyte^[8]在 2010 年更新的 Cochrane 评论中得出结论:预防性应用抗生素对所有选择性或非选择性剖

作者介绍:丁明霞,Email:sdlydmx@163.com,

研究方向:母胎医学。

通信作者:漆洪波,Email:qi_hongbo@yahoo.com.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81070502);国家临床重点专科建设经费资助项目(编号:201101ckZD)。

宫产的妇女显然是有益的。考虑到术前应用抗生素可能会对胎儿产生不良影响,近三十年来,使用抗生素预防剖宫产术后感染的时机问题一直存在争议^[8-9]。然而,越来越多的研究表明术前应用抗生素比断脐后应用在预防剖宫产术后感染方面更有效^[10-17]。本研究目的是采用文献复习的方法证明剖宫产术前预防应用头孢唑啉比断脐后应用更有效。

1 方法

1.1 文献检索及筛选

计算机检索 Cochrane 图书馆对照试验中心注册库、PubMed、Embase、科学引文索引扩展版,时间截止到 2012 年 4 月。仅在随机临床试验中提取数据(不考虑语言、盲点、样品尺寸或出版现状),回顾中包括剖宫产术前预防性应用头孢唑啉与断脐后应用的对比。英文检索词:cesarean delivery、antibiotics、prophylactic antibiotics、cefazolin。

1.2 结果定义

子宫内膜炎,定义为腋下温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 且至少持续 48 h,伴有子宫触痛和恶臭阴道分泌物。若切口处有流脓或红斑(直径大于 1 cm)以及切口部位硬化,则诊断为伤口感染。如有临床症状(即多尿症和排尿困难)和尿检结果阳性,则诊断为尿路感染。

1.3 偏倚风险评估

高偏倚风险的随机临床试验中存在过高估计有益治疗效果的风险^[18-20]。偏倚风险是根据 Cochrane 协作和 CHBG(Cochrane Hepato-Biliary Group)模块的指导方针进行评估。试验中的偏倚风险评估内容包括:①随机分配方法;②隐蔽分组;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者或统计人员采用盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。

1.4 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行统计分析。 RR 为疗效分析统计量,各效应量以 95% CI 表示。采用固定效应模型进行 Meta 分析。异质性检验采用卡方检验,若研究间存在明显的异质性($P\leq 0.10$, $I^2>50\%$),分析其异质性来源,尝试可否通过亚组分析、随机效应模型等方法减少异质性;若各研究间无明显异质性($P>0.10$, $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;若异质性过大或存在明显临床异质性时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

通过文献评审鉴定出共 324 个研究。文献搜索没有确定

出新的试验。此 Meta 分析中共有 6 个随机对照试验用来比较术前和断脐后预防性应用头孢唑啉的效果^[12-17]。在这 6 个随机对照试验中,1 168 名妇女在术前应用头孢唑啉,1 167 名妇女在断脐后应用。6 个随机对照试验在 1997 年至 2012 年期间出版。总体来说,6 个研究全部显示出低风险。

2.2 Meta 分析

手术后母体感染包括以下 3 个结果:产后子宫内膜炎、伤口感染和尿路感染。各个研究中的研究结果定义具有相似性。6 个试验全部为产后子宫内膜炎和伤口感染的 Meta 分析提供数据。只有 3 个试验为尿路感染的 Meta 分析提供数据。术前预防性应用头孢唑啉与断脐后应用相比较,产后子宫内膜炎的发病风险有明显的降低(表 1)(2.3% vs. 4.0%; $RR=0.57$, 95% $CI=0.36\sim 0.90$, $P=0.02$; $I^2=0\%$),而伤口感染发病风险(表 2)(2.4% vs. 3.4%; $RR=0.70$, 95% $CI=0.43\sim 1.12$, $P=0.14$; $I^2=0\%$)和尿路感染发病风险(表 3)(1.7% vs. 1.4%; $RR=1.19$, 95% $CI=0.53\sim 2.63$, $P=0.68$; $I^2=0\%$)无明显差别。大部分 Meta 分析中存在低系统异质性的证据。

表 1 术前与断脐后应用头孢唑啉对产后子宫内膜炎发病的影响

文献	术前组 (n)	断脐组 (n)	权重 (%)	RR 值 (固定) 95%CI
Sullivan 2007 ^[12]	2/185	10/194	20.7	0.21 (0.05, 0.94)
Thigpen 2005 ^[13]	12/153	22/149	47.3	0.53 (0.27, 1.03)
Wax 1997 ^[14]	1/49	1/41	2.3	0.84 (0.05, 12.97)
Yildirim 2009 ^[15]	5/194	7/195	14.8	0.72 (0.23, 2.22)
Witt 2011 ^[16]	1/370	1/371	2.1	1.00 (0.06, 15.97)
Macones 2012 ^[17]	6/217	6/217	12.7	1.00 (0.33, 3.05)
合计 (95%CI)	1 168	1 167	100.0	0.57 (0.36, 0.90)
合计事件	27	47		
异质性检验: $\chi^2=3.11$, $df=5$ ($P=0.68$), $I^2=0\%$; 总体效果检验: $Z=2.40$, $P=0.02$				

表 2 术前与断脐后应用头孢唑啉对伤口感染发病的影响

文献	术前组 (n)	断脐组 (n)	权重 (%)	RR 值 (固定) 95%CI
Sullivan 2007 ^[12]	5/185	10/194	24.4	0.52 (0.18, 1.51)
Thigpen 2005 ^[13]	6/153	8/149	20.3	0.73 (0.26, 2.05)
Wax 1997 ^[14]	1/49	2/41	5.4	0.42 (0.04, 4.45)
Yildirim 2009 ^[15]	6/194	8/195	19.9	0.75 (0.27, 2.13)
Witt 2011 ^[16]	9/370	9/371	22.5	1.00 (0.40, 2.50)
Macones 2012 ^[17]	1/217	3/217	7.5	0.33 (0.03, 3.18)
合计 (95%CI)	1 168	1 167	100.0	0.70 (0.43, 1.12)
合计事件	28	40		
异质性检验: $\chi^2=1.51$, $df=5$ ($P=0.91$), $I^2=0\%$; 总体效果检验: $Z=1.48$, $P=0.14$				

表 3 术前与断脐后应用头孢唑啉对尿路感染发病的影响

Tab.3 Effect of cefazolin on urinary tract infection in preoperative group and cord clamping group

文献	术前组 (n)	断脐组 (n)	权重 (%)	RR值(固定) 95%CI
Yildirim 2009 ^[15]	3/194	5/195	45.4	0.60 (0.15, 2.49)
Witt 2011 ^[16]	8/370	4/371	36.4	2.01 (0.61, 6.60)
Macones 2012 ^[17]	2/217	2/217	18.2	1.00 (0.14, 7.04)
合计 (95%CI)	781	783	100.0	1.19 (0.53, 2.63)
合计事件	13	11		
异质性检验: $\chi^2=1.65$, $df=2$ ($P=0.44$), $I^2=0\%$; 总体效果检验: $Z=0.42$, $P=0.68$				

2.3 新生儿结局

新生儿结局主要包括新生儿败血症、败血症的诊断检查以及是否转入新生儿重症监护室。术前应用头孢唑啉并没有明显增加新生儿败血症(表 4)($RR=0.82$; $95\%CI=0.47\sim1.42$, $P=0.48$)、需要检查诊断而未确诊的败血症(表 5)($RR=0.94$, $95\%CI=0.72\sim1.22$, $P=0.63$)以及新生儿转入重症监护室(表 6)($RR=0.90$, $95\%CI=0.62\sim1.28$, $P=0.55$)的风险。

表 4 术前与断脐后应用头孢唑啉对新生儿败血症发病的影响

Tab.4 Effect of cefazolin on neonatal sepsis in preoperative group and cord clamping group

文献	术前组 (n)	断脐组 (n)	权重 (%)	RR值(固定) 95%CI
Sullivan 2007 ^[12]	6/185	7/194	25.4	0.90 (0.31, 2.62)
Thigpen 2005 ^[13]	7/153	7/149	26.4	0.97 (0.35, 2.71)
Yildirim 2009 ^[15]	9/194	13/195	48.2	0.70 (0.30, 1.59)
合计 (95%CI)	532	538	100.0	0.82 (0.47, 1.42)
合计事件	22	27		
异质性检验: $\chi^2=0.29$, $df=2$ ($P=0.87$), $I^2=0\%$; 总体效果检验: $Z=0.70$, $P=0.48$				

表 5 术前与断脐后应用头孢唑啉对新生儿需要检查诊断而未确诊的败血症的影响

Tab.5 Effect of cefazolin on suspected sepsis cases which require workup in preoperative group and cord clamping group

文献	术前组 (n)	断脐组 (n)	权重 (%)	RR值(固定) 95%CI
Sullivan 2007 ^[12]	35/185	36/194	35.0	1.02 (0.67, 1.55)
Thigpen 2005 ^[13]	11/153	14/149	14.1	0.77 (0.36, 1.63)
Wax 1997 ^[14]	6/49	2/41	2.2	2.51 (0.54, 11.77)
Yildirim 2009 ^[15]	23/194	30/195	29.8	0.77 (0.46, 1.28)
Macones 2012 ^[17]	19/217	19/217	18.9	1.00 (0.54, 1.84)
合计 (95%CI)	798	796	100.0	0.94 (0.72, 1.22)
合计事件	94	101		
异质性检验: $\chi^2=2.61$, $df=4$ ($P=0.62$), $I^2=0\%$; 总体效果检验: $Z=0.48$, $P=0.63$				

表 6 术前与断脐后应用头孢唑啉对新生儿转入重症监护室的影响

Tab.6 Effect of cefazolin on neonatal intensive care unit admissions in preoperative group and cord clamping group

文献	术前组 (n)	断脐组 (n)	权重 (%)	RR值(固定) 95%CI
Sullivan 2007 ^[12]	25/185	33/194	57.2	0.79 (0.49, 1.28)
Thigpen 2005 ^[13]	14/153	8/149	14.4	1.70 (0.74, 3.94)
Yildirim 2009 ^[15]	4/194	7/195	12.4	0.57 (0.17, 1.93)
Macones 2012 ^[17]	7/217	9/217	16.0	0.78 (0.29, 2.05)
合计 (95%CI)	749	755	100.0	0.90 (0.62, 1.28)
合计事件	50	57		
异质性检验: $\chi^2=3.10$, $df=3$ ($P=0.38$), $I^2=3\%$; 总体效果检验: $Z=0.60$, $P=0.55$				

3 讨论

上述 Meta 分析为临床上剖宫产预防性应用抗生素提供了新的证据,剖宫产术前预防性应用抗生素,可以明显减少产后子宫内膜炎的发病率,同时并不影响新生儿的结局。然而,尽管术前组的伤口感染和尿路感染的发病风险比例似乎较低,却没有统计学意义。

虽然采用卡方检验的异质性评估证明了各个试验间不存在明显的差异性,但这些试验其它特征入选标准例如手术技术等却各不相同。因此,采用敏感性分析评估试验效果,综合评估 5 个试验中有关产后子宫内膜炎的发生,结果证明如果排除 Sullivan 等^[12]或 Thigpen 等^[13]其中任何一个研究时,综合评估结果明显发生了改变,结论是 2 组的发生风险无明显差别($RR=0.60$, $P=0.07$ 和 $RR=0.48$, $P=0.07$)。本研究发现不同试验中产后子宫内膜炎发病率相差很大, Witt 等的研究^[16]为 0.3% (1/370 vs. 1/371), 而 Thigpen 等的研究^[13]为 11.3% (12/153 vs. 22/149)。产生这种结果可能有以下几个原因:第一,入选标准有所不同;第二,头孢唑啉的使用剂量不同;第三,剖宫产手术技术、手术时间、抗生素的质量可能产生不同的结果。

2008 年 Costantine 等^[20]发表了第 1 个 Meta 分析,总结了有关剖宫产围手术期抗生素使用时间的现有证据。本研究与 Costantine 的 Meta 分析有所不同。第一, 2 个近期出版的试验包含在本研究的评论中,使本次分析有更大的样本含量,更具说服力。事实上,本研究随机抽取了 1 901 位患者,而 Costantine 的分析中只有 711 位患者。第二, Costantine 的

分析得出结论:与断脐后预防性应用抗生素相比较,剖宫产术前应用减少了产后子宫内膜炎发病率和总的感染发病率,同时并不影响新生儿的结局。然而,本研究分析指出应进一步进行双盲随机对照试验,评估手术前应用抗生素的相关优点。第三,本研究进行了敏感性分析。此外,由于所包含试验的数量有限,本研究没有采用漏斗图评估出版偏差。

本研究分析结果进一步证明了剖宫产术前使用头孢唑啉更有利于预防剖宫产相关的并发症。所有包含的试验质量高,使得本研究的结论更具有说服力。然而,本研究有 2 个主要的限制:第一,无法评估出版偏差。第二,所包含的试验数量少。

总之,通过此研究比较了剖宫产术前和断脐后应用头孢唑啉的效果,所有包含的试验质量高,偏差风险低且结果证明剖宫产术前预防性应用头孢唑啉可明显降低产后子宫内膜炎的发病率。

参 考 文 献

- [1] Henderson E, Love E J. Incidence of hospital acquired infections associated with caesarean section[J]. *Hosp Infect*, 1995, 29(4): 245-255.
- [2] Killian C A, Graffunder E M, Vinciguerra T J, et al. Risk factors for surgical-site infections following cesarean section[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001, 22(10): 613-617.
- [3] Hager R M, Daltveit A K, Hofoss D, et al. Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(2): 428-434.
- [4] Myles T D, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(5Pt1): 959-964.
- [5] Classen D C, Evans R S, Pestotnik S L, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(5): 281-286.
- [6] No authors listed. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery: American Society of Health-System Pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1999, 56(18): 1839-1888.
- [7] Smaill F, Hofmeyr G J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(3): CD000933.
- [8] Smaill F M, Gyte G M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD007482.
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 47. October 2003: prophylactic antibiotics in labor and delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(4): 875-882.
- [10] Feigin M D, Markov S, Goshen S, et al. Antibiotic for cesarean section: the case for 'true' prophylaxis[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1993, 43(3): 257-261.
- [11] Cunningham F G, Leveno K J, DePalma R T, et al. Perioperative antimicrobials for cesarean delivery: before or after cord clamping? [J]. *Obstet Gynecol*, 1983, 62(2): 151-154.
- [12] Sullivan S A, Smith T, Chang E, et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(5): 455, e1-5.
- [13] Thigpen B D, Hood W A, Chauhan S, et al. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(6): 1864-1868, discussion 1868-1871.
- [14] Wax J R, Hersey K, Philput C, et al. Single dose cefazolin prophylaxis for postcesarean infections: before vs. after cord clamping[J]. *J Matern Fetal Med*, 1997, 6(1): 61-65.
- [15] Yildirim G, Gungorduk K, Guven H Z, et al. When should we perform prophylactic antibiotics in elective cesarean cases? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280(1): 13-18.
- [16] Witt A, Doner M, Petricevic L, et al. Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(12): 1404-1409.
- [17] Macones G A, Cleary K L, Parry S, et al. The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial[J]. *Am J Perinatol*, 2012, 29(4): 273-276.
- [18] Kjaergard L L, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(11): 982-989.
- [19] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? [J]. *Lancet*, 1998, 352(9128): 609-613.
- [20] Wood L, Egger M, Gluud L L, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7644): 601-605.
- [21] Costantine M M, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(3): 301-306.

(责任编辑:冉明会)