

3种集采与非集采注射用头孢菌素有效性和安全性的多中心研究[△]

刘璐^{1*}, 宋沧桑^{1#}, 李兴德¹, 邓雨琴¹, 毛盼盼¹, 张函舒¹, 董艳珍², 程瑶瑶³(1. 昆明市第一人民医院药学部, 昆明 650224; 2. 大理大学药学院, 云南大理 671003; 3. 昆明医科大学附属甘美医院药学部, 昆明 650224)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0825-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.10



摘要 目的 比较国家组织药品集中采购(简称“集采”)与非集采注射用头孢唑林钠、注射用头孢呋辛钠和注射用头孢他啶治疗细菌性感染患者的有效性和安全性。方法 回顾性收集昆明市19家医疗机构2020年1月至2022年9月使用过3种集采或非集采注射用头孢菌素治疗细菌性感染的住院患者的病例数据,采用倾向性评分匹配平衡组间基线差异后,分别比较3种集采与非集采注射用头孢菌素的有效性和安全性差异。结果 平衡组间基线差异后,注射用头孢唑林钠集采组与非集采组各394例,注射用头孢呋辛钠集采组与非集采组各472例,注射用头孢他啶集采组504例、非集采组590例。有效性方面,注射用头孢唑林钠和注射用头孢呋辛钠集采组与非集采组的临床有效率、72 h有效率、细菌清除率及体温、白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白、降钙素原恢复率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);注射用头孢他啶集采组C反应蛋白恢复至正常参考范围的患者比例显著高于非集采组(46.9% vs. 27.9%, $P<0.05$),但其余有效性指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。安全性方面,3种注射用头孢菌素集采组患者的药品不良反应发生率与非集采组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);注射用头孢唑林钠集采组患者血小板计数降低的发生率显著高于非集采组(20.7% vs. 7.1%, $P<0.05$),注射用头孢他啶集采组患者嗜酸性粒细胞升高的发生率显著高于非集采组(5.3% vs. 1.9%, $P<0.05$)。此外,3种注射用头孢菌素其余实验室相关指标异常率的组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 3种集采注射用头孢菌素的有效性不劣于非集采品种,安全性与非集采品种相当。

关键词 注射用头孢唑林钠;注射用头孢呋辛钠;注射用头孢他啶;药品集中采购;头孢菌素

Multicenter study on the efficacy and safety of 3 kinds of Cephalosporin for injection from centralized procurement or non-centralized procurement

LIU Lu¹, SONG Cangsang¹, LI Xingde¹, DENG Yuqin¹, MAO Panpan¹, ZHANG Hanshu¹, DONG Yanzhen², CHENG Yaoyao³(1. Dept. of Pharmacy, Kunming First People's Hospital, Kunming 650224, China; 2. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671003, China; 3. Dept. of Pharmacy, Calmette Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650224, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the efficacy and safety of Cefazolin sodium for injection, Cefuroxime sodium for injection, and Cefotaxime sodium for injection from nationally organized centralized drug procurement (hereinafter referred to as “centralized procurement”) and non-centralized procurement in patients with bacterial infection. **METHODS** The case data of hospitalized patients who had used 3 kinds of Cephalosporins for injection from centralized procurement or non-centralized procurement in the treatment of bacterial infections were retrospectively collected from 19 medical institutions in Kunming from January 2020 to September 2022. After balancing the baseline differences between the groups with the propensity score matching method, the effectiveness and safety differences of 3 kinds of Cephalosporins for injection from centralized procurement or non-centralized procurement were compared respectively. **RESULTS** After balancing the baseline differences among the groups, 394 cases in each group of Cefazolin sodium for injection from centralized procurement or non-centralized procurement, 472 cases in each group of Cefuroxime sodium for injection from centralized procurement or non-centralized procurement, 504 cases in group of Cefotaxime sodium for injection from centralized procurement and 590 cases in group of non-centralized procurement were included in the analysis. In terms of effectiveness, there were no significant differences in clinical

[△]基金项目 云南省卫生健康委临床药学中心建设单位项目;云南省卫生健康委医学领军人才培养计划(No.L-2018012);昆明市卫生健康委人才培养项目——医学科技领军人才培养计划[No.2023-SW(领军)-04]

* 第一作者 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail: 1614798517@qq.com

通信作者 主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学、药物基因组学。E-mail: songcs163@163.com

response rate, 72 h response rate, bacterial clearance rate, and the recovery rate of body temperature, white blood cell count, neutrophil count, neutrophil percentage, C-reactive protein, procalcitonin recovery between the centralized procurement group and non-centralized procurement group of Cefazolin sodium for injection and Cefuroxime sodium for injection ($P>0.05$). The proportion of patients in centralized procurement group of Ceftazidime for injection with C-reactive protein restored to normal reference range was significantly higher than that in non-centralized procurement group (46.9% vs. 27.9%, $P<0.05$), but there were no statistically significant differences in other effectiveness indicators among groups ($P>0.05$). In terms of safety, there was no statistical difference in the incidence of adverse drug reactions between centralized procurement group and non-centralized procurement group of 3 kinds of Cephalosporins for injection ($P>0.05$); the incidence of platelet count reduction in centralized procurement group of Cefazolin sodium for injection was significantly higher than non-centralized procurement group (20.7% vs. 7.1%, $P<0.05$), the incidence of eosinophilia elevation in centralized procurement group of Ceftazidime for injection was significantly higher than non-centralized procurement group (5.3% vs. 1.9%, $P<0.05$). In addition, there was no statistically significant difference in the abnormal rates of other laboratory indicators among the three types of injection Cephalosporins ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** The efficacy of 3 kinds of Cephalosporin for injection from centralized procurement is not inferior to non-centralized procurement varieties, and the safety is equivalent to that of non-centralized procurement varieties.

KEYWORDS Cefazolin sodium for injection; Cefuroxime sodium for injection; Ceftazidime for injection; centralized drug procurement; Cephalosporin

2018年国家组织药品集中采购(以下简称“集采”)政策实施以来,患者药费负担大大减轻,同时国家医保负担也有所减轻。集采目录中通过一致性评价药品的药等效性评价和生物等效性试验保证了流通药品质量,但目前国内集采药品的实际临床疗效和安全性数据非常有限,上市前临床证据尚不充分,因此临床医生和患者对通过一致性评价药品的疗效和安全性是有一定疑虑的^[1-2]。头孢菌素是一类安全性和有效性良好的广谱 β -内酰胺类抗菌药物,临床应用广泛^[3]。头孢菌素虽然已经发展到第五代,但第一代至第三代头孢在临床上仍发挥着不可替代的作用,其中头孢唑林和头孢呋辛除主要用于治疗革兰氏阳性球菌所致的各种感染性疾病外,还常被作为手术部位感染的预防用药;头孢他啶作为第三代头孢菌素,对常见革兰氏阴性杆菌具有一定的抗菌作用^[4]。2021年,共10个抗菌药物被纳入第5批集采目录,包括注射用头孢唑林钠、注射用头孢呋辛钠、注射用头孢他啶。以上3种注射用头孢菌素虽已通过一致性评价,但尚缺乏足够的临床等效评估证据^[5]。本研究基于真实世界数据,探索这3种集采与非集采注射用头孢菌素治疗细菌性感染患者的有效性和安全性,以期为其临床应用和集采政策的执行提供证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究真实世界数据来源于昆明市19家医疗机构的病历数据系统,包括6家三级综合医院,4家三级专科医院,9家二级综合医院。其中,昆明市第一人民医院作为本研究的组长单位。本研究经昆明市第一人民医院医学伦理委员会审核通过(编号为研伦审2022-07-01),免知情同意。

1.2 研究对象

收集昆明市19家医疗机构2020年1月至2022年9月使用过集采或非集采注射用头孢菌素(注射用头孢唑林钠、注射用头孢呋辛钠、注射用头孢他啶)治疗细菌性感染的住院患者信息。本研究所用药物的厂家、批准文号及规格见表1。

表1 本研究所用药物的厂家、批准文号及规格

药物	组别	厂家	批准文号(规格)
注射用头孢唑林钠	集采组	广东金城金素制药有限公司	国药准字H20204005(1.0 g)
	非集采组	不限定厂家	-
注射用头孢呋辛钠	集采组	深圳信立泰药业股份有限公司	国药准字H20000410(0.75 g)、 国药准字H20020182(1.5 g)
	非集采组	不限定厂家	-
注射用头孢他啶	集采组	湖南科伦制药有限公司	国药准字H20065463(1.0 g)
	非集采组	不限定厂家	-

注:本研究中除注射用头孢呋辛钠非集采组收集到原研药使用者56例,其余药品均无原研厂家;-表示未列出具体批准文号及规格。

1.3 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)细菌性感染;(2)住院期间仅使用过注射用头孢唑林钠、注射用头孢呋辛钠、注射用头孢他啶中的1种;(3)使用上述药品 ≥ 3 d。

本研究的排除标准包括:(1)使用研究药物目的为预防感染(包括围手术期和非手术期预防用药)者;(2)抗菌药物使用不符合《抗菌药物临床应用指导原则》者;(3)有严重肝、肾功能障碍[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酐(creatinine, Cr)高于正常范围上限的4倍及以上^[6-7]]及造血系统疾病(如白血病、再生障碍性贫血)或其他严重、进行性基础疾病(如恶性肿瘤)者;(4)细菌培养结果显示对研究药物不敏感者;(5)使用研究药物期间同时使用与研究药物抗菌谱重叠的其他抗

菌药物者；(6)使用3种研究药物前接受过其他抗菌治疗(除以下情况：使用其他抗菌药物疗程不超过24 h；在至少48 h的其他抗菌药物治疗后，感染的客观症状或体征恶化；在至少72 h的其他抗菌药物治疗后，感染的客观症状或体征没有变化或恶化)者。

1.4 结局指标

根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[9]、《社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则》^[9]和药品说明书制定本研究的有效性与安全性指标。有效性指标包括：(1)临床有效率——通过症状体征、实验室检查、影像学检查及细菌学检查等，判定患者有停药指征且未换用其他抗菌药物，则认为临床有效[临床有效率(%)=临床有效患者例数/总患者例数×100%]。(2)72 h有效率——用药72 h后，患者的症状体征、实验室检查、影像学检查及细菌学检查其中一项或多项较用药前有所改善，则认为有效[72 h有效率(%)=72 h有效患者例数/总患者例数×100%]。(3)细菌清除率——治疗前感染部位培养出细菌，治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌则认为细菌学结果为细菌清除；对于临床疗效为治愈的患者，某些疾病症状体征的消失使得可培养的材料无法获取(如痰液、皮肤脓液或分泌物)，或者获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强，则认为细菌学结果为细菌假定清除[细菌清除率(%)=(细菌清除例数+细菌假定清除例数)/治疗前细菌学检查阳性总例数×100%]。(4)各项感染指标恢复率——患者治疗前升高的体温和实验室相关指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)]恢复至正常参考范围的比例。安全性指标包括：(1)药品不良反应发生率——通过全国药品不良反应监测网和病历数据系统收集纳入患者发生的相关药品不良反应，不良反应严重程度分级标准采用美国国家癌症研究所制定的《常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版》^[10]分级方法，该分级方法将不良反应严重程度分为5级^[10]；(2)实验室相关指标异常率——治疗后，WBC、NEUT、嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、ALT、AST、总胆红素(total bilirubin, TBiL)、Cr、尿素(Urea)等指标升高/降低(减少)的发生率(高于或低于正常参考范围的患者比例)。

1.5 资料采集

组长单位负责编制研究病例报告表，参与本研究的医疗机构根据纳入、排除标准，将资料录入研究病例报告表，每周报给组长单位。组长单位成立项目质控小组，每周对数据进行清洗和质控，对存疑数据通过邮件

的方式反馈给医疗机构，并要求后者在规定日期内进行数据答疑。

1.6 统计学方法

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。所有连续型变量均不符合正态分布，以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用Kruskal-Wallis秩和检验进行组间比较。分类变量以例数或率表示，无序分类资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法，有序分类资料采用Wilcoxon秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)方法，设定匹配容差为0.01，采用最近邻匹配法对患者进行1:1匹配，平衡集采组与非集采组的基线资料(包括患者年龄、性别、感染类别、基础疾病情况、用药疗程及肝、肾功能)^[11]，使两组患者基线资料具有可比性。

2 结果

2.1 基线资料

匹配前，按照纳入、排除标准筛选数据并进行严格的质量控制，最终收集到注射用头孢唑林钠集采组461例、非集采组615例，注射用头孢呋辛钠集采组508例、非集采组523例，注射用头孢他啶集采组504例、非集采组590例。由于注射用头孢他啶匹配前两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，故仅对注射用头孢唑林钠和注射用头孢呋辛钠进行PSM。匹配后，注射用头孢唑林钠集采组与非集采组各394例，注射用头孢呋辛钠集采组与非集采组各472例，基线资料组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。3种注射用头孢菌素集采组与非集采组患者的基线特征见表2。

2.2 临床结局指标比较

2.2.1 有效性评价

注射用头孢唑林钠、注射用头孢呋辛钠集采组患者的临床有效率、72 h有效率、细菌清除率和各项感染指标(体温、WBC、NEUT、NEUT%、CRP、PCT)恢复率与非集采组比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。注射用头孢他啶集采组CRP恢复至正常参考范围的患者比例较非集采组高，差异有统计学意义($P<0.05$)；其余有效性指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表3。

2.2.2 安全性评价

(1)药品不良反应发生率。注射用头孢唑林钠集采组发生药品不良反应的患者有4例(4/394, 1.0%)，其中1例为腹泻，3例为血液系统紊乱；非集采组发生药品不良反应的患者有1例(1/394, 0.3%)，为血液系统紊乱；两组患者的药品不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P=0.370$)。注射用头孢呋辛钠集采组发生药品不良反应的患者有5例(5/472, 1.1%)，其中1例为皮疹，4例

表2 3种注射用头孢菌素集采组与非集采组患者基线特征比较

项目	分组	注射用头孢唑林钠(PSM后)				注射用头孢呋辛钠(PSM后)				注射用头孢他啶			
		集采组(n=394)	非集采组(n=394)	χ^2/Z	P	集采组(n=472)	非集采组(n=472)	χ^2/Z	P	集采组(n=504)	非集采组(n=590)	χ^2/Z	P
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]岁		32.0(6.0,55.0)	31.5(6.0,58.0)	0.178	0.859	41.5(5.0,66.0)	34.5(5.0,68.0)	0.116	0.908	61.0(25.3,76.0)	65.0(30.0,77.3)	0.998	0.318
性别/例(%)	男性	213(54.1)	222(56.3)	0.416	0.519	242(51.3)	248(52.5)	0.153	0.696	290(57.5)	360(61.0)	1.363	0.243
	女性	181(45.9)	172(43.7)			230(48.7)	224(47.5)			214(42.5)	230(39.0)		
感染类别/例(%)	呼吸系统感染	296(75.1)	306(77.7)	3.737	0.291	337(71.4)	322(68.2)	9.071	0.106	383(76.0)	445(75.4)	5.556	0.235
	消化系统及腹腔感染	0	0			32(6.8)	40(8.5)			48(9.5)	44(7.5)		
	泌尿生殖系统感染	0	0			20(4.2)	40(8.5)			42(8.3)	71(12.0)		
	皮肤及软组织感染	64(16.2)	48(12.2)			59(12.5)	50(10.6)			0	0		
	混合感染	18(4.6)	17(4.3)			21(4.4)	18(3.8)			22(4.4)	21(3.6)		
	其他感染	16(4.1)	23(5.8)			3(0.6)	2(0.4)			9(1.8)	9(1.5)		
	是否合并基础疾病/例(%)	是	92(23.4)	89(22.6)	0.065	0.799	135(28.6)	139(29.4)	0.082	0.774	239(47.4)	300(50.8)	1.277
	否	302(76.6)	305(77.4)			337(71.4)	333(70.6)			265(52.6)	290(49.2)		
合并基础疾病种数/例(%)	0种	302(76.6)	305(77.4)	0.065	0.968	337(71.4)	333(70.6)	0.196	0.907	291(57.7)	330(55.9)	0.705	0.703
	1种	59(15.0)	57(14.5)			74(15.7)	79(16.7)			95(18.8)	123(20.8)		
	≥2种	33(8.4)	32(8.1)			61(12.9)	60(12.7)			118(23.4)	137(23.2)		
用药疗程/例(%)	<M _c	202(51.3)	195(49.5)	0.249	0.618	263(55.7)	260(55.1)	0.039	0.844	216(42.9)	277(46.9)	1.838	0.175
	≥M _c	192(48.7)	199(50.5)			209(44.3)	212(44.9)			288(57.1)	313(53.1)		
AST是否升高/例(%)	是	21(5.3)	28(7.1)	4.178	0.124	38(8.1)	40(8.5)	0.192	0.909	47(9.3)	52(8.8)	2.063	0.356
	否	329(83.5)	337(85.5)			394(83.5)	389(82.4)			403(80.0)	458(77.6)		
	缺失	44(11.2)	29(7.4)			40(8.5)	43(9.1)			54(10.7)	80(13.6)		
ALT是否升高/例(%)	是	23(5.8)	33(8.4)	3.593	0.166	11(2.3)	17(3.6)	1.409	0.494	29(5.8)	37(6.3)	2.69	0.260
	否	332(84.3)	333(84.5)			419(88.8)	411(87.1)			423(83.9)	474(80.3)		
	缺失	39(9.9)	28(7.1)			42(8.9)	44(9.3)			52(10.3)	79(13.4)		
Cr是否升高/例(%)	是	16(4.1)	28(7.1)	3.688	0.158	18(3.8)	24(5.1)	1.078	0.583	48(9.5)	48(8.1)	1.516	0.469
	否	339(86.0)	332(84.3)			419(88.8)	410(86.9)			409(81.2)	476(80.7)		
	缺失	39(9.9)	34(8.6)			35(7.4)	38(8.1)			47(9.3)	66(11.2)		

注:将用药时长通过中位数(M)转化成二分类变量,注射用头孢唑林钠和注射用头孢呋辛钠匹配后的M_c为6 d,注射用头孢他啶的M_c为7 d。

表3 3种注射用头孢菌素集采组与非集采组患者有效性指标比较[例(%)]

研究药物	组别	临床有效	72 h有效	细菌清除	各项感染指标恢复情况					
					体温	WBC	NEUT	NEUT%	CRP	PCT
注射用头孢唑林钠	集采组	377(95.7)	351(89.1)	21(100)	95(95.0)	43(71.7)	40(76.9)	49(83.1)	53(80.3)	3(42.9)
	非集采组	378(95.9)	351(89.1)	23(95.8)	66(90.4)	27(73.0)	23(76.7)	25(86.2)	23(63.9)	8(72.7)
	χ^2	0.032	0.102	<0.001	1.377	0.019	0.001	0.005	3.304	-
	P	0.859	0.548	1.000	0.241	0.889	0.979	0.944	0.069	0.332*
注射用头孢呋辛钠	集采组	461(97.7)	436(92.4)	20(95.2)	150(98.7)	68(88.3)	56(91.8)	55(88.7)	37(63.8)	4(33.3)
	非集采组	458(97.0)	436(92.4)	23(95.8)	122(99.2)	79(80.6)	63(87.5)	77(84.6)	42(60.0)	3(37.5)
	χ^2	0.370	0.016	-	<0.001	1.902	0.649	0.522	0.193	-
	P	0.543	0.954	1.000*	1.000	0.168	0.420	0.470	0.660	1.000*
注射用头孢他啶	集采组	487(96.6)	463(91.9)	25(89.3)	103(99.0)	77(74.8)	77(76.2)	79(69.3)	46(46.9)	5(33.3)
	非集采组	568(96.3)	542(91.9)	48(98.0)	118(96.7)	80(76.9)	77(78.6)	87(68.5)	31(27.9)	11(20.0)
	χ^2	0.100	0.460	1.246	0.528	0.132	0.155	0.018	8.084	0.552
	P	0.752	0.082	0.264	0.467	0.716	0.694	0.894	0.004	0.457

a:表示不满足使用 χ^2 检验的条件,采用Fisher精确概率法检验;-:此项无数据;体温正常范围为36.0~37.2℃,WBC、NEUT、NEUT%、CRP、PCT参考各家医疗机构检验科正常参考范围;由于细菌清除率仅计算治疗前细菌学检查为阳性的病例,所以该项分母不同;各项感染指标恢复率仅考虑患者治疗前升高的各指标恢复至正常参考范围的比例,因为每个患者的感染指标并不会同时都升高,因此分母不同。

为血液系统紊乱;非集采组发生药品不良反应的患者有6例(6/472,1.3%),其中1例为皮疹,5例为血液系统紊乱;两组患者的药品不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P=0.762)。注射用头孢他啶集采组发生药品不良反应的患者4例(4/504,0.8%),其中1例为Cr和Urea异常,3例为血液系统紊乱;非集采组发生药品不良反应的患者有7例(7/590,1.2%),其中1例为Cr和Urea异常,2例为肝酶升高,4例为血液系统紊乱;两组患者的药品不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>

0.05)。3种注射用头孢菌素集采组与非集采组患者均无严重药品不良反应发生,发生的药品不良反应均为1级和2级,严重程度均较轻。(2)实验室相关指标异常率。注射用头孢呋辛钠集采组患者治疗后实验室相关指标(WBC、NEUT、Hb、PLT、EOS、AST、ALT、TBiL、Cr、Urea)异常率与非集采组比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。注射用头孢唑林钠集采组患者PLT降低的发生率显著高于非集采组(P<0.05),其余实验室相关指标与非集采组比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

注射用头孢他啶集采组患者EOS升高的发生率显著高于非集采组($P < 0.05$),其余实验室相关指标与非集采组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表4。

3 讨论

3.1 有效性和安全性评价结果讨论

本研究有效性评价结果显示,注射用头孢唑林钠和注射用头孢呋辛钠集采组患者的各有效性指标与非集采组比较,差异均无统计学意义;注射用头孢他啶集采组CRP恢复至正常参考范围的患者比例显著高于非集采组,但其余有效性指标组间均无显著差异。安全性评价结果显示,除注射用头孢唑林钠集采组患者PLT降低的发生率显著高于非集采组,注射用头孢他啶集采组患者EOS升高的发生率显著高于非集采组外,其他安全性评价指标与非集采组比较差异均无统计学意义。以上有效性和安全性评价结果中个别指标差异有统计学意义的可能原因如下:(1)与纳入集采组和非集采组药品的本身质量和厂家差异有关。(2)本研究虽然采用PSM平衡混杂因素,但仍可能有一些合并的基础疾病和其他影响因素未观察到,对指标结果会产生影响。(3)头孢菌素是引起EOS升高的常见药物^[12],不同厂家的生产工艺可能是造成注射用头孢他啶集采组与非集采组EOS升高的发生率存在差异的原因。(4)一篇关于头孢菌素不良反应概述的文章提及,美国患者头孢菌素药品不良反应的发生率为1.3%~1.7%^[13]。本研究通过国家药品不良反应监测网和病历数据系统收集的3种注射用头孢菌素不良反应发生例数较少,考虑本研究为多中心回顾性研究,存在相关不良反应漏报情况,对安全性评价的结果存在一定影响。

3.2 本研究局限性

本研究尚存在一定的局限性:(1)本研究类型为回顾性研究,纳入的数据为回顾性研究数据,可能造成回顾性偏倚。(2)本研究虽采用PSM均衡基线资料混杂因素,但存在均衡混杂因素考虑不全面的问题。(3)因考虑

研究结果的普适性,本研究未设置特定感染人群。虽平衡了组间年龄、感染类别、用药疗程等,但未对感染严重程度进行分层,可能会对研究造成一定的偏倚。

综上所述,3种集采注射用头孢菌素的有效性不劣于非集采品种,安全性与非集采品种相当。但本文结论仍需开展针对特定感染部位、多中心、大样本的随机、双盲、对照、前瞻性研究来验证。

项目指导:昆明市卫生健康委员会

项目组长单位(研究人员):昆明市第一人民医院(张升宁、宋沧桑、李兴德、包金颖、刘璐、毛盼盼、张函舒、赵玉林、邓雨琴、董艳珍、程瑶瑶)。

18家参与研究单位(研究人员):昆明市延安医院(王文举、梁月琴、林航羽、徐虹),昆明市儿童医院(张毅、李惠英、任丹阳、涂彩霞、杨琰茗),昆明市第二人民医院(刘杰、李海峰、董莎莎、张琳),昆明市第三人民医院(黄红丽、陈洁、彭江丽、刘幸),昆明市中医医院(付义、余晓玲、崔桂琴、徐静道),昆明市妇幼保健院(杨晏斌、付燕、袁勇、李心怡),安宁市第一人民医院(宋超、王学昌、崔朴梅、周艳艳、杨忠旭),昆明市五华区人民医院(唐燕妮、王彦、史碧玲、吴思迪),昆明市东川区人民医院(段学葵、赵碧华、李丽仙、黄丽),昆明市呈贡区人民医院(宋黎、皮婷、浦锐平、郭丽梅),昆明市官渡区人民医院(胡晓婷、郭梅仙、余砚芸、杨雪娟),昆明市盘龙区人民医院(游元鸿、陈馨、唐双玲),昆明市西山区人民医院(李仕同、付同幸、胡泉),昆明市宜良县第一人民医院(刘伟、陈忠琼、周燕、冯圣刚),昆明市富民县人民医院(赵云忠、庄孝龙、尹涛),昆明市石林县人民医院(秦洁、赵锐、高建波、李粉华),昆明市嵩明县人民医院(李明晶、李红新、岳锐英、苏双文),昆明市寻甸回族彝族自治县第一人民医院(杨绍坤、马慧敏、左彤、司家静)。

(致谢:本课题在昆明市卫生健康委员会的指导下,由各参研单位合作完成,在此衷心感谢所有参研人员。)

表4 3种注射用头孢菌素集采组与非集采组患者实验室相关指标异常情况比较[例(%)]

研究药物	组别	WBC减少	NEUT减少	PLT降低	PLT升高	Hb减少	EOS升高	AST升高	ALT升高	TBil升高	Cr升高	Urea升高
注射用头孢唑林钠	集采组	5(3.5)	15(12.0)	35(20.7)	2(1.2)	5(3.4)	4(2.4)	45(6.3)	0	1(1.9)	0	1(1.8)
	非集采组	6(5.6)	9(10.1)	8(7.1)	3(2.7)	0	3(2.6)	23(14.8)	0	0	1(3.3)	0
	χ^2	0.244	0.186	9.566	0.218	2.039	<0.001	0.657	-	<0.001	-	<0.001
	P	0.622	0.666	0.002	0.640	0.153	1.000	0.418	-	1.000	0.375*	1.000
注射用头孢呋辛钠	集采组	8(4.2)	12(6.4)	3(1.8)	16(9.7)	14(8.0)	5(2.6)	1(1.3)	0	1(1.7)	0	2(3.0)
	非集采组	5(2.4)	17(8.8)	3(1.7)	23(12.7)	9(5.2)	3(1.5)	0	1(2.1)	3(6.1)	0	2(2.9)
	χ^2	1.046	0.771	<0.001	0.782	1.133	0.150	<0.001	-	0.419	-	<0.001
	P	0.306	0.380	1.000	0.377	0.287	0.699	1.000	0.403*	0.518	-	1.000
注射用头孢他啶	集采组	3(1.9)	7(4.3)	20(9.6)	4(1.9)	27(15.1)	12(5.3)	5(5.0)	4(3.9)	8(8.3)	6(4.9)	6(5.0)
	非集采组	4(2.3)	9(5.3)	24(11.0)	4(1.8)	19(9.0)	5(1.9)	6(5.3)	3(2.6)	5(4.5)	7(5.0)	3(2.3)
	χ^2	<0.001	0.151	0.208	<0.001	3.377	4.209	0.014	0.022	1.321	0.003	0.645
	P	1.000	0.697	0.648	1.000	0.066	0.040	0.905	0.882	0.250	0.953	0.422

a:表示不满足使用 χ^2 检验的条件,采用Fisher精确概率法检验;-:此项无数据;实验室指标异常率的计算未纳入无法判断是否异常的患者,所以各项分母不同。

参考文献

- [1] 马步芳,王立新,张培培,等. 国内外质控差异可能对多组分抗生素注射剂一致性评价产生的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(8):808-815.
MA B F, WANG L X, ZHANG P P, et al. Possible impact on consistency evaluation of multi-component antibiotic injections by domestic and international differences in the quality control[J]. *Chin J Antibiot*, 2022, 47(8):808-815.
- [2] 杜雪,马珺,黎雯霞. 药品带量采购存在的问题与对策分析[J]. 卫生经济研究, 2020, 37(8):42-44.
DU X, MA J, LI W X. Problems and countermeasures on existing in the development of drug volume procurement [J]. *Health Econ Res*, 2020, 37(8):42-44.
- [3] LIN X M, KÜCK U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(24):8007-8020.
- [4] JORDAN E, VOIDE C, PETIGNAT P A, et al. Cephalosporins in clinical practice[J]. *Rev Med Suisse*, 2020, 16(710):1906-1911.
- [5] 申玲玲,杜光,李娟,等. 对仿制药一致性评价政策的解读[J]. 医药导报, 2020, 39(5):722-727.
SHEN L L, DU G, LI J, et al. Interpretation on the policy of consistency evaluation of generic drugs[J]. *Her Med*, 2020, 39(5):722-727.
- [6] KWO P Y, COHEN S M, LIM J K. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1):18-35.
- [7] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):179-184.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布抗菌药物研发立项和临床试验2项技术指导原则的通告(2015年第9号)[EB/OL]. (2015-04-03)[2023-11-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150403120001449.html>.
China Food and Drug Administration. Notice of the China Food and Drug Administration on issuing two technical guiding principles for the research and development of antibacterial drugs and clinical trials (No. 9 of 2015)[EB/OL]. (2015-04-03)[2023-11-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150403120001449.html>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《急性细菌性皮肤及皮肤结构感染抗菌药物临床试验技术指导原则》和《社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则》的通告(2020年第28号)[EB/OL]. (2020-10-13)[2023-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2062c0715ae751fab54f2257fad72c8f>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice of the Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration on issuing the *Technical Guidelines for Clinical Trials of Antibiotics for Acute Bacterial Skin and Skin Structural Infections* and *Technical Guidelines for Clinical Trials of Antibiotics for Community Acquired Bacterial Pneumonia* (No. 28 of 2020)[EB/OL]. (2020-10-13)[2022-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2062c0715ae751fab54f2257fad72c8f>.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2023-11-21]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- [11] YANG J Y, WEBSTER-CLARK M, LUND J L, et al. Propensity score methods to control for confounding in observational cohort studies: a statistical primer and application to endoscopy research[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 90(3):360-369.
- [12] 张凤芹,董睿涵,张惠兰. 药物引起的嗜酸性粒细胞增多症[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(12):1021-1025.
ZHANG F Q, DONG R H, ZHANG H L. Drug-induced eosinophilia[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2021, 41(12):1021-1025.
- [13] KHAN D A, BANERJI A, BERNSTEIN J A, et al. Cephalosporin allergy: current understanding and future challenges[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7):2105-2114.

(收稿日期:2023-09-05 修回日期:2023-11-19)

(编辑:舒安琴)