

## 亚胺培南治疗院内常见耐药菌血流感染给药方案结合蒙特卡洛模拟的药物经济学评价

邓贵新, 刘锐锋, 刘峰\*

中山市人民医院 药学部, 广东 中山 528403

**摘要:** 目的 探讨亚胺培南不同给药方案治疗院内常见耐药菌血流感染的经济学效果。方法 调查中山市人民医院 2019—2020 年应用亚胺培南治疗院内常见耐药菌血流感染病例共 151 例, 按照实际给药分为 A 方案: 0.5 g/次, 每 12 小时给药 1 次(q12h); B 方案: 0.5 g/次, 每 8 小时给药 1 次 (q8h); C 方案: 1 g/次, q12h; D 方案: 1 g/次, q8h; E 方案: 1 g/次, 每 6 小时给药 1 次 (q6h)。分别进行蒙特卡洛模拟 (MCS), 计算各方案的累积反应分数 (CFR), 进行成本效果分析 (CEA)。结果 5 组方案的成本效果比 (C/E) 分别为 68.5、68.2、100.4、82.6、93.1, 以 A 方案为参照, 余下 4 种方案的增量成本效果比 ( $\Delta C/\Delta E$ ) 分别为 65.9、845.1、147.2、201.8。结论 C/E 最小的 B 方案对多重耐药鲍曼不动杆菌 (MDR-AB)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 (CRPA) 和耐碳青霉烯类肠杆菌科 (CRE) 的抗菌活性较差, 并非院内常见耐药菌血流感染最理想的方案, 应结合临床耐药菌种选择给药方案。D 方案的药物经济学评价效果优于 C 方案和 E 方案, 且更多给药频次的 E 方案并未体现出更高收益。

**关键词:** 亚胺培南; 药物经济学; 蒙特卡洛模拟; 耐药菌; 血流感染; 成本效果分析

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0817-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.038

## Pharmacoeconomic evaluation of imipenem against hospital common drug-resistant bacteria blood infection based on Monte Carlo simulation

DENG Gui-xin, LIU Rui-feng, LIU Feng

Department of Pharmacy, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528403, China

**Abstract: Objective** To evaluate the economic effects of different dosage regimens of imipenem against hospital common drug-resistant bacteria blood infection. **Methods** A total of 151 cases using imipenem against hospital common drug-resistant bacteria blood infection were investigated in Zhongshan City People's Hospital from 2019 to 2020 were divided into 5 groups according to actual dosage regimens. group A (0.5 g, q12h), group B (0.5 g, q8h), group C (1 g, q12h), group D (1 g, q8h) and group E (1 g, q6h). These dosage regimens were evaluated with Monte Carlo simulation (MCS), calculated for cumulative fraction responses (CFR), and conducted cost-effectiveness analysis (CEA) respectively. **Results** the C/E values of the 5 groups were 68.5, 68.2, 100.4, 82.6 and 93.1 respectively. Taking A regimen as the reference, the incremental cost effectiveness ratio ( $\Delta C/\Delta E$ ) of other 4 regimens were 65.9, 845.1, 147.2, and 201.8 respectively. **Conclusion** Regimen B with the least C/E value had poor antibacterial activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB), carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) and carbapenem resistant enterobacteriaceae (CRE), which is not the best regimen for the hospital common drug-resistant bacteria blood infection. Dosage regimen should be selected combining with clinical drug resistant strains. Regimen D is more effective than regimen C and regimen E, and regimen E with more administration frequency does not show higher benefit.

**Key words:** imipenem; pharmacoeconomic; Monte carlo simulation; hospital common drug-resistant bacteria; blood infection; cost-effectiveness analysis

收稿日期: 2021-01-06

基金项目: 中山市科技局项目 (2019B1076)

作者简介: 邓贵新, 女, 副主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: zspy84@sina.com

\*通信作者: 刘峰, 男, 主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: zspy1982@sina.com

近年来,细菌耐药性已成为全球关注的问题,由院内常见耐药菌引起的感染呈逐年上升趋势,该类感染不仅延长患者的住院时间,增加医疗费用,而且危及患者的生命。目前具有临床意义的耐药菌主要有:产超广谱 β-内酰胺酶大肠埃希菌(extended spectrum β-lactamases *Escherichia coli*, ESBLs-EC)、产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌(extended spectrum β-lactamases *Klebsiella pneumoniae*, ESBLs-KP)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant enterococcus, VRE)、多重耐药鲍曼不动杆菌(multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB)等。亚胺培南属碳青霉烯类抗菌药,其抗菌谱广,抗菌活性强,临床上常用于耐药革兰阴性杆菌重症感染患者的抗感染治疗,以及病原菌未确定前的抢先治疗<sup>[1]</sup>,是治疗院内常见耐药菌所致血流感染最重要的抗菌药物之一。临床应用过程中,在药敏结果出来之前,一般都需要经验性用药,如果不能合理使用,不但会带来许多不良反应,增加患者发生医院感染的危险,还造成经济上的浪费,给家庭和社会带来严重的经济负担。

药物经济学属于新兴经济类学科,以经济卫生学为基础发展而来,是运用经济学原理和方法在药物治疗领域中的具体运用,其可从一系列用药方案中选择、判断出最优方案,而且可评价同病不同治疗方案的比较,在药品费用控制及资源合理分配、药品定价、基本药物遴选及制度制定等诸多方面也起着至关重要的作用<sup>[2-3]</sup>。蒙特卡洛模拟(Monte Carlo simulation, MCS)可以利用抗菌药物在人体内的 PK 参数,结合最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),以各种药动学/药效动力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)参数为目标值,可以模拟出临床若干“病例”的达标概率(probability of target attainment, PTA),在国外已广泛用于抗菌药物方案的优化。本研究调查中山市人民医院 2019—2020 年应用亚胺培南治疗院内常见耐药菌血流感染病例,对不同给药方案进行 MCS,并将其计算结果作为收益指标,将收益指标更加客观化,结合成本-效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA)评价不同给药方案的经济性和合理性,为选择亚胺培南最佳给药方案提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

统计中山市人民医院 2019—2020 年应用亚胺培南治疗院内常见耐药菌所致血流感染住院病例。排除标准:单次用药者,死亡病例,肾功能损害者,频繁更改方案难于分类统计或联合使用抗菌药物者,儿童、孕妇等特殊人群。最终入选 151 例,男 83 例,女 68 例,平均年龄 54.8 岁。主要包括 ESBLs-EC、ESBLs-KP、MDR-AB、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)和耐碳青霉烯类肠杆菌科(carbapenem resistant enterobacteriaceae, CRE)。

### 1.2 治疗方案

根据实际病例进行统计,本院静脉滴注给予亚胺培南方案共 5 种, A 方案: 0.5 g/次, 每 12 小时给药一次(q12h), 共 22 例; B 方案: 0.5 g/次, 每 8 小时给药一次(q8h), 共 25 例; C 方案: 1 g/次, q12h, 共 20 例; D 方案: 1 g/次, q8h, 共 51 例; E 方案: 1 g/次, 每 6 小时给药一次(q6h), 共 33 例。分别统计 5 种方案的平均疗程,即为每组使用亚胺培南抗感染治疗时长(起始时间为开始使用亚胺培南的时间,截止时间为连续 2 次血培养阴性,如未做血培养,为连续 3 d 体温正常时间)的平均值,以计算不同住院时长产生的收费差距,结果见表 1。

表 1 亚胺培南不同给药方案及平均住院时间

Table 1 Different imipenem regimens and average length of hospital stay

| 方案 | n/例 | 剂量/g | 频率   | 平均疗程/d |
|----|-----|------|------|--------|
| A  | 22  | 0.5  | q12h | 15.96  |
| B  | 25  | 0.5  | q8h  | 12.08  |
| C  | 20  | 1.0  | q12h | 13.60  |
| D  | 51  | 1.0  | q8h  | 8.84   |
| E  | 33  | 1.0  | q6h  | 7.58   |

### 1.3 疗效评价

本院 2019—2020 年血培养常见耐药菌共 6 种 565 株,其中 ESBLs-EC 326 株, ESBLs-KP 81 株, MRSA 48 株, MDR-AB 56 株, CRPA 30 株, CRE 24 株,除 MRSA 不在亚胺培南抗菌谱内,其余 5 种耐药菌均在亚胺培南抗菌谱内,约占总株数的 91.5%。

根据 PK/PD 理论,亚胺培南为时间相关性抗菌药,其抑菌效果与游离药物浓度超过 MIC 的时间密切相关,PK/PD 参数为游离血药浓度大于 MIC 的时

间间隔与给药间期之比, 即  $f\%T > MIC$ , 计算方法为  $f\%T > MIC = \ln(\text{dose} \times f \times V_d^{-1} \times MIC^{-1}) \times t_{1/2} \times 0.693^{-1} \times \tau^{-1} \times 100\%$ 。式中,  $f\%T > MIC$  为血浆中游离药物浓度超过 MIC 的时间; dose 为 24 h 给药剂量 (以亚胺培南计算)。亚胺培南的 PK 值来源于已发表文献的脓毒血症患者 PK 研究报道<sup>[4]</sup>, PK 参数分别为:  $t_{1/2} = (1.89 \pm 0.38) \text{ h}$ ,  $V_d = (23.87 \pm 0.25) \text{ L}$ ,  $f$  (血浆游离药物浓度与总药物浓度的比值) 为 0.78~0.82。

MCS 结果一般表达为特定 MIC 的 PTA 或对 MIC 群体达到某一目标累积反应分数 (cumulative fraction of response, CFR), 本研究对象为院内常见耐药菌 MIC 群体, 故以 CFR 为疗效评价指标。具体方法为应用美国 Oracle 公司研制的水晶球软件 Oracle Crystal Ball (V11.1.2.1.000) 对亚胺培南 5 种给药方案治疗院内常见耐药菌血流感染进行 MCS 模拟, 本研究设置 10 000 次的运行次数, 置信区间设置为 95%。假设药动学参数  $V_d$  和  $t_{1/2}$  服从对数正态分布, MIC 服从自定义分布,  $f$  服从均匀分布, 以亚胺培南  $f\%T > MIC > 40\%$ <sup>[5]</sup> 作为目标靶值, 获得靶值 PTA, 根据菌株群体 MIC 分布, 计算 5 种不同给药方案对目标靶值的 CFR, 通过比较 CFR 的大小评价给药方案, CFR > 90% 为有效, 该值越大的方案表明在群体中抗菌有效的概率越高。设定 5 种耐药菌按照各自比例的 CFR 之和为效果 (E),  $E = CFR(\text{ESBLs-EC}) \times 57.7\% + CFR(\text{ESBLs-KP}) \times 14.33\% + CFR(\text{MDR-AB}) \times 9.91\% + CFR(\text{CRPA}) \times 5.31\% + CFR(\text{CRE}) \times 4.25\%$ 。

#### 1.4 成本的确定

医疗成本包括直接成本、间接成本和隐性成本, 而间接成本和隐性成本较难预测, 从医院的角度出发, 只考虑直接成本, 包括诊疗费、检验检查费、治疗药物费及不良反应处理费等。为便于比较, 术后抗感染治疗的成本只计算亚胺培南药品费用、诊疗费和注射费等直接成本, 为使分析有实际意义, 以上费用均按 2020 年 12 月的价格进行计算。具体计算公式为: 诊疗成本 ( $C_{\text{诊}}$ ) = 25 元/次/d × 平均疗程; 给药成本 ( $C_{\text{注}}$ ) = 20.3 元/次 × 给药次数 × 平均疗程; 药品价格 ( $C_{\text{药}}$ ) = 127.19 元/支 (0.5 g/支) × 给药支数 × 给药频率 × 平均疗程, 总成本 ( $C$ ) =  $C_{\text{诊}} + C_{\text{注}} + C_{\text{药}}$ 。

## 2 结果

### 2.1 成本计算

5 种方案中,  $C_{\text{诊}}$  最高的为 A 方案,  $C_{\text{注}}$  最高的为 B 方案,  $C_{\text{药}}$  和  $C$  最高的均为 E 方案, 结果见表 2。

表 2 亚胺培南不同给药方案的成本

Table 2 The cost of different imipenem regimens

| 方案 | $C_{\text{诊}}$ /元 | $C_{\text{注}}$ /元 | $C_{\text{药}}$ /元 | $C$ /元  |
|----|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| A  | 399.0             | 648.0             | 4 059.9           | 5 106.9 |
| B  | 302.0             | 735.7             | 4 609.3           | 5 647.0 |
| C  | 340.0             | 552.2             | 6 919.1           | 7 811.3 |
| D  | 221.0             | 538.4             | 6 746.1           | 7 505.5 |
| E  | 189.5             | 615.5             | 7 712.8           | 8 517.8 |

### 2.2 效果计算

5 种方案对 ESBLs-EC 和 ESBLs-KP 的 CFR 均为 100%, 其差别主要体现在 MDR-AB、CRPA 和 CRE, 其中 A 方案对 MDR-AB、CRPA 和 CRE 的 CFR 最低, 分别为 1.79%、20.35%、31.72%, 增加给药频次的 B 方案和增加单次给药剂量的 C 方案的 CFR 均有升高, 但 CFR 均 < 90%, 只有 D、E 两种给药方案对 MDR-AB、CRPA 和 CRE 的 CFR 均高于 90%, E 方案最高, 且 E 方案的效果值也最高为 91.5%, 结果见表 3、图 1。

表 3 亚胺培南不同给药方案的效果

Table 3 Effects of different imipenem regimens

| 菌株       | CFR/%  |        |        |        |        |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
|          | A      | B      | C      | D      | E      |
| ESBLs-EC | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| ESBLs-KP | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| MDR-AB   | 1.79   | 41.18  | 13.78  | 96.72  | 100.00 |
| CRPA     | 20.35  | 67.34  | 41.68  | 96.51  | 100.00 |
| CRE      | 31.72  | 70.12  | 50.15  | 97.32  | 100.00 |
| 效果 (E)   | 74.63  | 82.75  | 77.74  | 90.86  | 91.50  |

### 2.3 经济学分析

本研究成本用货币单位表示, 结果用非货币单位 CFR 表示, 采用 CEA 法进行分析, 其结果用成本效果比 (C/E) 表示, 以 A 组 C、E 结果为参照计算其他 4 种方案的增量成本效果比  $[\Delta C/\Delta E = (C_n - C_A)/(E_n - E_A)]$ 。B 方案 C/E 值和  $\Delta C/\Delta E$  值均为最小, 分别为 68.2、65.9, 结果见表 4。

### 2.4 敏感度分析

假设诊疗成本升高 10%, 给药成本上升 10%, 药品成本下降 20%, 同时各耐药菌比例会根据时间变化而改变, 本次假设所占比例较高的 ESBLs-EC 下降 10%, ESBLs-KP 下降 5%, 而 MDR-AB、CRPA

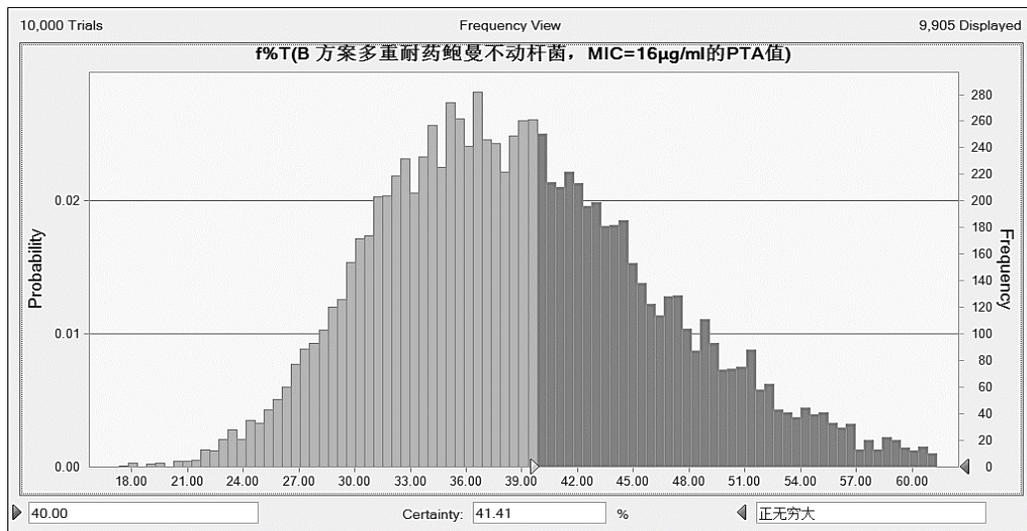


图 1 方案 B 对 MDR-AB 的蒙特卡洛模拟结果  
Fig. 1 Monte Carlo simulation results of MDR-AB in scheme B

表 4 不同给药方案的成本-效果分析

Table 4 Cost-effectiveness analysis of different regimens

| 方案 | C/元     | E/%  | C/E   | ΔC/ΔE |
|----|---------|------|-------|-------|
| A  | 5 106.9 | 74.6 | 68.5  | —     |
| B  | 5 647.0 | 82.8 | 68.2  | 65.9  |
| C  | 7 811.3 | 77.8 | 100.4 | 845.1 |
| D  | 7 505.5 | 90.9 | 82.6  | 147.2 |
| E  | 8 517.8 | 91.5 | 93.1  | 201.8 |

和 CRE 所占比例较小的均上升 30%，再次求得各方案的 C/E 和 ΔC/ΔE，B 方案的 C/E 和 ΔC/ΔE 值亦为最小，分别为 60.8、40.9，结果见表 5。

### 3 讨论

近年来，多重耐药细菌感染的发生率明显增高，严重危害人类健康。多重耐药细菌感染患者医疗费用负担较重，如何安全、有效、合理、经济地选择抗菌药物和治疗方案成为医务人员的重要任务。

表 5 不同给药方案成本效果分析的敏感度分析结果

Table 5 Sensitivity analysis results for cost-effectiveness analysis of different regimens

| 方案 | C <sub>1</sub> /元 | C <sub>2</sub> /元 | C <sub>3</sub> /元 | C/元     | E/%  | C/E  | ΔC/ΔE |
|----|-------------------|-------------------|-------------------|---------|------|------|-------|
| A  | 438.9             | 712.8             | 3 247.9           | 4 399.5 | 68.9 | 63.9 | —     |
| B  | 332.2             | 809.2             | 3 687.4           | 4 828.9 | 79.4 | 60.8 | 40.9  |
| C  | 374.0             | 607.4             | 5 535.2           | 6 516.6 | 72.3 | 90.1 | 622.7 |
| D  | 243.1             | 592.2             | 5 396.8           | 6 232.1 | 90.0 | 69.2 | 86.9  |

CEA 是目前应用最广泛的药物经济学方法之一，C/E 值是其最主要的评价指标，C/E 值越小，说明该种方案产生 1 个单位效果的成本越低，提示该方案更为经济合理<sup>[6]</sup>。CEA 最佳的治疗方案不一定是成本最小的治疗方案，而应是费用最合理的，最适用于达到具体目标来衡量结果的方案。

亚胺培南由于其广谱的抗菌活性、高效的治疗作用，以及对 ESBLs 稳定和低毒性等优点，已被广泛地用于治疗多重耐药细菌的感染。MCS 结果显

示，5 种方案对产 ESBLs-EC 和 ESBLs-KP 的效果良好，CFR 均可达到 100%，表明亚胺培南在常规用法用量下可取得较好的效果，这主要是产 ESBLs 虽然能水解青霉素和头孢菌素，但亚胺培南对 ESBLs 高度稳定，是治疗产 ESBLs 感染的最佳选择。其 CFR 主要差别为 MDR-AB、CRPA 和 CRE，特别是 MDR-AB，A 方案中其 CFR 值仅为 1.79%，这与鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药性日益严重有关。而在 D 方案下，亚胺培南对 3 种耐药菌的 CFR

值均大于 90%，可作为治疗这 3 种耐药菌的一种选择方案。B 方案 C/E 值最低，但由于对 MDR-AB、CRPA 和 CRE 的 CFR 均小于 90%，不能作为最理想的方案。在对 MDR-AB、CRPA 和 CRE 的 CFR 均大于 90% 的 D、E 方案中，D 方案 C/E 值较小，提示该种方案相对更加经济合理，同时 D 方案的  $\Delta C/\Delta E$  亦较小，表示每增加一单位效果，D 方案的花费亦较少，而增加给药频次的 E 方案却并未体现出更高收益，提示增加给药频次，增加给药成本的同时，治疗效果却并未成比例增加。秦又发等<sup>[3]</sup>的研究表明，延长输注时间在提高治疗效果的同时，亦能取得较好的经济学效果。本院目前尚未推广延长输注给药方式，其结果有待进一步研究和验证。

与 B 方案相比，C 方案在日累计剂量较大的情况下，其并未体现出更好的治疗效果和更好的经济效益，这与亚胺培南为时间相关性抗菌药物有关，其杀菌效果与游离药物浓度超过细菌 MIC 时间有关 ( $T > MIC$ )，因此增加给药次数比提高给药剂量对药效学的影响更为显著<sup>[7]</sup>，陈欣等<sup>[8]</sup>的研究结果亦显示，0.5 g，q6h 效果优于给药方案的药物经济学评价效果优于 0.5 g，q8h，但在考虑患者顺应性和给药护士工作的实际情况下，选择  $\Delta C/\Delta E$  次高的 0.5 g，q8h 给药方案，而本研究的选择为 1 g，q8h，给药频次相同，但给药剂量加倍，这与本研究选择院内常见耐药菌株，而陈欣等选择外科术后感染菌株有关。

对不同的治疗方案进行分析比较时，花费高而效果差的方案理当废除，有的方案费用可能较高但效果很好，但增加效果需要增加患者的支出，此时应考察增量成本  $\Delta C/\Delta E$ ，以 A 组为参照计算  $\Delta C/\Delta E$ ，B 组 0.5 g，q8h 的  $\Delta C/\Delta E$  最小，即每增加一单位效果，B 组的花费最少。

敏感度分析是评价药物经济学结果是否稳健的主要方法，用来评价改变假设和关键参数值在一定范围内的变化对研究结果的影响，如果数据在一定限度内改变而不影响分析结论，那就认为目前的分析就是可信的<sup>[9]</sup>。敏感度分析的目的是要了解参与分析的数据如发生变动时对结论的影响，例如随着医疗改革的深入以及社会生产力的提高等因素，为体现医务人员劳动价值，提高诊疗费和医疗服务费，降低药品费用已成趋势，本研究假设诊疗成本升高 10%，给药成本上升 10%，药品成本下降 20%；同时院内各耐药菌比例会根据时间的差异而发生改

变，考虑到各医院 ESBLs-EC 和 ESBLs-KP 检出率均比较高，而 MDR-AB、CRPA 和 CRE 检出率较低，因此假设占比较高的 ESBLs-EC 下降 10%，ESBLs-KP 下降 5%，而 MDR-AB、CRPA 和 CRE 占比较小的均上升 30%，比较随价格和耐药菌比例调整后各方案的 C/E 和  $\Delta C/\Delta E$ ，结果显示不变，表明 5 种方案受 3 种费用因素不会影响结果分析，结论可靠。

随着社会经济的发展、世界人口的老齡化、人类寿命的延长以及疾病谱的变化，国家药品总费用出现居高不下的条件下，药品的经济性已成为判定临床用药合理性的一个重要参考指标。开展药物经济学研究的目的是不仅是节省药品费用，更重要的是使药品得到合理的使用，减少部分药源性疾病和不良反应的发生，把用药的有效性、安全性和经济性融为一体，在为临床用药决策提供科学依据、减轻国家药品费用负担等方面具有重大的现实意义。本研究采用蒙特卡洛模拟结合 C/E 法，对亚胺培南治疗院内常见耐药菌不同给药方案进行了药物经济学评价，具有很强的现实意义，为抗菌药物经济学研究及合理用药提供了一定参考。但本研究具有如下的局限性：一是成本计算只考虑了抗感染相关的直接成本，抗感染相关的检验检查、床位费、护理费等其他间接费用未纳入成本计算；二是样本量过少，排除了无效更改方案、联合用药以及死亡病例，基础疾病未作进一步分类，未根据不同年龄层人群进行分类等均会导致成本计算的偏差；三是血培养出的常见耐药菌以 ESBLs-EC 和 ESBLs-KP 为主，MDR-AB、CRPA 和 CRE 较少，而 ESBLs-EC 和 ESBLs-KP 两种菌株均对亚胺培南敏感，MDR-AB、CRPA 和 CRE 三种菌株耐药，从而对抗感染效果影响较大，因此临床治疗时还需要结合患者实际情况，才能得出最有利决策方案，从而最优化医疗资源的配置；四是 MCS 只能针对单一用药进行计算，耐药监测报告的 MIC 值为体外抑菌实验所得数据，抗菌药物在人体内起效的情况只是利用 MIC 近似估计，在体外进行的耐药监测可能与临床实际有效率会存在一定偏差。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 马洁, 王南, 王相峰, 等. 亚胺培南/西司他丁钠致心房颤动伴快速心室反应 [J]. 中国医院药学杂志,

- 2019, 39(19): 2017-2018.
- [2] 田艳平, 崔向丽, 刘丽宏, 等. 基于决策树模型对我国 6 种保肝药物治疗药物性肝损伤的成本-效果分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(3): 131-135.
- [3] 秦又发, 李晓燕, 邓 涛, 等. 亚胺培南治疗 ICU 血流感染给药方案结合蒙特卡洛模拟的药物经济学评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(13): 1411-1414.
- [4] 张娟娟, 王 英, 张睢扬, 等. 成人脓毒血症患者不同负荷剂量的亚胺培南/西司他丁药动学/药效学参数差异的研究 [J]. 中华肺部疾病杂志电子版, 2013, 6(3):210-214.
- [5] 展冠军, 朱国龙, 戴真难, 等. 亚胺培南/西司他丁治疗血流感染的蒙特卡洛模拟方案与其临床疗效的相关性研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(12): 1565-1568.
- [6] 管 欣, 刘 强, 唐文熙, 等. 基于决策树模型对我国 5 种常用非典型抗精神病药一线治疗首发精神分裂症的成本效果分析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2101-2106.
- [7] 陈 欣, 王 莉, 李 英, 等. 应用蒙特卡洛模拟评价和优化普外科抗菌药物给药方案 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(4): 309-313.
- [8] 陈 欣, 徐雅晶, 李 英, 等. 亚胺培南抗外科术后感染的给药方案结合蒙特卡洛模拟的药物经济学评价 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 691-694, 708.
- [9] 吴 晶, 贺小宁, 刘艳辉. 中国 2 型糖尿病患者应用门冬胰岛素 30 与甘精胰岛素的成本-效果分析 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(3): 242-247.

[责任编辑 刘东博]