

哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注治疗ICU病房革兰阴性菌致重症医院获得性肺炎的临床研究

蔡培培¹, 田晶晶¹, 张雯予¹, 郭伟², 刘文静², 亢宏山^{1*}

1. 衡水市人民医院 重症医学科, 河北 衡水 053000

2. 衡水市人民医院 呼吸与危重医学科, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 探讨哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注与传统延长输注治疗重症监护病房革兰阴性菌(GNB)致重症医院获得性肺炎(HAP)的临床疗效。**方法** 选择2019年5月—2022年11月入住衡水市人民医院重症监护病房(ICU)的多重耐药革兰阴性菌(GNB)致重症医院获得性肺炎患者150例,按照随机数字表分为对照组和治疗组,每组各75例。对照组静脉泵入注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,4.5 g加入生理盐水100 mL,静脉泵持续输注3 h,1次/8 h。治疗组静脉泵入注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,4.5 g加入生理盐水100 mL,前2.25 g采用静脉泵在30 min内输注,后2.25 g采用静脉泵在150 min内持续输注。两组患者均治疗7~14 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者细菌清除率,临床症状恢复时间,炎性指标降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)水平,及住院时间、机械通气时间和治疗总费用。**结果** 治疗后,治疗组临床总有效率(85.33%)显著高于对照组(70.67%, $P<0.05$)。治疗后,治疗组细菌清除率(73.33%)显著高于对照组(56.00%, $P<0.05$)。治疗后,治疗组啰音消失时间、咳嗽咳痰消失时间和退热时间均短于对照组($P<0.05$);治疗后,两组WBC、PCT和CRP均显著下降($P<0.05$),且治疗组比对照组下降更显著($P<0.05$)。治疗后,治疗组在住院时间、机械通气时间和治疗总费用方面均明显小于对照组($P<0.05$)。**结论** 哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注能显著提高入住ICU病房GNB致重症HAP的临床疗效和细菌清除率,能明显缩短症状改善时间,从而缩短患者住院时间和降低治疗费用。

关键词: 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠; 负荷剂量两步输注法; 革兰阴性菌; 医院获得性肺炎; 降钙素原; 机械通气时间

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)11-2763-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.017

Clinical study on two-step infusion with loading dose of piperacillin and tazobactam in treatment of severe hospital-acquired pneumonia caused by gram-negative bacteria in ICU

CAI Pei-pei¹, TIAN Jing-jing¹, ZHANG Wen-yu¹, GUO Wei², LIU Wen-jing², KANG Hong-shan¹

1. Department of Critical Care Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of piperacillin/tazobactam by two-step infusion with loading dose versus traditional extended infusion in the treatment of severe hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by gram-negative bacteria (GNB) in ICU.

Methods Patients (150 cases) with severe hospital acquired pneumonia caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria (GNB) in Hengshui People's Hospital from May 2019 to November 2022 were divided into control and treatment group according to random number table, and each group had 75 cases. Patients in the control group were infusion administered with Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for injection, 4.5 g added into normal saline 100 mL for 3 h, once every 8 h. Patients in the treatment group were infusion administered with Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for injection, 4.5 g added into normal saline 100 mL, the first 2.25 g was infused within 30 min by intravenous pump, and the last 2.25 g was infused continuously within 150 min. Patients in two groups were treated for 7 — 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the bacterial clearance rate, improvement time of

收稿日期: 2023-04-17

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20220458)

作者简介: 蔡培培, 女, 本科, 主管护师, 研究方向为重症感染防治。E-mail: caipeipei2022@163.com

*通信作者: 亢宏山, 男, 本科, 主任医师, 研究方向为重症感染治疗。E-mail: kanghongshan@163.com

clinical infection signs, the levels of inflammatory indexes WBC, PCT and CRP, and hospitalization time, mechanical ventilation time, and total treatment cost in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group (85.33%) was significantly higher than that of the control group (70.67%, $P < 0.05$). After treatment, the bacterial clearance rate in the treatment group (73.33%) was significantly higher than that in the control group (56.00%, $P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of rale, cough and sputum and body temperature recovery time in the treatment group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, WBC, PCT and CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the treatment group showed significantly lower hospitalization time, mechanical ventilation time, and total treatment cost compared to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Two-step infusion with loading dose of piperacillin and tazobactam can significantly improve the clinical efficacy and bacterial clearance rate of severe hospital-acquired pneumonia caused by gram-negative bacteria in ICU, and can significantly shorten the time of symptom improvement, thus shorten the time of hospitalization and reduce the cost of treatment. **Key words:** Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for injection; two-step infusion with loading dose; gram-negative bacteria; hospital acquired pneumonia; PCT; mechanical ventilation time

医院获得性肺炎是一种重症院内感染性疾病, 发病率较高, 在各部位感染构成比中约占 1/3, 是入住重症监护病房 (ICU) 主要的感染性疾病, 革兰阴性菌是最常见的感染病原菌, 其中以肠杆菌科细菌和非发酵菌为主^[1]。医院获得性肺炎患者病情较重, 多合并多种器官功能障碍, 死亡率高、预后较差, 需积极控制感染以改善预后, 但盲目过早予以特殊使用级抗菌药物可导致抗菌药物不合理使用, 容易引起细菌耐药率增加。哌拉西林他唑巴坦是由广谱青霉素类哌拉西林和与 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦组成的复方制剂, 对包括肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等常见革兰阴性菌及部分革兰阳性菌均有抗菌活性, 是治疗中、重度感染的首选药物之一^[2]。负荷剂量两步输注法是近年来应用广泛的时间依赖性抗菌药物优化方案之一, 可以弥补持续输注血药浓度延长达峰时间和峰浓度降低的缺点, 主要用于重症感染患者的抗感染治疗^[3-4]。哌拉西林他唑巴坦一种典型的时间依赖性抗菌药物, 关于其延长输注时间优化给药方案带来的临床疗效改善已被临床实践所认可^[5-6]。本研究以延长哌拉西林他唑巴坦输注时间为对照组, 采用哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注法治疗入住 ICU 病房的革兰阴性菌致重症医院获得性肺炎的有效性和安全性, 为药物的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2019 年 5 月—2022 年 11 月入住衡水市人民医院重症监护病房 (ICU) 的多重耐药革兰阴性菌 (GNB) 致重症医院获得性肺炎患者 150 例为研究对象, 男 78 例, 女 72 例, 年龄 31~78 岁, 平均年

龄 (62.59 ± 14.47) 岁, APACHE-II 评分 (22.64 ± 3.58) 分、合并糖尿病 52 例、慢性呼吸系统疾病 37 例、慢性肾功能不全 5 例、继发呼吸衰竭 13 例, 病原菌中: 铜绿假单胞菌 57 例、肺炎克雷伯杆菌 42 例、鲍曼不动杆菌 38 例、大肠埃希菌 7 例、其他革兰阴性菌 6 例。

纳入标准: (1) 符合《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版)》的诊断标准, 病情严重程度符合重症感染标准^[1]; (2) 经合格痰标本或肺泡灌洗液培养提示革兰阴性菌, 药敏提示对哌拉西林他唑巴坦敏感; (3) 年龄 > 18 岁, 性别不限; (4) 入院前 2 周内未使用广谱抗菌药物。

排除标准: (1) 长期糖皮质激素全身用药史及免疫功能缺陷者; (2) 对哌拉西林他唑巴坦过敏; (3) 混合其他部位感染; (4) 严重肝肾功能、凝血功能障碍等不应用药者。

1.2 药物

注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠由海南通用三洋药业有限公司生产, 规格 2.25 g/支, 产品批号 181202、190211、200207、210511。

1.3 分组及治疗方法

将入选患者按照随机数字表分为对照组和治疗组, 每组各 75 例。两组患者年龄、性别、APACHE-II 评分、合并基础疾病及感染病原菌等比较差异无统计学意义, 具有可比性。本研究获得衡水市人民医院伦理委员会批准 (HSSRMYY-2019-012), 获得患者或家属签订知情同意书。

对照组静脉泵入注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 4.5 g 加入生理盐水 100 mL, 采用静脉泵持续

输注 3 h, 1 次/8 h。治疗组静脉泵入注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 4.5 g 加入生理盐水 100 mL, 前 2.25 g 采用静脉泵在 30 min 内输注, 后 2.25 g 采用静脉泵在 150 min 内持续输注。两组患者均治疗 7~14 d。治疗期间若出现耐药革兰阳性菌感染, 参照药敏结果予以万古霉素等对症治疗。若出现真菌感染, 参照药敏结果予以伏立康唑等对症治疗。

1.4 疗效评价标准

参照《抗菌药物临床应用指导原则》^[7]。痊愈: 临床感染症状、影像学检查、炎性指标检查和细菌学检查均完全恢复正常; 显效: 临床感染体征明显改善, 影像学检查、炎性指标或细菌学检查仅有 1 项未完全恢复正常; 进步: 临床感染体征明显改善, 影像学检查、炎性指标和细菌学检查至少有 1 项恢复正常; 无效: 感染症状无变化, 甚至有加重趋势。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 进步例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 细菌学清除率 参照《抗菌药物临床应用指导原则》^[7]将细菌性检查结果分为清除、假定清除、未清除、假定未清除和替换。清除: 治疗后多次培养均未检出相关细菌; 假定清除: 治疗后培养出相关细菌, 但临床感染症状、炎性指标完全均完全恢复正常; 未清除: 治疗后培养出相关细菌, 且有明显临床感染症状; 假定未清除: 治疗后多次培养均未检出相关细菌, 但有明显临床感染症状。

细菌清除率 = (清除例数 + 假定清除例数) / 总例数

1.5.2 临床感染症状恢复时间 观察两组患者临床症状及体征改善, 包括啰音消失及咳嗽咳痰消失时间、体温恢复时间。

1.5.3 炎性指标比较 分别在治疗前后凌晨取患者空腹状态下静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 (ST16R, 赛默飞) 15 min 后, 取分离上清液, 放置于 -80 °C 冰箱, 待测。采用罗氏 Cobas 6000 生化免疫分析仪, 电化学发光法检测血清降钙素原 (PCT), 采用 Beckman Coulter Au2700 全自动生化仪, 免疫比浊法检测 C-反应蛋白 (CRP), Sysmex XN-3000 全自动血细胞计数仪检测白细胞计数 (WBC), 试剂盒采购于北京九强生物技术股份有限公司、上海罗氏诊断产品有限公司、上海希森美康医用电子有限公司, 均严格按照说明书操作。

1.5.4 住院指标 记录两组患者住院时间、机械通气时间、治疗总费用。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间药物不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理, 服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为 70.67%、85.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组细菌清除率比较

治疗后, 对照组和治疗组患者细菌清除率分别为 56.00% 和 73.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	10	19	24	22	70.67
治疗	75	14	29	21	11	85.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组细菌清除率比较

Table 2 Comparison on bacterial clearance rate between two groups

组别	n/例	清除/例	假定清除/例	未清除/例	假定未清除/例	总清除率/%
对照	75	12	30	10	23	56.00
治疗	75	13	42	9	11	73.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组临床感染症状恢复时间比较

治疗组患者啰音消失时间、咳嗽咳痰消失时间和体温恢复时间均明显小于对照组 ($P < 0.05$), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎性指标比较

治疗后, 两组 WBC、PCT 和 CRP 均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 WBC、PCT 和 CRP 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 表 4。

表 3 两组临床感染体征改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on improvement time of clinical infection signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	咳嗽咳痰消失时间/d	啰音消失时间/d
对照	75	5.52 ± 1.17	7.14 ± 1.32	9.56 ± 2.16
治疗	75	3.27 ± 1.05*	5.83 ± 1.24*	6.97 ± 1.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组炎性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·mL ⁻¹)
对照	75	治疗前	17.28 ± 6.33	5.56 ± 2.13	27.46 ± 7.24
		治疗后	11.46 ± 3.28	2.33 ± 1.32	16.25 ± 5.16
治疗	75	治疗前	16.15 ± 7.11	5.71 ± 1.89	28.19 ± 7.48
		治疗后	9.52 ± 2.85*	1.57 ± 1.05*	10.33 ± 4.36*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组住院指标比较

治疗组和对照组的住院时间分别为 (17.23 ± 9.59) d 和 (22.41 ± 11.75) d; 机械通气时间分别为 (7.22 ± 3.16)、(9.57 ± 2.59) d, 治疗总费用分别为 (21 474.36 ± 2 794.38)、(29 448.17 ± 3 759.29) 元。两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间两组患者未发生与哌拉西林他唑巴坦相关的药物不良反应。

3 讨论

根据抗菌药物 PK/PD 理论, 时间相关性抗菌药物, 抗菌作用强度与其在体内血药浓度大于最低抑菌浓度 (MIC) 的时间 ($T > MIC$) 相关, 即 $T > MIC$ 越长, 其抗菌活性越强^[8]。根据蒙特卡洛模研究显示, 哌拉西林他唑巴坦通过延长输注时间可获得满意的药物浓度高于 MIC 的时间 ($T > MIC$)^[9]。最大限度地增加 $T > MIC$ 的时间是哌拉西林他唑巴坦获得有效临床效果的关键, 延长输注时间或持续滴注可增加 $T > MIC$ 的达标率, 并降低患者死亡率、减少住院天数、提高细菌清除率^[10]。但是哌拉西林他唑巴坦也存在一定的浓度相关性。体外杀菌曲线研究显示, β -内酰胺类药物的体内药物浓度大于 2~4 倍的

MIC 时才能实现最大程度的杀菌效应^[11]。而传统延长输注时间给药由于体内峰浓度 (C_{max}) 的降低以及达峰浓度时间 (T_{max}) 的延迟, 使抗菌药物的起初杀菌能力有所减少。基于此, 学者提出基于药效学理论的优化给药方案—负荷剂量两步输注法: 第 1 步快速输注, 快速达到杀菌效应需要 2~4 倍于 MIC 药物浓度的 C_{max} , 即更短的 T_{max} ; 而第 2 步缓慢输注, 这样就可以维持有效 MIC 的药物浓度, 明显增加药物浓度高于 MIC 的时间 ($T > MIC$), 缩短血药浓度达峰时间, 提高临床疗效^[3,12]。臧宗美等^[13]采用蒙特卡洛模研究显示, 哌拉西林他唑巴坦 4g, 每 8 h 给药 1 次, 两步输注法的药效学目标达标率 (PTAs) 均显著大于延长输注法和传统输注法, 对一些多重耐药菌株 PTAs 仍可达到 100%。

目前, 负荷剂量两步输注法在国内外主要用于美罗培南等碳青霉烯类药物对重症感染患者的治疗, 而尚未检索到哌拉西林他唑巴坦采用负荷剂量两步输注法的临床研究报道。Zha 等^[14]研究显示, 哌拉西林他唑巴坦治疗产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌所致医院获得性肺炎的临床疗效与碳青霉烯类药物相当, 且具有经济学优势。循证医学研究显示, 哌拉西林他唑巴坦治疗产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌

科细菌血流感染疗效与碳青霉烯类药物相当^[15]。研究显示,多重耐药肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等院内感染与碳青霉烯类药物用药强度呈正相关性,即过早选用碳青霉烯类药物可加快医院感染多重耐药菌的风险^[16]。因此,通过优化哌拉西林他唑巴坦用药方案以提高重症感染患者临床疗效,减少碳青霉烯类药物用药强度,有利于延缓产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌目细菌、碳青霉烯类耐药肠杆菌和难治性耐药铜绿假单胞菌的感染风险。

本研究以传统延长输注时间为对照,研究哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注法治疗革兰阴性菌致重症医院获得性肺炎的临床疗效。结果显示,治疗组的临床总有效率和细菌清除率显著大于对照组($P<0.05$),咳嗽咳痰、肺部啰音、发热等临床症状恢复正常时间显著小于对照组($P<0.05$);住院时间、机械通气时间和总医疗费用显著小于对照组($P<0.05$);治疗后,WBC、PCT和hs-CRP等炎性指标显著小于对照组($P<0.05$)。PCT、CRP和WBC是主要细菌感染诊断指标,也是预后的重要评估指标。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》推荐PCT作为脓毒症停用抗菌药物指标,当PCT降至约1 mg/L,可考虑停用抗菌药物^[17]。CRP与肺部感染密切相关,其水平在一定程度上可以反映肺部感染的严重程度和预后情况。研究显示,PCT联合CRP检测预测老年肺部感染预后中的AUC为0.944,敏感度为93.80%,特异度为89.20%^[18]。苏鑫等^[19]研究显示,PCT、CRP联合WBC预测慢性肾功能不全合并肺部感染效能最高,曲线下面积(AUC)为0.817,敏感度为88.70%、特异度为64.50%。治疗期间均未发生严重不良反应,所有患者均顺利完成治疗。

综上所述,相对于传统延长输注时间给药方案,哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注法治疗革兰阴性菌致重症医院获得性肺炎能获得临床疗效和细菌清除率,具有明显经济学优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [2] Rhodes N J, Liu J J, O'Donnell J N, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: Results of a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(2): 236-243.
- [3] 谷欣, 桑云华, 郑春和. 美罗培南两步点滴输注治疗对重症肺炎患者临床疗效及生理指标的影响 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(34): 124-127.
- [4] 洪冰, 胡卢丰, 章小敏, 等. 美罗培南两步点滴法治疗重症监护病房严重感染的疗效分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2383-2386.
- [5] Kondo Y, Ota K, Imura H, et al. Prolonged versus intermittent β -lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 77.
- [6] Knoderer C A, Karmire L C, Andricopulos K L, et al. Extended infusion of piperacillin/tazobactam in children [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(3): 212-217.
- [7] 抗菌药物临床试验技术原则写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.
- [8] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [9] 肖永红, 胡云建. 亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮-舒巴坦和哌拉西林-他唑巴坦对医院获得革兰阴性菌感染治疗方案的蒙特卡洛模拟评估 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(8): 595-600.
- [10] 白艳, 夏蕾, 柴栋, 等. 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠的PK/PD对临床用药方案优化的意义 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(5): 305-309.
- [11] Peggy S, McKinnon. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T>MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(4): 345-351.
- [12] Eguchi K, Kanazawa K, Shimizudani T, et al. Experimental verification of the efficacy of optimized two-step infusion therapy with meropenem using an *in vitro* pharmacodynamic model and Monte Carlo simulation [J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16(1): 1-9.
- [13] 臧宗美, 王英, 张睢扬, 等. 蒙特卡洛模拟优化哌拉西林-他唑巴坦的两步法给药方案 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 372-376.
- [14] Zha L, Li X, Ren Z C, et al. Pragmatic comparison of piperacillin/tazobactam versus carbapenems in treating patients with nosocomial pneumonia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(10): 1384.
- [15] 吴慧君, 郑旭婷, 张欣, 等. 哌拉西林/他唑巴坦治

- 疗产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌血流感染疗效的 meta 分析 [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(6): 333-339.
- [16] 蒙光义, 王冬晓, 王广钊, 等. 碳青霉烯类耐药 G⁻杆菌的检出率与抗菌药物使用强度的相关性 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(2): 315-318.
- [17] 中华医学会重症医学分会, 严静. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [18] Tang J H, Gao D P, Zou P F. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: A systematic review and meta-analysis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(7): 6783-6789.
- [19] 苏鑫, 顾恒琼, 索继江, 等. 常见炎症因子诊断慢性肾功能不全并发肺部感染的临床价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(2): 189-192.

[责任编辑 金玉洁]