

【临床评价】

细菌感染患者应用比阿培南临床疗效相关因素分析

吴轩宇¹, 陈大字², 劳茜莹¹, 葛卫红², 朱怀军^{2*}

1. 南京中医药大学 中西医结合鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 研究影响比阿培南临床疗效的主要因素, 为临床用药实践提供基础。**方法** 回顾性分析2020年3月—2022年3月入住南京大学医学院附属鼓楼医院并进行比阿培南治疗药物监测的患者, 根据临床结局将患者分为7 d临床有效组(有效组)和7 d临床无效组(无效组), 结合患者药物浓度及相关临床数据进行Logistic回归分析。**结果** 共纳入111例患者, 其中有效组69例, 无效组42例。Logistic分析结果显示, 影响临床疗效的因素有: 比阿培南谷浓度 $\geq 1.95 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [比值比(OR)=8.78, 95%置信区间(95%CI): 3.29~23.42, $P<0.001$]; 白蛋白(ALB) $\geq 31.05 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (OR=3.77, 95%CI: 1.29~10.93, $P=0.015$); 初始C反应蛋白(CRP) $\leq 57.6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (OR=4.31, 95%CI: 1.53~12.15, $P=0.006$)。**结论** 比阿培南谷浓度、ALB及初始CRP水平对比阿培南的临床疗效有显著影响, 在进行治疗药物监测的同时需密切关注患者的基础病情及感染严重程度, 优化临床治疗方案。

关键词: 比阿培南; 临床疗效; 谷浓度; 药物治疗监测; 细菌感染

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)11-2395-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.015

Analysis of factors related to clinical efficacy of biapenem in bacteria infected patients

WU Xuanyu¹, CHEN Dayu², LAO Qianying¹, GE Weihong², ZHU Huaijun²

1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

2. Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract: **Objective** To investigate the main factors influencing the clinical efficacy of biapenem, including the clinically effective biapenem trough concentration cut-off values, and to provide evidence for the optimization of dosing. **Methods** Retrospective analysis was performed on patients admitted to Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University from March 2020 to March 2022 who underwent therapeutic drug monitoring during treatment with biapenem. Patients were divided into 7-day clinical effective group (effective group) and 7-day clinical ineffective group (ineffective group) according to the clinical results, and logistic regression analysis was performed based on drug concentration and related clinical data. **Results** A total of 111 patients were included, with 69 cases in the effective group and 42 cases in the ineffective group after seven days of treatment. Logistic analysis results showed that the factors influencing the 7-day clinical efficacy were: The trough concentration of biapenem $\geq 1.95 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (OR = 8.78, 95%CI: 3.29—23.42, $P < 0.001$), ALB $\geq 31.05 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (OR = 3.77, 95%CI: 1.29—10.93, $P = 0.015$), initial CRP $\leq 57.6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (OR = 4.31, 95%CI: 1.53—12.15, $P = 0.006$). **Conclusion** The biapenem trough concentration, ALB and initial CRP levels were significantly associated with clinical efficacy, and it is important to closely monitor the patient's underlying condition and severity of infection while conducting therapeutic drug monitoring to optimize clinical treatment.

Key words: biapenem; clinical efficacy; trough concentration; therapeutic drug monitoring; bacteria infection

收稿日期: 2023-06-23

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2020YFC2008303)

第一作者: 吴轩宇, 男, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 17351629713@163.com

*通信作者: 朱怀军, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药理学。E-mail: huaijun.zhu@gmail.com

比阿培南是一种新型碳青霉烯类抗生素,通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用^[1],具有广泛抗菌活性,体外效力与亚胺培南和美罗培南相似^[2]。比阿培南对肠杆菌,尤其是产广谱 β -内酰胺酶的菌株具有优异的活性^[3]。相比于其他碳青霉烯类药物,比阿培南对人肾脱氢肽酶-1(DHP-1)的水解更稳定,因此不需要同时使用DHP-1抑制剂^[4]。2002年3月,比阿培南开始在日本投入到临床,在治疗败血症、肺炎、腹腔感染、尿路感染和腹膜炎等方面显示出良好的临床和细菌学疗效^[2]。然而,比阿培南的药动学特征存在较大的个体差异,不同患者之间存在年龄、体质量、遗传因素、自身疾病状况等生理和病理差异,影响药物在体内的过程。使得相同的给药方案对不同患者的临床疗效存在差异,患者体内的血药浓度差别较大^[5],导致药动学/药效学(PK/PD)参数未达标,进而影响比阿培南在体内的细菌清除率,不能达到满意的临床疗效。有研究表明,增加比阿培南给药剂量以及联合用药均可以提高药物在体内的细菌清除率及临床疗效^[6-7]。比阿培南作为时间相关性的抗生素,药效学评价指标主要为药物浓度高于最小抑菌浓度(MIC)时间占给药间隔时间百分比($\%T > MIC$),目前各临床机构尚未统一,主要为 $40\%T > MIC$ 、 $60\%T > MIC$ 、 $100\%T > MIC$,甚至达到 $400\%T > MIC$ ^[8-9]。然而,既往鲜有研究对比阿培南的临床疗效及治疗药物监测(TDM)结果进行比较分析,因此本研究探究影响细菌感染患者比阿培南临床疗效的生理病理学因素,同时结合比阿培南临床治疗中的TDM,以期患者的个体化用药,提高临床疗效提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

对南京大学医学院附属鼓楼医院使用比阿培南静脉注射的成年患者进行回顾性队列研究,收集2020年3月—2022年3月期间因细菌感染接受比阿

培南静脉治疗的患者相关数据。患者纳入标准:①根据临床症状、影像学检查或实验室检查诊断为细菌感染;②患者年龄 ≥ 18 岁;③住院期间使用比阿培南经验性或目标性抗感染治疗且进行过TDM的患者。排除标准:①严重不完整的电子病历信息;②比阿培南疗程未滿7 d或中途更换其他抗生素;③用药期间进行血液透析、肾脏替代治疗或者血浆置换的患者。所有患者免除知情同意,该研究经南京大学医学院附属鼓楼临床医学院伦理委员会审核通过,伦理批号为:2022-504-01。

1.2 治疗方法

本研究纳入的患者均接受注射用比阿培南(先声药业有限公司;规格:0.3 g;批准文号:国药准字H20080225;批号:92-200307、92-200308)治疗。0.3 g注射用比阿培南溶解于100 mL氯化钠注射液或葡萄糖注射液中静脉滴注。患者每次0.3~0.6 g,每日给药2~4次,每次30~60 min,根据患者年龄、肾功能及感染症状调整剂量,且日剂量不超过1.2 g。

1.3 观察指标

患者的临床信息来源于南京大学医学院附属鼓楼医院的电子病历系统,所有比阿培南谷浓度的数据及各类生化功能等实验室检查数据从临床检验信息系统获得,收集的患者信息主要包括以下几个方面。

(1)患者基本信息:年龄(岁)、性别、身高(cm)、体质量(kg)、身体质量指数(BMI, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)。

(2)患者基础病情:临床诊断、住院科室、感染部位以及全身炎症反应综合征(SIRS)相关体征指标(体温、心率、呼吸,具体评分标准见表1)。

(3)实验室检查:治疗过程中,患者的血液学检查包括白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、肌酐(Scr)、血清白蛋白(ALB),同时收集患者的病原菌培养结果。

(4)患者用药信息:比阿培南疗程、日剂量、稳态谷浓度以及合并用药等情况。

表1 SIRS诊断评分标准
Table 1 Diagnostic scale of SIRS

项目	标准(符合 ≥ 2 项的情况即考虑存在SIRS)
体温	$> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
心率	$> 90\text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$
呼吸	$> 20\text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ 或因过度通气致 $p\text{aCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
血象	$\text{WBC} > 12 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $< 4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,或幼稚粒细胞比例 $> 10\%$

$p\text{aCO}_2$ -动脉血二氧化碳分压,1 mmHg=133 Pa

$p\text{aCO}_2$ -partial pressure of arterial carbon dioxide, 1 mmHg=133 Pa

1.4 疗效判定标准及分组

患者临床疗效及细菌清除率参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》2014年版^[10]。临床疗效根据患者症状、体征、实验室检查及病原学检查分为痊愈、显效、进步和无效4个等级;细菌清除率分为病原菌清除、假定清除、部分清除、假定未清除、替换和再感染6级评定。本研究将比阿培南7 d临床疗效作为临床终点,将治疗效果达到痊愈、显效且病原菌达到病原菌清除、假定清除的患者认定为7 d临床有效,反之则认为7 d临床无效。根据上述指标将患者分为7 d临床有效组(有效组)和7 d临床无效组(无效组)。

1.5 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 26.0版统计软件对患者数据进行统计学分析。对于组间分类变量资料采用 χ^2 检验,数字以百分比表示。对于符合正态分布的组间计量资料采用独立样本 t 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料采用非参数秩和检验,数据以中位数(上四分位数,下四分位数)[M(P25,P75)]表示。采用多因素Logistic回归评估可变风险因素对7 d临床疗效的影响, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

该回顾性队列研究共纳入111例使用比阿培南的细菌感染患者,其中男性患者74例,女性患者37例;平均年龄(61.33 ± 16.30)岁;其中53例患者联用其他种类抗生素,包括替考拉宁(占比30.63%)、万古霉素(占比9.91%)、利奈唑胺(占比5.41%)、伏立康唑(占比4.50%)、替加环素(占比3.60%)等;患者中胸腔感染1例、肾脏感染2例(1例肾脓肿)、胆道系统感染7例、血流感染9例、泌尿系统感染9例、呼吸道系统感染25例、腹腔感染32例、合并2种或2种以上感染26例。患者病原菌感染情况见表2,有效组和无效组患者稳态谷浓度情况及其他基础资料见表3。

2.2 临床疗效

根据抗菌药物指导原则标准,比阿培南治疗7 d后,43例患者完全痊愈,感染症状消失,实验室检查及病原学检查恢复正常;26例患者病情明显好转,达到显效;27例患者病情无进展,更换抗生素或联合用药;15例患者经治疗后病情持续加重,转入重症医学科或感染科继续治疗。比阿培南治疗7 d临床有效患者69例(占比62.16%),无效患者42例(占

表2 患者病原菌感染情况

Table 2 Pathogenic bacterial infection of patients

细菌学培养	n/例	占比/%
大肠埃希菌	15	13.51
铜绿假单胞菌	12	10.81
肺炎克雷伯菌	12	10.81
鲍曼不动杆菌	10	9.01
阴沟肠杆菌	6	5.41
葡萄球菌	10	9.01
其他	17	15.32
阴性	29	26.13

比37.84%)。所有患者在治疗期间耐受性良好,未出现严重不良反应导致无法耐受治疗的情况,5例(占比4.50%)患者经各种治疗无效后死亡。

2.3 临床疗效的影响因素分析

根据临床结果将患者分为有效组与无效组,患者基本资料显示两组存在统计学差异的因素包括谷浓度、ALB、初始WBC、初始CRP以及初始心率。

将上述指标作为检验变量,7 d临床疗效作为状态变量绘制受试者工作特征(ROC)曲线,得出上述指标的截断值,根据目标截断值分组,将连续变量转换为二分类变量,纳入单因素分析,结果显示谷浓度、ALB、初始WBC、初始CRP以及初始心率在两组间具有统计学意义($P < 0.05$),单因素分析结果见表4。

为了进一步研究影响临床疗效的危险因素,将具有统计学意义的单因素分析结果纳入到多因素分析,结果显示谷浓度 $< 1.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、ALB $< 31.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 以及初始CRP $> 57.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为7 d临床无效的独立危险因素($P < 0.05$),得到Logistic回归模型具有统计学意义,多因素分析结果见表5。将多因素Logistic回归分析筛选出的显著影响因素进行ROC曲线分析,曲线下面积为0.828[95%置信区间(95%CI):0.747~0.909, $P < 0.001$],结果见图1。

3 讨论

比阿培南作为新型碳青霉烯类药物,是革兰阴性菌感染时的首选治疗药物之一。其药动力学参数存在较大的个体差异,且临床疗效受多种因素影响。本研究分析比阿培南7 d临床疗效的主要影响因素,为优化临床给药方案提供依据。

单因素分析结果显示,影响临床疗效的相关因素包括谷浓度、ALB、初始WBC、初始CRP以及初始心率。而经多因素Logistic回归分析结果显示,谷浓度 $< 1.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、

表3 患者基础资料

Table 3 Basic information of patients

项目	所有患者	有效组	无效组	P
n/例	111	69(占比62.16%)	42(占比37.84%)	
性别/例(占比/%)				
男	74(66.67)	45(65.22)	29(69.05)	
女	37(33.33)	24(34.78)	13(30.95)	0.68
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.33 $\pm$ 16.30	62.12 $\pm$ 16.62	60.05 $\pm$ 15.88	0.52
体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	63.29 $\pm$ 11.68	62.91 $\pm$ 13.61	63.93 $\pm$ 7.63	0.61
BMI/例(占比/%)				
18.5~24.0 kg·m ⁻²	78(70.27)	50(72.46)	28(66.67)	
>24 kg·m ⁻²	33(29.73)	19(27.54)	14(33.33)	0.52
日剂量/(g, $\bar{x} \pm s$)	0.94 $\pm$ 0.22	0.94 $\pm$ 0.21	0.94 $\pm$ 0.24	0.86
谷浓度/(μ g·mL ⁻¹)	2.04 $\pm$ 1.63	2.42 $\pm$ 1.71	1.41 $\pm$ 1.28	0.001
ALB/(g·L ⁻¹)	29.43 $\pm$ 3.76	30.14 $\pm$ 3.87	28.27 $\pm$ 3.22	0.007
SCR/(μ mol·L ⁻¹)	117.00(66.00, 427.00)	94.00(65.00, 411.00)	130.00(66.00, 465.25)	0.59
初始WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	11.30(7.10, 14.90)	10.30(6.30, 13.90)	12.50(9.15, 18.58)	0.021
初始CRP/(mg·L ⁻¹)	79.10(36.10, 115.90)	64.90(28.50, 113.70)	99.45(58.58, 140.90)	0.009
初始体温/°C	37.98 $\pm$ 0.94	37.86 $\pm$ 0.92	38.18 $\pm$ 0.95	0.09
初始心率/(次·min ⁻¹)	98.35 $\pm$ 19.06	95.46 $\pm$ 19.04	103.1 $\pm$ 18.33	0.04
SIRS/例(占比/%)				
无	39(35.14)	29(42.03)	10(23.81)	
有	72(64.86)	40(57.97)	32(76.19)	0.051
合并用药/例(占比/%)				
合并	53(47.75)	32(46.38)	21(50.00)	
未合并	58(52.25)	37(53.62)	21(50.00)	0.711
细菌培养/例(占比/%)				
阳性	82(73.87)	47(68.12)	35(83.33)	
阴性	29(26.13)	22(31.88)	7(16.67)	0.077

表4 7 d临床疗效影响因素的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of factors influencing 7-day clinical efficacy

影响因素	OR(95%CI)	P
谷浓度($\geq 1.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	8.38(3.42~20.57)	<0.001
ALB($\geq 31.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.47(1.40~8.57)	0.007
初始WBC($\leq 15.45 \times 10^9 \cdot \text{mL}^{-1}$)	4.10(1.61~10.48)	0.003
初始CRP($\leq 57.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.56(1.49~8.55)	0.004
初始心率($\leq 101.5 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$)	3.43(1.52~7.72)	0.003

表5 7 d临床疗效影响因素的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of factors influencing 7-day clinical efficacy

影响因素	OR(95%CI)	P
谷浓度($\geq 1.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	8.78(3.29~23.42)	<0.001
ALB($\geq 31.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.77(1.29~10.93)	0.015
初始CRP($\leq 57.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.31(1.53~12.15)	0.006

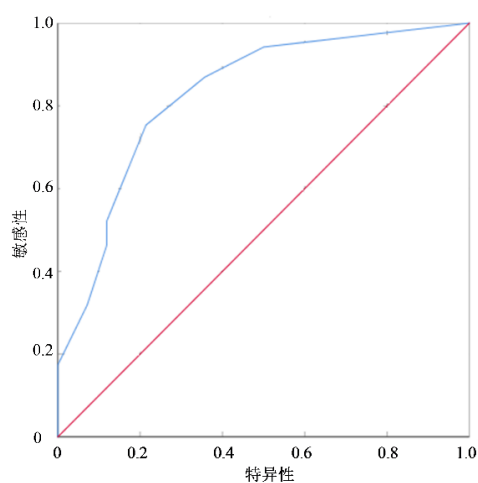


图1 回归分析模型的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve analysis of regression analysis model

ALB $<31.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、初始CRP $>57.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 是7 d临床无效的高危因素,同时纳入的风险因素之间没有

共线性效应。比阿培南主要经过肾脏排泄,因此肾功能水平可能是谷浓度的主要影响因素。然而本研究两组患者之间的肾功能水平及给药剂量均没有显著性差异,纳入患者平均给药日剂量为 (0.94 ± 0.22) g,因此组间谷浓度未达标可能与比阿培南给药日剂量整体偏低以及患者的疾病严重程度等相关。比阿培南说明书中推荐的常规给药剂量为 $0.3 \sim 0.6$ g,给药间隔 $6 \sim 12$ h,日剂量不超过 1.2 g。日本传染病协会推荐对于产超广谱 β -内酰胺酶的克雷伯菌,剂量应达到 $0.3 \sim 0.6$ g,给药间隔 $6 \sim 8$ h,在肾功能正常的患者中 12 h的给药间隔可能达不到足够的细菌清除率及临床疗效^[11]。本研究提示谷浓度低于 $1.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者 7 d临床无效的风险增加。既往研究中显示比阿培南对于肠杆菌科细菌 90% 的最低抑菌浓度(MIC_{90})折点为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[12],与本研究得出的谷浓度达标值相近。比阿培南作为时间依赖性的抗生素,更高的给药剂量可以确保更高的药时曲线下面积(AUC)和 $\text{T} > \text{MIC}$ ^[13-14]的时间比例。因此在给药过程中,增加给药频次及剂量、适当延长药物输注时间以及用药疗程可以提高临床疗效。

本研究同样发现患者住院期间的ALB水平也是影响临床疗效的因素之一。肝脏合成并维持循环ALB,当肝脏受损失时ALB合成减少^[15],在炎症状态下肝脏会加速ALB分解。长期的营养不良、恶性肿瘤以及慢性肾病也会加速ALB的消耗。除此之外,低蛋白血症($<30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)与感染性疾病的获得和严重程度有关,增加原发性和继发性感染风险^[16]。低蛋白血症患者基础情况较差,可能会影响抗生素的治疗效果,多项研究表明低蛋白水平对于抗生素的血药浓度具有负性影响^[17-18]。本研究提示ALB水平低于 $31.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,比阿培南的临床疗效较差,因此推荐在比阿培南给药期间根据患者血清ALB水平进行给药方案的调整(静脉输注白蛋白),从而优化临床疗效。此外,用药前的感染严重程度同样也会影响临床疗效,初始CRP大于 $57.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时风险因素增加。临床可以根据实验室药敏结果有针对性地联合其他类型抗菌药物,从而提高临床疗效。郝帅^[7]在对老年重症细菌清除率的研究中发现比阿培南联合左氧氟沙星可以获得更高的细菌清除率和临床疗效。研究发现感染部位并不影响比阿培南的临床疗效,可能与比阿培南在体内的分布有关。比阿培南作为水溶性药物,因其强大的组织穿透性,可广泛地分布在各种组织和体液中,在

肾脏和膀胱中的血药浓度最高,其次是肝脏、肺和皮肤等器官^[19]。比阿培南半衰期较短,因此,静脉给药后可迅速达到全身效应部位。

比阿培南上市时间较短,这是国内较早对影响比阿培南临床疗效的相关因素进行探究,既往文献更多的是对比阿培南的临床疗效分析。同样有研究表明,延长比阿培南输注时间相比于常规输注患者,可以取得更好的临床疗效^[20]。本研究纳入患者均为常规输注患者,若适当延长输注时间,增加药物在体内的暴露时间,则可进一步提高谷浓度的达标情况。Karino等^[21]在研究比阿培南治疗老年肺炎中发现,肾功能水平相同的情况下,肝功能障碍的患者比阿培南谷浓度较无肝功能障碍的患者要低。结合本研究结果,推测肝功能障碍患者,如ALB水平降低等生理病理改变可能使肝外代谢代偿性增加,加速机体对比阿培南的代谢,导致药物在体内浓度偏低,达不到满意的临床疗效。

综上所述,比阿培南谷浓度小于 $1.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,ALB小于 $31.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 以及CRP大于 $57.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 是导致药物治疗失败的危险因素。本研究推荐细菌感染患者进行TDM监测,可结合群体药动学研究,及时进行治疗方案的调整。同时密切监测患者的基础病情,促进临床合理用药。然而本研究仍然存在一定局限性,主要是本研究为回顾性研究,仅纳入111例患者,且患者个体间生理病理因素差异较大,结果存在一定的局限性,仍需更为严密的大样本前瞻性研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang X H, Zhang X K, Zong Z Y, et al. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: A multicenter, randomized, controlled clinical trial [J]. Indian J Med Res, 2013, 138(6): 995-1002.
- [2] Griffith D C, Morgan E E, Dudley M N, et al. Phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of biapenem in healthy adult subjects [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, doi: 10.1128/aac.02612-20.
- [3] El-Gamal M I, Brahim I, Hisham N, et al. Recent updates of carbapenem antibiotics [J]. Eur J Med Chem, 2017, 131: 185-195.
- [4] Dong J, Xiong W, Chen Y C, et al. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47

- (3): 202-209.
- [5] 林艳. 群体药物动力学在个体化给药中的应用进展 [J]. 海峡药学, 2013, 25(1): 278-282.
- Lin Y. Application progress of population pharmacokinetics in individualized drug delivery [J]. Strait Pharm J, 2013, 25(1): 278-282.
- [6] 王永进, 张霞, 何钢, 等. 不同剂量比阿培南治疗重症肺炎效果观察 [J]. 临床误诊误治, 2013, 26(5): 15-17.
- Wang Y J, Zhang X, He G, et al. Clinical observation of biapenem in treatment of severe pneumonia with different doses [J]. Clin Misdiagn Misther, 2013, 26(5): 15-17.
- [7] 郝帅. 比阿培南联合左氧氟沙星对老年重症肺炎细菌清除率的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(15): 2400-2401.
- Hao S. Effect of biapenem combined with levofloxacin on bacterial clearance rate of severe pneumonia in the elderly [J]. Mod Diagn Treat, 2020, 31(15): 2400-2401.
- [8] 朱建国, 杭永付, 高杰, 等. 应用蒙特卡洛模拟法对注射用比阿培南三种给药方案临床药代动力学药效学的观察 [J]. 贵州医药, 2017, 41(8): 821-824.
- Zhu J G, Hang Y F, Gao J, et al. Observation on clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem for injection by Monte Carlo simulation method [J]. Guizhou Med J, 2017, 41(8): 821-824.
- [9] 王明贵, Guan X, He L, 等. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-92.
- Wang M G, Guan X, He L, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement [J]. Chin J Infect Chemother, 2017, 17(1): 82-92.
- [10] «抗菌药物临床试验技术指导原则»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.
- Writing Group of Guidance for Clinical Trials of Antibacterial Drugs. Guidance for clinical trials of antibacterial drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2014, 30(9): 844-856.
- [11] Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, et al. JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases: The Japanese association for infectious diseases/japanese society of chemotherapy - the JAID/JSC guide to clinical management of infectious disease/guideline-preparing committee respiratory infectious disease WG [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(7 Suppl): S1-S65.
- [12] Hoban D J, Jones R N, Yamane N, et al. *In vitro* activity of three carbapenem antibiotics comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1993, 17(4): 299-305.
- [13] Wong G, Briscoe S, McWhinney B, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: Direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(11): 3087-3094.
- [14] Tängdén T, Martín V R, Felton T W, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(7): 1021-1032.
- [15] Soeters P B, Wolfe R R, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(2): 181-193.
- [16] Wiedermann C J. Hypoalbuminemia as surrogate and culprit of infections [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4496.
- [17] 徐丙发, 陈思远, 昂韦, 等. 低蛋白血症对危重症患者伏立康唑血药谷浓度的影响 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 308-313.
- Xu B F, Chen S Y, Ang W, et al. Impact of hypoproteinemia on plasma trough concentration of voriconazole in critically ill patients [J]. Chin J N Drugs, 2019, 28(3): 308-313.
- [18] 龙俞宇, 张小君, 李红玉. 低蛋白血症患儿白蛋白水平对万古霉素血药浓度的影响 [J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(10): 18-21.
- Long Y Y, Zhang X J, Li H Y. Effects of albumin levels on blood concentration of vancomycin in children with hypoalbuminemia [J]. J Pediatr Pharm, 2021, 27(10): 18-21.
- [19] Vora A, Tiwaskar M. Biapenem [J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(1): 11-12.
- [20] 齐放. 微泵输注比阿培南延长给药时间治疗重症肺炎的疗效与安全性研究 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(7): 113-114.
- Qi F. Study on the efficacy and safety of micropump infusion in the treatment of severe pneumonia by prolonging the administration time compared with apenem [J]. Guide China Med, 2020, 18(7): 113-114.
- [21] Karino F, Deguchi N, Kanda H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics [J]. J Infect Chemother, 2013, 19(1): 98-102.

[责任编辑 刘东博]