

国产和进口万古霉素治疗神经外科术后肺部感染 MRSA 的回顾性配对研究^Δ

何效平^{1*}, 荣秋玲¹, 何梅^{1,2}, 刘福^{1,2#} (1. 川北医学院附属医院药剂科, 四川南充 637000; 2. 川北医学院药学院, 四川南充 637099)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2551-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.19

摘要 目的: 比较国产和进口万古霉素治疗神经外科术后肺部感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的疗效和安全性。方法: 将2014年1月—2015年6月在我院诊断为MRSA肺部感染且使用国产万古霉素的神经外科术后患者作为国产万古霉素组, 将2015年7月—2018年12月使用进口万古霉素者作为进口万古霉素组, 应用倾向性评分的方法按1:1匹配两组基线数据, 比较两组患者的30 d全因死亡率、重症患者90 d全因死亡率、7 d细菌有效清除率以及药品不良反应发生率。结果: 国产万古霉素组共纳入108例患者, 进口万古霉素组纳入279例患者, 进行倾向性评分匹配后最终两组均纳入108例患者。国产和进口万古霉素组患者的30 d全因死亡率分别为10.19%(11/108)、7.41%(8/108), 22对重症患者90 d全因死亡率均为63.64%, 7 d细菌有效清除率分别为75.00%(48/64)和81.94%(59/72), 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。国产组和进口组的血肌酐升高 >1 倍的发生率分别为25.93%(28/108)和12.04%(13/108), 总不良反应发生率分别为29.63%(32/108)和15.74%(17/108), 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 对于神经外科术后肺部感染MRSA的患者, 使用进口和国产万古霉素疗效相当, 但临床需密切关注其安全性, 尤其是血肌酐升高问题。

关键词 万古霉素; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 肺部感染; 神经外科; 术后; 国产; 进口; 倾向性评分匹配法

Retrospective Matched-cohort Study of Domestic Vancomycin and Imported Vancomycin in the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Caused Lung Infection after Neurosurgery

HE Xiaoping¹, RONG Qiuling¹, HE Mei^{1,2}, LIU Fu^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2. College of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637099, China)

物中柴胡皂苷 a、c、d 的含量[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 460-461.

[8] 张国松, 封传华, 罗晓健, 等. 柴胡总皂苷提取工艺的优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 17-20.

[9] 李克明, 陈玉武, 张永文, 等. 正交试验优选浸渍法提取柴胡皂苷的工艺条件[J]. 中成药, 2003, 25(7): 588-589.

[10] 王志花, 金成国, 刘义博, 等. 柴胡中柴胡皂苷 a 的超声辅助溶剂提取[J]. 分析试验室, 2007, 26(3): 106-109.

[11] 刘伟, 董诚明, 范婷, 等. 正交试验法优选柴胡中柴胡皂苷提取工艺[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(16): 1350-1352.

[12] 杨晶, 肖春萍, 胡冬华, 等. 电磁裂解法提取的黑豆和黄豆异黄酮含量研究[J]. 大豆科学, 2018, 37(5): 781-786.

[13] 吕友权, 吕妍希, 郑鸿雁, 等. 一种甘草电磁裂解粉及其制备方法及应用: 中国, CN104352551A[P]. 2015-02-18.

[14] 杨晶, 王雅洁, 许天阳, 等. 一种新型的电磁裂解装置用于制备大豆小分子多肽[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(10): 217-224.

[15] 汤世江. 一种基于电磁裂解的植物蛋白提取装置: 中国, CN206188694U[P]. 2017-05-24.

[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 280-281.

[17] 李杨, 张伟, 赫雪峰, 等. 响应面法优化超声提取甘青铁线莲总黄酮工艺[J]. 中南药学, 2018, 16(6): 745-748.

[18] 赵昕彤, 辛国, 辛宇, 等. 煎煮时间对柴胡中柴胡皂苷 A 和柴胡皂苷 D 含量的影响[J]. 人参研究, 2017. DOI: 10.19403/j.cnki.1671-1521.2017.06.010.

[19] 孙印石, 王建华, 朱玉霞, 等. 响应面法优化超声提取柴胡皂苷 a、c、d 的工艺研究[J]. 中药材, 2011, 34(11): 1776-1780.

[20] 李军, 姜华, 张延萍, 等. 单味柴胡煎煮过程中皂苷煎出量的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 155-158.

[21] 刘树强, 王术玲, 高晓玲, 等. 柴胡水煎过程中皂苷成分的变化规律[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 602-606.

Δ 基金项目: 四川省科技厅课题(No.2018JY0415); 川北医学院附属医院院级科研课题(No.CBYFY17-B-55)

* 主管药师。研究方向: 循证药学、药物制剂。E-mail: 75516505@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、临床药学。E-mail: nclf91@163.com

(收稿日期: 2019-03-26 修回日期: 2019-06-23)
(编辑: 陈宏)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of domestic vancomycin and imported vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) caused lung infection after neurosurgery. METHODS: The patients after neurosurgery with MRSA pulmonary infection diagnosed in our hospital from Jan. 2014 to Jun. 2015 and using domestic vancomycin were included in domestic vancomycin group, while those who used imported vancomycin from Jul. 2015 to Dec. 2018 were included in imported vancomycin group. The baseline data of the two groups were matched by 1:1 according to propensity score matching method. The 30-day all-cause mortality, 90-day all-cause mortality of severe patients, 7 d effective bacterial clearance rate and the incidence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: There were 108 cases in domestic vancomycin group and 279 cases in imported vancomycin group. After propensity score matching, 108 cases in domestic and 108 cases in imported vancomycin group were finally included. The 30-day mortality rates of domestic group and imported group were 10.19% (11/108) and 7.41% (8/108) respectively, and the 90-day all-cause mortality of 22 pairs of severe patients were 63.64%. The 7 d effective bacterial clearance rates were 75.00% (48/64) and 81.94% (59/72), and there was no statistical significance ($P > 0.05$). The incidences of creatinine increase >1 fold were 25.93% (28/108) and 12.04% (13/108), the total incidences of ADR were 29.63% (32/108) and 15.74% (17/108), respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The therapeutic efficacy of imported vancomycin is similar to that of domestic vancomycin in the treatment of postoperative pulmonary infection with MRSA after neurosurgery, but the safety needs to pay close attention, especially the rise of serum creatinine.

KEYWORDS Vancomycin; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Lung infection; Neurosurgery; Postoperation; Domestic; Imported; Propensity matching method

《国家药品安全“十二五”规划》明确指出,我国“部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距”,因此倡导进行仿制药的一致性评价^[1]。一致性评价通常建立在生物等效的假设之上,即假设生物等效成立则临床等效。然而由于生物等效性试验纳入的样本较小、健康受试者与患者的生理状态存在差异、单剂量研究难以反映患者长期用药情况等原因,导致生物等效并不完全等于临床等效^[2-3]。2018年2月1日,国家药品监督管理局药品审评中心发布《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)》,标志着我国正式开始实施注射剂一致性评价工作^[4]。2018年美国FDA橙皮书指出,仿制品替代原研药时,需要给予循证的科学论断和医师的专业判断^[5]。有报道称,神经外科术后肺部感染发病率、病死率高,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染占50%^[5-6],万古霉素为临床治疗MRSA感染的重要抗菌药物。目前虽已有一篇文献^[7]评价了国产万古霉素仿制药(以下称为“国产万古霉素”)与进口原研药(以下称为“进口万古霉素”)治疗MRSA感染肺炎的临床疗效、不良反应(ADR)及成本-效果,认为两者的临床疗效与安全性无明显差异。然而,该研究纳入病例的基线资料匹配有限,仅匹配了性别、年龄、疗程等3项因素,对最重要的影响因素——肺部感染严重程度是否基线相似未作评价。在临床实践中,重症患者应用国产万古霉素的临床证据有限,且已发表研究的终点指标“临床疗效”并非为研究硬终点;并且基于医学伦理考虑,尚无法开展国产和进口万古霉素比较的前瞻性随机对照试验,故现有证据不足以且不用于指导临床实践。为此,本研究应用倾向性匹配的方法,使两组纳入

病例在治疗前的病情上具有统计学可比性,以比较分析国产和进口万古霉素在治疗MRSA肺部感染中的临床疗效和安全性,旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年1月—2015年6月在我院使用国产万古霉素(此时间段我院药品供应目录中仅有国产万古霉素,无进口万古霉素)、2015年7月—2018年12月使用进口万古霉素治疗的神经外科术后MRSA肺部感染者为研究对象,分别为国产万古霉素组和进口万古霉素组。收集两组患者的性别、年龄、出院诊断、基础疾病、既往史、手术、肺部感染症状、总住院天数;MRSA肺部感染使用万古霉素治疗前48 h及停药24 h内的指标:体温、脉搏、呼吸频率、血压、血常规、生化指标、降钙素原、微生物培养及药敏试验结果;治疗方案。对于反复测量的指标,以相应阶段的最高值为准。

1.2 诊断标准及纳入/排除标准

MRSA感染肺炎诊断应符合中华医学会呼吸病学分会感染学组发布的《甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊治与预防专家共识》^[8]中的诊断标准。病例纳入标准为:1)年龄 >18 岁;2)脑外科术后(包括颅脑外伤、颅内感染、肿瘤、脑出血及其他脑血管疾病),至少1次合格痰培养为MRSA且符合肺部感染临床表现;3)体外试验显示对万古霉素敏感且最低抑菌浓度(MIC) <2 mg/L;4)第1次痰培养阳性24 h内启用万古霉素;5)万古霉素按体质量或肾功能给药;6)患者及家属同意,并签署知情同意书。排除标准:1)万古霉素连续使用时间 <48 h者;2)合并其他部位感染且感染菌不仅仅是

MRSA者;3)第1次用药前合并存在其他多重耐药菌感染者;4)术前已存在肺部感染者;5)预期寿命 ≤ 30 d者;6)万古霉素给药前接受了肾脏替代治疗或肌酐清除率 < 30 mL/min者;7)妊娠或哺乳期患者;8)对万古霉素过敏者;9)主要结局指标缺失者。

1.3 给药方法

两组患者分别给予国产注射用盐酸万古霉素(商品名:来可信,浙江海正药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字H20065148,批号:130703、131104、131202、5150303、5150907,规格:0.5 g);或进口注射用盐酸万古霉素(商品名:稳可信,ELI LILLY ITALIA S.P.A.,注册证号:H20140174,批号:C449762、C458882、C458880、C519236、C531273、C544924、C544926、C619794、C705439、C721101,规格:0.5 g)。所有患者均按体质量及肾功能给药:初始负荷剂量为 30 mg/(kg·d)[肌酐清除率为 $30\sim 50$ mL/min者给药 ≥ 15 mg/(kg·d)],维持剂量为 $15\sim 30$ mg/(kg·d)(肌酐清除率为 $30\sim 50$ mL/min者给药 < 15 mg/(kg·d));治疗 $48\sim 72$ h后由医师评定初始疗效,若治疗有效(症状、体征、实验室及病原学检查有一定改善者)则继续使用,若无效根据临床实际调整抗菌药物。

1.4 肺部感染严重程度评估

参照中华医学会呼吸病学分会《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》标准^[9],根据体检及实验室检查结果对纳入患者的肺部感染严重程度进行肺炎严重指数(PSI)评分(根据年龄、基础疾病、生命体征异常、实验室检查异常、影像学检查异常、氧合异常进行评分,分数越高说明肺部感染越严重)和CURB-65评分^[10](意识障碍、血尿素氮 > 7 mmol/L、呼吸频率 ≥ 30 次/min、收缩压 < 90 mmHg或舒张压 < 60 mmHg、年龄 ≥ 65 岁各占1分,最高5分;分数越高,说明病情越严重)。

1.5 结局指标

1.5.1 主要疗效指标 ①30 d全因死亡率:从痰培养检出MRSA之日起,30 d内全因死亡的患者比例。②重症患者90 d全因死亡率:对CURB-65评分 ≥ 4 分且能配对的患者,从痰培养检出MRSA之日起,每隔15 d查看病例或电话随访,90 d内全因死亡的患者比例。

1.5.2 次要疗效指标 ①7 d细菌有效清除率:从开始使用万古霉素开始统计7 d内细菌清除的患者数。根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[11],按5级评定——清除:治疗结束后原致病菌培养为阴性;假设清除:治疗后患者病情好转,但没有收集标本进行培养;未清除:治疗后所有原致病菌依然存在;替换:原始分离的致病菌被清除,培养出其他细菌,但无临床感染症状;再感染:原致病菌被清除,培养出1种新的需要治疗的致病菌。清除和假设清除合计为有效清除。有效清除率=(有效清除例数/总例数) $\times 100\%$ 。②ADR:记录用药期间万古

霉素相关ADR的发生情况。

1.6 样本量计算与匹配

研究显示,进口万古霉素治疗MRSA肺部感染的30 d全因死亡率为 20.9% ^[12]。非劣效检验设定 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$,界值为 -0.15 ,试验组与对照组样本量之比为 $1:1$,计算得样本量至少应为107对,即两组至少各107例患者。采用倾向性评分匹配(PSM)方法^[13],设定卡钳值为 0.05 ,按 $1:1$ 匹配平衡两组基线,使两组具有可比性。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距表示;计数资料采用例(%)表示。计量资料的组间比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。此外,对重症感染患者的90 d死亡情况进行生存资料的KM生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线特征比较

初筛收集到我院神经外科术后使用万古霉素治疗的病例1 102例,最终符合纳入/排除标准的有387例,其中国产万古霉素组108例,进口万古霉素组279例。经PSM处理后,最终纳入病情匹配病例108对,具体纳入流程见图1。匹配前,两组患者在CURB-65评分、PSI评分、机械通气人数、使用血管活性药物人数、万古霉素用量、疗程等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),但住院天数、手术距MRSA感染天数、尿素氮和C反应蛋白水平以及经验性使用碳青霉烯类和氨基糖苷类药物人数等方面差异有统计学意义($P < 0.05$);匹配后,两组患者主要基线数据比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但住院天数和中性粒细胞百分比两组比较,差异仍有统计学意义($P < 0.05$),具体见表1。

2.2 两组患者30 d全因死亡率比较

国产万古霉素组30 d内死亡11例(10.19%),进口万古霉素组30 d内死亡8例(7.41%),组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.52, P=0.47$)。

2.3 两组重症患者的90 d全因死亡率比较

对CURB-65评分 ≥ 4 分的22对重症患者进行亚组分析,其90 d全因死亡率在国产组和进口组均为 63.64% 。经KM生存分析,log-rank检验的 P 值为 0.81 ,差异无统计学意义,KM生存曲线见图2。

2.4 两组患者7 d细菌清除率比较

国产万古霉素组和进口万古霉素组分别有64、72例于7 d内复查痰涂片,两组患者7 d细菌清除率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.97, P=0.32$),详见表2。

2.5 两组患者ADR比较

住院期间,国产万古霉素组患者用药后出现红人综

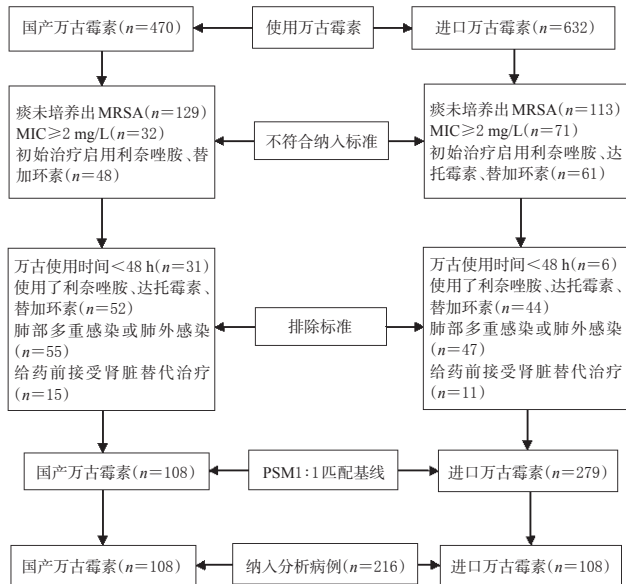


图1 病例纳入流程图

Fig 1 Case inclusion flow chart

表1 两组患者基线特征比较

Tab 1 Comparison of baseline characteristics of patients in 2 groups

特征	国产万古霉素组 (n=108)	进口万古霉素组 (n=279)	进口万古霉素(匹配)组 (n=108)
男性,例(%)	56(51.85)	122(43.73)	58(53.70)
年龄,岁	62.94±11.19	60.57±16.32	63.23±15.55
住院天数,d	53.41±28.22	66.14±32.74*	64.22±30.66*
手术距MRSA感染天数,d	11.00±8.07	14.71±6.25*	12.08±5.99
白细胞,×10 ⁹ /L	12.44±4.88	11.18±5.57	11.38±5.66
中性粒细胞百分比,%	82.15±10.30	83.63±5.44	84.33±5.74*
白蛋白,g/L	31.35±5.37	31.38±5.23	31.38±5.23
尿素氮,mmol/L	5.55±2.98	7.93±3.89*	5.45±2.84
C反应蛋白,mg/L	33.57±17.60	43.38±18.95*	37.02±15.32
降钙素原,ng/ml	11.94±8.39	10.38±12.20	10.89±7.32
CURB-65评分	1.88±1.05	2.00±1.09	1.95±1.06
PSI评分	113.24±36.30	107.24±31.12	108.54±32.34
机械通气,例(%)	18(16.67)	44(15.77)	22(20.37)
使用血管活性药物,例(%)	22(20.37)	55(19.71)	28(25.93)
万古霉素用量,mg	55.18±21.01	56.43±25.44	55.48±24.34
万古霉素疗程,d	21.35±18.22	25.43±22.55	24.36±21.27
经验性用药情况			
头孢子素类,例(%)	6(5.56)	18(6.45)	10(9.26)
碳青霉烯类,例(%)	16(14.81)	22(7.89)*	19(17.59)
氟喹诺酮类,例(%)	12(11.11)	16(5.73)	10(9.26)
氨基糖苷类,例(%)	29(26.85)	35(12.54)*	30(27.78)
四环素类,例(%)	6(5.56)	10(3.58)	8(7.41)
青霉素类,例(%)	2(1.85)	6(2.15)	4(3.70)
噁唑烷酮类,例(%)	2(1.85)	4(1.43)	4(3.70)
头霉素类,例(%)	3(2.78)	3(1.08)	2(1.85)
林可霉素类,例(%)	7(6.48)	11(3.94)	5(4.63)
利福霉素类,例(%)	2(1.85)	5(1.79)	3(2.78)

注:与国产万古霉素组比较,*P<0.05

Note: vs. domestic vancomycin group, *P<0.05

合征4例(3.70%),血肌酐较用药前升高1倍以上的有28例(25.93%),发生在用药后(27.42±20.44)d;进口万古霉素组患者发生红人综合征2例(1.85%),白细胞降

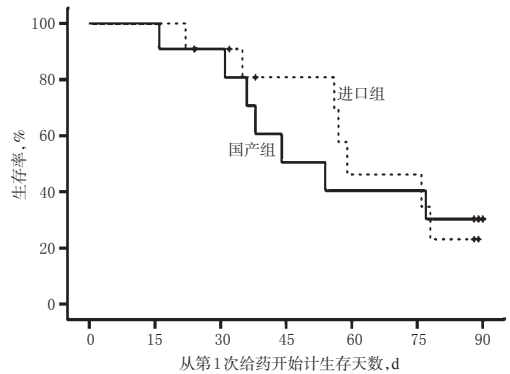


图2 重症患者的90 d生存率

Fig 2 90 survival rate of severe patients

表2 两组患者7 d细菌清除率比较(例)

Tab 2 Comparison of 7 d bacterial clearance rate between 2 groups (case)

组别	n	清除	假设清除	未清除	替换	再感染	有效清除率,%	χ^2	P
国产万古霉素组	64	35	13	3	8	5	75.00	0.97	0.32
进口万古霉素组	72	42	17	1	11	1	81.94		

低2例(1.85%),血肌酐较用药前升高1倍以上的有13例(12.04%),发生在用药后(29.35±22.92)d。国产万古霉素组和进口万古霉素组各发生ADR 32例(29.63%)、17例(15.74%),差异有统计学意义($\chi^2=5.29, P=0.015$)。其中,血肌酐较用药前升高1倍以上的发生率比较,差异亦有统计学意义($\chi^2=5.94, P=0.03$),此外,本研究中,两组发生血肌酐升高的患者均大于65岁。

3 讨论

仿制药虽然通过了生物等效性评价,但其制剂工艺、原辅料的相互作用、杂质及晶型对临床疗效的影响尚未经过充分验证,临床实践中对其疗效的一致性存疑的^[12-13]。欧美等国虽然允许仿制药替换专利药,但均明确规定临床使用需提前征得医师同意,因此临床疗效被认可是仿制药临床应用的关键因素^[14-15]。本研究发现,在30 d全因死亡事件、7 d细菌清除绝对数量上,进口万古霉素组均优于国产万古霉素组,但率的比较差异均无统计学意义;此外,国产万古霉素导致患者血肌酐升高的概率是进口药组的2倍,且差异有统计学意义,两组疗效虽未见明显不同,但安全性方面尚需密切观察。

胡昌勤^[16]的团队发现,国产注射用万古霉素装量及纯度约低于原研药13%、2%,导致国产仿制药较原研药的活性约低15%,这可能解释部分学者认为“进口万古霉素组治疗重症MRSA感染优于国产万古霉素”的观点。本研究通过倾向性匹配的方法,两组均纳入轻、中、重症患者,对于CURB-65≥4分的22对重症患者,两组的90 d全因生存率比较差异无统计学意义,这提示国产万古霉素治疗重症感染可能与进口药物相似,但因本研究纳入的重症患者样本量较小,故尚需大样本研究进一步确认。

唐晓文等^[7]指出,国产万古霉素在治疗急性白血病粒细胞缺乏合并感染中与进口万古霉素疗效相当,国产万古霉素的ADR发生率为9.2%,低于进口万古霉素;而本研究中国产万古霉素组的ADR发生率高于进口组。这种研究间的差异可能与纳入人群的病情危重程度及试验设计相关。一方面,本研究纳入人群多为中重度感染者,PSI得分较高;而既往研究并未对纳入研究者的感染危重程度进行评价,对纳入人群的病情危重程度也无法通过查询文献获知,因而研究结论的适用性有待明确^[7,18-19]。另一方面,本研究采用倾向性评分的方法匹配分析,使每一对匹配病例的主要基线特征均有可比性;而上述研究仅描述两组总体上具有可比性,具体病例的病情是否可比未知,这也可能是导致研究结论不一致的原因。需要说明的是,采用倾向性评分匹配分析后,两组患者的住院天数和中性粒细胞百分比的差异仍有统计学意义,说明匹配后进口万古霉素组患者的病情仍重于国产万古霉素组,这提示两组患者的疗效差异可能更大。另外,在安全性方面,本研究发现,两组发生血肌酐升高的患者均为65岁以上的老年患者,提示对于老年患者在使用万古霉素进行治疗时应该密切关注其肾功能的变化。

本研究的局限性:(1)未对万古霉素进行血药浓度监测,不能明确研究剂量是否适宜,且该指标可能会干扰结局指标的准确性;但基于我国开展血药浓度监测医院较少的现实情况,按照体质量调整给药剂量,研究结论有一定的适用性。(2)本研究为回顾性研究,在各检验检查指标实施检测的时间点限定上没有前瞻性研究严谨,这也是本研究未将单一的检验检查指标作为结局指标的主要原因;但若此课题按前瞻性研究设计,其可操作性将明显下降,因为重症感染患者往往难以被均衡分配于两组。(3)纳入病例均未合并明确的其他部位及其他菌感染,对复杂病例并未涉及,因而研究结论可能并不适合多重感染患者。

综上所述,本研究虽然存在以上缺陷,但仍为进口和国产万古霉素治疗肺部感染的临床评价提供了研究数据,对于神经外科术后肺部感染MRSA者,可以使用国产万古霉素仿制药替代原研药,但临床需密切关注其安全性,尤其是血肌酐升高问题,但本结论还需更多前瞻性大样本随机对照试验确定。

参考文献

[1] 谢沐风.对国务院《关于印发国家药品安全“十二五”规划通知》的解读与思考[J].药品评价,2012,9(20):6-10.
 [2] 魏敏吉,解健博.仿制药一致性评价研究相关问题探讨[J].国外医药抗生素分册,2017,38(1):3-8.
 [3] 顾敬纯,门鹏,翟所迪.药师对二甲双胍原研药与仿制药安全性、有效性认可度的调查分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(13):1292-1294.

[4] 仿制药质量与疗效一致性评价办公室.已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)[S].2017.
 [5] URSU O, HOLMES J, BOLOGA CG, et al. Drug central 2018: an update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 8(47): D963-D970.
 [6] MOISE PA, CULSHAW DL, WONG-BERINGER A, et al. Comparative effectiveness of vancomycin versus daptomycin for MRSA bacteremia with vancomycin MIC >1 mg/L: a multicenter evaluation[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(1): 16-30.
 [7] 许清河,华锋.国产与进口万古霉素治疗获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的成本-效果分析比较[J].中国基层医药,2012,19(18):2834-2835.
 [8] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊治与预防专家共识[J/CD].中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(1):45-50.
 [9] 瞿介明,曹彬.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)修订要点[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):241-242.
 [10] 谭冕.不同肺炎严重度评分系统在医院获得性肺炎病人管理中的应用[D].贵阳:贵阳医学院,2011.
 [11] 《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.
 [12] HOLMES NE, TURNIDGE JD, MUNCKHOF WJ, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with Staphylococcus aureus Bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1654-1663.
 [13] KOPEINIG S. Some practical guidance for the implementation of propensity score matching[J]. *J Econ Surv*, 2010, 22(1):31-72.
 [14] 董玉梅,周凤玲,靳桂明,等.神经外科耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药特点[J].中华医院感染学杂志,2010,20(21):3424-3426.
 [15] 胡欣,金鹏飞.仿制药和专利药临床疗效差异的技术思考[J].中国新药杂志,2012,21(6):601-604.
 [16] 胡昌勤.对抗生素注射剂一致性评价/再评价的思考[J].中国抗生素杂志,2019,44(3):281-288.
 [17] 唐晓文,欧阳建,周民,等.国产与进口盐酸万古霉素治疗急性白血病患者粒细胞缺乏合并感染疗效比较[J].中华血液学杂志,2011,32(9):632-633.
 [18] THOMAS G. Is generic vancomycin inferior to branded vancomycin? [EB/OL]. (2010-04-04) [2019-01-20]. <https://www.jwatch.org/id201008040000001/2010/08/04/generic-vancomycin-inferior-branded-vancomycin>.
 [19] 范洪伟,李华茵,焦力,等.国产盐酸万古霉素治疗耐药G⁺球菌感染的有效性和安全性临床研究[J].中国新药杂志,2010,19(5):391-395.

(收稿日期:2019-06-07 修回日期:2019-08-12)

(编辑:孙冰)