

医院获得性肺炎患者美罗培南血药浓度不达标的危险因素分析^Δ

石璐^{1*}, 陈芳^{1#}, 鲁广先¹, 段露芬¹, 陆件², 庄智伟³, 徐金慧¹, 许洪涛⁴, 吴超⁴, 周琴¹, 唐莲^{2#} (1. 南京医科大学附属苏州医院药剂科, 江苏苏州 215002; 2. 南京医科大学附属苏州医院重症医学科, 江苏苏州 215002; 3. 南京医科大学附属苏州医院急诊监护室, 江苏苏州 215002; 4. 杭州佰辰医学检验所有限公司, 杭州 310012)

中图分类号 R974;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)19-2388-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.17



摘要 **目的** 分析医院获得性肺炎(HAP)患者美罗培南血药浓度不达标的危险因素。**方法** 选择南京医科大学附属苏州医院2020年1月至2021年6月入住重症监护室且行美罗培南稳态血药谷浓度检测的130例HAP患者为研究对象。记录患者的年龄、性别、体质量等病史资料。测定美罗培南稳态血药谷浓度,并确定其靶标。采用单因素和多因素Logistic回归分析法筛选美罗培南稳态血药谷浓度不达标的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线筛选危险因素的警戒值并评估危险因素的预测价值。**结果** 美罗培南稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L的有85例,稳态血药谷浓度 < 2 mg/L的有45例。多因素Logistic回归分析显示,年龄、负平衡量、颅脑损伤为美罗培南稳态血药谷浓度不达标的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线显示,患者年龄为58岁时,ROC曲线下面积最大(0.744),灵敏度为0.882,特异度为0.556,约登指数为0.438;负平衡量为520.5 mL/24 h时,ROC曲线下面积达到最大(0.827),灵敏度为0.722,特异度为0.905,约登指数为0.628。颅脑损伤组患者的肌酐清除率显著高于非颅脑损伤组患者、美罗培南稳态血药谷浓度显著低于非颅脑损伤组患者($P < 0.001$)。**结论** HAP患者年龄 < 58 岁、存在颅脑损伤及负平衡量 > 520.5 mL/24 h时,美罗培南稳态血药谷浓度不达标的风险会增加。

关键词 美罗培南;医院获得性肺炎;血药谷浓度;治疗药物监测;肌酐清除率;危险因素

Risk factors of substandard drug blood concentration of meropenem in patients with hospital-acquired pneumonia

SHI Lu¹, CHEN Fang¹, LU Guangxian¹, DUAN Lufen¹, LU Jian², ZHUANG Zhiwei³, XU Jinhui¹, XU Hongtao⁴, WU Chao⁴, ZHOU Qin¹, TANG Lian² (1. Dept. of Pharmacy, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215002, China; 2. Dept. of Critical Care Medicine, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215002, China; 3. Emergency Care Unit, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215002, China; 4. Hangzhou Baichen Medical Laboratory Co., Ltd., Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the risk factors of substandard drug blood concentration of meropenem in patients with hospital acquired pneumonia (HAP). **METHODS** Totally 130 HAP patients who were admitted to the intensive care unit of Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2020 to June 2021 and received steady-state blood concentration test of meropenem were selected as the study subjects. The patient's age, sex, body mass and other medical history were recorded. The steady-state blood trough concentration of meropenem was determined and its target was determined. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to screen the risk factors for the substandard steady-state blood trough concentration of meropenem. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to screen the warning value of the risk factors and evaluate the predictive value of the risk factors. **RESULTS** The steady-state blood trough concentrations of 85 cases were ≥ 2 mg/L, and those of 45 cases were < 2 mg/L. Multivariate Logistic regression analysis showed that age, negative balance and brain injury were independent risk factors for the substandard steady-state blood trough concentration of meropenem ($P < 0.05$). ROC curve showed that when the patient was 58 years old, the area under the ROC curve was the largest (0.744), the sensitivity was 0.882, the specificity was 0.556, and the Youden index was 0.438; when the negative balance was 520.5 mL/24 h, the area under the ROC curve reached the maximum

Δ 基金项目 江苏省药学会医院药学科研项目(No.H202109, No.A201915); 苏州市科技发展计划(No.SYSD2019189); 苏州市临床重点病种诊疗技术专项(No.LCZX202112)

* **第一作者** 副主任药师。研究方向: 抗感染药学。电话: 025-62362724。E-mail: 718488203@qq.com

#a **通信作者** 主任药师。研究方向: 抗感染药学。电话: 025-62362325。Email: chenfang858@126.com

#b **通信作者** 副主任药师。研究方向: 抗感染及ICU药学。电话: 025-62362325。E-mail: tanglian716@aliyun.com

(0.827), the sensitivity was 0.722, the specificity was 0.905, and the Youden index was 0.628. The creatinine clearance rate in the brain injury group was significantly higher than that in the non-brain injury group, and the steady-state blood trough concentration of meropenem in the brain injury group was significantly lower than that in the non-brain injury group ($P < 0.001$). **CONCLUSIONS** When the HAP patient's age is less than 58 years old, the brain injury and the negative balance is more than 520.5 mL/24 h, the risk of substandard steady-state blood trough concentration of meropenem will increase.

KEYWORDS hospital-acquired pneumonia; blood trough concentration; therapeutic drug monitoring; creatinine clearance rate; risk factors

医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 是我国最常见的医院获得性感染, 诊断和治疗较为困难, 患者病死率高^[1]。导致 HAP 的病原体经体外药敏试验往往提示多重耐药, 且耐药谱不断扩展^[2-3]。美罗培南作为常用碳青霉烯类药物, 对临床治疗 HAP 有重要作用。但是, 重症 HAP 感染患者病理生理学复杂, 如存在液体状态改变、血清白蛋白浓度变化、微血管衰竭等, 且常伴有器官功能衰竭或损伤, 从而影响抗菌药物的药动学 (pharmacokinetics, PK), 使得药物 PK/药效学 (pharmacodynamics, PD) 难以达标。有研究指出, 早期适当的抗菌药物治疗能显著改善重症感染患者的临床结局, 并推荐通过治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 进行剂量调整, 以提高 PK/PD 达标率^[4-5]。目前, 尚不确定美罗培南稳态血药谷浓度未达标的危险因素, 因此筛选血药谷浓度不达标的高危人群, 以进一步探讨优化 HAP 患者美罗培南的给药方式是临床重点关注的问题^[6]。本研究旨在筛选美罗培南稳态血药谷浓度不达标的危险因素, 以期为临床制定药物治疗方案及进行个体化药物浓度监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析, 选择南京医科大学附属苏州医院 2020 年 1 月至 2021 年 6 月入住重症监护室、目标性或经验性使用美罗培南抗感染治疗并进行美罗培南稳态血药谷浓度检测的 130 例 HAP 患者为研究对象。本研究的纳入标准为: (1) 参考《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)》^[7] 诊断为 HAP 的患者。(2) 年龄 ≥ 18 岁。(3) 肌酐清除率 > 25 mL/(min \cdot 1.73 m²) 或因急性肾损伤行连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 的患者。采用 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率: 男性肌酐清除率 = [(140 - 患者年龄) \times 体质量 (kg)] / [0.818 \times 血清肌酐水平 (μ mol/L)], 女性肌酐清除率 = 男性肌酐清除率 \times 0.85。(4) 初始美罗培南给药剂量为 1 g, q8 h, 静脉滴注 1 h, 给药剂量参考文献 [8-9] 设置。(5) 使用美罗培南 4~5 次后并在 3 d 内检测了美罗培南稳态血药谷浓度的患者。本研究的排除标准为: (1) 美罗培南稳态血药谷浓度抽样时机不合理。(2) 血液透析、间断肾脏替

代治疗或使用体外膜肺氧合的患者。(3) 美罗培南用药 < 7 d。(4) 美罗培南稳态血药谷浓度超过检测限 (0.1~100.0 mg/L)。(5) 美罗培南用药前后患者资料不全。收集患者的年龄、性别、体质量、急性生理学及慢性健康状况 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分、白蛋白、肌酐、肌酐清除率、是否行 CRRT 治疗、并发症、负平衡量、用药剂量、用药疗程、联合其他抗菌药物使用情况等资料。本研究经南京医科大学附属苏州医院伦理委员会审批通过, 审批号: K-2020-044-K01。

1.2 美罗培南稳态血药谷浓度测定

所有患者给予美罗培南 4~5 次后血药谷浓度达到稳态, 在下次给药前 30 min 取静脉血标本置于黄色采血管, 2~8 °C 冰箱存放, 2 h 内送至检验科进行离心 (3 000 r/min, 10 min) 处理, 取上清液置于 -80 °C 冰箱保存。在 3 d 内完成美罗培南稳态血药谷浓度检测。仪器选用 Jasper™ 高效液相色谱仪联用 AB SCIEX 4500 质谱仪 (均购自美国 SCIEX 公司)。操作方法: 以美罗培南-D6 为内标, 乙腈蛋白沉淀, Agilent SB-AQ RRHD 为色谱柱 (50 mm \times 3.0 mm, 1.8 μ m), 水相为 0.1% 甲酸水溶液, 有机相为 0.1% 甲酸甲醇溶液, 流速为 0.4 mL/min, 柱温为 45 °C, 进样量为 2 μ L。采用电喷雾离子源和多反应监测扫描, 美罗培南离子通道质荷比 (m/z) 384.6 \rightarrow 141.1, 解簇电压 65 V, 碰撞能量 35 eV; 美罗培南-D6 离子通道 m/z 390.2 \rightarrow 146.9, 解簇电压 65 V, 碰撞能量 35 eV。方法学考察结果显示, 美罗培南在 0.50~100.00 μ g/mL 浓度范围内具有良好的线性关系 ($r > 0.99$), 定量下限为 0.50 μ g/mL; 定量下限和低、中、高浓度的质控品批内和批间精密度分别在 2.23%~6.21% 和 2.02%~8.86% 范围内, 平均回收率在 98.00%~103.35% 范围内。方法均符合 2020 年版《中国药典》(二部) 要求^[10]。

1.3 美罗培南稳态血药谷浓度靶标的确定

对于缺乏表型可检测的获得性耐药机制的病原体, 将其流行病学折点所定义的美罗培南最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 确定为稳态血药谷浓度靶标。本研究包含经验性治疗, 因此确定美罗培南的 MIC 折点为 2 mg/L^[2-4, 11-12]。根据 100% $fT > MIC$

(fT是指游离血药浓度超过MIC的持续时间),将稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L视为达标, < 2 mg/L视为不达标。耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌定义为美罗培南对革兰氏阴性菌的MIC > 8 mg/L^[13]。采用微量肉汤稀释法测定MIC:经阳离子校正的M-H培养基对抗菌药物进行不同浓度的稀释后,再接种待测菌,经室温培养后,读取无抗菌药物的对照孔,从低浓度到高浓度逐一比较,以在小孔内完全抑制细菌生长的最低药物浓度作为MIC。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据处理,计量资料不满足正态分布,以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用非参数秩和检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素Logistic回归分析法筛选美罗培南稳态血药谷浓度不达标的危险因素,计算比值比(odds ratio, OR)及95%CI。检验水准 $\alpha=0.05$ 。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线筛选危险因素的警戒值并评估危险因素的预测价值。

2 结果

2.1 稳态血药谷浓度不达标的单因素分析结果

130例使用美罗培南抗感染治疗的HAP患者,根据“1.3”项下标准,将患者分为稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L组(85例)和稳态血药谷浓度 < 2 mg/L组(45例)。单因素分析结果显示,年龄、体质量、行CRRT治疗例数、负平衡量、肌酐水平、肌酐清除率、颅脑损伤例数、呼吸衰竭例数、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)例数、感染性休克例数在美罗培南稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L组和 < 2 mg/L组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表1。

2.2 稳态血药谷浓度不达标的多因素 Logistic 回归分析结果

将表1中差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析,其中行CRRT治疗、颅脑损伤、呼吸衰竭、MODS、感染性休克为二分类变量,阳性者赋值为1,阴性赋值为0。结果显示,年龄、负平衡量、颅脑损伤为美罗培南稳态血药谷浓度不达标的独立危险因素($P<0.05$)。结果见表2。

2.3 连续性变量独立危险因素的ROC曲线及预测价值评估

将多因素Logistic回归分析中筛选为独立危险因素的连续性变量(年龄、负平衡量)作为检验变量,稳态血药谷浓度达标作为状态变量绘制ROC曲线,结果见图1。由图1可知,患者年龄为58岁时,ROC曲线下面积最大(0.744),灵敏度为0.882,特异度为0.556,约登指数为0.438,即年龄 < 58 岁时美罗培南稳态血药谷浓度不达标的风险增加;负平衡量为520.5 mL/24 h时,ROC曲线下面积达到最大(0.827),灵敏度为0.722,特异度为0.905,约登指数为0.628,即负平衡量 > 520.5 mL/24 h时美罗培南稳态血药谷浓度不达标的风险增加。

2.4 颅脑损伤对美罗培南稳态血药谷浓度和肌酐清除率的影响

多因素Logistic回归分析显示,二分类变量颅脑损伤是美罗培南稳态血药谷浓度不达标的危险因素。将130例HAP患者根据“是否颅脑损伤”,分为颅脑损伤组(38例)和非颅脑损伤组(92例)。结果显示,颅脑损伤组患者的肌酐清除率[75.4(51.0, 108.1)mL/(min \cdot 1.73 m²)]显著高于非颅脑损伤组患者[49.9(29.2, 71.2)mL/(min \cdot 1.73 m²)],差异有统计学意义($P<0.001$)。颅脑损伤组患者的美罗培南稳态血药谷浓度[1.0(0.5, 2.9)mg/L]显著低于非颅脑损伤组患者[12.0(4.4, 19.7)mg/L],差异有

表1 2组患者一般资料比较及稳态血药谷浓度不达标的单因素分析结果

因素	稳态血药谷浓度 < 2 mg/L组(n=45)	稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L组(n=85)	P	OR	95%CI
男性例数/女性例数	25/20	53/32	0.320	1.449	0.697~3.013
年龄[M(P_{25}, P_{75})]岁	56(47, 80)	80(70, 86)	< 0.001	1.053	1.029~1.077
体质量[M(P_{25}, P_{75})]kg	65(58.5, 72.8)	60(53.5, 70.0)	0.041	0.968	0.939~0.999
APACHE II评分[M(P_{25}, P_{75})]分	21(17, 41)	21(17, 27)	0.278	0.944	0.850~1.048
SOFA评分[M(P_{25}, P_{75})]分	5(4, 10)	7.5(5, 8)	0.457	1.118	0.833~1.500
行CRRT治疗例数	1	18	0.016	12.375	1.593~96.121
负平衡量[M(P_{25}, P_{75})](mL/24 h) ^a	786(64, 1 456)	-476(-1 240, 187)	< 0.001	0.999	0.998~1.000
白蛋白[M(P_{25}, P_{75})](g/L)	36.8(33.1, 38.6)	34.8(30.1, 37.8)	0.216	0.963	0.906~1.022
肌酐[M(P_{25}, P_{75})](μ mol/L)	72.6(52.2, 110.2)	94.6(59.8, 141.2)	0.046	1.007	1.000~1.014
肌酐清除率[M(P_{25}, P_{75})](mL/(min \cdot 1.73 m ²))	67.7(49.9, 109.7)	47.2(26.8, 74.3)	< 0.001	0.980	0.968~0.991
并发症例数					
颅脑损伤	26	12	< 0.001	0.120	0.051~0.281
呼吸衰竭	4	36	< 0.001	7.531	2.474~22.923
MODS	1	18	0.018	11.821	1.523~91.757
感染性休克	1	28	0.003	21.614	2.830~165.076
用药剂量[M(P_{25}, P_{75})](mg/kg)	50(40, 50)	50(40, 55)	0.240	1.054	0.924~1.289
用药疗程[M(P_{25}, P_{75})]d	12(8.0, 14.5)	11(8, 15)	0.620	0.982	0.914~1.055
联合其他抗菌药物例数	17	38	0.447	1.332	0.636~2.788

a: 测定美罗培南稳态血药谷浓度前24 h

表2 稳态血药谷浓度不达标多因素 Logistic 回归分析结果

因素	P	OR	95%CI
年龄	0.016	1.232	1.039~1.460
体质量	0.592	0.971	0.873~1.080
行CRRT治疗	0.081	0.008	0.000~1.810
负平衡量	0.037	0.998	0.996~1.000
肌酐	0.194	1.019	0.990~1.048
肌酐清除率	0.252	1.031	0.979~1.086
颅脑损伤	0.019	0.009	0.000~0.453
呼吸衰竭	0.306	18.820	0.068~5 215.090
MODS	0.497	6.443	0.030~1 393.633
感染性休克	0.182	0.016	0.000~7.001

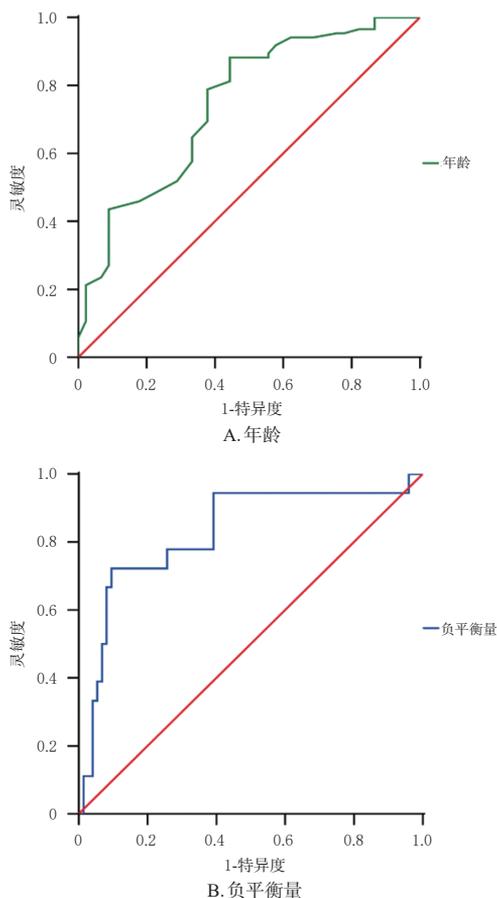
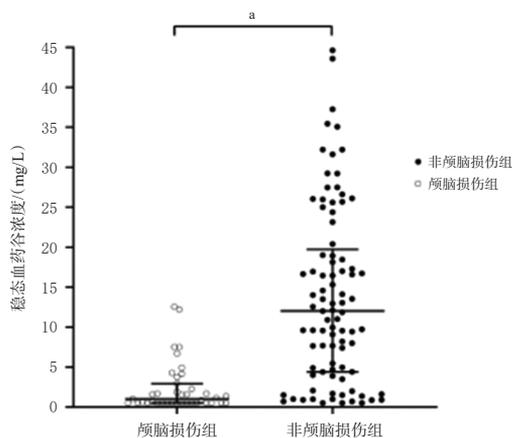


图1 年龄和负平衡量的 ROC 曲线及预测价值评估统计学意义 ($P < 0.001$)。2 组患者的美罗培南稳态血药谷浓度分布见图 2。

3 讨论

美罗培南的杀菌特性呈时间依赖性,其 PK/PD 靶标 $\%fT > MIC$ 应在 50%~75% 范围内,而专家共识推荐 $100\%fT > MIC$ 甚至 $100\%fT > (4\sim 5) \times MIC$ 的 PK/PD 靶标更适用于重症感染患者^[2]。美罗培南蛋白结合率为 2%^[9],其稳态血药谷浓度基本等同于游离药物浓度,本研究以 $100\%fT > MIC$ 作为药效学靶标。在初始治疗无法获得分离菌株的 MIC 时,根据国内外专家共识和指南推荐,美罗培南的流行病学 MIC 折点为 2 mg/L,本研究将美罗培南稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L 视为达标。



a: 与非颅脑损伤组比较, $P < 0.001$

图2 颅脑损伤组与非颅脑损伤组患者美罗培南稳态血药谷浓度分布

单因素分析结果显示,美罗培南稳态血药谷浓度不达标的相关因素包括年龄、体质量、是否行 CRRT 治疗、负平衡量、肌酐水平、肌酐清除率、颅脑损伤、呼吸衰竭、MODS、感染性休克。美罗培南主要以原型经肾脏排出,负平衡量大时美罗培南清除增加,从而导致稳态血药谷浓度下降。美罗培南在肾功能正常患者中的半衰期约为 1 h,而在肾功能不全患者中的半衰期增加至 6 h。研究证明,美罗培南可通过血液透析清除^[14]。肾功能与美罗培南剂量之间存在相关性,当患者肌酐清除率 $< 70 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或接受肾脏替代治疗时,采用美罗培南常规给药方案就具有较高的 PK/PD 达标率^[15]。有研究显示, β -内酰胺类药物浓度不达标的危险因素为性别(男性)、估算肾小球滤过率 $\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和高体质量指数^[16],行 CRRT 治疗显著增加了浓度达标的可能性,与本文筛选的相关因素类似。肾功能不全、行 CRRT 治疗及肾功能亢进的患者由于肾功能动态变化,且 CRRT 不同参数和模式对药物清除的影响不同,宜监测美罗培南稳态血药谷浓度,个体化调整用药剂量。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、负平衡量和颅脑损伤是美罗培南稳态血药谷浓度不达标的独立危险因素。年龄和负平衡量具有较高的预测价值。本研究结果显示,对于年龄较低 (< 58 岁) 及负平衡量较大 ($> 520.5 \text{ mL}/24 \text{ h}$) 的患者,宜增加给药剂量或频次以提高稳态血药谷浓度达标率。本研究结果还显示,颅脑损伤患者的肌酐清除率高于非颅脑损伤患者,而美罗培南稳态血药谷浓度则显著低于非颅脑损伤患者,这提示颅脑损伤的患者更容易由于肌酐清除率较高而出现美罗培南稳态血药谷浓度不达标的情况。有研究表明,颅脑损伤患者常出现肾功能亢进,导致以原型经肾脏排泄的药物(如万古霉素)的有效治疗浓度不足^[17-18]。但目前笔者查阅文献尚未见美罗培南在颅脑损伤与非颅脑损伤患者中的血药浓度差异的研究。导致本研究结果的原因可能为:颅脑损伤患者多数存在肾脏清除增

强^[17-18],从而使美罗培南清除增加,降低了美罗培南稳态血药谷浓度。Roberts等^[19]对重症患者 β -内酰胺类药物PK/PD与临床结局相关的多中心研究结果显示,100% $fT > MIC$ 与临床治愈和微生物清除相关,可获得更好的临床治疗结局,该研究结果提示,对于颅脑损伤患者,宜适当增加美罗培南给药剂量或频次,并加强血药浓度监测,以个体化调整剂量。

本研究也存在一定不足:(1)采用美罗培南流行病学MIC折点作为稳态血药谷浓度的达标标准,与临床实践中测定的MIC值有一定差异,且部分患者为经验性用药,对美罗培南稳态血药谷浓度达标情况的判定可能有一定影响,需综合评估。(2)回顾性研究可能存在考察变量采集的数据不全等问题。(3)本研究纳入的样本量有限,有待进一步扩大样本量来评估美罗培南血药谷浓度达标与临床疗效的相关性。

综上所述,HAP患者年龄 < 58 岁、存在颅脑损伤及负平衡量 > 520.5 mL/24 h时,美罗培南稳态血药谷浓度不达标的风险增加,该类患者宜监测美罗培南稳态血药谷浓度并个体化调整给药剂量。

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] 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.

[3] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENAAR J W C, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6):1127-1153.

[4] GUILHAUMOU R, BENABOUD S, BENNIS Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR) [J]. Crit Care, 2019, 23(1):104.

[5] AL-SHAER M H, RUBIDO E, CHERABUDDI K, et al. Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(12):3644-3651.

[6] BENÍTEZ-CANO A, LUQUE S, SORLÍ L, et al. Intrapulmonary concentrations of meropenem administered by continuous infusion in critically ill patients with nosocomial pneumonia: a randomized pharmacokinetic trial[J]. Crit Care, 2020, 24(1):55.

[7] 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.

[8] 巴特利特. ABX指南:感染性疾病的诊断与治疗[M]. 北京:科技文献出版社, 2012:113-119.

[9] 戴维·N·吉尔伯特. 热病:桑福德抗微生物治疗指南[M]. 50版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2020:1-668.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:1088.

[11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 32nd edition. Wayne, PA, USA: CLSI, 2022.

[12] Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): November 2015 update CRE toolkit[S/OL]. (2020-02-08) [2022-05-15]. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.

[13] 《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附件:抗菌药物立项原则建议[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9):857-858.

[14] OLIVEIRA M S, MACHADO A S, MENDES E T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of vancomycin and meropenem in critically ill patients receiving sustained low-efficiency dialysis[J]. Clin Ther, 2020, 42(4):625-633.

[15] WU C C, TAI C H, LIAO W Y, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:2531-2541.

[16] ABDULLA A, DIJKSTRA A, HUNFELD N G M, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT)[J]. Crit Care, 2020, 24(1):558.

[17] OSWALT A, JOSEPH A C, SIMA A, et al. Evaluation of intravenous vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with acute brain injury[J]. J Pharm Pract, 2019, 32(2):132-138.

[18] NELSON N R, MORBITZER K A, JORDAN J D, et al. The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2019, 30(1):126-131.

[19] ROBERTS J A, PAUL S K, AKOVA M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(8):1072-1083.

(收稿日期:2022-02-14 修回日期:2022-07-26)

(编辑:舒安琴)