

美罗培南暴露与降解水平对化脓性脑膜炎疗效的影响[△]

李彤彤^{1*},孙坚彤¹,陈相龙¹,邓朋²,薛彦平²,肖遥²,杨利娟¹,徐金慧¹,虞燕霞¹,唐莲^{1#}(1.南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院药学部,江苏苏州 215002;2.南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院神经外科,江苏苏州 215002)

中图分类号 R969;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)24-3084-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.12



摘要 目的 探讨美罗培南暴露与降解水平对化脓性脑膜炎(PM)疗效的影响。方法 前瞻性纳入南京医科大学附属苏州医院2022年1月至2025年6月收治的131例接受美罗培南治疗的PM患者,收集其相关资料,并根据疗效分为治愈组(91例)和未治愈组(40例)。采用高效液相色谱-串联质谱法测定美罗培南谷浓度及开环代谢物浓度。通过单因素分析、多因素Logistic回归分析、受试者工作特征(ROC)曲线及相关性分析筛选影响疗效的危险因素、评估其预测效能及相关性。结果 单因素分析显示,血清肌酐、肌酐清除率、美罗培南最低抑菌浓度 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、脑脊液红细胞计数、脑脊液白细胞计数、脑脊液葡萄糖含量、血药谷浓度、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值及鞘内注射与否均与疗效相关($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,血清肌酐、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值、鞘内注射及脑脊液葡萄糖含量为抗感染疗效不达标的影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示,当血中开环代谢物浓度/谷浓度比值 > 2.854 (AUC=0.647)、血清肌酐 $< 59.5 \mu\text{mol}/\text{L}$ (AUC=0.647)及脑脊液葡萄糖含量 $< 3.37 \text{ mmol}/\text{L}$ (AUC=0.709)时,治疗失败风险显著增加($P < 0.05$)。相关性分析显示,美罗培南血药谷浓度与其开环代谢物浓度呈正相关($R^2 = 0.1345, P < 0.0001$)。结论 美罗培南药物暴露水平不足与降解过快是影响PM抗感染疗效的关键机制,血中开环代谢物浓度/谷浓度比值升高、血清肌酐水平低、未行鞘内注射及脑脊液葡萄糖含量低均为疗效不佳的独立危险因素。

关键词 美罗培南;化脓性脑膜炎;谷浓度;开环代谢物;疗效;危险因素

Effects of meropenem exposure and degradation levels on clinical efficacy in patients with purulent meningitis

LI Tongtong¹, SUN Jiantong¹, CHEN Xianglong¹, DENG Peng², XUE Yanping², XIAO Yao², YANG Lijuan¹, XU Jinhui¹, YU Yanxia¹, TANG Lian¹(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University/Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou 215002, China; 2. Dept. of Neurosurgery, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou 215002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the effects of meropenem exposure and degradation levels on clinical efficacy in patients with purulent meningitis (PM). **METHODS** A total of 131 PM patients treated with meropenem at the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University from January 2022 to June 2025 were prospectively included. Relevant data were collected and divided into a cured group (91 cases) and a non-cured group (40 cases) based on the efficacy. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used to determine the concentration of meropenem and its open-loop metabolites. Risk factors that affect efficacy were screened, and their predictive power and correlation were evaluated by univariate analysis, and multivariate Logistic regression analysis, receiver operating characteristic (ROC) curves, and correlation analysis. **RESULTS** Univariate analysis showed that serum creatinine, creatinine clearance rate, minimum inhibitory concentration of meropenem $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, cerebrospinal fluid red blood cell count, cerebrospinal fluid white blood cell count, cerebrospinal fluid glucose content, blood trough concentration, blood open-loop metabolite concentration/trough concentration ratio, and intrathecal injection were all correlated with efficacy ($P < 0.05$). The results of multiple Logistic regression analysis showed that serum creatinine, blood open-loop metabolite concentration/trough concentration ratio, intrathecal injection, and cerebrospinal fluid glucose content were influencing factors for suboptimal anti-infective efficacy ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that when the blood open-loop metabolite concentration/trough concentration

△基金项目 江苏省药学会-恒瑞医院药学基金立项课题(No. H202109, No.H202334);江苏省研究型医院学会2022年度精益化用药-石药专项科研基金资助项目(No.JY202203);苏州市药学会-江苏恒瑞医药临床药学科研基金项目(No.Syhky202313)

***第一作者** 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: ltt18019858489@163.com

#通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:tanglian716@aliyun.com

ratio was greater than 2.854 (AUC=0.647), serum creatinine was less than 59.5 $\mu\text{mol/L}$ (AUC=0.647), and cerebrospinal fluid glucose content was less than 3.37 mmol/L (AUC=0.709), the risk of treatment failure significantly increased ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the blood trough concentration of meropenem was positively correlated with the concentration of its open-loop metabolites ($R^2=0.134$ 5, $P<0.000$ 1). **CONCLUSIONS** Insufficient exposure level and rapid degradation of meropenem are key mechanisms affecting the anti-infective efficacy of PM. Elevated blood open-loop metabolite concentration/trough concentration ratio, low serum creatinine level, lack of intrathecal injection, and low cerebrospinal fluid glucose content are independent risk factors for poor efficacy.

KEYWORDS meropenem; purulent meningitis; trough concentration; open-loop metabolite; therapeutic effect; risk factor

化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)是神经外科常见的中枢神经系统感染,以细菌性感染为主,常伴有发热、意识障碍及脑水肿等症状。在我国,中枢神经系统手术后感染率居高不下,尤其是开放性中枢神经系统感染及需行颅内压监测的患者,感染风险显著增加^[1-2],其致病菌涵盖革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌,其中革兰氏阴性菌致颅内感染比例整体呈上升趋势^[3],使用常规抗菌药物疗效欠佳。美罗培南作为广谱碳青霉烯类抗菌药物,已成为临床应对PM的核心治疗选择,给药方式主要为静脉滴注,必要时可联合鞘内注射以提升脑脊液药物浓度^[4];同时,可通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)实现个体化给药方案的调整。然而,中枢神经系统感染患者由于血脑屏障药物通透性受限,美罗培南虽常采用较高给药剂量,但其血药浓度达标率仍然较低(51.11%)^[5],约一半的患者可能未达到有效治疗浓度,存在“药物暴露不足”的风险。此外,美罗培南稳定性较差,体内外均易降解为无抗菌活性的开环代谢物^[6-7],因此,决定其最终抗菌疗效的,不仅有给药剂量,还有在靶部位能稳定存在且具有抗菌活性的药物浓度,而药物浓度同时受其药代动力学(药物暴露)和化学稳定性(降解)的影响。

现有研究多聚焦于普通人群的血药浓度监测^[8]和脑脊液中药代动力学特征分析^[9],而较少关注中枢神经系统感染等特殊生理病理状态下,患者的药物暴露水平与降解程度对临床疗效的综合影响,同时也缺乏对两者疗效不达标潜在协同作用的深入探讨。因此,本研究探讨了影响PM患者美罗培南抗感染疗效的关键因素,并重点分析药物暴露水平与降解程度对疗效的预测价值,解析两者在疗效不达标中的协同作用,以期为美罗培南个体化给药策略的优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究采用前瞻性试验设计,选择2022年1月至2025年6月入住南京医科大学附属苏州医院(以下简称“我院”)神经外科和重症监护病房(intensive care unit, ICU)的131例接受美罗培南抗感染治疗的PM患者为研

究对象。研究方案已通过我院伦理委员会审批(伦理审查号为K-2021-082-H01),同时在中国临床试验注册中心注册(注册号为ChiCTR2100053649,注册时间为2021年11月26日)。所有临床研究措施及获取的临床相关资料均已征求患者或其监护人的知情同意。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)入住我院神经外科和ICU且被诊断为PM的患者^[10];(2)年龄 ≥ 18 岁者;(3)符合中枢神经系统感染指标和临床表现,且给予美罗培南进行抗感染治疗者;(4)用药2 d后进行美罗培南稳态血药谷浓度和开环代谢物浓度检测者。本研究的排除标准为:(1)美罗培南用药疗程 <5 d者;(2)哺乳、妊娠期妇女;(3)存在严重免疫功能缺陷者;(4)严重肾功能不全行连续性肾脏替代治疗或血液透析者;(5)研究期间关键数据缺失(包括基线病史核心信息、用药前后疗效评估指标等),无法完成统计分析者。

1.3 美罗培南的给药途径、剂量和治疗疗程

所有患者使用的美罗培南均以静脉滴注为主,必要时可联合鞘内注射。根据患者肾功能状态个体化进行剂量调整,肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCR)采用Cockcroft-Gault公式计算:(1)肾功能正常者,给药剂量为2 g, q8 h;(2)肾功能不全者,参考《热病:桑福德抗微生物治疗指南(新译第53版)》^[11]进行调整:CCR ≥ 50 mL/min者给药剂量为2 g, q8 h, CCR 30~49 mL/min者为1 g, q8 h, CCR 15~29 mL/min者为1 g, q12 h, CCR <15 mL/min者为0.5 g, q12 h。治疗疗程依据感染病原体及病情严重程度决定:(1)轻、中度PM患者,若为革兰氏阴性杆菌感染建议治疗21 d,若为金黄色葡萄球菌感染建议治疗10~14 d;(2)重度PM患者推荐长疗程治疗(4~8周),待达到临床治愈标准后继续巩固治疗10~14 d,以防复发。

1.4 资料收集

通过我院信息系统收集患者如下信息——(1)一般资料:年龄、性别、体重、体重指数(body mass index, BMI)、合并感染部位、中枢神经系统感染类型、并发症、血常规/生化指标、脑脊液常规/生化指标;(2)病原学检

查结果:革兰氏阴性菌的标本来源和病原菌分布、美罗培南最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC);(3)用药信息:是否鞘内注射、初始给药剂量、调整给药剂量、是否联合用药、疗程;(4)药物浓度信息:血药谷浓度、血中开环代谢物浓度、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值、脑脊液中谷浓度及开环代谢物浓度。所有研究数据均采用双人录入与核对,以确保数据准确性。

1.5 美罗培南谷浓度及其开环代谢物浓度测定

本研究参考相关文献^[12],采用同位素稀释高效液相色谱-串联质谱(high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)法测定人血清和脑脊液中美罗培南谷浓度及其开环代谢物浓度。具体操作如下:取25.0 μ L的血清或脑脊液样品与100.0 μ L内标液(美罗培南-D6和开环代谢物-D6)混合,制成浓度为1.00 μ g/mL的混合溶液,涡旋混匀后进行乙腈蛋白沉淀;以13 500 r/min离心10 min,取50 μ L上清液,加入100 μ L水稀释,再次涡旋混匀后进行HPLC-MS/MS分析。色谱条件如下:以Eigel Venusil MP C₁₈为色谱柱(150 mm×2.1 mm, 5 μ m);以0.1%甲酸和5 mm乙酸铵水溶液(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱(0 min, 5% B; 0.75~2 min, 5% B→90% B; 2~5.5 min, 90% B; 5.5~5.6 min, 90% B→5% B; 5.6~8 min, 5% B);流速为0.3 mL/min,柱温为40 °C,进样量为5 μ L。采用多反应监测(multi reaction monitoring, MRM)模式对美罗培南及其开环代谢物进行正离子检测,所采用的MRM转换为:美罗培南离子通道质荷比(*m/z*)384.1→141.0,开环代谢物离子通道*m/z* 402.1→358.4;美罗培南-D6离子通道*m/z* 390.1→147.2,开环代谢物-D6离子通道*m/z* 408.2→364.1。美罗培南及其开环代谢物的线性范围为0.1~100 μ g/mL。方法学考察结果显示,精密度、稳定性及重复性试验结果的相对标准偏差均小于2.0%,表明仪器精密度良好;供试品溶液在室温放置12 h内基本稳定,表明方法重复性良好。

1.6 疗效评价标准及病例分组

参考《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)》中的疗效评判标准^[3],在排除身体其他部位感染的前提下,若1~2周内下列各项指标连续3次检测结果均显示正常,即可判定为临床治愈:(1)体温恢复至正常范围(36.0~37.2 °C);(2)临床感染体征消失;(3)脑脊液葡萄糖含量正常(2.5~4.5 mmol/L),且脑脊液葡萄糖含量/血清葡萄糖含量比值≥0.66;(4)脑脊液白细胞计数正常[(0~5)×10⁹ L⁻¹];(5)脑脊液细菌培养阴性;(6)血常规白细胞计数[(4~10)×10⁹ L⁻¹]及中性粒细胞百分比(40%~75%)恢复正常。依据上述疗效评价标

准,将纳入研究患者分为治愈组和未治愈组。

1.7 美罗培南稳态目标谷浓度范围的确定

本研究对美罗培南稳态目标谷浓度范围的设定基于以下原则:对于缺乏明确表型耐药机制的病原体,以其流行病学折点所定义的美罗培南MIC为稳态谷浓度靶标。结合临床多采用经验性治疗的实际情况,将靶标设定为2 μ g/mL^[13]。为确保最佳抗菌疗效,选择%fT>MIC(血浆中游离药物浓度超过MIC的时间比例)作为药代动力学/药效学主要靶标,同时将目标谷浓度范围上限扩展至8倍MIC(即16 μ g/mL)。据此,本研究将美罗培南稳态血药谷浓度做如下划分:<2 μ g/mL视为浓度不足;2~16 μ g/mL为目标谷浓度范围;>16 μ g/mL视为浓度超标^[14]。

1.8 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。计量资料满足正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验;非正态分布的以[M(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数和率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。为减少因样本量限制导致的潜在临床相关变量遗漏,将单因素分析中*P*<0.1且无高度线性相关的变量纳入进行多因素Logistic回归分析。分析前先对纳入变量进行多重共线性检验,通过方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)及容忍度评估自变量间的共线性程度,若VIF>5或容忍度<0.2,则提示自变量间可能存在共线性问题^[15],需对相关变量进行处理(如删除或合并)后方可进行多因素Logistic回归分析,筛选PM患者美罗培南抗感染疗效不达标的独立危险因素,并计算比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC),确定危险因素的截断值并评估其预测价值。此外,采用GraphPad Prism 10.4.0软件绘制美罗培南血药谷浓度与开环代谢物浓度的相关性分析统计图。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基线信息与单因素分析结果

2.1.1 一般资料

共纳入符合纳入与排除标准的患者131例,根据“1.6”项下疗效评价标准,将患者分为未治愈组(40例)和治愈组(91例)。单因素分析结果显示,与治愈组相比,未治愈组患者的血清肌酐水平、脑脊液红细胞计数及葡萄糖含量显著降低,血清CCR及脑脊液白细胞计数显著升高(*P*<0.05),详见表1。

表1 两组患者的一般资料单因素分析结果

项目	未治愈组(n=40)	治愈组(n=91)	统计值	P
男性/女性/例	22/18	50/41	<0.001	0.995
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$]岁	62.00(53.25, 74.75)	63.00(55.00, 74.00)	-0.078	0.938
体重[$M(P_{25}, P_{75})$]kg	60.00(55.00, 70.00)	60.00(55.00, 65.00)	-0.451	0.652
身高[$M(P_{25}, P_{75})$]cm	165.00(158.00, 172.00)	163.00(160.00, 170.00)	-0.932	0.351
BMI[$M(P_{25}, P_{75})$]/(kg/m ²)	22.40(20.01, 25.62)	22.86(20.76, 24.22)	-0.167	0.867
合并感染部位/例(%)				
肺部感染	36(90.00)	82(90.11)	<0.001	1.000
血流感染	6(15.00)	11(12.09)	0.209	0.648
尿路感染	7(17.50)	11(12.09)	0.687	0.407
腹腔感染	2(5.00)	3(3.30)	-	0.641
两个及以上感染部位	28(70.00)	60(65.93)	1.658	0.198
中枢神经系统感染类型/例(%)			1.595	0.472
脑出血术后	27(67.50)	53(58.24)		
颅脑外伤	3(7.50)	13(14.29)		
脑肿瘤术后	10(25.00)	25(27.47)		
并发症/例(%)				
感染性休克	4(10.00)	11(12.09)	0.002	0.962
呼吸衰竭	8(20.00)	18(19.78)	0.001	0.977
多器官功能障碍综合征	4(10.00)	13(14.29)	0.452	0.501
尿崩症	8(20.00)	15(16.48)	0.211	0.646
高血压	20(50.00)	59(64.84)	2.555	0.110
血常规/生化指标[$M(P_{25}, P_{75})$] ^a				
白细胞计数($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	11.58(8.90, 14.67)	11.27(8.57, 15.16)	-0.077	0.938
血红蛋白(g/L)	108.50(97.00, 125.00)	111.00(96.00, 124.00)	-0.032	0.974
中性粒细胞百分比%	86.10(80.55, 89.88)	84.10(79.70, 88.70)	-0.472	0.637
中性粒细胞绝对值($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	10.00(6.97, 12.80)	9.33(6.99, 12.69)	-0.170	0.865
血小板计数($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	190.00(139.75, 254.00)	182.00(130.00, 231.00)	-0.825	0.410
嗜酸性粒细胞计数($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	0.005(0, 0.020)	0.010(0, 0.030)	-1.786	0.074
C反应蛋白/(mg/L)	58.07(25.20, 102.48)	62.93(22.58, 109.41)	-0.706	0.480
降钙素原/($\mu\text{g/L}$)	0.140(0.096, 0.400)	0.180(0.075, 0.465)	-0.034	0.973
丙氨酸转氨酶/(IU/L)	25.50(16.00, 46.25)	26.00(17.00, 42.00)	-0.462	0.644
天冬氨酸转氨酶/(IU/L)	25.00(20.00, 33.00)	27.00(19.00, 43.00)	-1.178	0.239
总胆红素/(IU/L)	11.05(7.63, 15.83)	11.80(7.03, 18.70)	-0.632	0.527
白蛋白(g/L)	33.90(30.88, 37.70)	35.30(31.50, 39.50)	-1.020	0.308
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	55.00(42.13, 72.50)	67.00(46.70, 90.00)	-2.267	0.023
CCR/(mL/min)	102.11(77.78, 145.90)	73.27(56.21, 115.77)	-2.534	0.011
脑脊液常规/生化指标[$M(P_{25}, P_{75})$] ^a				
红细胞计数/ μL^{-1}	1 500(0.26, 20 000)	30 000(2 000, 121 000)	-3.031	0.002
白细胞计数/ μL^{-1}	1 453.50(415.00, 4 925.25)	703.00(203.00, 2 905.00)	-2.177	0.030
单核细胞百分比%	22.50(15.15, 37.00)	24.90(16.00, 37.00)	-0.042	0.966
多核细胞百分比%	73.9(53.5, 83.5)	74.0(60.4, 84.0)	-0.035	0.972
葡萄糖含量/(mmol/L)	2.00(1.46, 2.92)	3.10(1.98, 4.65)	-3.809	<0.001
氯化物/(mmol/L)	120.3(113.7, 128.8)	121.2(114.8, 128.4)	-0.765	0.444

a: 美罗培南用药前的基线数据; -: 采用Fisher精确概率检验。

2.1.2 病原学检查结果

两组患者革兰氏阴性菌的标本主要来源于痰液,部分来自血液、尿液以及脑脊液,所检出的革兰氏阴性菌以肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌及洋葱克雷伯菌为主。单因素分析结果显示,未治愈组中美罗培南 MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 的耐药菌株占比显著高于治愈组($P<0.05$),详见表2。

2.1.3 美罗培南的用药信息及浓度信息分析结果

与治愈组相比,未治愈组患者美罗培南血药谷浓度及鞘内注射比例均显著降低,血中开环代谢物浓度/谷浓度比值显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表2 两组患者的病原学检查单因素分析结果

项目	未治愈组(n=40)	治愈组(n=91)	统计值	P
革兰氏阴性菌的标本来源/例(%)			0.871	0.832
痰液	22(52.38)	43(48.31)		
血液	6(14.29)	13(14.61)		
尿液	6(14.29)	10(11.24)		
脑脊液	8(19.05)	23(25.84)		
革兰氏阴性菌的病原菌分布 ^a /例(%)			2.397	0.994
鲍曼不动杆菌	9(21.43)	21(23.60)		
洋葱克雷伯菌	5(11.90)	9(10.11)		
大肠埃希菌	1(2.38)	3(3.37)		
肺炎克雷伯菌	11(26.19)	24(26.97)		
铜绿假单胞菌	5(12.50)	8(8.99)		
枸橼酸杆菌	3(7.14)	5(5.62)		
奇异变形杆菌	1(2.38)	4(4.49)		
产气肠杆菌	1(2.38)	5(5.62)		
阴沟肠杆菌	5(11.90)	7(7.87)		
黏质沙雷菌	1(2.38)	3(3.37)		
革兰氏阳性菌	18(45.00)	26(28.57)	3.362	0.067
真菌	17(42.50)	36(39.56)	0.100	0.752
美罗培南MIC ^a /例(%)				
$\leq 1 \mu\text{g/mL}$	15(35.71)	47(52.81)	1.494	0.135
$2 \mu\text{g/mL}$	2(4.76)	6(6.74)	0.351	0.726
$4 \mu\text{g/mL}$	2(9.52)	4(4.49)	0.152	0.879
$8 \mu\text{g/mL}$	2(7.14)	2(2.25)	0.859	0.391
$\geq 16 \mu\text{g/mL}$	21(42.86)	30(33.71)	4.413	0.042

a: 检出的革兰氏阴性菌可能源自同一患者的多个标本,且部分患者的标本未检出革兰氏阴性菌,因此检出革兰氏阴性菌的标本例数与各组患者例数不完全一致。

表3 两组患者的用药信息及浓度信息单因素分析结果

项目	未治愈组(n=40)	治愈组(n=91)	统计值	P
用药信息				
鞘内注射/例(%)	4(10.00)	27(29.67)	4.913	0.027
初始给药剂量[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mg/kg)	48.08(36.79, 66.67)	54.55(41.38, 89.55)	-0.353	0.724
调整给药剂量[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mg/kg)	66.67(43.62, 96.15)	82.76(52.17, 104.30)	1.031	0.307
联合用药/例(%)	22(55.00)	50(54.95)	<0.001	0.995
疗程[$M(P_{25}, P_{75})$]d	16.00(11.00, 20.75)	13.00(9.00, 19.00)	-1.444	0.149
药物浓度信息[$M(P_{25}, P_{75})$]				
血药谷浓度/($\mu\text{g/mL}$)	0.88(0.25, 2.82)	2.63(0.92, 7.71)	-3.902	<0.001
血中开环代谢物浓度/($\mu\text{g/mL}$)	2.39(1.16, 4.01)	2.97(1.38, 5.59)	-1.392	0.164
血中开环代谢物浓度/谷浓度比值	2.54(0.86, 7.00)	1.40(0.49, 2.67)	-2.666	0.008
脑脊液中谷浓度/($\mu\text{g/mL}$)	1.27(0.67, 2.84)	1.35(0.73, 3.00)	-0.043	0.966
脑脊液中开环代谢物浓度/($\mu\text{g/mL}$)	2.70(0.99, 5.65)	1.38(0.95, 2.48)	-1.488	0.137

2.2 美罗培南抗感染疗效不达标的多因素 Logistic 回归分析结果

在进行多因素 Logistic 回归分析前,考虑到美罗培南血中开环代谢物浓度/谷浓度比值与血清肌酐水平可能存在共线性导致的偏倚风险,故先对两变量进行共线性检验。结果显示,VIF=1.033(<5),容忍度为0.968(>0.2),提示两变量间不存在明显的共线性,可同时纳入后续分析。

基于单因素分析结果,将 $P<0.1$ 的潜在影响变量(包括嗜酸性粒细胞计数、血清肌酐、CCR、美罗培南 MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 、脑脊液红细胞计数、脑脊液白细胞计数、脑脊液葡萄糖含量、鞘内注射、血药谷浓度、血中开

环代谢物浓度/谷浓度比值等)纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清肌酐水平、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值、鞘内注射、脑脊液葡萄糖含量为美罗培南抗感染疗效不达标的影响因素($P<0.05$),详见表4(限于篇幅,表中仅展示了差异有统计学意义的因素)。

表4 美罗培南抗感染疗效不达标的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR	95%CI
血清肌酐	-0.018	0.008	4.829	0.028	0.983	0.967~0.998
鞘内注射	-1.548	0.613	6.377	0.012	0.213	0.064~0.707
脑脊液葡萄糖含量	-0.467	0.147	7.471	0.006	0.621	0.441~0.874
血中开环代谢物浓度/谷浓度比值	0.169	0.078	4.647	0.031	1.184	1.015~1.380
常量	1.231	0.769	2.564	0.109	3.426	-

2.3 连续型变量独立危险因素的ROC曲线分析

将多因素 Logistic 回归分析中筛选为独立危险因素的连续型变量(血清肌酐、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值、脑脊液葡萄糖含量)以及基于上述变量构建的多指标联合预测概率作为检验变量,以美罗培南抗感染疗效不达标作为状态变量,绘制 ROC 曲线(其中血清肌酐、脑脊液葡萄糖含量为负相关),评估各指标预测价值并确定最佳截断值。结果显示,当血清肌酐<59.5 $\mu\text{mol/L}$ 时,美罗培南抗感染疗效不达标的风脸显著增加(AUC=0.647, $P<0.01$);当脑脊液葡萄糖含量<3.37 mmol/L 时,疗效不达标的风脸显著增加(AUC=0.709, $P<0.001$);当血中开环代谢物浓度/谷浓度比值>2.854 时,疗效不达标的风脸也显著增加(AUC=0.647, $P<0.01$)。此外,多指标联合预测概率的区分能力显著优于各单一指标(AUC=0.803, $P<0.001$),提示整合血清肌酐、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值及脑脊液葡萄糖含量的联合指标,对美罗培南疗效不达标具有更高的临床预测价值。结果见表5、图1。

表5 连续型变量独立危险因素的ROC曲线分析预测价值评估结果

独立危险因素	AUC	95%CI	P	截断值	约登指数	特异度/%	灵敏度/%
血清肌酐	0.647	0.551~0.743	0.007	59.5 $\mu\text{mol/L}$	0.301	67.5	62.6
血中开环代谢物浓度/谷浓度比值	0.647	0.539~0.754	0.008	2.854	0.277	80.2	47.5
脑脊液葡萄糖含量	0.709	0.614~0.805	<0.001	3.37 mmol/L	0.348	87.5	47.3
多指标联合预测概率	0.803	0.722~0.884	<0.001	0.347	0.458	75.8	70.7

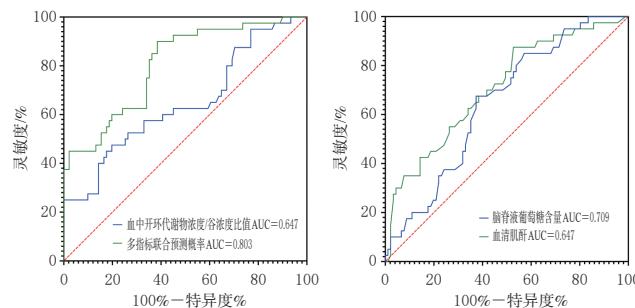


图1 连续型变量独立危险因素的ROC曲线

2.4 美罗培南血药谷浓度与开环代谢物浓度的相关性分析

未治愈组美罗培南血药谷浓度低于临床治疗有效阈值(<2 $\mu\text{g/mL}$)的比例显著高于治愈组(72.50% vs. 45.05%, $P<0.001$),而处于2~16 $\mu\text{g/mL}$ 目标谷浓度范围内的比例则显著低于治愈组(22.50% vs. 43.96%, $P<0.05$);治愈组开环代谢物浓度/谷浓度比值显著低于未治愈组(1.40 vs. 2.54, $P<0.001$),提示美罗培南降解程度较低时,可通过维持较高的母药浓度而增强抗感染疗效。结果见图2。相关性分析结果显示,美罗培南血药谷浓度与其开环代谢物浓度呈显著正相关($R^2=0.1345$, $P<0.0001$),详见图3。

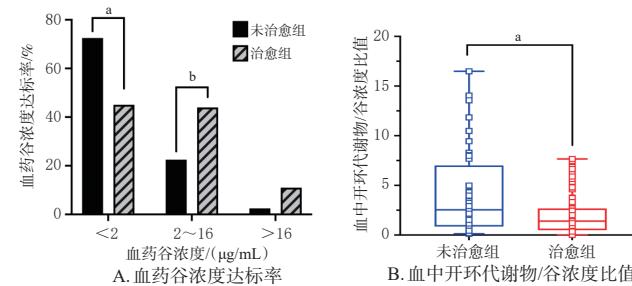


图2 两组患者美罗培南血药谷浓度达标率、血中开环代谢物浓度/谷浓度比值比较

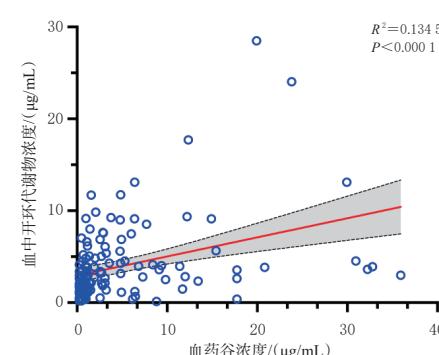


图3 美罗培南血药谷浓度与开环代谢物浓度相关性分析

3 讨论

中枢神经系统感染患者常因血脑屏障破坏、代谢异常及免疫功能受损等复杂生理病理特征,并发严重颅内感染,使治疗难度显著增加。美罗培南作为广谱碳青霉烯类抗菌药物,具有强大的抗菌活性及良好的血脑屏障穿透性,已成为此类感染的一线治疗药物,但其疗效易受药物浓度、代谢稳定性及患者个体差异等多重因素的影响。本研究系统探讨了美罗培南血药谷浓度及其开环代谢物浓度对中枢神经系统感染患者抗感染疗效的影响,初步揭示药物暴露及降解可能是导致美罗培南抗感染疗效不佳的关键危险因素之一。

本研究显示,在PM患者中,治愈组美罗培南血药谷浓度显著高于未治愈组,契合美罗培南作为时间依赖性

抗菌药物的药效学特征——其疗效依赖于%FT>MIC,且%FT>MIC需达到40%~70%方可保证疗效^[16~17]。对于中枢神经系统感染,因血脑屏障通透性改变及炎症反应,药物在脑脊液中的渗透率可能降低,导致常规剂量下谷浓度不足^[18]。本研究聚焦于PM这一特定人群,证实药物暴露不足是治疗失败的关键因素,与Lodise等^[19]提出的“美罗培南谷浓度<2 μg/mL时,重症患者治疗失败风险显著升高”结论相符,进一步明确了美罗培南暴露不足对PM抗感染疗效的重要影响。因此,临床需通过提高血药浓度来间接改善脑脊液药物水平。建议对中枢神经系统感染患者适当增加剂量(如2 g, q8 h),并结合TDM动态调整,确保谷浓度持续达到目标阈值^[17]。

本研究结果显示,未治愈组血中开环代谢物浓度/谷浓度比值显著高于治愈组,且该比值>2.854时治疗失败风险显著增加(AUC=0.647)。美罗培南在体内易通过非酶促水解降解为无抗菌活性的开环代谢物,这一过程在碱性环境或高温条件下尤为显著^[6]。高代谢物比值提示药物在体内降解速率过快,有效浓度维持时间缩短,进而影响抗感染疗效,其核心机制可能与以下因素密切相关——(1)个体代谢差异:肾脱氢肽酶1是影响碳青霉烯类药物代谢的关键酶,不同个体肾脱氢肽酶1的活性及基因多态性可导致降解速率存在显著差异^[20];(2)局部组织pH值变化:感染部位炎症反应或菌群失衡(如乳酸杆菌减少)可导致局部pH升高,加速β-内酰胺环水解,显著提升美罗培南降解速度^[21];(3)合并用药干扰:部分药物或载体溶液可通过改变体内微环境或直接干扰药物稳定性,加速其非酶促降解^[22]。本研究将美罗培南血中开环代谢物浓度/谷浓度比值确立为PM患者治疗失败的独立危险因素,弥补了既往研究多聚焦于药物稳定性而缺乏临床结局关联的不足,如Gijsen等^[7]研究发现,美罗培南在血浆中的降解半衰期仅1~2 h,但未进一步探讨其降解产物浓度与疗效之间的关系。本研究通过量化开环代谢物与母药的比值,为评估药物降解程度提供了新指标。临床实践中,建议严格将美罗培南从药物配制到输液结束的时间控制在4 h以内^[11],可通过联合β-内酰胺酶抑制剂(如他唑巴坦)来抑制美罗培南的降解^[23];或通过优化输注方案(如分次给药)来减少药物暴露于降解环境的时间^[16]。

多因素Logistic回归分析结果显示,血清肌酐<59.5 μmol/L是治疗失败的独立危险因素(AUC=0.647),结合未治愈组CCR显著高于治愈组($P<0.05$)的基线情况,提示PM患者可能存在肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)。ARC常见于重症感染者,其发生机制与全身炎症反应引发的高心输出量及肾

血管阻力降低有关,进而导致肾血流量增加和肾小球滤过率升高。此外,部分患者因盐分摄入过多引发血钠升高,亦可引起肾小球内高压及高滤过,临床表现为血清肌酐降低及CCR升高^[24]。在ARC状态下,美罗培南经肾排泄加速,导致血药浓度降低而影响疗效。此外,该过程中还可能存在以下机制——(1)代谢物蓄积效应:ARC虽加速了美罗培南的体内清除,但其开环代谢物仍可能蓄积,通过竞争性抑制或直接毒性干扰母药活性^[25];(2)血脑屏障通透性改变:肾功能异常可能加剧血脑屏障功能障碍,影响脑脊液药物渗透率稳定性^[9];(3)合并症干扰:ARC常伴随全身炎症反应或多器官功能障碍,间接降低免疫清除能力,增加感染复杂性。上述发现提示,肾功能异常患者需个体化调整美罗培南的给药方案。根据CCR计算剂量时,需同时监测血药谷浓度及开环代谢物水平,避免因盲目减量导致浓度不足或代谢物蓄积引发毒性^[25]。

此外,脑脊液葡萄糖含量<3.37 mmol/L是治疗失败的独立危险因素(AUC=0.709)。低葡萄糖水平常提示中枢神经系统感染严重、病原体代谢活跃或存在葡萄糖转运障碍,感染本身可能伴随脑水肿、颅内压升高,并限制药物在脑脊液中的分布^[18]。针对此类患者,除优化抗菌治疗方案外,还需积极控制颅内压(如脑脊液引流)、评估短期应用糖皮质激素以减轻炎症反应的可行性(需充分权衡获益与风险),并高度警惕混合感染或特定病原体(如细菌、结核等)感染的可能。

本研究仍存在以下局限性:(1)研究数据均源自我院信息系统,存在潜在的数据缺失风险,如部分患者缺乏连续的TDM数据;且PM的疗效受多重因素交互影响,本研究可能未能全面涵盖所有相关变量,存在潜在的混杂因素偏倚。(2)本研究样本量相对有限,尤其是未治愈组仅纳入40例患者,可能影响多因素分析结果的稳定性。未来研究可从多中心研究设计、扩大样本队列规模及整合代谢组学数据等多维度开展更深入的探索。

综上所述,美罗培南药物暴露水平不足与降解过快是影响PM抗感染疗效的关键机制,血中开环代谢物浓度/谷浓度比值升高、血清肌酐水平低、未行鞘内注射及脑脊液葡萄糖含量低均为疗效不佳的独立危险因素。针对CCR显著升高的ARC患者,建议增加剂量或频次以维持有效血药浓度;同时需严格把控美罗培南配制到输注结束的时间,减少药物降解;若静脉用药疗效不佳,推荐鞘内注射以突破血脑屏障,增强疗效。

参考文献

- [1] 孙虎. 颅脑外伤术后颅内感染相关危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(1): 65~67.
- [2] 刘佳微, 达哇卓玛, 治挺, 等. 开颅术后中枢神经系统感

- 染的危险因素分析[J]. 重庆医学, 2025, 54(5): 1176-1179.
- [3] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识: 2021版[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1): 2-15.
- [4] 卫艳平. 美罗培南双途径给药在重症颅脑损伤术后颅内感染患者辅助治疗的效果评价[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(3): 219-222.
- [5] 韦汝华, 曹雯, 陆雅婷, 等. 中枢性神经系统感染患者美罗培南血药浓度达标情况及影响因素分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(10): 1146-1151.
- [6] LIEBCHEN U, RAKETE S, VOGESER M, et al. The role of non-enzymatic degradation of meropenem-insights from the bottle to the body[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(6): 715.
- [7] GIJSEN M, FILIJENS B, ANNAERT P, et al. Meropenem stability in human plasma at -20°C : detailed assessment of degradation[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(4): 449.
- [8] CARLIER M, ROBERTS J A, STOVE V, et al. A simulation study reveals lack of pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment in de-escalated antibiotic therapy in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(8): 4689-4694.
- [9] NAU R, SÖRGEL F, EIFFERT H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 858-883.
- [10] 肖波, 胡凯. 化脓性脑膜脑炎的急性期诊治[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 877-885.
- [11] 戴维·吉尔伯特, 亨利·钱伯斯, 迈克尔·萨格, 等. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南: 新译第53版[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024: 716.
- [12] RAKETE S, SCHUSTER C, PAAL M, et al. An isotope-dilution LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of meropenem and its open-ring metabolite in serum[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 197: 113944.
- [13] 石璐, 陈芳, 鲁广先, 等. 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[J]. 中国药房, 2022, 33(19): 2388-2392.
- [14] 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.
- [15] SALMERÓN-GÓMEZ R, GARCÍA-GARCÍA C B, GARCÍA-PÉREZ J. A redefined variance inflation factor: overcoming the limitations of the variance inflation factor [J]. Comput Econ, 2025, 65(1): 337-363.
- [16] LUO J F, LIU J, LIN H F, et al. Optimization of meropenem dosing regimens in critically ill patients with augmented renal clearance[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1550053.
- [17] 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.
- [18] 徐明, 王强, 史中华, 等. 美罗培南静脉持续泵入时血液和脑脊液药物浓度的测定[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(5): 584-586.
- [19] LODISE T P, LOMAESTRO B, DRUSANO G L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 357-363.
- [20] RUSU A, OANCEA OL, DONICI E, et al. Recent developments in penem antibiotics: structural and therapeutic perspectives[J]. Molecules, 2025, 30(10): 2126.
- [21] JAMIESON C, ALLWOOD M C, STONKUTE D, et al. Investigation of meropenem stability after reconstitution: the influence of buffering and challenges to meet the NHS yellow cover document compliance for continuous infusions in an outpatient setting[J]. Eur J Hosp Pharm, 2020, 27(e1): e53-e57.
- [22] WEN Z P, FAN S S, DU C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 221-227.
- [23] MORTENSEN J S, JENSEN B P, DOOGUE M. Preanalytical stability of flucloxacillin, piperacillin, tazobactam, meropenem, cefalexin, cefazolin, and ceftazidime in therapeutic drug monitoring: a structured review[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(6): 709-719.
- [24] 曹隽, 沈隽, 祝禾辰, 等. 低血清肌酐对危重患者的临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(22): 6791-6794(2011-11-15)[2025-07-04]. <https://d.wanfang-data.com.cn/periodical/zhlcyszz201122063>.
- [25] 吴京南, 刘亦伟, 许建文, 等. 基于NONMEM法构建美罗培南群体药代动力学模型[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 41-45.

(收稿日期:2025-07-24 修回日期:2025-11-12)

(编辑:舒安琴)