

· 药物与临床 ·

 $T > MIC\%$ 指导优化的哌拉西林/他唑巴坦抗菌方案对 59 例铜绿假单胞菌感染患者的临床观察

李 怡¹, 宋香清², 桂万弟³ (1.武汉市江夏区第一人民医院药剂科,湖北 武汉 430200; 2.湖南省肿瘤医院药学部,湖南 长沙 410013; 3.武汉市江夏区第一人民医院内科,湖北 武汉 430200)

[摘要] **目的** 观察 $T > MIC\%$ 指导优化的哌拉西林/他唑巴坦抗铜绿假单胞菌感染方案的疗效。**方法** 选择 2015 年 1—4 月病原学确诊为铜绿假单胞菌感染且对哌拉西林/他唑巴坦敏感的住院患者 59 例,治疗前随机分为对照组和试验组。对照组采用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g,q6 h 的方案;试验组采用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g,q12 h 的方案。2 组均联合阿米卡星 15 mg/(kg·d),qd 的方案共同治疗。其他治疗方法相同。**结果** 2 组患者临床治疗有效率和总住院时间相当,细菌清除率和不良反应发生率相似,治疗前后 CRP 和 APACHE II 评分无差异。**结论** 依据 $T > MIC\%$ 指导优化的哌拉西林/他唑巴坦抗铜绿假单胞菌感染方案安全、有效、可行。

[关键词] 哌拉西林/他唑巴坦;铜绿假单胞菌;药动学/药效学理论;血药浓度大于最低抑菌浓度的持续时间

[中图分类号] R969;R978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)03-0262-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.017

Clinical observation of piperacillin/tazobactam's optimized regimen formulated by $T > MIC\%$ for 59 patients with *P. aeruginosa* infection

LI Yi¹, SONG Xiangqing², GUI Wandu³ (1. Department of Pharmacy, Jiangxia First People's Hospital, Wuhan 430200, China; 2. Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, China; 3. Department of Internal Medicine, Jiangxia First People's Hospital, Wuhan 430200, China)

[Abstract] **Objective** To observe the treatment efficacy of piperacillin/tazobactam regime for *P. aeruginosa* infection formulated by the method of the ratio of T above MIC ($T > MIC\%$). **Methods** 59 hospitalized patients with *P. aeruginosa* infection were diagnosed by etiological diagnosis which was sensitive to piperacillin/tazobactam from Jan. to April, 2015. Before treatment, all patients were randomly divided into the control group and the test group. Patients in the control group were treated with 4.5 g piperacillin/tazobactam once and repeated every six hours. Patients in test group were treated with 4.5 g piperacillin/tazobactam once and repeated every twelve hours. The two groups were injected by 15 mg/kg amikacin once a day based on the above program. The other treatments were kept to be same. **Results** Between the two groups, the clinical efficiency rate and total hospital stay were equivalent, bacterial clearance rate and incidence of adverse reactions were similar, there were no difference between CRP and APACHE II score before and after treatment. **Conclusion** The regime of piperacillin/tazobactam for *P. aeruginosa* infection formulated by the method of the ratio of T above MIC ($T > MIC\%$) was safe, effective and feasible.

[Key words] piperacillin/tazobactam; *P. aeruginosa*; pharmacokinetics/pharmacodynamics theory; times above MIC

药动学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 理论是多数学者倡导抗菌药物安全有效应用的一种方法,已成为优化抗菌药物治疗的重要依据,越来越多的临床数据也支持这一理论的可行性^[1,2]。研究认为^[3],时间依赖性抗菌药物给药方案的制定和优化往往根据其 PK/PD 的综合

评价参数 $T > MIC\%$ 值(指血药浓度大于 MIC 的持续时间占一个给药间期的百分率)确定,并认为^[4],该指标达到 40%~50% 时即可使细菌清除率达到 85% 以上,超过该值的给药方案不仅增加不了多少疗效,还可能导致全身不良反应和耐药几率增加。但如今随着细菌对抗菌药物敏感性的降低或剂量依赖特性的产生,上述 $T > MIC\%$ 值与 85% 的细菌清除率的研究结果对某一特定药物治疗某一特定致病菌引起的感染是否适用以及要想获得良好的抗菌疗效是否需要适当上调原 $T > MIC\%$ 值,尚不得而知。

哌拉西林/他唑巴坦因对铜绿假单胞菌具有良好的抗菌作用而受到国内有关指南的推荐使用^[5],并指出推荐方案为4.5 g, q6 h。同时也有报道以 $T > MIC\%$ 超过50%为目标阈值应用PK/PD模型和蒙特卡洛模拟从理论上优化ICU中哌拉西林/他唑巴坦用于铜绿假单胞菌感染的初始给药方案^[6],结果也推荐上述方案。实际上,笔者观察发现我院临床也存在这样一种现象,认为哌拉西林/他唑巴坦属于时间依赖型抗生素,应一日多次给药,故大多数处方或医嘱经验采用4.5 g, q6 h的方案,但据相关药动学公式上述方案的 $T > MIC\%$ 接近100%,远超过50%,不太符合PK/PD理论优化抗菌药物治疗的要求。假如在保持疗效同等的情况下,推荐方案能否通过调节 $T > MIC\%$ 进行优化?这个也尚不得而知。为探讨哌拉西林/他唑巴坦用于铜绿假单胞菌感染的推荐方案的优化可能,同时也鉴于目前国内

铜绿假单胞菌的耐药性^[7,8],本文前瞻性地以目前我国临床制定抗菌药物治疗方案大多采用的60%~70%的 $T > MIC\%$ 值作为优化目标阈值来优化推荐方案,并对59例铜绿假单胞菌感染者进行临床考察,现将结果报道如下。

1 理论优化方案的拟定

要利用60%~70%的 $T > MIC\%$ 作为目标阈值优化方案,需先了解 $T > MIC\%$ 的计算表达以及据此得到的推荐方案的 $T > MIC\%$ 结果,以从理论上确定推荐方案有无优化可能。

1.1 等间隔等剂量重复静滴给药的 $T > MIC\%$ 的数学模型及推荐方案的 $T > MIC\%$ 结果 根据文献^[9],等剂量等间隔时间重复多次恒速静滴给药的任何一次给药后形成的药时曲线内 $(T > MIC)_n$ 的数学模型如下。

$$(T > MIC)_n = t_{\text{输}} + \frac{\ln \frac{MIC(1 - e^{-K\tau})_{K_0}}{(C_{\text{max}})_1 (1 - e^{-nK\tau}) \left[K_0 - \left[\frac{MIC - (C_{\text{max}})_1 (1 - e^{-(n-1)K\tau}) e^{-K\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right] KV_d \right]}}{-K}}$$

(式中, $t_{\text{输}}$ 为滴注时间; MIC 为最低抑菌浓度; K 为消除速率常数; τ 为给药间期; K_0 为零级滴注速度(以单位时间内的药物输入量表示); $(C_{\text{max}})_1$ 为第一次给药后的血药峰浓度; n 为给药次数; V_d 为表观分布容积)。

可知, $T > MIC$ 取决于 $t_{\text{输}}$ 、 K 、 V_d 、 MIC 、 $(C_{\text{max}})_1$ 、 K_0 及 τ 。现计算哌拉西林/他唑巴坦[4.5 g (8:1),商品名特治星,惠氏制药,下同]推荐方案(4.5 g, q6 h,以哌拉西林计为4.0 g, q6 h,下文均以哌拉西林计的 $T > MIC\%$ 及推荐方案的优化可能。

第一步: $t_{\text{输}}$ 和 $(C_{\text{max}})_1$ 的确定。 $t_{\text{输}}$ 可根据药物的每次实际溶媒量(100 ml)、恒速输液方式及常规滴速(40滴/min左右,约2 ml/min)计算而得,结果 $t_{\text{输}}$ 约为1 h。 $(C_{\text{max}})_1$ 可由公式 $C = K_0(1 - e^{-kt}) / (K \times V_d)$ ($t = t_{\text{输}}$)求得。哌拉西林在正常成人体内 $t_{1/2}$ 为0.7~1.2 h,设为1 h,则 K 为0.693/h ($K = 0.693/t_{1/2}$); V_d 为0.18~0.3 L/kg,取均值0.25 L/kg,以正常成人体重60 kg计,则 V_d 为15 L; K_0 以给药剂量除以输液时间($m/t_{\text{输}}$)计算,结果 K_0 为4 000 mg/h。将 $t = t_{\text{输}} = 1$ h, $K = 0.693$ /h, $K_0 = 4 000$ mg/h, $V_d = 15$ L代入上式,即得 $(C_{\text{max}})_1$ 为192.37 mg/L。

第二步: $T > MIC$ 及 $T > MIC\%$ 的确定。哌拉西林/他唑巴坦对铜绿假单胞菌的 MIC 以该院临床检验科室药敏公布的1 mg/L为准(该值与近年来该药对铜绿假单胞菌感染的多中心临床研究数据相符^[10])。现将 $MIC = 1$ mg/L, $t_{\text{输}} = 1$ h, $(C_{\text{max}})_1 = 192.37$ mg/L, $K = 0.693$ /h, $K_0 = 4 000$ mg/h, $V_d =$

15 L, $\tau = 6$ h代入 $(T > MIC)_n$,得 $T > MIC$ 为9.115 h,大于给药间期,这表示血药浓度还未下降至 MIC 临床就予以下一剂药物了。故 $T > MIC\%$ 接近100%,远超过50%,不符合PK/PD理论优化抗菌药物治疗的要求,同时根据60%~70%的 $T > MIC\%$ 的目标阈值,推荐方案可进一步优化。

1.2 理论优化方案的拟定 由于 $(T > MIC)_n$ 式中的 MIC (大小由药物特性与细菌特性决定)、 $t_{\text{输}}$ (大小由实际溶媒量和滴速决定)、 K (大小由药物特性与患者生理病理状态决定)及 V_d (大小一般由药物特性决定)为定值,假如保持推荐方案的原给药剂量(即4.5 g/次),那么 $(C_{\text{max}})_1$ 和 K_0 也将成为定值,影响 $T > MIC\%$ 的变量就只有 τ 了。将预设的 $T > MIC\%$ 为70%代入上式即可求得 τ 约为12 h。那么,优化方案即为4.5 g, q12 h。

2 理论优化方案的临床观察

上述优化方案仅是理论性的,依据以往的 $T > MIC\%$ 值与细菌清除率的关系^[4]应具有良好的临床疗效。为考察理论优化方案的实际疗效,本文选取59例铜绿假单胞菌感染患者进行临床观察,具体如下。

2.1 资料与方法

2.1.1 临床资料 选择2015年1—4月某院收治的同时满足下列入选标准和排除标准的住院患者作为研究对象。入选标准:①根据临床症状、体征、实验室检查、相关影像学以及血液培养,结合感染部位的标本微生物培养结果确诊为单一的铜绿假单胞菌感染,且药敏试验结果显示对哌拉西林/他唑巴坦敏感者;②患者开始哌拉西林/他唑巴坦治疗前48 h内未接受有效的抗菌药物治疗或虽经治疗但判断“无效”者。排除标准:①肝、肾功能异常者(包括腹膜透析和血液透析);②妊娠期或哺乳期妇女、有精神疾病者;③不能坚持整个疗程者;④对 β -内酰胺类药物过敏者;⑤阻塞性肺炎、重症感染及复杂性感染需同时联用几种抗生素者。治疗过程中或结束后若出现新的感染病原菌或混合感染者不列为研究对象。最后入选对象59例,均自愿受试,治疗前签署知情同意书。经医院伦理委员会批准,所有受试对象治疗前随机分为对照组和试验组。

对照组:31例,男性16例,女性15例,年龄22~65岁,平均年龄(41.47±11.62)岁,平均体温(37.9±0.12)℃,平均WBC(13.82±1.03)×10⁹/L,平均CRP(53.4±17.3)mg/L,APACHE II评分(18.5±7.2)分,其中肺炎11例、尿路感染5例、手术切口感染5例、腹腔感染4例、皮肤软组织感染6例,治疗前感染持续时间(1.81±0.32)d。试验组:28例,男性15例,女性13例,年龄25~60岁,平均年龄(42.50±11.37)岁,平均体温(37.8±0.14)℃,平均WBC(13.75±1.08)×10⁹/L,平均CRP(51.8±15.2)mg/L,APACHE II评分(17.9±8.1)分,其中肺炎9例、尿路感染5例、手术切口感染4例、腹腔感染5例、皮肤软组织感染5例,治疗前感染持续时间(1.79±0.29)d。所有培养出的铜绿假单胞菌均对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、妥布霉素敏感。2组患者在性别、平均年龄、感染后平均体温、平均WBC、CRP、APACHE II评分、感染部位、治疗前感染持续时间等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

2.1.2 治疗方法 对照组:采用推荐方案,每次哌拉西林/他唑巴坦4.5 g加入100 ml 0.9%氯化钠注射液(NS)中按常规滴速恒速输注,每6 h给药一次。试验组:采用优化方案,每次哌拉西林/他唑巴坦4.5 g加入100 ml 0.9% NS中按常规滴速恒速输注,每12 h给药一次。2组均联合阿米卡星注射液(2 ml:0.2 g,齐鲁制药,下同)15 mg/(kg·d),qd。哌拉西林/他唑巴坦的用药疗程根据感染类型

和感染程度用1~3周,组间相同感染疗程相同,阿米卡星疗程共5 d,其他治疗方法相同。

2.1.3 观察指标 观察2组的临床疗效、平均总住院时间、治疗前后的CRP和APACHE II评分、细菌清除率以及不良反应发生率。

2.1.4 疗效判断及不良反应评定 疗效判断标准根据卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》分痊愈、显效、进步和无效4级,临床具体判断时结合相关文献综合考虑确定^[11]。①痊愈:即治疗后无症状,临床体征、实验室及病原学检查均恢复正常,具体判断以治疗后CRP<10 mg/L,APACHE II评分≤8,血、尿常规正常,临床感染症状完全消失,病原学检查恢复正常为准;②显效:即治疗后病情明显好转,但症状、体征、实验室及影像学检查等4项指标中有1项尚未完全恢复正常,具体判断以治疗后CRP较治疗前下降≥30%、APACHE II评分≤14、血常规及临床感染症状明显改善为准;③进步:即治疗后病情好转但不明显,具体判断以治疗后CRP较治疗前下降<30%、APACHE II评分改善不明显,血常规及临床感染症状无改善或改善不明显为准;④无效:即治疗后病情无改善或加重,具体判断以治疗后CRP、APACHE II评分、血常规及临床感染症状无改善或加重为准。以痊愈和显效病例计算总有效率。

不良反应按与药物肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和肯定无关5级标准进行评定。前3项计为不良反应,据此计算不良反应发生率。

2.1.5 细菌学效果评价^[12] ①清除:治疗结束时原病菌消失,且无新病原菌出现;②部分清除:治疗结束时原病菌减少或>2种病原菌者至少有1种持续生长;③未清除:治疗结束时原病菌无变化;④菌交替:疗程结束后第1天分离出新的病原菌,但无任何临床症状,也不需要治疗;⑤再感染:治疗结束后第1天分离到新的病原菌,出现感染症状和体征需要给予治疗。

2.1.6 统计学分析 采用SPSS 19.0统计软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对两小样本($m\leq 60$ 或和 $n\leq 60$)先按 $\alpha=0.10$ 的检验水准采用F检验进行方差齐性检验,方差相等则采用总体方差相等的t检验,方差不等则采用Satterthwaite近似t检验。计数资料以率(%)表示,采用四格表资料的 χ^2 检验($n\geq 40$ 且所有 $T\geq 5$)及其校正公式($n\geq 40$ 但有 $1\leq T<5$)。对分组变量为无序、指标变量为有序的单向有序 $R\times C$ 表资料或等级资料,采用两个独立样本比较的Wilcoxon秩和检验。

以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2.2 结果

2.2.1 临床疗效比较 2组临床疗效及住院时间, 见表1。经 F 检验, 2组住院时间总体方差不等

($F=2.11 > F_{0.10/2(30,27)} = 1.88, P<0.10$), 经 Satterthwaite 近似 t 检验(自由度 $\nu \approx 42$), 2组住院时间差异无统计学意义($t=1.41, 0.10 < P < 0.20$)。经 Wilcoxon 秩和检验, 试验组临床疗效与对照组相当, 差异无统计学意义($\mu = -0.449, P > 0.25$)。

表1 2组临床疗效及总住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	临床疗效[n(%)]				总有效率 [n(%)]	平均总住院时间 (t/d)
		痊愈	显效	进步	无效		
对照组	31	17(54.84)	8(25.81)	4(12.90)	2(6.45)	25(80.65)	16.5±1.6
试验组	28	14(50.00)	7(25.00)	5(17.86)	2(7.14)	21(75.00)	17.0±1.1

2.2.2 治疗前后 CRP、APACHE II 评分比较 2组治疗前、后 CRP 及 APACHE II 评分, 见表2。经 F 检验, CRP 总体方差治疗前及治疗后组间均相等($F_{前}=1.30, F_{后}=1.74 < F_{0.10/2(30,27)} = 1.88, P > 0.10$), 经总体方差相等的 t 检验, CRP 治疗前及治疗后的组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.50$)。经 F 检验, APACHE II 评分总体方差治疗前及治疗后组间均相等($F_{前}=1.27, F_{后}=1.13 < F_{0.10/2(30,27)} = 1.88, P > 0.10$), 经总体方差相等的 t 检验, APACHE II 评分治疗前及治疗后的组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.50$)。对照组 CRP 治疗前、后以及 APACHE II 评分治疗前、后, 经配对样本 t 检验, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 试验组 CRP 治疗前、后以及 APACHE II 评分治疗前、后, 经配对样本 t 检验, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。提示, 2组方案对铜绿假单胞菌感染均有效且效果无显著性差异。

表2 2组治疗前后 CRP 和 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		APACHE II 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	53.4±17.3	6.9±4.4	18.5±7.2	7.6±4.8
试验组	28	51.8±15.2	7.4±5.8	17.9±8.1	8.1±5.1
P 值		>0.50	>0.50	>0.50	>0.50
t 值		0.376	0.375	0.301	0.388

2.2.3 细菌学效果比较 2组细菌学效果比较, 见表3。经 Wilcoxon 秩和检验, 试验组的细菌学效果与对照组相当, 差异无统计学意义($\mu = -0.496, P > 0.25$)。

表3 2组细菌清除率比较[n(%)]

组别	例数	清除	部分清除	未清除	菌交替	再感染
对照组	31	16(51.61)	10(32.26)	5(16.13)	0	0
试验组	28	13(46.43)	9(32.14)	6(21.43)	0	0

2.2.4 不良反应发生率比较 对照组($n=31$)发生药品相关性不良反应的患者有4例, 分别为轻度恶心伴呕吐3例, 皮疹及皮肤瘙痒1例, 发生率为12.9%(4/31); 试验组($n=28$)发生药品相关性不良反应的患者仅1例, 表现为轻度头痛、头晕, 发生率为3.57%(1/28)。2组不良反应症状均较轻微, 无需特殊处理。经 χ^2 检验的校正公式处理, 2组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi_c^2 = 0.6677, 0.25 < P < 0.50$)。

3 讨论

3.1 哌拉西林/他唑巴坦属时间依赖型抗菌药物, $T > MIC\%$ 是反映其抗菌疗效的 PK/PD 参数。 研究认为这类抗菌药物 $T > MIC\%$ 达40%~50%时即可获得较好的抗菌效果, 超过该值的方案反而更多地增加了不良反应发生的几率^[4]。鉴于此, 本研究在判断推荐方案可优化的情况下, 将其给药间期由6h延长至12h, 仍可使 $T > MIC\%$ 超过50%。指南推荐联合应用哌拉西林和氨基糖苷类对铜绿假单胞菌感染有协同增效作用^[5], 故本研究采用哌拉西林/他唑巴坦联合阿米卡星治疗铜绿假单胞菌感染。APACHE II 评分是目前国际上应用最为广泛且较权威的一种评价方法, 该法简单可靠, 预测准确, 既可用于群体患者预后的评估, 同时对个体病死率的预测也具有一定价值, 可作为预后指标和抗重感染的疗效指标之一^[13]。作为感染的诊断指标, CRP 优于白细胞计数和血沉^[14], 可以以其作为判断治疗感染的疗效指标。故本研究采用上述指标对优化方案的疗效进行判断。结果表明, 优化方案(4.5g, q12h, 每次持续输液1h)的疗效并不低于推荐方案(4.5g, q6h, 每次持续输液1h)。

3.2 本研究发现, 即使采用70%作为 $T > MIC\%$ 的目标阈值来拟定哌拉西林/他唑巴坦用于铜绿假单胞菌感染得到的方案(4.5g, q12h), 其有效率也

仅有75%,尚未达到理想的治疗效果(90%以上),而细菌清除率仅为46.43%,远小于以往研究认为的时间依赖型抗菌药物 $T > MIC\%$ 达到40%~50%时细菌清除率即达85%以上的数值^[3]。提示,针对该药该菌种,如今若仍采用40%~50%的目标阈值来优化得到的方案,其有效率和细菌清除率可能会更低。故本研究前瞻性地将 $T > MIC\%$ 值适当上调至目前我国临床制定抗菌方案采用的60%~70%的目标阈值来优化方案,得到的优化方案(4.5 g, q12 h)虽与相关指南^[5]和文献研究^[6]得到的推荐方案(4.5 g, q6 h)不一致,但疗效相当,同时也符合药品说明书上的用法。本研究还发现,对铜绿假单胞菌感染,即使采用哌拉西林/他唑巴坦推荐方案联合阿米卡星,有效率和细菌清除率也仅有80.65%和51.61%,仍不理想。提示,采用哌拉西林/他唑巴坦治疗铜绿假单胞菌感染可能还应联合其他更强有力的敏感药物。

3.3 优化方案延长了给药间期,规定疗程内减少了给药次数,提高了用药依从性,减轻了经济负担,节约了药物资源,同时还可能降低由于多次给药导致的感染几率。β-内酰胺类抗生素一般要求一日多次给药,虽高频次给药可能使病情恢复更快,但同时也增加了肾脏的排泄负担,尤其是肾功能不全的患者。经计算,推荐方案(4.5 g, q6 h)和优化方案(4.5 g, q12 h)首次给药后于第2次给药前的瞬间体内残余血药浓度分别为3.38 mg/L和0.053 mg/L,前者高出后者60倍以上。可知,优化方案在下次给药前药物几乎已完全排出体外,导致蓄积性药物毒性的可能性更小。提示,疗效相当时临床应摒弃靠增加给药次数来提高疗效的观念。总之,优化方案对敏感的铜绿假单胞菌感染值得推荐初始经验使用,但建议同时联用其他强有力的敏感药物。

【参考文献】

- [1] Dagan R, Klugman KP, Craig WA, *et al.* Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(2):129-140.
- [2] Cazzola M, Di Perma F, Boveri B, *et al.* Interrelationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefaclor advanced formulation in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. *J Chemother*, 2000, 12(3):216-222.
- [3] Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, *et al.* Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(11):1747-1754.
- [4] Peric M, Browne FA, Jacobs MR, *et al.* Activity of nine oral agents against gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of beta-lactam and macrolide antimicrobial agents [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(1):169-177.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1):9.
- [6] 姚欣凯, 李裘清, 吴亚陵, 等. 应用 PK/PD 模型和蒙特卡洛模拟优化 ICU 中铜绿假单胞菌感染的初始给药方案 [J]. *中国药房*, 2015, 26(8):1060-1062.
- [7] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网 (Mohnar) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(3):260-277.
- [8] 施晓群, 孙景勇, 倪语星, 等. 2011 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(3):218-221.
- [9] 李小芳, 宋香清. 哌拉西林他唑巴坦抗铜绿假单胞菌感染的 $T > MIC\%$ 的推导及在方案评价与优化中的作用 [J]. *中国药师*, 2015, 18(7):1086-1091.
- [10] 冒国光, 章辉, 张道友, 等. 注射用哌拉西林/舒巴坦治疗呼吸和泌尿系统感染多中心临床研究 [J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(1):13-17.
- [11] 何聪, 申丽旻, 杜全胜, 等. 根据 PK/PD 理论指导哌拉西林他唑巴坦治疗革兰阴性杆菌感染的临床观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(10A):41-42.
- [12] 王丽, 马杰, 李顺清, 等. 重症监护病房革兰阴性杆菌耐药性监测 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17(9):1145-1146.
- [13] 庞晓军, 杜正隆, 梁耿, 等. 临床药师参与危重病患者的药学服务 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(17):1495-1497.
- [14] 张玲, 艾青. 感染与 C-反应蛋白的关系 [J]. *吉林医学*, 2000, 21(6):333-334.

【收稿日期】 2015-12-22 【修回日期】 2016-06-02

【本文编辑】 顾文华