

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.041

优化两步输注美罗培南联合参麦注射液对重症感染患者血清感染指标、细菌清除率和 T 淋巴细胞亚群的影响*

成 群 吴佳妮 孙建鹰 高光霞 靳 琳 付 欢

(成都市第六人民医院重症医学科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨优化两步输注美罗培南联合参麦注射液对重症感染患者血清感染指标、细菌清除率和 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法:**选取 2017 年 1 月-2018 年 10 月在我院重症医学科(ICU)住院的 153 例重症感染患者,按随机数字表法将患者分为传统输注美罗培南组(A 组,54 例)、优化两步输注美罗培南组(B 组,49 例)、优化两步输注美罗培南联合参麦注射液组(C 组,50 例)。比较治疗后三组患者的总体疗效、血清感染指标和 T 淋巴细胞亚群水平及不良反应发生情况。**结果:**B 组、C 组的临床有效率、细菌清除率、28 天生存率高于 A 组($P<0.05$);B 组、C 组机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间少于 A 组,且 C 组少于 B 组($P<0.05$);治疗后 B 组、C 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于 A 组,且 C 组高于 B 组($P<0.05$);B 组、C 组 $CD8^+$ 、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)水平低于 A 组,且 C 组低于 B 组($P<0.05$)。三组患者不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**优化两步输注美罗培南联合参麦注射液治疗重症感染患者疗效确切,可提高细菌清除率,改善患者免疫状态,促进患者康复。

关键词:美罗培南;参麦注射液;感染指标;细菌清除率;T 淋巴细胞亚群;重症感染

中图分类号:R63;R459.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-388-05

Optimization of Two-step Tnfusion of Meropenem Combined with Shenmai Injection on Serum infection Index, Bacterial Clearance Rate and T Lymphocyte Subsets in Patients with Severe Infection*

CHENG Qun, WU Jia-ni, SUN Jian-ying, GAO Guang-xia, JIN Lin, FU Huan

(Department of Critical Care Medicine, The Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of optimization of two-step infusion of meropenem combined with Shenmai injection on serum infection index, bacterial clearance rate and T lymphocyte subsets in patients with severe infection. **Methods:** 153 patients with severe infection who were hospitalized in our intensive care unit (ICU) from January 2017 to October 2018. According to the random number table method, the patients were divided into the traditional infusion meropenem group (group A, 54 cases), the optimization of two-step infusion meropenem group (group B, 49 cases), and the optimization of two-step infusion meropenem combined with Shenmai injection group (group C, 50 cases). The overall efficacy, serum infection index, T lymphocyte subsets and adverse reactions were compared among the three groups after treatment. **Results:** The clinical cure rate, bacterial clearance rate and 28-day survival rate of patients in group B and group C were higher than those in group A ($P<0.05$). The mechanical ventilation time, ICU hospitalization time, and total hospitalization time in group B and group C were less than those in group A, and those in group C were less than those in group B ($P<0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in group B and group C were higher than those in group A, and those in group C were higher than those in group B ($P<0.05$). The levels of $CD8^+$, white blood cell (WBC), pro-calcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in group B and group C were lower than those in group A, and those in group C were lower than those in group B ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Optimization of two-step infusion of meropenem combined with Shenmai injection in the treatment of patients with severe infection is effective. It can improve the bacterial clearance rate, improve the immune status of patients, and it can promote the rehabilitation of patients.

Key words: Meropenem; Shenmai injection; Infection index; Bacterial clearance rate; T lymphocyte subset; Severe infection

Chinese Library Classification(CLC): R63; R459.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-388-05

前言

重症医学科(Intensive care unit, ICU)患者存在较弱的免疫力、严重的病情并伴有严重基础疾病,因此采取的侵入性操作

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(17PJ1033)

作者简介:成群(1964-),男,本科,副主任医师,研究方向:重症感染,E-mail:chengqun272@163.com

(收稿日期:2020-05-07 接受日期:2020-05-31)

较多,故而感染发生率较普通病房患者较高^[1]。早期抗菌药物治疗是控制感染的重要措施,但面临多种耐药菌的挑战^[2-3]。美罗培南作为抑菌作用强、广谱、安全性高的新一代的碳青霉烯类,对产超广谱 β 内酰胺酶的肠杆菌及不动杆菌表现出良好的体外抗菌活性及临床疗效^[4]。由于美罗培南属于时间依赖性抗菌药物,与血药浓度超过细菌最低抑菌浓度的时间有关,美罗培南的正确输注对于延长血药浓度维持时间,改善抗感染效果,提高细菌清除率,改善生理指标具有重要作用。参麦注射液是由红参和麦冬经提炼精制而成的中药复方注射剂,临床上被应用于免疫功能低下、冠心病等心血管疾病及各种慢性疾病的治疗^[5]。本研究探讨优化两步输注美罗培南联合参麦注射液治疗重症感染患者的临床效果,并分析感染指标、细菌清除率和T淋巴细胞亚群的变化,为进一步规范美罗培南的合理使用和为重症感染患者治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月-2018年10月在我院ICU住院的153例重症感染患者,本研究经医院伦理委员会批准。按随机数字表法将患者分为传统输注美罗培南组(A组,54例)、优化两步输注美罗培南组(B组,49例)和优化两步输注美罗培南联合参麦注射液组(C组,50例)。患者及其家属知情同意且签署同意书。纳入标准:①重症感染患者为肺部感染或腹腔感染,参考《医院感染诊断标准(试行)》^[6];②预计生存期>7天;③年龄 \geq 18岁;④临床资料完整;⑤对本次研究使用药物无禁忌症者。排除标准:①合并肺栓塞、肺间质疾病、肺水肿、肺不张等其他肺部疾病者;②心、肝、肾等其他器官重大疾患或恶性肿瘤者;③长期使用激素或免疫抑制剂者、胸部外科手术者;④对碳青霉烯类抗生素过敏者;⑤试验期间合用其它抗生素者。

1.2 研究方法

三组患者在住院期间均接受规范的改善通气、平喘、祛痰、控制基础病、纠正水电解质紊乱等支持治疗。在此基础上,三组均接受美罗培南(住友制药苏州有限公司,国药准字J20140169,规格:0.25g/瓶)输注治疗。A组:采取传统输注给药,取1.0g美罗培南溶于50mL生理盐水中,8h/次,输注时间为30min。B组:采用优化两步输注,取1.0g美罗培南溶于50mL生理盐水中,前0.25h泵入25mL,后2.75h泵入25mL,

8h行1次。C组:在B组基础上给予参麦注射液(大理药业股份有限公司,国药准字:Z20093648,规格:50mL/瓶)100mL,加入250mL葡萄糖注射液中静脉滴注,三组疗程均为14d。

1.3 评估标准及方法

①临床有效率^[6]:治愈:病原学检查、临床症状及实验室指标均恢复正常;显效:病原学检查、临床症状及实验室指标改善明显;有效:病原学检查、临床症状及实验室指标有所改善;无效:病原学检查、临床症状及实验室指标无改善甚至加重。总有效率=治愈率+显效率+有效率。②细菌清除率^[7]:细菌清除:治疗后患者病原菌标本连续2次培养结果均为阴性;部分清除:治疗后患者明显好转,但未收集到病原菌标本;替换:患者经治疗后致病菌清除,但检测到其他病菌,临床无特异性表现无需治疗;未清除:患者经治疗后临床症状有所缓解,但病原菌培养为阳性;再感染:治疗后致病菌清除,检测到其他病菌需要治疗。细菌清除率=(清除+部分清除+替换)/总例数 \times 100%。③测试方法:分别于治疗前后采集三组患者外周静脉血各5mL,分别置于A管和B管内,A管血经3000转/min离心处理后取上清液置于-20℃冰箱待测。用全自动生化分析仪检测白细胞计数(White Blood Cell, WBC),应用免疫荧光法检测血清降钙素原(Pro-calcitonin, PCT)水平,采用速率散射比浊法检测血清C-反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)水平。B管血应用乙二胺四乙酸抗凝,离心取离心细胞层,流式细胞术检测T细胞亚群水平,各项检测均严格按照试剂盒说明书进行操作。试剂盒购自武汉依莱瑞特生物科技股份有限公司。④其它:记录患者机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、28天生存率及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS23.0统计软件处理数据。采用($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,多组间比较采用单因素方差分析+两两比较LSD-t检验。采用[n(%)]表示计数资料,行整体+分割(两两比较) χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组临床资料比较

三组患者在年龄、性别、序贯性器官衰竭(Sequential organ failure assessment, SOFA)评分等临床资料比较无差异($P>0.05$)。见表1。

表1 三组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data in the three groups

Groups	n	Gender (male/female)	Age (years)	SOFA score (scores)
Group A	54	31/23	46.66 \pm 3.57	8.21 \pm 1.75
Group B	49	28/21	47.21 \pm 2.87	7.93 \pm 1.81
Group C	50	27/23	47.53 \pm 3.75	8.18 \pm 1.85
F(χ^2)		(0.148)	0.872	0.364
P		0.929	0.420	0.696

2.2 三组患者总体疗效比较

B组、C组的临床有效率、细菌清除率、28天生存率高于A组

($P<0.05$);B组、C组机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间少于A组,且C组少于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 三组患者总体疗效比较

Table 2 Comparison of the overall efficacy of the three groups

Groups	n	Clinical cure rate [n(%)]	28-day survival rate[n(%)]	Bacterial	Mechanical	ICU	Total
				clearance rate[n (%)]	ventilation time (d)	hospitalization time(d)	hospitalization time(d)
Group A	54	28(51.85)	38(70.37)	25(46.30)	13.72± 2.35	23.00± 3.16	34.25± 5.41
Group B	49	37(75.51) ^a	42(85.71) ^a	33(67.35) ^a	11.34± 2.25 ^a	19.65± 2.94 ^a	30.19± 4.82 ^a
Group C	50	41(82.00) ^a	44(88.00) ^a	35(70.00) ^a	9.01± 2.16 ^{ab}	15.84± 2.62 ^{ab}	25.64± 4.37 ^{ab}
F(χ^2)		(12.402)	(6.275)	(7.422)	56.501	77.671	40.048
P		0.002	0.043	0.024	0.000	0.000	0.000

Note: Significant markers of two groups: a and b were compared with group A and group B respectively $P < 0.05$.

2.3 治疗前后 T 细胞亚群水平的比较

治疗前三组 T 细胞亚群水平比较无差异 ($P > 0.05$); 治疗后三组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均高于治疗前, $CD8^+$ 低于治

疗前; 治疗后 B 组、C 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于 A 组, 且 C 组高于 B 组, B 组、C 组 $CD8^+$ 较 A 组低, 且 C 组较 B 组低 (均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后 T 细胞亚群水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	$CD3^+$ (%)		$CD4^+$ (%)		$CD8^+$ (%)		$CD4^+/CD8^+$	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
		treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment
Group A	54	41.56± 4.56	46.58± 5.65	24.16± 2.75	30.59± 2.84	35.93± 3.24	32.27± 3.17	0.67± 0.24	0.95± 0.37
Group B	49	41.23± 4.29	50.73± 5.70 ^a	23.66± 2.52	36.76± 2.90 ^a	35.25± 3.44	29.79± 3.35 ^a	0.67± 0.21	1.24± 0.41 ^a
Group C	50	41.86± 4.76	57.78± 4.81 ^{ab}	24.72± 2.62	44.79± 2.85 ^{ab}	35.53± 3.64	24.51± 3.78 ^{ab}	0.70± 0.28	1.82± 0.32 ^{ab}
F		0.235	56.564	2.023	320.061	0.504	68.509	0.261	74.438
P		0.791	0.000	0.136	0.000	0.605	0.000	0.770	0.000

Note: Significant markers of two groups: a and b were compared with group A and group B respectively $P < 0.05$.

2.4 三组患者感染指标检测

治疗前三组感染指标比较无差异 ($P > 0.05$); 治疗后三组患者 WBC、PCT、CRP 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后 B 组、C

组 WBC、PCT、CRP 水平低于 A 组, 且 C 组低于 B 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 三组患者感染指标检测($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Detection of infection index in three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	WBC ($\times 10^9/L$)		PCT($\mu g/L$)		CRP(mg/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
		Group A	54	16.23± 3.33	13.37± 2.16	9.30± 2.12	3.16± 0.39
Group B	49	16.74± 3.19	11.23± 1.95 ^a	9.58± 2.37	1.87± 0.31 ^a	86.66± 21.58	9.45± 3.74 ^a
Group C	50	15.97± 3.28	9.13± 1.83 ^{ab}	9.47± 2.58	0.42± 0.27 ^{ab}	85.79± 21.03	5.03± 3.26 ^{ab}
F		0.715	58.965	0.180	900.398	0.283	48.703
P		0.491	0.000	0.835	0.000	0.754	0.000

Note: Significant markers of two groups: a and b were compared with group A and group B respectively $P < 0.05$.

2.5 不良反应

治疗期间, 三组患者均未出现中枢神经系统和血液系统等严重不良反应, A 组出现 6 例肝酶轻到中度升高, 腹痛 2 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为 18.52%(10/54); B 组出现 4 例肝酶

轻到中度升高, 腹泻 3 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 16.33%(8/49); C 组出现 3 例肝酶轻到中度升高, 恶心 2 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为 14.00%(7/50); 三组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.388, P=0.824$)

3 讨论

重症感染是由于全身性感染导致的以多器官功能障碍为主要特征的一种急性、进行性综合征,会使患者原发病加重,导致病情恶化,给临床治疗造成较大的困难^[8-10]。有效控制和解除感染是降低患者病死率的关键,早期经验性抗生素的正确选择对改善患者的临床症状、促进细菌清除、减轻器官功能损伤、延长生存时间、缩短机械通气时间及住院时间、改善生存率、降低死亡率具有重要意义。病原菌、抗生素和机体三者之间的相互作用决定抗生素的疗效。美罗培南作为广谱、强效的杀菌剂,对多数需氧菌和厌氧菌具有强大抗菌活性,且对肾功能影响较小,治疗重症感染的疗效和安全性已被众多临床试验所证实,为经验性治疗重症感染的优选药物^[11-13]。剂量优化策略应基于药效学/药代动力学(Pharmacodynamics/Pharmacokinetics, PK/PD)原则及药物的特性^[4],在保证有效性的同时避免或者减轻因美罗培南所导致的不良反应。美罗培南属于时间依赖性抗菌药物^[15-17],基于PK/PD研究,临床上可通过适当增加给药剂量、延长每次给药时间、增加给药次数提高其抑制细菌生长的最低浓度百分比,从而达到抗菌效应的最大化。

本研究中,B组、C组的临床有效率、细菌清除率、28天生存率高于A组,机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间少于A组,B组、C组的T细胞亚群水平、感染指标的改善情况也优于A组,表明与传统输注相比,优化两步输注有效促进了细菌清除,改善抗感染效果更好,减少了患者的机械通气时间、ICU住院和总住院时间。PCT、CRP对全身细菌感染具有较高的灵敏度与特异度,对早期诊断治疗有重要的指导意义^[18-20]。传统输注方式在30min内将美罗培南输注完,在最短时间内达到最高血药浓度,达到有效的抗感染水平,但其药物清除半衰期短,维持稳态浓度的时间短,并不提高药物的杀菌活性。两步优化输注方式第一步0.25h内泵入25mL,在最短时间内达到药物峰浓度(C_{max}),使药物尽快产生杀菌效果,第二步后2.75h泵入剩余药物,延迟血药浓度达峰时间,从而最大限度地发挥药物的抗菌活性。关于美罗培南的药代动力学研究显示,延长输注时间至3小时的给药方法可使美罗培南的药效学参数优化,获得最佳的维持稳态浓度时间,提高临床杀菌疗效^[21,22]。旷南岳等^[23]在重症肺炎治疗中对美罗培南的传统输注与优化两步点滴输注的应用优化进行比较,两步点滴输注组临床治疗有效率、细菌清除率优于传统输注组,体温、白细胞下降幅度高于传统输注组,而且并未增加患者的医疗成本,具有临床可操作性。

参麦注射液具有益气固脱、生脉之功效,主要有效成分包括人参皂苷和麦冬皂苷,人参皂苷具有消炎、解毒功效^[24]。李苗苗等^[25]等研究发现,人参皂苷能够降低重症腹腔感染大鼠的炎症反应,抑制肠黏膜的萎缩。动物实验表明参麦注射液均可通过抑制内质网应激途径而减轻脓毒症淋巴细胞凋亡,调节机体免疫,对多个脏器具有较高的保护作用^[26]。本研究中,C组感染指标水平低于B组,T细胞亚群水平改善情况也优于B组,C组机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间少于B组。CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺下降说明免疫功能处于抑制状态,参麦注射液与美罗培南联用对重症感染患者具有协同效应,提高患者免

疫功能,改善免疫抑制,降低ICU时间及住院时间,进而减少治疗费用。王燕等^[27]研究发现,参麦注射液用于晚期结肠癌化疗患者,提高患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,降低炎症因子水平,通过调节免疫细胞的功能影响患者预后。抗菌药物的大量经验性使用提高了细菌耐药性^[28,29],中药治疗感染性疾病具有不易产生细菌耐药性、作用时间长、毒副作用少等优点^[30],临床联合抗生素为重症感染提供了新思路。美罗培南相关的常见不良事件包括皮疹、瘙痒、腹泻呕吐、神经过敏及胃肠道出血,三组患者均未出现中枢神经系统和血液系统严重并发症,且三组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明参麦注射液中药治疗并未增加并发症发生危险,因而优化两步输注美罗培南联合参麦注射液治疗是安全的。

综上所述,优化两步输注美罗培南联合参麦注射液治疗重症感染患者,可提高病原菌清除率、临床治疗效果。但目前美罗培南的给药剂量方案是通过健康人群的临床实验获得,重症感染患者PK/PD与健康人群不同,且在重症感染患者之间个体差异较大,因此临床医生还应根据患者的具体差异制订合理的给药方案。本研究仍存在一定的局限性,纳入研究的样本例数过少,未排除多种细菌混合感染的患者,仍需大中心、前瞻性及时随机对照临床研究进一步证实。

参考文献(References)

- [1] Baviskar AS, Khatib KI, Rajpal D, et al. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2019, 9(1): 16-20
- [2] Costa Pde O, Atta EH, Silva AR. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes[J]. *J Pediatr(Rio J)*, 2015, 91(5): 435-441
- [3] Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. Antibacterial Prophylaxis for Surgical Site Infection in the Elderly: Practical Application [J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(7): 489-498
- [4] Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations[J]. *Drugs*, 2018, 78(1): 65-98
- [5] 李晓霞. 参麦注射液联合阿托伐他汀钙片治疗冠心病慢性心力衰竭的临床疗效[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 221-223
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320
- [7] 刘敏, 张凤香, 张萌, 等. 重症医学科耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染老年患者的药物治疗[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(5): 483-487
- [8] 刘真君, 董伟, 赵丽丽, 等. 血清降钙素原鉴别病毒性感染、一般性细菌感染和重症细菌性感染的临床应用价值[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(27): 5338-5340, 5384
- [9] Fullerton JN, Thompson K, Shetty A, et al. New sepsis definitions changes incidence of sepsis in the intensive care unit [J]. *Crit Care Resusc*, 2017, 19(1): 9-13
- [10] Fierens J, Depuydt PO, De Waele JJ. A Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU Patient with Severe Infection [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(4): 435-446
- [11] 李娟娟, 夏国莲, 左阿芳, 等. ICU耐美罗培南铜绿假单胞菌感染的治疗分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(9): 2038-2040
- [12] Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus

- meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 285-295
- [13] Zhang Q, Chen H, Zhu C, et al. Efficacy and safety of intrathecal? meropenem and vancomycin in the treatment of postoperative intracranial infection in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6): 4605-4609
- [14] Meneses-Lorente G, McIntyre C, Hsu JC, et al. Accelerating drug development by efficiently using emerging PK/PD data from an adaptable entry-into-human trial: example of lumretuzumab [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(6): 1239-1247
- [15] Chua NG, Liew YX, Lee W, et al. Empiric Meropenem-based versus Ceftazidime-based Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in a Retrospective Cohort Study[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2019, 48(3): 98-103
- [16] Perdigão Neto LV, Oliveira MS, Martins RCR, et al. Fosfomycin in severe infections due to genetically distinct pan-drug-resistant Gram-negative microorganisms: synergy with meropenem [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(1): 177-181
- [17] Iwasawa Y, Hosokawa N, Harada M, et al. Severe Community-acquired Pneumonia Caused by *Acinetobacter baumannii* Successfully Treated with the Initial Administration of Meropenem Based on the Sputum Gram Staining Findings[J]. *Intern Med*, 2019, 58(2): 301-305
- [18] Launes C, Esteban E, Balaguer M, et al. Procalcitonin guidance reduces antibiotic exposure in children with nosocomial infection (PRO-RANI)[J]. *J Infect*, 2016, 72(2): 250-253
- [19] Lhopitallier L, Kronenberg A, Meuwly JY, et al. Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection in primary care: protocol of a pragmatic cluster randomized trial [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 143
- [20] Yao A, Liu J, Chang J, et al. Clinical practice of procalcitonin and hypersensitive c-reactive protein test in neonatal infection [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(2 Suppl): 753-756
- [21] Fluit AC, Rentenaar RJ, Ekkelenkamp MB, et al. Fatal Carbapenem Resistance Development in *Pseudomonas Aeruginosa* Under Meropenem Monotherapy, Caused by Mutations in the OprD Outer Membrane Porin[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(4): 398-399
- [22] Gunasekaran K, Amladi A, Mathew SK, et al. A case of septicaemic melioidosis: Utility of therapeutic drug monitoring and high-dose meropenem successful management [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2018, 36(4): 597-599
- [23] 旷南岳, 林娟, 漆新文, 等. 美罗培南 3 种不同输注方式治疗重症肺炎的疗效观察[J]. *中国药物评价*, 2015, 32(4): 198-201
- [24] 吕群, 张刘海, 余瑜曼, 等. 低分子肝素联合参麦注射液对老年晚期非小细胞肺癌患者高凝状态的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(21): 5334-5336
- [25] 李苗苗, 崔华雷. 人参皂苷对重症腹腔感染大鼠肠黏膜萎缩及 CRP、TNF- α 、IL-6 表达的影响[J]. *江苏医药*, 2019, 45(2): 113-115
- [26] 熊响清, 王良荣, 林丽娜, 等. 参麦注射液减少大鼠肢体缺血再灌注肺损伤的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(24): 2580-2583
- [27] 王燕, 徐伟杰, 华英, 等. 参麦注射液联合化疗对晚期结直肠癌患者 T 淋巴细胞亚群和相关炎症因子的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(6): 791-793
- [28] Nicolas I, Bordeau V, Bondon A, et al. Novel antibiotics effective against gram-positive and -negative multi-resistant bacteria with limited resistance[J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(7): e3000337
- [29] Chen H, Yu L, Yu Z. Prolonged infusion with β -lactam antibiotics for treatment of infection caused by non-susceptible bacteria: a study protocol for a systemic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e027509
- [30] 彭喜娜, 牛军, 姚明月, 等. 中药灌肠联合针刺疗法治疗中晚期胃癌合并重症感染临床研究[J]. *中医学报*, 2017, 32(7): 1151-1153