

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00388

· 论 著 ·

注射用比阿培南治疗呼吸系统、泌尿系统细菌感染的随机对照多中心临床研究

陈 杨^{1△}, 修清玉^{1△}, 方 正^{1*}, 岳红梅², 程真顺³, 王金根⁴, 彭丽萍⁵, 崔丽英⁶, 秦志强⁷, 范治璐⁸

1. 第二军医大学长征医院呼吸科, 上海 200003
2. 兰州大学第一医院呼吸科, 兰州 730000
3. 武汉大学中南医院呼吸科, 武汉 430030
4. 江西省人民医院泌尿外科, 南昌 330006
5. 吉林大学第一医院呼吸科, 长春 130021
6. 内蒙古医学院附属医院呼吸科, 呼和浩特 010000
7. 广西壮族自治区人民医院呼吸科, 南宁 530021
8. 大连医科大学第二附属医院泌尿外科, 大连 116027

[摘要] **目的** 评价注射用比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统细菌感染的疗效和安全性。**方法** 采用多中心、随机、盲法、阳性药物平行对照试验方法, 共入选 288 例呼吸系统和泌尿系统感染患者, 随机分别接受比阿培南(试验组, 144 例)或美罗培南(对照组, 144 例)的治疗, 统计两组的临床治愈率、细菌学疗效和不良反应发生率并进行比较。**结果** 试验组和对照组临床治愈率分别为 95.10%(136/143)和 92.25%(131/142), 呼吸系统感染治愈率分别为 93.06%(67/72)和 94.29%(66/70), 泌尿系统感染治愈率分别为 97.18%(69/71)和 90.28%(65/72); 试验组和对照组细菌清除率分别为 88.00%(66/75)和 92.65%(63/68), 呼吸系统感染细菌清除率分别为 83.33%(30/36)和 90.62%(29/32), 泌尿系统感染细菌清除率分别为 92.31%(36/39)和 94.44%(34/36); 两组间临床治愈率、细菌学疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$); 试验组不良反应发生率为 2.08%(3/144), 对照组为 8.33%(12/144), 两组间比较差异有统计学意义($P=0.0306$)。非劣效性检验结果显示, 试验组的细菌清除率和综合疗效非劣于对照组成立。**结论** 比阿培南治疗呼吸系统感染和泌尿系统感染的疗效与美罗培南相仿, 安全性更好。

[关键词] 比阿培南; 美罗培南; 细菌感染; 呼吸系统; 泌尿生殖系统; 多中心研究

[中图分类号] R 978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)04-0388-06

Biapenem in treatment of respiratory and urinary bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial

CHEN Yang^{1△}, XIU Qing-yu^{1△}, FANG Zheng^{1*}, YUE Hong-mei², CHENG Zhen-shun³, WANG Jin-gen⁴, PENG Li-ping⁵, CUI Li-ying⁶, QIN Zhi-qiang⁷, FAN Zhi-lu⁸

1. Department of Respiration, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Department of Respiration, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China
3. Department of Respiration, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430030, Hubei, China
4. Department of Urology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi, China
5. Department of Respiration, the First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China
6. Department of Respiration, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China
7. Department of Respiration, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China
8. Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, Liaoning, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of biapenem in treatment of bacterial infections of the respiratory

[收稿日期] 2013-10-29 **[接受日期]** 2014-02-21

[作者简介] 陈 杨, 硕士, 住院医师. E-mail: chen yangxc@gmail.com; 修清玉, 博士, 教授、主任医师, 博士生导师. E-mail: xiu_qingyu@126.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885322, E-mail: fzc@163.com

and urinary systems. **Methods** A total of 288 patients with infections of the respiratory and urinary system were included in this multicenter, blinded, randomized, and parallel controlled trial. The patients were randomly assigned to receive biapenem (experimental group, $n=144$) or meropenem (control group, $n=144$). **Results** The clinical curative rates of the experimental group and control group were 95.10% (136/143) and 92.25% (131/142), respectively, with those for respiratory system infection being 93.06% (67/72) and 94.29% (66/70) and those for urinary infection being 97.18% (69/71) and 90.28% (65/72), respectively. The bacterial eradication rates in the experimental group and control group were 88.00% (66/75) and 92.65% (63/68), respectively, with those for the respiratory infection being 83.33% (30/36) and 90.62% (29/32) and those for urinary infection being 92.31% (36/39) and 94.44% (34/36), respectively. There were no significant differences between the two groups regarding the clinical curative rates or bacterial eradication rates ($P>0.05$). The side-effect rate was 2.08% (3/144) in the experimental group and 8.33% (12/144) in the control group, with significant differences found between the two groups ($P=0.0306$). **Conclusion** Compared to meropenem, biapenem has similar efficacy in treatment of respiratory and urinary system infection, but with study

[Key words] biapenem; meropenem; bacterial infections; respiratory system; urogenital system; multicenter study

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(4): 388-393]

比阿培南是一种新的碳青霉烯类抗生素,它对需氧革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌均具有良好抗菌活性,对包括超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)在内的大多数 β 内酰胺酶稳定^[1-2]。该药进入人体后广泛分布于肺、痰液、腹腔液、盆腔等组织和体液中,主要经肾小球滤过排泄,其体外抗菌活性及药动学特性与亚胺培南、帕尼培南、美罗培南等相仿,适用于呼吸系统、泌尿系统、血液系统及腹腔感染^[3-7],且比其他碳青霉烯类抗生素肾脏毒性更低,临床应用日渐广泛。湖南中南科伦药业有限公司和四川科伦药物研究有限公司联合研发了注射用比阿培南,为获准生产并评价比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统细菌感染性疾病的安全性及有效性,经国家食品药品监督管理局批准进行临床试验,本研究按照新药评审要求对呼吸系统、泌尿系统感染进行随机盲法对照研究,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 研究方法 本临床试验采用多中心、随机、盲法、阳性药物平行对照试验方法,由兰州大学第一医院、武汉大学中南医院、江西省人民医院、吉林大学第一医院、内蒙古医学院附属医院、第二军医大学长征医院、广西壮族自治区人民医院、大连医科大学第二附属医院共同完成。本试验经国家食品药品监督管理局批准(药物临床试验批准文号:2006L00734),起止日期为2010年2月至2011年1月。

1.2 研究对象 依据各疾病诊断标准^[8-9],经临床症状、体征、实验室及X线检查等确诊为患有呼吸系

统或泌尿系统细菌性感染,且病情程度为中重度、需要进行抗菌药物治疗的患者,年龄18~70岁,中位年龄55岁。病情程度分级标准:(1)肺炎:中度为体温 $38.1\sim 39.9^{\circ}\text{C}$ 、呼吸频率 $21\sim 30$ 次/min、心率 $90\sim 100$ 次/min;重度为体温 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 、呼吸频率 ≥ 30 次/min、血压 $< 90/60$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、意识障碍、需要机械通气、炎性浸润涉及肺两侧或至少2个肺叶,或入院48 h内浸润灶进展50%或以上。(2)慢性阻塞性肺疾病、支气管炎:根据患者精神状态、全身症状、局部症状、体格检查、辅助检查综合情况判定。(3)泌尿系统感染:根据患者精神状态、全身症状、局部症状、体格检查的严重程度结合尿镜检白细胞计数来综合判断。

1.3 药品及给药方案 试验药:注射用比阿培南(湖南中南科伦药业有限公司,批号:L091209),用法为0.3 g静脉滴注,每12 h一次。可根据患者年龄、症状适当增减给药剂量,但1 d内的最大给药量不能超过1.2 g。对照药:注射用美罗培南(石药集团中诺药业石家庄有限公司生产,湖南中南科伦药业有限公司提供,批号:09113604),社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)、尿路感染用法为0.5 g静脉滴注,每8 h一次;医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)用法为1.0 g静脉滴注,每8 h一次。疗程均为7~14 d,视病情和病种而异。

1.4 评价指标^[10-11]

1.4.1 临床观察指标 呼吸系统感染:发热、寒战、咳嗽、咯痰、呼吸困难、胸痛、干啰音、湿啰音;泌尿系统感染:发热、寒战、尿频、尿急、尿痛、腰痛和肾区叩

击痛。

1.4.2 细菌学检查 在治疗开始前、治疗结束时及治疗结束后随访期,分别采取感染部位的标本(如痰液、中段尿液等)作细菌培养和种属鉴定,采用纸片法作比阿培南、美罗培南、头孢吡肟、头孢噻肟、左氧氟沙星药物敏感试验。保留所有的致病菌株,集中送组长单位,统一进行菌株鉴定和上述5种抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)测定。

1.4.3 安全指标 血压、呼吸、心率、体温在用药前、用药后4~5 d、用药后7~14 d各观测记录1次;血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等项检查在用药前、用药后7~14 d各检查1次。

1.5 评价标准

1.5.1 细菌学疗效评价标准 治疗前后均阴性者不判断细菌学疗效。在试验设计阶段方案依据《抗菌药物临床试验技术指导原则》第2版草案^[10],将细菌学疗效分为8级:清除,假定清除,未清除,假定未清除,部分清除,替换,再感染,定植。由于数据统计阶段新的《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[11]出台,将原清除+假定清除+替换合并计算清除率。临床试验结束时,对于临床分离菌进行MIC测定。

1.5.2 临床疗效评价标准 临床疗效评价分为临床治愈和临床无效两级。临床治愈:在治疗结束后随访时患者所有入选时的症状、体征均已消失或完全恢复正常,且影像学 and 实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常。临床无效:患者在治疗结束后随访时所有入选时的症状、体征持续或不完全消失或恶化;或者出现了这一疾病的新的症状或体征和(或)使用了其他的针对这一疾病的抗菌治疗措施。

1.5.3 综合疗效评价标准 综合疗效仅评价细菌培养阳性病例,是指对症状、体征、影像学 and 实验室检查等非微生物学指标以及病原检查在治疗前后的变化情况所进行的综合分析和判断,是对临床结果和细菌学结果综合考虑后所进行的评价。进行综合疗效分析和判断的时间与细菌学疗效评价时间一致,是在完成治疗并经过恰当时间的随访后进行的。综合疗效分为痊愈和无效。

1.6 统计学处理 数据管理采用 EpiData 2.0 软件,统计分析采用 SAS 9.2 软件。计量资料的比较采用 t 检验,等级资料的比较采用 Wilcoxon 秩和检验,分类资料的比较采用 χ^2 检验或精确概率法。上

述假设检验采用双侧检验,检验水准(α)为 0.05。为评价试验药的细菌学疗效、临床疗效及综合疗效是否非劣于对照药,采用非劣效性检验,根据统计学要求,取单侧 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$,非劣效性界值 $\delta=0.10$ 。

2 结果

2.1 病例分布 本试验计划入组 288 例,实际入组 288 例。全分析集(FAS)病例 285 例(试验组 143 例,对照组 142 例),符合方案集(PPS)病例 267 例(试验组 136 例,对照组 131 例),安全集(SS)病例 288 例(试验组 144 例,对照组 144 例)。FAS 中细菌培养阳性(FASM)病例 143 例(试验组 75 例,对照组 68 例),PPS 中细菌培养阳性(PPSM)病例 131 例(试验组 68 例,对照组 63 例)。

2.2 一般资料分析 两组在年龄、身高、体质量、性别、民族、职业等人口学特征方面组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。病程和疾病严重程度、过敏史、既往史、试验前 1 周内使用过抗菌药物、合并疾病和用药史、呼吸、心率、血压、体温等比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 疗效分析

2.3.1 临床疗效分析 治疗后试验组和对照组临床治愈率分别为 95.10%(136/143)和 92.25%(131/142),呼吸系统感染患者治愈率分别为 93.06%(67/72)和 94.29%(66/70),泌尿系统感染患者治愈率分别为 97.18%(69/71)和 90.28%(65/72)。两组临床治愈率比较考虑中心效应后差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。在呼吸系统感染中,CAP 的治愈率分别为 96.30%(26/27)和 85.70%(18/21),慢性阻塞性肺疾病的治愈率分别为 89.47%(34/38)和 97.44%(38/39),两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),急性支气管炎和 HAP 病例数较少,未行差异的统计分析;泌尿系统感染中,急性肾盂肾炎的治愈率分别为 94.74%(18/19)和 92.59%(25/27),其他复杂性尿路感染的治愈率分别为 97.87%(46/47)和 88.10%(37/42),两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),慢性肾盂肾炎急性发作病例数较少,未行差异的统计分析。

2.3.2 细菌学疗效分析 治疗后试验组细菌清除率为 88.00%,部分清除率为 0,未清除率为 8.00%,

替换率为 4.00%；对照组细菌清除率为 92.65%，部分清除率为 1.47%，未清除率为 5.88%，替换率为 0；呼吸系统感染细菌清除率分别为 83.33% 和 90.62%，泌尿系统感染细菌清除率分别为 92.31% 和 94.44%。比阿培南与美罗培南细菌学疗效比较差异

无统计学意义($P>0.05$)。按照两组清除率非劣效界值 10%，两组率差的 95%可信下限为 -7.97%，有统计学意义($P=0.0181$)，试验组非劣于对照组成立(表 2)。治疗后不同致病菌细菌清除率两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

表 1 比阿培南与美罗培南临床治愈率分析

Tab 1 Clinical efficacy of biapenem and meropenem

Infection	Biapenem (N=143)			Meropenem (N=142)			P value
	Cure n	Failed n	Efficacy rate(%)	Cure n	Failed n	Efficacy rate(%)	
Respiratory infection	67	5	93.06	66	4	94.29	0.757 0
Urinary infection	69	2	97.18	65	7	90.28	0.090 9
Total	136	7	95.10	131	11	92.25	0.372 6

表 2 两组患者用药前后有关细菌学检验情况

Tab 2 Bacteriological examinations before and after treatment in the two groups

Group	N	Clearance	Fractional clearance	Persistence	Alternative	n(%)	
						P value	
Respiratory infection	Biapenem	36	30(83.33)	0(0)	4(11.11)	2(5.56)	0.615 4
	Meropenem	32	29(90.62)	0(0)	3(9.38)	0(0)	
Urinary infection	Biapenem	39	36(92.31)	0(0)	2(5.13)	1(2.56)	0.897 1
	Meropenem	36	34(94.44)	1(2.78)	1(2.78)	0(0)	
Total	Biapenem	75	66(88.00)	0(0)	6(8.00)	3(4.00)	0.285 2
	Meropenem	68	63(92.65)	1(1.47)	4(5.88)	0(0)	

表 3 两组患者检出主要致病菌株分布及用药后清除效果分析

Tab 3 Major pathogenic strains and bacteriological eradication efficiency after treatment in two groups

Pathogen	Group	Clearance	Alternative	Persistence	Total	Clearance+alternative(%)	P value
<i>Escherichia</i>	Biapenem	23	1	3	27	88.89	0.351 6
	Meropenem	27	0	1	28	96.43	
<i>Klebsiella</i>	Biapenem	16	0	1	17	94.12	1.000 0
	Meropenem	15	0	1	16	93.75	
<i>E. coli</i>	Biapenem	1	0	1	2	1/2	1.000 0
	Meropenem	1	0	0	1	1/1	
<i>Pseudomonas</i>	Biapenem	8	2	1	11	90.91	1.000 0
	Meropenem	9	0	2	11	81.82	
<i>Enterococcus</i>	Biapenem	3	0	0	3	3/3	0.400 0
	Meropenem	1	0	1	2	1/2	
Total ^a	Biapenem	66	3	6	75	92.00	1.000 0
	Meropenem	64	0	5	69 ^b	92.75	

^a: Other pathogen (including proteus, citrobacter, acinetobacter, staph. and streptococcus) clearance+alternative rate were 100% both in biapenem group ($n=15$) and meropenem group ($n=9$); ^b: A patient of meropenem group had 2 strains

2.3.3 综合疗效分析 治疗后试验组和对照组痊愈率分别为 90.67%(68/75)和 92.65%(63/68),两组比较考虑中心效应后差异无统计学意义($P>$

0.05)。按照两组痊愈率非劣效界值 10%，两组率差的 95%可信下限为 -9.57%，有统计学意义($P=0.0420$)，试验组非劣于对照组成立。

2.4 MIC测定结果分析 通过MIC结果分析,临床分离菌株最多的是埃希菌属,比阿培南和美罗培南的MIC₅₀均为0.125 mg/L, MIC₉₀均为0.25 mg/L;其次为克雷伯菌属,两者的MIC₅₀均为0.125 mg/L, MIC₉₀均为0.25 mg/L;再次为假单胞菌属,两者的MIC₅₀均为0.125 mg/L,比阿培南的MIC₉₀为0.25 mg/L,美罗培南MIC₉₀为0.5 mg/L;比阿培南和美罗培南对主要致病菌的MIC₅₀、MIC₉₀均明显低于头孢吡肟、头孢噻肟、左氧氟沙星。用SNK法进行两两比较,比阿培南和美罗培南综合MIC结果差异无统计学意义($P>0.05$),比阿培南分别与头孢吡肟、头孢噻肟、左氧氟沙星比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.5 安全性分析 试验组、对照组之间的收缩压、舒张压、心率、体温、呼吸等生命体征指标各时点组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组血、生化检查等各项安全性指标治疗前后变化值组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本试验发生17例不良事件,其中试验组5例,不良事件发生率为3.47%(5/144),对照组12例,不良事件发生率为8.33%(12/144)。不良事件发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组各发生1例严重不良事件,其中1例死亡(对照组,死因为重症肝炎、肝衰竭,该患者合并乙肝,且未行治疗,无法确定是否为药物原因造成肝衰竭),另1例为真菌感染(试验组,经治疗缓解出院)。两组严重不良事件发生率均为0.69%。

本试验发生15例不良反应,其中试验组3例,不良反应发生率为2.08%(3/144),主要表现为转氨酶升高(2例)和白细胞数下降(1例);对照组12例,不良反应发生率为8.33%(12/144),主要表现为转氨酶升高(7例)、白细胞数下降(1例)、头痛(1例)、头晕(1例)、窦性心动过缓(2例)。以上不良反应均为轻度,停药后均可恢复正常。不良反应发生率组间比较差异有统计学意义($P=0.0306$),对照组不良反应发生率高于试验组。

3 讨论

本研究显示比阿培南与美罗培南两组临床治愈率分别为95.10%和92.25%,呼吸系统感染患者治愈率分别为93.06%和94.29%,泌尿系统感染患者

治愈率分别为97.18%和90.28%,其中CAP的治愈率分别为96.30%和85.70%,慢性阻塞性肺疾病的治愈率分别为89.47%和97.44%,急性肾盂肾炎的治愈率分别为94.74%和92.59%,其他复杂性尿路感染的治愈率分别为97.87%和88.10%,与国内杨帆等^[12]报道结论一致。Karino等^[6]研究结果显示比阿培南对老年肺炎患者的临床治愈率为85.00%,许蕾等^[13]报道比阿培南对重症老年HAP的治愈率为81.97%,均略低于本研究中比阿培南对呼吸系统感染的治愈率,出现此差异的原因考虑为该两项研究的受试者平均年龄高,且HAP患者多为耐药菌感染。本研究HAP患者较少,未行独立分析,可在今后临床工作中观察HAP及老年患者人群,分析比阿培南对相关致病菌的耐药率及临床治愈率情况。

本研究结果显示,治疗后比阿培南和美罗培南的细菌清除率分别为88.00%和92.65%,未清除率8.00%和5.88%,对常见致病菌清除率高,杀菌效果好,与Gomi等^[3]、杨帆等^[12]研究结论相一致,未清除细菌考虑耐药菌可能性大,其机制可能与产生金属 β 内酰胺酶、膜通道蛋白缺失等^[2]有关;本研究中比阿培南组肠杆菌阳性2例,1例细菌学疗效判定为未清除,结合Livermore等^[14]研究报道,考虑其耐药机制与产生金属 β 内酰胺酶有关。本研究中比阿培南对主要致病菌(埃希菌属、克雷伯菌属、假单胞菌属)的MIC₉₀明显低于头孢吡肟、头孢噻肟和左氧氟沙星,与美罗培南相比差异无统计意义,与国外Gomi等^[3]、国内杨帆等^[12]的研究结果相一致,提示比阿培南抗菌活性强。我们同时发现在假单胞菌属中比阿培南MIC₉₀低于美罗培南,这与刘文静等^[4]和Gomi等^[3]研究结论不一致,但与Yamada等^[15]在2012年的研究结论相一致,考虑该差异的原因可能为前两者研究对象为2007至2008年患者,而近年来随着美罗培南在临床广泛应用其耐药率增加有关。同时Yamada等^[15]对铜绿假单胞菌呼吸机相关肺炎(VAP)小鼠模型的研究表明,比阿培南和美罗培南可显著延长其生存期,本研究由于募集病例中呼吸系统感染患者多为CAP, HAP病例较少,无VAP患者入组,今后可进一步扩大研究样本量及种类,观察比阿培南对重症HAP及VAP致病菌的体外抗菌活性及其是否可延长患者生存期、改善预后。

本研究中比阿培南组共发生3例不良反应,2例为转氨酶升高,1例为白细胞数下降,停药后均恢复正常,与本品说明书中一致,未出现癫痫等严重中枢神经系统并发症,主要不良反应及其转归与国内同品种试验相关报道一致^[12]。Karino等^[6]临床研究表明比阿培南治疗老年肺炎患者的主要不良反应为转氨酶升高,停药后可恢复,同时该研究对用药前后估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)测定结果显示,比阿培南的肾脏毒性几乎为零,老年患者用药安全性好;Nakagawa等^[16]的研究显示了比阿培南在治疗发热性中性粒细胞减少症的患者中的临床效果及安全性好,说明中性粒细胞减少不是用药禁忌证。本研究中比阿培南不良反应发生率为2.08%,明显低于美罗培南的8.33%,提示比阿培南在治疗呼吸系统及泌尿系统细菌感染的安全性上优于美罗培南。张松^[17]研究表明,比阿培南的成本-效果比优于亚胺培南西司他丁钠,治疗重症肺炎有明显的药物经济学优势。

综上所述,注射用比阿培南抗菌谱广,抗菌活性强,安全性好,具有较好的临床应用前景。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] El-Gamal M I, Oh C H. Current status of carbapenem antibiotics[J]. *Curr Top Med Chem*, 2010, 10: 1882-1897.

[2] Ackerman S H, Gatti D L. Biapenem inactivation by B2 metallo β -lactamases: energy landscape of the hydrolysis reaction[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e55136.

[3] Gomi K, Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y, Kariya Y, et al. Antibacterial activity of carbapenems against clinical isolates of respiratory bacterial pathogens in the northeastern region of Japan in 2007[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17: 200-206.

[4] 刘文静, 王 瑶, 刘 勇, 赵旺盛, 孙自镛, 倪语星, 等. 比阿培南等3种碳青霉烯类抗生素的体外抗菌活性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10: 468-471.

[5] Ikawa K, Nakashima A, Morikawa N, Ikeda K, Murakami Y, Ohge H, et al. Clinical pharmacokinetics of mero-

penem and biapenem in bile and dosing considerations for biliary tract infections based on site-specific pharmacodynamic target attainment[J]. *Antimicrob Angens Chemother*, 2011, 55: 5609-5615.

- [6] Karino F, Deguchi N, Kanda H, Ohe M, Kondo K, Tada M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19: 98-102.
- [7] 郭 智, 陈惠仁, 何学鹏, 杨 凯, 陈 鹏, 刘 兵, 等. 比阿培南在血液科患者临床应用的有效性与安全性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21: 2079-2081.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29: 651-655.
- [9] 那彦群, 孙 光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 218-252.
- [10] 抗菌药物临床试验技术指导原则(第二稿)[S]. 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 2007.
- [11] 抗菌药物临床试验技术指导原则(第三稿)[S]. 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 2010.
- [12] 杨 帆, 赵 旭, 吴菊芳, 周 新, 修清玉, 施 毅, 等. 比阿培南治疗细菌性肺炎和尿路感染的多中心随机对照临床试验[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2007, 7: 73-78.
- [13] 许 蕾, 王笑歌, 李方治, 刘 朔, 陈东红, 李 晶. 国产比阿培南治疗重度老年院内获得性肺炎61例[J]. *中华老年学杂志*, 2011, 31: 3793-3795.
- [14] Livermore D M, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68: 1825-1831.
- [15] Yamada K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Araki N, Harada Y, Morinaga Y, et al. *In vivo* efficacy and pharmacokinetics of biapenem in a murine model of ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18: 472-478.
- [16] Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, Chou T, Fujisawa S, Kida M, et al. Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases: a multi-institutional study[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 16: 58-67.
- [17] 张 松. 比阿培南与亚胺培南西司他丁钠治疗重症肺炎的成本效果分析[J]. *临床医学*, 2012, 32: 5-7.