两种不同抗菌药物治疗非重症老年医院获得性肺炎的临床研究

贾 金[1]，张明霞[1]，李 莹[1]，张晓月[2]，黄迎春[1]*
（1. 北京市第一中西医结合医院老年病科，北京 100018；2. 北京市朝阳区常营社区卫生服务中心全科医学科，北京 100020）

摘要：目的 对比哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗非重症老年医院获得性肺炎（hopspital acquired pneumonia，HAP）临床疗效。**方法** 选取北京市第一中西医结合医院 2019 年 8 月至 2021 年 10 月 196 例 HAP 患者，随机分为 A 组与 B 组，每组各 98 例患者，A 组给予哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗，B 组给予头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗，比较两组临床治疗效果。**结果** 两组临床治疗有效率分别为 80.61%、77.55%、细菌清除率分别为 89.57%、88.03%，两组比较未见差异（$P > 0.05$）；两组咳嗽消失时间、退热时间、肺部啰音消失时间、肺部阴影消散时间比较均未见差异（$P > 0.05$）；两组治疗后血清炎性指标白介素 -6、白介素 -8、肿瘤坏死因子 α、超敏 C 反应蛋白水平比较均未见差异（$P > 0.05$）；两组不良反应发生率比较未见差异（$P > 0.05$）；A 组成本最低，B 组与 A 组比较每增加 1 个单位的总有效率，费用增加 105.16 元。**结论** 哌拉西林钠他唑巴坦钠与头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗非重症老年 HAP 临床疗效未见差异，前者成本效果比较低。

关键词：医院获得性肺炎；老年患者；抗菌药物；哌拉西林钠他唑巴坦钠；头孢哌酮钠舒巴坦钠
中图分类号：R978.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）05-0576-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.015

Clinical effect of two different antibacterial drugs in the treatment of the non-severe elderly with hospital-acquired pneumonia

JIA Jin[1], ZHANG Mingxia[1], LI Ying[1], ZHANG Xiaoyue[2], HUANG Yingchun[1]*
(*1. Department of Geriatrics, Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100018, China; 2. Department of General Practice, Beijing Chaoyang Changying Community Health Service Center, Beijing 100020, China*)

Abstract: ***Objective*** To compare the clinical effect of piperacillin/tazobactam sodium and cefoperazone/sulbactam in the treatment of the non-severe elderly with hospital-acquired pneumonia (HAP). ***Methods*** A total of 196 patients with HAP in Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine were enrolled between August 2019 and October 2021. They were randomly divided into group A and group B, 98 cases in each group. Group A was treated with piperacillin/tazobactam sodium, while group B was treated with cefoperazone/sulbactam. The clinical curative effect was compared between the two groups. ***Results*** There was no significant difference in response rate of clinical treatment or bacterial clearance rate between the two groups (80.61% *vs* 77.55%; 89.57% *vs* 88.03%) ($P>0.05$). There was no significant difference in disappearance time of cough, antipyretic time, disappearance time of lung rales and fade time of lung shadow between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in levels of interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor α and high sensitivity C-reactive protein between the two groups after treatment ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The treatment cost was relatively lower in group A. Compared with group A, there was one unit increase of total response rate while there was a increase of 105.16 yuan treatment cost in group B. ***Conclusion*** There is no difference in the clinical curative effect of piperacillin/tazobactam sodium and cefoperazone/sulbactam on the elderly with non-severe HAP. However, cost-effectiveness ratio of piperacillin/tazobactam sodium is lower.

Key words: hospital-acquired pneumonia; elderly patient; antibacterial drug; piperacillin/tazobactam sodium; cefoperazone/sulbactam

收稿日期：2022-03-21
作者简介：贾金，主治医师，研究方向：老年病学临床研究。
通信作者：黄迎春，副主任医师，研究方向：中西医结合老年病学临床研究。
基金项目：北京市第一中西医结合医院院内项目（YN1614）

据统计我国老年患者中医院获得性肺炎（hopspital acquired pneumonia，HAP）患病率高达13%[1]。老年患者细胞与体液免疫功能较为低下，抵抗疾病能力较弱，且大多病情较为复杂，院内感染几率增加，选择适宜抗菌药物治疗是降低 HAP 患病率和死亡率最直接有效的方法[2-3]。哌拉西林钠他唑巴坦钠中哌拉西林是临床常用的广谱青霉素，但易出现耐药性，他唑巴坦钠则是一种不可逆竞争性β- 内酰胺酶抑制剂，二者联用不仅可增强抗菌活性，还可有效扩大抗菌谱[4]。头孢哌酮钠舒巴坦钠是头孢哌酮和舒巴坦按照 2 ∶ 1 比例配伍而成，头孢哌酮通过抑制细菌繁殖期细胞壁黏肽生物合成达到杀菌作用，舒巴坦不可逆抑制 β- 内酰胺酶，两者具有显著协同作用[5]。哌拉西林钠他唑巴坦钠和头孢哌酮钠舒巴坦钠均被应用于 HAP 的治疗，但目前两种复方制剂在 HAP 治疗中的有效性、安全性、经济性等方面的综合分析比较，相关研究报道仍较少。基于此，本研究对比哌拉西林钠他唑巴坦钠与头孢哌酮钠舒巴坦钠在老年 HAP 患者中的应用效果，旨在为临床老年 HAP 抗菌药物的选择提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究分为 2 组，按照统计学两样本率比较时样本含量估计公式计算：

$$n_1=n_2=\frac{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}{(p_1-p_2)^2}\times f(\alpha,\beta)$$

式中 n_1 和 n_2 分别代表两样本所需数量，p_1 和 p_2 分别为两总体率的估计值，α 为检验水准，β 为第二类错误的概率。根据既往文献报道中疾病治疗有效率和临床预试验中疾病治疗有效率，取 $p_1=50\%$ 和 $p_2=75\%$，本研究采用双侧检验，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，查表 $f(0.05, 0.10)=10.5$，代入公式 $n_1=n_2=74$，考虑到无效结果，故将样本量进行适当扩大，最终确定每组样本量为 98 例。选取北京市第一中西医结合医院 2019 年 8 月至 2021 年 10 月 196 例老年 HAP 患者，通过随机数字表法分为 A 组与 B 组，每组各 98 例患者，A 组包括男性 55 例，女性 43 例；年龄 60 ～ 79 岁，平均（71.09±3.93）岁；基础疾病类型：高血压 26 例，糖尿病 12 例，冠心病 22 例，恶性肿瘤 14 例，脑血管疾病 24 例。B 组包括男性 53 例，女性 45 例；年龄 60 ～ 79 岁，平均（71.20±3.77）岁；基础疾病类型：高血压 25 例，糖尿病 13 例，冠心病 21 例，恶性肿瘤 17 例，脑血管疾病 22 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经医院伦理委员会批准通过（BJDYZXJHYYLL2019008LL032），患者及家属均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①符合 HAP 诊断参考 2001 年卫生部发布的院内感染标准[6] 以及 2005 年美国胸科协会与美国感染性疾病协会联合颁布的 HAP 诊治指南[7] 诊断标准，患者入院时无感染，且不处于感染的潜伏期，入院 48 h 之后出现肺部感染；具有发热、咳痰、咳嗽、胸痛、气急及肺部啰音等表现，血常规检测显示炎性指标升高，胸片或肺部计算机断层扫描（computed tomography，CT）检查显示新发或进展性的肺部炎性改变；②年龄≥ 60 岁。

排除标准：①合并非感染性肺间质疾病；②合并肝肾功能不全；③合并免疫或造血系统疾病；④同时合并其他系统感染；⑤真菌感染者；⑥入组前 48 h 使用过其他抗菌药物且治疗有效者；⑦不能耐受本研究药物治疗。

1.3 治疗方法

两组均给予常规体温控制、低流量持续给氧、电解质及酸碱平衡调节、化痰、平喘等综合治疗。在此基础上，A 组给予注射用哌拉西林他唑巴坦钠（4.5 g/ 支，F4013401，华北制药股份有限公司），剂量为 4.5 g/ 次，加入 100 ml 生理盐水中，一日 2 次，静脉滴注，疗程为 7 d。B 组给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（0.75 g/ 支，7020188130，齐鲁制药有限公司），剂量 1.5 g/ 次，加入 100 ml 生理盐水

中，一日 2 次，静脉滴注，疗程为 7 d。7 d 后若患者临床症状较前减轻，则继续使用，若无明显缓解，则根据痰涂片、痰培养及药敏结果调整抗菌药。

1.4 细菌学检测

所有患者治疗前、后 7 d 均行痰细菌学检测，通过一次性吸痰管或纤维支气管镜插管吸痰，行显微镜检查，若镜下白细胞数目＞ 25 个 / 低倍视野，鳞状上皮细胞数目＜ 10 个 / 低倍视野，则痰液标本合格。依照《全国临床检验操作规程》进行细菌分离、培养和鉴定，使用法国生物梅里埃 VITEK 2 全自动细菌鉴定系统鉴定菌株，并评估细菌清除率，按清除、持续、替换评定细菌学疗效。

1.5 观察指标

1.5.1 主要疗效指标

主要疗效指标为临床治疗有效率：临床疗效标准参照卫生部《抗菌药物临床指导原则》[8] 于治疗后 7 d 进行评估，痊愈为患者临床症状、体征、实验室检查结果、病原学检查结果均恢复正常水平；显效为患者病情出现明显好转，且上述 4 项中仍有 1 项尚未完全正常；进步为用药后出现改善的项目在 3 项以下，但症状不显著；无效为用药后患者病情无好转甚至加重。以痊愈和显效为治疗有效，据此计算有效率。

1.5.2 次要疗效指标

次要疗效指标包括以下内容。①临床症状：两组患者退热时间、咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、肺部阴影消散时间。②炎症指标：治疗前、后 7 d 采集患者 3 ml 空腹静脉血，检测血清白介素（interleukin，IL）-6、IL-8、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、超敏 C 反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP）水平。③安全性评价：包括肯定相关、很可能相关、可能相关 3 种药物不良反应，比较两组不良反应发生率。④成本效益分析：总治疗费用包括直接、间接和隐性费用，由于间接和隐性费用的不确定性，仅计算直接费用，包括药物费、诊疗费、床位费、检查费、护理费、输液费、耗材费，通过成本 - 效果比（C/E）判断经济性，C/E ＝总治疗费用 / 临床总有效率；计算成本额度较大方案与该方案增量成本效果比（△ C/ △ E），△ C/ △ E 代表每增加 1 个单位总有效率所需增加费用。

1.6 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对资料进行统计学分析，计量资料的统计描述采用 $(\bar{x}\pm s)$ 或中位数和四分位间距表示，组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验，组内比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验；计数资料以 n(%) 表示，组间率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率分析，等级资料采用有序变量的非参数秩和检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后 7 d，A 组包括痊愈 46 例、显效 33 例、有效 15 例、无效 4 例，治疗有效者 79 例，有效率为 80.61%；B 组包括痊愈 44 例、显效 32 例、有效 20 例、无效 2 例，治疗有效者 76 例，有效率为 77.55%，两组临床治疗效果比较差异无统计学意义（$Z = 0.357$，$P > 0.05$）；两组临床治疗有效率比较差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.278$，$P > 0.05$）。

2.2 两组细菌清除率比较

治疗前，A 组共分离细菌 115 株，B 组共分离细菌 117 株，两组间细菌清除率比较：铜绿假单胞菌，$\chi^2 = 0.211$，$P > 0.05$；大肠埃希菌，$\chi^2 = 0.009$，$P > 0.05$；肺炎克雷伯菌，$\chi^2 = 0.003$，$P > 0.05$；鲍曼不动杆菌，$\chi^2 = 0.004$，$P > 0.05$。两组细菌总清除率分别为 89.57%、88.03%，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.137$，$P > 0.05$）。详见表 1。

2.3 两组临床症状消失时间比较

两组咳嗽消失时间、退热时间、肺部啰音消失时间、肺部阴影消散时间比较，差异均无统计学意义（$t = 1.310$、1.139、0.990、0.440）（$P > 0.05$）。详见表 2。

2.4 两组血清炎性指标水平比较

两组治疗前血清炎性指标水平比较，差异无统

表 1 两组细菌清除率比较

Table 1 Comparison of bacterial clearance rates between the two groups

组别	细菌种类	总数/株	清除/株	持续/株	替换/株	清除率/%
A组	铜绿假单胞菌	37	36	1	0	97.30
	大肠埃希菌	30	20	10	0	66.67
	肺炎克雷伯菌	19	18	1	0	97.74
	鲍曼不动杆菌	23	23	0	0	100.00
	阴沟肠杆菌	3	3	0	0	100.00
	金黄色葡萄球菌	3	3	0	0	100.00
	脆弱拟杆菌	0	0	0	1	–
	合计	115	103	12	1	89.57
B组	铜绿假单胞菌	39	36	3	0	92.31
	大肠埃希菌	29	19	10	0	65.52
	肺炎克雷伯菌	17	17	0	0	100.00
	鲍曼不动杆菌	26	25	1	0	96.15
	阴沟肠杆菌	4	4	0	0	100.00
	金黄色葡萄球菌	2	2	0	0	100.00
	脆弱拟杆菌	0	0	0	0	–
	合计	117	103	14	0	88.03

表 2 两组临床症状消失时间比较（$\bar{x}\pm s$，单位：天）

Table 2 Comparison on disappearance time of clinical symptoms between the two groups（$\bar{x}\pm s$，unit：d）

组别	退热时间	咳嗽消失时间	肺部啰音消失时间	肺部阴影消散时间
A组（n=98）	3.28±0.40	5.96±0.50	5.13±0.50	8.05±0.79
B组（n=98）	3.37±0.55	6.07±0.60	5.20±0.49	8.10±0.80
t值	1.310	1.139	0.990	0.440
P值	0.192	0.165	0.324	0.660

计学意义（$P>0.05$）；两组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF-α、hs-CRP 水平较治疗前降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组治疗后血清炎性指标水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。详见表 3。

2.5 两组不良反应发生情况比较

A 组发生腹泻 2 例，恶心 3 例，头晕头痛 1 例，嗜睡 1 例；B 组发生腹泻 2 例，恶心 4 例，头晕头痛 1 例，皮疹 1 例，不良反应症状均较轻微，未经特殊处理即自行缓解，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.072$，$P>0.05$）。

2.6 两组成本效益分析

A 组、B 组治疗成本分别为 5 172.90 元、5 352.72 元，C/E 分别为 64.86、68.58，与有效率较低的 B 组相比，A 组每增加 1 个单位的总有效率，费用增加 105.16 元。详见表 4。

3 讨论

HAP 是老年住院患者常见并发症，病死率高达 30% ～ 70%[9]。引起 HAP 病原微生物中有 90% 以上属于细菌，随着现阶段社会老龄化加剧、免疫受损现象增加、细菌耐药率上升，HAP 尤其老年 HAP 的治疗也面临越来越多的问题，因此合理选择抗菌药物成为疾病治疗的关键。

哌拉西林钠他唑巴坦钠中哌拉西林对革兰阴性和阳性菌、需氧及厌氧菌均有较好的抗菌活性，但这种活性依赖哌拉西林与靶蛋白间的亲和力以及其对 β- 内酰胺酶降解的稳定性[10]。他唑巴坦是舒巴坦的衍生物，具有广谱的 β- 内酰胺酶抑制作用，其抑制效果优于舒巴坦和克拉维酸，对头孢菌素酶诱导

表 3 两组血清炎性指标水平比较

Table 3 Comparison of serum inflammatory indexes levels between the two groups

组别	IL-6/pg·ml^{-1}			IL-8/pg·ml^{-1}		
	治疗前	治疗后	Z, *P*	治疗前	治疗后	Z, *P*
A组(*n*=98)	83.00(68.50, 108.25)	39.00(21.50, 52.75)	51.592, <0.001	66.00(51.25, 88.50)	40.00(22.55, 58.50)	31.512, <0.001
B组(*n*=98)	84.00(67.00, 109.00)	40.00(22.75, 53.50)	53.095, <0.001	65.50(50.50, 89.75)	41.50(23.00, 59.75)	33.042, <0.001
Z	0.920	1.462		0.805	1.913	
P	0.755	0.503		0.722	0.318	
组别	TNF-α/pg·ml^{-1}			hs-CRP/mg·ml^{-1}		
	治疗前	治疗后	Z, *P*	治疗前	治疗后	Z, *P*
A组(*n*=98)	168.50(132.55, 197.00)	78.50 (58.00, 94.50)	50.642, <0.001	31.50(24.75, 44.50)	14.00(11.50, 17.50)	54.097, <0.001
B组(*n*=98)	170.00(131.00, 196.55)	79.50 (59.75, 96.55)	48.935, <0.001	32.50(23.50, 45.75)	15.00(12.00, 18.00)	51.920, <0.001
Z	0.577	1.602		0.560	0.606	
P	0.923	0.618		0.947	0.901	

表 4 两组成本效益分析

Table 4 Cost-effectiveness analysis of the two groups

组别	成本(C)/元	疗效(E)/%	C/E	△C	△E	△C/△E
A组(*n*=98)	5 172.90	79.76	64.86	179.82	1.71	105.16
B组(*n*=98)	5 352.72	78.05	68.58	–	–	–

极微弱，和哌拉西林联合使用，可明显提高后者抗菌活性，拓宽其抗菌谱；且二者药代动力学特征相似，联合使用可充分发挥各自药物效应，得到良好的协同抗菌效果[11-12]。头孢哌酮钠舒巴坦钠为第三代抗菌药，其中头孢哌酮限制肽聚糖合成，起到抑制、消灭病原菌的作用，但头孢哌酮易被 β- 内酰胺酶水解，缺乏稳定性。而舒巴坦本身虽不具备抗菌活性，但其作为不可逆 β- 内酰胺酶抑制剂，可使头孢哌酮钠的抗菌功效显著提升[13-14]。

本研究对比哌拉西林钠他唑巴坦钠与头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗 HAP 的临床疗效，结果显示两组治疗有效率比较，差异无统计学意义，进一步比较两组细菌清除效果，两组总体细菌清除率无明显差异，对铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌、金黄色葡萄球菌、脆弱拟杆菌清除率均处于较高水平。范利红等[15]研究中关于 2010 年至 2014 年抗菌药物用量与大肠埃希菌耐药率的相关性分析结果显示，大肠埃希菌对哌拉西林钠他唑巴坦钠、左氧氟沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠耐药率呈波浪式上升。本研究也发现两种药物对大肠埃希菌的清除率均相对较低，与上述研究结果相符。分析两组治疗前后血清炎性指标水平，患者治疗后血清炎性指标 IL-6、IL-8、TNF-α、hs-CRP 水平均明显降低，哌拉西林钠他唑巴坦钠、美罗培南两种抗菌药物的使用均有利于炎症反应的进一步控制，且两组作用效果比较无明显差异。两组患者治疗期间均未出现严重不良反应，安全性较高。本研究中 A 组治疗成本低于 B 组，比较两组成本 - 效果指标，哌拉西林钠他唑巴坦钠相对来说更加经济。

4 结论

综上所述，哌拉西林钠他唑巴坦钠与头孢哌酮钠舒巴坦钠两种复方抗菌药物治疗老年非重症 HAP 临床疗效无明显差异，二者均可有效改善患者临床症状，控制患者炎性反应，安全性较高，但需引起临床重视的是二者对于大肠埃希菌耐药率较高的情况，同时哌拉西林钠他唑巴坦钠成本 - 效果比低于头孢哌酮钠舒巴坦钠。

参考文献：

[1] 李莉, 吴秋敏, 梁丽花, 等. 老年冠心病患者医院获得性肺炎病原学特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7): 1028-1030.

[2] 熊方, 徐萍. 降钙素质, 白细胞介素-10及肿瘤坏死因子-α在老年医院获得性肺炎患者中的表达及临床意义[J]. 中国老

年学杂志, 2019, 39(22): 5505-5507.

[3] Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 487-501.

[4] 翟静, 李向欣, 赵鹏程. 人免疫球蛋白联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗重症肺部感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 1954-1959.

[5] 马冬梅, 陶庆春. 双黄连粉针剂联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠对广泛耐药鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌抑菌效果比较[J]. 北京中医药, 2019, 38(9): 937-940.

[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] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.

[8] 钟南山. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2015: 48-55.

[9] Ericson JE, McGuire J, Michaels MG, *et al*. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in children: a prospective natural history and case-control study[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(8): 658-664.

[10] 白植宽. 左氧氟沙星联合哌拉西林钠/他唑巴坦钠对支气管扩张症铜绿假单胞菌急性感染者的疗效评估[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(5): 560-563.

[11] 李晓明, 孙波, 夏志洁. 哌拉西林钠/他唑巴坦钠对胆管癌术后合并腹腔感染的疗效分析[J]. 癌症进展, 2018, 16(3): 359-362.

[12] 于季红, 闫中强, 赵秀梅, 等. 阿米卡星联合哌拉西林他唑巴坦钠治疗老年重症肺炎的临床疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(18): 2759-2763.

[13] 徐华初, 李峰, 杨洪光. 临床肺部感染评分指导替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗重症肺炎的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(19): 48-51.

[14] 李惊雷, 阮祥梅, 刘静, 等. 头孢哌酮舒巴坦联合莫西沙星和阿米卡星对比联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3271-3275.

[15] 范利红, 苗彩云, 邵淑容, 等. 2010–2014年医院大肠埃希菌耐药性变迁与抗菌药物使用频度相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 20-23.

(编辑：史琦琪)

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 石家庄四药有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
中彩插1 和记黄埔医药(上海)有限公司
中彩插2 默克雪兰诺有限公司
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司