

## 头孢他啶阿维巴坦与黏菌素/多黏菌素 B 治疗碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的有效性和安全性比较系统评价

曹 晔<sup>1</sup>, 应颖秋<sup>1,2</sup>, 路 明<sup>3</sup>, 郑佳佳<sup>4</sup>, 杨 丽<sup>1,2</sup>, 翟所迪<sup>1,2</sup>

(1 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191; 3 北京大学第三医院呼吸与危重症医学科, 北京 100191; 4 北京大学第三医院检验科, 北京 100191)

**[摘要]** **目的:** 系统评价头孢他啶阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)与黏菌素/多黏菌素 B 治疗碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌感染的有效性和安全性。**方法:** 检索 Cochrane library、PubMed、Embase、中国知网及万方数据库等, 收集 CAZ/AVI 与黏菌素/多黏菌素 B 治疗碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的随机对照研究或队列研究。检索时限为各数据库建库起至 2022 年 5 月。筛选文献、提取资料后, 采用 NOS 量表评价文献的质量。**结果:** 最终纳入 7 篇文献, 共 801 例患者。Meta 分析表明: CAZ/AVI 组的死亡率和肾损伤发生率均低于黏菌素/多黏菌素 B 组( $P < 0.005$ ), 而临床治愈率和细菌清除率均高于黏菌素/多黏菌素 B 组( $P < 0.005$ )。**结论:** CAZ/AVI 在治疗碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的临床有效性和安全性与对照组相比, 显示出更好的疗效和更低的肾损伤发生率。

**[关键词]** 头孢他啶阿维巴坦; 黏菌素; 多黏菌素 B; 碳青霉烯耐药; 有效性; 安全性

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0670-06

## Efficacy and safety comparison of ceftazidime avibactam versus colistin/polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infection: a systematic review

CAO Ye<sup>1</sup>, YING Ying-qiu<sup>1,2</sup>, LU Ming<sup>3</sup>, ZHENG Jia-jia<sup>4</sup>, YANG Li<sup>1,2</sup>, ZHAI Suo-di<sup>1,2</sup>

(1 Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2 Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 4 Department of Laboratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematic review the efficacy and safety of ceftazidime avibactam (CAZ/AVI) and colistin/polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infection. **Methods:** Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI and Wanfang data were searched to collect randomized controlled or cohort studies of ceftazidime avibactam and colistin/polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Gram-

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX09101001-007-001); 北京大学第三医院青年孵育基金资助项目(BYSYFY2021024)

**[作者简介]** 曹晔, 女, 硕士, 药师, 研究方向: 抗菌药物合理使用、循证药学。联系电话: (010)65481188-1002, E-mail: caoye789@126.com。

**[通讯作者]** 应颖秋, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 抗菌药物管理、抗感染药物个体化治疗、循证药学、临床药物治疗评价等。联系电话: (010)82265740, E-mail: yingyingqiu@bjmu.edu.cn。路明, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 肺部感染。联系电话: (010)82265592, E-mail: luming197954@163.com。

negative bacilli infection. The retrieval time was from the establishment of each database to May 2022. After literature screening and data extraction, NOS was used to evaluate the quality of literature. **Results:** Totally 7 studies were finally enrolled, with a total of 801 patients. The results of Meta-analysis showed that the mortality rate and incidence of kidney injury in CAZ/AVI group were lower than those in colistin/polymyxin B group ( $P < 0.005$ ), while the clinical cure rate and bacterial clearance rate were higher than those in colistin/polymyxin B group ( $P < 0.005$ ). **Conclusion:** The clinical efficacy and safety of CAZ/AVI in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infection showed better efficacy and lower incidence of kidney injury compared with the control group.

[ **Key words** ] ceftazidime avibactam; colistin; polymyxin B; carbapenem resistance; efficacy; safety

耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌 (carbapenem-resistant organism, CRO) 防控形势日趋严峻, 世界卫生组织和美国疾病控制中心均把 CRO 的危险级别确定为首要等级<sup>[1]</sup>, 临床相关的 CRO 包括耐碳青霉烯肠杆菌科 (carbapenem-resistant enterobacterales, CRE)、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌 (carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa, CRPA)、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant acinetobacter baumannii, CRAB) 以及嗜麦芽窄食单胞菌等<sup>[2]</sup>。

CRO 引起的感染治疗困难, 由于可供选择的抗生素有限, 头孢他啶阿维巴坦 (CAZ/AVI) 与多黏菌素类抗菌药物是治疗 CRO 的 2 个合理选择。CAZ/AVI 是美国 FDA 批准的第 1 个用于治疗碳青霉烯类耐药肠杆菌目所引起感染的新型合剂, 2019 年 5 月该药在我国上市, 阿维巴坦作为一种新型、非  $\beta$ -内酰胺类  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂, 与  $\beta$ -内酰胺酶丝氨酸残基共价结合, 可重新环化恢复活性从而长效抑制 A, C 和某些 D 类  $\beta$ -内酰胺酶, 其与头孢他啶联合应用, 能够恢复或增强头孢他啶的抗菌活性, 包括对产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs) 菌和 CRE 的活性, 显示出治疗严重革兰阴性菌感染的潜能<sup>[3-4]</sup>。多黏菌素属于非核糖体碱性多肽类抗菌药物, 由于其肾毒性和神经毒性明显, 被其他更安全的抗菌药物取代, 但近年来随着对 CRAB, CRPA, CRE 等细菌耐药的形式日益严峻, 可选择药物有限, 临床重新启用多黏菌素, 其作用机制是通过改变细菌细胞膜通透性导致细菌死亡, 临床常用的有多黏菌素 B 和多黏菌素 E (即黏菌素), 均属于窄谱抗菌药物, 对大多数革兰阴性杆菌有较好的活性<sup>[5]</sup>。

目前, CAZ/AVI 和黏菌素/多黏菌素 B 被广泛用于治疗碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌。故应对其治疗 CRO 的有效性和安全性进行系统评价, 为药物

的临床合理应用提供证据支持。

## 资料与方法

本系统评价已通过 PROSPERO 注册, 注册号为 CRD42022344985。

### 1 纳入与排除标准

纳入标准: ① 研究类型为国内外公开发表的随机对照研究或队列研究。② 研究对象为 CRO 感染患者, 年龄  $> 16$  岁, 性别不限。③ 干预措施: 观察组为 CAZ/AVI, 单药或联合其他抗菌药物, 剂量与疗程不限。④ 对照措施: 对照组为黏菌素/多黏菌素 B, 单药或联合其他抗菌药物, 剂量与疗程不限。⑤ 结局指标: 有效性结局指标包括死亡率、临床治愈率、细菌清除率; 安全性结局指标包括肾损伤发生率。

排除标准: ① 重复发表的文献。② 数据缺失或错误的文献。③ 基础实验、病例报告和综述等不符合要求的文献。

### 2 检索策略

系统检索 PubMed, Embase 和 Cochrane library 等英文数据库, 中国知网 (CNKI)、万方数据库等中文数据库。分别以“头孢他啶阿维巴坦”“黏菌素或多黏菌素 B”和“ceftazidime and avibactam”“colistin or polymyxin B”作为中、英文检索词进行全面的文献检索。检索时限均从建库至 2022 年 5 月。

### 3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献, 并交叉核对, 如有分歧, 则与第 3 名研究者共同讨论决定最终方案。提取的资料包括第一作者、发表年份、研究类型、患者例数、性别、年龄、干预措施、结局指标等。

### 4 质量评价与统计学处理方法

采用 NOS (Newcastle-Ottawa Scale) 量表评价文

献的质量<sup>[6]</sup>,该量表 7~9 分为高质量研究,6 分为中等质量研究,0~5 分视为低质量研究。采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。其中二分类变量采用比值比(OR)及 95% 置信区间(CI)表示其效应指标;纳入研究间的异质性采用  $\chi^2$  检验,若各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分

析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 文献筛选流程与结果

检索得到相关文献 710 篇,剔除重复发表的文献 251 篇,阅读题目和摘要后剔除文献 446 篇,进一步阅读全文,最终纳入 7 篇文献<sup>[7-13]</sup>,见图 1。

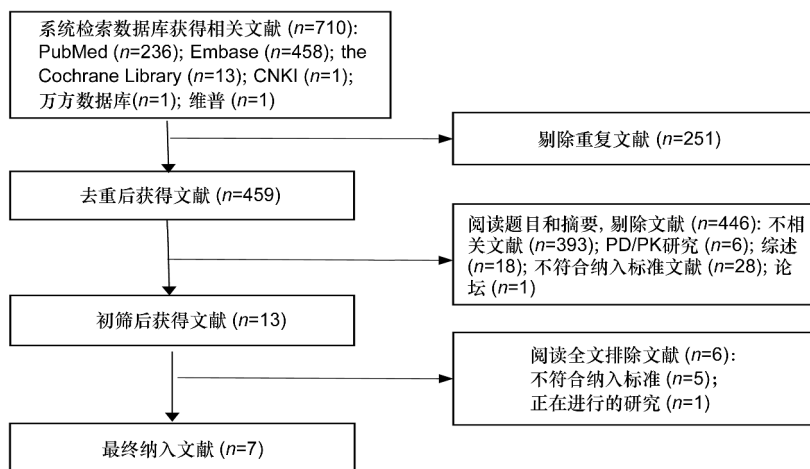


图 1 文献筛选流程与结果

### 2 纳入文献的基本特征

最终纳入 7 篇文献,1 篇为治疗 CRPA 感染,2 篇为治疗碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)感染,4 篇为治疗 CRE 感染,共 801 例患者,其中观察组患者 372 例,对照组患者 429 例。Chen 等<sup>[7]</sup>的研究观察组 CAZ/AVI 为单药治疗,其余观察组与对照

组均单药或联用了其他抗生素。各研究的感染部位包括:肺部、腹腔、尿路、皮肤软组织、伤口、血流感染等。各治疗组在基础疾病、疾病严重程度、菌血症来源或菌株特征方面无显著差异。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	研究设计	样本量		男/女		中位年龄/岁		研究对象	观察组	对照组	结局指标
			观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组				
Chen <sup>[7]</sup>	2022	回顾性队列研究	51	85	37/14	63/22	65	58	CRPA	CAZ/AVI	Polymyxin B	①②④⑥
Fang <sup>[8]</sup>	2021	回顾性队列研究	37	78	25/12	51/27	64	62.5	CRKP	CAZ/AVI	Polymyxin B	②③④
Shields <sup>[9]</sup>	2017	回顾性队列研究	13	30	7/6	18/12	66	59	CRKP	CAZ/AVI	Colistin	②③⑤
Almangour <sup>[10]</sup>	2022	回顾性队列研究	149	81	93/56	50/31	59	57.5	CRE	CAZ/AVI	Colistin	③⑤
Hakeam <sup>[11]</sup>	2021	回顾性队列研究	32	29	18/14	18/11	67.8	66.3	CRE	CAZ/AVI	Colistin	①②③
Van Duin <sup>[12]</sup>	2018	前瞻性队列研究	38	99	23/15	42/57	57	63	CRE	CAZ/AVI	Colistin	②⑤
Marco <sup>[13]</sup>	2021	前瞻性队列研究	52	27	36/16	—	69	—	CRE	CAZ/AVI	Colistin	②⑤

Polymyxin B:多黏菌素 B;Colistin:黏菌素;① 14 d 死亡率;② 28 或 30 d 死亡率;③ 临床治愈率;④ 细菌清除率;⑤ 肾损伤发生率;⑥ 住院死亡率

### 3 纳入研究的质量评价结果和偏倚分析

经 NOS 量表评价纳入研究的质量,显示 5 篇研

究得分为 9;2 篇研究得分为 8,均 >6 分,说明纳入研究的质量较高。文章的发表偏倚通过漏斗图分

析,漏斗图对称代表无发表偏倚( $n \geq 10$ ),但本研究纳入的研究数量 $< 10$ ,因此无法评价所纳入研究的发表偏倚分析。

#### 4 有效性评价

**4.1 治疗 CRPA 感染分析结果** 在纳入的 6 项研究中,只有 1 项是有关治疗 CRPA 感染的队列研究<sup>[7]</sup>,结果为:观察组的 14 d 死亡率(5.9% vs 27.1%, $P = 0.002$ )、30 d 死亡率(13.7% vs 47.1%, $P < 0.001$ )和住院死亡率(29.4% vs 60.0%, $P = 0.001$ )均显著低于多黏菌素 B 组;观察组的细菌清除率(45.1% vs 12.9%, $P < 0.001$ )显著高于多黏菌素 B 组。

**4.2 治疗 CRKP 感染分析结果** 在纳入的 6 项研究中,有 2 项是有关治疗 CRKP 感染的队列研究<sup>[8-9]</sup>,1 项为观察组和多黏菌素 B 的队列研究<sup>[8]</sup>,结果为:观察组和多黏菌素 B 组的 28 d 死亡率分别为 8.1% 和 29.5% ( $P = 0.013$ ),临床治愈率分别为

51.4% 和 11.5%。观察组 62.2% 的患者和多黏菌素 B 组 11.5% 的患者完成了 7 d 的细菌清除,清除率分别为 62.2% 和 11.5% ( $P < 0.001$ );另一项为观察组和黏菌素组的队列研究<sup>[9]</sup>,结果为:观察组和黏菌素组的 30 d 死亡率分别为 8% 和 30%,临床治愈率分别为 85% 和 40% ( $P = 0.009$ )。

**4.3 治疗 CRE 感染 Meta 分析结果** 在纳入的 6 项研究中,有 4 项是有关治疗 CRE 感染的队列研究,其中只有 1 项研究报告了 14 d 死亡率<sup>[11]</sup>,结果为:经调整后的 Cox 多变量回归显示,观察组比黏菌素组的 14 d 死亡率风险较低[风险比(HR) = 0.22, 95% CI(0.06 ~ 0.77); $P = 0.049$ ]。

3 项研究报告了治疗 CRE 的 30 d 死亡率<sup>[11-13]</sup>,Meta 分析结果显示,观察组 30 d 的死亡率低于对照组,组间差异有统计学意义[优势比(OR) = 0.29, 95% CI(0.10, 0.89), $P = 0.03$ ],见图 2。

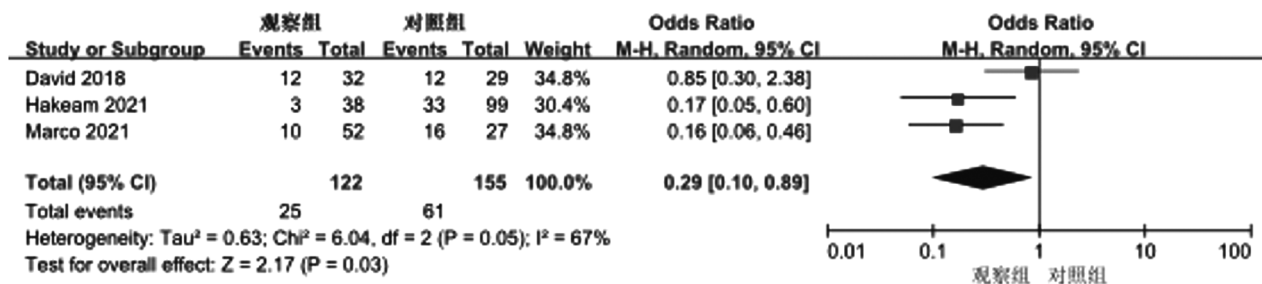


图 2 CRE-30 d 死亡率比较的 Meta 分析森林图

2 项研究报告了治疗 CRE 的临床治愈率<sup>[10-11]</sup>。Meta 分析结果显示,观察组临床治愈率

高于对照组,组间差异有统计学意义[OR = 2.48, 95% CI(1.50, 4.10), $P = 0.0004$ ],见图 3。

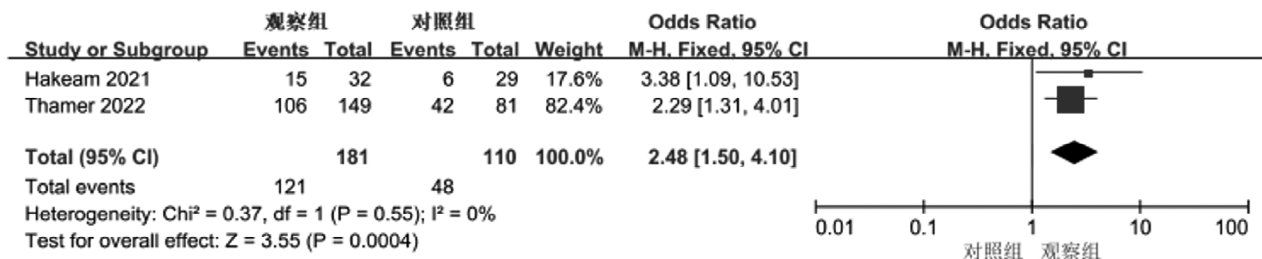


图 3 CRE-临床治愈率比较的 Meta 分析森林图

**4.4 发生肾损伤的 Meta 分析结果** 有 4 项研究报告了肾损伤发生率<sup>[9-10,12-13]</sup>,Meta 分析结果显示,观察组的肾损伤发生率低于对照组,组间差异有

统计学意义[OR = 0.26, 95% CI(0.15, 0.44), $P < 0.00001$ ],见图 4。

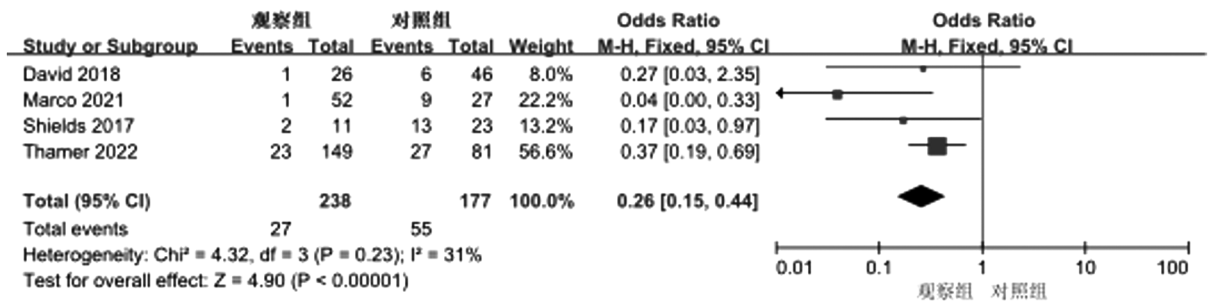


图4 肾损伤发生率比较的 Meta 分析森林图

## 讨 论

### 1 临床有效性

本研究在对 7 项队列研究进行系统回顾和荟萃分析,将 CAZ/AVI 与黏菌素/多黏菌素 B 的结局指标进行比较后发现,CAZ/AVI 治疗 CRO 感染的临床疗效与黏菌素/多黏菌素 B 相比,显示出更高的临床治愈率和细菌清除率以及较低的死亡率,且组间差异均有统计学意义。

此外,2022 年美国传染病协会 (Infectious Disease Society of America, IDSA) 发布的《耐药革兰阴性菌的治疗指南》<sup>[14]</sup>、欧洲临床微生物学和感染病学学会 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) 发布的《多重耐药革兰阴性杆菌感染治疗指南》<sup>[15]</sup> 和《桑德福抗微生物治疗指南》(热病 50 版)<sup>[16]</sup> 均指出:“对于 CRE 感染,CAZ/AVI 是首选药物,单药使用”,并未推荐黏菌素或多黏菌素 B,本研究结果与指南一致。

多黏菌素类药物几乎对所有 CRO 具有疗效<sup>[17]</sup>。最近的指南仍然建议将黏菌素作为治疗严重鲍曼不动杆菌感染的主要药物,并作为 CRE 或难治性铜绿假单胞菌引起的非严重感染的替代药物<sup>[15,18-19]</sup>。

### 2 肾损伤发生率

本研究纳入的 7 篇文献中,有 4 篇进行了肾损伤发生率的报道,结果为 CAZ/AVI 肾损伤发生率显著低于黏菌素组 ( $P < 0.000 01$ )。CAZ/AVI 发生急性肾损伤、肾功能不全的不良反应在 III 期临床试验中发生率  $< 1\%$ <sup>[20-21]</sup>,其主要通过肾脏排泄,80% ~ 90% 以原形的形式清除,肾功能损伤直接影响 CAZ/AVI 的清除,因此,对于肾功能损伤的患者,CAZ/AVI 的剂量需要随肾功能情况进行调整<sup>[22-23]</sup>。

### 3 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性:① 目前有关 CAZ/

AVI 与黏菌素/多黏菌素 B 的对比研究较少,纳入的文献数量少,未分别对黏菌素和多黏菌素 B 进行评价,无法评价所纳入研究的发表偏倚分析 ( $n < 10$ )。

② 本研究对感染部位未进行区分,因此无法区分药物在特定部位 (如肺部、腹腔、尿路等) 的疗效性。

③ 纳入的研究均为队列研究。

### 4 结论

在治疗碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染方面,CAZ/AVI 的临床有效性和安全性与黏菌素/多黏菌素 B 相比,显示出了较好的疗效和更低的肾损伤发生率。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327.
- [2] DOI Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69 (Suppl 7): S565-S575.
- [3] 姜婷, 邓飞, 挥波. 头孢他啶-阿维巴坦治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌肺部感染的疗效 [J]. *江苏医药*, 2020, 46(12): 1286-1288.
- [4] VAN DUIN D, BONOMO RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(2): 234-241.
- [5] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(10): 1218-1222.
- [6] LUCHINI C, STUBBS B, SOLMI M, *et al.* Assessing the quality of studies in meta-analyses: advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale [J]. *World J Meta Anal*, 2017, 5(4): 80.
- [7] CHEN J, LIANG QQ, CHEN XY, *et al.* Ceftazidime/avibactam versus polymyxin B in the challenge of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 655-667.
- [8] FANG J, LI H, ZHANG M, *et al.* Efficacy of ceftazidime-avibactam versus polymyxin B and risk factors affecting clinical outcomes in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a retrospective study [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 780940.
- [9] SHIELDS RK, NGUYEN MH, CHEN L, *et al.* Ceftazidime-avi-

- bactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00883 – e00817.
- [10] ALMANGOUR TA, GHONEM L, ALJABRI A, *et al.* Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriales: a multicenter cohort study[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 211 – 221.
- [11] HAKEAM HA, ALSAHLI H, ALBABTAIN L, *et al.* Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 109: 1 – 7.
- [12] VAN DUIN D, LOK JJ, EARLEY M, *et al.* Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(2): 163 – 171.
- [13] FALCONE M, DAIKOS GL, TISEO G, *et al.* Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriales [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11): 1871 – 1878.
- [14] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, *et al.* Infectious diseases society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacteriales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*) [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(2): 187 – 212.
- [15] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4): 521 – 547.
- [16] David N. Gilbert. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南(新译第 50 版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [17] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4): 19.
- [18] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, *et al.* Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacteriales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*) [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(7): 1109 – 1116.
- [19] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, *et al.* Infectious diseases society of America guidance on the treatment of AmpC  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(12): 2089 – 2114.
- [20] 赵锦锦, 张菁. 头孢他啶-阿维巴坦药品说明书 [J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2019, 40(2): 115 – 127.
- [21] 崔志红, 林雪芳, 姚根琴. 头孢他啶阿维巴坦单药治疗与联合治疗碳青霉烯耐药肠杆菌感染的有效性及安全性的 meta 分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(11): 1470 – 1477.
- [22] MERDJAN H, TARRAL A, DAS S, *et al.* Phase 1 study assessing the pharmacokinetic profile and safety of avibactam in patients with renal impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(2): 211 – 218.
- [23] 郭晓龙, 崔向丽, 李激扬. 头孢他啶/阿维巴坦与碳青霉烯类疗效和安全性比较 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(7): 713 – 720.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022 – 10 – 17