

依诺肝素钠与低分子肝素钠治疗重度子痫前期的疗效及对血清 LPO、CysC 和 PIGF 影响的对比研究[△]

许丽丽*, 王芳, 文清, 谢恺俐[#] (株洲市中心医院产科, 湖南株洲 412007)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0925-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.007

摘要 目的:比较依诺肝素钠与低分子肝素钠治疗重度子痫前期的疗效及对血清脂质过氧化物(LPO)、胱抑素C(CysC)和胎盘生长因子(PIGF)的影响。方法:选取2017年1月至2021年1月在株洲市中心医院住院治疗的重度子痫前期患者118例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组59例。观察组患者采用依诺肝素钠治疗,对照组患者采用低分子肝素钠治疗。观察两组患者的临床疗效、血压、凝血功能、LPO、CysC和PIGF水平以及妊娠结局。结果:观察组患者的总有效率为88.14%(52/59),明显高于对照组的72.88%(43/59),差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者治疗后的收缩压、舒张压、纤维蛋白原、D-二聚体、LPO和CysC水平更低,凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间更长,PIGF水平更高,妊娠时间更长,剖宫产、胎儿窘迫和产后出血的发生率更低,且上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:与低分子肝素钠相比,依诺肝素钠治疗重度子痫前期的临床疗效更好,血压控制更佳,抗凝、改善肾功能作用更明显,不良妊娠结局的发生率更低。

关键词 依诺肝素钠;低分子肝素钠;重度子痫前期

Comparative Study of Efficacy of Enoxaparin Sodium and Low Molecular Weight Heparin Sodium in the Treatment of Severe Pre-Eclampsia and Their Effects on Serum LPO, CysC and PIGF[△]

XU Lili, WANG Fang, WEN Qing, XIE Kaili (Dept. of Obstetrics, Zhuzhou Central Hospital, Hunan Zhuzhou 412007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare and analyze the efficacy of enoxaparin sodium and low molecular weight heparin sodium in the treatment of severe pre-eclampsia and the effects on serum lipid peroxides (LPO), cystatin C (CysC) and placental growth factor (PIGF). **METHODS:** Totally 118 patients with severe pre-eclampsia admitted into Zhuzhou Central Hospital from Jan. 2017 to Jan. 2021 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 59 cases in each group. The observation group was treated with enoxaparin sodium, while the control group received low molecular weight heparin sodium. Clinical efficacy, blood pressure, coagulation function, LPO, CysC and PIGF and pregnancy outcomes of two groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate of the observation group was 88.14% (52/59), significantly higher than that of the control group (72.88%, 43/59), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had lower levels of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fibrinogen, D-dimer, LPO and CysC, longer time of prothrombin, activated partial thrombin, higher levels of PIGF, longer time of pregnancy, and lower incidence of cesarean section, fetal distress and postpartum hemorrhage after treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Enoxaparin sodium is more effective than low molecular weight heparin sodium in the treatment of severe preeclampsia, with better blood pressure control, more obvious anticoagulation and improvement of renal function, and lower incidence of adverse pregnancy outcomes.

KEYWORDS Enoxaparin sodium; Low molecular weight heparin sodium; Severe pre-eclampsia

子痫前期是妊娠期妇女常见的合并症,发病率为3%~5%,是妊娠期妇女死亡的主要原因,并且因子痫前期导致的早产儿占有早产儿的15%^[1]。子痫前期的病理生理特征为机体细小动脉痉挛,导致胎盘和肾脏血流灌注不足以及血压升

高^[2]。因此,治疗以控制血压和改善血流动力学为主。但是,重度子痫前期患者全身处于高凝状态,还需要进行抗凝治疗。正常妊娠期妇女,凝血和抗凝血处于平衡状态,而重度子痫前期患者由于血流动力学改变,平衡状态被破坏而成为了病理性高凝状态^[3]。国外多项指南推荐小剂量阿司匹林作为预防性用药,而对于已经发生重度子痫前期的患者,单纯使用阿司匹林治疗的研究还比较少,多数是联合低分子肝素治疗^[4]。低分子肝素是临床常用的抗凝血药,具有更优的抗凝血Xa因子活性,并且不穿过胎盘,对胎儿影响小,因此,低分子肝素被用于治

[△] 基金项目:2019年湖南省自然科学基金项目(No. 2019JJ60089)

* 主治医师。研究方向:妊娠期高血压疾病。E-mail: XLL1230404@126.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:妊娠期高血压疾病。E-mail: 17195248@qq.com

疗重度子痫前期。但是对于选择何种低分子肝素更有优势,尚无相关研究。本研究对比研究了依诺肝素钠与低分子肝素钠分别联合硝苯地平治疗重度子痫前期的疗效及对血清脂质过氧化物(LPO)、胱抑素 C(CysC)和胎盘生长因子(PIGF)的影响,旨在为临床合理用药提供数据参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2017年1月至2021年1月在株洲市中心医院住院治疗的重度子痫前期患者118例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[5]中重度子痫前期的定义;(2)妊娠周期 ≥ 20 周。排除标准:(1)双胞胎或多胎妊娠者;(2)合并其他肝、肾等重要器官损伤者;(3)合并其他需要抗凝治疗的疾病者;(4)对本研究所用药物过敏者。本研究由医院伦理委员会审批通过。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组59例。观察组患者年龄20~40岁,平均(28.73 \pm 3.28)岁;平均妊娠周期(29.17 \pm 1.12)周;首次妊娠37例;有子痫前期病史5例;平均体重指数(BMI)(22.79 \pm 2.35) kg/m²。对照组患者年龄20~41岁,平均(28.91 \pm 3.21)岁;平均妊娠周期(28.92 \pm 1.21)周;首次妊娠39例;有子痫前期病史6例;平均BMI(23.03 \pm 2.28) kg/m²。两组患者的基线临床资料具有可比性。

1.2 方法

两组患者采用同样的降压方案,目标血压:收缩压为130~155 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压为80~105 mm Hg;对于合并器官功能损伤者,根据实际情况制订个体化目标血压。治疗药物首选盐酸拉贝洛尔片(规格为50 mg)1次50~150 mg,1日3~4次;若降压效果不佳,更换为硝苯地平控释片(规格:30 mg)1次30~60 mg,1日1次。在此基础上,观察组患者采用依诺肝素钠注射液(规格为0.2 ml:2 000 AX aIU)治疗,1次1 000~6 000 AX aIU,皮下注射,1日1次,连用5 d,停药2 d,为1个周期。对照组患者采用低分子量肝素钠注射液(规格:0.5 ml:5 000 IU)治疗,1次5 000 IU,腹壁皮下注射,1日1~2次,治疗7 d为1个周期。两组患者均治疗1个周期。

1.3 观察指标

(1)治疗前后血压水平。(2)治疗前后凝血功能,包括D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)等指标,采用全自动凝血分析仪(Sysmex公司,型号CS2000i)检测。(3)治疗前后LPO水平,采用硫代巴比妥酸比色法检测;治疗前后CysC、PIGF水平,采用免疫吸附法检测。(4)随访至妊娠结束,记录妊娠结局。

1.4 疗效评定标准

显效:收缩压降至140~155 mm Hg,舒张压降至90~105 mm Hg,水肿症状和蛋白尿完全消失;有效:收缩压和舒张压未降至目标水平,但降低幅度 > 30 mm Hg,并且水肿症状和蛋白尿改善明显;无效:收缩压和舒张压未降至目标水平,且降低幅度 < 30 mm Hg,水肿症状和蛋白尿无明显改善^[5]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行本研究数据的统计分析;血压、凝血功能指标、LPO、CysC、PIGF和终止妊娠时间等计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验进行两组间比较;临床疗效、妊娠结局等计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行两组间比较; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为88.14%(52/59),明显高于对照组的72.88%(43/59),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=59)	29(49.15)	23(38.98)	7(11.86)	52(88.14)
对照组(n=59)	28(47.46)	15(25.42)	16(27.12)	43(72.88)
χ^2	0.034	2.484	4.374	4.374
P	0.854	0.115	0.036	0.036

2.2 两组患者治疗前后血压水平比较

两组患者的收缩压、舒张压在治疗前的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后的收缩压、舒张压较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者治疗后的收缩压、舒张压更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后血压水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood pressure between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	收缩压		舒张压	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=59)	156.12 \pm 21.25	121.27 \pm 16.27*	93.28 \pm 6.38	83.19 \pm 4.37*
对照组(n=59)	155.91 \pm 20.97	133.71 \pm 17.26*	94.12 \pm 6.47	89.15 \pm 5.13*
t	0.054	4.028	0.71	6.793
P	0.957	< 0.01	0.479	< 0.01

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后凝血功能比较

两组患者治疗前PT、APTT、FIB和D-D水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后的PT、APTT明显延长,FIB、D-D水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者治疗后的PT、APTT明显更长,FIB、D-D水平明显更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后LPO、CysC和PIGF水平比较

两组患者治疗前LPO、CysC和PIGF水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的LPO、CysC水平均较治疗前明显降低,PIGF水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组患者治疗后的LPO、CysC水平明显更低,PIGF水平明显更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患者妊娠结局比较

与对照组相比,观察组患者终止妊娠时间更长,剖宫产、胎儿窘迫和产后出血的发生率更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表3 两组患者治疗前后凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of coagulation function between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	PT/s		APTT/s		FIB/(g/L)		D-D/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=59)	9.02±1.79	13.07±2.03*	18.93±2.13	34.07±2.18*	5.23±0.72	2.49±0.79*	2.65±0.31	1.43±0.37*
对照组(n=59)	8.95±1.73	11.38±1.71*	18.21±2.09	31.29±2.12*	5.31±0.75	3.72±1.02*	2.71±0.29	2.02±0.42*
t	0.216	4.891	1.853	7.022	0.591	7.323	1.086	8.097
P	0.829	<0.01	0.066	<0.01	0.556	<0.01	0.28	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$ 表4 两组患者治疗前后LPO、CysC和PIGF水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of levels of LPO, CysC and PIGF between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	LPO/(nmol/L)		CysC/(mg/L)		PIGF/(pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=59)	15.72±2.43	9.28±1.17*	2.76±0.35	0.86±0.18*	26.73±6.39	47.21±8.35*
对照组(n=59)	15.81±2.81	14.21±2.89*	2.79±0.39	1.31±0.17*	27.81±6.43	40.12±7.80*
t	0.186	12.146	0.44	13.961	0.915	4.766
P	0.853	<0.01	0.661	<0.01	0.362	<0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表5 两组患者妊娠结局比较

Tab 5 Comparison of pregnancy outcomes between two groups

组别	终止妊娠时 间($\bar{x}\pm s$,周)	剖宫产/ 例(%)	胎儿窘迫/ 例(%)	新生儿窒 息/例(%)	产后出血/ 例(%)
观察组(n=59)	33.72±1.35	29(49.15)	3(5.08)	2(3.39)	3(5.08)
对照组(n=59)	33.13±1.29	41(69.49)	10(16.95)	5(8.47)	11(18.64)
χ^2	2.427	5.057	4.236	1.367	5.187
P	0.017	0.025	0.04	0.242	0.023

3 讨论

重度子痫前期患者的血液处于高凝状态,凝血和抗凝血平衡状态被破坏,严重者可引起器官多功能衰竭和死亡^[6-7]。重度子痫前期患者具有明显的血栓前状态,低分子肝素被用于预防和子痫前期。在国外,低分子肝素已经被用于预防妊娠期妇女血栓^[8-9],而国内也有多项研究将低分子肝素用于子痫前期的治疗^[10-12]。

低分子肝素是通过化学酶解法等方法制成的比普通肝素分子量小的肝素,其分子量为4 000~6 500 D,常见的品种包括低分子肝素钠、依诺肝素钠和达肝素钠等,不同的低分子肝素由于分子量和分子结构不同,其活性也不一致,因此,其用于重度子痫前期的疗效可能也不一致。目前尚未见不同类型低分子肝素治疗重度子痫前期的疗效比较研究。依诺肝素钠是临床常用的低分子肝素,在妊娠高血压人群中,可有效控制患者血压和改善高凝状态,改善妊娠结局^[13]。也有研究结果发现,依诺肝素钠与拉贝洛尔联合应用可有效控制患者血压,改善临床症状^[14]。因此,本研究从临床疗效、血压、凝血功能、肾功能、脂质氧化水平、PIGF和妊娠结局等多个方面对比了依诺肝素钠与低分子肝素钠治疗重度子痫前期的疗效。

本研究结果发现,依诺肝素钠可提高重度子痫前期的临床疗效,观察组患者的总有效率为88.14%,高于使用低分子肝素钠的对照组。本研究中并没有严格限定两组患者抗高血压药的使用,而是根据患者的实际情况合理应用抗高血压药,尽可能使患者达到《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[5]中的目

标血压。低分子肝素可以通过降低血小板的黏附性而改善血流动力学,进而发挥降压作用^[15]。本研究结果显示,观察组患者的血压水平明显低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$),提示依诺肝素钠的降压效果优于低分子肝素钠。

低分子肝素可以通过肝素解聚增强纤维蛋白的溶解,激活抗凝血活酶,抑制凝血因子而发挥抗凝作用,纠正重度子痫前期患者血液高凝状态,并且改善患者的血液循环^[16]。本研究中发现,依诺肝素钠在重度子痫前期患者中的抗凝作用优于低分子肝素钠。重度子痫前期患者常伴有蛋白尿的症状,原因是胎盘可产生高于正常水平的肝素酶,肝素酶可以分解血管基底膜的重要成分,损伤血管内皮细胞,导致肾脏血管基底膜破坏,产生蛋白尿^[17]。低分子肝素可以与肝素酶结合,减少肝素酶对血管基底膜的损伤,从而保护肾功能;另外,低分子肝素有丰富的阴电荷,可以保护肾小球阴电荷屏障,降低肾小球的通透性,并可以通过改善血流动力学而增加肾血流量,提高肾小球滤过率,发挥肾脏保护作用^[18]。由本研究结果可见,无论是低分子肝素钠还是依诺肝素钠都可以降低CysC水平,但是依诺肝素钠的效果更明显。

PIGF是一种与内皮细胞增殖和迁移密切相关的二聚体,在促进胎盘组织血管发育形成中发挥了重要作用。已有研究结果发现,PIGF与子痫前期存在相关性,甚至可用PIGF预测子痫^[19]。本研究首次发现低分子肝素与PIGF水平升高有关,但是具体机制尚不明确,可能与低分子肝素发挥抗凝作用,改善血液循环,改善细胞内皮功能有关。LPO是反映机体氧化应激的指标^[20]。本研究中,治疗后观察组患者的LPO水平明显降低,这可能与依诺肝素钠对患者血压的控制效果更佳有关。

综上所述,依诺肝素钠治疗重度子痫前期的临床疗效优于低分子肝素钠,血压控制效果更佳,抗凝、改善肾功能作用更明显,不良妊娠结局的发生率更低。但是,本研究的样本量小,本研究结果还需要大样本、多中心研究进行验证;并且,关于依诺肝素钠优于低分子肝素钠的机制尚不明确,需要进一步开展基础研究。

参考文献

- [1] 贾艳菊,崔洪艳,丰华,等.子痫前期与母体的远期疾病[J].国际妇产科学杂志,2020,47(4):388-393.
- [2] 谢青贞,漆倩荣,徐望明.子痫前期的病理生理研究进展[J].中华妇产科杂志,2015,50(12):949-953.
- [3] 殷茵,孙丽洲.子痫前期凝血状态评估及抗凝治疗[J].实用妇产科杂志,2014,30(11):803-805.
- [4] Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4(2):105-145.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J].中华产科急救电子杂志,2015,4(4):206-213.
- [6] 许莉,何鸣.影响重度子痫前期患者发生多器官功能障碍综合征的相关因素分析[J].中国妇幼健康研究,2017,28(7):836-838.
- [7] 马国珺,庄旭,邓东锐,等.重度子痫前期患者脏器损伤与不良妊娠结局相关性的多中心研究[J].实用妇产科杂志,2020,36(6):443-447.
- [8] Richter ON, Rath W. Thromboembolic diseases in pregnancy [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2007, 211(1):1-7.
- [9] Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl):627S-644S.
- [10] 朱海娣.低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的临床研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(34):68,76.
- [11] 刘学铭,淮瑞敏,吴玲娟,等.低分子肝素对重度子痫前期患者疗效及凝血功能的影响[J].中国社区医师,2021,37(9):35-36.
- [12] 王清芬,甄静.低分子肝素对早发型重度子痫前期患者的高凝状态及妊娠结局的影响[J].临床研究,2020,28(12):112-113.
- [13] 尹建蓝,陈慧.依诺肝素钠对妊娠高血压及母婴预后的影响[J].中国继续医学教育,2019,11(29):131-133.
- [14] 韩贝贝.拉贝洛尔联合依诺肝素对重度子痫前期患者血压及血清学指标的影响[J].河南医学高等专科学校学报,2021,33(1):39-42.
- [15] Lecarpentier E, Gris JC, Cochery-Nouvellon E, et al. Angiogenic factor profiles in pregnant women with a history of early-onset severe preeclampsia receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1):63-69.
- [16] 白雪,蔺莉.不同剂量低分子肝素辅助治疗重度子痫前期的临床观察[J].中国妇产科临床杂志,2014,15(3):202-205.
- [17] 刘凤.重度子痫前期合并胎盘早剥的临床特征及其对母婴结局的影响[J].中国社区医师,2020,36(32):46-47.
- [18] 卢莉萍,李忠祥,戴淑玲,等.低分子肝素对重度子痫前期患者肾功能保护作用的临床探讨[J].中国妇产科临床杂志,2007,8(6):423-425,458.
- [19] 何华,钟田雨,胡蓉,等.血清 sFlt-1 和 PIGF 检测早期诊断女性产前子痫的价值研究[J].当代医学,2021,27(8):117-120.
- [20] 徐洁,肖明.丹参注射液联合拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者血清 Ang II、LPO 水平变化及新生儿结局的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1019-1021.

(收稿日期:2021-06-21)

(上接第 924 页)

- [2] 罗少华,罗骞.美罗培南与亚胺培南/西司他丁在治疗重症感染患者中的安全性 Meta 分析[J].中国抗生素杂志,2019,44(8):968-974.
- [3] 张凌,黄欣,何祖光.呼吸内科患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].实验与检验医学,2019,37(1):90-92.
- [4] Verwaest C, Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(6):294-302.
- [5] 鲁士均,刘璇,陆卫光,等.比较美罗培南与亚胺培南西司他丁治疗老年肺部感染患者的临床疗效[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(7):784-786.
- [6] 曾雪梅,李睿,陈春梅,等.美罗培南治疗重症肺部感染临床疗效的循证医学研究[J].中华医院感染学杂志,2019,29(6):814-820.
- [7] 黄文智,李淑英.下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(9):1328-1330.
- [8] 陈国军,胡忠杰,陆建红,等.下呼吸道感染常见病原菌分布及其耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(4):564-566.
- [9] 操玮,王小庆,李丽.蒙特卡罗模拟优化 CRKP 感染时美罗培南的给药方案[J].实用药物与临床,2020,23(2):152-154.
- [10] 吴超.亚胺培南-西司他丁钠相同浓度不同输注时间对重症监护室患者严重病原菌感染的疗效及安全性的比较[J].抗感染药学,2019,16(7):1151-1153.
- [11] 张翔云,赵旭,代大顺,等.美罗培南与亚胺培南/西司他丁治疗重症肺部感染的 Meta 分析[J].山东医药,2018,58(22):54-57.
- [12] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5):e61-e111.
- [13] 王江军.美罗培南与亚胺培南治疗重度肺部感染疗效及安全性分析[J].中国医药科学,2016,6(10):26-28.
- [14] 吴小燕,文晓柯,李慧,等.美罗培南新发及严重不良反应综述[J].中南药学,2019,17(4):576-579.
- [15] 胥永坤.美罗培南治疗重度肺部感染疗效及安全性分析[J].临床合理用药杂志,2016,9(14):32-33.
- [16] 温爱萍,李丹丹,鲍晓龙.亚胺培南/西司他丁致成人危重症患者中枢神经系统不良反应发生情况及其危险因素分析[J].中国药物应用与监测,2019,16(2):89-92.
- [17] 陈刚,徐永芳,徐长青,等.亚胺培南/西司他丁治疗重症医院获得性肺炎临床观察[J].中华医院感染学杂志,2016,26(7):1498-1499,1502.
- [18] 熊雪芳,黎媛,赵嘉璐,等.呼吸道感染病原菌分布与耐药性分析及抗菌药物治疗的疗效-成本对比[J].中华医院感染学杂志,2018,28(22):3389-3392.
- [19] 王东,许岚,谈露,等.2012—2015 年医院急诊内科上呼吸道感染患者抗菌药物应用情况调查分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(6):1225-1227,1250.
- [20] Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: Two novel carbapenem-beta-lactamase inhibitor combinations [J]. *Drugs*, 2018, 78(1):65-98.

(收稿日期:2020-12-10)