

美罗培南在成人重症感染患者中的群体药动学研究进展^Δ

许贵琴^{1,2*}, 朵德龙², 赵妮², 常亚娥², 桓芝兰², 吴雪², 王亚峰^{2#} (1. 青海大学药学院, 西宁 810016; 2. 青海省人民医院药学部, 西宁 810007)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)22-2873-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.21



摘要 美罗培南(MEM)是治疗重症感染的重要药物之一,但其标准剂量往往难以达到有效的治疗浓度目标。本文综述MEM在重症感染患者中群体药动学的相关研究,发现表观分布容(V_d)和清除率是影响其剂量调整的最主要因素。影响 V_d 的因素包括血清白蛋白、年龄、总体重、休克状态以及胸/腹/脑脊液引流等;影响清除率的因素主要为肾功能、肾脏替代治疗模式以及联合用药。针对中国成人重症感染患者,推荐MEM基于肾小球滤过率实施个体化给药,剂量为500~1 500 mg, q4 h~q6 h,并优先采用延长输注。当病原菌最低抑菌浓度(MIC)达到64 mg/L时需进行治疗药物监测;疗效上应确保MEM谷浓度高于MIC,为避免耐药则应高于4倍MIC;安全性方面则建议谷浓度上限为32 mg/L,采血时间可提前至给药1~2次后。

关键词 重症感染;美罗培南;群体药动学;给药方案

Advances in population pharmacokinetics of meropenem in critically ill adult patients

XU Guiqin^{1,2}, DUO Delong², ZHAO Ni², CHANG Ya'e², HUAN Zhilan², WU Xue², WANG Yafeng² (1. College of Pharmacy, Qinghai University, Xining 810016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China)

ABSTRACT Meropenem (MEM) is one of the important drugs for the treatment of severe infections, but the standard dose is often difficult to achieve an effective therapeutic concentration target. This article reviews the related studies on the population pharmacokinetics of MEM in patients with severe infection. It is found that the apparent volume of distribution (V_d) and clearance rate are the most important factors affecting the dose adjustment, and the factors affecting V_d include serum albumin, age, overall weight, shock status, and chest/abdomen/cerebrospinal fluid drainage. The main factors affecting the clearance rate were renal function, renal replacement therapy treatment mode and combination therapy. For adult patients with severe infections in China, MEM is recommended to be administered in an individualized manner based on glomerular filtration rate, with a dosage range of 500 to 1 500 mg given every 4 to 6 hours, and prolonged infusion is preferred. When the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogenic bacteria reaches 64 mg/L, therapeutic drug monitoring is required. For therapeutic efficacy, it is essential to ensure that the trough concentration remains above the MIC; to prevent drug resistance, it should be maintained above 4×MIC. Regarding safety, it is recommended that the upper limit of the trough concentration be 32 mg/L, and blood sampling for monitoring can be conducted as early as after 1 to 2 doses of administration.

KEYWORDS severe infection; meropenem; population pharmacokinetics; drug administration plan

重症感染是指由感染引起的全身性炎症反应,并导致器官功能衰竭的临床综合征^[1],若未得到有效控制,可进展为脓毒症。重症感染的本质是宿主对感染的失调反应导致的危及生命的器官功能障碍^[2]。在全球,重症感染的死亡率高达30%~70%^[3-5],我国每年确诊病例数

高达120万人次,病死率约为26%^[6]。美罗培南(meropenem, MEM)是碳青霉烯类抗菌药物,具有抗菌谱广、毒性低的特点,是治疗重症感染的重要药物之一^[2,7]。然而,重症感染患者由于其独特的病理生理改变,标准剂量的MEM往往难以达到有效的治疗浓度目标^[8]。群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)能够通过数学和统计学方法筛选出在特定群体中影响药代动力学(pharmacokinetics, PK)参数的影响因素,并结合模拟法或贝叶斯法优化给药方案,为MEM的个体化给药方案提供依据^[9]。本文综述了MEM在重症感染患者中PPK

^Δ基金项目 青海省科技计划(基础研究计划项目)(No.2025-ZJ-731);青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:医院药学。E-mail: 863423264@qq.com

通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:医院药学。E-mail: wyf8289@163.com

的相关研究,探讨影响其表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)与清除率(clearance, CL)的影响因素,并总结相关的给药方案建议,以期为临床优化MEM给药策略提供参考。

1 MEM的概述

MEM的抗菌谱广,覆盖了革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及厌氧菌等多种病原体,例如肺炎链球菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等。MEM被批准用于复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤结构感染、严重社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、脓毒症、中性粒细胞减少伴发热、细菌性脑膜炎、复杂性尿路感染以及妇产科感染等多种严重感染的治疗^[10]。MEM为亲水性抗菌药物,半衰期($t_{1/2}$)约为1 h、 V_d 约为21 L^[11]、血浆CL约为15.5 L/(h·70 kg),肾脏CL约占血浆CL的70%^[12]。由于重症感染患者常伴有病理生理改变,MEM在其体内的PK参数可能发生变化,使得标准剂量的给药方案不一定能达到理想的治疗效果。因此,总结MEM在重症感染患者中的给药方案,对于提高治疗效果具有重要的临床意义。

2 MEM的PK/药效动力学指数

MEM是时间依赖性抗菌药物,其药效取决于游离血浆药物浓度大于最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的时间占比(%fT>MIC)^[13-14]。%fT>MIC是评估时间依赖性抗菌药物PK/药效动力学(pharmacodynamics, PD)的主要指数。已有研究报道,为实现有效的细菌杀灭,碳青霉烯类药物的%fT>MIC需大于40%^[15-16]。但针对不同严重程度的感染,需达到的%fT>MIC目标值有所不同,例如对于重症感染患者,为获得更高的临床疗效,%fT>MIC需达到100%,即100%fT>MIC^[13,17]。为了使危重患者的临床疗效最大化并预防细菌产生耐药,有时甚至需要达到100%fT>4MIC,即游离血浆药物浓度大于4倍MIC的时间占比为100%。

3 成人重症感染患者MEM剂量调整的影响因素

研究表明,在重症感染患者中,影响抗菌药物浓度的主要因素为 V_d 和CL^[18-19]。MEM是亲水性抗菌药物,因不易透过细胞膜而主要分布于细胞外液,故其 V_d 通常较小;但重症感染患者的疾病和临床干预措施可导致MEM的 V_d 增加,从而降低其血药浓度^[18]。因此,在重症感染的初始治疗时,需要给予负荷剂量以使MEM快速达到有效的治疗浓度,从而提高治疗效果并改善临床预后^[20]。急性肾损伤是重症感染患者的常见并发症,发生肾损伤期间MEM的CL会降低,从而导致其血药浓度升

高,故需要降低MEM的给药剂量;反之,部分接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)的患者,由于CL升高,则需增加MEM的给药剂量^[21]。为此,本文系统梳理了重症感染患者的PPK研究,总结出影响MEM的 V_d 和CL的因素。结果见表1。

表1 成人重症感染患者MEM的PPK参数的影响因素

第一作者	房室模型	V_d 的影响因素	CL的影响因素
Murínová ^[22]	一室	无	eGFR, J_{PCNSI}
Mattioli ^[23]	一室	血清白蛋白、患者年龄	性别、感染严重程度
O'Jeanson ^[24]	一室	无	eGFR _{MDRD} 、透析模式、残余尿量、肾功能状态
Jaruratanasirikul ^[25]	一室	无	Ccr _{MDRD}
Ranci ^[26]	一室	无	肌酐浓度、白细胞、高血压、万古霉素、COL
Mimichmayr ^[27]	一室	无	Ccr _{CG}
An ^[28]	一室	总体重	Ccr _{TBW}
Truong ^[29]	一室	胸/腹/脑脊液引流	Ccr _{SB}
Gijsen ^[30]	二室	无	Ccr _{CG}
Cojutti ^[31]	二室	无	Ccr _{CG}
Lan ^[32]	二室	无	eGFR
Boonpeng ^[33]	二室	血清白蛋白、休克状态	Ccr _{CG}
Zhou ^[34]	二室	无	Ccr、APACHE II评分

eGFR:肾小球滤过率; J_{PCNSI} :中枢神经系统感染指示变量;eGFR_{MDRD}:基于肾脏病膳食改良公式的肾小球滤过率;Ccr_{MDRD}:基于肾脏病膳食改良公式的肌酐清除率;COL:多黏菌素E甲磺酸钠;Ccr_{CG}:基于Cockcroft-Gault公式的肌酐清除率;Ccr_{TBW}:基于Cockcroft-Gault公式使用总体重计算的肌酐清除率;Ccr_{SB}:MEM输注结束后经导尿管采集8 h尿液标本测得的肌酐清除率;Ccr:肌酐清除率;APACHE II:急性生理学及慢性健康状况评分系统II。

3.1 影响成人重症感染患者MEM的 V_d 的因素

重症感染患者的血清白蛋白、年龄、总体重、休克状态和胸/腹/脑脊液引流均可增加MEM的 V_d 。Mattioli等^[23]研究发现,在肺炎克雷伯菌感染的脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克患者中,血清白蛋白和患者年龄是MEM的 V_d 的显著影响因素,表现为血清白蛋白越低或患者年龄越小,MEM的 V_d 越大。An等^[28]研究发现,患者总体重与MEM的 V_d 呈正相关,这可能是因为总体重较大的患者,其身体总水分和细胞外液容积也通常更多,而MEM作为一种亲水性抗菌药物,主要分布于细胞外液中,因此总体重的增加会导致 V_d 相应增大。此外,侵入性操作也可能改变MEM的分布特性。Truong等^[29]在针对ICU中出现呼吸道、中枢神经系统、血流、腹部及泌尿道感染患者的PPK研究中发现,留置胸/腹/脑脊液引流会因体液外渗而显著增加MEM的 V_d ;将该影响因素纳入基础模型后,不仅提升了模型的拟合度,也解释了部分个体间的变异。Boonpeng等^[33]对ICU重症感染患者(其中63%患有重症肺炎)的研究证实,血清白蛋白降低会增加MEM的 V_d ;此外,休克状态会使患者的外周室分布容积(peripheral volume of distribution, V_p)值从基础水平的10.30 L增加至21.60 L,其可能的机制是休克引起的血管麻痹性扩张和液体复苏治疗共同导致了细胞

外液容积增加。

3.2 影响成人重症感染患者MEM的CL的因素

在重症感染患者中, MEM的CL主要受患者肾功能及RRT模式的显著影响。其中, 肾功能是决定CL的核心要素: 肾功能不全患者的MEM CL下降, 而肾脏清除增强患者的MEM CL则升高。肾小球滤过率与肌酐清除率已被多项研究确认是MEM CL的显著影响因素, 这印证了MEM主要经肾脏原型排泄的药理学特性^[22, 24-25, 27-34]。其次, RRT作为一种外部干预措施, 会显著增加MEM的CL, 例如, O' Jeanson等^[24]研究发现, 在26例接受不同RRT模式治疗的ICU患者中, 连续性与半连续性透析模式对MEM CL的提升存在差异, 提示临床给药需依据具体的治疗模式精细调整MEM的给药剂量。此外, 联合用药也可能通过诱发肾脏清除增强间接导致MEM的CL升高, 例如, Rančić等^[26]研究发现, 在多重耐药革兰氏阴性菌引起的严重感染(如脑膜炎、肺炎、脓毒症、脓毒性休克和发热性中性粒细胞减少症)患者中, 当MEM与万古霉素或COL联用时, MEM的CL会显著升高。研究者推测, 这可能是因为需要联合用药的患者通常感染较重, 而严重的感染会促进肾脏血流增加, 从而显著提升MEM的CL。然而, 在重症感染患者中, 患者性别、脓毒症严重程度(如感染严重程度、APACHE II评分)及特定感染部位等因素对MEM的CL影响则尚未明确或被认为不具有临床意义。例如, Mattioli等^[23]在肺炎克雷伯菌感染的脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克患者的PPK研究中发现, 性别和脓毒症的严重程度是MEM CL的影响因素。该研究显示, 女性患者的MEM CL比男性高约38%、严重脓毒症/脓毒性休克患者的CL也高于单纯脓症患者(9.71 L/h vs. 8.96 L/h), 但其结果可能由于个体间变异大且样本量有限, 而未达到统计学的显著性差异。Murínová等^[22]的研究发现, 在治疗不同部位(如呼吸道、泌尿生殖道、腹腔、术后中枢神经系统等)的感染时, 中枢神经系统感染患者MEM的CL可能因并发尿崩症而略有上升, 但其绝对增幅过小, 被认为不具有临床实际意义。

综上, 影响MEM的 V_d 的因素为血清白蛋白、年龄、总体重、休克状态和胸/腹/脑脊液引流, 影响CL的因素为肾功能、RRT模式以及联合用药。临床医生和药师可据此并结合患者的检验项目、治疗措施等, 快速判断其体内MEM浓度的潜在变化趋势, 从而制定个体化给药方案。

4 MEM在成人重症感染患者中的PPK研究及给药方案

为成人重症感染患者制定MEM给药方案, 不仅需考虑影响 V_d 和CL的因素, 还需结合所感染的病原菌种类、MIC以及需要达成的PK/PD指数进行综合判断。ICU中常见的致病菌主要有鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等, 因其MIC值与致病力各有不同, 故所需的给药方案也存在差异。本文对各PPK研究在制定成人重症感染患者的MEM治疗方案时的建议进行梳理。结果见表2。

4.1 给药剂量

表2中有2项研究来自中国^[32, 34], 其余均为国外研究。Lan等^[32]通过建立的中国重症肺部感染患者PPK模型, 使用NONMEM软件对1 000名模拟患者生成了个体化的总药物浓度曲线, 并在0.125~64 mg/L的MIC范围内对模拟给药方案进行评估。以100% $fT > MIC$ 为PK/PD指数, 达标率 $\geq 90%$ 为最优目标, 考察了不同eGFR水平下的模拟方案。结果显示, 针对中国重症肺部感染患者, 推荐根据具体的eGFR水平设计MEM给药方案: 500~1 500 mg, q6 h~q4 h。

Zhou等^[34]通过建立的PPK二室模型, 探讨了MEM治疗中国老年重症下呼吸道感染患者的PD目标。逻辑回归分析结果显示, $fT > MIC$ 是影响临床成功的独立因素($P=0.001$); 受试者操作特征曲线分析进一步表明, $fT > MIC$ 可用于预测临床成功, 其曲线下面积为0.861 mg·h/L。该研究确定 $fT > MIC$ 的临界值为76%, 此时预测临床成功的敏感性和特异性分别为84%和85%, 但该研究并未给出具体的剂量建议。

4.2 输注方式

Boonpeng等^[33]研究表明, 与间歇输注0.5 h相比, 将MEM输注时间延长至3 h并缩短给药间隔, 能显著提高达成PK/PD指数的概率。延长输注策略的优势已在多项研究^[25, 28, 30, 32]中得到证实。但这些研究进一步显示, 该策略对严重肾功能损害患者(特别是 $Ccr < 10$ mL/min者)的指标达成率改善有限。其机制在于, 当 Ccr 下降至 < 10 mL/min时, MEM的 $t_{1/2}$ 延长至4.3~7.4 h。此时, 若仅将输注时间延长至3 h(仍短于其 $t_{1/2}$), 仅能使MEM的谷浓度提升20%~25%, PK/PD指数达标率提高幅度有限(从86.9%升至88.6%); 但若将同等剂量改为持续输注24 h, 则指标达标率可从88.6%提升至99.4%。基于此, 研究人员推测, 在严重肾功能损害患者中, 持续输注时间需超过MEM的 $t_{1/2}$, 才能充分发挥延长输注策略的优势。

表2 MEM在成人重症感染患者中的PPK研究及给药方案总结

第一作者(发表年份)	国家	纳入患者例数	病原菌	PK/PD指数	MIC/(mg/L)	推荐剂量及其他建议
Murínová (2024年) ^[22]	捷克	144	肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、大肠埃希菌、柠檬酸杆菌、肠杆菌、摩氏摩根菌、粪肠球菌和铜绿假单胞菌	100% <i>fT</i> >4× MIC	0.25	中度至重度肾功能不全:3 g/d, CI; 肾功能正常至轻度不全:6 g/d, CI; 肾功能增强:10.5 g/d, CI
Mattioli (2016年) ^[23]	意大利	27	肺炎克雷伯菌	100% <i>fT</i> >MIC	0.008~64	ND
O'Jeanson (2021年) ^[24]	法国	58	ND	100% <i>fT</i> >MIC	>2	LD 1 g; 1 g, q4 h, CI 或 1 g, q6 h, CI
O'Jeanson (2021年) ^[24]	法国	58	ND	100% <i>fT</i> >MIC	≤2	静脉推注、延长输注、持续输注3种不同给药方式的差异不大
Jaruratanasirikul (2015年) ^[25]	泰国	9	大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌、沙门氏菌、A组溶血性链球菌	80% <i>fT</i> >MIC	8	2 g, q8 h, EI _{4h}
Rančić (2024年) ^[26]	塞尔维亚	101	多重耐药革兰阴性菌	ND	ND	ND
Minichmayr (2018年) ^[27]	德国	195	肠杆菌	100% <i>fT</i> >4× MIC	2	Ccr _{Cr} 分别为20、50、80、120、180 mL/min的患者日剂量分别为910、1 480、2 050、2 800、3 940 mg
An (2023年) ^[28]	美国	114	ND	100% <i>fT</i> >MIC	ND	经验性治疗2 g, q8 h, EI _{4h} 或4 g/d, CI
Truong (2022年) ^[29]	越南	27	多重耐药肺炎克雷伯菌	100% <i>fT</i> >MIC	≤16	8 g/d, CI
Truong (2022年) ^[29]	越南	27	多重耐药肺炎克雷伯菌	100% <i>fT</i> >MIC	32	12 g/d, CI
Gijzen (2022年) ^[30]	比利时	58	肠杆菌	100% <i>fT</i> >MIC	2	Ccr _{Cr} >70 mL/min; 2 g, q8 h, EI _{4h}
Cojutti (2017年) ^[31]	意大利	30	产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌	100% <i>fT</i> >MIC	32	Ccr<130 mL/min; 6 g/d, CI; Ccr≥130 mL/min; 8 g/d, CI; 当MIC=64 mg/L时需TDM
Lan (2022年) ^[32]	中国	48	ND	100% <i>fT</i> >MIC	2	根据eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]调整: <15:500 mg, q6 h, II _{0.5h} ; 15~<30:1 000 mg, q6 h, II _{0.5h} ; 30~<60:1 500 mg, q6 h, II _{0.5h} ; 60~<90:1 000 mg, q4 h, II _{0.5h} ; 90~<130:1 000 mg, q4 h, EI _{4h}
Lan (2022年) ^[32]	中国	48	ND	100% <i>fT</i> >MIC	4	根据eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]调整: <15:1 000 mg, q6 h, II _{0.5h} 或500 mg, q4 h, II _{0.5h} ; 15~<30:1 500 mg, q6 h, II _{0.5h} ; 30~<60:1 000 mg, q4 h, II _{0.5h} ; 60~<90:1 000 mg, q4 h, EI _{4h} 或500 mg, q4 h, EI _{4h} ; 90~<130:500 mg, q4 h, EI _{4h}
Lan (2022年) ^[32]	中国	48	ND	100% <i>fT</i> >MIC	8	根据eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]调整: <15:1 500 mg, q6 h, II _{1h} ; 15~<30:1 000 mg, q4 h, II _{1h} ; 30~<60:1 000 mg, q4 h, EI _{4h} ; ≥60:1 000 mg, q4 h, EI _{4h}
Boonpeng (2022年) ^[33]	泰国	52	肺炎克雷伯氏菌(占总病原菌的33%)、大肠埃希菌(占总病原菌的21%)、铜绿假单胞菌(占总病原菌的15%)和鲍曼不动杆菌(占总病原菌的9%)	100% <i>fT</i> >MIC	≤2	根据Ccr _{Cr} (mL/min)调整: <10:LD 1 g; 0.5 g, q8 h, II _{0.5h} ; 10~25:LD 1 g; 0.5 g, q6 h, II _{0.5h} ; 25.1~50:LD 2 g; 1 g, q6 h, EI _{4h} ; 50.1~90:LD 2 g; 2 g, q6 h, EI _{4h} ; 90.1~130:LD 2 g; 2 g, q6 h, EI _{4h}
Zhou (2011年) ^[34]	中国	75	不动杆菌属(18株)、铜绿假单胞菌(16株)、肺炎克雷伯菌(5株)、大肠埃希菌(4株)、阴沟肠杆菌(1株)及流感嗜血杆菌(1株)	76% <i>fT</i> >MIC	ND	ND

CI: 24 h持续输注; ND: 无数据; LD: 负荷剂量; EI_{4h}: 延长输注4 h; EI_{3h}: 延长输注3 h; TDM: 治疗药物监测; II_{0.5h}: 间歇输注0.5 h; II_{1h}: 间歇输注1 h。

4.3 TDM时目标浓度及采血时间

Cojutti等^[31]研究提出,当病原菌的MIC为64 mg/L时,需对MEM进行TDM。实施TDM的核心在于依据明确的PD目标进行剂量优化。对于重症感染患者, MEM的核心目标为100%*fT*>MIC,这通常要求其谷浓度高于病原菌的MIC;而避免耐药的激进目标为100%*fT*>4×MIC,要求其谷浓度高于4倍MIC^[28]。在安全性方面,有研究建议,为避免神经毒性,应将MEM的谷浓度控制在64.2 mg/L以下^[35],但该阈值源于回顾性研究,其临床适用性尚需更多临床数据验证。一项2025年公布的相关指南推荐, MEM的谷浓度上限设定为32 mg/L,以更好地平衡疗效与不良反应发生风险^[36]。

关于TDM的采血时间,通常设定在连续给药4~5次达到稳态后,于下一次给药前5 min内采集谷浓度样本。此外,当患者的血流动力学、肾功能等病理生理状况发生显著变化时,也应及时进行TDM。对于重症感染患者,推荐可在给药1~2次后早期监测谷浓度,以确保患者能尽早达成PK/PD目标^[36]。

5 总结与展望

本文通过回顾MEM在成人重症感染患者中的PPK研究发现, *V_d*和CL是影响其剂量调整的最主要因素。其中,影响*V_d*的因素包括血清白蛋白、年龄、总体重、休克状态以及胸/腹/脑脊液引流等;影响CL的因素主要为肾功能、RRT模式以及联合用药等。针对中国成人重症

感染患者, MEM的给药方案强调基于cGFR实施个体化给药, 剂量范围为500~1 500 mg, 给药频次为q6 h~q4 h, 优先采用延长输注, 并在必要时(病原菌的MIC为64 mg/L时)进行TDM。TDM以谷浓度为核心, 疗效上应确保谷浓度高于MIC, 而为避免耐药则谷浓度应高于4倍MIC; 安全上建议控制在32 mg/L以下, 采血时间可酌情提前至治疗初期(给药1~2次后)。

在后续MEM的PPK研究中, 建议加入一些动态临床指标, 如24 h液体平衡、血管活性药物使用情况等, 进一步研究这些动态因素对MEM的影响。同时, 应积极开展多中心的重症感染患者MEM的PPK研究, 扩大样本量, 以增强模型识别显著影响因素的能力, 并将由此优化得到的给药方案在真实世界研究中验证, 从而为MEM治疗重症感染提供更多依据。

参考文献

- [1] 安爽, 杨见林, 姜丽丽, 等. 重症感染患者发病的免疫机制和免疫靶向治疗策略[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19): 4861-4863.
- [2] SHIME N, NAKADA T A, YATABE T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2024[J]. J Intensive Care, 2025, 13(1): 15.
- [3] 暴蓉, 苗林子, 哈斯朝鲁, 等. 脓毒症患者免疫功能的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(11): 853-856.
- [4] BROSSEAU L M, ESCANDÓN K, ULRICH A K, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dose, infection, and disease outcomes for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(1): e1195-e1201.
- [5] YU G W, CHENG K, LIU Q, et al. Clinical outcomes of severe sepsis and septic shock patients with left ventricular dysfunction undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9360.
- [6] 王凡, 陈旭昕, 孟激光. 重症肺炎患者早期免疫功能变化对疗效及预后的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(18): 1393-1397.
- [7] AHMED N, JEN S P, ALTSHULER D, et al. Evaluation of meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(8): 763-771.
- [8] ONICHIMOWSKI D, BĘDŹKOWSKA A, ZIÓŁKOWSKI H, et al. Population pharmacokinetics of standard-dose meropenem in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(3): 719-729.
- [9] 张弢, 单爱莲, 赵荣生, 等. 群体药代动力学研究方法[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(9): 643-646.
- [10] FISH D N, SINGLETARY T J. Meropenem, a new carbapenem antibiotic[J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(4): 644-669.
- [11] MOUTON J W, VAN DEN ANKER J N. Meropenem clinical pharmacokinetics[J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 28(4): 275-286.
- [12] DRUSANO G L, HUTCHISON M. The pharmacokinetics of meropenem[J]. Scand J Infect Dis Suppl, 1995, 96: 11-16.
- [13] LI C H, DU X L, KUTI J L, et al. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(5): 1725-1730.
- [14] PETTY L A, HENIG O, PATEL T S, et al. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1461-1472.
- [15] DRUSANO G L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'[J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(4): 289-300.
- [16] NICOLAU D P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(Suppl. 1): S32-S40.
- [17] MCKINNON P S, PALADINO J A, SCHENTAG J J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(4): 345-351.
- [18] BLOT S I, PEA F, LIPMAN J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient: concepts appraised by the example of antimicrobial agents[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 77: 3-11.
- [19] ULLDEMOLINS M, ROBERTS J A, LIPMAN J, et al. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome[J]. Chest, 2011, 139(5): 1210-1220.
- [20] BEIJER G, SWARTLING M, NIELSEN E I, et al. First dose target attainment with extended infusion regimens of piperacillin and meropenem[J]. Crit Care, 2025, 29(1): 208.
- [21] PEERAPORN RATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1083-1099.

- [22] MURÍNOVÁ I, ŠVIDRNOCH M, GUCKÝ T, et al. Meropenem population pharmacokinetics and model-based dosing optimisation in patients with serious bacterial infection[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2024, 31(3): 253-258.
- [23] MATTIOLI F, FUCILE C, DEL BONO V, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(7): 839-848.
- [24] O' JEANSON A, LARCHER R, LE SOUDER C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients: how to achieve best dosage regimen according to the clinical situation[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(5): 695-705.
- [25] JARURATANASIRIKUL S, THENGYAI S, WONGPOOWARAK W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 2995-3001.
- [26] RANČIĆ A, MILOSAVLJEVIĆ M N, ROSIĆ N, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients[J]. *Open Med (Wars)*, 2024, 19(1): 20241004.
- [27] MINICHMAYR I K, ROBERTS J A, FREY O R, et al. Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(5): 1330-1339.
- [28] AN G H, BUDDY CREECH C, WU N, et al. Evaluation of empirical dosing regimens for meropenem in intensive care unit patients using population pharmacokinetic modeling and target attainment analysis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(1): e0131222.
- [29] TRUONG A Q, DAO X C, VU D H, et al. Optimizing meropenem in highly resistant *Klebsiella pneumoniae* environments: population pharmacokinetics and dosing simulations in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11): e0032122.
- [30] GIJSEN M, ELKAYAL O, ANNAERT P, et al. Meropenem target attainment and population pharmacokinetics in critically ill septic patients with preserved or increased renal function[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 53-62.
- [31] COJUTTI P, SARTOR A, RIGHI E, et al. Population pharmacokinetics of high-dose continuous-infusion meropenem and considerations for use in the treatment of infections due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10): e00794-17.
- [32] LAN J H, WU Z, WANG X P, et al. Population pharmacokinetics analysis and dosing simulations of meropenem in critically ill patients with pulmonary infection[J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(6): 1833-1842.
- [33] BOONPENG A, JARURATANASIRIKUL S, JULLANGKOON M, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical outcomes of meropenem in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11): e0084522.
- [34] ZHOU Q T, HE B, ZHANG C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in elderly Chinese with lower respiratory tract infections: population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling and clinical pharmacodynamics study[J]. *Drugs Aging*, 2011, 28(11): 903-912.
- [35] IMANI S, BUSCHER H, MARRIOTT D, et al. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2891-2897.
- [36] 《美罗培南治疗药物监测中国专家共识》编写组, 中国药师协会治疗药物监测药师分会. 美罗培南治疗药物监测中国专家共识[J]. *中国药房*, 2025, 36(16): 1958-1967.

(收稿日期:2025-07-29 修回日期:2025-10-31)

(编辑:邹丽娟)