

· 论著 · 一次研究 ·

重症颅脑损伤患者哌拉西林他唑巴坦钠血药浓度影响因素分析及预测模型构建

曹 琴¹, 魏 翠², 陈沈珏³, 郭妮娜⁴

1. 长沙市第三医院重症医学科 (长沙 410015)
2. 长沙市第三医院急诊科 (长沙 410015)
3. 长沙市第三医院药学部 (长沙 410015)
4. 长沙市第三医院血液肿瘤科 (长沙 410015)

【摘要】目的 探讨重症颅脑损伤 (STBI) 患者使用哌拉西林他唑巴坦钠 (TZP) 药代动力学 (PK) / 药效动力学 (PD) 达标率及谷浓度 (C_{\min}) 的影响因素, 并构建预测模型分析临床价值。**方法** 回顾性收集 2021 年 1 月—2025 年 3 月我院重症监护室使用 TZP 并监测血药浓度的 STBI 患者临床资料, 分析其 PK/PD 达标情况。分别按肌酐清除率 (Ccr) 将患者分为肾功能亢进 (ARC) 组 ($C_{\min} \geq 130.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 与非 ARC 组 ($C_{\min} < 130.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$); 以 $C_{\min} > 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为 PK/PD 靶值, 将患者分为达标组 ($C_{\min} > 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 与未达标组 ($C_{\min} \leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 采用多因素 Logistic 回归分析 STBI 患者 TZP C_{\min} 不达标的影响因素, 绘制受试者工作特征曲线并构建模型。运用蒙特卡洛模拟计算不同给药方案在不同输注时间下的达标概率 (PTA) 与累积反应分数 (CFR)。**结果** 共纳入 96 例 STBI 患者, 其中合并肺部感染者 28 例, 尿路感染者 26 例; 病原菌均以革兰阴性菌为主。STBI 患者 PK/PD 达标率为 32.29% (31/96), 达标组 31 例, 未达标组 65 例; ARC 组 33 例, 非 ARC 组 63 例。合并肺部或尿路感染患者的 C_{\min} 显著高于未合并感染患者 ($P < 0.001$); 血清肌酐 (SCr) $\geq 85 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者 C_{\min} 水平高于 $SCr < 85 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者 ($P < 0.001$); 非 ARC 组 C_{\min} 水平高于 ARC 组 ($P < 0.001$)。Ccr 为 TZP C_{\min} 不达标的独立影响因素 [OR=4.268, 95%CI (2.457, 5.864), $P < 0.001$]。Ccr 的 cut-off 值取 $71.600 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时可获得最佳预测效能。当最小抑菌浓度 $\leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 均有合适的治疗方案和输注时间, 满足 $PTA > 90\%$ 。经验性治疗 STBI 患者与 STBI 合并 ARC 患者时, 仅在 4.5 g, q6h 输注 4 h 情况下, $CFR > 90\%$ 。96 例患者的不良反应发生率为 6.25% (6/96)。**结论** STBI 患者 TZP 的 PK/PD 达标率较低, Ccr 是影响 TZP C_{\min} 不达标的重要因素, 基于 Ccr 的预测模型临床价值较高, 临幊上可通过改变输注方式、加强药物监测等措施开展个体化精准治疗。

【关键词】 哌拉西林他唑巴坦钠; 重症颅脑损伤; 血药浓度; 影响因素; 预测模型

【中图分类号】 R969.1

【文献标识码】 A

Analysis of factors affecting the blood concentration of piperacillin-tazobactam sodium in patients with severe traumatic brain injury and construction of a prediction model

CAO Qin¹, WEI Cui², CHEN Shenjue³, GUO Nina⁴

1. Department of Critical Care Medicine, Changsha Third Hospital, Changsha 410015, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508045

基金项目: 长沙市自然科学基金项目 (kq2208459)

通信作者: 郭妮娜, 硕士, 副主任医师, Email: guonina805@qq.com

2. Department of Emergency, Changsha Third Hospital, Changsha 410015, China

3. Department of Pharmacy, Changsha Third Hospital, Changsha 410015, China

4. Department of Hematology and Oncology, Changsha Third Hospital, Changsha 410015, China

Corresponding author: GUO Nina, Email: guonina805@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the attainment rate of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets and trough concentration (C_{\min}) of piperacillin-tazobactam (TZP) in patients with severe traumatic brain injury (STBI), analyze influencing factors, and develop a predictive model for clinical application. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data from STBI patients treated with TZP and undergoing therapeutic drug monitoring in the intensive care unit of our hospital between January 2021 and March 2025. PK/PD target attainment was evaluated. Patients were stratified by creatinine clearance (Ccr) into augmented renal clearance (ARC) group ($C_{\min} \geq 130.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) and non-ARC group ($C_{\min} < 130.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$). Based on a PK/PD target $C_{\min} > 16 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, patients were categorized into the target-attainment group ($C_{\min} > 16 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) and the non-attainment group ($C_{\min} \leq 16 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$). Multivariate Logistic regression was used to identify factors associated with subtherapeutic TZP C_{\min} in STBI patients. A receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted and a predictive model was constructed. Monte Carlo simulation was performed to calculate the probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) under different dosing regimens and infusion durations. **Results** A total of 96 STBI patients were included, among whom 28 had pulmonary infections and 26 had urinary tract infections; Gram-negative bacteria were the predominant pathogens. The overall PK/PD target attainment rate in STBI patients was 32.29% (31/96), 31 patients were in the target-attainment group and 65 in the non-attainment group. There were 33 patients in the ARC group and 63 in the non-ARC group. C_{\min} was significantly higher in patients with pulmonary or urinary tract infections than in those without infections ($P < 0.001$). Patients with serum creatinine (SCr) $\geq 85 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ had higher C_{\min} levels than those with SCr $< 85 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.001$). C_{\min} was higher in the non-ARC group than in the ARC group ($P < 0.001$). Ccr was an independent factor influencing subtherapeutic TZP C_{\min} [OR=4.268, 95%CI (2.457, 5.864), $P < 0.001$]. The optimal cut-off value of Ccr was $71.600 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, which achieved the best predictive efficacy. When the minimum inhibitory concentration was $\leq 16 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, there were appropriate treatment regimens and infusion durations to meet the requirement of PTA $> 90\%$. For empirical treatment of STBI patients and STBI patients with ARC, only the 4.5 g (q6 h) administration regimen with an infusion time of 4 h achieved a cumulative response fraction (CFR) of over 90%. The incidence of adverse drug reactions in the 96 patients was 6.25% (6/96). **Conclusion** The PK/PD target attainment rate of TZP in STBI patients is relatively low. Ccr is an important factor influencing TZP C_{\min} . The predictive model based on Ccr demonstrates considerable clinical value. Individualized precision therapy can be optimized in clinical practice by adjusting infusion strategies and implementing therapeutic drug monitoring.

【Keywords】 Piperacillin-tazobactam sodium; Severe traumatic brain injury; Blood drug concentration; Influencing factors; Prediction model

重症颅脑损伤 (severe traumatic brain injury, STBI) 是临床常见的严重神经系统疾病, 导致患者出现严重的生理和功能障碍, 甚至危及生命。由于免疫功能受损、长期卧床、侵入性操作频繁等原因, 容易发生肺部、泌尿系统等部位感染, 且在重症监护室 (intensive care unit, ICU) 住院期间接触多种病原体和环境中存在多重耐药菌的

机会显著增加, 使其更易受病原菌的侵袭, 导致常规的抗菌药物治疗效果欠佳^[1]。近年来, 临床分离的脑脊液致病菌中, 多重耐药及广泛耐药革兰阴性菌的比例持续上升, 已成为医疗领域关注的重点问题^[2]。因此, 合理有效的抗感染治疗对于改善重症神经损伤患者的预后至关重要。

哌拉西林他唑巴坦钠 (piperacillin-

tazobactam, TZP) 作为一种广谱 β -内酰胺酶抑制剂复合抗菌药物, 对多种病原菌均表现出显著的抗菌活性^[3]。TZP 因其抗菌谱广、疗效确切而被广泛应用于治疗重症感染。在临床治疗中, 药代动力学 (pharmacokinetics, PK) / 药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 达标率是评估抗菌药物治疗效果的核心指标, 其定义为给药间隔内游离血药浓度超过致病菌最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 的持续时间占比 (% $T > MIC$) 达到治疗目标的比例^[4]。达标率直接关系到感染控制效果及患者预后改善, 若抗菌药物血药浓度未达标, 可能引发治疗失败、耐药性增加等不良临床结局。研究^[5]表明, 仅依据药品说明书指导 β -内酰胺类抗菌药物用药时, 50% 的危重患者血药浓度未能达标。STBI 患者由于生理和病理因素的特殊性, 其血药浓度易受到影响。因此, 在临床实践中, 往往需要根据患者的具体情况调整给药频次、用药剂量及输注时间, 以提高 PK/PD 的达标率, 确保治疗效果。STBI 患者由于血脑屏障破坏、药物分布容积改变以及肝肾功能异常等因素, 抗菌药物的 PK 和 PD 特性更易发生显著变化, 进而影响其达标率^[6]。然而, 随着抗菌药物使用未能达标及耐药性的增加, 传统的 PK/PD 靶点不足以解决患者感染问题^[7-8]。因此, 针对危重患者抗菌药物的 PK/PD 研究可为制定个体化治疗靶点提供重要依据。

本研究通过回顾性病例分析获取临床数据, 结合高效液相色谱法测定血药浓度, 利用一室模型静滴公式量化 PK/PD 靶标, 再通过蒙特卡洛模拟优化给药方案, 最终采用多元统计确保结果可靠性, 旨在为优化抗菌药物治疗方案、提高感染控制率以及改善患者预后提供重要的理论依据和临床指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集 2021 年 1 月—2025 年 3 月在长沙市第三医院 ICU 住院, 使用 TZP 治疗并监测药物浓度的 STBI 患者的病历资料。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②合并重症神经损伤, 包括重型脑血管病、重型颅脑及脊髓损伤、中枢神经系统感染、癫痫持续状态等; ③入住 ICU, 使用

TZP 静滴泵入治疗, 且 TZP 血药浓度谷值 (blood minimal concentration, C_{min}) 已达到稳态。排除标准: ① TZP C_{min} 采血时间不清晰; ②临床资料不完整; ③血液净化治疗患者。本研究已通过长沙市第三医院伦理委员会批准 [批件号: KY-EC (快审) - 2024-014], 并豁免患者及家属知情同意。

1.2 药物浓度与病原菌测定

1.2.1 TZP 血药浓度测定

在至少使用 TZP 3 剂后, 下一剂给药前 30 min 内采血, 应用二维高效液相色谱法测定患者 TZP 的 C_{min} , 采用蛋白沉淀法对样品进行预处理, 色谱条件参照文献^[9]。

1.2.2 病原菌检测

根据《全国临床检验操作规程 (第 4 版)》的相关要求, 以无菌方式采集合并肺部感染患者的痰液标本、合并尿路感染患者的中段尿液 10~12 mL 于无菌容器中, 采集完成后送检。将标本接种于规定培养基上, 37 °C 条件下培养 48~72 h, 采用法国梅里埃公司的 VITEK-2COMPACT 全自动细菌鉴定仪鉴定病原菌种类和药敏试验。药敏试验结果参照美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)^[10] 制定的标准进行评估。

1.3 PK/PD 达标情况评价

1.3.1 TZP 谷浓度靶标的确定

TZP 作为一种时间依赖性抗菌药物, 其疗效主要取决于血药浓度维持在 MIC 以上的时间 (% $T > MIC$)。在重症患者中, β -内酰胺类药物的理想 PK/PD 目标通常为 100% 的给药时间内血药浓度超过 MIC。研究^[11]表明, 若能达到 100% $T > 4\sim 5$ MIC 的标准, 疗效会更为理想。基于此, 本研究将 TZP 的 PK/PD 靶标值设定为 $MIC < 100\%T < 4$ MIC, 并参考 CLSI 指南^[10], 判断 TZP 的敏感性折点定为 $16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 因此, 研究中将 TZP 的目标血药浓度范围界定为 $16\sim 64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 以确保其抗菌效果最大化。并将药物谷浓度 (C_{min}) $> 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为 PK/PD 靶值, $C_{min} > 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者纳入达标组, $C_{min} \leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者纳入未达标组。

1.3.2 TZP 给药方案参数

TZP 给药方案参数主要包括给药剂量、间隔时间及输注时间。根据患者的感染严重程度及肾

功能状态可采用以下几种给药方案：静脉滴注 TZP 4.5 g, q12h, 4.5 g, q6h, 3.375 g, q12h, 3.375 g, q8h, 2.25 g, q8h, 2.25 g, q6h, 以 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 100 mL 溶解稀释。轻中度感染患者的常规给药时间控制在 30 min 左右，匀速滴注；重度感染患者采用延长输注给药方式，输注时间为 0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h。

1.3.3 PK/PD 效应靶标及数学模型

TZP 的 PK/PD 靶指指数为 $\%fT > MIC$ ，本研究将 TZP 的 PK/PD 靶标值设定为 $MIC < 100\%fT < 4 MIC$ ，因此，以 $MIC < 100\%fT < 4 MIC$ 为靶标，采用基于一室模型的 $MIC < 100\%fT < 4 MIC$ 的静滴公式^[12]，即 $\%fT_{>MIC} = \{T_{INF} - [\ln(R_0/CL)/(R_0/CL - MIC)] \times V_d/CL + \ln[(R_0/CL - R_0/CL \times e^{-CL/V_d \times T_{INF}}/MIC)] \times V_d/CL\} \times 100/DI$ 。式中， f 为游离分数， \ln 为自然对数， T_{INF} 为输注时间， R_0 为零级输注速率， $R_0 = (dose \times f/T_{INF})$ ， $dose$ 为 24 h 给药剂量， CL 为每小时总清除率， V_d 为表观分布容积， e 为自然常数， DI 为给药间隔。模拟参数来源于已发表文献^[13] 中的 TZP 复合制剂 PK 参数，未结合分数 (f) = 0.65~0.75， $CL = (14.85 \pm 4.35) L \cdot h^{-1}$ ， $V = (22.36 \pm 3.83) L$ 。

1.3.4 蒙特卡洛模拟

采用 oracle crystal ball 软件对 TZP 各给药方案和不同输注时间进行蒙特卡洛模拟分析。运行次数设置为 10 000 次。假设 PK 参数 V_d 和 CL 服从对数正态分布， MIC 服从离散分布，以达标概率 (probability of target attainment, PTA) > 90%、($\%fT > MIC$) ≥ 50% 确定为治疗理想给药方案^[8]；软件计算各给药方案和不同输注时间治疗患者目标靶值的累积反应分数 (cumulative fraction of response, CFR)，以 $CFR > 90\%$ 为经验性治疗理想给药方案。

1.4 观察指标

1.4.1 临床指标

收集患者年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)、合并高血压、合并糖尿病、感染性休克、颅脑损伤及多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 发生情况、入院急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)、合并肺部感染、合并尿路感染情况、白蛋白 (albumin, Alb)、丙氨酸转氨酶 (alanine

aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 水平，并计算肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr)。将 $Ccr \geq 130.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者归为肾功能亢进 (augmented renal clearance, ARC) 组， $Ccr < 130.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者归为非 ARC 组^[8]。

1.4.2 不良反应

观察并记录治疗过程中患者出现的皮疹、胃肠道反应、电解质紊乱等不良反应情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析数据，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用 F 检验；偏态分布资料以 M (P_{25} , P_{75}) 描述，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以 n (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 STBI 患者 $TZP C_{min}$ 不达标的影响因素，绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线，得到曲线下面积 (area under the curve, AUC)，采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型预测效能，并采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次与十折交叉验证法评价模型的内部验证能力。运用蒙特卡洛模拟计算不同给药方案在不同输注时间下的 PTA 和 CFR。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组病例数与分组

共纳入 96 例患者，其中男性 56 例，女性 40 例，患者年龄范围 56~78 岁，合并高血压 41 例，合并糖尿病 37 例，合并感染性休克 18 例，合并 MODS 20 例，合并肺部感染 28 例，合并尿路感染 26 例。达标组患者 ($C_{min} > 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 31 例，未达标组患者 ($C_{min} \leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 65 例。ARC 组有 33 例，非 ARC 组有 63 例。

2.2 2 种感染部位患者病原菌分离情况对比

28 例 STBI 合并肺部感染患者治疗前痰培养分离出病原菌 39 株，其中革兰阴性菌 24 株 (61.54%)，革兰阳性菌 12 株 (30.77%)，真菌 3 株 (7.69%)。26 例 STBI 合并尿路感染患者治疗前尿液培养成功分离出病原菌 35 株，其中革兰阴性菌 20 株 (57.14%)，革兰阳性菌 8 株 (22.86%)，真菌 7 株 (20.00%)。具体见表 1。

2.3 TZP 药物浓度分布情况

96 例患者监测 TZP 药物浓度 96 次, TZP C_{\min} 范围 0.26~122.64 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 中位数为 6.07 (1.96, 19.85) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 以 C_{\min} 16 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为靶值, 达标组 31 例 (32.29%), 未达标组 65 例 (67.71%), 药物浓度低于目标范围组、正常范围组、高于目标范围组患者的平均 C_{\min} 水平差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 具体见表 2。

2.4 STBI 患者 TZP C_{\min} 达标率的单因素分析

单因素分析结果显示, 年龄、感染性休克、入院 APACHE 评分、MODS、合并肺部感染、合并尿路感染、SCr 及 Ccr 水平对 STBI 患者 TZP 血药浓度达标率有显著影响 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 不同因素对患者 TZP C_{\min} 水平的影响

在 TZP C_{\min} 水平未达标组与达标组中, 发生感染性休克、MODS、合并肺部感染、合并尿路感染患者的 C_{\min} 显著高于未发生相应情况的患者 ($P < 0.05$); 年龄 ≥ 65 岁、入院 APACHE 评

分 ≥ 20 分、SCr $\geq 85 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、Ccr $< 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者 C_{\min} 水平更高 ($P < 0.05$); 其余指标对 TZP C_{\min} 水平无显著影响 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.6 STBI 患者 TZP C_{\min} 不达标的多因素 Logistic 回归分析

将 STBI 患者 TZP C_{\min} 达标情况 (未达标=1, 达标=0) 作为因变量, 将表 3 中 $P < 0.05$ 的因素作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, Ccr 水平为 STBI 患者 TZP C_{\min} 不达标的独立影响因素 [OR=4.268, 95%CI (2.457, 5.864), $P < 0.001$], 见表 5。

2.7 模型建立与验证

2.7.1 模型建立

采用 ROC 曲线分析 Ccr 对 STBI 患者 TZP C_{\min} 不达标概率的预测效能。结果显示, Ccr 的 AUC 为 0.770, 95%CI (0.711, 0.852), 表明其具有良好的预测价值, cut-off 值取 $71.600 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时可获得最佳预测效能, 对应 AUC 的 95%CI (0.739, 0.814)。对建立的 Ccr 预测模型进行风险评估, 结果提示, Hosmer-Lemeshow 拟合优度

表 1 2 种感染部位患者的病原菌分离情况对比

Table 1. Comparison of pathogen isolation results in patients with two different infection sites

| 病原菌 | 合并肺部感染患者 (n=28) | | 合并尿路感染患者 (n=26) | |
|----------------|-----------------|---------|-----------------|---------|
| | 株数 | 构成比 (%) | 株数 | 构成比 (%) |
| 革兰阴性菌 | 24 | 61.54 | 20 | 57.14 |
| 铜绿假单胞菌 | 8 | 20.51 | 1 | 2.86 |
| 肺炎克雷伯菌 | 11 | 28.21 | 3 | 8.57 |
| 鲍曼不动杆菌 | 5 | 12.82 | 5 | 14.29 |
| 大肠埃希菌 | 0 | 0.00 | 11 | 31.43 |
| 革兰阳性菌 | 12 | 30.77 | 8 | 22.86 |
| 表皮葡萄球菌 | 3 | 7.69 | 1 | 2.86 |
| 金黄色葡萄球菌 | 5 | 12.82 | 1 | 2.86 |
| 链球菌 | 1 | 2.56 | 1 | 2.86 |
| 粪肠球菌 | 3 | 7.69 | 5 | 14.29 |
| 真菌 | 3 | 7.69 | 7 | 20.00 |
| 白假丝酵母菌 (白色念珠菌) | 2 | 5.13 | 5 | 14.29 |
| 热带假丝酵母菌 | 1 | 2.56 | 2 | 5.71 |

表 2 TZP 药物浓度分布 [n (%) , $\bar{x} \pm s$]

Table 2. Distribution of TZP drug concentrations and adaptability evaluation [n (%), $\bar{x} \pm s$]

| 血药浓度评估范围 | 例数 (构成比%) | 平均 C_{\min} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | C_{\min} 范围 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) |
|--|--------------|--|--|
| 低于目标范围 ($\leq 16.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | 65 (67.71) | 4.87 ± 1.91 | 0.26~15.84 |
| 正常范围 ($> 16.00 \sim 64.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | 27 (28.13) | 37.13 ± 11.49 | 18.36~63.15 |
| 高于目标范围 ($> 64.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | 4 (4.17) | 106.95 ± 15.68 | 86.73~122.64 |
| <i>F</i> | - | 556.821 | - |
| <i>P</i> | - | < 0.001 | - |

表3 TZP C_{min} 达标率的单因素分析[n (%)]
Table 3. Single factor analysis of the compliance rate of TZP C_{min} standards [n (%)]

| 指标 | 未达标组 ($n=65$) | 达标组 ($n=31$) | χ^2 | P |
|---|-----------------|----------------|----------|--------|
| 年龄(岁) | | | 30.098 | <0.001 |
| <65 | 11 (16.92) | 23 (74.19) | | |
| ≥65 | 54 (83.08) | 8 (25.81) | | |
| 性别 | | | 0.230 | 0.631 |
| 男 | 39 (60.00) | 17 (54.84) | | |
| 女 | 26 (40.00) | 14 (45.16) | | |
| BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | | | 0.381 | 0.537 |
| <24.00 | 42 (64.62) | 22 (70.97) | | |
| ≥24.00 | 23 (35.38) | 9 (29.03) | | |
| 合并高血压 | | | 0.011 | 0.916 |
| 有 | 28 (43.08) | 13 (41.94) | | |
| 无 | 37 (56.92) | 18 (58.06) | | |
| 合并糖尿病 | | | 0.181 | 0.671 |
| 有 | 26 (40.00) | 11 (35.48) | | |
| 无 | 39 (60.00) | 20 (64.52) | | |
| 感染性休克 | | | 4.546 | 0.033 |
| 是 | 16 (24.62) | 2 (6.45) | | |
| 否 | 49 (75.38) | 29 (93.55) | | |
| 入院APACHE评分(分) | | | 35.087 | <0.001 |
| <20 | 3 (4.62) | 18 (58.06) | | |
| ≥20 | 62 (95.38) | 13 (41.94) | | |
| MODS | | | 5.742 | 0.017 |
| 是 | 18 (27.69) | 2 (6.45) | | |
| 否 | 47 (72.31) | 29 (93.55) | | |
| 合并肺部感染 | | | 8.418 | 0.004 |
| 是 | 25 (38.46) | 3 (9.68) | | |
| 否 | 40 (61.54) | 28 (90.32) | | |
| 合并尿路感染 | | | 4.662 | 0.031 |
| 是 | 22 (33.85) | 4 (12.90) | | |
| 否 | 43 (66.15) | 27 (87.10) | | |
| Alb ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 2.463 | 0.117 |
| <30 | 10 (15.38) | 9 (29.03) | | |
| ≥30 | 55 (53.85) | 22 (70.97) | | |
| SCr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 5.669 | 0.017 |
| <85 | 51 (78.46) | 17 (54.84) | | |
| ≥85 | 14 (21.54) | 14 (45.16) | | |
| ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 0.881 | 0.348 |
| <20 | 23 (35.38) | 8 (25.81) | | |
| ≥20 | 42 (64.62) | 23 (74.19) | | |
| AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 1.680 | 0.195 |
| <20 | 8 (12.31) | 7 (22.58) | | |
| ≥20 | 57 (87.69) | 24 (77.42) | | |
| Ccr ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) | | | 9.357 | 0.002 |
| <130 | 36 (55.38) | 27 (87.10) | | |
| ≥130 | 29 (44.62) | 4 (12.90) | | |
| 输注方案 | | | 1.687 | 0.430 |
| 4.5 g, q12h | 10 (15.38) | 5 (16.13) | | |
| 4.5 g, q6h | 15 (23.08) | 8 (25.81) | | |
| 3.375 g, q12h | 10 (15.38) | 4 (12.90) | | |
| 3.375 g, q8h | 12 (18.46) | 5 (16.13) | | |
| 2.25 g, q8h | 8 (12.31) | 4 (12.90) | | |
| 2.25 g, q6h | 10 (15.38) | 5 (16.13) | | |
| 输注时间 | | | 3.573 | 0.059 |
| 常规输注 | 20 (30.77) | 4 (12.90) | | |
| 延长输注 | 45 (69.23) | 27 (87.10) | | |

表4 不同因素对达标组与未达标组患者TZP C_{min} 水平的影响[$\bar{x} \pm s$, n (%)]Table 4. The influence of different factors on the TZP C_{min} levels of patients in the compliant group and the non-compliant group [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

| 指标 | 未达标组 (n=65) | | | | 达标组 (n=31) | | | |
|---|--------------|---|-------|--------|--------------|---|--------|--------|
| | 例数 (构成比%) | C_{min} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | t/F | P | 例数 (构成比%) | C_{min} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | t/F | P |
| 年龄 (岁) | | | 3.714 | 0.008 | | | 8.710 | <0.001 |
| <65 | 11 (16.92) | 16.62 \pm 5.81 | | | 23 (74.19) | 13.86 \pm 3.21 | | |
| ≥ 65 | 54 (83.08) | 24.09 \pm 6.13 | | | 8 (25.81) | 23.57 \pm 6.04 | | |
| 性别 | | | 0.414 | 0.680 | | | 0.463 | 0.644 |
| 男 | 39 (60.00) | 22.71 \pm 5.57 | | | 17 (54.84) | 22.43 \pm 5.69 | | |
| 女 | 26 (40.00) | 22.13 \pm 5.48 | | | 14 (45.16) | 21.89 \pm 5.54 | | |
| BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | | | 0.379 | 0.706 | | | 0.219 | 0.828 |
| <24.00 | 42 (64.62) | 22.43 \pm 5.46 | | | 22 (70.97) | 22.17 \pm 5.56 | | |
| ≥ 24.00 | 23 (35.38) | 21.89 \pm 5.57 | | | 9 (29.03) | 22.65 \pm 5.49 | | |
| 合并高血压 | | | 0.926 | 0.358 | | | 1.802 | 0.075 |
| 有 | 28 (43.08) | 24.46 \pm 5.83 | | | 13 (41.94) | 23.74 \pm 5.71 | | |
| 无 | 37 (56.92) | 23.12 \pm 5.74 | | | 18 (58.06) | 21.55 \pm 6.02 | | |
| 合并糖尿病 | | | 0.982 | 0.330 | | | 1.768 | 0.080 |
| 有 | 26 (40.00) | 23.74 \pm 6.15 | | | 11 (35.48) | 22.85 \pm 6.08 | | |
| 无 | 39 (60.00) | 22.25 \pm 5.89 | | | 20 (64.52) | 20.63 \pm 5.93 | | |
| 感染性休克 | | | 6.782 | <0.001 | | | 6.425 | <0.001 |
| 是 | 16 (24.62) | 35.75 \pm 6.21 | | | 2 (6.45) | 29.46 \pm 5.75 | | |
| 否 | 49 (75.38) | 23.83 \pm 6.07 | | | 29 (93.55) | 21.57 \pm 4.43 | | |
| 入院APACHE评分 | | | 2.013 | 0.048 | | | 7.015 | <0.001 |
| <20 | 3 (4.62) | 27.26 \pm 5.72 | | | 18 (58.06) | 22.41 \pm 5.82 | | |
| ≥ 20 | 62 (95.38) | 34.17 \pm 5.81 | | | 13 (41.94) | 31.22 \pm 4.87 | | |
| MODS | | | 8.315 | <0.001 | | | 8.731 | <0.001 |
| 是 | 18 (27.69) | 30.79 \pm 6.19 | | | 2 (6.45) | 27.11 \pm 6.15 | | |
| 否 | 47 (72.31) | 17.24 \pm 5.76 | | | 29 (93.55) | 14.86 \pm 5.43 | | |
| 合并肺部感染 | | | 8.532 | <0.001 | | | 10.693 | <0.001 |
| 是 | 25 (38.46) | 34.76 \pm 5.68 | | | 3 (9.68) | 31.25 \pm 4.12 | | |
| 否 | 40 (61.54) | 22.12 \pm 5.89 | | | 28 (90.32) | 19.36 \pm 5.25 | | |
| 合并尿路感染 | | | 9.417 | <0.001 | | | 9.651 | <0.001 |
| 是 | 22 (33.85) | 35.79 \pm 5.84 | | | 4 (12.90) | 32.05 \pm 4.24 | | |
| 否 | 43 (66.15) | 22.36 \pm 5.23 | | | 27 (87.10) | 19.72 \pm 5.97 | | |
| Alb ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 0.407 | 0.686 | | | 0.502 | 0.617 |
| <30 | 10 (15.38) | 23.76 \pm 5.65 | | | 9 (29.03) | 22.58 \pm 5.64 | | |
| ≥ 30 | 55 (84.62) | 22.98 \pm 5.57 | | | 22 (70.97) | 21.84 \pm 5.78 | | |
| SCr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 8.371 | <0.001 | | | 11.071 | <0.001 |
| <85 | 51 (78.46) | 18.58 \pm 5.68 | | | 17 (54.84) | 15.69 \pm 5.59 | | |
| ≥ 85 | 14 (21.54) | 33.23 \pm 6.24 | | | 14 (45.16) | 30.17 \pm 6.37 | | |
| ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 0.683 | 0.497 | | | 1.603 | 0.112 |
| <20 | 23 (35.38) | 24.69 \pm 4.97 | | | 8 (25.81) | 23.42 \pm 4.86 | | |
| ≥ 20 | 42 (64.62) | 23.82 \pm 4.88 | | | 23 (74.19) | 21.66 \pm 5.11 | | |
| AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | | | 0.278 | 0.782 | | | 0.571 | 0.569 |
| <20 | 8 (12.31) | 23.75 \pm 5.16 | | | 7 (22.58) | 22.87 \pm 4.92 | | |
| ≥ 20 | 57 (87.69) | 23.22 \pm 5.03 | | | 24 (77.42) | 22.05 \pm 5.14 | | |

续表4

| 指标 | 未达标组 (n=65) | | | | 达标组 (n=31) | | | |
|---|--------------|---|--------|--------|--------------|---|--------|--------|
| | 例数 (构成比%) | C_{min} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | t/F | P | 例数 (构成比%) | C_{min} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | t/F | P |
| Cer ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) | | | 12.747 | <0.001 | | | 15.087 | <0.001 |
| <130 | 36 (55.38) | 33.46 ± 5.58 | | | 27 (87.10) | 30.05 ± 5.19 | | |
| ≥ 130 | 29 (44.62) | 16.32 ± 5.14 | | | 4 (12.90) | 14.68 ± 3.72 | | |
| 输注方案 | | | 0.050 | 0.995 | | | 0.196 | 0.938 |
| 4.5 g, q12h | 10 (15.38) | 23.78 ± 5.57 | | | 5 (16.13) | 23.04 ± 4.87 | | |
| 4.5 g, q6h | 15 (23.08) | 23.24 ± 5.33 | | | 8 (25.81) | 22.81 ± 5.15 | | |
| 3.375 g, q12h | 10 (15.38) | 22.97 ± 5.29 | | | 4 (12.90) | 22.46 ± 4.91 | | |
| 3.375 g, q8h | 12 (18.46) | 23.83 ± 5.42 | | | 5 (16.13) | 23.19 ± 4.78 | | |
| 2.25 g, q8h | 8 (12.31) | 24.89 ± 5.61 | | | 4 (12.90) | 24.57 ± 5.04 | | |
| 2.25 g, q6h | 10 (15.38) | 23.42 ± 5.36 | | | 5 (16.13) | 22.62 ± 5.13 | | |
| 输注时间 | | | 0.088 | 0.930 | | | 0.207 | 0.837 |
| 常规输注 | 20 (30.77) | 23.69 ± 5.15 | | | 4 (12.90) | 22.69 ± 5.19 | | |
| 延长输注 | 45 (69.23) | 23.81 ± 5.04 | | | 27 (87.10) | 23.24 ± 4.92 | | |

表5 STBI患者TZP C_{min} 不达标的多因素Logistic回归分析Table 5. Multivariate Logistic regression analysis for factors associated with non-compliance of TZP C_{min} in STBI patients

| 因素 | β | SE | Wald χ^2 | OR | 95%CI | | P |
|------------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------|--------|
| | | | | | 下限 | 上限 | |
| 常量 | 1.739 | 0.188 | 85.563 | 5.694 | 3.687 | 8.162 | <0.001 |
| 用药剂量 | 0.851 | 0.575 | 2.190 | 2.343 | 0.508 | 3.989 | 0.203 |
| 年龄 | 0.809 | 0.531 | 2.321 | 2.245 | 0.485 | 4.567 | 0.191 |
| 感染性休克 | 0.769 | 0.526 | 2.137 | 2.158 | 0.422 | 4.273 | 0.228 |
| 入院APACHE评分 | 0.859 | 0.513 | 2.804 | 2.361 | 0.756 | 4.772 | 0.142 |
| MODS | 0.927 | 0.562 | 2.721 | 2.526 | 0.573 | 4.486 | 0.134 |
| 合并肺部感染 | 0.795 | 0.494 | 2.590 | 2.214 | 0.494 | 4.371 | 0.179 |
| 合并尿路感染 | 0.773 | 0.481 | 2.583 | 2.167 | 0.426 | 4.263 | 0.185 |
| SCr | 0.960 | 0.578 | 2.759 | 2.612 | 0.631 | 4.896 | 0.121 |
| Cer | 1.451 | 0.189 | 58.940 | 4.268 | 2.457 | 5.864 | <0.001 |

检验 $\chi^2=8.295$, $P=0.401$, 认为该模型矫正能力良好, 预测概率与实际结果具有一致性, 拟合良好, 见图 1。

2.7.2 内部验证

采用 Bootstrap 重采样 1 000 次与十折交叉验证对模型进行内部验证, 结果显示, 准确度为 0.764, Kappa 值为 0.481; AUC 为 0.846, 敏感度为 0.852, 特异度为 0.678。采用 Bootstrap 重采样 1 000 次后对模型进行校准曲线绘制, Brier 指数为 0.152, 仍具有良好的校准度, 见图 2。

2.8 蒙特卡洛模拟计算不同给药方案和输注时间对STBI患者、STBI合并ARC患者不同MIC值的PTA情况

采用蒙特卡洛模拟分析不同给药方案和输注时间对 STBI 患者、STBI 合并 ARC 患者不

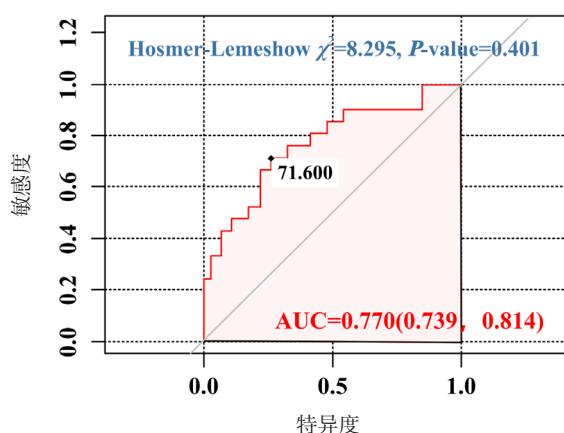


图1 CCr对TZP药物浓度不达标预测模型的ROC曲线

Figure 1. ROC curve of the prediction model for detecting non-compliance of TZP drug concentration based on Ccr

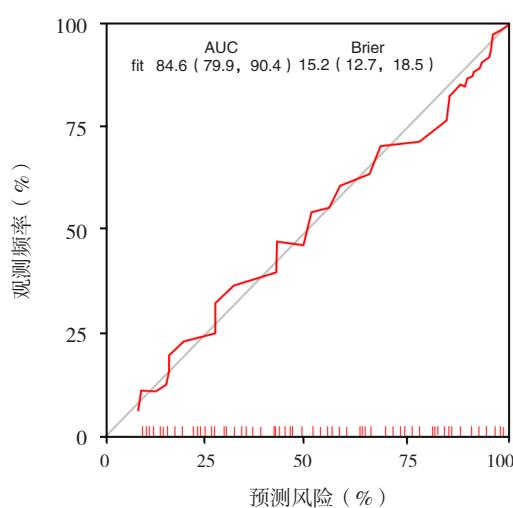


图2 基于1 000次重采样的模型校准曲线

Figure 2. Model calibration curve based on 1,000 resamples

同MIC值的PTA情况, 2.25 g, q8h, 4.5 g, q12h给药方案中, 即使延长输注时间至4 h, 当 $\text{MIC} \geq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, PTA 均 $< 90\%$ 。3.375 g, q12h给药方案输注0.5 h以及4.5 g, q12h给药方案输注0.5 h和1 h条件下的MIC值PTA均 $< 90\%$ 。2.25 g, q6h给药方案中, 在 $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 输注时间分别为0.5 h、1 h能满足PTA $> 90\%$; 当 $\text{MIC} \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 输注时间2 h、3 h、4 h给药方案的PTA均

可达到90%以上。3.375 g, q12h给药方案中, 输注时间4 h在 $\text{MIC} \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 可满足PTA $> 90\%$ 。3.375 g, q8h给药方案中, 输注时间3 h、4 h在 $\text{MIC} \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 可满足PTA $> 90\%$ 。4.5 g, q6h给药方案中, 输注时间3 h在 $\text{MIC} \leq 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时、输注时间4 h在 $\text{MIC} \leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 可满足PTA $> 90\%$ 。当 $\text{MIC} \geq 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 不管何种给药方案和输注时间, 其PTA均 $< 90\%$ 。见表6、表7。

2.9 不同给药方案治疗STBI及STBI合并ARC的经验治疗CFR

同一给药方案中, CFR值随输注时间延长而升高; 同一输注时间下, CFR值随着给药剂量或给药频次增加而升高; 仅4.5 g, q6h给药方案输注时间4 h的情况下, CFR达到90%以上。见图3。

2.10 不良反应发生情况

治疗过程中, $C_{\min} \leq 16.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的65例患者中, 1例出现皮疹, 1例出现胃肠道反应; $16.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} < C_{\min} \leq 64.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的27例患者中, 1例出现皮疹, 1例出现胃肠道反应; $C_{\min} > 64.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的4例患者中, 1例出现胃肠道反应, 1例发生电解质紊乱。96例患者的总不良反应发生率为6.25%。

表6 各模拟给药方案在不同输注时间下对STBI患者不同MIC值的PTA比较(%)

Table 6. Comparison of PTA for different MIC values in STBI patients under different infusion times for each simulated dosing regimen (%)

| 给药方案 | 输注时间 (h) | MIC值 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | | | | | |
|---------------|-------------|---|--------|--------|--------|-------|------|
| | | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 |
| 2.25 g, q8h | 0.5 | 95.83 | 85.36 | 65.52 | 27.67 | 0.00 | 0.00 |
| | 1.0 | 96.48 | 86.24 | 68.91 | 30.42 | 0.00 | 0.00 |
| | 2.0 | 97.29 | 87.48 | 69.65 | 48.56 | 0.00 | 0.00 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 99.66 | 73.67 | 1.87 | 0.00 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 98.47 | 75.35 | 5.78 | 0.00 |
| 2.25 g, q6h | 0.5 | 99.50 | 98.33 | 91.62 | 63.45 | 16.17 | 1.27 |
| | 1.0 | 99.66 | 99.23 | 93.35 | 78.69 | 27.34 | 1.67 |
| | 2.0 | 100.00 | 100.00 | 99.76 | 91.55 | 32.72 | 2.46 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.57 | 36.88 | 0.00 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.25 | 0.00 |
| 3.375 g, q12h | 0.5 | 80.21 | 65.34 | 30.62 | 11.25 | 1.15 | 0.00 |
| | 1.0 | 96.66 | 76.25 | 41.57 | 19.54 | 1.96 | 0.00 |
| | 2.0 | 99.85 | 81.37 | 52.45 | 23.26 | 2.88 | 0.00 |
| | 3.0 | 95.34 | 86.27 | 61.73 | 26.25 | 6.24 | 0.00 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.15 | 38.37 | 0.00 |
| 3.375 g, q8h | 0.5 | 98.55 | 94.34 | 80.33 | 46.72 | 15.86 | 2.28 |
| | 1.0 | 99.99 | 98.46 | 88.57 | 71.05 | 21.62 | 3.59 |
| | 2.0 | 100.00 | 100.00 | 98.35 | 84.69 | 32.48 | 7.81 |

续表6

| 给药方案 | 输注时间 (h) | MIC值 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | | | | | |
|-------------|---------------|---|--------|--------|--------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 |
| 4.5 g, q12h | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 99.47 | 97.12 | 39.45 | 18.67 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.99 | 71.29 | 15.67 |
| | 0.5 | 78.85 | 60.53 | 39.12 | 18.64 | 5.68 | 0.00 |
| | 1.0 | 87.97 | 83.65 | 57.69 | 40.46 | 15.67 | 0.00 |
| | 2.0 | 96.14 | 80.22 | 66.36 | 42.52 | 20.15 | 0.00 |
| | 3.0 | 97.66 | 93.24 | 72.36 | 56.45 | 31.95 | 1.51 |
| 4.5 g, q6h | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 98.47 | 76.58 | 55.69 | 43.52 |
| | 0.5 | 99.50 | 98.26 | 47.31 | 22.16 | 10.46 | 0.00 |
| | 1.0 | 96.35 | 99.46 | 57.19 | 35.28 | 12.33 | 0.00 |
| | 2.0 | 99.46 | 99.67 | 86.57 | 61.15 | 24.67 | 6.59 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.86 | 42.61 | 10.55 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.67 | 71.46 |

表7 各模拟给药方案在不同输注时间下对STBI合并ARC患者不同MIC值的PTA比较 (%)

Table 7. Comparison of PTA for different MIC values in patients with STBI combined with ARC under different infusion times for each simulated dosing regimen (%)

| 给药方案 | 输注时间 (h) | MIC值 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | | | | | |
|---------------|---------------|---|--------|--------|--------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 |
| 2.25 g, q8h | 0.5 | 95.22 | 83.15 | 63.06 | 26.39 | 2.47 | 0.00 |
| | 1.0 | 96.77 | 85.92 | 69.71 | 32.48 | 0.00 | 0.00 |
| | 2.0 | 97.81 | 89.37 | 73.25 | 47.26 | 0.00 | 0.00 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 98.43 | 70.28 | 0.00 | 0.00 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 98.94 | 77.85 | 6.21 | 0.00 |
| | 0.5 | 98.80 | 97.26 | 90.45 | 62.78 | 15.29 | 1.19 |
| 2.25 g, q6h | 1.0 | 99.17 | 98.69 | 94.56 | 79.63 | 28.12 | 1.84 |
| | 2.0 | 99.75 | 100.00 | 98.79 | 90.74 | 33.25 | 2.53 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.45 | 37.83 | 0.00 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.31 | 91.72 | 0.00 |
| 3.375 g, q12h | 0.5 | 70.51 | 52.67 | 28.32 | 11.17 | 2.38 | 0.00 |
| | 1.0 | 95.47 | 77.52 | 46.45 | 20.37 | 1.67 | 0.00 |
| | 2.0 | 98.25 | 84.63 | 54.37 | 24.56 | 2.72 | 0.00 |
| | 3.0 | 96.13 | 87.74 | 66.79 | 27.38 | 5.79 | 0.00 |
| | 4.0 | 97.38 | 98.34 | 98.82 | 99.34 | 33.47 | 0.00 |
| | 0.5 | 98.47 | 93.26 | 80.12 | 45.35 | 15.21 | 2.03 |
| 3.375 g, q8h | 1.0 | 99.28 | 95.34 | 87.25 | 64.37 | 24.42 | 4.56 |
| | 2.0 | 100.00 | 97.42 | 93.36 | 79.48 | 32.54 | 7.97 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 99.23 | 95.19 | 37.64 | 10.45 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.84 | 67.85 | 16.23 |
| 4.5 g, q12h | 0.5 | 77.97 | 58.94 | 37.78 | 17.65 | 5.71 | 1.24 |
| | 1.0 | 86.75 | 89.82 | 56.78 | 41.22 | 7.49 | 0.00 |
| | 2.0 | 92.62 | 91.93 | 68.89 | 43.46 | 10.52 | 0.00 |
| | 3.0 | 96.24 | 92.75 | 77.36 | 45.28 | 13.21 | 0.00 |
| | 4.0 | 100.00 | 98.47 | 91.23 | 64.57 | 54.16 | 31.24 |
| | 0.5 | 99.68 | 98.31 | 85.78 | 62.53 | 25.64 | 6.79 |
| 4.5 g, q6h | 1.0 | 97.03 | 98.62 | 87.05 | 67.37 | 32.25 | 7.82 |
| | 2.0 | 99.74 | 99.18 | 88.74 | 71.24 | 40.69 | 9.78 |
| | 3.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.81 | 70.09 | 11.27 |
| | 4.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 93.53 | 66.85 |

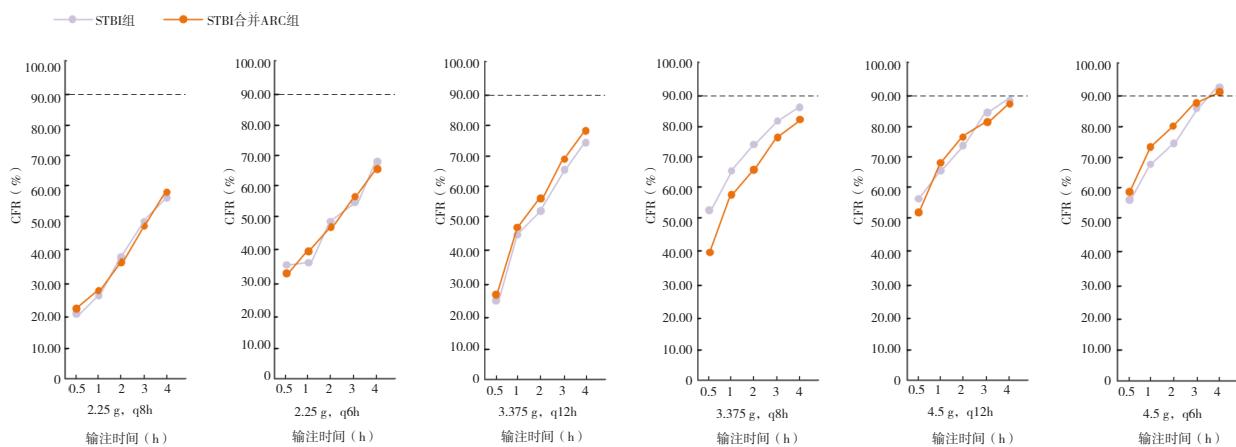


图3 不同给药方案治疗STBI的经验治疗CFR

Figure 3. The CFR of empirical treatment for STBI with different administration regimens

3 讨论

STBI 患者的免疫屏障受损，极易受病原菌侵袭，本研究中，28 例 STBI 合并肺部感染患者检出 39 株病原菌，26 例 STBI 合并尿路感染患者检出病原菌 35 株。目前，TZP 已广泛应用于危重症患者的感染治疗，安全性较高，本研究显示，TZP 治疗的不良反应率仅为 6.25% (6/96)。研究^[14]报道，ICU 患者因代谢状态复杂，PK 变化显著，尤其是全身炎症反应综合征和脏器功能障碍可能导致药物 V_d 扩大及 CL 加快，这些均可能使得 TZP C_{min} 达标率降低。因此，针对 STBI 患者，制定个体化的给药方案，结合治疗药物监测优化剂量调整，具有重要意义。

本研究表明， $Ccr < 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者 TZP C_{min} 水平高于 $Ccr \geq 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者， Ccr 水平为 STBI 患者 TZP C_{min} 不达标的独立影响因素。TZP 主要通过肾脏排泄， Ccr 降低可能导致药物清除率下降，血药浓度升高；反之， Ccr 增加可能加速药物清除，导致血药浓度降低^[15-16]。陈沈珏等^[17]的研究发现， Ccr 与 TZP 浓度呈负相关， Ccr 为 TZP C_{min} 的重要影响因素。ARC 是 STBI 患者中出现的一种肾脏超滤过状态，表现为 Ccr 显著升高，可能与交感神经兴奋^[18]、功能性肾单位储备动员^[15]、内分泌反应、利尿剂/血管活性药物等影响肾血流动力学^[19]有关。本研究显示，STBI 合并 ARC 患者的 TZP 谷浓度显著降低，与 ARC 导致的高肾小球滤过率和药物清除加快的机制一致。提示此类患者需要增加 TZP 剂量或调整给药间隔，以维持有效的血药浓度。同时，研

究^[20]显示，危重症患者中 TZP 浓度升高与死亡率增加相关，可能与 Ccr 下降导致的药物蓄积有关。因此，临床需基于 Ccr 动态评估肾功能，结合治疗药物监测，个体化调整 TZP 给药方案，以平衡疗效与毒性风险。

低 Alb 血症 ($Alb < 30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 是 ICU 中常见病症，其发病率高达 40%~50%^[21]。文献^[22]报道，随着 Alb 浓度的降低，蛋白结合药物的未结合部分比例会增加。对于 TZP 这类时间依赖性 β -内酰胺类抗菌药物，低 Alb 血症可能导致 V_d 和蛋白结合率变化，使给药间隔后期的游离药物浓度显著降低，从而成为患者药物浓度不能达标的重要因素^[23]。然而，本研究结果显示低 Alb 血症对 TZP C_{min} 并无影响，这与近期一项针对烧伤患者的研究^[24]结论一致，可能由于 STBI 患者伴随炎症状态、毛细血管渗漏等复杂病理生理变化掩盖了 Alb 对药物浓度的影响^[25]，也可能与 TZP 与 Alb 的结合率低 (约 30%)^[26]、药物剂量与输注方式差异有关。本研究结果显示 SCr 水平与 C_{min} 成正比，但未发现 AST、ALT 对 TZP C_{min} 的影响，这可能与样本量较小或肝功能异常程度较轻有关。而年龄对 TZP C_{min} 的影响可能与老年患者肾功能减退、药物代谢减慢有关。本研究显示，当 Ccr 的 cut-off 值取 $71.60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时，TZP 更易于达到治疗目标，提示可通过 Ccr 快速评估 STBI 患者 TZP C_{min} 的潜在风险，从而指导个体化给药方案。

研究^[27]显示，以 $C_{min} \geq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为靶标时，ICU 患者 TZP C_{min} 的达标率仅 40% 左右。本研究中 STBI 患者 TZP C_{min} 达标率仅为 32.29% (31/96)，

提示大部分 STBI 患者可能存在 TZP 暴露不足的风险。这可能与 STBI 患者的特殊病理生理状态、药物代谢异常及个体化药物调控不足相关有关^[28]。本研究结果显示, 感染性休克、MODS、肺部感染、尿路感染患者 C_{\min} 显著高于未发生相应情况患者。低于目标范围的 TZP C_{\min} 可能导致抗菌效果不足, 增加治疗失败和耐药菌产生的风险。文献^[29] 报道, 将 TZP 延长输注 (3.375 g, q8h, 泵入 4 h), 可降低 14 d 患者死亡率及住院时间的中位数。本研究显示, 在 STBI 患者与 STBI 合并 ARC 患者中, 当 $\text{MIC} \leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 均有合适的治疗方案和输注时间, 满足 PTA > 90%。经验性治疗 STBI 患者与 STBI 合并 ARC 患者时, 仅 4.5 g, q6h 给药方案输注时间 4 h 的情况下, CFR 达到 90% 以上。这表明输注浓度与输注时间均可能是 C_{\min} 低于目标值的原因。此外, 有研究^[30] 提示, 在危重症患者中, 与间歇给药相比, 持续输注 β -内酰胺类药物具有更高的临床治愈率和 PK/PD 达标率。因此, 对于 STBI 患者及 STBI 合并 ARC 患者, 常规剂量可能无法满足治疗需求, 需根据具体情况延长输注时间或增加剂量^[31]。

本研究存在以下局限性: ①样本量较小, 结果普遍性较低; ②未纳入其他可能影响 TZP 的 PK 的因素, 如合并脓毒血症、联合用药等^[32]; ③本研究为单中心研究, 结果仍需进一步临床研究验证。未来应联合多中心、扩大样本量, 以进一步明确 TZP 在 STBI 患者中的 PK 特点及其影响因素, 探讨更多潜在因素对 TZP C_{\min} 的影响机制, 并不断完善预测模型, 以助力临床精准用药的发展。

综上所述, 本研究中 STBI 患者中 TZP C_{\min} 普遍偏低, 且 Ccr 是影响 TZP C_{\min} 不达标的独立影响因素。对于 $\text{Ccr} > 71.60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者, 采用 4.5 g, q6h 持续输注 4 h 的给药方案可使 PTA 达 90% 及以上; 而对于 Ccr 低于上述水平的患者, 则需警惕药物蓄积风险, 适当减少剂量。STBI 患者使用 TZP 时应及早行药物监测, 及早调整优化给药方案, 以提高药物达标率并减少相关不良反应。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 霍军丽, 王毓, 邓琪, 等. 神经外科患者术后下呼吸道感染病原学及肺炎克雷伯菌耐药基因检测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(7): 1066–1070. [Huo JL, Wang Y, Deng Q, et al. Etiological characteristics of postoperative lower respiratory tract infections in patients of neurosurgery department and drug resistance genes in Klebsiella pneumoniae[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(7): 1066–1070.] DOI: 10.111816/cn.ni.2023-221021.
- 中国医师协会神经外科分会神经重症专家委员会, 中国神经外科重症管理协作组. 神经重症患者中枢神经系统感染多黏菌素局部应用的中国专家共识 (2024 年版) [J]. 中华神经医学杂志, 2024, 23(2): 109–118. [Neurological intensive care expert committee of neurosurgical branch of Chinese medical association, China neurosurgical intensive care management collaborative group. Consensus of Chinese experts on topical application of polymyxin in severe central nervous system infections (2024)[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2024, 23(2): 109–118.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240124-00069.
- Rando E, Salvati F, Sangiorgi F, et al. Association of piperacillin/tazobactam MIC and mortality in a cohort of ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections treated with piperacillin/tazobactam and carbapenems: a multicentric propensity score-weighted observational cohort study[J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(2): 453–461. DOI: 10.1093/jac/dkad404.
- Grewal A, Thabet P, Dubinsky S, et al. Antimicrobial pharmacokinetics and dosing in critically ill adults receiving prolonged intermittent renal replacement therapy: a systematic review[J]. Pharmacotherapy, 2023, 43(11): 1206–1220. DOI: 10.1002/phar.2861.
- Hagel S, Bach F, Brenner T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(3): 311–321. DOI: 10.1007/s00134-021-06609-6.
- Areskog Lejbman I, Torisson G, Resman F, et al. Beta-lactam antibiotic concentrations in critically ill patients with standard and adjusted dosages: a prospective observational study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2024, 68(4): 530–537. DOI: 10.1111/aas.14382.
- Stasek J, Keller F, Koci V, et al. Update on therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill patients—a narrative review[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(3): 568–577. DOI: 10.3390/antibiotics12030568.
- 陈沈珏, 李昕, 伍敏益, 等. 肾功能亢进患者美罗培南药动学/药效学达标情况及谷浓度影响因素 [J]. 医药导报, 2024, 43(1): 122–126. [Chen SY, Li X, Wu MY, et al. Analysis of pharmacokinetics/pharmacodynamics compliance and influencing factors of meropenem concentration in patients with augmented renal clearance[J]. Herald of Medicine, 2024, 43(1): 122–126.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.01.019.
- 邓阳, 徐兵, 李昕, 等. 美罗培南治疗药物监测的 HPLC 方

法探索及其临床采样流程建立[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(12): 1334–1338. [Deng Y, Xu B, Li X, et al. Exploration of HPLC method for therapeutic drug monitoring of meropenem and its establishment of clinical sampling procedure[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(12): 1334–1338.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.12.10.

10 Dash D, Rai S. Clinical implications of revised piperacillin-tazobactam breakpoints in CLSI M-100 S32[J]. Indian J Med Microbiol, 2023, 42(1): 108–109. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2022.09.013.

11 Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(Suppl 1): S89–S95. DOI: 10.1086/518137.

12 Wang H, Zhang B, Ni Y, et al. Pharmacodynamic target attainment of seven antimicrobials against Gram-negative bacteria collected from China in 2003 and 2004[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(5): 452–457. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.06.005.

13 叶龙强, 蔡挺. 应用蒙特卡罗模拟优化哌拉西林 / 他唑巴坦的给药方案[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(8): 901–905. [Ye LQ, Cai T. Optimizing the dosing regimen of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulation[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2010, 15(8): 901–905.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=z8lpvlhA63FYNIYZ_UyZdq0mk4bGTrosgoA0lx6iwehtf0_ZQJp0moq1eT7Cq0JtyFs1QXw0XWpT8MdauSvhTNZ_tHhjPEAF-jmch0vJj9XobKoPjd9FEj1Y7wrw0kYTdDmIr-RH6eQkLNbNKdQO-xsJx2gVb9Ej0a3xpBmg0PhcOgLgwnMPOg==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.

14 Zazo H, Aguazul Y, Lanao JM. Dosing evaluation of ceftazidime–avibactam in intensive care unit patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling and simulation[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(9): 861–872. DOI: 10.3390/antibiotics13090861.

15 Egea A, Dupuis C, de Montmollin E, et al. Augmented renal clearance in the ICU: estimation, incidence, risk factors and consequences—a retrospective observational study[J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 88–97. DOI: 10.1186/s13613-022-01058-w.

16 Monteiro E, Fraga Pereira M, Barroso I, et al. Creatinine clearance in acute brain injury: a comparison of methods[J]. Neurocritical Care, 2023, 39(2): 514–521. DOI: 10.1007/s12028-023-01714-4.

17 陈沈珏, 李美云, 胡杰, 等. 重症患者哌拉西林他唑巴坦血药浓度达标情况及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(8): 925–928, 934. [Chen SY, Li MY, Hu J, et al. Clinical characteristics and influencing factors of piperacillin tazobactam concentration in critically ill patients[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(8): 925–928, 934.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.08.10.

18 Wang X, Mu J, Ma K, et al. Challenges of serum creatinine level in GFR assessment and drug dosing decisions in kidney injury[J]. Adv Pharm Bull, 2024, 14(4): 745–758. DOI: 10.34172/apb.42345.

19 Udy AA, Jarrett P, Lassig-Smith M, et al. Augmented renal clearance in traumatic brain injury: a single-center observational study of atrial natriuretic peptide, cardiac output, and creatinine clearance[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(1): 137–144. DOI: 10.1089/neu.2015.4328.

20 Selig DJ, DeLuca JP, Chung KK, et al. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients treated with continuous kidney replacement therapy: a mini-review and population pharmacokinetic analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(8): 1091–1102. DOI: 10.1111/jcpt.13657.

21 Chi R, Perkins AJ, Khalifeh Y, et al. Serum albumin level at intensive care unit admission and delirium duration and severity in critically ill adults[J]. Am J Crit Care, 2024, 33(6): 412–420. DOI: 10.4037/ajcc2024650.

22 Wang C, Niu X, Bao S, et al. Distribution patterns and antibiotic resistance profiles of bacterial pathogens among patients with wound infections in the Jiaxing region from 2021 to 2023[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17(1): 2883–2896. DOI: 10.2147/IDR.S470401.

23 El-Haffaf I, Guilhaumou R, Velly L, et al. Impact of piperacillin unbound fraction variability on dosing recommendations in critically ill patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(4): 1502–1508. DOI: 10.1111/bep.15619.

24 Wulkersdorfer B, Bergmann F, Amann L, et al. Effect of albumin substitution on pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in patients with severe burn injury admitted to the ICU[J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(2): 262–270. DOI: 10.1093/jac/dkad368.

25 Bakdach D, Elajez R, Bakdach AR, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dosing considerations of novel β -lactams and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in critically ill adult patients: focus on obesity, augmented renal clearance, renal replacement therapies, and extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Clin Med, 2022, 11(23): 6898–6907. DOI: 10.3390/jcm11236898.

26 Vincze I, Czermann R, Nagy Z, et al. Assessment of antibiotic pharmacokinetics, molecular biomarkers and clinical status in critically ill adults diagnosed with community-acquired pneumonia and receiving intravenous piperacillin/tazobactam and hydrocortisone over the first five days of intensive care: an observational study (STROBE Compliant)[J]. J Clin Med, 2022, 11(14): 4140–4151. DOI: 10.3390/jcm11144140.

27 Weinelt FA, Stegemann MS, Theloe A, et al. Evaluation of a meropenem and piperacillin monitoring program in intensive care unit patients calls for the regular assessment of empirical targets and easy-to-use dosing decision tools[J]. Antibiotics, 2022, 11(6): 758–766. DOI: 10.3390/antibiotics11060758.

28 李文静, 孙炜, 方和, 等. 颅脑损伤术后颅内感染脑脊液标本病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(10): 1211–1214. [Li WJ, Sun W, Fang H, et al. Distribution characteristics and drug resistance analysis of pathogenic bacteria in cerebrospinal fluid specimens of patients with postoperative intracranial infection after traumatic brain

injury[J]. Journal of Pathogen Biology, 2024, 19(10): 1211–1214.] DOI: [10.13350/j.cjpb.241019](https://doi.org/10.13350/j.cjpb.241019).

29 Reeder JA, Creech CB, Nation RL, et al. Utilizing an opportunistic clinical study and population-based pharmacokinetic models to identify rational empiric dosing regimens for piperacillin-tazobactam in critically ill patients[J]. J Clin Pharmacol, 2025, 65(4): 452–465. DOI: [10.1002/jcph.6161](https://doi.org/10.1002/jcph.6161).

30 Khan AB, Abdul-Aziz MH, Hindle L, et al. Continuous versus intermittent bolus dosing of beta-lactam antibiotics in a South African multi-disciplinary intensive care unit: a randomized controlled trial[J]. J Infect, 2025, 90(5): 187–198. DOI: [10.1016/j.jinf.2025.106487](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106487).

31 Smekal AK, Swartling M, Furebring M, et al. Short, extended and continuous infusion of β -lactams: predicted impact on target attainment and risk for toxicity in an ICU patient cohort[J]. J Antimicrob Chemother, 2025, 80(3): 876–884. DOI: [10.1093/jac/dkaf013](https://doi.org/10.1093/jac/dkaf013).

32 Caubergs V, Van den Broucke E, Mertens B, et al. Evaluation and implementation of optimized antimicrobial dosing strategies in obese and underweight patients[J]. Infection, 2024, 52(6): 2297–2314. DOI: [10.1007/s15010-024-02279-w](https://doi.org/10.1007/s15010-024-02279-w).

收稿日期: 2025年08月12日 修回日期: 2025年12月01日

本文编辑: 洗静怡 周璐敏