·论著·一次研究·

美罗培南仿制药与原研药治疗医院获得性肺炎合并颅脑损伤的真实世界研究

沈　洁[1]，唐　莲[2]，陈相龙[2]，杨利娟[2]，李彤彤[2]，马　冕[3]，邓　朋[3]，徐金慧[2]

1. 苏州大学附属太仓医院/太仓市第一人民医院药学部（江苏苏州 215400）
2. 南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院药学部（江苏苏州 215002）
3. 南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院神经外科（江苏苏州 215002）

【摘要】目的 比较美罗培南仿制药与原研药治疗医院获得性肺炎（HAP）合并颅脑损伤患者的疗效、安全性与经济性。**方法** 回顾性收集苏州市立医院2020年1月至2024年12月接受美罗培南治疗的HAP合并颅脑损伤患者，根据使用美罗培南的不同分为仿制药组和原研药组，运用倾向评分匹配（PSM）法平衡2组基线特征，比较两组临床治疗有效率、细菌学清除率、28 d死亡率、不良反应发生率，以及美罗培南的药物费用。**结果** 共纳入273例患者，其中仿制药组103例，原研药组170例。PSM后每组各100例。PSM后，仿制药组与原研药组在临床有效率（88.00% vs. 92.00%）、细菌清除率（82.03% vs. 87.70%），28 d死亡率（8.00% vs. 7.00%）、不良反应发生率（19.00% vs.17.00%）方面差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。经济性方面，最小成本法分析显示仿制药组的美罗培南药物费用显著低于原研药组（446.40元 vs. 4 761.08 元，$P<0.001$），单因素敏感性分析与最小成本法分析结果一致。**结论** 美罗培南仿制药治疗HAP合并颅脑损伤患者的有效性和安全性与原研药相似，且具有经济性优势。

【关键词】美罗培南；仿制药；原研药；医院获得性肺炎；颅脑损伤；有效性；安全性；经济性

【中图分类号】R978.1　　**【文献标志码】**A

Real-world study of generic versus branded meropenem in the treatment of hospital-acquired pneumonia patients with traumatic brain injury

SHEN Jie[1], TANG Lian[2], CHEN Xianglong[2], YANG Lijuan[2], LI Tongtong[2], MA Mian[3], DENG Peng[3], XU Jinhui[2]

1. Department of Pharmacy, Suzhou University affiliated Taicang Hospital, Taicang First People's Hospital, Suzhou 215400, Jiangsu Province, China

2. Department of Pharmacy, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China

3. Department of Neurosurgery, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: XU Jinhui, Email: xujinhuinu@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202512100

基金项目：江苏省药学会—恒瑞医院药学基金课题（H202334、H202109）；苏州市药学会—江苏恒瑞医药临床药学科研基金项目（Syhky202313）；江苏省研究型医院学会精益化用药—石药专项科研基金资助项目（JY202203）

通信作者：徐金慧，副主任药师，Email：xujinhuinu@126.com

【Abstract】Objective To compare the therapeutic efficacy, adverse drug reactions, and economic efficiency between generic and branded meropenem in patients with hospital-acquired pneumonia (HAP) and traumatic brain injury. Methods A retrospective study was conducted on patients with HAP and traumatic brain injury who received meropenem treatment at Suzhou Municipal Hospital between January 2020 and December 2024. Patients were divided into a generic drug group and a branded drug group based on the type of meropenem used. Propensity score matching (PSM) was used to balance baseline characteristics and to compare the clinical response rate, bacterial eradication rate, and 28-day mortality rate, incidence of adverse reactions, and drug cost of meropenem between the two groups. Results A total of 273 patients were enrolled, comprising 103 in the generic drug group and 170 in the branded drug group. After PSM, there were 100 cases in each group. There were no statistically significant differences between the generic drug group and the branded drug group regarding clinical efficacy rate (88.00% vs. 92.00%), bacterial clearance rate (82.03% vs. 87.70%), 28-day mortality rate (8.00% vs. 7.00%), or incidence of adverse reactions (19.00% vs. 17.00%) ($P > 0.05$). In terms of economic evaluation, cost-minimization analysis showed that the generic group had a significantly lower meropenem drug cost than the branded group (446.40 yuan vs. 4 761.08 yuan, $P < 0.001$). Results from one-way sensitivity analysis were consistent with the cost-minimization analysis. Conclusion Generic meropenem demonstrates comparable effectiveness and safety to the branded counterpart in treating patients with HAP and traumatic brain injury, while offering significant economic advantages.

【Keywords】Meropenem; Generic drug; Branded drug; Hospital-acquired pneumonia; Traumatic brain injury; Efficacy; Safety; Economy

神经外科住院患者常伴有颅脑损伤，术后医院获得性感染发生率高，其中医院获得性肺炎（hospital-acquired pneumonia，HAP）尤为常见[1]。此类感染不仅影响患者的预后与转归，还可能延长住院时间、增加医疗费用，给患者及社会带来沉重的经济负担[2]。美罗培南作为广谱抗菌药物，是治疗多重耐药革兰氏阴性菌所致HAP的一线用药[3-4]。

为减轻患者经济负担、提高药品可及性，我国推进药品集中带量采购（以下简称“集采”）政策。集采药品为通过一致性评价的仿制药，其关键依据为生物等效性试验[5]。然而，该类试验通常以健康志愿者为研究对象，对于HAP合并颅脑损伤患者，美罗培南仿制药是否仍具有与原研药相当的有效性、安全性及经济性获益，目前尚不明确。当前国内关于二者比较的数据有限[6-8]，且纳入感染人群广泛，缺乏针对HAP合并颅脑损伤患者这一特定人群的专门评估。由于该类患者常需行脑脊液引流，合并肾功能亢进、炎症反应增强等病理生理改变[9]，上述因素可能造成仿制药与原研药在复杂病理状态下的药效学与安全性差异，使得基于健康志愿者的生物等效性结论在此类人群中面临较大的外推不确定性。为明确美罗培南仿制药与原研药在HAP合并颅脑损伤患者中的有效性、安全性与经济性差异，进而为推进集采政策提供数据支撑，亟须开展二者在该特定人群中的比较研究。

因此，本研究基于真实世界数据，比较美罗培南仿制药与原研药治疗HAP合并颅脑损伤患者的疗效、安全性及经济性，以期为美罗培南仿制药的临床应用提供循证依据，并为药品集采政策的优化与完善提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性研究设计，并遵循观察性研究报告强化（STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology，STROBE）指南进行报告[10]。收集2020年1月至2024年12月在苏州市立医院神经外科诊断为HAP的颅脑损伤患者的临床资料。纳入标准：①年龄≥18岁；②符合HAP诊断标准：在住院期间未接受有创机械通气、未处于病原体感染的潜伏期，且入院48 h后新出现的肺炎[3]；③入院时格拉斯哥昏迷量表评分为5～8分，并经头颅CT及磁共振成像等影像学检查确诊为颅脑损伤[11]；④呼吸道标本

培养出革兰氏阴性菌。排除标准：①用药前后临床和实验室信息不完整或缺失；②美罗培南使用时间≤3 d；③混合使用了美罗培南仿制药和原研药；④美罗培南治疗期间出院；⑤细菌的最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）>8 mg·L^{-1}。本研究通过苏州市立医院伦理委员会的批准（批号：K-2024-057-K01），回顾性收集患者的住院病历资料时可豁免知情同意，而电话随访则需获得患者或其家属的知情同意。

1.2 治疗方案与分组

所有纳入患者均接受美罗培南抗感染治疗，依据药品说明书，给药方案为0.5 g，q12 h~2.0 g，q8 h。根据患者所使用的美罗培南的厂家，将其分为仿制药组与原研药组。仿制药组使用注射用美罗培南仿制药（北大医药股份有限公司，规格：0.5 g·瓶$^{-1}$，批号：231106、240201），原研药组使用注射用美罗培南原研药（日本住友制药株式会社，规格：0.5 g·瓶$^{-1}$，批号：202310161、202401002）。

1.3 数据收集

通过医院电子病历系统收集患者资料：人口学特征（性别、年龄、体重）、临床特征（合并其他部位感染、并发症等）、实验室指标（血常规、肝肾功能等）、给药方案（剂量、频次、疗程、联用其他抗菌药物）、细菌培养及药敏结果（细菌类型、MIC值）、治疗费用（检查费、检验费、床位费、药物费用等），采用Microsoft Excel软件录入数据，所有数据均经双人独立录入并交叉核对。

1.4 结局指标

1.4.1 疗效指标

依据《抗菌药物临床试验技术指导原则》[12]，评定临床疗效和微生物学细菌清除情况。临床疗效评价标准：治疗有效，感染症状和体征完全缓解或显著改善；治疗失败，症状和体征的持续存在或恶化。细菌清除评价标准：确定清除，经培养确认病原体被清除；假定清除，当临床治疗有效而无后续培养时推断病原体已被清除；未清除，治疗结束后续培养仍检出病原体；假定未清除，患者临床症状无改善且无后续培养标本时推断病原体未被清除。以确定清除与假定清除定义为微生物学治疗成功，计算细菌清除率。统计患者治疗后28 d死亡率，若患者存活出院时距美罗培南首次给药不足28 d，则通过电话随访患者或家属，确认患者生存状态。

1.4.2 安全性指标

收集患者病历资料中治疗期间发生的不良反应，包括但不限于血小板减少症、贫血、嗜酸性粒细胞升高、肝毒性、肾毒性、胃肠道反应、皮疹等。参照《药品不良反应报告和监测工作手册》[13]中的关联性评价标准进行评定，纳入评价结果为肯定有关、很可能有关和可能有关的不良反应。血小板减少症定义为患者的血小板计数低于100×10^{9}·L^{-1}，且较基线水平下降超过30%[14]；贫血定义为患者血红蛋白水平较基线值下降超过25%，且低于正常值下限[15]；嗜酸性粒细胞升高定义为嗜酸性粒细胞计数>0.52×10^{9}·L^{-1}[16]；肝毒性定义为丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶高于3倍正常值上限，或总胆红素高于1.5倍正常值上限[17]；急性肾损伤定义为48 h内血肌酐升高≥26.5 μmol·L^{-1}，或7 d内血肌酐高于1.5倍基线值，或尿量持续6 h低于0.5 mL•kg^{-1}·h^{-1}[18]。

1.4.3 经济学分析

如两组临床疗效、安全性存在显著差异，采用成本-效果分析法；若两组临床疗效、安全性差异无统计学意义，采用最小成本分析法。本研究聚焦于卫生服务体系视角，以患者使用美罗培南的药物费用作为成本评估指标，美罗培南的药物费用计算公式为：美罗培南每日剂量（g）/0.5 g×单瓶药物价格（0.5 g/瓶）×给药天数（d）。其中，美罗培南原研药与仿制药价格分别为109.45元/0.5 g和9.3元/0.5 g，数据来源于医院的药品供应价格。

在当前医疗卫生体制改革政策持续深化的背景下，原研药与仿制药价格的逐步下降已成为必然趋势。为考察研究结论的稳健性，假设住院期间抗菌药物费用降低10%，并据此对药物经济学评价结果进行敏感性分析。

1.5 统计学分析

所有统计分析均使用SPSS 23.0软件进行，对计量资料进行正态性检验，满足正态分布的计量资料以均数和标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；不符合正态分布的计量资料，以中位数和四分位数［M（P_{25}，P_{75}）］表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。分类变量以例数和百分比［n（%）］表示，组间比较采用χ^2检验、校正χ^2检验或Fisher精确检验。比较临床有效率、细菌清除率及28 d死亡率等疗效指标时，计算组间

率差及其95%置信区间（confidence interval，CI），以量化评估组间差异。运用SPSS软件中的倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）扩展程序对两组患者基线资料进行匹配，纳入人口学信息、临床特征及实验室指标等多维度变量，采用1∶1最邻近匹配法，设置卡钳值为0.1。采用标准化均数差（standardized mean difference，SMD）比较PSM前后两组基线变量间的差异，评估组间各变量的均衡性[19]。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入273例HAP合并颅脑损伤患者，其中仿制药组103例，原研药组170例。经PSM后，每组各纳入100例患者。PSM前，两组患者的血小板计数、血肌酐水平等基线指标差异有统计学意义；PSM后，两组患者所有基线特征均无显著差异（P>0.05），SMD绝对值均小于0.20，提示组间差异较小，患者特征分布趋于均衡（表1）。

表1 PSM前后两组患者基线资料比较［M（P_{25}, P_{75}）］

Table 1. Comparison of the baseline characteristics of patients before and after PSM ［M（P_{25}, P_{75}）］

变量	PSM前				PSM后			
	仿制药组（n=103）	原研药组（n=170）	P	SMD	仿制药组（n=100）	原研药组（n=100）	P	SMD
男性*	62（60.20）	118（69.41）	0.119	−0.194	59（59.00）	67（67.00）	0.241	−0.166
年龄（岁）	69（60，76）	69（56，76）	0.881	0.030	70（59，76）	69（56，76）	0.761	0.040
体重（kg）	60.00（55.00，69.30）	62.00（59.00，70.00）	0.149	−0.178	60.50（55.00，69.60）	61.50（58.25，70.00）	0.261	−0.179
合并其他部位感染*								
血流感染	3（2.91）	6（3.53）	>0.999	−0.035	3（3.00）	3（3.00）	>0.999	0.000
腹腔感染	1（0.97）	2（1.18）	>0.999	−0.020	1（1.00）	1（1.00）	>0.999	0.000
皮肤软组织感染	4（3.88）	3（1.76）	0.497	0.128	4（4.00）	1（1.00）	0.365	0.193
尿路感染	8（7.77）	11（6.47）	0.683	0.050	8（8.00）	7（7.00）	0.788	0.038
颅内感染	32（31.07）	48（28.24）	0.618	0.062	31（31.00）	27（27.00）	0.533	0.088
≥两个部位感染	44（42.72）	63（37.06）	0.353	0.116	43（43.00）	37（37.00）	0.386	0.123
并发症*								
多器官功能障碍	7（6.80）	18（10.59）	0.292	−0.135	7（7.00）	9（9.00）	0.602	−0.074
呼吸衰竭	12（11.65）	25（14.71）	0.475	−0.090	12（12.00）	16（16.00）	0.415	−0.115
感染性休克	16（15.53）	17（10.00）	0.174	0.166	15（15.00）	8（8.00）	0.121	0.185
起始日剂量（$g \cdot d^{-1}$）	3（3，3）	3（2，3）	0.229	0.038	3（3，3）	3（3，3）	0.616	−0.028
疗程（d）	10（8，13）	11（8，15）	0.158	−0.088	10（8，13）	11（8，15）	0.090	−0.120
联合其他抗菌药物*	59（57.28）	101（59.41）	0.729	−0.043	57（57.00）	54（54.00）	0.669	0.060
WBC（$\times 10^9 \cdot L^{-1}$）	10.91（8.33，14.20）	10.74（8.73，13.92）	0.984	0.011	10.84（8.23，14.11）	11.94（9.16，14.91）	0.169	−0.126
Neu%	82.50（73.50，87.80）	81.35（76.70，86.72）	0.938	−0.023	82.40（73.65，87.78）	82.45（78.00，87.10）	0.539	−0.179
ANC（$\times 10^9 \cdot L^{-1}$）	8.78（5.60，11.90）	8.72（6.57，11.65）	0.485	−0.034	8.69（5.62，11.76）	9.56（7.30，12.59）	0.080	−0.144
EOS（$\times 10^9 \cdot L^{-1}$）	0.03（0.00，0.13）	0.03（0.00，0.13）	0.733	0.168	0.03（0.00，0.13）	0.03（0.00，0.16）	0.877	0.111
Plt（$\times 10^9 \cdot L^{-1}$）	227.00（163.00，296.00）	202.00（155.50，255.00）	0.047	0.305	225.50（163.00，283.75）	223.50（163.50，266.75）	0.658	0.066
Hb（$g \cdot L^{-1}$）	104.00（90.00，121.00）	107.00（94.75，126.00）	0.170	−0.175	104.50（90.00，121.00）	104.50（94.00，126.75）	0.308	−0.156
CRP（$mg \cdot L^{-1}$）	49.63（21.40，85.40）	61.02（29.30，101.19）	0.162	−0.158	49.66（21.10，89.36）	56.14（26.17，99.14）	0.347	−0.101
PCT（$\mu g \cdot L^{-1}$）	0.20（0.11，0.31）	0.23（0.14，0.30）	0.164	0.180	0.20（0.11，0.30）	0.24（0.15，0.30）	0.115	0.175
TBiL（$\mu mol \cdot L^{-1}$）	9.30（6.50，12.30）	10.16（7.22，15.42）	0.123	−0.265	9.35（6.54，12.29）	9.37（7.26，15.33）	0.315	−0.185

续表1

变量	PSM前				PSM后			
	仿制药组（n=103）	原研药组（n=170）	P	SMD	仿制药组（n=100）	原研药组（n=100）	P	SMD
Alb（g•L^{-1}）	33.70（30.96，37.60）	34.04（30.34，37.32）	0.879	−0.041	33.70（30.92，37.58）	33.00（30.32，36.56）	0.477	−0.005
ALT（U•L^{-1}）	28.00（19.00，44.00）	31.00（19.75，51.02）	0.294	−0.101	28.50（19.25，44.75）	31.00（18.25，54.75）	0.532	−0.074
AST（U•L^{-1}）	30.00（22.00，40.00）	32.00（21.15，49.25）	0.378	−0.191	30.00（22.00，42.25）	31.50（21.00，49.00）	0.653	−0.145
SCr（μmol•L^{-1}）	56.00（35.50，70.40）	61.70（46.00，76.48）	0.045	0.141	56.00（35.88，70.38）	60.60（45.38，75.32）	0.136	0.121
CCr（mL•min^{-1}）	97.80（65.10，147.10）	89.90（59.95，128.02）	0.426	0.129	98.80（65.25，146.98）	95.00（61.22，129.22）	0.699	0.080

注：*分类变量以例数和百分比［n（%）］表示；WBC.白细胞计数（white blood cell count）；Neu%.中性粒细胞比例（neutrophil percentage）；ANC.中性粒细胞绝对值（absolute neutrophil count）；EOS.嗜酸性粒细胞计数（eosinophil count）；Plt.血小板计数（platelet count）；Hb.血红蛋白（hemoglobin）；CRP.C-反应蛋白（C-reactive protein）；PCT.降钙素原（procalcitonin）；TBiL.总胆红素（total bilirubin）；Alb.白蛋白（albumin）；ALT.丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase）；AST.天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase）；SCr.血肌酐（serum creatinine）；CCr.肌酐清除率（creatinine clearance rate）。

2.2 疗效比较

PSM后，仿制药组与原研药组各纳入100例患者，两组分别收集到108份、106份呼吸道标本（痰液或肺泡灌洗液）。两组标本中，同一呼吸道标本检出两种革兰氏阴性菌的比例分别为18.5%（20/108）和15.1%（16/106），其余标本均为单一菌种感染。仿制药组与原研药组分别分离出128、122株革兰氏阴性菌株（表2）。细菌分布方面，仿制药组与原研药组排名前3位的菌种类型一致，分别为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌，3种主要菌株在两组间分布差异无统计学意义（P > 0.05）。两组其余各菌种构成比亦无显著差异（P > 0.05）。两组患者中绝大多数菌株的MIC值 ⩽ 1，两组间MIC分布差异无统计学意义（P > 0.05）。PSM后，仿制药组与原研药组的细菌清除率分别为82.03%和87.70%，组间差异无统计学意义［率差=−5.67%，95%CI（−14.51%，3.17%），P =0.212］；临床有效率分别为88.00%和92.00%，组间差异无统计学意义［率差=−4.00%，95%CI（−12.30%，4.30%），P=0.346］；28 d死亡率分别为8.00%和7.00%，未见统计学显著差异［率差=1.00%，95%CI（−6.30%，8.30%），P=0.788］，见表3。

2.3 安全性比较

仿制药组与原研药组不良反应发生率最高的是肝毒性（10.00% vs. 8.00%），其他不良反应主要表现为胃肠道症状，其中仿制药组发生腹泻2例、恶心呕吐1例；原研药组发生腹泻与恶心呕吐各1例。仿制药组与原研药组在不良反应发生率方面差异无统计学意义（19% vs. 17%，P>0.05），见表4。

2.4 经济性评估

鉴于美罗培南原研药与仿制药在有效性和安全性方面均未显示出统计学差异，采用最小成本分析法进行经济性评价。仿制药组的美罗培南药物费用显著低于原研药组［446.40（306.90，

表2 PSM后革兰氏阴性菌培养结果及MIC分布［n（%）］

Table 2. Culture results of Gram-negative bacteria and MIC distribution after PSM［n（%）］

项目	仿制药组（n=128）	原研药组（n=122）	χ^2	P
细菌类型				
鲍曼不动杆菌	8（6.25）	8（6.56）	0.010	0.921
洋葱伯克霍尔德菌	6（4.69）	8（6.56）	0.413	0.520
大肠埃希菌	16（12.50）	14（11.48）	0.062	0.803
肺炎克雷伯菌	45（35.16）	44（36.06）	0.023	0.881
铜绿假单胞菌	28（21.88）	23（18.85）	0.351	0.553
产气肠杆菌	6（4.69）	6（4.92）	0.007	0.932
阴沟肠杆菌	3（2.34）	5（4.10）	0.184	0.668
粘质沙雷菌	5（3.91）	6（4.92）	0.152	0.697
其他革兰氏阴性菌	11（8.59）	8（6.56）	0.369	0.544
MIC分布				
⩽1	113（88.28）	99（81.15）	2.466	0.116
2	6（4.69）	6（4.92）	0.007	0.932
4	6（4.69）	12（9.84）	2.478	0.115
8	3（2.34）	5（4.10）	0.184	0.668

注：仿制药组检出11个其他革兰氏阴性菌，其中枸橼酸杆菌2株、皮特不动杆菌1株、产吲哚金黄杆菌1株、奇异变形杆菌2株、木糖氧化无色杆菌2株、皮氏罗尔斯顿菌1株、多食伯克霍尔菌2株。原研药组获得8个其他革兰氏阴性菌，其中产酸克雷伯氏菌1株、奇异变形杆菌1株、抗坏血酸克吕沃尔菌1株、鲁氏不动杆菌1株、多食伯克霍尔菌1株、危险罗尔斯顿菌1株、普罗威登斯菌1株、液化沙雷氏菌1株。

表3 PSM后仿制药组与原研药组的疗效比较［n（%）］

Table 3. Comparison of the efficacy between generic and branded meropenem after PSM ［n（%）］

疗效指标	仿制药组（n=100）	原研药组（n=100）	χ^2	P
革兰氏阴性菌株数	128	122	/	/
细菌清除率[a]	105（82.03）	107（87.70）	1.560	0.212
确定清除[a]	54（42.19）	63（51.64）	2.241	0.134
假定清除[a]	51（39.84）	44（36.07）	0.378	0.538
确定未清除[a]	20（15.63）	13（10.66）	1.346	0.246
假定未清除[a]	3（2.34）	2（1.64）	0.000	>0.999
临床有效率[b]	88（88.00）	92（92.00）	0.889	0.346
28 d死亡率[b]	8（8.00）	7（7.00）	0.072	0.788

注：a.以PSM后仿制药组与原研药组分别分离出128、122株革兰氏阴性菌株为分母进行计算；b.以PSM后仿制药组与原研药组各纳入100例患者为分母进行计算。

表4 仿制药组和原研药组不良反应发生率的比较［n（%）］

Table 4. Comparison of adverse reactions between generic and branded meropenem ［n（%）］

不良反应类型	仿制药组（n=100）	原研药组（n=100）	χ^2	P
至少发生一个不良反应	19（19.00%）	17（17.00%）	0.136	0.713
肝毒性	10（10.00%）	8（8.00%）	0.244	0.621
肾毒性	1（1.00%）	3（3.00%）	0.255	0.614
贫血	4（4.00%）	2（2.00%）	0.172	0.678
血小板减少	2（2.00%）	3（3.00%）	0.000	>0.999
嗜酸性粒细胞增加	3（3.00%）	2（2.00%）	0.000	>0.999
其他不良反应	3（3.00%）	2（2.00%）	0.000	>0.999

781.20）元 vs. 4 761.08（1 498.54，9 686.32）元，Z=−8.932，P<0.001］。假设住院期间抗菌药物降低10%后的敏感性分析结果与上述发现一致，仿制药组与原研药组的美罗培南药物费分别为401.76（276.21，703.08）元和4 284.97（1 348.68，8 717.69）元（Z=−8.932，P<0.001），仿制药组更具有经济性，结果稳健。

3 讨论

美罗培南是多重耐药革兰氏阴性菌所致HAP的一线治疗药物，然而其药代动力学在颅脑损伤患者中易受脑脊液引流、全身炎症反应、肾功能状态等因素干扰，进而可能影响抗感染的疗效与安全性[20]。目前，针对HAP合并颅脑损伤这一特定人群，美罗培南仿制药相较于原研药是否具备相当的有效性与安全性，并能带来经济性效益，尚缺乏充足的临床研究证据。

参考既往美罗培南非劣效临床试验[21]，若组间有效性差异的95%CI下限大于预设的非劣效界值（−15%），则认为满足非劣效性。美罗培南仿制药与原研药临床有效率差值的95%CI下限为−12.30%，细菌清除率差值的95%CI下限为−14.51%，均大于预设的非劣效界值。因此，在治疗HAP合并颅脑损伤患者时，美罗培南仿制药的临床有效率与细菌清除率均不劣效于美罗培南原研药。本研究显示美罗培南仿制药与原研药在HAP患者合并颅脑损伤患者中的临床疗效无显著差异，与既往在成人感染及儿童重症肺炎等其他人群中开展的研究结果类似[6-8]。此外，两组患者的细菌清除率无显著差异，与李红桥、张圣洁等的研究结果一致[7-8]。胡琪等[6]的研究则显示原研药组的细菌清除率高于仿制药组，但该研究并非入组患者均经标本培养确认为革兰氏阴性菌感染，且细菌清除率通过清除例数与总患者例数之比计算得出，可能对结果准确性产生影响。此外，上述研究未报告细菌的MIC分布数据，而美罗培南的抗菌活性与其MIC水平直接相关，因此，缺乏该信息可能影响仿制药与原研药细菌清除率比较结果的可靠性。本研究仅纳入呼吸道标本培养确认为革兰氏阴性菌感染并使用美罗培南治疗的患者，并依据《中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识》[22]的建议，排除了美罗培南MIC>8 mg·L^{-1}的耐碳青霉烯菌株感染病例，有利于提高结果的可靠性。

本研究结果显示，仿制药组与原研药组的不良反应发生率分别为19.00%和17.00%。根据美罗培

南原研药上市后临床使用调查（每日给药量超过2 g）显示，382例患者中有73例出现不良反应，发生率为19.11%。金路等[23]对重症感染患者使用美罗培南抗感染的回顾性研究报道，不良反应发生率为19.54%，与本研究结果相近。两组患者间不良反应发生率无显著差异，其中肝毒性的发生率最高，与既往研究的报道结果类似[6-7]。目前美罗培南导致肝毒性的具体机制尚未明确，已有文献指出，美罗培南引起肝损伤的机制可能主要与免疫反应有关[24]。

美罗培南用于治疗HAP合并颅脑损伤患者时，仿制药组的抗菌药物费用较原研药组更低，与美罗培南仿制药与原研药治疗重症肺炎的经济性研究中得出的结果相一致[7]。唐甘翎等[25]对伏立康唑仿制药和原研药的经济性评价亦表明，仿制药的抗菌药物费用显著低于原研药。在医疗体制改革持续推进的背景下，原研药与仿制药价格的逐步下降已成为必然趋势。为验证研究结果的稳健性，进一步进行了敏感性分析，其结果与最小成本分析结论一致，表明集采药品具有显著的经济性优势。

本研究存在以下局限性：①采用PSM法以均衡两组患者的基线水平，从而减少混杂和偏倚，但造成数据丢失，最终样本量有限；②该研究为回顾性研究，PSM法仅能平衡部分可观测变量，无法完全校正某些潜在未知因素对观察指标可能产生的影响；③经PSM后所有基线特征的SMD绝对值均小于0.20，提示组间差异较小，患者特征分布趋于均衡。匹配过程中纳入了包括人口学信息、临床特征及实验室指标在内的29个变量，虽未能使全部基线特征的SMD绝对值均小于0.10，但若严格要求所有变量均满足该阈值，将可能导致样本量显著损失。为在确保匹配质量的同时尽量保留足够有效的样本，本研究参照既往方法[26-27]，将SMD < 0.20视为组间差异较小，组间基线达到趋于平衡的状态；④该研究为单中心研究，其结果的普遍性和可靠性尚需通过多中心、前瞻性、大样本量的研究进一步验证。

综上，美罗培南仿制药在治疗HAP合并颅脑损伤患者时，其疗效和安全性方面与原研药相比未见显著差异，且具有更优的经济性优势。本研究为美罗培南仿制药物在该类患者中的临床应用提供了循证依据，同时也为医院的药品遴选工作提供了参考。

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

1 Hu Y, He W, Yao D, et al. Intrathecal or intraventricular antimicrobial therapy for post-neurosurgical intracranial infection due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(5): 556-561. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.002.

2 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科医院获得性管理协作组. 中国神经外科医院获得性患者感染诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(21): 1607-1614. [Chinese Neurosurgical Society, Chinese Neurosurgical Hospital-acquired Infection Management Cooperative Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of hospital-acquired infections in neurosurgical patients in China (2017) [J]. Chinese Medical Journal, 2017, 97(21): 1607-1614.] DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491.2017.21.005.

3 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280. [Pulmonary Infection Assembly, Chinese Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Chinese adults (2018 edition) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(4): 255-280.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.

4 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: e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.

5 张斌, 柳敏娜, 李晓琳, 等. 集采背景下仿制药与原研药临床应用的真实世界研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(6): 690-701. [Zhang B, Lin MN, Li XL, et al. Progress of real-world research of the generic and innovator drugs under the national centralized drug procurement policy[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(6): 690-701.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502083.

6 胡琪, 龙恩武, 朱宝强, 等. 美罗培南原研药与仿制药有效性和安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(17): 2025-2031. [Hu Q, Long EW, Zhu BQ, et al. Comparison of effectiveness and safety of branded versus generic meropenem[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2025, 45(17): 2025-2031.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2025.17.14.

7 李红桥, 夏雯, 李兰, 等. 美罗培南仿制药与原研药治疗重症肺炎的有效性、安全性与经济性比较[J]. 中国临床药学杂志, 2025, 34(7): 488-492. [Li HQ, Xia W, Li L, et al. Comparison of efficacy, safety and cost-effectiveness of generic drugs and

original meropenem in the treatment of severe pneumonia[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2025, 34(7): 488-492.] DOI: 10.19577/j.1007-4406.2025.07.002.

8 张圣洁, 徐进, 许静, 等. 基于倾向评分匹配法的国产与原研注射用美罗培南治疗儿童医院获得性肺炎疗效与安全性评价的真实世界研究[J]. 儿科药学杂志, 2024, 10(6): 5-9. [Zhang SJ, Xu J, Xu J, et al. Efficacy and safety of generic and original meropenem for injection in children with severe pneumonia in the real world based on propensity score matching method[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2024, 10(6): 5-9.] DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.06.002.

9 Lu C, Zhang Y, Chen M, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of meropenem in cerebrospinal fluid and plasma in patients with meningitis after neurosurgery[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(11): 6619-6625.

10 von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. Ann Intern Med, 2007, 147(8): 573-577. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010.

11 李彤彤, 孙坚彤, 马冕, 等. 美罗培南精准用药闭环管理在医院获得性肺炎合并颅脑损伤患者中的效果评价[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(24): 2863-2871. [Li TT, Sun JT, Ma M, et al. Effect evaluation of a closed-loop management of precise medication of meropenem in patients with hospital acquired pneumonia complicated with craniocerebral injury[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2025, 45(24): 2863-2871.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2025.24.12.

12 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856. [Writing Group of Guidance for Clinical Trials of Anti-bacterial Drugs. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 30(9): 844-856.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.09.030.

13 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11) [2025-5-10]. https://wk.baidu.com/view/7cc62aaf8462caaedd3383c4bb4cf7ec4afeb629? pcf=2&fr=aladdin267&bfetype=new&_wkts_=1780972938241.

14 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(5): 457-474. [PLA Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society of Laboratory Medicine. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 45(5): 457-474.] DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01.

15 苟军强, 王晓锋, 鄂晓, 等. 利奈唑胺相关贫血的风险预测模型构建及应用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(4): 433-438. [Gou JQ, Wang XF, E X, et al. Construction and application of a risk prediction model for linezolid-induced anemia[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2023, 23(4): 433-438.] DOI:10.16718/j.1009-7708.2023.04.003.

16 张锦璐, 胡琳璘, 何杰, 等. 治疗药物监测指导美罗培南治疗重症感染临床疗效与经济学评价[J]. 中国药业, 2023, 32(2): 101-104. [Zhang JL, Hu LL, He J, et al. Clinical efficacy and pharmacoeconomic evaluation of therapeutic drug monitoring guided meropenem in the treatment of severe infection[J]. China Pharmaceuticals, 2023, 32(2): 101-104.] DOI: 10.3969/j. issn. 1006-4931.2023.02.024.

17 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), 5version. 0[EB/OL]. [2025-05-04]. https://ctep.cancer. gov/protocolDevelopment/electronic_application-s/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

18 Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204-218. DOI: 10.1186/cc11454.

19 Schober P, Mascha EJ, Vetter TR, et al. Statistics from A (agreement) to Z (z score): a guide to interpreting common measures of association, agreement, diagnostic accuracy, effect size, heterogeneity, and reliability in medical research[J]. Anesth Analg, 2021, 133(6): 1633-1641. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005773.

20 Kumta N, Heffernan AJ, Cotta MO, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of meropenem in neurocritical care patients: a prospective two-center study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(8): e0014222. DOI: 10.1128/aac.00142-22.

21 Wagenlehner FM, Gasink LB, McGovern PC, et al. Cefepime-Taniborbactam in complicated urinary tract infection[J]. N Engl J Med, 2024, 390(7): 611-622. DOI: 10.1056/NEJMoa2304748.

22 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860. [Expert Consensus Writing Group for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in China, Professional Committee of Infectious Diseases, China Medicine Education Association, Professional Committee of Bacterial Infection and Drug Resistance Prevention and Control, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in China[J]. Chinese Medical Journal, 2021, 101(36): 2850-2860.] DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20210219-00438.

23 金路, 罗雪梅, 朱怀军, 等. 重症感染患者美罗培南血药浓度与不良反应相关性. 中国医院药学杂志, 2020, 40(24): 2561-2564. [Jin L, Luo XM, Zhu HJ, et al. Concentration-toxicity relationships of meropenem in patients with severe infection[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(24): 2561-2564.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.24.12.

24 赵美, 党学良, 孙涛, 等. 美罗培南对住院患者肝功能影响的回顾性调查[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 100-104. [Zhao M, Dang XL, Sun T, et al. Retrospective analysis on liver function of patients used meropenem for injection[J]. Chinese

Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(2): 100-104.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.02.005.

25 唐甘翎, 谢祥威, 罗鲜丹, 等. 伏立康唑原研药与仿制药的有效性、安全性及经济性评价[J]. 中国药房, 2024, 35(7): 831-836. [Tang GL, Xie XW, Luo XD, et al. Efficacy, safety and cost-effectiveness evaluation of voriconazole original and generic drugs[J]. China Pharmacy, 2024, 35(7): 831-836.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.11.

26 杜海亮, 宋平义, 段万星, 等. 基于逆概率加权法对比瑞马唑仑与丙泊酚对胰腺体外碎石患者术后恶心呕吐的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(6): 985-990. [Du HL, Song PY, Duan WX, et al. Comparison of the effects of remimazolam and propofol on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing extracorporeal pancreatic lithotripsy based on inverse probability weighting method[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2025, 46(6): 985-990.] DOI: 10.7652 /jdyxb202506014.

27 程培源. 基于SEER数据库原发肺腺癌伴肝转移患者预后预测模型构建与外验证[D]. 长春: 吉林大学, 2025. [Chen PY. Construction and external validation of a prognostic prediction model for primary lung adenocarcinoma with hepatic metastasis based on the SEER database[D]. Changchun: Jilin University, 2025.

收稿日期：2025 年 12 月 24 日 修回日期：2026 年 01 月 30 日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉