



头孢他啶/阿维巴坦治疗碳青霉烯类耐药肠杆菌感染疗效和安全性的Meta分析

岑菁, 吕珊, 唐敏

The efficacy and safety of ceftazidime/avibactam therapy on carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a Meta-analysis

CEN Jing, LÜ Shan, TANG Min

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202007011>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

两性霉素B膀胱冲洗治疗真菌尿的荟萃分析

A Meta-analysis on the efficacy and safety of amphotericin B bladder irrigation in the treatment of urinary fungal infection
药学实践杂志. 2018, 36(4): 379-384 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.021

银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑梗死的疗效及安全性的Meta分析

The efficacy and safety of diterpene ginkgolides meglumine injection in stroke: a Meta-analysis
药学实践杂志. 2019, 37(1): 80-85 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.019

糠酸氟替卡松/维兰特罗复方剂治疗哮喘疗效与耐受性的Meta分析

Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol in patients with asthma: a systematic review by Meta-analysis
药学实践杂志. 2019, 37(5): 473-480 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.018

10 mg多廿烷醇与等剂量阿托伐他汀在血脂异常患者中调脂疗效比较的荟萃分析

Meta-analysis of 10 mg policosanol versus an equal dose of atorvastatin on the lipid-lowering efficacy in patients with dyslipidemia
药学实践杂志. 2017, 35(3): 282-288 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.022

奥卡西平和卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫疗效与安全性的Meta分析

A Meta-analysis for the evaluation of efficacy and safety of oxcarbazepine and carbamazepine for post-stroke epilepsy
药学实践杂志. 2018, 36(4): 373-378 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.020

安罗替尼在治疗癌症患者中高血压的发生率和发生风险：一项系统评价和Meta分析

Incidence and risk of hypertension in cancer patients receiving anlotinib: Review and Meta-analysis
药学实践杂志. 2020, 38(6): 552-557 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202008069



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药事管理 ·

头孢他啶/阿维巴坦治疗碳青霉烯类耐药肠杆菌感染疗效和安全性的Meta分析

岑菁, 吕珊, 唐敏 (陆军军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038)

【摘要】 目的 系统评价头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)治疗耐碳青霉烯类肠杆菌/肺炎克雷伯菌(CRE/CRKP)感染的疗效和安全性, 以期为临床治疗提供循证依据。方法 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 电子数据库, 收集从建库起至 2020 年 5 月公开发表的使用 CAZ/AVI 治疗 CRE/CRKP 感染的研究, 由 2 名评价员独立按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后, 采用 RevMan 5.3 统计软件对结果进行分析。结果 共纳入 5 篇英文文献, 合计 392 例患者。结果显示有效性方面: CAZ/AVI 组患者临床治愈率 [OR=3.57, 95% CI(2.03, 6.26), $P<0.00001$] 显著高于对照组。CAZ/AVI 组患者 28 d/30 d 全因病死率 [OR=0.27, 95% CI(0.14, 0.50), $P<0.0001$] 显著低于对照组。两组患者临床缓解率 [OR=1.92, 95% CI(0.93, 3.97), $P=0.08$] 和感染复发率 [OR=0.44, 95% CI(0.11, 1.85), $P=0.26$] 无显著性差异。安全性方面: CAZ/AVI 组患者不良事件(AEs) [OR=0.29, 95% CI(0.10, 0.80), $P=0.02$] 显著低于对照组, 两组患者严重不良事件(SAEs) [OR=0.33, 95% CI(0.09, 1.19), $P=0.09$] 无显著性差异。结论 当前证据表明, CAZ/AVI 治疗碳青霉烯类耐药菌感染具有生存优势且并不增加 SAEs, 安全性好。受纳入研究质量和数量限制, 上述结论有待更多高质量的 RCT 加以验证。

【关键词】 头孢他啶/阿维巴坦; 耐碳青霉烯类肠杆菌; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 系统评价; 荟萃分析

【中图分类号】 R978.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2021)04-0373-06

【DOI】 [10.12206/j.issn.1006-0111.202007011](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202007011)

The efficacy and safety of ceftazidime/avibactam therapy on carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a Meta-analysis

CEN Jing, LÜ Shan, TANG Min (Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam(CAZ/AVI) in the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*(CRE) or carbapenem-resistance *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), and to provide evidence-based reference for clinic therapy. **Methods** A comprehensive literature search from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CBM, CNKI and VIP database was conducted for the CAZ/AVI therapy on CRE/CRKP infections published before May.2020. Two reviewers independently screened literatures according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality of the included studies. The results were analyzed by RevMan 5.3 statistical software. **Results** Five studies in English involving 392 patients were included for the analysis. In terms of effectiveness, the results showed CAZ/AVI group significantly increased the clinical cure rate[OR=3.57, 95% CI (2.03, 6.26), $P<0.00001$] compared with the control group. Also CAZ/AVI group significantly decreased the 28/30 day all-cause mortality [OR=0.27, 95% CI (0.14, 0.50), $P<0.0001$]. There were no significant difference between the two groups in the clinical remission rate [OR=1.92, 95% CI (0.93, 3.97), $P=0.08$] and the infection recurrence rate [OR=0.44, 95% CI (0.11, 1.85), $P=0.26$]. In terms of safety, the incidence of adverse events in CAZ/AVI group were lower than those in control group [OR=0.29, 95% CI (0.10, 0.80), $P=0.02$]. There was no significant difference between two groups in the incidence of serious adverse events[OR=0.33, 95% CI (0.09, 1.19), $P=0.09$]. **Conclusion** The current evidence shows that CAZ/AVI therapy has advantage in survival rate for the treatment of CRE/CRKP infections without increase of SAEs. Limited by the quality and quantity of the included studies, the above conclusions need to be verified with more high-quality RCTs.

【Key words】 ceftazidime/avibactam; carbapenem-resistance *Enterobacteriaceae*; carbapenem-resistance *Klebsiella pneumoniae*; systematic evaluation; Meta-analysis

【作者简介】 岑菁, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学、抗感染药学, Email: zimengwenxin@126.com

【通信作者】 唐敏, 副主任药师, 博士, 研究方向: 临床药学、抗感染药学, Email: 244973382@qq.com

抗菌药物耐药性是一个全球性的公共卫生问题。碳青霉烯类抗生素被认为是治疗多重耐药菌感染的最后防线,但随着其在临床的广泛应用及不合理使用,导致耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)特别是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)激增,给临床抗感染治疗带来巨大挑战。

头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)是一种新型 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂,研究表明,阿维巴坦在体外可抑制 Ambler 分类中的 A 类、C 类和某些 D 类酶的活性,由于缺乏活性位点丝氨酸残基,对 B 类金属酶没有活性^[1]。阿维巴坦可重新环化恢复活性从而可长效抑制 β -内酰胺酶^[2],能够恢复或增强头孢他啶抗菌活性,CAZ/AVI 组合具有广谱抗菌活性,对包括 CRE 在内的多重耐药革兰阴性杆菌(MDR-GNB)具有强有力的杀菌活性。CAZ/AVI 于 2015 年在美国获批上市,随后在欧洲和中国获批上市。现已陆续被美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)和国家药品监督管理局(NMPA)批准用于成人治疗方案有限或无其他选择的 G 菌感染的治疗。目前,有一些小样本的回顾性研究表明^[3-7],CAZ/AVI 可能是治疗 CRE/CRKP 的有效替代品,但没有关于 CAZ/AVI 与其他抗菌药物用于 CRE/CRKP 的疗效和安全性比较的系统评价,以至于无法客观的评估两者之间的差异。本研究拟采用 Meta 分析方法,对国内外公开发表的 CAZ/AVI 治疗碳青霉烯类耐药菌感染的疗效和安全性研究进行系统评价,以期为 CAZ/AVI 的临床选用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP),并在此基础上进行手工检索及追查纳入文献的参考文献。检索时限为各数据库建库起至 2021 年 2 月。中文检索词为:头孢他啶阿维巴坦;英文检索词为:“ceftazidime/avibactam”“carbapenem-resistance *Enterobacteriaceae*(CRE)”“carbapenem-resistance *Klebsiella pneumoniae*(CRKP)”“carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*(CPE)”。检索采取主题词和自由词相结合的方式检索,如 PubMed 检索式: (“avibactam, ceftazidime drug combination [Supplementary Concept]” OR “avibactam-ceftazid-

ime” OR “ceftazidime-avibactam” OR “Avycaz”) AND (“carbapenem-resistance *enterobacteriaceae*” OR “carbapenem-resistance *klebsiella pneumoniae*” OR “carbapenemase-producing *enterobacteriaceae*”)。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

①研究类型:收集所有类型的中、英文临床研究,包括随机对照研究、队列研究、病例对照研究、有对照的病例报告(样本量 ≥ 10)。②研究对象:年龄 ≥ 18 岁,临床确诊为 CRE/CRKP 感染患者,性别不限。③干预措施:试验组患者接受 CAZ/AVI 抗感染治疗,给药时间 ≥ 24 h,用法用量及疗程不等;对照组为其他常规抗菌药物,如多粘菌素或替加环素或碳青霉烯类或 β -内酰胺酶抑制剂或氨基糖苷类等抗感染治疗。④结局指标:临床治愈率、临床缓解率、28 d/30 d 全因病死亡率、感染复发率、不良事件发生率(adverse events, AEs)和严重不良事件发生率(SAEs)。

1.2.2 排除标准

①重复发表或数据重复的文献;②报道信息太少、质量差及数据无法利用或错误的文献;③会议论文、病例报告和病例系列(样本量 < 10)、动物实验、体外实验。

1.3 数据提取

由 2 名研究者通过阅读标题和摘要对检索所得文献进行初选和去重,再阅读全文并按照纳入与排除标准独立确定纳入文献。如有分歧则讨论解决,必要时提请第三方仲裁。提取数据包括第一作者及发表年限;研究设计类型;纳入人群的基本特征(分组及样本量、年龄、性别、耐药菌等);抗菌药物给药方案和结局指标。

1.4 质量评价

由两位评价者依据纽卡斯尔-渥太华量表^[8](Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入研究进行质量评价,如存在分歧则讨论决定。NOS 主要包括研究人群选择、组间可比性和结果测量 3 个项目共 8 个条目,对文献质量的评价采用星级系统的半量化原则,该量表以星数代表分值,满分为 9 颗星。评分 > 6 颗星为高质量研究,评分 6 颗星为中等质量研究,评分 < 6 颗星为低质量研究^[9]。NOS 评分 ≥ 6 颗星的文献方可纳入研究。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。本研究所有结局指标均为计数资料,故采用效应量比值比(OR)及其 95% 置

信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究结果间的统计学异质性,若各研究结果间异质性无统计学意义($P>0.10$ 或 $I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析,反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究的情况

初筛得到相关文献564篇,其中,英文文献486篇(PubMed 315篇、Embase 83篇、Cochrane Library 88篇),中文文献78篇(CBM 28篇、CNKI

27篇、VIP 23篇)。剔除重复文献后获得248篇,阅读标题后排除与CAZ/AVI治疗CRE/CRKP/CPE感染不相关文献227篇。阅读剩余文献摘要,排除结局指标缺失或指标不相关文献33篇,得到文献11篇。阅读全文剔除样本量 <10 的文献后,最终纳入5篇英文文献^[3-7]进入本研究。共计患者392例,其中,试验组110例,对照组282例。其中,1项为前瞻性研究,4项为回顾性研究。4项研究为CRE感染,1项研究为CRKP感染,4项CRE研究进行了碳青霉烯酶检测确定绝大部分菌株产KPC酶。纳入研究的基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

纳入研究	中心情况	研究类型	研究时间(年)	分组及样本量	平均年龄(岁)	男性(%)	致病菌	观察时间(t/d)	给药方案	伴随疗法	结局指标
Shields ^[3] 2017	单中心(美国)	回顾性	2009-2017	T(13) C(96)	66 59	54 (57.3)	CRKP	90	CAZ/AVI CB+AG,CB+ COL,其他疗 法	GEN	①③④⑤⑥ ⑦
Castón ^[4] 2017	多中心(西班牙、以色列)	回顾性	2012-2016	T(8) C(23)	61 59	50 (65.2)	CRE	30	CAZ/AVI CB,AG, BLIBL,TGC, FOS,COL	AM,CB,FOS, TGC,COL	①③
Duin ^[5] 2018	多中心(美国)	前瞻性	2011-2016	T(38) C(99)	57 63	61 (42)	CRE	30	CAZ/AVI COL	TIG,AG,GE N,CB,FOS, SXT	①②③⑥⑦
Alraddadi ^[6] 2019	单中心(沙特阿拉伯)	回顾性	2017-2018	T(10) C(28)	59.5 61.5	80 (57.1)	CRE	30	CAZ/AVI COL,CB,TGC, AM,QU,SXT, AZT	-	①②③⑤
Tsolaki ^[7] 2019	多中心(希腊)	回顾性	40个月	T(41) C(36)	61.9 59.1	68.3 (77.3)	CRE	28	CAZ/AVI 适当抗生素 治疗	-	①③⑤

注: T: 试验组; C: 对照组。结局指标: ①临床治愈率; ②临床缓解率; ③28 d/30 d全因病死率; ④感染复发率; ⑤AEs; ⑥SAEs。CAZ/AVI: 头孢他啶/阿维巴坦; CB: 碳青霉烯类; AG: 氨基糖苷类; GEN: 庆大霉素; COL: 多粘菌素E; TGC: 替加环素; BLIBL: β -内酰胺酶抑制剂; FOS: 磷霉素; QU: 喹诺酮类; SXT: 复方磺胺甲噁唑; AZT: 氨基曲南。

2.2 文献质量评价

依据NOS对5项观察性研究进行质量评价,NOS评分均为6颗星,符合纳入Meta分析标准。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床治愈率

5项研究^[3-7]报道了临床治愈率,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.40$),选择固定效应模型分析,结果显示,CAZ/AVI组患者临床治愈率高于对照组,结果有统计学意义[OR=3.57,95%CI(2.03,6.26), $P<0.00001$],见图1。

2.3.2 临床缓解率

两项研究^[5-6]报道了临床缓解率,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.45$),选择固定效应模型分析,结果显示两组患者临床缓解率相当,结果无

统计学意义[OR=1.92,95%CI(0.93,3.97), $P=0.08$]。

2.3.3 28 d/30 d全因病死率

5项研究^[3-7]报道了28 d/30 d全因病死率,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.63$),选择固定效应模型分析,结果显示CAZ/AVI组患者28 d/30 d全因病死率低于对照组,结果有统计学意义[OR=0.27,95%CI(0.14,0.50), $P<0.0001$],见图2。

2.3.4 感染复发率

3项研究^[3,5-6]报道了感染复发率,各研究间有统计学异质性($I^2=61\%$, $P=0.08$),选择随机效应模型分析,结果显示两组患者感染复发率相当,结果无统计学意义[OR=0.44,95%CI(0.11,1.85), $P=0.26$]。

2.3.5 AEs和SAEs发生率

2项研究^[3,5]分别报道了不良事件(AEs)和严

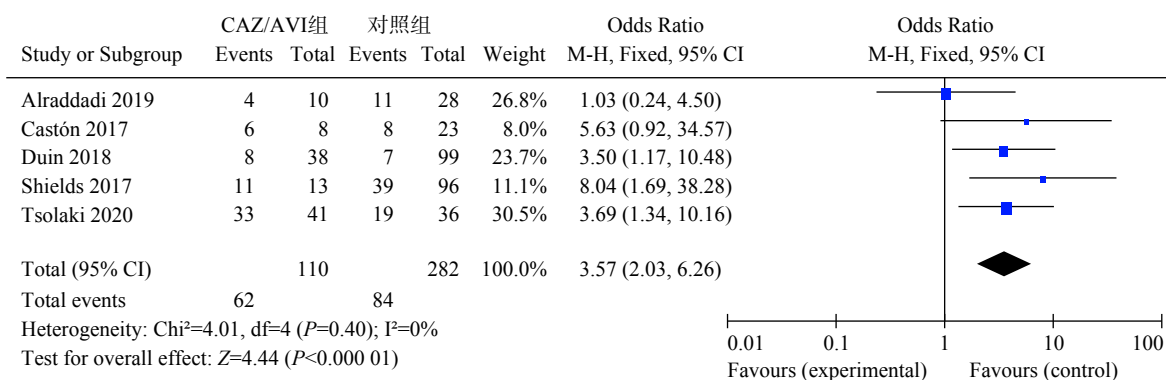


图1 两组患者临床治愈率的森林图

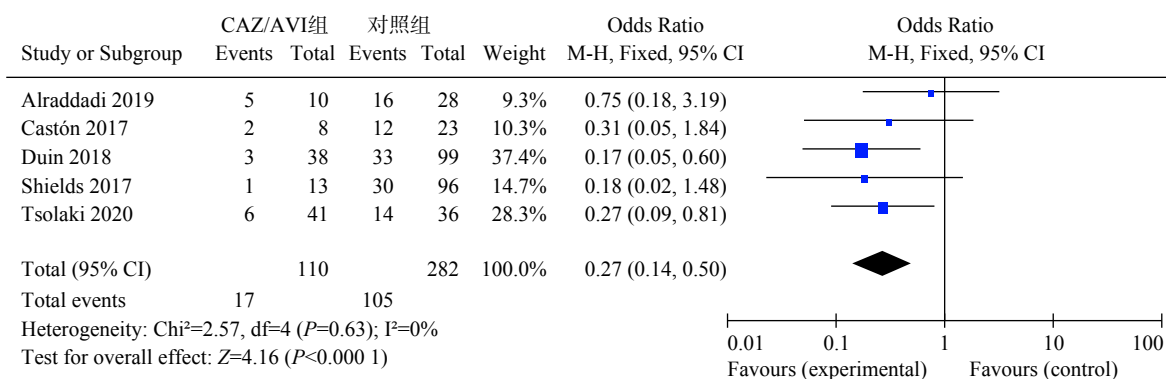


图2 两组患者 28 d/30 d 全因病死率的森林图

重不良事件(SAEs),各研究间均无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.43$)和 ($I^2=0\%$, $P=0.46$),选择固定效应模型分析,结果显示,CAZ/AVI组患者 AEs 低于对照组,结果有统计学意义 [OR=0.29,95% CI(0.10, 0.80), $P=0.02$]。两组患者 SAEs 相当,结果无统计学意义 [OR=0.33,95% CI(0.09,1.19), $P=0.09$],见图3。

3 讨论

由于缺乏有效和安全的替代治疗方案,碳青霉烯类抗生素耐药性的上升尤其令人担忧,临床迫切需要新的抗菌药物来解决耐药性带来的治疗难题。CAZ/AVI是第三代头孢菌素和新型的非β-内酰胺类的β-内酰胺酶抑制剂阿维巴坦相结合的抗生素,将CAZ的自身疗效与AVI的抑酶作用结合,能更广泛且安全有效地对抗大多数MDR-GNB引起的感染^[10]。目前CRE/CRKP对其耐药率低,但其广泛的体外活性、人们对头孢他啶比较熟悉以及耐药菌治疗药物选择严重受限等情况,可能会刺激临床对CAZ/AVI使用。本研究结果对包括392例患者的5项队列研究进行了统计分析,对CAZ/AVI治疗碳青霉烯类耐药菌感染的疗效和安全性进行了系统评价,可为临床治疗CRE/CRKP感染提供循证支持,同时可作为评价CAZ/AVI用

于MDR-GNB复杂感染的系统评价的最新补充。

疗效方面,CAZ/AVI组患者临床治愈率优于对照组,CAZ/AVI组患者28 d/30 d全因病死率低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者临床缓解率和感染复发率相当,差异无统计学意义。提示CAZ/AVI在治疗CRE/CRKP感染中疗效优于多粘菌素、替加环素、碳青霉烯类、氨基糖苷类等其他抗菌药物。Zhong等^[11]通过Meta分析指出CAZ/AVI在治疗革兰阴性菌感染时,临床治愈率和细菌清除率与碳青霉烯类(多利培南、亚胺培南-西司他丁、美罗培南、厄他培南)相当,差异无统计学意义。亚组分析显示,与对照组相比,CAZ/AVI可显著提高CRE患者的临床治愈率和降低患者病死率,差异有统计学意义。同时,最新的研究^[12]结果显示,在CRE感染患者治疗中,CAZ/AVI与新药美罗培南-法硼巴坦有相似的临床成功率。值得注意的是,有研究^[13-14]发现,CAZ/AVI单用治疗CRE感染时常出现耐药性。

安全性方面,CAZ/AVI组患者AEs低于对照组,差异有统计学意义;两组患者SAEs相当,差异无统计学意义。研究报道^[15],阿维巴坦具有较低的潜在药物相互作用,其安全性和耐受性已在CAZ/AVI研发过程中的多个临床数据中确定,包括肾功

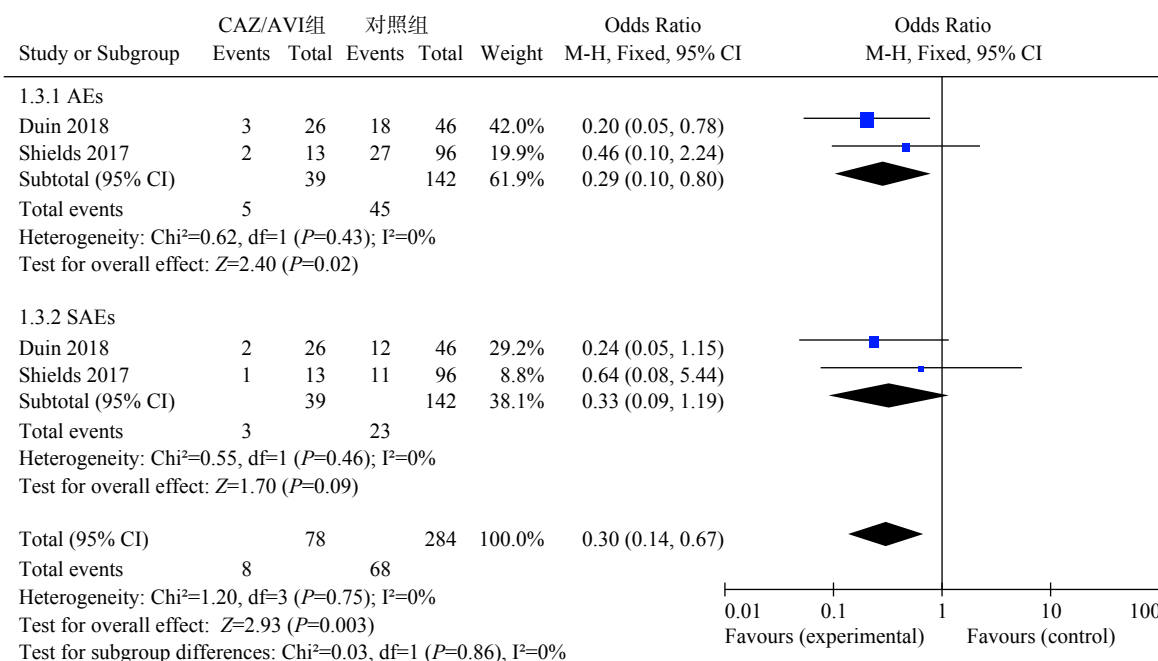


图3 两组患者 AEs 和 SAEs 的森林图

能不全和接受药物联合治疗的受试者。多项关于 CAZ/AVI 的 Meta 分析结果显示, CAZ/AVI 组与对照组患者发生不良事件包括严重不良事件相当。但在一些支持 CAZ/AVI 作为碳青霉烯类药物替代品的研究中, 有报道不良事件发生率有所增加^[16-17]。同时最新研究^[18]结果表明, 在 ESBL 阳性率为 25% 的肠杆菌科细菌中, CAZ/AVI 组患者 SAEs 明显高于碳青霉烯类组。本文中安全性结果仅纳入 2 项研究, 同时鉴于 CAZ/AVI 上市时间较短, 且主要用于严重复杂感染患者, 该药的安全性还有待进一步评估。

本研究经过广泛而全面的检索, 通过系统评价合并扩大了样本量, 除感染复发率外其他结局指标均无异质性, 结果可信度较高。但因存在以下局限性, 结论仍应被谨慎对待。第一, 本研究纳入统计分析的患者样本量较少 (<400); 第二, 本研究纳入文献数量较少, 且均为观察性研究, 研究质量低于随机对照研究, 且由于数据受限, 所采用的研究数据都是未经过调整的混杂因素 (如患者基础疾病、疾病的严重程度、感染源、敏感性实验折点、细菌对碳青霉烯类的 MIC 值等), 各纳入研究对照组患者治疗方案及伴随疗法有所出入, 这些都可能造成假阳性或假阴性结果; 第三, 本研究纳入研究的语种限制为中、英文, 存在选择性偏倚。

综上所述, 与多粘菌素、替加环素等常规抗 CRE/CRKP 感染治疗方案相比, CAZ/AVI 抗生素可提高该类患者临床治愈率、有效降低 28 d/30 d

全因病死亡率, 临床疗效较优。不良事件发生率显著低于对照组, 但严重不良事件发生率相当, 安全性略优。鉴于纳入研究数量较少、质量不高, 本研究结论有待设计更优的大型临床随机对照试验来验证, 以为临床工作提供科学合理的参考。

【参考文献】

- [1] VAN DUIN D, BONOMO R A. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(2): 234-241.
- [2] ZHANEL G G, LAWSON C D, ADAM H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination[J]. *Drugs*, 2013, 73(2): 159-177.
- [3] SHIELDS R K, NGUYEN M H, CHEN L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00883-17.
- [4] CASTÓN J J, LACORT-PERALTA I, MARTÍN-DÁVILA P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 59: 118-123.
- [5] VAN DUIN D, LOK J J, EARLEY M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(2): 163-171.
- [6] ALRADDADI B M, SAEEDI M, QUTUB M, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 772.
- [7] TSOLAKI V, MANTZARLIS K, MPAKALIS A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by car-

- bapenam-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 64(3): 1-11.
- [8] WELLS G, SHEA B, O'CONNELL D, et al. New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale-Cohort Studies[EB/OL]. [2020-03-28]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [9] OWNBY R L, CROCCO E, ACEVEDO A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(5): 530-538.
- [10] GARBER K. A β -lactamase inhibitor revival provides new hope for old antibiotics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(7): 445-447.
- [11] ZHONG H, ZHAO X Y, ZHANG Z L, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(4): 443-450.
- [12] ACKLEY R, ROSHDY D, MEREDITH J, et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenam-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5).
- [13] LI D, LIAO W, HUANG H H, et al. Emergence of hypervirulent ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Chinese tertiary hospital[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 2673-2680.
- [14] ZHANG P, SHI Q, HU H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(1): 124.e1-124124.e4.
- [15] TORRES A, ZHONG N S, PACHL J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 285-295.
- [16] LUCASTI C, POPESCU I, RAMESH M K, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5): 1183-1192.
- [17] GATTI M, RASCHI E, DE PONTI F. Relationship between adverse drug reactions to antibacterial agents and the *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase-producing (KPC) *Klebsiella pneumoniae* outbreak: insight from a pharmacovigilance study[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 65.
- [18] STERNBACH N, LEIBOVICI WEISSMAN Y, AVNI T, et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(8): 2021-2029.
- [收稿日期] 2020-07-02 [修回日期] 2021-03-23
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 312 页)

- [2] 胡杨洋, 王胜鹏, 陈锐娥, 等. 赶黄草的药学研究和应用[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(3): 136-140.
- [3] 杨丽娜, 周承芳, 曾棋平, 等. 赶黄草保肝活性成分的提取纯化工艺研究进展[J]. *解放军药学学报*, 2018, 34(2): 169-171.
- [4] 肖丽萍, 宋洋洋, 周彦希, 等. 赶黄草抗非酒精性脂肪肝的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(10): 125-129.
- [5] CAO Y W, JIANG Y, ZHANG D Y, et al. Protective effects of *Penthorum chinense* Pursh against chronic ethanol-induced liver injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161: 92-98.
- [6] HU Y Y, WANG S P, WANG A Q, et al. Antioxidant and hepatoprotective effect of *Penthorum chinense* Pursh extract against t-BHP-induced liver damage in L02 cells[J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 6443-6453.
- [7] 张冲. 不同浓度乙醇赶黄草提取物对大鼠酒精性脂肪肝的治疗作用及机制研究[D]. 四川医科大学, 2015.
- [8] 唐勇, 张冲, 李国春, 等. 赶黄草乙醇提取物对大鼠酒精性脂肪肝的作用[J]. *中成药*, 2016, 38(7): 1601-1605.
- [9] 李国春, 黄新武, 尹加珍, 等. 赶黄草提取物对大鼠酒精性脂肪肝的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(2): 163-165.
- [10] 解静. 赶黄草提取物对胆汁淤积性肝细胞损伤的保护作用[D]. 西南医科大学, 2016.
- [11] WANG M, ZHANG X J, FENG R B, et al. Hepatoprotective properties of *Penthorum chinense* Pursh against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. *Chin Med*, 2017, 12: 32.
- [12] 孙晓梅, 阎姝. 复方赶黄草对ANIT致大鼠胆汁淤积性肝损伤的影响及作用机制研究[J]. *中药材*, 2018, 41(3): 716-719.
- [13] 覃俊媛, 谢晓芳, 杨雪, 等. 2个产地赶黄草对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2018, 40(7): 1592-1594.
- [14] 张剑, 伍淑明, 杨肖, 等. 赶黄草中化学成分研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(21): 4571-4577.
- [15] 黄豆豆. 肝苏颗粒质量控制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [16] WANG A Q, WANG S P, JIANG Y, et al. Bio-assay guided identification of hepatoprotective polyphenols from *Penthorum chinense* Pursh on t-BHP induced oxidative stress injured L02 cells[J]. *Food Funct*, 2016, 7(4): 2074-2083.
- [17] ZHOU F Y, WANG A Q, LI D, et al. Pinocembrin from *Penthorum chinense* Pursh suppresses hepatic stellate cells activation through a unified SIRT3-TGF- β -Smad signaling pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 341: 38-50.
- [18] HUANG D D, JIANG Y, CHEN W S, et al. Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense* Pursh[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 256-263.
- [19] 姚宏亮, 沈洁, 傅逸凡. 藕皮多酚提取工艺优化及其体外抗氧化性研究[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(14): 103-108.
- [20] 窦志华, 曹瑞, 卞理, 等. 正交试验法优选大黄中蒽醌类成分提取工艺[J]. *中草药*, 2018, 49(14): 3279-3286.
- [21] 高林晓, 郭蒙, 郭茂鸿, 等. 正交试验设计优化刺三加根中总多酚的提取工艺研究[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(13): 57-62.
- [收稿日期] 2020-09-14 [修回日期] 2021-01-11
[本文编辑] 李睿旻