

基于治疗药物监测评估 CRRT 对重症患者亚胺培南药动学及疗效的影响



张 莉¹, 陈 媛², 胡 淼¹, 万盼婷¹, 刘平羽¹

1. 南京医科大学第二附属医院药学部 (南京 210011)

2. 南京医科大学第二附属医院重症医学科 (南京 210011)

【摘要】目的 评估连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 对重症患者亚胺培南西司他丁血药浓度及临床疗效的影响, 为 CRRT 治疗的感染患者个体化给药方案优化提供参考。**方法** 回顾性分析 2024 年 6 月—2025 年 12 月南京医科大学第二附属医院接受亚胺培南西司他丁治疗患者的资料, 根据是否接受 CRRT 分为 CRRT 组与非 CRRT 组, 收集并比较 2 组患者的基本情况、亚胺培南给药方案、稳态血药谷浓度 (目标靶值为 ≥ 2 mg/L) 及临床疗效。**结果** 研究共纳入患者 174 例, 其中 CRRT 组 66 例, 非 CRRT 组 108 例。CRRT 组与非 CRRT 组患者的稳态血药谷浓度分别为 2.84 (1.69, 4.70) mg/L 与 2.25 (0.91, 5.25) mg/L, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。非 CRRT 组亚胺培南谷浓度低于有效靶标 (< 2 mg/L) 的比例为 45.37%, 显著高于 CRRT 组的 36.36% ($P=0.040$)。在非 CRRT 组中, 血药谷浓度与患者肌酐清除率呈显著负相关 ($r=-0.253$, $P=0.008$), 而 CRRT 组无统计学意义 ($P > 0.05$)。CRRT 组降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP) 的中位数由治疗前的 7.390 ng/mL 和 142.970 mg/L 降至治疗后的 0.996 ng/mL 和 69.310 mg/L; 非 CRRT 组治疗前 PCT、CRP 中位数分别为 4.470 ng/mL 和 113.400 mg/L, 治疗后降至 0.487 ng/mL 和 44.915 mg/L; 2 组患者病原菌清除率 (83.87% vs. 70.49%) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 对于接受 CRRT 治疗的重症患者, 亚胺培南的药动学更为复杂, 其血药浓度与自身肾功能的关联性减弱。尽管 2 组总体疗效相似, 但均存在一定比例的药动学/药效学不达标情况。因此, 对接受 CRRT 治疗的重症感染患者, 尤其是肾功能严重受损者, 应积极进行亚胺培南治疗药物监测, 以实现基于药动学/药效学目标的个体化精准给药。

【关键词】 亚胺培南; 连续性肾脏替代治疗; 治疗药物监测; 药动学/药效学; 个体化给药

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Assessment of the impact of continuous renal replacement therapy on imipenem pharmacokinetics and clinical efficacy in critically ill patients via therapeutic drug monitoring

ZHANG Li¹, CHEN Yuan², HU Miao¹, WAN Panting¹, LIU Pingyu¹

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

2. Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604006

基金项目: 江苏省老年医学会临床药学专项基金 (JGS2023ZDYX011)

通信作者: 刘平羽, 博士, 主任药师, Email: 1018515698@qq.com

Corresponding author: LIU Pingyu, Email: 1018515698@qq.com

【Abstract】Objective To evaluate the impact of continuous renal replacement therapy (CRRT) on the plasma concentration and clinical efficacy of imipenem/cilastatin in critically ill patients, and to provide a reference for optimizing individualized dosing regimens in infected patients undergoing CRRT. **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients treated with imipenem/cilastatin at the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from June 2024 to December 2025. Patients were divided into a CRRT group and a non-CRRT group based on whether they received CRRT. Baseline characteristics, imipenem dosing regimens, steady-state trough concentrations (target threshold ≥ 2 mg/L), and clinical outcomes were collected and compared between the two groups. **Results** A total of 174 patients were enrolled in this study, including 66 patients in the CRRT group and 108 patients in the non-CRRT group. The steady-state trough serum drug concentrations were 2.84 (1.69, 4.70) mg/L in the CRRT group and 2.25 (0.91, 5.25) mg/L in the non-CRRT group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The proportion of patients with imipenem trough concentrations below the effective target (< 2 mg/L) was 45.37% in the non-CRRT group, which was markedly higher than the 34.04% observed in the CRRT group. In the non-CRRT group, the trough serum drug concentration was significantly negatively correlated with patients' creatinine clearance ($r = -0.253$, $P = 0.008$), whereas no statistically significant correlation was found in the CRRT group ($P > 0.05$). In the CRRT group, the median levels of PCT and CRP decreased from 7.390 ng/mL and 142.970 mg/L before treatment to 0.996 ng/mL and 69.310 mg/L after treatment, respectively. In the non-CRRT group, the median baseline PCT and CRP levels were 4.470 ng/mL and 113.400 mg/L, which declined to 0.487 ng/mL and 44.915 mg/L post-treatment. The pathogen clearance rates differed significantly between the two groups (83.87% vs. 70.49%, $P < 0.05$). **Conclusion** The pharmacokinetics of imipenem are more complex in critically ill patients receiving CRRT, and the association between its plasma concentration and the patient's own renal function is weakened. Although the overall clinical efficacy was similar between the two groups, a significant proportion of patients in both groups failed to achieve the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) target. Therefore, therapeutic drug monitoring of imipenem should be actively implemented for critically ill infected patients undergoing CRRT, especially those with severe renal impairment, to achieve individualized and precise dosing based on PK/PD targets.

【Keywords】 Imipenem; Continuous renal replacement therapy; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Individualized dosing

亚胺培南西司他丁是临床治疗耐药菌感染及病原未明重症感染的关键药物。其抗菌作用具有时间依赖性,临床疗效的核心在于药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)指标,即血药浓度高于病原菌最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的时间占给药间隔的百分比($\%T > MIC$)。因此,不能仅凭血药浓度值评估疗效,须结合MIC综合判断。对于重症患者,为保证治疗成功,常需要设定更高的PK/PD靶标(如 $100\%T > MIC$)^[1]。但过高的亚胺培南浓度(如高于MIC的6~10倍)可使不良反应发生的风险显著增加^[2]。在经验性治疗阶段,临床通常参考流行病学折点(如2 mg/L)来设定初始目标。重症患者往往伴有复杂的病理

生理改变,如液体分布容积增大、低蛋白血症、多器官功能衰竭等,这些因素会显著影响抗菌药物的PK过程,导致巨大的个体差异,使得标准给药方案难以达到理想的治疗目标^[3]。因此,基于治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的个体化给药,对于优化重症患者的PK/PD达标率、平衡疗效与安全性至关重要。

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是重症监护室中用于支持肾功能、清除炎症介质的重要技术^[4]。然而,CRRT在清除体内有害物质的同时,也会增加药物的体外清除,对主要经肾脏排泄的药物的PK影响尤为显著。亚胺培南主要经肾脏排泄,因此CRRT可能会加速其清除,导致血药浓度(尤

其是谷浓度)降低,这不仅可能影响疗效,也存在诱导细菌耐药的风险^[5]。目前,国内尚缺乏系统比较CRRT与非CRRT患者亚胺培南血药浓度及临床疗效差异的研究。本研究为一项单中心回顾性研究,通过对比分析2组患者的亚胺培南给药方案、血药谷浓度及临床疗效,探讨CRRT对亚胺培南PK及疗效的影响,以期接受CRRT治疗的重症感染患者制定更精准的个体化给药方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集2024年6月—2025年12月在南京医科大学第二附属医院接受亚胺培南西司他丁治疗的患者,其中应用亚胺培南西司他丁抗感染治疗同时进行CRRT的病例设为CRRT组,应用亚胺培南西司他丁但未进行CRRT的病例为非CRRT组。病例纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②因感染需要给予亚胺培南西司他丁治疗;③亚胺培南西司他丁疗程 ≥ 5 d并进行TDM。排除标准:①亚胺培南血药谷浓度超过监测限(0.1~100.0 mg/L);②血药谷浓度抽样时间不合理;③患者临床资料不完整。本研究方案已通过南京医科大学第二附属医院医学伦理委员会审查并批准,并豁免患者知情同意(伦理批准号:2026-KY-304-01)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集与数据提取

通过医院信息系统、实验室信息系统及重症监护信息系统回顾性收集纳入患者的临床资料。数据提取由两名研究人员独立进行,并使用统一设计的结构化表格(Microsoft Excel 2007)进行录入,交叉核对以确保准确性。提取的数据变量主要包括以下4类:①人口学与基线特征,如年龄、性别、体重、体重指数、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾功能不全等);②感染与治疗相关信息,如感染部位、病原学结果、亚胺培南给药剂量与频次、疗程、合并用药情况;③实验室检查指标,用药前后的血清肌酐并计算肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)、白蛋白(albumin, Alb)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等;④TDM数据,包括稳态谷浓度采样时间、实测血药浓度

值。所有实验室指标均采用抗感染治疗开始前24 h内及疗程结束后24~48 h内的检测结果。

1.2.2 血药浓度测定

本研究所测亚胺培南浓度为稳态谷浓度,用于指导个体化剂量调整。患者静脉使用亚胺培南西司他丁4~5剂达稳态后,于下一次给药前30 min内抽取3 mL静脉血置于肝素化离心管,取血后30 min内离心($1\ 500\times g$)5 min,取上清液300 μ L,加入稳定剂及内标溶液涡旋混匀,转移至超滤离心管中,4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心($12\ 000\times g$)20 min取滤过液,采用HPLC法测定血药浓度^[6],仪器为岛津LC-20T型液相色谱系统。

1.2.3 稳态血药谷浓度靶标的确定

亚胺培南的流行病学折点为最小抑菌浓度2 mg/L, MIC >8 mg/L时则认为该细菌对亚胺培南耐药。在用于重症患者的初始经验性抗感染治疗时,国内外指南推荐大多将亚胺培南的折点2 mg/L确定为其稳态血药谷浓度靶标。大多数学者也选取100%T $>$ MIC作为重症患者PK/PD靶目标,也有研究选取40%T $>$ 4 $\times$ MIC,甚至还有少数研究将靶目标定为100%T $>$ 4 $\times$ MIC^[7]。研究显示,当100%T $>$ 6~10 $\times$ MIC时,患者发生中枢神经系统不良反应的概率大大增加^[8]。本研究将100%T $>$ MIC设置为目标靶值来统计亚胺培南的谷浓度达标情况,将亚胺培南稳态血药谷浓度 ≥ 2 mg/L视为达标。

1.2.4 给药方案界定与剂量调整情况

为探讨初始给药方案下的PK/PD特征,因此统计对象为未发生剂量调整的患者。鉴于当前临床实践中,部分医师对基于TDM结果进行个体化剂量调整的认知与执行尚不充分,若纳入频繁调整剂量的病例,将导致给药方案与血药浓度、临床疗效的对应关系变得极为复杂,难以剥离CRRT本身对PK的纯粹影响。因此,为确保研究结论聚焦于CRRT对初始稳态浓度的影响,本研究最终纳入分析的数据均为首次TDM检测前的初始给药方案及其对应浓度,治疗期间发生剂量调整的患者数据未被纳入主要疗效与PK/PD分析。

1.2.5 疗效判定标准

采用综合指标进行疗效判定,包括临床疗效与病原学反应,所有评估均于抗感染疗程结束后

24~48 h 内完成。相关感染生物标志物（PCT、CRP）、肾功能指标均于疗程结束时同步采集血样检测，并与基线值比较。临床疗效评定标准：有效，患者的临床症状、体征明显好转，且主要感染生物标志物（如 PCT 较基线下降 $\geq 80\%$ ，和/或 CRP 较基线下降 $\geq 50\%$ ）恢复正常或显著改善^[8]；无效，未达到上述有效标准，或病情加重，或因感染控制不佳更换抗菌药物，或发生感染相关死亡。对治疗前病原学阳性的患者进行评估：清除，治疗结束后，原感染部位重复培养结果为阴性；未清除，治疗结束后，原感染部位仍可培养出同种病原菌；替换，原病原菌被清除，但出现新的不同的病原菌。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。所有计量资料经 Shapiro-Wilk 进行正态检验。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，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 检验或 Fisher 确切概率法。相关性分析采用 Spearman 秩相关，

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 样本量与检验效能说明

本研究为回顾性观察性研究，为评估现有样本量的统计可靠性，本研究在完成数据分析后进行了事后功效分析。以 2 组患者稳态血药谷浓度的比较为例，在当前样本量 [CRRT 组 ($n=66$)，非 CRRT 组 ($n=108$)] 及观察到的效应量 (Cohen's $d=0.52$) 下，采用双样本 t 检验 ($\alpha=0.05$)，检验效能 ($1-\beta$) 约为 87.3%，主要分析的检验效能 $> 80\%$ ，表明本研究的样本量足以检测出组间有临床意义的差异，统计推断结果可靠^[9]。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入患者 174 例，其中 CRRT 组 66 例，非 CRRT 组 108 例。2 组患者年龄、性别、合并其他抗菌药物方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。基础疾病中，CRRT 组肾功能不全患者显著多于非 CRRT 组 ($P < 0.05$)；此外，2 组患者的其他基础疾病发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 1。

表 1 2 组患者一般临床特征 [$M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]
Table 1. Baseline characteristics of the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]

特征	CRRT 组 ($n=66$)	非 CRRT 组 ($n=108$)	$t/\chi^2/U$	P
年龄 (岁)	71.50 (60.25, 80.00)	74.50 (61.75, 82.00)	3 189.5	0.246
性别			2.175	0.140
男	47 (71.21)	65 (60.19)		
女	19 (28.79)	43 (39.81)		
基础疾病				
糖尿病	18 (27.27)	34 (31.48)	0.346	0.556
高血压	30 (45.45)	47 (43.52)	0.062	0.803
冠心病	22 (33.33)	23 (21.30)	3.095	0.079
脑血管疾病	15 (22.73)	34 (31.48)	1.552	0.213
心功能不全	22 (33.33)	23 (21.30)	3.095	0.079
肾功能不全	55 (83.33)	28 (25.93)	54.120	<0.001
肝功能不全	14 (21.21)	22 (20.37)	0.018	0.894
肿瘤	12 (18.18)	28 (25.93)	1.388	0.239
合并其他抗菌药物	18 (27.27)	38 (35.19)	1.175	0.278

2.2 患者初始感染情况

肺部感染是 2 组患者最常见的感染类型，CRRT 组 40.91%，非 CRRT 组 42.59%；其次为血流感染；其他感染部位包括腹腔、泌尿系统、肝胆系统等，其分布差异在 2 组间均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在病原学分布方面，经验性用药（即未获

得明确病原学结果）的患者在 2 组中均占较高比例（CRRT 组 31.82%，非 CRRT 组 33.33%），组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在检出病原菌的患者中，大肠埃希菌的检出率最高，其次是肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌，病原菌的构成比在 2 组之间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 2。

表2 2组患者感染部位及病原学情况[n (%)]

Table 2. Infection sites and microbiological findings in the two groups [n(%)]

项目	CRRT (n=66)	非CRRT (n=108)	t/χ^2	P
感染部位				
血	22 (33.33)	24 (22.22)	2.602	0.107
肝胆	9 (13.64)	11 (10.19)	0.480	0.488
肺	27 (40.91)	46 (42.59)	0.049	0.827
尿	8 (12.12)	15 (13.89)	0.112	0.738
腹腔	8 (12.12)	23 (21.30)	2.360	0.125
皮肤	1 (1.52)	0 (0.00)	—	0.379 ^a
颅内	0 (0.00)	1 (0.93)	—	1.000 ^a
纵隔	0 (0.00)	1 (0.93)	—	1.000 ^a
多部位	10 (15.15)	14 (12.96)	0.170	0.685
感染病原学				
经验性用药	21 (31.82)	36 (33.33)	0.043	0.836
耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌	8 (12.12)	10 (9.26)	0.362	0.547
大肠埃希菌	12 (18.18)	28 (25.93)	1.388	0.239
肺炎克雷伯菌	8 (12.12)	13 (12.04)	0.000	0.987
耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌	4 (6.06)	6 (5.56)	0.020	0.890
铜绿假单胞菌	4 (6.06)	3 (2.78)	1.140	0.285
耐碳青霉烯铜绿假单胞菌	1 (1.52)	1 (0.93)	—	1.000
奇异变形杆菌	2 (3.03)	2 (1.85)	0.250	0.615
黏质沙雷菌	2 (3.03)	3 (2.78)	0.010	0.923
其他	8 (12.12)	8 (7.41)	1.090	0.296
混合感染	6 (9.09)	6 (5.56)	0.800	0.372

注：部分患者存在多部位感染或混合感染，故各项百分率总和超过100%；^a采用Fisher精确检验。

2.3 亚胺培南血药谷浓度分布

CRRT组与非CRRT组患者的稳态血药谷浓度分别为2.84 (1.69, 4.70) mg/L与2.25 (0.91, 5.25) mg/L, 2组血药浓度差异无统计学意义 ($P=0.306$)。CRRT组亚胺培南稳态血药谷浓度 < 2 mg/L患者占比显著低于非CRRT组 ($P=0.040$)，其余谷浓度的患者分布差异无统计学意义 ($P>0.05$)。具体见表3。

2.4 Alb、Ccr与亚胺培南血药谷浓度相关分析

CRRT组Alb中位数为31.55 (27.52, 34.40) g/L, 非CRRT组Alb中位数为31.10 (28.40, 34.42) g/L。

表3 2组患者亚胺培南血药谷浓度分布情况[n (%)]

Table 3. Distribution of imipenem steady-state trough concentrations in the two groups [n(%)]

谷浓度 (mg/L)	CRRT组 (n=66)	非CRRT组 (n=108)	t/χ^2	P
<2	24 (36.36)	49 (45.37)	1.983	0.040
2~4	21 (31.81)	24 (22.22)	1.189	0.158
4~8	11 (16.67)	19 (17.59)	0.025	0.874
>8	10 (15.15)	16 (14.81)	0.004	0.952

Spearman秩相关分析结果显示，CRRT组 ($r=-0.174$, $P=0.162$) 和非CRRT组 ($r=-0.052$, $P=0.592$) 患者的Alb水平与亚胺培南谷浓度相关性均无统计学意义。CRRT组Ccr中位数为21.27 (13.26, 39.33) mL/min, 非CRRT组Ccr中位数为80.86 (60.21, 98.40) mL/min。相关分析结果显示，非CRRT组患者的Ccr与亚胺培南血药谷浓度呈显著负相关 ($r=-0.253$, $P=0.008$)，即患者Ccr越高，药物清除越快，谷浓度越低；CRRT组患者Ccr与亚胺培南血药谷浓度相关性无统计学意义 ($r=0.041$, $P=0.748$)。

2.5 临床疗效、病原学反应与肾功能分析

在感染治疗方面，2组均展现出显著的抗感染效果。2组治疗后PCT、CRP的中位数均较治疗前显著下降 ($P<0.001$)，见表4。治疗前病原学阳性患者中，CRRT组31例，非CRRT组61例，治疗后，CRRT组细菌清除26例 (83.87%)，非CRRT组细菌清除43例 (70.49%)，2组病原菌清除率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

治疗后2组患者肾功能均得到显著改善。非

表 4 2 组患者感染指标改善情况[$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 4. Improvement of infection indicators in the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	PCT (ng/mL)		Z	P	CRP (mg/L)		Z	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
CRRT 组 (n=66)	7.390 (2.085, 33.740)	0.996 (0.592, 3.395)	-5.101	< 0.001	142.970 (86.315, 208.995)	69.310 (37.595, 101.955)	-4.801	< 0.001
非 CRRT 组 (n=108)	4.470 (0.698, 21.337)	0.487 (0.123, 1.152)	-7.651	< 0.001	113.400 (60.760, 197.090)	44.915 (12.508, 84.082)	-5.116	< 0.001

CRRT 组 Ccr 由治疗前的 80.86 (60.21, 98.40) mL/min 升至治疗后的 93.05 (63.69, 113.18) mL/min, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CRRT 组 Ccr 由治疗前的 21.27 (13.26, 39.33) mL/min 升至治疗后的 40.04 (19.06, 81.91) mL/min, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。具体见表 5、表 6。

表 5 CRRT 组不同给药方案的临床疗效及药动学参数[$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 5. Clinical efficacy and pharmacokinetic parameters of different dosing regimens in the CRRT group [$M(P_{25}, P_{75})$]

用药方案	例数	有效率 (%)	谷浓度值 (mg/L)	Ccr (mL/min)	
				用药前	用药后
0.5 g, q12h	1	100.00	1.40	12.19	8.29
1 g, q12h	12	66.67	2.47 (0.80, 3.02)	12.06 (6.56, 18.97)	17.84 (13.33, 26.00)
1 g, q8h	25	72.00	3.90 (2.80, 4.84)	25.75 (13.26, 38.78)	41.30 (19.42, 71.07)
1 g, q6h	4	75.00	6.27 (2.02, 11.15)	18.88 (16.08, 23.82)	81.66 (66.00, 99.16)
2 g, q12h	1	100.00	0.50	22.90	97.71
2 g, q8h	21	80.95	2.02 (1.52, 4.70)	36.09 (21.89, 56.93)	69.25 (39.08, 83.87)
2 g, q6h	2	50.00	2.21 (2.00, 2.41)	58.76 (43.17, 74.35)	93.14 (91.75, 94.53)
合计	66	72.72	2.84 (1.69, 4.70)	21.27 (13.26, 39.33)	40.04 (19.06, 81.91)

表 6 非 CRRT 组不同给药方案的临床疗效及药动学参数[$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 6. Clinical efficacy and pharmacokinetic parameters of different dosing regimens in the non-CRRT group [$M(P_{25}, P_{75})$]

用药方案	例数	有效率 (%)	谷浓度值 (mg/L)	Ccr (mL/min)	
				用药前	用药后
0.5 g, q6h	2	50.00	5.40 (4.45, 6.35)	57.21 (53.47, 60.96)	89.62 (72.60, 106.65)
0.5 g, q8h	1	100.00	5.80	26.40	43.40
1 g, q12h	2	0	0.80 (0.65, 0.95)	47.85 (27.37, 68.32)	54.40 (29.99, 78.80)
1 g, q8h	39	76.92	2.16 (0.86, 4.65)	62.37 (32.56, 84.94)	87.13 (64.65, 103.48)
1 g, q6h	10	90.00	4.41 (3.56, 9.62)	66.83 (40.38, 83.37)	96.69 (66.11, 107.47)
2 g, q12h	2	100.00	0.50 (0.50, 0.50)	94.09 (90.19, 98.00)	100.19 (94.06, 106.32)
2 g, q8h	47	70.21	2.28 (0.87, 4.80)	68.82 (42.36, 89.84)	93.14 (63.88, 117.56)
2 g, q6h	5	80.00	1.11 (1.01, 1.33)	114.14 (100.52, 129.86)	131.57 (117.59, 133.20)
合计	108	74.07	2.25 (0.91, 5.25)	80.86 (60.21, 98.40)	93.05 (63.69, 113.18)

2.6 不同给药方案与血药浓度

患者初始抗感染治疗的给药方案结果显示, CRRT 组中最常用的方案为 1 g, q8h (37.88%) 与 2 g, q8h (31.82%); 非 CRRT 组以 2 g, q8h (43.52%) 和 1 g q8h (36.11%) 为主, 无论是否接受 CRRT, 最常用的方案均为 1 g, q8h 与 2 g, q8h。CRRT 组使用 1 g, q12h 给药方案的比例显著高于非 CRRT 组 ($P < 0.05$), 其中 31.82% 的患者采用 2 g, q8h 的高日剂量方案, 主要用于检出耐碳青霉烯类革兰阴性菌、初始剂量

TDM 提示谷浓度未达标或感染控制不佳的人群。

在 CRRT 组内, 1 g, q8h 与 2 g, q8h 两种方案的有效率分别为 72.00% 与 80.95%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其平均血药谷浓度相近 (3.90 vs. 2.02)。在非 CRRT 组内, 这两种方案的有效率分别为 76.92% 与 70.21%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这一结果提示, 在本研究人群中, 单纯增加单次给药剂量并未显著提升临床有效率, 具体见表 5、表 6。

3 讨论

3.1 CRRT对亚胺培南PK特征的影响

本研究发现CRRT组与非CRRT组患者的平均稳态血药谷浓度相近,与部分早期研究认为CRRT会显著降低药物浓度的观点有所不同^[6]。可能是由于本研究中2组肾功能基线有较大差异,非CRRT组C_{cr}中位数达80.86 mL/min,而CRRT组83.33%的患者合并肾功能不全,C_{cr}中位数仅为21.27 mL/min。亚胺培南约70%~80%经肾脏排泄,自身肾清除是药物消除的主要途径^[5],CRRT带来的体外清除与残余肾功能下降相互抵消,使得2组总体药物暴露量相近。提示CRRT本身仍具有明确的亚胺培南清除作用,其效应会被患者残余肾功能削弱,临床不能因2组平均浓度相近而忽视CRRT对PK的影响。

进一步的相关性分析验证了上述机制,非CRRT组亚胺培南谷浓度与C_{cr}呈显著负相关($r=-0.253$, $P=0.008$),符合其主要经肾脏清除的PK规律;但在CRRT组,谷浓度与C_{cr}无明显相关性($r=0.041$, $P=0.748$)。结果提示,对于接受CRRT的患者,药物清除的主导因素已从患者自身的肾脏功能转变为体外治疗的清除效率^[10]。而CRRT的清除效率受到治疗模式、滤器膜材料、超滤率与透析液流速等多种参数影响,这些因素共同作用可能掩盖了残余肾功能对血药浓度的影响^[11]。因此,在临床抗感染治疗中,仅依据患者的C_{cr}来预测和调整CRRT患者的亚胺培南剂量是不充分的,可能导致患者血药浓度无法达标。

3.2 CRRT对亚胺培南PK/PD达标特征的改变

PK特征的改变直接影响了亚胺培南的PK/PD达标情况。本研究以重症感染初始经验性治疗的常用靶标100%T > MIC(即稳态谷浓度 ≥ 2 mg/L,对应MIC折点2 mg/L)评估达标率,非CRRT组谷浓度 < 2 mg/L的比例显著高于CRRT组($P=0.040$)。该差异与2组PK特征高度匹配,非CRRT组自身肾清除率高,药物清除速度快,更易出现暴露不足;而CRRT组因残余肾功能差,自身清除弱,总体暴露水平尚可,但本研究中CRRT组耐碳青霉烯类革兰阴性菌检出率达19.7%(含耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌12.12%、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌6.06%等),此类菌株MIC多

≥ 4 mg/L,常规1 g, q8h方案的谷浓度中位数仅为3.90 mg/L,难以保障100%T > MIC的PK/PD靶标,因此需通过剂量调整提升暴露水平。

值得注意的是,2组中均存在相当比例的PK/PD不达标情况,尤其是非CRRT组暴露不足风险更高,这可能增加治疗失败与诱导细菌耐药的风险^[12]。这进一步凸显TDM的必要性,无论患者是否接受CRRT,均需通过TDM实时评估PK/PD达标情况,为剂量调整提供依据,而非仅依赖经验给药。此外,本研究未系统收集各分离菌株的MIC值,仅采用肠杆菌科细菌流行病学折点2 mg/L作为100%T > MIC的靶标。由于不同菌种,甚至同菌种不同克隆株的MIC存在显著异质性,且本研究中耐碳青霉烯类革兰阴性菌的MIC多 ≥ 4 mg/L,固定折点可能无法准确反映实际的PK/PD达标情况,本研究报告的达标率为基于通用折点的保守估计,无法直接验证不同MIC水平下的疗效相关性,后续研究需补充MIC数据以提升评估精准性。

3.3 不同PK/PD特征下的临床疗效分析

尽管2组患者在基础特征、PK模式上存在差异,但最终的临床疗效(包括感染指标好转率(72.72% vs. 74.07%)与病原菌清除率(83.87% vs. 70.49%))差异均无统计学意义。这一结果并非提示PK环境对疗效无影响,而是在积极的感染源控制、综合治疗联合TDM指导的个体化给药共同作用下,2组虽PK模式不同,但仍可实现相近的临床获益^[12]。本研究中2组均有超过三分之一患者亚胺培南谷浓度未达标,尤其是非CRRT组药物暴露不足的比例更高,这使得患者治疗失败与诱导细菌耐药风险均增加^[12]。因此,无论患者是否接受CRRT治疗,积极的进行TDM是必要的,确保所有患者都能实现个体化的PK/PD目标,从而最大化提高疗效并遏制细菌耐药。

在给药方案分析中,无论是接受CRRT,最常用的两种给药方案(1 g, q8h与2g, q8h)虽然平均谷浓度不同,但临床有效率相似,且差异无统计学意义。对于时间依赖性抗菌药物,维持血药浓度高于MIC的时间是决定疗效的关键因素,单纯增加单次给药剂量并未显著提升临床有效率^[13-14]。对于重症患者,抗感染治疗效果是抗菌药物暴露、病原菌MIC及宿主免疫应答综合作用的结果。因此,对于重症感染尤其是接受

CRRT 治疗的患者, 必须综合考虑药物特点、CRRT 参数、残余肾功能、液体正平衡等多重因素为其制定个体化的给药方案, 而 TDM 是实现这一精准平衡最直接的工具^[15]。需特别说明的是, 本研究 CRRT 组中 31.82% 的患者采用 2 g, q8h 的高日剂量方案, 具有明确的合理性与安全性支撑: 一方面, CRRT 会通过体外清除降低亚胺培南暴露, 且本研究中 CRRT 组耐碳青霉烯类革兰阴性菌检出率达 19.7%, 此类菌株 MIC 多 ≥ 4 mg/L, 常规 1 g, q8h 方案的谷浓度中位数仅为 3.90 mg/L, 难以保障 100%T > MIC 的 PK/PD 靶标, 增量是达标的手段; 另一方面, 本研究 2 g, q8h 组谷浓度中位数为 2.02 (1.52, 4.70) mg/L, 仅 4.76% 的患者谷浓度 > 8 mg/L, 临床全程监测未发现肌阵挛、癫痫、意识障碍等亚胺培南相关不良反应, 无因不良反应停药病例, 提示该剂量在 CRRT 人群中安全性良好。当然, 高剂量方案的应用需严格依据 TDM 结果与病原学 MIC 证据, 避免无指征盲目增加剂量。

3.4 临床实践启示与研究局限性

基于上述研究结果, 可为临床实践提供以下启示: ①对于重症感染患者, 亚胺培南的剂量调整不能仅依据肾功能指标, 接受 CRRT 治疗的患者需额外考虑 CRRT 的体外清除效应; ②所有使用亚胺培南的重症患者, 尤其是 CRRT 人群、肾功能不全患者, 均应常规开展 TDM, 结合 MIC 结果优化给药方案, 保障 100%T > MIC 的 PK/PD 靶标; ③高日剂量方案 (如 2 g, q8h) 可在 TDM 与 MIC 指导下用于 CRRT 合并高 MIC 菌株感染的患者, 兼顾疗效与安全性。

本研究仍存在一定局限性: 首先, 未系统获取病原菌的 MIC 数据, 仅以固定流行病学折点 2 mg/L 作为 PK/PD 靶标, 无法针对不同菌株的 MIC 异质性开展个体化达标分析, 可能高估或低估实际 PK/PD 达标率, 这是本研究结论可靠性的主要限制之一; 其次, 本研究 31.82% 的 CRRT 组患者、33.33% 的非 CRRT 组患者为经验性用药, 无明确病原学及 MIC 数据, 进一步限制了 PK/PD 分析的精准性; 第三, 本研究为单中心回顾性设计, 样本量相对有限; 最后, 研究周期内部分病历未标准化记录 CRRT 的运行参数 (包括治疗模式、滤器膜材类型、超滤率、透析液/置换液流速等), 上述参数均可能影响亚胺培南的体外清

除^[5, 10]。由于上述参数的缺失, 本研究无法量化不同 CRRT 运行条件下的亚胺培南 PK 差异, 也难以构建基于多参数的个体化剂量预测模型, 研究结论的外推性受到一定限制。后续若开展前瞻性研究, 可进一步量化残余肾功能、CRRT 参数对亚胺培南清除率的贡献权重, 结合 MIC 数据构建更精准的剂量预测模型。此外, 本研究中约有 22.4% 的患者在首次 TDM 后存在剂量调整需求, 未来研究还需重点关注剂量调整后的疗效与安全性, 建立标准化的 TDM 干预流程。

3.5 小结

接受 CRRT 的重症患者亚胺培南 PK 特征显著改变, 自身肾功能对血药浓度的影响减弱, CRRT 体外清除成为药物消除的主导因素。尽管 2 组患者总体临床疗效相近, 但均存在相当比例的 PK/PD 不达标情况, 其中非 CRRT 组血药浓度暴露不足风险更高。因此, 所有使用亚胺培南的重症患者, 尤其是接受 CRRT 治疗或伴严重肾功能不全者, 应常规开展 TOM, 结合病原学 MIC 结果制定个体化给药方案, 以保障疗效并降低耐药风险。

参考文献

- 1 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-93. [Wang MG. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 17(1): 82-93.] DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015.
- 2 左建丽, 何瑶, 李福书, 等. 特殊状态人群中亚胺培南-西司他丁的群体药动学研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1141-1144. [Zuo JL, He Y, Li FS, et al. Research advance of population pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in special status populations[J]. China Pharmacy, 2022, 33(9): 1141-1144.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.20.
- 3 张尉, 包娜娜. 基于 LC-MS/MS 检测重症患者特殊状态下亚胺培南血药浓度与药代动力学模型构建[J]. 实验室检测, 2025, 3(19): 181-183. [Zhang W, Bao NN. LC-MS/MS-based quantification of imipenem plasma concentrations and development of a population pharmacokinetic model in critically ill patients under special pathophysiological conditions[J]. Laboratory Testing, 2025, 3(19): 181-183.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-3757.2025.19.21.
- 4 Amaury OJ, Elisabet IN, Lena EF. Therapeutic drug monitoring (TDM) of β -lactam/ β -lactamase inhibitor (BL/BLI) drug combinations: insights from a pharmacometric simulation study[J]. J Antimicrob Chemother, 2025, 80(1): 79-86. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70950-8.

- 5 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组, 中国药学会医院药专业委员会, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识(2024年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(2): 158–174. [Expert Group of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy, Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee, Infectious Diseases Society of China. Expert consensus on antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy (2024)[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2024, 40(2): 158–174.] DOI: [10.3760/cma.j.cn441217-20230906-00906](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20230906-00906).
- 6 陈永妍, 孙迪迪, 韩文超, 等. 重症感染患者亚胺培南检测方法的建立及临床应用[J]. 中国药房, 2024, 35(16): 2023–2026. [Chen YY, Sun DD, Han WC, et al. Development and clinical application of a detection method for imipenem in patients with severe infection[J]. China Pharmacy, 2024, 35(16): 2023–2026.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.15](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.15).
- 7 Abdulaziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patient: a position paper[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1127–1153. DOI: [10.1007/s00134-020-06050-1](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1).
- 8 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 降钙素原指导抗菌药物临床合理应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(36): 2813–2821. [Infectious Diseases Committee, Chinese Medicine Education Association. Expert consensus on rational clinical application of antibacterials[J]. National Medical Journal of China, 2020, 100(36): 2813–2821.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20200714-02112](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200714-02112).
- 9 Heckman MG, Davis JM III, Crowson CS. Post hoc power calculations: an inappropriate method for interpreting the findings of a research study[J]. J Rheumatol, 2022, 49(8): 867–870. DOI: [10.3899/jrheum.211115](https://doi.org/10.3899/jrheum.211115).
- 10 Rungki D, Charoen T, Kerdni P, et al. Imipenem dosing recommendations for patients undergoing continuous renal replacement therapy: systematic review and Monte Carlo simulations[J]. Ren Replace Ther, 2021, 7: 1–11. DOI: [10.1186/s41100-021-00380-6](https://doi.org/10.1186/s41100-021-00380-6).
- 11 Chen W, Zhang D, Lian W, et al. Imipenem population pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring data collected in critically ill patients with or without extracorporeal membrane oxygenation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(6): e00385–20. DOI: [10.1128/AAC.00385-20](https://doi.org/10.1128/AAC.00385-20).
- 12 Gatti M, Cojutti PG, Pea F. Impact of attaining aggressive vs. conservative PK/PD target on the clinical efficacy of beta-lactams for the treatment of Gram-negative infections in the critically ill patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Critical Care, 2024, 28(1): 123. DOI: [10.1186/s13054-024-04911-5](https://doi.org/10.1186/s13054-024-04911-5).
- 13 Lejbman IA, 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](https://doi.org/10.1111/aas.14382).
- 14 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409–446. [Infectious Diseases Committee, Chinese Medicine Education Association. Expert consensus on clinical application of pharmacokinetic/pharmacodynamic theory of antibacterials[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(6): 409–446.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004).
- 15 刘晓虹, 李莉. 基于抗菌药物药代动力学/药效动力学评价亚胺培南——西司他丁延长输注的可行性[J]. 临床合理用药, 2025, 18(18): 170–172. [Liu XH, Li L. Feasibility of extended infusion of imipenem-cilastatin based on pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial agents[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2025, 18(18): 170–172.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.18.045](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.18.045).

收稿日期: 2026 年 04 月 01 日 修回日期: 2026 年 06 月 08 日
本文编辑: 李 阳 冼静怡