

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.004

中空纤维模型比较进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抗菌活性

李玉坤^{1,2}, 赵森², 刘丁瑞², 苑振亭^{1,3△}

(1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016; 2. 大连大学附属中山医院, 辽宁 大连 116001; 3. 中国人民解放军第966医院, 辽宁 丹东 118000)

摘要:目的 采用中空纤维模型模拟药物在人体的药物代谢动力学过程,比较进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抗菌效果。方法 采用体外稀释法测定进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对标准鲍曼不动杆菌的最低抑菌浓度(MIC)值。建立中空纤维模型,用进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠处理标准鲍曼不动杆菌,观察2种药物对鲍曼不动杆菌的抑制效果。结果 进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的MIC值无明显差异,MIC₉₀均为2.0 μg/mL;进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌最佳抑菌浓度均为8 MIC,但进口的效果在0.5,1,2,4,8 MIC浓度下处理24 h,在多个时间点上要优于国产,两者的抑制效果差异显著($P < 0.05$)。结论 进口头孢哌酮钠舒巴坦钠抑制鲍曼不动杆菌的效果要优于国产头孢哌酮钠舒巴坦钠,建议优选进口头孢哌酮钠舒巴坦钠进行抗菌治疗。

关键词:中空纤维模型;头孢哌酮钠舒巴坦钠;国产;进口;鲍曼不动杆菌

中图分类号:R965.2;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0013-04

Comparison of Antibacterial Activity of Imported and Domestic Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium Against *Acinetobacter Baumannii* by Hollow Fiber Model

LI Yukun^{1,2}, ZHAO Sen², LIU Dingrui², YUAN Zhengting^{1,3}

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016; 2. Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, China 116001; 3. The 966th Hospital of the People's Liberation Army, Dandong, Liaoning, China 118000)

Abstract: Objective To compare the antibacterial effect of imported and domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium on *Acinetobacter baumannii* by simulating the pharmacokinetic process of drugs in the human body with hollow fiber model. **Methods** The minimum inhibitory concentration(MIC) of imported and domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium against standard *Acinetobacter baumannii* were determined by the dilution method *in vitro*. The hollow fiber model was established and the standard *Acinetobacter baumannii* was treated with imported and domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium to observe the inhibitory effect of the two drugs on *Acinetobacter baumannii*. **Results** There was no significant difference in MIC between imported and domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium against *Acinetobacter baumannii*, and the MIC₉₀ was 2.0 μg/mL. The optimal inhibitory concentration of imported and domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium on *Acinetobacter baumannii* was 8 MIC, but the inhibitory effect of imported cefoperazone sodium and sulbactam sodium on *Acinetobacter baumannii* was better than that of domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium at various time points after 24 h of treatment at 0.5, 1, 2, 4 and 8 MIC, there was significant difference in the inhibition effect between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of imported cefoperazone sodium and sulbactam sodium in inhibiting *Acinetobacter baumannii* is better than that of domestic cefoperazone sodium and sulbactam sodium. It is suggested that imported cefoperazone sodium and sulbactam sodium should be selected for antimicrobial treatment.

Key words: hollow fiber model; cefoperazone sodium and sulbactam sodium; domestic; imported; *Acinetobacter baumannii*

鲍曼不动杆菌(Ab)为不动杆菌属中常见的革兰阴性杆菌,广泛存在于自然界的水及土壤、医院环境及人体皮肤、呼吸道、消化道等,属于条件致病菌,是医院感染的重要病原菌,主要引起呼吸道感染、菌血症、泌尿系统感染、呼吸机相关性肺炎等^[1-2]。头孢哌酮作为第3代头孢菌素抗菌药物,有很强的抗菌活性,抗菌谱广,对酶高度耐受,能有效穿透细菌外膜及组织,在血清和组织中能保持较高的药物浓度,广泛用于革兰阴性菌引起

的感染。目前,临床应用的头孢哌酮钠舒巴坦钠分为进口和国产两类。何志高等^[3]通过对比国产和进口头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗下呼吸道感染的疗效,发现进口的更具优势。进口头孢哌酮钠舒巴坦钠疗效要好于国产,但其成本-效果比低于国产^[4-5]。杨志忠等^[6]对3种头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗鲍曼不动杆菌肺炎感染的临床疗效和经济学进行了研究,进口的与某种国产的临床总有效率无显著差异。临床研究报道较多,但其临床效果评价不

第一作者:李玉坤,女,大学本科,药师,研究方向为抗菌药物,(电子信箱)kun20071213@sina.com。

△通信作者:苑振亭,男,博士研究生,主任医师,研究方向为抗菌药物,(电子信箱)13384159391@sina.com。

一。本研究中采用中空纤维模型(HFM),模拟药物在人体的药代动力学过程,探讨头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抗菌作用,比较其进口和国产类药物的抗菌效果。

1 材料与仪器

1.1 菌株与试剂

标准鲍曼不动杆菌(ATCC, 19606)由温州市康泰生物科技有限公司提供。

国产注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(商品名优普同,沈阳中国医科大学制药有限公司,国药准字H20030176,规格为1 g,含头孢哌酮0.5 g、舒巴坦0.5 g);进口注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(商品名舒普深,辉瑞制药有限公司,国药准字H10960113,规格为1 g,含头孢哌酮0.5 g、舒巴坦0.5 g)。

1.2 仪器与试剂

BSC-1500 II A2-X型生物安全柜(山东博科科学仪器有限公司);PYX-DHS-BS-II型隔水式电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械有限公司);LC-226L型立式展示柜系列冷藏冰箱(江苏格林电器有限公司);0.5~5.0 McFland比浊管(深圳康泰生物制品股份有限公司,产品货号075870);XFS-260型手提式高压蒸汽灭菌锅(浙江新丰医疗器械有限公司);TL-420D型电控多用恒温水箱(天力医疗器械有限公司);BT100-2J型精密蠕动泵(兰格恒流泵有限公司);BT125D型赛多利斯电子分析天平(上海捷微电子科技有限公司,精度为0.01 mg);中空纤维模型(北京中科尔仪器有限公司,规格为P/E 0.2 μm);Mueller-Hinton琼脂(青岛高科园海博生物技术有限公司,产品货号HB6232,规格为250 g);M-H肉汤(上海浩然生物技术有限公司,产品货号CM0405,规格为500 g);血琼脂培养基(深圳康泰生物制品股份有限公司,产品货号PY02-202,规格为250 g)。

2 方法与结果

2.1 方法

2.1.1 抗菌药物贮备液配制

称取头孢哌酮钠舒巴坦钠2 g,加入用1 L蒸馏水溶解,并用容量瓶定容,最终配制质量浓度为2 g/L的头孢哌酮钠舒巴坦钠贮备液。

2.1.2 菌液配制

将已准备好的标准鲍曼不动杆菌接种在M-H平板上,置培养箱(37 $^{\circ}\text{C}$)中培养过夜,第2天选取,其中1个单菌落放在M-H肉汤中进行培养,时间为4~6 h,将培养好的细菌富集,用M-H肉汤调节细菌浓度,使其终浓度为0.5麦氏单位(约 1×10^8 cfu/mL),然后用M-H肉汤稀释至 5×10^5 cfu/mL,备用。

2.1.3 药物最低抑菌浓度(MIC)测定

先将琼脂M-H培养基高压灭菌,制成液体状(未凝固),并放凉至约50 $^{\circ}\text{C}$,然后将头孢哌酮钠舒巴坦钠浓度分别稀释为20.00,10.00,5.00,2.50,1.25 $\mu\text{g/mL}$;向干燥的培养皿内加入2.5 mL不同质量浓度的头孢哌酮钠舒巴坦钠溶液和22.5 mL的琼脂培养基,则头孢哌酮钠舒巴坦钠质量浓度依次变为2.000,1.000,0.500,0.250,0.125 $\mu\text{g/mL}$;利用平板菌计数法选取最适菌落数,取0.2 mL最适菌液置上述琼脂培养皿中,划线,混匀,24 h后记录细菌菌落数(平行进行空白对照试验),采用体外稀释法观察头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌MIC。

2.1.4 利用HFM体系研究药物对细菌的抑制作用

HFM是一种模拟体内动力学过程的模型(图1)。将新鲜的(无药物)生长培养基从稀释剂储库连续注入中央储库,以稀释药物,以模拟人体中的药物消除。同时,从中央贮存器中取出等体积的含药物培养基以维持等容系统。将细菌接种到中空纤维筒的毛细管外隔室中,细菌被限制在毛细管外隔室中,但通过生物反应器回路中的内部循环泵,细菌可被中央贮存器中不同浓度的药物刺激,未使用系统的可选吸收室。本试验中利用HFM模拟药物在人体作用时的血药浓度波动概况,并用荷载鲍曼不动杆菌的时间过程来验证头孢哌酮钠舒巴坦钠的抑制作用,绘制药物浓度对细菌数的时间-抗菌曲线图。

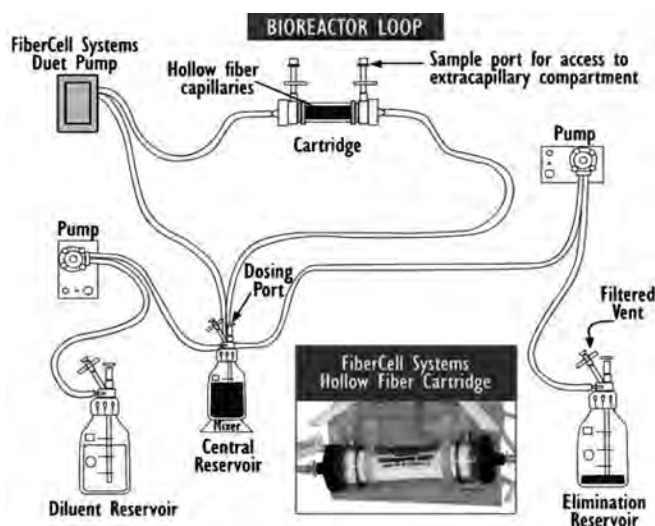


图1 中空纤维模型

2.1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行方差分析,LSD法进行组间多重比较分析,计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2 结果

2.2.1 体外稀释法测定标准菌株的MIC

采用体外稀释法测定进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的MIC,结果见表1。可见,进口和

国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抑菌率分别达 95.86% 和 95.80% 时的质量浓度为 2.0 $\mu\text{g/mL}$, 抑菌效果明显, 推测进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的 MIC_{90} 约为 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

表 1 体外稀释法测定进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抑制作用

药物质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	菌落数		$\text{cfu/mL} (\times 10^5)$		$\log(\text{cfu/mL}) (\times 10^5)$		抑菌率(%)	
	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产
Drug-free	56.30	56.60	281.67	283.24	2.45	2.47		
0.125	46.30	47.20	231.67	239.34	2.36	2.37	17.75	15.62
0.25	36.70	37.20	183.33	185.45	2.26	2.28	34.91	34.52
0.5	24.00	25.10	120.00	121.78	2.08	2.12	57.40	57.00
1.0	16.30	17.00	81.67	83.21	1.91	2.00	71.01	70.62
2.0	2.30	2.40	11.67	11.89	1.07	1.11	95.86	95.80

2.2.2 药代动力学验证

在头孢哌酮钠舒巴坦钠半衰期的条件下, 测得 HFM 中不同时间点的药物浓度, 结果见表 2。可见, 所建立的 HFM 中, 2 h 时进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠的药物浓度均从原始给药浓度降至约为原来的 1/2。显示建立模型能模拟头孢哌酮钠舒巴坦钠在人体的消除过程。

表 2 模拟进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠消除的 C-T 试验结果(个)

药物质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	0 h		0.5 h		1.25 h		2 h		2.5 h	
	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产
32	36.20	36.10	32.01	31.01	22.06	21.06	17.99	18.10	14.10	13.10
16	18.05	18.11	15.90	14.67	12.78	11.97	9.63	9.23	7.23	6.49
2	2.01	2.03	1.87	1.79	1.32	1.22	1.04	1.01	0.89	0.79

2.2.3 采用 HFM 研究药物对鲍曼不动杆菌的抗菌作用

结果见图 2。进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的时间-抗菌关系见表 3。可见, 采用重复测量方差分析, 处理因素分组主效应, $F = 35.905$, $P < 0.05$; 时间因素主效应, $F = 316.470$, $P < 0.05$; 两者交互作用, $F = 30.628$, $P < 0.05$ 。组间多重比较行 LSD 检验, 结果发现, 进口头孢哌酮钠舒巴坦钠在 0.5 MIC 和 1 MIC 的 8 h 时间点上, 1 MIC 和 2 MIC 的 2, 4 h 时间点上, 2 MIC 和 4 MIC 的各个时间点上, 8 MIC 和 16 MIC

的各个时间点上对鲍曼不动杆菌的抑菌效果无统计学差异($P > 0.05$); 国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌在 0.5 MIC 和 1 MIC 的 2, 4, 8 h 时间点上, 1 MIC 和 2 MIC 的 2, 4, 8, 12 h 时间点上, 2 MIC 和 4 MIC 的 2, 4 h 时间点上, 4 MIC 和 8 MIC 的 8, 12 h 时间点上, 8 MIC 和 16 MIC 的各个时间点上无统计学差异($P > 0.05$); 其他各组间均有统计学差异($P < 0.05$)。头孢哌酮钠舒巴坦钠从 MIC ($\text{MIC} = 2 \mu\text{g/mL}$) 的 0.5 倍增加到 8 倍时, 对鲍曼不动杆菌的抗菌活性表现为时间依赖性, 但在不同浓度下均出现不同程度的细菌再生现象。当药物浓度增加至 8 倍的 MIC 时, 其抑菌活性变化不显著, 对浓度为 4 MIC 和 8 MIC 的抑菌数据比较有统计学差异($P < 0.05$), 浓度为 8 MIC 和 16 MIC 比较无统计学差异($P > 0.05$)。说明头孢哌酮钠舒巴坦钠浓度在 8 MIC 时, 对鲍曼不动杆菌的抑制效果较理想, 故进口和国产药品对鲍曼不动杆菌的最佳抑菌浓度为 8 MIC。

用进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠处理鲍曼不动杆菌时, 进口药品抑制鲍曼不动杆菌的效果在 0.5 MIC

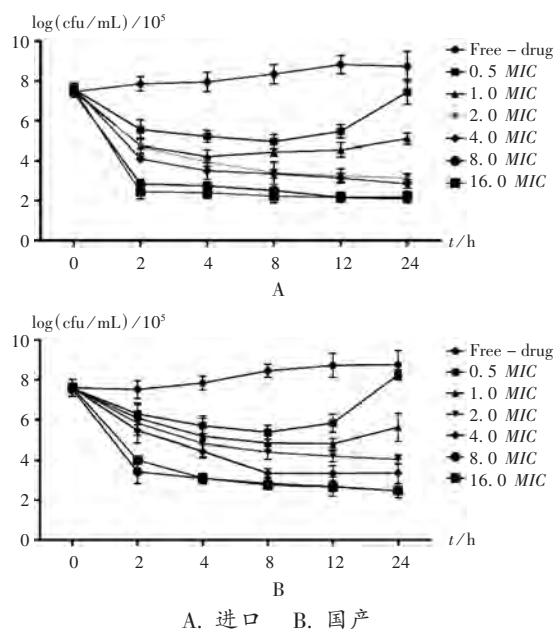


图 2 头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抗菌作用

表 3 进口和国产头孢哌酮钠舒巴坦钠对鲍曼不动杆菌的抗菌作用比较 ($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$, $n = 3$)

时间(h)	0.5 MIC		1 MIC		2 MIC		4 MIC		8 MIC		16 MIC	
	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口	国产	进口
0	7.65 $\pm$ 0.12	7.40 $\pm$ 0.14	7.65 $\pm$ 0.16	7.46 $\pm$ 0.09	7.65 $\pm$ 0.07	7.60 $\pm$ 0.21	7.65 $\pm$ 0.25	7.65 $\pm$ 0.26	7.65 $\pm$ 0.33	7.39 $\pm$ 0.23	7.65 $\pm$ 0.18	7.58 $\pm$ 0.19
2	6.68 $\pm$ 0.21	5.90 $\pm$ 0.23*	6.57 $\pm$ 0.22	5.00 $\pm$ 0.16*	6.26 $\pm$ 0.08	5.00 $\pm$ 0.15*	5.01 $\pm$ 0.12	4.01 $\pm$ 0.13*	3.84 $\pm$ 0.09	3.00 $\pm$ 0.09*	3.72 $\pm$ 0.09	2.70 $\pm$ 0.03
4	5.96 $\pm$ 0.10	5.43 $\pm$ 0.34	5.89 $\pm$ 0.23	4.46 $\pm$ 0.25*	5.13 $\pm$ 0.11	4.10 $\pm$ 0.19*	4.21 $\pm$ 0.18	3.21 $\pm$ 0.23*	3.28 $\pm$ 0.11	2.89 $\pm$ 0.01*	3.26 $\pm$ 0.08	2.60 $\pm$ 0.06
8	5.62 $\pm$ 0.23	5.20 $\pm$ 0.18	5.08 $\pm$ 0.34	4.30 $\pm$ 0.23	4.66 $\pm$ 0.12	3.80 $\pm$ 0.09*	3.18 $\pm$ 0.16	3.20 $\pm$ 0.11	3.05 $\pm$ 0.12	2.62 $\pm$ 0.04	3.06 $\pm$ 0.09	2.46 $\pm$ 0.05
12	5.51 $\pm$ 0.24	5.23 $\pm$ 0.19	4.98 $\pm$ 0.07	4.30 $\pm$ 0.24	4.39 $\pm$ 0.15	3.50 $\pm$ 0.23*	3.07 $\pm$ 0.13	3.00 $\pm$ 0.25	3.02 $\pm$ 0.08	2.34 $\pm$ 0.10*	2.96 $\pm$ 0.07	2.35 $\pm$ 0.06
24	8.08 $\pm$ 0.13	7.88 $\pm$ 0.15	6.12 $\pm$ 0.13	5.80 $\pm$ 0.27	4.19 $\pm$ 0.19	3.90 $\pm$ 0.22	2.84 $\pm$ 0.06	2.70 $\pm$ 0.31	2.71 $\pm$ 0.05	2.51 $\pm$ 0.06	2.47 $\pm$ 0.04	2.40 $\pm$ 0.03

注: 与国产头孢哌酮钠舒巴坦钠比较, * $P < 0.05$ 。

浓度下的 2 h, 1 MIC 浓度下的 2, 4 h, 2 MIC 浓度下的 2, 4, 8, 12 h, 4 MIC 浓度下的 2, 4 h 及 8 MIC 浓度下的 2, 4, 12 h 多个时间点上要优于国产药品, 两者抑制效果差异显著 ($P < 0.05$)。其他时间点无显著性差异, 而在其他浓度和时间点上两者抗菌作用虽存在差异, 但抑菌效果无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

鲍曼不动杆菌为条件致病菌, 广泛存在于医院环境中, 可引起肺炎、腹膜炎、骨髓炎、菌血症、软组织及泌尿系感染^[7], 为医院感染的重要病原菌。由于其生存能力强^[8-9], 且存在多种耐药机制, 常表现为多重耐药^[10-11]。现阶段治疗鲍曼不动杆菌感染的优选药物为头孢哌酮钠舒巴坦钠复方制剂。刘丽萍等^[12]对国产和进口药品的体外抗菌作用进行比较, 认为国产和进口药品对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等 7 种细菌抑菌圈大小无明显差异 ($P > 0.05$)。付宝忠^[13]发现国产及进口头孢哌酮钠注射剂的主要药代动力学参数比较无显著差异 ($P > 0.05$); 但体外 κ -B 纸片扩散法与肉汤稀释法存在差异^[14], 说明人体药代动力学不能反映抗菌药物的抗菌作用。

本研究结果显示, 进口药品对鲍曼不动杆菌的抑菌效果在 0.5 MIC 和 1 MIC, 1 MIC 和 2 MIC, 2 MIC 和 4 MIC, 4 MIC 和 8 MIC 浓度时, 作用 24 h 有显著性差异 ($P < 0.05$), 在 2 MIC 浓度下未达到 MIC_{90} , 国产药品对鲍曼不动杆菌在 0.5 MIC 和 1 MIC, 1 MIC 和 2 MIC, 2 MIC 和 4 MIC, 4 MIC 和 8 MIC 浓度时有显著差异 ($P < 0.05$), 在 2 MIC 浓度下未达到 MIC_{90} 。进口和国产药品对鲍曼不动杆菌的最佳抑菌浓度均为 8 MIC; 但进口和国产药品对鲍曼不动杆菌的抑制效果存在差异, 研究发现, 在 0.5, 1, 2, 4, 8 MIC 浓度时, 作用 24 h 有显著差异, 进口药品对鲍曼不动杆菌的抑制作用更强, 效果更好, 与文献[4-5]研究结果相符; 进口药品在多个浓度时对鲍曼不动杆菌的抑制作用, 部分时间点要优于国产, 原因可能是制剂工艺、药品装量、制剂稳定性、可溶性等均可对药物效能造成影响^[15]。国产药品国内各种规格有 300 多种, 很多厂家没有原料生产, 且通过购买原料进行分装生产, 产品质量良莠不齐。

综上所述, 建议临床采用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗因鲍曼不动杆菌引起的感染时, 应根据临床症状的严重

程度的治疗浓度; 同时, 依据患者的心态和经济状况在患者知情同意情况下确定选择国产或进口药品。

参考文献:

- [1] 袁红萍, 张霞军, 周文俊. 鲍曼不动杆菌院内感染及相关危险因素分析[J]. 中国药业, 2017, 26(22): 15-18.
- [2] 单靖岚, 郑贵星, 邓穗燕, 等. 替加环素联合亚胺培南对多重耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(10): 12-14.
- [3] 何志高, 翟晓波, 鲍思蔚, 等. 国产与进口头孢哌酮/舒巴坦治疗下呼吸道感染疗效比较[J]. 中国药房, 2010, 21(2): 157-158.
- [4] 刘安. 进口与国产头孢哌酮/舒巴坦钠治疗下呼吸道感染的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2006, 17(7): 510-511.
- [5] 静艳, 邱萍, 王桂良, 等. 国产头孢哌酮舒巴坦钠与进口头孢哌酮舒巴坦钠治疗胆道感染的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 254-256.
- [6] 杨志忠, 杨洋, 陈赫军, 等. 三种头孢哌酮舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌肺炎的临床疗效和经济学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(22): 2285-2288.
- [7] CHOI JY, KIM CO, PARK YS, et al. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter baumannii*. [J]. Yonsei Med J, 2006, 47(1): 63-69.
- [8] HARDING CM, HENNON SW, FELDMAN MF, et al. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence[J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(2): 91-102.
- [9] 段欣冉, 姜志辉, 杨相海, 等. 中药抑制鲍曼不动杆菌的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(6): 577-581.
- [10] BEGGS CB, KERR KG, SNELLING AM, et al. *Acinetobacter* spp. and the clinical environment[J]. Indoor Built Environ, 2006, 15(1): 19-24.
- [11] 冯加喜, 林云, 吕冬青. 耐亚胺培南鲍氏不动杆菌医院获得性肺部感染危险因素及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(12): 1416-1418.
- [12] 刘丽萍, 夏泉, 王中新. 国产和进口头孢哌酮钠/舒巴坦钠体外抗菌作用的比较[J]. 中国药师, 2004, 7(8): 615-616.
- [13] 付宝忠. 国产及进口头孢哌酮钠人体药物动力学性质的比较[J]. 黑龙江医药, 2004, 17(3): 196-197.
- [14] LIU JW, KO WC, HUANG CH, et al. Agreement Assessment of Tigecycline Susceptibilities Determined by the Disk Diffusion and Broth Microdilution Methods among Commonly Encountered Resistant Bacterial Isolates: Results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan (TIST) Study, 2008 to 2010[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012, 56(3): 1414-1417.
- [15] TATTEVIN P, CRÉMIEUX AC, RABAUD C, et al. Efficacy and Quality of Antibacterial Generic Products Approved for Human Use: A Systematic Review[J]. Clinical Infectious Diseases, 2014, 58(4): 458-469.

(收稿日期: 2019-03-02)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

度与头孢哌酮钠舒巴坦钠药动学/药效学(PD/PK)特性, 优化其给药剂量与时间, 使其达到最