

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)04-0079-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.04.019



山东省注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠抽检质量评价*

邵晓玮¹, 李玉平¹, 王洪明¹, 赵 南^{2△}

(1. 山东省滨州市检验检测中心, 山东 滨州 256600; 2. 山东省滨州市中医医院, 山东 滨州 256600)

摘要:目的 提升注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠的质量。方法 2023年5—9月抽取山东省市售注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠样品46批,共涉及5家生产企业、16个批准文号、7种品规。根据2020年版《中国药典(二部)》及5个企业注册标准,检测酸度、有关物质、水分、含量等;并围绕不良反应影响因素及法定检验过程中发现的问题开展探索性研究。结果 法定标准检验合格率为100%。探索性研究结果显示,企业Z样品中他唑巴坦(1批)含量均匀度不合格,由2种主成分采用混粉分装工艺导致;配伍(与5%葡萄糖注射液及0.9%氯化钠注射液配伍)溶液室温放置24 h pH均下降,2种主成分均降解,且企业R样品中杂质6超过限度(0.2%);聚合物、元素杂质及残留溶剂均低于限度。结论 山东省内除企业Z外,其他企业该药品的质量均良好。建议企业增加含量均匀度检查项目或进行风险评估,对质量标准存在的问题及时修订;同时修改药品说明书,严格限制复溶后药物使用时间,加强质量标准再研究,达到并通过一致性评价。

关键词:注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠;质量评价;聚合物;含量均匀度;配伍稳定性;元素杂质;残留溶剂;山东省

Quality Evaluation of Spot - Check Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection in Shandong Province

SHAO Xiaowei¹, LI Yuping¹, WANG Hongming¹, ZHAO Nan²

(1. Binzhou Municipal Testing Center, Binzhou, Shandong, China 256600; 2. Binzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Binzhou, Shandong, China 256600)

Abstract: Objective To improve the quality of Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection. **Methods** A total of 46 batches of commercial Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection in Shandong Province were sampled from May to September 2023, involving five manufacturing enterprises, 16 approval numbers, and seven specifications. Based on the *Chinese Pharmacopoeia* (Volume II, 2020 Edition) and five enterprise registration standards, acidity, related substances, moisture and content were tested; and exploratory researches were performed based on the factors affecting adverse reactions and the problems found during the statutory inspection. **Results** The qualification rate of samples in the statutory inspection was 100%. The exploratory

*基金项目:山东省药品质量风险监测工作专项[鲁食药检业[2024]19号];山东省中医药科技项目[M-2023332];滨州医学院附属中医医院中医药专项项目[2023ZYX014]。

第一作者:邵晓玮,女,硕士,主管药师,研究方向为药品检验与质量提升,(电子信箱)1207066479@qq.com。

△通信作者:赵南,女,硕士,主管中药师,研究方向为中药新药研发,(电子信箱)792103201@qq.com。

式进行后续检测。孟鲁司特钠片按2020年版《中国药典(四部)》进行微生物限度方法适用性试验,需氧菌总数采用1:100供试液,静置5 min后,薄膜过滤法(500 mL/膜)检测,霉菌、酵母菌总数和控制菌(大肠埃希菌)可采用常规法检测。

参考文献

- [1] 刘兆红. 孟鲁司特钠结合玉屏风颗粒治疗小儿过敏性鼻炎的效果及对患儿症状的影响[J]. 中国医学文摘耳鼻喉科学, 2023, 38(1): 55-57.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 160-170.
- [3] 张 玮, 蒋丽华. 孟鲁司特钠体外抑菌试验的研究[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(2): 169.
- [4] OKUMU A, DIMASO M, LÖBENBERG R. Dynamic dissolution testing to establish in vitro / in vivo correlations for montelukast

sodium, a poorly soluble drug[J]. Pharm Res, 2008, 25(12): 2778-2785.

- [5] 许丽华, 王乐建, 吴慧芳, 等. 孟鲁司特钠咀嚼片体外溶出研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1497-1501.
- [6] 李锦妹, 林颖革, 陈文静, 等. 炉甘石氧化锌洗剂微生物限度检查法的建立[J]. 药品评价, 2022, 19(1): 14-17.
- [7] 周 志, 庄意琼, 罗 俊, 等. 中药乳香、没药配方颗粒微生物限度检查方法适用性验证[J]. 今日药学, 2018, 28(7): 442-444.
- [8] 袁林娜, 宋 勤. 微生物限度检查法中低速离心法回收细菌、真菌试验方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(10): 1620-1622.
- [9] 李绪伦, 任学毅. 青霉素V钾片微生物限度检查方法适用性研究[J]. 儿科药科学杂志, 2021, 27(11): 41-44.
- [10] 周 剑, 王刚林. 克霉唑阴道片微生物限度检查方法学研究[J]. 中国药业, 2013, 22(22): 57-59.

(收稿日期: 2024-01-26; 修回日期: 2024-11-26)

research showed that the content uniformity of tazobactam in one batch of sample from enterprise Z was not qualified, which was induced by mixed powder packaging technology for two principal components; the pH of the compatible solution (compatibility with 5% Glucose Injection and 0.9% Sodium Chloride Injection) decreased after being placed at room temperature for 24 h, and both principal components degraded, and impurity 6 in samples from enterprise R was over the limit (0.2%); the polymers, elemental impurities and residual solvents were all lower than the limit. **Conclusion** The quality of this drug in Shandong Province is consistently good across all enterprises except for enterprise Z. It is suggested that enterprises add content uniformity testing or perform risk assessments, and timely revise quality standards if there were any problems; at the same time, modify the drug instructions, strictly limit the use time of drug after reconstitution, strengthen the re-research of quality standards to pass consistency evaluation.

Key words: Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection; quality evaluation; polymer; content uniformity; compatibility stability; elemental impurity; residual solvent; Shandong Province

哌拉西林属青霉素类抗菌药物,对葡萄球菌等革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌,均有广泛的抗菌谱,但对 β -内酰胺酶不稳定。他唑巴坦属 β -内酰胺酶抑制剂。二者的复方制剂抗菌作用更强,耐药性更低^[1-4],是目前临床抗感染药物的一线用药。该品种属《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》乙类药品,临床用于治疗敏感菌导致的中度至重度感染,如社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、泌尿道感染、腔内感染、皮肤及软组织感染等^[5-8]。2022年,该品种在山东省不良反应监测系统中化学药品不良反应报告总数排名第3,严重不良反应报告数量排名第1,故山东省药品监督管理局将其列为疑似风险药品品种。注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠现行质量标准为2020年版《中国药典(二部)》^[9],通过一致性评价的制剂均执行相应的注册标准。制剂在美国药典(USP-NF 2022)、日本药典(JP XVIII)及进口药品注册标准(JX20100198)中均有收载。山东省共有该药品批准文号28个,生产企业6家,品规8种。2023年5—9月全省抽检的46批样品共涉及5家生产企业(83.33%)、16个批准文号(57.14%)、7种品规(87.50%)。本研究中通过分析现行法定标准检验结果及探索性研究结果,客观评价山东省内注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠质量,并识别影响药品质量的风险点,以为工艺优化、质量标准提升及临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1290型超高效液相色谱仪,Agilent 1260型高效液相色谱仪,均购自美国Agilent Technologies公司;LC-20A型高效液相色谱仪,GC-23010 Plus型气相色谱仪,均购自日本Shimadzu公司;Mettler XSE205Du型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.01 mg);iCAP Q型电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);ETHOS ONE型微波消解仪(意大利Milestone公司);Lab tech

VB24 Plus型赶酸仪(北京莱伯泰科仪器股份有限公司)。

1.2 试药

注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(46批,山东省市售,产自企业R,A,L,Z,E,分别有11,8,7,5,15批);哌拉西林对照品(批号为130419-202008,含量96.1%),他唑巴坦对照品(批号为130511-202005,含量99.5%),均购自中国食品药品检定研究院;镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、钛(Ti)、硒(Se)、银(Ag)、锂(Li)、钡(Ba)、铜(Cu)、硼(B)、镁(Mg)、锰(Mn)、锌(Zn)、钾(K)、铁(Fe)混合标准溶液(批号为230506C5,含量100 $\mu\text{g}/\text{mL}$),金(Au)、钯(Pd)、铱(Ir)、锇(Os)、铑(Rh)、钌(Ru)、铂(Pt)、锑(Sb)、钼(Mo)、锡(Sn)、铬(Cr)、铝(Al)混合标准溶液(批号为230506C5,含量100 $\mu\text{g}/\text{mL}$),均购自钢研纳克检测技术股份有限公司;5%葡萄糖注射液(批号为D23030308A)、0.9%氯化钠注射液(批号为D23030703A),均购自四川科伦药业股份有限公司;硝酸为优级纯,甲醇为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 法定标准检验

根据现行检验标准药典及5个企业注册标准进行检验,检验项目包括性状、鉴别、溶解时间、酸度、溶液的澄清度与颜色、吸光度、有关物质、水分、不溶性微粒、细菌内毒素、无菌、装量差异、可见异物、含量测定等。46批样品检验合格率100%,部分关键指标的检测及结果如下。

pH:46批样品的pH范围为5.8~6.2,项目合格率100%。且各企业的pH结果均一稳定,未发现pH高低与含量、有关物质结果明显关联。

有关物质:按药典检测的21批样品中,单个最大杂质含量为0.3%~0.9%,各杂质总和为0.7%~1.6%,其中1批检出3个杂质,1批检出5个杂质,其余19批均检出4个杂质。按企业注册标准检测的25批样品中,单

个最大杂质含量为0.05%~0.6%,各杂质总和为0.2%~2.0%,其中9批检出12个杂质,4批检出8个杂质,3批检出7个杂质,1批检出6个杂质,2批检出5个杂质,5批检出4个杂质,1批检出3个杂质。

水分:46批样品的水分含量为0.29%~1.2%,其中企业A均小于0.60%,分析原因,其制备工艺为原辅料溶解后液体灌装,再冻干成白色疏松块状物,而其余厂家为冷冻干燥工艺或混粉分装工艺,故工艺对产品水分产生较大影响。

含量测定:按无水物计算,哌拉西林含量为790~864 $\mu\text{g}/\text{mg}$,16批集中于840~850 $\mu\text{g}/\text{mg}$;他唑巴坦含量为99~111 $\mu\text{g}/\text{mg}$,26批集中于102~105 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。按平均装量计算,哌拉西林含量为96.5%~106.5%,24批集中于100.0%~102.5%;他唑巴坦含量为96.3%~106.3%,19批集中于100.0%~102.5%。各企业间、同企业批间差异较小。各企业含量测定结果箱形图见图1。

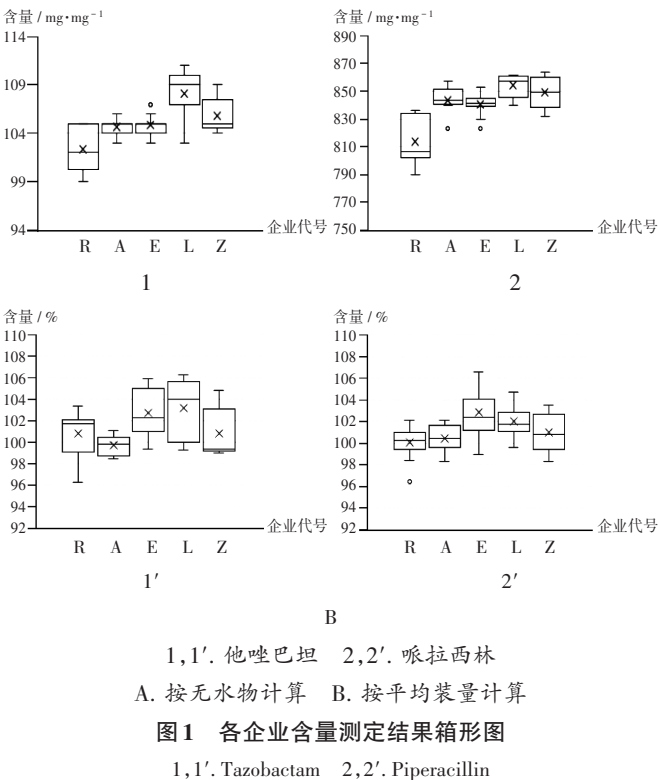


Fig. 1 Box plot of content determination of piperacillin and tazobactam for each enterprise

2.2 探索性研究

2.2.1 聚合物测定^[10-11]

《国家药品计划抽验质量分析指导原则》建议,对于有可能产生聚合物的品种,建议考察其聚合物水平。高效凝胶色谱法同时具备分子排阻和反向吸附两种分离机理,可实现直接对高分子杂质总量的控制。

色谱条件:色谱柱为TSKgel G2000SWXL柱(30 cm × 7.8 mm, 5 μm);流动相为0.005 mol/L磷酸氢二钠溶液-0.005 mol/L磷酸二氢钠溶液(61:39, V/V, pH 7.0)-乙腈(95:5, V/V);流速为0.8 mL/min;检测波长为220 nm;柱温为25 $^{\circ}\text{C}$;进样量为10 μL 。

结果:按2020年版《中国药典(四部)》通则0514分子排阻色谱法测定。各批聚合物含量均远低于限度(0.20%)。室温下放置48 h后,聚合物含量最大增至0.04%,仍远低于限度,表明聚合物整体控制在较低水平。

2.2.2 含量均匀度

色谱条件:色谱柱为YMC-Pack ODS-A柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水-磷酸二氢钠溶液(取30.0 g无水磷酸二氢钠,加水溶解,稀释至1 000 mL)-10%四丁基氢氧化铵溶液(510:414:50:26, V/V/V/V)(用磷酸调pH至5.5);流速为1.0 mL/min;检测波长为230 nm;柱温为35 $^{\circ}\text{C}$;进样量为10 μL 。

结果:按2020年版《中国药典(四部)》通则0514高效液相色谱法测定。哌拉西林含量均匀度均符合规定,他唑巴坦出现1批不符合规定, $X = 92.76\%$, 均值之差的绝对值(A) = $|100 - 92.76| = 7.24$, $S = 8.90$, 含量均匀度限度(L)为 $\pm 15\%$, $A + 2.2S = 26.82 > 15.0$, 且 $A + S > 15.0$ 。另取剩余样品、留样及再抽样共60支进行含量均匀度测定,结果, $\bar{X} = 105.10\%$, $A = 5.1$, $S = 6.51$, $A + 2.2S = 19.4 > 0.5$, $A + S = 11.6 < 15.0$, 1次出现他唑巴坦含量均匀度需复试的情况。

2.2.3 配伍稳定性^[12]

模拟临床使用条件,将不同厂家样品与5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液进行配伍,检测配合溶液在室温(20~25 $^{\circ}\text{C}$)条件下放置24 h的pH;参照企业注册标准YBH06652021,采用可同时控制21种已知杂质的超高效液相色谱有关物质分析方法,考察室温条件下放置24 h主成分及21种已知杂质含量变化。

色谱条件:色谱柱为Waters ACQUITY CSH C_{18} 柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm),流动相为甲醇-水-0.18 mol/L磷酸二氢钠溶液-10%四丁基氢氧化铵溶液(275:622:100:3, V/V/V/V, 用磷酸调pH至5.5, A)-甲醇-水-0.18 mol/L磷酸二氢钠溶液-10%四丁基氢氧化铵溶液(615:282:100:3, V/V/V/V, 用磷酸调pH至5.5, B),梯度洗脱(0~1.40 min时100%A, 1.40~12.9 min时100.0%A → 74.0%A, 12.90~14.0 min, 74.0%A → 71.0%A, 14.0~17.2 min时71.0%A → 10.0%A; 17.2~20 min时10.0%A → 100.0%A);流速为0.35 mL/min;检测波长为220 nm;

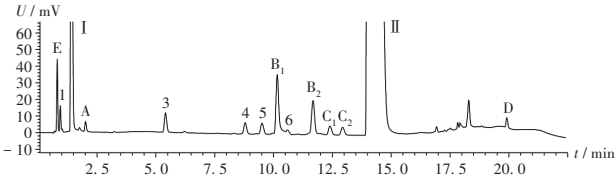
表 1 杂质信息

Tab. 1 Information of impurities

杂质名称	相对保留时间	限度(%)	杂质名称	相对保留时间	限度(%)
杂质 E	0.05	0.5	杂质 B 杂质 B ₁	0.71	2.0
杂质 1	0.06	0.5	杂质 B ₂	0.83	
他唑巴坦	0.09	-	杂质 6	0.75	0.2
杂质 2	0.12	0.2	杂质 7	0.80	0.1
杂质 A	0.14	0.2	杂质 C 杂质 C ₁	0.87	1.0
杂质 G	0.30	0.5	杂质 C ₂	0.92	
杂质 3	0.36	0.2	杂质 8	1.26	0.1
杂质 F	0.57	0.3	杂质 9	1.36	0.1
杂质 4	0.60	0.2	杂质 10	1.38	0.2
杂质 5	0.65	0.2	杂质 11	1.41	0.5
			杂质 D	1.54	1.0

柱温为 40 ℃,进样量为 1 μL。
杂质信息:21 种已知杂质的杂质名称、相对保留时间(相对哌拉西林峰)及限度见表 1。

结果:1)pH。配伍溶液 24 h 内 pH 均呈下降趋势,企业 A、E、L、Z 样品在 24 h 时配伍溶液的 pH 均明显降低,企业 R 样品 pH 相对稳定,原因为其辅料中添加的枸橼酸、碳酸氢钠和依地酸二钠形成了较稳定的酸碱缓冲体系。2)主成分。2 种主成分含量均呈下降趋势。放置 24 h 时,他唑巴坦下降最多的为企业 E 样品(下降了 2.69%),哌拉西林下降最多的为企业 L 样品(下降了 3.55%)。3)杂质。各企业的杂质谱基本相似,21 种已知杂质中,变化最大的杂质有杂质 B(含 B₁和 B₂)、杂质 C(含 C₁和 C₂)、杂质 3 及杂质 6,室温下放置 24 h 时,含量分别增加了 6.6 倍、10 倍、9 倍及 8.8 倍,总杂质含量最多增加了 2.5 倍。其中,杂质 6 为哌拉西林草酸酰胺,分子量 535.58,企业 R 的样品 2 种配伍溶液放置 24 h 时杂质 6 均超过 0.2%。有关物质超高效液相色谱见图 2,配伍溶液的 pH、主成分及杂质含量变化见图 3。

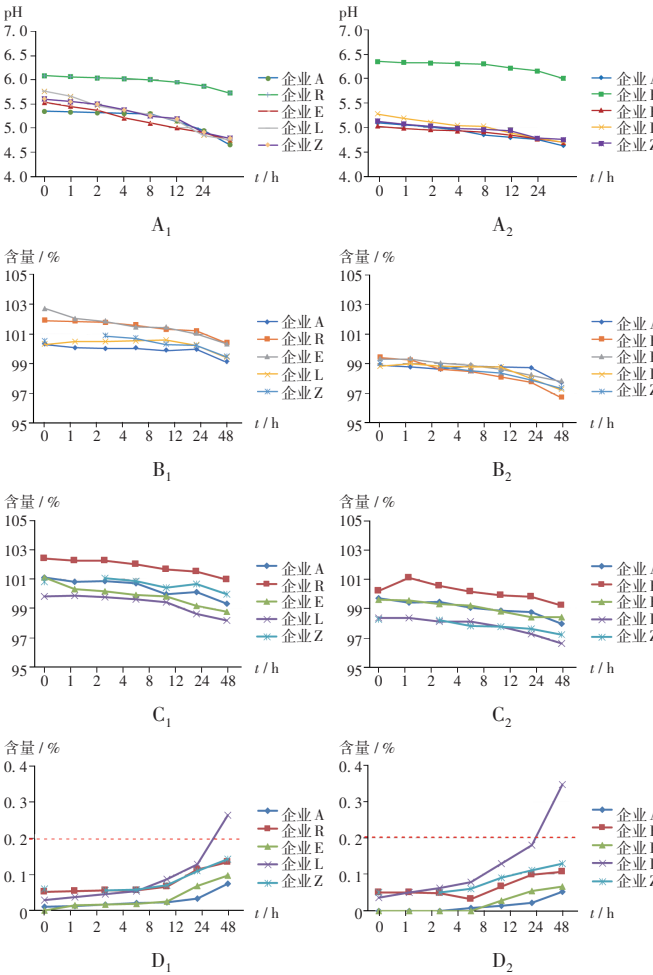


I. 他唑巴坦 II. 哌拉西林
图 2 有关物质超高效液相色谱图

Fig. 2 UPLC chromatograms of related substances

2.2.4 元素杂质^[13-15]

微波消解条件及方法:1 000 W,5 min 内升至 110 ℃,保持 5 min;1 000 W,5 min 内升至 160 ℃,保持 5 min;1 000 W,5 min 内升至 180 ℃,保持 20 min。消解完全后,消解液冷却至 60 ℃以下,取出消解罐,放冷,将



A₁ - D₁. 0.9%氯化钠注射液配伍 A₂ - D₂. 5%葡萄糖注射液配伍
A₁,A₂. pH B₁,B₂. 哌拉西林含量 C₁,C₂. 他唑巴坦含量 D₁,
D₂. 杂质 6 含量

图 3 配伍溶液的 pH 值、主成分及杂质含量变化

A₁ - D₁. Compatibility with sodium chloride A₂ - D₂. Compatibility with glucose

A₁,A₂. pH B₁,B₂. Piperacillin C₁,C₂. Tazobactam D₁,D₂. Impurity 6
Fig. 3 Changes in pH,principal components and impurity content of the compatible solution

消解液转入 50 mL 量瓶中,用少量水洗涤消解罐 3 次,合并洗液入量瓶中。

ICP - MS 工作条件:泵速 40 r / min;雾化室温度 2 ℃;采样深度 15 mm。

结果:按 2020 年版《中国药典(四部)》通则 0412 电感耦合等离子体质谱法及人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)Q3D(R₂):元素杂质指导原则测定。46 批样品中,24 种元素杂质含量均远低于每日允许暴露量(PDE),结果见表 2。

2.2.5 残留溶剂^[16]

色谱条件:色谱柱为 HP - 5 柱(0.53 mm × 30 m, 5 μm);起始温度 40 ℃,维持 5 min,以 10 ℃ / min 的速率升至 100 ℃,维持 5 min,以 40 ℃ / min 的速率升至

表 2 每日允许暴露量及元素杂质含量测定结果(μg/d)
Tab. 2 Results of permitted daily exposure and elemental impurity content determination (μg/d)

元素	PDE	企业 A	企业 E	企业 Z	企业 L	企业 R
Se	80	—	—	—	—	0.09
Ru	10	—	—	—	—	0.007
Rh	10	0.67	—	—	—	—
Pd	10	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02
Sn	600	0.24	0.80	0.32	0.28	0.47
Ba	700	8.40	0.22	0.17	0.29	0.45
Os	10	—	—	—	—	—
Ir	10	—	—	—	—	—
Pt	10	—	—	—	—	0.001
Au	100	0.52	0.45	0.39	0.67	0.71
Tl	8	—	—	—	—	—
Pb	5	0.007	0.03	0.05	0.10	0.10
Hg	3	—	0.12	0.02	—	0.11
Li	250	—	—	—	—	—
V	10	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04
Cr	1 100	1.56	2.64	8.27	4.06	11.63
Co	5	0.01	0.01	0.008	0.02	0.02
Ni	20	0.52	0.62	0.47	0.73	1.65
Cu	300	0.11	0.31	0.03	0.10	0.35
As	15	0.01	0.02	0.02	0.03	0.06
Mo	1 500	0.04	0.05	0.16	0.12	0.48
Ag	10	—	—	—	—	—
Cd	2	—	—	0.002	0.002	0.002
Sb	90	—	—	—	—	—

注:— 为未检出。

Note:— refers to the corresponding elemental impurity is not detected.
200 ℃,维持 3 min;进样口温度为 100 ℃;检测器温度为 300 ℃;顶空平衡温度为 70 ℃;平衡 25 min。

限度:参照企业注册标准 YBH06652021,按外标法以峰面积计算,乙醇、丙酮、乙酸乙酯的残留量均不得过 0.277 7%,二氯甲烷的残留量不得过 0.031 9%,甲基异丁基酮的残留量不得过 0.25%。

结果:按 2020 年版《中国药典(四部)》通则 0861 残留溶剂测定法测定,46 批样品均检出不同程度的乙醇、丙酮及乙酸乙酯残留,最大检出量分别为 0.021 6%、0.023 1%、0.100 0%,均远低于限值。二氯甲烷、甲基异丁基酮均未检出。

3 讨论

注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠的现行检验标准存在部分问题。1)执行药典质量标准有关物质检查项下,供试品溶液在规定的采集时间后仍出现部分杂质峰。2)

注册标准 YBH13672022 中,哌拉西林钠对照品误写为哌拉西林对照品,导致检验过程中对照品无法溶解。3)同一个已知杂质在不同企业的注册标准中杂质名称、相对保留时间、校正因子、限度要求不同,易引起误判。

探索性研究中发现制剂的聚合物、元素杂质及残留溶剂表现出较好的产品质量,而企业 Z 的 1 批样品中他唑巴坦含量均匀度不合格,企业采用单组分冻干混合分装工艺,存在混粉不均匀的风险,且对生产过程中混粉均一性缺少风险评估和控制。配伍稳定性考察中,企业 R 样品与 2 种配伍溶液放置 24 h 时杂质 6 均超过限度(0.2%),与药品说明书中“复溶后的药物应当立即使用,未使用的部分在室温下(20~25 ℃)放置 24 h 后应当丢弃”的规定不符。故建议企业 R 将药品说明书修改为“复溶后的药物应当立即使用,未使用的部分在室温下(20~25 ℃)放置 12 h 后应当丢弃”。

综上所述,山东省内除企业 Z 外,其余企业注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠样品质量均良好。建议部分企业增加含量均匀度检查或进行风险评估。同时企业应加强审核质量标准,及时修订对标准存在的问题,并严格按注册标准进行检验。执行药典药品标准的企业加强质量标准中有关物质等项目的再研究,达到并通过药品一致性评价。

参考文献

- [1] 曹凯,徐炳欣,钱哲,等.基于中国医院药物警戒系统的哌拉西林钠-他唑巴坦钠致低钾血症的临床特征和危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(2):161-166.
- [2] 王桂凤,刘锐锋,李雪芹,等.基于加权 TOPSIS 法的注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠药物利用评价[J].中国医院药学杂志,2021,41(1):52-56.
- [3] 彭水华,覃静如,郭超,等.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热的临床特征分析[J].医学信息,2022,32(5):117-119.
- [4] 姚兰,傅蓉,张亚杰.注射用哌拉西林钠/三唑巴坦钠的质量评价[J].中国抗生素杂志,2021,46(4):265-270.
- [5] 李飞,廖玉芳,闫建华.临床药师参与 1 例哌拉西林他唑巴坦致药物热抗感染治疗方案调整临床分析[J].中国药业,2020,29(2):48-51.
- [6] 蔡培培,田晶晶,张雯予,等.哌拉西林他唑巴坦负荷剂量两步输注治疗 ICU 病房革兰阴性菌致重症医院获得性肺炎的临床研究[J].现代药物与临床,2023,38(11):2763-2768.
- [7] 钟燕,阿奇霉素序贯疗法联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗支气管肺炎患儿的临床效果[J].临床合理用药,2023,16(31):121-123.
- [8] 元玲,魏丽,李静.哌拉西林钠他唑巴坦钠联合布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺炎的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(14):1979-1982.