

中图分类号: R978.1⁺1; R515.05
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2026.08.025

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2026)08 - 0135 - 07



亚胺培南西司他丁 / 瑞来巴坦治疗革兰阴性菌复杂感染有效性和安全性 Meta 分析*

邓迎春, 岑 菁, 孙凤军, 王红苹, 秦士玮[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 系统评价亚胺培南西司他丁 / 瑞来巴坦(IMI / REL)治疗革兰阴性菌(GNB)复杂感染的有效性与安全性。方法 检索中国知网、维普、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、ClinicalTrials. gov 等数据库中关于 IMI / REL 治疗成人 GNB 复杂感染的随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库自建库起至 2024 年 12 月, 使用 Cochrane 5. 1. 0 版评价手册评价纳入 RCT 的质量, 使用 Jadad 量表评价纳入文献的质量, 使用 RevMan 5. 3 软件对治疗的有效性和安全性进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 项 RCT 研究, 均为英文文献, 且为高质量文献(Jadad 量表评分 ≥ 4 分), 涉及患者 1 393 例。Meta 分析结果显示, 试验组在静脉治疗中断(DCIV)、早期随访(EFU)和晚期随访(LFU)访视时的改良意向治疗(MITT)人群中的临床治愈率和微生物清除率与对照组相当($P > 0. 05$)。试验组因不良反应导致停药发生率显著低于对照组[$RR = 0. 58, 95\%CI(0. 36, 0. 93), P = 0. 02$]。两组任一不良事件发生率、严重不良事件发生率和全因死亡率相当($P > 0. 05$)。亚组分析显示, 试验组胃肠道反应、肝功能损伤和贫血发生率与对照组相当($P > 0. 05$)。结论 IMI / REL 治疗 GNB 复杂感染患者的临床疗效、微生物清除率 and 安全性与碳青霉烯类、多黏菌素等抗菌药物相当, 可作为 GNB 复杂感染的替代治疗药物。

关键词: 亚胺培南西司他丁 / 瑞来巴坦; 碳青霉烯 / β - 内酰胺酶抑制剂; Meta 分析; 随机对照试验

Meta - Analysis of Efficacy and Safety of Imipenem Cilastatin / Relebactam in the Treatment of Complicated Infections Caused by Gram Negative Bacteria

DENG Yingchun, CEN Jing, SUN Fengjun, WANG Hongping, QIN Shiwei[△]

(The First Hospital Affiliated Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of imipenem cilastatin / relebactam (IMI / REL) in the treatment of complicated infections caused by Gram negative bacteria (GNB). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) regarding IMI / REL for complicated GNB infections in adults in the CNKI, VIP, PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, ClinicalTrials. gov, and other databases were searched from the inception of database to December 2024. The quality of included RCTs was evaluated using the Cochrane 5. 1. 0 Handbook, and the quality of included literature was assessed using the Jadad scale. Meta - analysis of efficacy and safety of treatment was conducted using RevMan 5. 3 software. **Results** A total of six RCTs were included, all of which were English literature and high - quality studies (Jadad scale score ≥ 4 points), involving 1 393 patients. Meta - analysis results showed that the clinical cure rate and microbial eradication rate in the modified intention - to - treat (MITT) population of the test group were comparable to those in the control group at intravenous therapy discontinuation (DCIV), early follow - up (EFU) and late follow - up (LFU) visits ($P > 0. 05$). The incidence of treatment discontinuation due to adverse reactions in the test group was significantly lower than that in the control group [$RR = 0. 58, 95\%CI(0. 36, 0. 93), P = 0. 02$]. There were no significant differences in the incidence of any adverse event, serious adverse events and all - cause mortality between the two groups ($P > 0. 05$). Subgroup analysis showed that the incidences of gastrointestinal reactions, liver function injury and anemia in the test group were comparable to those in the control group ($P > 0. 05$). **Conclusion** IMI / REL demonstrates comparable clinical efficacy, microbial eradication rate and safety to carbapenems, polymyxins and other antimicrobial agent in the treatment of patients with complicated GNB infections, which can be used as an alternative therapeutic agent for complicated GNB infections.

Key words: imipenem cilastatin / relebactam; carbapenem / β - lactamase inhibitor; Meta - analysis; randomized controlled trial

近年来研究发现, 多重耐药菌尤其是革兰阴性菌(GNB)引起的感染与临床高死亡率和高发病率密切相关, 已成为全球公共卫生领域关注的焦点^[1]。针对重症感

染或治疗效果欠佳的患者, 通过制订及时且有效的抗感染治疗策略, 能显著提高患者生存率^[2]。碳青霉烯类抗菌药被认为是治疗多重耐药性革兰阴性菌(MDR - GNB)感

*基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目[CSTB2024NSCQ - KJFZZDX0034]。

第一作者: 邓迎春, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)dyc123456@tmmu. edu. cn。

[△]通信作者: 秦士玮, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)qsw@tmmu. edu. cn。

染的“最后防线”,但碳青霉烯类耐药病原体(CRO),如碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)、碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌(CRE)和碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)在世界卫生组织(WHO)2024年发布的《细菌优先病原体清单》中已被列入重点关注范畴^[3]。此类耐药问题给临床抗感染治疗带来巨大挑战,亟须采取有效措施并控制院内MDR-GNB感染传播。亚胺培南西司他丁/瑞来巴坦(简称亚胺西瑞,IMI/REL)为新型碳青霉烯/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂。REL与阿维巴坦结构类似,具有广谱的 β -内酰胺酶抑制作用和可逆抑酶效果。体外研究显示,REL能有效抑制 Ambler 分类中的 A 类酶(包括超广谱 β -内酰胺酶和丝氨酸碳青霉烯酶)和 C 类酶(头孢菌素酶)^[4]。IMI/REL 具有更广谱的抗菌活性,在体外对MDR-GNB具有强大的杀菌活性,可能是治疗MDR-GNB感染的新选择^[5]。IMI/REL 分别于2019和2020年获批在美国和欧盟上市,并于2024年12月被国家药品监督管理局批准用于治疗18岁及以上患者由敏感GNB引起的医院获得性细菌性肺炎(HABP)和呼吸机相关性细菌性肺炎(VABP),治疗药物有限或无替代治疗的复杂性尿路感染(cUTI,包括肾盂肾炎)和复杂性腹腔感染(cIAI)。目前仅有2项^[6-7](纳入相同4篇文献)关于IMI/REL与其他抗菌药物治疗细菌感染的系统评价在国外发表。此外,该药近期有2项新的随机对照试验(RCT)发表,因此,有必要更新相关证据,同时对其有效性及安全性相关结局指标进行全面分析,以提高治疗结论的可信度。为此,本研究中拟采用系统评价方法,对已发表的IMI/REL与其他用于治疗GNB复杂感染的抗菌药的RCT进行Meta分析,以期为临床应用IMI/REL提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“亚胺西瑞”“亚胺培南西司他丁/瑞来巴坦”“瑞来巴坦”“亚胺培南/雷巴坦”为中文检索词;“Imipenem/cilastatin/relebactam”“Relebactam and imipenem”“Relebactam and imipenem”“MK-7655”“Randomized controlled trials”为英文检索词。计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 数据库自建库起至2024年12月的相关RCT。同时通过手工追查纳入的参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为需要住院使用静脉抗感染治疗的、临床高度怀疑或病原学证实的GNB复杂感染患者,符合2010年美国感染病协会(IDSA)联合美国外科感染学会(SIS)制订的HABP/VABP、cUTI和cIAI诊断标准且年龄 ≥ 18 岁,性别不限及中性粒细胞缺乏伴

发热标准的癌症患者。试验组干预措施为使用IMI/REL 0.5 g/0.25 g、每6 h 1次(q6 h);对照组干预措施为使用IMI(500 mg、q6 h),IMI(500 mg、q6 h)+多黏菌素(150 mg q12 h),或哌拉西林他唑巴坦450 mg q6 h等+安慰剂;疗程不限;研究类型仅限RCT;仅限中文或英文文献;结局指标包括有效性指标[①临床治愈率,包括改良意向治疗(MITT)人群(即所有接受任何剂量研究药物的随机受试者)分别在静脉治疗中断(DCIV)、早期随访(EFU)和晚期随访(LFU)访视时的临床治愈率;②微生物清除率,包括MITT人群在DCIV、EFU和LFU访视时的微生物清除率]和安全性指标[③不良事件发生率,包括任一不良事件发生率、严重不良事件发生率、全因死亡率、药物相关不良事件发生率、因不良事件导致停药发生率,以及常见不良反应事件如胃肠道反应(恶心、呕吐和腹泻)、肝功能损伤(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶升高)和贫血的发生率]。

排除标准:重复发表;数据重复、缺失、不全、无法提取(如未明确研究设计类型、无具体干预措施或结局指标描述、样本量未说明等),或数据错误。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究人员独立筛选文献,并交叉核对,若出现分歧,则讨论解决或由第3名研究人员裁定。通过End-Note X7 软件进行去重处理。文献筛选完毕后,提取文献中第一作者(姓氏)、发表年份,试验号及试验设计类型,分组及样本量,感染类型,干预与对照措施,患者年龄和性别;DCIV、EFU和LFU访视时间,以及疗程和结局指标。

1.4 文献质量评价

由2名研究人员按Cochrane 5.1.0版偏倚风险评估工具对纳入研究中的RCT进行质量评估,评价结果分为低风险、高风险、未知风险^[8]。同时,采用改良Jadad评分量表从随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、退出与失访这4个方面逐篇进行文献质量评价,评分1~3分为低质量,4~7分为高质量。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3 软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。异质性分析采用 χ^2 检验,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,则采用固定效应模型;反之则采用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步共检获得关文献248篇,最终纳入6篇^[9-14],均为英文文献,涉及患者1393例,其中试验组705例,对照组688例。纳入文献的基本信息见表1。文献筛选流程见图1。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of included literature

第一作者及发表 年份(试验号)	试验设计类型	样本量(试验组 vs. 对照组,例)	感染类型	干预措施(试验组 vs. 对照组)	年龄(试验组 vs. 对照组,岁)	男性(试验组 vs. 对照组,例)	DCIV (d)	EFU (d)	LFU (d)	治疗时 间(d)	结局 指标
LUCASTI 2016 (NCT 0150627N1) ^[9]	多中心、随机、双盲	118 vs. 117	cIAI	IMI / REL 500 / 250 mg, q6 h vs. IMI 500 mg, q6 h	(48.3 ± 18.9) vs. (49.1 ± 17.8)	74 vs. 66	5~14	5~9	28~42	4~14	①②③
SIMS 2017 (NCT 0150634) ^[10]	多中心、随机、双盲	101 vs. 100	cUTI	IMI / REL 500 / 250 mg, q6 h vs. IMI 500 mg, q6 h	(57.9 ± 17.3) vs. (55.7 ± 19.2)	50 vs. 58	5~14	5~9	28~42	<14	①②③
MOTSCH 2020 (NCT 02452047) ^[11]	多中心、随机、双盲	31 vs. 16	HABP / VABP, cIAI, cUTI	IMI / REL 500 / 250 mg, q6 h vs. 克洛西坦 150 mg, q12 h / IMI 500 mg, q6 h	(56.1 ± 16.5) vs. (62.8 ± 14.9)	20 vs. 10	5~14	5~9	28	5/7~21	①②③
TITOV 2021 (NCT 02493764) ^[12]	多中心、随机、双盲	268 vs. 269	HABP / VABP	IMI / REL 500 / 250 mg, q6 h vs. 哌拉西林他唑巴坦 4000 / 500 mg, q6 h	(60.4 ± 17.0) vs. (58.9 ± 18.4)	182 vs. 191		7~14	28	7~14	①②③
(NCT 04983901) ^[13]	单中心、随机、开放	49 vs. 50	中性粒细胞缺乏 伴发热	IMI / REL - q6 h vs. 头孢吡肟 / 美罗培南或 哌拉西林他唑巴坦 - q6 h	55 vs. 63	26 vs. 27	3	5~9	35~42	≤14	①②③
LI 2024 (NCT 03583333) ^[14]	多中心、随机、双盲	138 vs. 136	HABP / VABP	IMI / REL 500 / 250 mg, q6 h vs. 哌拉西林他唑 巴坦 4000 / 500 mg, q6 h	(55.9 ± 15.1) vs. (59.2 ± 14.7)	101 vs. 100		7~14	28	7~14	①②③

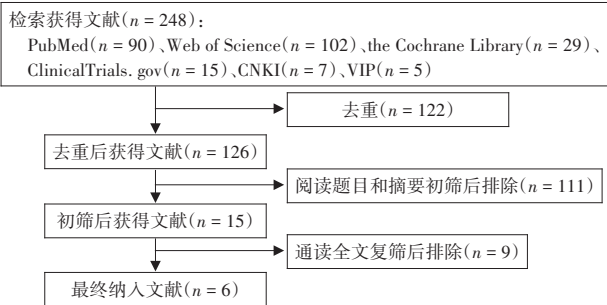


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

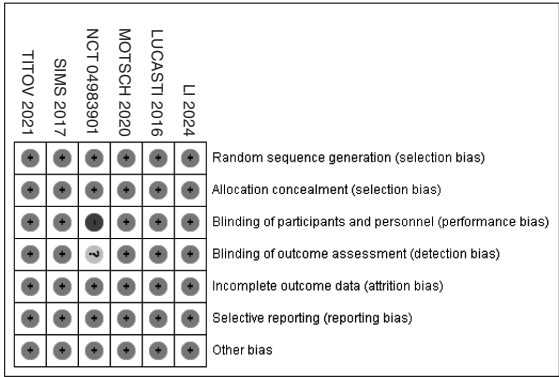
2.2 纳入文献质量评价

纳入的 6 项研究^[9-14]均为高质量文献,5 项研究^[9-12,14]的 Jadad 量表评分为 5 分,1 项研究^[13]为 4 分。6 项研究^[9-14]均采用计算机随机法或随机数字表法;5 项研究^[9-12,14]为多中心、随机、双盲研究,1 项研究^[13]为单中心、随机、开放研究。除 1 项研究^[13]因受试者及研究人员未采用盲法为偏倚高风险外,其余研究均为低偏倚风险。纳入文献组间均衡性好,综合评估为低风险。详见图 2。

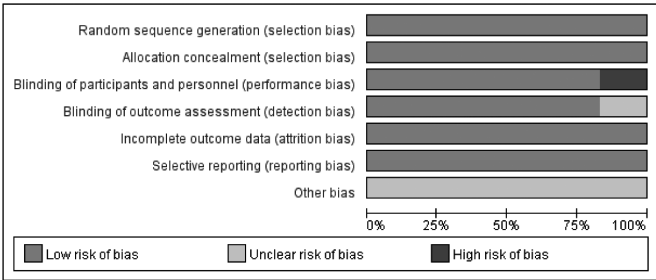
2.3 结局指标

临床治愈率:共纳入 6 项研究^[9-14],各研究间有异质性($I^2 = 65\%$, $P = 0.0005$),采用随机效应模型。其中 4 项研究^[9-11,13]结果显示,在 DCIV 和 LFU 访视时,试验组的临床治愈率均与对照组相当[$RR = 1.09$, 95%CI (0.91, 1.30), $P = 0.36$; $RR = 1.06$, 95%CI (0.88, 1.26), $P = 0.55$]。5 项研究^[9-12,14]结果显示,在 EFU 访视时,试验组的临床治愈率与对照组相当[$RR = 1.03$, 95%CI (0.90, 1.18), $P = 0.68$]。详见图 3。

微生物清除率:共纳入 6 项研究^[9-14],各研究间无异质性($I^2 = 0$, $P = 0.47$),采用固定效应模型。其中 4 项



A



B

A. 偏倚风险分析 B. 偏倚风险柱状图

图 2 纳入文献质量评价

A. Bias risk analysis B. Bias risk histogram

Fig. 2 Quality evaluation of included literatures

研究^[9-11,13]结果显示,在 DCIV 和 LFU 访视时,试验组的微生物清除率与对照组相当[$RR = 1.03$, 95%CI (0.96, 1.10), $P = 0.39$; $RR = 0.99$, 95%CI (0.89, 1.10), $P = 0.86$]。5 项研究^[9-12,14]结果显示,在 EFU 访视时,试验组微生物清除率与对照组相当[$RR = 1.03$, 95%CI (0.94, 1.12), $P = 0.56$]。详见图 4。

不良事件发生率:纳入的 6 项研究^[9-14]分别报道了任一不良事件发生率和严重不良事件发生率,各研

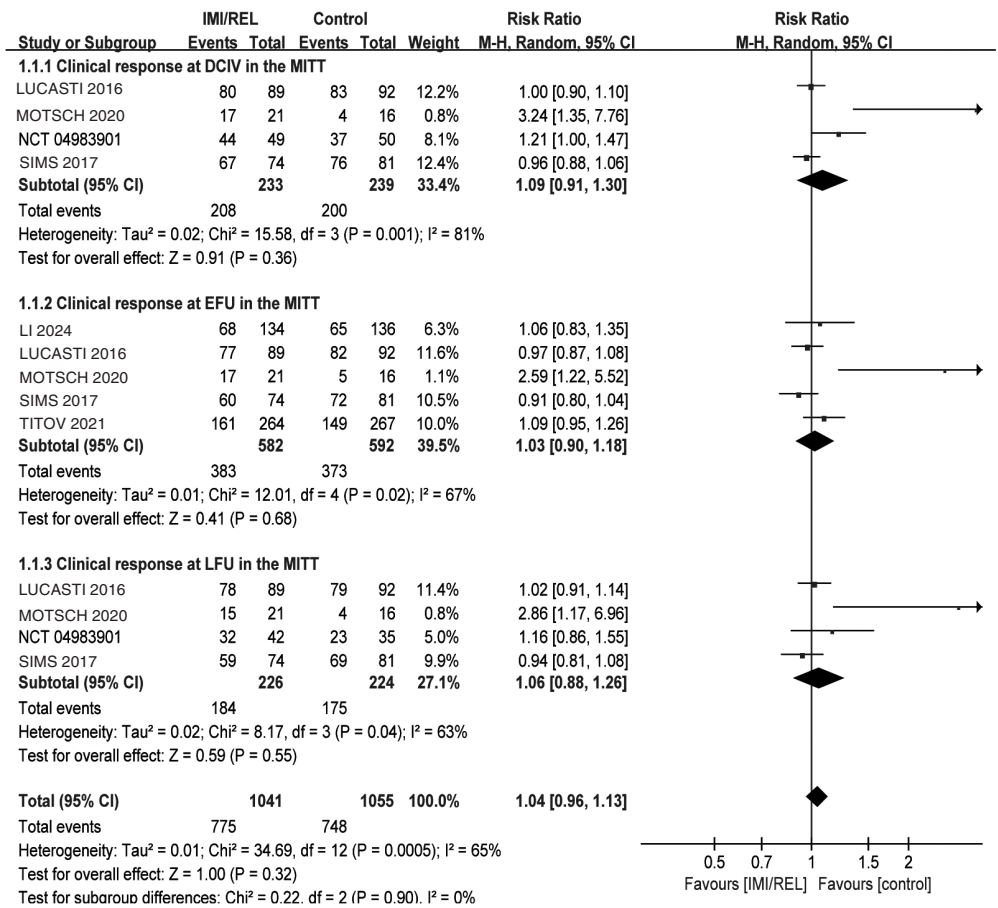


图3 两组临床治愈率比较的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot for Meta – analysis of clinical cure rate between the two groups

究间无异质性,采用固定效应模型。结果显示,两组任一不良事件发生率和严重不良事件发生率相当[RR = 1.00, 95%CI(0.94, 1.07), P = 0.91; RR = 0.92, 95%CI(0.76, 1.11), P = 0.36]。6项研究^[9-14]报道了全因死亡率,各研究间无异质性,采用随机效应模型。结果显示,两组患者全因死亡率相当[RR = 0.80, 95%CI(0.58, 1.09), P = 0.16]。5项研究^[9-12,14]分别报道了药物相关不良事件发生率和因不良事件导致停药发生率,各研究间无异质性,采用固定效应模型。结果显示,两组药物相关不良事件发生率相当[RR = 1.06, 95%CI(0.81, 1.40), P = 0.66],但试验组患者因不良事件导致停药发生率显著低于对照组[RR = 0.58, 95%CI(0.36, 0.93), P = 0.02]。亚组分析,其中6项研究^[9-14]结果显示,两组胃肠道反应发生率相当[RR = 1.01, 95%CI(0.77, 1.33), P = 0.95];3项研究^[11-12,14]结果显示,两组肝功能损伤和贫血发生率相当[RR = 1.24, 95%CI(0.91, 1.68), P = 0.18; RR = 1.06, 95%CI(0.72, 1.55), P = 0.77]。详见表2。

2.4 发表偏倚

由于相关文献数量偏少,发表偏倚的判断价值不

大,故未采用倒漏斗图进行偏倚风险评估。

3 讨论

随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,且由于缺乏其他安全有效的替代治疗方案,细菌对其耐药率呈逐年升高的趋势,因而临床亟须研发新的抗菌药物^[15]。IMI/REL为IMI与非β-内酰胺类的β-内酰胺酶抑制剂REL结合的新型抗菌药物,在IMI的抗菌与REL的抑酶协同作用下,抗菌谱更广,稳定性更高,能有效治疗MDR-GNB引起的感染。多项体外研究^[16-17]显示,IMI/REL对包括多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)、CRE、CRAB等多种耐药病原体具有良好活性。

本研究结果表明,有效性方面,试验组DCIV、EFU和LFU访视时的临床治愈率和微生物清除率与对照组相当。提示IMI/REL在治疗GNB复杂感染的疗效与其他抗菌药物(如多黏菌素类、碳青霉烯类、哌拉西林他唑巴坦、头孢吡肟)相当。与SAHRA等^[6]和YANG等^[7]的研究结果一致。同时,一项纳入83例患者的多中心、开放、非对照的Ⅲ期药物临床试验^[18]结果表明,IMI/REL在治疗cIAI和cUTI的临床治愈率分别为85.7%和100%,这与本研究中纳入的LUCASTI等^[9]和SIMS等^[10]的研

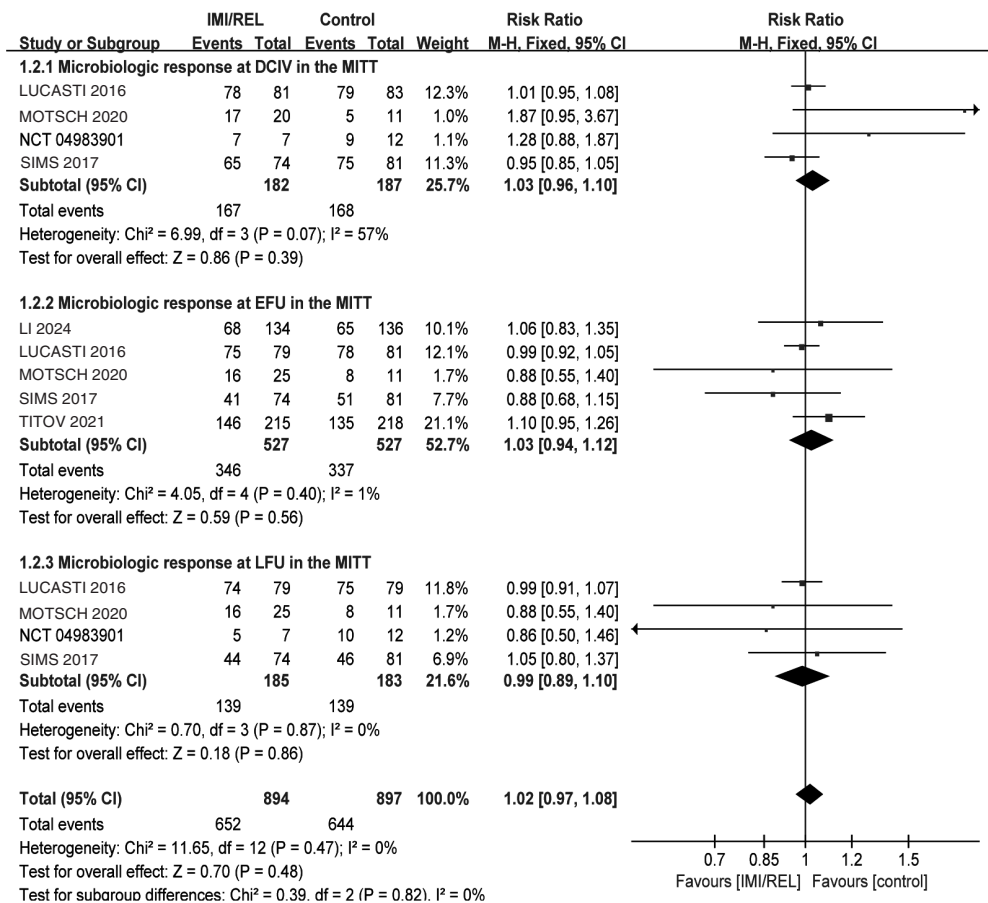


图4 两组微生物清除率比较的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot for Meta - analysis of microbial eradication rate between the two groups

表2 两组不良事件发生率的Meta分析

Tab.2 Meta - analysis of the incidence of adverse reactions between the two groups

指标	纳入文献(项)	例数(发生例数 / 总例数)		分析模型	异质性		Meta 分析结果		
		试验组	对照组		P 值	I ² (%)	RR(95%CI)	P 值	Z 值
任一不良事件发生率	6 ^[9-14]	483 / 696	474 / 685	固定效应	0.75	0	1.00(0.94,1.07)	0.91	0.12
严重不良事件发生率	6 ^[9-14]	140 / 696	152 / 685	固定效应	0.17	35	0.92(0.76,1.11)	0.36	0.91
全因死亡率	6 ^[9-14]	58 / 709	72 / 682	随机效应	0.08	55	0.80(0.58,1.09)	0.16	1.41
药物相关不良事件发生率	5 ^[9-12,14]	89 / 647	81 / 635	固定效应	0.56	0	1.06(0.81,1.40)	0.66	0.44
因不良事件导致停药发生率	5 ^[9-12,14]	24 / 647	41 / 635	固定效应	0.44	0	0.58(0.36,0.93)	0.02	2.25
胃肠道反应发生率	6 ^[9-14]	88 / 696	85 / 685	固定效应	0.40	3	1.01(0.77,1.33)	0.95	0.06
肝功能损伤发生率	3 ^[11-12,14]	78 / 431	61 / 421	固定效应	0.44	0	1.24(0.91,1.68)	0.18	1.36
贫血发生率	3 ^[11-12,14]	48 / 431	45 / 421	固定效应	1.00	0	1.06(0.72,1.55)	0.77	0.29

究结果一致。此外,YU等^[19]的研究表明,IMI / REL和美罗培南法硼巴坦在治疗复杂感染方面的临床治愈率和生存率方面均优于对照组。大量研究表明,IMI / REL为GNB复杂感染患者[尤其是产超广谱β内酰胺酶(ESBLs)、MDR - PA、CRE和CRAB等感染患者]提供了可行的治疗选择^[11,20-22]。

安全性方面,试验组任一不良事件发生率、严重不良事件发生率、全因死亡率和药物相关不良事件发生率与对照组相当。其中全因死亡率与YANG等^[8]报道的

(试验组显著低于对照组)不一致,这可能与新纳入2项研究^[13-14]中试验组严重不良事件发生率均高于对照组有关。试验组因不良事件导致停药发生率显著低于对照组,但亚组分析显示,试验组胃肠道反应、肝功能损伤、贫血等常见不良反应发生率与对照组相当。提示IMI / REL总体安全性良好,但由于严重不良事件发生率高于其他抗菌药物,且该药主要用于复杂重症感染患者,因此其安全性有待进一步评估。

本研究存在以下局限性:1)纳入RCT数及患者例数

样本量较小;2)有效性和安全性评估中未进一步根据感染类型、对照药物及患者合并基础疾病的严重程度进行亚组分析;3)未评估IMI/REL对特定病原菌,特别是耐药病原菌的体外活性和体内疗效之间的相关性。

综上所述,IMI/REL治疗GNB复杂感染方面的临床疗效、微生物清除率和安全性与碳青霉烯类、多黏菌素等抗菌药物相当,表明IMI/REL可能是治疗HABP/VABP、cUTI和cIAI(包括重症和高风险患者)的可选择药物。未来尚需更大样本量的真实世界研究来验证本研究中的结论,以评估IMI/REL治疗细菌感染尤其是MDR-GNB重症感染的有效性与安全性,为临床工作提供更客观、合理的循证证据。

参考文献

- [1] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4): 521-547.
- [2] VASIKASIN V, RAWSON TM, HOLMES AH, et al. Can precision antibiotic prescribing help prevent the spread of carbapenem-resistant organisms in the hospital setting? [J]. JAC Antimicrob Resist, 2023, 5(2): dlad036.
- [3] SATI H, CARRARA E, SAVOLDI A. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [J]. Lancet Infect Dis, 2025, 25(9): 1033-1043.
- [4] HERNÁNDEZ-GARCÍA M, GARCÍA-CASTILLO M, MELO-CRISTINO J, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from ICU patients in Spain and Portugal (SUPERIOR and STEP studies) [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(11): 3163-3172.
- [5] TAMMA PD, HEIL EL, JUSTO JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections [J]. Clin Infect Dis, 2024: ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403.
- [6] SAHRA S, JAHANGIR A, HAMADI R, et al. Clinical and Microbiologic Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam in Complicated Infections: A Meta-analysis [J]. Infect Chemother, 2021, 53(2): 271-283.
- [7] YANG QX, YANG YQ, HE R, et al. Efficacy and safety of novel carbapenem- β -lactamase inhibitor combinations: imipenem-cilastatin/relebactam results from randomized controlled trials [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10(1): 1304369.
- [8] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GØTZSCHE PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343(1): d5928.
- [9] LUCASTI C, VASILE L, SANDESC D, et al. Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6234-6243.
- [10] SIMS M, MARIYANOVSKI V, MCLEROTH P, et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2616-2626.
- [11] MOTSCH J, MURTA DE OLIVEIRA C, STUS V, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 1799-1808.
- [12] TITOV I, WUNDERINK RG, ROQUILLY A, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study) [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e4539-e4548.
- [13] ClinicalTrials.gov. Phase II Single-center, randomized, open-label, prospective, study to determine the impact of serial procalcitonin [EB/OL]. (2024-11-04) [2025-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04983901>.
- [14] LI JJ, WEI F, XIANG P, et al. A phase III randomized controlled non-inferiority trial to study the efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL) vs. piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) in patients with hospital-acquired bacterial pneumonia (HABP) or ventilator-associated bacterial pneumonia (VABP) [J]. Int J Infect Dis, 2024, 12: 107357.
- [15] MA JY, SONG XR, LI MC, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy [J]. Microbiological Research, 2023, 266: 127249.
- [16] KARLOWSKY JA, LOB SH, KAZMIERCZAK KM, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against Gram-negative ESKAPE pathogens isolated in 17 European countries: 2015 SMART surveillance programme [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(7): 1872-1879.
- [17] KM PAPP-WALLACE, BARNES MD, ALSOP J, et al. Relebactam Is a Potent Inhibitor of the KPC-2 β -Lactamase and Restores Imipenem Susceptibility in KPC-Producing *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(6): e00174-e00218.
- [18] KOHNO S, BANDO H, YONEYAMA F, et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or