

- Methylmalonic and propionic acidaemias: Management and outcome [J]. J Inher Metab Dis, 2005, 28(3): 415-423.
- [4] 李朝阳, 李春花, 孙浩, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症临床分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1431-1432.
- [5] 刘玉鹏, 丁圆, 李溪远, 等. 单纯型甲基丙二酸尿症 126 例的临床表型与基因型研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(20): 1538-1541.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2284.
- [7] 黄倬, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症患者 143 例资料分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(6): 490-494.
- [8] FUCHS L R, ROBERT M, INGSTER-MOATI I, et al. Ocular manifestations of cobalamin C type methylmalonic aciduria with homocystinuria [J]. J AAPOS, 2012, 16(4): 370-375.
- [9] MARTINELLI D, DEODATO F, DIONISI-VICI C. Cobalamin C defect: Natural history, pathophysiology, and treatment [J]. J Inher Metab Dis, 2011, 34(1): 127-135.
- [10] 黄倬, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症患者治疗效果分析[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(3): 194-198.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-02-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.006

· 论 著 ·

帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎的疗效与安全性

陈茜茜 (海南省妇幼保健院, 海南海口 570206)

[摘要]目的:评价帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎的临床疗效及安全性。方法:收集 2011 年 7 月至 2017 年 7 月我院儿科收治的难治性化脓性脑膜炎患儿 63 例,分成帕尼培南/倍他米隆组与美罗培南组,观察两组患儿的临床疗效和不良反应。结果:美罗培南组 30 例,有效率 93.33%,细菌培养阳性率为 53.33%,细菌清除率 81.25%;帕尼培南/倍他米隆组 33 例,总有效率 90.91%,细菌培养阳性率为 57.58%,细菌清除率 84.21%,两组患儿有效率、细菌培养阳性率、细菌清除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后美罗培南组出现口腔白色念珠菌感染 4 例,帕尼培南/倍他米隆组出现 3 例,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患儿均未出现明显肝肾功能损伤,无过敏反应。结论:帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎安全且疗效确切。

[关键词] 难治性化脓性脑膜炎;美罗培南;帕尼培南/倍他米隆

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0016-04

Panipenem/Betamipron in the Treatment of Refractory Suppurative Meningitis in Children

Chen Qianqian (Hainan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Hainan Haikou 570206, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of panipenem/betamipron in the treatment of refractory suppurative meningitis in children. **Methods:** A total of 63 children with refractory suppurative meningitis admitted into the pediatrics of our hospital from Jul. 2011 to Jul. 2017 were extracted to be divided into the panipenem/betamethamide group and the meropenem group, the clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were observed. **Results:** There were 30 cases in the meropenem group, the effective rate was 93.33%, the positive rate of bacterial culture was 53.33%, and the bacterial clearance rate was 81.25%; the panipenem/betamipron group was 33 cases, the effective rate was 90.91%, the positive rate of bacterial culture was 57.58%, and the bacterial clearance rate was 84.21%, with no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). After treatment, there were 4 cases of oral *Candida albicans* infection in the meropenem group and 3 cases in the panipenem/betamipron group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). No obvious hepatic and renal function injury and no allergic reaction were observed in both groups. **Conclusion:** Panipenem/betamipron is safe and effective in the treatment of refractory purulent meningitis in children.

[Keywords] refractory suppurative meningitis; meropenem; panipenem/betamipron

化脓性脑膜炎(化脑)是小儿常见的中枢神经系统感染性疾病,是小儿致残、致死的一个重要病因。随着抗菌药物的研制和应用,小儿化脓性脑膜炎的治愈率已

经明显提高,其后遗症明显减少。但是随着抗菌药物的广泛应用,也引起大量的细菌耐药,出现越来越多的难治性化脓性脑膜炎病例。碳青霉烯类抗生素具有超广

谱的、极强的抗菌活性以及对 β -内酰胺酶高度的稳定性,近年来国内外的研究证明碳青霉烯类抗生素美罗培南可有效地治疗化脓性脑膜炎^[1-3],目前对同为碳青霉烯类抗生素的帕尼培南/倍他米隆治疗化脓性脑膜炎的研究较少。为此,本研究对我院 2011 年 7 月至 2017 年 7 月收治的难治性化脓性脑膜炎患儿应用帕尼培南/倍他米隆和美罗培南治疗的效果及安全性进行回顾性分析。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 7 月至 2017 年 7 月我院儿科收治的难治性化脓性脑膜炎患儿 63 例。所有病例均符合难治性化脓性脑膜炎的诊断标准^[4-5],按照化脓性脑膜炎的常规抗生素治疗及对症治疗,仍发热或脑脊液异常或出现并发症或反复发生化脓性脑膜炎。其中男 34 例,女 29 例,年龄 6 个月~12 岁,平均 3.87 岁。有基础疾病的患儿 9 例,其中肾病综合征 4 例,室间隔缺损 2 例,房间隔缺损 1 例,急性淋巴细胞白血病 2 例。所有患儿均在院外或院内经过长期(2 周~1 个月)、规范、有良好血脑屏障通透性的广谱抗生素治疗,仍有发热等症状,脑脊液仍未恢复正常;曾经应用第三代头孢菌素类抗生素者 36 例,其中美洛西林 21 例次,氯霉素 7 例次,替考拉宁 5 例次,利福霉素 12 例次,夫西地酸钠 6 例次,治疗后仍存在各种不正常情况:全部患儿均发热,脑脊液均未恢复正常,精神差、嗜睡 15 例,抽搐 4 例,昏迷 2 例,烦躁 5 例,头痛、呕吐 6 例,脑膜刺激征阳性 5 例,前囟隆起 3 例。辅助检查血常规:63 例患儿白细胞计数及 C 反应蛋白(CRP)水平均升高;10 例患儿血沉(ESR)加快;18 例患儿降钙素原(PCT)水平升高;63 例患儿脑脊液中白细胞计数均升高,达 $205 \times 10^6 \sim 818 \times 10^6$ 个/升;20 例患儿总蛋白升高,达 0.65~1.31 g/L;15 例患儿血糖降低,12 例患儿氯化物降低。全部患儿行头部 CT 或 MRI 检查,硬膜下积液 5 例,脑积水 4 例。脑脊液细菌培养阳性 35 例,其中肺炎链球菌 13 例,金黄色葡萄球菌 9 例,流感嗜血杆菌 4 例,表皮葡萄球菌 3 例,肺炎克雷伯杆菌 1 例,大肠埃希菌 1 例,粪肠球菌 3 例,铜绿假单胞菌 1 例。63 例患儿根据治疗方法不同分为两组。美罗培南治疗组 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 6 个月~11 岁,平均 (4.29 ± 2.57) 岁;有基础疾病 5 例,其中肾病综合征 2 例,室间隔缺损 1 例,房间隔缺损 1 例,急性淋巴细胞白血病 1 例;病程 14~30 (18.70 ± 4.59) d;小儿危重症评分(pediatric critical illness score, PCIS) 72~88 (78.37 ± 4.10) 分。帕尼培南/倍他米隆治疗组 33 例,其中男 18 例,女 15 例,年龄 7 个月~12 岁,平均 3.50 岁;有基础疾病 4 例,其中肾病综合征 2 例,室间隔缺损 1 例,急性淋巴细胞白血病 1 例;病程 14~30 (17.58 ± 4.09) d; PCIS 74~86 (79.09 ± 3.32) 分。两组患儿性别、年龄、基

础疾病、病程及 PCIS 比较差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。该研究获得医院医学伦理委员会批准,并与患儿监护人签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准^[6-9]

纳入标准:(1)有发热、精神差、嗜睡、抽搐、昏迷、烦躁、头痛、呕吐等症状,有脑膜刺激征、前囟隆起等体征;脑脊液中白细胞计数升高, $>200 \times 10^6$ 个/升;(2)经过长期(超过 2 周~1 月)、规范、有良好的血脑屏障通透性的广谱抗生素治疗,仍有发热等症状,脑脊液未恢复正常者。排除标准:(1)未经规范使用抗生素治疗的化脓性脑膜炎;(2)病毒性脑炎、支原体脑炎、结核性、真菌性脑膜炎等其他颅内感染;(3)脓毒症相关性脑病;(4)与遗传代谢性疾病、自身免疫性疾病相关的脑病等。

1.3 治疗方法

美罗培南治疗组给予美罗培南(倍能, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Oita Plant, 每瓶 0.5 g),每次 20 mg/kg 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注, q8h;帕尼培南/倍他米隆治疗组给予帕尼培南/倍他米隆(克倍宁, Sankyo Co., Ltd. hiratsuka Plant, 每瓶 0.5 g) 每次 20 mg/kg 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注, q8h。两组患儿均根据病情确定抗生素使用时间。

1.4 观察指标

(1)疗效观察。痊愈:临床症状体征消失,体温、脑脊液及血常规指标恢复正常;显效:临床症状体征明显改善或基本消失,体温、脑脊液及血常规指标明显改善;进步:症状体征及体温、脑脊液及血常规指标有所改善;无效:未达到进步标准。总有效=痊愈+显效+进步,并计算总有效率^[10-11]。(2)细菌学评定标准按病原菌清除、部分清除、未清除、替换和再感染 5 级进行评定^[12]。(3)记录药敏试验结果,根据结果分为敏感、中介、耐药。(4)记录不良反应发生情况与预后。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿疗效比较

本院住院应用抗生素疗程 7~10 d 的患儿 46 例(其中 4 例疗效不佳放弃治疗,42 例好转出院,嘱回当地继续治疗),抗生素疗程 10~14 d 的患儿 11 例,抗生素疗程超过 14 d 的患儿 6 例;合并硬膜下积液、脑积水的患儿同时行穿刺引流。美罗培南组和帕尼培南/倍他米隆组痊愈率、总有效率比较差异均无统计学意义(χ^2 分别为 0.067、0.010, $P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效率/%
美罗培南组	30	20(66.67)	6(20.00)	2(6.67)	2(6.67)	93.33
帕尼培南/倍他米隆组	33	23(69.70)	5(15.15)	2(6.06)	2(6.06)	90.91
χ^2		0.067	0.024	0.010	0.010	0.010
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患儿细菌学疗效比较

美罗培南组细菌培养阳性率为 53.33% (16/30), 其中培养出肺炎链球菌 6 株, 金黄色葡萄球菌 4 株, 表皮葡萄球菌 1 株, 流感嗜血杆菌 2 株, 大肠埃希菌 1 株, 粪肠球菌 1 株, 铜绿假单胞菌 1 株; 细菌清除率为 81.25% (13/16), 未清除的有金黄色葡萄球菌 2 株, 粪肠球菌 1 株。帕尼培南/倍他米隆组细菌培养阳性率为 57.58% (19/33), 其中肺炎链球菌 7 株, 金黄色葡萄球菌 5 株, 表皮葡萄球菌 2 株, 流感嗜血杆菌 2 株, 肺炎克雷伯菌 1 株, 粪肠球菌 2 株; 细菌清除率为 84.21% (16/19), 未清除的有金黄色葡萄球菌 2 株, 粪肠球菌 1 株。两组细菌阳性率、细菌清除率比较差异无统计学意义 (χ^2 分别为 0.115、0.054, $P>0.05$)。两组患儿中, 金黄色葡萄球菌及粪肠球菌感染在美罗培南组分别为 4 例与 1 例, 帕尼培南/倍他米隆组分别为 5 例与 2 例, 而未清除例数在美罗培南组分别为 2 例及 1 例, 帕尼培南/倍他米隆组分别为 2 例和 1 例。未清除的病例中, 美罗培南组的 1 例金黄色葡萄球菌感染者及 1 例粪肠球菌感染者改为万古霉素治疗而获好转, 另 1 例金黄色葡萄球菌感染者放弃治疗; 帕尼培南/倍他米隆组的未清除病例均改用万古霉素治疗而获好转。两组均未出现细菌部分清除、替换和再感染情况。

2.3 两组患儿药敏试验结果比较

美罗培南组: 肺炎链球菌 5 株敏感, 1 株中度敏感; 金黄色葡萄球菌 2 株敏感, 1 株中介, 1 株耐药; 表皮葡萄球菌 1 株敏感; 流感嗜血杆菌 1 株敏感, 1 株中介; 大肠埃希菌 1 株敏感; 粪肠球菌 1 株耐药; 铜绿假单胞菌 1 株敏感。帕尼培南/倍他米隆组: 肺炎链球菌 7 株均敏感; 金黄色葡萄球菌 3 株敏感, 1 株中介, 1 株耐药; 表皮葡萄球菌 1 株敏感, 1 株中介; 流感嗜血杆菌 2 株敏感; 肺炎克雷伯菌 1 株敏感; 粪肠球菌 1 株中介, 1 株耐药。两组患儿细菌敏感、中介、耐药率比较差异无统计学意义 (χ^2 分别为 0.104、0.054、0.033, $P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿细菌药敏试验结果比较

组别	细菌培养阳性	敏感	中介	耐药
美罗培南组	16	11(68.75)	3(18.75)	2(12.50)
帕尼培南/倍他米隆组	19	14(73.68)	3(15.79)	2(10.53)
χ^2		0.104	0.054	0.033
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.4 两组患儿不良反应与预后比较

美罗培南组出现口腔白色念珠菌感染 4 例, 帕尼培

南/倍他米隆组 3 例, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.286$, $P>0.05$)。所有患儿均未出现明显肝肾功能损伤, 无过敏反应; 美罗培南组与帕尼培南/倍他米隆组各有 2 例因治疗无效而放弃治疗。

3 讨论

化脓性脑膜炎的常见病原菌为肺炎链球菌、脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌, 以及金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等条件致病菌^[13-14]。条件致病菌感染多发生于免疫功能低下及手术患儿, 而耐药肺炎链球菌、耐药流感嗜血杆菌及条件致病菌感染常常是化脓性脑膜炎治疗困难及并发症产生的主要原因^[15-17]。化脓性脑膜炎治疗的效果与是否早期明确病原菌并选择合适的抗生素治疗密切相关。化脓性脑膜炎抗生素的选择应遵循以下原则: (1) 对病原菌敏感; (2) 脑脊液中浓度高; (2) 能快速杀菌达到无菌化。

美罗培南与帕尼培南/倍他米隆均属于碳青霉烯类抗生素, 其结构与青霉素类相似, 不同之处在于噻唑环上的硫原子为碳所替代, 且 C2 与 C3 之间存在不饱和双键; 另外其 6 位羟乙基侧链为反式结构, 这个构型特殊的基团使该类化合物与青霉素的顺式构象显著不同, 具有超广谱的、极强的抗菌活性以及对 β -内酰胺酶高度的稳定性^[16]。美罗培南与帕尼培南/倍他米隆对革兰阳性菌、革兰阴性菌均有较强的抗菌活性, 对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和脑膜炎双球菌等菌株高度敏感, 且在脑脊液中可达到理想的杀菌浓度^[19]。因此, 应用美罗培南与帕尼培南/倍他米隆均可有效治疗中枢神经系统感染。相关的研究^[20-21]表明, 美罗培南治疗化脓性脑膜炎的有效率为 90%~100%, 且安全性高。张佩朵等^[2]通过采用注射用美罗培南治疗 44 例化脓性脑膜炎, 与采用头孢曲松和阿莫西林/舒巴坦治疗效果比较, 发现美罗培南治疗儿童化脓性脑膜炎效果显著, 安全性高, 美罗培南是治疗儿童化脓性脑膜炎较为理想的选择; 黄妮娜^[3]认为美罗培南治疗化脓性脑膜炎, 可有效杀灭病原菌, 改善患者临床症状及体征, 并且脑脊液中 CRP 及 TNF- α 分泌受到明显抑制。在日本, 帕尼培南/倍他米隆等碳青霉烯类抗生素已广泛应用于小儿呼吸道感染及化脓性脑膜炎等疾病的治疗, 疗效确切^[22]。国内帕尼培南/倍他米隆亦广泛应用于成人呼吸道感染、血液感染等疾病, 而应用于治疗化脓性脑膜炎的报道甚少^[23]。本研究应用帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎, 有效率与细菌清除率较高, 分别为 93.33%、84.21%, 与美罗培南治疗组比较差异无统计学意义, 从而说明帕尼培南/倍他米隆可以有效地治疗小儿难治性化脓性脑膜炎。两组患儿中, 金黄色葡萄球菌及粪肠球菌感染在美罗培南组分别为 4 例与 1 例, 帕尼培南/倍他米隆组分别为 5 例与 2 例, 而未清除例数在美罗培南组分别为 2 例及 1 例, 帕尼培南/倍他米隆组为 2 例和 1 例。未清除的病例中,

美罗培南组的 1 例金黄色葡萄球菌感染者及 1 例粪肠球菌感染者改为万古霉素治疗而获好转,另 1 例金黄色葡萄球菌感染者因放弃治疗而未改药;帕尼培南/倍他米隆组的未清除病例均改用万古霉素治疗而获好转。细菌对碳青霉烯类抗生素产生耐药的可能机制如下^[24-26]:细菌的青霉素结合蛋白获得或发生变异时,细菌获得能够快速降解碳青霉烯类抗生素的金属 β -内酰胺酶;由于特定的细胞外膜孔道蛋白的损失导致膜通透性的变化。因此在感染性疾病中应注意把握用药指征,谨慎使用碳青霉烯类抗菌药物,以减少碳青霉烯类抗生素耐药的发生^[27]。哺乳动物无细胞壁,不受此类药物的影响,此类药物具有选择性杀菌作用,对宿主毒性小,但仍有可能发生肝肾功能损伤^[28]。本研究中所有患儿均未出现明显肝肾功能损伤,未发生过敏反应。

综上所述,帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎安全且疗效确切。

参考文献:

- [1] SHIN-WOO KIM, JOUNG HWA JIN, SOO JUNG KANG, et al. Therapeutic efficacy of meropenem for treatment of experimental penicillin-resistant pneumococcal meningitis [J]. J Korean Med Sci, 2004, 19(1): 21-26.
- [2] 张佩朵,王忠标.美罗培南治疗化脓性脑膜炎的效果观察及价值评价[J].中国生化药物杂志,2017,37(3):255-257,261.
- [3] 黄妮娜.美罗培南在小儿化脓性脑膜炎临床治疗中的应用分析[J].陕西医学杂志,2017,46(8):1130-1131.
- [4] 胡越,蒋莉.儿童化脓性脑膜炎的诊断与治疗[J].儿科药理学杂志,2010,16(4):1-4.
- [5] 何燕,郭虎,金波,等.小儿难治性化脓性脑膜炎的临床特点及致病因素[J].临床神经病学杂志,2014,27(3):213-215.
- [6] 杜丽君,石凯丽,李春花,等.美洛培南联合万古霉素治疗小儿难治性细菌性脑膜炎疗效观察[J].中国药物与临床,2014,14(9):1276-1277.
- [7] 徐凯丽,杨志晓,陈国洪.小儿难治性化脓性脑膜炎的致病因素及治疗方法[J].现代医药卫生,2017,33(11):1670-1671.
- [8] 马小云,李昭,王雪君,等.鞘内注射万古霉素并地塞米松治疗小儿难治性化脓性脑膜炎的疗效研究[J].重庆医学,2017,46(22):3070-3073.
- [9] 杜开先,霍爱香,贾天明,等.儿童难治性化脓性脑膜炎的影响因素研究[J].中国全科医学,2018,21(7):822-826.
- [10] 王秀峰,孙瑞雪,崔福生,等.氯霉素联合哌拉西林钠/他唑巴坦钠治疗小儿难治性化脓性脑膜炎疗效观察[J].海南医学,2017,28(13):2210-2212.
- [11] 尹绪凤,雷勋明,刘强.新生儿化脓性脑膜炎临床诊治经验与病原菌分析[J].儿科药理学杂志,2018,24(1):13-15.
- [12] 杨帆.《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》解读[J].中华临床感染病杂志,2016,9(5):390-393.
- [13] AICUI LIU, CHAO WANG, ZHIJUAN LIANG, et al. High-throughput sequencing of 16S rDNA amplicons characterizes bacterial composition in cerebrospinal fluid samples from patients with purulent meningitis [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4417-4429.
- [14] 高静,易招师,钟建民.儿童化脓性脑膜炎 164 例病原菌及耐药性分析[J].儿科药理学杂志,2013,19(6):35-38.
- [15] 李鸿,张玉琴,朱近,等.不同年龄化脓性脑膜炎临床特点及致病菌分析[J].中国实用儿科杂志,2009,24(3):206-208.
- [16] 杨慧,魏雪梅,林素芳,等.新生儿化脓性脑膜炎预后不良危险因素分析[J].儿科药理学杂志,2015,21(5):13-16.
- [17] ZHIHUI HE, XIUJUAN LI, LI JIANG, et al. Clinical analysis on 430 cases of infantile purulent meningitis [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1994-1999.
- [18] NATHAN P WIEDERHOLD, JAMES H JORGENSEN, MARIA MCELMEEL, et al. In vitro activity of fosfomycin, alone and combined with cefepime and meropenem, against carbapenemase-producing gram-negative bacteria [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(Suppl 1): 374.
- [19] UTE BLASSMANN, ANKA C ROEHR, OTTO R FREY, et al. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: A prospective observational study [J]. Crit Care, 2016, 20: 343-351.
- [20] 刘见民.美罗培南治疗细菌性脑膜炎疗效观察[J].中国医药科学,2013,4(6):101-103.
- [21] CHENG LU, YUYI ZHANG, MINGYU CHEN, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of meropenem in cerebrospinal fluid and plasma in patients with meningitis after neurosurgery [J]. Antimicrob agents chemother, 2016, 60(11): 6619-6625.
- [22] OHTA M, TOBA S, ITO A, et al. In vitro activity of doripenem against strains from pediatric diseases and strains causing purulent meningitis [J]. Jpn J Antibiot, 2012, 65(6): 381-398.
- [23] FUMIO YAMAMOTO, SATOSHI YAMASHITA, HIROYUKI KAWANO, et al. Meningitis and ventriculitis due to nocardia araoensis infection [J]. Intern Med, 2017, 56(7): 853-859.
- [24] AKIRA KOIZUMI, KEI KASAHARA, YUKO KOMATSU, et al. Evaluation of the Vitek 2 AST-N269 card for detection of meropenem resistance in imipenem-susceptible meropenem-resistant enterobacteriaceae [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(11): 3908.
- [25] EL-GAMAL M I, BRAHIM I, HISHAM N, et al. Recent updates of carbapenem antibiotics [J]. Eur J Med Chem, 2017, 131: 185-195.
- [26] CIES J J, ENACHE A, CHOPRA A, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2017, 22(4): 276-285.
- [27] 王彤,童明庆.细菌耐药与对策研究[J].实用临床医药杂志,2009,13(1):92-94.
- [28] CHRISTOPH P HORNIK, AMY H HERRING, DANIEL K BENJAMIN, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(7): 748-753.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-03-20)