不同剂量美罗培南治疗脓毒症休克的临床效果比较Δ

平　泽[1*]，张建军[2]，王金荣[2]，柴成国[3]，李　宁[4]（1.衡水市人民医院药学部，河北 衡水　053000；2.衡水市人民医院重症医学科，河北 衡水　053000；3.衡水市人民医院输血科，河北 衡水　053000；4.衡水市人民医院检验科，河北 衡水　053000）

中图分类号　R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)13-1624-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.14

摘　要　目的　比较不同剂量美罗培南治疗脓毒症休克的临床效果。**方法**　将106例脓毒症休克患者按随机数字表法分为标准剂量组和高剂量组，每组53例。标准剂量组患者予以标准剂量美罗培南（首次静脉滴注美罗培南1 g，持续30 min以上，然后每8 h静脉滴注美罗培南1 g，每次3 h以上）；高剂量组患者予以高剂量美罗培南（首次静脉滴注美罗培南2 g，持续30 min以上，然后每8 h静脉滴注美罗培南2 g，每次3 h以上）；其余治疗措施根据患者具体情况而定。主要观察指标为两组患者治疗3、5、7 d时的序贯器官衰竭估计（SOFA）评分和简化的急性生理评分Ⅱ（SAPS Ⅱ）的增量。次要观察指标为两组患者的院内死亡率，90 d全因病死率，7 d微生物治愈率，7 d临床治愈率，治疗3、5、7 d时的血清降钙素原（PCT）和C反应蛋白（CRP）水平，重症监护室住院天数，呼吸机治疗天数，去甲肾上腺素最高剂量。同时观察两组患者的不良反应发生情况。**结果**　高剂量组患者治疗7 d时的SOFA评分增量、SAPS Ⅱ增量，治疗5、7 d时的PCT、CRP水平以及90 d全因病死率均显著低于标准剂量组（$P<0.05$）。两组间其他指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　高剂量美罗培南治疗脓毒症休克相比标准剂量美罗培南具有更好的临床效果，且安全性较好。
关键词　脓毒症休克；美罗培南；剂量；临床效果

Comparison of clinical effects of different doses of meropenem in the treatment of septic shock

PING Ze[1], ZHANG Jianjun[2], WANG Jinrong[2], CHAI Chengguo[3], LI Ning[4] (1. Dept. of Pharmacy, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. ICU, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 3. Dept. of Blood Transfusion, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 4. Dept. of Clinical Laboratory, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the clinical effects of different doses of meropenem in the treatment of septic shock. **METHODS** One hundred and six patients with septic shock were randomly divided into standard-dose group and high-dose group, with 53 cases in each group. Patients in the standard-dose group were given standard dose of meropenem (initial intravenous injection of 1 g meropenem more than 30 minutes, followed by 1 g meropenem intravenously every 8 hours, each time for more than 3 hours); patients in the high-dose group were given high dose of meropenem (initial intravenous injection of 2 g meropenem more than 30 minutes, followed by 2 g meropenem intravenously every 8 hours, each time for more than 3 hours); other treatment measures were determined based on the specific conditions of the patients. The main observation indicators were the increments of sequential organ failure assessment (SOFA) scores and simplified acute physiology score Ⅱ (SAPS Ⅱ) after 3, 5 and 7 days of treatment in both groups. Secondary observation indicators included in-hospital mortality, 90-day all-cause mortality, 7-day microbial cure rate, 7-day clinical cure rate, serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels after 3, 5 and 7 days of treatment, hospitalization days in the intensive care unit, ventilator treatment days, the highest dose of norepinephrine. The occurrence of adverse drug reaction in the two groups was observed. **RESULTS** The increments of SOFA scores and SAPS Ⅱ after 7 days of treatment, the levels of PCT and CRP after 5 and 7 days of treatment as well as the 90-day all-cause mortality in the high-dose group were significantly lower than the standard-dose group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in other indicators between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** High-dose meropenem treatment for septic shock has better clinical effects and is safer than standard-dose meropenem.
KEYWORDS　septic shock; meropenem; dose; clinical effect

休克是一种由于组织供血供氧不足而危及生命的疾病。脓毒症休克是一种严重感染性疾病，是重症监护室（intensive care unit，ICU）患者休克最常见的病因之一，病死率较高[1]。脓毒症休克的发展过程是由于感染源引起的免疫系统异常反应，导致全身炎症反应和血流动力学紊乱[2]；其治疗旨在控制感染源、纠正循环功能障

Δ**基金项目**　河北省科技计划项目（No.2022HBKJ00029）；河北省医学科学研究课题（No.20210910）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：合理用药。E-mail：pingze1018@163.com

碍和减轻全身炎症反应，以抗生素为关键治疗手段[3]。适当、及时的抗生素治疗可降低脓毒症患者的死亡率，且早期适当的抗生素治疗有助于减少患者的微生物负荷，减轻由细菌产生的微生物毒素所造成的负担[1]。

美罗培南作为一种广谱β-内酰胺类抗生素，对多种革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均有活性，其通过抑制细菌的细胞壁合成来发挥抗菌效果，被广泛应用于临床，是脓毒症休克的主要治疗药物。一般而言，抗感染治疗的成功不仅仅依赖于抗生素的类型，抗生素的剂量选择和给药时间也十分关键。美罗培南是细菌繁殖期杀菌剂，其治疗效果取决于给药期间未结合或游离的药物浓度高于最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）的时间占给药间隔时间的百分比（%fT＞MIC）[4]。关于美罗培南治疗脓毒症休克的剂量选择，学界仍存在一定的争议。传统上，美罗培南常以临床指南推荐的标准剂量（即每8 h使用1 g）进行治疗；而一些研究表明，由于危重患者有明显的生理变化，药代动力学特征显著改变，高剂量（即每8 h使用2 g）美罗培南在危重型感染性疾病的治疗中可能具有更好的效果[4—5]。因此，本研究比较了标准剂量与高剂量美罗培南在脓毒症休克治疗中的临床效果，以期为脓毒症休克患者的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象

将2020年6月至2023年4月于衡水市人民医院重症医学科进行治疗的106例符合纳入标准的脓毒症休克患者作为本研究对象，按随机数字表法分为标准剂量组和高剂量组，各53例。本研究的实施符合衡水市人民医院医学伦理委员会的审批标准（审批编号为20200078），所有患者家属均签署知情同意书。

1.1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄＞18岁；（2）根据《2021国际脓毒症与脓毒症休克管理指南》[2]诊断为脓毒症休克——①疑似或确诊感染；②经至少30 mL/kg液体复苏后仍有低血压或需使用血管加压剂；③具有高乳酸血症（血清乳酸浓度≥2 mmol/L）；④具备以下2项及以上：体温＞38 ℃或＜36 ℃、心率＞90次/min、呼吸频率＞20次/min或二氧化碳分压＜32 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）、白细胞总数＞12×10^9 L^{-1}或＜4×10^9 L^{-1}或中性粒细胞比例＞10%；（3）符合早期使用美罗培南治疗的指征——①存在严重感染；②存在休克的临床表现；③存在多器官功能障碍综合征或血清乳酸浓度＞2 mmol/L；④存在免疫抑制、糖尿病、长期使用抗生素等危险因素；（4）对本研究所用药物无过敏反应。

本研究的排除标准为：（1）感染性心内膜炎患者；（2）中枢神经系统感染者；（3）入院24 h内需要接受手术或体外膜氧合治疗者；（4）妊娠期患者；（5）免疫缺陷或服用免疫抑制剂者；（6）伴恶性肿瘤者。

1.2 治疗方案

将注射用美罗培南[石药集团欧意药业有限公司，国药准字H20113497，规格1.0 g（按$C_{17}H_{25}N_3O_5S$计）]1 g（标准剂量组）或2 g（高剂量组）溶于氯化钠注射液（石家庄四药有限公司，国药准字H13023202，规格100 mL∶0.9 g）100 mL中。标准剂量组患者予以标准剂量美罗培南（首次静脉滴注美罗培南1 g，持续30 min以上，然后每8 h静脉滴注美罗培南1 g，每次3 h以上）；高剂量组患者予以高剂量美罗培南（首次静脉滴注美罗培南2 g，持续30 min以上，然后每8 h静脉滴注美罗培南2 g，每次3 h以上）。两组患者治疗期间均由ICU医生管理并接受标准的重症监护，其他治疗措施由ICU医生根据患者病情决定，并由ICU医生依据患者血常规、炎症指标及临床情况决定停药时间。

在治疗过程中，有3例急性肾功能不全的患者（标准剂量组1例、高剂量组2例）需要根据肌酐清除率（creatinine clearance，CrCl）调整美罗培南剂量。按照Cockcroft-Gault公式计算，男性CrCl（mL/min）＝（140－年龄）×体重（kg）/[72×血清肌酐浓度（mg/dL）]；女性CrCl（mL/min）＝（140－年龄）×体重（kg）×0.85/[72×血清肌酐浓度（mg/dL）]。若患者CrCl＞50 mL/min则使用规定剂量；CrCl为26～50 mL/min时剂量减半；CrCl＜26 mL/min时剂量进一步减少[6]。对于多重细菌感染患者，可以同时服用其他抗生素治疗，抗生素的治疗时间由ICU医生决定。

1.3 观察指标

主要观察指标为两组患者治疗3、5、7 d时的序贯器官衰竭估计（sequential organ failure assessment，SOFA）评分和简化的急性生理评分Ⅱ（simplified acute physiology score Ⅱ，SAPS Ⅱ）的增量。

次要观察指标为：（1）院内死亡率和90 d全因病死率。（2）7 d微生物治愈率——治疗7 d时，采集患者血样进行培养、检测，若检测结果显示所感染的病原微生物已消除并未再感染，则认为“微生物治愈”。（3）7 d临床治愈率——治疗7 d时，观察患者临床疗效，其中“临床治愈”指患者症状消失或明显缓解、循环系统稳定、炎症指标改善、感染灶控制。（4）治疗3、5、7 d时的炎症因子，即血清降钙素原（procalcitonin，PCT）和C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）的水平——抽取患者空腹静脉血，运用免疫发光测定法检测PCT水平，以免疫比浊法检测CRP水平。（5）ICU住院天数。（6）呼吸机治疗天数。（7）去甲肾上腺素最高剂量。

另外，观察所有患者不良反应（包括恶心呕吐、皮疹、眩晕）的发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。使用Kolmogorov-Smirnova方法检验所有定量资料，符合偏态分布的定量资料用$M(P_{25},P_{75})$表示，两组间比较用Mann Whitney U检验；符合正态分布的定量资料用$\bar{x}\pm s$

表示，两组间比较用独立样本t检验。定性资料用率或构成比表示，两组间比较用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的年龄、性别、身体质量指数（body mass index，BMI）、基础疾病（2型糖尿病、高血压、心力衰竭、慢性肾病、慢性肝病、慢性阻塞性肺病）等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。

表1 两组患者基线资料比较

变量	标准剂量组（$n=53$）	高剂量组（$n=53$）	$t/Z/\chi^2$	P
男性/例（%）	28（52.8）	27（50.9）	0.07	0.79
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	60.0±5.4	59.5±6.1	0.32	0.75
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	24.8±3.3	24.1±3.7	0.75	0.46
基础疾病/例（%）				
2型糖尿病	10（18.9）	11（20.8）	0.11	0.74
高血压	20（37.7）	21（39.6）	0.08	0.78
心力衰竭	13（24.5）	11（20.8）	0.10	0.18
慢性肾功能不全	5（9.4）	5（9.4）	0.01	0.99
长期透析治疗	1（1.9）	2（3.8）	0.35	0.55
慢性肾损伤	1（1.9）	2（3.8）	0.12	0.71
慢性肝病	2（3.8）	2（3.8）	0.01	0.99
慢性阻塞性肺病	12（22.6）	13（24.5）	0.10	0.75
白细胞总数[$M(P_{25},P_{75})$]/×10^9 L^{-1}	14.7（9.0，23.8）	15.2（9.1，24.2）	0.63	0.60
肌酐清除率[$M(P_{25},P_{75})$]/（mL/min）	71.6（50.2，90.4）	69.5（52.1，95.2）	0.14	0.71
最高血浆乳酸浓度（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	4.6±1.1	4.3±0.9	1.12	0.27
需要呼吸支持/例（%）	39（73.6）	40（75.5）	0.10	0.75
前24 h内的总静脉输液量（$\bar{x}\pm s$）/L	3.0±1.1	3.2±1.3	0.62	0.54
使用去甲肾上腺素/例（%）	45（84.9）	43（81.1）	0.13	0.72
使用加压素/例（%）	40（75.5）	42（79.2）	0.10	0.75
使用肾上腺素/例（%）	4（7.5）	5（9.4）	0.22	0.64
使用正性肌力药/例（%）	31（58.5）	33（62.3）	0.08	0.78
使用糖皮质激素/例（%）	15（28.3）	13（24.5）	0.09	0.76
使用其他抗生素/例（%）			0.11	0.95
万古霉素	6（11.3）	7（13.2）		
环丙沙星	20（37.7）	19（35.8）		
头孢曲松	21（39.6）	21（39.6）		
舒巴坦	17（32.1）	21（39.6）		
主要感染源/例（%）			0.47	0.98
腹腔感染	10（18.9）	11（20.8）		
呼吸道感染	7（13.2）	6（11.3）		
尿路感染	5（9.4）	5（9.4）		
其他来源	4（7.5）	3（5.7）		
不明原因	2（3.8）	3（5.7）		
入院时PCT（$\bar{x}\pm s$）/（μg/mL）	101.2±5.2	101.0±5.2	0.18	0.86
入院时CRP（$\bar{x}\pm s$）/（mg/mL）	112.5±11.2	112.4±11.2	0.05	0.96
入院时SOFA评分（$\bar{x}\pm s$）/分	10.6±3.4	11.1±3.9	0.51	0.61
入院时SAPⅡ[$M(P_{25},P_{75})$]/分	29.0（12.1，42.7）	29.6（12.3，43.2）	0.18	0.86
病原微生物/例（%）			0.68	0.65
鲍曼不动杆菌	18（34.0）	20（37.7）		
大肠杆菌	12（22.6）	15（28.3）		
肺炎克雷伯菌	10（18.9）	11（20.8）		
铜绿假单胞菌	6（11.3）	5（9.4）		
泄殖腔肠杆菌	2（3.8）	2（3.8）		
产气肠杆菌	1（1.9）	3（5.7）		
普罗威登斯菌	1（1.9）	1（1.9）		
洋葱伯克霍尔德菌	0（0）	1（1.9）		

由表1可知，两组患者均以腹腔感染、呼吸道感染为主，且两组腹腔感染、呼吸道感染、尿路感染、其他来源感染、不明原因感染的患者比例差异均无统计学意义（$P>0.05$）。106例患者中，病原微生物为鲍曼不动杆菌的有38例，另有大肠杆菌27例、肺炎克雷伯菌21例、铜绿假单胞菌11例、泄殖腔肠杆菌4例、产气肠杆菌4例、普罗威登斯菌2例、洋葱伯克霍尔德菌1例（因有2例患者同时感染了鲍曼不动杆菌和大肠杆菌，故病原微生物例数大于患者例数）。

2.2 两组患者观察指标比较

高剂量组患者治疗7 d时的SOFA评分增量、SAPS Ⅱ增量，治疗5、7 d时的PCT、CRP水平以及90 d全因病死率均显著低于标准剂量组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者观察指标比较

观察指标	标准剂量组（$n=53$）	高剂量组（$n=53$）	$t/Z/\chi^2$	P
SOFA评分增量[$M(P_{25},P_{75})$]/分				
治疗3 d时	−1.2（−3.4，1.2）	−1.4（−4.3，4.2）	0.99	0.42
治疗5 d时	−2.1（−5.3，3.4）	−2.8（−3.5，5.3）	1.21	0.07
治疗7 d时	−2.4（−4.1，2.3）	−3.7（−5.6，0.5）	3.21	0.01
SAPⅡ增量（$\bar{x}\pm s$）/分				
治疗3 d时	−5.9±2.4	−6.3±2.9	0.56	0.58
治疗5 d时	−8.9±3.3	−9.1±3.0	0.24	0.81
治疗7 d时	−9.2±2.1	−11.9±2.8	4.08	<0.001
PCT（$\bar{x}\pm s$）/（μg/mL）				
治疗3 d时	85.4±11.4	80.4±15.2	1.39	0.17
治疗5 d时	40.6±5.4	21.2±2.2	17.75	<0.001
治疗7 d时	30.3±3.4	15.3±4.9	13.45	<0.001
CRP（$\bar{x}\pm s$）/（mg/mL）				
治疗3 d时	108.4±11.9	106.3±11.1	0.68	0.50
治疗5 d时	102.3±11.3	95.4±10.0	2.43	0.02
治疗7 d时	99.3±10.2	91.3±9.7	3.01	0.004
院内死亡率/例（%）	3（5.7）	2（3.8）	0.22	0.64
90 d全因病死率/例（%）	16（30.2）	7（13.2）	5.98	0.01
7 d微生物治愈率/例（%）	14（26.4）	16（30.2）	0.29	0.59
7 d临床治愈率/例（%）	17（32.1）	18（34.0）	0.08	0.78
去甲肾上腺素最高剂量（$\bar{x}\pm s$）/[μg/（min·kg）]	2.4±0.7	2.8±0.9	1.21	0.23
呼吸机治疗天数[$M(P_{25},P_{75})$]/d	3（1，5）	3（1，6）	0.87	0.59
ICU住院天数（$\bar{x}\pm s$）/d	9.9±3.5	11.2±4.3	1.24	0.22

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

在本研究中，标准剂量组有2例患者出现恶心呕吐，高剂量组有2例患者出现恶心呕吐、1例患者出现眩晕。两组患者恶心呕吐、皮疹、眩晕发生率及不良反应总发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3 两组患者不良反应比较[例（%）]

组别	n	恶心呕吐	皮疹	眩晕	不良反应总发生率
标准剂量组	53	2（3.8）	0（0）	0（0）	2（3.8）
高剂量组	53	2（3.8）	0（0）	1（1.9）	3（5.7）

3 讨论

脓毒症休克患者的死亡率较高，尽管临床一直在努力开发新的治疗策略，但抗生素仍然是治疗该病的基石[1]。在危重患者中，由于抗生素清除率和分布体积的改变，其药代动力学谱通常表现为快速变化，因此，达到和维持足够的抗生素水平具有挑战性——抗生素过量可能导致毒性以及较高的并发症发生率，抗生素用药不足则与耐药性增加和患者预后较差相关[7]。

美罗培南对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具有

抑制作用，是危重患者的常用药物之一。本研究评估了标准剂量与高剂量美罗培南在脓毒症休克治疗中的临床效果，结果发现，虽然标准剂量和高剂量美罗培南均可对脓毒症休克患者产生有益的临床效果，两组患者的7 d微生物治愈率、7 d临床治愈率、ICU住院天数、呼吸机治疗天数、去甲肾上腺素最高剂量的差异均无统计学意义（$P>0.05$），但高剂量组患者治疗7 d时的SOFA评分和SAPS Ⅱ增量，治疗5、7 d时的PCT和CRP水平，以及90 d全因病死率均较标准剂量组更低（$P<0.05$）。SOFA评分、SAPS Ⅱ与脓毒症休克患者的死亡率相关，分数越高则表示病情越严重、预后越差，通过连续监测和评估SOFA评分和SAPS Ⅱ，可以更好地了解脓毒症休克患者的器官功能受损程度和原因，从而指导相应的治疗和支持措施[8—9]。美罗培南治疗危重患者主要是通过抑制细菌细胞壁的合成和减轻炎症反应，从而降低患者器官损伤和休克的发生率[5]。PCT和CRP水平在患者受感染时会发生改变，PCT水平的升高与严重感染和脓毒症相关，CRP水平的升高与炎症反应相关，两者可用于脓毒症休克患者感染程度的初步评估[10—11]。由本研究结果可知，高剂量美罗培南对脓毒症休克的治疗效果较标准剂量美罗培南更好。

Lertwattanachai等[12]开展的前瞻性随机临床试验比较了高剂量与标准剂量美罗培南治疗脓毒症和脓毒症休克患者的效果，发现两组患者的临床结局无明显差异，这与本研究结果略有不同。但该研究的主要观测指标仅为SOFA评分增量，且由于样本量较小，故不足以检出两组之间的差异。在脓毒症休克的治疗中，标准剂量的美罗培南可以抑制或杀灭感染病原体，从而控制感染的扩散和病情的进一步恶化；而高剂量的美罗培南可以更好地穿透组织和感染灶，并提供更高的抗菌浓度，从而更好地控制感染，适于在较严重的感染情况下使用。既往研究发现，美罗培南的药代动力学参数主要受CrCl的影响，而受分布体积的影响较小[6]。脓毒症休克患者除了药代动力学谱发生改变，由于治疗时需要外周体液循环支持，药物在体内的分布和浓度也会发生变化，因此可能需要增加药物剂量和/或长时间或连续输注给药，以增加达到目标血药浓度的可能性[3,12]。Lertwattanachai等[12]的研究还表明，高于标准剂量的美罗培南与额外的毒性无关。本研究结果显示，两组患者的不良反应总发生率差异无统计学意义，说明高剂量美罗培南与常规剂量美罗培南相比，不会增加不良反应的发生风险。

本研究存在的不足之处为：（1）样本量较小，使得统计结果可能存在偏差，需要更大样本量的研究进一步论证本研究结论。（2）抗菌药物的给药剂量选择与病原微生物及其MIC相关，本研究未进行两组病原微生物MIC的差异分析，给予的治疗方案主要是参考既往文献报道，今后应进行多中心、大样本的临床试验以进一步确定美罗培南治疗脓毒症休克的最佳剂量。

综上所述，在脓毒症休克的治疗中，高剂量美罗培南相比标准剂量美罗培南具有更好的临床效果，且安全性较好。后续有待更全面、详细地探索美罗培南治疗脓毒症休克的合适剂量及相关治疗方案。

参考文献

[1] GUARINO M，PERNA B，CESARO A E，et al. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients：management in the emergency department[J]. J Clin Med，2023，12(9)：3188.

[2] EVANS L，RHODES A，ALHAZZANI W，et al. Surviving sepsis campaign：international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med，2021，47(11)：1181-1247.

[3] HOWELL M D，DAVIS A M. Management of sepsis and septic shock[J]. JAMA，2017，317(8)：847-848.

[4] BOONPENG A，JARURATANASIRIKUL S，JULLANGKOON M，et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical outcomes of meropenem in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother，2022，66(11)：e0084522.

[5] YE X L，WANG F，ZENG W Q，et al. Comparison of empirical high-dose and low-dose of meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock：a randomized controlled study protocol[J]. Medicine，2020，99(51)：e22829.

[6] TROISI C，COJUTTI P G，RINALDI M，et al. Measuring creatinine clearance is the most accurate way for calculating the proper continuous infusion meropenem dose for empirical treatment of severe gram-negative infections among critically ill patients[J]. Pharmaceutics，2023，15(2)：551.

[7] ROGGEVEEN L F，GUO T J，FLEUREN L M，et al. Right dose，right now：bedside，real-time，data-driven，and personalized antibiotic dosing in critically ill patients with sepsis or septic shock：a two-centre randomized clinical trial[J]. Crit Care，2022，26(1)：265.

[8] MORENO R，RHODES A，PIQUILLOUD L，et al. The sequential organ failure assessment（SOFA）score：has the time come for an update?[J]. Crit Care，2023，27(1)：15.

[9] YANG J M，CHEN J，ZHANG M，et al. Prognostic impacts of repeated sepsis in intensive care unit on autoimmune disease patients：a retrospective cohort study[J]. BMC Infect Dis，2024，24(1)：197.

[10] BARANOWSKY A，APPELT J，KLEBER C，et al. Procalcitonin exerts a mediator role in septic shock through the calcitonin gene-related peptide receptor[J]. Crit Care Med，2021，49(1)：e41-e52.

[11] SCHUPP T，WEIDNER K，RUSNAK J，et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock[J]. Ir J Med Sci，2024，193(1)：457-468.

[12] LERTWATTANACHAI T，MONTAKANTIKUL P，TANGSUJARITVIJIT V，et al. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock：a randomized controlled trial[J]. J Intensive Care，2020，8：26.

（收稿日期：2023-10-27　修回日期：2024-05-16）

（编辑：胡晓霖）