

抗高原反应的药物研究进展[△]

洪丽^{1,2*}, 申宝德², 王 镜², 袁海龙^{1,2#} (1. 安徽医科大学空军临床学院, 安徽 合肥 230032; 2. 空军特色医学中心药学部, 北京 100142)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0125-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.031

摘要 高原反应是指短时间内由平原进入高原或者由低海拔区域上升到高海拔区域时,因对低压缺氧环境的适应能力不足或者失调而出现的肺脑综合征,给人类身心健康造成了严重威胁。本文就防治高原反应的西药和中药进行系统综述,以期高原反应的合理用药提供参考。

关键词 高原反应; 西药; 中药; 防治

Progress of Drug Treatment of Altitude Sickness^A

HONG Li^{1,2}, SHEN Baode², WANG Jing², YUAN Hailong^{1,2} (1. Air Force Clinical College, Anhui Medical University, Anhui Hefei 230032, China; 2. Dept. of Pharmacy, Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100142, China)

ABSTRACT Altitude sickness refers to the pulmonary-brain syndrome induced by insufficient adaptability or maladjustment to the low-pressure hypoxic environment when entering the plateau from the plain or rising from the low-altitude area to the high-altitude area in a short time. It is a serious threat to human physical and mental health. This paper systematically reviews the western medicine and traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of altitude sickness, so as to provide reference for the medication for altitude sickness.

KEYWORDS Altitude sickness; Western medicine; Traditional Chinese medicine; Prevention and treatment

高原反应是指人们进入高原地区,由于人体短时间内暴露于低压缺氧环境而发生的一系列病理性反应,常见的症状主要有头晕头痛、失眠、疲乏、恶心和呕吐等,若不及时处理,严重者可发展成高原脑水肿和(或)高原肺水肿^[1]。文献总结指出,肥胖和有潜在肺部疾病者容易发生高原反应,年轻人和女性对该病的易感性也较大^[2]。高原反应的发生率与人们进入高原地区的快慢、海拔高度、停留时间和个体体质等有关。通常情况下,由于海拔升高过快,气压和氧分压迅速降低,人体没有足够的时间去适应低压缺氧环境,从而发生不同程度的急性高原反应。因此,研究出安全有效的抗高原反应的药物具有非常重要的意义。

1 西药

预防高原反应的最好措施是逐渐上升到高海拔区域,但有时并不可行,比如部队在执行某项紧急任务时,往往没有时间去逐步适应海拔高度的变化,因此,有效的药物在高原反应的防治中发挥了重要作用。对症防治高原反应,西药的作用不可替代,现将有关防治高原反应的西药述评如下。

1.1 乙酰唑胺

乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂,可有效减轻失眠症状,维持较高的血氧饱和度,是预防和治疗急性高原反应的首选药物。乙酰唑胺可增加重碳酸盐的排出,同时刺激呼吸道,升高动脉氧分压而发挥作用。预防急性高原反应,成人口服乙酰唑胺 1 次 125 mg, 1 天 2 次,在进入高原前 24 h 和进入高原后 48 h 服用^[2-3]。乙酰唑胺也可以治疗中重度急性高原反应,成人推荐剂量为 1 次 250 mg,口服,1 日 2 次^[2]。乙酰唑胺通过增加副交感神经张力来增强适应高原环境的能力,改善睡眠质量,提高动脉血氧饱和度,降低二氧化碳分压,从而达到预防和治疗高原反应的目的^[4]。吸入布地奈德已作为急性高原病的一种新的预防方法,但一项随机对照试验结果证明其没有乙酰唑胺效果好,乙酰唑胺在快速上升到高海拔地区前服用可预防严重的急性高原反应^[5]。对于有高原反应病史的徒步旅行者,乙酰唑胺是非常有效的预防药物^[6]。对于高原睡眠障碍的患者,乙酰唑胺相对比较安全,其可以减少周期性呼吸,改善夜间氧合作用。一项安慰剂对照研究结果表明,乙酰唑胺在 24 h 内可将症状的严重程度降低 74%^[7]。但是,乙酰唑胺的不良反应也较常见,主要包括四肢麻木、疲劳、体重减轻和困倦等。乙酰唑胺缓释胶囊可以有效减少不良反应,1 日 0.5~1.0 g,分 2 次服用;在急速升高海拔的环境中,如救援或军事作业,推荐使用高剂量 1.0 g;初次给药应在上山前

△ 基金项目:军队后勤目录重点课题(No. BKJ15J005)

* 硕士研究生。研究方向:中药学。E-mail:2385517652@qq.com

通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:中药新型给药系统。E-mail:yhlpharm@126.com

24~48 h 和持续处于高海拔环境 48 h 内或在山上更长时间而需要控制高山症状时进行,疗效较好^[8]。

1.2 地塞米松

地塞米松适用于对乙酰唑胺不能耐受或过敏的患者,其抗高原反应的机制可能是降低脑容量,抑制血管内皮生长因子和脂质过氧化。预防急性高原反应,成人推荐剂量为 2 mg,口服,1 日 3 次;治疗中重度急性高原反应,可口服地塞米松 1 次 4 mg,1 日 3 次^[3,9]。地塞米松是一种长效糖皮质激素,可减轻肾上腺皮质功能障碍的影响,增强毛细血管和细胞膜的韧性,提高机体抵抗缺氧的能力。同时,地塞米松具有抗炎作用,能有效减少和预防组织炎症,在预防高原反应方面效果显著,其疗效与海拔上升高度和剂量有关^[10]。地塞米松可降低细胞和毛细血管壁的通透性,抑制组胺形成,实验结果也表明其可减轻高原反应症状^[11]。

1.3 呋塞米

呋塞米是一种利尿剂,可抑制肾小管髓袢厚壁段对氯化钠的主动重吸收,使水、Na⁺和 Cl⁻排泄增多;同时,促进 Na⁺-K⁺和 Na⁺-H⁺交换增加,使 K⁺和 H⁺排出也增多^[12]。呋塞米具有利尿、减少细胞外液等作用,现已被广泛用于急性高原反应和高原脑水肿的治疗^[3]。据文献报道,呋塞米也可用于预防和治疗高原肺水肿,且疗效显著^[2]。

1.4 布洛芬

布洛芬为非甾体解热镇痛抗炎药,其作用机制是通过抑制前列腺素的合成而发挥解热、镇痛、抗炎作用。其缓释剂型可使药物在体内缓慢释放,口服 1 次,可持续 12 h 有效。最近的研究结果表明,布洛芬是一个很好的防治高原反应的替代药物,可有效缓解高原性头痛。一项研究结果显示,与安慰剂相比,布洛芬疗效显著,当患者不能耐受乙酰唑胺和地塞米松时,可以使用布洛芬(1 日 1 800 mg)治疗高原性头痛^[13]。布洛芬在预防急性高原反应方面略逊于乙酰唑胺,但布洛芬是非处方药,不良反应少,故其已被广泛用于急性高原反应的预防^[14]。一项研究结果也证明,布洛芬组患者的高原反应发生率明显低于安慰剂组,表明布洛芬可有效预防高原反应^[15]。

1.5 地西洋

地西洋是长效苯二氮䓬类药物,可抑制中枢神经系统不同部位,随着剂量增大,临床表现不同,由轻度的镇静到催眠甚至发生昏迷。因地西洋可抑制呼吸,一般不单独用于急性高原反应患者,可与乙酰唑胺联合应用^[3]。在高原上出现失眠很常见,地西洋可有效改善睡眠质量,且没有明显不良反应^[2]。

2 中药

西药用于防治高原反应,作用迅速,但副作用相对较大,一般用于急症的治疗。中药具有疗效显著、不良反应少等优势,已被广泛用于高原反应的防治。中医理论认为,高原病症候是因人体气虚血瘀、血虚和阴虚所致,因此,抗高原反应的中药以补气药、活血药、补血药和补阴药为主,这与高原环境下的低压缺氧和人体血液运行滞塞等病机有关。在我国,一些单味中药或复方制剂已作为防治急性高原反应的有效手段,下面对其进行分类叙述。

2.1 单味中药

2.1.1 补气药:(1)人参。人参性微温,味甘苦,其功效为大补元气、补脾益肺、生津、安神益智和扶正祛邪。早在《神农本草经》中人参就被列为“上品”,金元时期医家李杲称其“补肺中之气,肺气盛则四脏之气皆盛,肺主诸气故也”^[16]。人参皂苷是其主要生物活性成分。现代药理研究结果认为,人参皂苷具有抗应激、抗疲劳和抗缺氧等作用。Xu 等^[17]实验研究结果表明,人参皂苷具有明显的抗氧化应激作用,可保护大脑皮层神经元的超微结构。(2)黄芪。黄芪性微温,味甘,具有补气健脾、升阳举陷、益胃固表、利尿消肿、托毒生肌和扶正祛邪的功效,可有效改善气虚所致各脏腑功能失调。黄芪能够促进机体新陈代谢、缓解疲劳、兴奋呼吸和调节机体免疫功能。谢远志等^[18]的实验研究结果显示,与单独使用常规治疗相比,在常规对症治疗高原反应的基础上联合应用黄芪注射液的疗效显著,且可明显缩短高原反应的病程。(3)刺五加。刺五加性温,味微苦、辛,具有益气安神、补肾健脾和活血通络的功效。糖苷是其主要有效活性成分。现代药理研究结果证明,刺五加可通过扩张血管、抑制血栓形成、增加氧利用度而使机体适应低氧环境。郑悦等^[19]研究结果证明,刺五加可降低缺氧条件下心肌的耗氧量,延长缺氧环境中小鼠的存活时间。(4)红景天。红景天性凉,味甘、苦、涩,具有益气健脾、清肺止咳和活血化瘀的功效。其有效成分为红景天苷。现代药理学研究结果显示,红景天苷能显著提高缺氧情况下动脉氧分压和血氧饱和度,增强脑干网状系统兴奋性、改善脑功能和某些神经递质失调,具有抗缺氧、抗疲劳和增强免疫功能等作用,且能降低机体耗氧量,双向调节中枢神经系统。龚嘎蓝苒等^[20]比较了目前临床上使用较普遍的药物,发现红景天可明显缓解进藏大学生的缺氧症状,提示其治疗高原反应疗效确切,治愈时间短,安全性好。

2.1.2 活血药:(1)丹参。丹参性微寒,味苦,具有活血祛瘀、调经止痛、凉血消痈和除烦安神的功效。其主要活性成分为脂溶性的二萜醌类化合物和水溶性的酚酸类成分。现代药理研究认为,丹参具有保肝、改善微循环、抗菌消炎、抗肿瘤和耐缺氧等作用。尤其对于急性缺氧患者,丹参能够显著提高机体血氧饱和度和氧分压,从而达到抗缺氧目的^[21]。(2)银杏叶。银杏叶性平,味苦、甘、涩,具有活血止痛、化瘀通络、敛肺平喘和降脂的功效。银杏内酯是其主要活性成分。现代药理研究结果证明,银杏叶可通过减少自由基生成,提高神经细胞的抗氧化应激能力,且对缺氧造成的神经细胞超微结构损伤有保护作用。强巴德吉^[22]对来藏工作人员进行研究,发现银杏内酯可抑制蛋白激酶,对神经细胞具有保护作用,可用于治疗高原性头晕耳鸣和脑水肿。银杏叶还含有一些抗氧化成分,如黄酮、醇和糖苷等。研究结果发现,在上升到高海拔地区 24 h 前口服银杏叶提取物 80 mg,每 12 h 服用 1 次,可显著降低高原反应的发生率^[23]。

2.1.3 补血药:当归性温,味甘、辛,具有补血活血、调经止痛和润肠通便的功效。李明明等^[24]的研究结果显示,当归注射液对小鼠及体外培养的 ECV304 细胞均有抗缺氧作用,从而起到保护作用。

2.1.4 补阴药:枸杞子性平,味甘,功效为滋补肝肾、益精明目。其有效成分为枸杞多糖。有研究总结指出,枸杞多糖参与调节神经内分泌-免疫系统和应激反应,具有调节免疫、防辐射、抗疲劳、抗肿瘤和抗氧化等作用,尤其在低压缺氧环境下,其拮抗氧化应激作用更明显^[25]。盛伟等^[26]的研究结果显示,给予小鼠枸杞多糖 15 d,可显著提高小鼠的抗缺氧和抗疲劳能力,提示枸杞多糖可增强小鼠的抗氧化应激能力和适应环境能力。

2.1.5 其他:枳椇子性平,味甘,功效为除烦止渴、解毒、止呕和利尿通便。现代药理研究认为,枳椇子具有抗缺氧、抗疲劳和抑制中枢神经系统等作用。杨建等^[27]的实验研究发现,在低压缺氧环境下,枳椇子提取物能增强小鼠运动能力,其作用机制可能是增强小鼠抗脂质过氧化、加快机体代谢和提高机体清除氧自由基。

2.2 中成药

2.2.1 复方丹参滴丸:复方丹参滴丸是由丹参、三七和冰片组成的复方制剂,功效为活血凉血止血、化瘀消滞止痛,是中医基础理论与现代制剂技术相结合而制成的一种中药滴丸剂。研究结果证明,复方丹参滴丸与曲美他嗪联合应用,能显著改善高原反应的临床表现,并能有效预防因高原缺氧引起的血氧饱和度降低和高原性心率加快^[28]。盐酸氟桂利嗪联合复方丹参滴丸对初次进入高原人群的顽固性头痛也有较好的治疗作用^[29]。

2.2.2 麝香保心丸:麝香保心丸通过扩张冠状动脉,改善冠状动脉血流量,降低心肌耗氧量,从而提高机体抗缺氧的能力。喻伟等^[30]的研究结果发现,麝香保心丸可有效减轻高原反应的症,如头痛、心慌、气短和胸闷等。麝香保心丸治疗急性高原反应的作用机制可能与其扩张冠状动脉、肺血管和脑血管,降低血管内的压力有关^[31]。

2.2.3 参苓白术散:急进高原者一般会出现不同程度的腹胀腹泄、食欲减退和消化不良等症状,可称之为“胃肠型高原反应”,其原因可能与进入高原后,低压低氧引起人体多脏器功能减弱和胃肠道黏膜损伤有关,参苓白术散可以有效缓解上述症状^[32]。唐颖等^[33]的研究结果也证明,高原低压低氧会引起胃黏膜损伤,进而出现一系列消化系统症状。

2.2.4 诺迪康胶囊:诺迪康胶囊由圣地红景天组成,具有益气通脉、活血止痛的作用。实验研究结果发现,诺迪康胶囊具有增强小鼠抗运动疲劳的作用^[34]。

2.2.5 复方党参胶囊:复方党参胶囊主要由党参、当归、沙参、丹参和金果榄组成,具有补血、活血化痰、益气宁心和扶正固本的功效。在高原低氧环境中,其能明显提高缺氧动脉和大脑组织血氧分压及血氧饱和度,改善机体缺氧状况,增加心脑血管血流量^[35]。

2.2.6 舒理康胶囊:舒理康胶囊是由玫瑰花、枸杞子、红景天、桃花、黄芪、核桃仁、当归和大黄组成的中药复方制剂,具有抗疲劳的作用。实验研究结果显示,舒理康胶囊可有效缓解高原性心率加快,降低机体的基础代谢率,提高机体的低氧代偿调节速度^[36]。舒理康胶囊可以缓解缺氧症状,降低高原反应的发生率,可有效预防和治疗高原反应^[37]。

2.2.7 抗高原病方:本课题组研究的抗高原病方含 8 味中药,由经典名方“丹参饮”化裁,在临床实践中不断改进。研究结果表明,抗高原病方可显著提高小鼠的抗缺氧能力,其作用机制可能是激活小鼠的抗氧化应激能力,改善机体在缺氧情况下的能量代谢障碍^[38]。

3 结论与展望

高原反应比较常见,快速上升到高海拔环境的人更容易发生高原反应。预防和治疗高原反应,应深入理解低压缺氧的病理生理反应,进一步探究改变毛细血管通透性的低氧诱导因子和细胞因子,可能会发现抗高原反应的新药。西药在对症防治高原反应中的作用毫无疑问,因其疗效迅速已在临床上广泛应用。但单一化学药并不能取得满意疗效,西药复方制剂是未来的重要研究方向之一。中药在中医理论指导下从根本上防治高原反应,具有特色和优势,值得继承、挖掘并进行探索、创新。中西药联合应用有望成为未来防治高原反应的用药趋势,以达到标本兼治,更好地防治高原病。

参考文献

- [1] 杜辉,张锦花,王处渊,等. 防治高原反应中药述评[J]. 世界睡眠医学杂志,2020,7(3):436-440.
- [2] Imray C, Wright A, Subudhi A, et al. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(6):467-484.
- [3] 黄海涛. 高原反应的药物预防与治疗[J]. 武警医学, 2017, 28(12):1282-1285.
- [4] Hung PH, Lin FC, Tsai HC, et al. The usefulness of prophylactic use of acetazolamide in subjects with acute mountain sickness[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(2):126-132.
- [5] Lipman GS, Pomeranz D, Burns P, et al. Budesonide versus acetazolamide for prevention of acute mountain sickness[J]. Am J Med, 2018, 131(2):200. e9-200. e16.
- [6] Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness; 2014 update[J]. Wilderness Environ Med, 2014, 25(4 Suppl):S4-S14.
- [7] Gudbjartsson T, Sigurdsson E, Gottfredsson M, et al. High altitude illness and related diseases—a review[J]. Laeknabladid, 2019, 105(11):499-507.
- [8] Luks AM, Auerbach PS, Freer L, et al. Wilderness Medical Society Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness; 2019 update[J]. Wilderness Environ Med, 2019, 30(4S):S3-S18.
- [9] Johnson NJ, Luks AM. High-altitude medicine[J]. Med Clin North Am, 2016, 100(2):357-369.
- [10] Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2014, 173(2):133-138.
- [11] Urner M, Herrmann IK, Booy C, et al. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 169(2):119-128.
- [12] Carone L, Oxberry SG, Twycross R, et al. Furosemide [J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 52(1):144-150.

- [13] Aksel G, Çorbacıoğlu ŞK, Özen C. High-altitude illness: Management approach[J]. Turk J Emerg Med, 2019, 19(4): 121-126.
- [14] Burns P, Lipman GS, Warner K, et al. Altitude sickness prevention with ibuprofen relative to acetazolamide[J]. Am J Med, 2019, 132(2): 247-251.
- [15] Davis C, Hackett P. Advances in the prevention and treatment of high altitude illness[J]. Emerg Med Clin North Am, 2017, 35(2): 241-260.
- [16] 冯博, 刘震, 邢雁伟, 等. 传统中(藏)药物防治急性高原病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1876-1880.
- [17] Xu TZ, Shen XY, Sun LL, et al. Ginsenoside Rg1 protects against H2O2-induced neuronal damage due to inhibition of the NLRP1 inflammasome signalling pathway in hippocampal neurons in vitro[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2): 717-726.
- [18] 谢远志, 郭晓. 配合黄芪注射液治疗急性高原反应 200 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 1049.
- [19] 郑悦, 嵇扬. 抗缺氧研究常用动物模型及抗缺氧药物[J]. 解放军药理学学报, 2010, 26(2): 170-173.
- [20] 龚嘎蓝孜, 次仁旺姆, 索朗央宗, 等. 红景天治疗急性高原反应的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(20): 2818-2820.
- [21] 冯彦. 丹参的现代药理研究及临床应用[J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 46-47.
- [22] 强巴德吉. 银杏叶片对急性高原病的预防[J]. 西藏科技, 2015(10): 45-46.
- [23] Li Y, Zhang Y, Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. Respir Med, 2018, 145: 145-152.
- [24] 李明明, 吴丽颖, 赵彤, 等. 当归注射液有效成分的抗低氧保护作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2008, 24(2): 147-150.
- [25] 高洁, 李森, 王海燕, 等. 枸杞多糖对特殊环境致应激损伤防治的研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2020, 8(2): 86-89.
- [26] 盛伟, 范文艳. 枸杞多糖对小鼠耐缺氧及抗疲劳能力的影响[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(3): 298-300.
- [27] 杨建, 裴小玲, 嵇扬. 枳椇子提取物对低压缺氧环境下小鼠负重游泳后生化指标的影响[J]. 解放军药理学学报, 2013, 29(3): 213-215.
- [28] 刘莉, 张娴. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪对医疗队员进入高原后血氧饱和度及心率的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(4): 215-219.
- [29] 肖文拯, 曹家洪, 侯景利, 等. 盐酸氟桂利嗪联合复方丹参滴丸治疗高原顽固性头痛 32 例[J]. 西南国防医药, 2012, 22(10): 1114-1115.
- [30] 喻伟, 张义红, 李振宇, 等. 空降兵进入高原地区应用麝香保心丸预防高原反应初探[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(4): 301-303.
- [31] 喻伟, 袁继红, 李建海, 等. 麝香保心丸治疗急性高原反应疗效观察[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(3): 188, 191.
- [32] 刘小荣. 参苓白术散治疗胃肠型高原反应 100 例疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(6): 62.
- [33] 唐颖, 王亚平, 马颖才. 高原低氧致急性胃黏膜损伤及其机制的研究进展[J]. 高原医学杂志, 2016, 26(4): 61-63, 封 4.
- [34] 朱淦芳. 诺迪康胶囊抗小鼠运动性疲劳的实验研究[J]. 浙江体育科学, 2014, 36(5): 118-122.
- [35] 张东祥, 张延坤, 谢印芝, 等. 复方党参胶囊防治急性高原病的效果观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2005, 23(4): 271-272.
- [36] 牛文忠, 王毅, 曹祯吾, 等. 舒理康胶囊对急进高原者心率的影响[J]. 西南国防医药, 2006, 16(5): 493-495.
- [37] 林映奇, 熊杰, 张海峰, 等. 舒理康胶囊对急性高原反应的疗效观察[J]. 西南军医, 2008, 10(6): 45-46.
- [38] 马亚中, 吴清, 吉保民, 等. 中药抗高原病方的抗缺氧效能及其机制研究[J]. 空军医学杂志, 2020, 36(3): 226-230.

(收稿日期: 2020-10-20)

(上接第 124 页)

- [32] Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(7): 839-848.
- [33] 吴永磊, 王丹, 张睢扬, 等. 比较美罗培南传统延长和优化延长输注在脓毒症大鼠不同组织中的药代动力学/药效动力学[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(7): 767-774, 804.
- [34] 李志强, 王冠达, 黄艳, 等. 延时与间断输注美罗培南治疗重症感染患者的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(2): 155-160.
- [35] 虎盘林, 赵海平, 董剑虹. 美罗培南不同输注时间治疗老年住院患者获得性肺炎的临床效果比较[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2020, 13(1): 75-77.
- [36] Chow I, Mabasa V, Chan C. Meropenem assessment before and after implementation of a small-dose, short-interval standard dosing regimen[J]. Can J Hosp Pharm, 2018, 71(1): 14-21.
- [37] 郑春茂, 陈碧, 谭志美. 美罗培南的药理学/药效学趋向关系及其增效的选择适宜性[J]. 中国药业, 2020, 29(12): 41-45.
- [38] 常云鹏, 朱勇. 美罗培南两步泵注法给药对重症感染患者临床疗效的影响[J]. 实用临床医药, 2020, 24(5): 68-71.
- [39] 徐银丽, 郭晓芳, 江翊国, 等. 重症患者碳青霉烯类药物血药浓度监测分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(6): 335-338, 342.
- [40] 徐兵, 郭思维, 李昕, 等. 基于治疗药物监测及 Bayesian 反馈法的美罗培南注射剂药代动力学/药效学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(23): 2141-2144.
- [41] 夏东亚, 郭涛, 吴云红, 等. 高效毛细管电泳法测定人血清中美罗培南浓度[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(5): 375-377.
- [42] 徐兰, 唐祯, 陈集志, 等. 美罗培南血清浓度测定及在重症感染患者中的临床应用[J]. 中南药学, 2018, 16(2): 238-242.
- [43] 李朋梅, 刘晓, 刘峻瑒, 等. 超高效液相色谱柱切换技术快速测定人血浆中美罗培南浓度[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(9): 776-780.
- [44] 任秋霞, 王艳红, 杜春辉, 等. UPLC 法测定患者美罗培南的血药浓度[J]. 解放军药理学学报, 2018, 34(1): 37-39, 42.
- [45] Zou L, Meng F, Hu L, et al. A novel reversed-phase high-performance liquid chromatographic assay for the simultaneous determination of imipenem and meropenem in human plasma and its application in TDM[J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 169: 142-150.
- [46] 王晓雪, 陈文清, 孔旭东, 等. 人血浆中亚胺培南和美罗培南的 UPLC-MS/MS 分析方法建立及治疗药物监测[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(3): 218-222.
- [47] 何杰, 徐思露, 邵华, 等. 重症患者应用美罗培南的血药浓度监测方法优化及临床应用实例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 416-419.

(收稿日期: 2020-11-03)