

## • 临床研究 •

## 国产与原研美罗培南治疗临床感染的疗效与安全性的 meta 分析\*

王鹤飞<sup>1</sup>, 仲晓荣<sup>1</sup>, 赵洪友<sup>1</sup>, 孟军<sup>1</sup>, 张圣钊<sup>1</sup>, 丁静<sup>2△</sup>

(1. 山东省第二康复医院, 山东泰安 271000; 2. 山东第一医科大学第二附属医院药学部, 山东泰安 271000)

**[摘要]** **目的** 系统评价国产仿制美罗培南与原研美罗培南治疗细菌感染的有效性 & 安全性, 为临床合理用药提供依据。**方法** 2025 年 2 月利用计算机检索中国知网、维普资讯中文期刊服务平台、万方医学网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Web of Science 等数据库, 收集关于国产(国产组)和原研(原研组)美罗培南治疗细菌感染的临床对照试验, 检索时限为建库至 2025 年 1 月。采用 Cochrane Handbook 5.1.0 软件对文献数据进行质量及偏倚风险评价, 采用 RevMan 5.4 软件进行 meta 分析。有效结局指标包括临床有效率[(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%]、痊愈率、细菌清除率、不良反应发生率, 以及治疗后 C 反应蛋白、降钙素原水平标等。**结果** 共纳入 12 项研究, 3 556 例患者, 其中国产组 1 914 例, 原研组 1 642 例。2 组患者美罗培南临床有效率、痊愈率、不良反应发生率, 以及治疗后 C 反应蛋白、降钙素原水平比较, 差异均无统计学意义(优势比/标准化均数差=0.92、0.77、0.79、4.36、-0.11, 95% 可信区间 0.78~1.08、0.59~1.01、0.55~1.14、-1.48~10.19、-0.98~0.76,  $P=0.290、0.060、0.210、0.140、0.810$ ); 原研组患者细菌清除率明显高于国产组, 差异有统计学意义(优势比=0.67, 95% 可信区间 0.56~0.80,  $P<0.000 10$ )。**结论** 国产与原研美罗培南有效性和安全性相似, 原研美罗培南在细菌清除率方面表现出潜在优势。

**[关键词]** 美罗培南; 国产; 原研; 临床有效性; 安全性; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.019

中图法分类号: R978.1; R969.4

文章编号: 1009-5519(2026)02-0349-08

文献标识码: A

## Efficacy and safety compared between domestic generic and innovator meropenem in the treatment of bacterial infections: a systematic review and meta-analysis\*

WANG Hefei<sup>1</sup>, ZHONG Xiaorong<sup>1</sup>, ZHAO Hongyou<sup>1</sup>, MENG Jun<sup>1</sup>, ZHANG Shengzhao<sup>1</sup>, DING Jing<sup>2△</sup>

(1. The Second Rehabilitation Hospital of Shangdong Province, Taian, Shandong 271000, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of domestic generic meropenem compared with innovator meropenem in the treatment of bacterial infections, and provide evidence for rational clinical drug use. **Methods** A total of 12 clinical controlled trials (CCTs) on domestic generic vs. innovator meropenem for bacterial infections were identified by computer-based searches of databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Chinese Journal Service Platform, Wanfang Medical Network, China Biomedical Literature Service System (CBM), PubMed, Embase, and Web of Science in February 2025, with the search period ranging from database inception to January 2025. The Cochrane Handbook 5.1.0 was used to assess the quality and risk of bias of the included literature data, and RevMan 5.4 software was employed for meta-analysis. The outcome measures included clinical effective rate [(number of recovered cases + number of markedly improved cases)/total number × 100%], cure rate, bacterial clearance rate, incidence of adverse reactions, as well as post-treatment levels of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). **Results** A total of 12 studies were included, involving 3 556 patients (1 914 patients in the domestic generic group and 1 642 patients in the innovator group). There were no statistically significant differences in the clinical effective rate, cure rate, incidence of adverse reactions, as well as the levels of C-reactive protein and procalcitonin after treatment between the two groups of patients [odds ratio (OR)/standardized mean difference

\* 基金项目: 泰安市科技创新发展项目(2022NS314)。

作者简介: 王鹤飞(1987-), 硕士研究生, 主管药师, 主要从事临床合理用药研究。△ 通信作者: E-mail: dingjingas@sina.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251106.0920.002\(2025-11-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251106.0920.002(2025-11-06))

(SMD) = 0.92, 0.77, 0.79, 4.36, -0.11, 95%CI 0.78-1.08, 0.59-1.01, 0.55-1.14, -1.48-10.19, -0.98-0.76,  $P = 0.290, 0.060, 0.210, 0.140, 0.810$ ]. The bacterial clearance rate in the innovator group was significantly higher than that in the domestic generic group, with a statistically significant difference ( $OR = 0.67, 95\%CI 0.56-0.80, P < 0.000 10$ ). **Conclusion** The efficacy and safety of domestic generic and innovator meropenem are similar. Innovator meropenem exhibits potential advantages in terms of bacterial clearance rate.

**[Key words]** Meropenem; Domestic generic; Innovator; Clinical effectiveness; Safety; Meta-analysis

美罗培南是一种广谱碳青霉烯类抗生素,通过与参与细菌细胞壁生物合成的青霉素结合蛋白共价结合,抑制细菌细胞壁合成而产生抗菌作用<sup>[1-2]</sup>,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌均具有较强的抗菌活性,对大多数  $\beta$ -内酰胺酶的水解作用具有较强的稳定性,临床广泛用于治疗重症肺炎、脓毒血症、多重耐药菌等严重感染。美罗培南最常见的不良反应为过敏反应、腹泻、恶心、呕吐等<sup>[3-4]</sup>。美罗培南是特殊使用级抗菌药物,2023 年被国家卫生健康委员会纳入重点监控药物目录,严格掌握适应证,加强合理用药监管,延缓耐药性的发展<sup>[5]</sup>。

注射用美罗培南[商品名:美平(Mepem)]由日本住友制药株式会社研发,1994 年在意大利获批上市,1999 年在中国境内获准上市。目前,国内共有 15 家药品生产企业取得注射用美罗培南仿制药的生产批件,其中在国家药品监督管理局药品审评中心通过质量和疗效一致性评价的厂家有 11 家,2022 年 11 月注射用美罗培南纳入国家组织第 7 批集中带量采购<sup>[6]</sup>。当前国产美罗培南是临床用药的重要来源,虽然国产美罗培南大部分厂家通过了仿制药一致性评价,但与原研药在临床有效性和安全性方面的对比研究较少见。有学者认为,一致性评价在生物等效性、注射制剂的工艺及稳定性等方面仍存在多种不可控因素,在临床应用中仍存在潜在风险<sup>[7-8]</sup>。有研究对比了美罗培南原研药与国内 6 种仿制药发现,药物含量及抗菌活性方面均无差异,但在稳定性、形态等药物特征方面存在差异<sup>[9]</sup>。针对仿制药和原研药的差异,有学者指出,我国一致性评价方法是国际公认最严格的标准,并且国家药品监督管理部门不断优化审评流程,推进仿制药质量提升<sup>[10-11]</sup>。因此,评估真实世界中原研与仿制美罗培南临床效果十分必要。本研究采用循证医学方法系统评价了不同厂家来源的国产美罗培南与美平的临床有效性及安全性,旨在为临床治疗药物的选择提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 2025 年 2 月将中国知网(CNKI)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网、中国生物医学文献服务系统(CBM)、PubMed、Embase、Web of Science 等数据库中关于国产(作为国产组)和

原研(作为原研组)美罗培南治疗细菌感染的临床对照试验作为研究对象。

**1.1.2 纳入标准** 采用 PICOS[P(研究对象)、I(干预措施或暴露因素)、C(对照措施或金标准)、O(结局指标)、S(研究类型)]原则设计纳入满足以下条件的文献:(1)研究对象,在中国使用美罗培南治疗感染的患者;(2)干预措施,国产组给予国产美罗培南,剂量与疗程不限;(3)对照措施,原研组给予美平,剂量与疗程不限;(4)结局指标,有效结局指标包括临床有效率[(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ ]、痊愈率、细菌清除率、不良反应发生率,以及 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平等;(5)研究类型,国内外公开发表的随机临床对照试验及非随机分组的临床对照研究。

**1.1.3 排除标准** (1)重复发表的文献;(2)单臂研究、试验设计不严谨的文献;(3)会议摘要、综述、个案报道、动物实验、体外活性试验、基础研究等;(4)缺乏有效结局指标的研究;(5)中、英文以外的文献。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索策略** 检索数据库包括 CNKI、VIP、万方医学网、CBM、PubMed、Embase、Web of Science 等。检索时限为建库至 2025 年 1 月。检索采取主题词和自由词相结合的方式,中文检索词为美罗培南、国产、仿制、进口、原研、集采等;英文检索词为 Meropenem、Mepem、Generic drug、domestic、generic、imported、branded 等。检索策略(以 PubMed 为例):#1 Meropenem; #2 Generic drug OR domestic OR generic; #3 Mepem OR imported OR branded; #4 #1 AND #2 AND #3。

**1.2.2 文献筛选与资料提取** 由 2 名研究者分别独立完成文献筛选,如遇分歧则通过讨论,结合研究目的和纳入标准进行分析,若讨论后仍无法解决分歧则由第三方协商解决。通过浏览标题及摘要剔除重复及无关文献后进行全文浏览,以确认是否纳入研究。资料提取内容包括第一作者名、发表时间、研究类型、分组方案、患者性别及年龄、干预措施、临床有效率、痊愈率、细菌清除率、不良反应发生情况等。

**1.2.3 文献质量评价** 采用 Cochrane Handbook 5.1.0 软件进行文献质量评价,评价内容包括随机方法、结果数据的完整性、分配隐藏、对研究者和受试者施

盲、对结果评价者施盲、选择性报告结果及其他偏倚来源<sup>[12]</sup>。由 2 名研究者针对以上项目对纳入文献按“低风险”“高风险”和“不清楚”分别进行评价。

**1.3 统计学处理** 应用 RevMan5. 4. 1 软件进行 meta 分析, 二分类变量以优势比(OR)、95%可信区间(95%CI)表示; 连续型变量以标准化均数差(SMD)、95%CI 表示。P<0.05 为差异有统计学意义。各纳入研究异质性检验采用 Cochrane Q 检验, 计算 I<sup>2</sup> 值。若研究间无统计学异质性(I<sup>2</sup>≤50%, P≥0.10), 选择固定效应模型进行 meta 分析; 若存在统计学异质性(I<sup>2</sup>>50%, P<0.10)则选择随机效应模型进行 meta 分析。

**2 结 果**

**2.1 文献筛选流程及结果** 检索得到相关文献 1 000 篇, 剔除重复发表的文献 411 篇, 阅读标题与摘要进行初筛剔除文献 567 篇, 进一步阅读全文, 最后纳入文献 12 篇<sup>[13-24]</sup>, 3 556 例患者, 其中国产组 1 914 例, 原研组 1 642 例。文献筛选流程见图 1。

**2.2 纳入文献基本特征与偏倚风险评价情况** 12 篇文献中的随机对照研究明确了随机方案 2 项<sup>[14-15]</sup>, 双盲随机对照研究但随机方案未写明 1 项<sup>[18]</sup>, 提及随机但未进行具体描述 4 项<sup>[13, 16, 21, 23]</sup>, 随机对照研究方案为按病例单双号分组 1 项<sup>[20]</sup>, 回顾性研究 4 项<sup>[17, 19, 22, 24]</sup>, 12 篇文献对分配隐藏情况均未进行描述。纳入文献基本特征见表 1。偏倚风险评价情况见图 2、3。

**2.3 2 组患者临床有效率比较** 12 项研究均对临床有效率进行了报道<sup>[13-24]</sup>。国产组患者 1 913 例(石艳<sup>[20]</sup>研究中有 1 例患者失访), 原研组患者 1 642 例。

各研究间无统计学异质性(I<sup>2</sup>=0%, P=0.990), 选择固定效应模型进行 meta 分析。2 组患者临床有效率比较, 差异无统计学意义(OR=0.92, 95%CI 0.78~1.08, P=0.290)。见图 4。

**2.4 2 组患者痊愈率比较** 12 项研究均对痊愈率进行了报道<sup>[13-24]</sup>。国产组患者 1 913 例, 原研组患者 1 642 例。各研究间无统计学异质性(I<sup>2</sup>=0%, P=0.970), 选择固定效应模型进行 meta 分析。2 组患者痊愈率比较, 差异无统计学意义(OR=0.77, 95%CI 0.59~1.01, P=0.060)。见图 5。

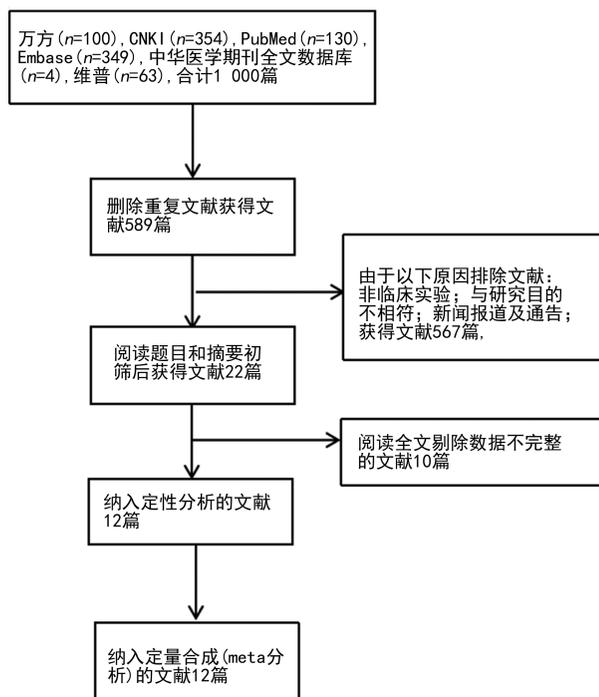


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本信息

| 文献来源                         | 样本量(n) |       | 生产厂家(国产)      | 性别(n) |     |     |     | 年龄(̄x±s/中位/范围,岁) |             |
|------------------------------|--------|-------|---------------|-------|-----|-----|-----|------------------|-------------|
|                              | 国产     | 原研    |               | 国产    |     | 原研  |     | 国产               | 原研          |
|                              |        |       |               | 男     | 女   | 男   | 女   |                  |             |
| 刘玉琴等 <sup>[13]</sup> (2008年) | 28     | 26    | 深圳海滨制药有限公司    | 18    | 10  | 17  | 9   | 18~65            | 18~65       |
| 吴晓鹏等 <sup>[14]</sup> (2018年) | 29     | 29    | 深圳华药南方制药有限公司  | 12    | 17  | 14  | 15  | 36.60±2.40       | 36.40±2.50  |
| 孙煌 <sup>[15]</sup> (2012年)   | 43     | 43    | 深圳海滨制药有限公司    | 26    | 17  | 28  | 15  | 7.00±2.00        | 6.00±3.00   |
| 崔洪泉等 <sup>[16]</sup> (2012年) | 163    | 175   | 深圳海滨制药有限公司    | 121   | 42  | 133 | 42  | 55.12±26.33      | 53.68±22.81 |
| 张圣洁等 <sup>[17]</sup> (2024年) | 66     | 66    | 深圳海滨制药有限公司    | 33    | 33  | 26  | 40  | 0.82             | 0.22        |
| 张高炼等 <sup>[18]</sup> (2010年) | 24     | 23    | 深圳海滨制药有限公司    | 15    | 9   | 15  | 8   | 16.5~81.6        | 16.5~81.6   |
| 王馨等 <sup>[19]</sup> (2021年)  | 14     | 25    | 深圳海滨制药有限公司    | 8     | 6   | 16  | 9   | 71               | 64          |
| 石艳等 <sup>[20]</sup> (2006年)  | 23     | 23    | 深圳海滨制药有限公司    | 14    | 9   | 15  | 8   | 39.00±13.00      | 36.00±13.00 |
| 肖盛元等 <sup>[21]</sup> (2022年) | 40     | 40    | 重庆圣华曦药业股份有限公司 | 21    | 19  | 20  | 20  | 38.22±4.27       | 38.01±4.38  |
| 胡琪 <sup>[22]</sup> (2023年)   | 1 234  | 1 054 | 深圳海滨制药有限公司    | 754   | 480 | 660 | 394 | 66               | 65          |
| 苑伟 <sup>[23]</sup> (2019年)   | 29     | 29    | 深圳华药南方制药有限公司  | 14    | 15  | 12  | 17  | 36.4±2.5         | 36.6±2.4    |
| 骆亭亭等 <sup>[24]</sup> (2024年) | 221    | 109   | 海正辉瑞制药有限公司    | 153   | 68  | 71  | 38  | ≤70              | >70         |

续表 1 纳入文献基本信息

| 文献来源                          | 感染类型(n)              |                      | 用法/用量                 | 疗程( $\bar{x}\pm s$ /中位/范围,d) |           |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                               | 国产                   | 原研                   |                       | 国产                           | 原研        |
| 刘玉琴等 <sup>[13]</sup> (2008 年) | 肺炎、败血症、肝脓肿、胆囊炎、腹部脓肿等 | 肺炎、败血症、肝脓肿、胆囊炎、腹部脓肿等 | 10 g, 每 8 小时 1 次      | 7                            | 7         |
| 吴晓鹏等 <sup>[14]</sup> (2018 年) | 颅内、切口感染、尿路、下呼吸道      | 颅内、切口、尿路、下呼吸道        | 0.5~1.0 g, 每 8 小时 1 次 | 7.50±1.20                    | 7.70±1.10 |
| 孙煌 <sup>[15]</sup> (2012 年)   | 肺部感染                 | 肺部感染                 | 30 mg/kg, 每天 2 次      | 4~7                          | 4~7       |
| 崔洪泉等 <sup>[16]</sup> (2012 年) | 下呼吸道、消化道、泌尿、腹腔等      | 下呼吸道、消化道、泌尿、腹腔等      | 0.5~1.0 g, 每 8 小时 1 次 | 6.02±3.03                    | 6.95±5.37 |
| 张圣洁等 <sup>[17]</sup> (2024 年) | 重症感染                 | 重症感染                 | 未提及                   | 未提及                          | 未提及       |
| 张高炼等 <sup>[18]</sup> (2010 年) | 颅内、切口、尿路、下呼吸道        | 颅内、切口感染、尿路、下呼吸道等     | 1.0 g, 每 8 小时 1 次     | 14                           | 14        |
| 王馨等 <sup>[19]</sup> (2021 年)  | 重症感染                 | 重症感染                 | ≤2.0 g, 每 8 小时 1 次    | 11                           | 10.875    |
| 石艳等 <sup>[20]</sup> (2006 年)  | 肺、败血症、肝脓肿、颌面部等       | 肺、败血症、胆囊炎、颌面部等       | 1.0 g, 每 8 小时 1 次     | 7.80±1.90                    | 8.10±2.20 |
| 肖盛元等 <sup>[21]</sup> (2022 年) | 重症肺炎                 | 重症肺炎                 | 1.0 g, 每 8 小时 1 次     | 4.11±1.00                    | 4.02±1.10 |
| 胡琪 <sup>[22]</sup> (2023 年)   | 肺炎、软组织感染、腹腔感染、血液感染等  | 肺炎、软组织感染、腹腔感染、血液感染等  | 0.5~1.5 g, 每 8 小时 1 次 | 7                            | 7         |
| 苑伟 <sup>[23]</sup> (2019 年)   | 多重耐药菌                | 多重耐药菌                | 1.0 g, 每天 3 次         | 14                           | 14        |
| 骆亭亭等 <sup>[24]</sup> (2024 年) | 重症肺炎                 | 重症肺炎                 | 未提及                   | >3                           | >3        |

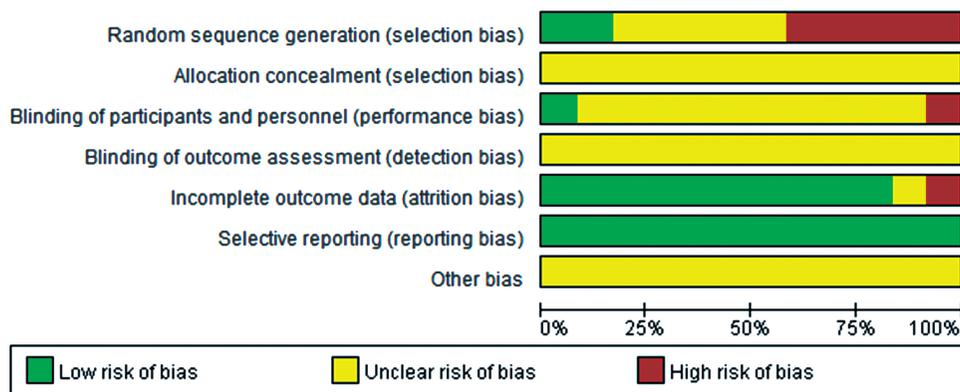


图 2 纳入研究的偏倚风险条形图

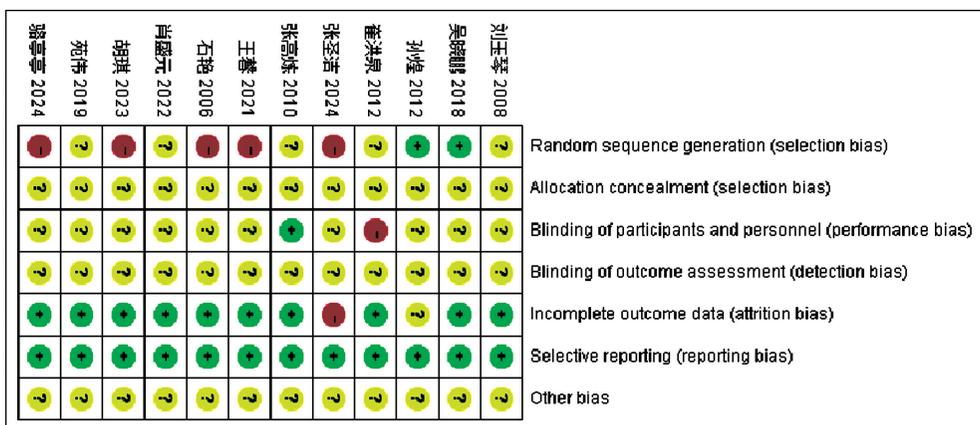


图 3 纳入研究的偏倚风险总图

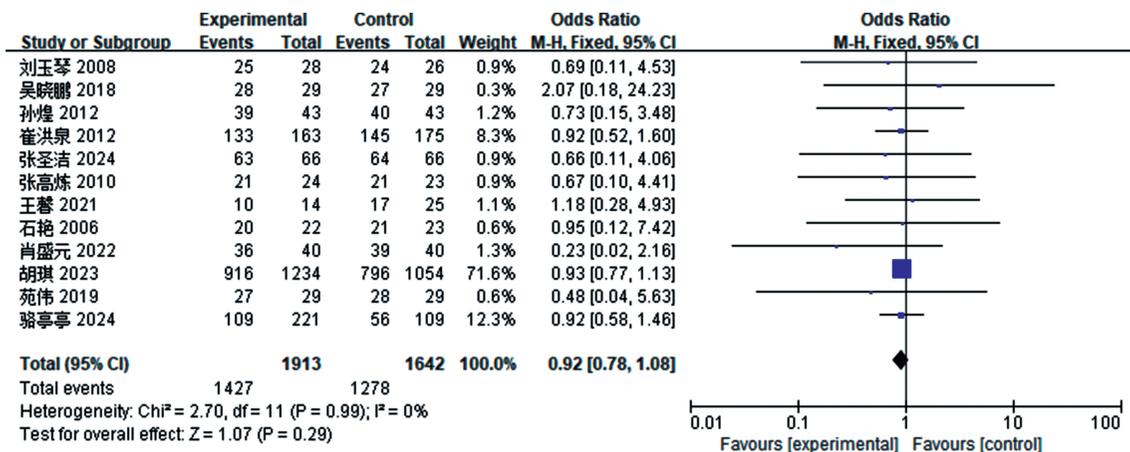


图 4 国产与原研美罗培南临床有效率的森林图

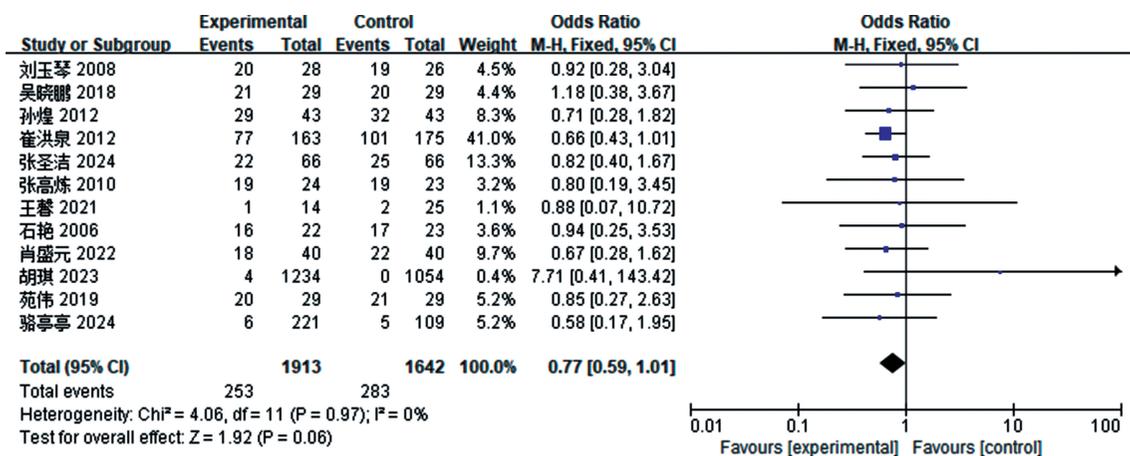


图 5 国产与原研美罗培南痊愈率的森林图

2.5 2 组患者细菌清除率比较 12 项研究中,对细菌清除率进行了报道 11 项<sup>[13-20,22-24]</sup>。国产组患者 1 764 例,原研组患者 1 470 例。各研究间无统计学异质性( $I^2 = 13\%, P = 0.320$ ),选择固定效应模型进行 meta 分析。国产组患者细菌清除率明显低于原研组,差异有统计学意义( $OR = 0.67, 95\%CI 0.56 \sim 0.80, P < 0.001$ )。见图 6。

2.6 2 组患者治疗前后 CRP 水平比较 12 项研究中对治疗前后 CRP 水平进行了报道 3 项<sup>[19,21-22]</sup>。国

产组患者 1 288 例,原研组患者 1 119 例。治疗前各研究间无统计学异质性( $I^2 = 0\%, P = 0.770$ ),选择固定效应模型进行 meta 分析。2 组患者治疗前 CRP 水平比较,差异无统计学意义( $SMD = -0.27, 95\%CI -2.93 \sim 2.39, P = 0.840$ )。见图 7。治疗后各研究间存在统计学异质性( $I^2 = 65\%, P = 0.060$ ),选择随机效应模型进行 meta 分析。2 组患者治疗后 CRP 水平比较,差异无统计学意义( $SMD = 4.36, 95\%CI -1.48 \sim 10.19, P = 0.140$ )。见图 8。

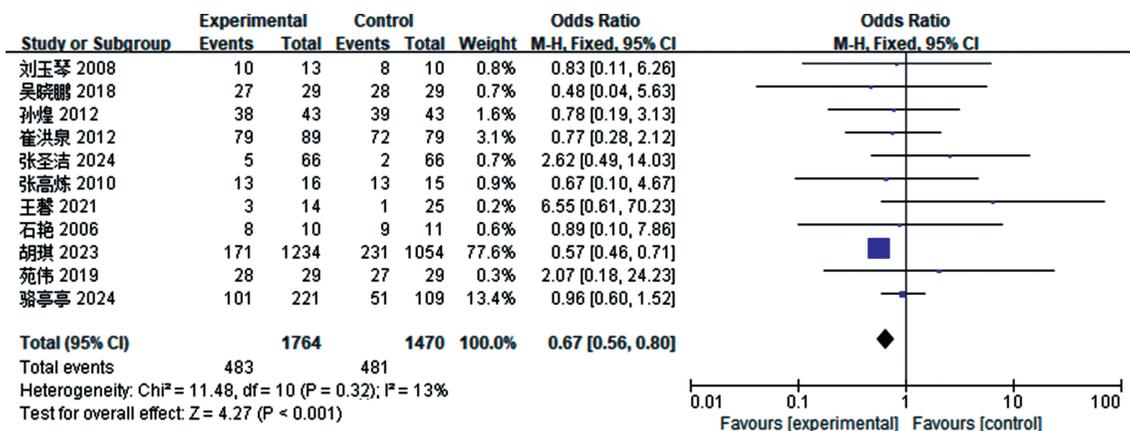


图 6 国产与原研美罗培南细菌清除率的森林图

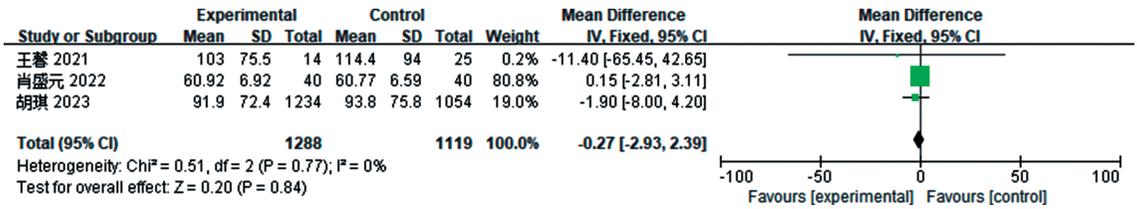


图 7 国产与原研美罗培南治疗前 CRP 水平的森林图

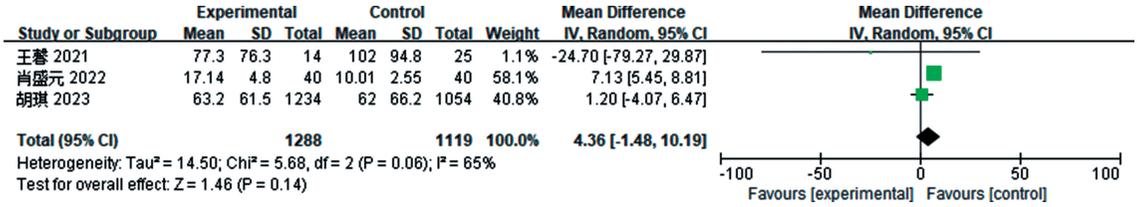


图 8 国产与原研美罗培南治疗后 CRP 水平的森林图

**2.7 2 组患者治疗前后 PCT 水平比较** 12 项研究中对治疗前后 PCT 水平进行了报道 3 项<sup>[19,21-22]</sup>。国产组患者 1 288 例,原研组患者 1 119 例。治疗前各研究间存在统计学异质性( $I^2 = 95\%$ ,  $P < 0.001$ ),选择随机效应模型进行 meta 分析。2 组患者治疗前 PCT 水平比较,差异无统计学意义( $\text{SMD} = -1.80$ ,  $95\%CI -4.60 \sim 1.01$ ,  $P = 0.210$ )。见图 9。治疗后各研究间存在统计学异质性( $I^2 = 97\%$ ,  $P < 0.001$ ),选择随机效应模型进行 meta 分析。2 组患者治疗后 PCT 水平比较,差异无统计学意义( $\text{SMD} = -0.11$ ,

$95\%CI -0.98 \sim 0.76$ ,  $P = 0.810$ )。见图 10。  
**2.8 2 组患者不良反应发生率比较** 12 项研究中对不良反应进行了报道 11 项<sup>[13-16,18-24]</sup>。国产组患者 1 848 例(其中 1 例因发生皮疹失访),原研组患者 1 576 例。发生的主要不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、皮疹、转氨酶升高等。异质性检验显示 2 组之间无明显异质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.960$ ),选择固定效应模型进行 meta 分析。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $OR = 0.79$ ,  $95\%CI 0.55 \sim 1.14$ ,  $P = 0.210$ )。见图 11。

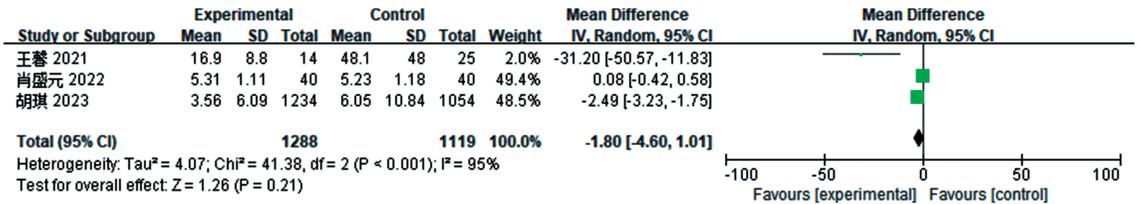


图 9 国产与原研美罗培南治疗前 PCT 水平的森林图

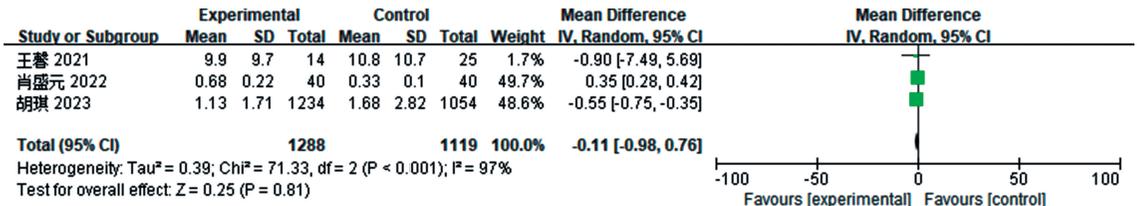


图 10 国产与原研美罗培南治疗后 PCT 水平的森林图

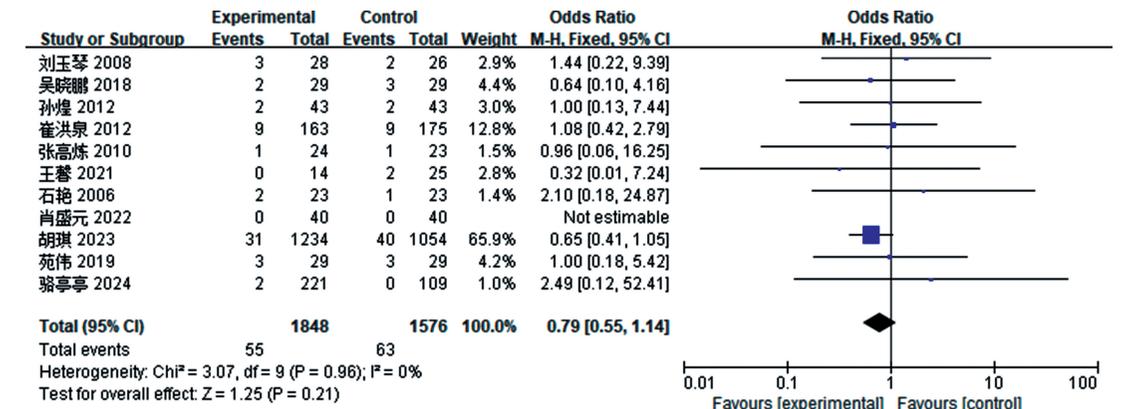


图 11 国产与原研美罗培南不良反应发生率的森林图

**2.9 发表偏倚评价与敏感性** 国产与原研美罗培南临床有效率的 meta 分析漏斗图, 见图 12。各点在图中分布基本对称, 发表偏倚较小。

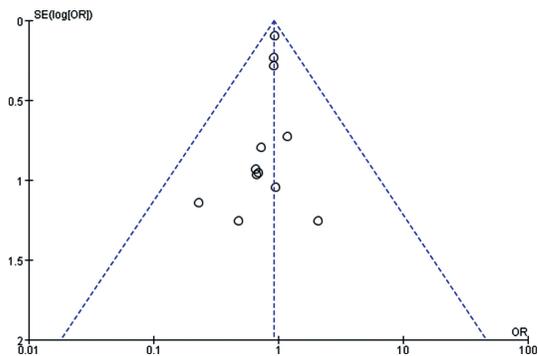


图 12 国产与原研美罗培南临床有效率的 meta 分析漏斗图

### 3 讨论

美罗培南是第 2 代碳青霉烯类抗菌药物, 具有抗菌谱广、抗菌活性强等优点, 临床常用于治疗重症感染及混合感染<sup>[25-26]</sup>。近年来, 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌逐渐成了一个全球广泛存在的公共卫生问题<sup>[27]</sup>。碳青霉烯类药物耐药会导致治愈率下降、死亡率上升、治疗成本增加等<sup>[28]</sup>。各国通过制定专家共识、临床实践指南等多种措施指导临床合理用药, 以控制碳青霉烯类药物的耐药性<sup>[29-30]</sup>。我国制药企业于 2002 年开始仿制生产美罗培南, 此后不断攻关美罗培南合成关键技术, 2015 年我国美罗培南出口量超过国际需求量的 50%<sup>[31]</sup>。参照《中国药典》2020 版, 抽检国产美罗培南质量检验合格率为 100%, 然而有学者指出, 国产制剂中碳酸钠含量和丙酮残留量较原研药品仍存在一定差异<sup>[32]</sup>。目前, 临床医生对国产美罗培南的安全性、有效性仍持怀疑态度, 尤其是集采常态化、国产美罗培南大幅降价的背景下, 评估国产与原研美罗培南在临床疗效、安全性方面的差异十分必要。

本研究纳入近十余年来不同厂家的国产与原研美罗培南临床对照研究, 其中国产美罗培南分别来自深圳海滨制药有限公司、深圳华药南方制药有限公司、重庆圣华曦药业有限公司和海正辉瑞制药有限公司。通过对临床指标的对比分析, 总结国产仿制与原研美罗培南在临床疗效和安全性方面的差异。

本研究 meta 分析结果显示: (1) 临床有效性方面, 与原研美罗培南比较, 国产美罗培南临床有效率、痊愈率均无明显差异, 原研美罗培南的细菌清除率优于国产美罗培南。对纳入的研究进行分析, 胡琪<sup>[22]</sup> 纳入病例数较多, 临床对比试验发现原研美罗培南对大肠埃希菌的清除率高于国产, 对其余菌株(如鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等)无差异。因纳入研究的患者感染部位、感染菌株存在差异, 无法控制检测样本质量、鉴定技术水平参差不齐等原因无法真实反映药物在体内的细菌清除率, 仍需大量平行

对照试验进行验证。有研究对国产与原研美罗培南进行体外研究发现, 对临床常见病菌(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌等)均具有要强的体外抗菌活性<sup>[33-34]</sup>。(2) 对治疗前后 CRP、PCT 水平进行报道的 3 篇<sup>[19, 21-22]</sup> 进行 meta 分析发现, 各研究间存在统计学异质性( $I^2 > 50\%$ ), 分析文献数据可知, 纳入研究患者的年龄、感染程度、部位存在差异。敏感性分析显示, 剔除肖盛源<sup>[21]</sup> 的研究后异质性明显降低, 但为确保数据的真实性, 本研究未剔除高异质性文献, 采用随机效应模型进行 meta 分析表明, 2 组患者治疗后 CRP、PCT 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。(3) 安全性方面, 2 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本研究的局限性: (1) 当前, 对国产与原研美罗培南的随机对照研究病例数较少, 且已纳入的随机对照研究的随机方法、盲法、分配隐藏等方面描述不够详细。因此, 本研究纳入临床回顾性研究, 对有关国产与原研美罗培南的所有临床对比研究进行汇总分析。可能存在不同程度的选择性偏倚, 有必要进一步扩大随机对照研究规模, 以获取更准确的依据。(2) 纳入文献中胡琪<sup>[22]</sup> 研究样本量相对较大, 采用 RevMan5.4.1 软件对相关指标中胡琪<sup>[22]</sup> 的数据进行剔除后除细菌清除率变为 2 组无差异外, 其余指标均未改变。然而正是胡琪<sup>[22]</sup> 的研究发现, 国产仿制美罗培南细菌清除率存在的差异是今后仍需进一步研究的方向。(3) 各研究方案患者人群、疾病、治疗方案等存在差异, 可能会对研究结果产生影响。(4) 纳入的临床研究均源于国内期刊, 研究药品为国内仿制美罗培南, 研究结果或难推广至全球患者, 不过本研究有助于评估我国美罗培南仿制药与原研药临床疗效与安全性的差异, 为集采后美罗培南的临床合理应用提供参考依据。

综上所述, 国产与原研美罗培南在临床有效率、痊愈率, 以及降低 CRP、PCT 水平和不良反应发生率等方面无明显差异, 符合仿制药一致性评价的要求, 表明国产美罗培南在临床抗感染疗效和安全性方面与原研美罗培南等效。原研美罗培南在细菌清除率方面表现出潜在优势, 结合目前已有研究表明原研美罗培南对大肠埃希菌的清除率高于国产组, 这一结果可为临床选择用药提供依据, 并提示相关企业进一步优化制剂工艺, 提高产品质量。鉴于当前纳入的临床研究在样本量和质量方面存在局限性, 仍需多中心协作、大样本量、高质量的随机对照研究为临床选择应用原研/仿制美罗培南提供理论依据。

### 参考文献

- [1] WISEMAN L R, BALFOUR J A. Cefitibuten, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy[J]. *Drugs*, 1994, 47(5): 784-808.

- [2] 蔡旭阳,金朝辉,吴斌,等. 比阿培南与美罗培南治疗细菌性感染疗效和安全性的系统评价[J]. 中国抗生素杂志, 2019,44(8):975-981.
- [3] ZHANEL G G, WIEBE R, DILAY L, et al. Comparative review of the carbapenems[J]. *Drugs*, 2007, 67(7):1027-1052.
- [4] RAZA A, NGIENG S C, SIME F B, et al. Oral meropenem for superbugs: challenges and opportunities[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(2):551-560.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发第二批国家重点监控合理用药药品目录的通知[EB/OL]. (2023-01-13)[2025-10-14]. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/202301/64caf647a2bb4ae6b33363447d8771b9.shtml>
- [6] 中华人民共和国中央人民政府. 第七批国家组织药品集采拟中选药品平均降价 48%[EB/OL]. (2022-07-12)[2024-01-16]. [https://www.gov.cn/xinwen/2022-07/12/content\\_5700687.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2022-07/12/content_5700687.htm).
- [7] 刘瑜,裴育. 一致性评价政策解读及仿制药与原研药差距分析[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(31):135-138.
- [8] 孔繁圃. 药品审评改革进展情况[J]. 中国食品药品监管, 2019, 11(1):30-39.
- [9] YANG P, FUJIMURA S, DU Y W, et al. Comparison of pharmaceutical characteristics between Brand-Name meropenem and its generics[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(9):1096.
- [10] 宋瑞霖,李心怡,张帆,等. 中国药品监管 40 年变迁与思考[J]. 中国药房, 2024, 35(24):2965-2971.
- [11] 吴斯旻. 国家药监局多地调研:今年将重点推进集采仿制药提质[N]. 第一财经日报, 2025-02-21(A02).
- [12] 骆兵,杨贤,李依璇,等. 集采背景下国产对比进口氯吡格雷治疗冠心病的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(6):646-650.
- [13] 刘玉琴,孟璐,刘丽娟. 国产和进口美罗培南治疗急性细菌性感染的疗效分析[J]. 中国药业, 2008, 17(1):52-53.
- [14] 吴晓鹏,周启才,张金花. 国产和进口美罗培南对多重耐药菌感染脓毒血症的疗效和药物经济学分析[J]. 中国医药科学, 2018, 8(19):95-98.
- [15] 孙煌. 进口与国产美罗培南治疗儿科肺部感染的成本-效果比较[J]. 中国药业, 2012, 21(15):71-72.
- [16] 崔洪泉,赵运立,王继美,等. 美罗培南治疗细菌性感染的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(4):337-340.
- [17] 张圣洁,徐进,许静,等. 基于倾向评分匹配法的国产与原研注射用美罗培南治疗儿童重症肺炎疗效与安全性评价的真实世界研究[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30(6):615-619.
- [18] 张高炼,贺启荣,梁建平,等. 国产和进口美罗培南治疗神经外科多重耐药菌感染的临床分析[J]. 临床医药实践, 2010, 19(8):1085-1086.
- [19] 王馨,朱欣杰,霍炎,等. 国产与进口美罗培南治疗重症感染临床评价[J]. 中国药业, 2021, 30(23):104-107.
- [20] 石艳,侯明,王文,等. 2 种美罗培南治疗急性细菌性感染的对照研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(3):219-222.
- [21] 肖盛元,封旭,徐晓辉,等. 国产与进口美罗培南治疗重症肺炎的疗效及经济性比较[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(1):119-122.
- [22] 胡琪. 美罗培南原研药与仿制药综合评价及给药优化策略研究[D]. 成都:电子科技大学, 2023.
- [23] 苑伟. 国产美罗培南治疗重症脑血管病合并多重耐药菌感染疗效及不良反应分析[J]. 黑龙江医药, 2019, 32(4):822-824.
- [24] 骆亭亭,焦敏,袁贺霞,等. 基于倾向性评分匹配法的美罗培南仿制药与原研药对重症肺炎患者的疗效和安全性比较[J]. 抗感染药学, 2024, 21(3):250-255.
- [25] GONCALVES-PEREIRA J, POVOA P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5):R206.
- [26] STEFFENS N A, ZIMMERMANN E S, NICHELLE S M, et al. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3):610-621.
- [27] CODJOE F S, DONKOR E S. Carbapenem resistance: a review[J]. *Med Sci*, 2017, 6(1):11-16.
- [28] BARTSCH S M, MCKINNELL J A, MUELLER L E, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant enterobacteriaceae(CRE) in the United States[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(1):48-52.
- [29] DOI Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7):S565-S575.
- [30] ZENG M, XIA J, ZONG Z Y, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(4):653-671.
- [31] 徐铮奎. 我国执美罗培南之牛耳[N]. 医药经济报, 2013-05-16(A10).
- [32] 周震宇,程继业,陈沫,等. 注射用美罗培南的质量评价[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(2):140-144.
- [33] 俞云松,陈环,魏泽庆,等. 国产美罗培南对主要产  $\beta$  内酰胺酶的革兰阴性杆菌体外抗菌活性[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(2):127-130.
- [34] 王睿,刘庆锋,薛俊峰,等. 临床常见致病菌对国产美罗培南等 6 种抗生素敏感性研究[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(7):487-489.

(收稿日期:2025-05-11 修回日期:2025-10-23)