113 例患者注射用硫酸黏菌素应用合理性分析[Δ]

刘培延*,杨小红,李园园#(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院药学部,南京 210006)

中图分类号 R978.1;R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1672-2124(2024)03-0357-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.022

摘 要 目的:探讨该院注射用硫酸黏菌素临床应用的合理性,为促进该药的临床合理应用提供参考。方法:回顾性收集 2020 年 12 月至 2023 年 3 月该院使用注射用硫酸黏菌素治疗的患者的基本信息、感染部位、病原学检查结果、用法与用量、联合用药和疗程等,参考药品说明书、指南、共识及相关文献,对注射用硫酸黏菌素临床应用的合理性进行分析。结果:共纳入 113 例使用注射用硫酸黏菌素的患者,其中 24 例患者(占 21.2%)无用药指征。15 例患者(占 13.3%)使用负荷剂量;绝大部分患者(101 例,占 89.4%)静脉滴注采用了最低日剂量 100 万 U;43 例患者(占 38.1%)联合雾化吸入给药,其中 1 例患者(0.9%)雾化吸入剂量过低。27 例患者(占 23.9%)使用单药治疗,4 例患者(占 3.5%)联合用药不符合指南或共识推荐。19 例患者(占 16.8%)存在疗程过短,8 例患者(占 7.1%)存在疗程过长。该院注射用硫酸黏菌素临床应用过程中存在用药指征把握不严、雾化吸入给药剂量过小、未联合用药及用药疗程不当等问题。结论:注射用硫酸黏菌素在该院的应用有待进一步规范,迫切需要对其药动学/药效学及临床应用等进行高质量的深入研究,以优化其用法与用量,提高用药合理性及治疗效果。

关键词 注射用硫酸黏菌素;耐碳青霉烯类革兰阴性菌;合理性分析

Rationality Analysis of Colistin Sulfate for Injection in 113 Patients[Δ]

LIU Peiyan, YANG Xiaohong, LI Yuanyuan (Dept. of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the rationality of clinical application of colistin sulfate for injection in the hospital, so as to provide reference for promoting the rational application in clinic. METHODS: General information, infection site, etiological examination results, usage and dosage, drug combination and course of treatment of patients with colistin sulfate for injection in the hospital from Dec. 2020 to Mar. 2023 were retrospectively collected. Rationality of clinical application of colistin sulfate for injection was analyzed by referring to drug instructions, guidelines, consensus and related literature. RESULTS: A total of 113 patients treated with colistin sulfate for injection were included, of which 24 patients (21.2%) had no indication of medication. And 15 patients (13.3%) were given a loading dose. The majority of patients (101 cases, 89.4%) received the minimum intravenous daily dose of 1 million U. Totally 43 patients (38.1%) were combined with aerosol inhalation and the aerosol inhalation dose was too low in one patient (0.9%). Twenty-seven patients (23.9%) received monotherapy and 4 patients (3.5%) did not meet guidelines or consensus recommendations. The treatment course was too short in 19 patients(16.8%) and too long in 8 patients (7.1%). There were some problems in the clinical application of colistin sulfate for injection in our hospital, such as incomplete medication indication, too small dosage of aerosol inhalation, no drug combination and improper treatment course. CONCLUSIONS: The application of colistin sulfate for injection in the hospital needs to be further standardized, and in-depth research on pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical application is urgently needed, so as to optimize the usage and dosage of colistin sulfate for injection, and improve the application rationality and treatment outcome.

KEYWORDS Colistin sulfate for injection; Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; Rationality analysis

近年来,随着多重耐药(multidrug resistant,MDR)和泛耐药(extensively drug resistant,XDR)革兰阴性菌尤其是耐碳青霉烯类革兰阴性菌(CR-GNB)所致医院感染的比例逐年升高以及有效治疗药物的匮乏,以注射用硫酸多黏菌素 B、注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠和注射用硫酸黏菌素为代表的多黏菌素类抗菌药物作为目前为数不多的体外药物敏感试验提示有效的药物种类之一,临床应用逐渐增多。目前只在我国临床应用的注射用硫酸黏菌素为多黏菌素 E 的硫酸盐形式,非前体药物,直接以多黏菌素 E 的活性形式进入体内发挥作

Δ 基金项目:2023 年度江苏省药学会-石药医院药学科研基金项目(No. SY202302)

* 主管药师。研究方向:抗感染药物的临床合理应用。E-mail:peiyanliucpu@126.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:yylcpu@163.com

用，于 2018 年 4 月在国内获批，2019 年 1 月开始应用于国内市场，临床应用经验不足，临床应用文献报道较少。既往针对多黏菌素类药物的临床应用合理性评价与分析主要集中在注射用硫酸多黏菌素 B[1-4]，而针对注射用硫酸黏菌素的临床应用合理性评价与分析目前尚未见相关报道。因此，本研究拟通过对我院 2020 年 12 月以来注射用硫酸黏菌素在真实世界中的用药情况进行回顾性调查，并对其使用的合理性进行分析，以期为临床优化应用该药提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于 2020 年 12 月至 2023 年 3 月在我院住院使用注射用硫酸黏菌素（规格：50 万 U/瓶）进行治疗的患者临床资料。

1.2 方法

采用回顾性调查研究方法，利用医院电子病案管理系统筛选出住院期间使用注射用硫酸黏菌素的患者，收集患者的科室、性别、年龄、体重、住院时间（d）、临床诊断、感染诊断、微生物培养及药物敏感试验结果，注射用硫酸黏菌素的用法与用量、联合用药、用药疗程、治疗疗效等信息。参照注射用硫酸黏菌素的药品说明书、《多黏菌素临床应用中国专家共识》[5]、《多黏菌素类合理应用国际共识指南》[6]、《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识》[7]及相关文献[8-17]，对注射用硫酸黏菌素的临床应用合理性进行分析。注射用硫酸黏菌素应用合理性评价标准见表 1。

表 1 注射用硫酸黏菌素应用合理性评价标准

评价内容	评价标准
适应证	被确定或强烈怀疑由对碳青霉烯类药物耐药却对多黏菌素类药物敏感的革兰阴性菌引起的感染，主要为耐碳青霉烯类肠杆菌（CRE）、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）和耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（CRPA）等
用法与用量	静脉给药；100 万~150 万 U/d，分 2~3 次，最大日剂量不超过 150 万 U，肝肾功能不全者无需调整剂量；医院获得性肺炎（HAP）或呼吸机相关性肺炎（VAP）：可考虑联合雾化吸入 25 万~50 万 U，1 日 2 次；颅内感染：共识及药品说明书均未明确推荐本品脑室给药或鞘内给药，仅有个案研究，故暂不推荐
联合用药	不推荐单独应用，通常采用两药或三药联合应用
给药疗程	推荐疗程 14 d，可根据临床疗效进行调整

1.3 统计学方法

采用 Excel 软件对数据进行统计分析，计数资料采用构成比（%）描述，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述。

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究共筛选出 113 例住院期间使用注射用硫酸黏菌素的患者，其中男性患者 84 例，女性患者 29 例；年龄为 24~103 岁，平均年龄为（76.7±13.4）岁，以 60~<80 岁（51 例，占 45.1%）及≥80 岁（52 例，占 46.0%）患者居多；平均住院时间为（29.0±22.2）d；主要分布于 4 个科室，依次为急诊重症监护室 76 例（占 67.3%）、重症监护室 25 例（占 22.1%）、呼吸内科重症监护室 9 例（占 8.0%）和感染性疾病科 3 例（占 2.7%）。

2.2 感染类别和病原学检查结果

患者感染类别以肺部感染（HAP/VAP）为主，共 111 例（占 98.2%），其次为血流感染、尿路感染、腹腔感染、皮肤软组织感染及纵隔感染，部分患者存在 2 个及 2 个以上部位感染；所有患者用药前均行病原学检查，108 患者例（占 95.6%）共检出 117 株 CR-GNB，检出率从高至低依次为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌，见表 2。检出 CR-GNB 的微生物标本主要包括痰液、肺泡灌洗液、尿液、血液、胸腹水和脓性分泌物，其中以痰标本最为多见（86/117，占 73.5%）。

表 2 113 例患者的感染类别和病原菌分布

项目	病例数	占总病例数的比例/%
感染类别		
肺部感染	111	98.2
血流感染	13	11.5
尿路感染	7	6.2
腹腔感染	3	2.7
皮肤软组织感染	1	0.9
纵隔感染	1	0.9
2 个以上部位感染	16	14.2
目标病原菌		
鲍曼不动杆菌	81	71.7
CRAB	14	12.4
泛耐药鲍曼不动杆菌	67	59.3
铜绿假单胞菌	22	19.5
CRPA	19	16.8
泛耐药铜绿假单胞菌	3	2.7
肺炎克雷伯菌	14	12.4
耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（CRKP）	4	3.5
泛耐药肺炎克雷伯菌	10	8.8
经验治疗	5	4.4
合并 2 个以上病原菌	9	8.0

2.3 用药合理性

2.3.1 适应证：113 例患者中，24 例（占 21.2%）考虑无用药指征。其中，3 例非 CR-GNB 感染患者采用了经验性治疗，用药前痰标本检出菌分别为嗜麦芽窄食单胞菌、对碳青霉烯类药物敏感的肺炎克雷伯菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA），用药后反复送检痰标本均示同一病原菌，且用药后治疗效果不佳；21 例目标性治疗患者在检出 CR-GNB 的同时感染依据不足，较换药前无明显症状、体征变化，体温正常，炎症指标未见明显异常等。

2.3.2 用法与用量：113 例患者中，15 例（占 13.3%）给予了负荷剂量，静脉滴注的日剂量为 100 万 U~150 万 U，静脉滴注+雾化吸入的日剂量为 150 万 U~200 万 U。单纯静脉滴注给药者 70 例（占 61.9%），静脉滴注联合雾化吸入给药者 43 例（占 38.1%）。所有患者均 1 日 2 次给药，用药前存在肾功能不全者均未调整给药剂量。除 1 例患者（占 0.9%）雾化吸入给药剂量过低外，其余患者的用法与用量均在共识及药品说明书要求的范围内。注射用硫酸黏菌素的用法与用量分布见表 3。

表 3　注射用硫酸黏菌素的用法与用量分布

项目	病例数	占总病例数的比例/%
负荷剂量	15	13.3
用法与用量		
50 万 U,每 12 h 给药 1 次	53	46.9
75 万 U,每 12 h 给药 1 次	7	6.2
50 万 U,每 12 h 给药 1 次+雾化吸入 25 万 U,每 12 h 给药 1 次	36	31.9
70 万 U,每 12 h 给药 1 次+雾化吸入 5 万 U,每 12 h 给药 1 次	1	0.9
75 万 U,每 12 h 给药 1 次+雾化吸入 25 万 U,每 12 h 给药 1 次	1	0.9
首剂 100 万 U;维持 50 万 U,每 12 h 给药 1 次	7	6.2
首剂 100 万 U;维持 50 万 U,每 12 h 给药 1 次+雾化吸入 25 万 U,每 12 h 给药 1 次	5	4.4
首剂 100 万 U;维持 75 万 U,每 12 h 给药 1 次	3	2.7
给药途径		
静脉滴注	70	61.9
静脉滴注+雾化吸入	43	38.1

2.3.3　联合用药:在以注射用硫酸黏菌素为基础的针对 CR-GNB 的抗感染治疗方案中,单药治疗者 27 例(占 23.9%),联合应用其他具有抗革兰阴性菌活性的抗菌药物者 86 例(占 76.1%),联合用药频次最高的为头孢哌酮舒巴坦,其次为碳青霉烯类药物及替加环素。联合用药不合理 31 例(包括单一用药 27 例),联合用药不合理率为 27.4%。注射用硫酸黏菌素联合用药情况见表 4。

表 4　注射用硫酸黏菌素联合用药情况

合用药物	病例数	占总病例数的比例/%
注射用硫酸黏菌素单一用药	27	23.9
含 β-内酰胺酶抑制剂复方制剂	46	40.7
碳青霉烯类药物	28	24.8
替加环素	22	19.5
奥马环素	6	5.3
左氧氟沙星	3	2.7
环丙沙星	1	0.9
阿米卡星	1	0.9

注:联合用药中,同时合用 2 种药物者 2 例,序贯 2 种及 2 种以上药物者 16 例;碳青霉烯类药物包括美罗培南(20 例)、比阿培南(5 例)、亚胺培南西司他丁(3 例);含 β-内酰胺酶抑制剂复方制剂包括头孢哌酮舒巴坦(37 例)、哌拉西林他唑巴坦(4 例)、头孢噻肟舒巴坦(3 例)、头孢他啶阿维巴坦(2 例)。

2.3.4　给药疗程:113 例患者的用药疗程为 2~24 d,平均(9.0±4.4) d;疗程过短者 19 例(占 16.8%),表现为治疗好转但感染尚未得到有效控制且疗程不符合指南及共识的推荐而停用;疗程过长者 8 例(占 7.1%),表现为治疗好转不明显或无效者疗程超过 14 d 未及时停用。注射用硫酸黏菌素的用药疗程分布见表 5。

表 5　注射用硫酸黏菌素的用药疗程分布

用药疗程/d	病例数	占总病例数的比例/%
<3	2	1.8
3~7	32	28.3
>7~≤14	70	61.9
>14	9	8.0

3　讨论

CR-GNB 是目前诱发重症监护病房患者医院相关感染的主要致病菌,以替加环素或多黏菌素为基础的药物治疗方案是目前治疗 CR-GNB 感染的常用方案[18-19]。但近年来,随着 CRE 和 CRAB 对替加环素的耐药率逐年升高及国产多黏菌素类药物的上市,多黏菌素类药物的可及性明显提高,导致其在临床的应用越来越多。注射用硫酸黏菌素为近年来新上市的国产多黏菌素类药物,其临床应用也越来越多,但既往针对该药的临床应用研究相对较少,临床应用经验有限。因此,有必要对其在临床真实世界中的应用情况进行调查与分析,以促进该药的临床合理应用,延缓细菌耐药性的发生。

硫酸黏菌素作为多黏菌素 E 的活性形式,与其他多黏菌素类药物的抗菌谱及作用机制一致,目前也仅建议严格用于治疗被确定或强烈怀疑由对其敏感的 CR-GNB 引起的感染[7]。以 CRAB、CRPA 及 CRKP 为代表的 CR-GNB 是重症监护室医院获得性感染常见的检出菌,也是重症监护室环境及呼吸系统常见的定植菌,培养阳性并不等同于感染,且检出菌耐药性越高,致病力越弱,该类菌通常仅为定植菌污染或感染灶的伴随菌,不需要目标性抗感染治疗[20]。因此,甄别检出的 CR-GNB 是否为致病菌是启动治疗的关键点,也是困扰临床的难点。目前,致病菌的判定主要依靠临床医师根据宿主有无感染临床症状、体征、实验室指标、影像学变化、标本的采集部位和采集方法是否正确、分离细菌种类与耐药特性以及抗菌药物的治疗反应等信息进行综合判断[21],判断的准确性与临床医师抗感染诊治水平具有密切相关性,这也导致在甄别的过程中具有一定的主观性。本研究纳入的 113 例患者中,21.2%的患者考虑 CR-GNB 感染诊断依据不足,用药指征把握不够严格。监管部门尚需进一步加强对该药在临床应用过程中的管控,严格执行会诊制度,并积极推动多学科协作诊疗机制,以提高经验性治疗及目标性治疗的准确性。

对于多黏菌素 E 甲磺酸钠及硫酸多黏菌素 B,国际和国内共识均推荐在治疗危重症患者及 HAP/VAP 患者时给予负荷剂量及更高的维持剂量,同时辅以雾化吸入,以获取更好的临床治愈率和生存率[5-7]。硫酸黏菌素因上市时间晚,应用时间短,药动学等研究数据有限,药品说明书及共识对该药是否需给予负荷剂量并未进行直接推荐,且未提及什么情况下需给予最大维持剂量。Yu 等[13]针对硫酸黏菌素的群体药动学研究结果显示,硫酸黏菌素的药动学(PK)参数与硫酸多黏菌素 B 相似,对于最低抑菌浓度(MIC)≤0.5 μg/mL 的患者,50 万 U、每 12 h 给药 1 次,50 万 U、每 8 h 给药 1 次和 75 万 U、每 12 h 给药 1 次剂量方案的目标获得概率(PTA)>90%;而对于 MIC≥1 μg/mL 的患者,50 万 U、每 12 h 给药 1 次存在亚治疗暴露的风险;此外,在相同的日剂量下,每 12 h 给药 1 次的给药间隔较每 8 h 给药 1 次的给药间隔具有更高的 PTA,故推荐对于 MIC≤1 μg/mL 的患者使用 75 万 U、每 12 h 给药 1 次的给药方案,但结果尚需临床进一步验证。Chen 等[14]对上述研究进行了评论,其认为该研究尚存在一些需要改进的薄弱环节,同时使用 NONMEN 和 PDxPop 基于已发布的最终模型运行了 Monte Carlo 模拟,针对不同的欧洲抗微生物药物敏感试验委员会 MIC 分布的不同病原菌感染的模拟患者计算稳态下

的游离血药浓度-时间曲线下面积(*f*AUC)/MIC,结果表明,硫酸黏菌素目前的静脉给药方案仅能用于 MIC 极低(如 MIC≤0.5 μg/mL)的细菌引起的感染;对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌引起的医院获得性感染,硫酸黏菌素即使在最高日剂量下也无法获得令人满意的 PTA。Xie 等[15]针对重症患者静脉滴注硫酸黏菌素的群体药动学及剂量优化的研究结果也表明,对于肾功能正常(肌酐清除率≥80 mL/min)或病原菌 MIC≥1.0 μg/mL 的患者,1 日 100 万~150 万 U 的推荐给药剂量是不够的。因此,基于上述硫酸黏菌素群体药动学研究结果,在危重症及 HAP/VAP 患者中使用硫酸黏菌素治疗时给予负荷剂量及最大维持剂量可能是必要的,但迫切需要更高质量的 PK/药效学(PD)及临床应用研究进行确认,并形成统一的共识,以规范临床的给药方案。本研究纳入的患者中,绝大部分为危重症患者,且多为 HAP/VAP 感染者,仅有 13.3%的患者给予了负荷剂量注射用硫酸黏菌素,静脉滴注日剂量虽在国内药品说明书及共识推荐范围内,但绝大部分患者(101 例,占 89.4%)采用了最低静脉滴注日剂量 100 万 U,这可能导致绝大部分患者处于亚治疗暴露中,最终导致治疗效果欠佳。

对于硫酸黏菌素雾化吸入给药,《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识》[7]推荐对于疑似或确诊严重耐药革兰阴性菌感染的 HAP 或 VAP 患者应尽量辅以雾化吸入治疗,吸入剂量为 1 次 25 万~50 万 U,1 日 2 次。但其实际应用的疗效和安全性报道较少,是否需常规给予雾化吸入治疗,临床医师尚未形成统一的意见。Bao 等[16]的回顾性队列研究采用倾向性评分匹配法对静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素治疗 MDR-GNB 肺炎患者的疗效和安全性进行了比较,结果显示,联合雾化吸入治疗具有更好的临床疗效,住院时间、体温恢复时间及用药疗程更具优势,但 ICU 停留时间、机械通气时间、28 d 全因死亡率及肾毒性未见显著差异,提示对于 MDR-GNB 肺炎的治疗,联合雾化吸入可能提高临床疗效,且安全性好。本研究纳入的患者以肺部感染(HAP/VAP)为主,占 98.2%,43 例患者(占 38.1%)联合雾化吸入给药,其中 1 例患者单次雾化吸入剂量仅为 5 万 U,远远低于共识推荐,这可能与临床医师将药品说明书和共识规定的静脉滴注日剂量不超过 150 万 U 错误理解为静脉滴注联合雾化吸入日剂量不超过 150 万 U 有关。通过进一步比较发现,静脉滴注联合雾化吸入给药者(18/43,41.9%)与单独静脉滴注给药者(24/70,34.3%)的有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,对于使用硫酸黏菌素治疗的 CR-GNB 肺炎重症患者,是否需常规联合雾化吸入治疗值得商榷。

对于联合用药,更多的临床研究结果显示多黏菌素类药物单一用药较联合用药治疗失败率更高,且易诱导异质性耐药,故国内外共识通常推荐对于 CRAB、CRPA、CRE 等感染的治疗采用两药或三药联合应用[5-7]。Hao 等[17]的一项针对硫酸黏菌素联合方案与单药治疗 CR-GNB 感染的比较结果表明,联合治疗组的临床有效率显著高于单药治疗组,差异有统计学意义(94.4% *vs.* 73.1%,$P=0.007$),两组患者不良事件发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,对于 CR-GNB 感染的治疗,不建议单独使用硫酸黏菌素。本研究中,76.1%的患者采用了联合用药,合用药物主要集中在头孢哌酮舒巴坦、碳青霉烯类药物及替加环素,绝大部分选药符合指南/共识推荐,但仍存在联合应用头孢噻肟舒巴坦、阿米卡星等不符合指南/共识推荐的现象,且我院单独使用注射用硫酸黏菌素治疗者占比较高。

本研究结果表明,注射用硫酸黏菌素在我院的应用中存在部分患者用药指征把握不严、个别患者雾化吸入给药剂量过小、未联合用药及用药疗程不当等问题。此外,本研究中患者的注射用硫酸黏菌素用法与用量虽然基本符合既有文献、药品说明书、共识及指南的推荐,但针对严重耐药革兰阴性菌感染的危重症患者及 HAP/VAP 患者是否需常规给予负荷剂量、更高的维持剂量及联合雾化吸入给药,目前尚未形成统一的给药方案,迫切需要对硫酸黏菌素的 PK/PD、临床应用进行深入研究,以优化其用法与用量,保证临床治疗的有效性和安全性。本研究也存在明显不足之处:本研究作为回顾性调查研究,对感染的判断、致病菌及适应证的确定、给药疗程的合理性判断等存在一定的困难;此外,在患者的纳入过程中未对患者的基线特征进行严格控制,导致在疗效比较时无法有效控制偏倚。今后将开展更大范围的调查研究或前瞻性随机对照研究,以找出影响疗效的因素,并减少偏倚。

参考文献

[1] 王静, 王佳微, 王虎, 等. 某院注射用硫酸多黏菌素 B 临床使用研究分析[J]. 中南药学, 2020, 18(6): 1068-1071.

[2] 郭婷婷, 朱丽. 85 例注射用硫酸多黏菌素 B 用药合理性评价与分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 1063-1068.

[3] 符祥俊, 黄莉, 郭丽, 等. 海南省人民医院注射用硫酸多黏菌素 B 临床应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(8): 991-994.

[4] 李蒙, 彭龙希, 蓝高爽, 等. 基于临床治疗指南及共识的住院患者多黏菌素 B 应用分析与评价[J]. 中国药房, 2023, 34(6): 730-734.

[5] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(10): 1194-1198.

[6] 陈轶坚. 多黏菌素类合理应用国际共识指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(4): 460-463.

[7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 292-310.

[8] LI X N, GUO X, LIU Y F, et al. A case of treatment of multidrug-resistant intracranial *Klebsiella pneumoniae* infection by multichannel colistin sulfate[J]. Future Microbiol, 2023, 18: 547-552.

[9] YANG X P, GUO C H, WU G J, et al. Treatment of central nervous system infection caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with intravenous and intraventricular colistin sulfate: a

case report and literature review[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 6029-6038.
[10] LU X, ZHONG C J, CHEN H F, et al. Treatment of central nervous system infection caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* with colistin sulfate intravenously and intrathecally: a case report[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(12): 1482.
[11] YU X B, HUANG Y Y, ZHANG X S, et al. Intraventricular colistin sulphate as a last resort therapy in a patient with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* induced post-neurosurgical ventriculitis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(7): 3490-3494.
[12] 程刚英, 王代旭, 周庆, 等. 药师参与多途径应用硫酸黏菌素治疗碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌所致神经术后脑室炎的治疗实践[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(21): 2300-2303.
[13] YU X B, ZHANG X S, WANG Y X, et al. Population pharmacokinetics of colistin sulfate in critically ill patients: exposure and clinical efficacy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 915958.
[14] CHEN H D, LI P P. Commentary: population pharmacokinetics of colistin sulfate in critically ill patients: Exposure and clinical efficacy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 992085.
[15] XIE Y L, JIN X, YAN S S, et al. Population pharmacokinetics of intravenous colistin sulfate and dosage optimization in critically ill patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 967412.
[16] BAO X L, TAO T, TANG N, et al. Efficacy and safety of adjunctive nebulized colistin sulfate for multidrug-resistant gram-negative bacteria pneumonia: a retrospective comparative cohort study[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(9): 2939-2951.
[17] HAO M, YANG Y, GUO Y, et al. Combination regimens with colistin sulfate versus colistin sulfate monotherapy in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10): 1440.
[18] 李彩华, 陈维忠, 胡晓峰, 等. 耐碳青霉烯类革兰阴性菌分布特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5): 650-653.
[19] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中国医院协会医院感染管理专业委员会, 等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2075-2080.
[20] 王选锭. 重症肺部感染初始经验性抗菌治疗策略思考[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(3): 229-231.
[21] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.

(收稿日期:2023-08-02 修回日期:2023-09-24)

(上接第 356 页)

痛病证、妇科病证为主。

综上,本研究采用回顾性分析方法,汇总了 2020—2022 年我院含丹参-当归药对的门诊中药饮片处方的使用情况,分析与讨论内容可为丹参-当归药对的临床合理应用及其配伍规律研究提供科学的参考依据。

参考文献

[1] 冷迪斯. 门诊中药饮片处方分析与合理用药探索[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(17): 121-124.
[2] 戴文史, 鲍超. 中药饮片处方分析在提高肾内科安全用药管理水平中的作用[J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(6): 161-163.
[3] 曹秋来, 郑旭鹏, 陈芬. 中药处方分析用于中药药学服务的效果探讨[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(6): 185-187.
[4] 陈范, 宿树兰, 郭龙, 等. 基于 Apriori 算法的含丹参-当归药对的方剂用药特点与规律分析[J]. 中草药, 2023, 54(3): 868-876.
[5] JUNG I, KIM H, MOON S, et al. Overview of *Salvia miltiorrhiza* as a potential therapeutic agent for various diseases: an update on efficacy and mechanisms of action[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(9): 857.
[6] 马晓晶, 杨健, 马桂荣, 等. 中药丹参的现代化研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5131-5139.
[7] CHEN X P, LI W, XIAO X F, et al. Phytochemical and pharmacological studies on radix *Angelica sinensis*[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(6): 577-587.
[8] 吕成龙, 李会会, 史永洁, 等. 中药当归现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5140-5157.
[9] 孙戈, 董莉. 国医大师朱南孙治疗多囊卵巢综合征常用对药及角药撷萃[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1): 178-181.
[10] 陈新博, 张伟健, 郭绍举, 等. 基于中医药传承辅助平台分析含当归-丹参药对中成药的组方规律[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(9): 23-29.
[11] 潘韦韦, 金美英, 崔振海, 等. 丹参的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(6): 722-725.
[12] 高立霞, 潘韦韦, 金美英, 等. 当归的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(8): 1013-1016, 1020.
[13] 卫生部. 中华人民共和国卫生部令(第 53 号)——处方管理办法[EB/OL]. (2006-02-14)[2023-07-29]. http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/200804/1f2a754594e8419e9e164fedcae05f1c.shtml.
[14] 麻利杰, 张博, 侯富国, 等.《中药饮片临床应用规范》对中药饮片处方审核的指导作用分析[J]. 医药导报, 2023, 42(3): 366-370.
[15] 曹俊岭, 李学林, 孟菲, 等. 中药饮片临床应用专家共识(第一版)[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3238-3244.
[16] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
[17] YANG X Q, LIU L, MING S P, et al. Tian Wang Bu Xin Dan for insomnia: a systematic review of efficacy and safety[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 4260801.
[18] 赵倩, 李劲草, 黄婷, 等. 经典名方天王补心丹治疗失眠的研究现状[J]. 中国药房, 2022, 33(18): 2295-2298, 2304.
[19] 王雅莉, 胡光, 张倩, 等. 活血化瘀中药丹参药对的研究进展[J]. 重庆理工大学学报(自然科学), 2020, 34(3): 197-204.

(收稿日期:2023-08-02 修回日期:2023-11-09)