

360 例住院患者氨基糖苷类抗感染药物使用情况分析[△]

付观双^{1,2*}, 周维英^{1,3}, 蔡芸², 梁蓓蓓², 沈正泽^{1,4#} (1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科药物临床研究室, 北京 100853; 3. 重庆市药物代谢研究重点实验室, 重庆 400016; 4. 重庆医科大学附属永川医院药学部, 重庆 400016)



中图分类号 R978.1⁺2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0743-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.023

摘要 目的: 了解氨基糖苷类抗感染药物在住院患者中的使用情况, 促进临床合理用药。方法: 回顾性分析 2023 年 1 月 1 日至 6 月 1 日某院全身性使用氨基糖苷类抗感染药物的住院患者的人口学资料、用药情况、病原学检查、联合用药情况、用药不良反应等, 并进行统计分析。结果: 共 360 例住院患者在此期间全身性使用氨基糖苷类抗感染药物, 包括阿米卡星、依替米星和庆大霉素; 其中男性患者 251 例, 女性患者 109 例, 平均年龄为 (60.39±18.11) 岁; 患者使用氨基糖苷类抗感染药物主要用于治疗革兰阴性菌感染, 且多与 β -内酰胺类药物联合应用; 202 例为治疗用药, 治疗有效率为 91.09% (184/202); 共有 25 例患者 (占 6.94%) 用药后血肌酐水平较前明显升高; 133 例患者存在不合理用药, 包括给药剂量不合理 24 例 (占 18.05%)、联合用药不合理 39 例 (占 29.32%)、预防用药疗程不合理 52 例 (占 39.10%)、围手术期给药时间不合理 25 例 (占 18.80%) 以及预防用药选择不合理 12 例 (占 9.02%)。结论: 该院全身性使用氨基糖苷类抗感染药物的临床应用总体较为合理, 但仍存在用药剂量不精确、联合用药不合理等问题, 应在治疗药物监测的指导下合理用药, 并在用药期间密切关注肾功能相关指标的变化。

关键词 氨基糖苷类药物; 抗感染药物; 合理用药; 回顾性分析

Application of Aminoglycoside Anti-Infective Drugs in 360 Inpatients[△]

FU Guanshuang^{1,2*}, ZHOU Weiyang^{1,3}, CAI Yun², LIANG Beibei², SHEN Zhengze^{1,4} (1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Pharmacy Clinical Laboratory, Medical Support Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Drug Metabolism research, Chongqing 400016, China; 4. Dept. of Pharmacy, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the application of aminoglycoside anti-infective drugs in inpatients, so as to promote rational drug use in clinic. **METHODS:** Demographic data, drug administration, pathogen examination, drug combination, and adverse drug reactions of inpatients with systemic aminoglycosides anti-infective drugs in the hospital from Jan. 1st to Jun. 1st, 2023 were retrospectively analyzed. **RESULTS:** A total of 360 inpatients were treated with amikacin, etimicin, and gentamicin during this period. There were 251 male patients and 109 female patients with an average age of (60.39±18.11) years. Aminoglycoside anti-infective drugs were mainly used in the treatment of Gram-negative bacterial infection, and were mostly combined with β -lactam drugs. Among 202 patients treated with medication, the effective rate was 91.09% (184/202). Serum creatinine of 25 patients increased significantly after treatment (6.94%). Totally 133 patients had irrational medication, including 24 cases of irrational dosage (18.05%), 39 cases of improper drug combination (29.32%), 52 cases of irrational prophylactic medication regimen (39.10%), 25 cases of irrational timing of perioperative medication (18.80%), and 12 cases of irrational selection of prophylactic medication (9.02%). **CONCLUSIONS:** The clinical application of aminoglycoside anti-infective drugs in the hospital is generally rational, yet there are still some problems such as inaccurate dosage and irrational drug combination. Rational medication should be guided by therapeutic drug monitoring, and the changes of

[△] 基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目 (No. 渝卫办〔2023〕69 号); 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持项目 (No. W0067)

* 硕士研究生。研究方向: 细菌耐药性及抗菌药物合理应用。E-mail: guanshuangfu12138@163.com

通信作者: 副主任药师, 硕士生导师。研究方向: 抗感染药物 PK-PD 及临床合理用药。E-mail: shenpharm@163.com

related indicators of renal function should be paid close attention during drug use.

KEYWORDS Aminoglycoside; Anti-infective drugs; Rational medication; Retrospective analysis

氨基糖苷类抗感染药物是指化学结构中包含氨基醇环和2个或3个氨基糖分子,并由配糖键相连接成苷的一类药物。氨基糖苷类抗感染药物包括经典药物如阿米卡星、依替米星、异帕米星、奈替米星、西索米星、庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素等,以及新近上市的新型药物如普拉佐米星等^[1]。虽然氨基糖苷类抗感染药物因不良反应问题在临床上的应用受到限制,但由于细菌耐药日益严峻,该类药物因对多种革兰阴性菌保持较高敏感性而再度受到关注^[2]。本研究对某院氨基糖苷类抗感染药物临床应用情况进行回顾性分析,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,利用医院信息系统调取2023年1月1日至6月1日该院全身性使用氨基糖苷类抗感染药物的住院患者的全部出院病历。纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁。排除标准:患者病历信息不全;治疗用药时间 ≤ 1 d。

1.2 方法

收集所有住院患者的人口学资料(包括年龄、性别、体重、感染类型)、给药情况(给药剂量、疗程、给药方式)、病原学检查结果(标本来源、病原微生物分布情况、药物敏感试验结果)、联合用药情况、疗效(包括临床有效和失败)、不良反应[包括肌酐(Scr)水平变化],对氨基糖苷类抗感染药物的使用合理性进行分析。

1.3 用药合理性评价标准

根据氨基糖苷类药物的药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》(以下称《指导原则》)、《围手术期预防应用抗菌药物指南》(2006年版,以下称《指南》)^[3],对药物的用法与用量、适应证、联合用药及不良反应等进行合理性评价。肾小球滤过率(GFR)是评估肾功能水平的最佳综合指标,通常用肌酐清除率(Ccr)来估算GFR。Cockcroft-Gault方程可通过年龄、体重、性别和Scr水平来计算Ccr,以此分析不同肾功能水平患者给药剂量的合理性^[4]。成年男性 $Ccr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 50 \times \text{患者Scr水平}(\text{mg/dL})$;成年女性 $Ccr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 50 \times \text{患者Scr水平}(\text{mg/dL}) \times 0.85$ 。

1.4 临床不良反应评估

对用药后的肾毒性、耳毒性、过敏反应等不良反应进行分析评估。氨基糖苷类抗感染药物最常见的不良反应为肾毒性,表现为Scr水平一过性升高。研究表明,可将用药后Scr水平较用药前升高25%视为发生肾毒性^[5]。

1.5 统计学方法

采用Excel软件进行数据统计。对计数资料,如性别、感染类型、病原微生物分布情况等,统计病例数与构成比;对计量资料,如年龄等,统计其均数与标准差。

2 结果

2.1 住院患者基本信息

共有360例患者住院期间全身性使用氨基糖苷类抗感染药物,其中男性患者251例(占69.72%),女性患者109例(占30.28%);年龄为14~102岁,平均年龄为 (60.39 ± 18.11) 岁,其中 >60 岁的有188例(占52.22%)。

2.2 氨基糖苷类抗感染药物品种

360例患者住院期间共使用3种氨基糖苷类抗感染药物,其中阿米卡星172例(占47.78%),依替米星186例(占51.67%),庆大霉素2例(占0.56%)。

2.3 氨基糖苷类抗感染药物在各系统感染性疾病中的应用情况

360例住院患者共使用全身性氨基糖苷类抗感染药物408例次,主要为预防感染(172例次,占42.16%)、肺部感染(105例次,占25.74%)、泌尿系感染(41例次,占10.05%)和颅内感染(41例次,占10.05%),见表1。预防感染均为围手术期预防感染,其中II类切口手术111例次,I类切口手术61例次。

表1 氨基糖苷类药物在各系统感染性疾病中的应用情况

临床诊断	药物品种(例次数)	例次数	占总例次数的比例/%
预防感染	阿米卡星(2)、依替米星(170)	172	42.16
肺部感染	阿米卡星(97)、依替米星(6)、庆大霉素(2)	105	25.74
泌尿系感染	阿米卡星(17)、依替米星(24)	41	10.05
颅内感染	阿米卡星(41)	41	10.05
腹腔感染	阿米卡星(21)	21	5.15
血流感染	阿米卡星(10)、依替米星(2)	12	2.94
上呼吸道感染	阿米卡星(5)、依替米星(1)	6	1.47
皮肤软组织感染	阿米卡星(6)	6	1.47
关节感染	阿米卡星(2)、依替米星(1)	3	0.74
口腔感染	依替米星(1)	1	0.25
合计		408	100.00

注:有47例患者存在2个或2个以上类型的合并感染。

2.4 病原微生物分布情况

送检标本主要包括痰液、血液、尿液、引流液和脑脊液等,送检结果包含同一患者不同部位的送检标本或同一标本检出多种病原菌。检出的病原微生物主要为革兰阴性菌(共237例次),包括肺炎克雷伯菌(67例次,占28.27%)、鲍曼不动杆菌(55例次,占23.21%)、铜绿假单胞菌(43例次,占18.14%)、大肠埃希菌(23例次,占9.71%)等,见表2。有86例患者在用药前后未进行微生物送检,其中76例为预防感染用药;另有84例患者微生物送检后未发现任何病原体。

2.5 药物敏感试验结果

360例患者共有药物敏感试验结果444例次(排除同一患者同一部位标本的重复药物敏感试验结果,包含同一患者不同部位标本的药物敏感试验结果),其中主要涉及肺炎克雷伯菌(91例次)、鲍曼不动杆菌(75例次)、铜绿假单胞菌(64例次)和大肠埃希菌(28例次);除大肠埃希菌外,以上菌株对碳

表2 病原学送检结果

革兰阴性菌	例次数	占总例次数的比例/%	革兰阳性菌	例次数	占总例次数的比例/%
	肺炎克雷伯菌	67		28.27	屎肠球菌
鲍曼不动杆菌	55	23.21	表皮葡萄球菌	20	21.51
铜绿假单胞菌	43	18.14	凝固酶阴性葡萄球菌	11	11.83
大肠埃希菌	23	9.70	人葡萄球菌	11	11.83
阴沟肠杆菌	16	6.75	草绿色链球菌	10	10.75
嗜麦芽窄食单胞菌	9	3.80	粪肠球菌	9	9.68
奇异变形杆菌	8	3.38	头状葡萄球菌	5	5.38
黏质沙雷菌	7	2.95	金黄色葡萄球菌	3	3.23
摩氏摩根菌	5	2.11	溶血葡萄球菌	3	3.23
脑膜炎毒性伊丽莎白金菌	2	0.84			
按蚊伊丽莎白金菌	2	0.84			
合计	237	100.00	合计	93	100.00

青霉素类抗感染药物的耐药率较高(65%~100%);除鲍曼不动杆菌外,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌对氨基糖苷类抗感染药物(阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素)的耐药率较低(6%~60%),见表3。

表3 主要革兰阴性菌对抗感染药物的耐药率

抗菌药物	耐药率/(n/N)			
	肺炎克雷伯菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌
阿米卡星	39.56(36/91)	—	6.25(4/64)	7.14(2/28)
庆大霉素	57.76(23/42)	80.49(33/41)	19.44(7/36)	38.46(5/13)
妥布霉素	59.52(25/42)	76.39(55/72)	27.87(17/61)	23.08(3/13)
头孢唑林	90.48(38/42)	100.00(42/42)	100.00(37/37)	84.62(11/13)
头孢西丁	79.17(38/48)	—	—	40.00(6/15)
头孢他啶	83.52(76/91)	89.33(67/75)	50.00(32/64)	42.86(12/28)
头孢曲松	90.11(82/91)	93.18(41/44)	—	64.29(18/28)
头孢吡肟	80.22(73/91)	81.33(61/75)	38.10(24/63)	42.86(12/28)
亚胺培南	73.63(67/91)	97.33(73/75)	65.63(42/64)	17.86(5/28)
美罗培南	—	100.00(30/30)	59.38(38/64)	—
复方磺胺甲噁唑	51.65(47/91)	58.67(44/75)	—	40.74(11/27)
左氧氟沙星	79.31(69/87)	89.33(67/75)	67.19(43/64)	71.43(20/28)
环丙沙星	82.93(34/41)	97.10(67/69)	63.93(39/61)	72.73(8/11)
哌拉西林他唑巴坦	82.02(73/89)	100.00(33/33)	34.78(16/46)	33.33(9/27)
氨苄西林舒巴坦	86.05(37/43)	80.95(34/42)	—	76.92(10/13)
氨曲南	82.50(33/40)	—	45.71(16/35)	70.00(7/10)
多西环素	—	67.74(21/31)	—	—
替加环素	85.00(17/20)	100.00(48/48)	—	—

注:“—”表示未做该药的药物敏感试验。

2.6 给药方案

172例全身性使用阿米卡星的患者主要给药方式为静脉滴注(80例,占46.51%)、雾化吸入(52例,占30.23%)和鞘内注射(41例,占23.84%);全身性使用依替米星和庆大霉素的患者给药方式均为静脉注射。阿米卡星的给药方案主要为0.02g、1日1次和0.2g、每12h给药1次,其中鞘内注射患者多采用0.02g、1日1次的给药方案;依替米星的给药方案主要为0.3g、1日1次和0.2g、1日1次;庆大霉素的给药方案均为0.08g、每8h给药1次,见表4。

2.7 联合用药

与氨基糖苷类抗感染药物联合应用最多的抗菌药物为碳青霉烯类(主要为美罗培南),见表5。

表4 给药方案情况

抗菌药物	给药方案	例次数	占合计例次数的比例/%
阿米卡星	0.02g,1日1次	33	18.64
	0.04g,1日1次	6	3.39
	0.1g,每12h给药1次	1	0.56
	0.1g,1日1次	1	0.56
	0.2g,每12h给药1次	65	36.72
	0.2g,1日1次	6	3.39
	0.2g,每8h给药1次	3	1.69
	0.3g,每12h给药1次	1	0.56
	0.4g,每12h给药1次	22	12.43
	0.4g,1日1次	12	6.78
	0.6g,每12h给药1次	2	1.13
	0.6g,1日1次	8	4.52
	0.8g,每12h给药1次	2	1.13
0.8g,1日1次	15	8.47	
合计		177	100.00
依替米星	0.1g,每12h给药1次	11	5.85
	0.1g,1日1次	8	4.26
	0.15g,每12h给药1次	1	0.53
	0.2g,每12h给药1次	4	2.13
	0.2g,1日1次	21	11.17
	0.3g,1日1次	143	76.06
合计		188	100.00
庆大霉素	0.08g,每8h给药1次	2	100.00
	合计	2	100.00

表5 与氨基糖苷类抗感染药物联合应用的抗菌药物种类分布

抗菌药物类别	药品(例次数)	例次数	占总例次数的比例/%
碳青霉烯类	比阿培南(12)、美罗培南(42)、亚胺培南	59	22.61
	西司他丁(5)		
第3代头孢菌素	头孢他啶(9)、头孢他啶阿维巴坦(8)、头孢曲松(9)、头孢哌酮舒巴坦(26)	52	19.92
多肽类	万古霉素(25)、硫酸黏菌素(17)、替考拉宁(7)	49	18.77
四环素	替加环素(25)、米诺环素(4)	29	11.11
喹诺酮类	左氧氟沙星(21)、莫西沙星(2)	23	8.81
噁唑烷酮类	利奈唑胺(19)、康替唑胺(1)	20	7.66
青霉素类	哌拉西林他唑巴坦(19)	19	7.28
磺胺类	磺胺甲噁唑(7)	7	2.68
抗结核药	乙胺丁醇(2)	2	0.77
第1代头孢菌素	头孢唑林(1)	1	0.38
合计		261	100.00

2.8 临床疗效与不良反应评估

202例患者使用氨基糖苷类抗感染药物为治疗用药,临床有效184例,临床失败18例,治疗有效率为91.09%。360例使用氨基糖苷类抗感染药物的患者中,用药后Ser水平升高>25%的有25例(其中阿米卡星23例,依替米星2例),占6.94%。

2.9 用药合理性

133例存在不合理用药,治疗用药方面包括给药剂量不合理24例(占18.05%)、联合用药不合理39例(占29.32%);预防用药方面包括疗程不合理52例(占39.10%)、围手术期给药时间不合理25例(占18.80%)以及预防用药选择不合理12例(占9.02%)。

3 讨论

3.1 用法与用量分析

氨基糖苷类药物属于浓度依赖性抗感染药物,其抗菌活性与药物浓度呈正相关,且具有较显著的抗生素后效应,因此,应尽量提高血药浓度,并延长给药时间间隔^[6]。本研究中,治疗用药多采用“0.2 g,每12 h给药1次”的给药方案。由于较多研究表明,日剂量单次给药具有降低不良反应、减少耐药等优点,所以推荐采用日剂量单次给药的方案^[7]。较低的给药剂量不仅难以达到有效血药浓度,还可能诱导细菌耐药性的产生。较高的给药剂量或多次给药会增加血药浓度超过最低毒性浓度的可能性,从而增加该类药物耳毒性和肾毒性的风险^[8]。氨基糖苷类抗感染药物主要经肾脏排泄,肾功能减退患者应根据 Cr_e 选择给药剂量。如硫酸阿米卡星注射液的药品说明书中指出,Cr_e 为 10~50 mL/min 的患者应每 24~48 h 给予正常剂量(7.5 mg/kg)的 60%~90%。该院有 17 例住院患者的给药剂量低于药品说明书推荐剂量(7 例使用阿米卡星,10 例使用依替米星);有 7 例患者使用阿米卡星时给药剂量超出药品说明书推荐剂量(2 例超出 0.1 g,3 例超出 0.15 g,2 例超出 0.35 g),且其中 3 例患者用药前后 Scr 水平差值>25%,排除高龄等其他因素,提示高剂量与肾毒性可能具有相关性。本研究中,氨基糖苷类抗感染药物的主要给药方式为静脉滴注,其次为雾化吸入和鞘内注射。雾化吸入氨基糖苷类抗感染药物注射剂,可有效解决药物在气道分泌浓度较低的问题,具有较好的疗效^[9]。但是《雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019 年版)》^[10]中指出,非雾化吸入剂型抗感染药物雾化给药,可引起神经肌肉接头阻断反应、呼吸肌麻痹、气道痉挛等不良反应,不过本研究中 52 例雾化吸入氨基糖苷类抗感染药物的患者均未发生上述不良反应。

鞘内注射硫酸阿米卡星注射液对抗颅内感染为超说明书用药。《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版)》^[11]及相关文献^[12]指出,阿米卡星的成人鞘内注射推荐剂量为 30(5~50)mg/24 h。本研究中,41 例阿米卡星鞘内注射的患者中有 2 例超出推荐剂量 0.35 g,但未发生不良反应。

本研究中,依替米星多用于围手术期预防感染。《指导原则》和《指南》指出,I 类切口手术通常不需预防性使用抗菌药物,除非手术涉及重要脏器、异物植入手术、存在高感染危险因素等情况。本研究中,61 例 I 类切口手术患者均存在上述特殊情况,预防性使用了氨基糖苷类药物。围手术期预防用药首选头孢菌素类药物,氨基糖苷类药物一般用于涉及肠道或有假体植入的泌尿外科手术。本研究中,172 例预防感染的患者中有 12 例(占 6.98%)超出使用范围,其中包含垂体瘤切除术、脑膜瘤切除术、肺结节消融术等。《指南》指出,应在切开皮肤前 30 min 开始给药,且静脉给药时应在 30 min 内滴毕。本研究中,仅 25 例患者未于术前 30 min 给药。围手术期预防用药持续时间最多为 48 h,过度延长用药时间不仅不能

提高预防效果,还会增加耐药菌感染的风险。本研究中,预防感染用药疗程>48 h 的有 52 例,占不合理用药病例数的 39.10%。

3.2 联合用药分析

氨基糖苷类抗感染药物主要用于敏感革兰阴性菌所致全身感染。本研究中,送检结果显示病原微生物多为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌,且药物敏感试验结果显示上述细菌对氨基糖苷类抗感染药物的敏感性较高,提示临床医师用药较为合理。氨基糖苷类药物作用于细菌核糖体,抑制细菌合成蛋白质,研究发现,其抗菌谱与机制使其与 β -内酰胺类药物在混合感染等方面具有较好的抗菌效果^[13]。值得注意的是,根据《国家药监局关于修订阿米卡星注射剂说明书的公告(2021 年第 46 号)》,氨基糖苷类抗感染药物与 β -内酰胺类药物联合应用时应分瓶注射,否则两者将相互作用。本研究 261 例联合用药中,联合应用氨基糖苷类抗感染药物与 β -内酰胺类药物的患者共 111 例(占 42.53%),且均为分瓶注射,符合联合用药要求。氨基糖苷类抗感染药物最常见的不良反应为肾毒性、耳毒性,当联合应用或先后应用其他肾毒性药物,如其他氨基糖苷类药物、神经肌肉阻断药、万古霉素、多黏菌素类药物等,可能会增加肾毒性、耳毒性和神经肌肉阻滞的不良反应^[14]。该院 360 例使用氨基糖苷类抗感染药物的患者中,39 例联合应用其他肾毒性药物(占 10.83%),除去 9 例用药前后未对 Scr 水平进行检测,有 9 例患者用药前后 Scr 水平差值>25%,表明用药后肾毒性的产生与联合应用万古霉素等肾毒性药物的相关性较大。

3.3 疗效与不良反应分析

根据《指导原则》,将疗效判定为痊愈、显效、好转和无效。该院 360 例使用氨基糖苷类抗感染药物的患者中,202 例为治疗用药,其中临床有效 184 例(包括痊愈、显效和好转),临床失败 18 例(包括无效和死亡)。疗效判断结果和药物敏感试验结果表明,该类药物对耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染具有较好的临床疗效。氨基糖苷类抗感染药物主要的不良反应为肾毒性,表现为 Scr 水平一过性升高。本研究中,用药前后 Scr 水平升高>25%的患者有 25 例。分析原因,可能为:(1)使用氨基糖苷类抗感染药物剂量过大或疗程过长;(2)联合应用其他肾毒性药物。氨基糖苷类抗感染药物的另一常见不良反应为耳毒性,且耳毒性通常在用药 2 周后出现^[15]。尽管本研究病例均未出现耳毒性,但是对于长期用药和肾功能减退的患者,应定期进行听力检测以发现早期损伤,并且必要时选择替代药物和耳保护剂^[16]。此外,氨基糖苷类抗感染药物还会引发过敏反应,有 1 例患者用药期间发生了皮疹。医护人员在用药前须询问患者过敏史,以避免更严重的后果。

综上所述,该院氨基糖苷类抗感染药物的使用基本合理,但仍存在用药剂量不精确、联合用药不合理等问题。在治疗药物监测的指导下,合理调整该类药物的给药剂量和给药间隔,可以提高用药精确性^[17]。此外,临床医师应尽量避免氨基

糖苷类抗感染药物与其他肾毒性药物联合应用,并应在用药期间密切监测肾功能相关指标的变化。

参考文献

- [1] BASSETTI M, MAGNÈ F, GIACOBBE D R, et al. New antibiotics for gram-negative pneumonia [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(166): 220119.
- [2] BAN Y H, SONG M C, PARK J W, et al. Minor components of aminoglycosides: recent advances in their biosynthesis and therapeutic potential[J]. *Nat Prod Rep*, 2020, 37(3): 301-311.
- [3] 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. *中华外科杂志*, 2006(23): 1594-1596.
- [4] MICHELS W M, GROOTENDORST D C, VERDUIJN M, et al. Performance of the cockcroft-gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(6): 1003-1009.
- [5] LEVEY A S, CORESH J, BALK E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(2): 137-147.
- [6] Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action [J]. *World J Emerg Surg*, 2023, 18(1): 50.
- [7] BLAND C M, PAI M P, LODISE T P. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(12): 1229-1238.
- [8] THY M, TIMSIT J F, DE MONTMOLLIN E. Aminoglycosides for

the treatment of severe infection due to resistant gram-negative pathogens [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(5): 860.

- [9] 李虎, 杨春辉, 薛杨勇, 等. 雾化吸入阿米卡星治疗铜绿假单胞菌引起的呼吸机相关性肺炎的临床观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(5): 335-337.
- [10] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J]. *医药导报*, 2019, 38(2): 135-146.
- [11] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(1): 2-15.
- [12] NAU R, BLEI C, EIFFERT H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(3): e00190-19.
- [13] 刘青青, 左国营. 常用抗生素/天然产物体外联合抗菌活性研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(37): 3530-3533.
- [14] WARGO K A, EDWARDS J D. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity[J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(6): 573-577.
- [15] 王美霞. 氨基糖苷类药物的不良反应及综合防治对策[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(2): 269-270.
- [16] 李熙星, 张光远, 陈雨濛, 等. 氨基糖苷类药物耳毒性机制及耳保护策略研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(2): 352-356.
- [17] 彭小林, 范亚新, 张亮, 等. 氨基糖苷类抗生素治疗药物浓度监测的研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1): 104-109.

(收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-02-23)

(上接第742页)

- [123] 张永玺, 张加满, 刘友富. 奥沙利铂或伊立替康联合希罗达治疗晚期胃癌的临床比较分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2010, 23(2): 134-136.
- [124] 招雨蓉, 王巍, 林秀强. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗晚期胃癌的效果[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(22): 57-60.
- [125] 赵杰. 奥沙利铂联合替吉奥诊治晚期胃癌的疗效探讨[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(24): 104-105.
- [126] 赵孟娟. 替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效对比[J]. *临床研究*, 2015, 23(11): 14-15.
- [127] 郑慧. 卡培他滨与替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌对比分析[J]. *基层医学论坛*, 2014, 18(19): 2491, 2492.
- [128] 郑波, 刘君, 金莉. 多西他赛对比奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期胃癌的临床观察[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(4): 223-224.
- [129] 郑向东, 鲍官明, 王俊, 等. 奥沙利铂或顺铂联合替吉奥一线治疗进展期胃癌近期疗效观察[J]. *医学信息*, 2014(20): 415-416.
- [130] 朱国荣, 卞杰. 奥沙利铂联合替吉奥对比奥沙利铂联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌疗效对比[J]. *黑龙江医学*, 2015, 39

(8): 910-912.

- [131] 朱建军, 徐磊荣, 于静. 奥沙利铂联合希罗达或替吉奥一线化疗并序贯维持治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *世界复合医学*, 2020, 6(11): 121-123.
- [132] 朱景凤, 郭静仪, 巢勇. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(9): 70-72.
- [133] 朱荔丰. 替吉奥联合顺铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌效果对比分析[J]. *海峡药学*, 2020, 32(10): 124-126.
- [134] 朱凌燕, 王秀明, 李超群. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥在晚期胃癌中的近期疗效比较[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(6): 815-817, 821.
- [135] 朱龙涛, 乔莲, 纪瑞香. 多西他赛、伊立替康联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效及安全性分析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(31): 122-124.
- [136] 朱宇华. 替吉奥联合顺铂化疗与替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的比较[J]. *饮食保健*, 2020, 7(25): 85-86.
- [137] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169-1189.

(收稿日期:2023-01-15 修回日期:2023-12-11)