

《注射用多黏菌素用于儿童的临床实践指南》 计划书

唐琳^{1,2}, 沈珊^{1,2}, 邹东娜¹, 冷冰^{1,2}, 聂瑞芳¹, 金炎³, 林丽开⁴, 曾宪涛⁵,
翟所迪^{6,7}, 张伶俐⁸, 侯宁^{1,2}

1. 山东第一医科大学附属省立医院药学部 (济南 250021)
2. 山东省药学会循证药学专业委员会 (济南 250021)
3. 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部 (济南 250021)
4. 武汉大学医院管理研究所 (武汉 430071)
5. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
6. 北京大学第三医院药学部 (北京 100191)
7. 北京大学药物评价研究所 (北京 100191)
8. 四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心 (成都 610041)

【摘要】为促进多黏菌素在儿童患者中的合理使用,山东省药学会立项,由山东第一医科大学附属省立医院牵头,参照《世界卫生组织指南制订手册》及卫生保健实践指南的报告规范(RIGHT)等标准与要求,组织全国相关领域知名专家编写《注射用多黏菌素用于儿童的临床实践指南》。本指南计划书主要介绍该指南的制订背景、目的与意义、应用人群、指南制作方法和流程,使指南编写全过程规范透明,通过全面的证据检索、规范的证据评价、科学的推荐意见形成方法,提高指南的严谨性和科学性。

【关键词】多黏菌素; 儿童用药; 抗感染; 指南计划书

Clinical practice guidelines for the use of intravenous polymyxins in children: a protocol

Lin TANG^{1,2}, Shan SHEN^{1,2}, Dong-Na ZOU¹, Bing LENG^{1,2}, Rui-Fang NIE¹, Yan JIN³, Li-Kai LIN⁴, Xian-Tao ZENG⁵, Suo-Di ZHAI^{6,7}, Ling-Li ZHANG⁸, Ning HOU^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China
2. Evidence-Based Pharmacy Specialized Committee of Shandong Pharmaceutical Association, Jinan 250021, China
3. Laboratory of Medical Examination, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China
4. Hospital Management Institute Wuhan University, Wuhan 430071, China
5. Center of Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
6. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311005

通信作者: 侯宁, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: hou_ning@sina.com

<https://ywlxwb.whuznhmedj.com/>

7. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

8. Department of Pharmacy/Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Ning HOU, Email : hou_ning@sina.com

【Abstract】 In order to promote the rational use of polymyxins in children, Shandong Pharmaceutical Association set up a project, led by Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, and organized well-known experts in relevant fields in the whole country to compile the "Clinical practice guidelines for the use of intravenous polymyxins in children" with reference to the WHO Handbook for Guideline Development and the Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare (RIGHT) standards and requirements. This protocol of the guideline will mainly introduce the background, purpose and significance of the guideline development, the application group, the method and process of making the guide, so as to make the whole process of writing the guideline standardized and transparent, and improve the rigor and science of the guide through comprehensive evidence retrieval, standardized evidence evaluation, and scientific recommendation formation methods.

【Keywords】 Polymyxin; Pediatric medication; Anti-infection; Guideline protocol

由于儿童的特殊生理状态,以及在儿童中开展临床试验的限制,适用于该类人群的抗菌药物是很有限的。目前临床常用的抗菌药物中,喹诺酮类药物可能导致关节损害,说明书禁用于18岁以下儿童;四环素类会影响牙齿的发育导致“四环素牙”,说明书禁用于8岁以下儿童;氨基糖苷类的耳肾毒性在年幼儿童中更为明显。不良反应以及药品说明书的不完善都限制了抗菌药物在儿童中的应用。

多黏菌素是从多黏类芽孢杆菌中分离出来的环肽类抗菌药物,包括多种不同的化合物,目前有多黏菌素B和多黏菌素E(也称为黏菌素)应用于临床。早在20世纪40年代就有用于治疗儿童甚至婴幼儿革兰阴性菌(Gram-negative bacteria, GNB)感染的报道^[1-2],但因为其较为明显的肾毒性,逐渐被新合成抗菌药物替代。近年来,由于多重耐药革兰阴性菌(multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB)增多,尤其是碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌(carbapenem-resistant organism, CRO)的检出率上升,多黏菌素被重新应用于临床,尤其是假单胞菌属和不动杆菌属感染^[3-6]。

鉴于儿童重症感染中治疗需求日渐迫切,但目前由于缺乏临床试验数据,医生在实际应用多黏菌素时还处于探索阶段,超说明书用药现象较

为频繁^[7]。为了明确多黏菌素在儿童患者中的应用范围及使用方法,本研究组织国内知名感染、儿科、药学、微生物、循证医学等专业的专家共同制订《注射用多黏菌素用于儿童的临床实践指南》,希望能帮助相关领域的医务工作者更好的应用多黏菌素,提高临床治疗效果。

本文旨在通过计划书对指南的制订进行规范,确保该过程的科学性及透明性,并为国内指南制订同行提供参考。

1 指南制订流程

本部指南参照《世界卫生组织指南制订手册》(WHO Handbook for Guideline Development)的要求^[8],应用指南研究与评价工具(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE II)^[9],按照卫生保健实践指南的报告规范(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[10]制作指南计划书和正式指南文件。指南制订进度安排见图1。

1.1 指南发起单位

该指南于2022年7月获得山东省药学会立项,由山东第一医科大学附属省立医院侯宁教授团队牵头,武汉大学中南医院循证与转化医学中心曾宪涛教授团队提供方法学指导与支持。



图1 指南制订进度安排

Figure 1. Guideline development schedule

1.2 指南注册

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice guideline REgistration for transparency, PREPARE) 进行中英文双语注册 (注册号: PREPARE-2022CN412)。该指南拟定题目为“多黏菌素用于儿童的临床实践指南”。指南关注的领域为药代动力学、适应证用药、血药浓度监测、特殊患者用药和儿童用药安全。

1.3 使用人群及目标人群

该指南供卫生医疗机构从业人员, 包括儿科、重症医学、呼吸科、药学等相关临床医务工作者使用。可能影响的目标人群为已接受或将要接受多黏菌素治疗的儿童患者及其家属, 有意愿了解相关药物的健康人群。

1.4 指南项目组

指南项目组由指南指导委员会、指南制订专家组、指南制订工作组和指南外审组构成。

1.4.1 指南指导委员会

指南指导委员会由山东省药学会循证药学专业委员会组建成立, 由 2 位资深医院药学专家、2 位循证医学及方法学家、1 位儿科临床医师和 1 位感染病学专家构成, 其职责是: ①指导起草、批准指南计划书; ②确定指南目的和应用范围; ③组建指南制订专家组、指南制订工作组和指南外审组; ④监督和指导指南制订流程; ⑤组织指南相关会议; ⑥确定临床问题和结局指标; ⑦指

导、批准推荐意见; ⑧审核利益声明表; ⑨推进指南发布、推广和更新。

1.4.2 指南制订专家组

在考虑了地域代表性和专业、性别等因素的基础上, 指南制订专家组由来自 12 个省、直辖市、自治区的 26 名专家组成。包括药学专家 10 名, 儿科学专家 7 名, 重症医学专家 3 名, 微生物学专家 2 名, 感染病学专家 1 名, 方法学家 2 名, 经济学家 1 名。指南制订专家组的职责是: ①形成临床问题, 遴选结局指标; ②指导指南制订工作组完成证据检索、证据分级和评价; ③通过德尔非法形成推荐意见; ④修改指南全文初稿。

1.4.3 指南制订工作组

指南制订工作组由 9 名具有资质的研究人员构成, 包括 2 名博士, 7 名硕士。指南制订工作组的职责是: ①起草指南计划书; ②进行临床问题初步调研; ③进行证据检索并应用 GRADE 证据体分级标准 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 进行证据评价; ④记录指南制订的整个过程; ⑤撰写指南初稿; ⑥指南投稿。

1.4.4 指南外审组

指南外审组的成员由指南的利益相关者构成, 包括医务工作者、药学专家、药厂代表、患者等。他们并不直接参与指南的制订。指南推荐意见形成后, 将收集外审组成员的反馈意见, 工作组对推荐意见进行修改并提交指南指导委员会和指南制订专家组审定。

1.5 利益声明

指南指导委员会、指南制订专家组和指南制订工作组成员均要求填写利益声明表, 包括经济和非经济两方面, 并对存在利益冲突的成员进行管理。在指南制订过程中对所有成员进行动态管理。其声明内容包括无任何与本部指南主题相关的商业的、专业的或其他方面的利益和所有可能被本指南成果影响的利益。所有成员的利益声明都会在最终的指南中以附件形式呈现。

1.6 构建临床问题, 遴选结局指标

指南工作组前期以“多黏菌素”“儿童”为检索词搜集中英文文献数据库中的相关文献, 同时翻阅教材、书籍以及查询相关学会网站收集资料; 此外, 以访谈、问卷调查等形式收集临床医生、患者意见, 随即邀请药学、儿科、感染科、危重

医学、循证医学等各领域专家召开临床问题构建和结局指标遴选专项会议，构建多黏菌素用于儿童的临床问题和结局指标条目池。

由指南指导委员会拟定初步的临床问题。指南制订专家组采用3轮德尔菲法确定指南涵盖的临床问题，规则如下：对每个问题的重要性打分，分值为5分，5~1分分别表示非常重要~不重要。若某个问题平均分 ≥ 4 分，则该问题为关键问题，必须在指南中产生推荐意见；若平均分 ≤ 3 分，在本指南中不产生推荐意见；其余问题为重要问题，是否产生推荐意见取决于推荐意

见共识会议情况。经指南制订专家组共识，指南指导委员会审定通过，本部指南纳入的临床问题如表1所示。

由指南指导委员会拟定初步的结局指标。对临床问题中结局指标的重要性按照GRADE工作组推荐方法进行评分。分值为9分，7~9分表示对决策和推荐至关重要（关键结局），4~6分表示重要（重要结局），1~3分表示不太重要（一般结局）。经过指南指导委员会拟定，指南制订专家组采用三轮德尔菲法共识，最终确定结局指标如表1。

表1 纳入临床问题及结局指标

Table 1. Clinical questions and outcome indicators included

类别	具体条目
临床问题	<ol style="list-style-type: none"> 1.什么时候可以使用多黏菌素？ 2.多黏菌素可否用于多重耐药菌感染导致的儿童血流感染？ 3.多黏菌素可否用于多重耐药菌感染导致的儿童泌尿系感染？ 4.多黏菌素可否用于多重耐药菌感染导致的儿童中枢感染？ 5.多黏菌素可否用于多重耐药菌感染导致的儿童肺部感染？ 6.多黏菌素可否用于多重耐药菌感染导致的儿童腹腔感染？ 7.多黏菌素用于儿童的剂量及疗程？ 8.多黏菌素用于特殊人群的剂量调整？ 9.多黏菌素有哪些不良反应？
有效性结局指标	<ol style="list-style-type: none"> 1.治疗有效性 2.住院时间 3.死亡率（15 d、30 d） 4.微生物清除率
安全性结局指标	<ol style="list-style-type: none"> 1.肾脏功能损害 2.神经系统不良事件发生率 3.胃肠道系统不良事件发生率 4.输液反应 5.色素沉着 6.局部静脉炎 7.皮疹 8.发热

1.7 证据检索

系统检索英文文献数据库 PubMed、Embase、the Cochrane Library、ClinicalTrials 和中文文献数据库 CNKI、WanFang Data、SinoMed，检索时间为建库至2022年12月31日。限定语言为英文或中文。

主要检索词为“多黏菌素”“儿童”。工作组将确定的临床问题以PICOS原则拆分主题词进行检索。PubMed和Embase采用自由词和主题词

结合检索，限定 human，the Cochrane Library 检索题目、关键词或摘要，ClinicalTrials 只检索有结果的研究，中文数据库采用主题词检索。以临床问题2为例，PICOS清单见表2。

文献纳入标准为研究应用多黏菌素的儿童患者的系统评价、临床试验、队列研究、病例对照研究、横断面研究及病例系列等。排除标准：
①文献为会议摘要、评论等；②基于同一研究发

表2 临床问题2的PICOS清单

Table 2. PICOS checklist for clinical question 2

PICOS原则	临床问题
Participants	血流感染的儿童患者
Intervention	应用多黏菌素
Comparison	应用其他抗菌药物
Outcome	有效结局指标和安全结局指标(表1)
Study design	系统评价、随机对照试验、队列研究等

表的多篇文献,选取其中最新、数据最全或研究对象人数最多的;③与作者联系后仍无法获得所需数据的研究文献。

文献筛选流程分为4步:①根据临床问题将指南制订工作组分为9个工作小组,以PICOS原则检索文献,多黏菌素体内药代动力学/药效动力学研究单独收集纳入;②在分组检索前进行预筛选,项目组学术秘书使用主要检索词检索,从文献库中随机挑选10篇文献,由9个工作小组进行筛选,学术秘书汇总筛选结果,并对筛选结果进行讨论,从而明确文献的纳入排除标准;③各工作小组成员通过阅读全文确定最终纳入的文献;④各组文献汇总形成统一文献库,各工作小组成员可通过题目和摘要从其他组文献中再次挑选与各自临床问题相关的文献。

1.8 证据质量分级

采用GRADE方法评价各临床问题证据体的质量。研究设计是决定证据质量的关键,随机对照试验的初始质量级别为高质量,观察性研究为低质量。根据8个影响证据质量的要素,其中包括5个降级因素和3个升级因素,将证据质量分为高、中、低、极低四个等级。偏倚风险、不一致性、不精确性、间接性和发表偏倚为降级因素,升级因素包括大效应量、可能存在的混杂因素调整和剂量-反应关系。指南制订工作组负责证据评价、起草证据总结,经方法学家审议后在指南共识会议上进行报告。

1.9 形成推荐意见

基于患者的价值观和偏好、临床经验、经济分析、现有证据的质量、应用注射用多黏菌素的收益和风险之间的平衡以及对实施公平性、可接受性和可行性的潜在影响等因素,基于GRADE网格,专家组成员通过2~4轮德尔非法形成指南推荐意见。GRADE网格中,如果干预措施明显利大于弊或弊大于利,则为非常推荐或非常不推

荐(强推荐),如果干预措施的结果可能利大于弊或弊大于利,则为推荐或不推荐(弱推荐),如果利弊相当或无法确定利弊,则无法给出明确的推荐意见。第一轮中,专家们需评估每一条推荐意见的强度,从“非常推荐”到“非常不推荐”。如果“非常推荐”的比例 $\geq 50\%$ ，“非常推荐”+“推荐” $\geq 70\%$,该推荐意见的最终强度为“强推荐”。如果“非常推荐”+“推荐”的比例 $\geq 50\%$ ，“不推荐”+“非常不推荐”的比例 $\leq 20\%$ 则为“弱推荐”。不能达成共识的其他推荐意见则在专家组讨论后进入下一轮问卷调查。对于未达成共识且必须在指南中产生推荐意见的问题,由指南指导委员会根据投票结果确定推荐意见。推荐意见达成共识后,交由指南指导委员会审定通过。指南指导委员会原则上不能对推荐意见进行增减或做较大的变更。

1.10 指南推荐意见外审和指南报告

指南推荐意见将交由外审专家组进行意见反馈,并在相关网站公示,接受公众反馈。回收反馈意见后,指南指导委员会将对反馈意见进行评审,确定并发布指南终版推荐意见。由指南制订工作组参照国际实践指南报告规范^[11]进行规范化撰写指南初稿,并交由指南制订专家组修改,指南指导委员会审定通过。

1.11 指南的发布与更新

指南全文预计在2024年发布,并将指南翻译成英文在相关领域的期刊上发表,指南中文版解读在相关领域的中文期刊上发表。该指南每3~5年更新,在此期间,如果发现新的重要证据,将对指南进行技术层面或规划层面的更新。

1.12 传播、实施与评价

指南发布后,山东省药学会循证药学专业委员会将通过以下方式对指南进行推广:①在国内外药学相关和抗感染相关领域的会议中进行介绍;②指南指导委员会和指南制订专家组的成员将撰写与该指南相关的文章并在期刊上发表;③在不同省份组织指南学习培训,让临床医生、药师和护士了解该指南;④将中文版指南解读发布到医学网站及公众号,如山东省药学会官网、临床药师网以及丁香园等。在未来3~5年开展研究评价指南实施后对国内外医务人员应用多黏菌素的影响,了解指南的传播情况,评价指南实施的效果。

2 讨论

细菌对抗菌药物的耐药性是一个紧迫的全球公共卫生和社会经济问题^[12]。随着抗菌药物的临床广泛应用,甚至过度使用或误用以及其他相关因素的影响,细菌耐药形势严峻,药物抗感染疗效降低,特别是GNB的多重耐药问题,MDR-GNB导致的院内感染已成为全球细菌感染性疾病的主要威胁^[13]。CRO通常与治疗失败有关,已成为临床治疗实践中的重大挑战,最新系统评价研究^[14]估计,2019年全球约有127万人死于耐药细菌感染。由于缺乏针对CRO感染的有效抗菌药物,越来越多的感染难以治疗,导致了更高的发病率和病死率。目前临床多选用联合抗感染方案,有多黏菌素、替加环素、酶抑制剂、氨基糖苷类和氟喹诺酮类等,儿童由于特殊生理状态的限制,可选药物极少,多黏菌素几乎是儿童CRO感染的最后防线,但该药的药代动力学尚不明确,且各地区间存在医疗卫生条件和资源差异,使得该药在儿童群体中应用情况差异性大,规范多黏菌素在儿童患者中的应用势在必行。

本部指南严格遵循世界卫生组织指南制订手册要求,是国内首部多学科广泛参与的儿科领域“黏菌素类抗菌药物临床实践指南”。本指南拟通过针对且全面的证据检索、规范的证据综合与评价、科学的推荐意见形成过程,回答多黏菌素在儿童中应用的实践问题,助力多黏菌素在循证证据支持下的规范使用,延缓CRO对多黏菌素耐药性的产生,提高该药在儿童群体中使用的有效性和安全性,旨在为应用注射用多黏菌素的儿童患者、医疗人员提供参考。

《注射用多黏菌素用于儿童的临床实践指南》项目组

执笔人

侯宁(山东第一医科大学附属省立医院)

指南指导委员会成员(按姓名的汉语拼音首字母排序)

侯宁(山东第一医科大学附属省立医院)、陆权(上海交通大学医学院附属儿童医院)、马小军(中国医学科学院北京协和医院)、曾宪涛(武

汉大学中南医院)、翟所迪(北京大学第三医院)、张伶俐(四川大学华西第二医院)

指南制订专家组成员(按姓名的汉语拼音首字母排序)

戴云鹏(山东第一医科大学附属省立医院)、侯宁(山东第一医科大学附属省立医院)、黄英姿(东南大学中大医院)、蒋进皎(山东第一医科大学附属省立医院)、金炎(山东第一医科大学附属省立医院)、靳有鹏(山东第一医科大学附属省立医院)、李爱民(湖北省荆州市中心医院)、李冬梅(青岛大学附属医院)、李士雪(山东大学公共卫生学院)、李雪梅(重庆市妇幼保健院)、林丽开(武汉大学医院管理研究所)、刘芳(北京大学第三医院)、王斌(复旦大学附属华山医院)、王晓燕(山东大学附属儿童医院)、伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院)、谢利霞(华中科技大学协和深圳医院)、徐英春(北京协和医院)、杨玉霞(郑州大学第三附属医院)、尹桃(中南大学湘雅医院)、曾贵祥(广西壮族自治区南宁市妇幼保健院)、曾军(华南理工大学附属第二医院广州市第一人民医院)、曾宪涛(武汉大学中南医院)

指南制订工作组成员(按姓名的汉语拼音首字母排序)

陈颖(山东大学附属生殖医院)、胡晟(山东第一医科大学)、冷冰(山东第一医科大学附属省立医院)、李碧(中国人民解放军总医院)、聂瑞芳(山东第一医科大学附属省立医院)、沈姗(山东第一医科大学附属省立医院)、唐琳*(山东第一医科大学附属省立医院)、杨双双(山东第一医科大学)、邹东娜(山东第一医科大学附属省立医院)

注:*项目组学术秘书

指南外审组成员

计划在药学年会上以问卷形式对该指南进行外审,初步预估人数大于50人。

参考文献

- 1 Ross S, Burke FG. The use of aerosporin (polymyxin B) in specific and nonspecific enteritis in infants and children[J].

- Med Ann Dist Columbia, 1949, 18(9): 441–448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18138615/>.
- 2 Guassardo G. La colimicina in pediatria [Colimycin in pediatrics][J]. *Minerva Med*, 1958, 49(97): 4494–4497. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13622333/>.
 - 3 Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children[J]. *J Infect*, 2016, 72(Suppl): S41–S49. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.021.
 - 4 Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5.
 - 5 Thomas R, Velaphi S, Ellis S, et al. The use of polymyxins to treat carbapenem resistant infections in neonates and children[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(4): 415–422. DOI: 10.1080/14656566.2018.1559817.
 - 6 Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, et al. Treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9(1): 56–66. DOI: 10.1093/jpids/piz085.
 - 7 Tang L, Zhao K, Hou N. Off-label use of antimicrobials among hospitalized children: a retrospective study of 3,406 patients[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1173042. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1173042.
 - 8 杨克虎, 主译. 世界卫生组织指南制订手册 [M]. 兰州: 兰州大学出版社, 2013.
 - 9 Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4852. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
 - 10 Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT Statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128–132. DOI: 10.7507/1672–2531.202106002.
 - 11 谭力铭, 范曼如, 申泉, 等. 临床实践指南制订方法——指南的规范化报告 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(8): 900–904. [Tan LM, Fan MR, Shen Q, et al. Methodology for clinical practice guidelines—standardized report of guidelines[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2019, 11(8): 900–904.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4055.2019.08.02.
 - 12 Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
 - 13 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18: 268–281. DOI: 10.1111/j.1469–0691.2011.03570.x.
 - 14 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399: 629–655. DOI: 10.1016/s0140–6736(21)02724–0.

收稿日期: 2023 年 05 月 09 日 修回日期: 2023 年 08 月 08 日
本文编辑: 沈静怡 周璐敏