



今日药学
Pharmacy Today
ISSN 1674-229X, CN 44-1650/R

《今日药学》网络首发论文

题目：临床重症与药学超说明书用药专家共识（2021 新增版）
作者：陈敏英，刘紫锰
网络首发日期：2021-09-27
引用格式：陈敏英，刘紫锰. 临床重症与药学超说明书用药专家共识（2021 新增版）
[J/OL]. 今日药学.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.r.20210924.2056.006.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

临床重症与药学超说明书用药专家共识（2021 新增版）

广东省药学会（2021 年 发布）

药物说明书是临床医师开立药物的主要依据。但随着循证医学的日益发展，药物临床试验周期长、药物说明书更新慢等问题使许多药物说明书中的使用适应证、用量及用法远远落于临床实际应用。超说明书用药在多个学科中是非常普遍的现象。风湿性疾病、儿科疾病、肿瘤性疾病等均在各专科领域中发表了多个相关超说明书用药的专家共识。重症患者作为一个特殊群体，接受诊治过程中超说明书用药常常无法避免。目前我国关于超说明书用药的法规不健全，临床医师选择超说明书用药承担的风险大。2021 年《中华人民共和国医师法》第二十九条指出，在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。本专家委员会在 2020 年出版了第一版《临床重症与药学超说明书用药专家共识》，总结了常用且有参考价值的临床重症药物超说明书使用循证医学证据。在本次专家共识更新中，我们新增了常用的镇痛镇静药物、多黏菌素、利奈唑胺、抗凝血用枸橼酸钠溶液、重组人血小板生成素在重症患者中的超说明书使用循证医学证据。临床医师应该时刻评估重症患者的获益及风险，在遵循国家、地方政府及医院有关法规前提下，参考相关专家共识的意见进行个体化治疗。需要强调的是，按照常规说明书可获得较好疗效时，应尽量避免超说明书用药。

本专家共识收录药品标准参考广东省药学会《超药品说明书用药目录》的收录标准，满足以下条件之一：1、美国、欧洲、日本说明书收录；2、《中国药典临床用药须知》《临床诊疗指南》（中华医学会著、人民卫生出版社出版）收录；3、国际主流指南或共识（如 NCCN）收录；4、Micromedex®有效性、推荐等级在 II b 级、证据等级 B 级或以上；5、四大医学期刊（NEJM、The Lancet、JAMA、The BMJ）或本专业 SCI 的 I 区期刊发表的 RCT 研究或 meta 分析证明适用。本共识参照 Micromedex®的 Thomson 分级系统标准，对收录药物从有效性等级、推荐等级及证据等级三方面进行评价（Micromedex® 的 Thomson 分级系统详见附录一）。由于重症患者的特殊性，部分证据等级为 C 级的用法经专家讨论后亦采用。

1 镇痛镇静药

1.1 瑞芬太尼

注射用盐酸瑞芬太尼（remifentanil hydrochloride for injection）化学名 3-[4-（甲氧羰基）-4-[(1-氧丙基)-苯胺基]-1-哌啶]-丙酸甲酯单盐酸盐，瑞芬太尼及其代谢产物主要激动中枢神经系统（CNS）中的 μ 型阿片类受体，在人体内 1 分钟左右迅速达到血-脑平衡，能迅速发挥其镇痛作用，镇痛作用及其对呼吸、循环、神经系统的作用呈剂量依赖性，对肝、肾功能几乎无损害，主要经血液和组织中的非特异性酯酶水解代谢，为芬太尼类 μ 型阿片受体激动剂。

1.1.1 说明书摘要

1.1.1.1 适应证 用于全麻诱导和全麻中维持镇痛。

1.1.1.2 用法 只能用于静脉给药，特别适用于静脉持续滴注给药。

麻醉诱导：成人按 $0.5\sim 1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的输注速率持续静滴。也可在静滴前给予 $0.5\sim 1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的初始剂量静推，静推时间应大于 60 s。

气管插管患者的麻醉维持：由于起效快，作用时间短，麻醉给药速率可以每 2~5 min 增加 25%~100%或减小 25%~50%，以获得满意的 μ 型阿片受体的药理反应。患者反应麻醉过浅时，每隔 2~5 min 给予 $0.5\sim 1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量静脉推注给药，以加深麻醉深度。

1.1.2 超说明书用药

1.1.2.1 超适应证

重症监护室（ICU）镇痛、镇静：多项研究显示瑞芬太尼能明显缩短机械通气时间及 ICU 住院时间，适用于 ICU 镇痛镇静。1 项随机双盲研究^[1]对比瑞芬太尼与吗啡的镇静效果，结果发现：瑞芬太尼组获得的最佳镇静平均百分数小时 $[(78.3\pm 6.2)\text{h}]$ 明显长于吗啡组 $[(66.5\pm 8.5)\text{h}]$ ，平均机械通气时间缩短 $[(73\pm 7)\text{min vs.}(18.1\pm 3.4)\text{h}]$ ，拔管时间缩短 $[(17\pm 6)\text{min vs.}(14.1\pm 2.8)\text{h}]$ 。1 项由 6 个欧洲国家的 17 家医院的神经外科 ICU 参与的随机，开放标签，观察，多中心，平行组研究^[2]，纳入 161 名颅脑术后患者，结果发现在拔管时间上，瑞芬太尼较吗啡的时间缩短 $(1.0\text{ h vs. } 1.93\text{ h}, P=0.001)$ 。1 项前瞻性，开放标签，随机，单中心研究^[3]，纳入 80 名心脏术后 ICU 患者，随机分为瑞芬太尼/丙泊酚组、咪唑安定/芬太尼组，结果发现瑞芬太尼组拔管时间较短 $[(20.7\pm 5.2)\text{h vs.}(24.2\pm 7.0)\text{h}]$ ，ICU 住院时间较短 $[(46.1\pm 22)\text{h vs.}(62.4\pm 27.2)\text{h}]$ 。席修明等^[4]对比瑞芬太尼与其他阿片类的系统分析，纳入 1 905 患者，23 个 RCT 研究，结果显示：瑞芬太尼可以降低机械通气时间

(平均-1.46 d, 95%CI: -2.44~-0.49), 终止镇静至拔管时间平均减少 1.02 d (95%CI: -1.59~-0.46), ICU 住院时间减少 0.1 d (95%CI: -0.16~-0.03)。

经美国 FDA 批准的注射用盐酸瑞芬太尼说明书 (2019 年 10 月修订版)^[5]指出瑞芬太尼作为镇痛剂, 可用于麻醉后监护室或重症监护室成年患者的术后早期镇痛。2013 版美国 IPAD 指南^[6]推荐瑞芬太尼为 ICU 一线用药, 2018 年《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]建议首选阿片类药物作为 ICU 患者非神经性疼痛的镇痛药物, 其中提到 ICU 常用的阿片类药物包括瑞芬太尼。(有效性等级 Class I, 推荐等级 Class I, 证据等级 Category A。)

1.1.2.2 超用法

静脉连续输注: 上述的 RCT 研究及荟萃分析纳入的研究中, 均使用连续静脉输注的方法, 剂量从 0.1~1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 不等, 根据 2018 年《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]推荐 ICU 成人患者瑞芬太尼负荷剂量 0.5~1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 维持剂量 1.2~9.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。(有效性等级 Class I, 推荐等级 Class I, 证据等级 Category A。)

1.2 舒芬太尼

枸橼酸舒芬太尼注射液 (sufentanil citrate injection) 化学名 N- {4-甲氧甲基-1- [2-(2-噻吩)乙基] -4-哌啶基} -N-苯基丙酰胺枸橼酸盐, 为苯哌啶衍生物, 舒芬太尼是芬太尼 N-4 取代的衍生物, 脂溶性强, 本品是一种特异性 μ -阿片受体激动剂, 对 μ -受体的亲合力比芬太尼强 7~10 倍, 故其镇痛作用较强, 其治疗指数高于芬太尼系列其他产品, 有较宽的安全阈范围, 在使用过程中安全性较高, 本品的生物转化主要在肝和小肠内进行。

1.2.1 说明书摘要

1.2.1.1 适应证 用于气管内插管, 使用人工呼吸的全身麻醉; 作为复合麻醉的镇痛用药; 作为全身麻醉大手术的麻醉诱导和维持用药。

1.2.1.2 用法 静脉内快速推注给药或静脉内输注给药。当作为复合麻醉的一种镇痛成分进行诱导应用时: 按 0.1~5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量作静脉内推注或者加入输液管中, 在 2~10 min 内滴完。当临床表现显示镇痛效应减弱时可按 0.15~0.70 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量追加维持剂量(相当于舒芬太尼注射 0.2~1.0 mL·70 kg^{-1} 体质量)。在以枸橼酸舒芬太尼为主的全身麻醉中, 舒芬太尼用药总量可为 8~30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 当临床表现显示镇痛效应减弱时可按 0.35~1.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量追加维持剂量(相当于舒芬太尼注射液 0.5~2.0 mL·70 kg^{-1} 体质量)。

1.2.2 超说明书用药

1.2.2.1 超适应证

ICU 镇痛：2013 美国 IPAD 指南^[6]推荐舒芬太尼可作为 ICU 患者镇痛用药。2018 年《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]中推荐镇痛、镇静作为 ICU 治疗的重要组成部分，且 ICU 患者的非神经性的疼痛，建议首选阿片类药物作为镇痛药物，其中提到 ICU 常用的阿片类药物包括舒芬太尼。（有效性等级 Class I，推荐等级 Class IIa，证据等级 Category C，指南推荐。）

1.2.2.2 超用法

持续静脉注射：根据 2018 年《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]推荐 ICU 成人患者舒芬太尼负荷剂量 $0.2\sim 0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，维持剂量 $0.2\sim 0.3\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。（有效性等级 Class I，推荐等级 Class IIa，证据等级 Category C，指南推荐。）

1.3 芬太尼

枸橼酸芬太尼注射液（fentanyl citrate injection）化学名 N-[1-(2-苯乙基)4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺枸橼酸盐，是人工合成的苯基哌啶类衍生物，一种强效麻醉性镇痛药，作用于中枢神经系统（CNS）脊髓前角神经结合的高密度阿片受体，主要作用于 μ_1 受体，激动阿片受体产生强效的镇痛作用，易于透过血脑屏障，起效迅速，作用时间短。主要是经过肝脏细胞色素 P450（CYP）3A4 酶 N-去羟基代谢成几乎无活性的去甲芬太尼。芬太尼对心血管及胃肠道影响较小，使用中应密切关注患者的呼吸系统相关指标的变化。

1.3.1 说明书摘要

适应证：强效镇痛药，适用于麻醉前、中、后的镇静与镇痛，是目前复合全麻中常用的药物。1.用于麻醉前给药及诱导麻醉，并作为辅助用药与全麻及局麻药合用于各种手术。氟哌利多 2.5 mg 和芬太尼 0.05 mg 的混合液，麻醉前给药，能使患者安静，对外界环境漠不关心，但仍能合作。2.用于手术前、后及术中等各种剧烈疼痛。

1.3.2 超说明书用药

1.3.2.1 超适应证

ICU 镇痛：临床研究结果^[8-9]显示芬太尼能明显降低 ICU 患者的疼痛评分和疼痛发生率，缩短机械通气时间及 ICU 住院时间，不良反应发生率较低，适用于 ICU 患者镇痛镇静。2013 版美国 IPAD 指南^[6]指出阿片类药物如芬太尼等，是危重患者控制疼痛的主要药物。（有效性等级 Class I，推荐等级 Class IIb，证据等级 Category C）。2018 年《中

国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]指出 ICU 常用的阿片类药物包括芬太尼，其镇痛效价是吗啡的 100~180 倍；指南推荐常用负荷剂量为 0.35~0.50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，维持剂量为 0.7~10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。（有效性等级 Class I，推荐等级 Class IIa，证据等级 Category B。）

1.3.2.2 超用法

持续静脉注射：根据 2018 年《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]推荐 ICU 成人患者芬太尼负荷剂量 0.35~0.50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，维持剂量 0.7~10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。（有效性等级 Class I，推荐等级 Class IIa，证据等级 Category C，指南推荐。）

1.4 重酒石酸布托啡诺注射液

重酒石酸布托啡诺（butorphanol tartrate）注射液，化学名为左旋（-）-17-环丁基甲基-3,14-二羟基吗啡喃 D-（-）-酒石酸（1：1）盐。本品及代谢物主要激动 κ -阿片肽受体，对 μ -受体则具激动和拮抗双重作用。它主要与中枢神经系统（CNS）中的这些受体相互作用，间接发挥其包括镇痛在内的药理作用。除镇痛作用外，对 CNS 的影响包括减少呼吸系统自发性的呼吸、咳嗽、兴奋呕吐中枢、缩瞳、镇静等药理作用，作用可能是通过非 CNS 作用机制实现的，如改变心脏血管（神经）的电阻和电容、支气管运动张力、胃肠道分泌，运动肌活动及膀胱括约肌活动。

1.4.1 说明书摘要^[10]

1.4.1.1 适应证 用于治疗各种癌性疼痛、手术后疼痛。

1.4.1.2 用法用量 （1）肌肉注射：通常推荐患者单次肌肉注射 2 mg，必要时每 3~4 h 重复 1 次，单次给药 4 mg 或超过 4 mg 的临床数据尚不充分。（2）静脉注射：单次静脉注射 1 mg，必要时每 3~4 h 重复 1 次。根据疼痛的程度，有效剂量范围为 0.5~2.0 mg，每 3~4 h 重复 1 次。（3）患者自控静脉给药：中小手术术后镇痛：在手术结束前 30 min，静脉注射布托啡诺负荷剂量 0.5~1.0 mg，手术结束后，将布托啡诺 8~12 mg 加入 100 mL 生理盐水中，2 mL·h⁻¹，术后持续 48 h；大手术术后镇痛：如需与其他镇静药或镇痛药联合应用，给药剂量应适当减低，或遵医嘱。

1.4.2 超说明书用药

1.4.2.1 超适应证

ICU 患者镇痛：《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》^[7]推荐，ICU 患者非神经性疼痛，建议首选阿片类药物作为镇痛药物，布托啡诺为可选择药物之一；神经外科重症及术后患者常出现不同程度的昏迷、疼痛、躁动、焦虑及谵妄；中枢损伤后，在去皮质抑

制的状态下，交感中枢兴奋性传出增强，也可并发阵发性交感神经过度兴奋综合征，加重患者的病情或影响后续治疗；《中国神经外科重症管理专家共识（2020 版）》^[11]推荐可以选择阿片类药物包括布托啡诺；《中国心脏重症镇静镇痛专家共识》^[12]推荐布托啡诺用于心脏重症患者镇痛，可缩短呼吸机时间与住院时间，减少阿片类药物的不良反应，同时对心肌具有一定的保护作用。以上推荐目前均缺乏具有循证依据的临床研究。（**有效性等级：Class II a；推荐等级：Class II a；证据强度：Category C，指南推荐。**）

1.5 右美托咪定

右美托咪定（dexmedetomidine）注射液，化学名为(+)-4-(S)-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑盐酸盐，是一种相对选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂，具有镇静作用。

1.5.1 说明书摘要

1.5.1.1 适应证 （1）用于行全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静。（2）用于重病监护治疗期间开始插管和使用呼吸机患者的镇静，本品连续输注不可超过 24 h。

1.5.1.2 用法 用 0.9% 的氯化钠溶液稀释配成 $4 \text{ ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度以 $1 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量缓慢静注，输注时间超过 10 min。

1.5.2 超说明书用药

1.5.2.1 超适应证

无人工气道 ICU 患者的镇静：右美托咪定对术前或其他操作前镇静的安全性和有效性在 2 项临床研究中得到了证实，该用法获得了美国食品药品监督管理局批准^[13]。1 项纳入 12 项 RCT 的荟萃分析^[14]，对比无创通气时使用右美托咪定与其他镇静剂或安慰剂的效果，结果显示右美托咪定降低插管风险($RR=0.54$)、降低谵妄发生率($RR=0.34$)，ICU-LOS (-2.40 d)。但是右美托咪定也增加了心动过缓的风险和低血压风险。（**有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B。**）

大于 24 h 镇静：1 项研究^[15]对比右美托咪定短期与长期使用的疗效与安全性，结果显示长期使用（大于 24 h）右美托咪定能保持足够的镇静水平($RASS \leq 0$)，24 h 后低血压、高血压、心动过缓发生率与 24 h 内无显著性差异，最长用药时间达 28 d，证实了长期使用右美托咪定的安全性。1 项针对机械通气期间需要长期（超过 24 h）镇静治疗的重症患者的 Meta 分析^[16]显示，与传统镇静药（劳拉西泮、咪达唑仑、丙泊酚）相比，右美托咪定显著减少患者的平均机械通气时间（22%）和 ICU 停留时间（14%）。然而，

研究纳入的 7 个临床试验中有 6 个存在高偏倚风险。(有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B。)

1.5.2.2 超用法

持续静脉输注: 当右美托咪定用于术前或其他操作前镇静^[13]时, 通常在 10 min 内以 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量开始, 然后以 $0.6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的剂量持续输注, 滴定剂量以达到最佳临床效果, 剂量范围为 $0.2\sim1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。(有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B。)当右美托咪定用于气管插管/机械通气 ICU 患者的镇静超过 24 h 时^[15], 输注剂量为 $0.2\sim0.7\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。(有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B。)

2 抗菌药物

2.1 多黏菌素

多黏菌素是一组碱性多肽类抗生素的总称, 主要有 A、B、C、D、E 5 种。多黏菌素 B、E 仅有一个氨基酸的差异。多黏菌素 B 常用剂型为硫酸多黏菌素 B, 多黏菌素 E 常用剂型是硫酸黏菌素和多黏菌素甲磺酸盐 (colistin methanesulfonate, CMS)^[17]。多黏菌素类药物为浓度依赖性抗菌药物, 无抗生素后效应, 主要适用于需氧革兰阴性菌导致的各种急慢性感染, 包括对其敏感的铜绿假单胞菌、不动杆菌属、气单胞菌属、大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属、嗜麦芽窄食单胞菌、枸橼酸杆菌属等引起的严重感染, 特别是对碳青霉烯类耐药革兰阴性菌 (carbapenem-resistant organisms, CRO) 引起的感染。但对某些需氧的革兰阴性杆菌 (如鼻疽假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、变形杆菌、普罗威登斯菌属、沙雷菌属、爱德华菌属和布鲁菌属)、需氧的革兰阴性和阳性球菌、需氧的革兰阳性杆菌、厌氧菌、真菌和寄生虫无活性^[17]。治疗对碳青霉烯类耐药革兰阴性菌 (carbapenem-resistant organisms, CRO) 引起的严重感染不建议单独应用多黏菌素, 推荐以联合用药为主^[18]。

2.1.1 说明书摘要^[19-22]

2.1.1.1 多黏菌素 B

(1) 适应证: 本品口服吸收很少, 肌肉注射吸收良好。临床用于抗革兰阴性杆菌主要为绿脓杆菌的感染。包括泌尿系统感染、脑膜炎、肺部感染、败血症以及皮肤、软组织、眼、耳、关节感染等。对其它阴性菌如产气杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、流感杆菌引起的感染也有较好的治疗效果。细菌对多黏菌素 B 和多黏菌素 E 之间有交叉耐药性。

(2) 用法：本品口服不吸收，可肌肉注射、静脉滴注或者鞘内注射。

静脉滴注：肾功能正常患者每天按每公斤体质量 1 万~2 万单位计算（约每天 50~100 万单位，1 万单位=1 mg），分 2 次给药。以 0.9%氯化钠注射液 300~500 mL 或 5%葡萄糖注射液溶解和稀释后应用。肾功能损害患者酌情减量。

肌肉注射：因可引起注射部位明显疼痛不常规推荐使用。每天按每公斤体质量 1 万~2 万单位计算，分 3 次注射，以适量注射用水或 0.9%氯化钠注射液溶解后应用。

鞘内注射：成人每天 1 万~5 万单位，儿童每天 0.5~2 万单位，3~5 d 后改为隔日 1 次，疗程 2~8 周。以适量氯化钠注射液溶解后使用。

2.1.1.2 多黏菌素 E 甲磺酸钠

(1) 适应证：本品对绝大多数革兰阴性杆菌有较好的活性，适用于如铜绿假单胞菌、不动杆菌属、产气单胞菌属、大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属等所致的严重感染，尤其对铜绿假单胞菌感染有较好的疗效，但不适用于变形杆菌属及奈瑟球菌属。

(2) 用法：成人和儿童患者静脉或者肌肉注射给药，剂量以 CBA 计。肾功能正常患者，依据感染的严重程度，每日 2.5~5.0 mg·kg⁻¹，每日剂量分 2~4 次给予。肾功能受损者剂量根据肌酐清除率调整。

2.1.1.3 硫酸多黏菌素 E

(1) 适应证：严格限定于对本品敏感的耐多药菌和泛耐药菌感染，包括耐多药或泛耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌或肺炎克雷伯菌所致感染，如泌尿系统感染、肺部感染、血流感染等。

(2) 用法：本品每 50 万单位加入 5%葡萄糖注射液 250~500 mL 溶解后缓慢静脉滴注。成人常用量：每日 100 万~150 万单位，分 2~3 次静脉滴注。最大剂量不得超过每日 150 万单位，一般疗程 10~14 d。

2.1.2 超说明书用药

2.1.2.1 超适应证

选择性消化道去定植（Selective decontamination of the digestive tract, SDD）：来自 1 项 2011 年发表在《British Journal of Surgery》的单中心前瞻性随机对照临床研究资料，共入组 289 名择期胃肠手术围手术期患者，探讨择期胃肠手术围手术期采用多黏菌素 B 进行 SDD 对术后感染并发症和吻合口瘘的影响，发现 SDD 组出现感染并发症和吻合口瘘发生率均明显低于安慰剂组^[23]。（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B。）

2.1.2.2 超剂量

多黏菌素 B: 重症患者用量推荐负荷剂量 $2.0\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 维持剂量为 $1.25\sim 1.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每 12 h 1 次。2013 年发表在《Clinical Infection Diseases》的 1 项针对重症患者的多黏菌素 B 药物代谢动力学研究中^[24], 24 名 21~87 岁危重症患者按照负荷剂量给药后血浆多黏菌素 B 浓度可达到稳态浓度的 56%~70%, 后续血药浓度可稳定于目标浓度, 因此对危重症患者多黏菌素 B 用量推荐为负荷剂量 $2.0\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 维持剂量为 $1.25\sim 1.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每 12 h 1 次。当多黏菌素 B 对病原菌的 MIC 位于 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 推荐 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的大剂量和负荷剂量^[24]。以上研究结果分别得到了 2016 年美国感染性疾病协会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 和美国胸科协会 (American Thoracic Society, ATS) 制定的 2016 年《医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP) /呼吸机相关性肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 管理临床实践指南》^[25]、2019 年《多黏菌素优化使用国际共识指南》^[26]和 2021 年《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识》^[18]的肯定并被引用。(有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B。)

多黏菌素 E 甲磺酸钠 (CMS): 2011 年发表的 1 项多中心开放性多黏菌素药物代谢动力学临床研究^[27]共观察了 105 名患者, 其中包括 12 名行间断透析的患者和 4 名行持续血液净化的患者, 根据 PK/PD 计算结果, 在肾功能正常者, 达到 $C_{ss,avg}\geq 2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的目标, 需要负荷剂量为 CBA $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (约 15 万 IU $\cdot\text{kg}^{-1}$), 维持剂量 CBA $2.5\sim 5.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 分 2 次静脉滴注^[24], 每日监测肾功能, 根据肌酐清除率调整剂量。2017 年 CID 发表了针对 214 例成人重症患者的 CMS 血浆浓度-时间数据的人群药动力学分析结果表明^[28], 每日的最大维持剂量为 CBA 360 mg, 基于这些研究结果, 2019 年多黏菌素优化使用国际共识指南^[26]推荐 CMS 剂量为每日 300~360 mg CBA (900~1 090 IU), 分 2 次给药, 每 12 h 1 次, 持续静脉输注 0.5~1.0 h 以上。(有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category C, 指南推荐。)

2.1.2.3 超用法

雾化吸入治疗: (1)多重耐药菌的医院获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP): 2015 年 CCM 1 项 meta 分析评估静脉联合雾化吸入 CMS 疗效, 纳入了 7 项观察性研究和 1 项随机试验, 结果提示, 雾化用 CMS 使临床反应率 ($OR=1.57$, 95%CI: 1.14~2.15, $P=0.006$)、微生物清除率 ($OR=1.61$, 95%CI: 1.11~2.35, $P=0.01$) 提高^[29], 感染相关的病死率下降 ($OR=0.58$, 95%CI: 0.34~0.96, $P=0.04$), 但是不影响全因病死率。2016 年

IDSA 的 HAP/VAP 指南、2019 年《多黏菌素优化应用国际共识指南》^[26]、2021 年《多黏菌素临床应用中国专家共识》^[18]、《成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识》^[30] 均指出对于多重耐药菌（MDR）或广泛耐药菌（XDR）感染引起的 HAP 或 VAP 患者，如果采用多黏菌素静脉治疗，可考虑辅助多黏菌素雾化吸入治疗，但是吸入并不作为常规推荐治疗方法，仅在静脉治疗效果不佳且无其他途径可替代的情况下使用。目前的雾化治疗研究结果多来源于 CMS，因此 2016 年 IDSA 及 2019 年多黏菌素优化应用国际共识指南推荐使用 CMS 及多黏菌素 B 作为雾化药物，2021 年《多黏菌素临床应用中国专家共识》则认为 CMS、多黏菌素 B 或者多黏菌素 E 都是合适的。CMS 雾化吸入剂量，30~60 mg CBA（100~200 万 IU），每 8~12 h 1 次，应现用现配。多黏菌素 B 推荐剂量：25~50 万 U，2 次·d⁻¹，多黏菌素 E 推荐剂量：25~50 万 U，2 次/日。雾化多黏菌素治疗推荐振动筛孔雾化器。（2）囊性纤维化：吸入 CMS 用于治疗囊性纤维化患者合并慢性铜绿假单胞菌感染，对于 6 岁以上患者，推荐剂量是 1.662 4 MIU，BID^[18,31]。（有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b；证据等级 Category C，指南推荐。）

鞘内注射/脑室注射：对于全身用药 48~72 h 仍未取得预期效果的碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌（特别是不动杆菌属、铜绿假单胞菌和肠杆菌）所致的脑室炎或脑膜炎，建议每天脑室内或鞘内注射 125 kU CMS（约 4.1 mg CBA）^[32]。IDSA 指南推荐，CMS 鞘内或脑室内给药，用于治疗多重耐药革兰阴性杆菌所致的脑膜炎已获得一些成功经验，且没有显著的不良反应^[32-33]。（有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b；证据等级 Category C，指南推荐。）

2.2 利奈唑胺

利奈唑胺是人工合成的恶唑烷酮类抗生素，2000 年获得美国 FDA 批准，用于治疗革兰阳性(G⁺)球菌引起的感染，包括由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）引起的疑似或确诊院内获得性肺炎(HAP)、社区获得性肺炎(CAP)、复杂性皮肤或皮肤软组织感染(SSTI)以及耐万古霉素肠球菌(VRE)感染。利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂，作用于细菌 50S 核糖体亚单位。与其它药物不同，利奈唑胺不影响肽基转移酶活性，只是作用于翻译系统的起始阶段，抑制 mRNA 与核糖体连接，阻止 70S 起始复合物的形成，从而抑制了细菌蛋白质的合成。

2.2.1 说明书摘要

2.2.1.1 适应证 本品用于治疗由特定微生物敏感株引起的下列感染：由金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感和耐药的菌株）或肺炎链球菌引起的 HAP；由肺炎链球菌引起的 CAP，包

括伴发的菌血症，或由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)引起的社区获得性肺炎；包括未并发骨髓炎的糖尿病足部感染，由金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感和耐药的菌株)、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的复杂性皮肤和皮肤软组织感染；由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)或化脓性链球菌引起的非复杂性皮肤和皮肤软组织感染；万古霉素耐药的屎肠球菌感染，包括伴发的菌血症；仅用于治疗已确诊或高度怀疑敏感菌所致感染。

2.2.1.2 用法 成人和青少年(≥ 12 岁)每 12 h 静注或口服(片剂或口服混悬剂)600 mg。

2.2.2 超说明书用药

2.2.2.1 超适应证

腹腔感染：Birmingham 等^[34]进行的 1 项前瞻性、开放标签、非比较性、非随机同情用药的研究项目，纳入 796 例患者，包括 120 例腹腔内感染（15.1%）患者，致病病原体包括 VRE（66.3%）和 MRSA（22.1%）。结果表明，临床治愈率和微生物学成功率分别为 91.5%和 85.8%，利奈唑胺提供了高临床治愈率和微生物学成功率，具有非常好的总体耐受性。2017 年世界急诊外科学会的腹腔内感染管理指南^[35]建议，对于肾功能正常的院内获得性腹腔感染重症患者，如果存在 VRE 感染风险（包括既往肠球菌感染或定植、免疫功能低下、ICU 住院时间长或近期暴露于万古霉素），其经验性抗菌治疗方案建议为利奈唑胺给药或达托霉素治疗。**(有效性等级 Class II a,推荐等级 Class II a；证据等级 Category B。)**

骨与关节、骨髓炎：Theil 等^[36]进行的系统分析，纳入 16 篇前瞻性/回顾性研究，共 372 例骨髓炎患者接受利奈唑胺治疗，感染控制率为 80%(30%~100%)。Gómez 等^[37]报道了 161 例使用利奈唑胺联合利福平作为其他抗生素方案治疗失败或不耐受的关节感染补救治疗的前瞻性研究，总缓解率为 69.4%。2011 年 IDSA 发布的 MRSA 感染治疗指南^[38]推荐利奈唑胺为成人 MRSA 感染所致骨髓炎的治疗用药。**(有效性等级 Class II a,推荐等级 Class II a，证据等级 Category B)**

中枢神经系统感染：Chen 等^[39]对 2006~2016 年台湾两个医疗中心的 66 例 ≥ 20 岁 MRSA 相关中枢神经系统感染患者进行系统性回顾分析，结论认为利奈唑胺对于糖肽类药物过敏或治疗失败的 MRSA 相关中枢神经系统感染患者是较好的挽救疗法。Pintado 等^[40]评估利奈唑胺治疗金黄色葡萄球菌脑膜炎的有效性和安全性，该研究纳入的 26 例患者来自西班牙 11 所大学医院多中心队列研究金黄色葡萄球菌脑膜炎人群，与对照组相比，利奈唑胺或万古霉素治疗 MRSA 感染脑膜炎患者，死亡率没有显著差异，利奈

唑胺是治疗金黄色葡萄球菌脑膜炎的安全有效药物，可作为其他治疗脑膜炎抗生素的备选方案。IDSA 2017 年发布的医疗相关性脑室炎和脑膜炎临床实践指南推荐^[41]，对于一些特定病原菌引起的感染，利奈唑胺可以作为替代选择（耐甲氧西林葡萄球菌，痤疮丙酸杆菌）。中国神经外科重症患者感染诊治专家共识^[42]推荐利奈唑胺可作为以下适应证的备选二线方案：细菌耐药高风险患者的中枢神经系统感染经验治疗方案、MRSA 以及 MRS Con 的中枢神经系统感染目标性治疗方案、肠球菌属感染的中枢神经系统感染目标性治疗方案。（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B。）

感染性心内膜炎：欧洲心脏协会（ESC）2015 年感染性心内膜炎（IE）的管理指南^[43]指出，当病原菌为对氨基糖苷类、 β -内酰胺类和万古霉素耐药的肠球菌（VRE），或为甲氧西林/万古霉素耐药的葡萄球菌时，利奈唑胺可作为替代治疗药物，静脉或口服给药，治疗时间 ≥ 8 周。2015 年美国心脏协会（AHA）成人 IE 的诊断、抗菌治疗及并发症管理的声明^[44]提出，利奈唑胺用于治疗对青霉素、氨基糖苷类和万古霉素耐药的肠球菌感染可能有效，静脉或口服给药，疗程 > 6 周。Falagas 等^[45]发表利奈唑胺治疗 IE 的 Meta 分析，纳入病例报告 23 篇，病例系列 3 篇，包含 56 例接受利奈唑胺治疗的 IE 患者，可评估患者数为 33 例，结果认为利奈唑胺治疗 IE 的临床有效率为 63.6%，整体死亡率和心内膜炎相关性死亡率分别为 33.3%和 12.1%，因此利奈唑胺可作为多药耐药革兰氏阳性球菌 IE 的治疗药物。Lauridsen 等的 1 项回顾性研究^[46]，研究对象包括 550 例 IE 患者，38 例接受利奈唑胺治疗，512 例传统治疗，结果表明，与传统治疗药物相比，利奈唑胺治疗组患者的院内死亡率和出院后 12 个月随访死亡率均无差异。利奈唑胺在感染性心内膜炎中非一线用药，虽有研究数据显示其有效性，但证据级别不高，其使用需谨慎考虑。（有效性等级 Class II b，推荐等级 Class II b，证据等级 Category C。）

血流感染：Chuang 等^[47]进行 1 项 Meta 分析纳入了 13 篇回顾性研究，共 532 名患者接受达托霉素，656 名患者接受利奈唑胺治疗，分析发现利奈唑胺治疗 VRE 菌血症的死亡率低于达托霉素，但该研究均为小样本，且异质性较大。Ming 等^[48]的 Meta 分析中比较了达托霉素和利奈唑胺治疗 VRE-BSI 的疗效和安全性，纳入 11 项回顾性队列研究共 1 339 名患者，结果表明达托霉素和利奈唑胺治疗 VRE-BSI 的疗效和安全性相似。2011 年 IDSA 发布的 MRSA 感染治疗指南指出^[5]：当致病菌对万古霉素和达托霉素的敏感性降低时，可考虑利奈唑胺单药或与其他药物联合作为万古霉素治疗失败及持续性 MRSA 菌血症的替代治疗用药。利奈唑胺对血流感染不是一线用药，对 VRE 菌血症或革兰氏阳性球菌血流感染，经一线药物治疗，疗效不佳者，或无其他药物选

择时，利奈唑胺可作为一种选择，酌情使用。(有效性等级 Class II b，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B。)

3 其他

3.1 抗凝血用枸橼酸钠

又名枸橼酸钠抗凝剂，血液保存液 I，英文名：Anticoagulant Sodium Citrate Solution
主要成分：枸橼酸钠。化学名称：2-羟基丙烷-1，2，3-三羧酸钠二水合物，分子式： $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ；分子量 294.10。

3.1.1 说明书摘要

3.1.1.1 适应证 (1) 单采原料血浆的体外抗凝血；(2) 输血用枸橼酸钠注射液可用作输血、储血的抗凝剂。

3.1.1.2 用法 4.0%枸橼酸抗凝剂：血液的比例为 1 : (10~16)。

3.1.2 超说明书用药

3.1.2.1 超适应证

连续血液净化治疗的局部抗凝：早年的研究认为，CRRT 时使用枸橼酸钠局部抗凝与肝素抗凝的效果相当^[49]，因此 2012 年 KIDGO 指南就指出：CRRT 优先考虑枸橼酸钠局部抗凝，尤其是具有出血高风险的患者^[50]，2020 年发表在 JAMA 的 1 项平行组、随机多中心临床试验^[51]，纳入 596 例患者，研究结果显示：枸橼酸钠抗凝剂有效延长滤器使用时间 (47 h vs. 26 h, $P < 0.001$)，出血相关并发症降低 (5.1% vs. 16.9%, $P < 0.001$)，同时感染的发生率也高一些 (68.0% vs. 55.4%, $P = 0.002$)。(有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B。)

3.1.2.2 超用法

血液净化管路动脉端持续输注：4%枸橼酸钠抗凝剂按照血流速度的 1.2~1.5 倍在体外管路动脉端（即血泵前）注入，滤器后钙离子浓度维持在 $0.2 \sim 0.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间；在血液净化管路静脉端或中心静脉持续输注钙剂拮抗其抗凝活性（10%葡萄糖酸钙的速度为枸橼酸速度的 0.061，10%氯化钙的速度为枸橼酸速度的 0.02），维持体内钙离子浓度 $1.0 \sim 1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间^[49-51]。注意并发症的识别和处理，如电解质酸碱紊乱、枸橼酸蓄积等。(有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B。)

3.2 重组人血小板生成素

重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 由含有高效表达

人血小板生成素基因的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞合成，经细胞表达、分离和高度纯化后制成。

3.2.1 说明书摘要

3.2.1.1 适应证 治疗实体瘤化疗后所致的血小板减少症，适用对象为血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 且医生认为有必要升高血小板治疗的患者；特发性血小板减少性紫癜(ITP)的辅助治疗，适用对象为血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 的糖皮质激素治疗无效(包括初始治疗无效、或有效后复发而再度治疗无效)的未接受脾切除治疗的患者。

3.2.1.2 用法：皮下注射， $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连续应用 14 d。

3.2.2 超说明书用药

3.2.2.1 超适应证

脓毒症相关血小板减少症：脓毒症诱发的血小板减少症很常见，传统的输注血小板往往受到血源及维持时效等限制无法有效维持血小板水平。目前已有多项研究聚焦 rhTPO 脓毒症诱发的血小板减少症，2016 年郑树森院士团队的研究^[52]指出：针对脓毒症合并血小板减少症的患者，在传统治疗手段的基础上联合 rhTPO 治疗可以显著地提升血小板计数，减少输注血制品带来的风险以及医疗资源的消耗，改善患者预后。2020 年发表的 1 篇荟萃分析^[53]纳入 10 个随机对照试验，共 681 例患者，与常规治疗相比，rhTPO 可显著增加血小板计数，降低 28 d 死亡率 ($RR=0.66$, $P=0.03$)，降低血制品输血量 and ICU 住院时间，此外，与传统抗生素治疗联合静脉注射免疫球蛋白相比，rhTPO 与治疗第 7 天血小板计数的改善有关($SMD=0.86$, $P<0.001$)，血液制品输血量减少。2019 年中国老年医学会的《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南》及 2020 年全军重症医学专业委员会的《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》均指出 TPO 可用于脓毒症相关的血小板减少症^[54-55]。(有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B。)

参考文献

[1] Dahaba A A, Grabner T, Rehak P H, *et al.* Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: A randomized double blind study[J]. Anesthesiology, 2004,101(3):640-646.

- [2] Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, *et al.* Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: A randomised, controlled trial [ISRCTN₅₀₃₀₈₃₀₈][J]. Crit Care, 2004,8(4):R268-R280.
- [3] Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, *et al.* Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: A randomised, open-label, pharmacoeconomic trial[J]. Crit Care, 2006,10(3):R91.
- [4] Zhu Y B, Wang Y H, Du B, *et al.* Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2017,21(1):1-14.
- [5]美国迈兰公司. 注射用盐酸瑞芬太尼说明书[Z].2019.
- [6] Barr J, Fraser G L, Puntillo K, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013,41(1):263-306.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2018,30(6):497-514.
- [8] Robleda G, Roche-Campo F, Sendra M À, *et al.* Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: A randomized controlled feasibility study[J]. Intensive Care Med, 2016,42(2):183-191.
- [9] Richman P S, Baram D, Varela M, *et al.* Sedation during mechanical ventilation: A trial of benzodiazepine and opiate in combination[J]. Crit Care Med, 2006,34(5):1395-1401.
- [10]江苏恒瑞医药股份有限公司.酒石酸布托啡诺注射液说明书[Z].2014.

- [11] 中华医学会神经外科学分会, 中华医学会神经病学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国特发性正常压力脑积水诊治专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2016,96(21):1635-1638.
- [12] 中国心脏重症镇静镇痛专业委员会. 中国心脏重症镇静镇痛专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10):726-734.
- [13] Hospira Inc (per FDA). Product Information: Precedex(TM) intravenous injection, dexmedetomidine HCl intravenous injection[Z]. 2020.
- [14] Lewis K, Piticar J, Chaudhuri D, *et al.* Safety and efficacy of dexmedetomidine in acutely ill adults requiring noninvasive ventilation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Chest, 2021,159(6):2274-2288.
- [15] Ozaki M, Takeda J, Tanaka K, *et al.* Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients[J]. J Anesth, 2014,28(1):38-50.
- [16] Chen K, Lu Z J, Xin Y C, *et al.* Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015:21.
- [17] Falagas M E, Kasiakou S K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2005,40(9):1333-1341.
- [18] 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.
- [19] AuroMedics Pharma LLC. 注射用多黏菌素 B 说明书[Z]. 2016.
- [20] 上海上药第一药业有限公司. 注射用硫酸多黏菌素 B 说明书[Z]. 2017.
- [21] ParPharmaceutical. 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠说明书[Z]. 2017.

[22]上海上药新亚药业有限公司.注射用硫酸黏菌素说明书[Z].2018.

[23] Roos D, Dijksman L M, Oudemans-van Straaten H M, *et al.* Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery[J]. Br J Surg, 2011,98(10):1365-1372.

[24] Sandri A M, Landersdorfer C B, Jacob J, *et al.* Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: Implications for selection of dosage regimens[J]. Clin Infect Dis, 2013,57(4):524-531.

[25] Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society[J]. Clin Infect Dis, 2016,63(5):e61-e111. DOI:10.1093/cid/ciw353.

[26] Tsuji B T, Pogue J M, Zavascki A P, *et al.* International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy, 2019,39(1):10-39.

[27] Garonzik S M, Li J, Thamlikitkul V, *et al.* Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011,55(7):3284-3294.

[28] Nation R L, Garonzik S M, Thamlikitkul V, *et al.* Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients[J]. Clin Infect Dis, 2017,64(5):565-571.

[29] Valachis A, Samonis G, Kofteridis D P. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia[J]. Crit Care Med, 2015,43(3):527-533.

[30]中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 322-339.

[31] Schuster A, Haliburn C, Döring G, *et al.* Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: A randomised study[J]. Thorax, 2013,68(4):344-350.

[32] Tunkel A R, Hasbun R, Bhimraj A, *et al.* 2017 infectious diseases society of america's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017,64(6):34-65.

[33] Bargiacchi O, De Rosa F G. Intrathecal or intraventricular colistin: A review[J]. Infez Med, 2016,24(1):3-11.

[34] Birmingham M C, Rayner C R, Meagher A K, *et al.* Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: Experience from a compassionate-use program[J]. Clin Infect Dis, 2003,36(2):159-168.

[35] Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa F M, *et al.* The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections[J]. World J Emerg Surg, 2017,12(1):1-34.

[36] Theil C, Schmidt-Braekling T, Gosheger G, *et al.* Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections – a systematic review[J]. J Bone Joint Infect, 2020,6(1):7-16.

[37] Gómez J, Canovas E, Baños V, *et al.* Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011,55(9):4308-4310.

[38] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011,52(3):18-55.

- [39] Chen H A, Yang C J, Tsai M S, *et al.* Linezolid as salvage therapy for central nervous system infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at two medical centers in Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020,53(6):909-915.
- [40] Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías M E, *et al.* Linezolid for therapy of *Staphylococcus aureus* meningitis: A cohort study of 26 patients[J]. Infect Dis (Lond), 2020,52(11):808-815.
- [41] Tunkel A R, Hasbun R, Bhimraj A, *et al.* 2017 infectious diseases society of america's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017,64(6):34-65.
- [42]中华医学会神经外科学分会.中国神经外科重症患者感染诊治专家共识（2017）[J].中华医学杂志,2017,97(21): 1607-1614.
- [43] Habib G, Lancellotti P, Antunes M J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis[J]. Eur Heart J, 2015,36(44):3075-3128.
- [44] Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, *et al.* Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association[J]. Circulation, 2015,132(15):1435-1486.
- [45] Falagas M E, Manta K G, Ntziora F, *et al.* Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: A systematic review of the published evidence[J]. J Antimicrob Chemother, 2006,58(2):273-280.
- [46] Lauridsen T K, Bruun L E, Rasmussen R V, *et al.* Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: An observational, retrospective, multicenter study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012,31(10):2567-2574.
- [47] Chuang Y C, Wang J T, Lin H Y, *et al.* Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2014,14(1):1-10.

- [48] Zhao M, Liang L, Ji L W, *et al.* Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: A meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016,48(3):231-238.
- [49] Brophy P D, Somers M J, Baum M A, *et al.* Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005,20(7):1416-1421.
- [50] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012,120(4):c179-c184.
- [51] Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, *et al.* Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020,324(16):1629-1639.
- [52] 章渭方, 方君俊, 王国彬, 等. 重组人血小板生成素治疗脓毒症相关血小板减少症患者的临床研究[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2016,9(5):300-308.
- [53] Zhang J, Lu Z Q, Xiao W Y, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin on Sepsis patients with thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:940.
- [54] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2020,45(5):457-474.
- [55] 中国老年医学会, 国家老年疾病临床医学研究中心, 解放军老年医学专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019,18(11):801-838.
- [56] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. *今日药*, 2014,24(12):841-843.

附录一 Micromedex 的 Thomson 分级系统^[56]

有效性等级

等级	是否有效	含义
Class I	治疗有效	药物治疗方案对特定适应证的证据和(或)专家意见表明治疗有效
Class II a	证据支持有效	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和(或)专家意见存在分歧, 但证据和(或)专家意见倾向有效
Class II b	有效性具有争议	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和(或)专家意见存在分歧, 证据和(或)专家意见对其有效性存在争议
Class III	治疗无效	药物治疗方案对特定适应证的证据和(或)专家意见表明治疗无效

推荐等级

等级	是否有效	含义
Class I	推荐	药物治疗方案已被证实有效, 推荐使用
Class II a	大多数情况下推荐	药物治疗方案通常认为是有效的, 在大多数情况下推荐使用
Class II b	某些情况下推荐	药物治疗方案可能有效, 在某些情况下推荐使用, 但大多数情况下不推荐使用
Class III	不推荐使用	药物治疗方案没有效果, 应避免使用
Class Indeterminate	不明确	含义

证据等级

Category A	证据基于以下证据: 随机对照试验的荟萃分析; 多个、设计良好、大规模的随机临床试验
Category B	证据基于以下证据: 结论冲突的随机对照试验的荟萃分析; 小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验;

Category C	非随机研究证据基于以下证据：专家意见或共识；个案报道或系列案例
No Evidence	没有证据

起草专家组：

顾问：

管向东（中山大学附属第一医院 主任医师，教授）

黎毅敏（广州医科大学附属第一医院 主任医师，教授）

陈 孝（中山大学附属第一医院 主任药师，教授）

执笔：

陈敏英（中山大学附属第一医院 主任医师）

刘紫锰（中山大学附属第一医院 主任医师）

成员（按姓氏笔划排序）：

尹海燕（暨南大学附属第一医院 主任医师）

伍俊妍（中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师）

刘晓青（广州医科大学附属第一医院 主任医师）

何 清（中山大学孙逸仙纪念医院 副主任医师）

陈 杰（中山大学附属第一医院 主任药师）

郑志华（广东省药学会 主任药师）

易慧敏（中山大学附属第三医院 主任医师）

曾 军（广州市第一人民医院 主任医师）

曾英彤（广东省人民医院 主任药师）

魏 理（广州医科大学附属第一医院 主任药师）