

头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染有效性和安全性的系统评价^Δ

李代晓^{1,2*}, 应颖秋^{1,3#}, 杨 丽¹, 翟所迪^{1,3} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 承德医学院附属医院临床药学部, 河北承德 067000; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0059-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.013

摘要 目的: 系统评价头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染的有效性和安全性。方法: 检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网及万方数据库等, 收集头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染的随机对照试验(干预组患者采用头孢哌酮舒巴坦治疗, 剂量与疗程不限; 对照组患者采用其他抗菌药物单药治疗, 如哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星和莫西沙星, 剂量与疗程不限), 检索日期截至 2021 年 6 月。筛选文献、提取资料后, 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1 推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 最终纳入 16 篇文献, 共 1 347 例患者。Meta 分析结果显示, 干预组与对照患者的临床有效率比较, 差异无统计学意义 ($OR=1.18, 95\%CI=0.87\sim 1.61, P>0.05$); 以哌拉西林他唑巴坦作为对照的亚组分析中, 干预组与对照患者的临床有效率比较, 差异仍无统计学意义 ($OR=0.80, 95\%CI=0.39\sim 1.65, P>0.05$)。干预组与对照患者的细菌清除率比较, 差异无统计学意义 ($OR=1.13, 95\%CI=0.76\sim 1.68, P>0.05$); 以哌拉西林他唑巴坦作为对照的亚组分析中, 干预组与对照患者的细菌清除率比较, 差异仍无统计学意义 ($OR=0.76, 95\%CI=0.31\sim 1.91, P>0.05$)。干预组与对照患者的药品不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($OR=0.97, 95\%CI=0.58\sim 1.62, P>0.05$)。结论: 头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染的临床疗效和安全性与对照药相当。

关键词 头孢哌酮舒巴坦; 下呼吸道感染; 有效性; 安全性

Systematic Review on Efficacy and Safety of Cefoperazone and Sulbactam in the Treatment of Lower Respiratory Infection^Δ

LI Daixiao^{1,2}, YING Yingqiu^{1,3}, YANG Li¹, ZHAI Suodi^{1,3} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of cefoperazone and sulbactam in the treatment of lower respiratory infection. **METHODS:** Randomized controlled trials on cefoperazone and sulbactam in the treatment of lower respiratory infection (the intervention group was given cefoperazone and sulbactam, no limits for dosage and courses; the control group was given other antibiotics, such as piperacillin tazobactam, ceftazidime, levofloxacin and moxifloxacin, also no limits for dosage and courses) were retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI and Wanfang Data, and the search date was up to Jun. 2021. After literature screening and data extracting, the literature quality was evaluated using the assessment tool of risk bias recommended in the Cochrane Systematic Assessor's Handbook 5.1, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** Totally 16 studies were finally enrolled, including 1 347 patients. Results of Meta-analysis indicated that the difference in clinical effective rate between intervention group and control group had no statistical significance ($OR=1.18, 95\%CI=0.87\sim 1.61, P>0.05$); in the subgroup analysis with piperacillin tazobactam as a control, the difference in clinical efficiency between intervention group and control group still had no statistical significance ($OR=0.80, 95\%CI=0.39\sim 1.65, P>0.05$). The difference in bacterial clearance rate between intervention group and control group had no statistical significance ($OR=1.13, 95\%CI=0.76\sim 1.68, P>0.05$); in the subgroup analysis with piperacillin tazobactam as control, the difference in bacterial clearance rate between intervention group and control group still had no statistical significance ($OR=0.76, 95\%CI=0.31\sim 1.91, P>0.05$); There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between intervention group and control group ($OR=0.97, 95\%CI=0.58\sim 1.62, P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The cefoperazone and sulbactam has similar clinical efficacy and safety with control

Δ 基金项目: 国家科技重大专项子课题 (No. 2017ZX09101001-007-001)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: lidaixiao2008@126.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: yingyingqiu@bjmu.edu.cn

drugs in the treatment of lower respiratory infection.

KEYWORDS Cefoperazone and sulbactam; Lower respiratory infection; Efficacy; Safety

下呼吸道感染为临床常见的呼吸系统感染性疾病。在世界范围内,下呼吸道感染与高发病率和死亡率相关^[1]。尽管适当的抗菌药物治疗是下呼吸道感染最重要的治疗方法,但随着细菌耐药性变迁及多重耐药菌的出现,治疗下呼吸道感染尤其院内获得性下呼吸道感染的抗菌药物选择压力日益增加。下呼吸道感染的主要致病菌为肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌及肺炎链球菌等^[2-4]。其中,肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌为院内获得性下呼吸道感染最常见菌^[3]。头孢哌酮舒巴坦为含β-内酰胺酶抑制剂的复方制剂,抗菌谱广,能够覆盖临床分离的最常见的革兰阳性菌、革兰阴性菌,包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌等。其中舒巴坦为半合成β-内酰胺酶抑制剂,对不动杆菌属有一定活性,能抑制除碳青霉烯酶以外的大部分A类β-内酰胺酶,包括超广谱β-内酰胺酶^[5]。2005—2021年中国CHINET细菌耐药监测网数据显示,肠杆菌科细菌对头孢噻肟(或头孢曲松)耐药菌株的检出率居高不下,2021年1—6月肠杆菌科细菌产超广谱β-内酰胺酶菌株的检出率为41.9%^[4]。头孢哌酮舒巴坦被广泛应用于下呼吸道感染的治疗,但很少有研究基于循证药学评价其治疗下呼吸道感染的有效性和安全性。因此,本研究对头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染的有效性和安全性进行系统评价,为药物的临床合理应用以及遴选提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为国内外公开发表的随机对照试验。(2)研究对象为下呼吸道感染患者,性别和年龄不限。(3)干预措施为头孢哌酮舒巴坦,剂量与疗程不限。(4)对照措施为其他抗菌药物单药,剂量与疗程不限。(5)结局指标:有效性结局指标包括临床有效率、细菌清除率,安全性结局指标包括药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率。

排除标准:重复发表的文献;数据缺失或错误的文献;基础实验、病例报告和综述等不符合要求的文献;低质量研究。

1.2 检索策略

系统检索PubMed、Embase和the Cochrane Library等英文数据库,中国知网(CNKI)、万方数据库等中文数据库。分别以“头孢哌酮舒巴坦”和“cefoperazone-sulbactam”作为中英文检索词进行全面的文献检索。检索时限均从建库至2021年6月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如有分歧,则与第3名研究者共同讨论决定最终方案。提取的资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、干预措施、疗程、结局指标及偏倚风险评价的相关指标。

1.4 统计学方法

采用Cochrane系统评价员手册5.1^[6]推荐的偏倚风险评

估工具对纳入研究的质量进行评价,采用RevMan 5.3软件进行荟萃分析(Meta分析)。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验,若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。用漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

检索得到相关文献6201篇,剔除重复发表的文献,阅读题目和摘要后进一步阅读全文,最终纳入16篇文献,见图1。

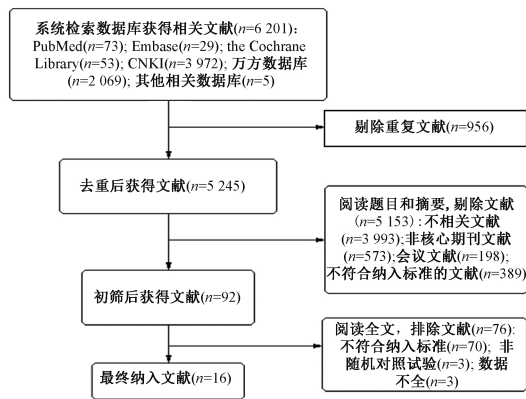


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

最终纳入16篇文献^[7-22],共1347例患者,其中干预组患者665例,对照组患者682例。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入研究的质量评价结果

纳入的16项研究中,仅2项研究^[13,21]提及随机序列的产生方法,其余14项研究提及“随机”;有5项研究^[7,10-11,17,22]为随机对照开放试验;所有研究均不清楚是否存在其他偏倚,见图2—3。

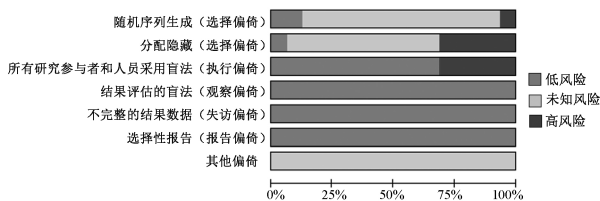


图2 纳入研究的偏倚风险图

Fig 2 Bias risk graph of enrolled studies

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床有效率:16项研究^[7-22]报告了临床有效率,各研究间异质性较小($P = 0.15, I^2 = 27%$),选择固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示,干预组与对照组患者的临床有效率比较,差异无统计学意义($OR = 1.18, 95% CI = 0.87 \sim 1.61, P = 0.30 > 0.05$),见图4。同时,以哌拉西林他唑巴坦作为对照药进行亚组分析,共5项研究^[7,14,17,21,22],涉及303例患者,

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Characteristic of enrolled studies

| 文献 | 病例年龄(平均年龄、范围) | | 研究对象 | 干预措施 | 对照措施 | 疗程/d | 结局指标 |
|-----------------------------|---------------|--------|-------|---|------------------------------------|-------|------|
| | 干预组 | 对照组 | | | | | |
| 吴华等(2005年) ^[7] | 60 | 56.2岁 | 55.6岁 | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 7-10 | ①②③ |
| 周云芳等(2004年) ^[8] | 78 | 45岁 | 47岁 | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 每12 h给药1次 | 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 每12 h给药1次 | 7-14 | ①② |
| 孙广信等(2012年) ^[9] | 78 | 65岁 | 65岁 | 卒中相关性肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 | 头孢哌酮舒巴坦 | 7-14 | ①②③ |
| 彭华生等(2008年) ^[10] | 60 | 81.6岁 | 81.6岁 | 医院获得性肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 左氧氟沙星 0.5 g, 1日1次 | 7-14 | ①②③ |
| 徐惠等(1999年) ^[11] | 80 | 73.8岁 | 74.6岁 | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 每12 h给药1次 | 左氧氟沙星 0.2 g, 每12 h给药1次 | 7-14 | ①②③ |
| 杨若松等(2010年) ^[12] | 136 | 27~78岁 | | 呼吸机相关性肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 每8 h给药1次或每12 h给药1次 | 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 每8 h给药1次或每12 h给药1次 | 14 | ①②③ |
| 林其昌等(2015年) ^[13] | 202 | 69.6岁 | 69.8岁 | 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 头孢哌酮舒巴坦 3 g, 每8 h给药1次 | 莫西沙星 0.4 g, 1日1次 | 7-10 | ①②③ |
| 黄建军等(2016年) ^[14] | 40 | 10个月 | 12个月 | 儿童肺炎克雷伯菌肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 1日80~160 mg/kg, 分2次给药 | 哌拉西林他唑巴坦 1次80~100 mg/kg, 每8 h给药1次 | 10~14 | ①②③ |
| 海珊等(2006年) ^[15] | 65 | 65.1岁 | 63.4岁 | 社区获得性肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 左氧氟沙星 0.3 g, 1日2次 | 7 | ①②③ |
| 马厚勋等(2000年) ^[16] | 62 | 67.4岁 | 68.7岁 | 肺部感染患者 头孢哌酮舒巴坦 1 g, 每8 h给药1次 | 头孢哌酮舒巴坦 1 g, 每8 h给药1次 | 4-14 | ①②③ |
| 赵凤芹等(2003年) ^[17] | 80 | 18~50岁 | | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 每8 h给药1次或每12 h给药1次 | 哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, 每8 h给药1次或每12 h给药1次 | 7-14 | ①②③ |
| 陈慧平等(2006年) ^[18] | 44 | 75.7岁 | 76.0岁 | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 左氧氟沙星 0.5 g, 1日1次 | 10 | ①②③ |
| 时俊霞等(2016年) ^[19] | 70 | 70.9岁 | 70.7岁 | 社区获得性肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 1.5 g, 1日2次 | 左氧氟沙星 0.3 g, 1日2次 | 14 | ① |
| 张贤春等(2015年) ^[20] | 169 | 66.8岁 | | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 莫西沙星 0.4 g, 1日1次 | 7-14 | ① |
| 郑碧霞等(2007年) ^[21] | 63 | 58.9岁 | | 下呼吸道感染患者 头孢哌酮舒巴坦 2 g, 1日2次 | 哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, 每8 h给药1次 | 7 | ①②③ |
| 谢志伟等(2012年) ^[22] | 60 | 3.5岁 | | 肺炎患者 头孢哌酮舒巴坦 | 哌拉西林他唑巴坦 | — | ①②③ |

注:①有效率;②细菌清除率;③ADR发生率;“—”表示无法获得相关资料

Note:①effective rate; ②bacterial clearance rate; ③incidence of ADR; “—”indicates no related data

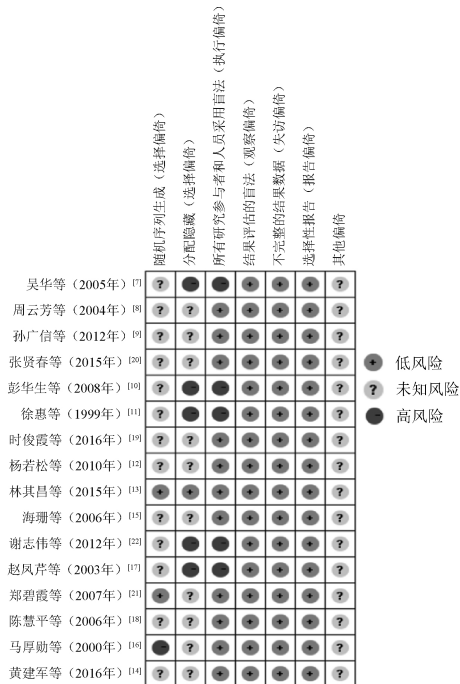


图3 纳入研究的偏倚风险详细结果

Fig 3 Detailed results of bias risk of enrolled studies

Meta分析结果显示,干预组与对照组患者的临床有效率比较,差异无统计学意义($OR=0.80, 95\%CI=0.39\sim 1.65, P=0.54>0.05, I^2=0\%$),见图5。

2.4.2 细菌清除率:14项研究^[7-18,21-22]报告了细菌清除率,其中干预组分离细菌358株,清除298株,清除率为83.24%;对照组分离细菌365株,清除299株,清除率为81.92%,见表2。各研究间异质性较小($P=0.28, I^2=17\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,干预组与对照组患者细菌清

除率比较,差异无统计学意义($OR=1.13, 95\%CI=0.76\sim 1.68, P=0.56>0.05$),见图6。哌拉西林他唑巴坦的亚组分析中,共5项研究^[7,14,17,21-22],包含236株菌株,Meta分析结果显示,干预组与对照组患者细菌清除率比较,差异无统计学意义($OR=0.76, 95\%CI=0.31\sim 1.91, P=0.56>0.05, I^2=0\%$),见图7。

表2 两组患者细菌分布及细菌清除情况

Tab 2 Distribution and clearance of bacteria in two groups

| 菌种 | 干预组 | | 对照组 | |
|--------|------|------|------|------|
| | 分离/株 | 清除/株 | 分离/株 | 清除/株 |
| 肠杆菌科 | 181 | 127 | 187 | 123 |
| 不动杆菌 | 30 | 18 | 29 | 16 |
| 假单胞菌 | 60 | 35 | 55 | 31 |
| 肺炎链球菌 | 30 | 25 | 36 | 31 |
| 葡萄球菌 | 21 | 15 | 23 | 11 |
| 粪肠球菌 | 1 | 0 | 3 | 3 |
| 流感嗜血杆菌 | 16 | 14 | 13 | 12 |
| 其他 | 19 | 64 | 19 | 72 |
| 合计 | 358 | 298 | 365 | 299 |

2.4.3 ADR发生率:13项研究^[7,9-12,14-18,20-22]报告了ADR发生情况,均为常见的ADR,如恶心、上腹部不适、轻度腹泻和头晕等,未见严重的ADR发生。其中,干预组患者490例,发生ADR30例,ADR发生率为6.12%;对照组患者507例,发生ADR32例,ADR发生率为6.31%。各研究间无异质性($P=1.00, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,干预组与对照组患者ADR发生率比较,差异无统计学意义($OR=0.97, 95\%CI=0.58\sim 1.62, P=0.91>0.05$),见图8。

2.4.4 发表偏倚:分别以临床有效率、ADR发生率为指标,以RR为横坐标,SE(log[RR])为纵坐标绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析。结果显示,各研究散点偏左分布,纳入研究可能存在一定的发表偏倚,见图9—10。

3 讨论

3.1 临床疗效

本研究结果表明,头孢哌酮舒巴坦治疗下呼吸道感染的临

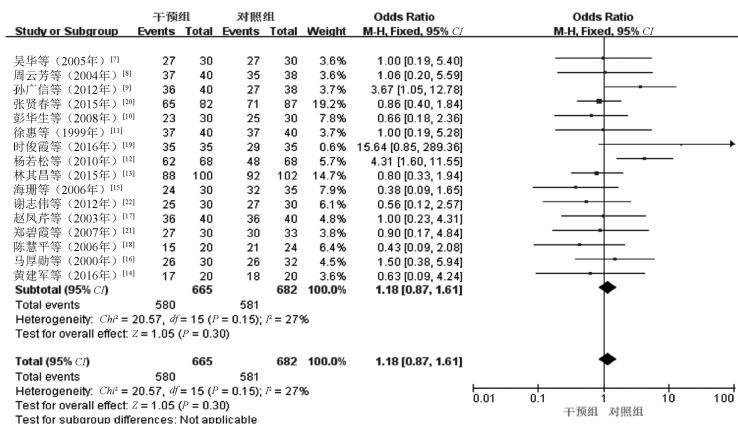


图 4 两组患者临床有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis on the comparison of clinical effective rate between two groups

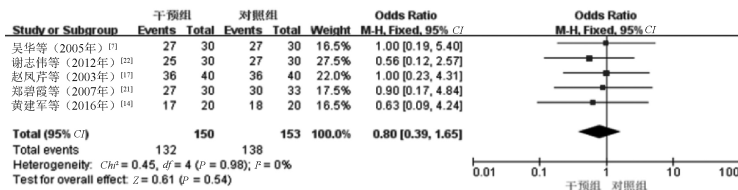


图 5 哌拉西林他唑巴坦亚组中两组患者临床有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis on the comparison of clinical effective rate between two groups in the subgroup of piperacillin tazobactam

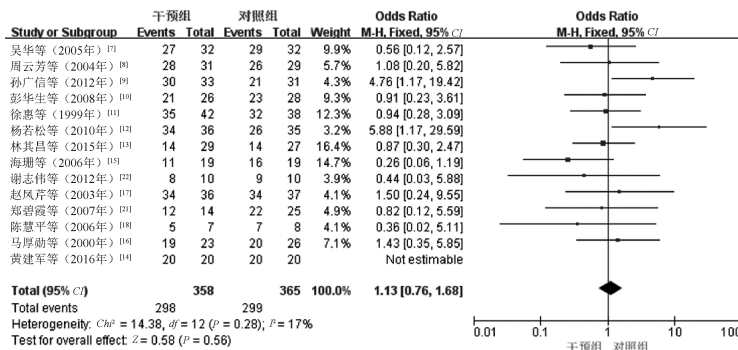


图 6 两组患者细菌清除率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis on the comparison of bacterial clearance rate between two groups

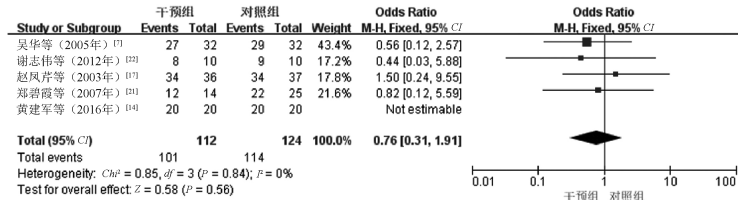


图 7 哌拉西林他唑巴坦亚组中两组患者细菌清除率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis on the comparison of bacterial clearance rate between two groups in the subgroup of piperacillin tazobactam

床有效率、细菌清除率与对照药相当。头孢哌酮舒巴坦与哌拉西林他唑巴坦同为含 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,两者抗菌谱类似,对革兰阴性菌具有强大的抗菌活性,对部分革兰阳性菌有一定程度的抗菌活性。两者的不同之处主要包括:(1)哌拉西林对肠球菌有较好的抗菌活性,而肠球菌对头孢哌酮天然耐药。(2)头孢哌酮舒巴坦对不动杆菌有较好的抗菌活性,而

哌拉西林他唑巴坦对其作用较弱。(3)药动力学方面,哌拉西林他唑巴坦广泛分布在组织和体液中,主要经肾脏排泄清除,对于泌尿系统感染较头孢哌酮舒巴坦更有优势,但肾功能不全患者需要调整剂量;头孢哌酮舒巴坦也能较好地分布到组织体液各处,其中头孢哌酮主要经胆汁排泄,舒巴坦主要经肾脏排泄,对于胆道感染较哌拉西林他唑巴坦更有优势,胆道梗阻患者应

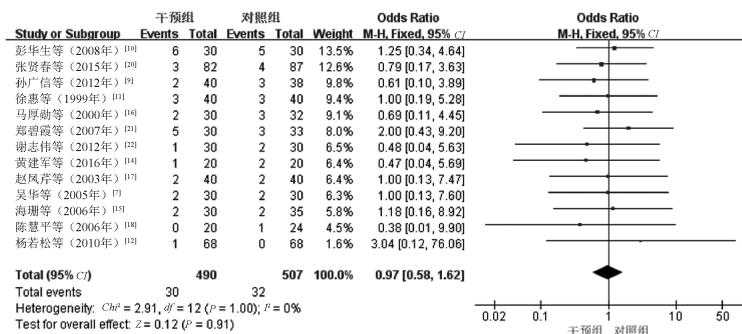


图 8 两组患者 ADR 发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis on the comparison of incidences of ADR between two groups

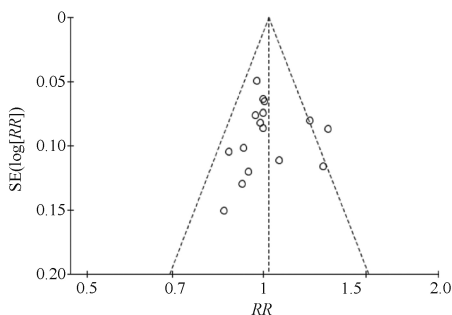


图 9 临床有效率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of clinical effective rate

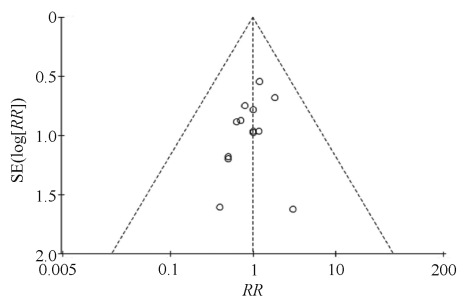


图 10 ADR 发生率的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of incidence of ADR

注意调整剂量,肾功能不全患者应注意根据舒巴坦调整剂量。

(4) 哌拉西林他唑巴坦属于青霉素+ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,使用前需进行皮试;头孢哌酮舒巴坦属于头孢菌素+ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,使用前无需常规皮试,使用更为方便^[23]。因此,本研究以哌拉西林他唑巴坦作为主要对标药物进行了亚组分析,结果显示,头孢哌酮舒巴坦与哌拉西林他唑巴坦用于下呼吸道感染的临床有效率和细菌清除率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。Chen 等^[24]开展的头孢哌酮舒巴坦与哌拉西林他唑巴坦治疗医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎临床疗效比较的研究中,也得到了类似的结果。根据 CHINET 中国细菌耐药监测网数据(2021 年 1—6 月),肠杆菌属菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌属对头孢哌酮舒巴坦的耐药率分别为 17.7%、14.7%和 52.7%,对哌拉西林他唑巴坦的耐药率分别为 18.3%、13.3%和 72.6%^[4]。本研究中菌株构成分布也可以看出,分离菌株数排序居前 2 位的致病菌为肠杆菌科细菌和假单胞菌,依据 CHINET 监测网数据,上述细菌对头孢哌

酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦的耐药率相近,这一数据也支持本研究得出的临床有效率及细菌清除率相当的结论;尽管不动杆菌对头孢哌酮舒巴坦更为敏感,但本研究结果显示两组患者细菌清除率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与分离到的菌株样本量较少有关。

3.2 安全性

本研究结果显示,头孢哌酮舒巴坦的 ADR 发生率与对照药相当。受原始研究的局限,纳入统计的 ADR 主要为恶心、上腹部不适、轻度腹泻及头晕等常见的 ADR,本次 Meta 分析未见备受临床关注的头孢哌酮舒巴坦相关凝血功能异常的数据。但在另一项头孢哌酮舒巴坦治疗粒细胞缺乏伴发热的研究中,10%(10/101)的接受头孢哌酮舒巴坦治疗的患者出现凝血酶原时间延长,然而没有观察到与研究药物相关的出血^[25]。

3.3 本研究的局限性

首先,纳入的大多数随机对照试验没有开展头孢哌酮舒巴坦体外药敏试验,本研究无法评估细菌对头孢哌酮舒巴坦的耐药率及其对临床结果的影响,因此,依据 CHINET 中国细菌耐药监测网数据进行了分析讨论;其次,本研究没有进一步对下呼吸道感染进行分类,即社区获得性或医院获得性,未能按发病环境地点区分病原菌分布;另外,部分研究纳入样本量较少,多数研究未详细说明随机方法、随机分配是否隐藏,其中有 6 项研究属于高偏倚风险,可能会对统计分析结果有一定影响。因此,今后还需开展更多大样本、高质量的临床研究,以期临床合理用药提供可靠依据。

参考文献

- [1] GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(11): 1191-1210.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [4] 复旦大学附属华山医院抗生素研究所. CHINET 数据云/抗生素耐药性[EB/OL]. [2021-09-05]. <http://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.

(下转第 69 页)