

广东省外科围手术期预防用药常用头孢菌素注射剂临床快速综合评价专家共识(2023版)

广东省药学会(2023年7月13日发布,在线出版日期:2023-07-13)

关键词:头孢菌素注射剂;综合评价;专家共识

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1674-229X(2024)01-0001-05

Doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2024.01.001

Guangdong Expert Consensus on Clinical Rapid Comprehensive Evaluation of Common Cephalosporin Injections for Surgical Perioperative Prophylaxis

Guangdong Pharmaceutical Association

KEYWORDS:cephalosporin injections; comprehensive evaluation; expert consensus

1 背景

2019年4月9日,国家卫生健康委办公厅发布了《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》(国卫药政函〔2019〕80号),通知指出药品使用监测和临床综合评价是促进药品回归临床价值的基础性工作,是巩固完善基本药物制度的重要措施,是健全药品供应保障制度的具体要求。2021年7月28日,国家卫健委发布《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》(国卫办药政发〔2021〕16号),内附《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》,指南指出药品临床综合评价以人民健康为中心,以药品临床价值为导向,利用真实世界数据开展药品实际应用评价,组织对药品供应保障各环节的信息进行综合分析。科学开展药品临床综合评价,对药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性等进行定性、定量数据整合分析,可以提升药品供应保障能力,促进科学、合理、安全用药^[1,2]。

随着药品集中带量采购工作常态化制度化开展,越来越多的抗菌药物被纳入集采范畴。基于抗菌药物作用对象为病原菌而非人体生理靶点的特殊性,常规的药品一致性评价并不能完全有效反映抗菌药物临床使用过程中的一致性,2022年5月4日,国务院办公厅印发《深化医药卫生体制改革2022年重点工作任务》明确提出“研究完善对抗菌药物等具有特殊性的药品集采规则和使用方案”的要求。《医疗机构抗菌药物集中带量采购管理专家共识》

鼓励医疗机构完善集采抗菌药物临床综合评价的方法学体系建设,充分利用各级医疗卫生机构的真实世界数据,按照《药品临床综合评价管理指南(2021版试行)》组织开展科学规范的抗菌药物临床综合评价,并重视评价结果的质量评价与转化应用,以促进集采抗菌药物的合理使用^[3]。

手术部位感染(surgical site infection, SSI)是外科手术的并发症之一,抗菌药物的预防性使用是降低SSI发生率的手段之一,但使用目的与作用必须明确。外科手术部位感染主要病原菌是金黄色葡萄球菌,美国、欧洲、日本等国家手术预防使用最多抗菌药物是头孢唑林,而国内主要使用头孢呋辛,国内外在临床使用药物方面有差别。目前国内尚缺乏对头孢菌素注射剂的临床综合评价指南,为促进医疗机构在外科围手术期预防感染合理使用头孢菌素注射剂,本会组织专家制定《广东省外科围手术期预防用药常用头孢菌素注射剂临床快速综合评价专家共识(2023版)》,旨在为各医疗机构围手术期预防用药头孢菌素注射剂提供循证参考。

2 药品临床快速综合评价的方法及资料来源

本共识依据2023年发布的《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(以下简称“快速指南”),采用百分制量化评分,对围手术期预防用药常用头孢菌素注射剂的药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性等5个维度进行评价。此外,结合抗菌药物及围手术期外科预防用药的特点,经专

家组多次讨论,将药物经济学评分由10分调整为7分,其他属性评分由10分调整为13分用于增加抗菌药物管理指标评分项。本共识的发表旨在为医疗机构遴选药物与促进围手术期预防用药头孢菌素注射剂合理使用提供参考^[4]。

3 药品临床快速综合评价指标和细则

3.1 药学特性(28分)

主要从药理作用(5分)、体内过程(5分)、药剂学与使用方法(12分)、贮藏条件(4分)、药品有效期(2分)共5个方面考察待遴选药品药学特性。

资料来源:药品说明书、《国家抗微生物治疗指南(第三版)》^[5]等。

3.2 有效性(27分)

重点考察待遴选药品的临床使用效果,考察其在诊疗规范、临床指南、专家共识等相关权威专业资料中的推荐级别及临床使用的实际治疗效果。有效性应包括“指南推荐”“适应证”及“临床疗效”,但鉴于评价药物为围手术期预防感染用药,实际临床效果不好评估,因此主要从适应证(7分)、指南推荐(20分)2个方面评分。

资料来源:《抗菌药物临床应用指导原则(2015版)》^[6]、《国家抗微生物治疗指南(第三版)》等。

3.3 安全性(25分)

重点考察待遴选药品在临床应用的安全属性,主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文(CTCAE-V5.0)分级(8分)、特殊人群(11分)、药物相互作用(3分)和根据抗菌药物的特性设置诱导耐药性(3分)共4个方面进行考察。

资料来源:药品说明书、《国家抗微生物治疗指南(第三版)》、国家药品监督管理局(NMPA)等网站相关信息。

3.4 经济性(7分)

鉴于围手术期预防感染基本为单次术前给药,用药频次较少,经济性赋分相对于指南有所减少,由10分调整为7分,考察待遴选药品与同通用名药物(2分)及主要适应证可替代药品(5分)的治疗费用差异。

资料来源:广州药品集团采购平台,药品价格查询日期为2023年5月30日。

3.5 其他属性(13分)

考虑抗菌药物使用和监管的特殊性,其他属性由10分增加至13分,用于增设抗菌药物管理评分,具体赋分如下:药品国家医保(3分)、国家基本药物目录的收录情况(3分),抗菌药物管理(3分),国家集中采购药品(1分),原研/参比/一致性评价(1分),

全球使用情况(1分),生产企业状况(1分)共6个方面的属性。

资料来源:药品说明书、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》^[7]、《国家基本药物目录(2018年版)》^[8]、美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局网站(EMA)、日本药品医疗器械管理局(PMDA)网站、美国《制药经理人》公布的2022年全球制药企业50强目录^[9]和工信部2021年度中国医药工业百强榜^[10]。

医疗机构药品评价与遴选量化记录表见附表1。

4 临床快速综合评价

评价范围:针对外科手术预防感染的主要病原菌为金黄色葡萄球菌,本共识遴选评价的药品为已在中国上市的临床常用一代、二代头孢菌素注射剂:头孢唑林、头孢拉定、头孢硫脒、头孢呋辛、头孢替安、头孢孟多。本次评价纳入原研/参比制剂和国家集中采购广东中标品种,在无以上品种的情况下,依次考虑广东省联盟采购中标品种和国内2022年销量最大并在广东省挂网销售品种,具体情况见附表2。

4.1 药学特性评分

4.1.1 药理作用评分 9种药品药理作用机制明确,作用机制无创新性,均为4分。

4.1.2 体内过程评分 参照国内外说明书及《国家抗微生物治疗指南(第三版)》,9种药品体内过程明确,吸收、分布、代谢、排泄的主要药理学参数完整得5分。

4.1.3 药剂学与使用方法评分 9种药品都是成分和辅料明确,得2分。头孢拉定、头孢呋辛(西力欣)、头孢孟多由于厂家都只有单规格上市,临床儿童用药需按照体质量进行配制剂量,不如多规格便利,在规格和包装得1分;其余药品得2分。9种药品均为注射用无菌粉针,用于静脉滴注,剂型适宜均得1分。9种药品均为固定剂量给药,给药过程中不需要调整,给药剂量均得2分。给药频次评分:9种药品在说明书或临床应用实践中都有追加给药的描述,其中头孢拉定、头孢孟多、头孢替安半衰期在1h以内,根据不同手术类型术中追加给药可能性较大,得1.5分;头孢硫脒半衰期为(1.19±0.12)h、头孢呋辛半衰期在70min,头孢唑林在1.5~2h,对于常规短程手术一般不需追加给药,用药频次得2分。9种药品均为注射剂,围手术期用药都是静脉滴注,需医务人员给药,使用方便均得1分。

4.1.4 贮藏条件评分 头孢唑林、头孢呋辛为避光,密闭,不超过25℃保存,得3分;头孢拉定、头孢硫脒、头孢孟多、头孢替安为避光,在凉暗处(避光并不超过20℃)保存,得2分。

4.1.5 药品有效期评分 头孢硫脒有效期为18个月,得0.5分;其余均为24个月,得1分。具体打分见附表3。

4.2 有效性评分

4.2.1 适应证评分 《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》载明的围手术期预防应用的品种选择主要为第一代、二代头孢菌素,有循证医学证据的第一代头孢菌素主要为头孢唑林,第二代头孢菌素主要为头孢呋辛。《国家抗微生物治疗指南(第三版)》中头孢唑林和头孢呋辛具有相同的地位,都是临床首选。世界卫生组织抗生素AWaRe分类中将头孢唑林作为外科手术预防感染第一用药,而将头孢呋辛作为第二选择(因其更容易传播耐药性)^[11]。纳入美国ASHP/IDSA外科手术抗菌药物预防临床实践指南的药物有头孢唑林和头孢呋辛^[12];纳入日本JSC手术预防指南推荐有头孢唑林和头孢替安^[13]。本次适应证头孢唑林和头孢呋辛均作为临床首选,得7分;头孢替安因其在日本JSC手术预防指南中有作为首选的手术类型推荐,得5分;其他得分为3分。在此基础上,对说明书未载明手术预防用药适应证的头孢拉定、头孢硫脒、头孢替安扣1分。

4.2.2 指南评分 《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》载明的围手术期预防应用的28个术种中,18个术种推荐第一、二代头孢菌素作为单一预防用药;《国家抗微生物治疗指南(第三版)》载明的围手术期抗菌药物预防用药30个手术类型中,推荐头孢唑林和头孢呋辛分别有21个。美国ASHP/IDSA外科手术抗菌药物预防临床实践指南载明的36个手术类型中,首选推荐头孢唑林的有34个,而首选推荐头孢呋辛的为8个;头孢呋辛注射剂未在日本上市,JSC手术预防抗菌药物指南载明的130个手术类型中,首选推荐头孢唑林的有82个,而首选推荐头孢替安的为11个,显示国内外用药的差异性。在有效性考察评分中,以《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》为基础,所有一、二代头孢均有基础评分11分;头孢唑林在中国、美国和日本权威指南中均作为多数推荐,指南加分为9分;头孢呋辛在中国指南中属于多数推荐,美国指南属于中数推荐,而日本指南无推荐,指南加分为5分;头孢替安在日本权威指南为少数推荐,附加分为1分。具体打分情况见附表4。

4.3 安全性评分

4.3.1 不良反应分级或CTCAE分级评分 根据药品说明书和《国家抗微生物治疗指南(第三版)》,此类药品主要不良反应表现:①过敏反应:临床主要表现为皮疹、嗜酸性粒细胞增多、发热、哮喘,严重者可致过敏性休克;②胃肠道反应:恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适等较为常见;③凝血功能障碍:头孢菌素可引起凝血时间延长,出血倾向,与头孢菌素影响肠道维生素K合成和血小板功能障碍有关;④血液系统影响:主要表现为白细胞与血小板下降、急性溶血性贫血等;⑤神经系统反应:可引起轻度的神经系统症状,如头痛、头晕、感觉异常,剂量过大可引起头孢菌素脑病;⑥对肝肾功能影响:偶可引起ALT,AST,ALP一过性增高,头孢菌素对肾小管有直接毒性,主要表现为肉眼血尿、血肌酐和尿素氮升高。根据外科手术预防使用抗菌药物次数/疗程以及术后患者本体生理反应不佳的特点,本次评价不良反应评分选取过敏反应为考察内容。文献研究表明使用头孢菌素发生皮疹等过敏反应多数情况下在给药后24h内,发生率在1%~2.8%;头孢菌素引起过敏性休克反应的发生率很少见,相对风险范围为1:100 0至1:1 000 000^[14]。按照CTCAE-V5.0分级标准将皮疹、荨麻疹、瘙痒、发热、红斑归为中等不良反应,将过敏性休克归类为重度不良反应,主要以各自说明书为依据进行赋分。中度不良反应评价:头孢唑林和头孢呋辛发生的中度不良反应发生率0.1%~1%之间,得3分;头孢拉定和头孢替安发生率分别低于3%和低于5%,得2分,其中头孢硫脒和头孢孟多说明书均未提及不良反应的发生数据,得0分。重度不良反应以过敏性休克发生率作为判断依据来赋分,头孢唑林和头孢呋辛均小于0.01%,都得5分;头孢替安发生率小于0.1%,得4分;头孢拉定、头孢硫脒、头孢孟多未提及不良反应的发生数据,得0分。NMPA显示头孢唑林、头孢拉定、头孢硫脒出现一次药物警戒通报,因此头孢唑林、头孢拉定和头孢硫脒各扣0.5分。本次评价的品种相关药物警戒均以通用名作通报,因此按照通用名品种进行赋分。相关的不良反应详见附表5。

4.3.2 特殊人群评分 头孢唑林可用于1个月以上的儿童;头孢硫脒显示儿童可用,且《国家抗微生物治疗指南(第三版)》载明28日龄以上婴儿有用量推荐;头孢呋辛可用于新生儿;头孢孟多用于1个月以上的儿童;头孢替安可用于新生儿以后的儿童,以上均得2分;头孢拉定用于1岁以上儿童,得1.6分。

9个药品老年患者均可用,老人用药均得1分。

头孢菌素均为妊娠毒性B级,在获益大于风险

的情况下用,因此妊娠期妇女都可用,均得1分。

根据各药品说明书载明的哺乳期情况附表:头孢唑林哺乳期妇女可用,得1分;头孢呋辛说明书明确慎用,头孢拉定、头孢硫脒、头孢孟多、头孢替安在权衡利弊之后再行用,得0.5分。

《国家抗微生物治疗指南》(第三版)载明肝功能异常者,头孢唑林、头孢拉定、头孢呋辛无须剂量调整,均得3分;头孢硫脒、头孢替安为慎用,另外,头孢孟多含有甲硫四唑分子结构,在肝病时容易引起凝血酶障碍,也应慎用,得2分。

《国家抗微生物治疗指南》(第三版)载明头孢唑林、头孢拉定、头孢呋辛、头孢替安在肾功能减退时均需减量应用;头孢硫脒和头孢孟多说明书显示肾功能损伤者需减量使用,以上均得2分。

4.3.3 药物相互作用所致不良反应评分 头孢菌素与氨基糖苷类抗菌药物、利尿剂合用有可能增加肾毒性风险,因此均属于有药物相互作用,需调整剂量的药品,均得2分。

4.3.4 诱导耐药性评分 诱导耐药性和引起体内菌群失调角度,一代头孢代表品头孢唑林、头孢拉定和头孢硫脒仅对阳性菌有效果,属于窄谱抗生素,得3分;头孢呋辛、头孢孟多和头孢替安对阳性菌有较好作用之外,也对部分阴性菌起作用,在世界卫生组织抗生素AWaRe分类中将头孢呋辛作为慎用类抗生素,因其更容易传播耐药性,得2分。具体打分情况见附表6。

4.4 经济性评分

考察待评价药品同通用名药品和相同适应证可替代药品的日均治疗费用差异,用量按照术前单次给药计算,除头孢拉定价格来源于广东联盟集中采购价格外,其他药品价格均来源于广州药品集团采购平台。对9种药品日费用估算(如附表7所示)及经济性评价如下:头孢拉定在这些抗菌药物中日均费用最低,同适应证评分以它为基准进行计算。具体打分情况见附表8。

4.5 其他属性评分

4.5.1 国家医保评分 头孢唑林、头孢呋辛为国家医保甲类,得3分;头孢拉定为国家医保乙类,得2分;头孢硫脒和头孢替安为国家医保乙类但有限制,得1.5分;头孢孟多未进入医保目录得1分。

4.5.2 基本药物评分 《国家基本药物目录》中入选的是头孢唑林、头孢呋辛,得3分;其余未入选目录得1分。

4.5.3 抗菌药物管理评价 头孢唑林、头孢拉定、头孢呋辛为《广东省抗菌药物临床应用分级管理目录(2022年版)》非限制使用抗菌药物,得1分;头孢硫

脒、头孢孟多、头孢替安为限制使用抗菌药物,得0.5分;抗菌药物管理DDD数值评价:DDD数值排名依次为头孢替安、头孢孟多、头孢呋辛、头孢唑林、头孢硫脒、头孢拉定,具体得分为:头孢替安得2分,头孢孟多和头孢呋辛得1.5分,头孢唑林和头孢硫脒得1分,头孢拉定得0.5分,具体DDD数值见附表9。

4.5.4 国家集中采购药品评分 头孢唑林和头孢呋辛(新福欣)为国家集中采购药品中标产品,得1分;头孢拉定和头孢硫脒为省级集中采购中选品种,得0.5分;其他不得分。

4.5.5 原研/参比/一致性评价评分 头孢呋辛(西力欣)和头孢硫脒(仙力素)为原研品种,得1分;头孢唑林(凯复卓)和头孢呋辛(力复乐)为参比制剂国际公认技术转移、地产化品种,得0.8分;头孢唑林(新泰同)和头孢呋辛(新福欣)为通过一致性评价品种,得0.5分;头孢拉定和头孢孟多为非过评品种,不得分。

4.5.6 企业生产状况评分 头孢呋辛(西力欣)为全球前十药企生产品种,头孢唑林(新泰同)和头孢替安(锋替新)为工信部前十药企品种得1分;头孢拉定(头力先)为工信部排名第51药企品种得0.6分;其余不得分。

4.5.7 全球使用情况评分 头孢唑林在中国、美国、日本、欧洲均有上市,头孢呋辛在中国、美国和欧洲有上市,头孢替安在中国和日本有上市,头孢拉定和头孢孟多在国外非主流国家和国内有销售,头孢硫脒只在国内销售;按照具体厂家品种国内外上市进行评价,仅头孢呋辛(西力欣)为国内外有销售的企业,得0.5分;其余药品均在国内销售,不得分。具体打分情况见附表10。

5 外科围手术期常用头孢菌素注射剂总体评分总结

上述药物评价,运用快速指南多属性评分工具,对药品药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性5个维度量化评分,为医疗机构遴选药物与促进临床合理用药提供参考。

评价结果显示,药品品种方面头孢唑林得分最高,其次为头孢呋辛,主要得益于其在药学特性、有效性、安全性3方面的优势,其他品种排名依次为头孢替安、头孢拉定、头孢硫脒、头孢孟多。根据评价结果,头孢唑林和头孢呋辛属于强推荐药品,与外科围手术期预防感染国内外权威指南推荐吻合。头孢硫脒和头孢替安在《上海市抗菌药物临床应用分级管理目录(2021年版)》中不推荐用于外科预防用药^[15];头孢孟多未入选医保目录,评价结果能较好的反映抗菌药物管理趋势。具体打分情况见表1。

表1 外科围手术期常用头孢菌素注射剂综合评分

评价维度	头孢唑林		头孢拉定	头孢硫脒	头孢呋辛			头孢孟多	头孢替安
	凯复卓	新泰同	头力先	仙力素	西力欣	力复乐	新福欣	孟得新	锋替新
药学特性	23	23	20.5	21.5	22	23	23	20.5	21.5
有效性	27	27	13	13	23	23	23	14	16
安全性	22.5	22.5	15.6	13	21.5	21.5	21.5	12.5	18.5
经济性	0.7	4.5	7	1.7	1.6	1.8	4.4	0.6	2.3
其他属性	9.8	10.5	5.6	5.5	11	9.3	10	4	6
总分	83	87.5	61.7	54.7	79.1	78.6	81.9	51.6	64.3

需要注意的是,本次纳入多家头孢唑林和头孢呋辛厂家进行考察,评价结果显示国家集中采购中选的一致性评价药品,得分高于原研/参比制剂,主要是体现在其经济性方面。药品的药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等多维度评分需要根据循证证据的更新、医保及基药目录调整、药品价格和生产企业排名波动等信息变化进行相应的动态调整。本共识可为医疗机构在外科围手术期预防用药头孢菌素注射剂遴选与促进临床合理用药提供参考依据。

附表见本共识知网页面。

《广东省外科围手术期预防用药常用头孢菌素注射剂临床快速综合评价专家共识(2023版)》起草专家组

顾问:

肖永红(浙江大学医学院附属第一医院 主任医师)、郑志华(广东省药学会 主任药师)、陈孝(中山大学附属第一医院 主任药师)

执笔:

陈吉生(广东药科大学附属第一医院 主任药师)、陈永(广东药科大学附属第一医院 副主任药师)、曹伟灵(深圳市罗湖医院 主任药师)

药学专家(以姓氏拼音排序):

蔡德(汕头医学院附属第一医院 主任药师)、陈攀(中山大学附属第一医院 副主任药师)、陈文瑛(南方医科大学第三附属医院 主任药师)、金伟军(暨南大学附属第一医院 主任药师)、季波(南部战区总医院 主任药师)、黎小妍(中山大学附属第六医院 主任药师)、刘韬(中山大学肿瘤防治中心 主任药师)、刘新宇(深圳市卫生健康委员会医政处 主任药师)、李亦蕾(南方医科大学南方医院 主任药师)、仇志坤(广东药科大学附属第一医院 副主任药师)、邱凯锋(中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师)、唐洪梅(广州中医药大学第一附属医院 主任药师)、王景浩(暨南大学附属第一医院 主任药师)、王若伦(广州医科大学附属第二医院 主任药师)、王勇(南方医科大学珠江医院 主任药师)、魏理(广州医科大学附属第一医院 主任药师)、吴红卫(广东药科大学附属第一医院 主任药师)、吴新荣(南部战区总医院 主任药师)、伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师)、张

述耀(广州市红十字会医院 主任药师)、曾英彤(广东省人民医院 主任药师)、郑锦坤(粤北人民医院 主任药师)、钟诗龙(广东省人民医院 主任药师)、周本杰(中山大学附属第七医院 主任药师)

参考文献

- [1] 卫生健康委中医药局.关于加强公立医院运营管理的指导意见[EB/OL]. 国卫财务发[2020]27号.2020-12-21.
- [2] 国家卫生健康委办公厅.关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. 国卫办药政发[2021]16号.2021-07-28.
- [3] 中华医学会临床药学分会,中华医学会细菌感染与耐药防治分会.医疗机构抗菌药物集中带量采购管理专家共识[J]. 医药导报,2023,42(1):1-5.
- [4] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J].医药导报,2023,42(4):447-456.
- [5] 国家卫生健康委合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南(第三版)[M].北京:人民卫生出版社,2023.
- [6] 国家卫健委.关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知[EB/OL].2015-08-27.
- [7] 国家医保局,人力资源社会保障部.关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)的通知[EB/OL].2023-01-13.
- [8] 国家卫健委,国家中医药管理局.关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL].2018-09-30.
- [9] Christel M. 2022 Pharm Exec Top 50 Companies[J]. Pharm Exec, 2022,42(6):20-25.
- [10] 中国医药统计网.工信部2021年度中国医药工业百强榜[EB/OL]. 2022-12-19.https://www.yytj.org.cn/enterpriseTop.aspx.
- [11] 世界卫生组织用于评估和监测使用情况的抗生素分类(AWaRe classification)[EB/OL]. https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification.
- [12] ASHP. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery[EB/OL]. https://www.ashp.org/surgical-guidelines.
- [13] 日本化学疗法学会,日本外科感染症学会.術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン[EB/OL].https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=62#pdf.
- [14] Diagnosis and Management of Immediate Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins Clinic Rev Allerg Immunol [J]2013,45:131-142.
- [15] 上海市卫生健康委员会.关于印发《上海市抗菌药物临床应用分级管理目录(2021年版)》的通知[EB/OL]. http://wsjkw.sh.gov.cn/yzgl4/20210316/7bf75a6fe963446d9f97d99fef5572f.html.