

临床药师会诊在感染性疾病治疗中的效果评价：基于患者个体数据的 Meta-分析

张家兴，张瑞，谢娟*，陈琦，熊世娟，钱鑫

贵州省人民医院药剂科 贵州贵阳 550002

[摘要] **目的：**本研究旨在评估临床药师抗感染会诊的效果，探讨临床药师专业对会诊结局的影响。**方法：**本研究连续纳入 2017 年 4 月至 2019 年 12 月的感染会诊患者，前瞻性收集患者的基线信息，开展多中心队列研究。以临床医师在治疗中是否采纳临床药师的建议作为暴露因素，以感染治疗有效率作为结局指标。统计分析采用基于倒方差法的两步法患者个体数据（IPD）Meta 分析。**结果：**共纳入来自 12 家三级医疗机构的 2631 例感染会诊患者，IPD Meta 分析结果显示，在控制其他混杂因素的情况下，临床药师会诊干预能改善患者的预后（合并比值比(*OR*)=1.80，95%可信区间(*CI*) [1.14, 2.84]，*P*=0.012），而感染和非感染专业临床药师的会诊效果相当（*OR*=0.87，95%*CI*[0.62, 1.22]，*P*=0.421）。**结论：**临床药师会诊是一种能够优化感染性疾病治疗的干预措施，并且可实现服务的标准化。

[关键词] 抗菌药物管理项目；临床药师会诊；感染性疾病；药学服务；患者个体数据 Meta 分析

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目（编号：72064004）；贵州省人民医院博士基金项目（编号：GZSYBS[2019]09 号）

The effectiveness of clinical pharmacist-led consultation in the treatment of infectious diseases: individual patient data meta-analysis.

Zhang Jiaying, Zhang Rui, Xie Juan *, Chen Qi, Xiong Shijuan, Qian Xin
Department of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang Guizhou
550002

ABSTRACT: OBJECTIVE The current study aims to evaluate the effectiveness of clinical pharmacist-led consultation (CPC) in the treatment of infectious diseases (ID) and the effect of pharmacist background on the outcome. **METHODS** We conducted a prospective and multicenter cohort study, including consecutive patients with ID between April 2017 and December 2019. Baseline characteristics including sex, age, liver and kidney function, comorbidity, infection severity were prospectively collected. The main exposure of interest was whether the attending physician adopted recommendations of the clinical pharmacist in the therapeutic scheme. The outcome was the infection effective response, assessed during day 3-7 after completing CPC. Two step individual patient data (IPD) meta-analysis were performed by inverse variance method. **RESULTS** A total of 2631 ID patients from 12 tertiary hospitals were included in the final analysis according to the predesigned inclusion and exclusion criteria. The IPD meta-analyses indicated that CPC intervention could improve the ID patient prognosis in the context of other confounders controlled (*Pooled Odds ratio(OR)*=1.80, *95%Confidence Interval(CI)*=[1.14, 2.84]), and the effectiveness of CPC served by ID and non-ID clinical pharmacists might be equivalent (*Pooled OR*=0.87, *95%CI*[0.62, 1.22]). **CONCLUSION** This study suggests that CPC is a promising pharmacist-led intervention to improve ID treatment, and it can achieve standardization among clinical pharmacists with different backgrounds by some measures.

KEY WORDS: Antimicrobial Stewardship Program; clinical pharmacist-led consultation; infectious diseases; pharmaceutical service; individual patient data meta-analysis.

抗菌药物耐药（Antimicrobial resistance, AMR）已成为全球严重的公共卫生问题^{[1][2][3]}。有数据显示，全球每年因 AMR 死亡的人数约 70 万人^[4]，预计到 2050 年将增加到 1000 万人^[3]。随着细菌耐药性的增加，目前用于解决 AMR 的累计成本接近 100 万亿美元^[4]。发展中国家目前是抗菌药物的主要消耗国，因此 AMR 的情况最为突出^{[5][6]}。研究显示^[7]，一些发展中国家医疗机构的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率较高：摩洛哥 14.4%、科特迪瓦 16.8%、肯尼亚 27.7%、尼日利亚 29.6%、埃塞俄比亚 42.8%、南非 52%、喀麦隆 72%。一项来自中国抗菌药物监测网络（CHINET）的报告^[8]显示，革兰氏阴性杆菌比革兰氏阳性杆菌具有更高的耐药性；而且从 2005 年到 2017 年，我国耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌（CRKP）检出率明显增加。而由于公众和医学专业人员在抗菌药物方面的知识落差所导致的抗菌药物不合理使用进一步增加了我国 AMR 的负担^{[9][10][11]}。2014 年，世界卫生组织（WHO）呼吁“post-antibiotic era, in which common infections and minor injuries can kill”，从此，许多国家先后发起了抗菌药物管理项目（Antimicrobial Stewardship Program, ASP），ASP 的目的在于促进抗菌药物的合理使用、改善患者结局、减少细菌耐药性并减缓多重耐药菌的传播^[12]。同时，ASP 中纳入临床药师已被证明可以从各个方面改善抗菌药物使用的质量，如改善抗菌药物处方的指南遵从性^{[13][14][15]}、减缓多重耐药菌的出现^[16]、缩短抗菌药物治疗疗程^[17]、降低患者的病死率^[16]。

我国也在 2011 年启动了 ASP 并颁布《抗菌药物临床应用与管理》，要求临床药师参与抗菌药物特别是特殊级抗菌药物（万古霉素、碳青霉烯、替加环素）的临床应用与管理。但遗憾的是，由于临床药师的数量有限，并非所有的临床科室都能覆盖足够的临床药师尤其是感染专业的临床药师。因此，由感染和非感染专业的临床药师共同协作完成的临床药学会诊模式逐渐成为了 ASP 的重要组成部分。

随着 ASP 的持续推进，临床药师会诊在感染性疾病治疗中的作用也越来越受到关注。一项系统评价^[18]显示，临床药师会诊建议在我国具有良好的接受率（93.60%），而且能够优化感染性疾病的治疗。但是，由于纳入研究的方法学质量较差（高选择和报告偏倚风险），因此该结论尚需设计良好的前瞻性队列研究进一步验证。另一项单中心队列研究^[19]提示，临床药师会诊可改善感染患者的预后。但由于患者的代表性有限，该结论也有待进一步验证。因此，本研究基

于注册登记研究数据库（贵州省临床药师抗感染会诊数据库管理系统）开展多中心队列研究，以评价临床药师会诊在感染性疾病治疗中的效果并探讨临床药师专业对患者结局的影响。

1. 对象和方法

1.1 研究设计和研究机构

本研究基于贵州省药事管理质量控制中心平台，在贵州省 17 家医疗机构开展的前瞻性队列研究，包括贵州省人民医院、贵阳市第一人民医院、贵阳市第二人民医院、毕节市第一人民医院、铜仁市人民医院、兴义市人民医院、黔东南州人民医院、安顺市人民医院、黔南州人民医院、贵州省肿瘤医院、贵州医科大学附属医院、贵州医科大学附属第二医院、贵州医科大学附属白云医院、贵州医科大学附属乌当医院、贵阳市妇幼保健院、三穗县人民医院、息烽县人民医院。本研究经过贵州省人民医院伦理委员会批准(2017066)，并根据赫尔辛基宣言进行。

1.2 研究人群

本研究连续纳入 2017 年 4 月至 2019 年 12 月在上述研究机构中确诊为感染性疾病并申请临床药师会诊的住院患者，患者在参与研究前需签署知情同意书。研究的排除标准为：（1）使用特殊级抗菌药物（如第四代头孢菌素、万古霉素、碳青霉烯类等）后再申请临床药师会诊的患者，因为该类会诊仅仅只是为了满足 ASP 的要求，而临床药师并未实际参与患者的治疗；（2）临床药师会诊前已经死亡或出院的患者。

1.3 临床药师会诊干预的描述

主治医师在治疗复杂感染患者时提出临床药师会诊申请，临床药学部门根据会诊申请指派一名经过临床药师规范化培训的临床药师进行会诊。会诊药师根据患者的临床症状、实验室检查、病原学检查和影像学检查结果对患者的感染情况进行综合评估，并根据患者的特征（如年龄、性别、肝肾功能、基础疾病等）、当前最佳的临床证据（循证指南）以及药物特点（抗菌谱、PK-PD 特性以及不良反应）给出治疗建议（如抗菌药物的品种、剂量、给药频次和疗程）。最后由临床医生决定是否采纳临床药师的建议。

1.4 暴露因素和协变量

主要的暴露因素是临床医生在治疗中是否采纳了临床药师的建议，可以通过比较临床医生的医嘱和药师的建议来确定。根据是否采纳临床药师的建议将患者分为干预组和对照组。临床医生完全或部分采纳药师的建议均认为是采纳，会诊意见的接受率（AR）^[20]计算如下：

$$AR = \frac{\text{采纳临床药师会诊意见的患者人数}}{\text{申请临床药师会诊的患者人数}} \times 100\%$$

在干预组中，临床药师的专业（感染和非感染专业）是另一个暴露因素。同时也前瞻性地收集记录其他协变量（年龄、性别、科室、会诊类型、血清白蛋白水平、肝肾功能、感染严重程度、病原学检查结果、影像学检查结果、基础疾病、是否外科手术处理感染灶）。

1.5 结局指标的评估

（1）痊愈指症状、体征、实验室检查结果和病原学检查结果 4 项恢复正常；（2）好转指病情明显好转，但上述 4 项中有 2 项未完全恢复正常，细菌转为定植无症状，视为治疗有效；（3）无效指用药 72h 后病情无明显进步或加重。临床治疗转归中，痊愈、好转均视为治疗有效；未愈自动出院或死亡均归为治疗无效。结局测量时间为会诊完成后第 3 天至第 7 天^[19]。

1.6 数据收集与管理

本团队前期建立了本研究专用的注册登记研究数据库（贵州省临床药师抗感染会诊数据库管理系统：<http://39.108.6.93/webui/index.html#login>）用于患者数据的记录和管理。数据录入由两名研究者独立完成并交叉核对。为避免测量偏倚，结局测量者不能为该患者的会诊药师。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 和 Stata 14.0 软件进行统计分析，检验水准为 0.05。分类变量采用频率和构成比来统计描述。组间比较采用 χ^2 检验(或 Fisher 确切概率法) 或 Mann-Whitney U 检验。使用基于倒方差法的两步法患者个体数据（Individual patient data, IPD）Meta 分析：（1）纳入样本量 ≥ 80 的医疗机构数据，在每家医疗机构内，采用 Logistic 回归模型进行多因素分析，以治疗结局作为因变量，以主要暴露因素和性别、年龄、科室、低蛋白血症、肝肾功能、会诊类型、病原学检查结果、影像学检查结果、基础疾病、高危因素、外科手术处理感染灶、感染严重程度等重要的协变量作为自变量，计算干预组和对照

组的校正比值比 (Adjusted Odds Ratio, *AOR*)；(2) 再采用倒方差法对每家医疗机构的 *AOR* 进行 Meta 分析, 以 *OR* 作为合并效应量, 同时给出 95% 的可信区间 (Credible Interval, *CI*)。各纳入研究结果间的异质性采用 *Q* 检验进行分析。若各医疗机构结果间异质性无统计学意义 ($P > 0.1$, $I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各医疗机构结果间异质性有统计学意义 ($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50%$), 首先分析异质性来源, 若非临床异质性, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析, 否则仅进行描述性分析。因为所有的协变量都是分类变量, 所以在分析时创建了一个单独的类别 (NA=不清楚) 来处理缺失数据。采用相同的统计分析方法, 探讨在干预组中临床药师的专业是否会影响会诊患者的预后。

2. 结果

2.1 研究人群

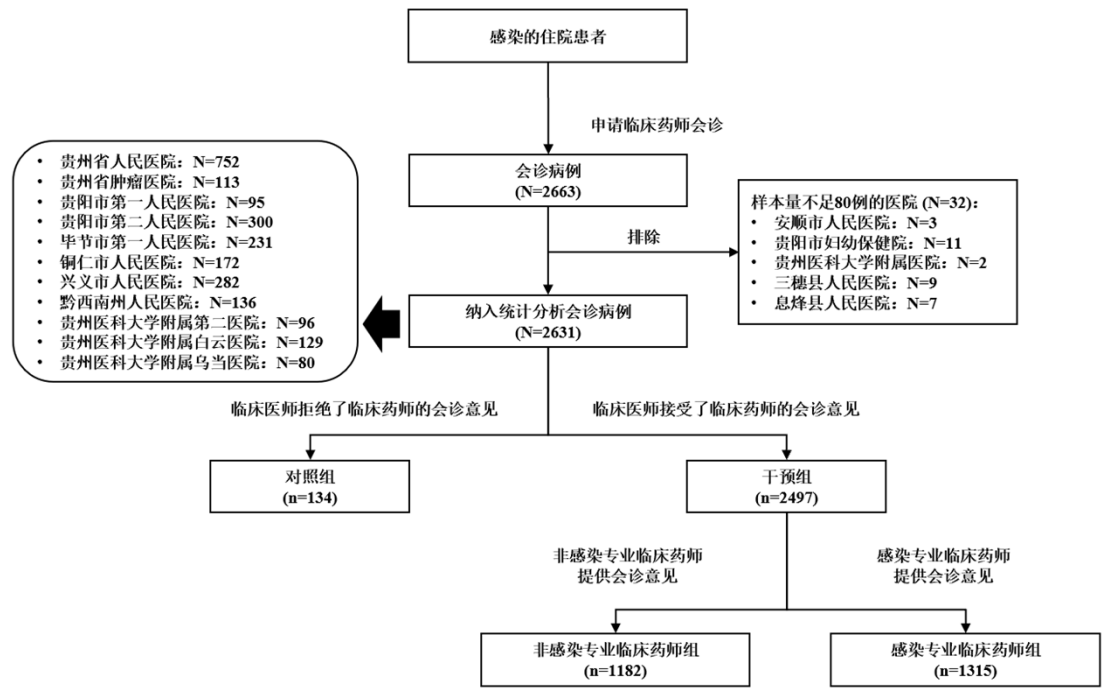


图 1. 研究流程图

Figure 1. Flowchart of study patients.

研究最终纳入 2631 例患者, 来自 12 家三级医疗机构 (图 1), 其基线特征如表 1 所示。患者以 18 ~ 65 岁 (58.68%) 人群为主, 男性占 57.39%。由于临床医生没有申请相关检查, 分别有 429 例 (16.31%)、125 例 (4.75%)、114 例 (4.33%) 患者的血清白蛋白水平、肾功能、肝功能的数据无法获得。

有 2497 例患者的治疗采纳了临床药师的会诊建议，总 *AR* 为 94.91%。表 1 显示干预组和对照组患者的基线特征除了会诊类型、影像学（X 射线、CT 或 MRI）检查结果和病原学（痰、支气管肺泡灌洗液、血液等培养）检查结果外，并无统计学差异。干预组中特殊会诊（多学科会诊）患者的比例明显高于对照组（4.71% vs 0.75%， $P=0.020$ ），但有明确病原学或影像学证据的患者比例明显低于对照组（41.17% vs 50.00%， $P=0.043$ ；51.22% vs 64.18%， $P=0.003$ ）。在干预组中，感染专业（ $N=1315$ ）和非感染专业（ $N=1182$ ）临床药师组患者的基线特征（性别、科室、会诊类型、肝肾功能、基础疾病（如心血管疾病、糖尿病、高血压等）、感染高危因素以及是否外科手术处理感染灶）均有统计学差异。

表 1. 患者的基本特征 (N=2631)

Table 1. Characteristics of study patients (N=2631)

	共计 (n=2631)	对照组 (n=134)	干预组 (n=2497)	P	非感染专业临床药师 (N=1182)	干预组 感染专业临床药师 (N=1315)	P
性别				0.579			0.042 *
女性	1121 (42.61%)	54 (40.30%)	1067 (42.73%)		480 (40.61%)	587 (44.64%)	
男性	1510 (57.39%)	80 (59.70%)	1430 (57.27%)		702 (59.39%)	728 (55.36%)	
年龄分组, 岁				0.313			0.256
0-17	264 (10.03%)	14 (10.45%)	250 (10.01%)		109 (9.22%)	141 (10.72%)	
18-65	1544 (58.68%)	86 (64.18%)	1458 (58.39%)		684 (57.87%)	774 (58.86%)	
≥66	823 (31.28%)	34 (25.37%)	789 (31.60%)		389 (32.91%)	400 (30.42%)	
病区				0.556			< 0.001 *
ICU	243 (9.24%)	12 (8.96%)	231 (9.25%)		77 (6.51%)	154 (11.71%)	
外科病区	1202 (45.69%)	60 (44.78%)	1142 (45.73%)		519 (43.91%)	623 (47.38%)	
儿科病区	157 (5.97%)	11 (8.21%)	146 (5.85%)		65 (5.50%)	81 (6.16%)	
肿瘤病区	234 (8.89%)	9 (6.72%)	225 (9.01%)		142 (12.01%)	83 (6.31%)	
感染和呼吸疾病病区	147 (5.59%)	8 (5.97%)	139 (5.57%)		51 (4.31%)	88 (6.69%)	
急诊病区	88 (3.34%)	7 (5.22%)	81 (3.24%)		46 (3.89%)	35 (2.66%)	
中医病区	7 (0.27%)	0 (0.00%)	7 (0.28%)		6 (0.51%)	1 (0.08%)	
介入病区	53 (2.01%)	0 (0.00%)	53 (2.12%)		8 (0.68%)	45 (3.42%)	
内科病区	500 (19.00)	27 (20.15%)	473 (18.94%)		268 (22.67%)	205 (15.59%)	
会诊类型				0.020 *			< 0.001 *
普通会诊	2507 (95.29%)	133 (99.25%)	2374 (95.07%)		1152 (97.46%)	1222 (92.93%)	
特殊会诊	124 (4.71%)	1 (0.75%)	123 (4.93%)		30 (2.54%)	93 (7.07%)	
低白蛋白血症				0.093			0.963

	否	702 (26.68%)	25 (18.66%)	677 (27.11%)	323 (27.33%)	354 (26.92%)	
	是	1500 (57.01%)	86 (64.18%)	1414 (56.63%)	666 (56.35%)	748 (56.88%)	
	NA	429 (16.31%)	23 (17.16%)	406 (16.26%)	193 (16.33%)	213 (16.20%)	
肾功能					0.071		< 0.001 *
	正常	1834 (69.71%)	87 (64.93%)	1747 (69.96%)	840 (71.07%)	907 (68.97%)	
	异常	672 (25.54%)	44 (32.84%)	628 (25.15%)	311 (26.31%)	317 (24.11%)	
	NA	125 (4.75%)	3 (2.24%)	122 (4.89%)	31 (2.62%)	91 (6.92%)	
肝功能					0.439		< 0.001 *
	正常	1866 (70.92%)	99 (73.88%)	1767 (70.76%)	897 (75.89%)	870 (66.16%)	
	异常	651 (24.74%)	32 (23.88%)	619 (24.79%)	264 (22.34%)	355 (27.00%)	
	NA	114 (4.33%)	3 (2.24%)	111 (4.45%)	21 (1.78%)	90 (6.84%)	
病原学证据					0.043 *		0.313
	无	1536 (58.38%)	67 (50.00%)	1469 (58.83%)	683 (57.78%)	786 (59.77%)	
	有	1095 (41.62%)	67 (50.00%)	1028 (41.17%)	499 (42.22%)	529 (40.23%)	
影像学证据					0.003 *		0.606
	无	1266 (48.12%)	48 (35.82%)	1218 (48.78%)	583 (49.32%)	635 (48.29%)	
	有	1365 (51.88%)	86 (64.18%)	1279 (51.22%)	599 (50.68%)	680 (51.71%)	
合并症					0.713		0.003 *
	否	1570 (59.67%)	82 (61.19%)	1488 (59.59%)	668 (56.51%)	820 (62.36%)	
	是	1061 (40.33%)	52 (38.81%)	1009 (40.41%)	514 (43.49%)	495 (37.64%)	
感染的高危因素					0.619		0.010 *
	无	1233 (46.86%)	60 (44.78%)	1173 (46.98%)	523 (44.25%)	650 (49.43%)	
	有	1398 (53.14%)	74 (55.22%)	1324 (53.02%)	659 (55.75%)	665 (50.57%)	
外科处理感染部位					0.458		0.008 *
	否	2032 (77.23%)	107 (79.85%)	1925 (77.09%)	939 (79.44%)	986 (74.98%)	
	是	599 (22.77%)	27 (20.15%)	572 (22.91%)	243 (20.56%)	329 (25.02%)	

感染严重程度					0.673			0.515
	轻度	448 (17.03%)	30 (22.39%)	418 (16.74%)		171 (14.47%)	247 (18.78%)	
	中度	1378 (52.38%)	60 (44.78%)	1318 (52.78%)		663 (56.09%)	655 (49.81%)	
	重度	805 (30.60%)	44 (32.84%)	761 (30.48%)		348 (29.44%)	413 (31.41%)	
感染治疗效果					< 0.001 *			0.832
	有效	2120 (80.58%)	90 (67.16%)	2030 (81.30%)		963 (81.47%)	1067 (81.14%)	
	无效	511 (19.42%)	44 (32.84%)	467 (18.70%)		219 (18.53%)	248 (18.86%)	

对照组: 患者的治疗没有采纳临床药师的会诊意见; 干预组: 患者的治疗采纳了临床药师的会诊意见; ID: 感染性疾病; *: $P \leq 0.05$; NA: 不清楚。

2.2 临床药师会诊的作用

在所有纳入的患者中，2147 例（80.62%）患者治疗有效。单因素分析结果显示，采纳临床药师会诊意见的患者感染治疗有效率明显高于未采纳的

（81.30% vs 67.16%， $P<0.001$ ）。IPD Meta 分析的结果如图 2 所示，有 6 家医院能够通过 Logistic 回归计算 AOR，经异质性检验，各医院间的结果异质性没有统计学意义（ $I^2=0.0\%$ ， $P=0.522$ ）。合并结果显示，在控制其他因素的情况下，临床药师会诊干预对感染患者预后积极影响（ $OR=1.80$ ，95%CI[1.14, 2.84]， $P=0.012$ ）。

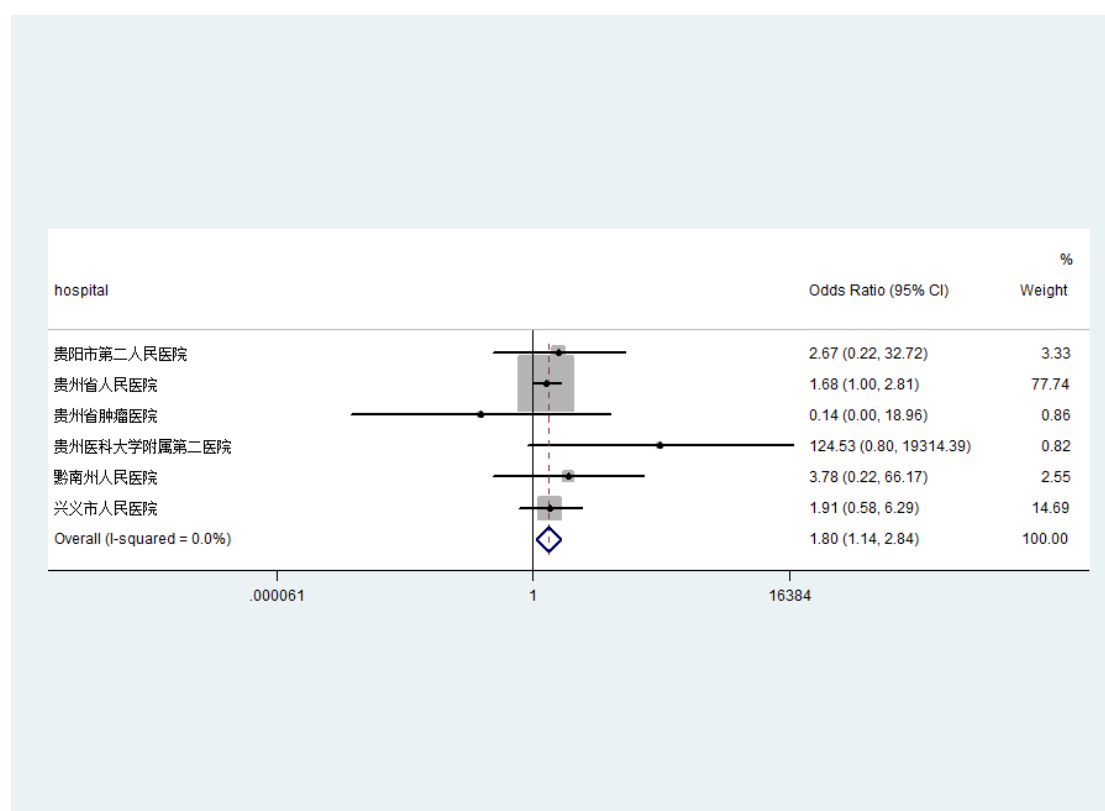


图 2 干预组与对照组比较 IPD-Meta 分析结果 (N=1578)

Figure 2. The results of individual patient data meta-analyses for intervention vs. comparison group (N=1578)

2.3 临床药师专业对会诊效果的影响

在干预组患者中，感染专业和非感染专业临床药师会诊组分别有 1067 例和 963 例患者感染治疗有效（81.14% vs 81.47%），但两组差异没有统计学意义

（ $P=0.832$ ）。IPD Meta 分析的结果如图 3 所示，有 8 家医院能够通过 Logistic 回归计算 AOR，经异质性检验，各医院间的结果异质性没有统计学意义

($I^2=40.4%$, $P=0.110$)。合并结果显示, 在控制其他因素的情况下, 感染专业和非感染专业临床药师会诊的效果无统计学差异 ($OR=0.87$, $95\%CI[0.62, 1.22]$, $P=0.421$)。

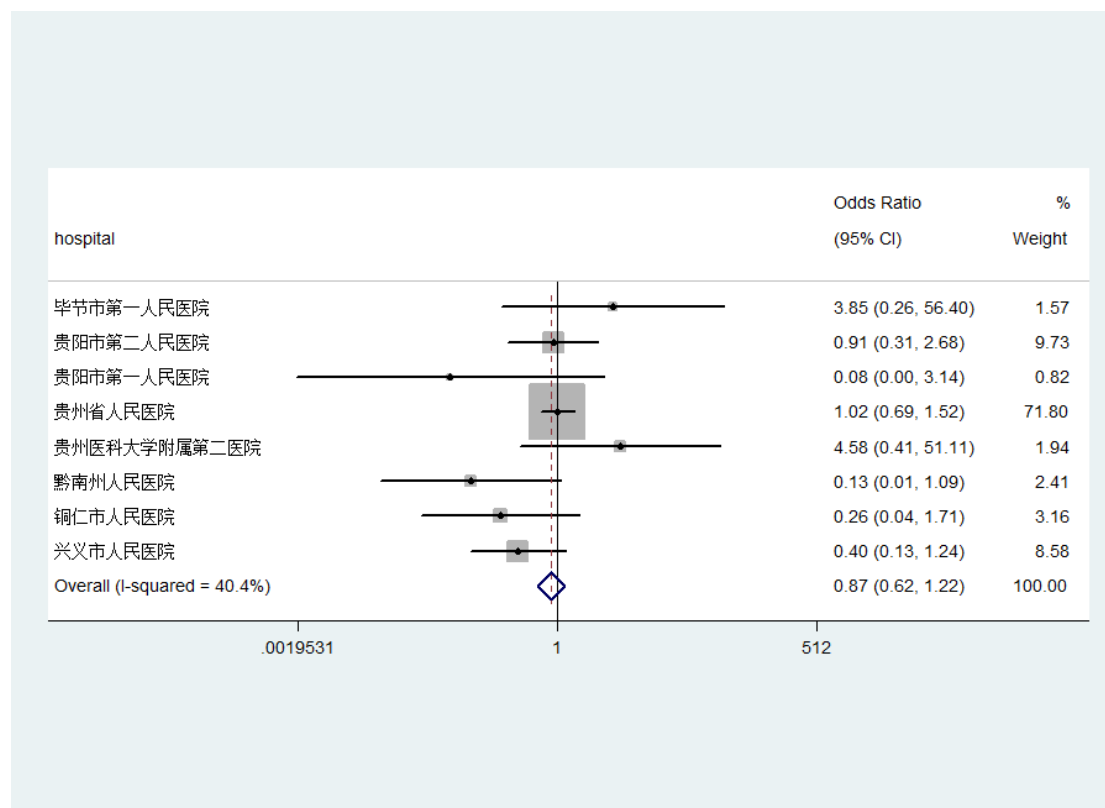


图3 感染专业与非感染专业临床药师会诊组 IPD-Meta 分析结果 (N=1723)
Figure 3. The results of individual patient data meta-analyses for infectious diseases vs. non-infectious diseases clinical pharmacist group (N=1723)

3. 讨论

本项前瞻性、多中心队列研究共纳入贵州省 12 家医疗机构的 2631 例患者, 结果显示: (1) 在控制了其他混杂因素的情况下, 临床药师会诊干预可以改善感染患者的预后; (2) 感染专业和非感染专业临床药师的抗感染会诊效果相当。

之前的一项调查研究^[20]提出, 我省不同三级医院的会诊效果异质性较大 ($I^2=94%$), 这主要是因为不同医院的医疗资源 (如诊疗水平和护理条件) 和患者疾病严重程度不同。考虑到医疗机构间的差异, 在本研究中采用了基于倒方差法的两步法 IPD Meta 分析, 先在医疗机构内开展多因素分析后计算校正后的 OR, 再进行 Meta 分析, 这大大降低了不同医疗机构结果的异质性 (I^2 均 <

50%)，使合并结果更可靠。

本研究的 AR 值 (94.91%) 与一项贵州省的调查研究结果 ($AR=94.83\%$, $95\%CI[92.95\%, 96.76\%]$) 一致^[20]，说明临床药师抗感染会诊干预已逐渐被该地区的临床医生接受和认可。同时，本研究证明临床药师会诊干预是一种能够优化感染性疾病治疗的临床药学干预措施 ($OR=1.80$, $95\%CI[1.14, 2.84]$)，这与之前的 Meta-分析 ($RR=2.08$, $95\% CI[1.41, 3.06]$)^[18]和单中心队列研究 ($AOR=1.738$, $95\%CI[1.028, 2.940]$)^[19]的结果一致。在会诊过程中，临床药师通过与临床医师和患者交流，与微生物专家和护士沟通而制定治疗方案，并根据 PK-PD 结果调整给药方案，同时监测药物的不良反应。因此，临床药师能够帮助临床医师优化治疗方案，从而改善患者的治疗结局并有效利用医疗资源。

最近一项研究^[21]指出，ASP 加入感染专业药师比普通病房的药师更有助于抗菌药物治疗指南的实施。但是本研究显示，临床药师的专业不会影响会诊的效果 ($OR=0.87$, $95\%CI[0.62, 1.22]$)，这与单中心队列研究 ($AOR=1.029$, $95\%CI[0.709, 1.494]$)^[19]的结果一致。本机构 (贵州省人民医院) 的临床药师会诊经验表明，非感染专业临床药师经过系统的抗菌药物培训以及丰富的临床实践积累也能够胜任抗感染会诊工作，而且会诊能力并不逊于感染专业的临床药师。而贵州省属于我国经济落后地区，医疗资源和人力资源均较为匮乏。最近的一项调查研究^[20]显示，贵州省大多数医疗机构都面临感染专业临床药师不足的问题，这制约了临床药师抗感染会诊在该地区的发展。因此，本团队作为贵州省药事管理质控中心，一直致力于将我们的会诊经验和会诊模式分享给省内的其他医疗机构。过去两年内我们采取了一系列的措施包括培训临床药师、举办继续教育课程、建立远程医疗平台、以及指派高资历临床药师到基层医疗机构帮扶，以促进临床药师抗感染会诊工作的开展、提高会诊质量并缩小感染专业和非感染专业临床药师的会诊服务差距。而且我们也计划基于我院的会诊经验、最佳的循证医学证据、感染患者的预后预测模型以及人工智能技术 (如知识图谱、数据挖掘、自然语言处理等) 构建临床药师抗感染会诊辅助决策系统以实现基层医疗机构内不同专业临床药师会诊服务的标准化。

本研究也存在以下不足：(1) 由于未采用随机分配的方法，干预组与对照组基线特征的不平衡可能导致选择偏倚。随机对照试验虽然是评估干预措施效果的金标准设计，但是由于伦理问题，并不可能将患者随机分为会诊组和非会

诊组。在本项研究中，我们将符合纳排标准的患者根据主要暴露因素分为干预组和对照组，只有临床医师采纳了临床药师的建议，患者才能真正接受临床药师的会诊干预。为了减少选择偏倚对研究结果的影响，本研究通过连续纳入患者，采用多中心设计提高患者的代表性，并应用多因素模型控制混杂因素，但研究结果仍可能受到未知的或无法测定的混杂因素的影响。(2)为满足 IPD Meta 分析的要求，有 5 家医院的数据因样本量不足被排除，也有部分医院因无法计算 AOR 而未纳入 Meta 分析，损失了一定的样本量，但是 IPD Meta 分析可以对不同医院的统计分析进行标化，其调整混杂因素后的估计能够增加统计效能。

虽然许多国家的卫生系统已经认可药师在合理使用抗菌药物中的重要价值^[22-25]，但是在中国，临床药师会诊在感染性疾病治疗中的作用还是被低估的，推行临床药师会诊最常见的障碍是缺乏医院管理者的支持。随着临床药学的的发展和临床药师队伍的成长，临床药师会诊已经成为我国尤其是经济落后地区感染性疾病治疗的有效干预措施。而且可以通过许多方法实现不同专业临床药师会诊服务的标准化。总之，本研究为决策者重新认识临床药师会诊的价值并在临床药师数量不足的发展中国家或地区^[26-28]推广这种干预模式提供了有力的真实世界研究证据支持。

(致谢：感谢贵州省药事管理质量控制中心下属各医疗机构对本研究的支持)

参考文献

- [1] Alsan, M., Schoemaker, L., Egglestn, K., et al. Out-of-pocket health expenditures and antimicrobial resistance in low- and middle-income countries [J]. *Lancet. Infect. Dis.* 2015, 15: 1203-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00149-8.
- [2] Marston, H. D., Dixon, D. M., Knisely, J. M., et al. Antimicrobial resistance [J]. *JAMA.* 2016, 316: 1193-1204. doi: 10.1001/jama.2016.11764.
- [3] Thakur, S., and Gray, G. C. The mandate for a global one health approach to antimicrobial resistance surveillance [J]. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019, 100: 227-228. doi: 10.4269/ajtmh.18-0973
- [4] O'Neill, J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations* [M]. Available at: <https://amr-review.org/Publications.html> (accessed May 2, 2020)

- [5] Gebretekle, G.B., Mariam, D.H., Abebe, W., et al. Opportunities and barriers to implementing antibiotic stewardship in low and middle-income countries: lessons from a mixedmethods study in a tertiary care hospital in Ethiopia [J]. *PLoS. One.* 2018, 13: e0208447. doi: 10.1371/journal.pone.0208447.
- [6] Laxminarayan, R., and Chaudhury, R.R. Antibiotic resistance in India: drivers and opportunities for action [J]. *PLoS. Med.* 2016, 13: e1001974. doi: 10.1371/journal.pmed.1001974.
- [7] Hayat, K., Rosenthal, M., Gillani, A. H., et al. Perspective of key healthcare professionals on antimicrobial resistance and stewardship programs: a multicenter cross-sectional study from Pakistan [J]. *Front. Pharmacol.* 2020, 10: 1520. doi: 10.3389/fphar.2019.01520
- [8] Hu, F., Zhu, D., Wang, F., et al. Current status and trends of antibacterial resistance in China [J]. *Clin. Infect. Dis.* 2018, 13: S128-S134. doi: 10.1093/cid/ciy657.
- [9] Li, P., Hayat, K., Shi, L., et al. Knowledge, attitude, and practices of antibiotics and antibiotic resistance among Chinese pharmacy customers: a multicenter survey study [J]. *Antibiotics.* 2020, 9: 184.
- [10] Hayat, K., Li, P., Rosenthal, M., et al. Perspective of community pharmacists about community-based antimicrobial stewardship programs. A multicenter cross-sectional study from China [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019, 17: 1043-1050.
- [11] Shi, L., Chang, J., Liu, X., et al. Dispensing Antibiotics without a prescription for acute cough associated with common cold at community pharmacies in Shenyang, Northeastern China: a cross-sectional study [J]. *Antibiotics.* 2020, 9: 163.
- [12] Charani, E., Smith, I., Skodvin, B., et al. Investigating the cultural and contextual determinants of antimicrobial stewardship programmes across low-, middle- and high-income countries-A qualitative study [J]. *PLoS. One.* 2019, 14: e0209847. doi: 10.1371/journal.pone.0209847.
- [13] Bishop, P. A., Isache, C., McCarter, Y. S., et al. Clinical impact of a pharmacist-led antimicrobial stewardship initiative evaluating patients with *Clostridioides difficile* colitis [J]. *J. Investig. Med.* 2020, 68: 888-892. doi: 10.1136/jim-2019-001173.
- [14] Fay, L. N., Wolf, L. M., Brandt, K. L., et al. Pharmacist-led antimicrobial stewardship program in an urgent care setting [J]. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2019, 76: 175-181. doi: 10.1093/ajhp/zxy023.
- [15] Smith, J. R., Frens, J. J., Snider, C. B., et al. Impact of a pharmacist-driven care package on *Staphylococcus aureus* bacteremia management in a large community

- healthcare network: A propensity score-matched, quasi-experimental study [J]. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2018, 90: 50-54. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.001.
- [16] Li, Z., Cheng, B., Zhang, K., et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study [J]. *Am. J. Infect. Control.* 2017, 45: 983-989. doi: 10.1016/j.ajic.2017.02.021
- [17] Wirtz, A. L., Burns, A. N., Lee, B. R., et al. Effectiveness and safety of mandatory antimicrobial indications and durations and a pharmacist-driven 48-hour time-out in a pediatric hospital [J]. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2020, 77: 614-621. doi: 10.1093/ajhp/zxaa029.
- [18] Zhang, J., Li, X., Xie, J., et al. Evaluation of a clinical pharmacist consultation service for patients with infectious diseases in China: a systematic review [J]. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2019, 0: 1-6. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001815
- [19] Zhang, J., Qian, X., Zhang, L., et al. Evaluation of the effectiveness of clinical pharmacists' consultation in the treatment of infectious diseases: a single-arm, prospective cohort study [J]. *Front. Pharmacol.* 2019, 10: 187. doi: 10.3389/fphar.2019.00187
- [20] Zhang, J., Xu, C., Zheng, W., et al. The clinical pharmacist-led consultation for infectious diseases in Guizhou Province, China: a survey among hospital pharmacies [J]. *Front. Pharmacol.* 2020, 11: 149. doi: 10.3389/fphar.2020.00149.
- [21] Bessesen, M. T., Ma, A., Clegg, D., et al. Antimicrobial Stewardship Programs: Comparison of a Program with Infectious Diseases Pharmacist Support to a Program with a Geographic Pharmacist Staffing Model [J]. *Hosp. Pharm.* 2015, 50: 477-483. doi: 10.1310/hpj5006-477.
- [22] Brink, A. J., Messina, A. P., Feldman, C., et al. Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study [J]. *Lancet. Infect. Dis.* 2016, 16: 1017-1025. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30012-3.
- [23] Ellis, K., Rubal-Peace, G., Chang, V., et al. Antimicrobial stewardship for a geriatric behavioral health population [J]. *Antibiotics.* 2016, 5: E8. doi: 10.3390/antibiotics5010008
- [24] Northey, A., McGuren, T, and Stupans, I. Patients' antibiotic knowledge: a trial assessing the impact of verbal education [J]. *Int. J. Pharm. Pract.* 2015, 23: 158-60. doi: 10.1111/ijpp.12136.
- [25] Okada, N., Fushitani, S., Azuma, M., et al. Clinical evaluation of pharmacist interventions in patients treated with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

agents in a hematological Ward [J]. *Bio. Pharm. Bull.* 2016, 38: 295-300. doi: 10.1248/bpb.b15-00774.

[26] Bilal, A. I., Tilahun, Z., Gebretekle, G. B., et al. Current status, challenges and the way forward for clinical pharmacy service in Ethiopian public hospitals [J]. *BMC. Health. Serv. Res.* 2017, 17: 359. doi: 10.1186/s12913-017-2305-1.

[27] Katoue, M. G., Awad, A. I., Schwinghammer, T. L., et al. Pharmaceutical care in Kuwait: hospital pharmacists' perspectives [J]. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014, 36: 1170-1178. doi: 10.1007/s11096-014-0013-z.

[28] Salim, A. M. A., Elhada, A. H. A., and Elgizoli, B. Exploring clinical pharmacists' perception of their impact on healthcare in Khartoum state, Sudan [J]. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016, 5: 272-278. doi: 10.4103/2279-042X.192459.