实体器官移植受者接受霉酚酸类药物TDM的意愿调查Δ

刘　爽[1,2*]，陈鸿圣[1,2,3]，郭　琦[1,2,3]，程吟楚[1,2]，赵荣生[1,2]，侯小飞[4#]（1.北京大学第三医院药剂科，北京 100191；2.北京大学医学部药品评价中心，北京　100191；3.北京大学药学院药事管理与临床药学系，北京 100191；4.北京大学第三医院泌尿外科，北京　100191）

中图分类号　R969.3；S857.13+4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）01-0090-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.16

摘　要　目的　调查实体器官移植受者接受霉酚酸类（MPA）药物治疗药物监测（TDM）的意愿，并探究相关影响因素，为相关指南推荐意见形成及临床决策优化提供参考。**方法**　采用横断面研究设计法，设计MPA TDM患者意愿调查问卷，选取2022年4月14日至2022年6月27日在北京市两家三级甲等综合医院接受MPA类药物治疗的实体器官移植受者进行调研。采用Likert 5级评分法对患者接受MPA TDM的意愿进行评分，采用Pearson相关分析和二元Logistic回归分析患者接受MPA TDM的意愿影响因素及其相关性，采用非参数检验和χ^2检验对影响患者意愿决策的因素进行排序及一致性分析。**结果**　共收集到有效问卷140份，有效回收率为77.35%。140例患者接受MPA TDM的平均意愿得分为（4.01±0.65）分，表明总体意愿值较高；有116例（82.86%）患者表示愿意或非常愿意接受MPA TDM；既往接受过TDM与未接受过TDM患者的意愿得分差异有统计学意义[（4.30±0.53）分 vs.（3.80±0.65）分，$P<0.001$]。患者对MPA TDM的了解程度、重视程度与接受意愿呈显著正相关（$P<0.001$）。患者决策影响因素排序具有统计学上的一致性（$P<0.001$），影响程度由大到小分别为治疗有效性、安全性、舒适程度、经济性及时间成本。**结论**　实体器官移植受者对MPA TDM的接受意愿较高，MPA TDM既往就诊经历和对MPA TDM的了解、重视程度为影响患者意愿的主要因素。

关键词　霉酚酸类药物；治疗药物监测；患者意愿；实体器官移植；问卷调查

Investigation of patients' preferences regarding therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation

LIU Shuang[1,2], CHEN Hongsheng[1,2,3], GUO Qi[1,2,3], CHENG Yinchu[1,2], ZHAO Rongsheng[1,2], HOU Xiaofei[4]（1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 4. Dept. of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the preferences of patients who underwent solid organ transplantation regarding therapeutic drug monitoring (TDM) of mycophenolic acid (MPA) and explore the factors influencing patients' decision-making process, so as to provide support for the development of individualized medication guidelines for MPA and improvement of clinical decision-making. **METHODS** The cross-sectional study was used to design the questionnaire on the patients' preferences to accept MPA TDM, and involved patients who underwent solid organ transplantation and received MPA treatment at two tertiary hospitals in Beijing from April 14, 2022, to June 27, 2022. The Likert 5-level scoring method was used to score the patients' preferences to accept MPA TDM, the influencing factors and their correlation of the patients' preferences to accept MPA TDM were analyzed by Pearson correlation analysis and binary Logistic regression analysis, and the nonparametric test and chi-square test were used to rank and analyze the consistency of the factors affecting patients' preference decision. **RESULTS** A total of 140 questionnaires were collected, and the effective recovery rate was 77.35%. The average preference score of 140 patients to receive MPA TDM was (4.01±0.65), and the overall preference value was high. There were 116 (82.86%) patients agreed or strongly agreed with MPA TDM. Significant differences were observed in preference scores between patients who had previously undergone MPA TDM and those who had never undergone it [(4.30±0.53) scores vs. (3.80±0.65) scores, $P<0.001$].

Δ**基金项目** 国家自然科学基金项目（No.72074005）

＊**第一作者** 药师，硕士。研究方向：循证药学、治疗药物监测。E-mail：liushuang@bjmu.edu.cn

＃**通信作者** 主任医师，博士生导师，博士。研究方向：同种异体或亲属肾脏、胰肾联合、血管等移植及常见泌尿系疾病。E-mail：houxf12@163.com

Additionally, patients' preference scores were significantly influenced by their understanding level and attention level ($P<0.001$). The ranking of factors contributing to decision-making exhibited consistency ($P<0.001$). The factors were ranked in descending order of clinical efficacy, safety, comfortability, economy and time cost. **CONCLUSIONS** The patients who underwent solid organ transplantation hold high preferences towards MPA TDM. The primary factors influencing their decisions are their prior experience, understanding level, and attention level.

KEYWORDS mycophenolic acid; therapeutic drug monitoring; patient's preferences; solid organ transplantation; questionnaire survey

霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)类药物作为经典的抗增殖类免疫抑制剂,是实体器官移植术后免疫维持治疗方案的重要组成部分[1]。根据2021年美国国家器官获取及移植网络/器官移植受者科学登记系统的年度报告数据,在肾移植[2]、心脏移植[3]、肝移植[4]、肺移植[5]等多种器官移植类型中,包含MPA类药物的维持治疗方案使用率均在80%以上。受肠肝循环、血浆白蛋白含量、肾功能、基因和药物相互作用等多种因素的综合影响,MPA类药物血药浓度存在显著的个体内及个体间差异[6]。与固定剂量相比,个体化给药能更好地保证用药有效性与安全性,而治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)是实现个体化给药的重要手段,是调整治疗方案的重要依据,在临床应用广泛。由于目前尚缺乏统一的MPA类药物个体化给药参考标准,亟待运用循证药学的研究思路及方法整合最新的研究证据,为此北京大学第三医院药剂科牵头制定了《霉酚酸治疗药物监测指南》(国际实践指南注册与透明化平台注册编号:IPGRP-2020CN099),旨在循证指导合理开展MPA TDM,充分发挥其免疫抑制效应,减少相关不良反应的发生。

循证医学提出在临床实践中,需基于当前最佳证据,兼顾医生的临床经验及患者的意愿做出决策[7]。临床实践指南作为最高级别的循证证据,旨在指导医务工作者做出科学有效的临床决策,而患者意愿与价值观被美国医学科学院列为指南制定必须遵循的基本原则之一[8],是指南制定的重要参考因素。鉴于目前尚缺少MPA TDM相关患者意愿调查的原始研究及系统评价证据,本研究拟通过问卷调研实体器官移植受者接受MPA TDM的意愿差异和影响因素,为《霉酚酸治疗药物监测指南》推荐意见的形成及临床实践提供参考。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用横断面研究设计法,调研实体器官移植术后常规使用MPA类药物治疗的门诊患者对开展TDM的接受意愿。研究对象为2022年4月14日至2022年6月27日在北京市两家三级甲等综合医院接受MPA类药物治疗的实体器官移植受者;调查实施者均为经过培训的临床药师。

本研究的纳入标准为:(1)在调研医院接受随访的成年实体器官移植受者或其监护人;(2)当前接受MPA类药物治疗;(3)患者年龄、性别、种族不限。

本研究的排除标准为:(1)患者或其监护人不具备独立判断能力;(2)问卷答案出现逻辑错误、违背事实等情况;(3)答案重复或高度一致的问卷;(4)问卷作答时间过短或答案含糊不明。

1.2 研究方法

1.2.1 研究方案

本研究方案已获得北京大学第三医院医学伦理委员会批准[审批号为(2022)医伦审第(095-01)号]。研究者结合MPA类药物的特点及实体器官移植受者的相关特征,咨询实体器官移植、医院药学、统计学领域专家,制定了调研问卷[9-10]。问卷主要分为3个部分:(1)实体器官移植受者基础信息,包括年龄、性别、最高学历、居住地、医保类型、家庭月收入、移植类型、移植时间、合并疾病、不良反应等。(2)免疫治疗方案相关情况,包括MPA类药物剂型、服用时间、合并用药等。(3)MPA TDM意愿及影响因素,包括既往是否接受过MPA TDM、影响因素排序以及评估患者对MPA TDM的了解程度、重视程度和接受意愿。后3个条目(即"我对开展MPA TDM了解""我认为开展MPA TDM重要""我愿意在接受MPA类药物治疗时进行TDM")的选项均采用Likert 5级评分法评定,1~5分选项分别代表"非常不同意""比较不同意""不清楚""比较同意""完全同意",得分越高表示了解程度、重视程度或接受意愿越高,其中接受意愿得分在1~3分为低意愿,4~5分为高意愿。同时,对影响患者决策的5个因素(治疗有效性、安全性、舒适程度、经济性及时间成本)进行排序,"1"代表影响程度最大,"5"代表影响程度最小。

具体调查研究流程包括:(1)临床药师向患者或其监护人介绍本研究相关背景信息,包括MPA TDM的定义、操作,本研究的研究目的和内容等;(2)获得患者或其监护人知情同意;(3)给予患者或其监护人充分的答题时间,让其独立填写问卷。临床药师对患者或其监护人的疑问及时解答,但不能引导和干扰。

1.2.2 统计学方法

回收问卷后,使用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。计数资料使用频数、百分比(%)表示;符合正态

分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较方差齐时采用t检验、方差不齐时采用t'检验，多组间比较方差齐时采用单因素方差分析、方差不齐时采用Welch检验；符合偏态分布的计量资料以中位数（四分位距）[M(IQR)]表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验，多组间比较采用Kruskal-Wallis检验。检验水准$\alpha=0.05$。

采用Pearson相关分析检验患者对MPA TDM的了解程度、重视程度与接受意愿的相关性，多因素分析采用二元Logistic回归；采用非参数Kendall协调系数W评价不同患者间5个决策影响因素（治疗有效性、安全性、舒适程度、经济性及时间成本）排序的协调程度，并采用χ^2检验对协调程度进行显著性检验，$P<0.05$表明协调程度好、影响因素排序一致。

2 结果

2.1 纳入患者的基础信息和免疫治疗方案相关情况

本研究共发放问卷181份，回收有效问卷140份，有效回收率为77.35%。年龄方面，以30～50岁为主（74例，52.86%），50岁以上次之（53例，37.86%）；性别方面，男性占比更高（98例，70.00%）；文化程度方面，大学专科（35例，25.00%）和本科（50例，35.71%）占了半数以上；医保类型方面，普通医保（71例，50.71%）和特殊病种医保（53例，37.86%）是移植受者的主要医保类型。患者移植类型以肾移植为主（139例，99.29%）；服药剂型方面，以吗替麦考酚酯分散片居多（78例，55.71%），吗替麦考酚酯胶囊和麦考酚钠肠溶片的使用率相当（各31例，各占22.14%）。详情见表1、表2。

表1 患者的基础信息及意愿得分

基础信息	例数	意愿得分[$\bar{x}\pm s$或M(IQR)]/分	P
年龄			0.515
<30岁	13	4(0.5)	
30～50岁	74	4(0)	
>50岁	53	4(0)	
性别			0.495
男	98	3.99±0.68	
女	42	4.07±0.56	
最高学历			0.739
初中及以下	16	4(1)	
高中或中专	28	4(0)	
大学专科	35	4(0)	
大学本科	50	4(0)	
硕士研究生	8	4(0)	
博士研究生	3	4(－)	
居住地			0.822
农村	18	4(0.25)	
城镇	122	4(0)	
医保类型			0.068
公费医疗	16	4(1)	
普通医保	71	4(0)	
特殊病种医保	53	4(0.5)	
家庭月收入			0.250
<3 000元	23	4(0)	
3 000～<5 000元	22	4(0)	
5 000～<8 000元	41	4(0)	
8 000～<12 000元	13	4(1.5)	
12 000～<15 000元	10	4(1.25)	
≥15 000元	31	4(1)	
移植类型			0.101
肾移植	139	4(0)	
心脏移植	1	3(－)	
移植时间			0.312
0～3个月	35	4(1)	
4～6个月	13	4(2)	
7～12个月	19	4(0)	
≥13个月	73	4(0)	
合并疾病			0.816
有	22	4(0)	
无	118	4(0)	
不良反应			0.461
有	48	3.96±0.62	
无	92	4.04±0.66	

－：无四分位距。

2.2 患者接受MPA TDM的意愿及影响因素分析

2.2.1 患者对MPA TDM的意愿得分情况

28例（20.00%）患者表示非常愿意接受MPA TDM，88例（62.86%）表示愿意接受MPA TDM，22例（15.71%）表示不清楚，2例（1.43%）表示不愿意接受MPA TDM。140例患者接受MPA TDM的平均意愿得分为（4.01±0.65）分，表明总体意愿值较高。调查结果显示，在调查前接受过MPA TDM患者的平均意愿得分为（4.30±0.53）分，未接受过MPA TDM患者的平均意愿得分为（3.80±0.65）分，差异有统计学意义（$P<0.001$）。此外，不同了解程度患者的意愿得分差异也存在统计学意义——在两两比较中，“没听说过”MPA TDM患者的意愿得分显著低于“简单了解”（$P=0.001$）、“比较了解”（$P=0.008$）及“非常了解”（$P=0.004$）者。在重视程度方面，不同患者的意愿得分差异亦存在统计学意义——“不清楚”TDM重要性患者的意愿得分显著低于认为“重要”（$P=0.003$）及“非常重要”（$P<0.001$）者。除以上3个因素外，其余变量包括年龄、性别、最高学历、居住地、医保类型、家庭月收入、移植类型、移植时间、是否有合并疾病、是否出现不良反应等基础信息，以及MPA类药物剂型、服用时间、合并用药等因素的组间意愿得分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。详情见表1、表2。

2.2.2 患者对MPA TDM的了解程度、重视程度与接受意愿的相关性分析

Pearson相关分析结果显示，患者对MPA TDM的了解程度、重视程度与接受意愿呈正相关（$P<0.001$）。以患者接受MPA TDM的意愿为因变量，以患者基础信息、免疫治疗方案中的所有变量为自变量进行二元Logistic回归分析，结果显示，患者对MPA TDM的了解程度[比值比（odds ratio，OR）=2.804，95%置信区间（confidence

表2　患者的免疫治疗方案及意愿得分

免疫治疗方案	例数	意愿得分[$\bar{x}\pm s$或M(IQR)]/分	P
MPA类药物剂型			0.722
吗替麦考酚酯胶囊	31	4.00±0.58	
吗替麦考酚酯分散片	78	3.99±0.69	
麦考酚钠肠溶片	31	4.10±0.60	
MPA类药物服用时间			0.079
≤3个月	37	4(1)	
>3~6个月	15	4(2)	
>6个月~1年	18	4(0.25)	
>1~<2年	29	4(0)	
≥2年	41	4(1)	
合并用药			0.722
包含他克莫司和/或醋酸泼尼松	132	4(0)	
包含环孢素和/或醋酸泼尼松	6	4(0.25)	
其他	2	4(0)	
对MPA TDM的了解程度			<0.001
没听说过	55	4(1)	
听说过,但不了解	22	4(0)	
简单了解	46	4(0.25)	
比较了解	14	4(1)	
非常了解	3	5(0)	
对MPA TDM的重视程度			<0.001
非常不重要	2	4.5(－)	
不重要	2	3.5(－)	
不清楚	42	3.5(1)	
重要	52	4(0)	
非常重要	42	5(1)	
既往接受MPA TDM的情况			<0.001
是	61	4.30±0.53	
否	79	3.80±0.65	

－:无四分位距。

interval,CI)(1.395,5.637),P=0.004]和重视程度[OR=4.681,95%CI(2.157,10.156),P<0.001]与接受意愿均呈显著正相关,表明患者的了解和重视程度越高,接受MPA TDM的意愿也就越强。

2.2.3　患者接受MPA TDM意愿决策的影响因素排序

本研究对影响患者接受MPA TDM意愿决策的5个因素(治疗有效性、安全性、舒适程度、经济性及时间成本),按影响程度由大到小进行排序(图1)。结果表明,影响患者决策的因素排序具有统计学上的一致性(W=0.494,χ^2=276.804,P<0.001)。患者最看重的影响因素为治疗有效性(秩均值为4.35),其次为安全性(秩均值为4.04),舒适程度(秩均值为2.39)和经济性(秩均值为2.29)对患者的意愿也有一定程度的影响,而时间成本(秩均值为1.93)的影响程度最小。

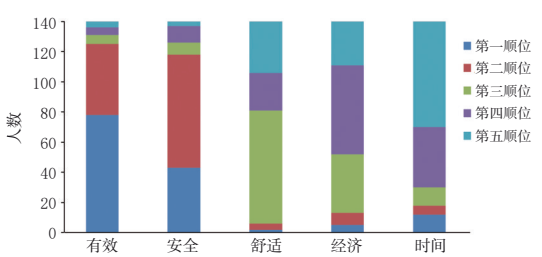


图1　影响患者接受MPA TDM意愿决策的因素排序

3　讨论

作为器官移植术后标准三联免疫抑制方案的重要组成部分,MPA类药物在临床实践中应用广泛,多种体内外因素显著影响了其药代动力学[11]。TDM是MPA类药物个体化给药的重要手段,有充分证据支持在实体器官移植的多个适应证中实现MPA类药物个体化给药[6],通过监测MPA类药物的血药浓度给予移植受者最适剂量,能够实现疗效最大化及不良反应最小化[12]。同时,通过TDM调整MPA类药物至最大耐受量,可减少免疫抑制方案中糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂的用量,进而降低患者高血压、肾损伤等不良反应的发生风险,有利于移植受者的长期生存[13]。与环孢素、他克莫司等免疫抑制剂相比,目前我国MPA TDM的开展情况仍有较大进步空间,监测医院数量和监测患者例次有待增加[14－16]。

强调患者意愿和价值观是循证医学的核心要素,在指南制定过程中,兼顾患者意愿和价值观,不仅是指南循证决策的内在要求,也是决定指南推荐强度的关键因素之一,更有利于推广指南的实施与宣贯,助力推荐意见真正落地[17－18]。目前可采取4种方式开展患者意愿调查,包括开展原始研究、制定关于患者价值观及偏好的系统评价、纳入来自指南专家组中患者代表的观点或纳入来自指南专家组所有成员的观点[19]。本研究采用横断面研究设计法分析了患者接受MPA TDM的意愿及其影响因素,结果显示有82.86%的患者愿意或非常愿意接受MPA TDM;其中,既往接受过MPA TDM的患者再次接受的意愿更强烈,表明TDM的客观获益取得了患者的主观肯定,为今后MPA TDM在临床的常规开展提供了强有力的支持。此外,患者对TDM的了解程度不同,接受意愿也存在明显差异,这一结果提示医务工作者应积极促进指南等证据向患者传播,实现证据的动态循环及证据生态系统的良性发展,进而提高患者的配合度和依从性。笔者还发现,患者的重视程度与接受MPA TDM的意愿同样具有较强相关性,尤其是既往接受过MPA TDM的患者通常更了解这一概念,重视程度更高,这提示医务工作者在开展MPA TDM时,可重点关注缺少相关诊疗经历、对TDM了解程度低和重视程度低的患者,可通过制作科普材料、举办患教讲座、网络随访教育等形式,加强患者对MPA TDM特点与优势的了解,提高患者的重视程度,从而有助于患者意愿的积极、主动转变。

本调查结果还表明,影响不同患者接受MPA TDM意愿决策的5个因素整体排序较为一致,影响程度从大到小依次为治疗有效性、安全性、舒适程度、经济性和时

间成本，这可能与患者的治疗需求及自身体验相关，如MPA类药物相关副作用、采血操作、医保报销比例及术后定期随访时间等均会在不同程度上影响患者的意愿决策。

综上所述，实体器官移植受者对MPA TDM的接受意愿较高，MPA TDM既往就诊经历和对MPA TDM的了解、重视程度为影响患者意愿的主要因素。本研究的局限性在于研究地域较单一且样本量较小，受限于循证依据缺乏，尚未充分探讨患者对MPA类药物血药浓度采样点数目设置的倾向性，未来可考虑开展多中心患者意愿调查研究，为MPA TDM的指南制定及临床决策提供更多更可靠的参考依据。

参考文献

[1] NELSON J, ALVEY N, BOWMAN L, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. Pharmacotherapy, 2022, 42(8): 599-633.

[2] LENTINE K L, SMITH J M, MILLER J M, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: kidney[J]. Am J Transplant, 2023, 23(2 Suppl 1): S21-S120.

[3] COLVIN M M, SMITH J M, AHN Y S, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: heart[J]. Am J Transplant, 2023, 23(2 Suppl 1): S300-S378.

[4] KWONG A J, EBEL N H, KIM W R, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: liver[J]. Am J Transplant, 2023, 23(2 Suppl 1): S178-S263.

[5] VALAPOUR M, LEHR C J, SCHLADT D P, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: lung[J]. Am J Transplant, 2023, 23(2 Suppl 1): S379-S442.

[6] BERGAN S, BRUNET M, HESSELINK D A, et al. Personalized therapy for mycophenolate: consensus report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology[J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(2): 150-200.

[7] DJULBEGOVIC B, GUYATT G H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on[J]. Lancet, 2017, 390(10092): 415-423.

[8] Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, GRAHAM R, MANCHER M, et al. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011: 1-290.

[9] BAI F, LING J, ESOIMEME G, et al. A systematic review of questionnaires about patient's values and preferences in clinical practice guidelines[J]. Patient Prefer Adherence, 2018, 12: 2309-2323.

[10] BASTEMEIJER C M, VOOGT L, VAN EWIJK J P, et al. What do patient values and preferences mean? A taxonomy based on a systematic review of qualitative papers[J]. Patient Educ Couns, 2017, 100(5): 871-881.

[11] RONG Y, PATEL V, KIANG T K L. Recent lessons learned from population pharmacokinetic studies of mycophenolic acid: physiological, genomic, and drug interactions leading to the prediction of drug effects[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(12): 1369-1406.

[12] 刘爽，张恩瑶，宋再伟，等. 霉酚酸治疗药物监测必要性的系统评价与Meta分析[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(5)：495-501，511.
LIU S, ZHANG E Y, SONG Z W, et al. Systematic review and meta-analysis on the necessity of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(5): 495-501, 511.

[13] DOWNING H J, PIRMOHAMED M, BERESFORD M W, et al. Paediatric use of mycophenolate mofetil[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(1): 45-59.

[14] CAI M Y, ZHOU L, GAO D H, et al. A national survey of individualized pharmaceutical care practice in Chinese hospitals in 2019[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1022134.

[15] YIN T, LIANG H Y, HUANG Q, et al. A survey of therapeutic drug monitoring status in China[J]. Ther Drug Monit, 2023, 45(2): 151-158.

[16] 刘爽，张恩瑶，易湛苗，等. 中国霉酚酸治疗药物监测的现状分析[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(3)：308-311.
LIU S, ZHANG E Y, YI Z M, et al. Analysis for the current status of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in China[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(3): 308-311.

[17] ZENG L N, YI Q S, HUANG L, et al. The guideline for therapeutic drug monitoring guidelines development[J]. J Evid Based Med, 2022, 15(3): 272-283.

[18] SERRANO-AGUILAR P, TRUJILLO-MARTIN M D E L M, PÉREZ DE LA ROSA A, et al. Patient participation in a clinical guideline development for systemic lupus erythematosus[J]. Patient Educ Couns, 2015, 98(9): 1156-1163.

[19] YE Z K, REINTAM BLASER A, LYTVYN L, et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline[J]. BMJ, 2020, 368: 16722.

（收稿日期：2023-07-14　修回日期：2023-12-12）
（编辑：胡晓霖）