

· 指南 · 标准 · 规范 · 共识 ·

基于德尔菲法确定《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》的临床问题及结局指标

徐晓宇¹ 方振威¹ 石秀锦¹ 翟所迪² 孔晴宇³ 孙立忠³ 侯晓彤³ 周鹏翔²
李慧博² 彭文星¹ 韩嘉伦¹ 安鹏姣⁴ 林阳¹

(1.首都医科大学附属北京安贞医院药事部 北京 100069; 2.北京大学第三医院药学部;
3.首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科; 4.北京医院药学部)

摘要 目的:人血白蛋白广泛用于心脏外科围手术期患者的综合管理中,但国内外缺乏相关指南及共识,课题组严格遵循指南制定规范,制定《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》,旨在促进人血白蛋白的合理使用。**方法:**项目专家组各位专家通过三轮德尔菲法完成本指南临床问题及结局指标的确定。**结果:**第一轮共有3个临床问题与14个结局指标达成共识,补充了6个临床问题与1个结局指标;第三轮有10个临床问题与1个结局指标进一步达成共识。最终共有13个临床问题在本指南中必须形成推荐意见或说明(纳入),4个临床问题需根据证据质量与专家共识决定是否形成推荐意见(待定),形成14个关键结局,1个重要结局。**结论:**本研究通过三轮德尔菲法调查确定了需要纳入《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》的临床问题与结局指标,为指南的后续制定工作奠定了良好的基础。

关键词 德尔菲法;心脏外科;人血白蛋白;快速建议指南;临床问题;结局指标

中图分类号:R977.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)09-0630-06

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.011

Based on the Delphi Method to Determine the Clinical Problems and Outcome Indicators of the Rapid Advice Guideline for Reasonable use of Albumin in Department of Cardiac Surgery

Xu Xiaoyu¹, Fang Zhenwei¹, Shi Xiujin¹, Zhai Suodi², Kong Qingyu³, Sun Lizhong³, Hou Xiaotong³, Zhou Pengxiang², Li Huibo², Peng Wenxing¹, Han Jialun¹, An Pengjiao⁴, Lin Yang¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital; 3. Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University; 4. Department of Pharmacy, Beijing Hospital

ABSTRACT Objective:Based on the extensive use of human albumin in the comprehensive management of perioperative patients in cardiac surgery, but the current lack of guidelines and consensus in this field, we strictly follow the standard of guidelines to formulate the *Rapid Advice Guideline for Reasonable use of Albumin in Department of Cardiac Surgery*,

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划科研基金(编号:ZYLX201805)

通信作者:林阳 Tel:18910778667 E-mail:linyng3623@163.com

14 Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An update[J]. Am J Clin Dermatol, 2015,16(6):475-493

15 Dhavaleswar A, Nayak V, Hande M, et al. Topical moxifloxacin-induced toxic epidermal necrolysis and stevens-johnson syndrome[J]. J Postgrad Med, 2019,65(2):125-126

16 Chang WC, Abe R, Anderson P, et al. SJS/TEN 2019: From science to translation[J]. J Dermatol Sci, 2020,98(1):2-12

17 Weaver CH, Huddleston HM, Kingsley MM, et al. Moxifloxacin-induced drug hypersensitivity syndrome with features

of toxic epidermal necrolysis[J]. J Drugs Dermatol, 2009,8(11):1031-1033

18 Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Dermatol Ther, 2019,32(1):e12758

19 Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Acta Biomed, 2019,90(3-s):52-60

(2021-04-13 收稿 2021-07-02 修回)

which aims to promote the rational use of human albumin. **Methods:** The experts of this project completed the determination of clinical problems and outcome indicators of this guideline through three rounds of Delphi method. **Results:** In the first round, 3 clinical questions and 14 outcome indicators reach a consensus, and 6 clinical questions and 1 outcome indicator were added; in the third round, there were 10 clinical questions and 1 outcome indicator further reach a consensus. In the end, a total of 13 clinical questions must be explained in this guideline (included), and 4 clinical questions need to be determined based on the quality of evidence and expert consensus on whether to form a recommendation (to be determined), forming 14 key outcomes and 1 important outcome. **Conclusion:** In this study, three rounds of Delphi surveys have determined the clinical problems and outcome indicators that need to be included in the *Rapid Advice Guideline for Reasonable use of Albumin in Department of Cardiac Surgery*, which has laid a good foundation for the subsequent formulation of the guideline.

KEY WORDS Delphi method; Cardiac surgery; Human albumin; Rapid advice guideline; Clinical problems; Outcome indicators

白蛋白 (albumin, Alb) 是人体血浆蛋白中含量最丰富的蛋白质, 约占血浆蛋白总量的 50%~60%, 其中约 40% 分布于血管内, 其余 60% 分布于血管外的细胞外间质, 贡献了 70%~80% 的血浆胶体渗透压^[1], 是血浆-组织液液体稳态的重要物质基础, 对于机体血流动力学的维持至关重要^[2]。肝脏是人体合成白蛋白的主要场所, 大约每日肝脏会合成和释放 10~15g 的 Alb。Alb 主要经肌肉、肝脏、肾脏代谢与排泄, 其半衰期约为 2~3 周。人血白蛋白 (human albumin, HA) 是 Alb 的药物制剂, 是从健康人血液中分离提取的含 585 个氨基酸残基的多肽, 有补充血浆 Alb, 提高胶体渗透压, 增加循环血量, 抗氧化应激和抗炎等生物学功能^[3]。研究显示, 与晶体液相比, HA 在提高胶体渗透压的同时, 组织水肿发生率低^[4]。同时 HA 也可用于补充人体的 Alb 水平, 改善低蛋白血症患者临床预后。

HA 普遍用于心脏外科围手术期患者的综合管理中, 主要用于患者围手术期的液体复苏, 充分的液体复苏是心脏手术后最重要的血流动力学干预。作为一线治疗方法, 液体管理的主要目标是为患者提供充足的心输出量和组织灌注。此外还用作体外心肺循环泵预充液以及纠正围手术期患者的低蛋白血症。心脏外科手术患者的围手术期液体管理不同于其他重症或手术患者, 其血流动力学受心功能不全影响, 主要表现为“低排高阻”^[5]。而对于经历体外循环的患者, 全身微循环障碍是其主要的病理生理学变化, 而炎症反应在其中发挥了重要作用^[6]。临床特征复杂, 围手术期管理难度大。心脏外科围手术期有效的液体治疗和合理的液体管理对于维持组织灌注、保护重要脏器、提高患者预后至关重要。

目前已有许多关于液体管理的对照研究发表, 但是对于各种情况下应该如何选择液体仍旧没有形

成清晰的指南或共识, 其液体治疗的剂量和时机也仍旧存在争议, 有关指南对于特定情况下的液体治疗时机和液体选择并未给出明确的推荐意见。我国尚无 HA 用于心脏外科围手术期的循证指南和诊疗规范。因此, 为合理利用 HA, 避免不必要的浪费, 减少药品不良反应发生, 节约医疗资源, 基于当前可获得的最佳循证证据, 在明确证据质量和强度、充分考虑临床实际需求的基础上, 采用多学科合作的方法制订《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》(以下简称“指南”), 具有重要临床意义。该指南由首都医科大学附属北京安贞医院发起, 由中国药学会医院药专业委员会、中华医学会心胸外科分会、北京心脏学会和北京药理学会精准药专业委员会批准制订, 北京大学医学部药物评价中心提供方法学支持, 前期已完成主题遴选、制定小组筹建、指南注册[注册平台: 国际实践指南注册平台 (<http://www.guidelines-registry.cn/>); 注册号: IPGRP-2020CN091]。当前, 为明确指南中需要纳入的临床问题与评价指标的重要程度分级, 采用三轮德尔菲法进行专家问卷调查, 以指导指南后续制定工作。

1 资料与方法

1.1 研究资料

指南秘书组通过文献检索、专家咨询, 同时结合自身临床工作经验, 通过线上协作办公的方式初步草拟了相关临床问题和结局指标, 并对初稿征询“首都医科大学附属北京安贞医院、中国医学科学院阜外医院、北京大学第三医院和北京医院”一线临床医师、护士和药师的意见。最终, 由指导委员会拟定了 10 个临床问题(包括术前、术中、术后三个阶段)和 14 个结局指标(包括有效性和安全性两个

方面),见表1。在本指南第一次专家会议上供专家组专家进行问卷评分调查。

表1 指南拟纳入的临床问题与结局指标

题号	临床问题与结局指标
临床问题	
1	术前
1.1	心脏外科手术术前患者 A1b 水平对手术结局的影响?
1.2	拟行心脏外科手术患者术前补充 HA 的指标?
2	术中
2.1	体外循环预充液中添加 HA 是否优于不添加 HA? 浓度应该是多少?
3	术后
3.1	心脏外科术后维持胶体渗透压优先选择人工胶体还是 HA?
3.2	心脏外科术后液体复苏,优先选择胶体液体还是晶体液?
3.3	心脏外科围手术期心衰患者是否可以使用 HA 进行容量管理?
3.4	HA 与利尿药合用时,药物使用的先后顺序是什么?
3.5	HA 是否可以减轻心脏手术引起的炎症反应,减少术后感染和急性肾损伤的发生?
3.6	心脏外科术后患者常规使用 HA 是否可以促进患者术后恢复,缩短患者住院时间?
3.7	对于心脏外科术后高血压未控制的患者,使用 HA 的血压指标是多少?
结局指标	
4	有效性指标
4.1	围手术期全因死亡率
4.2	术后二次开胸探查率
4.3	围手术期感染率
4.4	术后急性肾损伤(AKI)的发生率
4.5	新发房颤的概率
4.6	术后血浆 A1b 水平
4.7	术后患者引流量、血液制品使用量
4.8	术中及术后血流动力学指标稳定情况
4.9	术后呼吸机使用时长
4.10	术后引流管拔出时长
4.11	术后重症监护室滞留时间长
4.12	术后总住院时长
4.13	术后心功能恢复情况评估:心功能分级、左室射血分数
5	安全性指标
5.1	用药后过敏反应发生率

1.2 研究方法

1.2.1 专家组遴选方法 指南指导委员会各委员在充分考虑地域性和多学科结合的基础上,邀请国内外心胸外科、重症医学、体外循环、护理学、药学及方法学领域的知名专家组成本指南专家组。

1.2.2 三轮德尔菲法^[7] 指南专家组通过三轮德尔菲法完成临床问题与结局指标的确定。

第一轮德尔菲法:由指南专家组对拟定的临床问题与结局指标的重要性进行评分,在会中采用问卷星在线投票形式完成。临床问题按“是否有必要在指南中形成推荐意见”采用5分制进行评分,5分-“非常必要”,4分-“必要”,3分-“一般”,2分-“不必要”,1分-“非常不必要”;结局指标按“重要程度”采用9分制进行评分,其中7~9分为“关键结局”,4~6分为“重要结局”,1~3分为“一般结局”。

专家组亦可补充临床问题与结局指标。共识程度低的临床问题与结局指标将进入第二、三轮德尔菲法。

第二轮德尔菲法:在会中采用电子问卷填写完成。对共识程度低的临床问题与结局指标,请投票分数在四分位数外的相应专家填写意见说明,请在第一轮补充了临床问题或结局指标的专家填写补充理由。所有专家亦可在此轮补充临床问题与结局指标。由秘书组整合结果并进行匿名反馈。

第三轮德尔菲法:专家组根据第二轮匿名反馈结果,对未达成共识和补充的临床问题与结局指标进行重新评分。在会中采用问卷星在线投票形式完成。会后由指南指导委员会审定通过德尔菲法调查结果。

1.2.3 共识规则 流程图见图1。

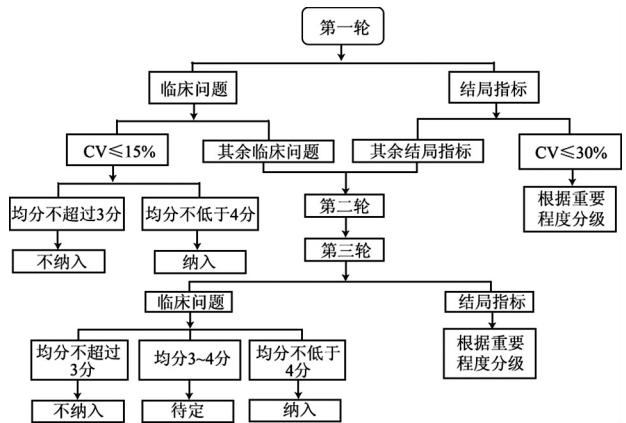


图1 指南三轮德尔菲法流程图

第一轮德尔菲法:第一轮主要考察得分均数和变异系数(coefficient of variation, CV)两个方面。对于临床问题,若得分均数 ≥ 4 分或 ≤ 3 分,且 CV ≤ 15%,则该问题达成共识,不需要进入后两轮投票。对于结局指标,若 CV ≤ 30%,则该结局指标的重要性达成共识,不需要进入后两轮投票。

第二轮德尔菲法:不涉及共识。

第三轮德尔菲法:对于临床问题,若得分均数 ≥ 4 分,则该问题为“非常重要”,不管证据质量和专家共识程度如何,必须要在指南中产生推荐意见或说明;若得分均数 ≤ 3 分,则该问题为“不重要”,不在指南中产生推荐意见;其余情况下,该问题为“重要”,是否在指南中产生推荐意见取决于证据质量和专家共识程度。对于结局指标,将均数四舍五入后归入相应的重要程度分级。

1.2.4 质量控制 积极系数:积极系数用专家组成员参会率表示,若积极系数 ≥ 75%,则积极程度高。协调系数:用 CV 表示,若 CV ≤ 15% (临床问题第一

轮投票)或 CV ≤ 30%(结局指标及临床问题第三轮投票),则协调性好。

2 结果

2.1 指南专家组基本组成情况

指南专家组由 19 名国内外知名专家和 1 名患者家属组成,其中心胸外科主任医师 5 名(25%)、重症医学主任医师 3 名(15%)、副主任护师 1 名(5%)、主任药师 6 名(30%)、方法学家 4 名(20%)。19 名(89.47%)专家来自中国(包括北京、上海、广东、天津、四川、湖北、甘肃),1 名(5%)来自加拿大。专家组的遴选具有代表性,充分体现了多学科合作性、地域性和权威性。此次会议专家组 18 名专家和 1 名患者家属参会,会议出席率 95%。

2.2 德尔菲法调查结果

第一轮共有 3 个临床问题与 14 个结局指标达成共识,补充了 6 个临床问题(“3.8 不同浓度的 HA 制剂是否会对患者预后有影响”“3.9 患者肝、肾功能与 HA 使用的相关性”“3.10 补充 HA 时血浆 Alb 水平指标是多少?”“3.11 静脉补充 HA 的次极量及日极量是多少?”“3.12 静脉输注 HA,尤其是心衰患者,是否需要稀释?”“3.13 静脉补充 HA 除需要考虑患者血浆 Alb 水平,是否需要参考患者胶体渗透压水平?”“3.14 静脉补充 HA 是否需要监测患者胶体渗透压”)与 1 个结局指标(“6.1 心脏外科 HA 使用的成本效益分析”);第三轮有 10 个临床问题与 1 个结局指标进一步达成共识。最终共有 13 个临床问题在本指南中必须形成推荐意见或说明(纳入),4 个临床问题需根据证据质量与专家共识决定是否形成推荐意见(待定),形成 14 个关键结局,1 个重要结局。见表 2、表 3。

2.3 质量控制

积极系数:共有 18 名专家组成员及 1 名患者家属代表参与此次专家会,其中 18 名专家及 1 名患者家属代表全部完成三轮投票,积极系数为 100%。

协调系数:第一轮形成共识的 3 个临床问题与 14 个结局指标的专家意见协调性较好;第三轮纳入的 14 个临床问题中,10 个问题的意见协调性较好,纳入的 1 个结局指标的意见协调性较好。

3 讨论

3.1 临床问题与结局指标的确定

通过三轮德尔菲法问卷调查,本指南最终形成了 13 个必须在指南中形成推荐意见或说明的临床问题与 4 个待定的临床问题,以及 13 个关键与 1 个

表 2 第一轮与第三轮德尔菲法评分结果

题号	第一轮		第三轮		纳入情况
	平均分	CV(%)	平均分	CV(%)	
临床问题					
1.1 ^a	4.58	11.08	/	/	纳入
1.2	4.42	15.66	4.30	13.28	纳入
2.1	4.26	17.21	4.10	15.63	纳入
3.1 ^a	4.68	12.43	/	/	纳入
3.2 ^a	4.74	11.86	/	/	纳入
3.3 ^c	4.37	15.66	4.15	17.96	纳入
3.4 ^c	4.26	15.33	3.95	17.38	待定
3.5 ^c	4.53	15.39	4.00	16.22	纳入
3.6	4.32	15.55	4.20	14.66	纳入
3.7	3.74	23.33	3.30	22.20	待定
3.8 ^b	/	/	3.95	19.22	待定
3.9 ^b	/	/	4.15	17.96	纳入
3.10 ^b	/	/	4.55	11.22	纳入
3.11 ^b	/	/	4.40	13.60	纳入
3.12 ^b	/	/	4.10	20.79	纳入
3.13 ^b	/	/	4.35	15.42	纳入
3.14 ^b	/	/	3.95	26.58	待定
结局指标					
4.1	8.32	10.65	/	/	关键结局
4.2	7.16	18.78	/	/	关键结局
4.3	7.53	19.49	/	/	关键结局
4.4	7.68	14.42	/	/	关键结局
4.5	7.05	22.41	/	/	关键结局
4.6	7.53	19.49	/	/	关键结局
4.7	7.42	22.60	/	/	关键结局
4.8	7.68	17.91	/	/	关键结局
4.9	7.68	15.67	/	/	关键结局
4.10	7.21	19.93	/	/	关键结局
4.11	7.26	20.44	/	/	关键结局
4.12	7.21	19.93	/	/	关键结局
4.13	7.37	22.26	/	/	关键结局
5.1	6.74	27.03	/	/	重要结局
6.1 ^b	/	/	7.0	/	关键结局

注:^a表示第一轮即达成共识;^b表示专家补充的临床问题和结局指标;^c表示第三轮的协调系数较第一轮升高。

重要结局指标。涉及心脏外科 HA 使用的临床问题全部纳入,反映了临床实践中临床医生对规范 HA 使用的真实需求。根据说明书中规定,HA 禁用于心力衰竭患者,同时对于心脏代偿不足及高血压等容量负荷过重的患者需谨慎使用,但临床中,心脏术后患者因手术过程中机械损伤和缺血缺氧损伤造成的心肌损伤,以及围手术期患者血流动力学的复杂性,HA 的使用具有一定的临床特殊性,需综合评估患者临床情况,因此对于心脏外科术后心力衰竭和高血压患者,是否能够使用 HA 以及使用的具体参考指标需进一步的循证证据支持。

评价指标的重要程度分级至关重要,最常用的容量评估指标为血压、尿量、心排血量、中心静脉压和心

表 3 临床问题与结局指标纳入情况

题号	临床问题与结局指标	纳入情况
临床问题		
1	术前	
1.1	心脏外科手术术前患者 Alb 水平对手术结局的影响?	纳入
1.2	拟行心脏外科手术患者术前补充 HA 的指标?	纳入
2	术中	
2.1	体外循环预充液中添加 HA 是否优于不添加 HA? 浓度应该是多少?	纳入
3	术后	
3.1	心脏外科术后维持胶体渗透压优先选择人工胶体还是 HA?	纳入
3.2	心脏外科术后液体复苏,优先选择胶体液还是晶体液?	纳入
3.3	心脏外科围手术期心力衰竭患者是否可以 HA 进行容量管理?	纳入
3.4	HA 与利尿药合用时,药物使用的先后顺序是什么?	待定
3.5	HA 是否可以减轻心脏手术引起的炎症反应,减少术后感染和急性肾损伤的发生?	纳入
3.6	心脏外科术后患者常规使用 HA 是否可以促进患者术后恢复,缩短患者住院时间?	纳入
3.7	对于心脏外科术后的高血压未控制患者,使用 HA 的血压指标是什么?	待定
3.8	不同浓度的 HA 是否会对预后有影响?	待定
3.9	肝、肾功能与 HA 使用的相关性	纳入
3.10	补充 HA 时血浆 Alb 水平指标是多少?	纳入
3.11	静脉补充 HA 的次极量及日极量是多少?	纳入
3.12	静脉输注 HA,尤其是心力衰竭患者,是否需要稀释?	纳入
3.13	静脉补充 HA 时除考虑血浆 Alb 水平外是否参考患者胶体渗透压?	纳入
3.14	静脉补充 HA 是否需要监测患者血浆胶体渗透压	待定
结局指标		
4	有效性指标	
4.1	围手术期全因死亡率	关键结局
4.2	术后二次开胸探查率	关键结局
4.3	围手术期感染率	关键结局
4.4	术后 AKI 的发生率	关键结局
4.5	新发房颤的概率	关键结局
4.6	术后血浆 Alb 水平	关键结局
4.7	术后患者引流量、血液制品使用量	关键结局
4.8	术中及术后血流动力学指标稳定情况	关键结局
4.9	术后呼吸机使用时长	关键结局
4.10	术后引流管拔出时长	关键结局
4.11	术后重症监护室滞留时间长	关键结局
4.12	术后总住院时长	关键结局
4.13	术后心功能恢复情况评估;心功能分级、左室射血分数	关键结局
5	安全性指标	
5.1	用药后过敏反应发生率	重要结局
6	经济性指标	
6.1	心脏外科 HA 使用成本效益指标	关键结局

率。HA 除可维持组织灌注,还具有抗炎作用,改善血管内皮的完整性,并对凝血功能影响较小,因此反映患者预后的有效性和安全性结局指标均为关键指标,将被优先考虑,如患者围手术期死亡率、感染发生率、术后急性肾损伤的发生率以及住院时长等。

3.2 德尔菲法与质量控制

德尔菲法又称专家调查法,是一种适用性广泛的咨询决策技术,其核心在于通过匿名咨询专家意

见,将所得意见进行汇总与整理,反馈给每位专家,专家进行分析判断后,再提出相应的建议与意见,通过反复咨询使意见趋于一致,进而形成结论。该方法在保证信息反馈沟通的同时,又避免了集体讨论时可能出现的盲从与权威专家影响过大等缺陷,被广泛应用于各个领域^[8]。质量控制结果显示,专家的积极系数非常高(100%),反映指南研究领域受关注度较高;所有结局指标的共识程度均较高(均 CV ≤ 30%)。

3.3 优势与局限性

本研究的优势在于:①参与投票的专家为国内外经验丰富的临床专家、药学专家、方法学家,地域分布均衡,保证了投票结果的权威性与代表性。②专家组中 3 位方法学家不仅具有丰富的指南制定经验,还具备临床药学背景,能够从指南方法学和专业角度综合考虑。③采用线下、线上结合的会议形式,全程采用问卷星在线投票及匿名反馈,有利于提高会议效率,保证特殊时期的参会问题。本研究也存在一定的局限性:(1)由于时间问题,1 名专家无法完成全部三轮投票,只参与了第三轮德尔菲法问卷调查,属于无效投票;(2)部分专家对德尔菲法的评分规则不熟悉,对临床问题与结局指标的“重要性”把握程度不一致,因此需要指南秘书在会议上对方法学部分充分阐述。

此外,问题筛选是快速建议指南制定的核心,本研究通过三轮德尔菲法确定了《心脏外科人血白蛋白合理使用快速建议指南》需要纳入的临床问题与结局指标,反映了在临床实践中医生、护士和药师切实关注的问题与真实需求,对指南的后续制定工作有重要指导意义。

德尔菲法作为一种公认且成熟的问题及指标筛选方法,简便易行,具有一定的科学性和实用性,可以避免讨论时各位专家因为害怕权威而随声附和或固执己见,或因顾虑情面不愿与他人意见冲突等弊端。但也因该方法主要依靠专家意见,因而归根到底仍属于专家们的集体主观判断,仍需使用包括定量和定性的研究方法来补充相关信息^[9]。因此,本研究在完成三轮专家咨询后,将进行相应的文献检

索及临床访谈,进一步完善问题及指标筛选。

参 考 文 献

- 1 Polito C, Martin GS. Albumin: Physiologic and clinical effects on lung function [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2013, 79 (10): 1180-1186
- 2 Hankins J. The role of albumin in fluid and electrolyte balance [J]. *J Infus Nurs*, 2006, 29(5): 260-265
- 3 Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4): 302-301
- 4 Rex S, Scholz M, Weyland A, et al. Intra-and extravascular volume status in patients undergoing mitral valve replacement: Crystalloid vs. colloid priming of cardiopulmonary bypass [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23: 1-9
- 5 Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. Fluid management in cardiac surgery patients: Pitfalls, challenges and solutions [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2017, 83(6): 618-651
- 6 Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Part 1-Mechanism of pathogenesis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23: 223-231
- 7 陈息, 梁舒瑶, 闫盈盈, 等. 用德尔菲法确定伏立康唑个体化用药指南临床问题与结局指标 [J]. *临床药理学杂志*, 2016, 21(4): 368-381
- 8 Powell C. The Delphi technique: myths and realities [J]. *J Adv Nurs*, 2010, 41(4): 376-382
- 9 Humphrey-Murto S, de Wit M. The Delphi method-more research please [J]. *J Clin Epidemiol*, 2019, 106: 136-139

(2021-04-23 收稿 2021-07-07 修回)

(上接第 620 页)

- 12 中国药师专家小组. 万古霉素个体化给药临床药师指引 [J]. *今日药学*. 2015, 25(2): 78-82
- 13 Li Q, Liang F, Sang L, et al. Pharmacokinetics of and maintenance dose recommendations for vancomycin in severe pneumonia patients undergoing continuous venovenous hemofiltration with the combination of predilution and postdilution [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76: 211-217
- 14 Charoensareerat T, Chaijamorn W, Boonpeng A, et al. Optimal vancomycin dosing regimens for critically ill patients with acute kidney injury during continuous renal replacement therapy: A monte carlo simulation study [J]. *J Crit*

Care, 2019, 54: 77-82

- 15 Li L, Li X, Xia Y, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 (786): 1-16
- 16 Chinese Pharmacological Society. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin; 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (S4): S363-S371

(2021-02-26 收稿 2021-07-04 修回)