doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.07.013

· 论著 ·

儿童血液肿瘤疾病抗菌药物使用现状调查分析

张海霞[1],张皓[2],杨梅[2],赵昕[1],张瑞东[2],王晓玲[2](1.湖南省儿童医院,湖南长沙 410007;2.首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045)

[摘要]**目的**:了解国内医院儿童血液肿瘤患儿抗菌药物的使用现状,为提高该类疾病抗感染治疗水平提供参考。**方法**:随机抽取国内两家大型儿童专科医院 2018 年 6 月至 2019 年 6 月血液肿瘤患儿 200 例,收集用药信息,包括门诊及住院抗菌药物使用品种、剂量、频率、疗程、联合用药和经验用药情况,并对数据进行统计和分析。**结果**:门诊和住院患儿抗菌药物使用率分别为 21.5%、62.5%,经验用药比例分别为 97.7%、81.6%;联合用药比例分别为 14.0%、56.0%,最多者为两联用药。住院患儿抗菌药物使用疗程为 1~169 d,中位时间为 6 d。抗菌药物使用种类,在门诊使用最多的是非抗假单胞菌的 β-内酰胺类,住院患儿使用最多的为抗真菌药/复方磺胺甲噁唑,其次为碳青霉烯类及糖肽类。治疗方案以初始广覆盖最多,占 60.8%。抗菌药物的使用频率不足是最常见的不合理用药类型,其次为剂量不足。**结论**:目前国内儿童血液肿瘤抗菌药物使用存在经验用药及联合用药比例高、品种不适宜、剂量频率不足、疗程不足或过长、级别过高等问题,尤其是是血液肿瘤粒细胞缺乏并发热的高危患儿,在经验用药方面还存在一定的误区。

[关键词]儿童;血液肿瘤;抗菌药物;现状调查
[中图分类号]R725.5 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)07-0043-04

Investigation on Application of Antibiotics for Children with Hematological Malignancies

Zhang Haixia[1], Zhang Hao[2], Yang Mei[2], Zhao Xin[1], Zhang Ruidong[2], Wang Xiaoling[2](1. *Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha* 410007, *China*; 2. *Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the current status of application of antibiotics for children with hematological malignancies in domestic hospitals, so as to provide reference for improving the level of anti-infective treatment. **Methods**: A total of 200 children with hematological malignancies from Jun. 2018 to Jun. 2019 were randomly selected from two large children's hospitals in China. Medication information was collected, including categories, doses, frequency, course of treatment, drug combination and empirical therapy in outpatients and inpatients, and the data were statistically analyzed. **Results**: In outpatients and inpatients, the application rate of antibiotics was respectively 21.5% and 62.5%, the proportion of empirical therapy was respectively 97.7% and 81.6%; the proportion of drug combination was respectively 14.0% and 56.0%, and the highest was the combination of two kinds of drugs. The course of treatment of antibiotics in hospitalized children was from 1 to 169 d, with a median of 6 d. The most commonly used antibiotics in outpatients were non-anti-pseudomonas β-lactams, and the most commonly used drugs in hospitalized children were anti-fungal drugs/compound sulfamethoxazole, followed by carbapenems and glycopeptides. Treatment options had the most initial broad coverage, accounting for 60.8%. Insufficient frequency of application of antibiotics was the most common type of irrational medication, followed by insufficient dose. **Conclusion**: At present, there are some problems in the application of antibiotics for children with hematological malignancies in China, such as high proportion of empirical therapy, drug combination, inappropriate categories, insufficient dose and frequency, insufficient or prolonged course of treatment and high levels, especially for children at high risk of hematological malignancies with granulocytosis and fever, there are still some misunderstandings in the empirical therapy.

[**Keywords**] children; hematological malignancies; antibiotics; investigation on current status

儿童血液肿瘤主要包括白血病、淋巴瘤,因易并发粒细胞缺乏而继发感染,是其主要死亡原因之一[1-2]。鉴于目前国内耐药现状越来越严峻,而可供儿科选择的抗菌药物品种受限,造成儿童血液肿瘤合并感染患儿治疗困难。本研究旨在了解目前国内医院儿童血液肿瘤患儿抗菌药物的使用现状,分析评价抗菌药物用药数据,为提高该类疾病抗感染治疗水平提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

按照 2016 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类中的诊断标准,在医院信息系统随机抽取入院时间为 2018 年 6 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日血液肿瘤住院患儿 200 例,急性白血病 120 例、淋巴瘤 80 例。其中北京儿童医院 65 例,包括急性白血病 33 例、淋巴瘤 32 例;湖南省儿童医院 135 例,包括急性白血病 87 例、淋巴瘤 48 例。

1.2 方法

通过医院信息系统及门急诊处方系统收集用药信息,包括门诊及住院患儿抗菌药物使用品种、方案、剂

基金项目:湖南省卫生健康委员会科研课题,编号 20201584。
作者简介:张海霞(1982.04-),女,硕士,副主任药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail:hxzhang218@163.com。

量、频率、疗程、口服/静脉用药比例、联合用药和经验用药情况，使用 Excel 2013 软件、SPSS 17.0 软件对数据进行统计和分析。

2　结果

2.1　抗菌药物使用率及经验用药和联合用药情况

200 例住院患儿在门诊使用抗菌药物 43 例，使用率为 21.5%，其中经验用药 42 例，占 97.7%，仅 1 例为有明确病原学依据的抗真菌治疗；联合用药 6 例(14.0%)，均为抗真菌药/复方磺胺甲噁唑与抗细菌药物的联合使用。200 例住院患儿中，入院后使用抗菌药物 125 例，使用率为 62.5%，其中经验用药 102 例，占 81.6%；联合用药 70 例，占 56.0%。门诊和住院共 76 例联合用药，以两联用药最多(35 例)，其次为三联用药(21 例)、四联用药(18 例)、五联用药(2 例)。

2.2　抗菌药物使用疗程及口服/静脉用药比例

血液肿瘤住院患儿抗菌药物使用疗程为 1 ~ 169 d，四分位数为 6(4,13)d。门诊及住院患儿均以静脉用药为主，尤其是住院患儿。43 例门诊使用抗菌药物的患儿中，20 例为口服，其余 23 例为静脉用药，静脉用药比例达 53.5%。125 例使用抗菌药物的住院患儿中，36 例为口服，其余 89 例为静脉用药，静脉用药比例达 71.2%。

2.3　抗菌药物使用种类

在门诊使用最多的是非抗假单胞菌的 β-内酰胺类，住院患儿使用最多的为抗真菌药/复方磺胺甲噁唑，其次为碳青霉烯类及糖肽类。见表 1、表 2。

表 1　血液肿瘤患儿门诊使用抗菌药物种类

药物种类	例次	比例/%
非抗假单胞菌的 β-内酰胺类	17	34.7
抗假单胞菌的 β-内酰胺类	12	24.5
抗真菌药/复方磺胺甲噁唑	12	24.5
大环内酯类	8	16.3
合计	49	100

表 2　血液肿瘤患儿住院使用抗菌药物种类

药物种类	例次	比例/%
抗真菌药/复方磺胺甲噁唑	117	31.8
碳青霉烯类	63	17.1
糖肽类	54	14.7
非抗假单胞菌头孢菌素	52	14.1
抗假单胞菌头孢菌素	40	10.9
β-内酰胺酶抑制剂合剂	24	6.5
大环内酯类	11	3.0
青霉素及耐酶青霉素	2	0.5
替加环素	2	0.5
单环类	1	0.3
氨基糖苷类	1	0.3
喹诺酮类	1	0.3
合计	368	100

2.4　住院患儿抗菌药物使用方案

125 例住院使用抗菌药物的血液肿瘤患儿，治疗方案分为升阶梯、降阶梯、单一药物及无阶梯三种，其中升阶梯、单一药物及无阶梯两种方案又按起始抗菌药物使用的抗菌谱分为初始广覆盖和初始窄覆盖两种。初始广覆盖达 76 例，占比 60.8%。见图 1。

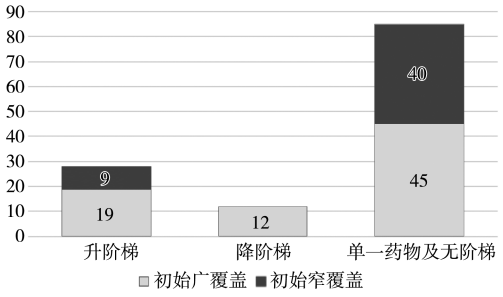


图 1　125 例血液肿瘤住院患儿抗菌药物使用方案

2.5　抗菌药物使用剂量和频率

125 例住院使用抗菌药物的患儿，使用频率不足 24 例，占 19.2%，均为 β 内酰胺类抗菌药物，如氟氯西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢甲肟等，其次为剂量不足 5 例，占 4.0%，其余为超剂量及超频率给药。43 例门诊使用抗菌药物的患儿，有 10 例频率不足，占 23.3%，均为说明书要求每天 3 ~4 次给药的头孢菌素每天 2 次给药。

3　讨论

血液病是儿童常见疾病，儿童血液肿瘤中主要的疾病白血病，目前治愈率已经达到 80% 以上[3]，但化疗所致中性粒细胞缺乏合并感染进展迅速、病死率高，病原菌检出率低，经验用药疗效欠佳，一直是临床棘手的问题。目前国内关于儿童血液病患儿抗菌药物使用的数据报道较少，各医院报道的使用情况差异很大，初始经验用药品种、用药疗程、联合用药等方面都有显著不同[4-5]。

本研究结果显示，血液病患儿经验性抗感染治疗方面存在一定的问题，如治疗不及时和过度治疗、经验用药和联合用药比例高，最多的甚至五联用药，说明血液肿瘤患儿的病原菌检出率不高，对抗菌药物的针对性治疗缺乏指导，临床普遍选择联合用药广覆盖，而且初始用药就选择广覆盖并且持续整个治疗过程的比例高。并非所有的血液病患儿都是感染高危人群，都需要使用抗菌药物。一般抗菌药物使用指征为粒细胞缺乏状态并有发热等感染指征的血液肿瘤患儿，而且需要评估耐药性和危险性，及时启用合适的抗菌药物使用策略[6]。中性粒细胞减少性发热癌症患儿中，45% 存在脓毒综合征的证据，延迟抗菌药物治疗，病死率可高达 70%[7]；有效抗菌治疗每延迟 1 h，生存率下降约 8%[8]。国际指南提倡，所有中性粒细胞减少性发热的患儿都应在就诊 1 h 内(最好是 30 min 内)进行经验性抗菌治疗[9-10]。但是，国内外开始经验性抗菌药物治疗的时间差也很大，能够在 1 h 内启动治疗的患儿也不到 30%[11-12]。在本研究调查病例中也存在高危患儿未及时识别及及早使用抗感染药物的问题。

抗菌药物疗程也是临床关注的一个问题，应做到疗程恰当，避免不足和滥用。顾闰夏等[4]研究提示短疗程抗感染方案(≤7 d)可以成为急性髓系白血病患儿巩固

化疗伴发 G^- 菌血流感染情况下合理的治疗选择。国外的研究趋势也是探讨发生严重感染的危险因素，尽量缩短住院时间和用药时间，特别是对低风险的患儿，这样可以降低医院感染和耐药菌的风险[13]。本研究血液肿瘤患儿住院使用抗菌药物的时间差异较大，最短 1 d，为入院经验用药后再次评估无使用抗菌药物指征后停用；最长的 169 d，是预防肺孢子菌药物复方磺胺甲噁唑的长期使用；中位数为 6 d，接近顾闰夏等[4]提倡的 7 d 短疗程标准。

抗菌药物的品种选择需要根据患儿个体情况、细菌耐药性状况、抗菌药物的特点，进行精准的综合评估。高危患儿静脉应用的抗菌药物必须是能覆盖铜绿假单胞菌和其他 G^- 菌的广谱抗菌药物[6]。在本研究调查中，门诊血液肿瘤患儿使用最多的是非抗假单胞菌的 β 内酰胺类，其中包括一些口服品种，即使是粒细胞缺乏症并发热的高危患儿，证明在门急诊经验用药方面还是存在一定的误区。而住院患儿使用最多的是抗真菌药或预防肺孢子菌的复方磺胺甲噁唑，其次是碳青霉烯类、糖肽类。中国血液病的流行病学调查数据显示，致病菌主要是 G^- 菌，中国儿童耐碳青霉烯肠杆科细菌的检出率每年都在上升，近几年已经超过了成人[14-15]。儿科普遍使用碳青霉烯类作为治疗耐药 G^- 菌感染的最后一道防线，在血液肿瘤患儿更是作为重症高危患儿的首选治疗，过多使用碳青霉烯类可导致耐药菌的增加，陷入恶性循环的困境。在既往发生过耐药菌定植或感染的患儿，选择初始经验性用药应慎重，建议参考相关指南及当地流行病学调查数据，避免盲目选择超广谱抗菌药物。

与严峻耐药形势形成鲜明对比的是世界抗菌药物濒临枯竭，儿童本来用药品种就局限，新的抗菌药物研发过程又漫长，是造成目前儿童血液病并感染治疗困难的原因。在多重耐药菌无药可用的情况下，临床迫于压力使用了一些儿童禁忌证用药，如喹诺酮类和替加环素。目前在血液肿瘤方面，国外有一些研究证实喹诺酮类可以安全有效的用于粒细胞缺乏并发热的儿童患者[13]。替加环素说明书在 18 岁以下儿童不推荐使用，但是美国和欧洲、中国的血液肿瘤粒细胞缺乏并发热的指南，都建议替加环素用于一些耐药菌的感染[6,16-17]。替加环素对儿童感染分离的 90% 以上 G^- 和厌氧菌表现良好的体外抗菌活性；多中心研究显示，8 ~ 11 岁患儿药物代谢动力学/药物效应动力学（PK/PD）模型接近成人，不良反应与成人类似，未发现新的不良反应类型[18]。对于这些儿童禁忌证用药，在必要使用时，一定要权衡利弊，充分评估获益和风险。在积极鼓励新药研发的同时，要利用好现有的抗菌药物资源，发挥其最大的优势。基于药物 PK/PD 参数用药，可以优化疗效。在本研究中，部分 β 内酰胺类抗菌药物的使用频率及剂量不足，对血液病免疫功能低下合并严重感染的患儿可造成非常不利的影响。

最后，希望抗菌药物开发基于儿科用药现状及儿童用药问题，依据临床需求进行设计、研发和评价，让临床有更好更安全的儿童用药选择；制定适合中国儿童的血液病抗菌药物规范化治疗共识，更加符合中国国情和流行病学调查数据，进一步提高儿童血液病患儿抗菌药物治疗的成功率。

参考文献：

[1] KUO F C, WANG S M, SHEN C F, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: emphasis on Gram-negative bacteria infections [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(4): 507-513.

[2] CHRISTENSEN M S, HEYMAN M, MÖTTÖNEN M, et al. Treatment-Related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001 [J]. Br J Haematol, 2005, 131(1): 50-58.

[3] HUNGER S P, MULLIGHAN C G. Acute lymphoblastic leukemia in children [J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1541-1552.

[4] 顾闰夏, 魏辉, 王迎, 等. 抗感染疗程对急性髓系白血病患者巩固化疗期伴发革兰阴性菌血流感染转归的影响[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6): 471-475.

[5] 王凤娇, 薛进. 儿童血液系统疾病抗菌药物使用分析[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(6): 43-45.

[6] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.

[7] SCHIMPFF S, SATTERLEE W, YOUNG V M, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia [J]. N Engl J Med, 1971, 284(19): 1061-1065.

[8] KUMAR A, ROBERTS D, WOOD K E, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34(6): 1589-1596.

[9] ROSA R G, GOLDANI L Z. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia [J]. Antimicrob agents chemother, 2014, 58(7): 3799-3803.

[10] FLOWERS C R, SEIDENFELD J, BOW E J, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6): 794-810.

[11] OKERA M, CHAN S, DERNEDE U, et al. A prospective study of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the South West London Cancer Network. Interpretation of study results in light of NCAG/NCEPOD findings [J]. Br J Cancer, 2011, 104(3): 407-412.

[12] KENG M K, THALLNER E A, ELSON P, et al. Reducing time to antibiotic administration for febrile neutropenia in the emergency department [J]. J Oncol Pract, 2015, 11(6): 450-455.

[13] LEHRNBECHER T, ROBINSON P, FISHER B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2082-2094.

[14] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 177-182.

[15] 全国细菌耐药监测网. 2014 至 2017 年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(40): 3279-3287.
[16] AVERBUCH D, ORASCH C, CORDONNIER C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. Haematologica, 2013, 98(12): 1826-1835.
[17] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427-431.
[18] KEHL S C, DOWZICKY M J. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial [J]. Clin Microbiol, 2015, 53(4): 1286-1293.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2019-10-09　修回日期：2020-06-01）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.07.014

· 论著 ·

临床药师参与 1 例儿童慢性活动性 EB 病毒感染治疗的临床实践

袁勇[1]，付燕[1]，赵梦茹[2]，何大方[1]（1. 昆明市妇幼保健院，云南昆明　650000；2. 昆明医科大学第二附属医院，云南昆明 650000）

[摘要] **目的**：探讨临床药师对儿童慢性活动性 EB 病毒感染的临床治疗实践。**方法**：临床药师参与 1 例儿童慢性活动性 EB 病毒感染的治疗过程，通过查阅相关治疗指南及文献回顾，协助医师完善治疗方案，并对初始治疗、诱导期治疗药物选择及化疗不良反应进行用药监护。**结果**：患儿病情得到有效控制，未出现 EB 病毒再次激活免疫可能导致重新诱导治疗及骨髓抑制和严重感染等不良反应发生。2 次化疗后，病情平稳，转入专科医院进行异体造血干细胞移植治疗。**结论**：临床药师深入临床，发挥专业优势，对儿童慢性活动性 EB 病毒感染安全、有效、合理用药治疗有积极意义。

[关键词] 慢性活动性 EB 病毒；诱导期治疗；临床药师；药学监护
[中图分类号] R969.3　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1672-108X(2021)07-0046-05

Clinical Treatment Practice for One Child with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection by Clinical Pharmacists

Yuan Yong[1], Fu Yan[1], Zhao Mengru[2], He Dafang[1] (1. *Kunming City Maternal and Child Health Hospital, Yunnan Kunming* 650000, *China*; 2. *The Second Affiliate Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming* 650000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the clinical treatment practice for children with chronic active Epstein-Barr virus infection by clinical pharmacists. **Methods**: Clinical pharmacists participated into the treatment for one child with chronic active Epstein-Barr virus infection. By reviewing relevant treatment guidelines and literature reviews, clinical pharmacists assisted clinicians to improve the treatment regimen and monitor the initial treatment, selection of drugs during induction period and adverse drug reactions of chemotherapy. **Results**: The child's condition was effectively controlled without the occurrence of adverse drug reactions such as re-induction of treatment, bone marrow suppression and severe infections induced by reactivation of Epstein-Barr virus immunity. After two chemotherapy sessions, the child was in stable condition and was transferred to the specialist hospital for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Conclusion**: Clinical pharmacists give full play to the professional advantages in clinic, which have positive significance for the safe, effective and rational use of drugs for chronic active Epstein-Barr virus infection in children.

[**Keywords**] chronic active Epstein-Barr virus; induction therapy; clinical pharmacists; pharmaceutical care

EB 病毒（Epstein-Barr virus，EBV）是一种人类常见的 γ 疱疹病毒，全球至少 90% 的成年人血清 EBV 抗体阳性[1]，它也是一种人类癌症病毒，包括伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、T/NK 细胞淋巴瘤等[2]。慢性活动性 EBV 感染（chronic active Epstein-Barr virus infection，CAEBV）是 EBV 持续性感染引起的一种严重致死性疾病，该病在中国和日本等东亚国家儿童中常见，预后极差，已受到广泛关注[3]，2016 年世界卫生组织已将其归为淋巴瘤分类淋巴组织增生性疾病[4]。本研究通过临床药师对 1 例儿童慢性活动性 EBV 感染患儿的药学监护实践，探讨临床药师参与儿童 CAEBV 的个体化治疗方案制定、药物使用安全性及不良反应监测方面的切入

作者简介：袁勇（1987.09-），男，硕士，药师，主要从事临床药学工作，E-mail：drugsyy2013@163.com。