服务体系的构建及实践[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3199-3204.
[14] 中华医学会风湿病学分会. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
[15] 付华, 唐雪梅. 41 例男性儿童系统性红斑狼疮临床分析[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(4): 9-13.
[16] 傅仕静. 药学服务对系统性红斑狼疮患者服药依从性及病情控制的影响[J]. 中国当代医药, 2018, 16(6): 168-170.
[17] RICE A H. Interprofessional collaboration in heallh care: education, practice and research [C]. Natl Acad Pract Forum, 2000: 59-73.
[18] 申桂芝. 儿童系统性红斑狼疮血脂异常发生率及相关因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(7): 4-7.
[19] MIYAZAKI C, SRUAMSIRI R, MAHLICH J, et al. Treatment patterns and medical cost of systemic lupus erythematosus patients in Japan: a retrospective claims database study [J]. Journal of medical economics, 2020, 23(7):786-799.
[20] 安慶名, 勇子. 夢が叶いつづける手帳術ワクワク人生のつくり方[M]. アイバス出版, 2016.
[21] 何月, 袁丽, 谭小波, 等. 类风湿性关节炎患者不依从性用药原因分析及护理[J]. 华西医学, 2007, 22(4): 874-875.
[22] VAN DEN BEMT B J, VAN DEN ZWIKKER H E. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(4): 337-351.
[23] 边原, 于楠, 闰峻峰, 等. 抗凝药物应用于老年冠心病患者的临床科普干预及效果[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 45-48.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2020-06-25　修回日期:2020-12-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.07.011

· 论著 ·

某儿童医院肺炎链球菌侵袭性感染的临床特征及耐药性分析

方盼盼,王颍源,杨俊文,高凯杰,杨俊梅,孙红启 (郑州大学附属儿童医院,郑州市儿童感染与免疫重点实验室,河南 郑州　450018)

[摘要]**目的**:探讨郑州大学附属儿童医院侵袭性肺炎链球菌病(IPD)患儿临床特征及细菌耐药情况,为临床诊治 IPD 及合理用药提供参考。**方法**:回顾性分析我院 2015 年 3 月至 2020 年 3 月收治的住院患儿无菌部位标本(血、脑脊液、关节积液、骨髓液及胸腹水等)分离出肺炎链球菌者,共 138 例患儿 159 株病原菌,分析患儿性别、年龄、感染类型、基础疾病等一般资料及分离菌株的耐药性检测结果。**结果**:138 例患儿中男 86 例,女 52 例,男女比例 1.65∶1,年龄 1 d~13 岁,中位年龄 1 岁 2 个月,<5 岁 125 例(90.58%)。临床类型包括脑膜炎 41 例(29.71%)、菌血症性肺炎 46 例(33.33%)、无病灶血流感染 35 例(25.36%)。98.55% 患儿以发热为首发症状,34 例(24.64%)有基础疾病。脑膜炎和非脑膜炎菌株对青霉素的不敏感率分别为 66.67%(22/33)和 7.94%(10/126),差异有统计学意义(P<0.01)。与非肺炎链球菌脑膜炎组比较,肺炎链球菌脑膜炎组外周血中性粒细胞百分比、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、脑脊液白细胞计数和脑脊液蛋白含量比较差异均有统计学意义(P<0.05)。随访结果显示,死亡 17 例(12.32%)。**结论**:我院儿科确诊 IPD 多为<2 岁社区感染患儿,多有 ICU 入住史及机械通气史。死亡病例多为脑膜炎感染患儿,IPD 致病菌耐药严重,脑膜炎肺炎链球菌分离株青霉素耐药率高于非脑膜炎分离株,临床诊治工作应集中于防控、及时送检及合理使用抗菌药物。

[关键词]肺炎链球菌;侵袭性感染;临床特征;耐药性
[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)07-0034-05

Clinical Characteristics and Drug Resistance Analysis of Invasive Infection of *Streptococcus Pneumoniae* in a Children's Hospital

Fang Panpan, Wang Yingyuan, Yang Junwen, Gao Kaijie, Yang Junmei, Sun Hongqi (*Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou Key Laboratory of Children's Infection and Immunity, Henan Zhengzhou*　450018, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the clinical characteristics and bacterial drug resistance of children with invasive pneumococcal disease (IPD) in the Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment of IPD and rational drug use. **Methods**: *Streptococcus pneumoniae* isolated from sterile site specimens (blood, cerebrospinal fluid, joint effusion, bone marrow fluid and pleural effusion) in hospitalized children of our hospital from Mar. 2015 to Mar. 2020 were retrospectively analyzed. A total of 138 children with 159 strains of pathogenic bacteria were enrolled. General information such as

基金项目:2018 年河南省医学科技攻关计划项目,编号 2018020677。
作者简介:方盼盼(1988.01-),女,硕士,主管技师,主要从事临床药学工作,E-mail: fang_panpan@163.com。
通讯作者:孙红启(1977.01-),男,博士,主管技师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunhongqi@163.com。

gender, age, type of infection, underlying disease and the results of drug resistance testing of isolated strains were analyzed. **Results**: Among the 138 children, 86 cases were males and 52 cases were females, the male-to-female ratio was 1.65∶1, with age ranged from 1 d to 13 years, the median age was 1 year and 2 months, 125 cases (90.58%) were <5 years old. The clinical types included 41 cases of meningitis (29.71%), 46 cases (33.33%) of bacteremic pneumonia and 35 cases (25.36%) of non-focused bloodstream infection. Fever was the first symptom in 98.55% of children, underlying diseases were found in 34 cases (24.64%). The insensitivity rates of meningitis and non-meningitis strains to penicillin were respectively 66.67% (22/33) and 7.94% (10/126), with statistically significant difference (P<0.01). Compared with the non-pneumococcal meningitis group, there were statistically significant differences in the percentage of peripheral blood neutrophils, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), cerebrospinal fluid white blood cell count and cerebrospinal fluid protein in the pneumococcal meningitis group (P<0.05). Result of follow-up showed that 17 cases died (12.32%). **Conclusion**: Most of the IPD diagnosed in pediatrics of our hospital are children with community infection under 2 years old, and most of them have a history of ICU residence and mechanical ventilation. Most of the deaths are children with meningitis infection. IPD pathogenic bacteria are highly resistant to penicillin. The resistance rate of penicillin isolates of *S. pneumoniae* is higher than that of non-meningitis. Clinical diagnosis and treatment should focus on prevention and control, timely inspection and rational use of antibiotics.

[**Keywords**] *Streptococcus pneumoniae*; invasive infection; clinical characteristics; drug resistance

肺炎链球菌是引起儿童细菌性肺炎、脑膜炎和败血症的主要病原菌,还可引起急性中耳炎和鼻窦炎,在婴幼儿中有较高的发病率和病死率[1-2]。侵袭性肺炎链球菌病(invasive pneumococcal disease,IPD)指从正常无菌部位(血、脑脊液、胸腹水或关节腔积液等)分离出肺炎链球菌的感染性疾病,以菌血症性肺炎、脑膜炎和胸膜炎多见[3]。随着抗菌药物的广泛应用,对肺炎链球菌进行持续细菌耐药监测对于患者治疗至关重要,肺炎链球菌感染,尤其是 IPD 感染,在给社会带来巨大经济负担的同时,亦严重威胁儿童健康和生命安全。本研究探讨郑州大学附属儿童医院收治的 138 例 IPD 患儿临床特征及细菌耐药情况,为临床诊治 IPD 及合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月至 2020 年 3 月我院无菌体液标本包括血、脑脊液、关节积液、骨髓液及胸腹水等分离出肺炎链球菌的 138 例 IPD 住院患儿,共分离出 159 株病原菌(剔除同一患儿同一标本类型菌株),其中肺炎链球菌脑脊液与非脑脊液分离株分别为 33 株和 126 株,21 例血和脑脊液均检出肺炎链球菌,1 例血、脑脊液和胸水同时检出肺炎链球菌。所有病例均符合 IPD 诊断标准[3],剔除病例信息不全者;化脓性脑膜炎诊断标准依据《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》标准[4]。其中,肺炎链球菌脑膜炎 41 例,肺炎链球菌非其他侵袭性感染 97 例。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,检索我院细菌培养信息管理系统,追查病历,确定 IPD 患儿。查阅患儿病历采集临床信息,主要包括性别、年龄、基础疾病、并发症、实验室检查、治疗及出院后情况等,统计分析药物敏感性检测结果。根据出院转归及电话随访确定患儿治疗结局(死亡、好转)。社区获得性感染为入院 48 h 内或出院 48 h 及以后感染;医院获得性感染为入院时不存在感染症状且不处于潜伏期,在入院 48 h 后或出院 48 h 内感染。

1.3 肺炎链球菌分离鉴定及药物敏感性试验

对血平板上可疑为肺炎链球菌分离株转种,奥普托欣试验初步鉴定,敏感株选用 Phoenix™-100 全自动细菌鉴定及药敏系统对细菌进行菌种鉴定和药敏试验,依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2019 年标准判断结果[5]。质控菌株为肺炎链球菌 ATCC49619,购自国家卫生健康委员会临床检验中心。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件,计量资料满足正态分布和方差齐性采用方差分析,反之则采用秩和检验。计数资料以百分率表示,采用χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

138 例 IPD 患儿中,男 86 例,女 52 例,男女比例 1.65∶1,年龄 1 d~13 岁,中位年龄 1 岁 2 个月。检出例数最多的科室为内科监护室 34 例(24.64%),其次为急诊病房 19 例(13.77%)、血液肿瘤科 16 例(11.59%)。17 例(12.32%)死亡患儿中,ICU 患儿 13 例(9.42%),脑膜炎 12 例(8.70%),10 例(7.25%)有机械通气史,5 例(3.62%)行气管插管。见表 1。

表 1 患儿一般资料

指标		例数(%)	指标	例数(%)
性别	男	86(62.32)	机械通气	22(15.94)
	女	52(37.68)	入住 ICU	41(29.71)
年龄	<1 岁	62(44.93)	基础疾病	
	1~3 岁	45(32.61)	头部外伤史	7(5.07)
	>3~5 岁	18(13.04)	脑脊液鼻漏	6(4.35)
	>5 岁	13(9.42)	原发性肾病综合征	5(3.62)
季节	春夏	49(35.51)	白血病	5(3.62)
	秋冬	89(64.49)	先天性遗传代谢病	3(2.17)
预后	好转	91(65.94)	早产极低出生体质量	3(2.17)
	治愈	27(19.57)	免疫缺陷病	3(2.17)
	死亡	17(12.32)	先天性心脏病	2(1.45)
	失访	3(2.17)		

2.2 临床特征

发热为儿童 IPD 常见的临床表现,共 136 例

(98.55%),其他症状根据临床感染类型而异。本研究感染类型包括化脓性脑膜炎、菌血症性肺炎、无病灶血流感染、化脓性骨关节炎、化脓性腹膜炎等。见表 2。

表 2　138 例侵袭性肺炎链球菌病患儿临床特征

指标	例数(%)	指标	例数(%)
发热	136(98.55)	临床感染类型	
咳嗽	41(29.71)	菌血症性肺炎	46(33.33)
呕吐	24(17.39)	化脓性脑膜炎	41(29.71)
纳差	20(14.49)	无病灶血流感染	35(25.36)
合并肺炎	76(55.07)	化脓性骨关节炎	7(5.07)
入院前使用抗菌药物	102(73.91)	化脓性腹膜炎	4(2.90)
入院后使用激素	67(48.55)	中耳炎	3(2.17)
严重并发症		心包炎	2(1.45)
呼吸衰竭	12(8.70)	化脓性脑膜炎并发症	
多脏器衰竭	12(8.70)	硬膜下积液	8(19.51)
休克	7(5.07)	脑积水	7(17.07)
弥散性血管内凝血	2(1.45)	脑疝	3(7.32)

2.3　辅助检查

138 例 IPD 患儿中,白细胞>12×10^9/L 85 例(61.59%),<4 × 10^9/L 6 例(4.35%)。CRP ≥ 50 mg/L 58 例(42.03%)。132 例行降钙素原(PCT)检查,>2 μg/L 57 例(43.18%)。66 例患儿行脑脊液常规和生化检查,其中脑脊液中总蛋白>1 000 mg/L 33 例(50.00%)。肺炎链球菌脑膜炎与非脑膜炎外周血及脑脊液实验室指标比较见表 3。

表 3　肺炎链球菌脑膜炎与非脑膜炎外周血及脑脊液实验室指标比较

指标	肺炎链球菌脑膜炎(n=41)	肺炎链球菌非脑膜炎(n=97)	t	P
白细胞(×10^9/L)	18.61±10.16	15.91±8.66	1.589	>0.05
中性粒细胞百分比/%	65.51±21.07	55.92±23.48	2.237	>0.05
血沉/(mm/h)	61.65±45.20	51.23±26.88	1.352	>0.05
CRP/(mg/L)	116.57±82.65	41.94±20.51	5.366	<0.01
PCT/(g/L)	23.46±14.20	2.96±0.31	4.992	<0.01
白细胞(×10^6/L)	40.71	22.15	−3.909	<0.01
蛋白/(mg/L)	45.54	24.63	−4.372	<0.01
糖/(mmol/L)	2.22±1.47	2.83±1.27	−1.799	>0.05

2.4　肺炎链球菌的分离部位和药敏情况

138 例患儿中,血培养阳性 116 例(84.06%),脑脊液 33 例(23.91%),关节积液 5 例(3.62%),骨髓液 2 例(1.45%),胸腔积液 2 例(1.45%),腹腔积液 1 例(0.73%)。共 21 例血和脑脊液均检出肺炎链球菌,1 例血、脑脊液和胸水同时检出肺炎链球菌。138 例 IPD 患儿肺炎链球菌药敏试验结果见表 4。

脑膜炎和非脑膜炎肺炎链球菌对青霉素的耐药率分别为 66.67%(22/33)和 7.94%(10/126),差异有统计学意义(P<0.01);克林霉素及红霉素均有较高的耐药率,均为 100%;阿莫西林、头孢吡肟、头孢噻肟耐药率较低;未见对左氧氟沙星、万古霉素、利奈唑胺耐药菌株。青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)和青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP)对抗菌药物的耐药率比较见表 5。

表 4　肺炎链球菌脑脊液与非脑脊液分离株耐药率比较

抗菌药物	脑脊液分离株(n=33)		非脑脊液分离株(n=126)		χ^2	P
	耐药菌株	耐药率/%	耐药菌株	耐药率/%		
青霉素	22	66.67	10	7.94	56.111	<0.01
阿莫西林	4	12.12	10	7.94	0.570	>0.05
头孢噻肟	4	12.12	9	7.14	0.863	>0.05
头孢吡肟	5	15.15	8	6.35	2.699	>0.05
美罗培南	3	9.09	8	6.35	0.305	>0.05
左氧氟沙星	0	0	0	0	-	-
复方磺胺甲噁唑	22	66.67	86	68.25	0.030	>0.05
克林霉素	33	100.00	126	100.00	-	-
红霉素	33	100.00	126	100.00	-	-
利奈唑胺	0	0	0	0	-	-
万古霉素	0	0	0	0	-	-
替考拉宁	0	0	0	0	-	-
氯霉素	3	9.09	6	4.76	0.918	>0.05
四环素	31	93.94	106	84.13	2.112	>0.05

表 5　肺炎链球菌 PSSP 和 PNSP 对抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	脑脊液分离株(n=33)		非脑脊液分离株(n=126)	
	PSSP 耐药率/%	PNSP 耐药率/%	PSSP 耐药率/%	PNSP 耐药率/%
青霉素	-	100.00	-	100.00
阿莫西林	9.09	13.64	5.17	40.00
头孢噻肟	9.09	13.64	4.31	40.00
头孢吡肟	1.00	22.73	4.31	30.00
美罗培南	-	13.64	2.59	50.00
左氧氟沙星	-	-	-	-
复方磺胺甲噁唑	27.27	86.36	65.52	100.00
克林霉素	100.00	100.00	100.00	100.00
红霉素	100.00	100.00	100.00	100.00
利奈唑胺	-	-	-	-
万古霉素	-	-	-	-
替考拉宁	-	-	-	-
氯霉素	9.09	9.09	0.86	50.00
四环素	18.18	100.00	83.62	90.00

3　讨论

IPD 是从正常无菌部位或组织分离培养出肺炎链球菌而得以确诊的一种疾病,有一定的年龄易感性[3]。本研究中,<5 岁患儿肺炎链球菌检出率 90.58%,且男童检出率(62.32%)明显高于女童,与国内外报道基本一致[6-8],提示对<5 岁患儿肺炎链球菌感染进行预防和检测至关重要。IPD 感染具有季节性变化,本研究中秋冬季 IPD 检出率较高,与谭锟等[8]研究结果一致,但两项多中心研究[7,9]中 IPD 则是以冬春季节高发,可能与各地区气候差异有关。

IPD 可分为无病灶、菌血症性肺炎、脑膜炎、腹膜炎等多种临床感染类型。本研究以菌血症性肺炎(33.33%)最为多见,其次为化脓性脑膜炎(29.71%)和无病灶血流感染(25.36%),与近期国内一项多中心研究[10]和美国一项研究[11]结果略有不同,提示临床感染类型有一定的地域差异,可能与医疗卫生条件、患儿肺炎链球菌疫苗接种情况等有关。IPD 是导致全球儿童发病率和病死率

升高的重要原因[12]。本研究中，IPD 病死率高达 12.33%，低于国内同期朱亮等[10]研究的 16.2%，而脑膜炎病死率为 29.26%，高于王彩云等[7]多中心研究的 16.8%。有研究[13]显示，2000 年我国约有 900 例肺炎球菌性脑膜炎，病死率为 8.0%。英国一项研究[14]表明，IPD 感染病死率为 4.8%，其中脑膜炎占总死亡病例的 47.3%，而本研究中脑膜炎占总死亡病例的 70.59%，明显高于非脑膜炎病例。儿童 IPD 病死率因疫苗接种情况、感染类型、病情严重程度等因素各异，我院脑膜炎肺炎链球菌病的高病死率可能与我院为三级儿童专科医院，患儿多为各地转诊，病情相对较重有关。

本研究中，儿童 IPD 合并基础疾病者为 24.64%，与国内多中心大样本研究结果 21.3% 相似[10]。包括头部外伤史、脑脊液鼻漏、白血病等。头面部外伤为最主要的基础疾病，应高度重视头部外伤及其并发症在儿童感染性疾病中的作用。本研究中，IPD 患儿有原发性免疫缺陷病 3 例。有研究[15]表明，排除其他危险因素，IPD 尤其是复发性 IPD，是儿童潜在原发性免疫缺陷病的重要标志。本研究结果显示，肺炎链球菌脑膜炎组外周血中性粒细胞百分比、CRP、PCT、脑脊液蛋白、白细胞表达均高于非脑膜炎侵袭性肺炎链球菌病例组，差异有统计学意义。

目前肺炎链球菌耐药日益凸显。本研究结果显示，脑膜炎和非脑膜炎肺炎链球菌对青霉素的不敏感率分别为 66.67% 和 7.94%。脑膜炎致病株不敏感率与朱亮等[10]研究中的 69.5% 相近，非脑膜炎菌株不敏感率低于国内同类研究 25.1%～35.9%[9-10]，而阿莫西林脑膜炎菌株不敏感率 12.12%，非脑膜炎菌株不敏感率为 7.94%，总体不敏感率为 8.81%，低于国内同类研究[10]。可能与下列原因有关：(1)近年来临床高级别抗菌药物广泛应用，我院青霉素和阿莫西林应用率低；(2)入组菌株均为住院患儿正常无菌部位培养阳性菌株，排除住院患儿非无菌部位菌株和非住院患儿菌株。提示青霉素和阿莫西林仍可作为我院肺炎链球菌非脑膜炎感染的一线药物。本研究中脑膜炎分离菌株对头孢噻肟、头孢吡肟敏感率均为 87.9%，非脑膜炎菌株对两者敏感率均>90%，提示第三代、第四代头孢菌素对儿童 IPD 有良好治疗效果。早在 2003 年，国内报道肺炎链球菌对红霉素的耐药率就高达 90.10%[16]，而本研究中克林霉素、红霉素耐药率为 100.00%，高于国内同类文献报道[9-10]。本研究中，复方磺胺甲噁唑耐药率>60.00%，美罗培南耐药株 11 株，应引起临床重视，可能与近年来碳青霉烯类药物的广泛应用有关。未发现对万古霉素、左氧氟沙星及利奈唑胺耐药菌株。

综上所述，儿童 IPD 的发病率及病死率均较高，肺炎链球菌脑膜炎尤为严重，同时，脑膜炎感染患儿外周血及脑脊液炎性指标更高，对红霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑等耐药率较高，提示以上药物均不是我院 IPD 感染治疗首选药物。青霉素、头孢噻肟和头孢吡肟可作为我院儿童肺炎链球菌感染有效治疗药物。未发现利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁耐药菌株。治疗过程中，临床医师应高度重视并及时送检无菌体液标本，以尽早确定病原菌及药敏试验结果，为临床医师提供准确的诊断与治疗依据，及时调整用药方案有效控制感染，从而避免因抗菌药物滥用导致耐药菌的产生。

参考文献：

[1] JIANG H, HUAI Y, CHEN H, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection among hospitalized patients in Jingzhou city, China, 2010-2012 [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201312.

[2] CASTRO-RODRIGUEZ J A, ABARCA K, FORNO E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis [J]. Pediatrics, 2020, 145(1): e20191200.

[3] 中华医学会儿科学分会感染学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童肺炎链球菌性疾病诊治与防控建议[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(8): 564-570.

[4] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 981-1004.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [J]. NCCLS, 2007, 27(1): 1-182.

[6] O'BRIEN K L, WOLFSON L J, WATT J P, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates [J]. Lancet, 2009, 374(9693): 893-902.

[7] 王彩云, 许红梅, 邓继岿, 等. 儿童肺炎链球菌脑膜炎临床特征及药物敏感性多中心临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(5): 355-362.

[8] 谭锟, 王红梅, 鲍燕敏, 等. 深圳地区儿童侵袭性肺炎链球菌病的临床特点及分离株耐药性和血清型分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(8): 561-565.

[9] 方潮, 陈学军, 周明明, 等. 2016 年九家儿童医院肺炎链球菌感染的临床特征及分离株药物敏感性分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(8): 582-586.

[10] 朱亮, 李文辉, 王新红, 等. 2012 至 2017 年 1 138 例儿童侵袭性肺炎链球菌病多中心临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 915-922.

[11] Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network, *Streptococcus pneumoniae* [EB/OL]. [2016-02-11]. http://www.cdc.gov/abcs/reportsfindings/survreports/spneu16.pdf.

[12] ARUSHOTHY R, RAMASAMY H, HASHIM R, et al. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease isolated from a paediatric patient [J]. Int J Infect Dis, 2020, 90(10): 219-222. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.037.

[13] CHEN Y, DENG W, WANG S M, et al. Burden of pneumonia and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in China among children under 5 years of age: a systematic literature review [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27333.

[14] OLIGBU G, COLLINS S, SHEPPARD C L, et al. Childhood deaths attributable to invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2006-2014 [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(2): 308-314.

[15] BUTTERS C, PHUONG L K, COLE T, et al. Prevalence of immunodeficiency in children with invasive pneumococcal disease in the pneumococcal vaccine era: a systematic review [J]. JAMA Pediatrics, 2019, 173(11): 1084-1094.

[16] 华春珍, 尚世强, 李建平, 等. 肺炎链球菌 243 株耐药性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(6): 378-379.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-06-18　修回日期:2020-08-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.07.012

· 论著 ·

超高效液相色谱-串联质谱法测定伏立康唑血药浓度及其临床应用

欧美贤,张美微,于凡,忻亮,张梦琪,赵银霞,贾晶莹,李水军,余琛,缪怡,陆优丽 (上海市徐汇区中心医院,复旦大学附属中山医院徐汇医院,上海　200031)

[摘要]**目的**:建立快速准确高通量测定人血清伏立康唑(VRC)血药浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法,阐明不同年龄段患者 VRC 血药浓度监测的必要性。**方法**:以 VRC 同位素(VRC-d_3)为内标,建立 UPLC-MS/MS 法测定人血清 VRC 血药浓度,并通过美国病理学家协会(CAP)室间质评活动验证方法准确性。对临床应用结果进行回顾性分析,探讨不同年龄段患者 VRC 血药浓度监测的重要性。**结果**:LC-MS/MS 运行时间为 1.5 min,在 0.2~80.0 μg/mL 质量浓度范围内与待测物与内标峰面积比值的线性关系良好(R>0.999)。准确度 103.5%~107.3%,日内、日间精密度相对标准偏差(RSD)<10%。VRC 提取回收率为 95.20%~98.27%,VRC-d_3 提取回收率为 97.12%~99.73%,RSD 均<10%。CAP 室间质评检测结果与均值的偏差为-7.74%~-0.85%。50% 临床样本检测结果不在治疗范围内,个体差异较大,尤其是儿童患者。**结论**:本研究建立的 UPLC-MS/MS 法灵敏度和准确度高,且简便快速,极大缩短了报告周期,适用于儿童和成人 VRC 血药浓度的快速检测。不同年龄段患者的 VRC 血药浓度个体差异较大,尤其是 0~2 岁低龄儿童急需 VRC 血药浓度监测。

[关键词]伏立康唑;超高效液相色谱-串联质谱;治疗药物浓度监测;室间质评;个体差异

[中图分类号]R927.2　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)07-0038-05

Determination of Voriconazole Blood Concentration by Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Its Clinical Application

Ou Meixian, Zhang Meiwei, Yu Fan, Xin Liang, Zhang Mengqi, Zhao Yinxia, Jia Jingying, Li Shuijun, Yu Chen, Miao Yi, Lu Youli (*Shanghai Xuhui District Central Hospital, Xuhui District Central Hospital of Fudan University Affiliated Zhongshan Hospital, Shanghai* 200031, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To establish the rapid, accurate and high-throughput method for the determination of voriconazole (VRC) concentration in human serum by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and to clarify the necessity of drug concentration monitoring for VRC in different age groups. **Methods**: VRC isotope (VRC-d_3) was set as the internal standard, UPLC-MS/MS method was established to detect the concentration of VRC in human serum. The accuracy of the method was verified by College of American Pathologists (CAP) external quality assessment. The clinical application results were retrospectively analyzed to discuss the importance of drug concentration monitoring of VRC in different age groups. **Results**: The LC-MS/MS running time was 1.5 min and showed good linearity (R>0.999) in the mass concentration range from 0.2 to 80.0 μg/mL with respect to the peak area ratio of the analyte to the internal standard. The accuracy ranged from 103.5% to 107.3%, and the intra-day and inter-day precision relative standard deviation (RSD) were <10%. The extraction recoveries of VRC were from 95.20% to 98.27% with RSD<10%. The extraction recoveries of VRC-d_3 were from 97.12% to 99.73% with RSD<10%. The deviation of CAP results from the mean value ranged from -7.74%~-0.85%. Nearly 50% of the clinical samples tested were out of the therapeutic range, with large individual differences, especially in pediatric patients. **Conclusion**: The UPLC-MS/MS method established in this study is sensitive and accurate, simple and rapid, and greatly shortens the reporting period, which is suitable for the rapid detection of VRC blood concentration in children and adults. Individual differences in VRC blood concentration in patients of different age groups are large, and VRC blood concentration monitoring is urgently needed, especially in younger children from 0 to 2 years.

[**Keywords**] voriconazole; ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; therapeutic drug monitoring; external quality assessment; individual differences

作者简介:欧美贤(1984.06-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: oumx2007@163.com。

通讯作者:陆优丽(1983.05-),女,博士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: yllu@xhsh-centerlab.com。

缪怡(1976.10-),女,大学本科,副主任技师,主要从事临床医学检验相关工作,E-mail: miaoyi040123@aliyun.com。