doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.03.001

·论著·

万古霉素用药时间对小鼠肾脏及转运体的影响

李泓静[1,2],杨巧玲[1,3],尹雪冬[1,2],孙华君[1],李志玲[1](1.上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院,上海 200062;2.上海交通大学医学院,上海 200025;3.上海中医药大学中药研究所,上海 201203)

[摘要]**目的**:探讨万古霉素(VCM)用药时间与小鼠肾毒性的相关性及其作用机制。**方法**:选取25只雄性C57BL/6小鼠随机分为VCM给药(600 mg/kg,腹腔注射,qd)1 d组、3 d组、7 d组、10 d组和空白对照组(生理盐水)各5只。末次给药后24 h,称取小鼠肾脏质量;采用全自动生化分析仪检测小鼠血清肌酐、尿素氮含量;苏木精-伊红染色观察小鼠肾脏组织形态学变化;液相色谱质谱联用技术(LC-MS)检测小鼠血清和肾脏中VCM浓度;实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)分析肾脏中转运体相关基因的mRNA表达情况。**结果**:与空白对照组相比,VCM能明显增加肾脏质量,引起肾功能损伤和肾脏病理结构变化,且有时间依赖性。VCM给药3 d后,在肾脏轻度蓄积;给药7 d后,在肾脏和血清中高度蓄积。VCM腹腔注射给药后,早期肾脏中有机阳离子转运体2(Oct2)、多药耐药相关蛋白2(Mrp2)mRNA水平上升,而在中后期肾脏中Oct1、Oct2、多药和毒素排泄蛋白1(Mate1)、有机阴离子转运体1(Oat1)、Oat3、Mrp2 mRNA水平下降,而Mrp4 mRNA水平无明显变化。**结论**:VCM腹腔注射给药3 d后开始造成肾脏损伤,且有药物蓄积在肾脏,其作用机制可能与影响肾脏转运体表达有关。

[关键词]万古霉素;用药时间;肾毒性;药物浓度;转运体
[中图分类号]R965.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)03-0001-05

Effects of Vancomycin on Kidney and Transporters in Mice with Different Administration Time

Li Hongjing[1,2], Yang Qiaoling[1,3], Yin Xuedong[1,2], Sun Huajun[1], Li Zhiling[1](1. *Children's Hospital of Shanghai, Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai* 200062, *China*; 2. *Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200025, *China*; 3. *Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the correlation between nephrotoxicity of vancomycin (VCM) in mice and administration time and its mechanism of action. **Methods**: Twenty-five male C57BL/6 mice were randomly divided into the VCM (600 mg/kg, intraperitoneal injection, qd) 1 d group, VCM 3 d group, VCM 7 d group, VCM 10 d group and blank control group (normal saline), with 5 mice in each group. The kidney weight of each group was weighed after the last administration of 24 h. The levels of creatinine and urea nitrogen in serum of mice were determined by the automatic biochemical analyzer. The morphological and structural changes of kidney tissues were observed by hematoxylin-eosin staining. The concentrations of VCM in serum and kidney of mice were determined by liquid chromatography-mass spectrometer (LC-MS). The mRNA expression of transporter-related genes in kidney was analyzed by real-time polymerase chain reaction (PCR). **Results**: Compared with the blank control group, VCM significantly increased the kidney weight, induced the kidney function damage and kidney pathological changes in a time dependent manner. After 3 d of VCM administration, there was slight accumulation in the kidney. After 7 d of VCM administration, VCM was highly accumulated in the kidney and serum. After intraperitoneal injection of VCM, the mRNA levels of organic cation transporter 2 (Oct2) and multidrug resistance associated protein 2 (Mrp2) in the early kidney were up-regulated, the mRNA levels of Oct1, Oct2, multidrug and toxin-excreting protein 1 (Mate1), organic anion transporter 1 (Oat1), Oat3 and mRNA of Mrp2 in the middle and late kidney decreased significantly, while the mRNA levels of Mrp4 were not significantly changed. **Conclusion**: The mechanism of action of VCM may be related to the effects on kidney transporter expression as it starts to induce kidney damage 3 d after intraperitoneal administration, and there is drug accumulation in the kidney.

[**Keywords**]vancomycin; administration time; nephrotoxicity; drug concentration; transporters

万古霉素(vancomycin,VCM)是目前治疗严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染有效且应用广泛的糖肽类抗菌药物之一[1]。但严重感染者需要更高剂量和更长时间使用VCM,可能引起严重肾毒性,导致VCM临床应用受到限制。VCM肾毒性发生率一般为5%~30%,而在危重患儿中为40%[2-3]。目前临床仅能通过调整个体化用药方案和治疗药物监测来预防VCM肾毒性的发生,尚无其他有效防治措施[4-5]。VCM是小分子物质,进入人体后可通过肾小球自由过滤,由肾小管分泌,80%~90%以原形随尿液排出[6]。VCM引起肾损伤主要表现为急性肾小管坏死,VCM可在肾小管大量堆积,引发铸型肾病[7]。因此,药物蓄积是VCM肾毒性的重要机制。大多数药物或毒素在肾小管的分泌是通过肾脏转运体进行的,如有机阴离子转运体(organic anion transporters,

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目,编号81603199;吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金,编号320.6750.19090-1。
作者简介:李泓静(1995.10-),女,硕士,主要从事临床儿科学及药物毒理学研究,E-mail:1440809972@qq.com。
通讯作者:李志玲(1982.07-),女,博士,副主任药师,主要从事儿童临床药学及药物毒理学研究,E-mail:lizhiling22@163.com。

Oats)、有机阳离子转运体(organic cation transporters, Octs)、多药耐药相关蛋白(multidrug-resistance related proteins, Mrps)、多药和毒素排泄蛋白(multidrug and toxin extrusions, Mates)等。参与药物和毒素分泌的转运体差异性表达是药物蓄积和肾损伤的重要机制[8]。本研究以 VCM 用药时间为切入点,研究其对小鼠肾脏的毒性反应,基于转运体的表达差异初步探讨 VCM 在肾脏蓄积引起肾损伤的作用机制,为临床 VCM 安全应用提供参考。

1　实验材料

1.1　实验动物

本实验通过上海市儿童医院实验动物伦理委员会批准,编号 2015003。选用 7 周龄雄性 C57BL/6 小鼠(上海斯莱克实验动物有限公司),体质量(20±2)g,饲养条件:室温(22±2)℃,相对湿度 55% ±5%,12 h 昼/夜交替循环,可自由饮水和摄食。

1.2　药品和试剂

万古霉素(希腊 VIANEX S. A., H20140174);总 RNA 极速抽提试剂盒(上海飞捷生物技术有限公司,#22001);逆转录试剂盒(日本 TaKaRa,#AK5101);实时定量聚合酶链式反应(PCR)试剂盒(日本 TaKaRa,#RRO66)。

1.3　仪器

全自动生化分析仪(上海日和贸易公司);病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);MS-Mate 9600 全自动二维液相色谱串联质谱耦合系统(长沙德米特公司);液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)8050 CL 质谱仪(日本岛津);Tissuelyser 组织研磨仪(上海净信公司);CFX96 型荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad);Quant Studio 6 Flex 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems)。

2　方法

2.1　动物分组与给药

25 只小鼠随机分为 VCM 给药(600 mg/kg,腹腔注射,qd)1 d 组、3 d 组、7 d 组、10 d 组和空白对照组(生理盐水)各 5 只。

2.2　小鼠血清肌酐和尿素氮水平检测

在末次给药后 24 h,麻醉小鼠,眼球取血,4 ℃静置 2 h,3 000 r/min 离心 15 min,取上层血清,采用全自动生化分析仪检测小鼠血清肌酐和尿素氮水平。

2.3　肾脏组织学形态评价

取小鼠左肾于 4% 多聚甲醛中室温固定 24 h,石蜡包埋切片,乙醇梯度脱水,苏木精-伊红染色分析肾脏组织形态变化情况。

2.4　小鼠血清和肾脏中万古霉素药物浓度检测

采用 LC-MS 检测小鼠血清和肾脏中 VCM 药物浓度。VCM 浓度定量方法在前期研究[9]的基础上进行改进。血清 VCM 浓度测定:移取血清 200 μL,移液管中加入 10% 三氯乙酸-乙腈混合物 600 μL,旋涡 30 s,20 000 r/min 离心 5 min,取上清液 200 μL 注入 LC-MS 系统中进行分析。肾脏 VCM 浓度测定:称取肾脏组织 30 mg,加入生理盐水 300 μL,冰浴匀浆,取样品 50 μL 加入去离子水 50 μL 和甲醇 400 μL,旋涡混合 30 s,12 000 r/min 离心 10 min 脱蛋白,取上层有机膜 400 μL 转移到新的聚乙烯管中,40 ℃氮化干燥,加入流动相 400 μL 溶解,取 200 μL 注入 LC-MS 系统中进行分析。

2.5　实时荧光定量 PCR 分析

称取小鼠肾脏组织 10 mg,研磨均匀,采用总 RNA 极速抽提试剂盒提取总 RNA,采用逆转录试剂盒将样本中 1 μg RNA 逆转录为第一条 cDNA 链,稀释 5 倍。采用实时荧光定量 PCR 检测小鼠肾脏中目的基因 mRNA 表达水平。以内参基因 *Gapdh* 为参照,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析目的基因的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1　引物序列

基因	上引(5'to 3')	下引(5'to 3')
Oct1	GAATGTGACCCTCGCTTGTC	TCCATCAGCCTGAACACCAT
Oct2	TGGGCATTGGTTACCTAGCA	TTGCTGACCAGTCCCTGTAG
Mate1	GTTGGCCTTACGGAGAGGAC	AATCCCACCCACCAAGACTAA
Oat1	CTGATGGCTTCCCACAACAC	GTCCTTGCTTGTCCAGGGG
Oat3	ATGACCTTCTCCGAGATTCTGG	GTGGTTGGCTATTCCGAGGAT
Mrp2	GCACTGTAGGCTCTGGGAAG	CATTTCCAAGTCTGGGAGGA
Mrp4	CTGACTGCGCTCATCAAGTC	CACACTCACCACCCATTCAG
Gapdh	GGCCGAGAATGGGAAGCTTGT	ACATACTCAGCACCGGCCTCA

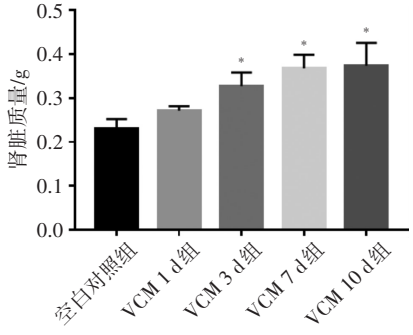
2.6　统计学方法

应用 Graphpad Prism 7.00 进行统计和作图,组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　万古霉素用药时间对小鼠肾脏的影响

3.1.1　肾脏质量　VCM 给药后,小鼠肾脏质量随用药时间延长而增加。与空白对照组比较,VCM 用药 1 d 肾脏质量无明显变化($P>0.05$),用药 3 ~ 10 d 肾脏质量均增加(P 均<0.01)。见图 1。



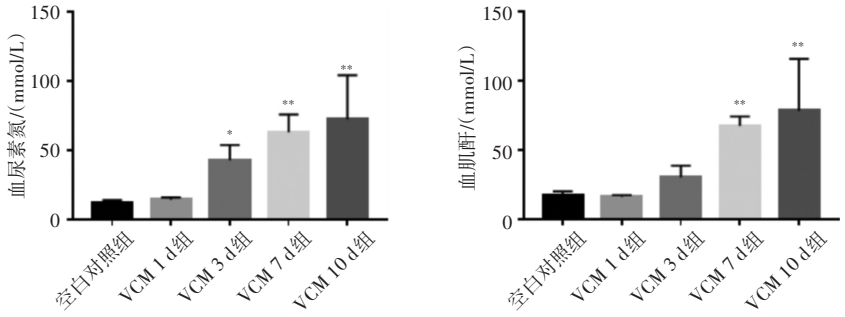
注:* 与空白对照组比较,$P<0.01$

图 1　万古霉素用药时间对小鼠肾脏质量的影响

3.1.2　肾功能　与空白对照组比较,VCM 给药 1 d 后,小鼠血清肌酐、尿素氮水平无明显变化($P>0.05$);给药 3 d 后,血尿素氮水平上升($P<0.05$);给药 7 ~ 10 d,血清肌酐和血尿素氮水平均上升(P 均<0.01)。提示 VCM 用药 3 d 会出现小鼠肾功能轻微损伤,用药 7 d 肾

功能损伤加重。见图 2。

3.1.3 肾脏病理结构 空白对照组与 VCM 1 d 组肾脏组织形态结构正常，肾小管排列紧密，管腔结构完好，上皮细胞无水肿坏死；VCM 3 d 组肾脏组织形态结构大致正常，部分肾小管轻度扩张，小管上皮细胞出现肿胀，而少量管腔内有脱落、坏死的细胞；VCM 7 d 组和 VCM 10 d 组肾脏结构紊乱，大量肾小管严重扩张，管腔内可见大量脱落、坏死细胞、炎细胞浸润和管型现象。随机挑选 6 个视野，根据 Paller 法[10]对肾小管损伤程度评分：空白对照组（0.22±0.07）分、VCM 1 d 组（0.27±0.07）分、VCM 3 d 组（2.33±0.24）分、VCM 7 d 组（4.56±0.34）分、VCM 10 d 组（4.61±0.64）分。见图 3。



注：与空白对照组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$

图 2 万古霉素用药时间对小鼠肾功能的影响

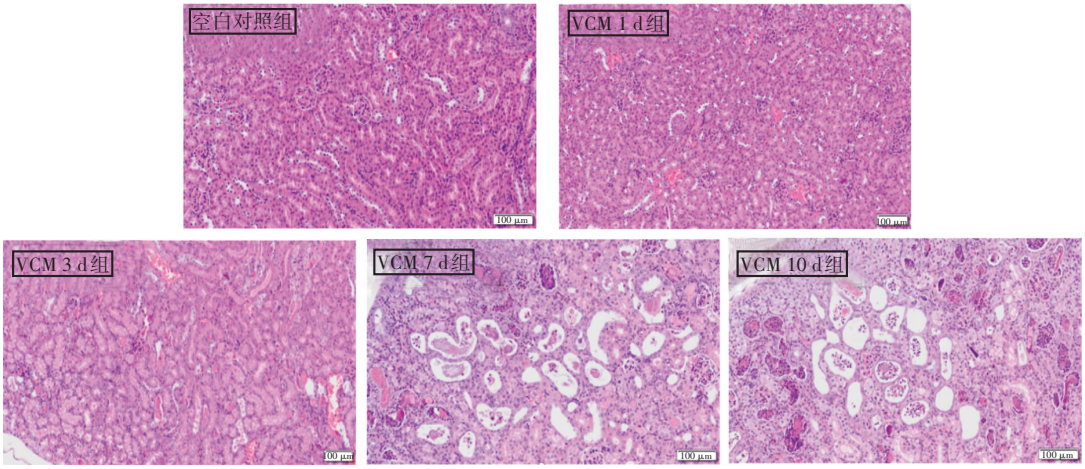


图 3 万古霉素用药时间对小鼠肾脏病理结构的影响

3.2 *万古霉素用药时间对小鼠血液和肾脏中药物浓度的影响*

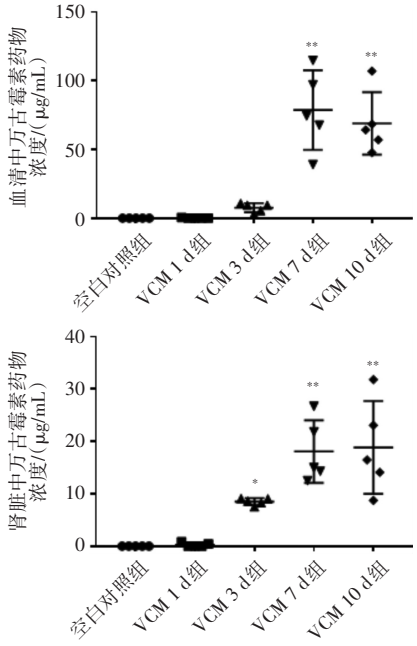
与空白对照组比较，VCM 用药 1 d，血、肾脏中 VCM 浓度比较差异均无统计学意义（P 均>0.05）；用药 3 d，肾脏中药物浓度上升（$P<0.05$）；用药 7～10 d，血和肾脏中药物浓度均上升（P 均<0.01）。见图 4。

3.3 *万古霉素用药时间对小鼠肾脏转运体表达的影响*

小鼠肾脏中 Oct1 表达水平在 VCM 用药 7～10 d 后下降，Oct2 在 1 d 后升高而在 3～10 d 后下降，Mate1 在 3～10 d 后下降，Mrp2 在 1 d 后升高，Oat1、Oat3 和 Mrp2 在 3～10 d 后下降，Mrp4 在 7 d 后下降（P 均<0.05）。见图 5。

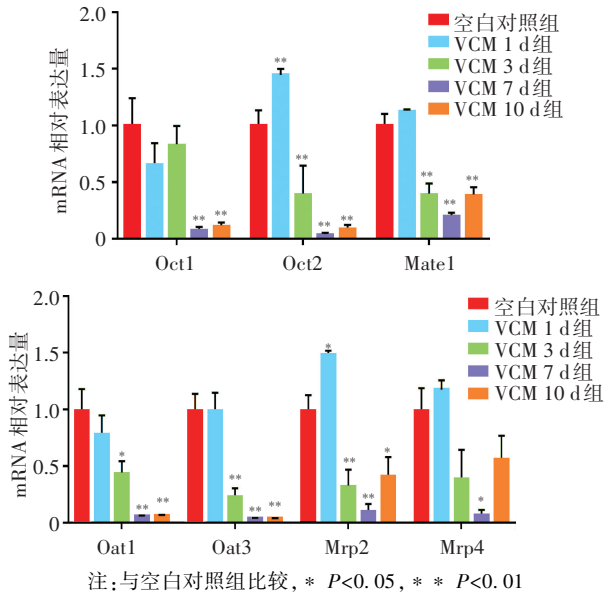
4 讨论

近年来，VCM 用药安全问题受到国际国内广泛关注。VCM 长时间用药是肾毒性发生的独立危险因素之一[11]。VCM 肾毒性机制尚未阐明，有研究表明 VCM 在体内高浓度蓄积导致肾脏近端小管上皮细胞损伤是引起肾毒性的关键因素[12]。然而，不同用药时间下 VCM 体内蓄积引起肾毒性的相关研究较少，所以本研究尝试以 VCM 不同用药时间的动物模型研究 VCM 的时间-毒性作用，并初步探讨 VCM 体内蓄积的毒性机制。



注：与空白对照组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$

图 4 万古霉素用药时间对小鼠血和肾脏中药物浓度的影响



注：与空白对照组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$

图 5　万古霉素用药时间对小鼠肾脏转运体表达的影响

本研究结果表明，大剂量 VCM（600 mg/kg，腹腔注射，qd）用药 1 d，对小鼠肾脏质量、功能、结构无明显影响；用药 3 d 后会增加小鼠肾脏质量，轻度损伤小鼠肾功能和改变肾脏病理结构；用药 7 d，小鼠肾脏质量显著增加，肾功能严重受损，肾脏组织结构明显改变，小鼠肾脏出现明显损伤；用药 10 d，VCM 诱导的肾损伤持续存在，但未加重[13]。因此，小鼠大剂量使用 VCM 在 3～7 d 内肾损伤加重，该时间窗可能是临床重点关注阶段。

VCM 作为小分子物质，以原形经肾代谢，药物蓄积是诱导肾损伤的重要原因。临床常通过治疗药物监测预防 VCM 肾毒性发生，但仍有部分患者在较低谷浓度时出现严重肾损伤现象[14]。本实验中，VCM 用药 3 d 只在肾脏出现轻度药物蓄积，而用药 7 d 后在肾脏和血中都出现药物蓄积，说明 VCM 先在肾脏蓄积引起肾损伤后在高浓度用药下使血药浓度进一步升高。这解释了为何临床通过监测 VCM 血药浓度有时不能准确反映肾功能的变化。至于 VCM 在肾脏蓄积的机制还需进一步研究。

本研究表明，肾脏转运蛋白参与药物和毒素的代谢，与药物在体内蓄积相关。其中 Octs 可转运药物进入肾小管上皮细胞，而 Mates 可将肾小管上皮细胞中的阳离子药物转运至肾小管管腔后排出[8,15]。VCM 是阳离子药物，因此我们研究了 VCM 对肾脏 Oct1、Oct2、Mate1 表达的影响，结果表明，VCM 用药早期肾脏中 Oct2 表达上调，这可以促进药物进入肾脏代谢，而 Mate1 在用药 3～10 d 后显著下降，这会减少药物经肾脏外排，导致 VCM 在肾脏蓄积引起肾损伤，进一步升高血药浓度。VCM 用药中后期 Oct1、Oct2 表达下调可能与药物蓄积后肾脏的防御反应相关[16]。通常认为 Oats 和 VCM 的代谢无关，但 Oats 是肾脏毒素代谢的重要蛋白，它可转运毒素进入肾小管上皮细胞，而 Mrps 可将肾小管上皮细胞内的毒素转运至肾小管管腔后外排，它们与肾脏损伤后毒素产生和堆积加剧肾损伤密切相关，其中毒素主要包括肌酐和尿素氮等[12,17]。因此，我们研究了 VCM 对 Oat1、Oat3、Mrp2、Mrp4 表达的影响：Mrp2 在用药 1 d 后表达上调，而在 3～10 d 后表达下降，会减少毒素外排，导致毒素积聚体内，而 Oat1、Oat3 表达下调可能与毒素蓄积后肾脏的防御反应相关[16]。因此，VCM 用药 3～10 d 后能干扰转运体的转录，从而抑制 VCM 和毒素的外排，导致药物和毒素在肾脏蓄积，造成肾脏损伤，通过调节转运体的表达来改善 VCM 诱导的肾毒性，将是我们下一步研究的重点。

综上所述，VCM 的肾毒性具有时间依赖性，其机制可能是通过调控转运体的表达引起药物和毒素蓄积。本研究初步探讨了 VCM 大剂量用药 1～10 d 对小鼠肾脏的毒性及其作用机制，为临床安全用药提供参考。

参考文献：

[1] KALIL A C, METERSKY M L, MICHAEL K, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): 575-582.

[2] ALJEFRI D M, AVEDISSIAN S N, RHODES N J, et al. Vancomycin area under the curve and acute kidney injury: a Meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(11): 1881-1887.

[3] HAYS W B, TILLMAN E. Vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill adolescent and young adult patients [J]. J Pharm Pract, 2020, 33(6): 749-753.

[4] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864.

[5] 郭义明, 郭鑫, 白凤芝. 中国新生儿万古霉素血药浓度监测回顾性分析[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(1): 39-42.

[6] FUJIWARA K, YOSHIZAKI Y, SHIN M, et al. Immunocytochemistry for vancomycin using a monoclonal antibody that reveals accumulation of the drug in rat kidney and liver [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(11): 5883-5891.

[7] LUQUE Y, LOUIS K, JOUANNEAU C, et al. Vancomycin-associated cast nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(6): 1723-1728.

[8] YANG X, HAN L. Roles of renal drug transporter in drug disposition and renal toxicity [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1141: 341-360. doi: 10.1007/978-981-13-7647-4_7.

[9] SHENG Y, ZHOU B. High-throughput determination of vancomycin in human plasma by a cost-effective system of two-dimensional liquid chromatography [J]. J Chromatogr A, 2017, 1499(2): 48-56.

[10] PALLER M S, HOIDAL J R, FERRIS T F. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat [J]. J Clin Invest, 1984, 74(4): 1156-1164.

[11] HIRAI T, HANADA K, KANNO A, et al. Risk factors for vancomycin nephrotoxicity and time course of renal function

during vancomycin treatment [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(6): 859-866.
[12] LUQUE Y, MESNARD L. Vancomycin nephrotoxicity frequency and mechanistic aspects [J]. Nephrol Ther, 2018, 14(Suppl 1): S133-S138.
[13] HANRAHAN T P, KOTAPATI C, ROBERTS M J, et al. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill [J]. Anaesth Intensive Care, 2015, 43(5): 594-599.
[14] SUZUKI A, HAMADA Y, IKEDA H, et al. Comparison of trough concentration and area under the curve of vancomycin associated with the incidence of nephrotoxicity and predictors of a high trough level [J]. J Infect Chemother, 2021, 27(3): 455-460.
[15] LI L P, SONG F F, WENG Y Y, et al. Role of Oct2 and Mate1 in renal disposition and toxicity of nitidine chloride [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(16): 2543-2554.
[16] GUO X, MENG Q, LIU Q, et al. JBP485 improves gentamicin-induced acute renal failure by regulating the expression and function of Oat1 and Oat3 in rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 271(2): 285-295.
[17] EL-SHEIKH A A K, GREUPINK R, WORTELBOER H M, et al. Interaction of immunosuppressive drugs with human organic anion transporter (Oat) 1 and Oat3, and multidrug resistance-associated protein (Mrp) 2 and Mrp4 [J]. Transl Res, 2013, 162(6): 398-409.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-03-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.03.002

·论著·

儿童洋地黄中毒事件的药学风险点挖掘及防范措施效果研究

陈文文[1,2],江永贤[3],陶婉君[1],杨佳[1],李根[4](1.电子科技大学医学院附属医院,成都市妇女儿童中心医院,成都 611731;2.成都中医药大学药学院,成都 611137;3.四川省妇幼保健院,成都 610041;4.成都市第一人民医院,成都 610041)

[摘要]**目的**:降低儿童服用地高辛导致洋地黄中毒风险发生率,保证用药安全。**方法**:运用追踪方法学对监测中发现的儿童洋地黄中毒案例进行个案追踪,找出可能存在的风险点,再运用系统追踪法,剖析系统或流程中的潜在风险,制定对策,持续改进,并评价追踪前后的管理效果。**结果**:个案追踪发现儿童洋地黄中毒风险点主要是药物剂量和联合用药,系统追踪发现存在药品因素、人员因素和信息系统因素等导致的风险。通过控制风险系列措施的实施,追踪后再未发生儿童洋地黄中毒事件和超说明书剂量医嘱,治疗药物监测(TDM)监测率和治愈率追踪后较追踪前有明显提高($P<0.05$)。**结论**:药师运用追踪方法学进行儿童洋地黄中毒风险点的挖掘和防范措施的实施,可降低儿童洋地黄中毒事件发生率,保障儿童用药安全。

[关键词]个案追踪;地高辛;洋地黄中毒;儿童;安全性
[中图分类号]R969 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)03-0005-05

Pharmaceutical Risk Points and Preventive Measures of Digitalis Poisoning in Children

Chen Wenwen[1,2], Jiang Yongxian[1], Tao Wanjun[1], Yang Jia[1], Li Gen[1](1. *The Affiliated Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu* 611731, *China*; 2. *College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu* 611137, *China*; 3. *Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu* 610041, *China*; 4. *Chengdu First People's Hospital, Chengdu* 610041, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To reduce the risk of digitalis poisoning induced by digoxin in children, so as to ensure the safety of medication. **Methods**: The tracer methodology was used to track the case of digitalis poisoning in children, the possible risk points were find out, the potential risks in the system or process were analyzed, and corresponding countermeasures were formulated for continuous improvement, and the management effects before and after the tracking were evaluated. **Results**: Individual tracer activity found that the main risk points of digitalis poisoning in children were drug dosage and combination of drugs. System tracer activity showed that there were risks induced by drug factors, personnel factors and information system factors. Through the implementation of risk control countermeasures, there were no digitalis poisoning in children and off-label instructions in medical orders after the follow-up. After tracer methodology, the monitoring rate and cure rate of therapeutic drug monitoring (TDM) were significantly higher than those before tracer methodology ($P<0.05$). **Conclusion**: The incidence of digitalis poisoning in children can be reduced and the medication safety can be ensured through applying tracking methodology for the identification of risk points and implementation of preventive measures by pharmacists.

[**Keywords**]individual tracer activity; digoxin; digitalis poisoning; children; safety

基金项目:2020 年成都市医学科研课题,编号 2020019。
作者简介:陈文文(1982.12-),女,博士,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: chenww1111@126.com。
通讯作者:李根(1976.08-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: zyclg@163.com。