doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.001

·论著·

咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分的顶空-气相色谱-质谱分析

金实[1,2],肖锋[1,2],胡晓雪[1,2],段雪云[1,2],熊义涛[1,2],王金波[1,2],李成银[1,2],孙婉瑾[1,2](1.湖北省中医院,湖北武汉 430061;2.湖北省中医药研究院,湖北武汉 430074)

[摘要]**目的**:分析咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分,为该中药复方制剂的进一步研究提供参考。**方法**:应用顶空静态加热萃取技术提取咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分,采用顶空-气相色谱-质谱(HS-GC-MS)联用技术分析,使用 Agilent DB-5MS 毛细管色谱柱(0.25 μm×0.25 mm×30 m)分离,程序升温条件为初始温度 40 ℃,保持 3 min,以 4 ℃/min 升至 120 ℃,保持 5 min,以 8 ℃/min 升至 160 ℃,保持 5 min;载气为高纯氦气(纯度≥99.999%),载气流量 1.0 mL/min;分流比 100∶1,进样口温度 200 ℃,进样量 1 μL;质谱条件:电离方式 EI,轰击电压 70 eV,正离子模式,离子源温度 230 ℃。**结果**:从 10 批样品得到的 HS-GC-MS 图谱中共识别 17 个共有峰,结合文献识别为 2,3,5,6-四甲基吡嗪(No.12,含量 3.34%)、D-柠檬烯(No.8,含量 16.26%)和 α-蒎烯(No.3,含量 6.94%)等相关物质。**结论**:本研究揭示了咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分的组成情况,其中可能主要有效成分为 2,3,5,6-四甲基吡嗪、D-柠檬烯和 α-蒎烯,同时含有月桂烯、β-蒎烯、罗勒烯等萜类透皮吸收促渗剂。

[关键词]顶空-气相气谱-质谱;挥发性成分;咳喘浸手浴足Ⅰ号;2,3,5,6-四甲基吡嗪

[中图分类号]R917 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0001-04

Headspace Sampling-Gas Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of Volatile Components of Kechuan Jinshou Yuzu Powder Ⅰ

Jin Shi[1,2], Xiao Feng[1,2], Hu Xiaoxue[1,2], Duan Xueyun[1,2], Xiong Yitao[1,2], Wang Jinbo[1,2], Li Chengyin[1,2], Sun Wanjin[1,2](1. *Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Wuhan* 430061, *China*; 2. *Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine, Hubei Wuhan* 430074, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the volatile components of Kechuan Jinshou Yuzu powder Ⅰ, so as to provide reference for further study of traditional Chinese medicine compound preparation. **Methods**: Volatile components of Kechuan Jinshou Yuzu powder I were extracted by using headspace static heating extraction technology. Headspace sampling-gas chromatography-mass spectrometry (HS-GC-MS) technology was used for analysis. Agilent DB-5MS capillary column (0.25 μm×0.25 mm×30 m) was used for separation. The programmed temperature was set as the initial temperature of 40 ℃, which was maintained for 3 min, then increased to 120 ℃ at 4 ℃/min, maintained for 5 min, and increased to 160 ℃ at 8 ℃/min, maintained for 5 min. The carrier gas was high-purity helium (purity ≥99.999%), with the carrier gas flow rate of 1.0 mL/min. The splitting ratio was 100∶1, inlet temperature was 200 ℃ and injection volume was 1 μL. Mass spectrometry conditions: ionization mode EI, bombardment voltage 70 eV, positive ion mode, ion source temperature 230 ℃. **Results**: The HS-GC-MS map obtained from 10 samples identified 17 common peaks, including 2,3,5,6-tetraminepyrazine (No.12, 3.34%), D-limonene (No.8, 16.26%), α-pinene (No.3, 6.94%) and other related substances. **Conclusion**: This study reveals the composition of volatile components of Kechuan Jinshou Yuzu powder Ⅰ, among which the main effective components may be 2,3,5,6-tetramethylpyrazine, D-limonene and α-pinene, as well as transdermal absorption enhancers including myrcene, β-pinene and carene.

[**Keywords**] headspace sampling-gas chromatography-mass spectrometry technology; volatile components; Kechuan Jinshou Yuzu powder Ⅰ; 2,3,5,6-tetramethypyrazine

中医内病外治法应用历史悠久,早在《黄帝内经》和《伤寒杂病论》中就有相关记载[1]。清代吴师机《理瀹骈文》阐述了经络的作用,认为外治法是通过体表经络到达体内而发挥治疗作用。依据十二经脉循行走向,手太阴肺经循行由肺至手,因此可通过浸手法从肺论治咳喘[2];足太阴脾经循行由足至脾,而脾为生痰之源,故咳喘合并痰多的可通过泡足法由脾论治[3]。小儿脏腑娇弱、肺卫不固,外感寒邪易侵入肺卫,肺失宣降而发咳嗽;另外,小儿脾常不足、脾虚不运,阻遏肺气,肺气上逆而积湿生痰。基于以上生理病理特点,小儿哮喘、肺炎、支气管炎等常有咳喘含痰之症[4]。但是小儿应用口服药和注射剂等治疗顺应性差,副作用大[5-6],因此,应用中药进行浸手浴足是治疗小儿咳喘的佳选,且小儿皮肤薄嫩,透皮吸收效果更佳。

咳喘浸手浴足Ⅰ号是我院儿科刘晓鹰教授经验方,在临床应用数年,深受患者好评。其处方由麻黄、细辛、桂枝、吴茱萸及鹅不食草组成,药材粗粉加适量沸水进行熏蒸,水温合适后浸手浴足。麻黄、细辛、桂枝、吴茱

基金项目:中国中医科学研究院中医基础研究所 2018 年院所协同创新科研专项基金,编号 YZ-1850。

作者简介:金实(1986.10-),女,硕士,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail:jinshi1030@163.com。

通讯作者:孙婉瑾(1985.10-),女,硕士,副主任药师,主要从事中药制剂、质量及其开发利用的研究,E-mail:sunwanjin@126.com。

荚、鹅不食草等均含有丰富的挥发性成分[7-11],有报道证明麻黄、细辛、吴茱萸和鹅不食草挥发油均具有平喘功效[12-15]。并且越来越多的研究表明中药挥发性成分中的单萜和倍半萜类天然化合物具有促进透皮吸收的作用,其特点为起效快、促渗作用强、不良反应少等[16-19],主要促渗机制为扰乱皮肤角质层的高度有序排列、"拉动效应"及增强皮肤角质层的水合作用等[20]。

本研究采用顶空-气相色谱-质谱(HS-GC-MS)联用方法进行咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分分析,确立共有特征峰,并进行指认。对其中可能存在的活性成分和促进透皮吸收的成分进行定性分析,为该制剂的后续研究开发提供参考。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Agilent 7890A-5975C 型气相色谱-质谱联用仪(美国Agilent公司),包含7697A型顶空进样器、G4513A型自动进样器、Agilent DB-5MS毛细管色谱柱(0.25 μm×0.25 mm×30 m)、Agilent Masshunter Qualitative Analysis定性工作站、NIST17型质谱数据库;真空机械泵(德国Pfeiffer Vacuum公司);ES2252SM-DR十万分之一天平(瑞士Precisa公司);高纯氦气(纯度≥99.999%,武汉华星工业技术有限公司)。

1.2　试药

麻黄、细辛、桂枝、吴茱萸及鹅不食草,经湖北省中医院主任药师段雪云鉴定,符合《中国药典》2015版一部要求。处方量五味药材混合后40目粗粉制备咳喘浸手浴足Ⅰ号,本实验所用10批供试品[S1~S10,批号分别为20190501(分装)、20190501、20190102、20181201、20181001、20180701、20180518、20180501、20180323、20180110]均由湖北省中医院制剂中心生产。

2　方法与结果

2.1　挥发性成分的提取

咳喘浸手浴足Ⅰ号在临床使用的方法是药材混合粗粉加适量沸水(100 ℃)持续加热进行熏蒸,停止加热待水温合适后浸手浴足。参考应用HS-GC-MS技术对麻黄、细辛和吴茱萸进行成分分析的文献[8,10,21],并在一定的温度范围内进行预实验,确认顶空提取挥发性成分的方法条件。

精密称取各批次咳喘浸手浴足Ⅰ号供试品0.5 g,置于10 mL顶空进样瓶中,封口密闭,依次置顶空进样器中按以下条件进样:样品瓶加热温度100 ℃,定量环温度105 ℃,传输线温度110 ℃,加热40 min,提取咳喘浸手浴足Ⅰ号易挥发性成分进行分析。

2.2　气相色谱及质谱条件

色谱条件:载气为高纯氦气(纯度≥99.999%),载气流量1.0 mL/min;分流比100∶1,进样口温度200 ℃,进样量1 μL;程序升温:初始温度40 ℃,保持3 min,以4 ℃/min升至120 ℃,保持5 min,以8 ℃/min升至160 ℃,保持5 min。

质谱条件:电离方式EI,轰击电压70 eV,正离子模式,离子源温度230 ℃,四级杆温度150 ℃,数据采集模式为全扫描[22]。

2.3　化学成分分析

按实验设计条件测定各批咳喘足浴方挥发性成分,提取电元文件,进行比对,建立咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分共有图谱(见图1),得到17个共有峰,谱库检索结合文献进行识别,共识别出17种成分,保留时间、化学名称、分子式和相对总成分的百分含量等相应信息见表1。识别出3号峰为1R-(+)-α-蒎烯,5号峰为β-蒎烯,6号峰为月桂烯,7号峰为3-蒈烯,8号峰为D-柠檬烯,12号峰为2,3,5,6-四甲基吡嗪,以上几种成分为处方药材挥发油中主要成分,来源明确,归属可靠,并且在气相色谱图中分离较好。

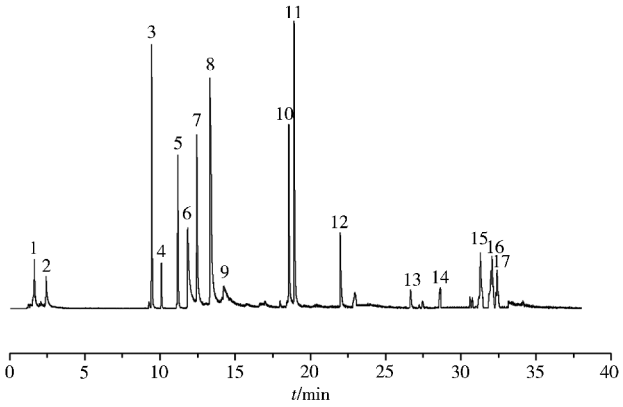


图1　咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分总离子共有图谱

表1　咳喘浸手浴足Ⅰ号挥发性成分分析

序号	保留时间/min	化学名称	分子式	含量/%
1	2.334	Butanal, 3-methyl-(3-甲基丁醛)	$C_5H_{10}O$	0.69
2	2.430	Butanal, 2-methyl-(2-甲基丁醛)	$C_5H_{10}O$	1.75
3	9.456	1R-(+)-α-Pinene[1R-(+)-α-蒎烯]	$C_{10}H_{16}$	6.94
4	10.091	Camphene(莰烯)	$C_{10}H_{16}$	1.29
5	11.189	β-Pinene(β-蒎烯)	$C_{10}H_{16}$	4.59
6	11.848	β-Myrcene(月桂烯)	$C_{10}H_{16}$	7.70
7	12.453	3-Carene(3-蒈烯)	$C_{10}H_{16}$	7.48
8	13.331	(+)-Limonene(D-柠檬烯)	$C_{10}H_{16}$	16.26
9	14.262	(Z)-β-Ocimene[(Z)-β-罗勒烯]	$C_{10}H_{16}$	2.23
10	18.574	Isoborneol(异龙脑)	$C_{10}H_{18}O$	7.22
11	18.917	(-)-borneol(右旋龙脑)	$C_{10}H_{18}O$	10.03
12	21.988	2,3,5,6-Tetramethypyrazine(2,3,5,6-四甲基吡嗪)	$C_8H_{12}N_2$	3.34
13	26.657	Benzene,1,2,3-trimethoxy-5-methyl(3,4,5-三甲氧基甲苯)	$C_{10}H_{14}O_3$	2.05
14	28.890	β-Caryophyllene(β-石竹烯)	$C_{15}H_{24}$	3.65
15	31.297	β-Cubebene(β-荜澄茄油烯)	$C_{15}H_{24}$	2.92
16	32.008	Pentadecane(正十五烷)	$C_{15}H_{24}$	4.42
17	32.407	(+)-δ-Cadinene(杜松烯)	$C_{15}H_{24}$	1.50

3　讨论

咳喘浸手浴足Ⅰ号是我院儿科刘晓鹰教授经验方,

辨证与辨病相结合,针对小儿咳喘的主要发病机制,反复甄选药味组方而成,全方辛温宣肺、降逆化痰,适用于风寒犯肺、风寒闭肺及寒性哮喘。麻黄、细辛、桂枝和鹅不食草均属于辛温解表、发散风寒之药,其中麻黄宣肺平喘,细辛温肺化饮,桂枝平冲降气,鹅不食草则通鼻窍、止咳;吴茱萸属辛热温里药,可散寒止痛,降逆止呕[23]。方中 5 味药材皆味辛,与所含丰富的挥发性成分密切相关[24]。麻黄、细辛、桂枝、吴茱萸、鹅不食草等均含有丰富的挥发性成分[7-11],具有平喘相关功效[12-15]。

本研究采用 HS-GC-MS 技术对咳喘浸手浴足Ⅰ号进行挥发性成分分析,结合临床实际使用该制剂的方法,参考相关文献报道[8,10,21]确立样品瓶加热温度为 100 ℃;根据 HS-GC-MS 设备的技术要求,传输线温度要适当高于定量环温度,定量环温度要适当高于样品加热瓶温度,确立定量环温度 105 ℃,传输线温度 110 ℃。如果条件温度过低不符合实际应用情况,温度过高会影响结果重现性。通过顶空进样提取挥发性成分后进行 GC-MS 分析,建立该制剂的挥发性成分 HS-GC-MS 图谱,找到 17 个共有成分,进行识别,充分反映出挥发性成分的组成情况。

本研究识别出的 17 个共有化合物均有相关文献支持来自麻黄、细辛、桂枝、吴茱萸及鹅不食草,结合谱库检索进行匹配,可以识别为表 2 列出的相应化合物。早在 1983 年,孙静芸[25]就从麻黄平喘有效部位分离出了两个具有平喘作用的单体,本研究中的 No. 12 化合物 2,3,5,6-四甲基吡嗪即是其中之一。2,3,5,6-四甲基吡嗪(川芎嗪)应用于小儿哮喘的临床研究报道也越来越多[26-28],可能作用机制为:扩张哮喘患者支气管[29-30];明显抑制慢性和非特异性炎症[31];促进内皮细胞释放内皮依赖性血管舒张因子而发挥扩血管作用,从而改善哮喘患者的肺动脉高压[32];减少哮喘患者的血小板激活因子和血栓素 A2 水平[33]。

咳喘浸手浴足Ⅰ号中麻黄、桂枝和细辛均含有 D-柠檬烯,故而复方含量高达 16. 26%。D-柠檬烯是一种中草药挥发油类的透皮吸收剂,不但可以促进川芎嗪的透皮吸收[34],而且本身也是一种具有镇咳、祛痰和抗菌作用的有效成分;细辛和吴茱萸中含有的 α-蒎烯同样具有镇咳、祛痰、抗真菌和促进透皮吸收作用。柠檬烯、α-蒎烯和桉油精能协同起效,用于抗炎、扩张支气管和促使痰液排出,是桉柠蒎肠溶软胶囊的有效成分,口服吸收良好,但其自身的透皮吸收程度还有待验证[35-38]。另外,本研究检测出的月桂烯(No. 6)、蒎烯(No. 3 和 No. 5)、萜烯(No. 7)等萜类化合物均为天然的经皮给药制剂的促渗剂[20]。

咳喘浸手浴足Ⅰ号中含有的挥发性成份无论是药理作用还是促进透皮吸收作用均与处方用于小儿咳喘治疗相吻合。本研究仅针对本实验条件下的挥发性成分进行分析,不排除处方中非挥发性成分通过透皮吸收进入体内起效,有待进一步研究。川芎嗪为该方可能主要有效成分,但作为注射或者是口服剂型在小儿用药上都有顺应性差和副作用大的劣势,而咳喘浸手浴足Ⅰ号作为外用制剂不仅克服了这些缺点,还有透皮吸收给药方式避免首过效应的优点,为小儿咳喘治疗提供了新的治疗方式。

参考文献:

[1] 刘名波. 辩病论治与中医内病外治理论研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(23): 71-72.

[2] 安培祯. 试述手太阴肺经及临床证治[J]. 针灸临床杂志, 1996, 12(2): 5-7.

[3] 林伟. 中药浸手泡足治疗小儿咳喘 30 例疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(7): 123-124.

[4] 张雪荣, 李玉兰, 崔瑞琴, 等. 中药熨法治疗小儿脾胃气虚型咳喘疗效观察[J]. 光明中医, 2008, 23(2): 188-189.

[5] 邓昕, 宋香清. 头孢曲松钠联合不同浓度痰热清注射液治疗小儿支气管肺炎的疗效及安全性[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(4): 24-27.

[6] 徐寅鹏, 黄鹂, 李方, 等. 临床药师对 1 例氨溴特罗口服液致患儿震颤的药学监护[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(4): 40-42.

[7] 黄滔敏, 陈念祖, 杨蓓. 麻黄中挥发性化学成分的顶空固相微萃取技术气相色谱/质谱分析[J]. 复旦学报(医学版), 2006, 33(6): 848-850.

[8] 王小平, 容蓉, 蒋海强, 等. 水蒸气蒸馏提取与粉末顶空直接进样 GC-MS 分析吉林细辛的挥发性成分[J]. 食品与药品, 2009, 11(11): 14-17.

[9] 李晓如, 梁逸曾, 李晓宁. 气相色谱-质谱和化学计量学解析法分析药对麻黄-桂枝挥发油成分[J]. 药学学报, 2007, 42(2): 187-191.

[10] 容蓉, 邱丽丽, 刘朋, 等. 水蒸气蒸馏提取与顶空进样气相色谱-质谱分析吴茱萸挥发性成分[J]. 药物研究, 2011, 20(2): 19-20.

[11] 陈强, 贺肇东, 朱贲峰, 等. 闽产鹅不食草挥发油的化学成分分析[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(5): 17-20.

[12] 李佳莲, 方磊, 张永清, 等. 麻黄的化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国现代中药, 2012, 14(7): 21-27.

[13] 梁学清, 李丹丹. 细辛药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2011, 29(4): 318-320.

[14] 尹利顺, 孙蓉. 吴茱萸挥发油化学成分与药理毒理研究进展[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 162-164.

[15] 贾晓顺, 张颖颖. 鹅不食草挥发油研究进展[J]. 山东化工, 2018, 47(16): 66-68.

[16] AKTHAR M S, DEGAGA B, AZAM T. Antimicrobial activity of essential oils extracted from medicinal plants against the pathogenic microorganisms: a review [J]. Issues in biological sciences and pharmaceutical research, 2014, 2(1): 1-7.

[17] KUNNUMAKKARA A B, BORDOLOI D, PADMAVATHI G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases [J]. British journal of pharmacology, 2017, 174(11): 1325-1348.

[18] LATIFI G, GHANNADI A, MINAIYAN M. Anti-inflammatory effect of volatile oil and hydroalcoholic extract of Rosa damascena Mill. on acetic acid-induced colitis in rats [J]. Research in pharmaceutical sciences, 2015, 10(6): 514.

[19] ALI B, AL-WABEL N A, SHAMS S, et al. Essential oils used in aromatherapy: a systemic review [J]. Asian pacific journal of tropical biomedicine, 2015, 5(8): 601-611.

[20] 李莉, 韩国柱. 中草药挥发油类透皮吸收促进作用研究进展

[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(11): 914-918.
[21] 王小平, 容蓉, 吕青涛, 等. 水蒸气蒸馏提取与顶空进样 GC-MS 分析麻黄挥发性成分[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7): 1335-1337.
[22] 孙婉瑾, 金实, 段雪云, 等. 基于 HS-GC-MS 技术的消肿Ⅰ号挥发性成分指纹图谱研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(4): 485-488.
[23] 国家药典委员会. 中国药典 2015 年版(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 171-347.
[24] 明露, 陈艳芬, 唐春萍. 温里药的化学成分、药理作用及临床研究进展[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 131-134.
[25] 孙静芸. 麻黄新的有效成分研究[J]. 中草药, 1983, 14(8): 9-14.
[26] 谢晓平, 刘小芸, 彭云中, 等. 川芎嗪治疗小儿哮喘、毛细支气管炎 122 例疗效观察[J]. 苏州大学学报(医学版), 2002, 22(3): 331.
[27] 阳荣秀, 彭贝如, 杨京华, 等. 川芎嗪在治疗儿童哮喘急性发作期中的应用[J]. 陕西中医, 2007, 28(11): 1451-1452.
[28] 严鸿, 方红. 川芎嗪对儿童哮喘中转录因子 T-bet/GATA-3 表达失衡干预作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 503-505.
[29] 黄铁群, 林耀广, 陈勇, 等. 川芎嗪对哮喘大鼠气管环张力的影响及机制[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(6): 351.
[30] 张功寿, 胡还忠, 黄承钧. 川芎嗪平喘作用的实验研究[J]. 同济医科大学学报, 1989(6): 412-415.
[31] 陈祥银, 严仪照, 曾卫东, 等. 丹参、川芎嗪及糖皮质激素对肺纤维化保护作用的实验观察[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1987, 10(3): 152-154.
[32] 曹伟标, 罗慰慈, 郭子健, 等. 美蓝对川芎嗪降低犬急性缺氧性肺动脉高压的阻断作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1993, 16(2): 105.
[33] 于化鹏, 李平升, 府军. 过敏性哮喘豚鼠血小板激活因子的变化及川芎嗪的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1993, 16(3): 152.
[34] 张春凤, 杨中林, 罗佳波. D-柠檬烯和 L-柠檬烯对盐酸川芎嗪透皮吸收的影响[J]. 药学学报, 2006, 41(8): 772-777.
[35] 王伟江. 天然活性单萜——柠檬烯的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2005, 1(1): 33-37.
[36] 向海洋. 强效黏液促排药——桉柠蒎肠溶软胶囊[J]. 中南药学, 2010, 8(3): 237-239.
[37] 张少芳, 张翠欣. 桉柠蒎软胶囊的质量控制和临床应用研究进展[J]. 临床合理用药, 2014, 7(2): 173-174.
[38] 詹瑾, 耿维凤, 鄢学芬. 桉柠蒎的药理作用与临床评价[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(24): 26-28.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-10-10　修回日期:2019-12-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.002

·论著·

氯霉素泼尼松搽剂治疗小鼠特应性皮炎的实验研究

陈芳[1],袁昊[2],马朝晖[1],陈少秀[1],常明泉[1](1.十堰市太和医院,湖北十堰　442000;2.湖北医药学院,湖北十堰　442000)

[摘要]**目的**:研究氯霉素泼尼松搽剂对小鼠急性特应性皮炎的治疗效果。**方法**:选取 48 只小鼠,分为空白组、模型组、对照组及实验低、中、高剂量组共 6 组,每组 8 只,除空白组外,其余 5 组小鼠均用二硝基氯苯丙酮溶液建立特应性皮炎模型,空白组、模型组给予生理盐水,对照组给予 1% 吡美莫司乳膏,实验组低、中、高剂量组分别给予相应浓度的氯霉素泼尼松搽剂,每天 1 次,7 d 为 1 个疗程,疗程结束后 24 h,检测小鼠血清 IFN-γ、IL-4、IL-5、IgE 水平、耳肿胀度、胸腺指数、脾脏指数、皮损厚度等指标,评价氯霉素泼尼松搽剂对小鼠特应性皮炎的治疗效果。**结果**:治疗 7 d 后实验组小鼠血清中 IL-4、IL-5 和 IgE 水平低于模型组($P<0.05$),IFN-γ 水平高于模型组($P<0.05$),耳肿胀度、胸腺指数、脾脏指数、皮损厚度中、高剂量组低于模型组($P<0.05$)。**结论**:氯霉素泼尼松搽剂具有抗菌消炎、抗变态反应、调节免疫作用,可改善特应性皮炎症状,调节 Th1/Th2 细胞平衡,对小鼠特应性皮炎具有显著的治疗作用,临床上可用于类似炎性皮肤病的治疗。

[关键词]氯霉素泼尼松搽剂;特应性皮炎;疗效
[中图分类号]R758.2　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0004-04

Chloramphenicol Prednisone Liniment in the Treatment of Atopic Dermatitis in Mice

Chen Fang[1], Yuan Hao[2], Ma Zhaohui[1], Chen Shaoxiu[1], Chang Mingquan[1](1. *Taihe Hospital of Shiyan*, *Hubei Shiyan* 442000, *China*; 2. *Hubei University of Medicine*, *Hubei Shiyan* 442000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the therapeutic effects of chloramphenicol prednisone liniment on acute atopic dermatitis in mice. **Methods**: Forty-eight mice were equally divided into the blank group, model group, control group and experimental groups (low dose group, medium dose group and high dose group), with 8 cases in each group. Except for the blank group, atopic dermatitis model was established by dinitrochlorophenone solution in all the other 5 groups. The blank group and model group were given normal saline. The

基金项目:湖北省科技厅成果鉴定项目,编号 EK2018A010355001436。
作者简介:陈芳(1969.07-),女,大学本科,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: chenfang1393771295@163.com。
通讯作者:常明泉(1963.04-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 907622985@qq.com。

control group was given 1% pimecrolimus cream. The experimental groups (low dose group, medium dose group and high dose group) were given corresponding concentration of chlorine respectively, once a day, 7 d for 1 course of treatment. After treatment of 24 h, the therapeutic effects of chloramphenicol prednisone liniment on atopic dermatitis in mice were evaluated by indicators of serum IFN-γ, IL-4, IL-5, IgE, ear swelling, thymus indicator, spleen indicator and skin thickness. **Results**: After treatment of 7 d, the levels of IL-4, IL-5 and IgE in the experimental group were significantly lower than those in the model group ($P<0.05$), the levels of IFN-γ were significantly higher than those in the model group ($P<0.05$), the degree of ear swelling, thymus indicator, spleen indicator and skin thickness in the medium dose group and high dose group were significantly lower than those in the model group ($P<0.05$). **Conclusion**: Chloramphenicol prednisone liniment has anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-allergic and immune-regulating effects, which can improve the symptoms of atopic dermatitis, regulate the balance of Th1/Th2 cells, and has significant therapeutic effects on atopic dermatitis in mice. Chloramphenicol prednisone liniment can be used for the treatment of similar inflammatory skin diseases.

[**Keywords**] chloramphenicol prednisone liniment; atopic dermatitis; efficacy

特应性皮炎因为产生强烈的瘙痒感,严重影响患者身心健康,导致患者生活质量下降[1-2]。儿童发病率高于成人,达 20%[3]。引起特应性皮炎的因素可能有外在因素包括环境、饮食、日照等,内在因素包括免疫功能异常、遗传、精神等[4]。氯霉素泼尼松搽剂是十堰市太和医院自制外用制剂,批准文号为鄂药制字 H20111437,规格 10 mL,该制剂主要由醋酸泼尼松、氯霉素、无水乙醇、蓖麻油、白及多糖、清鱼肝油组成,具有抗菌消炎、抗变态反应的作用[5-6],目前主要用于脓疱疮、蚊虫叮咬的治疗,临床上也用于多种变态型皮肤炎症的治疗,取得了良好的效果。为了给临床合理、安全、有效用药提供依据,拓展临床应用范围,作者探索应用二硝基氯苯(DNCB)丙酮溶液对小鼠造模,对该制剂治疗急性特应性皮炎的效果进行研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

VIVASCOP 1500 激光共聚焦扫描显微镜(皮肤 CT,美国 LUCID INC,波长 830 nm);TGL-16G 台式离心机(上海安亭医疗器械公司);UV1901 紫外分光光度计(上海奥析科学仪器有限公司);FST 型 6 mm/11.5 cm 耳打孔器(瑞士);ZR-08 型小鼠固定器(上海普辛仪器科技有限公司)。

1.2 试药

低剂量氯霉素泼尼松搽剂(含氯霉素 5 mg/mL、泼尼松 0.25 mg/mL,临时配制);中剂量氯霉素泼尼松搽剂(即正常处方氯霉素泼尼松搽剂,含氯霉素 10 mg/mL、泼尼松 0.5 mg/mL,临时配制);高剂量氯霉素泼尼松搽剂(含氯霉素 20 mg/mL、泼尼松 1 mg/mL,临时配制);1% 吡美莫司乳膏(德国美达医药股份有限公司,批号 20180410);干扰素 γ(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、免疫球蛋白 E(IgE)酶联免疫检测试剂盒(美国,Invitrogen 公司,批号 20180922);二硝基氯苯(武汉江岸化试有限公司,批号 20181206);0.9% 氯化钠注射液(生理盐水,每瓶 250 mL,四川科伦药业股份有限公司,批号 U18090604-4);丙酮(武汉江岸化试有限公司,批号 20180406,化学纯);十二烷基硫酸钠(SDS,苏州同丰化工有限公司,批号 20180922,化学纯)。

1.3 实验动物

C57BL/6/ICR 小鼠,体质量 25 ~ 30 g,来源于湖北医药学院动物实验中心,生产许可证[SCXK(鄂)2016-0008],使用许可证[SYXK(鄂)2016-0031]。饲养条件:温度 20 ~ 24 ℃,相对湿度 40% ~ 70%,实验过程中供给专用饲料及饮水,实验期间小鼠自由饮食饮水。本研究的动物实验在十堰市太和医院皮肤病研究所完成。

2 方法

2.1 动物造模[7-8]

取合格小鼠 48 只,雌雄各半,均分为 6 组,即空白组、模型组、对照组及实验低、中、高剂量组共 6 组各 8 只,规范饲养 7 d,实验前 1 d 用电动剃须刀剃去小鼠背部及双侧耳部毛发,面积约为 2 cm^2,实验第 1 ~ 2 天,在每只小鼠背部剃毛处涂抹 1% 二硝基氯苯丙酮溶液 100 μL 致敏,空白组涂抹不含二硝基氯苯的丙酮溶液 100 μL,第 3 ~ 7 天不对小鼠进行任何处理,第 8 ~ 16 天先用 4% SDS 清理小鼠背部和耳部剃毛处,待干燥,背部给予 0.5% 二硝基氯苯丙酮溶液 100 μL 再次致敏,左耳部给予 0.5% 二硝基氯苯丙酮溶液 25 μL 致敏,空白组给予同剂量不含二硝基氯苯的丙酮溶液,至小鼠皮肤出现表皮剥脱、结痂、红斑、渗出、出血,耳朵出现明显肿胀,即视为造模成功。

2.2 给药方法

造模成功 24 h 后,对各组小鼠给予相应药物治疗,即空白组和模型组给予生理盐水 0.05 mL/cm^2,对照组给予 1% 吡美莫司乳膏 0.05 g/cm^2,实验组低、中、高剂量组分别给予相应浓度的氯霉素泼尼松搽剂 0.05 mL/cm^2,每日 1 次,持续给药 7 d(1 个疗程)。

2.3 观察指标

每次给药前,注意观察特应性皮炎部位的表象特征变化,记录拍照;检测小鼠血清 IFN-γ、IL-4、IL-5、IgE 水平;测定小鼠皮损厚度、耳肿胀度、胸腺指数、脾脏指数,依据皮损程度、各项生化、病理指标的变化情况判断氯霉素泼尼松搽剂对小鼠特应性皮炎的治疗效果。

2.4 检测方法

持续给药 7 d,末次给药 24 h 后,用注射器从小鼠眼

眶取静脉血，抗凝处理后在 4 ℃环境下，2 000 r/min 离心 30 min，取血清于-20 ℃冷冻箱中储存，按酶联免疫法检测 IFN-γ、IL-4、IL-5、IgE 水平，比较实验组小鼠特应性皮炎应用氯霉素泼尼松搽剂后症状改善与相关生化指标变化的关系。

取上述抽血后的各组小鼠，在共聚焦扫描显微镜下准确定位对皮损厚度进行测定，记录测定结果。取测定皮损厚度后的小鼠，脱颈处死，左右耳对应部位分别用直径 6 mm 的打孔器打取相同面积的耳片，用分析天平称取双耳片质量，计算耳肿胀度[耳肿胀度 = 左耳质量(mg)-右耳质量(mg)]；摘取胸腺和脾腺，用分析天平称重，计算胸腺指数[胸腺指数 = 胸腺质量(mg)/体质量(g)×10]；计算脾脏指数[脾脏指数 = 脾脏质量(mg)/体质量(g)×10]。

2.5　统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计学软件，各组实验结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，成对结果比较采用 LSD-t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　皮损情况观察

用药过程中肉眼观察、记录、比较各组小鼠特应性皮炎的表象变化，实验组高、中剂量组 1 个疗程后表皮剥脱、渗出、出血现象消失，结痂减少，红斑开始变浅，耳肿胀程度减轻。

3.2　生化指标比较

治疗后，实验组 IL-4、IL-5、IgE 水平均受到不同程度抑制，低、中、高剂量组与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$)；实验组 IFN-γ 水平升高，其中中、高剂量组与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　6 组小鼠生化指标检测结果　pg/mL

组别	只数	IFN-γ	IL-4	IL-5	IgE
空白组	8	24.9±2.1	8.9±1.3	15.1±1.5	12.2±1.3
模型组	8	15.1±1.8	36.7±1.7	52.4±3.3	161.1±9.3
对照组	8	20.9±2.5	16.0±2.2	17.9±1.7	77.6±7.2
低剂量实验组	8	18.0±1.8	26.7±2.8#	33.8±2.4#	138.7±8.9#
中剂量实验组	8	21.3±1.5#	20.4±2.6#	18.1±2.0#	73.6±9.0#
高剂量实验组	8	23.1±2.6#	14.6±1.9#	16.1±2.1#	69.3±5.8#

注：#与模型组比较，$P<0.05$

3.3　病理指标比较

治疗后，实验组小鼠耳肿胀度、胸腺指数、脾脏指数、皮损厚度中剂量组和高剂量组与模型组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)，中剂量组耳肿胀度、胸腺指数、脾脏指数、皮损厚度与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，实验组耳肿胀度随剂量增加依次降低，治疗效果与剂量具有相关性，见表 2。

表 2　6 组小鼠病理指标检测结果

组别	耳肿胀度/mg	胸腺指数/(mg/g)	脾脏指数/(mg/g)	皮损厚度/μm
空白组	0.6±0.3	1.2±0.3	1.5±0.6	64.6±6.5
模型组	23.7±5.6	2.4±0.5	3.7±0.5	665.8±29.8
对照组	15.2±2.3	1.4±0.3	2.2±0.2	525.4±30.4
低剂量实验组	19.9±3.2	2.3±0.3	3.6±0.3	641.1±29.8
中剂量实验组	15.0±2.8#	1.4±0.4#	2.2±0.3#	531.8±32.8#
高剂量实验组	12.9±2.5#	1.4±0.5#	2.0±0.3#	509.1±33.0#

注：#与模型组比较，$P<0.05$

4　讨论

特应性皮炎的发生与细菌、真菌感染、外界环境刺激、体内毒性物质分泌过多有关，生化、病理指标则表现为血清 IgE 水平增高，IFN-γ 水平降低，Th1 型细胞功能下降，Th2 型细胞功能亢进，Th1/Th2 细胞比例失衡[9]。特应性皮炎动物血清中 IgE 水平与病情严重程度呈正相关[10-11]，特应性皮炎症状加重则 IgE 水平升高。IFN-γ 增高对 IgE 具有抑制作用。所以实验组小鼠血清中的 IgE 水平明显高于空白组。Th1 型细胞抑制 Th2 型细胞合成，通过调节 Th1/Th2 细胞因子平衡有效控制炎症因子水平[12]。因而提高 IFN-γ、降低 IgE、使 Th1/Th2 细胞达到动态平衡对特应性皮炎的治疗具有重要意义[13]。

本实验结果显示，氯霉素泼尼松搽剂使用 1 个疗程后，小鼠表皮剥脱、炎性渗出、出血现象消失，结痂、红斑等得到改善。从生化指标看，氯霉素泼尼松搽剂使用 1 个疗程后，显著提高了小鼠血清中 IFN-γ 水平，同时降低了 IL-4、IL-5 及 IgE 水平，也可能提高了 Th1 型细胞功能，抑制了 Th2 型细胞功能亢进，对 Th1/Th2 细胞因子平衡发挥了良好的调节作用。病理指标方面，氯霉素泼尼松搽剂应用 1 个疗程后，小鼠耳肿胀度、皮损厚度与模型组比较显著降低，中、高剂量组的胸腺指数、脾脏指数比模型组显著降低，说明氯霉素泼尼松搽剂用于小鼠特应性皮炎治疗 1 个疗程后，体征、生化指标、病理指标均获得正向改善。

氯霉素泼尼松搽剂通过脂溶性可弥散进入细菌细胞内抑制蛋白质的合成而达到抗菌消炎目的；抑制、延迟细胞介导免疫反应、过敏反应，降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合并抑制白介素的合成与释放而产生免疫抑制作用；作用于皮损部位降低细胞膜及毛细血管的通透性，从而抑制皮损部位感染；抑制毒性物质、组胺的形成和释放，从而抑制炎性渗出物预防感染加深。该搽剂用于耳、胸腹部，经皮下吸收后，对因 DNCB 刺激引起的变态反应导致的耳肿胀、胸腺、脾腺肿大具有显著的抑制作用，直接作用于皮损部位，对小鼠背部、左耳因 DNCB 刺激引起的皮肤剥脱、过敏导致的红斑、肿胀等症状具有显著的改善作用。

吡美莫司乳膏是一种治疗非免疫受损的轻中度特应性皮炎药物[14-15]，临床应用广泛，其疗效得到充分肯定。实验组的中、高剂量组多项治疗指标与对照组比较

差异无统计学意义,说明氯霉素泼尼松搽剂对特异性皮炎的治疗同样能产生显著疗效,根据实验结果推论,氯霉素泼尼松搽剂在临床上可用于特应性皮炎、变态反应性皮炎、湿疹的治疗。

参考文献:

[1] 林银哲, 黄咏菁. 特应性皮炎患者的生活质量调查[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(12): 76-78.
[2] 卢戎戎, 陈静思, 孙晨, 等. 儿童特应性皮炎皮肤屏障功能相关蛋白表达情况[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(1): 1-3.
[3] 余傅冰, 王华. 微生态制剂防治特应性皮炎研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(8): 55-58.
[4] 吴冬梅. 盐酸左西替利嗪片联合白芍总苷胶囊治疗皮炎湿疹的临床观察[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 67-68.
[5] 常明泉, 陈芳, 吕明, 等. 超声波法制备氯霉素泼尼松搽剂[J]. 医药导报, 2009, 28(3): 347-349.
[6] 陈艳红, 陈敏, 李钏. 氯强油治疗慢性腹泻患儿肛周皮肤损伤及护理[J]. 护理学杂志, 2014, 29(16): 10-11.
[7] 孙博强, 康巧珍, 潘周浩, 等. DNCB 诱导昆明小鼠特应性皮炎模型的建立[J]. 生物技术世界, 2016(5): 12-13.
[8] 王静, 孙金霞, 常文烩, 等. 昆明小鼠特应性皮炎模型的建立[J]. 江苏科技信息, 2016(2): 78-80.
[9] 姜昌明, 黄晓莺. 健脾祛风汤治疗特应性皮炎的疗效及对患者血清总 IgE 和外周血嗜酸细胞的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(6): 136-138.
[10] 袁艳丽, 梁艳粉, 李刚, 等. 雷帕霉素软膏对 Nc/Nga 小鼠特应性皮炎的治疗作用及相关机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(24): 2419-2422.
[11] 唐琳, 朱晨琛, 肖烨, 等. TSLP 基因多态性与婴幼儿特应性皮炎相关性研究[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 249-252.
[12] 罗金成, 宋志强. 特应性皮炎的发病机制[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(4): 375-381.
[13] 吕慧青, 冯金环, 王清玲, 等. 育阴化湿汤治疗慢性期特应性皮炎疗效及对 IL-4 与 INF-γ 的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2016, 40(6): 521-523.
[14] 周洋, 曹丽华, 文晓婷. 吡美莫司乳膏治疗对皮炎湿疹患者血清炎性因子及免疫功能水平影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1146-1148.
[15] 凌昕, 杨志刚, 施辛, 等. 1% 吡美莫司乳膏联合皮肤屏障修复乳治疗面部激素依赖性皮炎 70 例疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(2): 240-244.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-08-02 修回日期:2019-10-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.003

· 论著 ·

新生儿大肠埃希菌败血症耐药性及抗菌药物治疗分析

刘旭[1],余加林[2](1.重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014;2.深圳大学总医院,广东深圳 518000)

[摘要]**目的:**分析新生儿大肠埃希菌败血症的药物敏感特点,为选择抗菌药物提供参考。**方法:**选取重庆医科大学附属儿童医院 2011 年 1 月至 2018 年 9 月血培养确诊为大肠埃希菌败血症的 152 例新生儿药敏结果进行回顾性分析。根据败血症发生时间分早发组(<3 d)及晚发组(≥3 d);根据是否产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)分 ESBLs(+)组与 ESBLs(-)组;根据胎龄(GA)分早产儿组(GA<37 周)与足月儿组(GA≥37 周)。**结果:**产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)阳性率晚发组(55.6%)与早发组(43.4%)比较差异无统计学意义($P>0.05$);早产儿组(70.4%)高于足月儿组(40.8%),差异有统计学意义($P<0.05$)。大肠埃希菌对 β-内酰胺类尤其头孢菌素类耐药率较高,对 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类耐药率较低(4.9%~17.1%),对阿米卡星耐药率为 0。ESBLs(+)菌株对多类型抗菌药物耐药率高于 ESBLs(-)菌株,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**早产儿 ESBLs 阳性率更高,多重耐药大肠埃希菌逐年增加;新生儿大肠埃希菌败血症尤其是 ESBLs(+)菌株感染,可首选含 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂或碳青霉烯类抗菌药物。

[关键词]新生儿;败血症;大肠埃希菌;药敏;抗菌药物;超广谱 β-内酰胺酶
[中图分类号]R722.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0007-05

Drug Resistance and Antibiotic Treatment of Neonatal Sepsis Induced by *Escherichia Coli*

Liu Xu[1], Yu Jialin[2](1. *Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400014, *China*; 2. *Shenzhen University General Hospital*, *Guangdong Shenzhen* 518000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the drug sensitive characteristics of neonatal sepsis induced by *Escherichia coli*, so as to provide reference for the selection of antibiotics. **Methods**: The drug sensitivity results of 152 neonates with sepsis induced by *E. coli* in Children's Hospital of Chongqing Medical University from Jan. 2011 to Sept. 2018 were retrospectively analyzed. According to the time of sepsis occurrence, all patients were divided into the early onset group (<3 d) and the late onset group (≥3 d); according to

作者简介:刘旭(1993.06-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 15123824771@163.com。
通讯作者:余加林(1961.05-),男,博士,教授,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: yujialin486@126.com。

production of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs), all patients were divided into the ESBLs (+) group and the ESBLs (−) group; according to gestational age (GA), all patients were divided into the preterm infant group (GA<37 weeks) and the term infant group (GA ≥37 weeks). **Results**: The positive rate of ESBLs in the late onset group (55.6%) was not significantly different from that in the early onset group (43.4%, $P>0.05$). The positive rate of ESBLs in the preterm infant group (70.4%) was higher than that in the term infant group (40.8%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). *E. coli* had higher resistance rate to β-lactamides, especially cephalosporins, and lower resistance rate to antibiotics containing β-lactamase inhibitors, carbapenem and aminoglycoside (4.9% ~17.1%), and there was no resistance to amikacin. The drug resistance rate of ESBLs (+) strain was higher than that of ESBLs (−) strain, with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion**: The positive rate of ESBLs in preterm infants is higher, and multi-drug resistant *E. coli* is increasing year by year. Antibiotics containing β-lactamase inhibitors and carbapenems should be considered as the best choice in the treatment of neonatal sepsis induced by *E. coli*, especially for the *E. coli* of ESBLs (+).

[**Keywords**] neonates; sepsis; *Escherichia coli*; antibiotic sensitivity; antibiotics; extended-spectrum β-lactamases

新生儿败血症是新生儿期的危重症,活产婴儿发病率为 0.1%~1.0%,病死率高达 50%[1]。无论在发达国家还是在发展中国家,大肠埃希菌仍是新生儿败血症及化脓性脑膜炎的常见致病菌[2]。本研究旨在通过较大样本量的统计分析,寻找新生儿大肠埃希菌败血症的耐药特点,为临床抗菌药物的选用提供参考。

1　资料和方法

1.1　一般资料

选取重庆医科大学附属儿童医院 2011 年 1 月至 2018 年 9 月收治的经血培养阳性的大肠埃希菌败血症患儿为研究对象。纳入标准:符合新生儿败血症诊断标准[3],且血培养为大肠埃希菌,剔除可疑污染、重复病例及未行药敏试验的患儿,最后纳入 152 例。根据败血症发生时间分为早发组(<3 d)及晚发组(≥3 d);根据是否产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)分为 ESBLs(+)组与 ESBLs(−)组;根据胎龄(GA)分早产儿组(GA<37 周)与足月儿组(GA≥37 周)。

1.2　方法

在使用抗菌药物治疗前,严格无菌操作下于桡动脉或股静脉处抽取 3~5 mL 血样注入血培养瓶中,1 h 内送检,行全自动细菌培养及药敏试验,按美国临床实验室委员会(NCCLS)标准判断药敏结果,质控菌株大肠埃希菌(ATCC 25922)由卫生部临床实验中心提供,对所有实验用抗菌药物纸片进行药敏分析,结果均符合 NCCLS 最新颁布的药敏试验质控标准。

1.3　统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2011–2018 年大肠埃希菌及 ESBLs 阳性率

2011 年 1 月至 2018 年 9 月,剔除重复病例,重庆医科大学附属儿童医院新生儿科血培养阳性共 1 637 例,其中大肠埃希菌阳性病例 152 例(9.3%)。ESBLs 阳性 78 例(51.3%)。2011–2018 年,大肠埃希菌血培养阳性率有一定下降趋势,近 4 年波动在 6.4%~8.6%;而 ESBLs 阳性率有逐步上升趋势,2017 年和 2018 年分别达到 63.3% 和 75.0%。见图 1。

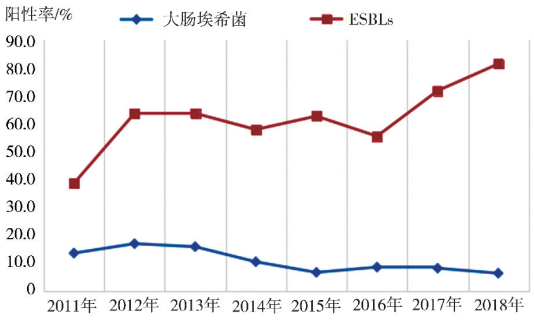


图 1　2011–2018 年大肠埃希菌及 ESBLs 阳性率

2.2　ESBLs(+)菌株分布特点

早发组 23 例,其中 ESBLs(+)11 例(47.8%),晚发组 129 例,其中 ESBLs(+)67 例(51.9%),组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.132$, $P>0.05$)。早产儿组 54 例,其中 ESBL(+)38 例(70.4%),足月儿组 98 例,其中 ESBLs(+)40 例(40.8%),早产儿组 ESBLs(+)检出率高于足月儿组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胎龄<32 周、32~37 周、≥37 周新生儿 ESBLs(+)检出率分别为 100.0%、60.0%、41.0%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3　ESBLs(+)多重耐药菌株分布

多重耐药菌株在 2011–2014 年未发现,2015–2018 年 9 月检出 9 株,均出现在晚发组患儿中,7 例为院内感染。

2.4　整体药敏试验结果分析

大肠埃希菌对氨苄西林耐药率最高(79.1%),对头孢菌素类耐药率较高(45.6%~50.0%),对氨苄西林/舒巴坦、头孢吡肟、左氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南耐药率波动在 25.7%~33.7%,对 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类耐药率较低(4.9%~17.1%),对阿米卡星耐药率为 0。见表 1。

2.5　ESBLs(+)与 ESBLs(−)菌株药敏试验结果比较

ESBLs(+)菌株对 β-内酰胺类(氨苄西林、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢曲松)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、氨曲南耐药率高于 ESBLs(−)菌株,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 ESBLs(+)菌株对氨苄西林、头孢唑林、头孢噻肟、头孢曲松耐药率高达 90%;对喹诺酮类耐药菌株均为 ESBLs(+)多重耐药菌株。见表 1。

2.6　早发组与晚发组抗菌药物耐药率比较

晚发组对环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素耐药率高于早发组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.7 早产儿组与足月儿组抗菌药物耐药率比较

早产儿组对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、氨曲南耐药率高于足月儿组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 1 产 ESBLs 与不产 ESBLs 大肠埃希菌抗菌药物耐药率比较 %

抗菌药物		总体（$n=152$）	ESBLs（+）（$n=78$）	ESBLs（−）（$n=74$）	χ^2	P
β-内酰胺类	氨苄西林	79.1（117/148）	96.1（74/77）	60.6（43/71）	28.178	<0.01
	头孢唑林	45.6（21/46）	90.0（18/20）	11.5（3/26）	28.049	<0.01
	头孢他啶	17.1（26/152）	30.8（24/78）	2.7（2/74）	21.096	<0.01
	头孢噻肟	52.0（79/152）	97.4（76/78）	4.0（3/74）	132.661	<0.01
	头孢吡肟	28.3（43/152）	55.1（43/78）	0（0/74）	56.888	<0.01
	头孢曲松	50.0（34/68）	89.5（34/38）	0（0/30）	50.165	<0.01
β-内酰胺酶抑制剂复合制剂	阿莫西林/克拉维酸钾	11.6（11/95）	17.1（7/41）	7.4（4/54）	1.287	>0.05
	氨苄西林/舒巴坦	33.7（51/151）	48.7（38/78）	17.8（13/73）	16.107	<0.01
	哌拉西林/他唑巴坦	12.6（19/151）	21.8（17/78）	2.7（2/73）	12.448	<0.01
碳青霉烯类	亚胺培南	5.9（9/152）	11.5（9/78）	0（0/74）	7.123	<0.05
	美罗培南	5.9（9/152）	11.5（9/78）	0（0/74）	7.123	<0.05
喹诺酮类	左氧氟沙星	29.1（44/151）	37.2（29/78）	20.5（15/73）	5.279	<0.05
	环丙沙星	29.6（45/152）	38.5（30/78）	20.3（15/74）	6.030	<0.05
氨基糖苷类	庆大霉素	35.5（54/152）	37.2（32/78）	29.8（22/74）	2.115	>0.05
	阿米卡星	0（0/152）	0（0/78）	0（0/74）	-	-
氨曲南		25.7（39/152）	48.7（38/78）	1.4（1/74）	44.600	<0.01
氯霉素		12.0（10/83）	17.5（7/40）	7.0（3/43）	1.286	>0.05

注：因不同时期药敏试验的抗菌药物种类不同，故表中分母有差异

表 2 早发组与晚发组、早产儿组与足月儿组抗菌药物耐药率比较 %

抗菌药物		早发组（$n=23$）	晚发组（$n=129$）	χ^2	P	早产儿组（$n=54$）	足月儿组（$n=98$）	χ^2	P
β-内酰胺类	氨苄西林	82.6（19/23）	78.4（98/125）	0.031	>0.05	11.1（6/54）	73.4（69/94）	53.245	<0.01
	头孢唑林	42.9（3/7）	46.2（18/39）	-	>0.05	60.0（12/20）	34.6（9/26）	2.936	>0.05
	头孢他啶	13.0（3/23）	17.8（23/129）	0.068	>0.05	25.9（14/54）	12.2（12/98）	4.596	<0.05
	头孢噻肟	65.2（15/23）	49.6（64/129）	1.904	>0.05	72.2（39/54）	40.8（40/98）	13.757	<0.01
	头孢吡肟	26.1（6/23）	28.7（37/129）	0.065	>0.05	44.4（24/54）	19.4（19/98）	10.775	<0.05
	头孢曲松	60.0（6/10）	84.3（59/70）	1.981	>0.05	62.5（15/24）	43.2（19/44）	2.318	>0.05
β-内酰胺酶抑	阿莫西林/克拉维酸钾	13.3（2/15）	12.5（10/80）	-	>0.05	21.2（7/33）	6.5（4/62）	3.255	>0.05
制剂复合制剂	氨苄西林/舒巴坦	26.1（6/23）	35.2（45/128）	0.717	>0.05	38.9（21/54）	21.6（21/97）	5.135	<0.05
	哌拉西林/他唑巴坦	4.3（1/23）	14.1（18/128）	0.906	>0.05	13.0（7/54）	12.4（12/97）	0.011	>0.05
碳青霉烯类	亚胺培南	0（0/23）	7.0（9/129）	0.683	>0.05	7.4（4/54）	5.1（5/98）	0.047	>0.05
	美罗培南	0（0/23）	7.0（9/129）	0.683	>0.05	7.4（4/54）	5.1（5/98）	0.047	>0.05
喹诺酮类	左氧氟沙星	8.7（2/23）	32.6（42/129）	5.404	<0.05	29.6（16/54）	28.6（28/98）	0.019	>0.05
	环丙沙星	8.7（2/23）	32.6（43/129）	5.685	<0.05	29.6（16/54）	28.6（28/98）	0.019	>0.05
氨基糖苷类	庆大霉素	17.4（4/23）	38.8（50/129）	3.891	<0.05	27.8（15/54）	39.8（39/98）	2.195	>0.05
	阿米卡星	0（0/23）	0（0/129）	-	-	0（0/54）	0（0/98）	-	-
氨曲南		34.8（8/23）	24.0（31/129）	1.183	<0.05	42.6（23/54）	16.3（16/98）	1.183	<0.01
氯霉素		15.4（2/13）	11.8（8/68）	0	1	16.7（5/30）	9.4（5/53）	0.386	>0.05

注：因不同时期药敏试验的抗菌药物种类不同，故表中分母有差异

3 讨论

使用敏感抗菌药物是治疗新生儿败血症的关键[4]，但抗菌药物的广泛应用也容易诱导产生耐药菌株[5]。ESBLs（+）菌株耐药机制为 ESBLs（+）菌株药物诱导的靶点基因突变、*qnr* 基因通过质粒介导[6]，这种质粒介导方式很容易在不同菌种间传播，导致耐药菌株广泛播散[7]，且编码 ESBLs 的质粒常同时携带氨基糖苷类、喹诺酮类、大环内酯类等多种抗菌药物的耐药基因，表现为多重耐药，给临床治疗带来很大困难[8]。本研究显示，新生儿大肠埃希菌败血症对氨苄西林、头孢菌素类等抗菌药物耐药率较高，对 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、喹诺酮类抗菌药物耐药率较低，对阿米卡星暂无耐药菌株。而 ESBLs（+）菌株对多种类型抗菌药物耐药率高于 ESBLs（−）菌株，尤其是头孢菌素类抗菌药物，故新生儿大肠埃希菌败血症尤其是 ESBLs（+）菌株的感染，可首选 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂或碳青霉烯类抗菌药物，而对于以上抗菌药物治疗无效且病情

危重的多重耐药菌株感染,在应用氨基糖胺类抗菌药物与其耳肾毒性之间如何决择,还需临床进一步研究。

本研究中,早发组与晚发组 ESBLs(+)菌株发生率以及多种抗菌药物耐药率比较差异无统计学意义,与谭冬琼等[9]重庆地区新生儿大肠埃希菌败血症研究结果一致,但早发组 ESBLs(+)菌株感染率明显高于麦菁芸等[10]、罗玉蓉[11]的研究结果,提示 ESBLs(+)发生率存在地区差异,重庆地区 ESBLs(+)大肠埃希菌比例较高。早发型败血症发生多与围生期因素有关,而晚发型败血症多为出生后感染,尤其与院内感染有关[12],考虑原因为随着近年来抗菌药物尤其头孢菌素类的广泛使用,导致环境中耐药菌株增多,患儿母亲 ESBLs(+)大肠埃希菌定植率升高。

本研究中,早产儿组 ESBLs(+)菌株感染率明显高于足月儿组,胎龄越小阳性率越高,且对多种抗菌药物的耐药率明显高于足月儿,这可能与早产儿非特异性及特异性免疫功能低下,以及早产儿住院时间较长,接受静脉营养、抗菌药物治疗、有创及侵入性操作较多有关[13-14],而这些正是产 ESBLs 细菌感染的危险因素[15],故在新生儿临床工作中,对早产儿应警惕 ESBLs(+)大肠埃希菌的感染。

当前,耐药菌感染已成为全球性问题,多个国家报道的超级细菌即新德里金属 β-内酰胺酶-1(New Delhi Metallo-β-lactamase 1,NDM-1)肠杆菌,几乎对现行抗菌药物均耐药,其原因为滥用抗菌药物[16]。频繁更换、长期、反复、联合应用抗菌药物可以导致耐药菌株增多,多重耐药菌产生,甚至出现泛耐药或全耐药菌株[17],第三代头孢菌素的使用可诱发 ESBLs 产生[18]。本研究发现,2015 年重庆医科大学附属儿童医院新生儿科开始出现多重耐药大肠埃希菌,且逐年增多,这对抗菌药物治疗是一个极大挑战,迫切需要临床医师高度重视抗菌药物合理应用。同时,多重耐药菌株多发生于院内感染,其危险因素是早产、低出生体质量、有创及侵入性操作、住院时间较长等[19],通过加强对新生儿科内环境清洁的监测与干预,有效改进环境卫生清洁质量,可有效防控多重耐药的感染[20]。故应加强新生儿病房环境管理,尤其对于有院内感染高危因素患儿,更应该加强防护,落实严格的消毒隔离措施,加强手卫生,以控制多重耐药菌株的传播。

综上所述,对于新生儿大肠埃希菌败血症,应尽可能明确病原,根据菌种、发病时间、胎龄及药敏结果选择抗菌药物,严格把握抗菌药物的使用原则,针对药敏个体化选择,避免长期、反复、联合使用抗菌药物,减少或避免耐药菌株的出现。新生儿大肠埃希菌败血症尤其是 ESBLs(+)菌株的感染,可首选 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂或碳青霉烯类抗菌药物。对于住院时间长、有创操作多的早产儿,当治疗效果欠佳时,需警惕多重耐药大肠埃希菌感染,应复查血培养。加强新生儿病房,尤其是早产儿病房、NICU 的消毒、隔离防护措施,加强手卫生,以减少交叉感染的发生。

参考文献:

[1] OZA S, LAWN J E, HOGAN D R, et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013 [J]. Bull World Health Organ, 2015, 93(1): 19-28.

[2] 新生儿细菌性脑膜炎多中心研究协作组. 华南部分地区新生儿细菌性脑膜炎多中心流行病学研究 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(6): 421-428.

[3] 余加林, 吴仕孝. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.

[4] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 342-349.

[5] COTTON C M. Antibiotic-resistant infection in the newborn [J]. Pediatr, 2016, 28(2): 141-149.

[6] BROLUND A, SANDEGREN L. Characterization of ESBL dissemina ting plasmids [J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(1): 18-25.

[7] 林森, 饶荣. 158 例新生儿败血症病原菌种类及其耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(4): 297-299.

[8] MURRAY T S, PEAPER D R. The contribution of extended-spectrum beta-lactamases to multi drug resistant infections in children [J]. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(1): 124-131.

[9] 谭冬琼, 李禄全. 早发型与晚发型大肠埃希菌败血症临床对比分析[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(7): 510-513.

[10] 麦菁芸, 杨祖钦, 朱敏丽, 等. 新生儿肺炎克雷伯菌败血症与大肠埃希菌败血症临床特点及耐药性的比较[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(4): 245-250.

[11] 罗玉蓉. 新生儿大肠埃希菌败血症 40 例临床分析[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(3): 36-38.

[12] LEAl Y A, ÁLVAREZ-NEMEGYEI J, VELÁZQUEZ J R, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up [J]. BMC pregnancy childbirth, 2012, 12(7): 48-72.

[13] 魏克伦, 杨于嘉, 姚裕家, 等. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.

[14] FERNANDEZ JONUSAS S, BRENER DIK P, MARIANI G, et al. Nosocomial infections in a neonatal unit: surveillance program [J]. Arch Argent Pediatr, 2011, 109(5): 398-405.

[15] LI D X, SICK-SAMUELS A C, SUWANTARAT N, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobac teriaceae* carriage upon pediatric intensive care unit [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2018, 39(1): 116-118.

[16] KHAN A U, MARYAM L, ZARRILLI R. Structure, Genetic and worldwide spread of New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM): a threat to public health [J]. BMC Microbioligy, 2017, 17(1): 101-112.

[17] HUYNH B T, PADGET M, GARIN B, et al. Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? [J] BMC Infect Dis, 2015, 15(3): 127-151.

[18] BHATTACHARYA D, PURUSHOTTAMAN S A, BHATTACHAR JEE H, et al. Rapid emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Shigellasp.* isolated in Andaman and Nicobar Islands, India [J]. Micro Drug Resist, 2011, 17(2): 329-332.

[19] LI X, XU X, YANG X, et al. Risk factors for infection and/or

colonisation with extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(5): 622-628.
[20] 邹晓妮, 李静静, 刘妙玲, 等. 物体表面清洁质量对新生儿科多重耐药菌感染防控的作用分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(23): 3971-3973.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-02-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.004

· 论著 ·

胎膜早破早产儿 B 族链球菌感染的发生率及转归

胡岩,高广华,黄菊枫,吴海涛,郑雪 (南京中医药大学沭阳附属医院,江苏沭阳 223600)

[摘要]**目的**:探讨 B 族链球菌(GBS)感染在胎膜早破早产儿中的发生率及其与早产儿转归的关系。**方法**:选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月于南京中医药大学沭阳附属医院产科出生的 120 例早产儿,分为胎膜早破组和无胎膜早破组各 60 例,采用 PCR 法检测鼻咽拭子 B 族链球菌抗原,抽取静脉血进行血培养及药敏试验,记录 PCR 法及血培养结果、主要就诊症状、治疗情况及合并症等。**结果**:胎膜早破组和无胎膜早破组血培养 GBS 阳性率分别为 10.00% 和 1.67%,PCR 检测 GBS 阳性率分别为 21.67%、5.00%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCR 检测 GBS 阳性组胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息和化脓性脑膜炎发生率高于 GBS 阴性组,但差异均无统计学意义($P>0.05$);GBS 阳性组新生儿肺炎、败血症发生率均高于 GBS 阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCR、血培养两种检测方法阳性率分别为 13.33% 和 5.83%($P<0.05$)。**结论**:胎膜早破组胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息、肺炎、败血症、化脓性脑膜炎发生率高于无胎膜早破组。与血培养检测 B 族链球菌比较,采用 PCR 法检测鼻咽拭子 B 族链球菌抗原可提高检测阳性率。

[关键词]B 族链球菌;感染;胎膜早破;早产儿
[中图分类号]R714.43 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0011-04

Incidence and Outcome of Group B *Streptococcus* Infection in Premature Infants with Premature Rupture of Membranes

Hu Yan, Gao Guanghua, Huang Jufeng, Wu Haitao, Zheng Xue (*Shuyang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Shuyang* 223600, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the incidences of group B *Streptococcus* (GBS) infection in preterm infants with premature rupture of membranes and its correlation with prognosis of preterm infants. **Methods**: A total of 120 premature infants delivered in Shuyang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from Mar. 2018 to Feb. 2019 were extracted to be divided into the premature rupture of membranes group and no premature rupture of membranes group, with 60 cases in each group. PCR was used to detect group B *streptococcus* antigens in nasopharyngeal swabs. Venous blood was collected for blood culture and drug sensitivity test. The results of PCR and blood culture, main symptoms, treatment and complications were recorded. **Results**: The positive rate of GBS in blood culture was respectively 10.00% and 1.67% in the premature rupture of membranes group and no premature rupture of membranes group, and the positive rate of GBS by PCR was respectively 21.67% and 5.00%, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of fetal growth restriction, fetal distress, neonatal asphyxia and purulent meningitis detected by PCR in the GBS positive group was higher than that in the GBS negative group, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The incidence of neonatal pneumonia and sepsis in the GBS positive group was higher than that in the GBS negative group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive rates of PCR and blood culture were respectively 13.33% and 5.83% ($P<0.05$). **Conclusion**: The incidence of fetal growth restriction, fetal distress, neonatal asphyxia, pneumonia, sepsis and purulent meningitis in the premature rupture of membranes group was higher than that of the no premature rupture of membranes group. Compared with the detection of GBS by blood culture, the detection of GBS antigen from nasopharyngeal swabs by PCR can increase the positive rate.

[**Keywords**] group B *Streptococcus*; infection; premature rupture of membranes; preterm infants

B 族链球菌(group B *Streptococcus*,GBS)的带菌率在健康人群中可达 15%~35%,多寄生于人类泌尿生殖道及下消化道[1]。胎膜早破后,病原微生物更易迅速出现上行性感染,GBS 是造成孕妇产前、产时、产褥感染的常见原因,也是导致新生儿感染、早产等的原因[2]。胎膜早破的原因是多方面的,首要因素为感染,Naeye R L

基金项目:宿迁市 2018 年度第一批市级指导性科技计划项目,编号 Z2018013。
作者简介:胡岩(1973.11-),男,大学本科,主任医师,主要从事儿科危重症工作,E-mail: huyan3570266@163.com。

等[3]早在 1980 年就指出胎膜早破发病原因中感染的重要性。在众多病原微生物中,GBS 吸附及穿透绒毛膜的能力较强[4],危害较大。孕妇 GBS 感染可引起早产、胎膜早破等[5],还可导致早产儿感染[6],如肺炎、败血症、脑膜炎等。本研究收集 2018 年 3 月至 2019 年 2 月于南京中医药大学沭阳附属医院产科出生的 120 例早产儿,分析 GBS 感染在胎膜早破早产儿中的发生率及其与早产儿转归的关系。

1　方法

1.1　一般资料

选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月于我院产科出生的 120 例早产儿,根据是否发生胎膜早破分为胎膜早破组和无胎膜早破组各 60 例。胎膜破裂发生在临产前称为胎膜早破,胎龄<37 周为早产儿[7-8]。其中,胎膜早破组男 31 例,女 29 例,胎龄(33.3±3.5)周,出生体质量(2.27±0.72)kg;无胎膜早破组男 33 例,女 27 例,胎龄(32.9±3.8)周,出生体质量(2.23±0.76)kg。两组早产儿性别、胎龄、出生体质量等一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。患儿家属已签署知情同意书,本研究已通过我院医学伦理委员会批准。

1.2　研究方法

1.2.1　标本采集　在使用抗生素前,采用无菌棉签取鼻咽拭子,4 ℃冰箱保存,48 h 内采用荧光 PCR 法检测。同时,无菌采血 1 mL 送血培养及药敏试验。

1.2.2　试剂和仪器　GBS 核酸检测试剂盒由福建泰普生物科学(中国)有限公司提供,实时荧光定量 PCR 仪采用美国 Bio-Rad 生产的 CFX96。血培养仪由美国 BD(Becton Dickinson)公司生产,培养基采用 GBS 增殖肉汤培养基。

1.2.3　临床指标　记录入选患儿出生史、性别、胎龄、发病日龄、主要就诊症状、治疗情况及合并症等。患儿入院后均常规进行血降钙素原、白细胞、中性粒细胞、血小板、C 反应蛋白、血气分析等检查,记录 PCR、血培养结果,根据病情进行动态监测。

1.3　统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件,计数资料采用χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较,P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿 GBS 阳性(血培养、PCR)检出率比较

胎膜早破组患儿 GBS 阳性(血培养)检出率(10.00%)高于无胎膜早破组(1.67%),差异有统计学意义(χ^2=2.427,P<0.05)。胎膜早破组患儿 GBS 阳性(PCR)发生率(21.67%)高于无胎膜早破组(5.00%),差异有统计学意义(χ^2=7.212,P<0.05)。

2.2　GBS 阳性(PCR)与 GBS 阴性(PCR)转归比较

GBS 阳性(PCR)与 GBS 阴性(PCR)胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息和化脓性脑膜炎发生率比较,GBS 阳性(PCR)组发生率升高,但差异均无统计学意义(P>0.05);GBS 阳性(PCR)新生儿肺炎、败血症发生率均高于 GBS 阴性(PCR)患儿,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1　GBS 阳性患儿和阴性患儿转归比较　　例(%)

组别	例数	胎儿宫内生长受限*	胎儿窘迫	新生儿窒息*	新生儿肺炎	新生儿败血症	化脓性脑膜炎*
GBS 感染阳性	16	2(12.50)	3(18.75)	2(12.50)	8(50.00)	7(43.75)	2(12.50)
GBS 感染阴性	104	5(4.81)	6(5.77)	5(4.63)	8(7.69)	6(5.77)	2(1.92)
χ^2		-	1.757	-	17.974	16.963	-
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:* 采用 Fisher 确切概率法

2.3　两种检测方法 GBS 检出率比较

PCR 法 GBS 检出率为 13.33%(16/120),高于血培养法 GBS 检出率的 5.83%(7/120),差异有统计学意义(χ^2=3.895,P<0.05)。

3　讨论

GBS 与胎膜早破、死胎、流产、早产、低出生体质量、新生儿脓毒症、产褥感染等有关,是很多发达国家围生期感染的主要病原菌[9]。GBS 携带率在欧美国家育龄期妇女中约 10%~35%,在实施抗生素预防策略前,活产新生儿 GBS 感染率为0.05%~0.40%,病死率高达 50%[10]。既往 GBS 并非我国围生期感染的主要细菌,但近年来 GBS 感染呈上升趋势。有报道[11]显示,我国新生儿重症监护病房脓毒症的主要病原菌之一为 GBS,在早发型脓毒症中约为 31.0%。GBS 感染的高危因素有两个方面[8]:首先是母亲方面,包括母亲 GBS 定植、胎膜早破、羊膜内感染、上一胎有侵袭性 GBS 感染、母体 GBS 特异性夹膜抗体浓度低、宫内胎儿监测、产程发动或胎膜破裂后阴道指检>5 次、妊娠晚期尿路感染、低社会经济状况、孕妇年龄小、黑种人等;其次是新生儿方面,包括早产、低出生体质量、低 Apgar 评分(生后 5 min ≤6 分)、器械助产、先天性畸形等。GBS 感染途径主要有两种:一是母亲生殖道、泌尿道定植的 GBS 在产程启动后或者胎膜早破后上行性传播,发生羊水感染,GBS 还可通过完整的胎膜进入羊水,胎儿吸入羊水导致 GBS 感染;二是经产道分娩时,GBS 直接定植于新生儿,继而发生感染[8]。

本研究结果显示,胎膜早破组新生儿 GBS 感染率高于无胎膜早破组(P<0.05)。GBS 可导致败血症,美国等将生后 0~6 d 发病的败血症定义为早发型,生后 7~89 d 发病定义为晚发型[12]。早发型占 75%,其中 90%

在生后 24 h 内出现症状,首发表现多为呼吸困难,与新生儿肺透明膜病较难区分[8]。20 世纪 70 年代败血症病死率高达 70%,目前为 3%[8]。晚发型占 25%,易并发脑膜炎,可表现为肺炎、结膜炎、面部及眼窝蜂窝织炎、脓疱疮、化脓性关节炎、骨髓炎等,病死率 2%~6%,较早发型低,预后较差、并发症较多[13]。脑膜炎患者约 50% 留存脑积水、听力丧失、皮质盲和语言发育迟缓等后遗症[14]。本研究 PCR 检测结果显示,GBS 阳性与 GBS 阴性胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息和化脓性脑膜炎发生率比较,GBS 阳性组发生率升高,但差异均无统计学意义($P>0.05$);GBS 阳性新生儿肺炎、败血症发生率均高于 GBS 阴性患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GBS 可导致胎儿宫内生长受限,通过毒素导致内皮损伤,引起绒毛小叶血管血栓形成[2]。血栓诱导绒毛间纤维蛋白样物质弥漫性增加,导致绒毛灌注不足,同时刺激胎盘绒毛的合体滋养细胞结节增生,减少胎儿的血液、氧气供给,而宫内缺氧、缺血与宫内生长受限有关[15-16]。GBS 感染可导致胎儿窘迫、新生儿窒息。徐一鸣等[17]研究结果显示,宫内 GBS 感染使宫内环境发生改变,胎儿储备能力降低,易出现胎儿窘迫。胎儿窘迫加上感染导致宫内慢性缺氧、缺血,使新生儿窒息发生率增高。GBS 感染可导致新生儿肺炎,主要是产前或者产时吸入羊水所致。秦利等[18]研究也表明,GBS 阳性孕妇的新生儿肺炎发生率较高。GBS 感染可导致化脓性脑膜炎,主要继发于败血症。GBS 感染可导致胎膜早破,细菌可产生弹性蛋白酶、胶质酶和蛋白酶,使胎膜的基质及胶质降解,细菌感染可使固有的免疫环境被破坏,GBS 对绒毛膜有很强的吸附力、穿透力,可上行感染胎膜,在炎症细胞的吞噬作用、细菌产生的蛋白水解酶的侵袭作用下,降低了胎膜局部张力,炎症还可导致胎膜水肿变性,降低胎膜张力[19]。本研究结果显示,PCR 法 GBS 检出率高于血培养法,差异有统计学意义($P<0.05$)。秦利等[18]采用 PCR 法检测,GBS 阳性率在胎膜早破组为 19.17%(23/120),高于无胎膜早破组的 5.33%(8/150),与本研究结果相似。米阳等[20]研究指出,在胎膜早破的感染病原中,GBS 是主要致病菌之一。提示 GBS 感染在胎膜早破的感染增加,而胎膜早破又易发生 GBS 感染,二者关系密切。GBS 感染可导致早产,孕妇 GBS 感染会释放磷酸酯酶 A2、前列腺素及 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 等多种细胞因子,刺激宫缩,导致早产。陈红波等[21]研究结果表明,上述炎症因子刺激宫缩可导致早产或流产。国外一项回顾性分析[2]发现,泌尿道 GBS 感染孕妇发生早产的风险为 15.3%,泌尿道无 GBS 感染孕妇发生早产的风险为 7.9%,相差近 2 倍,提示 GBS 感染可能是孕妇发生早产的原因之一。张丽范等[22]发现,GBS 携带率在早产孕妇中为 28.5%,在足月产孕妇中为 11.5%,差异有统计学意义。刘婉文[23]研究了 201 例早产儿,其中 30 例检测出 GBS 阳性,阳性率 14.93%。提示 GBS 感染与早产关系密切。关于 GBS 的检测方法,血培养固然是金标准,但阳性率不高一直困扰着临床医师,PCR 法检测新生儿鼻咽拭子 GBS 抗原,可提高检测阳性率[8]。美国 FDA 已批准美国 BD 公司试剂盒的临床应用[21]。Jost C 等[24]报道,XPERT 公司的链球菌快速检测试剂盒,最短 1 h 即可获得结果,灵敏度、特异度分别为 80% 和 100%。国内也有商业化的 GBS 试剂盒用于 PCR 检测[21]。

我国新生儿 GBS 感染预后良好[25],考虑原因可能为我国小儿血清中抗 GBS 抗体水平高于国外、种族和基因构成不同、国内广泛的抗生素预防性使用等。欧美国家对孕妇进行孕期 GBS 筛查、应用抗生素预防后,活产新生儿 GBS 感染率降至 0.36‰以下,病死率降至 15%[26],较 GBS 筛查、抗菌药物预防(IAP)前明显下降。GBS 感染预防有两个方面[8],首先是母亲方面包括孕期 GBS 筛查、IAP 处理,其次是新生儿 GBS-EOD 的二级预防即 IAP 处理。GBS 疫苗可减少母体定植、预防垂直传播至新生儿[27],但目前还未批准上市。

综上所述,胎膜早破组胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息、肺炎、败血症、化脓性脑膜炎发生率高于无胎膜早破组。与血培养法检测 GBS 比较,采用 PCR 法检测鼻咽拭子 GBS 抗原可提高检测结果阳性率。对母亲孕期行 GBS 筛查及 IAP 处理、对新生儿行 IAP 处理可减少 GBS 感染,同时预防、及时处理胎膜早破也是减少 GBS 感染的一个重要方面,GBS 疫苗上市后应用于临床是最好的预防措施。

参考文献:

[1] 刘荃, 汤晓忠, 韦芳琴. 妊娠晚期 B 族链球菌携带对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21): 3411-3413.

[2] KESSOUS R, WEINTRAUB A Y, SERGIENKO R, et al. Bacteruria with group-B *Streptococcus*: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? [J]. J Matem Fetal Neonatal Med, 2012, 25(10): 1983-1986.

[3] NAEYE R L, PETERS E C. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes [J]. Lancet, 1980, 26(8161): 192-194.

[4] BARCAITE E, BARTUSEVICIUS A, TAMELIENE R, et al. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(3): 260-271.

[5] RODRIGUEZ-GRANGER J, ALVARGONZALEZ J C, BERARDI A, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project [J]. Eur J Clin Mierobiol Infect Dis, 2012, 31(9): 2097-2104.

[6] 宋丹, 张亚昱, 梅花. B 族链球菌感染与早产儿相关性研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(12): 1065-1067.

[7] 尹悦, 刘肖英, 王静娴, 等. 孕妇生殖道 B 族链球菌感染与胎膜早破关系及其对母婴预后的影响[J]. 广州医科大学学报, 2016, 44(6): 45-47.

[8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 516-518.

[9] JOUBREL C, TAZI A, SIX A, et al. Group B *Streptococcus*

neonatal invasive infections, France 2007–2012 [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(10): 910-916.
[10] EDMOND K M, KO S C, SCOTT S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9815): 547-556.
[11] 刘玮, 卢海英. 妊娠晚期生殖道 B 族链球菌感染研究进展[J]. 心理医生, 2016, 22(18): 7-8.
[12] EDMOND K M, KORTSALIOUDAKI C, SCOTT S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9815): 547-556.
[13] 仝净净. 新生儿 B 族链球菌感染预防策略的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1075-1080.
[14] JOHRI A K, PAOLETTI L C, GLASER P, et al. Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development [J]. Nat Rev Microbiol, 2006, 4(12): 932-942.
[15] EASTWOOD K, CRAIG S, SIDHU H. Prevention of early-onset group B streptococcal disease-the Northern Ireland experience [J]. BJOG, 2015, 122(3): 361-637.
[16] HAMEDI A, AKHLAGHI F, SEYEDI S J, et al. Evaluation of group B streptococci colonization rate in pregnant women and their newborn [J]. Acta Med Iran, 2012, 50(12): 805-808.
[17] 徐一鸣, 韩宁, 刘琰, 等. 孕妇生殖道 B 族链球菌感染对妊娠结局的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2128-2030.
[18] 秦利, 张利侠, 袁军, 等. 孕妇生殖道 B 族链球菌感染与胎膜早破的关系及其对母儿预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(8): 928-929.
[19] 马元, 洪云, 张国英. B 族链球菌感染与胎膜早破[J]. 江苏医药, 2010(9): 1078-1080.
[20] 米阳, 王艳霞, 郭娜, 等. 孕妇生殖道 B 族链球菌感染对母儿预后的影响研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(7): 1065-1066.
[21] 陈红波, 孟祥莲, 王谢桐. 围生期 B 族链球菌感染的研究现状[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(2): 149-151.
[22] 张丽范, 郭小芳, 门小英. 妊娠晚期孕妇阴道 B 族链球菌带菌状况与早产的相关性研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2014, 19(1): 37-38.
[23] 刘婉文. 早产儿 B 族链球菌带菌情况研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(1): 181-183.
[24] JOST C, BERCOT B, JACQUIER H, et al. Xpert GBS assay for rapid detection of group B *Streptococcus* in gastric fluidsamples from newborns [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(2): 657-659.
[25] 申阿东, 朱荫芝, 杨永弘, 等. B 组链球菌血清型分布和抗生素敏感性试验研究[J]. 中华围产医学杂志, 2001, 4(4): 233-235.
[26] EDMOND K M, KORTSALIOUDAKI C, SCOTT S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9815): 547-556.
[27] MELIN E A. Group B *Streptococcal* epidemiology and vaccine needs in developed countries [J]. Vaccine, 2013, 31(Suppl 41): D31-D42.

（编辑：邓境）
（收稿日期：2019-10-31　修回日期：2019-12-27）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.005

· 论著 ·

阿坝地区儿童社区获得性肺炎与医院获得性肺炎的临床分析

胥亚福，李毅，谢新权（四川省阿坝藏族羌族自治州人民医院，四川阿坝州　624000）

[摘要] **目的**：比较分析阿坝地区儿童社区获得性肺炎（CAP）与医院获得性肺炎（HAP）的临床特征及菌株分布，为临床治疗提供理论参考。**方法**：回顾性分析我院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 142 例 CAP 患儿和同期因其他非呼吸系统疾病住院的 46 例 HAP 患儿的临床特征、住院时间、入院体征及 C 反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）、白细胞计数（WBC）等相关实验室指标及病原菌的分布情况。**结果**：在入院或临床确诊时的肺炎相关体征方面，CAP 组（69.0%）患儿相关体征多于 HAP 组（47.8%）；CAP 组肺炎治愈所需时间短于 HAP 组（$t=2.53$，$P<0.05$）；实验室监测指标中除 WBC 外（$t=1.97$，$P<0.05$），其余相关指标比较差异均无统计学意义。CAP 组患儿主要检出病原菌为肺炎克雷伯菌（18.25%）、大肠埃希菌（15.08%）、肺炎链球菌（13.49%）和铜绿假单胞菌（11.11%）；HAP 组患儿检出鲍曼不动杆菌的比例相对较高（17.65%）。CRP 动态监测中，CAP 组患儿 CRP 降低更为明显，治疗第 7 天 HAP 组患儿 CRP 水平高于 CAP 组（$t=2.65$，$P<0.05$）。**结论**：儿童感染 CAP 与 HAP 发病特点有所不同，尤其是 HAP 诊断及治疗相对困难，应予以重点关注。

[关键词] 儿童；社区获得性肺炎；医院获得性肺炎；临床特征；菌株分布
[中图分类号] R725.6　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1672-108X(2021)01-0014-04

Clinical Analysis of Community-Acquired Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia in Children in Aba Area

Xu Yafu, Li Yi, Xie Xinquan (*People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture, Sichuan Aba Prefecture* 624000, *China*)

基金项目：四川省科技支撑项目，编号 120411。
作者简介：胥亚福（1973.03-），男，大学本科，副主任医师，主要从事儿科临床工作，E-mail：n20030108@sina.com。

[**Abstract**] **Objective**: To compare and analyze the clinical characteristics and strain distribution of community-acquired pneumonia (CAP) and hospital-acquired pneumonia (HAP) in children in Aba area, so as to provide theoretical reference for clinical treatment. **Methods**: Retrospective analysis was conducted on clinical data of 142 cases of children with CAP and 46 cases of children with HAP induced by other non-respiratory diseases in our hospital from Jan. 2016 to Jun. 2018, including clinical characteristics, length of stay, signs of admission, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), white blood cell count (WBC) and other related laboratory indicators and the distribution of pathogens. **Results**: In terms of pneumonia-related signs at admission or clinical diagnosis, the CAP group (69.0%) showed more signs than the HAP group (47.8%). The cure time of pneumonia in the CAP group was shorter than that in the HAP group ($t=2.53$, $P<0.05$). Except for WBC ($t=1.97$, $P<0.05$), there was no statistically significant difference in other related indicators. The main pathogens detected in the CAP group were *Klebsiella pneumonia* (18.25%), *Escherichia coli* (15.08%), *Streptococcus pneumoniae* (13.49%) and *Pseudomonas aeruginosa* (11.11%). The proportion of *Acinetobacter baumannii* in children in the HAP group was relatively high (17.65%). In the dynamic monitoring of CRP, the decrease in children in the CAP group was more significant, and the CRP level in the HAP group was higher than that in the CAP group on the 7th day of treatment ($t=2.65$, $P<0.05$). **Conclusion**: The characteristics of children infected with CAP and HAP are different, especially the diagnosis and treatment of HAP are difficult, which should be paid more attention to.

[**Keywords**] children; community-acquired pneumonia; hospital-acquired pneumonia; clinical characteristics; strains distribution

肺炎是由细菌、病毒、真菌、非典型病原体等致病微生物,以及放射线、吸入性异物等理化因素引起的终末气道、肺泡和肺间质的炎症,是儿童常见的多发病。根据感染的地点不同,肺炎可以分为社区获得性肺炎(community acquired pneumonia,CAP)和医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia,HAP)两大类。HAP 是指患儿入院时不存在,也不处于潜伏期,而在入院≥48 h 发生的感染性肺炎;CAP 则是原本健康的儿童在医院外获得的感染性肺炎[1-2]。CAP 发病率比 HAP 更高,是儿童住院最常见的原因,相关研究报道较多。而目前关于儿童 HAP 的临床研究较为匮乏,但由于患儿多因其他疾病入院治疗,多会导致机体免疫力的降低,加上医院特殊的环境因素,使儿童成为 HAP 的易感人群。HAP 的发生使得住院儿童治疗难度增加,延长了患儿住院时间,加重患儿及家庭负担[3-4]。因此,本研究旨在通过对 HAP 与 CAP 患儿的感染病原菌及相关临床资料进行对比分析,为临床及早诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月我院收治的 142 例 CAP 患儿和同期因其他非呼吸系统疾病在我院住院治疗的 46 例 HAP 患儿为研究对象。纳入标准:符合 CAP 和 HAP 相关临床诊断标准[5-6];就诊前未使用抗生素治疗;患儿家长签署知情同意书。排除标准:支气管哮喘、肺结核等其他呼吸系统疾病;肿瘤、血液系统疾病或免疫性疾病。

1.2 方法

收集患者的病例资料,包括年龄、性别、入院时间、出院时间、入院时体温、体征(是否咳嗽、呼吸增快)等一般资料,以及实验室检测指标如 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(N)与淋巴细胞比值(NLR)。病原学检测:对于能咳痰的年长儿,应向患儿解释痰和唾液的区别,指导患儿晨起清洗口腔或清水漱口 3 次,让患儿咳前深吸气,用力咳出呼吸道深部的痰液,尽量避免混入口腔、鼻咽分泌物(痰中上皮细胞≤10/LP,白细胞≥25/LP);对于婴幼儿或年龄较小不会咳痰的患儿,可用鼻咽吸取物代替痰液或由医务人员在无菌操作下用无菌吸痰管吸取下呼吸道分泌物,及时送检进行细菌培养,分离单个菌落后采用梅里埃 VITEK 2-COMPACT 全自动鉴定、药敏分析仪进行鉴定和药物敏感性检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布计量资料以 M(P_{25},P_{75})四分位数表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,采用 Spearman 秩相关分析进行相关性分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿年龄及性别比较差异无统计学意义。就诊时或临床确诊时多伴有鼻塞、流涕、喷嚏、咽干、咽痛、咽部异物感、声音嘶哑、头痛、头昏、眼睛热胀、流泪及轻度咳嗽等肺炎相关体征,少数患者甚至出现畏寒、寒颤、发热、头昏、头痛、胸痛及呼吸困难等症状,且 CAP 组比例高于 HAP 组($\chi^2=6.76$,$P<0.05$),CAP 组肺炎治愈时间短于 HAP 组($t=2.53$,$P<0.05$),实验室监测指标中除 WBC 外($t=1.97$,$P<0.05$),其余相关指标比较差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患儿一般临床资料比较

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女)	体征/例	治愈时间/d	PCT/(ng/mL)	CRP/(mg/L)	WBC(×10^9/L)	NLR
CAP 组	142	4(2,8)	84/58	98	7(5,10)	1.32(0.76,1.88)	45.17(23.41,72.38)	11.08(5.13,18.42)	4.98(2.44,7.72)
HAP 组	46	5(3,8)	26/20	22	9(6,12)	1.41(0.85,1.96)	42.52(26.33,68.29)	9.49(4.87,16.52)	5.34(2.81,8.06)
χ^2 或 Z		1.33	0.10	6.76	2.53	0.85	0.99	1.97	1.08
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.2　检出菌株分布情况

CAP 组 142 例患儿中未检出病毒，共检出 126 株病原菌，主要为肺炎克雷伯菌（18.25%）、大肠埃希菌（15.08%）、肺炎链球菌（13.49%）和铜绿假单胞菌（11.11%）。HAP 组共检出 51 株细菌菌株，主要为肺炎克雷伯菌（21.57%）、鲍曼不动杆菌（17.65%）、大肠埃希菌（15.69%）和铜绿假单胞菌（11.77%）。见表 2。

表 2　两组患儿病原菌分布情况

病原菌	CAP 组		HAP 组	
	菌株数	构成比/%	菌株数	构成比%
革兰阳性菌				
肺炎链球菌	17	13.49	4	7.84
金黄色葡萄球菌	9	7.14	3	5.88
粪肠球菌	6	4.76	2	3.92
溶血葡萄球菌	4	3.17	-	-
革兰阴性菌				
肺炎克雷伯菌	23	18.25	11	21.57
大肠埃希菌	19	15.08	8	15.69
铜绿假单胞菌	14	11.11	6	11.77
流感嗜血杆菌	13	10.32	3	5.88
鲍曼不动杆菌	12	9.52	9	17.65
阴沟肠杆菌	7	5.56	5	9.80
真菌	2	1.59	-	-
合计	126	100.00	51	100.00

2.3　临床监测指标动态变化

分别在患儿入院或临床确诊 24 h 内、第 3 天以及第 7 天监测患儿 CRP 水平。入院或临床确诊 24 h 内两组患儿 CRP 水平比较差异无统计学意义，治疗 3 d 后均有所下降，第 7 天时已明显降低，HAP 组患儿 CRP 水平高于 CAP 组（$t=2.65$，$P<0.05$）。见图 1。

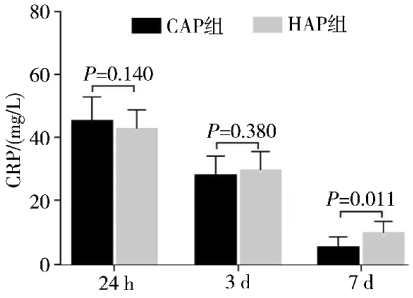


图 1　不同时间点患儿 CRP 动态变化情况

3　讨论

肺炎是引起全世界儿童住院和病死的主要原因，尤其是发展中国家的儿童[7]。我国对抗菌药物的使用管理不太规范，病原菌耐药性不断增强，导致儿童肺部感染治疗的难度不断增加。CAP 与 HAP 两种肺炎的发病特点不同，用药和治疗方式也应有所区别[8]。因此，本研究分析了二者的临床特点和检出菌株分布差异。

CAP 患儿多发病迅速，伴有咳嗽、发热、呼吸加快等典型体征，而 HAP 患儿因多合并有其他基础疾病，治疗相对困难[9-10]。本研究提示，CAP 患儿就诊时更多有较典型的临床症状，利于医务人员快速准确诊断，而 HAP 患儿在住院期间多需借助影像学及实验室指标辅助诊断，这也是 HAP 所需治疗周期较长的原因之一。本研究中 HAP 患儿治疗周期普遍长于 CAP 患儿，当然，与 HAP 组患儿合并有其他疾病有关，但这也在一定程度上反映出了 HAP 的诊断和治疗相对困难[8]。

细菌是导致肺炎的主要致病因素，由于儿童活泼好动，免疫力差，更易成为易感人群[8]。本研究中，CAP 组患儿中主要检出菌为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、肺炎链球菌和铜绿假单胞菌，而 HAP 组稍有不同，鲍曼不动杆菌所占比例相对较高，鲍曼不动杆菌是院内感染的常见菌[11-12]。这也与 HAP 的发病原因有关，有研究表明，HAP 多是由于患者机体免疫功能降低导致患者体内微生物平衡被破坏，周围环境中的致病菌及口咽部定植均向下呼吸道侵袭，引起炎症[13]。

本研究还比较了两组患儿在入院时或确诊初期相关实验室指标，发现 PCT、CRP 与 NLR 等指标水平比较差异无统计学意义，原因可能是 CAP 患儿在就诊时已有相关症状，PCT、CRP 与 NLR 等指标已相应升高，而 HAP 患儿住院时多合并有其他基础疾病或是接受过一些治疗，可能也会导致相关指标的上升。两组患儿 WBC 有所不同，可能是由于 WBC 上升相对缓慢导致了这种差异[14]。本研究还对炎性变化极为敏感的 CRP 进行了动态监测，结果发现两组患儿在接受有效治疗后 CRP 均开始下降，到第 7 天时已显著降低，而且 CAP 组患儿降低更为明显，进一步反映了 HAP 治疗相对困难的事实。

综上所述，本研究通过回顾性分析 CAP 与 HAP 两组患儿的临床特征及相关实验室指标，对我院接诊儿童肺炎的不同发病特点及菌株分布进行了分析，为指导临床用药，提高我院对儿童肺炎的治疗效果提供了一定参考。

参考文献：

[1] TORRES A, MARTIN-LOECHES I, MENENDEZ R. Research in community-acquired pneumonia: the next steps [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(9): 1395-1397.

[2] IGNACIO M L, RODRIGUEZ A H, ANTONI T. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia [J]. Current opinion in critical care, 2018, 24(5): 347-352.

[3] ORTEGA H W, CUTLER G, DREYFUS J, et al. Hospital-acquired pneumonia among pediatric trauma patients treated at national trauma centers [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 78(6): 1149-1154.

[4] ZHAO W, PAN F, WANG B, et al. Epidemiology characteristics of *Streptococcus pneumoniae* from children with pneumonia in Shanghai: a retrospective study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9(1): 258-267.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.

[6]《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会儿科学分会急救学组, 等. 儿童医院获得性肺炎管理方案(2010 版)[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(2): 106-115.

[7] AGNELLO L, BELLIA C, GANGI M D, et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children [J]. Clinical biochemistry, 2015, 49(1): 47-50.
[8] LANKS C W, MUSANI A I, HSIA D W. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia [J]. Medical clinics of North America, 2019, 103(3): 487-501
[9] 彭松, 张琳, 周树生, 等. 社区和医院获得性肺炎致病菌体外耐药性分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(9): 851-854.
[10] 刘雅文, 杨喜永, 赵小燕, 等. 584 例新生儿感染性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(9): 42-45.
[11] HUANG H, CHEN B, LIU G, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 11-20.
[12] 杨祖群, 李随容, 王荔, 等. 某儿童医院 1 034 株医院感染病原菌调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(6): 40-43.
[13] VESTJENS S M T, WAGENVOORT G H J, GRUTTERS J C, et al. Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in the Netherlands [J]. Vaccine, 2017, 35(33): 4112-4118.
[14] LEUNG A K C, WONG A H C, HON K L. Community-acquired pneumonia in children [J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Dis, 2018, 12(2): 136-144.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2019-11-01 修回日期:2020-01-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.006

· 论著 ·

儿科重症监护室机械通气管路细菌定植分析及呼吸机相关肺炎的预防

刘玄玄,张传玲 (徐州市儿童医院,江苏徐州 221000)

[摘要]**目的**:分析儿科重症监护室(PICU)机械通气管路细菌定植结果,进一步探讨呼吸机相关肺炎(VAP)的预防措施。**方法**:选取 2018 年 1-10 月我院 PICU 行机械通气的患儿 164 例,采集患儿下呼吸道及呼吸机管路不同部位(包括螺纹管进出口端、进出气端冷凝水、Y 型接口处、湿化罐口处)标本进行细菌培养,观察 VAP 发生率、下呼吸道及呼吸机管路的细菌培养结果及细菌分布情况。**结果**:PICU 患儿 VAP 发生率为 17.07%(28/164);机械通气时间越长,VAP 发生率越高($P<0.05$);机械通气 0~3 d、4~7 d 和>7 d 患儿的下呼吸道细菌培养阳性率依次升高($P<0.05$);螺纹管进出口端和湿化罐口处的定植细菌培养阳性率均低于进出气端冷凝水和 Y 型接口处($P<0.05$);下呼吸道培养出细菌 142 株(49.13%),呼吸机管路培养出 147 株(50.87%),符合率为 96.60%(142/147);下呼吸道及呼吸机管路培养出细菌均以革兰阴性菌为主,占 55.71%,其中下呼吸道培养出 76 株(26.30%),呼吸机管路培养出 85 株(29.41%),符合率为 89.41%;下呼吸道培养结果与呼吸机管路细菌培养结果呈正相关($r=0.914$,$P<0.05$)。**结论**:下呼吸道及呼吸机管路培养出细菌情况基本一致,提示 VAP 的发生与呼吸机管路中的细菌定植情况关系密切,临床应尽早使患儿脱离呼吸机,注重机械通气管路消毒工作,方可有效预防 VAP 的发生。

[关键词]儿科重症监护室;机械通气管路;细菌定植;呼吸机相关肺炎;儿童
[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0017-04

Analysis of Bacterial Colonization Results in Mechanical Ventilation Pipeline in Pediatric Intensive Care Unit and Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia

Liu Xuanxuan, Zhang Chuanling (*Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou* 221000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the bacterial colonization results in mechanical ventilation pipeline in pediatric intensive care unit (PICU), and to further explore the preventive measures of ventilator-associated pneumonia (VAP) in children. **Methods**: Totally 164 children with mechanical ventilation in PICU from Jan. to Oct. 2018 were extracted. The samples of different parts of lower respiratory tract and ventilator pipeline (including inlet and outlet of threaded tube, condensate at inlet and outlet of inlet and outlet air, Y-junction and humidification tank mouth) were collected for bacterial culture. The incidence of VAP in children, results of bacterial culture and bacterial distribution in lower respiratory tract and ventilator pipeline were observed. **Results**: The incidence of VAP in PICU was 17.07% (28/164). The longer the mechanical ventilation, the higher the incidence of VAP in children ($P<0.05$). The positive rate of bacteria culture in the lower respiratory tract of children with mechanical ventilation at 0~3 d, 4~7 d and >7 d increased successively ($P<0.05$). The positive rate of bacterial culture at the inlet and outlet of the threaded tube and at the mouth of the wetting tank was significantly lower than that at the condensate water and Y-junction of the inlet and outlet ($P<0.05$). Totally 142 strains (49.13%) of bacteria were cultured in the lower respiratory tract, 147 strains (50.87%) were cultured in the ventilator pipeline, and the coincidence rate was 96.60% (142/147). Gram-negative bacteria accounted for the highest proportion of bacteria cultured in the lower respiratory

作者简介:刘玄玄(1986.12-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: abz5972@163.com。

tract and ventilator pipeline, accounting for 55.71%, of which 76 strains (26.30%) were cultured in the lower respiratory tract, and 85 strains (29.41%) were cultured in the ventilator pipeline, with the coincidence rate of 89.41%. The results of lower respiratory tract bacterial colonization were positively correlated with the results of ventilator tube colonization (r=0.914, P<0.05). **Conclusion**: The bacteria cultured in lower respiratory tract and ventilator pipeline are basically the same, suggesting that the occurrence of VAP in children in PICU is closely related to the bacterial colonization in ventilator pipeline. Clinically, children should be separated from the ventilator as soon as possible, and attention should be paid to the disinfection of mechanical ventilation pipeline, so as to effectively prevent the occurrence of VAP in children in PICU.

[**Keywords**] pediatric intensive care unit; mechanical ventilation pipeline; bacterial colonization; ventilator-associated pneumonia; children

机械通气是儿科重症监护室(PICU)常见防治呼吸衰竭的方法,具有简便及时、操作灵活、疗效可靠等临床应用优势[1]。随着机械通气大规模应用于 PICU 患儿呼吸衰竭的临床防治,也出现了诸多由机械通气导致的临床问题,如呼吸机相关肺炎(VAP)就是临床重点关注的 PICU 机械通气并发症[2]。PICU 在临床救治中的特殊性决定了机械通气的大量使用。VAP 与呼吸道感染及呼吸机管路定植细菌间存在密切关系,导致近年来 VAP 报道案例逐年增多,国外 PICU 机械通气 72 h 的 VAP 发生率约为 10%[3-4],国内约为 13%[3]。PICU 监护治疗中,患儿若出现 VAP,必然会导致治疗时间延长,医疗费用增加,也会对临床预后产生重要的影响。因此,本研究分析了 PICU 机械通气管路细菌定植情况,并进一步探讨 VAP 的预防措施。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1-10 月我院 PICU 行机械通气的患儿 164 例,其中男 81 例,女 83 例,年龄(335.6±45.8)d,体质量(12.1±3.8) kg。入住 PICU 病因分布:脑膜炎 36 例,先天性心脏病 23 例,重症外伤 32 例,其他病因 73 例。入选小儿经口插管通气 112 例,经鼻插管通气 52 例。患儿家属签署知情同意书,本研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)体质量≥3 kg;(2)PICU 机械通气时间≥48 h;(3)基础病治疗顺利,病情稳定。

1.2.2 排除标准 (1)年龄<28 d;(2)机械通气过程中死亡或病情进展;(3)基础疾病诊断存在争议;(4)重症肺炎。

1.3 研究方法

采集患儿下呼吸道及呼吸机管路不同部位(包括螺纹管进出口端、进出气端冷凝水、Y 型接口处、湿化罐口处)标本,进行定植细菌培养。下呼吸道标本采集时间为抗生素应用之前或距离上一次抗生素应用 12 h 后。呼吸机管路部位标本采集使用洁净卫生棉。标本采集后置于无菌容器送实验室进行细菌检测。检测仪器为全自动微生物分析仪[VITEK 2 COMPACT,生物梅里埃公司,器械准字(进)H8121504)],检测步骤按照相关标准进行。

1.4 观察指标

观察指标包括 VAP 发生率、下呼吸道细菌培养结果、呼吸机管路细菌培养结果及细菌培养种类分布情况等。参照 PICU 小儿 VAP 诊断标准[6],PICU 机械通气期间出现以下任何 1 种或以上情况,则判定为 PICU 小儿 VAP:(1)机械通气 48 h 明确诊断肺炎,且胸部 X 片可见肺部病变;(2)体温>38 ℃,且持续 2 h 以上;(3)气管明确可见脓性分泌物;(4)除原有感染病原体外,新检测出肺炎相关病原菌。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,多组间比较采用秩和检验,应用 Spearman 相关性分析下呼吸道及呼吸机管路细菌培养结果的相关性,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PICU 小儿 VAP 与一般资料的相关性

164 例 PICU 患儿 VAP 发生率为 17.07%(28/164)。不同年龄、性别及基础疾病的 VAP 发生率比较差异无统计学意义(P>0.05);PICU 机械通气时间越长,VAP 发生率越高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 VAP 与患儿一般资料的相关性

因素		例数	VAP 发生率/%	χ^2	P
年龄	0~3 个月	46	17.39	0.035	>0.05
	>3 个月~4 岁	51	17.64		
	>4 岁	67	16.42		
性别	男	81	16.05	0.118	>0.05
	女	83	17.65		
基础疾病	先天性心脏病	23	17.39	0.081	>0.05
	重症外伤	32	15.63		
	脑膜炎	36	16.67		
	其他	73	17.80		
PICU 机械通气时间	0~3 d	74	24.14	13.703	<0.01
	4~7 d	58	31.25		
	>7 d	32	5.41		

2.2 不同机械通气时间的下呼吸道细菌培养结果

164 例 PICU 患儿全部机械通气 0~3 d,90 例机械通气 4~7 d,32 例机械通气时间>7 d。机械通气 0~3 d、4~7 d 和>7 d 患儿的下呼吸道细菌培养阳性率依

次升高,分别为 10.98%、21.11% 和 34.38%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同机械通气时间下呼吸道细菌培养结果

机械通气时间	例数	细菌阳性率/%	χ^2	P
0~3 d	164	10.98		
4~7 d	90	21.11	12.102	<0.01
>7 d	32	34.38		

2.3 呼吸机管路细菌培养结果

呼吸机管路细菌培养结果显示,螺纹管进出口端和湿化罐口处的定植细菌培养阳性率均低于进出气端冷凝水和 Y 型接口处,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 下呼吸道及呼吸机管路定植细菌培养符合率

下呼吸道及呼吸机管路共培养出细菌 289 株,下呼吸道培养出 142 株(49.13%),呼吸机管路培养出 147 株(50.87%),下呼吸道与呼吸机管路细菌株数符合率为 96.60%(142/147)。下呼吸道及呼吸机管路培养出细菌均以革兰阴性菌为主,共 161 株,占 55.71%,其中下呼吸道培养出 76 株,占 26.30%,呼吸机管路培养出 85 株,占 29.41%,符合率为 89.41%。Spearman 相关性分析显示,下呼吸道培养结果与呼吸机管路定植细菌结果呈正相关($r=0.914$,$P<0.05$)。下呼吸道及呼吸机管路培养出细菌种类以肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、肺炎链球菌、白色假丝酵母菌占比较高,均达到 10% 以上。见表 4。

表 3 呼吸机管路定植细菌培养结果

管路部位	例数	细菌阳性率/%	χ^2	P
螺纹管进口端	164	9.76		
螺纹管出口端	164	10.37		
进气端冷凝水	164	26.82	61.472	<0.01
出气端冷凝水	164	29.27		
Y 型接口处	164	24.39		
湿化罐口处	164	4.88		

表 4 下呼吸道及呼吸机管路细菌培养种类 株

细菌种类		下呼吸道	螺纹管进口端	螺纹管出口端	进气端冷凝水	出气端冷凝水	Y 型接口处	湿化罐口处	合计(%)
革兰阴性菌	大肠埃希菌	6	0	0	0	1	3	0	10(3.46)
	肺炎克雷伯菌	22	1	2	2	13	14	0	54(18.68)
	阴沟肠杆菌	24	0	1	5	6	4	0	40(13.84)
	产气肠杆菌	9	0	0	0	0	0	1	10(3.46)
	铜绿假单胞菌	6	0	1	3	4	3	0	17(5.88)
	其他	9	0	3	5	6	7	0	30(10.38)
革兰阳性菌	金黄色葡萄球菌	5	0	0	0	0	0	0	5(1.73)
	肺炎链球菌	22	0	2	10	16	6	0	56(19.38)
	表皮葡萄球菌	8	0	0	1	2	1	0	12(4.15)
真菌	白色假丝酵母菌	20	0	1	6	8	2	0	37(12.80)
	热带念珠菌	11	0	0	3	1	3	0	18(6.23)
合计		142	1	10	35	57	43	1	289(100)

3 讨论

PICU 机械通气主要设备为呼吸机,该设备是一个相对密封的环境,其空气加热和加湿是各种细菌生长的温床[7]。呼吸机内部冷凝水是由于管内空气遇到温度较低的管壁形成,内部冷凝水是各种细菌的聚集地,且细菌生长带来交叉感染,极易导致小儿 VAP 的发生[8]。本研究 164 例 PICU 患儿 VAP 发生率为 17.07%(28/164),略高于国内文献报道水平(13.00%)[9],提示我院 PICU 机械通气需高度重视 VAP 的预防工作。有研究显示,呼吸机回路中细菌生长速度与机械通气时间呈正比,即机械通气时间越长,PICU 患儿的 VAP 发生率越高[10]。本研究也证实了 PICU 机械通气时间为 0~3 d、4~7 d、>7 d 时,PICU 患儿的 VAP 发生率分别为 5.41%、24.14% 和 31.25%,提示 PICU 患儿的 VAP 发生率与机械通气时间有关,长时间机械通气有利于呼吸机回路中细菌的生长[11]。本研究中机械通气 0~3 d、4~7 d 和>7 d 患儿的下呼吸道细菌培养阳性率依次升高,分别为 10.98%、21.11% 和 34.38%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示在 PICU 临床治疗中,应尽量缩短机械通气时间,方可有效预防 PICU 小儿的 VAP。

呼吸机及时更换和消毒也是预防 PICU 小儿 VAP 发生的重要措施[12]。本研究呼吸机管路定植细菌培养结果显示,螺纹管进出口端和湿化罐口处的细菌培养阳性率均显著低于进出气端冷凝水和 Y 型接口处,提示进出气端冷凝水和 Y 型接口处的及时消毒可减少呼吸机上细菌定植,避免交叉感染所导致的 VAP。进出气端冷凝水是呼吸机最接近患儿的部位,且细菌定植方向也与气流流动方向一致,可能导致进出气端冷凝水深入患儿下呼吸道,成为外因所导致的内源性细菌,产生肺部、胃肠道和口咽部细菌感染[13-14]。而 Y 型接口处是临床操作中接触最多的部位,也是易导致细菌生长的关键部位[15-16],因此需注重呼吸机进出气端冷凝水清除工作和 Y 型接口处的消毒工作,同时需注意临床规范操作,如为患儿选择合适体位、适时进行口腔卫生护理、呼吸机操作时带手套等,以减少交叉感染所导致的 VAP[17-18]。此外,本研究分析下呼吸道及呼吸机管路细菌培养结果显示,下呼吸道和呼吸机管路定植培养细菌株数量符合

率高达 96.60%(142/147),下呼吸道及呼吸机管路培养出细菌均以革兰阴性菌为主,共 161 株,占 55.71%,其中下呼吸道培养出 76 株(26.30%),呼吸机管路培养出 85 株(29.41%),符合率为 89.41%。下呼吸道培养结果与呼吸机管路定植细菌结果呈正相关($r=0.914$, $P<0.05$)。下呼吸道细菌培养结果与呼吸机管路定植细菌培养结果基本一致,提示下呼吸道细菌感染可能与呼吸机管路细菌传递有关。因此,呼吸机管路消毒与下呼吸道护理在 PICU 患儿的 VAP 预防中同等重要,需密切关注肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌等革兰阴性菌引起的交叉感染[19-20]。

综上所述,本研究分析了 PICU 机械通气管路细菌定植情况,并进一步探讨了 VAP 的预防措施,结果显示 PICU 中 VAP 的发生与呼吸机管路中的细菌定植情况关系密切,临床应尽早使患儿脱离呼吸机,注重机械通气管路消毒工作,尤其是呼吸机进出气端冷凝水清除工作和 Y 型接口处的消毒工作,方能有效预防 PICU 中 VAP 的发生。

参考文献:

[1] 陈雯雯. 优质护理服务在预防 NICU 新生儿呼吸机相关性肺炎中的应用价值[J]. 医疗装备, 2018, 31(24): 199-200.

[2] 侯平次. 探究新生儿 ICU 呼吸机致呼吸机相关肺炎的护理对策[J/OL]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018(36): 102-103.

[3] FOREL J M, VOILLET F S, PULINA D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy [J]. Crit Care, 2017, 16(2): 365-374

[4] AL-THAQAFY M S, EL-SAED A, ARABI Y M, et al. Association of compliance of ventilator bundle with incidence of ventilator-associated pneumonia and ventilator utilization among critical patients over 4 years [J]. Ann Thorac Med, 2016, 9(4): 221-226.

[5] 张桂花, 贾雁平. 新生儿呼吸机相关肺炎的病原学分析和高危因素研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(11): 1333-1334.

[6] GORMAN S K, STEWART L M, SLAVIK R S, et al. Identifying missed opportunities to curtail antimicrobial therapy for presumed ventila tor associated pneumonia using the clinical pulmonary infection score [J]. Can J Hosp Pharm, 2017, 62(3): 217-225.

[7] 施佰丽. 小儿先天性心脏病心内直视术呼吸机相关肺炎的危险因素及护理对策[J/OL]. 全科口腔医学电子杂志, 2018(34): 107-108.

[8] 黄玉萍, 黄敏燕, 谢晓梅, 等. 机械通气脑病患者呼吸机相关肺炎的病原菌分布和危险因素分析[J]. 中国消毒学杂志, 2018, 35(11): 847-849.

[9] 范允舟, 戴峭, 卢琳, 等. 过氧化氢气溶胶空气消毒对呼吸机相关肺炎的防控效果分析[J]. 中国消毒学杂志, 2018, 35(11): 822-824.

[10] 赵兴芬, 王红霞, 孙敏, 等. 外科重症监护室呼吸机相关性肺炎危险因素分析及护理对策[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(12): 1471-1472.

[11] 孙竹筠. 呼吸机相关性肺炎患者应用盐酸氨溴索雾化吸入治疗的临床研究[J]. 中国医疗器械信息, 2018, 24(21): 120-121.

[12] 魏雯雯. 护理干预模式预防 ICU 病房呼吸机相关肺炎的临床效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(93): 275.

[13] ZOLFAGHARI P S, WYNCOLL D L. The tracheal tube: gateway to ventila-tor-associated pneumonia [J]. Crit Care, 2014, 15(5): 310-314.

[14] 闵新珍, 黄汉鹏, 戴春晖, 等. 呼吸机相关性肺炎的影响因素及预防对策研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(21): 3230-3233.

[15] LI L, AI Z, LI L M, et al. Can routine oral care with antiseptics prevent ventilator-associated pneumonia in patients receiving mechanical ventilation? An update meta-analysis from 17 randomized controlled trials [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1645-1657.

[16] 马琳, 孟明哲, 荆攀攀, 等. 聚焦解决护理模式在呼吸机相关性肺炎患者中的应用[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(21): 29-31.

[17] CHOUDHURY T W, SOLOMONICA A M, BAGUR T L, et al. Intravascular imaging for cardiac arrest with "normal" coronary arteriography [J]. Cardiovascular revascularization medicine, 2018, 14(7): 165-179.

[18] 黄朗斯, 张娜. ICU 重症病人护理工作中实施综合护理干预对降低呼吸机相关性肺炎发生率的效果探讨[J/OL]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(44): 90.

[19] 李杨杨, 宋敏, 李莉, 等. 呼吸机相关肺炎肺泡灌洗液标志物检测的意义[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2028-2030.

[20] 王兆霞, 张起, 侯慧峰, 等. 呼吸机相关肺炎相关因素分析及综合干预措施的预防效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 2924-2927.

(编辑:邓境)

(收稿日期: 2019-01-14　修回日期: 2019-04-10)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.007

· 论著 ·

甲泼尼龙联合奥美拉唑治疗儿童过敏性紫癜临床观察

吴纯一[1],陈杰[2],李明珠[1],陈琳[1],徐颖[1],程涛[1](1.英山县人民医院,湖北黄冈 438700;2.鄂东医疗集团黄石市中心医院,湖北理工学院附属医院,湖北黄石 435000)

[摘要]**目的**:探讨奥美拉唑在儿童过敏性紫癜中的应用价值与作用机制。**方法**:选择 2012 年 1 月至 2018 年 2 月在英山县人民医院诊治的过敏性紫癜患儿 95 例,根据治疗方案分为研究组 50 例和对照组 45 例,对照组患儿给予甲泼尼龙治疗,研究组患儿给予甲泼尼龙联合奥美拉唑治疗,评价疗效并检测两组患儿治疗前后的血清 IL-4、IL-6 水平。**结果**:研究组总有效率 96.0%,高于对照组的 82.2%($P<0.05$)。研究组患儿腹痛消失时间、皮疹消退时间、大便潜血转阴时间均短于对照组(P 均<0.05)。两组患儿治疗后 IL-4、IL-6、$CD8^+$ 水平均降低,且研究组均低于对照组;$CD3^+$、$CD4^+$ 水平均升高,且研究组均高于对照组(P 均<0.05)。两组均未发生明显不良反应,用药耐受性良好。**结论**:甲泼尼龙联合奥美拉唑治疗儿童过敏性紫癜具有较高的安全性,能较快改善症状,抑制 IL-4、IL-6 释放,改善机体免疫功能,从而提高治疗效果。

[关键词]甲泼尼龙;奥美拉唑;儿童;过敏性紫癜
[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0021-03

Methylprednisolone Combined with Omeprazole in the Treatment of Children with Henoch-Schöenlein Purpura

Wu Chunyi[1], Chen Jie[2], Li Mingzhu[1], Chen Lin[1], Xu Ying[1], Cheng Tao[1](1. *Yingshan People's Hospital, Hubei Huanggang* 438700, *China*; 2. *Edong Healthcare Group, Huangshi Central Hospital, Hubei Polytechnic University Affiliated Hospital, Hubei Huangshi* 435000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the application value and mechanism of omeprazole in children with Henoch-Schöenlein purpura. **Methods**: Totally 95 children with Henoch-Schöenlein purpura admitted into Yingshan People's Hospital from Jan. 2012 to Feb. 2018 were extracted to be divided into the study group ($n=50$) and the control group ($n=45$) according to different treatment regimens. The control group was given methylprednisolone, while the study group received omeprazole combined with methylprednisolone. The efficacy was evaluated and serum levels of IL-4 and IL-6 were detected before and after treatment in two groups. **Results**: The total effective rate in the study group was 96.0%, higher than 82.2% in the control group ($P<0.05$). The disappearance time of abdominal pain, rash resolution and fecal occult blood conversion time in the study group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-4, IL-6, and $CD8^+$ in two groups decreased, and the study group was lower than the control group; the levels of $CD3^+$ and $CD4^+$ in two groups increased, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$). No significant adverse drug reactions occurred in both groups and the drugs were well tolerated. **Conclusion**: Methylprednisolone combined with omeprazole in the treatment of children with Henoch-Schöenlein purpura has higher safety, which can quickly improve the symptoms, inhibit the release of IL-4 and IL-6, improve the immune function of the body, and promote the therapeutic effects.

[**Keywords**] methylprednisolone; omeprazole; children; Henoch-Schöenlein purpura

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura,HSP)是一种临床常见的自身免疫性疾病,可累及全身毛细血管和细小动脉,普遍发病于儿童,年发病率约为 1/10 000[1-2]。HSP 的具体发病机制还不明确,但是多数患儿可出现胃肠道症状,表现为腹痛、呕吐、便血,40% 左右患儿可发生消化道出血[3-4]。HSP 的病程常具有自限性,80% 的患儿于诊断后 12 个月内临床症状可恢复正常[5]。但是部分患儿如果不及时治疗可出现颅内出血而危及生命,因而治疗要求也较高[6]。目前 HSP 的一线治疗药物包括糖皮质激素、静脉输注免疫球蛋白等,但长期应用可能导致消化道穿孔,并掩盖炎症体征,从而加重病情[7-8]。抑酸剂能够保护胃肠黏膜,减轻黏膜损伤,增强防御因子作用。特别是质子泵抑制剂奥美拉唑,具有抑酸作用较强、维持时间长、不良反应少等特点[9-10]。已有研究显示,HSP 的发生与炎症介质、体液免疫等存在联系,其中 IL-4、IL-6 可刺激肥大细胞增殖,抑制 IFN-γ 的分泌,可能在 HSP 发病中具有重要作用[11]。本研究具体探讨了甲泼尼龙联合奥美拉唑治疗儿童 HSP 对 IL-4、IL-6 表达的影响,旨在为明确抑酸剂的应用价值与机制提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家长知情同意并签署知情同意书。选择 2012 年 1 月至 2018 年 2 月在英山县人民医院诊治的过敏性紫癜患儿 95 例。纳入标准:(1)符合过敏性紫癜的诊断标准[3-4];(2)年龄 3~10 岁;(3)临床资料完整,存在甲泼尼龙、奥美拉唑治

作者简介:吴纯一(1983.06-),男,大学本科,主治医师,主要从事儿内科临床工作,E-mail:wuchunyi23@163.com。
通讯作者:陈杰(1982.09-),男,硕士,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病研究,E-mail:24272243@qq.com。

疗适应证。排除标准:(1)患有重症肝胆及肾脏疾病;(2)因严重感染等其他全身性疾病导致消化道症状;(3)患有神经系统疾病等,无法配合完成研究。根据治疗方案分为研究组 50 例和对照组 45 例。研究组男 28 例,女 22 例,年龄 3 ~ 9(6.31±1.48)岁,病程(1.66±0.20)年;对照组男 25 例,女 20 例,年龄 3 ~ 10(6.20±1.22)岁,病程(1.59±0.11)年。两组患儿的性别、年龄、病程等比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2　方法

对照组患儿给予口服甲泼尼龙 1.5 ~ 2.0 mg/(kg · d),在治疗过程中可根据患儿具体情况减量,研究组在对照组治疗的基础上给予口服奥美拉唑 0.5 ~ 1.0 mg/(kg · d),两组患儿均治疗观察 4 周。

1.3　观察项目

1.3.1　临床疗效　完全有效:临床症状显著缓解,腹痛和便血症状消失;部分有效:临床症状好转,腹痛减轻,便血减少;无效:临床症状无好转,甚至恶化。总有效率=(完全有效例数+部分有效例数)/总例数×100%。

1.3.2　症状消失时间　记录两组患儿的腹痛消失时间、皮疹消退时间、大便潜血转阴时间,同时记录治疗期间的不良反应情况。

1.3.3　实验室指标　治疗前后采集患儿空腹静脉血 2 ~ 3 mL,取抗凝全血 100 μL 与 PBS 缓冲液 30 μL 混合摇匀,在室温环境中避光孵育 30 min,然后离心,弃除上清液,再加入 PBS 缓冲液 500 μL 悬浮,在 3 h 内检测 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$比例。另取血清 200 μL,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 IL-4、IL-6 含量。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿临床疗效比较

研究组患儿总有效率为 96.0%,高于对照组的 82.2%(χ^2=4.774,P<0.05),见表 1。

表 1　两组患儿临床疗效比较

组别	例数	完全有效/例	部分有效/例	无效/例	总有效率/%
研究组	50	45	3	2	96.0
对照组	45	25	12	8	82.2

2.2　两组患儿症状消退时间比较

两组均未见明显不良反应,用药耐受性良好。研究组患儿的腹痛消失时间、皮疹消退时间、大便潜血转阴时间均短于对照组(P 均<0.05)。见表 2。

表 2　两组患儿症状消退时间比较　　d

组别	例数	腹痛消失时间	皮疹消退时间	大便潜血转阴时间
研究组	50	2.01±1.29	4.63±1.44	3.87±1.44
对照组	45	3.56±1.82	5.87±1.22	5.62±1.29
t		8.284	5.685	10.492
P		<0.01	<0.05	<0.01

2.3　两组患儿治疗前后 IL-4、IL-6 及 T 淋巴细胞亚群水平比较

两组患儿治疗后 IL-4、IL-6、$CD8^+$水平均降低,且研究组均低于对照组(P<0.05);$CD3^+$、$CD4^+$水平均升高,且研究组均高于对照组(P 均<0.05)。见表 3。

表 3　两组患儿治疗前后血清 IL-4、IL-6 及 T 淋巴细胞亚群水平比较

组别	例数	IL-4/(pg/mL)		IL-6/(pg/mL)		$CD3^+$/%		$CD4^+$/%		$CD8^+$/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	75.39±20.55	11.28±6.99	17.40±4.22	4.19±0.66	59.33±7.44	69.30±6.89	40.22±5.39	49.56±4.86	34.98±3.95	24.19±4.20
对照组	45	72.44±18.44	32.49±7.49	16.22±3.16	9.93±0.99	59.13±8.13	63.87±6.44	40.10±6.39	44.19±5.01	34.10±4.10	28.11±3.95
t		0.734	−14.235	1.532	−33.765	0.125	3.964	0.099	5.317	1.060	−4.666
P		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3　讨论

过敏性紫癜是儿童时期一种常见的可累及全身细小动脉、毛细血管的变态反应性疾病,多发生于学龄前和学龄儿童[12]。很多患儿伴随有消化道反应,腹部疼痛是主要症状,进食后加重。多数患儿呈急性起病,病程具有自限性,发病无性别差异[13]。

糖皮质激素为过敏性紫癜的主要治疗药物,特别是甲泼尼龙可通过增加免疫球蛋白的分解代谢降低免疫球蛋白水平,从而改善患儿的症状[14]。但甲泼尼龙可以促进胃酸和胃蛋白酶的分泌,延缓溃疡的愈合甚至加重溃疡[15]。奥美拉唑具有抑酸、保护胃肠道黏膜的作用,能特异性地抑制胞浆内管状泡上的 H^+-K^+-ATP 酶和壁细胞顶端膜构成的分泌性微管,使其不可逆性失活,从而抑制胃酸分泌,且抑酸能力强而持久[16]。本研究中,研究组的总有效率 96.0%,高于对照组的 82.2%;腹痛消失时间、皮疹消退时间、大便潜血转阴时间均短于对照组,且无明显不良反应发生,表明奥美拉唑的应用能改善患儿的消化道症状,安全性好,可提高治疗效果。

过敏性紫癜的病因尚不明确,已有研究表明,过敏性紫癜的发生与免疫介导有关[17]。糖皮质激素具有调节免疫及抗血管生成等作用,可抑制碱性成纤维细胞生长因子及血管内皮生长因子的表达,加快血管内皮细胞的凋亡速度[18]。但是长期使用也可能使患儿产生药物依赖性,不利于患儿机体免疫功能的改善[19]。本研究显示,治疗后两组的 $CD3^+$、$CD4^+$水平均升高,$CD8^+$水平均降低,且研究组变化更明显。从机制上分析,奥美拉唑可快速发挥抗炎和免疫抑制作用,从而减轻腹痛、消化道出血等症状[20]。

过敏性紫癜患儿普遍有 Th1/Th2 异常,进一步导致

细胞因子分泌异常,形成恶性循环[21]。IL-4、IL-6 等细胞因子可能参与紫癜的发病。IgE 的生成及 B 细胞的增殖活化必需 IL-4,IL-4 分泌异常可导致 IgE 生成过量;IL-6 是一种由活化的 Th2 分泌的多功能免疫调节因子,具有多种生物学功能,可诱导 IgE 的产生[22-23]。IL-4、IL-6 都可以作用于中性粒细胞及嗜酸粒细胞等的活化过程中,可定向游走于血管和气管,诱发炎症因子的过量释放[24-25]。本研究显示两组患儿治疗后的血清 IL-4、IL-6 水平均降低,且研究组均低于对照组,表明奥美拉唑的应用能抑制炎症因子的释放,具有较强的抗炎、免疫抑制及抗过敏作用。从作用机制上分析,奥美拉唑能阻止壁细胞对于氢离子的转运功能,调节机体内微生物平衡;也能改善机体的免疫功能,为激素冲击治疗提供保护基础,从而有利于抑制炎症因子的分泌。但本研究由于样本量较小,未能进行随访,结果可能不稳定,且抑酸剂(如奥美拉唑等)的具体作用机制还需要深入研究,这些不足将在后续研究中优化。

综上所述,甲泼尼龙联合奥美拉唑治疗儿童过敏性紫癜安全性较高,能快速改善症状,抑制 IL-4、IL-6 的释放,改善机体的免疫功能,从而提高治疗效果。

参考文献:

[1] DUAN X, YU D, YU C, et al. Henoch-Schönlein purpura following high-voltage electric burn injury: a case report and review of the literature [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(2): 540-542.

[2] 张良. 过敏性紫癜患儿外周血中 SOCS1、SOCS3 对 $CD4^+$ T 细胞分化的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(11): 1089-1092.

[3] BANOS M R, ALEMAN L F, ALAJARIN C M, et al. High intestinal haemorrhage in patient with Henoch-Schönlein purpura [J]. An Med Interna, 2008, 25(6): 309.

[4] CHACALTANA M A. Duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. Report of a case [J]. Rev Gastroenterol Peru, 2010, 30(3): 220-223.

[5] 叶丽娟, 李锦开, 萧庆文. 孟鲁司特联合丹参酮ⅡA 磺酸钠治疗儿童单纯型过敏性紫癜的临床效果分析[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(10): 1452-1455.

[6] 张静, 罗丽娜, 王元爱, 等. 急性期过敏性紫癜患者 Th17 与 Treg 免疫平衡的变化研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6): 882-885.

[7] CHANG H, CAO Y, LIN Y I, et al. Association between toll-like receptor 6 expression and auxiliary T cells in the peripheral blood of pediatric patients with allergic purpura [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(4): 1536-1540.

[8] 任秀敏, 贾秀红, 张艳君, 等. 维生素 E 辅治过敏性紫癜的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(1): 37-40.

[9] CHANG H, ZHANG Q Y, LIN Y, et al. Correlation of TLR2 and TLR4 expressions in peripheral blood mononuclear cells to Th1- and Th2-type immune responses in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 13532-13539.

[10] 付书琴, 郭燕军, 宋春兰. 内皮细胞微粒在过敏性紫癜患儿中的表达及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 831-834.

[11] GULHAN B, ORHAN D, KALE G, et al. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(8): 1269-1277.

[12] 杜娟, 李倩, 张胜志. 白三烯受体拮抗剂辅助治疗成人过敏性紫癜性肾炎临床疗效分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(4): 166-168.

[13] LI Y, FENG X, HUANG L, et al. Hematologic and immunological characteristics of Henoch-Schönlein purpura in rat and rabbit models induced with ovalbumin based on type Ⅲ hypersensitivity [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8862. doi: 10.1038/srep08862.

[14] LI Y, SUI X, ZHU H, et al. Histopathological and immunological changes during the acute and recovery phase in Henoch-Schönlein purpura rabbit model [J]. Arch Dermatol Res, 2017, 309(1): 21-30.

[15] 江溪. 孟鲁司特联合氯雷他定对过敏性紫癜患儿血清 TNF-α、IL-6 及 OPN 水平的影响[J]. 河南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 179-181.

[16] LI Y Y, LI C R, WANG G B, et al. Investigation of the change in $CD4^+$ T cell subset in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(12): 3785-3792.

[17] 代静. 甲泼尼龙联合孟鲁斯特对复发性过敏性紫癜患儿免疫功能、细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(5): 608-611.

[18] LUO S, LIANG G, ZHANG P, et al. Aberrant histone modifications in peripheral blood mononuclear cells from patients with Henoch-Schönlein purpura [J]. Clin Immunol, 2013, 146(3): 165-175.

[19] 曹诗燕. IL-6 和 LTB4 的联合检测对早期诊断儿童过敏性紫癜的临床意义及其对预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 598-601.

[20] SU Z, LV X, LIU Y, et al. Circulating midkine in children with Henoch-Schönlein purpura: clinical implications [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 39(7): 246-250.

[21] WU S H, LIAO P Y, CHEN X Q, et al. Add-on therapy with montelukast in the treatment of Henoch-Schönlein purpura [J]. Pediatr Int, 2014, 56(3): 315-322.

[22] 宋玉美. 皮质类固醇激素及免疫抑制剂对过敏性紫癜肾炎患儿的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(5): 87-90.

[23] 朱海涛, 吕进泉, 王秋霞, 等. 过敏性紫癜患儿外周血单核细胞 Toll 样受体 2 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(31): 87-89.

[24] ZHANG Z, ZHAO S, ZHANG L, et al. A higher frequency of $CD4^+CXCR5^+$ T follicular helper cells in patients with newly diagnosed Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 32(12): 8-15.

[25] 赵素香. 孟鲁司特钠治疗小儿过敏性紫癜疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(1): 25-27.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期: 2019-01-08 修回日期: 2019-04-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.008

· 论著 ·

新生儿侵袭性真菌感染的危险因素及病原学分析

陈彩英[1],邓春[2],龚放[1](1.重庆医科大学附属永川医院,重庆　402160;2.重庆医科大学附属儿童医院,重庆　400014)

[摘要]**目的**:探讨新生儿侵袭性真菌感染(IFI)的危险因素及病原学特征。**方法**:采用回顾性病例对照研究方法,纳入重庆医科大学附属儿童医院新生儿重症监护病房 2013-2017 年确诊为 IFI 的 56 例住院患儿为病例组,根据胎龄、出院时间等,纳入 168 例非 IFI 患儿为对照组,收集病例资料,分析新生儿 IFI 的发病危险因素及病原学特征。**结果**:新生儿 IFI 的危险因素为:低球蛋白、需静脉注射丙种球蛋白、低白蛋白、低红细胞、低血小板、需输注血浆、合并败血症、使用抗生素种类多、静脉营养持续时间长、经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)、留置 PICC 总时间长、支气管肺发育不良(BPD)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC),进一步行二元 Logistic 回归分析发现,需静脉注射丙种球蛋白(OR:4.189,95% CI:1.527~11.489,P=0.044)、合并败血症(OR:3.719,95% CI:1.035~13.367,P=0.005)、使用抗生素种类多(OR:2.779,95% CI:1.537~5.025,P=0.001)、静脉营养持续时间长(OR:1.039,95% CI:1.003~1.075,P=0.034)为新生儿 IFI 的独立危险因素。病原菌主要为白色假丝酵母菌(51.61%)、近平滑假丝酵母菌(22.58%)。**结论**:临床怀疑新生儿 IFI 而病原学检查困难时,若新生儿存在需静脉注射丙种球蛋白、合并败血症、使用抗生素种类多、静脉营养持续时间长等高危因素,应根据病原菌分布特征,尽早经验性抗真菌治疗。

[关键词]新生儿;侵袭性真菌感染;危险因素;病原学;重症监护病房
[中图分类号]R722.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0024-04

Analysis of Risk Factors and Pathogens for Invasive Fungal Infection in Neonates

Chen Caiying, Deng Chun, Gong Fang (1. *Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing*　402160, *China*; 2. *Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing*　400014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the risk factors and pathogenic characteristics for invasive fungal infection (IFI) in neonates. **Methods**: Retrospective case-control study method was used, a total of 56 neonates diagnosed with IFI in the neonatal intensive care unit of Children's Hospital of Chongqing Medical University from 2013 to 2017 were included in the case group. According to gestational age and discharge time, 168 children with non-IFI were included in the control group. Clinical data were collected, the risk factors and pathogenic characteristics of IFI were analyzed. **Results**: The risk factors for neonatal IFI were as follows: low globulin, intravenous immunoglobulin, low albumin, low red blood cells, low platelets, infusing plasma, combined with sepsis, application of various kinds of antibiotics, long duration of intravenous nutrition, peripherally inserted central venous catheters (PICC), total time of indwelling PICC, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). Further binary Logistic regression analysis showed that intravenous immunoglobulin (OR: 4.189, 95% CI: from 1.527 to 11.489, P=0.044), combined with sepsis (OR: 3.719, 95% CI: from 1.035 to 13.367, P=0.005), application of various kinds of antibiotics (OR: 2.779, 95% CI: from 1.537 to 5.025, P=0.001) and long duration of intravenous nutrition (OR: 1.039, 95% CI: from 1.003 to 1.075, P=0.034) were independent risk factors for neonatal IFI. The pathogens were mainly *Candida albicans* (51.61%) and *Candida parapsilosis* (22.58%). **Conclusion**: When IFI is suspected clinically and etiological examination is difficult for neonates, if there are high-risk factors such as intravenous immunoglobulin, combined with sepsis, application of various kinds of antibiotics, long duration of intravenous nutrition, empirical antifungal therapy should be given as soon as possible according to the distribution characteristics of pathogens.

[**Keywords**] neonates; invasive fungal infection; risk factors; pathogens; intensive care unit

侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,IFI)是指真菌侵入人体组织、血液,并在其中生长繁殖,导致组织损害、器官功能障碍和炎症反应的病理改变及病理生理过程[1]。文献报道新生儿 IFI 的发病率为 0.24%~20.00%[2-3],病死率为 13.00%~42.70%[4-5]。

新生儿 IFI 临床表现缺乏特异性,与细菌感染或新生儿早期常见疾病较难区别。确诊主要依据实验室检查,包括真菌培养、(1,3)-B-D 葡聚糖检测(G 实验),但真菌培养阳性率低且时间长,而 G 实验易造成假阳性结果,故新生儿 IFI 早期诊断存在一定困难,抗真菌治疗常延迟。因此,明确 IFI 发病危险因素对于 IFI 的及时诊断和治疗尤为重要。目前研究发现经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)、气管插管机械通气、应用广谱抗生素、静脉营养、呼吸系统疾病等为新生儿 IFI 的高危因素[5-6],但不同研究报道有差异,对于其危险因素尚未达成共识。

目前认为新生儿 IFI 以白色假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌常见,但对于其最常见致病菌仍然存在争议[5,7]。治疗方面一般首选氟康唑或两性霉素 B 脂质

作者简介:陈彩英(1991.02-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:858211392@qq.com。
通讯作者:邓春(1969.05-),女,博士,教授,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:dengcgcb@163.com。
龚放(1968.10-),女,博士,教授,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:gflinda@163.com。

体,治疗效果仍欠佳,且新生儿 IFI 住院时间较长,住院费用高,消耗大量的医疗卫生资源,给家庭和社会造成沉重的疾病负担。因此,本研究进一步分析新生儿 IFI 的危险因素及病原学特征,以期为新生儿 IFI 的防治提供临床指导,降低该病的发病率、病死率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013-2017 年重庆医科大学附属儿童医院 NICU 确诊 IFI 的 56 例患儿为 IFI 组,按照 1∶3 的比例建立对照组,以病例组患儿出院时间为依据,选取出院时间最近的非 IFI 新生儿作为对照组;非 IFI 组与 IFI 组患儿胎龄差距在 3 d 以内;排除病例资料不全或无法获取住院期间病例资料的患儿。

新生儿 IFI 诊断标准参照《儿童侵袭性肺部感染诊断和治疗指南(2009 版)》[8] 并分为 3 级。(1)拟诊:宿主因素+临床证据;(2)临床诊断:宿主因素+临床证据+有临床诊断意义的微生物学证据;(3)确诊:宿主因素+临床证据+组织病理学和(或)有确诊意义的微生物学证据。

1.2 方法

采用回顾性病例对照研究方法,分析患儿基本资料、母孕期情况和 IFI 的危险因素。(1)患儿一般资料:胎龄、出生体质量、出生方式、性别、有无窒息、入院白细胞、入院白蛋白。(2)母孕期情况:有无胎膜早破、有无妊娠期糖尿病、有无妊娠期高血压、有无妊娠期肝内胆汁淤积、有无妊娠期前置胎盘、是否产前使用激素、是否产前使用抗生素。(3)纳入的 IFI 危险因素包括:①住院期间是否静脉注射丙种球蛋白、是否低球蛋白、是否低白蛋白、是否低红细胞、是否低血小板、是否输注血浆、使用抗生素种类、静脉营养持续时间、是否留置经外周静脉插管的中心静脉置管(PICC)、留置 PICC 总时间、是否气管插管、气管插管持续时间;②有无坏死性小肠结肠炎(NEC)、支气管肺发育不良(BPD)、败血症、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺出血等并发症。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 24.0 软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 M(P_{25},P_{75}) 表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。筛选出 IFI 的危险因素,进一步采用二元 Logistic 回归分析法,对新生儿 IFI 的独立危险因素进行分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学

2013-2017 年重庆医科大学附属儿童医院 NICU 确诊 IFI 56 例,其中早产儿和足月儿的比例为 49∶7,低出生体质量儿和正常体质量儿的比例为 47∶9,IFI 总发病率为 0.14%(56/40 836),其中早产儿 IFI 发病率为 0.53%(49/9 173),极低出生体质量儿 IFI 发病率为 4.02%(30/747),确诊 IFI 患儿中病死率为 7.41%(4/56)。

2.2 两组患儿一般资料比较

两组患儿一般临床资料比较见表 1,结果显示两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组一般资料比较

基本资料	IFI 组(n=56)	非 IFI 组(n=168)	χ^2 或 Z 或 t	P
胎龄/周	31.50(28.57,33.50)	31.7(28.7,33.7)	-0.143	>0.05
出生体质量/g	1 470.0(1 167.5,1 932.5)	1 635.0(1 265.0,2 237.5)	-1.837	>0.05
白细胞($\times10^9$/L)	9.63(7.02,17.83)	10.67(7.13,16.53)	-0.124	>0.05
白蛋白/(g/L)	27.18±5.29	27.21±4.74	-0.033	>0.05
男性/例(%)	33(58.9)	97(57.7)	0.024	>0.05
胎膜早破/例(%)	17(30.4)	67(39.9)	1.625	>0.05
顺产/例(%)	35(62.5)	93(55.4)	0.875	>0.05
妊娠期糖尿病/例(%)	10(17.9)	24(14.3)	0.416	>0.05
妊娠期高血压/例(%)	6(10.7)	11(6.5)	0.530	>0.05
妊娠期胆汁淤积/例(%)	1(1.8)	4(2.4)	-	>0.05
妊娠前置胎盘/例(%)	6(10.7)	13(7.7)	0.173	>0.05
产前使用激素/例(%)	18(32.1)	42(25.0)	1.093	>0.05
产前用抗生素/例(%)	2(3.6)	9(5.4)	0.032	>0.05
出生时窒息/例(%)	21(37.5)	84(50.0)	2.635	>0.05

2.3 危险因素

两组低球蛋白、需静脉注射丙种球蛋白、低白蛋白、低红细胞、低血小板、需输注血浆、败血症、使用抗生素种类、静脉营养持续时间、留置 PICC、留置 PICC 总时间、BPD、NEC 比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。二元 Logistic 回归分析发现需静脉注射丙种球蛋白、败血症、使用抗生素种类多、静脉营养持续时间长为新生儿 IFI 独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 新生儿 IFI 病原菌分布及实验室检查

血培养阳性 23 例,共检出真菌 29 株,其中白色假丝酵母菌 12 例,近平滑假丝酵母菌 6 例,酿酒酵母菌 2 例,光滑球拟酵母菌、菌膜假丝酵母、季也蒙假丝酵母菌各 1 例。G 实验阳性 50 例(89.3%)。

2.5 抗真菌药物使用情况

抗真菌治疗时间为(27.11±18.45)d,药物治疗以单用氟康唑最多(58.93%),其次为氟康唑与两性霉素 B 脂质体联合用药(23.21%),使用 3 种及以上的抗真菌药物 6 例(10.72%),单用两性霉素 B 脂质体 4 例(7.14%)。

3 讨论

侵袭性真菌感染(IFI)是新生儿重症监护病房(NICU)一种常见的致死性疾病,且其发病率有逐年增高趋势。本研究中新生儿 IFI 的发病率为 0.14%,稍低于既往报道的 0.24%[2],可能与研究期间该院收治患儿中早产儿所占比例较低相关。同既往报道[2]一致,本组研究中新生儿 IFI 以早产、低出生体质量儿多见,原因是早产、低出生体质量儿的特异性和非特异性免疫功能均不成熟,其皮肤和黏膜薄嫩,对病原菌高度易感。

表 2　IFI 患儿与非 IFI 患儿临床特征比较

临床指标	IFI(n=56)	非 IFI(n=168)	χ^2 或 Z	OR 或 MD	P
最低球蛋白/(g/L)	9.70(6.88,12.10)	12.13(9.00,16.20)	−3.529	−2.46	<0.01
需静脉注射丙种球蛋白/例(%)	37(66.1)	25(14.9)	54.982	4.440	<0.01
低白蛋白/例(%)	46(82.1)	95(62.9)	11.797	1.453	<0.01
低红细胞/例(%)	43(76.8)	70(41.7)	20.722	1.843	<0.01
低血小板/例(%)	8(14.3)	3(1.8)	11.504	8.000	<0.01
需输注血浆/例(%)	13(23.2)	19(11.3)	4.861	2.053	<0.05
败血症/例(%)	50(89.3)	94(56.0)	20.326	1.596	<0.01
使用抗生素种类/种	4.0(3.0,5.0)	2.0(1.0,3.0)	−8.627	1.798	<0.01
静脉营养持续时间/d	43.0(21.0,67.0)	12.0(2.0,25.0)	−7.233	30.024	<0.01
留置中心静脉置管/例(%)	42(75.0)	61(36.3)	25.312	2.066	<0.01
留置中心静脉置管总时间/d	33.50(1.25,47.75)	0(0,13.0)	−6.580	58.429	<0.01
支气管肺发育不良/例(%)	19(33.9)	23(13.7)	11.292	2.478	<0.01
新生儿坏死性小肠结肠炎/例(%)	17(30.4)	17(10.1)	13.361	3.000	<0.01
新生儿呼吸窘迫综合征/例(%)	15(26.8)	89(53.0)	11.583	0.506	<0.01
新生儿急性呼吸窘迫综合征/例(%)	28(50.0)	110(65.5)	4.253	0.764	<0.05
肺出血/例(%)	6(10.7)	54(32.1)	9.834	0.333	<0.01
气管插管/例(%)	28(50.0)	130(77.4)	15.151	0.646	<0.01
气管插管时间/d	0.5(0,12.5)	2.0(1.0,5.0)	−1.048	4.452	>0.05

表 3　新生儿 IFI 危险因素的 Logistic 回归分析

高危因素	b	Wald χ^2	P	OR	95% CI
需静脉注射丙种球蛋白	1.432	7.744	0.005	4.189	1.527 ~ 11.489
败血症	1.313	4.049	0.044	3.719	1.035 ~ 13.367
使用抗生素种类	1.022	11.438	0.001	2.779	1.537 ~ 5.025
静脉营养持续时间	0.038	4.518	0.034	1.039	1.003 ~ 1.075

目前研究表明,新生儿 IFI 与众多危险因素相关,但关于免疫球蛋白水平与 IFI 关系的报道较少。Kayiran P 等[9]首次发现了儿童侵袭性曲霉菌感染合并低免疫球蛋白的现象;Gamaletsou M N 等[10]进一步指出低丙种球蛋白血症可能是预测播散性念珠菌病风险的重要指标。而本研究也发现需静脉注射丙种球蛋白为新生儿 IFI 的独立危险因素,低球蛋白是新生儿 IFI 的危险因素,这在既往新生儿 IFI 的危险因素研究中未见报道。结合临床实际情况,需静脉注射丙种球蛋白患儿常合并重症感染,感染消耗大量球蛋白,导致机体免疫功能低下,易继发真菌感染,提示临床存在严重感染或低球蛋白患儿预防性静脉注射免疫球蛋白是否可降低 IFI 的发生率,可在以后的临床应用中引起注意。同时本研究也发现低白蛋白、低红细胞、低血小板、需输注血浆是新生儿 IFI 的危险因素。低白蛋白可导致营养不良及免疫力下降,并发真菌感染;至于低红细胞、低血小板、需输注血浆是真菌感染的危险因素,其具体机制并不十分明确,考虑与患儿感染较重、机体免疫水平低下相关。血液中这一系列成分的降低与真菌感染的关系,为新生儿 IFI 的危险因素研究提供了一个新的方向,可能对新生儿 IFI 发病机制的探讨及免疫治疗具有指导意义。

本研究也发现败血症、使用抗生素种类多、静脉营养持续时间长是新生儿 IFI 的独立危险因素。据文献报道,早产儿合并细菌感染时 IFI 发生率为对照组的 4.8 倍[11],美国指南推荐对感染性休克和有真菌感染高危因素的患儿预防性抗真菌治疗[12]。而本研究也发现败血症是 IFI 的独立危险因素,考虑与机体被细菌感染后,抵御外界病原入侵能力减弱相关。既往研究指出,抗生素的使用,损伤肝肾功能,破坏了人体正常菌群,抑制细菌生长同时增加真菌定植[13]。本研究结果亦显示,使用抗生素种类多是 IFI 的独立危险因素。至于静脉营养持续时间长是新生儿 IFI 的独立危险因素,原因是长期静脉营养易造成肠道菌群失调,并发肠源性感染,导致全身炎症反应及肠源性真菌播散[14]。本研究中,留置 PICC、BPD、NEC 是新生儿 IFI 的危险因素,与以往研究结果基本相同。此外,与以往报道[5-6]不同,本研究中新生儿急性呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸窘迫综合征、肺出血等呼吸系统疾病及气管插管并不是 IFI 的危险因素,结合本次研究分析原因与对照组多为呼吸衰竭患者,本身容易合并肺部原发病,导致这些危险因素被掩盖。

目前研究发现,新生儿 IFI 病原菌分布以白色假丝酵母菌最多,近平滑假丝酵母菌其次,这与国内外的研究结果相一致[2,5]。原因是白色假丝酵母菌生长缓慢,在新生儿出现临床表现之前,有足够的时间进行定植、入侵,因而新生儿 IFI 以白色假丝酵母菌占优势。但也有研究显示,近平滑假丝酵母菌在某些医院的发病率已超过白色假丝酵母菌,理由是近平滑假丝酵母菌有较强的黏附能力,能黏附在各种侵入性导管上,导致全身感染[7]。对于上述两种真菌感染的分布差异,可能与不同地区医疗、护理水平及抗真菌药物的预防性使用相关。治疗方面,本组资料显示,新生儿 IFI 抗真菌治疗时间较长(27.11±18.45)d,氟康唑常作为首选用药,原因是该药生物利用度高、耐受性好,且具有较少的不良反应[15]。当疗效不好时多联用两性霉素 B 脂质体,这与儿童侵袭性肺部真菌感染诊疗指南推荐治疗相一致[8]。近年来针对新生儿真菌感染,提倡预防性用药,有研究指出小

剂量氟康唑能有效降低新生儿真菌感染的发生率,且具有较高的安全性,无明显不良反应发生[16]。但也有研究指出,对于预防性应用氟康唑产生的耐药性问题有待进一步研究探讨[17]。

综上所述,需静脉注射丙种球蛋白、合并败血症、使用抗生素种类多、静脉营养持续时间长为新生儿 IFI 的独立危险因素。当患儿存在这些高危因素且病原学检查困难时,应尽早经验性抗真菌治疗,由于新生儿 IFI 以白色假丝酵母菌最常见,而氟康唑对白色假丝酵母菌感染具有较好疗效且不良反应小,可作为首选。临床上对合并重症感染患儿可静脉注射丙种球蛋白支持治疗,尽量减少抗生素的使用种类,提倡肠内营养,以减少新生儿 IFI 的发生。

参考文献:

[1] 曹云. 新生儿重症监护病房真菌感染防治进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(6): 365-368.

[2] 陈海花, 崔杰, 唐洪怡, 等. 新生儿重症监护病房患儿侵袭性真菌感染流行病学变迁[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(8): 577-582.

[3] BRISSAUD O, TANDONNET O, GUICHOUX J. Invasive candidiasis in neonatal intensive care unit [J]. Arch Pediatr, 2011, 18(suppl 1): s22-s32.

[4] TESTONI D, HAYASHI M, COHEN-WOLKOWIEZ M, et al. Late-onset bloodstream infections in hospitalized term infants [J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(9): 920-923.

[5] SANTOLAYA M E, ALVARADO T, QUEIROZ-TELLES F, et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome [J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(2): e40-e44.

[6] BENJAMIN D K, STOLL B J, GANTZ M G, et al. Neonatal Candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment [J]. Pediatric, 2010, 126(4): e865-873.

[7] HUA S, HUANG J, WU Z, et al. A comparison study between Candida parapsilosis sepsis and Candida albicans sepsis in preterm infants [J]. Turk J Pediatr, 2012, 54(5): 502-508.

[8] 中华医学会儿科分会呼吸学组、中华儿科杂志编辑部. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.

[9] KAYIRAN P, URGANCI N, CETINKAYA F, et al. Two children with invasive gastrointestinal aspergillosis [J]. Indian Pediatr, 2007, 44(5): 375-377.

[10] GAMALETSOU M N, WALSH T J, ZAOUTIS T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(1): 50-57.

[11] 詹媛丽. 早产儿侵袭性真菌感染的回顾性队列研究[D]. 吉林大学, 2011.

[12] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical practice guideline for the Management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-e50.

[13] BAPTISTA M I, NONA J, FERREIRA M, et al. Invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a multicenter survey [J]. J Chemother, 2016, 28(1): 37-43.

[14] 刘田田, 刘阳, 牟鑫, 等. 104 例早产儿侵袭性真菌感染高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(1): 62-64.

[15] 乔晓红, 谢晓恬. 抗真菌药物药理作用特点及临床应用[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(10): 49-52.

[16] 李晋蓉, 李作娅, 徐小敏. 小剂量氟康唑预防新生儿重症监护室真菌感染的临床观察[J]. 儿科药学杂志, 2009, 15(2): 20-21.

[17] 陈烨. 氟康唑在预防早产儿真菌感染中的临床意义[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(5): 25-28.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-02-21 修回日期:2019-04-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.009

· 论著 ·

舒芬太尼联合地塞米松在小儿术后静脉自控镇痛的应用

周艳玲,胡海游,林森,陈灵俊 (海口市人民医院,海南海口 570208)

[摘要]**目的:**探讨舒芬太尼联合地塞米松在小儿术后静脉自控镇痛的应用价值。**方法:**选择美国麻醉医师协会(ASA)Ⅰ~Ⅱ级择期手术全身麻醉术后患儿 84 例,随机分为对照组和试验组各 42 例。对照组采用舒芬太尼进行术后镇痛,试验组采用舒芬太尼联合地塞米松进行术后镇痛,观察两组患儿术后 2、6、12、24、48 h 生命体征指标,如呼吸频率(RR)、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO_2)等。采用视觉模拟评分法(VAS)、最新改良镇静评分(Ramsay 评分)评价术后药物的镇静镇痛效果,并记录术后药物不良反应。**结果:**两组患儿术后各时点的 RR、MAP、HR、SpO_2 水平比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。试验组患儿的术后 VAS 评分低于对照组,而 Ramsay 评分高于对照组,且呼吸抑制、皮肤瘙痒、恶心呕吐、眩晕及尿潴留等不良反应发生率均低于对照组(P 均<0.01)。**结论:**与单用舒芬太尼进行术后镇痛相比,舒芬太尼联合地塞米松可提高镇痛镇静效果,且对呼吸抑制作用较弱,不良反应较少。

[关键词]舒芬太尼;地塞米松;儿童;术后疼痛;自控镇痛

[中图分类号]R726.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0027-04

作者简介:周艳玲(1972.02-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿童感染性疾病临床工作,E-mail: minmin1869@163.com。

Sufentanil Combined with Dexamethasone in Postoperative Intravenous Self-Controlled Analgesia in Children

Zhou Yanling, Hu Haiyou, Lin Sen, Chen Lingjun (*Haikou People's Hospital, Hainan Haikou* 570208, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the clinical application value of sufentanil combined with dexamethasone in the treatment of postoperative intravenous self-controlled analgesia in children. **Methods**: Totally 84 children with general anesthesia of American Society of Anesthesiologists (ASA) Ⅰ to Ⅱ were randomly divided into the control group and the experimental group, with 42 cases in each group. The control group was treated with sufentanil, while the experimental group received sufentanil combined with dexamethasone. The vital signs such as respiratory rate (RR), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and blood oxygen saturation (SpO_2) were observed after surgery of 2, 6, 12, 24 and 48 h. Visual analogue scale (VAS) and latest modified sedation score (Ramsay score) were used to evaluate the sedative and analgesic effects of postoperative drugs, and adverse drug reactions were recorded. **Results**: There was no significant difference in RR, MAP, HR and SpO_2 between two groups ($P>0.05$). Postoperative VAS score and Ramsay score in the experimental group were lower than those in the control group, and incidence of adverse drug reactions such as respiratory inhibition, skin itching, nausea and vomiting, dizziness and urinary retention were lower than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion**: Compared with sufentanil alone for postoperative analgesia, sufentanil combined with dexamethasone can significantly improve the analgesic and sedative effects, and has weaker respiratory depression and fewer adverse drug reactions.

[**Keywords**] sufentanil; dexamethasone; children; postoperative pain; self-control analgesia

术后疼痛是人体接受手术刺激后的一种正常机体反应,然而严重的术后疼痛可造成机体的自主神经系统异常,患者可表现为心跳加快、血压上升、呼吸短促,并出现情绪烦躁、抑郁等不良反应,继而会导致患者消化系统功能紊乱和术后恢复时间延迟[1-2]。根据临床经验,积极有效的术后镇痛能够降低机体的应激反应,有利于患者术后呼吸、血压的稳定,对减少术后并发症、促进患者免疫功能的恢复具有积极作用[3]。小儿各个器官正处于发育阶段,生理和心理有别于成年人。小儿普遍对疼痛异常敏感,术后应激反应强烈且耐受力差,常表现出抵触行为、哭闹呻吟、焦虑不安情绪等[4],故临床上对小儿术后镇痛的实施方案尤为重要。目前临床上常用的麻醉镇痛药物是阿片受体激动剂舒芬太尼[5]。舒芬太尼是新型的高效、长效阿片类镇痛药物,临床应用具有强度高、安全范围宽、起效快、持续时间久、血流动力学稳定性好等优点,但镇痛效果仍达不到理想满意度[6-8]。地塞米松可调节组织血管对 5-羟色胺及脑咖肽的敏感性,降低疼痛感觉,可强化阿片类药物的镇痛作用。因此,本研究主要探讨舒芬太尼联合地塞米松在小儿术后静脉自控镇痛的应用价值,为围术期术后麻醉镇痛方法选择提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2015 年 10 月至 2018 年 6 月在我院择期手术的患儿 84 例,纳入标准:(1)年龄 5 ~ 12 岁;(2)术前美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅰ ~ Ⅱ级;(3)手术采用丙泊酚、七氟醚全身麻醉;(4)患儿及其家属知情同意。排除标准:(1)有阿片类药物过敏史及药物滥用史;(2)合并肝肾功能不全及心肺疾病;(3)体质量超标;(4)不能表达疼痛治疗反应。84 例患儿中,男 41 例,女 43 例,年龄 6 ~ 12(7.8±1.3)岁,体质量 20 ~ 32(18.5±3.2)kg。随机分为对照组和试验组各 42 例,两组患儿一般资料比较差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性,见表 1。

表 1　两组患儿一般资料比较

组别	例数	年龄/岁	男/女	身高/cm	体质量/kg	手术时间/min	麻醉时间/min
对照组	42	7.6±1.5	20/22	147.8±9.3	17.9±3.4	90.5±13.2	100.5±10.2
试验组	42	7.9±1.8	21/21	152.8±7.6	19.3±4.1	94.7±13.1	102.5±11.3
t 或 χ^2		1.123	0.927	1.434	1.251	1.084	0.911
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2　麻醉方法

两组患儿采用相同的麻醉方法。患儿按术前医嘱予以禁食、禁水,并在麻醉开始前 30 min 肌肉注射阿托品 0.02 mg/kg,入室后给予吸氧并建立外周静脉通道,监测多导联心电图、无创血压、血氧饱和度以及呼气末 CO_2 分压。待患儿入睡后,吸入对气道无刺激的 8% 七氟烷麻醉诱导后气管插管,导管准确定位后与麻醉机连接并调整参数。术中麻醉深度维持采用丙泊酚 3 ~ 5 mg/(kg·h)以及舒芬太尼 0.15 ~ 0.20 μg/(kg·h),根据手术需求,适当调整药物浓度以维持平稳状态。待患儿呼吸幅度和呼吸频率恢复正常时,拔除气管导管。

1.3　术后镇痛方法

对照组患儿给予舒芬太尼 2 μg/kg+昂丹司琼 100 μg/kg,两药均加生理盐水稀释至 100 mL;试验组患儿在对照组基础上联用地塞米松 150 μg/kg。两组均不给予负荷剂量,设置术后静脉镇痛泵的流速为 2 mL/h,PCA 每次

0.5 mL,常规锁定时间 15 min。患儿术后回病房经鼻导管持续低流量吸氧,告知患儿家属如何正确使用镇痛泵。

1.4 观察指标

常规监测并记录术后 2、6、12、24、48 h 的心率(HR)、呼吸频率(RR)、平均动脉压(MAP)和氧饱和度(SpO_2)。采用视觉模拟评分法(VAS)、最新改良镇静评分(Ramsay 评分)评价术后药物的镇静镇痛效果。VAS:无疼痛为 0 分,效果优为 1 ~ 2 分,基本满意为 3 ~ 5 分,尚可为 6 ~ 7 分,差为>7 分。Ramsay 评分:焦虑、烦躁为 1 分,安静为 2 分,嗜睡为 3 分,睡眠易被唤醒为 4 分,呼唤反应稍迟钝为 5 分,呼唤难以唤醒为 6 分;其中,2 ~ 4 分为镇静良好,5 ~ 6 分为过度镇静。同时注意患儿呼吸抑制、恶心、皮肤过敏反应、眩晕等不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,连续测量数据采用方差分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿术后生命体征指标及镇痛镇静评分比较

两组患儿术后各时点的 RR、MAP、HR、SpO_2 比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。试验组患儿的术后 VAS 评分低于对照组,而 Ramsay 评分高于对照组(P 均<0.01)。见表 2。

表 2 两组患儿术后生命体征指标及镇痛镇静评分比较

组别	例数	监测时间	HR/(次/分)	RR/(次/分)	MAP/kPa	SpO_2/%	VAS 评分/分	Ramsay 评分/分
对照组	42	术后 2 h	101.8±5.7	21.3±2.9	66.3±2.5	99.6±3.3	3.3±0.9	2.8±1.1
		术后 6 h	100.5±6.3	19.8±3.4	66.3±2.8	98.6±1.3	3.2±0.7	2.6±0.9
		术后 12 h	98.5±6.1	20.6±2.4	65.4±1.9	98.5±1.4	3.1±1.3	2.4±0.9
		术后 24 h	97.5±6.2	20.4±4.1	64.5±3.1	99.0±1.0	2.9±0.9	2.1±0.6
		术后 48 h	96.5±6.0	19.7±2.8	64.0±3.0	99.0±0.8	2.7±1.2	1.6±0.5
试验组	42	术后 2 h	99.7±5.2	20.9±3.3	64.9±2.8	99.1±2.5	3.1±0.8	3.7±1.4
		术后 6 h	99.5±6.8	20.4±3.7	64.5±3.2	98.3±1.2	2.9±0.7	3.5±1.0
		术后 12 h	98.1±6.2	20.8±3.2	64.1±3.0	98.4±1.3	2.7±0.4	3.2±0.9
		术后 24 h	97.5±6.3	19.9±3.3	63.8±3.6	99.1±0.6	2.0±0.7	2.7±0.7
		术后 48 h	96.0±6.1	21.2±2.9	63.1±3.1	99.3±0.5	1.5±0.6	2.4±0.6
F			45.353	67.403	84.232	50.338	9.838	7.484
P			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

2.2 两组患儿不良反应发生情况比较

试验组患儿呼吸抑制、皮肤瘙痒、恶心呕吐、眩晕及尿潴留等不良反应发生率均低于对照组(P 均<0.01),见表 3。

表 3 两组患儿不良反应发生情况比较 例(%)

组别	例数	呼吸抑制	皮肤瘙痒	恶心呕吐	眩晕	尿潴留
对照组	42	4(9.5)	5(11.9)	9(21.4)	4(9.5)	3(7.1)
试验组	42	1(2.4)	2(4.8)	5(11.9)	1(2.4)	1(2.4)
χ^2		11.485	10.009	14.295	11.485	9.472
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

小儿围术期术后镇痛治疗是一项繁杂而精细的临床工作,良好的术后镇痛治疗可以显著减少应激性激素如儿茶酚胺的产生,从而有效控制因疼痛引起的细微生理变化。强效镇痛药不仅能针对疼痛病理生理发病机制和作用的目标产生良好的镇痛作用,还能有效提高生物个体痛阈以及降低镇痛药品对机体神经、循环、内分泌、免疫系统的影响,从而维持生物机体生理内环境的相对平衡[9]。另外,术后为患儿提供良好的镇痛治疗,降低术后不良反应的发生率,也能使患儿保持良好的精神状态,极大地保护了患儿的安全,有利于快速康复。

舒芬太尼是阿片类药物中具备高选择性的 μ 受体激动剂,脂溶性较好、镇痛效果强、安全系数大,对生物机体各个系统无明显副作用[10]。有研究表明,舒芬太尼的脂溶性约为芬太尼的 2 倍,镇痛强度是芬太尼的 5 ~ 10 倍,不仅能快速通过血脑屏障,镇痛效果强,还对呼吸系统、免疫功能、循环影响较低,有利于维持生物机体生理内环境的相对稳定[11]。舒芬太尼还具有良好的镇静作用,可以使患者进入浅睡眠状态,同时血流动力学与其他阿片类药物相比更加稳定[12]。

本研究结果显示,试验组患儿术后呼吸频率、血氧饱和度、心率及血压平稳,提示地塞米松联合舒芬太尼可安全用于临床。此外,与对照组比较,试验组患儿术后 VAS 评分更低,Ramsay 评分更高,提示联用地塞米松可有效增强镇痛镇静效果。参考相关文献[13],推测地塞米松能抑制白细胞浸润及吞噬反应,减少缓激肽、5-羟色胺和前列腺素等致痛因子的释放而协助舒芬太尼产生更好的镇痛作用,同时抑制脂质递质白三烯等炎性介质的释放,减少机体术后应激性,因而试验组患儿术后 Ramsay 评分更高。

本研究结果提示,地塞米松联合舒芬太尼可减少阿片

类镇痛药物的不良反应,如皮肤瘙痒、呼吸抑制、恶心呕吐和尿潴留等。有研究[14]发现,术后应激反应以及炎性介质的释放导致副交感神经兴奋是触发恶心呕吐、呼吸抑制以及尿潴留的潜在机制。而地塞米松可拮抗前列腺素,释放内啡肽,减少缓激肽释放,抑制副交感神经,故能减轻皮肤瘙痒、呼吸抑制、恶心呕吐和尿潴留等不良反应,对保证手术疗效和围术期患儿生命安全具有积极作用[15]。

综上所述,与单用舒芬太尼进行术后镇痛比较,舒芬太尼联合地塞米松可显著提高镇痛镇静效果,且对呼吸抑制作用较弱,不良反应较少,可供临床参考选择。

参考文献:

[1] 刘宝珍, 宋子贤, 张艳红, 等. 术后多模式镇痛的研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(19): 2990-2994.

[2] 黄庆先, 王鹏. 罗哌卡因联合右美托咪定局部浸润对扁桃体切除患儿术后疼痛的影响[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(9): 26-28.

[3] 刘刚, 梁道琼, 李薇, 等. 阿片类药物对行机械通气新生儿疼痛程度、生命体征及远期神经功能发育的影响[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(7): 14-16.

[4] 高晋, 李中. 常用全身麻醉药物影响学习记忆功能的研究进展[J]. 生命科学仪器, 2015, 13(6): 11-14.

[5] 高明龙, 刘永哲, 马亚群. 小儿术后疼痛治疗[J]. 武警医学, 2015, 26(1): 1-4.

[6] 黎必万, 檀文好, 陈贤, 等. 瑞芬太尼和舒芬太尼在小儿先天性心脏病快通道麻醉的比较[J]. 临床医药实践, 2017, 26(2): 83-88.

[7] 罗卫, 覃秀梅. 神经外科手术麻醉中芬太尼和舒芬太尼的效果比较[J]. 河南医学研究, 2016, 25(2): 289-290.

[8] 叶虹, 谢思宁, 岳红丽, 等. 7~12 岁小儿神经外科术后疼痛现状及相关因素分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(5): 392-394.

[9] 姜虎飞. 瑞芬太尼与舒芬太尼全身麻醉后对患者苏醒质量影响的分析[J]. 系统医学, 2018, 3(7): 35-37.

[10] 张海霞, 申文. 高乌甲素超前镇痛对患者围术期应激反应及术后镇痛的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(10): 1049-1052.

[11] 郭宗锋. 舒芬太尼的临床应用[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(6): 516-519.

[12] 金平, 陆凤娇, 石翊飒. 阿片类药物用于小儿术后静脉镇痛的研究进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(10): 1419-1421.

[13] 沈亮言, 刘红霞. 经硬膜外导管注射地塞米松预防分娩镇痛后腰背疼痛的效果[J]. 安徽医学, 2018, 39(12): 1484-1486.

[14] 徐林梅, 孙彩虹, 汪海松. 右美托咪定联合帕洛诺司琼和地塞米松预防乳腺癌根治术后静脉自控镇痛恶心呕吐的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(16): 1873-1875.

[15] 曾毅, 高国一, 李忠云, 等. 小儿扁桃体术后舒芬太尼复合地塞米松镇痛的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(19): 119-120

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-01-07　修回日期:2019-02-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.010

· 论著 ·

孟鲁司特联合维生素 D 制剂对支气管哮喘患儿肺功能、氧化-抗氧化失衡和生活质量的影响

章成伟,林瑾 (丽水市妇幼保健院,浙江丽水　323000)

[摘要]目的:观察孟鲁司特联合维生素 D 制剂对支气管哮喘患儿肺功能、氧化-抗氧化失衡和生活质量的影响。**方法:**将 95 例支气管哮喘患儿按照随机数表法分为观察组 48 例和对照组 47 例。对照组在常规治疗基础上给予孟鲁司特钠咀嚼片治疗,观察组在对照组治疗基础上加用维生素 D 制剂治疗,两组均治疗 8 周。记录两组患儿血清维生素 D 水平、儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分、肺功能、氧化应激指标的变化,并比较两组患儿生活质量改善情况。**结果:**治疗后观察组血清 25-(OH)D 水平为(30.87±6.49) ng/mL,较治疗前的(23.93±7.34) ng/mL 增高($P<0.05$),对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组血清 25-(OH)D 水平高于对照组的(24.20±7.91)ng/mL($P<0.05$)。两组治疗后 C-ACT 分级和平均分值均较治疗前显著增高($P<0.05$),观察组治疗后 C-ACT 分级和平均分值均高于对照组($P<0.05$);两组治疗后 FEV1、FEV1/FVC、PEF、PEFR 均较治疗前提高($P<0.05$);观察组治疗后以上指标均高于对照组($P<0.05$);两组治疗后血清 SOD、GSH-Px 水平较治疗前升高,MAD 水平较治疗前降低(P 均<0.05);观察组治疗后 SOD、GSH-Px 高于对照组,MAD 低于对照组(P 均<0.05);两组治疗后中文版儿童生命质量哮喘特异性量表(PedsQL)中 4 个维度评分和总评分均较治疗前升高($P<0.05$),观察组治疗后以上评分均高于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组不良发生率比较差异无统计学意义(8.33% *vs* 6.38%,$P>0.05$)。**结论:**孟鲁司特联合维生素 D 制剂可显著提高支气管哮喘患儿机体维生素 D 水平,提高肺功能,促进氧化-抗氧化平衡,抑制氧化应激,有利于哮喘控制和生活质量的提高。

[关键词]孟鲁司特;维生素 D;支气管哮喘;肺功能;氧化应激

[中图分类号]R725.6　　**[文献标识码]**A　　**[文章编号]**1672-108X(2021)01-0030-06

作者简介:章成伟(1975.11-),男,大学本科,主治医师,主要从事儿科疾病临床工作,E-mail: zcw2106918@163.com。

Effects of Montelukast Combined with Vitamin D Preparations on Pulmonary Function, Oxidation-Antioxidant Imbalance and Quality of Life in Children with Bronchial Asthma

Zhang Chengwei, Lin Jin (*Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui, Zhejiang Lishui* 323000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the effects of montelukast combined with vitamin D preparations on pulmonary function, oxidation-antioxidant imbalance and quality of life in children with bronchial asthma. **Methods**: A total of 95 children with bronchial asthma were divided into the observation group (n = 48 cases) and the control group (n = 47 cases) according to the random number table. The control group was treated with montelukast chewable tablets on the basis of conventional treatment, and the observation group received vitamin D preparations on the basis of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. Serum level of vitamin D, Childhood Asthma Control Test (C-ACT) score, lung function and oxidative stress of two groups were recorded, and improvement of quality of life were compared. **Results**: After treatment, the serum level of 25-(OH)D in the observation group was (30.87±6.49) ng/mL, higher than that before treatment (23.93±7.34) ng/mL (P<0.05), there was no statistical significance in the control group before and after treatment (P>0.05). After treatment, the serum level of 25-(OH)D in the observation group was higher than that in the control group (24.20±7.91) ng/mL (P<0.05). After treatment, the C-ACT grading and average score of two groups were higher than those before treatment (P<0.05), and the C-ACT grading and average score of the observation group after treatment were higher than those of the control group (P<0.05). After treatment, FEV1, FEV1/FVC, PEF and PEFR in both groups were all higher than those before treatment (P<0.05), the above indicators in the observation group after treatment were higher than those in the control group (P<0.05). After treatment, the serum levels of SOD and GSH-Px in both groups were significantly higher than those before treatment, and the serum levels of MAD were significantly lower than those before treatment (P<0.05). After treatment, SOD and GSH-Px of the observation group were higher than those of the control group, and MAD was lower than that of the control group (P<0.05). The four dimension scores and total scores in Chinese version of pediatric quality of life inventory TM (PedsQL) in two groups after treatment were significantly higher than those before treatment (P<0.05), and the above scores in the observation group were higher than those in the control group (P<0.05). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the observation group and the control group (8.33% *vs* 6.38%, P>0.05). **Conclusion**: Montelukast combined with vitamin D preparations can significantly improve the level of vitamin D in children with bronchial asthma, improve the lung function, promote the oxidation-antioxidant balance, inhibit oxidative stress, and contribute to the improvement of asthma control and quality of life.

[**Keywords**] montelukast; vitamin D; bronchial asthma; lung function; oxidative stress

支气管哮喘是儿科常见的呼吸道Ⅰ型变态反应性疾病,是一种由肥大细胞、嗜酸粒细胞以及淋巴细胞介导的气道炎症性疾病。哮喘患儿表现出反复发作的胸闷、咳嗽、气急和喘息,对患儿生长发育、身心健康和日常生活质量造成严重影响[1]。临床中如何加强哮喘病情的控制,改善肺功能,提高患儿生活质量已成为临床关注的重点。《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》[2]中建议给予吸入性糖皮质激素(ICS)治疗是关键和基础,同时辅以白三烯受体拮抗剂(LTRA)治疗则能提高临床疗效,改善患者预后[3]。部分患儿采用长期的综合和规范化方案治疗后哮喘控制情况仍不甚理想,且肺功能和生活质量的改善仍达不到临床预期。近些年研究调查表明,支气管哮喘患儿普遍存在一种维生素D不足或缺乏状态,维生素D不足或缺乏不仅增加呼吸道感染和哮喘发生率,还能够诱发炎症反应和氧化应激,加速气道重塑和高反应性,不利于患儿预后[4-5]。本研究观察了孟鲁司特联合维生素D制剂对支气管哮喘患儿肺功能、氧化-抗氧化失衡和生活质量的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年9月至2018年2月我院收治的支气管哮喘患儿95例,按随机数表法分为2组。观察组48例,男27例,女21例;年龄6~12(8.86±2.20)岁;支气管哮喘病程0.6~5(2.39±0.86)年;哮喘病情分级为轻度21例、中度27例。对照组47例,男24例,女23例;年龄6~12(8.79±2.32)岁;病程0.8~5(2.46±0.92)年;哮喘病情分级为轻度19例、中度28例。两组患儿性别、年龄、病程、病情分级比较差异无统计学意义(P均>0.05),具有可比性。见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女)	支气管哮喘病程/年	病情严重程度/例	
					轻度	中度
观察组	48	8.86±2.20	27/21	2.39±0.86	21	27
对照组	47	8.79±2.32	24/23	2.46±0.92	19	28
t或χ^2		0.249	0.128	0.221	0.015	
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

纳入标准:(1)年龄≥6岁,诊断符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》[2]相关标准;患儿均为轻中度哮喘发作。轻度发作:自觉症状较轻,走路时出现气短,能平卧,能连续交谈、可伴轻度的烦躁和焦虑、呼吸频率加快,脉搏略增快,可闻及散在的呼气末哮鸣音,吸入短效β_2受体激动剂(SABA)后的最大呼气峰流量(PEF)占正常预计值>80%。中度发作:说话后气短气促、喜坐位、说话断续、情绪烦躁或焦虑,可见三凹

征,可闻及明显哮鸣音,呼吸频率加快、脉率增加,吸入 SABA 后 PEF 占正常预计值 60%～80%。(2)儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分<20 分。(3)患儿家属签署知情同意书,并经过我院伦理委员会批准。(4)纳入研究前 4 周未接受 β_2 受体激动剂、糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂(LTRA)、免疫调节剂和维生素 D 制剂。

排除标准:重度哮喘发作或危重患儿,支气管扩张,气胸,先天性支气管发育不良,严重肝肾功能障碍,自身免疫系统疾病,造血系统疾病,智力发育不良或不能配合完成相关检查,过敏体质,高钙、磷血症,佝偻病。

1.2　治疗方法

两组患儿均接受常规治疗,包括止咳化痰、吸氧、解痉平喘等,并给予 ICS 布地奈德气雾剂治疗,每次吸入 100～200 μg(1～2 吸),每日 1～2 次。对照组在常规治疗基础上给予孟鲁司特钠咀嚼片 4 mg/d,治疗 8 周;观察组在对照组治疗基础上给予维生素 D 滴剂(青岛双鲸药业有限公司,国药准字 H20113033,每粒 400 U),每次 1～2 粒,每天 1 次,疗程 8 周。

1.3　观察指标

1.3.1　维生素 D 水平测定　两组患儿均在治疗前后抽取静脉血 5 mL,离心 15 min(2 000 r/min)取血清放置于 -80 ℃ 冰箱中保存待测,本研究中以检测 25(OH)D 水平代表机体维生素 D 水平,采用双抗体夹心法测定(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)。

1.3.2　儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分　记录两组患儿治疗前后 C-ACT 分级和评分情况,C-ACT 评分应用于 4～12 岁的儿童,是评价患儿近 1 个月的哮喘控制情况,其中<20 分为控制不良,20～24 分为基本控制,25 分为完全控制[6]。

1.3.3　肺功能指标　治疗前后采用美国 Sensor Medics 公司生产的 6200 型肺功能仪检查相关肺功能指标包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC、呼气峰流速值(PEF)和呼气高峰流量(PEFR)。

1.3.4　氧化-抗氧化相关指标　两组患儿治疗前后抽取静脉血,其中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)采用采用分光光度法检测,丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸法测定,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.3.5　生活质量评定　采用中文版儿童生命质量哮喘特异性量表(PedsQL)实施评定,该量表适用于 5～12 岁的儿童,共包括 4 个维度:症状相关问题、担心相关问题、治疗相关问题、沟通相关问题。各个维度得分为所涉及条目总分除以条目数;量表总分为所回答所有条目分值总和除以回答的条目数。分值越高表示生命质量越高[7]。

1.3.6　不良反应　记录两组患儿治疗期间的不良反应。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内采用配对 t 检验;组间比较采用成组 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;单项有序资料比较采用非参数秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿治疗前后血清 25(OH)D 水平的比较

两组患儿治疗前血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组血清 25(OH)D 水平较治疗前增高,差异有统计学意义($t=4.934$,$P<0.05$);对照组治疗前后比较差异无统计学意义($t=0.873$,$P>0.05$)。治疗后观察组血清 25(OH)D 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　两组患儿治疗前后血清 25-(OH)D 水平比较

组别	例数	治疗前/(ng/mL)	治疗后/(ng/mL)
观察组	48	23.93±7.34	30.87±6.49 *
对照组	47	23.88±8.10	24.20±7.91
t		0.195	4.883
P		>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2　两组患儿治疗前后 C-ACT 分级和评分情况比较

两组患儿治疗前 C-ACT 分级和评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患儿 C-ACT 分级和平均分值均较治疗前增高,差异有统计学意义(治疗组 $Z=8.376$、$t=9.445$,对照组 $Z=7.314$、$t=8.275$,P 均<0.05);观察组治疗后 C-ACT 分级和平均分值均高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3　两组患儿治疗前后 C-ACT 分级、平均分值比较

组别	例数	治疗前 C-ACT 分级/例(%)			治疗前	治疗后 C-ACT 分级/例(%)			治疗后
		<20 分	20～24 分	25 分	C-ACT 评分/分	<20 分	20～24 分	25 分	C-ACT 评分/分
观察组	48	48(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	15.34±2.87	5(10.42)	16(33.33)	27(56.25)	23.43±1.12 *
对照组	47	47(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	15.12±2.60	11(23.40)	16(34.04)	20(42.55)	21.20±1.32 *
Z 或 t			0.000		0.213		3.154		5.885
P			>0.05		>0.05		<0.05		<0.05

注:* 与治疗前比较,$P<0.05$

2.3　两组患儿治疗前后肺功能指标比较

两组患儿治疗前肺功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗后 FEV1、FEV1/FVC、PEF、PEFR 均较治疗前提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后以上指标均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后肺功能指标的比较

组别	例数	FEV1/L		FEV1/FVC/%		PEF/(L/s)		PEFR/(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	1.38±0.26	1.86±0.34*	58.84±8.50	72.54±7.50*	2.83±0.54	4.65±0.46*	1.39±0.29	3.42±0.56*
对照组	47	1.35±0.24	1.71±0.32*	59.90±9.21	66.20±8.66*	2.79±0.58	3.94±0.51*	1.46±0.26	2.75±0.59*
t		0.531	2.213	0.572	3.893	0.489	6.165	0.610	5.678
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：* 与治疗前比较，$P<0.05$

2.4 两组治疗前后氧化-抗氧化指标比较

两组治疗前氧化-抗氧化指标比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；两组治疗后血清 SOD、GSH-Px 水平较治疗前升高，MAD 水平较治疗前降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组治疗后 SOD、GSH-Px 水平高于对照组，且 MAD 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 5。

2.5 两组患儿治疗前后生活质量比较

两组患儿治疗前生活量表评分比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；两组患儿治疗后中文版 PedsQL 量表中症状相关问题、治疗相关问题、担心相关问题沟通相关问题、总评分均较治疗前显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$），观察组治疗后以上评分均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 6。

表 5 两组治疗前后氧化-抗氧化指标的比较

组别	例数	SOD/(U/L)		GSH-Px/(U/mL)		MDA/(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	48.23±11.90	81.39±17.50*	153.98±36.54	226.76±45.32*	3.98±1.10	1.56±0.45*
对照组	47	50.76±12.67	72.15±15.54*	149.94±35.12	196.54±41.50*	3.92±1.13	2.27±0.52*
t		0.340	2.734	0.314	3.394	0.289	7.120
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：* 与治疗前比较，$P<0.05$

表 6 两组治疗前后中文版 PedsQL 量表评分比较 分

组别	例数	症状相关问题		治疗相关问题		担心相关问题		沟通相关问题		总评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	73.34±9.83	89.39±8.65*	75.56±7.50	87.13±6.80*	69.83±9.12	86.60±8.30*	76.12±8.11	89.80±8.77*	74.10±9.76	87.87±9.12*
对照组	47	72.10±9.46	83.19±7.21*	73.29±8.91	81.29±7.11*	68.56±8.54	79.33±7.43*	77.76±8.54	83.50±8.50*	73.54±8.56	81.12±9.65*
t		0.277	3.436	0.569	4.176	0.223	4.873	0.319	3.071	0.298	3.658
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：* 与治疗前比较，$P<0.05$

2.6 两组不良反应情况比较

观察组出现 2 例轻微的胃肠道反应，2 例头痛，不良反应发生率为 8.33%；对照组出现 2 例轻微的胃肠道反应，1 例头痛，不良反应发生率为 6.38%。两组患儿对这些轻微的不良反应均能耐受，不影响治疗过程，两组不良发生率比较差异无统计学意义（$\chi^2=0.259$，$P>0.05$）。

3 讨论

儿童支气管哮喘患病率呈逐年增加的趋势，相关流行病学调查显示，我国支气管哮喘患者中约有 30% 为 12 岁以下的儿童。哮喘已经成为危害儿童身心健康和生活质量常见的呼吸道疾病之一[8]。该病本质属于一种气道炎症性疾病，嗜酸粒细胞、淋巴细胞和肥大细胞等炎症细胞聚集在气道黏膜，并释放大量炎细胞介质如白三烯、组胺、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF-α）等，从而诱发气道高反应性，可逆性的气流受限和气道重塑[2]。随着对哮喘发病机制的研究，有研究报道机体中氧化-抗氧化系统失衡导致的氧化应激与哮喘的发生、发展密切相关[9]。正常情况下机体内氧化与抗氧化系统保持在动态平衡状态，致病因素会打破两者平衡（氧化能力增强，抗氧化防御力量减弱），从而诱发机体氧化应激，大量氧自由基生成导致重要脏器组织的脂质过氧化损伤。SOD 和 GSH-Px 是机体重要的抗氧化酶，是清除组织内过多的氧自由基的关键力量；MAD 是机体脂质过氧化损伤的代谢物，是反映氧化应激程度和氧化能力的重要指标[10]。有研究显示，哮喘患者血清 SOD 和 GSH-Px 可显著降低，而 MAD 水平则显著增高，提示了氧化应激参与了其发病，而大量氧自由基是引起气道黏膜损伤，黏膜炎性水肿，气道重构的重要的因素[10]。此外，氧化应激亦能够通过激活核因子-κB（NF-κB）信号通路，诱导大量炎性细胞因子参与气道高反应性和气道痉挛[11]。因此，积极促进机体氧化-抗氧化恢复平衡，抑制氧化应激，对改善哮喘患儿预后十分重要。

如何加强哮喘病情控制，改善肺功能，提高生活质量是治疗儿童哮喘的基本目标。目前在吸入性糖皮质激素（ICS）治疗基础上给予 LTRA 受到临床的青睐。孟鲁司特属于一种新型的 LTRA，可特异性地与患儿气道中的白三烯受体相结合，从而阻断白三烯诱发的气道炎

症反应和高反应性[12]；还能够促进 Th1/Th2 平衡，阻断 IL-6 和 TFN-α 等炎症因子合成而发挥免疫炎症调节作用，对肺功能起到有效保护作用[13]。另有研究认为，孟鲁司特属于非激素类抗炎药，可抑制淋巴细胞、嗜酸粒细胞和单核巨噬细胞活化，减少此类炎性细胞释放过氧化物和氧自由基，具有抗炎、抗氧化功能[14]。该药安全性高，适用于儿童和老年哮喘，在缓解哮喘患儿临床症状、改善患儿预后方面具有独特的疗效。然而仍有部分患儿哮喘病情控制情况、综合疗效不甚满意，因此还需要探寻更加行之有效的综合治疗方案。

维生素 D 是保证儿童生长发育的必需营养素。维生素 D 在维持机体免疫稳定，促进细胞分化增殖，调控相关激素分泌、抗炎抗氧化方面具有重要的作用。目前临床将 25(OH)D 应用于评价机体维生素 D 水平，是反映机体维生素 D 营养状态的最佳指标[15]。虽然近些年我国儿童营养膳食有了显著的改善，但是仍普遍存在维生素 D 不足状态[血清 25-(OH)D<30 ng/mL]。国内的一项关于 0～16 岁儿童维生素 D 营养状况的大样本研究[16]显示，儿童血清 25-(OH)D 水平仅为(29.63±12.83) ng/mL，维生素 D 不足或缺乏比例高达 60.50%。国外研究显示，支气管哮喘患儿中维生素 D 水平显著低于正常儿童，且其不足或缺乏比例高达 75%[17]。维生素 D 不足或缺乏不仅增加呼吸道感染和各类肺炎的风险，还显著增加支气管哮喘的患病风险。有研究显示，维生素 D 水平与哮喘患儿肺功能密切相关，其水平越低则患儿大气道和小气道功能障碍越显著[18]。另有研究显示，维生素 D 不足或缺乏是哮喘急性发作和复发的重要因素[19]。动物实验显示，维生素 D 水平与炎症反应密切相关，给予哮喘大鼠补充 1,25-$(OH)_2$-D_3 后，大鼠气道中嗜酸粒细胞比例、IL-17 表达水平显著降低，且支气管黏液分泌量显著减少[20]。另有一项研究显示，血清维生素 D 水平越低则支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶-9(MM-9)含量越高，提示了维生素 D 不足或缺乏参与了气道重构[21]。既往有研究报道显示，补充维生素 D 辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘具有良好的效果，不仅能够下调呼出气一氧化氮(FeNO)水平，还能改善肺功能，促进患儿康复，且安全性好[22]。本研究采用维生素 D 制剂亦取得不错的疗效。补充维生素 D 可发挥以下药理学功效：(1)维生素 D 与支气管黏膜上皮的维生素 D 受体(VDR)相结合，从而抑制气道炎性细胞激活后浸润、集聚和炎症介质释放，减轻气道水肿，抑制气道痉挛和减轻气道高反应性[23]。(2)维生素 D 可调节 Th1/Th2 细胞平衡，改善机体免疫功能，提高气道对病原微生物的抵抗能力，还能够抑制 IgE 介导的免疫炎症反应。(3)维生素 D 可抑制支气管中成纤维细胞增殖和迁移，维持细胞外基质合成-降解平衡，从而抑制气道重构[19]。(4)动物实验证实，维生素 D 还可以通过相关途径抑制氧化应激，提高 SOD 活性水平，清除氧自由基，保护气道黏膜上皮细胞[24]。

本研究结果显示，观察组治疗后血清 25(OH)D 水平高于对照组；两组治疗后 C-ACT 分级和平均分值均显著增高，观察组治疗后 C-ACT 评分、肺功能均显著升高，观察组治疗后以上指标均高于对照组；两组治疗后血清 SOD、GSH-Px 水平显著升高，MAD 水平降低，观察组治疗后以上指标改善情况均优于对照组。观察组治疗后生活质量高于对照组。两组不良发生率比较差异无统计学意义。提示了孟鲁司特联合维生素 D 制剂可以有效改善患儿机体维生素 D 营养状况，提高肺功能，促进氧化-抗氧化平衡，抑制氧化应激，有利于哮喘控制和生活质量的提高。两者可能发挥协同效应，从多靶点、多途径发挥药理学作用，从而使患儿获益最大化。

参考文献：

[1] 李欣璐，余晓芳，李新辉. 新疆某地区哮喘患儿主观生活质量及影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志，2015，23(4)：405-408.

[2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志，2016，54(3)：167-181.

[3] MILIGKOS M，BANNURU RR，ALKOFIDE H，et al. Leukotriene receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents：a systematic review and meta-analysis[J]. Annals of internal medicine，2015，163(10)：756-762.

[4] GINTER E，SIMKO V. Deficiency of vitamin D and vitamin C in the pathogenesis of bronchial asthma[J]. Bratisl Lek Listy，2016，117(6)：305-307.

[5] 张路，林江涛. 维生素 D 与支气管哮喘研究进展[J]. 中华医学杂志，2015，95(38)：3154-3156.

[6] 马春艳，王鑫，张亚京，等. 儿童哮喘控制测试及哮喘患儿生命质量量表在支气管哮喘规范化管理中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志，2010，25(16)：1233-1235.

[7] 彭艳芬，程茜. 中文版儿童生命质量哮喘特异性量表的信度和效度评价[J]. 中国当代儿科杂志，2010，12(12)：943-946.

[8] 蔡仪术，陈简，陈国春. 脾氨肽联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘的疗效及其对血清 $CD4^+$、$CD8^+$、IgE 水平的影响[J]. 儿科药学杂志，2018，24(9)：20-23.

[9] 徐丽，张倩. 氧化与抗氧化机制在支气管哮喘发生发展中的作用[J]. 国际呼吸杂志，2016，36(21)：1666-1669.

[10] KLENIEWSKA P，PAWLICZAK R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma[J]. Biomed pharmacother，2017，94(10)：100-108.

[11] 陈伟，马磊，杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠的抗氧化应激作用及 NF-κB 信号通路的调控[J]. 郑州大学学报(医学版)，2016，51(6)：762-765.

[12] 崔珍，金晓群，李永莲，等. 白三烯受体拮抗剂对肺炎支原体肺炎伴喘息患儿预后的影响[J]. 儿科药学杂志，2017，23(10)：10-14.

[13] 吴海丽，李贤斌. 气雾型布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效及对肺功能和血清炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报，2016，22(5)：467-469.

[14] 郭玥希，杨小红，熊素琼，等. 孟鲁司特钠对支气管哮喘患者血清细胞因子和肺功能的影响[J]. 中国医药导报，2016，13(21)：149-152.

[15] 祝雪萍. 孟鲁司特与维生素 D 联合治疗婴幼儿喘息性疾病临床研究[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(2): 16-19.
[16] 王慧燕, 温怀凯, 王玲莉, 等. 6 651 例 0~16 岁儿童维生素 D 营养状况调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 20(9): 1325-1327.
[17] DABBAH H, YOSEPH RB, LIVNAT G, et al. Bronchial reactivity, inflammatory and allergic parameters, and vitamin D levels in children with asthma[J]. Respir Care, 2015, 60(8): 1157-1163.
[18] 谭力, 吴澄清, 张泉. 支气管哮喘患儿血清 25-羟维生素 D_3 水平及其与肺功能、呼出气一氧化氮的关系[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 613-616.
[19] HLL S C, AGRAWAL D K. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of data from the past 5 years [J]. Clin Ther, 2017, 39(5): 917-929.
[20] 郭欣, 洪建国, 周小建, 等. 细菌溶解产物和 1,25-二羟维生素 D_3 对支气管哮喘小鼠呼吸道炎症的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(12): 936-939.
[21] 蒋鲲, 张慧燕, 陆小霞, 等. 支气管哮喘患儿血清 25-羟维生素 D_3 水平与血清及支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶-9 的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 34(4): 279-283.
[22] 陈言钊, 李宁, 郭彤, 等. 维生素 D_3 辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘的效果[J]. 广东医学, 2017, 38(7): 1101-1103.
[23] KARTAL Ö, KATTAL A T. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma: correspondence 2 [J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(6): 578-582.
[24] 赵海金. 维生素 D 上调蛋白 1(VDUP1)参与哮喘氧化应激的作用及分子机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2008: 14-16.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-02-11 修回日期:2019-05-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.011

· 论著 ·

我国静脉用药集中调配中心信息化和自动化现状调查

杨春松,杨亚亚,张伶俐,林芸竹,俞丹 (四川大学华西第二医院,出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川成都 610041)

[摘要]**目的**:采用横断面研究法调查我国 137 家医疗机构静脉用药集中调配中心(PIVAS)的信息化和自动化现状,分析 PIVAS 所在省份和医院级别对信息化和自动化的影响,为我国 PIVAS 信息化和自动化建设和发展提供参考。**方法**:采用调查研究法,通过网络对各医院 PIVAS 负责人进行问卷调查,包括自动化环节、自动化设备、审方模式、审方软件、审方人员、信息化和自动化取得的成效,并分析 PIVAS 自动化和信息化建设现状和所在省份、医院级别的相关性。**结果**:共发出问卷 138 份,回收有效问卷 137 份,有效回收率为 99.3%。调查显示,大部分医院 PIVAS 做到了处方前置审核,主要审方模式为人工审核与审方软件相结合,主要审方人员为 PIVAS 药师,被 PIVAS 使用最多的自动化设备为自动摆药机。调查对象普遍认同自动化和信息化建设提高了工作效率、医嘱合格率、用药安全性和有效性,降低了劳动强度。自动化和信息化建设不受省份和医院级别影响。**结论**:我国 PIVAS 信息化和自动化程度较好,且取得了一定成绩,建设情况不受省份和医院级别影响。有必要进一步完善 PIVAS 信息化和自动化建设标准,为 PIVAS 信息化和自动化建设提供参考。

[关键词]静脉用药集中调配中心;信息化;自动化;问卷调查
[中图分类号]R95 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0035-04

Investigation on Status of Informatization and Automation in Pharmacy Intravenous Admixture Services in China

Yang Chunsong, Yang Yaya, Zhang Lingli, Lin Yunzhu, Yu Dan (*West China Second Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan Chengdu* 610041, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the current status of informatization and automation of pharmacy intravenous admixture services (PIVAS) in 137 medical institutions in China based on cross-sectional study, and analyze the impact of PIVAS in the province and hospital level on informatization and automation, so as to provide reference for the construction and development direction of informatization and automation in PIVAS in China. **Methods**: The method of investigation and research was adopted to conduct a questionnaire survey on the leaders of PIVAS in each hospital through the network, including the automation link, automation equipment, review mode, review software, review staff, information and automation results. The relationship between the status of informatization and automation and province and hospital level was analyzed. **Results**: A total of 138 questionnaires were sent out and 137 valid questionnaires were retrieved, with the effective response rate of 99.3%. The survey showed that PIVAS in most hospitals had achieved pre-prescription review, and the main prescription review mode was the combination of manual review and prescription review

基金项目:国家卫生计生委员会项目,编号 2018-QT-002-药政(2017)3 号。
作者简介:杨春松(1986.05-),男,博士,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail: yangchunsong_123@126.com。
通讯作者:俞丹(1977.02-),女,主任医师,主要从事医院药学工作,E-mail: 877081400@qq.com。

software. The main prescription review staff were PIVAS pharmacists, and the automation equipment most used by PIVAS was the automatic dispensing machine. Respondents generally agreed that the construction of automation and informatization could improve the work efficiency, compliance rate of medical orders, safety and effectiveness of medication, and reduce the labor intensity. The construction of automation and informatization was not affected by province and hospital level. **Conclusion**: PIVAS has made some achievements of informationization and automation in China. The construction situation is not affected by province and hospital level. It is necessary to further improve the construction standards of PIVAS informatization and automation to provide references for the construction of PIVAS automation and informatization.

[**Keywords**] pharmacy intravenous admixture services; informatization; automation; questionnaire survey

静脉用药集中调配中心(PIVAS)是指在符合国际标准、依据药物特性设计的操作环境下,经过药师审核的处方由受过专门培训的药学技术人员严格按照标准操作程序进行全静脉营养、细胞毒性药物和抗生素等静脉药物的混合调配,为临床提供优质产品和药学服务的机构[1-2]。随着医院患者数量逐渐增加,PIVAS 工作强度也逐步增加,部分医院在 PIVAS 多工作环节引入自动化、信息化设备和软件,以减轻工作人员的劳动强度,同时可提高调配安全性、减少差错[3-4]。为了解我国 PIVAS 自动化和信息化建设现状,采用调查研究法,通过网络对我国 137 家医疗机构 PIVAS 负责人进行问卷调查,包括自动化环节、自动化设备、审方模式、审方软件、审方人员、信息化和自动化取得的成效,并分析 PIVAS 自动化和信息化建设现状和所在省份、医院级别的相关性,为 PIVAS 信息化和自动化建设提供参考。

1　资料和方法

1.1　一般资料

选取我国 137 家医疗机构 PIVAS 负责人为调查对象,调研时间为 2019 年 3 月至 2019 年 4 月,借助问卷星平台,通过网络发放问卷 138 份,回收有效问卷 137 份,有效回收率 99.3%。

1.2　调研方法

本研究采用自行编制的问卷调查表收集数据,调查我国 PIVAS 的建设的基本情况,问卷内容包括:(1)调查对象基本信息;(2)自动化和信息化建设情况:①配备了自动化设备的环节,②引入的自动化设备,③PIVAS 审方模式,④审方软件,⑤审方人员,⑥信息化和自动化取得的成效[4-10]。

1.3　质量控制方法

本研究在调查前、调查中和调查后均实施质量控制。(1)调查前:主要通过参考国内外已发表的相关文献和 PIVAS 实际工作情况,科学设计调查问卷,同时选取有 PIVAS 工作经验的员工为调查员,并进行严格培训;(2)调查中:按照培训的调查方案,发放调查问卷,对有疑问的调查对象,给予详细解释;(3)调查后:检查调查问卷是否有缺项,若有缺项及时联系调查对象,并对问卷进行编码,严格按照问卷内容进行数据录入和检查。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析,不服从正态分布则采用秩和检验,计数资料采用 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

本研究的调查对象中 39.4%(54/137)为男性,60.6%(83/137)为女性;56.2%(77/137)所在省份处于东部,27.0%(37/137)为西部,16.8%(23/137)为中部;74.5%(102/137)所在医院级别为三级甲等,13.9%(19/137)为三级乙等,11.7%(16/137)为二级甲等;3.6%(5/137)职务为药学部主任,87.6%(120/137)为 PIVAS 主任/负责人,6.6%(9/137)为护士长,2.2%(3/137)为组长;12.4%(17/137)专业技术职称为主任药(护)师,45.3%(62/137)为副主任药(护)师,37.2%(51/137)为主管药(护)师,5.1%(7/137)为药(护)师;81.8%(112/137)的医院含 PIVAS 数量为 1 个,16.8%(23/137)医院为 2 个,0.7%(1/137)医院为 3 个,0.7%(1/137)医院为 4 个。人员在 PIVAS 工作时间为 1 ~ 22(5.57±3.38)年,中位数为 5 年。

2.2　自动化建设情况

71.5%(98/137)医院 PIVAS 配备了自动化设备,主要包括审方环节 51.8%(71/137)、摆药环节 16.1%(22/137)、配液环节 13.1%(18/137)、复核环节 9.5%(13/137)、分拣环节 13.9%(19/137)及配送环节 6.6%(9/137)。具体的自动化设备为:智能存取机 13.9%(19/137)、智能输液架 5.1%(7/137)、自动盘点机 8.8%(12/137)、PIVAS 针剂统排机 4.4%(6/137)、自动化配液设备 12.4%(17/137)、PIVAS 贴签机 30.7%(42/137)、PIVAS 舱内核对系统 16.8%(23/137)、PIVAS 舱外核对系统 15.3%(21/137)、条码扫描仪 65.0%(89/137)、物流运输轨道 6.6%(9/137)。见表 1。

2.3　信息化建设情况

PIVAS 审方模式:人工审核 27.0%(37/137)、审方软件审核 1.5%(2/137)、人工审核与审方软件相结合 71.5%(98/137)。79.6%(109/137)的医院 PIVAS 做到处方前置审核,20.4%(28/137)未做到处方前置审核。PIVAS 审方人员分为 3 类:临床药师 1.5%(2/137)、PIVAS 药师 78.8%(108/137)、临床药师与 PIVAS 药师相结合 19.7%(27/137)。

表 1 PIVAS 配备的自动化设备 例(%)

项目	例数
自动摆药机	130(94.9)
条码扫描仪	89(65.0)
PIVAS 贴签机	42(30.7)
PIVAS 舱内核对系统	23(16.8)
PIVAS 舱外核对系统	21(15.3)
智能存取机	19(13.9)
自动化配液设备	17(12.4)
自动盘点机	12(8.8)
物流运输轨道	9(6.6)
自动分包机	7(5.1)
智能输液架	7(5.1)
智能药柜	6(4.4)
PIVAS 针剂统排机	6(4.4)
PIVAS 剥盖机	3(2.2)
自动发药机	0(0)
其他	3(2.2)
无	31(22.6)

67.88%(93/137)PIVAS 配备了审方软件,包括美康 17.5%(24/137)、博龙 8.0%(11/137)、智慧园 5.1%(7/137)、自主研发 4.4%(6/137)、科伦 4.4%(6/137)、康联达 4.4%(6/137)、超然 4.4%(6/137)、大通 2.9%(4/137)、大医通 2.2%(3/137)、PASS 2.2%(3/137)、天际健康 1.5%(2/137)、逸曜 1.5%(2/137)、天健 1.5%(2/137)、其他 8.0%(11/137)。

2.4 PIVAS 自动化和信息化建设取得成效

对于 PIVAS 自动化和信息化建设取得的成效,46.0%(63/137)非常认同提高了医嘱合格率,减少了差错事件;48.9%(67/137)非常认同提高了用药安全性和有效性;46.7%(64/137)非常认同提高了工作效率;27.7%(38/137)非常认同降低了配置成本;44.5%(61/137)非常认同降低了劳动强度;44.5%(61/137)非常认同增强了 PIVAS 工作人员的安全性;34.3%(47/137)非常认同提高了患者满意度;38.0%(52/137)非常认同提高了临床科室对药学部服务的满意度;与 PIVAS 自动化和信息化建设前医院空间及布局比较,40.9%(56/137)非常认同节省了空间、优化了布局。见表 2。

2.5 PIVAS 自动化和信息化与所在省份和医院级别相关性

本研究结果显示,PIVAS 自动化和信息化与所在省份和医院级别无关,见表 3。

表 2 PIVAS 自动化和信息化建设取得成效 例(%)

项目	非常不认同	比较不认同	一般认同	比较认同	非常认同
提高了医嘱率合格率,减少了差错事件	9(6.6)	5(3.6)	17(12.4)	43(31.4)	63(46.0)
提高了用药安全性和有效性	9(6.6)	8(5.8)	9(6.6)	44(32.1)	67(48.9)
提高了工作效率	8(5.8)	9(6.6)	20(14.6)	36(26.3)	64(46.7)
降低了配置成本	16(11.7)	15(10.9)	38(27.7)	30(21.9)	38(27.7)
降低了劳动强度	6(4.4)	11(8.0)	17(12.4)	42(30.7)	61(44.5)
增强了 PIVAS 工作人员的安全性	8(5.8)	7(5.1)	14(10.2)	47(34.3)	61(44.5)
提高了患者满意度	9(6.6)	11(8.0)	32(23.4)	38(27.7)	47(34.3)
提高了临床科室对药学部服务的满意度	7(5.1)	7(5.1)	25(18.2)	46(33.6)	52(38.0)
节省空间、优化布局	7(5.1)	12(8.8)	22(16.1)	40(29.2)	56(40.9)

表 3 PIVAS 自动化和信息化建设与省份区域、医院级别相关性

项目		省份区域					医院级别				
		东部	西部	中部	χ^2	P	三级甲等	三级乙等	二级甲等	χ^2	P
审方模式	人工	22	9	6			30	3	4	3.011	>0.05
	审方软件	2	0	0	2.667	>0.05	2	0	0		
	人工+审方软件	53	28	17			70	16	12		
是否处方前置审核	是/否	62/15	28/9	19/4	0.509	>0.05	80/22	16/3	13/3	0.377	>0.05
审方人员	临床药师	2	0	0			2	0	0	4.125	>0.05
	PIVAS 药师	58	32	18	3.762	>0.05	79	14	15		
	临床药师+PIVAS 药师	17	5	5			21	5	1		

3 讨论

处方前置审核是 PIVAS 运行的核心内容,是医师开具处方后,处方前置系统自动的对处方开具用药进行溶媒的选择、配伍禁忌、相互作用、用法用量等预审,针对系统预审出的不合理处方应经审方药师进行复审,以便及时与临床医师沟通调整用药医嘱[11-12]。本研究结果显示,我国大部分医院 PIVAS 充分应用了处方前置审核的优势,在 PIVAS 开展了处方前置审核,主要审方模式为人工审核与审方软件审核相结合的模式,主要审方人员为 PIVAS 药师,通过处方前置审核的信息化建设提高了医嘱合格率、用药安全性和有效性,使药学服务更加精准,但 20.4%(28/137)医院未做到处方前置审核,可能与部分医院信息化建设不完善有关,即未能采购前置审方的配套硬件和软件,同时也可能是因部分医院尚未重视处方的前置审核,未能实现 PIVAS 从用药配置到用药把关的观念转变,在未来 PIVAS 的工作中,需进一步重视处方前置审核,将差错拦截在药学服务的前端,更有利于保障患者安全合理用药。本研究结果显示,PIVAS 使用最多的自动化设备为自动摆药机,应用这一设备后提高了工作效率,降低了劳动强度,正是因为自动摆药机改变了原来按病区摆药的模式,实现了按药品

品种进行的统排模式,摆药、贴签的智能化、流水化操作,明显提高摆药贴签工作效率,也减少了相关差错事件,并降低了员工的劳动强度[13]。由此说明我国各省份和各种级别医院推行 PIVAS 信息化和自动化取得了一定的成绩,保证了用药的安全性、有效性和经济性。

本研究还存在一些局限性:首先,我国医院 PIVAS 的数量及地理分布没有完整确切的统计,因此横断面调查研究很难进行随机抽样;其次,调查范围涉及我国的东部、中部及西部地区,研究结果具有很好的代表性,但横断面调查研究不能做因果推断,有必要进一步开展前瞻性研究追踪 PIVAS 信息化和自动建设的成效。

针对 PIVAS 规模大、分工细、岗位多、劳动强度大及风险高的实际情况[14],一套适合 PIVAS 信息化及自动化的建设标准对于 PIVAS 在全国的推广及应用显得尤为重要。因此,我国有必要进一步完善 PIVAS 信息化和自动化建设标准,对将来 PIVAS 信息化和自动化建设提供依据和发展方向。未来我国医院 PIVAS 信息化和自动化建设不但大力推行自动审方系统和自动摆药系统,还能普及智能配液系统、智能分拣系统、自动运送系统,将输液及时送达病区供患者使用,实现药品从医师开药到患者用药全程的自动化信息化的闭环管理模式[15],只有提高患者用药的安全性和有效性,才能充分发挥药学部门在保障患者用药安全方面的作用。

参考文献:

[1] 胡伟, 鲁超, 刘丽萍, 等. 我院静脉用药调配中心建设与工作体会[J]. 中国药业, 2011, 20(19): 58-60.

[2] 龚婷, 郭韧, 吴翠芳, 等. 静脉用药调配中心的建设与收费标准探讨[J]. 药品评价, 2012, 9(14): 38-40.

[3] 徐建东, 易娟娟, 陈强, 等. 静脉药物配置中心信息化管理提升临床药学服务能力探索[J]. 中国医院, 2017, 21(2): 60-62.

[4] 石萍. 我院静脉用药调配中心信息化系统的改进[J]. 中国药房, 2015, 26(4): 506-508.

[5] 连玉菲, 尚清, 段宝京, 等. DS8000 智能分拣系统在我院 PIVAS 的应用效果[J]. 中国药房, 2017, 28(7): 933-937.

[6] 徐嵘, 承志强, 洪蕾, 等. 我院基于 PIVAS MATE 软件实行静脉用药集中调配全程信息化管理的实践[J]. 中国药房, 2014, 25(13): 1177-1180.

[7] 高天行. 浅谈自动化配置设备在静脉药物配置中心的应用前景和进展[J]. 黑龙江科技信息, 2016(22): 109.

[8] 陈蕾蕾, 张嘉欣, 周乃彤, 等. 四川省临床药学培养模式及认知现状调研[J]. 中国药事, 2018, 32(5): 694-700.

[9] 王冠元, 刘婧琳, 施琪, 等. 全程信息化管理在我院 PIVAS 的应用实践[J]. 中国药房, 2018, 29(7): 873-877.

[10] 郑碧容. 静脉用药调配中心智能化与信息化的应用[J]. 海峡药学, 2018, 30(9): 289-290.

[11] 黄继勋, 陈凯霞. 我院静脉用药集中调配中心自动化智能建设与实践[J]. 中国药房, 2017, 28(34): 4839-4842.

[12] 田刚强. 浅谈处方前置审核系统在保障患者用药安全中的作用[J]. 光明中医, 2019, 34(8): 1294-1296.

[13] 沈国荣, 尤晓明, 李轶, 等. 我院 PIVAS 的自动化建设与实践[J]. 中国药房, 2017, 28(7): 940-943.

[14] 金岚, 陆晓彤, 丁亦凡, 等. 静脉用药调配中心信息化建设及应用[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(3): 50-53.

[15] 马姝丽. 浅谈闭环管理在静脉药物集中调配中心的应用[J]. 北方药学, 2018, 15(10): 179-181.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-10-11　修回日期:2019-11-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.012

· 论著 ·

2 例伪膜性肠炎患儿的药学监护及文献复习

朱明媚,郭慧蕾,石雅丽,何心 (南京医科大学附属儿童医院,江苏南京　210008)

[摘要]**目的**:探讨临床药师在伪膜性肠炎患儿治疗过程中的作用。**方法**:分析临床药师对 2 例伪膜性肠炎患儿提供药学监护及营养支持的过程,并结合相关文献进行讨论。**结果**:经过临床药师的干预,患儿大便次数减少,营养状况明显改善,伪膜性肠炎好转。**结论**:临床药师在伪膜性肠炎患儿的药学监护、营养支持过程中具有重要作用。

[关键词]伪膜性肠炎;儿童;万古霉素;甲硝唑;临床药师
[中图分类号]R574　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0038-04

Pharmaceutical Care for Two Cases of Pseudomembranous Colitis and Literature Review

Zhu Mingmei, Guo Huilei, Shi Yali, He Xin (*Children's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing* 210008, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the role of clinical pharmacists in the treatment of children with pseudomembranous colitis. **Methods**: Pharmaceutical care and nutritional support for two children with pseudomembranous enteritis by clinical pharmacists were analyzed, and relevant literature were retrieved. **Results**: After the intervention of clinical pharmacists, the frequency of stools

作者简介:朱明媚(1984.02-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: luckyzmm@126.com。

decreased, the nutritional status was significantly improved, and the pseudomembranous enteritis was improved. **Conclusion**: The clinical pharmacist plays an important role in pharmaceutical care and nutritional support.

[**Keywords**] pseudomembranous colitis; children; vancomycin; metronidazole; clinical pharmacists

伪膜性肠炎是一种主要发生于结肠和小肠的急性纤维素渗出性炎症,多在应用抗生素后正常肠道菌群失调,艰难梭菌大量繁殖,从而产生毒素致病。临床表现轻重不一,可仅为轻度腹泻,也可出现高热、严重腹泻、水电解质紊乱、中毒性巨结肠,甚至危及生命。本文报道了 2 例伪膜性肠炎患儿的药学监护及营养支持,体现了临床药师在治疗过程中的作用。

1 病例资料

病例 1:患儿,男,7 岁 8 个月,21 kg,因“腹痛 3 d”入院。患儿 1 个月余前因“支气管肺炎”先后给予头孢唑肟、红霉素、美洛西林/舒巴坦、阿奇霉素等抗菌药物治疗,后出现腹痛,脐周为主,为隐痛,持续性,有时剧烈,大便多时 10 ~ 20 次/天。入院查体:T 36.7 ℃,BP 126/97 mm Hg,神志清醒,腹平软,脐周轻压痛。辅助检查:血常规 WBC 18.72×10^9/L,N 75%,CRP<8 mg/L;艰难梭菌培养阳性,艰难梭菌毒素 A/B 0.08;肠镜示结肠黏膜充血水肿,覆有散在斑片状白色伪膜。患儿诊断为“伪膜性肠炎”,在临床药师建议下给予甲硝唑“7.5 mg/kg,q6h”口服,服药期间患儿有头痛、恶心症状,为甲硝唑常见不良反应,嘱患儿多休息,少看电视等。服药 5 d 后,患儿腹痛缓解,大便黄软,血象恢复正常,细菌培养为阴性。

患儿体质量低于标准体质量的 90%,为轻度营养不良,营养风险评估 3 分。根据相关指南[1],经口摄入不足持续 3 ~ 7 d 可作为肠内营养支持的指征。该患儿发病以来食纳差,低于每日所需热卡的 60%,需进行营养干预,首选肠内营养。患儿予鼻饲泵入肠内营养制剂(100 kcal/100 mL),用量从 30 mL/h×24 h 逐日增加至 60 mL/h×24 h,最终热卡为 1 440 kcal/d,能满足患儿每日所需能量。后遵医嘱出院,嘱定期复查粪便常规。

病例 2:患儿,女,8 岁 6 个月,因“呕吐伴腹泻 1 个月余”入院,先后给予阿莫西林/克拉维酸钾、头孢他啶、头孢哌酮/他唑巴坦、头孢西丁、阿奇霉素、头孢匹胺+美洛西林/舒巴坦、头孢克肟抗感染治疗。入院查体:T 36.7 ℃,BP 95/63 mm Hg,神志清醒,精神萎,大便多时 10 ~ 20 次/天,为灰黄色水样便,味腥臭。辅助检查:全腹部 CT 显示腹腔肠管结构紊乱;血常规 WBC 22.16×10^9/L,N 81.3%;电解质:钾 2.96 mmol/L,钠 128 mmol/L,钙 1.95 mmol/L,镁 0.72 mmol/L,磷 1.17 mmol/L,白蛋白 25.9 g/L(见图 1、图 2)。肠镜见全结肠黏膜充血水肿,黄色脓性厚苔斑片状覆盖,考虑伪膜性肠炎。确诊后患儿予甲硝唑“7.5 mg/kg,q6h”口服,5 d 后腹泻腹胀纳差未见缓解,临床药师建议改为口服万古霉素“10 mg/kg,q6h”,医师认为其病情较重,同时给予静脉滴注甲硝唑每天 30 mg/kg。护师在临床药师指导下配置万古霉素口服液,注射用万古霉素 1 支溶于 6 mL 注射用水,药液存放于 4 ℃冰箱。治疗 5 d 后,患儿腹泻次数减少,停用甲硝唑,口服万古霉素 14 d 后,患儿腹泻次数及大便量明显减少,腥臭味消失,腹胀及食纳明显好转,血象恢复正常(见图 3),细菌培养阴性。此时万古霉素疗程已满,即停用。

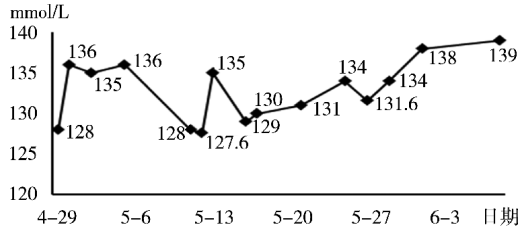


图 1 患儿血钠变化情况

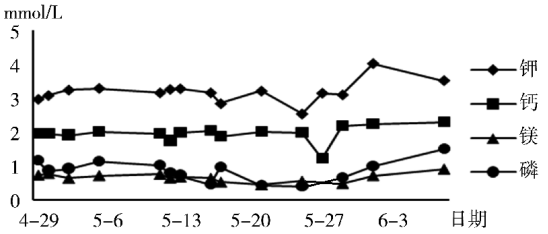


图 2 患儿住院期间血钾、钙、镁、磷变化情况

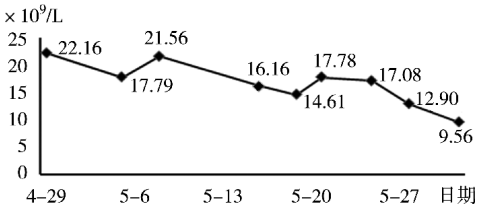


图 3 患儿 WBC 值变化情况

该例患儿入院时面色苍白,皮肤弹性欠佳,皮下脂肪少,体质量已由 28.5 kg 下降至 23.0 kg,低于标准体质量的 90%,为轻度营养不良,营养风险评估 5 分,需进行营养支持。根据相关指南[1],当患儿无法经肠道摄取营养或摄入不足时,应考虑给予肠外营养。患儿口服肠内营养制剂仅 100 ~ 200 mL/d(100 ~ 200 kcal/d),拒绝鼻饲或造瘘,因此同时给予静脉营养支持。氨基酸、脂肪乳剂量由 1 g/(kg · d)逐日增加至 3 g/(kg · d),静脉营养热卡约 60 kcal/(kg · d)。后 4 次查甘油三酯升高(见图 4),排除抽血时间影响,临床药师建议减少脂肪乳用量或暂停使用,后减至 1 g/(kg · d),4 d 后复查甘油三酯下降,脂肪乳用量增至 2 g/(kg · d)并维持,静脉营养热卡为 47 kcal/(kg · d),后复查甘油三酯水平在正常范围内。患儿入院一直低钠、低钾、低钙、低镁、低磷,腹泻、食纳差及给予静脉营养时间较长,除补充氯化钠、氯化钾外,临床药师建议补充钙、镁、磷、锌及微量元素,医师采纳,后患儿钠钾钙镁磷逐渐恢复至正常值,食纳恢复,体质量增加,口服肠内营养>900 kcal/d 后停止静

脉营养。

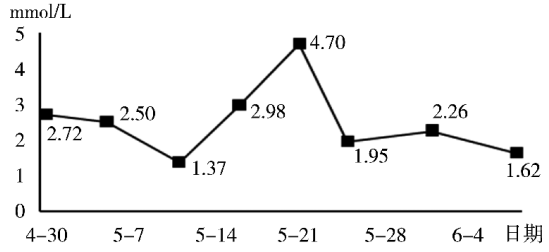


图 4　患儿住院期间甘油三酯变化情况

2　讨论

患儿长期或不规范使用抗生素后，肠道正常菌群平衡被打破，艰难梭菌大量繁殖，产生毒素，巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞释放炎性介质和细胞因子，肠黏膜血管通透性增加，黏液及水、盐分泌物增多，出血及绒毛损害，可致肠壁出血、坏死，肠上皮细胞脱落，液体及纤维素渗出，与炎性细胞、黏液共同形成伪膜。伪膜性肠炎患儿常出现不同程度的腹泻、腹痛，典型者粪便中可见漂浮膜状物，艰难梭菌毒素测定或培养阳性有助于确诊，肠镜可见结肠黏膜充血水肿，斑片状黄白色伪膜形成[2]。本研究中 2 例患儿均有长期多种抗生素用药史和肠镜典型表现。病例 2 艰难梭菌培养及毒素检查均为阴性，但艰难梭菌为厌氧菌，粪便培养阳性率较低，粪内细胞毒素检测过程复杂且阳性率不高，故对临床的指导意义有限[3]。病例 2 肠镜典型且对万古霉素敏感，艰难梭菌感染可能性大，因此诊断为伪膜性肠炎。

伪膜性肠炎的治疗原则：立即停用抗生素、恢复肠道正常菌群、针对艰难梭菌的治疗、补液及营养支持等对症治疗。根据各国相关儿童艰难梭菌感染指南[4-6]，轻中症给予甲硝唑 30 mg/(kg·d)，分 3～4 次口服 10～14 d；重症给予万古霉素“10 mg/kg，q6h”口服 10～14 d；严重感染给予万古霉素 10 mg/kg 口服+甲硝唑 7.5～10.0 mg/kg，q6h 静脉滴注 10～14 d。病例 1 肠镜示轻度伪膜性肠炎，给予甲硝唑“7.5 mg/kg，q6h”口服 5 d 后临床症状即缓解。病例 2 开始予甲硝唑 7.5 mg/kg，q6h 口服，5 d 后未见好转，结合病程、营养状况及肠镜考虑重度伪膜性肠炎，改口服万古霉素“10 mg/kg，q6h”+静脉滴注甲硝唑“7.5 mg，q6h”，治疗 5 d 后，患儿腹泻量有所减少，食纳增加，停用甲硝唑，万古霉素口服 14 d 后患儿腹泻次数及大便量明显减少，腥臭味消失，腹胀及食纳明显好转。

近年来，益生菌广泛应用于伪膜性肠炎的治疗，有助于恢复肠道正常菌群。此外，采用健康人大便滤液灌肠的粪菌移植，成功治愈了部分伪膜性肠炎患者，粪菌移植也成为当下研究热点。艰难梭菌疫苗也在积极研究中，疫苗在动物实验中已取得了良好的疗效，但目前还没有可用于人体的疫苗上市。

在 PubMed、中国万方、清华同方等数据库中检索儿童伪膜性肠炎或艰难梭菌感染的个案报道约 10 余篇，剔除资料不全的病例，检索到 5 例典型病例报道[7-11]，见表 1。

表 1　病例报道中患儿疾病和治疗情况

患儿	抗菌药物使用品种、时间	临床症状	实验室检查	球杆菌比例	艰难梭菌	肠镜	治疗药物	疗效
1(男,13 个月)	头孢他啶、甲硝唑、万古霉素、亚胺培南、阿莫西林/克拉维酸,38 d	腹泻>10 次/天,腥臭味、暗红色、黏脓状稀糊便,腹痛,发热	WBC 30.3×10⁹/L,CRP 19 mg/L;白细胞、红细胞、隐血阳性	1∶1	阴性	左侧结肠炎,黏膜水肿明显	甲硝唑 10 d,万古霉素 14 d	症状缓解后又反复,后采用粪菌移植治疗
2(女,6 岁)	头孢羟氨苄、头孢克肟,34 d	腹泻 6～7 次/天,黏液血便,腹痛,发热	WBC 10.1×10⁹/L,CRP 24 mg/L;白细胞、红细胞、隐血阳性	-	阳性	肠黏膜可见类圆形白色渗出性病变,冲洗后可见糜烂和浅溃疡	甲硝唑 14 d	服药 14 d 后艰难梭菌阴性,肠镜好转
3(女,9 岁)	亚胺培南、头孢吡肟、美洛西林、红霉素,14 d	腹泻 4～5 次/天,黏液血便,白膜,腹痛,发热	WBC 8.22×10⁹/L,CRP 4.6 mg/L;白细胞、红细胞、隐血阳性	-	阴性	乙状结肠和降结肠覆盖大小不同的斑片状黄白色伪膜	甲硝唑 14 d	14 d 后肠镜恢复正常
4(男,11 岁)	头孢地嗪、红霉素、美罗培南、万古霉素,40 d	腹泻>10 次/天,黏液血便,腹痛,发热	WBC 18.13×10⁹/L,CRP 48 mg/L;白细胞、红细胞、隐血阳性	屎肠球菌优势	阴性	直肠、结肠、回盲部慢性活动性炎症;回肠末端、结肠多发溃疡	甲硝唑+万古霉素 14 d	停药 2 d 后复发,后采用粪菌移植治疗
5(男,6 岁)	阿莫西林/克拉维酸钾,10 d	腹泻 5～6 次/天,水样便	WBC 11×10⁹/L,CRP 39 mg/L;白细胞、红细胞、隐血阳性	-	阳性	肠道黏膜充血水肿,可见零星斑片状白色伪膜	甲硝唑 10 d	28 d 后艰难梭菌阴性

通过检索发现儿童伪膜性肠炎的个案报道较少。5 例报道均诊断为伪膜性肠炎，确诊前均有较长时间使用抗菌药物的病史(10～40 d)，其中 3 例应用抗菌药物品种大于 3 种，包括碳青霉烯类广谱抗菌药物。4 例临床症状为黏液血便，伴有腹痛及发热，可见血象及 CRP 水平升高。3 例艰难梭菌培养/毒素阳性，阳性率不高。5 例大便常规白细胞、红细胞、隐血均为阳性，肠镜均有确诊伪膜性肠炎的典型表现。3 例使用甲硝唑口服即治愈，另外 2 例应用甲硝唑+万古霉素联合治疗 10～14 d，停药后仍有反复，最终采用粪菌移植治疗，这 2 例患者均有碳青霉烯类+万古霉素等特殊级抗菌药物使用史，且用药时间较长，分别为 38、40 d，粪便球杆菌比例失调。可见抗菌药物的级别、使用时间可能与粪便球杆菌比例以及对甲硝唑、万古霉素等治疗药物的敏感性有

关,此相关性还需更多病例进一步证实。

不规范使用抗生素可能导致伪膜性肠炎,医院需对抗生素的使用加强管控,减少因药物品种选择不当、疗程不足或过长、换药频繁引起的抗生素相关性腹泻。

参考文献:

[1] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 436-441.

[2] 张丽, 张耀东, 段丽芳, 等. 抗生素致严重伪膜性肠炎 1 例[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 9(26): 684-686.

[3] 张彦红, 王慧, 李凤娥. 伪膜性肠炎的诊断及治疗进展[J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1401-1403.

[4] SURAWICZ C M, BRANDT L J, BINION D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 478-498.

[5] ALLEN U D, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. *Clostridium difficile* in paediatric population [J]. Paediatr child health, 2014, 19(1): 43-54.

[6] TRUBIANO J A, CHENG A C, KORMAN T M, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand [J]. Intern Med J, 2016, 46(4): 479-493.

[7] 肖咏梅, 王佳怡, 车艳然, 等. 粪便微生物移植治疗幼儿重症伪膜性肠炎 1 例并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(1): 37-40.

[8] 关俊, 何磊燕, 王玉环. 儿童艰难梭菌感染致假膜性肠炎 1 例[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(1): 77-79.

[9] ZHAO Q, YUAN H, HU H. Follow-up of pseudomembranous colitis in children using colonoscopy [J]. West Indian Med J, 2015, 64(4): 435-437.

[10] 徐建仙, 徐红贞. 1 例小儿伪膜性肠炎行粪菌移植的护理[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(1): 638-640.

[11] MICHELA C, FABRIZIO P, ANDREA Z. *Clostridium difficile* enterocolitis and reactive arthritis: a case report and review of the literature [J]. Case Rep Pediatr, 2016: 1591753. doi: 10.1155/2016/1591753.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-04-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.013

· 论著 ·

30 种儿童非处方药口服液体制剂分剂量的调查分析

刘元江[1],李翠翠[2](1.广东清远职业技术学院,广东清远 511510;2.广东清远市人民医院,广东清远 511518)

[**摘要**]**目的**:调查与分析零售药店销售的儿童非处方药(OTC)口服液体制剂分剂量的情况,以提高儿童合理用药水平,同时为国家有关管理部门制订法规提供参考。**方法**:将儿童 OTC 药品信息如品名、规格、种类、剂型等录入 Excel 2007,分类汇总统计相关信息。分剂量的方法参考《欧洲药典 9.0》多剂量包装制剂分剂量重量均一性检查方法,分析 15 种多剂量包装儿童 OTC 口服液体制剂分剂量的准确性。随机抽取 5 种单剂量包装儿童 OTC 口服液体制剂分析分剂量的准确性。**结果**:药品说明书"用法用量"项未明确标明儿童用药剂量的占 43.5%。药品说明书"用法用量"项对于儿童用药的表述影响剂量的确定。15 种多剂量包装品种中,未能通过多剂量包装制剂分剂量重量均一性检查的有氢溴酸右美沙芬口服溶液和对乙酰氨基酚滴剂(应用量杯或滴管量取)以及按照包装瓶内、外刻度量取。同厂家同品种,按照包装瓶内、外刻度量取的 RSD 均大于应用量杯量取。单剂量包装品种 23 种,需要分剂量的 22 种,包装中均未配备分剂量用具,从中随机抽取的 5 种药品均未能通过多剂量包装制剂分剂量重量均一性检查。**结论**:OTC 药品说明书"用法用量"项对于儿童用词亟需规范。建议监管部门制订规范确保多剂量包装用量具分剂量准确性。单剂量包装需要分剂量的包装应匹配相应的量具。

[**关键词**]儿童;非处方药;口服;液体制剂;分剂量

[**中图分类号**]R969.3 [**文献标识码**]A [**文章编号**]1672-108X(2021)01-0041-05

Investigation and Analysis of 30 Kinds of Divided Doses of Orally Ingested Over the Counter Liquid Preparations for Children

Liu Yuanjiang[1], Li Cuicui[2](1. *Qingyuan Polytechnic, Guangdong Qingyuan* 511510, *China*; 2. *Qingyuan People's Hospital, Guangdong Qingyuan* 511518, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate and analyze the status of divided doses of orally ingested over the counter (OTC) drug liquid preparations for children sold in retail pharmacies, so as to improve the level of rational drug use for children and provide reference for the relevant national administrative departments to formulate regulations. **Methods**: OTC drug information for children such as product

基金项目:广东省清远市科技计划项目,编号 2014B006。

作者简介:刘元江(1980.05-),男,硕士,副教授,主要从事特殊人群合理用药研究,E-mail: lyj8005@163.com。

name, specification, type, dosage form were inputted into Excel 2007, and relevant information was classified and summarized. The method of divided doses was based on the European Pharmacopoeia 9.0, which was used to check the uniformity of dosing weight of multi-dose packaged preparations. The accuracy of divided doses of 15 multi-dose packaged OTC oral liquid preparations for children was analyzed. Five single-dose packaged OTC oral liquid preparations for children were randomly selected to analyze the accuracy of divided doses. **Results**: The item of "usage and dosage" in the drug instructions did not clearly indicate the dosage for children, accounting for 43.5%. The description of the "usage and dosage" in the drug instructions for children affected the determination of dosage. Among the 15 kinds of multi-dose packaging products, dextromethorphan hydrobromide oral solution and paracetamol drops (dosage cups or droppers) were not passed by uniformity of mass of divided doses from multi-dose container, and were measured by dosage scaling according to the outer surface or inner label of packaging bottles. With the same manufacturer and varieties, the RSD taken according to the outer surface or inner label of packaging bottles was greater than that taken according to the dosage cups. There were 23 kinds of single-dose packaging, and 22 needed to be divided into different doses. None of the packaging was equipped with the divided doses, and the five randomly selected products failed to pass the test of multi-dose packaging preparation for different doses and weights. **Conclusion**: The term "usage and dosage" in the OTC drug instructions for children urgently needs to be standardized. It is suggested that the regulatory authorities should formulate regulations to ensure the accuracy of multi-dose packaging dosage. Single-dose packaging liquid preparations that require divided doses need to be packaged instruments.

[**Keywords**] children; over the counter; orally ingested; liquid preparations; divided doses

我国儿童专属用药匮乏,约 90% 的药品缺乏儿童剂型[1]。为了满足儿科临床用药需求,2016 年国家卫生计生委办公厅、工业和信息化部办公厅、食品药品监管总局办公厅联合印发了《首批鼓励研发申报儿童药品清单》。口服液体制剂具有服用方便,适合儿童不同年龄段分剂量使用的需要。儿童和成人的生理特点等方面存在很大不同,儿科用药剂量不能简单地通过成人剂量来计算,且普通的分剂量操作存在很多问题[2]。液体制剂包装有单剂量和多剂量包装,用于儿童分剂量是否有量具以及分剂量的准确性值得关注。本研究调查分析了零售药店销售的非处方药(OTC)口服液体制剂分剂量情况,以提高儿童合理用药水平,同时为国家有关管理部门制订法规提供参考。

1　资料和方法

1.1　资料

本研究儿童 OTC 口服液体制剂随机从清远市 4 家零售药店(其中 2 家为不同企业的零售连锁药店,2 家为零售单体药店)购买,品种相同的不再重复购买,药品说明书中标明儿童禁用或不建议儿童使用的药品不纳入。共纳入 30 种儿童 OTC 口服液体制剂,见表 1。

1.2　调查方法

将购买的儿童 OTC 药品信息如品名、规格、种类、剂型等录入 Excel 2007,分类汇总统计相关信息。认真阅读药品说明书中"用法用量""禁忌""注意事项"项,凡标明儿童禁用或不建议儿童使用的 OTC 口服液体制剂不纳入本研究。

1.3　分剂量准确性方法

本研究量取的目标剂量按照药品说明书"用法用量"项儿童用量确定。分剂量的方法参考《欧洲药典 9.0》[3]多剂量包装制剂分剂量重量均一性检查方法。

多剂量包装分剂量的准确性:使用量取装置(本研究量取依据为包装瓶内、外表面分剂量刻度或使用配备

表 1　30 种儿童 OTC 口服液体制剂基本情况

药品名称	规格	批号	生产厂家
小儿止咳糖浆	100 mL	181201	广西万寿堂药业有限公司
小儿止咳糖浆	225 mL	1810014N	华润三九(郴州)制药有限公司
小儿止咳糖浆	100 mL	190305	葵花药业集团重庆小葵花儿童制药有限公司
小儿止咳糖浆	120 mL	B171127	江西远东药业股份有限公司
小儿止咳糖浆	100 mL	2019005	太极集团南充制药有限公司
蛇胆川贝液	10 mL	1902033	广州白云山潘高寿药业股份有限公司
蛇胆川贝液	10 mL	181201	桂林裕民制药有限公司
蛇胆川贝液	10 mL	20190303	湖北太子药业有限公司
抗病毒口服液	10 mL	20190305	远大医药黄石飞云制药有限公司
抗病毒口服液	10 mL	20180732	杭州华润老桐君药业有限公司
布洛芬混悬液	35 mL	190121047	上海强生制药有限公司
布洛芬混悬液	25 mL	50318078	武汉人福药业有限责任公司
布洛芬混悬液	100 mL	C190215-1	扬州一洋制药有限公司
盐酸氨溴索口服溶液	10 mL	190204	岳阳新华达制药有限公司
盐酸氨溴索口服溶液	10 mL	190120	葵花药业集团(冀州)有限公司
健儿消食口服液	10 mL	191401	葵花药业集团重庆小葵花儿童制药有限公司
健儿清解液	10 mL	05519010	国药集团致君(深圳)坪山制药有限公司
蓝芩口服液	10 mL	18060921	扬子江药业集团有限公司
保济口服液	10 mL	1811402	广州王老吉药业股份有限公司
葡萄糖酸钙口服溶液	10 mL	18122012	湖北午时药业股份有限公司
氢溴酸右美沙芬口服溶液	100 mL	1901117	邯郸康业药业有限公司
复方愈创木酚磺酸钾口服溶液	100 mL	PM10019	广州白云山(星群)药业股份有限公司
十滴水	5 mL	180416	广西慧宝源医药科技有限公司
藿香正气合剂	10 mL	180556	江西民济药业有限公司
复方鱼腥草合剂	10 mL	190122	浙江惠松制药有限公司
麻杏止咳糖浆	100 mL	20181002	贵州三仁堂制药有限公司
蛇胆陈皮口服液	10 mL	190206	江西百神昌诺药业有限公司
双黄连口服液	10 mL	190404	南阳市新生制药有限公司
清开灵口服液	10 mL	580806	广州白云山明兴制药有限公司
急支糖浆	200 mL	17110460	太极集团重庆涪陵制药厂有限公司
川贝清肺糖浆	100 mL	20190108	武汉鑫瑞药业有限公司
氯雷他定糖浆	60 mL	20190205	万特制药(海南)有限公司
小儿肺热咳喘口服液	10 mL	201902022	黑龙江葵花药业股份有限公司
小儿清热止咳喘口服液	10 mL	18100817	葵花药业集团(冀州)有限公司
小儿清肺化痰口服液	10 mL	151190211	葵花药业集团(冀州)有限公司
小儿咳喘灵口服液	10 mL	20181101	杭州华润老桐君药业有限公司
金振口服液	10 mL	190227	江苏康缘药业股份有限公司
健儿消食口服液	10 mL	18129006	江中药业股份有限公司
馥感啉口服液	10 mL	10118037	江中药业股份有限公司
对乙酰氨基酚滴剂	20 mL	1806204	江苏汉晨药业有限公司

的分剂量用具量杯或滴管),随机量取 20 个剂量,测定每次所取质量以及平均质量,计算平均偏差。规定每个质量误差不得>20%且>10%的不得多于 2 个。

单剂量包装分剂量的准确性:单剂量包装成人不需要分剂量,但儿童需要分取剂量,因此单剂量包装对于儿童则为“多剂量包装”。单剂量包装液体制剂均未配备分剂量用具或刻度,目测法估算量取的目标剂量,随机量取 20 个剂量,测定每次所取质量以及平均质量,计算平均偏差。从单剂量包装需要分剂量的品种中随机抽取 5 种进行研究。

2 结果

2.1 一般情况

本研究 30 种(以药品品种计算,同一品种不同厂家生产按照 1 种计算)儿童 OTC 口服液体制剂中,含 OTC 甲类 8 种,OTC 乙类 24 种;化学药品 7 种,中成药 23 种;口服溶液 20 种,糖浆剂 5 种,合剂、滴剂等其他口服液液体制剂 5 种。单剂量包装品种 23 种,需要分剂量的 22 种,包装中均未配备分剂量用具,“用法用量”项未明确标明儿童用药剂量的 10 种,占 43.5%。多剂量包装品种 7 种。按照不同厂家同一品种计算品种数量,多剂量包装品种 15 种,包装未配备分剂量用具量杯或滴管的 4 种,占 26.7%;包装瓶内、外表面有分剂量刻度,同时配备有分剂量用具量杯的 7 种,占 46.7%;包装瓶内、外表面无分剂量刻度,但配备有分剂量用具量杯或滴管的 4 种,占 26.7%。

2.2 分剂量中关于儿童不同年龄阶段的用词

在药品说明书“用法用量”项下,有关儿童不同年龄阶段的用词有:小儿应在医师指导下服用;小儿酌减或遵医嘱;婴幼儿一次 5 ~ 10 mL;儿童酌减。患儿家属在分剂量时,遇到“小儿”“婴幼儿”“儿童”等用词时,不知道具体对应多少年龄,可能会影响剂量的确定,给安全用药带来隐患。

2.3 多剂量包装分剂量的准确性

多剂量包装品种 15 种分剂量时,可参考包装瓶内、外表面分剂量刻度或量杯、滴管。由表 1 可知,同一品种不同厂家生产,量杯最小刻度、最大刻度、等距可能不同,溶液的颜色也可能不同。量杯刻度间的距离最短的为氢溴酸右美沙芬溶液。溶液颜色与量具或滴管刻度颜色反差区别最小的为氢溴酸右美沙芬溶液、氯雷他定糖浆。见表 2。

表 2 多剂量包装分剂量参考方法分析

品种	包装瓶分剂量刻度	分剂量用具	规格/mL	包装瓶刻度范围/mL	包装瓶刻度等距/mL	量杯或滴管刻度范围/mL	量杯或滴管刻度等距/mL	量杯或滴管刻度间距/cm	溶液颜色/刻度颜色
氢溴酸右美沙芬口服溶液	是	是	100	5 ~ 100	5	2 ~ 30	1	0.12	无色/无色
川贝清肺糖浆	是	是	100	10 ~ 100	10	5 ~ 20	5	0.80	棕色/无色
小儿止咳糖浆(甲厂)	是	是	225	5 ~ 225	10	3 ~ 10	1	0.20	棕色/无色
小儿止咳糖浆(乙厂)	是	是	100	5 ~ 100	5	1 ~ 15	5	0.60	棕色/无色
小儿止咳糖浆(丙厂)	是	是	100	10 ~ 100	10	5 ~ 20	5	0.65	棕色/无色
小儿止咳糖浆(丁厂)	是	是	120	10 ~ 120	10	5 ~ 20	5	0.55	棕色/无色
小儿止咳糖浆(戊厂)	是	否	100	20 ~ 80	10	-	-	-	-
布洛芬混悬液(甲厂)	否	是	35	-	-	2 ~ 20	1	0.25	橙色/无色
布洛芬混悬液(乙厂)	否	是	25	-	-	2 ~ 15	2.0、2.5	0.25	白色/无色
布洛芬混悬液(丙厂)	否	是	100	-	-	2 ~ 10	1	0.25	橙色/无色
氯雷他定糖浆	否	是	60	-	-	2.5 ~ 20.0	2.5	0.60	无色/无色
复方愈创木酚磺酸钾口服溶液	是	否	100	5 ~ 100	5	-	-	-	-
麻杏止咳糖浆	是	否	100	5 ~ 100	5	-	-	-	-
急支糖浆	是	否	200	20 ~ 100	20	-	-	-	-
对乙酰氨基酚滴剂	否	是	-	-	-	0.5 ~ 1.0	0.5	1.40	橙色/无色

15 种多剂量包装品种中,未能通过多剂量包装制剂分剂量重量均一性检查的有氢溴酸右美沙芬口服溶液及对乙酰氨基酚滴剂(应用量杯或滴管量取)以及按照包装瓶外表面或内标签分剂量刻度量取。同一厂家生产的同一品种,按照包装瓶外表面或内标签分剂量刻度量取,RSD 均大于应用量杯量取。见表 3。

2.4 单剂量包装分剂量的准确性

随机抽取的 5 种均未能通过多剂量包装制剂分剂量重量均一性检查,见表 4。

3 讨论

3.1 分剂量中关于儿童不同年龄阶段的用词

OTC 是不需要凭执业医师和执业助理医师处方,消费者可自行判断、购买和使用的药品。OTC 说明书要求内容通俗、简洁、易懂,欧美等国家专门为此制订了 OTC 说明书可读性指南[4]。建议在 OTC 药品说明书“用法用量”项下,在“小儿”“婴幼儿”“儿童”等用词语后备注具体的年龄,以避免消费者在分剂量时由于误判带来剂量的误差。

3.2 关于包装瓶内、外表面分剂量刻度

某些药品包装瓶内、外表面分剂量刻度只针对成人设计,缺乏儿童分剂量的考虑。例如急支糖浆“用法用量”项标明:儿童 1 岁以内一次 5 mL;1 ~ 3 岁一次 7 mL;3 ~ 7 岁一次 10 mL;7 岁以上一次 15 mL,包装瓶内标签

表 3　多剂量包装分剂量的准确性

品种	分剂量体积/mL	包装瓶刻度量取/g	RSD/%	误差>10%的个数	量杯或滴管量取/g	RSD/%	误差>10%的个数
氢溴酸右美沙芬口服溶液	3	*	*	*	5. 06±0. 86	17. 03	4
	4	*	*	*	5. 92±0. 41	7. 00	0
	5	*	*	*	6. 81±0. 53	7. 87	0
	6	*	*	*	7. 52±0. 73	9. 83	3
川贝清肺糖浆	5	*	*	*	7. 26±0. 49	6. 86	0
	10	*	*	*	12. 33±0. 19	1. 56	0
小儿止咳糖浆(甲厂)	5	*	*	*	6. 43±0. 54	8. 33	1
	10	*	*	*	12. 21±0. 21	1. 74	0
小儿止咳糖浆(乙厂)	5	8. 30±1. 40	16. 84	3	6. 54±0. 36	5. 57	0
	10	12. 12±2. 72	22. 47	5	12. 82±0. 48	3. 76	0
小儿止咳糖浆(丙厂)	5	*	*	*	5. 93±0. 52	8. 80	1
	10	12. 32±2. 66	21. 57	5	12. 42±1. 28	10. 30	3
小儿止咳糖浆(丁厂)	5	*	*	*	5. 74±0. 46	8. 04	0
	10	10. 25±3. 40	33. 18	7	11. 98±0. 43	3. 61	0
小儿止咳糖浆(戊厂)	5	*	*	*	* *	* *	* *
	10	*	*	*	* *	* *	* *
布洛芬混悬液(甲厂)	4	*	*	*	4. 12±0. 23	5. 58	0
	5	*	*	*	5. 52±0. 28	5. 03	0
	8	*	*	*	9. 18±0. 24	2. 60	0
	10	*	*	*	11. 69±0. 52	4. 46	0
布洛芬混悬液(乙厂)	4	*	*	*	4. 97±0. 41	8. 29	1
	5	*	*	*	6. 14±0. 18	2. 96	0
	8	*	*	*	9. 15±0. 17	1. 83	0
	10	*	*	*	10. 40±0. 38	3. 66	0
布洛芬混悬液(丙厂)	4	*	*	*	4. 51±0. 16	3. 50	0
	5	*	*	*	6. 06±0. 63	10. 41	3
	8	*	*	*	9. 28±0. 19	2. 07	0
	10	*	*	*	11. 28±0. 31	2. 76	0
氯雷他定糖浆	5	*	*	*	7. 40±0. 17	2. 34	0
	10	*	*	*	13. 16±0. 48	3. 67	0
复方愈创木酚磺酸钾口服溶液	2. 5	*	*	*	* *	* *	* *
麻杏止咳糖浆	5	8. 02±1. 37	17. 08	5	* *	* *	* *
急支糖浆	5	*	*	*	* *	* *	* *
	7	*	*	*	* *	* *	* *
	10	*	*	*	* *	* *	* *
	15	*	*	*	* *	* *	* *
对乙酰氨基酚滴剂	1	*	*	*	0. 97±0. 11	11. 76	6
	1. 5	*	*	*	1. 79±0. 34	19. 12	4
	2	*	*	*	1. 86±0. 54	29. 03	8
	3	*	*	*	3. 09±0. 67	21. 77	6
	3. 5	*	*	*	3. 72±0. 86	23. 17	6

注：* 表示无法按照包装瓶外表面或内标签分剂量刻度量取；* * 表示缺乏量具无法分剂量量取

表 4　单剂量包装分剂量的准确性

品种	规格/mL	分剂量体积/mL	量杯或滴管量取/g	RSD/%	误差>10% 的个数
盐酸氨溴索口服溶液(甲厂)	10	2. 5/5. 0	3. 18±0. 89/6. 26±0. 63	28. 00/10. 08	8/3
盐酸氨溴索口服溶液(乙厂)	10	2. 5/5. 0	3. 54±1. 18/6. 70±1. 43	33. 20/21. 30	7/5
小儿清热止咳喘口服液	10	3. 0/5. 0	3. 33±1. 20/8. 33±1. 37	36. 09/16. 46	7/4
小儿清肺化痰口服液	10	3. 0/5. 0	3. 63±1. 59/5. 57±2. 06	43. 80/37. 07	10/9
小儿咳喘灵口服液	10	5. 0/7. 5	5. 48±1. 24/9. 18±1. 54	22. 69/16. 80	8/7
金振口服液	10	5. 0	5. 27±0. 70	13. 36	4

分剂量刻度却设置为最小 20 mL，间距 20 mL，根本无法满足儿童分剂量使用药物的临床需求。仅在包装瓶内、外表面刻有分剂量刻度而不配备分剂量用具时，分剂量误差较大，给临床用药带来安全隐患。按照包装瓶内、外表面分剂量刻度量取，RSD 均大于应用量杯量取，因此当多剂量包装分剂量配备用具量杯时，包装瓶内、外表面不需要设置分剂量刻度。

3. 3　多剂量包装分剂量用具量杯或滴管的设计

我国目前尚无多剂量 OTC 液体口服制剂分取剂量量具的有关要求和规定，本研究有 4 种多剂量包装药品根本未附带量具，但药品说明书上有分取剂量的说明。我国对多剂量包装分剂量用具量杯的设计并无具体的

规定,导致厂家在配备量杯时缺乏严谨的考量。例如氢溴酸右美沙芬口服溶液药品说明书“用法用量”项标明:12 岁以上儿童及成人,一次 10 ~ 20 mL,12 岁以下儿童用量:1 ~ 3 岁 3 mL;4 ~ 6 岁 4 mL;7 ~ 9 岁 5 mL;10 ~ 12 岁 6 mL。量杯标示刻度为 5、10、15、20、25、30 mL,最小刻度为 2 mL,刻度间距为 1 mL,量杯或滴管刻度间的距离仅有 0. 12 cm,在一个小的量杯刻度密集影响判断,可能是影响分剂量重量均一性检查的主要因素。此外,量杯刻度的颜色为无色,液体的颜色亦为无色时,也会影响剂量的判断。因此,建议分剂量用具量杯刻度设置应能满足最小分剂量,刻度间距尽可能较宽,刻度的颜色与分剂量液体的颜色应明显区别。量杯高度较低、刻度间距较密时,可采用交叉刻度设计,例如布洛芬混悬剂,量杯刻度分成 4 组刻度交叉分布在量杯表面:2、4、6、8、10 mL;3、5、7、9 mL;11、13、15、17、19 mL;12、14、16、18、20 mL。对乙酰氨基酚滴剂的用法:滴入口中或溶于 20 倍体积的开水中摇匀后服用。滴管刻度为无色时影响分剂量读数的判断,且滴管无法满足各年龄段分剂量的需求,滴管只能作为滴入口中的器具而不能替代量杯。2009 年美国 FDA 及消费者卫生保健产品协会(CHPA)制订了《OTC 液体口服制剂分剂量量具指导原则》[5],对量具的配备、量具刻度的要求等作出了具体的规定,值得生产厂家及药品监管部门借鉴。

3.4 单剂量包装分剂量的特殊性

单剂量包装 OTC 口服液体制剂对于成人而言,属于单剂量包装不需要分剂量,但对于需要减少剂量的儿童,却属于“多剂量包装”。本研究结果显示,单剂量包装目测分取剂量,重量差异较大,存在安全用药隐患。因此,在药品说明书“用法用量”项明确标明儿童需要减少剂量的,建议包装上配备分剂量用具,以减少分剂量的重量差异。

3.5 本研究的不足之处

由于本研究材料均购自零售药店,结果不能体现医院药房儿童 OTC 口服液体制剂分剂量的情况。研究儿童 OTC 口服液体制剂分剂量的情况,最终是为临床应用提供参考,不同种类(化学药品或中成药、液体黏度不同)药品分剂量的过量或不足对临床使用的影响和意义可能不同,有待进一步研究。

参考文献:

[1] 李浩, 施芳红, 王永庆, 等. 儿童医院常用药物的使用剂量分析[J]. 世界临床药物, 2017, 38(3): 184-190.

[2] 王莹琪, 刘琦, 何晓静, 等. 儿科用药中临时配制液体制剂的应用现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(5): 114-117.

[3] Uniformity of mass of delivered doses from multidose container. EP9. 0 [S]: 347.

[4] 汤韧, 王晓燕, 杨悦. 欧美非处方药药品说明书可读性测试简介及启示[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(8): 464-466.

[5] 刘元江, 缪经纬, 李翠翠. 美国 OTC 液体口服制剂分剂量量具指导原则介绍[J]. 今日药学, 2014, 24(1): 66-67.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-07-10 修回日期:2019-09-02)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2021. 01. 014

· 论著 ·

临床药师参与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌骨髓炎伴肾功能亢进患儿的治疗实践

何翠瑶,吴青,吕凤俊,樊继山(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要]**目的**:探讨临床药师在儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)骨髓炎个体化抗感染治疗中的作用。**方法**:临床药师通过会诊 1 例万古霉素治疗儿童急性骨髓炎失败的病例,根据患者临床情况及相关检查结果,并结合国内外文献,从 PK/PD 角度对万古霉素治疗失败的原因进行分析,提出万古霉素治疗失败后替代治疗方案。**结果**:临床药师提出的治疗方案被医师采纳,患者骨关节感染得到有效控制。**结论**:临床药师发挥药学专长指导特殊人群使用抗菌药物,可以有效提高抗菌药物临床治疗的疗效。

[关键词]耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;骨髓炎;万古霉素;临床药师

[中图分类号]R969. 3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0045-05

Pharmaceutical Practice for Treatment of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* Osteomyelitis in Children with Augmented Renal Clearance by Clinical Pharmacists

He Cuiyao, Wu Qing, Lyu Fengjun, Fan Jishan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

作者简介:何翠瑶(1979. 11-),女,硕士,主管药师,主要从事儿科抗感染临床药学工作,E-mail: cuiyaohe@ hospital. cqmu. edu. cn。

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the role of clinical pharmacists in the individualized treatment of anti-infection for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) osteomyelitis in children. **Methods**: Clinical pharmacists participated into the consultation of a case of failure in vancomycin treatment of acute osteomyelitis. Based on the patient's clinical conditions and relevant examination results, combined with domestic and foreign literature, the causes for the failure of vancomycin treatment were analyzed from the perspective of PK/PD, and the alternative treatment regimen after vancomycin treatment failure was proposed. **Results**: The treatment regimen suggested by the clinical pharmacists was adopted by the clinicians, the bone and joint infection of the patient was effectively controlled. **Conclusion**: Clinical pharmacists give full play to the pharmaceutical expertise to guide use of antibiotics in special populations, which can effectively improve the efficacy of antibiotics in clinical treatment.

[**Keywords**] methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; osteomyelitis; vancomycin; clinical pharmacists

儿童急性化脓性骨髓炎最主要的致病菌是金黄色葡萄球菌,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)逐年增多,且感染部位特殊,若手术及抗菌药物治疗不及时或治疗不当,形成慢性骨髓炎,导致病原菌持续感染,形成窦道,治疗非常困难。本文就临床药师对 1 例由 MRSA 引起的急性化脓性骨髓炎患儿,在给予积极外科手术后使用常规剂量万古霉素治疗后感染未得到有效控制而导致慢性骨髓炎的病例进行会诊,并对抗菌药物治疗方案调整进行分析和总结。

1　病例资料

患儿,女,5 岁,20 kg,因“右尺骨髓炎术后 2 个月余,伴切口流脓 5 d”于 2016 年 4 月 21 日入院。患儿 2 个月前诊断为急性化脓性骨髓炎,我院行脓肿切开引流术+封闭负压引流术,脓液培养为 MRSA,术后予万古霉素“300 mg, ivgtt, q6h”治疗 12 d,患儿家属自行要求出院于当地医院治疗。患儿出院后于当地医院继续万古霉素静脉输注 3 周,复查血象正常后停用万古霉素,口服头孢克肟及阿莫西林。本次入院前 5 d,患儿换药时发现切口淡黄色脓液流出,无恶臭,无发热,当地医院分泌物培养提示 MRSA,行 X 光片检查示右尺骨慢性化脓性骨髓炎合并病理性骨折。患儿入院后血常规:白细胞 10.58×10^9/L,中性粒细胞百分比 42%;C 反应蛋白<8 mg/L;降钙素 0.21 ng/mL;血沉 6 mm/h;肝肾功能无明显异常。查体:体温 36.5 ℃,脉搏 105 次/分,呼吸 22 次/分,血压 100/60 mm Hg。专科检查:右侧前臂肿胀、触痛,活动受限,右前臂外侧伤口红肿,见脓血性分泌物流出。入院诊断:右侧尺桡骨慢性骨髓炎伴窦道形成;右侧尺骨病理性骨折。

2　主要诊疗经过及药师会诊

患儿入院后每日局部冲洗换药,继续给予万古霉素“300 mg, ivgtt, q6h”抗感染治疗,入院后 2 次(4 月 23 日及 4 月 24 日)行分泌物培养均为 MRSA,万古霉素治疗 10 d 后患儿局部仍反复流脓液,5 月 3 日取分泌物行细菌培养仍提示 MRSA,5 月 5 日请感染科会诊,加用利福平“0.15 g, po, bid”。万古霉素联合利福平治疗 7 d,患儿局部仍反复流脓液,5 月 12 日取分泌物培养仍提示 MRSA。临床医生考虑抗感染效果欠佳,抗菌药物选用存在困难,于是请临床药师会诊。

2.1　会诊前准备

患儿既往病史资料及本次住院的情况如下:(1)第 1 次住院(2016 年 2 月 10-25 日)明确诊断为右侧前臂深部脓肿、尺桡骨急性化脓性骨髓炎,入院立即予以手术切开并充分引流清除感染病灶,术前及术中取脓液培养均为 MRSA。术后予万古霉素“300 mg, ivgtt, q6h”治疗,局部创口愈合良好,但用药疗程不足,患儿家属自行要求回当地医院继续治疗,外院万古霉素治疗 3 周后换用口服头孢克肟和阿莫西林。(2)患者出院后骨关节感染进展迅速,X 光片示骨质破坏严重。患儿住院期间多次培养出 MRSA,对万古霉素最低抑菌浓度(MIC)见表 1。(3)患儿第 1 次住院时万古霉素用法用量为“300 mg, ivgtt, q6h”,期间 2 次(2 月 15 日及 2 月 22 日)测万古霉素血药谷浓度均为 7.08 μg/mL。本次入院后继续万古霉素“300 mg, ivgtt, q6h”,测万古霉素血药谷浓度为 6 μg/mL。2 次住院检测万古霉素血药谷浓度均未达到有效治疗浓度范围。(4)患儿 2 次住院期间多次检测肾功能的血肌酐值波动在 21 ~ 26 μmol/L,其中 2 月 10 日 23 μmol/L,4 月 22 日 26 μmol/L,5 月 18 日 21 μmol/L,5 月 25 日 26 μmol/L。(5)结合患儿影像学及病原学结果,考虑万古霉素抗感染治疗失败,患儿从急性化脓性骨髓炎转变为慢性骨髓炎伴窦道形成。

表 1　患儿住院期间检出的 MRSA 对万古霉素的 MIC

检测时间	标本类型	MIC/(μg/mL)
2016 年 2 月 13 日	穿刺液	≤0.5
2016 年 2 月 13 日	术中取脓液	≤0.5
2016 年 4 月 23 日	分泌物	1.0
2016 年 4 月 23 日	分泌物	1.0
2016 年 4 月 24 日	分泌物	≤0.5
2016 年 5 月 3 日	分泌物	≤0.5
2016 年 5 月 12 日	分泌物	1.0

2.2　临床药师建议

临床药师认为 MRSA 感染明确,该患儿万古霉素的给药剂量为儿童推荐给药量,治疗失败与谷浓度低存在一定关系,需增加剂量以提高谷浓度。患儿存在肾功能亢进,万古霉素 90% 经过肾脏排泄,即使提高剂量也很难到达有效治疗浓度,且大剂量给药发生药物不良反应风险增加。利奈唑胺 65% 经过非肾途径排泄,相比万古霉素,肾功能状态对其影响较小,因此临床药师建议换用利奈唑胺“0.2 g, ivgtt, q8h”,医生采纳该建议。患儿换用利奈唑胺静脉治疗 18 d,2 次复查分泌物培养为阴

性,伤口逐渐愈合,考虑慢性骨髓炎抗菌药物使用疗程较长,临床药师建议换用口服利奈唑胺出院序贯治疗,临床医生采纳建议。2 个月后复查窦道闭合未见分泌物流出,X 光片提示骨关节感染得到有效控制。

3 讨论

3.1 结合万古霉素 PK/PD 评价用药方案

近年来,MRSA 已成为儿童骨关节感染的一个重要和常见的病原菌,所致骨关节感染比例呈增长趋势,破坏严重,进展迅速,病死率较高[1]。骨髓炎治疗强调积极外科手术彻底清除感染病灶联合抗菌药物治疗,使用敏感抗菌药物是治疗关键。目前针对 MRSA 感染临床确切有效的药物有限,多个指南推荐万古霉素作为 MRSA 引起成人及儿童骨髓炎及骨关节炎的一线用药[2-3]。

万古霉素属于时间依赖性但有较长抗菌药物后效应的糖肽类抗菌药物[4],根据药动学/药效学(PK/PD)理论认为预测万古霉素临床和细菌学疗效最好的 PK/PD 参数为 AUC_{0-24}/MIC。美国传染病协会 2011 版指南要求 AUC_{0-24}/MIC≥400,可使细菌迅速清除,临床症状较快好转[2]。一项针对万古霉素 AUC_{0-24}/MIC 比值与临床疗效 Meta 分析得出:万古霉素 AUC_{0-24}/MIC 高值能有效降低病死率及治疗失败率,其比值为 400 是合理目标值[5]。一项在儿童对万古霉素谷浓度与 AUC_{0-24}/MIC≥400 相关性研究显示:万古霉素 MIC=0.5 mg/L 时,90% 可以达标;而万古霉素 MIC=1 mg/L 时,20% 可以达标;而万古霉素 MIC=2 mg/L 时,几乎不可能达标[6]。由于万古霉素 AUC_{0-24}在临床的可操作性较低,关于其治疗药物浓度监测(TDM)的指南认为万古霉素血清谷浓度监测是最准确最实用的疗效监测方法,通常建议监测谷浓度来替代 AUC_{0-24}/MIC 比值[7],目前万古霉素血药谷浓度监测的应用对临床具有重要的指导意义[8]。因此,万古霉素对金黄色葡萄球菌 MIC≤1 mg/L 时,万古霉素谷浓度 15~20 mg/L 可作为 AUC_{0-24}/MIC 比值≥400 的替代,而 MIC>1 mg/L 时应考虑其他替代药物[9]。本例患儿第 1 次住院 2 次测万古霉素谷浓度为 7.08 μg/mL,而第 2 次住院测万古霉素谷浓度为 6 μg/mL,3 次检测万古霉素谷浓度均远未达到 15~20 mg/L 目标谷浓度。因此,该患儿万古霉素谷浓度低于 10 μg/mL,而多次 MRSA 药敏结果万古霉素 MIC 为 1 mg/L,这种情况下 AUC_{0-24}/MIC 不太可能大于 400,其为导致万古霉素治疗失败的主要原因。

万古霉素达到有效治疗浓度不但能提高临床疗效,而且能防止耐药菌产生。根据防细菌耐药突变浓度(mutant prevention concentration, MPC)及突变选择窗(mutant selection window, MSW)的概念,当药物浓度介于 MIC 与 MPC 之间时会使 MRSA 进入 MSW,进而增加其耐药性,降低治愈率,增加难治性。一项研究利用蒙特卡罗方法估算在 MRSA 万古霉素产生耐药的相关浓度,MIC=0.25 mg/L 时,MPC<8.0 μg/mL;当万古霉素 MIC=0.5 mg/L 时,MPC 为 8.0~12.8 μg/mL;当万古霉素 MIC=1 mg/L 时,MPC 为 9.6~19.2 μg/mL[10]。该患儿两次住院期间培养出共 7 份 MRSA 病原学及药敏试验结果,第 1 次住院期间培养出 MRSA 的药敏试验万古霉素 MIC≤0.5 mg/L,第 2 次住院期间多次培养出 MRSA 的药敏试验中部分万古霉素 MIC≤0.5 mg/L,部分万古霉素 MIC=1 mg/L。万古霉素靶组织药物浓度低于 MIC 导致治疗无效,浓度介于突变选择窗时诱导细菌耐药。结合本例患儿两次住院万古霉素血药谷浓度均<8 μg/mL,当体外药敏结果万古霉素 MIC=0.5 mg/L,而万古霉素血药谷浓度持续低于 8 μg/mL,可能使得该 MRSA 菌株进入突变选择窗,对万古霉素敏感性降低,甚至诱导了部分耐药,导致治疗失败。

此外,MRSA 骨髓炎时抗菌药物应使用至足疗程,推荐 6~8 周,本例患儿第 1 次住院及出院后万古霉素使用 4 周余,复查血象正常后停用万古霉素,考虑静脉用药时间长,因此,换用头孢克肟及阿莫西林继续口服治疗,而换用的头孢克肟及阿莫西林对 MRSA 无抗菌活性,也是该患儿病情恶化或复发的原因之一。

3.2 万古霉素血药浓度未达标原因分析

目前指南所推荐的儿童万古霉素常规剂量“15 mg/kg, q6h”,但一些研究发现儿童按该剂量给药,可能导致血药浓度不足[11-12]。万古霉素主要通过肾脏排泄,肌酐清除率(CrCl)对万古霉素的血药浓度影响较大。目前国外提出肾功能亢进(augmented renalclearance, ARC)的概念,其定义为肾脏对药物的清除能力增强,影响主要经过肾脏排泄的药物在体内浓度,从而影响疗效[13]。目前 ARC 标准在成人定义为 CrCl>130 mL/(min·1.73 m^2),因儿童生理状况与成人不同,现有研究将肾小球滤过率(eGFR)>160 mL/(min·1.73 m^2)定义为儿童 ARC[14]。ARC 较多在危重症患者中发现,ARC 影响抗菌药物治疗效果,不仅临床个案有相关报道[15-16],而且在一些研究中也得到了证实[17-18]。本例患儿血肌酐值波动在 21~26 μmol/L,根据 Schwartz 公式计算出 eGFR>160 mL/(min·1.73 m^2),属于 ARC。由于该患儿存在 ARC,推荐的常规万古霉素给药方案下的万古霉素血药谷浓度远低于有效范围。因此,对于 MRSA 感染,药敏结果提示万古霉素 MIC=1 mg/L 时,万古霉素血药谷浓度需达到 15~20 mg/L 才能发挥较好的杀菌作用,但患儿存在 ARC,即使提高剂量也很难到达有效治疗浓度,且大剂量发生药物不良反应风险增加。

3.3 利奈唑胺在 MRSA 骨关节感染中的应用

利奈唑胺与万古霉素结构不同,属于噁唑烷酮类抗生素,对革兰阳性菌显示出极佳的抑菌效果,并且与其他抗生素均无交叉抗药性,临床用于治疗 MRSA 感染有效[19]。与万古霉素相比,利奈唑胺组织穿透性更好,能很好地透过金黄色葡萄球菌在骨科植入物表面形成的生物膜,因而在骨科相关感染,甚至在新生儿骨髓炎中能起到很好的抗菌效果[20-22]。万古霉素只能静脉使用,而利奈唑胺不仅能静脉使用而且适合口服,口服生物利用度 100%,静脉给药换成口服序贯治疗无需调整剂量。

利奈唑胺非肾脏清除占总清除率的 65%，与万古霉素主要经过肾脏清除不同，在体内清除受 CrCl 影响较小。利奈唑胺在不同年龄段清除率不同，1 周～11 岁年龄段的人群对利奈唑胺清除速率最快，使得这部分人群每 8 h 给药一次的日均 AUC 与青少年和成年患者每 12 h 给药一次的日均 AUC 相似。因此，利奈唑胺在不同年龄段用法用量不同，≥12 岁儿童及成人给药剂量为“每次 600 mg，每 12 h 一次”，而<12 岁儿童为“每次 10 mg/kg，每 8 h 一次”。利奈唑胺长期使用过程中要做好患者药学监护，尤其是用药超过 2 周，应每周进行全血细胞计数的检查，对发生骨髓抑制或骨髓抑制发生恶化的患者应考虑停用利奈唑胺。如果出现视觉改变、周围神经病变和视神经病变，应告知医师或药师，并进行用药潜在风险评价，以判断是否继续用药。结合本病例，临床药师考虑万古霉素治疗失败，推荐使用利奈唑胺，根据患儿的年龄推荐的用法为“每次 10 mg/kg，每 8 h 一次”，在静脉给药治疗有效后，同等剂量换用口服序贯治疗，结果患者骨髓炎得到控制，创口闭合，治疗有效，长期监测未出现不良反应。

对于 MRSA 引起的儿童急性骨髓炎，在给予外科积极清除感染灶的前提下，抗菌药物的正确使用也决定了治疗的成败。本病例选择了敏感的抗菌药物万古霉素，其剂量为推荐的正常剂量，但未达到理想抗菌效果，导致治疗失败，使得急性骨髓炎发展成为慢性骨髓炎。临床药师参与会诊，就万古霉素治疗失败的原因进行了深入分析，参考现有文献并较深入地分析了如何结合万古霉素血药谷浓度和药敏试验结果来评价治疗效果，这是个体化给药的依据。诸多文献报道万古霉素用于儿童的常规推荐剂量是很难达到有效血药谷浓度，万古霉素具有耳肾毒性，通常更多关注肾功能不全时万古霉素剂量的调整，很少考虑 ARC 时万古霉素的使用，本例患儿存在 ARC 可能是导致未达到治疗浓度的主要原因。此外，临床药师提出的替代治疗方案利奈唑胺的用法用量与成人有区别，这些都说明儿童的生理特点不同于成人，强调儿童这个特殊群体更需要个体化给药。临床药师发挥药学特长，运用 PK/PD 理论指导特殊群体使用特殊抗菌药物能够提高疗效，对儿童 MRSA 感染性疾病的治疗有借鉴作用。

参考文献：

[1] PENDLETON A, KOCHER M S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bone and joint infections in children [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2015, 23(1): 29-37.

[2] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus oltreus* infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55.

[3] OSMON D R, BERBARI E F, BERENDT A R, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56: e1-e25.

[4] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.

[5] MEN P, LI H B, ZHAI S D, et al. Association between the AUC_{0-24}/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146224.

[6] HWANG D, CHIU N C, CHANG L, et al. Vancomycin dosing and target attainment in children [J]. J Microiol Immunol Infect, 2017, 50(4): 494-499.

[7] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1): 82-98.

[8] 秦嫣然, 刘成军. 万古霉素血药浓度监测的临床意义和应用[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(5): 54-57.

[9] ÁLVAREZ R, LÓPEZ CORTÉS L E, MOLINA J, et al. Optimizing the clinical use of vancomycin [J]. Antimicrob agents chemother, 2016, 60(5): 2601-2609.

[10] MEI Q, YE Y, ZHU Y L, et al. Use of Monte Carlo simulation to evaluate the development of vancomycin resistance in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(6): 652-656.

[11] LE J, BRADLEY J S, MURRAY W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(4): e155-e163.

[12] DANIEL R, MARY H H E, ROXANE C. Pediatric assessment of vancomycin empiric dosing (PAVED): a retrospective review [J]. Pediatric drugs, 2015, 17(3): 245-253.

[13] SIME F B, UDY A A, ROBERTS J A. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for betalactam dose optimization [J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24(6): 1-6.

[14] HIRAI K, IHARA S, KINAE A, et al: Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance [J]. Ther Drug Monit, 2016; 38: 393-397.

[15] 李庆云, 何娟, 余丽芳, 等. 一例重症胰腺炎伴肾功能亢进病人的药学服务[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(6): 433-437.

[16] 唐莲, 丁琦, 赵富丽, 等. 肾功能亢进患者抗感染治疗的药学监护[J]. 医药导报, 2017, 36(4): 439-441.

[17] HIRAI K, IHARA S, KINAE A, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance [J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 393-397.

[18] AVEDISSIAN S N, BRADLEY E, ZHANG D, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically Ⅲ pediatric patients [J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(9): e388-e394.

[19] 田超, 孟瑶, 赵紫楠, 等. 基于随机对照试验的儿童利奈唑胺抗感染治疗有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(10): 1-5.

[20] 徐鹏, 孙正义, 傅祥, 等. 利奈唑胺治疗骨科患者术后耐药革兰阳性菌感染的疗效观察及安全性分析[J]. 中华医院感

染学杂志, 2016, 26(17): 3984-3986.
[21] MARTINI S, TUMIETTO F, SCIUTTI R, et al. Methicillin-resistant *Staphyrlococcus aureus* mandibular osteomyelitis in an extremely low birth weight preterm infant [J]. Ital J Pediatr, 2015, 41: 54. doi: 10.1186/s13052-015-0163-1.
[22] 路坦, 刘晓潭, 董玉珍, 等. 利耐唑胺序贯治疗儿童革兰阳性球菌急性血源性骨髓炎的回顾性研究[J]. 中国药房, 2016, 27(14): 1969-1971.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-02-02)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.015

· 论著 ·

308 例儿童药品不良反应回顾性分析

王彬,黄淑贞,陈聪华 (海口市妇幼保健院,海南海口 570203)

[摘要]**目的**:分析儿童药品不良反应(ADR)发生特点,为促进临床合理用药提供参考。**方法**:采用回顾性分析方法,对 2011 年 4 月至 2018 年 12 月主动上报的 308 例有效 ADR 报告进行统计分析。**结果**:308 例 ADR 中,男女比例 1.59∶1,1~3 岁年龄组发生 ADR 最多(51.62%);给药途径以静脉滴注为主(93.33%);引发 ADR 最多的药品种类为抗微生物药(59.20%),其中以头孢菌素为主(49.10%);ADR 以皮肤及其附件损害最常见(84.07%)。**结论**:应注意 ADR 发生的相关因素,尽可能减少 ADR 的发生,促进临床合理用药。

[关键词]药品不良反应;儿童;合理用药
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)01-0049-04

Retrospective Analysis of 308 Cases of Pediatric Adverse Drug Reactions

Wang Bin, Huang Shuzhen, Chen Conghua (*Haikou Hospital of the Maternal and Child Health*, *Hainan Haikou* 570203, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the characteristics of pediatric adverse drug reaction (ADR), so as to provide reference for promotion of rational drug use in clinic. **Methods**: Retrospective analysis was adopted, statistical analysis was conducted on 308 cases of pediatric ADR from Apr. 2011 to Dec. 2018. **Results**: Of the 308 cases of ADR, the ratio of male to female was 1.59 ∶ 1, the incidence of ADR was the highest in the age group from 1 to 3 years (51.62%). The main route of administration was intravenous drip (93.33%). The antimicrobial agents were the major cause of ADR in respect of the drug types (59.20%), among which cephalosporin took the lead (49.10%). The injury of skin and its appendants appendages were the most common clinical manifestations of ADR (84.07%). **Conclusion**: The related factors of ADR should be monitored carefully so that ADR can be reduced and the rational drug use can be promoted.

[**Keywords**] adverse drug reactions; children; rational drug use

药品不良反应(adverse drug reactions,ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应[1],包括副作用、毒性作用和过敏反应等,但不包括有意的或意外的过量用药及用药不当引起的反应[2]。儿童用药报告是指患者年龄为 14 岁(含)以下的报告[3]。2017 年,14 岁以下儿童的医疗机构 ADR 报告占总数的 10.5%,其中严重 ADR 报告占儿童报告总数的 6.5%[4]。本研究对 2011 年 4 月至 2018 年 12 月上报的 308 例儿童 ADR 报告进行汇总分析,以了解儿童 ADR 发生的特点,为降低 ADR 风险、确保儿童临床安全用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

选取我院 2011 年 4 月至 2018 年 12 月上报的 308 例儿童 ADR 报告,排除因报表信息缺失导致无法上报及关联性评价与药物可能无关的报表。

1.2 调查方法

采用回顾性分析方法,利用 Excel 软件统计患儿性别、年龄、给药途径、药物种类、ADR 报告类型、累及器官系统及临床表现、治疗及归转等。

2 结果

2.1 ADR 类型分布及上报人员分布

308 例 ADR 患儿中,283 例(91.88%)为一般的 ADR,23 例(7.47%)为新的一般的 ADR,2 例(0.65%)为严重的 ADR。药师呈报 24 例(7.79%),医师呈报 284 例(92.21%)。

作者简介:王彬(1987.10-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 421278859@qq.com。

2.2　ADR 性别及年龄分布

308 例 ADR 患儿中，男 189 例(61.36%)，女 119 例(38.64%)，男女比例 1.59∶1。患者平均年龄 3.07 岁，最小 17 天，最大 13 岁，其中 1～3 岁年龄组发生 ADR 最多(51.62%)。见表 1。

表 1　发生 ADR 的性别及年龄分布

年龄段	男	女	合计/例	构成比/%
<1 岁	41	22	63	20.46
1～3 岁	96	63	159	51.62
4～6 岁	34	25	59	19.16
7～9 岁	12	8	20	6.49
10～14 岁	6	1	7	2.27
合计	189	119	308	100

2.3　ADR 涉及的给药途径分布

308 例 ADR 患儿中，静脉滴注引起的 ADR 共 350 例次(93.33%)，其次为口服给药 18 例次(4.80%)，见表 2。

表 2　发生 ADR 的不同给药途径分布

给药途径	例次	构成比/%
静脉滴注	350	93.33
肌肉注射	2	0.53
皮下注射	2	0.53
口服	18	4.80
局部外用	2	0.53
吸入给药	1	0.27
合计	375	100

注：由于部分不良反应由 2 种及以上药物导致，故总例次超过 308 例

2.4　ADR 涉及的药品种类

根据《中国医师药师临床用药指南(第 2 版)》[5]的药品分类方法，对 ADR 涉及的药品种类进行分类统计。涉及怀疑的药品共 11 类，其中抗微生物药最多(59.20%)，其次为中药制剂(21.07%)，见表 3。抗微生物药引起 222 例不良反应，其中以头孢菌素最多，占抗微生物药引起 ADR 的 49.10%，见表 4。中药制剂引起的不良反应为 81 例，其中注射剂占 90.12%，口服制剂 7.41%，外用制剂 2.47%。

表 3　ADR 涉及的药品种类分布

药品类别	例次	构成比/%
抗微生物药	222	59.20
呼吸系统药	14	3.73
电解质、酸碱平衡及营养药	27	7.20
免疫系统药	4	1.07
麻醉用药	1	0.27
镇痛药	5	1.33
内分泌系统药	6	1.60
血液系统药	3	0.80
消化系统药	4	1.07
中药制剂	81	21.60
其他	8	2.13
合计	375	100

注：由于部分不良反应由 2 种及以上药物导致，故总例次超过 308 例

表 4　引起 ADR 的抗微生物药种类分布及具体药品

药品类别	例次	构成比/%	药品名称(例次)
青霉素类	51	22.97	苯唑西林(3)、哌拉西林/舒巴坦(48)
头孢菌素类	109	49.10	头孢美唑(8)、头孢地嗪(1)、头孢呋辛(4)、头孢硫脒(18)、头孢曲松(6)、头孢曲松/他唑巴坦(14)、头孢他啶(18)、头孢唑肟(18)、头孢唑林(16)、头孢甲肟(6)
氧头孢烯类	1	0.45	拉氧头孢(1)
碳青霉烯类	2	0.90	美罗培南(2)
大环内酯类	26	11.71	阿奇霉素(25)、环酯红霉素(1)
利福霉素类	26	11.71	利福霉素(26)
硝基咪唑类	1	0.45	甲硝唑(1)
抗病毒药	6	2.70	利巴韦林(2)、更昔洛韦(1)、阿糖腺苷(3)
合计	222	100	

2.5　ADR 与联合用药情况

使用单药发生的 ADR 为 244 例(79.22%)，2 种药物联合使用引起的 ADR 为 61 例(19.81%)，3 种药物联用引起的 ADR 为 3 例(0.97%)。

2.6　ADR 累及的器官/系统及临床表现

参照《WHO 药品 ADR 术语集》对 ADR 累及器官/系统及其主要临床表现进行分类[6-14]，见表 5。

表 5　ADR 累及器官系统及临床表现

累及器官系统	例次	构成比/%	主要临床表现(例次)
皮肤及其附件	322	84.07	皮疹(165)、荨麻疹(54)、斑丘疹(41)、红疹(3)、瘙痒(41)、过敏性皮炎(3)、风团样皮疹(2)、四肢冰凉(1)、冒汗(1)、局部红斑(1)、皮肤潮红(10)
骨骼肌肉系统	4	1.04	发抖(4)
消化系统	13	3.39	恶心(3)、呕吐(6)、腹痛(2)、便秘(1)、畏寒(1)
视觉	1	0.26	眼结膜充血(1)
呼吸系统	2	0.52	胸闷(2)
心血管系统	7	1.83	紫绀(7)
男性生殖系统	1	0.26	阴茎异常勃起(1)
全身性	30	7.83	过敏性休克(2)、发热(3)、面色苍白(3)、高热(4)、眶周水肿(8)、寒战(10)
其他	3	0.78	唇肿胀(3)
合计	383	100	

注：由于部分 ADR 同时累及多个器官或系统，故总例次超过 308 例

2.7　ADR 处理及转归

发生 ADR 后，308 例患儿立即停用药物，其中 261 例患儿接受了对症治疗，47 例轻症患儿未经特殊处理。ADR 转归情况：痊愈 269 例(87.34%)，好转 39 例(12.66%)。

3　讨论

3.1　ADR 与性别和年龄的关系

308 例 ADR 报告中，男女比例 1.59∶1，与文献[15-16]报道基本一致。其中，1～3 岁年龄组患儿 ADR 发生率

高达 51.26%，与文献[17]报道相似。儿童正处于生长发育阶段，尤其是婴幼儿，身体的各个组织和器官功能尚未发育完全，不同发育阶段的身体结构、器官结构与代谢能力随年龄变化而变化，对药物更为敏感，耐受性较差[18-20]。临床医师应根据儿童生理特点，严格按照用药指征及相应药代动力学特点选择药品。临床药师应加强对儿童的药学监护，为临床合理安全用药提供帮助。

3.2 ADR 与给药途经的关系

静脉滴注引发 ADR 共 350 例(93.33%)，高于其他给药途径。这种现象是由于儿童口服用药依从性差，使用注射剂相对较多[4]。静脉给药多用于门诊留院观察或住院患儿，易被临床医护人员发现并及时上报；其他给药途径多为患儿家长的监管下的院外使用，有研究[21]显示，17.0% 的患儿家长在患儿用药后出现异常情况时不会考虑与药物有关，可能存在漏报情况。此外，静脉给药引起的 ADR 存在多重因素，一是静脉给药无肝脏首过效应，药物直接进入血管，血药浓度上升迅速[22]；二是药品的理化性质、不溶性微粒、内毒素等都可能引起 ADR；三是 ADR 还受护理人员的操作规程、药物放置时间、滴注速度等外在因素的影响[23]。为避免 ADR 发生，在临床治疗中应选择适宜的给药途径，在保证治疗效果的同时，应遵循“能口服不肌肉注射，能肌肉注射不静脉注射”的给药原则，科学合理地选择给药途径。必须通过静脉给药时，应关注药物浓度、滴注速度、药物相互作用等因素。医疗机构应建设静脉药物配置中心，药师应对静脉合理用药进行审核，保障静脉用药配制安全。

3.3 ADR 与药品种类及联合用药的关系

3.3.1 抗微生物药 本研究结果显示，抗微生物药 ADR 发生率较高，占 ADR 报告总数的 59.20%。抗微生物药中 ADR 构成比较高的是 β-内酰胺类，其中引起 ADR 有 10 种头孢菌素类药物，共占抗微生物药引发 ADR 总例数的 49.10%，2 种青霉素占 22.97%。β-内酰胺类抗菌谱广且高效低毒，目前广泛应用于临床。该类药物化学结构中的 β-内酰胺母核易降解，在体内形成抗原诱发变态反应[24]。相关医疗机构应做好《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》的培训工作，提高医务人员合理应用抗菌药物的能力，规范抗菌药物的临床应用。此外，应对抗菌药物的使用加强管理，杜绝无指征用药及错误选择药品，保障患儿用药安全。

3.3.2 中药制剂 中药制剂引起的 ADR 占报告总数的 21.60%，其中注射剂为 90.12%，口服制剂 7.41%，外用制剂 2.47%。大部分中药注射剂的成分不单一，为复方制剂，即使是单味药制剂，其成分也较为复杂，多为蛋白质、多肽、多糖等大分子物质，更易导致 ADR 的发生[25]。中药原材料质量不稳定、提取工艺和制剂水平存在一定限制，质量控制难度大，杂质含量高，且药物在运输和储存中又可能产生新的杂质，这些成分极有可能引起 ADR[26]。随着中药制剂临床使用的逐年增加，中药制剂引起 ADR 的报告也随之增加，应对儿童使用中药制剂产生的 ADR 引起重视。在使用中药注射剂时需警惕儿童发生 ADR，严格选择给药途径。临床使用中药制剂时，应加强对中药制剂使用的科学性和合理性，加强对儿童用药的监测，以提高中药制剂使用的安全性和有效性。

3.3.3 联合用药 联合用药引起的 ADR 占 20.78%。联合用药的目的是增加疗效，减少不良反应，但不合理的联合用药会增加 ADR 的发生，应避免不必要的联合用药。若因患儿病情需要必须进行联合用药时，应尽量采取间隔给药方式并加强药学监护。

3.4 ADR 累及器官系统

ADR 损害多器官或系统，其中以皮肤及其附件损害最常见，占 84.07%，临床表现为皮疹、荨麻疹、瘙痒等。皮肤及其附件损害为 ADR 的常见反应，可能与其易被患者感知、易被医务人员发现有关。其他器官或系统的损害较为隐匿，受家长认知水平、儿童表达能力及医护人员判断水平影响，难以被发现。因此，在用药前应详细询问既往用药史、过敏史、家族史等，在用药过程中密切观察，对患儿家长及患儿进行用药教育，确保儿童用药安全。临床药物不良反应症状多样，可能累及多个系统，医护人员应及时做出判断并进行处理。

3.5 ADR 转归

ADR 报告均为治愈或好转，说明大多数的 ADR 通过及时停药和对症处理后都能得到有效的控制。提示尽管 ADR 不可能完全避免，但大部分可以早发现、早处理。在临床工作中，医务人员需及时向患者及其家属提供相关 ADR 信息及用药知识教育，以减轻 ADR 发生对患者造成的影响，促进患者合理用药，从而降低 ADR 的发生率。

3.6 ADR 与报告人职业

308 例 ADR 中，药师呈报 24 例(7.79%)，医师呈报 284 例(92.21%)，主要是由于患儿用药后发生不良反应均通过医师对 ADR 进行判断、处理及上报。

综上所述，医师在诊疗过程中应仔细询问患儿病史，谨慎使用药物，严格掌握适应证和用药剂量，减少静脉滴注用药的比例，尽量避免联合用药，加强抗菌药物的合理使用，避免长期使用及多种药物联合应用。药师在日常工作中应加强干预，组织医务人员参加 ADR 知识培训，开展包括对医务人员、患者的临床药学咨询、用药教育，给予相关指导和帮助，通过日常临床药师查房及会诊，对发生的 ADR 进行排查、评估、处理、上报、追踪患者治疗过程等。医师和药师共同协作，加强 ADR 报告和信息反馈，提供和完善药品安全数据，减少 ADR 的发生。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011-5-4).

http://www.moh.gov.cn/mohzcfgs/pgz/201105/51770.shtml.
[2] 朱宏文, 周志强. 浅析药物不良反应以探讨如何加强医疗机构药物管理[J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 142-144.
[3] 国家食品药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2016 年)[EB/OL]. (2017-4-28). http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324177.html.
[4] 国家食品药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2017 年)[EB/OL]. (2018-4-10). http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/227761.html.
[5] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 第 2 版. 重庆: 重庆出版社, 2014 : A1-A20.
[6] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2007, 4(3): 187-192.
[7] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2007, 4(4): 250-256.
[8] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2007, 4(5): 312-320.
[9] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2007, 4(6): 379-384.
[10] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2008, 5(1): 55-64.
[11] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2008, 5(3): 186-191.
[12] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2008, 5(4): 255-256.
[13] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2008, 5(5): 320.
[14] WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索目录[J]. 药物警戒, 2007, 4(1): 58-64.
[15] 钟文, 毛晨梅, 王梅. 某院 562 例儿童药品不良反应回顾性分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(10): 39-42.
[16] 李小霞, 李琴, 卢金淼, 等. 某三甲儿童医院 515 例药品不良反应回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(11): 766-770.
[17] 严爱花, 李惠英, 宗静, 等. 594 例儿童药品不良反应报告分析[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(29): 162-163.
[18] 陈倩, 杜光, 张带荣. 儿童用药及其临床研究的现状与进展[J]. 医药导报, 2011, 30(5): 593-596.
[19] 罗会萍. 小儿生理特点与安全用药[J]. 中医药管理杂志, 2015, 23(15): 90-91.
[20] 王春婷, 李玉基, 夏东胜, 等. 儿童用药现状及对策[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(8): 492-496.
[21] 王彬, 吴眉, 赵汝霞, 等. 海口市儿童家长用药安全知识认知情况调查分析[J]. 今日药学, 2018, 28(7): 493-496.
[22] 张笑颖, 叶银梅. 432 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13 (5): 287-289.
[23] 黄狄娜, 许韩波, 林和良, 等. 666 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(5): 451-453.
[24] 赵光纯, 张艳丽. 386 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(1): 73-74.
[25] 徐厚明, 倪俊杰. 225 例中药注射剂致过敏性休克病例分析[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21): 2012-2015.
[26] 殷生楠, 李智勤. 中药注射剂不良反应分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 171-172.

（编辑：邓境）

（收稿日期：2019-01-24　修回日期：2019-04-06）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.016

· 临床（药事）管理与规范 ·

综合干预提升监查员在我院临床试验机构履职的效果

王婷，万星驿，张志华，王方杰，罗芳梅（湖南省儿童医院，湖南长沙　410007）

[摘要]**目的**：通过综合干预促进监查员（CRA）在我院临床试验机构有效履职。**方法**：2017 年 8–11 月对 CRA 在我院临床试验机构履职情况进行问卷调查，分析 CRA 履职薄弱环节并制定综合干预措施；2017 年 12 月至 2018 年 11 月实施综合干预措施；2018 年 12 月至 2019 年 3 月对干预后 CRA 在我院临床试验机构履职情况进行再次问卷调查。以 CRA 履职情况的综合评分为衡量标准，比较干预前后 CRA 在我院临床试验机构履职的情况，以确认干预措施的有效性。**结果**：综合干预后，CRA 履职薄弱环节综合评分均高于干预前（P 均<0.05）。**结论**：应用综合干预可以显著促进 CRA 在我院临床试验机构的有效履职。

[关键词]综合干预；监查员；履职；管理
[中图分类号]R95　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0052-04

Effects of Comprehensive Intervention in Improving the Performance of Clinical Research Associate in the Drug Clinical Trial Institutions

Wang Ting, Wan Xingyi, Zhang Zhihua, Wang Fangjie, Luo Fangmei (*Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha* 410007, *China*)

基金项目：湖南省儿童医院 2017 年度院级科研课题，湘儿医行[2017]66 号。
作者简介：王婷（1986.12–），女，硕士，主管药师，主要从事药物制剂及医院药学工作，E-mail：wangtinghello@126.com。

[**Abstract**] **Objective**: To improve the performance of clinical research associate (CRA) in the drug clinical trial institutions of our hospital by comprehensive intervention. **Methods**: Based on the results of questionnaire on the performance of CRA in the drug clinical trial institutions of our hospital from Aug. to Nov. 2017, the weak links in the performance of CRA were analyzed, and interventions were developed. Comprehensive interventions were performed from Dec. 2017 to Nov. 2018. From Dec. 2018 to Mar. 2019, another questionnaire survey was conducted on performance of CRA in the drug clinical trial institutions of our hospital after intervention. In order to confirm the effectiveness of intervention measures, the performance of CRA in the drug clinical trial institutions of our hospital were compared before and after intervention by taking the comprehensive score of performance of CRA as the measurement standard. **Results**: After comprehensive intervention, the comprehensive score of weak links in performance of CRA was higher than that before intervention ($P<0.05$). **Conclusion**: The application of comprehensive intervention can significantly improve the performance of CRA in the drug clinical trial institutions of our hospital.

[**Keywords**] comprehensive intervention; clinical research associate; performance; management

监查员(clinical research associate, CRA)的定义:由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员,其任务是监查和报告试验的进行情况和核实数据[1]。CRA 是申办者与研究者之间的主要联系人,其工作目的是为了保证临床试验中受试者的权益受到保障,试验记录与报告的数据准确、完整无误,保证试验遵循已批准的方案和有关法规[1]。CRA 有效履职是保证临床试验质量的重要环节,对有效保障我国上市药品安全具有重要意义[2]。申办者应任命合格的 CRA 且能为研究者所接受[1]。临床试验机构为临床试验活动的管理者或临床试验项目的直接管理者,应加强对 CRA 的管理[3-6]。工作中笔者也发现 CRA 的履职情况对临床试验质量影响非常大,CRA 履职影响因素不但与其自身相关,也与申办方及研究者等相关。因此,为提高临床试验质量,保障上市药品安全,我院应用综合干预策略,以促进 CRA 在我院临床试验机构有效履职。

1 资料与方法

2017 年 8-11 月对 CRA 在我院临床试验机构履职情况进行问卷调查,分析 CRA 履职薄弱环节并制定综合干预措施;2017 年 12 月至 2018 年 11 月实施综合干预措施;2018 年 12 月至 2019 年 3 月对干预后 CRA 在我院临床试验机构履职情况进行再次问卷调查。以 CRA 履职情况的综合评分为衡量标准,比较干预前后 CRA 在我院临床试验机构履职的情况,以确认干预措施的有效性。

1.1 问卷调查

分别于 2017 年 8-11 月(干预前)及 2018 年 12 月至 2019 年 3 月(干预后)对在我院开展监查活动的 CRA 及对其工作情况熟悉的人员(如机构人员、CRA 领导等)进行问卷调查。问卷内容涉及被调查者人口学资料(如职位)及 CRA 履职情况,CRA 履职情况包括 CRA 基本情况、组织管理及临床监查(临床试验质量)三方面,其中 CRA 基本情况有 8 道题目、组织管理及临床监查(临床试验质量)均有 10 道题目,CRA 履职情况的量表采用 Likert 式 5 级分值评分法,非常同意、同意、一般、不同意、很不同意等评定分值依次为 5、4、3、2、1 分,采用综合评分(即自评及他评所得评分的平均值)评价 CRA 履职情况[7]。通过综合干预前问卷调查,分析 CRA 履职薄弱环节并制定综合干预策略;以 CRA 履职情况的综合评分为衡量标准,采用秩和检验比较干预后 CRA 在我院药物临床试验机构的履职情况。

1.2 履职薄弱环节

根据 2017 年 8 至 11 月 CRA 在我院履职情况问卷调查表的综合评分,以综合评分<4.00 分为 CRA 履职薄弱环节判断标准[7],分析我院开展监查活动的 CRA 履职薄弱环节,见表 1。

表 1 我院开展监查活动的 CRA 履职薄弱环节

序号	CRA 履职薄弱环节	CRA 履职评价指标	综合评分/分
1	基本能力	熟知《赫尔辛基宣言》等伦理学知识	3.96
2	基本能力	能及时发现临床试验问题并对研究者进行有效的培训	3.90
3	组织管理	研究者有充足的时间进行临床试验研究	3.70
4	组织管理	CRA 临床监查频率符合要求	3.98
5	组织管理	研究者能够按时完成受试者入组	3.82

1.3 综合干预策略

CRA 能否有效履职,除 CRA 自身因素外,组织管理因素也是影响 CRA 有效履职的重要因素。CRA 是研究者与申办方或合同研究组织(contract research organization, CRO)之间主要联系人,研究者与申办方或 CRO 也会反过来影响 CRA 履职情况,如监查频率主要由申办方或 CRO 制定,临床试验由研究者按方案实施开展,由于研究者不但承担繁重的临床工作,还承担繁重的科研、行政管理工作,所以能够分配到临床试验项目中的时间变得相对不足。

针对 CRA 履职薄弱环节,我院临床试验机构制定了综合干预策略,期望通过 1 年干预后,CRA 履职薄弱环节综合评分≥4.00 分。具体策略:(1)严把 CRA 准入关,结合试验方案重点考核 CRA 伦理相关知识,审核 CRA 监查计划,旨在保证 CRA 能胜任其工作;量化监管 CRA 监查活动的全过程、对 CRA 及申办者或 CRO 进行黑白名单管理,旨在促使 CRA 及申办者(或 CRO)重视监查工作及临床试验质量,CRA 及时发现临床试验问题并对研究者进行培训[8]。(2)采用项目服务外包模式聘用临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC),在临床试验中协助研究者进行非医学性判断的相关事

务性工作[9]，以减轻研究者非医学判断事务，旨在保证研究者有更充足时间进行医学性判断事务工作，保证受试者入组进度。为保障 CRC 能有效履职，我院药物临床试验机构对研究者（包括 CRC）进行了准入把关及全程监管。在主要研究者（principal investigator，PI）授权研究者（包括 CRC）职责前，机构对研究者（包括 CRC）资质进行审核，对研究者（包括 CRC）进行临床试验方案、药物临床试验质量管理规范、机构标准操作规程及制度等相关知识培训及考核。在 PI 授权研究者（包括 CRC）职责后，机构对研究者（包括 CRC）的工作进行量化管理，对 CRC 或临床试验现场管理组织（site management organization，SMO）进行黑白名单管理。

1.4　综合干预策略实施

2018 年 12 月开始，我院临床试验机构加强了对 CRA 及申办者或 CRO 的监管[8]，要求临床试验项目聘用 CRC 协助研究者进行非医学性判断的相关事务性工作，并量化监管研究者（包括 CRC），以提升 CRA 在我院临床机构有效履职，从而提高我院临床试验质量。

2　结果

干预前，收集有效问卷 50 份，其中自评（调查对象职位为 CRA）26 份，他评（调查对象职位非 CRA）24 份；干预后，收集有效问卷 29 份，其中自评 14 份，他评 15 份。干预前后自评/他评的构成比较差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.102$，$P > 0.05$）。本研究采用综合评分对干预前后 CRA 履职情况进行比较。采用 Wilcoxon 检验分析干预前后 CRA 履职评价指标，结果显示：干预后，CRA 履职薄弱环节综合评分均≥4.00 分，均高于干预前（P 均< 0.05），且 CRA 履职其他环节综合评分均有不同程度的提升。见表 2。

表 2　干预前后 CRA 在我院临床试验机构履职相关环节综合评分比较　　分

CRA 履职内容	CRA 履职评价指标	干预前（$n=50$）	干预后（$n=29$）	W	P
基本能力	熟知我国 GCP 法规	4.16	4.48	1 852.5	0.102
	熟知《赫尔辛基宣言》等伦理学知识	3.96	4.38	1 793.0	0.023
	熟知临床试验方案	4.34	4.79	1 755.0	0.004
	熟知临床试验原始病例、病例报告等填写要求	4.34	4.66	1 835.5	0.056
	熟知药物管理流程及相关法规	4.18	4.45	1 880.5	0.187
	能及时发现临床试验问题并对研究者进行有效培训	3.90	4.69	1 650.5	0.000
	具有较好沟通协作能力	4.06	4.72	1 677.5	0.000
	能够按监查计划监查	4.04	4.66	1 716.0	0.002
组织管理	研究者手册准备合理、实用	4.06	4.69	1 665.5	0.000
	机构有足够的检查仪器可供使用	4.06	4.72	1 663.0	0.000
	研究者有充足时间进行临床试验研究	3.70	4.45	1 725.0	0.003
	研究者具有足够的专业知识及经验	4.14	4.79	1 647.5	0.000
	临床监查频率符合要求	3.98	4.55	1 722.5	0.002
	研究人员能够得到有效的临床试验方案培训	4.08	4.62	1 718.5	0.002
	知情同意书设计能够合理保障受试者权益	4.18	4.62	1 739.0	0.003
	研究者能够按时完成受试者入组	3.82	4.55	1 668.0	0.000
	试验进行过程，试验药品能够及时、足量的配送	4.28	4.66	1 766.0	0.007
	试验结束后能够及时有效的回收和整理相关文件	4.08	4.66	1 707.0	0.001
临床监查	试验开始前所有受试者均了解并签署知情同意书	4.36	4.66	1 824.5	0.044
	试验进行时入组受试者均符合试验方案要求	4.22	4.66	1 775.0	0.011
	试验药品的运输、使用及回收都有相应表格记录	4.32	4.72	1 759.5	0.006
	原始数据完整，涂改均符合逻辑性	4.26	4.59	1 825.0	0.049
	病例报告完整，且与原始数据保持一致	4.24	4.66	1 769.0	0.009
	严重不良事件能及时上报申办者及药品监督部门	4.48	4.72	1 844.0	0.064
	不良事件中的受试者能够得到合理的救助	4.22	4.62	1 776.0	0.012
	受试者给药时间、剂量均符合临床试验方案要求	4.28	4.66	1 775.5	0.010
	病例报告及知情同意书的填写均符合试验方案要求	4.28	4.69	1 753.0	0.005
	申办者能够及时得知临床试验的错误及修正情况	4.10	4.66	1 707.0	0.001

3　讨论

3.1　问卷调查对象

本研究采用扫描二维码形式进行问卷调查，问卷调查对象为 CRA、研究者、CRC、机构人员、CRA 主管等，均为调查时间内正在我院开展项目的相关人员。综合干预期间我院对项目立项质量控制也更为严格，如临床试验方案、申办方或 CRO 制定的监查计划、聘请 CRC 的合同等，所以这期间我院新立项目较少，加上部分项目在干预期间陆续结题或终止，导致了干预 1 年后再进行问卷调查时在我院正开展项目较干预前减少。但干预前后自评与他评比例约为 1∶1，且统计结果显示干预前后调查对象职位 CRA 与非 CRA 比例比较差异无统计学意义，故本研究可以综合评分对综合干预前后 CRA 履职情况进行比较。

3.2　CRA 履职影响因素

综合干预前调查结果表明,影响 CRA 有效履职的因素包括 CRA 基本能力及组织管理能力,因此需根据影响因素,制定相应的干预策略。

由于 GCP 对于 CRA 的资质无准确界定,且 CRA 行业准入缺少公认门槛,为 CRA 的职业发展带来了隐患,从而导致 CRA 流动性大、CRA 在监查过程中缺乏专业性及规范性,需提高 CRA 的资质要求,进而提高 CRA 整体专业素养,也是促使 CRA 有效履职的重要途径[6]。考虑到以行政许可的性质设置行业准入门槛具有一定难度,有学者建议由药物临床试验机构对 CRA 进行考核或发展第三方(如 CRA 行业协会)资格认证的方式[6]。保证 CRA 资质是申办者与药物临床试验机构共同努力的方向,更需要政策的引导和支持[5]。CRA 人数及访视次数取决于临床试验的复杂程度和参与试验的药物临床试验机构的数量[1],申办者或 CRO 需根据临床试验的特点制定具体化监查计划[10]。基于目前国内及我院临床试验机构 CRA 的基本情况,严把 CRA 准入关,结合试验方案重点考核 CRA 伦理相关知识,审核 CRA 监查计划,以保障 CRA 能胜任其工作[8]。量化监管 CRA 监查活动的全过程、对 CRA 及申办者或 CRO 进行黑白名单管理,旨在促使 CRA 及申办者(或 CRO)重视监查工作及临床试验质量,CRA 及时发现临床试验问题并对研究者进行培训[8]。

CRC 是研究者中的一员[9],其恰当使用可保证试验质量[5,11-12],减少受试者的脱落及失访[5]、减少临床试验实施中的失误[5]、保证受试者入组进度及项目的顺利进行[11]、提高 CRA 监查效率[12]。我院临床试验机构的研究者工作繁重且均为兼职,由于编制限制,研究者全职从事临床试验具有难度。我院临床试验机构可聘用优秀的 CRC 协助研究者,监管研究者(包括 CRC)临床试验行为的全过程,对 CRC 及 SMO 进行黑白名单管理,以促使研究者(包括 CRC)能有效履职,从而提高受试者入组进度、CRA 监查效率及临床试验质量。

3.3 综合干预效果

通过综合干预,我院 CRA 履职薄弱环节的综合评分由 3.70 ~ 3.98 分提升到 4.38 ~ 4.69 分,评价由“一般 ~ 同意”提升到“同意 ~ 非常同意”。干预后,CRA 履职薄弱环节综合评分均 ≥ 4.00 分,均高于干预前(P 均 < 0.05),且 CRA 履职其他环节综合评分均有不同程度的提升。结果表明,综合干预可显著促进 CRA 在我院临床试验机构的有效履职,初步达到了干预目的。

3.4 待改进点

为保证数据完整、准确、真实、可靠,临床试验中所有的观察结果及发现的问题都应加以核实,在数据处理的每一阶段必须进行质量控制[1]。调查[13]结果显示,64% 的 CRA 抱怨临床试验机构的质控流于形式或仅注重试验前后的资料收集和归档,忽略了试验过程的监管。随着临床试验数量增加,全程综合干预的工作难度也将随之增加,这将对我们提出新的挑战。临床试验管理系统(clinical trial management system, CTMS)可提高临床试验机构的管理水平[14]。我院临床试验机构如应用 CTMS,可在一定程度上提高工作效率,从而提高全程综合干预的效率。

参考文献:

[1] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003.

[2] 刘超. 中国临床监查员履职与障碍因素分析[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2013.

[3] 国家食品药品监管总局. 食品药品监管总局关于进一步加强药物临床试验数据自查核查的通知[EB/OL]. 食药监药化管〔2015〕266 号. [2019/5/28]. http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/138362.html.

[4] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告(2017 年第 63 号)[EB/OL]. [2019/5/28]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300346.html.

[5] 张艳菊, 王晓玲. 我院儿童药物临床试验情况及存在问题[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(4): 9-12.

[6] 杨帆, 陶田甜, 王梦媛, 等. 药物临床试验中临床监查员权责的实证研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(16): 1876-1880.

[7] 王婷, 张志华, 曹靖, 等. 监查员在我院药物临床试验机构履职情况的调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(3): 39-43.

[8] 王婷, 张志华, 曹靖, 等. 浅谈药物临床试验机构对监查员履职的监管模式[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(2): 52-54.

[9] 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 中国药物临床试验机构联盟. 临床研究协调员(CRC)行业指南(试行)[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 233-237.

[10] 胡霭玲. 药物临床试验监查质量管理研究[D]. 广州: 暨南大学, 2014.

[11] 佘彬, 陈雁, 张瑞明. 临床研究协调员在药物临床试验过程中的工作职责与经验[J]. 华西医学, 2012, 27(6): 812-814.

[12] 赵海娟, 张可欣, 刘伟, 等. 临床研究协调员在临床试验工作中重要性的调查研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1923-1925.

[13] 吴建才, 张文斌. 临床监查员对药物临床试验机构服务的满意度调查[J]. 医学与社会, 2009, 22(5): 49-50.

[14] 吴伟, 杨克旭, 张颖超, 等. 对临床试验管理系统提高药物临床试验机构管理水平的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13): 1318-1320.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-10-22 修回日期:2019-11-18)

《儿科药学杂志》投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.017

· 综述 ·

SCN1A 基因突变相关癫痫研究进展

吕月　综述,曹洁　审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆　400014)

[中图分类号]R748　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0056-03

Progress of Epilepsy Associated with *SCN1A* Gene Mutation

Lyu Yue, Cao Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing*　400014, *China*)

癫痫作为一种慢性脑功能障碍性疾病,对患者的发育、认知、行为等有着跨越年龄限制的重要影响,是儿童神经系统常见的疾病之一,发病率为每年 50/100 000 ~ 120/100 000[1]。由于儿童不同年龄脑发育背景及其与外界各种因素的相互作用,使得癫痫更具有异质性。故遗传性癫痫为预估癫痫临床表型提供了可能性,其中 *SCN1A* 作为目前与散发及遗传性癫痫最密切相关的基因,其编码的电压门控钠离子通道 α1 亚单位在癫痫单基因病因研究中占据重要地位。

1　*SCN1A* 基因

SCN1A 基因位于 2q24,在中枢及外周神经网络系统中均有表达,该基因编码的电压门控钠通道广泛存在于神经元、骨骼肌细胞的细胞膜上,对动作电位的产生与传播起着至关重要的作用,是许多抗癫痫药物的靶向点,如卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯、丙戊酸钠等。电压门控钠通道是一类跨膜蛋白复合体,由 1 个 α 亚基及数个 β 亚基构成,其中 α 亚基是钠离子通道的功能载体,β 亚基主要起辅助作用,对离子通道的动力学以及电压门控依赖性进行修饰。每个钠通道由 1 个大成孔、糖基化亚基和 2 个小亚基组成。在哺乳动物基因中发现了 9 种电压门控钠离子通道 α 亚基(Nav1.1 ~ Nav1.9),不同亚基组织分布及生物物理属性不同。α 亚基由 4 个同源域构成,每个结构域又包含 6 个跨膜片段(S1 ~ S6),其中 S4 含有丰富的碱性氨基酸残基,又被认为是钠离子通道的电压传感器,在改变钠离子通道构象、打开通道中发挥了重要的功能。

电压门控钠离子通道负责可兴奋细胞动作电位的上升阶段,其功能获得或缺失均可影响细胞动作电位的产生。*SCN1A* 编码的 Nav1.1 主要定位神经细胞体,即 γ-氨基丁酸(GABA)能间神经元的起始段,在许多 GABA 能抑制神经元中高度表达。啮齿类动物在出生后第 2 周大致相当于人类生命的第 1 年,Nav1.1 逐渐取代 Nav1.3[2],且 α 亚单位蛋白高表达于生后 7 ~ 9 个月的海马和颞叶等大脑神经发育关键期,均提示 *SCN1A* 基因突变与年龄依赖性癫痫如 Dravet 综合征等相关[3]。而在 Nav1.1 突变通道功能缺失的小鼠模型中净效应是抑制信号的减少,钠电流密度增加,从而引起癫痫发作。

2　*SCN1A* 突变相关癫痫表型

Escayg A 等[4]首次在遗传性癫痫伴热性惊厥附加症家族中发现 *SCN1A* 基因突变。此后,在婴儿重症肌阵挛癫痫(SMEI,也称为 Dravet 综合征)中大量 *SCN1A* 基因突变被发现,其基因突变位点进一步增多。迄今为止,已发现超过 1 440 个基因变异位点,其相关癫痫表型与 Nav1.1 通道功能丧失(单倍体功能不全)密切相关。其表型严重程度与突变导致的功能损害呈量相关,单个碱基突变(如错义突变)造成钠通道部分丧失与热性惊厥、GEFS+相关,截短突变(如无义突变或移码突变)致钠通道功能完全丧失可导致 Dravet 综合征等更严重表型[5]。家族遗传性基因突变多与表型较轻的综合征相关,而严重表型的基因突变则多为散发。

2.1　Dravet 综合征

Dravet 综合征属于难治性癫痫综合征,是目前研究最多的 *SCN1A* 相关癫痫综合征,由 Dravet 等于 1978 年首次报道,其中 85% Dravet 综合征患者存在 *SCN1A* 杂合突变[6],95% 为新发突变[7]。以多种癫痫发作类型及频繁的癫痫持续状态为主要表现,多在 1 岁内由发热或疫苗接种诱发起病,1 岁前发育多正常,后逐渐出现非癫痫症状,如认知障碍、共济失调、自闭症、睡眠障碍等,其反复癫痫持续状态也可导致急性脑病发生,严重影响预后。其发病与多种病理生理机制相关,最为人们普遍接受的是中间神经元假说。

Nav1.1 功能缺失的杂合突变小鼠在生命早期出现自发的热敏性癫痫发作,在产后 25 d 左右死亡[8]。在相关 *SCN1A* 突变的小鼠模型中,表达 GABA 的抑制神经元亚群钠离子密度降低,激发活性降低,最终导致突触抑制和锥体神经元兴奋性增高[9]。不同 GABA 神经元钠离子的减少与癫痫发生、光敏性、睡眠障碍及共济失调等相关。钠离子的减少,进一步损害浦肯野细胞,导致共济失调及相关功能障碍[10-11],如行为问题和认知障碍[9],严重影响患者生活质量。同时,一种细胞自主的类似于稳态的机制在改变锥体神经元兴奋性方面起着重要作用,如 *SCN9A*、*CACNA* 等突变可能加重或改变 Dravet 综合征的临床表型[12-14],钠通道的 *SCN3A* 的补偿性上调可能减轻 Nav1.1 缺乏的影响,*SCN8A* 在 *SCN1A* 突变的情况下恢复正常的发作阈值[15]。也可通过药物来人为地平衡兴奋与抑制性,如替加宾及氯硝西泮,通过增加 GABA 能神经传递来有效防止热敏性癫痫发作。

Dravet 综合征对儿童的认知、心理健康、睡眠等均有重大的影响。目前癫痫猝死(SUDEP)已逐渐替代癫痫持续状态(SE)成为该病的第一死亡原因[16]。在 Dravet 综合征小鼠中,癫痫发作后副交感神经系统过度活跃导致心脏致命性电功能障碍被认为是猝死的主要原因,且其猝死风险高低与 *SCN1A* 突变严重程度间无明显相关性。鉴于 SUDEP 的两个高峰期在

作者简介:吕月(1993.09-),女,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:1240453972@qq.com。

13 岁和 18 岁[17]，有专家共识提出为降低其猝死率，减少年龄较大儿童及青少年的夜间发作将成为今后治疗重点[18]。

2.2 发热相关性惊厥

SCN1A 突变的患者往往会经历较长时间的早期发热相关性惊厥发作，且多数人认为该病由疫苗接种导致，因为大多数无家族史及重大疾病患儿在接种疫苗后不久出现癫痫发作、并随之出现智力发育障碍甚至倒退。而在针对疫苗接致发病的临床回顾性分析中发现，这些具有相似情况的患儿中大部分可临床诊断为 Dravet 综合征，且大部分存在 *SCN1A* 突变[19]，只能表明疫苗接种可能早期诱发 *SCN1A* 基因相关癫痫发作，使该疾病提前表现。目前没有任何数据证明疫苗接种会影响患儿预后，故对于此类基因突变的儿童不被提倡停止疫苗接种。

2.2.1 热性惊厥(FS) FS 是儿童时期惊厥最常见的原因，相比单纯性 FS，继发癫痫概率更高的复杂性 FS 占 30%[20]。*SCN1A* 基因功能丧失性突变与家族性简单型 FS 相关，至今已有 10 余个家族性 FS 易感基因或致病基因被发现，*SCN1A* 被认为是其中最重要的癫痫致病基因[21]。*SCN1A* 突变的小鼠 GABA 能抑制神经元选择性兴奋丧失，在刺激海马局部诱发癫痫样放电的试验中，携带 *SCN1A* 错义突变的小鼠惊厥诱发阈值明显低于对照组，发热可加重 GABA 通道功能障碍，同时升高的温度也可减少 GABA 受体的表达，两者相互影响，故 *SCN1A* 突变相关癫痫综合征具“热敏性”[21]。我国一项对 8 个家系家族性热性惊厥的基因序列测序研究中发现，*SCN1A* 基因第 884 位的甘氨酸在进化上高度保守，提示其在电压门控钠通道功能中起着重要作用，再次证实了其与 FS 的相关性，且该通道 α 亚基电压感受区(S4)及通道孔(S5～S6)外区突变引起的癫痫综合征表型相对较轻[22]。导致 FS 的特定的基因缺陷至今未确定，其基因型与表型之间的关系仍有待进一步的动物模型及实验研究，但 *SCN1A* 基因与 FS 之间的关系不容置疑。

2.2.2 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+) 随着年龄增长，6 岁后仍有热性惊厥发作，且家族史阳性的患儿可诊断热性惊厥附加症(FS+)，与 GEFS+同为 *SCN1A* 相关临床表型较轻的癫痫综合征。但 GEFS+可伴有失神、肌阵挛或失张力等发作类型，由错义突变引起，约 10% 的 GEFS+家族中存在该基因突变[5]，属家族遗传性癫痫综合征。在非神经元细胞表达和电压钳位分析研究中发现，该基因突变改变其通道的多种生物物理学特性，通道功能缺失和功能增加均可见，而在神经元细胞中发现癫痫发作与 GABA 能的选择性兴奋受损相关[11]。仅少数报道 GEFS+癫痫发作与功能增加型 *SCN1A* 突变相关[23]。其癫痫发作的机制、基因型与表型之间的关系目前尚无明确定论。但该综合征目前抗癫痫药物控制效果较好，极少数发作延续至成年，预后可。

3 治疗

目前癫痫治疗仍以药物控制为主，如丙戊酸、氯巴占、司替戊醇、托吡酯均有较高应答率，频繁癫痫发作期也可选用生酮饮食，但癫痫患者药物治疗反应的不可控因素较多。2017 年国际抗癫痫联盟(ILAE)正式将遗传性病因从癫痫病因分类中单独提出，表明遗传病因在癫痫中的位置得到进一步地肯定，这也将驱动癫痫治疗向遗传病因学治疗发展。为了提高对 *SCN1A* 癫痫机制及促进新疗法的开发能力，多种模型被用来探索不同 *SCN1A* 突变引起的癫痫发生的细胞机制及进行药物筛选。如外源表达系统、小鼠、斑马鱼、果蝇、血清素系统及遗传调节等。其中，患者特异性诱导多能干细胞(iPSCS)来源的神经元允许使用患者特有的细胞来进行机制探索及药物筛选，对于了解 *SCN1A* 相关癫痫的细胞机制、个性化用药及细胞移植均具有很大价值[24]。

针对 Nav1.1 单倍体功能不全的基因疗法将允许恢复 GABA 能神经元的正常功能，在改善癫痫症状的同时改善其他非癫痫症状，满足人们控制癫痫及改善长期预后的需求。诸如 rs6730344、rs6732655 和 rs10167228 等 *SCN1A* 基因位点的单核苷酸多态性[25]为预测患者癫痫药物反应表型提供可能性，这些药物遗传学数据也将为临床预测患者药物反应表型、制定个性化癫痫治疗方案、提高患者生活质量提供重要帮助。

参考文献：

[1] WIRRELL E C. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(Suppl 2): 19-22.

[2] BECKH S, NODA M, LÜBBERT H, et al. Differential regulation of three sodium channel messengers RNAs inthe rat central nervous system during development [J]. EMBO, 1989, 8(12): 3611-3616.

[3] WANG W, TAKASHIMA S, SEGAWA Y, et al. The developmental changes of Na(v)1.1 and Na(v)1.2 expression in the human hippocampus and temporal lobe [J]. Brain Res, 2011, 1389(2): 61-70.

[4] ESCAYG A, MACDONALD B T, MEISLER M H, et al. Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2 [J]. Nat Genet, 2000, 24(4): 343-345.

[5] HIROSE S, SCHEFFER I E, MARINI C, et al. *SCN1A* testing for epilepsy: application in clinical practice [J]. Epilepsia, 2013, 54(5): 946-952.

[6] GUERRINI R. Dravetsyndrome: the main issues [J]. Pediatric neurology, 2012, 16(Suppl 1): S1-S4.

[7] HARKIN L A, MCMAHON J M, IONA X, et al. The spectrum of *SCN1A*-related infantile epileptic encephalopathies [J]. Brain, 2007, 130(Pt 3): 843-852.

[8] CHEAH C S, YU F H, WESTENBROEK R E, et al. Specific deletion of Nav1.1 sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of Dravet syndrome [J]. Proceedings of the national academy of sciences, 2012, 109(36): 14646-14651.

[9] HAN S, TAI C, WESTENBROEK R E, et al. Autistic-like behaviour in Scn1a +/- mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission [J]. Nature, 2012, 489(7416): 385-390.

[10] KALUME F, YU F H, WESTENBROEK R E, et al. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy [J]. Neuroscience, 2007, 27(41): 11065-11074.

[11] CATTERALL W A, KALUME F, OAKLEY J C. Na～1.1 channels and epilepsy [J]. Physiology, 2010, 588(11): 1849-1859.

[12] MULLEY J C, HODGSON B, MCMAHON J M, et al. Role of the sodium channel *SCN9A* in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome [J]. Epilepsia, 2013, 54(9): e122-e126.
[13] SINGH N A, PAPPAS C, DAHLE E J, et al. A role of *SCN9A* in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome [J]. PLoS genetics, 2009, 5(9): e1000649.
[14] OHMORI I, OUCHIDA M, KOBAYASHI K, et al. CACNA1A variants may modify the epileptic phenotype of Dravet syndrome [J]. Neurobiology of dissease, 2013(50): 209-217.
[15] OAKLEY J C, KALUME F, YU F H, et al. Temperature-and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(10): 3994-3999.
[16] DRAVET C, OGUNI H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy) [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 111: 627-633. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00065-8.
[17] MANTEGAZZA M, GAMBARDELLA A, RUSCONI R, et al. Identification of an Nav1.1 sodium channel (*SCN1A*) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(50): 18177-18182.
[18] WIRRELL E C, LAUX L, DONNER E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a north american consensus panel [J]. Pediatric neurology, 2017, 68(1): 18-34.
[19] BERKOVIC S F, HARKIN L, MCMAHON J M, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene *SCN1A* in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study [J]. Lancet neurol, 2006, 5(6): 488-492.
[20] 张才军, 黄志. 儿童热性惊厥诊治策略研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(12): 50-53.
[21] KANG J Q, SHEN W, MACDONALD R L. Why does fever trigger febrile seizures? GABA A receptor gamma 2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies havetemperature-dependent trafficking deficiencies [J]. Neurosci, 2006, 26(9): 2590-2597.
[22] 郭嘉诚, 赵武. *SCN1A* 基因变化在家族性热性惊厥发病中的作用[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(2): 133-137.
[23] HE N, LIN Z J, WANG J, et al. Evaluating the pathogenic potential of genes with de novo variants in epileptic encephalopathies [J]. Genet Med, 2019, 21(1): 17-27.
[24] LIU Y, LOPEZ-SANTIAGO L F, YUAN Y, et al. Dravet syndrome patient-derived neurons suggest a novel epilepsy mechanism [J]. Ann Neurol, 2013, 74(1): 128-139.
[25] MARGARI L, LEGROTTAGLIE A R, VINCENTI A, et al. Association between *SCN1A* gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients [J]. Seizure, 2018, 55(1): 30-35.

（编辑：刘雄志）
（收稿日期：2019-02-20　修回日期：2019-03-25）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.018

· 综述 ·

儿童急性髓细胞白血病 FMS 样酪氨酸激酶 3 基因靶向治疗药物研究现状

杨脉　综述，于洁　审校（重庆医科大学附属儿童医院，重庆　400014）

[中图分类号]R725.5　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0058-04

Research Status of FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia Targeting Therapy in Children

Yang Mai, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing*　400014, *China*)

急性髓细胞白血病(AML)占儿童急性白血病的 15%～20%，得益于支持治疗方案的改进、疾病分层治疗的不断优化、强化化疗和造血干细胞移植技术的应用，目前儿童 AML 长期生存率可达到 70%[1]。传统化疗药物不能选择性地杀死肿瘤细胞，对骨髓和正常组织器官亦可产生毒副作用，因此随着化疗强度的增强，必然导致化疗毒副作用进一步增加，大剂量化疗已触及天花板，单纯通过增强化疗强度已难以进一步提高疗效。随着人类基因组测序的完成以及分子生物学技术对疾病致病机制的不断阐述，许多关键分子或靶标得以揭示，为基于分子机制的疾病治疗奠定了基础。靶向治疗药物针对这些致病机制中关键酶或受体，选择性地阻断肿瘤细胞的增殖，使得治疗更加个体化，降低治疗相关的病死率，进一步提高疗效。FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3，FLT3)基因突变是 AML 常见的一种突变，与 AML 的发生、发展和不良预后关系密切，FLT3 抑制剂在一定程度上可以改善 FLT3 基因突变患者的预后，本文对儿童急性髓细胞白血病 FLT3 靶向治疗药物进行总结。

1　FLT3

FLT3 基因位于 13q12，全长约 100×10^3，编码蛋白属于Ⅲ型酪氨酸激酶家族成员，对造血干细胞的增殖、生存、分化具有重要作用。FLT3 蛋白由胞外区、跨膜区和胞内区组成，胞内区包括 1 个近膜(JM)结构域、两个酪氨酸激酶(TK)结构域以及 C 末端结构域。生理状况下，FLT3 配体结

作者简介：杨脉(1993.03-)，女，硕士，主要从事儿童血液肿瘤疾病研究，E-mail：1623835657@qq.com。

合到胞外区引起 FLT3 的二聚和激酶区的结构发生变化,磷酸化下游的信号蛋白如 RAS/MAKP 等,激活下游的信号通路,对细胞的生长、增殖、凋亡进行调控,无配体结合时,JM 结构域抑制 TK 结构域的活化。

FLT3 突变主要包括发生在 FLT3 激酶近膜区的内部串联重复突变(FLT3-ITD)和酪氨酸激酶区点突变(FLT3-TKD)。FLT3 突变发生在约 25% 的儿童和成人 AML 中[2]。FLT3-ITD 突变常集中在 JM 结构域,使 JM 区延长,发生配体非依赖性二聚体化和活化,实现细胞因子非依赖性细胞增殖和分化受阻,在其他癌基因协同作用下,导致白血病发生[3]。FLT3-ITD 突变在 2016 年的美国国立综合癌症网络(NCCN)指南风险分层中被分为预后不良组。Qiu Q C 等[4]对 158 例成人 FLT3-AML 进行分析,FLT3-TKD 突变患者较 FLT3-ITD 突变者具有更好的临床预后。李婷婷等[5]回顾性分析 93 例 10 ~ 66 岁 AML 患者的临床资料,初诊时,FLT3-ITD+AML 组(21 例)WBC>100×10^9/L 的比例、出血率明显高于 FLT3-ITD-AML 组(72 例),FLT3-ITD+AML 组与 FLT3-ITD-AML 组完全缓解率(CR)、无事件生存率(EFS)分别为 28.57% *vs* 55.56%(P=0.013),29.2% *vs* 37.7%(P=0.04),而年龄、免疫表型和染色体异常差异无统计学意义(P>0.05)。儿童癌症组(CCG)对 630 例接受 CCG-2941 和-2961 治疗的初诊 AML 患儿中有 FLT3 突变与无 FLT3 突变(FLT3/WT)者进行比较,其中 FLT3/ITD 突变 77 例(12%)。FLT3/ITD 患儿的 4 年无进展生存率低于 FLT3/WT(31% *vs* 55%,P<0.001),FLT3/ITD 缓解后 4 年的复发率高于 FLT3/WT(65% ± 14% *vs* 43% ± 6%, P=0.007)[6]。

2 FLT3 抑制剂的临床研究

FLT3 抑制剂根据来源不同分为二代,一代抑制剂是指最初非针对 FLT3 靶点而设计的化合物,如米哚妥林,而二代抑制剂则是针对 FLT3 而设计的化合物,对其他的蛋白靶点的作用小,如奎扎替尼。

2.1 米哚妥林(midostaurin)

米哚妥林是第一代口服的酪氨酸激酶抑制剂,作用于 FLT3、C-KIT、PDGFRB、VEGFR 等靶点,2017 年 5 月成为首个获得 FDA 批准上市的 FLT3 激酶抑制剂。成人 FLT3 突变 AML 的国际前瞻性 3 期随机对照双盲临床试验 C10603 应用米哚妥林使死亡风险降低了 23%[7]。ITCC-024 多中心 1/2 期研究米哚妥林单药治疗 22 例儿童复发难治性(r/r)白血病,推荐的单药治疗剂量是 30 mg/m^2,bid,9 例 FLT3 突变 AML 中 5 例取得较好的临床疗效,但最终 8 例死亡[8]。

2.2 索拉菲尼(sorafenib)

索拉菲尼是作用于 FLT3、C-KIT、VEGFR、PDGFR、RAF-1 等的第一代 TK 抑制剂。索拉菲尼单药治疗在成人 FLT3 突变 AML 中的安全性和耐受性已经得到证实。Metzelder S K 等[9]应用索拉菲尼单药治疗 29 例 FLT3-ITD 阳性 AML 移植后复发患者,中位随访 7.5 年,17% 达到长期持续完全缓解。Xuan L 等[10]将 144 例 FLT3-ITD 阳性 AML 分为移植前应用索拉菲尼(A 组,n=36),移植后应用索拉菲尼(B 组,n=32),移植前后均应用索拉菲尼(C 组,n=26),移植前后均未应用索拉菲尼(D 组,n=50)。结果 A、B、C、D 组 3 年复发率、总生存率、无病生存率分别为 22.2%、18.8%、15.8% 和 46.1%(P=0.006),74.9%、78.1%、84.6% 和 50.9%(P=0.023),69.4%、78.1%、80.4% 和 34.8%(P<0.01)。临床前研究显示三氧化二砷与索拉菲尼联合应用对于 FLT3-ITD 阳性 AML 细胞具有协同作用[11]。Guenounou S 等[12]应用索拉菲尼联合全反式维甲酸治疗 3 例 FLT3-ITD 和 NPM1 突变均阳性 r/r AML 患者,1 例完全缓解,1 例不完全血液学恢复的 CR(CRi),1 例部分缓解。

Pollard J [13]等回顾性分析 13 例 FLT3-ITD 阳性的 AML 患儿移植后 18 个月内使用索拉菲尼,2 例形态学复发后接受额外化疗(n=1)或放疗(n=1),其余 11 例接受索拉菲尼单药治疗。中位治疗时间开始于移植后 80 d (44 ~ 480) d,中位剂量为每天 150 mg/m^2(75 ~ 340) mg/m^2,索拉菲尼的治疗时间为 12(0.5 ~ 52.0)个月。69% 的患者出现药物毒性反应,61% 因毒性反应导致索拉菲尼减量或暂时停药,但所有患者都能耐受再使用或减少剂量使用。总体生存率为 77%,其中 54% 为无病生存,46% 在治疗过程中出现疾病进展或复发,其中 3 例死亡。Tarlock K 等[14]回顾性分析 15 例 FLT3/ITD 阳性的 AML 患儿移植后 18 个月内使用索拉菲尼。移植前或移植后微小残留病(minimal residual disease, MRD)阳性的所有患儿在移植后 48 个月内处于完全缓解。美国儿童肿瘤协作组(COG)1 期研究白血病儿童推荐索拉非尼治疗剂量为 150 mg, q12h, 8 例 FLT3-ITD AML 中的 2 例完全反应,为造血干细胞移植提供机会[15]。目前 COG 正在开展Ⅲ期临床试验 AAML1031 评估移植后索拉菲尼维持治疗 1 年的疗效。St. Jude 儿童研究医院 12 例急性白血病(11 例 AML)接受索拉菲尼联合阿糖胞苷和氯法拉滨治疗,10 例患者中 6 例 CR[16]。Pradhan N D 等[17]研究 35 例 FLT3-ITD AML 患儿,4 例仅接受常规化疗者均死亡,19 例诱导期接受索拉菲尼 79% MRD 阴性,12 个月和 36 个月无病生存率分别为 85.7% 和 39%。而诱导治疗未接受索拉菲尼治疗的 12 例患者的无病生存率分别为 38% 和 0。

2.3 来他替尼(lestaurtinib)

来他替尼是第一代多种激酶抑制剂,对 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 均有抑制作用。英国 AML15 和 AML17 实验研究提示来他替尼不能改善成人 OS[18]。COG AAML06P1 试验证实儿童 r/r AML 诱导治疗后加用来他替尼是可耐受性,但没有进行疗效阶段评估[19]。

2.4 奎扎替尼(quizartinib)

奎扎替尼被认为是首个特异性 FLT3 靶向抑制剂,是一种二代的 TK 抑制剂,它对突变和野生型 FLT3 具有很强的选择性,可选择性抑制 FLT3-ITD,对 FLT3-TKD 无抑制作用。此外,奎扎替尼具有较长的体内半衰期及持续抑制 FLT3 的能力。Cortes J E 等[20]开展奎扎替尼的成人Ⅰ期临床试验(NCT00462761),76 例 r/r AML 30% 获得治疗反应,包括 13% 完全缓解及 17% 部分缓解。17 例 FLT3-ITD 突变患者中 9 例获得治疗反应。Sandmaier B M 等[21]关于异基因造血干细胞移植后应用奎扎替尼维持治疗的Ⅰ期临床研究(NCT01468467),13 例 FlT3-ITD 突变的 AML 患者移植后形态缓解,接受奎扎替尼 40 mg/d(n=7)或 60 mg/d(n=6),28 d 为 1 周期,最多 24 个周期。生存时间为 13 周到 142 周,4 例患者(31%)存活 2 年以上。Altman J K 等[22]对 19 例成人 AML 进行Ⅰ期临床研究(NCT01390337),9 例 FLT3-ITD 阳性,16 例患者(84%)获得了治疗反应,其中 9 例患者

完全缓解,2 例患者(11%)获得了形态学无白血病状态。Ⅲ期临床研究(NCT02668653)将进一步评估奎扎替尼联合化疗的疗效。

TACL2009-004 研究是首个奎扎替尼儿童临床研究,奎扎替尼联合强化化疗治疗儿童 r/r ALL 及 AML 的Ⅰ期临床研究显示奎扎替尼几乎完全抑制患者 FLT3 磷酸化(>99%)[23]。Cooper T M 等[24]进行的奎扎替尼联合阿糖胞苷和依托泊苷治疗 17 例 r/r AML 或 KMT2A-R ALL 的Ⅰ期临床试验,7 例 FLT3-ITD AML 患儿的骨髓白血病负担均显著降低,其中 1 例 CR、1 例 CRP、1 例 CRi 和 4 例疾病稳定。

2.5　克莱拉尼(crenolanib)

克莱拉尼是作用于 FLT3-ITD、FLT3-TKD 的第 3 代 FLT3 抑制剂。克莱拉尼联合标准 7+3 诱导化疗及大剂量阿糖胞苷巩固化疗治疗≤60 岁初诊 FLT3 突变 AML 患者,诱导治疗 83%(24/29)患者 CR。经过 14 个月的中位随访,24 例获得 CR 的患者中有 1 例发生全身性复发和 1 例孤立性中枢复发[25]。成人克莱拉尼联合 7+3 诱导化疗与米哚妥林联合 7+3 诱导化疗的 3 期对比试验已经启动。

Inaba H 等[26]将克莱拉尼与索拉菲尼联合用于治疗 7 例 FLT3 阳性 r/r AML 的儿童,研究提示联合用药是安全的,大多数不良反应的严重程度为 1 级和 2 级,即使是在之前使用过索拉菲尼的情况下,也具有临床疗效,使骨髓或外周原始幼稚细胞迅速减少。

2.6　吉列替尼(gilteritinib)

吉列替尼为高选择性口服 FLT3 抑制剂。日本Ⅰ期临床研究(NCT02181660)24 例成人 r/r AML,推荐剂量为 120 mg/d,在 5 例 FLT3 突变的患者中总的缓解率为 80%[27]。吉列替尼单药治疗 252 例成人 r/r AML Ⅰ/Ⅱ期临床研究(NCT02014558),40% 获得缓解。吉列替尼使用剂量≥80 mg/d 的患者中至少 90% 在第 8 天观察到 FLT3 磷酸化被抑制[28]。基于良好的安全性及 FLT3 抑制,吉列替尼以 120 mg/d 的剂量正在进行Ⅲ期临床研究。Pratz K 等[29]将吉列替尼与传统化疗方案或大剂量阿糖胞苷联合治疗的Ⅰ期临床试验结果显示,所有患者的综合完全缓解(CRc)率为 71.4%(35/49),CR 率为 57.1%(28/49),FLT3 基因突变与不伴 FLT3 基因突变患者的 CRc 率为 91.3%(21/23) *vs* 56%(14/25)。

2.7　普纳替尼(ponatinib)

普纳替尼是作用于 FLT3、KIT、FGFR1、PDGFRα 等靶点的多种激酶抑制剂。临床前研究普纳替尼对于 FLT3-ITD 或 TKD 突变的 AML 有显著抗白血病作用。Talpaz M 等[30]成人小样本研究,12 例 AML 中,7 例 FLT3-ITD,每天口服 45 mg 普纳替尼,总有效率为 25%(3/12),其中 2 例 CRi,1 例 PR,所有应答患者均为 FLT3-ITD 突变。

2.8　其他

新型 TKI 如 JH-IX-179、A674563、TTT-3002、AMG92 等已被发现,并在临床前研究中发挥良好效果,尚需进一步临床试验证实。

3　FLT3 抑制剂耐药

尽管不同种类的酪氨酸激酶抑制剂已经被用于临床治疗,但整体生存率受到耐药的限制,耐药现象随着用药时间的延长不断显现,FLT3 激酶区发生的多种耐药突变可导致激酶抑制剂对 FLT3 的抑制作用减弱,如 FLT3-TKD 点突变 D835 和 F691L,而 TKD 突变对特异性药物天然耐药。针对 FLT3 的二次突变的靶向治疗是 AML 治疗的研究热点。此外,FLT3 抑制剂应用后可导致体内的 FLT3 配体水平上升,从而重新激活 wt-FLT3 信号通路,包括 AKT 和或 Erk,干扰 FLT3 的抑制,从而导致耐药的发生。FLT3 配体引起的耐药也是目前 FLT3 靶向治疗所需解决的问题。

HSD1169、CHMFLFLT3-213、A674563、ARQ531 等药物临床前研究提示对 TKI 耐药治疗有效,尚需进一步临床研究证实。针对耐药 TKI 的药物研发及临床试验将不断开展,同时靶向药物联合运用为 FLT3 耐药治疗提供新的方向。临床前研究米哚妥林和曲美替尼联合对耐 TKI 细胞具有较强的协同效应,能抑制 TKIs 抗性相关的 4 个通路[31]。Baker S D 等[32]对 6 例 FLT3-ITD 阳性 r/rAML 儿童单独使用索拉非尼或联合氯法拉滨、阿糖胞苷治疗进行研究,其中 3 例骨髓形态学完全缓解后接受索拉非尼单药治疗,对索拉非尼耐药后改用舒尼替尼单药治疗可明显降低幼稚细胞水平。提示舒尼替尼对耐索拉菲尼的 FLT3 阳性 AML 患者部分有效。

4　小结

第一代 FLT3 抑制剂米哚妥林单药儿童研究治疗疗效有限,进一步探索联合化疗疗效。儿童小样本研究移植后使用索拉菲尼可达到 77% 总生存率,并且索拉菲尼可能对 MRD 患者有效,诱导治疗加入索拉非尼可能有助于提高 FLT3-ITD 无病生存率。来他替尼对成人总生存率无改善,儿童需进一步评估。奎扎替尼联合强化化疗儿童研究几乎完全抑制 FLT3 磷酸化。儿童小样本研究克莱拉尼与索拉菲尼联合治疗不良反应发生率较低,迅速降低骨髓或外周原始幼稚细胞水平。吉列替尼成人研究具有良好的安全性及高 FLT3 抑制水平,暂无儿童相关研究。虽然部分 FLT3 抑制剂在临床治疗中疗效明显,但继发性耐药突变需进一步解决。目前对 TKI 耐药的有活性的化合物很少,需研发更多针对耐 FLT3 突变的药物及应用药物联合作用克服这一难题。未来多靶点酪氨酸激抑制剂及靶向药物联合运用相关临床试验将在儿童 AML 患者中进一步开展。

参考文献:

[1] DE ROOIJ J D, ZWAAN C M, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M. Pediatric AML: from biology to clinical management [J]. Journal of clinical medicine, 2015, 4(1): 127-149.

[2] SEXAUER A N, TASIAN S K. Targeting FLT3 signaling in childhood acute myeloid leukemia [J]. Front Pediatr, 2017, 5: 248.

[3] TAKAHASHI S. Downstream molecular pathways of FLT3 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications [J]. Journal of hematology and oncology, 2011, 4(1): 13.

[4] QIU Q C, WANG C, BAO X B, et al. The impact of FLT3 mutations on treatment response and survival in Chinese de novo AML patients [J]. Hematology, 2018, 23(3): 131-138.

[5] 李婷婷, 孙雪冬, 董征, 等. FLT3-ITD 阳性与阴性急性髓细胞白血病的实验室特征及预后比较[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(6): 501-505.

[6] MESHINCHI S, ALONZO T A, STIREWALT D L, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML [J]. Blood,

2006, 108(12): 3654-3461.
[7] STONE R M, MANDREKAR S, SANFORD B L, et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose c consolidation (CONSOL), and as maintenance (MAINT) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (PTS) age 18-60 with FLT3 mutations (MUTS): an international prospective randomized (RAND) P-controlled double-blind trial (calgb 10603/ratify [alliance]) [J]. Blood, 2015, 126(23): 6.
[8] ZWAAN C M, SÖDERHÄLL S, BRETHON B, et al. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in pediatric patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) acute leukemia: Final results of study itcc-024 (CPKC412A2114) [J]. Blood, 2015, 126(23): 2564.
[9] METZELDER S K, SCHROEDER T, LüBBERT M, et al. Long-term survival of sorafenib-treated FLT3-ITD-positive acute myeloid leukaemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation [J]. European journal of cancer, 2017, 86: 233-239.
[10] XUAN L, WANG Y, HUANG F, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Cancer, 2018, 124(9): 1954-1963.
[11] WANG R, LI Y, GONG P, et al. Arsenic trioxide and sorafenib induce synthetic lethality of FLT3-ITD acute myeloid leukemia cells [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(9): 1871-1880.
[12] GUENOUNOU S, DELABESSE E, RÉCHER C. Sorafenib plus all-trans retinoic acid for AML patients with FLT3-ITD and NPM1 mutations [J]. Eur J Haematol, 2014, 93(6): 533-536.
[13] POLLARD J, CHANG B H, COOPER T M, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD+ AML [J]. Blood, 2013, 122(21): 3969.
[14] TARLOCK K, CHANG B, COOPER T, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia [J]. Pediatric blood and cancer, 2015, 62(6): 1048-1054.
[15] WIDEMANN B C, KIM A, FOX E, et al. A phase I trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with refractory solid tumors or leukemias: a children's oncology group phase I consortium report [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(21): 6011-6022.
[16] INABA H, RUBNITZ J E, COUSTAN-SMITH E, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia [J]. Journal of clinical oncology, 2011, 29(24): 3293-3300.
[17] PRADHAN N D, VIJAYSEKHARAN K, TANDON S, et al. Upfront addition of sorafenib and cladribine based chemotherapy in FMS-like-tyrosine kinase-3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) mutated pediatric-acute myeloid leukemia (AML): a single centre experience [J]. Pediatric blood and cancer, 2018, 65: S186-S187.
[18] KNAPPER S, RUSSELL N, GILKES A, et al. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML [J]. Blood, 2017, 129(9): 1143-1154.
[19] BERNSTEIN M L. Targeted therapy in pediatric and adolescent oncology [J]. Cancer, 2011, 117(10): 2268-2274.
[20] CORTES J E, KANTARJIAN H, FORAN J M, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29): 3681-3687.
[21] SANDMAIER B M, KHALED S, ORAN B, et al. Results of a phase I study of quizartinib as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in remission following allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. Am J Hematol, 2018, 93(2): 222-231.
[22] ALTMAN J K, FORAN J M, PRATZ K W, et al. Phase I study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. Am J Hematol, 2018, 93(2): 213-221.
[23] COOPER T M, MALVAR J, CASSAR J, et al. A phase I study of AC220 (Quizartinib) in combination with cytarabine and etoposide in relapsed/refractory childhood ALL and AML: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma (TACL) study [J]. Blood, 2013, 122(21): 624.
[24] COOPER T M, CASSAR J, ECKROTH E, et al. A phase I study of quizartinib combined with chemotherapy in relapsed childhood leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma (TACL) study [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16): 4014-4022.
[25] WANG E S, TALLMAN M S, STONE R M, et al. Low relapse rate in younger patients ≤ 60 years old with newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated with crenolanib and cytarabine/anthracycline chemotherapy [J]. Blood, 2017, 130(suppl 1): 566.
[26] INABA H, PANETTA J C, BUELOW D R, et al. Pilot study of combined type I FLT3 tyrosine kinase inhibitor, crenolanib with sorafenib in pediatric patients with relapsed/refractory FLT3+Ve AML [J]. Blood, 2016, 128(22): 3937.
[27] USUKI K, SAKURA T, KOBAYASHI Y, et al. Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an open-label phase I study [J]. Cancer science, 2018, 109(10): 3235-3244.
[28] PERL A E, ALTMAN J K, CORTES J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study [J]. Lancet oncol, 2017, 18(8): 1061-1075.
[29] PRATZ K, CHERRY M, ALTMAN J K, et al. Preliminary results from a phase I study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in subjects with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2017, 130(1): 722.
[30] TALPAZ M, SHAH N P, DEININGER M W, et al. Ponatinib in patients with acute myeloid leukemia (AML): preliminary findings from a phase I study in hematologic malignancies [J]. Journal of clinical oncology, 2011, 29(15): 6518.
[31] MORALES M L, LINARES M, ARENAS A, et al. Preclinical evidence that trametinib enhances the response to tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2017, 102: 369.
[32] BAKER S D, ZIMMERMAN E I, WANG Y D, et al. Emergence of polyclonal FLT3 tyrosine kinase domain mutations during sequential therapy with sorafenib and sunitinib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia [J]. Clinical cancer research, 2013, 19(20): 5758-5768.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-02-26 修回日期:2019-04-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.019

· 综述 ·

新生儿血小板减少症研究进展

余林,苏庸春,管贤敏(重庆医科大学附属儿童医院,重庆　400014)

[中图分类号]R722.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)01-0062-04

Progress of Neonatal Thrombocytopenia

Yu Lin, Su Yongchun, Guan Xianmin (*Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing*　400014, *China*)

新生儿血小板减少症(neonatal thrombocytopenia,NTP)是一种新生儿期严重的血液系统疾病,可导致新生儿出血等一系列症状,临床总发病率 3.0%~7.5%,在入住 NICU 的新生儿中可达到 8%~22%,在早产儿中更高[1-3]。严重的血小板减少会导致重要脏器出血危及生命,防止严重并发症的关键在于早期正确判断血小板减少原因、及时进行病因治疗。

1　新生儿血小板水平的生理特点

血小板是血液中重要成分,参与止血、凝血过程,在血管内皮修复中起重要作用。通常认为胎儿血小板在胎龄 30 周时即可达到正常水平,其参考范围为(150~350)×10^9/L。在静脉与毛细血管中的分布有略微差异,前者相对较高,因此,一般认为不论胎龄大小,血小板计数(PLT)>150×10^9/L 属于正常;(100~150)×10^9/L 属于可疑异常,需动态观察随访;<100×10^9/L 可诊断血小板减少症,应当及时查明原因;<50×10^9/L 归于重症血小板减少[4]。但一项纳入了 47 000 例新生儿(胎龄 22~42 周)的观察性研究发现,胎儿血小板计数随胎龄增加而逐渐增加,表明在新生儿中无法用单一的阈值来定义血小板减少症,根据胎龄不同,所对应的阈值也会有所差异,故诊断时还需要结合胎龄参考不同标准[5]。

人体中的血小板具有规律的生命周期,造血系统产生后逐渐成熟,进而释放在外周血中发挥作用,随着其生命周期的延续最终会被肝脏、骨髓、脾脏的单核巨噬细胞吞噬清除,肝、脾清除绝大部分衰老的血小板,少部分会在循环系统中逐渐被清除。

2　新生儿血小板减少症病因

NTP 在临床上较为多见,病情轻重对预后产生重要影响,可以根据严重程度、发生时间、发生机制等进行分类。PLT<50×10^9/L 为重度,(50~100)×10^9/L 则为轻度。生后 72 h 内发病为早发型,72 h 后发生则为晚发型。另外还有先天性和后天性之分。根据发病机制还可分为血小板破坏增加、生成减少或两种发病机制共同存在。

2.1　破坏增加

2.1.1　*新生儿同种免疫性血小板减少症(NAIT)*　新生儿同种免疫性血小板减少症(neonatal alloimmune thrombocytopenia,NAIT)是由于母体产生的抗体破坏胎儿血小板引起的一种免疫性疾病,是由于胎儿血小板含有从父亲继承的母亲所缺乏的抗原,母体体内针对外来抗原产生的免疫球蛋白 G(IgG)类抗血小板抗体通过胎盘传给胎儿并破坏表达父体抗原的血小板而导致血小板破坏增加。新生儿 NAIT 发病率为 0.05%~0.15%,约占重度 NTP 的 25%;10%~20%的 NAIT 新生儿可以发生颅内出血,且 5%可能是致命性出血[6]。

2.1.2　*免疫性血小板减少症*　免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)常发生在母亲有自身免疫性疾病的新生儿中,是由母体抗体(通过胎盘后)与胎儿血小板结合,加速血小板破坏所致,其中母亲患 ITP 最多见。目前对于此类研究报道指出 ITP 母亲所产婴儿中 5%~85%有 NTP,7.0%~29.9%有重症 NTP,发病率差异较大,但大多数预后较好,较少出现严重出血[7-8]。ITP 所致的 NTP 严重程度与同胞是否患严重 NTP 密切相关[7],与母亲脾切除术及孕期母亲 PLT 低限是否有关尚有一定争议[7-9]。ITP 母亲所生婴儿 PLT 在出生后几天内急剧下降,通常在生后 2~5 d 达到最低点[9]。

2.1.3　*外周消耗*　常见的有以下几种疾病:(1)脾功能亢进,可能与脾脏增大有关,导致脾肿大的潜在疾病包括溶血性贫血、先天性肝炎、先天性病毒感染和门静脉血栓形成等因素。(2)弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC),DIC 高凝阶段血小板被大量消耗,必然会导致数量减少。新生儿期发生 DIC 的情况并不少见,多见于一些感染性疾病、内环境出现紊乱或各种原因导致的多器官功能衰竭阶段等[10]。(3)血栓形成。系统性疾病可能影响出凝血功能,从而使患病新生儿更易于出血或形成血栓,与婴儿和儿童相比,住院新生儿发生病理性血栓的风险更高[11-12]。如果血小板减少症不能由其他原因解释,应警惕并评估患儿是否有血栓栓塞症可能。(4)2B 型 von Willebrand 病(vWD)。由于结构异常的 von Willebrand 因子增加了其对血小板上的受体亲和力,聚集增强而消耗血小板。该病为常染色体遗传性疾病,其发病率为 0.6%~1.3%,但并不是所有 vWD 患儿合并血小板减少时均有临床出血[13],因此对于找不到其他原因的 NTP 仍应警惕该病

作者简介:余林(1992.10-),女,硕士,主要从事儿童血液系统疾病研究,E-mail:1768668767@qq.com。
通讯作者:管贤敏(1979.04-),女,博士,主要从事儿童血液系统疾病研究,E-mail:7221751@qq.com。

的可能。(5) Kasabach-Merritt 现象(KMP)。KMP 与卡波西型血管内皮细胞瘤(kaposiform hemangioendothelioma, KHE)或丛状血管瘤(tufted angioma, TA)有关,引起血小板减少主要是血小板被异常血管内皮细胞捕获及在畸形血管中潴留、消耗所致[14]。根据目前研究结果显示,KHE 和 KA 是罕见的血管瘤,KMP 在 70% 的 KHE 病例中发生,而在 TA 中发生率较低[14-15]。

2.2 血小板生成减少

遗传性疾病及骨髓造血功能异常是导致血小板生成减少的主要原因,而母体也是重要影响因素。

2.2.1 *遗传性疾病* 遗传性疾病是导致 NTP 的常见病因。临床上除外其他致病因素时应考虑遗传性疾病可能。导致 NTP 的遗传性疾病包括:(1)血小板减少-桡骨缺失综合征(thrombocytopenia-absent radius syndrome, TAR),该病为常染色体隐性遗传,由于巨核细胞分化障碍导致血小板生成减少,发病率相对较低,患者除具有 NTP 症状外还可能并发双侧无桡骨[16]。多数 TAR 患者在出生时或出生后第 1 周出现严重的血小板减少[17]。随着年龄增长,血小板计数逐渐增加,常在 1 岁以后自行缓解[16]。(2)范可尼贫血(Fanconi anemia, FA),除 FANCB 为 X 连锁,其他类型为常染色体隐性遗传性疾病,因骨髓功能受损导致全血细胞减少,其中血小板减少可出现于新生儿期,但在新生儿期罕见全血细胞减少。FA 患儿还可合并有其他先天畸形,如身材矮小、皮肤色素沉着、上下肢骨骼畸形、小头畸形、眼部和生殖泌尿道异常等[18]。(3)先天性巨核细胞减少性血小板减少症,是由编码血小板生成素受体的 *MPL* 基因变异引起的巨核细胞缺如或减少,进而导致血小板数量减少,由于骨髓造血功能异常,最终有可能会发展至全血细胞减少[19-20]。(4) Wiskott-Aldrich 综合征(WAS),该病为 X-连锁隐性遗传,由于 WAS(Xp11.22-11.23)基因缺陷所致,发病率较低,临床上可能会出现多种表现,其中包括湿疹、血小板减少、联合免疫缺陷等[21]。

2.2.2 *骨髓浸润性疾病* 各种肿瘤如淋巴瘤、白血病等浸润骨髓导致正常造血功能受到损害,必然会引起造血功能异常,引发血小板生成减少,从而导致外周血血小板数量下降。当然,这类因素在新生儿期是极其罕见的。

2.2.3 *母亲妊娠期高血压* 目前研究显示当母体发生妊娠期高血压时则 NTP 发病率明显增高,一项针对 6 077 例新生儿的研究显示,母亲患妊娠高血压所产新生儿有 45.2% 患血小板减少症,正常母亲所产新生儿中约 1.97% 有新生儿血小板减少症[22]。Bizerea T O 等[22]发现,妊娠期高血压母亲所产新生儿发病时间较早,分娩后第 2 ~ 4 天 PLT 达到最低值,随着出生后时间的延长逐渐回升,第 7 ~ 10 天恢复正常。国内研究显示妊娠期高血压母亲胎儿体内的可溶性血管内皮生长因子-1(rims-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、血小板激活因子(platelet-activating factor, PAF)等多种因子水平明显增高,使巨核细胞形成受损,导致血小板生成减少[23]。

2.3 其他因素

2.3.1 *感染* 当外来微生物侵入机体后,会对血液系统产生破坏效应,血小板会因此减少;这些感染性因素还会导致机体组织受损,消耗大量血小板参与组织修复,也会减少外周血中血小板含量。败血症时 PLT 会明显下降,24 ~ 48 h 达到低谷,普遍认为其病理机制是多种因素作用的结果,如感染后引发的 DIC,大量血小板被消耗;微生物造成的血管内皮损伤,需要血小板加以修复,使其消耗量增加;免疫系统被激活,促进了血小板凋亡等[24]。一些细菌产生的内毒素也会抑制血小板的生成[25]。其他常见病毒感染如 TORCH 或真菌感染可直接破坏巨核细胞或血小板、抑制骨髓造血、诱导产生自身抗体加速血小板破坏等影响外周血血小板水平[26-27]。

2.3.2 *窒息* 血小板减少症在有出生窒息的婴儿中比没有出生窒息的婴儿更常见,且血小板减少程度与窒息严重程度正相关[28]。尽管有数据表明缺氧可导致血小板生成减少,但其根本机制尚不明确[29]。有研究表明严重窒息也可引起 DIC,从而导致血小板过度活化和消耗增加[30]。

2.3.3 *新生儿低温损伤* Boutaybi N 等[31]发现,在接受亚低温治疗的围产期窒息新生儿中有 80% 患儿出现了血小板减少,未接受这种治疗的发病率则明显较低,二者之间差异显著。同时对两组患儿情况进行对比,接受亚低温治疗者往往恢复较慢,且病情持续时间较长。这种低温损伤所致的血小板减少可能和低温下二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)引起血小板超聚集及复温后血小板的不可逆聚集有关[32]。

2.3.4 *药物因素* 多种药物已被报道可引起血小板减少。其发生机制主要与药物依赖性抗体有关。后者会与血小板上的抗原发生反应,导致其破坏增加。此外药物导致的骨髓抑制也是机制之一,生成减少必然会影响外周血中血小板水平。目前临床上常用的药物如抗癫痫药、肝素、万古霉素、喹诺酮类药物、利奈唑胺等都可能导致血小板破坏增加,尽管有的因素尚无明显统计学相关性[33-35]。药物诱导的血小板减少也可因骨髓抑制引起,这主要发生在恶性肿瘤的母亲或新生儿应用化疗药物后。

2.3.5 *稀释性血小板减少* 各种原因引起的血液稀释可以直接导致 PLT 减少,如在交换输血后可能发生血小板减少,因为相对大量血小板贫乏的输血可以稀释循环血小板的浓度。

3 新生儿血小板减少症临床诊断

当患儿发生 NTP 时会出现一系列临床表现,相关血液学检查提示血小板减少。如果 PLT<150×10^9/L 就提示有血小板降低,但如果 PLT 仍在 100×10^9/L 以上则以观察随访为主,确定其变化情况。一旦 PLT<100×10^9/L 就需重视,根据具体情况对患者进行进一步检查,明确导致血小板减少的原因,明确临床诊断,必要时采取有效干预措施。重度减少的界值为 50×10^9/L,如果低于这一数值提示出血风险加大,可能诱发严重出血甚至危及生命,需积极对症治疗并寻找病因[4]。

4 新生儿血小板减少症治疗

4.1 治疗原则

由于临床上导致 NTP 的病因不同,统一的治疗原则仍在探索之中。主要原则为治疗原发病,解除血小板减少诱因,防治出血,密切观察、积极随访,及时发现病情变化。

4.2　治疗方法

4.2.1　输注血小板　如果血小板数量明显降低,将无法维持其生理功能,增加出血风险,此时需要快速补充,静脉输注血小板是常用的方式。根据 2016 年英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology, BCSH)关于胎儿、新生儿以及年长儿童输血指南,建议对于下列新生儿予血小板输注防治出血:(1)PLT<25×10^9/L,虽无出血的新生儿包括没有出血且没有脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)家族史的 NAIT 新生儿;(2)PLT(25 ~ 49)$\times10^9$/L 且伴出血、凝血功能障碍、手术前、NAIT 新生儿或有患 ICH 的兄弟姐妹的新生儿;(3)PLT(50 ~ 100)$\times10^9$/L 且有大出血或需要大手术(如神经外科)的新生儿[36]。

4.2.2　输注丙种球蛋白　这也是临床常用的一种治疗方法,需要大剂量应用。机制如下:(1)大量的 IgG 可以对血小板表面存在的 Fc 受体进行封闭,从而减少和避免其他免疫复合物与之发生结合,减轻对血小板的破坏作用;(2)IgG 可以增强 T 抑制细胞的功能,降低免疫反应,减少抗体对血小板的破坏作用;(3)抑制血浆中的 IgG 或免疫复合物与血小板结合,从而使血小板免受吞噬细胞破坏。临床上丙种球蛋白剂量为每次 400 mg/kg,连续使用 3 ~ 5 d,或每次 1 g/kg 静脉使用,必要时可追加 1 次[37-38]。

4.2.3　糖皮质激素　激素通过免疫抑制作用减少血小板相关抗体生成,从而减少对血小板的破坏;此外还可降低毛细血管通透性发挥止血作用。当丙种球蛋白治疗效果不佳时,可调整为糖皮质激素或两者联用,主要用法为静脉滴注地塞米松 0.5 ~ 2.0 mg/(kg · d)或泼尼松 1 ~ 2 mg/(kg · d),持续 3 ~ 5 d,病情好转后应用泼尼松过度治疗,逐渐减量,一般 4 周内减停,大多数接受激素治疗的患儿在 6 个月内 PLT 恢复正常[26,38-40]。

4.2.4　其他生物制剂　目前这些药物已逐渐应用于临床,可以有效提升外周血中血小板水平,减少血液制品带来的损害。主要包括:(1)血小板生成素类似物。该类药物最早出现于 20 世纪 90 年代,目前已应用于临床中,可促进巨核细胞的增殖分化,进而起到增加血小板生成效果[41-42]。(2)Fcγ 受体抗体。通过封闭巨噬细胞上的 Fc 受体对巨噬细胞产生抑制作用,减少血小板的破坏而发挥治疗作用。(3)细胞因子。目前已发现 IL-1、2、3、6、11 等均可以促进血小板生成,主要是通过刺激骨髓干细胞和巨核祖细胞发挥作用。有研究显示 IL-11 联合糖皮质激素治疗成人 ITP 效果更佳[43]。以上药物在成人及年长儿童有相关研究及应用,但新生儿尚无相关研究,仍需进一步实验数据证明是否可用于 NTP。

总之,NTP 在临床上较为常见,有可能对新生儿产生重大影响,导致 NTP 的机制主要为血小板破坏增加、生成减少及两者共同作用。治疗上尚无统一治疗方案,主要为治疗原发病、并发症及升血小板治疗,而一些新型药物尚需进一步研究证明其在新生儿的适用性。

参考文献:

[1] 卫晓慧, 王静, 白媛. 某医院 2014-2016 年新生儿血小板减少症发生情况及影响因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(1): 97-99.

[2] 肖秀漫, 江程程, 姜娜, 等. 新生儿血小板减少症 259 例临床分析[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(11): 124-128.

[3] CASTLE V, ANDREW M, KELTON J, et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia [J]. J Pediatr, 1986, 108(5 Pt 1): 749-755.

[4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[5] WIEDMEIER S E, HENRY E, SOLA-VISNER M C, et al. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system [J]. J Perinatol, 2009, 29(2): 130-136.

[6] ZDRAVIC D, YOUGBARE I, VADASZ B, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 19-27.

[7] KARAKURT N, USLU I, ALBAYRAK C, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia: 11 years experience of a single academic center [J]. Blood coagul fibrinolysis, 2018, 29(6): 546-550.

[8] BAYHAN T, TAVIL B, KORKMAZ A, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenic purpura: a single-center experience of 20 years [J]. Blood coagul fibrinolysis, 2016, 27(1): 19-23.

[9] KOYAMA S, TOMIMATSU T, KANAGAWA T, et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Am J Hematol, 2012, 87(1): 15-21.

[10] RAJAGOPAL R, THACHIL J, MONAGLE P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics [J]. Arch Dis Child, 2017, 102(2): 187-193.

[11] SAXONHOUSE M A. Thrombosis in the neonatal intensive care unit [J]. Clin Perinatol, 2015, 42(3): 651-673.

[12] REVEL-VILK S. Neonatal haemostasis. Impact on bleeding and thrombosis [J]. Hamostaseologie, 2016, 36(4): 261-264.

[13] LEEBEEK F W, EIKENBOOM J C. Von Willebrand's disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375(21): 2067-2080.

[14] MAHAJAN P, MARGOLIN J, IACOBAS I. Kasabach-Merritt phenomenon: classic presentation and management options [J]. Clin Med Insights Blood Disord, 2017 (10): 1179545X-17699849X. doi: 10.1177/1179545X17699849.

[15] CROTEAU S E, LIANG M G, KOZAKEWICH H P, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals [J]. J Pediatr, 2013, 162(1): 142-147.

[16] MANUKJAN G, BOSING H, SCHMUGGE M, et al. Impact of genetic variants on haematopoiesis in patients with thrombocytopenia absent radii (TAR) syndrome [J]. Br J Haematol, 2017, 179(4): 606-617.

[17] KUMAR M K, CHAUDHARY I P, RANJAN R B, et al. Thrombocytopenia with unilateral dysplastic radius- is it thrombocytopenia - absent radius (TAR) syndrome? [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(3): D1-D2.

[18] ALTER B P. Fanconi anemia and the development of leukemia [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(3-4): 214-221.

[19] NEWMAN L A, LUTER M A, DAVIS D B, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a case series indicating 2 founder variants in the mississippi band of choctaw indians [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(7): 573-575.

[20] ZHANG Y N, ZHANG Q. Research progress in congenital

amegakaryocytic thrombocytopenia [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2017, 55(2): 155-158.
[21] LIU N, SHI H, KONG X, et al. Mutation analysis of WASP gene and prenatal diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 52(9): 662-666.
[22] BIZEREA T O, STROESCU R, ROGOBETE A F, et al. Pregnancy induced hypertension versus small weight for gestational age: cause of neonatal hematological disorders [J]. Clin Lab, 2018, 64(7): 1241-1248.
[23] 张晓玲, 钟隽镌, 张静, 等. 子痫前期对早产儿血小板代谢的影响[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(5): 262-265.
[24] REE I, FUSTOLO-GUNNINK S F, BEKKER V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: incidence, severity and risk factors [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e185581.
[25] 夏小梅, 朱云波, 杨早香, 等. 重症感染患者与血小板减少相关性探讨[J]. 中国社区医师, 2018, 34(26): 135-136.
[26] 刘佳. 252 例新生儿血小板减少症病因及临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(14): 189-190.
[27] 高延民, 刘红云, 张驰, 等. 感染相关性血小板减少症 273 例临床分析[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(4): 159-163.
[28] BOUTAYBI N, STEGGERDA S J, SMITS-WINTJENS V E, et al. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia [J]. Vox Sang, 2014, 106(4): 361-367.
[29] CHRISTENSEN R D, BAER V L, YAISH H M. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia [J]. Transfusion, 2015, 55(1): 187-196.
[30] SCHWAMEIS M, SCHOBER A, SCHORGENHOFER C, et al. Asphyxia by drowning induces massive bleeding due to hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation [J]. Crit Care Med, 2015, 43(11): 2394-2402.
[31] BOUTAYBI N, RAZENBERG F, SMITS-WINTJENS V E, et al. Neonatal thrombocytopenia after perinatal asphyxia treated with hypothermia: a retrospective case control study [J]. Int J Pediatr, 2014: 760654. doi: 10.1155/2014/760654.
[32] COHEN I J. Room temperature ADP-induced first-stage hyperaggregation of human platelets: the cause of rewarming deaths by thrombocytopenia in neonatal cold injury [J]. Pediatr Hematol Oncol, 1991, 8(1): 61-67.
[33] WILLIAMSON D R, LESUR O, TETRAULT J P, et al. Drug-induced thrombocytopenia in the critically ill: a case-control study [J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(6): 697-704.
[34] CHEN Q Y, WAN J, YANG J H, et al. Vancomycin-induced severe thrombocytopenia in a young infant [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2018, 51(6): 873-875.
[35] 张丽. 万古霉素与利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症临床疗效及对胆红素和血小板的影响比较[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(11): 7-10.
[36] NEW H V, BERRYMAN J, BOLTON-MAGGS P H, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children [J]. Br J Haematol, 2016, 175(5): 784-828.
[37] 黄梅, 何炎志. 不同剂量丙种球蛋白治疗新生儿血小板减少症 65 例[J]. 中国药业, 2014, 23(9): 90-91.
[38] STIAKAKI E, PERDIKOGIANNI C, THOMOU C, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: twenty years of experience in a single center [J]. Pediatr Int, 2012, 54(4): 524-527.
[39] 陈鸿羽, 邓春, 胡燕. 新生儿血小板减少症 100 例临床分析[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(10): 11-13.
[40] 赵碧波, 于涵. 新生儿血小板减少症 50 例临床分析[J]. 临床医学, 2014, 34(6): 101-102.
[41] BUSSEL J B, HSIEH L, BUCHANAN G R, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Pediatr blood cancer, 2015, 62(2): 208-213.
[42] GUDBRANDSDOTTIR S, GHANIMA W, NIELSEN C H, et al. Effect of thrombopoietin-receptor agonists on circulating cytokine and chemokine levels in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Platelets, 2017, 28(5): 478-483.
[43] WU X, WANG L, SUN L, et al. Analysis of clinical effects and mechanism of recombinant human interleukin-11 with glucocorticoids for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2): 519-522.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2019-02-21 修回日期:2019-03-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.01.020

· 短篇报道 ·

替莫唑胺致难治性神经母细胞瘤患儿癫痫发作 1 例

王雪莹,张文镜,刘鑫,王锐(吉林大学第一医院,吉林长春 130021)

[中图分类号]R979.1 [文献标识码]B [文章编号]1672-108X(2020)12-0065-02

1 临床资料

患儿,男,23 月龄,因 11 月龄时出现反复迁延性腹泻来我院儿科门诊就诊,例行腹部彩超检查发现腹腔占位性病变遂给予肿物穿刺,病理显示为神经母细胞瘤,给予常规 OPEC 化疗方案即长春新碱+环磷酰胺+顺铂+托泊替康+依托泊苷治疗 4 个疗程后,肿瘤未见明显缩小,未达到手术切除指征,考虑为难治性神经母细胞瘤。神经母细胞瘤是一种起源于交感神经节后的胚胎性恶性肿瘤,是儿童常见的实体肿瘤之一。对于临床难治性及复发性神经母细胞瘤尚

作者简介:王雪莹(1989.09-),女,大学本科,药师,主林从事医院药学工作, E-mail: 787127813@qq.com。
通讯作者:王锐(1984.07-),男,硕士,主管药师,主要从事儿童营养药学研究,E-mail: 459382327@qq.com。

无标准治疗方案,因此临床医师在与患儿家长充分沟通的前提下,更换为尚未成为标准治疗方案的替莫唑胺联合托泊替康(TOTEM)化疗方案。具体治疗方案:替莫唑胺胶囊(泰道,先灵葆雅)150 mg/(m^2·d),口服 5 d;托泊替康注射液(和美新,葛兰素史克)0.75 mg/(m^2·d),用药 5 d。托泊替康在口服替莫唑胺胶囊后 1 h 后静脉滴注,每 3 周为 1 个化疗周期。在完成第 1 周化疗后,患儿耐受良好。但在第 2 周第 3 天给予静脉滴注托泊替康联合口服替莫唑胺胶囊后,次日凌晨 1 时 55 分患儿突然出现双眼向右凝视、口唇半张伴不自主流口水,30 min 后突发右上肢及右下肢不自主抽动,持续约 5 min,值班医师立即给予苯巴比妥钠注射液肌肉注射镇静、甘露醇输注降颅压对症处理,患儿抽搐缓解。主管医师立即停用患儿当前化疗药物,进行头部增强核磁共振检查及 24 h 视频脑电图并联合小儿神经科对患儿进行会诊。结果回报患儿 24 h 脑电图为弥漫性 δ 波为主慢波活动加棘波持续发放,监测到 8 次左侧枕区起始的部分性发作,会诊怀疑为继发性癫痫,同时给予口服左乙拉西坦片治疗。治疗 3 d 内患儿仍有间断性抽搐发作,但频率及发作强度逐渐减少,治疗 1 周后患儿再未发作。

经治疗组及小儿神经科联合会诊后,怀疑本次患儿继发性癫痫与新化疗方案药物高度相关。而患儿先前接受含有托泊替康初始化疗未出现相关症状,考虑与该药的关联性较低,因而疑似与新使用的口服替莫唑胺胶囊相关。遂在征得患儿家长同意下更改化疗方案,先行给予替莫唑胺胶囊口服 5 d 后再行静脉输注托泊替康注射液。在仅口服替莫唑胺胶囊第 2 天 19 时 20 分,患儿再次出现右眼及口角抖动及肢体抽搐,持续约 1 min 后给予肌肉注射苯巴比妥钠注射液后逐渐缓解。

2　讨论

替莫唑胺是新型第二代口服烷化剂,口服后可透过血脑屏障进入脑脊液并在中枢神经系统达到有效药物浓度,用于治疗脑胶质瘤[1]。近年来多项研究发现,替莫唑胺在复发性和难治性儿童神经母细胞瘤治疗中表现出一定的抗肿瘤活性,因此国际各儿童肿瘤协作组均尝试将替莫唑胺联合其他化疗药物治疗难治性或复发性神经母细胞瘤[2]。由于替莫唑胺能够透过血脑屏障,其主要不良反应包括恶心、呕吐、头痛等以及轻中度骨髓抑制等[3]。癫痫是脑局部病灶神经元兴奋性过高导致的阵发性异常高频放电,并向周围扩散导致大脑功能短暂性失调的综合征,常表现为运动功能异常并伴有异常脑电图;抗菌药物、中枢神经系统药物等可直接或间接性引起癫痫发作,被称为药源性癫痫[4]。本例患儿既往未发生抽搐等脑神经异常表现,原发病神经母细胞瘤(腹部)也尚无此类临床症状,可以排除患儿癫痫发生与原发疾病及患儿本身的相关性。其次,患儿化疗方案中含有替莫唑胺和托泊替康两种化疗药物,患儿之前使用过托泊替康但未出现相关症状,因此考虑与托泊替康关联性较小。再者,患儿更换新化疗方案后,再新使用口服替莫唑胺胶囊后 1 周出现癫痫样表现,同时再次单独使用替莫唑胺后症状再次表现,可以判断替莫唑胺与癫痫反应的出现存在合理的时间关系。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中对于不良反应因果关系判断标准,可判断该患儿继发性癫痫不良反应与替莫唑胺因果关系为“很可能”。

临床药师查阅相关文献发现,替莫唑胺不同阶段发生的不良反应通常表现为骨髓抑制、贫血、脱发、恶心呕吐、便秘等[5],与替莫唑胺(泰道,先灵葆雅)说明书标示的不良反应症状表现基本相符,而由替莫唑胺引起的癫痫样症状在说明书中则未见提及,文献也未查阅到相关不良反应病例报道。替莫唑胺是新的烷化剂类化疗药物,口服后吸收迅速完全,生物利用度接近 100%,同时其具有高亲脂性,能够通过血脑屏障而聚集于脑组织中[5]。药师推测替莫唑胺通过血脑屏障在患儿脑组织高浓度聚集是引起患儿癫痫样症状的可能因素之一;其次对于脑肿瘤患者,可以作用于肿瘤细胞而发挥其细胞毒作用,而对于脑组织细胞正常患者的影响尚无研究报道,替莫唑胺在没有脑肿瘤细胞作为靶细胞的情况下,是否对正常脑细胞生理功能有潜在影响值得进一步研究。对于其他抗肿瘤药物如多柔比星、长春新碱、甲氨蝶呤、紫杉醇、顺铂等,国外有研究报道其可降低患者惊厥阈值,导致局部性或全身性癫痫发作[6-7],但具体发生机制也未明确说明,且上述抗肿瘤药物作用机制与替莫唑胺也有差异,因此替莫唑胺引起癫痫的具体机制仍需深入研究。

当前,儿童肿瘤的化疗已经越来越由传统化疗药物向新机制化疗药物、分子靶向药物以及细胞免疫治疗等多种综合治疗手段过渡,而此类药物在儿童应用经验较少、不良反应发生临床表现多样且认识尚不充分。本例难治性神经母细胞瘤患儿应用替莫唑胺后引起癫痫样不良反应可为临床儿科肿瘤医师提供借鉴。

参考文献:

[1] 潘浩. 新型烷化剂替莫唑胺的临床应用进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(6): 488-490.

[2] SPELEMAN F, PARK J R, HENDERSON T O. Neuroblastoma: a tough nut to crack [J]. Am Soc Clin Educ Book, 2016(35): 548-557.

[3] 甘燕玲, 杨玉山, 陈步东, 等. 替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤的近期不良反应观察[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(7): 693-695.

[4] 刘逢山. 可致药源性癫痫的药物分析[J]. 医学综述, 2009, 15(12): 1856-1858.

[5] 康勋, 李珊, 谢铮铮, 等. 恶性脑胶质瘤同步放化疗中替莫唑胺化疗的不良反应及对策[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(5): 590-592.

[6] 史丽敏, 余俊先. 药物相关性癫痫的发作机制分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(1): 65-66.

[7] GROSSMAN S A, SHEIDLER V R, GILBERT M R. Decreased phenytoin levels in patient receiving chemotherapy[J]. Am J Med, 1989, 87(5): 505-510.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-02-15　修回日期:2019-03-01)