Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(6): 534-537.
[23] PENA C, PUJOL M, ARDANUY C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β-lactamases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(1): 53-58.
[24] 李丽. 儿童多重耐药肺炎克雷伯菌败血症危险因素及治疗预后分析[D]. 重庆医科大学, 2012.
[25] 邓长林, 杜娟娟, 马瑞莲, 等. 神经内科重症监护室院内感染因素的临床分析[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(6): 530-532.
[26] 吴倩, 路伟. 老年急性脑出血并发相关性肺炎的危险因素分析及风险预测模型的建立[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(10): 1219-1224.
[27] 谢婧, 何琳, 王于飞, 等. 高血压脑出血患者术后肺部感染的影响因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(6): 705-707.
[28] 刘建华, 刘新锋, 帅金凤, 等. 儿童产超广谱 β-内酰胺酶菌株感染危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 959-961.
[29] 卢彦, 宋承东. 小儿院内 HAP 产超广谱 β-内酰胺酶细菌的耐药性及危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1107-1108.
[30] KUNG C H, KU W W, LEE C H, et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: a prospective cohort study [J]. Journal of microbiology, immunology and infection, 2015, 48(2): 168-174.
[31] 谢玉, 江海娟, 陈亦丹. 预见性护理干预对缺血性脑卒中吞咽障碍患者吸入性肺炎的预防作用[J]. 海南医学, 2018, 29(16): 2363-2365.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-03-10 修回日期:2021-04-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.006

· 论著 ·

6-巯嘌呤片剂不同分割法治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效和不良反应比较

王嘉怡,林慧玲,黄儒霖,林雅雯,潘泳娥,曹璇,赖翠好,肖带娣 (广州市妇女儿童医疗中心,广州 510623)

[摘要]**目的**:评估 6-巯嘌呤(6-MP)50 mg 规格片剂不同剂量分割的合理性,探讨 6-巯嘌呤片剂不同分割法治疗儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的疗效和不良反应。**方法**:6-MP 50 mg 规格片剂根据 1/2、1/3、1/4 分割方法设为三组,每组 10 片药物,分割后,称质量,计算均数、标准差。选取 2015 年 3 月至 2020 年 12 月 ALL 病例 314 例,根据 6-MP 用药情况分为两组,A 组为 1/2 分割给药,B 组为 1/4 分割给药,比较两组患儿年龄、性别、危险度、无复发生存率(RFS)及维持阶段不良事件(AE)发生情况。**结果**:3 种分割法,1/2 片分割距离目标量最接近,离散程度最小;1/3、1/4 分割方法距离目标量较远,离散程度大。A、B 两组患儿年龄、性别、危险度分层比较差异无统计学意义,两组患儿 6 年 EFS 比较差异无统计学意义,A 组和 B 组在维持阶段用药过程中不良事件发生次数比较差异无无统计学意义。**结论**:1/2 药片是进行药物分割的合理方法,可以比较准确得到相应剂量,药片相对完整,不易造成药品的浪费。以 1/2(25 mg)为最小分割单位进行给药或是以 1/4 片(12.5 mg)为最小分割单位进行给药,对患者的远期生存率并无影响。两种不同给药方法,并没有增加 6-MP 不良反应。

[关键词]6-巯嘌呤;儿童;急性淋巴细胞白血病;片剂;分剂量
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0023-04

Comparison of Efficacy and Adverse Reactions of 6-Mercaptopurine Tablets with Different Partition Methods in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Wang Jiayi, Lin Huiling, Huang Rulin, Lin Yawen, Pan Yong'e, Cao Xuan, Lai Cuihao, Xiao Daidi (*Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou* 510623, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To evaluate the rationality of different doses of 50 mg 6-mercaptopurine (6-MP) tablets, and explore their efficacy and adverse reactions in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods**: According to the 1/2, 1/3, and 1/4 division method, 50 mg 6-MP tablets were divided into three groups, with 10 tablets in each group. After division, the tablets were weighed and the means and standard deviations were calculated. According to the 6-MP medication situation, a total of 314 cases of ALL from March 2015 to December 2020 treated in our department were selected and divided into two groups. Group A was given 1/2 divided administration, and group B was given 1/4 divided administration. The age, gender, risk status, the relapse-free survival (RFS) and the occurrence of adverse events (AE) in the maintenance stage of the two groups of patients were compared.

作者简介:王嘉怡(1974.09-),男,硕士,副主任医师,主要从事儿童血液/肿瘤疾病临床工作,E-mail: wang-jiayi@163.com。
通讯作者:林慧玲(1985.05-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童血液/肿瘤疾病临床工作,E-mail: 13480292002@163.com。

Results: There were three segmentation methods, 1/2 segmentation was the closest to the target, and the degree of dispersion was the smallest; 1/3 and 1/4 division methods were far away from the target, and the degrees of dispersion were large. There was no significant difference in age, gender, and risk stratification between groups A and B. There was no significant difference in the 6-year RFS between the two groups of patients, and there was no significant difference in the AE between groups A and B. **Conclusion**: The 1/2 pill is a reasonable division method, and the corresponding dose can be obtained more accurately. The pill is relatively complete, and it is not easy to cause waste of medicine. Dosing with 1/2 tablet (25 mg) as the smallest division unit or 1/4 tablet (12.5 mg) as the smallest division unit has no effect on the long-term survival rate of patients. The two different administration methods have not increased the adverse effects of 6-MP.

[**Keywords**] 6-mercaptopurine; children; acute lymphoblastic leukemia; tablet; drug division

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童最常见的恶性血液肿瘤。巯嘌呤类药物作为治疗 ALL 的重要药物,贯穿诱导、巩固及维持治疗阶段。其中,6-巯嘌呤(6-MP)是目前主要使用的巯嘌呤类药物,6-硫鸟嘌呤(6-TG)仅用于强化治疗或复发治疗。6-MP 在 ALL 治疗中,几乎贯穿全程,是使用时间最长的药物[1]。

6-MP 是儿童医院常用化疗药,常用 6-MP 药物规格为 50 mg 片剂。儿童 ALL 病人在使用 6-MP 治疗过程中,往往需要对药物进行分割,而如何对药物进行切割分配才能保证药物剂量的准确性,得到最佳疗效,目前尚无一致的做法。

在多中心临床试验研究中,如何能在方案运行中良好解决给药剂量、方法的同质化问题,我院 2010 年开始采用美国 COG (Children's Oncology Group) AALL0932 方案中 6-MP 使用方法,根据患儿体表面积范围,将每周累计剂量,以 25 mg(1/2 片)为最小分割,分配每周给药天数及剂量。2015 年后,进入 CCCG-ALL-2015 协作组后,6-MP 具体使用方法仍沿用 COG 给药方法,至 2017 年,根据 CCCG-ALL-2015 协作组方案更新要求,逐渐更改为 6-MP 以 12.5 mg(1/4 片)为最小分割,将每周累计剂量平均每天分配给药。其间,因为对药物使用的习惯、信任及熟悉程度等原因,部分治疗组病人仍沿用 COG 给药方法。因此,在我院同一方案中,出现了 6-MP 根据不同分割方法(1/2 片、1/4 片)给药的情况。

本研究对数种药物切割方法进行比较,寻找比较合理可行的药物切割方法。通过对两种 6-MP 给药治疗方法下病人的生存情况、药物不良反应情况、药物剂量调整情况进行比较,比较两种给药方法的差异。

1　资料与方法

1.1　材料

6-MP(浙江浙北药业有限公司,国药准字 H330200001)每片 50 mg。Mettler Toledo 电子分析天平(AB 104-N)。分药器[斯普诺(DA-YAOHE)透明便携切药器]。

1.2　一般资料

本研究项目通过医院伦理委员会审查,伦理批件编号 202042000。在 2015 年 3 月至 2020 年 12 月收治的 468 例 ALL 病人中,排除年龄过大及过小,初诊骨髓细胞遗传学检查中出现融合基因改变(包括 *ETV6/RUNX1*、*E2A/PBX1*、*TCF3/HLF*、*BCR/ABL* 等),治疗过程中出现严重并发症(重症肺炎、严重腹腔脏器感染、深部真菌感染、脓毒症、胰腺炎),过程中出现治疗相关或疾病进展相关死亡病人。选取年龄 1~15 岁,初诊骨髓细胞遗传学检查阴性,无使用靶向药物,除复发因素外,无出现严重并发症病人,共 314 例。

1.3　方法

1.3.1　药物分剂量　将 6-MP 按 1/2 片、1/3 片、1/4 片切割分为 3 组,每组切割药物各 10 片,取完整药片称质量,1/2 片以 25 mg 为分割目标,1/3 片以 16.6 mg 为目标,1/4 片以 12.5 mg 为目标,测定并计算均数和标准差。

1.3.2　非随机对照分组　根据 6-MP 使用方法,分为两组。通过平衡初诊年龄、性别、危险度分层因素,非随机选取病人。

A 组 154 例,6-MP 各剂量(25 mg/mg^2、50 mg/m^2、60 mg/m^2)按 1/2 片分割给药,按 COG AALL0932 方案使用。药物剂量调整使用 1/2 片(25 mg)进行,每周各日按表使用不同剂量交替服药,以达到接近每周累积剂量。

B 组 160 例,6-MP(60 mg/m^2、25 mg/mg^2、50 mg/m^2)按 1/4 片分割给药,药物剂量调整使用 1/4 片(12.5 mg)进行,每周各日量接近体表面积×剂量,尽可能做到平均给药。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件。计算各组 6-MP 切割后药片质量的均数及标准差。两组非随机选取患儿的性别、年龄、危险度分层因素进行比较,验证两组患儿初诊状态平衡情况。计量资料采用独立样本 t 检验;危险度分层因素使用 χ^2 检验;两组非随机对照患儿的无复发生存率(RFS)比较,采用 Kaplan-Meier 分析;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　6-MP 分割后称量情况

3 种分割法,1/2 片分割距离目标量最接近,离散程度最小。1/3 片、1/4 片分割方法距离目标量较远,离散程度大,见表 1。

表 1　6-MP 分割后各组称量情况

分剂量	片数	最小值/mg	最大值/mg	均数/mg	标准差/%
1/2 分割	10	22.79	27.21	24.95	1.43
1/3 分割	10	9.52	23.46	14.82	5.09
1/4 分割	10	3.12	15.63	7.61	4.10

2.2　两组患儿年龄、性别、危险度分层分布情况比较

初诊时,A 组与 B 组患儿在年龄分布、性别分布、疾

病危险度分布比较差异均无统计学意义（P 均>0.05），表明两组患儿在年龄、性别、危险度分层因素中分布均衡，见表 2。

表 2 两组患儿年龄、性别、危险度分布情况比较

组别	例数	年龄/岁	性别（男/女）	危险度（低危/中危/高危）
A 组	154	4.88±3.04	89/65	63/88/3
B 组	160	4.80±2.77	104/56	75/79/6

2.3 两组患儿 RFS 比较

A 组与 B 组患儿 6 年 RFS 比较差异无统计学意义（P>0.05），见表 3、图 1。

表 3 两组 RFS 比较

分组	例数	中位随诊时间/月	复发/例	RFS/%
A 组	154	55	23	85.1
B 组	160	36	15	90.6

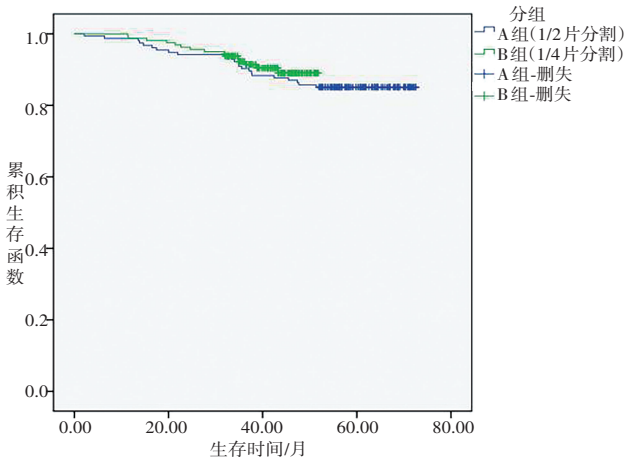


图 1 两组 RFS 比较

2.4 两组患儿不良事件（AE）发生情况比较

A、B 组在维持阶段用药过程中不良事件发生次数比较差异无统计学意义（P>0.05），见表 4。

表 4 两组患儿 AE 发生情况比较

分组	例数	最小值/次	最大值/次	均数/次	标准差/%
A 组	154	2	8	4.74	1.426
B 组	160	2	7	4.65	1.297

3 讨论

近年来，治疗儿童 ALL 通常包含使用 3～4 种抗肿瘤药物的诱导缓解及 3～4 个月的巩固治疗，其后继续 1～2 年每日口服 6-MP、每周口服甲氨蝶呤（MTX）的维持治疗。通过各种临床试验研究，儿童 ALL 病情的长期缓解得到了很大改善。目前，儿童 ALL 的治疗，以“治愈疾病”为目标。对于大部分 ALL 亚型，维持阶段治疗都是重要的疗程组成，研究表明 6-MP/MTX 组合维持治疗效果优于其他药物组合。疗程上，如总疗程<52 周，即使在非高危病人中，其 RFS 亦会降低至<60%[1-3]。6-MP 口服多个剂量应用于多个治疗阶段，并且是维持治疗主要药物之一。如何保证准确、足够剂量的 6-MP 摄入，才能在维持阶段治疗，外周血白细胞维持在 1.5×10^9/L～3.0×10^9/L 水平，减少复发的发生[1-3]。

不同年龄段儿童生长发育情况不同，体表面积变化大，口服药物剂量也不同，难以吞服整片药物，在给药过程中，出现多种分药方法。目前我国儿童专用药品品种较少，绝大多数口服片剂用于儿科临床时需要进行药品分剂量[4]。而片剂在分剂量后无法保证剂量的准确性，用药安全隐患较大[4-5]。临床单次给药量与药品规格的一致性，对患者临床用药安全性与经济性具有重要的意义。本实验通过市面常用分药器对 6-MP 进行切割，结果显示，按 1/3 片、1/4 片大小进行药物切割，药片破碎机会大，称量药物剂量离散度大，难以得到准确药物剂量。1/2 片大小规格，因 6-MP 药片具有中间分割线，容易进行分割，所得药片比较完整，称量结果显示离散度小，能比较准确得到目标剂量。其他大小剂量的药物分割，几乎无法获得完整、准确药物剂量，反而在分药过程中，容易导致药片碎裂，无法服用。有研究表明，<1/4 的药片无论采取何种分劈方式均无法通过《欧洲药典》7.0 版规定的药片分剂量准确性测试[6]。1/2 药片是进行药物分割的合理方法，可以比较准确得到相应剂量，药片相对完整，不易造成药品的浪费。通过手工、剪刀、刀片分割等方法进行片剂的分剂量并不能保证药品的准确定量[6]。我们通过对分割药片方法的验证，同样得出，药物进行 1/2 片分割时，执行更简单方便，得到药物剂量更准确，不易造成药物的崩碎、浪费。

平衡两组治疗对象初诊时年龄、性别、危险度因素的差异，排除 ALL 诊断中分子生物学、遗传学因素，及治疗中使用其他靶向药物等影响因素。两组患儿 RFS 比较，患儿的远期复发率并无差异。每日平均剂量服药，对于疾病复发，未显示出更优疗效。反而使得整个服药过程，服药剂量的计算更加繁琐。

维持期用药主要由 6-MP、MTX 两种药物组成，其他药物影响因素少，对维持期治疗患儿 AE 的比较，能比较清晰观察到 6-MP 在两组患儿间不良反应差异。本研究两组患儿维持期治疗 AE 比较，差异无统计学意义（P>0.05）。两种不同给药方法，并不增加 6-MP 不良反应发生率。中国儿童对 6-MP 敏感性较白种人高，更容易诱导出现白细胞减少等血液学毒性[7]。治疗过程中，不少患儿需要减量使用 6-MP，1/2 片药物尚可再次进行对半分割，而 1/4 片药物则无法进行更小剂量的药物分割。开始维持治疗时，6-MP 先按 1/2 分割给药，需要减少药物使用量时，再按 1/4 分割进行调整，能比较保证准确的治疗强度。并且，在非随机对照、有限样本的比较中，虽然 AE 未发现存在显著差异，但观察到平均每日剂量服药病人骨髓抑制的血液学毒性似乎更明显。

根据现有 COG 方案 6-MP 给药表格，根据体表面积范围，通过查表，快捷、方便、简单得到准确的用药方法。通过统一表格用药，避免使用不同计算体表面积方法，不同治疗者剂量选择习惯，造成用药剂量的差异。有利于在治疗方案运行过程中，统一不同医师 6-MP 使用的剂量强度、给药方法。尤其在多中心研究中，更简易、明

了的使用方法,更方便各中心日常工作的执行,更好达到方案执行同质化的要求。

根据我们的观察比较结果,6-MP 在日常治疗使用过程中,无需拘泥计算每日平均使用剂量,严格要求每日服药。通过查表法,得出每周累积剂量,以 1/2 片对药物进行分割分配使用,可减少因不同人员计算剂量时产生的差异,是一种快速、简便、更加合适的给药方法。

参考文献:

[1] SCHMIEGELOW K, NIELSEN S N, FRANDSEN T L, et al. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(7): 503-517.

[2] HALE P, LILLEYMAN J S. Importance of 6-mercaptopurine dose in lymphoblastic leukaemia [J]. Archives of disease in childhood, 1991, 66: 462-466.

[3] BEAUMAIS T A D, FAKHOURY M, MEDARD Y, et al. Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(4): 575-584.

[4] 吴世启, 王强. 儿童用药现状浅析[J]. 中国药事, 2012, 26(7): 787-789.

[5] 黄诗颖, 施芳红, 李浩, 等. 上海某儿童医院住院患者分剂量口服高风险片剂的使用调查[J]. 中国药师, 2018, 21(2): 257-259.

[6] 李英, 贾露露, 胡泊洋, 等. 国内 13 家儿童医院片剂分剂量问卷调查与儿童适宜规格的建议[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23): 2756-2760.

[7] ZHOU Y, WANG L, ZHAI X Y, et al. Precision therapy of 6-mercaptopurine in Chinese children with acute lymphoblastic leukaemia [J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(8): 1519-1527.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-04-07　修回日期:2021-09-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.007

· 论著 ·

某儿童医院静脉用药调配中心抗肿瘤药物不合理处方分析

王学贤,于丽婷,张顺国,吴娟 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心,上海　200127)

[摘要]**目的**:回顾性分析 2018-2019 年某儿童医院静脉用药调配中心登记的抗肿瘤药物不合理处方,了解抗肿瘤药物不合理用药情况及药师干预前后不合理处方发生率的变化,为寻找更加有效的干预措施提供支持,保障肿瘤患者用药安全。**方法**:2018-2019 年共收集静脉用药调配中心抗肿瘤药物处方 3 796 张,挑选出不合理处方 302 张,分析 2 年内抗肿瘤药物不合理处方。**结果**:不合理处方类型分别是身高及体质量错误、药物剂量错误、药物使用时间错误、药物使用浓度错误、配伍禁忌(溶媒种类选择错误)、重复用药、溶媒规格错误、医嘱录入错误、药物使用途径错误,药师干预前后对比,不合理用药发生率降低不明显($\chi^2=0.865$, $P>0.05$)。**结论**:化疗药的细胞毒性特点使其在使用中存在高风险,医嘱审核准确率也要求更高,虽然药师短期干预效果差异无统计学意义,但为了让肿瘤患儿在化疗过程中能得到更加安全的保障,药师需要不断在工作中总结经验,完善审方措施和干预方法。

[关键词]静脉药物调配中心;抗肿瘤药物;不合理处方

[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)02-0026-06

Analysis of Irrational Prescriptions of Antineoplastic Drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Service Center of a Children's Hospital

Wang Xuexian, Yu Liting, Zhang Shunguo, Wu Juan (*Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai* 200127, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To retrospectively analyze the irrational use of antineoplastic drugs registered in the pharmacy intravenous admixture service center of a hospital in 2018 and 2019, compare the changes of the incidence of irrational prescriptions in two years after pharmacist intervention, so as to provide support for finding more effective interventions to ensure the safety of drug using in cancer patients. **Methods**: The total number of anti-tumor drug prescriptions was 3,796, including 302 irrational prescriptions. Referring to the relevant information, χ^2 test was used to classify the irrational prescription of antineoplastic drugs in two years. **Results**: The types of irrational prescriptions were height or weight error, wrong drug dosage, wrong medication time, wrong drug concentration, incompatibility (wrong choice of solvent type), repeated use of drugs, solvent error, medical order input error, and wrong route of drug use. The incidence of irrational drug use did not decrease significantly before and after pharmacist intervention ($\chi^2=0.865$, $P>0.05$). **Conclusion**: Due to the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs, there are high risks in use, and the accuracy of doctor's order review is

作者简介:王学贤(1986.12-),女,大学本科,主要从事静脉药物调配中心处方审核工作,E-mail: wang.xuexian@qq.com。

通讯作者:张顺国(1969.04-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: zhangshunguo@scmc.com.cn。