成骨细胞的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 407-710.
[8] 李蕾, 王瑞锋, 张丽晓, 等. 五味子乙素对 2 型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1812-1817.
[9] 苟知贤, 胡兴, 王幽梦, 等. 褪黑素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠海马区细胞凋亡的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(18): 1416-1420.
[10] 胡向阳, 舒晓春, 马义. 紫檀芪对脑缺血/再灌注损伤大鼠血液流变学指标的影响[J]. 中成药, 2011, 33(7): 1225-1227.
[11] 宋文英, 王臻, 唐浩, 等. AMP 活化蛋白激酶在大鼠缺血缺氧性脑损伤中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(1): 82-87.
[12] LE K, SONG Z, DENG J, et al. Quercetin alleviates neonatal hypoxic-ischemic brain injury by inhibiting microglia-derived oxidative stress and TLR4-mediated inflammation [J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1201-1213.
[13] SATO D, SHIMIZU N, SHIMIZU Y, et al. Synthesis of glycosides of resveratrol, pterostilbene, and piceatannol, and their anti-oxidant, anti-allergic, and neuroprotective activities [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2014, 78(7): 1123-1128.
[14] SATHEESH M A, PARI L. The antioxidant role of pterostilbene in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(11): 1483-1490.
[15] GE X, ZHANG D M, LI M M, et al. Microglial LOX-1/MAPKs/NF-κB positive loop promotes the vicious cycle of neuroinflammation and neural injury [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70(2): 187-200.
[16] 邓文娟. 黄芪汤通过 AMPK/Nrf2 信号通路抑制氧化应激改善 C57 小鼠糖尿病肾病足细胞损伤[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2020.
[17] 刘庆, 卢蓉, 郝莉霞. *Nrf2* 基因对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织氧化应激和 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(8): 604-609.
[18] XU W, ZHAO T, XIAO H. Theimplication of oxidative stress and AMPK-Nrf2 antioxidative signaling in pneumonia pathogenesis [J]. Front endocrinology, 2020, 11: 400. doi: 10.3389/fendo.2020.00400.

(编辑: 曾敏莉)
(收稿日期: 2022-05-07 修回日期: 2022-08-25)

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.002

·论著·

儿童血液系统疾病并发药物性胰腺炎的临床特征

周密[1], 林彩琴[2], 黎海欣[3], 陈静静[4], 翟宗[1], 王易[1], 胡绍燕[1], 朱增燕[1](1. 苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215000; 2. 河池市第一人民医院, 广西河池 546300; 3. 梧州市红十字会医院, 广西梧州 543002; 4. 安徽医科大学第一附属医院高新院区, 合肥 230000)

[摘要] **目的:** 分析血液系统疾病患儿发生药物性胰腺炎的特点, 探讨药物性胰腺炎的触发工具。**方法:** 以血清淀粉酶、脂肪酶或尿淀粉酶中任一指标超过 3 倍正常上限(ULN)为筛选条件, 从医院信息系统(HIS)调取 2018 年 1 月至 2021 年 6 月苏州大学附属儿童医院血液科收治的病例。根据急性胰腺炎诊断标准、国家药品不良反应监测中心制定的评价标准和诺氏药物不良反应评估量表评价病例。经 4 名药师和 1 名副主任医师共同判定药物性胰腺炎病例, 分析其临床特征。**结果:** 共筛查出实验室指标阳性信息 1 522 条, 相关患者 335 例次。最终判定药物性胰腺炎 50 例, 其中 44 例怀疑药物为培门冬酶, 其他怀疑药物包括替加环素、阿糖胞苷等; 2 例各发生 2 次药物性胰腺炎, 怀疑药物均为培门冬酶; 主要症状为腹痛、呕吐、发热, 4 例(8.0%)发病时无典型症状; 血脂肪酶 401.5(194.4, 884.6)U/L, 血淀粉酶 245.8(166.8, 507.8)U/L, 尿淀粉酶 778.0(383.4, 2 048.0)U/L; 12 例(24.0%)伴有感染; 考虑药物性胰腺炎后均停用怀疑药物, 18 例(36.0%)给予吸氧, 7 例(14.0%)给予血液净化, 治疗后均好转, 好转时间 8.0(4.0, 12.5)d。**结论:** 血液系统疾病患儿的药物性胰腺炎, 怀疑药物主要为培门冬酶, 同时还需考虑其他药物的可能性; 淀粉酶、脂肪酶、影像学可作为主动监测的触发工具加以应用并进一步验证。

[关键词] 血液病; 儿童; 胰腺炎; 触发工具; 药物不良反应/事件
[中图分类号] R725.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-108X(2023)06-0005-05

Clinical Characteristics of Drug-Induced Pancreatitis in Children with Hematological Diseases

Zhou Mi[1], Lin Caiqin[2], Li Haixin[3], Chen Jingjing[4], Zhai Zong[1], Wang Yi[1], Hu Shaoyan[1], Zhu Zengyan[1](1. *Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou* 215000, *China*; 2. *The First People's Hospital of Hechi, Guangxi Hechi* 546300, *China*; 3. *Wuzhou Red Cross Hospital, Guangxi Wuzhou* 543002, *China*; 4. *Gaoxin Hospital, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230000, *China*)

基金项目: 苏州市科技局项目, 编号 SYSD2018240; 国家血液系统疾病临床研究中心项目, 编号 2020WSB05。
作者简介: 周密(1982.08-), 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事儿童血液感染性疾病研究, E-mail: zhoumi007@126.com。
通信作者: 朱增燕(1976.07-), 女, 博士, 主任药师, 主要从事医院药学和儿科药学研究, E-mail: zhuzengyan7676@suda.edu.cn。

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the characteristics of drug-induced pancreatitis in children with hematological diseases and to explore the trigger tool of drug-induced pancreatitis. **Methods**: Based on the screening condition that any abnormal value of serum amylase, lipase or urinary amylase exceeds the upper limit of the normal (ULN) value by 3 times or more, a retrospective analysis was conducted among cases from the hospital information system (HIS) who treated in the department of hematology & oncology in Children's Hospital of Soochow University from Jan. 2018 to Jun. 2021. The cases were evaluated according to the diagnostic criteria of acute pancreatitis, the evaluation criteria formulated by the National Adverse Drug Reaction Monitoring Center and the Nordisk adverse drug reaction evaluation scale. All cases of drug-induced pancreatitis were determined and analyzed by four pharmacists and one vice-chief physician, and the clinical characteristics were analyzed. **Results**: A total of 1,522 positive laboratory indicators and 335 episodes were screened. Finally, 50 cases were determined as drug-induced pancreatitis. The related drugs in 44 cases were pegaspargase, and other related drugs included tegacyclin, cytarabine, etc. Two patients had twice drug-induced pancreatitis, and the related drugs were both pegaspargase. Among all patients, 4 cases (8.0%) had no clinical signs at the time of onset, and abdominal pain, vomiting and fever were the main positive signs. The average value of blood lipid lipase was 401.5 (194.4, 884.6) U/L, the average value of blood amylase was 245.8 (166.8, 507.8) U/L, and the average value of urinary amylase was 778.0 (383.4, 2,048.0) U/L. Among the patients, 12 cases (24.0%) were infected, 18 cases (36.0%) were given oxygen therapy, and 7 cases (14.0%) were given blood purification support. All the 50 patients stopped using the related drugs after considering the drug-related pancreatitis, and all improved after treatment, with an average improvement time of 8.0 (4.0, 12.5) d. **Conclusion**: For drug-induced pancreatitis in patients with hematological diseases, the possibility of other drugs should also be considered in addition to pegaspargase. Amylase, lipase, and imaging can be considered as trigger tools for application and further verification.

[**Keywords**] hematological diseases; children; pancreatitis; trigger tools; adverse drug reactions/adverse events

儿童血液系统疾病种类多、治疗周期长,用药种类多且复杂,药物不良反应(ADR)发生率高且易被疾病进展和转归等掩盖。儿童患者基础病理生理状态不同于成人,儿童超说明书用药情况常见、用药教育难度较大等问题直接导致儿童血液系统疾病用药安全风险的增加。临床药师参与到治疗团队中可以更好地处理血液系统疾病相关药物不良反应。国家食品药品监督管理总局药品不良反应监测中心 2020 年度报告[3]显示,化学药品、生物制品不良反应/事件报告中<14 岁儿童相关报告占 7.7%,中药不良反应/事件报告中<14 岁儿童相关报告占 6.0%,诊断用药不良反应/事件报告中<14 岁儿童相关报告占 1.1%。目前,大部分医疗机构的 ADR 仍以被动上报为主,存在漏报误报的可能性。2003 年美国健康促进研究所(IHI)提出了 ADR 的全面触发工具概念,旨在通过临床症状、检验指标等特征性线索作为发现 ADR 的工具[4]。急性胰腺炎发病率在不同文献中有差异,为 0.01%~0.10%。其中,药物性胰腺炎是罕见且轻微的疾病,占急性胰腺炎的 2%~5%。儿童血液系统疾病中,恶性病以急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)为主,主要治疗药物门冬酰胺酶和培门冬酶导致的胰腺炎是特征性不良反应。现行胰腺炎诊断标准明确,便于作为药物不良反应主动监测的触发工具[7]。本文通过临床医师和临床药师共同回顾性分析儿童血液系统疾病并发药物性胰腺炎病例的临床特点,探讨触发工具的潜在价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料

本研究经苏州大学附属儿童医院伦理委员会审核通过(2022CS005),以血清淀粉酶、脂肪酶或尿淀粉酶中任一指标超过 3 倍正常上限(ULN)为筛选条件,从医院信息系统(HIS)调取 2018 年 1 月至 2021 年 6 月苏州大学附属儿童医院血液科收治的病例。排除标准:胆源性胰腺炎、高脂血症相关性胰腺炎、感染相关性胰腺炎;病例信息不完整。病例资料包括姓名、性别、住院号、年龄、诊断、入院时间、血淀粉酶、尿淀粉酶、碱性磷酸酶、血白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、间接胆红素、直接胆红素。

1.2　病例筛选

1.2.1　*胰腺炎病例*　由 2 名药师独立查阅筛查患者病历,以《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》[7]诊断标准为基础,筛查胰腺炎病例。胰腺炎诊断标准:(1)上腹部持续性疼痛;(2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶浓度高于 3 ULN;(3)腹部影像学检查结果显示,符合急性胰腺炎影像学改变。3 项标准中符合 2 项即可诊断为急性胰腺炎。重复发病且间隔时间>30 d,以例次计数。

1.2.2　*药物性胰腺炎病例*　药物性胰腺炎的诊断很难确定,主要是由于缺乏病因特异性诊断试验。诊断通常基于以下标准:(1)发生在药物治疗期间;(2)排除其他常见原因(高甘油三酯、胆石症、病毒性肝炎等);(3)症状在停药后消失;(4)症状在再次使用怀疑药物后复发。由于部分血液系统疾病患者病情常危重,再次使用怀疑药物再激发风险较大。本研究结合患者病史,由评价药师 A 和 B 分别以国家药品不良反应监测中心制定的五项原则评价标准[8]和诺氏药物不良反应评估量表[9](简称诺氏评分)进行评价,纳入评价结果为“可能”“很可能”“肯定”的患者作为药物性胰腺炎病例。由药师 C 独立复核评价结果,药师 A 和 B 判定结果一致的作为确定的药物性胰腺炎病例;不确定的患者作为疑似病例,由高年资药师 D 和副主任医师 E 再次评价,以药师 D 和医师 E 的共同意见作为最终判定结果。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件，计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示，偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用 t 检验或秩和检验，计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 儿童血液系统疾病并发药物性胰腺炎的一般特征

共筛查出实验室指标阳性信息 1 522 条，相关患儿 335 例次。药师 A 判定药物性胰腺炎病例 61 例，药师 B 判定 79 例；药师 C 二次审核判定 59 例，其中包括疑似病例 5 例；药师 D 和医师 E 再次审核最终判定药物性胰腺炎病例 50 例。50 例患儿中，男 22 例，女 28 例，年龄 7.0(5.2~10.0)岁；原诊断为 ALL 43 例(86.0%)，急性髓系白血病和淋巴瘤各 3 例，再生障碍性贫血 1 例；44 例(88.0%)怀疑药物为培门冬酶(其中 3 例合并使用阿糖胞苷)，3 例为替加环素，1 例为膦甲酸钠，1 例为阿糖胞苷和地塞米松，1 例为环磷酰胺、阿糖胞苷和 6-巯基嘌呤；腹痛为主要阳性体征，单纯腹痛 12 例(24.0%)，腹痛伴呕吐 13 例(26.0%)，腹痛伴发热 14 例(28.0%)，腹痛伴发热、呕吐 7 例(14.0%)，发病时无临床体征 4 例(8.0%)；血脂肪酶 401.5(194.4, 884.6)U/L，血淀粉酶 245.8(166.8, 507.8)U/L，尿淀粉酶 778.0(383.4, 2 048.0)U/L；发生胰腺炎时存在影像学异常 47 例(94.0%)；怀疑药物使用后发生胰腺炎的时间(11.8±6.7)d。50 例患儿中，伴有感染 12 例(24.0%)，给予吸氧治疗 18 例(36.0%)，给予血液净化支持 7 例(14.0%)。50 例患儿考虑药物相关性胰腺炎后均停用怀疑药物，治疗后均好转，好转时间为 8.0(4.0, 12.5)d。见表 1。

表 1 一般特征

项目	总体(50 例)	培门冬酶组(44 例)	其他药物组(6 例)	Z 或 t	P
男/女	22/28	18/26	4/2	-	>0.05
年龄/岁	7.0(5.2, 10.0)	7.0(5.0, 10.0)	9.0(7.2, 10.8)	0.706	>0.05
收缩压/mm Hg	107.9±14.9	106.5±14.9	115.2±14.1	1.740	>0.05
舒张压/mm Hg	70.3±12.1	69.2±12.1	76.2±10.9	1.693	>0.05
心率/(次/分)	104.0(98.0, 120.0)	104.0(95.0, 121.0)	104.0(102.5, 104.0)	0.004	>0.05
呼吸/(次/分)	23.3±4.7	23.6±4.6	21.3±4.7	1.282	>0.05
ALL/例(%)	43(86.0)	41(93.2)	2(33.3)	-	<0.01
腹痛/例(%)	46(92.0)	40(90.9)	6(100.0)	-	>0.05
甘油三酯/(mmol/L)	1.1(0.7, 1.4)	1.0(0.7, 1.4)	1.4(1.4, 1.7)	4.127	<0.05
总胆红素/(μmol/L)	16.9(11.9, 21.8)	17.6(11.7, 22.5)	15.1(13.4, 15.4)	0.322	>0.05
直接胆红素/(μmol/L)	6.9(4.8, 9.8)	6.9(4.8, 9.9)	7.3(6.1, 9.3)	0.357	>0.05
间接胆红素/(μmol/L)	9.2(5.7, 13.9)	9.3(6.0, 15.2)	7.4(5.0, 9.4)	1.610	>0.05
血肌酐/(μmol/L)	27.2(23.3, 40.9)	27.2(22.8, 44.5)	25.9(24.4, 35.7)	0.001	>0.05
血脂肪酶/(U/L)	401.5(194.4, 884.6)	376.2(187.4, 881.9)	620.3(358.1, 969.0)	0.557	>0.05
血淀粉酶/(U/L)	245.8(166.8, 507.8)	245.8(164.8, 498.1)	267.6(194.5, 532.2)	0.228	>0.05
尿淀粉酶/(U/L)	778.0(383.4, 2 048.0)	592.2(377.4, 1 856.0)	1 535.0(775.5, 2 351.0)	0.995	>0.05
用药后发生胰腺炎的时间/d	11.8±6.7	12.2±6.9	8.5±2.9	1.693	>0.05
伴有感染/例(%)	12(24.0)	10(22.7)	2(33.3)	-	>0.05
影像学异常/例(%)	47(94.0)	42(95.5)	5(83.3)	-	>0.05
吸氧/例(%)	18(36.0)	15(34.1)	3(50.0)	-	>0.05
血液净化/例(%)	7(14.0)	6(13.6)	1(16.7)	-	>0.05
胰腺炎好转时间/d	8.0(4.0, 12.5)	8.0(4.8, 11.5)	5.0(4.0, 11.2)	0.809	>0.05

2.2 儿童血液系统疾并发药物性胰腺炎的影像学特征

50 例药物性胰腺炎患儿中，影像学异常表现主要为胰腺体积增大 34 例(68.0%)，其他包括腹腔积液、胰腺周围积液或渗出、胆囊窝积液、胆囊扩张、胰管坏死、胰周脂肪坏死、胰腺密度不均匀等。多数患儿可同时伴有多种异常表现。见表 2。

表 2 影像学特征

影像学异常表现	例数	构成比/%	影像学特征	例数	构成比/%
胰腺体积增大	34	68.0	伴 1 种异常表现	20	40.0
腹腔积液	20	40.0	伴 2 种异常表现	21	42.0
胰腺周围积液或渗出	7	14.0	伴 3 种异常表现	5	10.0
胆囊窝积液	3	6.0	伴 4 种异常表现	1	2.0
胆囊扩张	1	2.0	正常	3	6.0
胰管扩张	1	2.0	合计	50	100.0
胰周脂肪坏死	5	10.0			
胰腺密度不均匀	5	10.0			

2.3 药物性胰腺炎再发情况

50 例患儿中，2 例(4.0%)在重启培门冬酶方案后再次发生胰腺炎，且第二次发生时间由用药后 6 d、15 d 分别缩短至 3 d 和<1 d。

3　讨论

胰腺炎是血液系统疾病治疗中常见的且严重的药物相关不良反应。ALL 是儿童常见的恶性血液系统疾病。门冬酰胺酶、培门冬酶是 ALL 的基础治疗药物,其导致的药物性胰腺炎是血液专科医师、药师熟悉的特征性不良反应。笔者在临床工作中也发现有些患者近期并无门冬酰胺酶、培门冬酶暴露史,且不符合胆源性胰腺炎、高脂血症胰腺炎的临床特征,提示可能存在其他药物相关性胰腺炎(本研究纳入 6 例)。查阅现有文献报道的胰腺炎相关药物信息发现,血液病患者治疗中的常用药物 6-巯基嘌呤、门冬酰胺酶、培门冬酶、甲氨喋呤等均可导致胰腺炎的发生。Trivedi C D 等[12]按报告例数将药物性胰腺炎怀疑药物分成三类:Ⅰ类,报告例数>20,且至少有 1 例再次暴露后再发病例,包括门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、丙戊酸等;Ⅱ类,报告例数>10,包括利福平、拉米夫定、奥曲肽等;Ⅲ类为报告与胰腺炎相关的其他药物。Badalov 2007 分类标准则进一步分成四类[13]:Ⅰa 类为至少有 1 例有积极再激发证据并排除胆石症、酒精、高甘油三酯血症等其他因素,Ⅰb 类为至少有 1 例有积极再激发证据但不排除其他因素;Ⅱ类,报告例数≥4,且至少 75%患者的潜伏期一致;Ⅲ类,报告例数≥2,但无再激发或持续潜伏期数据;Ⅳ类,仅有 1 例报告且无再激发数据。

对于血液系统疾病患者,由于培门冬酶具有特征性导致胰腺炎的风险,临床药师和临床医师均能重视,用药时会给予特别监护。本研究还发现,使用培门冬酶的患者中有 3 例同时使用了阿糖胞苷,说明根据临床经验可能存在误判风险,需利用主动监测工具予以规避。本研究有 1 例怀疑药物为膦甲酸钠,查询 PubMed 数据库未见相关报道,但膦甲酸钠药品说明书中指出本品有导致胰腺炎的个例报道。本研究还发现 3 例患者使用替加环素后出现胰腺炎。血液系统疾病患者免疫功能低下,化疗、导管留置等多种原因均易导致感染的发生。应用替加环素存在导致胰腺炎的风险[15-16],临床重视程度常不够。本研究发现,其他药物组胰腺炎发生时间早于培门冬酶组,对临床防范工作有积极作用;同时,2 例再次发生药物性胰腺炎的患者均因再次使用了培门冬酶,胰腺炎发病时间在培门冬酶重复暴露后明显缩短。说明主动监测可以更早识别药物性胰腺炎,提醒临床给予早期处理,有助于降低用药风险。

药品不良反应传统上报方式为“人工自发填报”这种被动监测的方式[17],大多数医疗机构的不良反应/事件仍采用该方式进行。随着人们对治疗安全性重视程度的不断加深,一些研究试验了识别不良反应/事件的替代方法。这些方法包括从电子健康记录中自动提取不良反应/事件数据、在医疗记录中实施触发或警报工具以及应用评估不良事件持续时间,而不仅仅是最高等级的分析工具。笔者在实际工作中发现,本研究涉及的血液系统疾病患者药物性胰腺炎数据仅有 1 例自发上报,这充分表明主动监测的必要性。采用基于临床指标的触发工具,可作为临床药师和临床医师进行主动监测的抓手,具有积极的作用。本研究以血淀粉酶、脂肪酶或尿淀粉酶中任一指标超过 3 ULN 为筛选条件。纳入的 50 例患儿中,100.0%血淀粉酶异常,98.0%血脂肪酶异常,96.0%尿淀粉酶异常,94.0%伴有影像学表现,92.0%有明显临床症状。胰腺炎的临床症状以腹痛为主,作为鉴别诊断特异性较差。药品不良反应作为排他性诊断,常需要在排除其他诊断可能后考虑。胰腺炎和其他病种相比,具有较明确的诊断标准,较适合用于探索作为不良反应主动监测筛选条件的并发症。也是笔者团队在血液系统疾病患者中尝试开展主动监测工作的初步方向。但血液系统疾病患者治疗中使用的药物种类多样,常见不良反应如细胞减少、心脏毒性、出凝血功能异常、肝损伤、超敏反应、电解质紊乱、神经毒性、其他内分泌系统异常等。有的诊断较困难,作为主动监测的触发工具在研究和实际应用中存在较大困难。实际病例的判定仍需有经验的药师和医师的共同参与。

药物不良反应的评价中,“诺氏评分”和“五原则评价标准”评定为“肯定”均需再次使用同样药物存在再激发的现象,但是在临床实际中一些严重不良反应再激发的风险较大,实际判定为“肯定”存在一定困难,这也是本研究将“可能”和“很可能”的病例一并纳入的原因,因此存在误判的可能性。此外,对于特发性胰腺炎等临床罕见情况,也存在未能完全排除的情况,这是本研究的不足。

综上所述,血液系统疾病患儿的药物性胰腺炎,怀疑药物主要为培门冬酶,同时还需考虑其他药物的可能性;淀粉酶、脂肪酶、影像学可作为主动监测的触发工具,加以应用并进一步验证。

参考文献:

[1] 刘宇. 临床药师在血液科的工作实践[J]. 中国实用医药, 2014, 9(2): 253-255.

[2] 罗建华. 小儿血液科临床药师工作实践和体会[J]. 齐鲁药事, 2010, 29(3): 154-155.

[3] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2020 年)[EB/OL]. https://www.cadapt.com.cn/index.php?m=newscon&id=388&aid=840.

[4] 吴晓燕, 张海霞, 葛卫红. 我院药品不良反应/事件主动监测系统构建[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(4): 437-442.

[5] MECZKER A, HANAK L, PARNICZKY A, et al. Analysis of 1,060 cases of drug-induced acute pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2020, 159(5): 1958-1961.

[6] WOLTHERS B O, FRANDSEN T L, BARUCHEL A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1238-1248.

[7] 李非, 曹锋. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 59(7): 739-746.

[8] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[M]. 2012: 79-80.

[9] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650-652.
[10] ATUN R, BHAKTA N, DENBURG A, et al. Sustainable care for children with cancer: a lancet oncology commission [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): e185-e224.
[11] STEPHANOS K, DUBBS S B. Pediatric hematologic and oncologic emergencies [J]. Emerg Med Clin North Am, 2021, 39(3): 555-571.
[12] TRIVEDI C D, PITCHUMONI C S. Drug-induced pancreatitis: an update [J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(8): 709-716.
[13] ZHENG J, YANG Q J, DANG F T, et al. Drug-induced pancreatitis: an update [J]. Arab J Gastroenterol, 2019, 20(4): 183-188.
[14] KAO R L, HOLTAN S G. Host and graft factors impacting infection risk in hematopoietic cell transplantation [J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(2): 311-329.
[15] FANG W, YI D, SUN L, et al. Analysis of clinical characteristics of tigecycline-induced acute pancreatitis [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1320-1324.
[16] LIN J, WANG R, CHEN J. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a renal transplant patient: a case report and literature review [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 201.
[17] 王丹, 沈璐. 药品不良反应主动监测的方法与我国的应用[J]. 中国药物评价, 2012, 29(1): 85-87.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-05-13 修回日期:2022-08-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.003

·论著·

1 例粒细胞缺乏伴发热合并低蛋白血症患儿抗感染治疗用药分析

罗芳梅[1,2],王晓玲[1],李英[1](1.首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045;2.湖南省儿童医院,长沙 410007)

[摘要]肿瘤化疗可导致粒细胞缺乏伴发热,而粒细胞缺乏伴发热主要与感染相关。对于粒细胞缺乏伴发热,及时识别、尽早开始经验性抗感染治疗,规范管理并合理调整抗感染治疗方案具有十分重要的意义。本文探讨临床药师参与 1 例粒细胞缺乏伴发热合并低蛋白血症患儿的抗感染诊疗过程,以期为临床类似病例抗感染治疗方案的调整提供参考。

[关键词]粒细胞缺乏;发热;感染;临床药师;儿童
[中图分类号]R732.2 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0009-03

Medication of Anti-Infective Treatment in a Child with Agranulocytosis with Fever and Hypoproteinemia

Luo Fangmei[1,2], Wang Xiaoling[1], Li Ying[1](1. *Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*; 2. *Hunan Children's Hospital, Changsha* 410007, *China*)

[**Abstract**] Tumor chemotherapy can lead to agranulocytosis with fever, the main cause of which is related to infection. For agranulocytosis with fever, timely identification, early initiation of anti-infective treatment, continuous management and reasonable adjustment of treatment are essential. In this paper, the anti-infection diagnosis and treatment process involving clinical pharmacists in a child with agranulocytosis with fever and hypoproteinemia was discussed, so as to provide reference for the adjustment of anti-infection treatment regimen for similar clinical cases.

[**Keywords**]agranulocytosis; fever; infection; clinical pharmacists; children

T 淋巴母细胞淋巴瘤是一种侵袭性淋巴系统恶性肿瘤,化疗是其主要治疗手段,但化疗药物易导致患者中性粒细胞缺乏伴发热(以下简称粒缺伴发热)、低蛋白血症等并发症。粒缺是指患者外周血中性粒细胞绝对数(ANC)<0.5×10^9/L 或预计 48 h 后<0.5×10^9/L,严重粒缺是指 ANC<0.1×10^9/L。发热是指口腔温度单次测定≥38.3 ℃(腋温≥38.0 ℃)或持续超过 1 h ≥38.0 ℃(腋温≥37.7 ℃)[1]。粒缺伴发热是一种肿瘤急症,病情严重,病死率较高[2-3]。有研究表明,89%的儿童化疗后粒缺伴发热的原因与感染相关[4]。因此,对于该类患儿,及时识别、尽早防治粒缺伴发热相关的感染是挽救患儿生命的重要措施。低蛋白血症可使药物蛋白结合位点减少,蛋白结合率降低,游离药物增加,从而增加药物清除,降低药物暴露及相应的疗效,尤其是时间依赖性抗菌药物。本文探讨了 1 例 T 淋巴母细胞淋巴瘤患儿化疗后粒缺伴发热合并低蛋白血症的抗感染治疗方案的合理性,为临床类似病例的药物治疗提供参考。

作者简介:罗芳梅(1986.11-),女,硕士,主管药师,主要从事儿童血液肿瘤疾病临床药学工作,E-mail: luofangmei555@163.com。
通信作者:李英(1988.01-),女,硕士,主管药师,主要从事儿童血液肿瘤疾病临床药学工作,E-mail: li.yin2009@163.com。