intranasal dexmedetomidine and oral pentobarbital sedation for transthoracic echocardiography in infants and toddlers: a prospective, randomized, double-blind trial [J]. Anesth Analg, 2018, 126(6): 2009-2016.
[26] ORIBY M E. Comparison of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine versus intranasal midazolam premedication for children undergoing dental rehabilitation [J]. Anesth Pain Med, 2019, 9(1): e85227.
[27] SATHYAMOORTHY M, HAMILTON T B, WILSON G, et al. Premedication before dental procedures: a randomized controlled study comparing intranasal dexmedetomidine with oral midazolam [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(9): 1162-1168.
[28] BI Y, MA Y, NI J, et al. Efficacy of premedication with intranasal dexmedetomidine for removal of inhaled foreign bodies in children by flexible fiberoptic bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 219.
[29] LI S, YANG Y, YU C, et al. Dexmedetomidine analgesia effects in patients undergoing dental implant surgery and its impact on postoperative inflammatory and oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 186736. doi: 10.1155/2015/186736.
[30] ZHANG S, ZHANG R, CAI M, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication in children with recent upper respiratory tract infection undergoing interventional cardiac catheterisation: a randomised controlled trial [J]. Eur J Anaesthesiol, 2020, 37(2): 85-90.
[31] MIKAMI M, ZHANG Y, KIM B, et al. Dexmedetomidine's inhibitory effects on acetylcholine release from cholinergic nerves in guinea pig trachea: a mechanism that accounts for its clinical benefit during airway irritation [J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 52.
[32] MUKHERJEE A, DAS A, BASUNIA S R, et al. Emergence agitation prevention in paediatric ambulatory surgery: a comparison between intranasal dexmedetomidine and clonidine [J]. J Res Pharm Pract, 2015, 4(1): 24-30.
[33] IIROLA T, VILO S, MANNER T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(8): 825-831.
[34] SANTANA L, MILLS K. Retrospective study of intranasal dexmedetomidine as a prophylactic against emergence delirium in pediatric patients undergoing ear tube surgery [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 100(6): 39-43.
[35] JUN J H, KIM K N, KIM J Y, et al. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. Can J Anaesth, 2017, 64(9): 947-961.
[36] LEI H, CHAO L, MIAO T, et al. Incidence and risk factors of bradycardia in pediatric patients undergoing intranasal dexmedetomidine sedation [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2020, 64(4): 464-471.
[37] TALON M D, WOODSON L C, SHERWOOD E R, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery [J]. J Burn Care Res, 2009, 30(4): 599-605.
[38] TENNEY J R, MILLER J W, ROSE D F. Intranasal dexmedetomidine for sedation during magnetoencephalography [J]. J Clin Neurophysiol, 2019, 36(5): 371-374.

（编辑：邓境）
（收稿日期：2020-12-10　修回日期：2021-02-05）

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.017

· 经验交流与病例报道 ·

美罗培南致新生儿药源性类白血病反应 1 例

解沛涛[1]，景情[2]，苏长海[1]，张晨[3]，刘俊保[1]（1. 内蒙古鄂尔多斯市中心医院，内蒙古鄂尔多斯　017000；2. 内蒙古鄂尔多斯市乌审旗人民医院，内蒙古鄂尔多斯　017000；3. 中国人民解放军联勤保障部队第 985 医院，太原　030001）

[中图分类号] R978.6　　[文献标识码] B　　[文章编号] 1672-108X(2023)06-0064-03

1　病例资料

患儿，男，10 d，因“间断发热 3 d 伴纳差半天”于 2020 年 5 月入鄂尔多斯市中心医院新生儿科治疗。该患儿于入院前三天无明显诱因出现发热，体温最高为 38.0 ℃，热峰每日出现 2 次，无咳嗽、吐沫、呛奶、呼吸困难，无嗜睡、纳差、吐泻、抽搐等症，未予诊治，家中给予口服布洛芬混悬液退热治疗，每次 0.6 mL。患儿于入院前一天再次发热，体温 38.2 ℃，半天前出现纳差，测体温 39.2 ℃，给予退热贴物理降温，为进一步诊治来鄂尔多斯市中心医院，以“新生儿发热原因待查：新生儿败血症？”收入住院，发病以来，患儿精神食奶欠佳，大小便正常。患儿既往体健，否认食物、药物过敏史。

入院体格体检：体温 38.6 ℃，脉搏 178 次/分，呼吸 56 次/分，血压 70/38 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa），头围 34 cm，胸围 28 cm，身长 46 cm，体质量 2.2 kg。患儿神志清楚，颈软，反应差，哭声弱，前囟平软，约 2.0 cm × 2.0 cm，头发发黄，全身皮肤及巩膜无黄染；呼吸平稳，口唇及四肢末梢发绀，无呻吟、鼻扇及三凹征，双肺呼吸音清晰，未闻及肺部啰音；心音有力，律齐，心前区未闻

作者简介：解沛涛（1985.07-），男，大学本科，主管药师，主要从事抗感染临床药学工作，E-mail：xiepeitao57@163.com。
通信作者：刘俊保（1989.01-），男，硕士，主管药师，主要从事儿科临床工作，E-mail：szwqljb@163.com。

及病理性杂音；腹软，脐窝干燥，肠鸣音正常；四肢末端稍凉，脉搏有力，毛细血管再充盈时间 3 s，肌张力正常，双下肢不肿；吸吮及觅食反射存在。辅助检查：末梢血糖 4.7 mmol/L。

诊治过程：入院第 1 天，患儿精神食奶欠佳，夜间体温最高 39.2 ℃。实验室检查回报，白细胞 5.62×10^9/L，中性粒细胞比率 0.64，红细胞 4.5×10^{12}/L，血小板 79.00×10^9/L，超敏 C 反应蛋白 10.46 mg/L。肝肾功检测：丙氨酸氨基转移酶（ALT）60 U/L，天冬氨酸氨基转移酶（AST）366 U/L，胱抑素 2.78 mg/L，尿素 10.1 mmol/L，肌酐 59 μmol/L。患儿入院时病重，给予抢救，吸氧、退热、对症治疗。入院第 2 天，患儿精神食奶差，夜间体温最高为 38.6 ℃，入院 11 h 尿量 28 mL，大便略稀，共 4 次，行腰椎穿刺。暂给予注射用头孢曲松钠 0.11 g，静脉滴注，每日 1 次。实验室检查回报，降钙素原（PCT）11.06 ng/mL。脑脊液常规检测：无色，透明，白细胞 5×10^6/L。脑脊液生化检测：蛋白 0.676 g/L，葡萄糖 1.70 mmol/L，乳酸脱氢酶 52 U/L，AST 24 U/L，其余指标正常。考虑患者存在严重感染，抗菌药物升级为注射用美罗培南 0.044 g，静脉滴注，每 8 h 一次。入院第 4 天，患儿精神好转，间断发热，物理降温可退至正常，无咳嗽、吐沫、呛奶、呼吸困难，无吐泻、抽搐等症状，哭声洪亮。实验室检查回报，脑脊液标本细菌普通培养 2 d 无细菌生长。继续美罗培南抗感染、补液治疗。入院第 6 天，患儿精神好转，间断发热，体温最高为 37.8 ℃，给予物理降温后体温降至 36.5 ℃，脐周肿胀发红，脐下明显质地变硬。体表肿物超声检查：脐部与膀胱间可见带状等回声，中段可见范围约 4 mm×2 mm 的无回声区，透声差，考虑脐尿管炎症改变。实验室检查回报，白细胞 86.3×10^9/L，中性粒细胞 10.47×10^9/L，中性粒细胞百分比 12.20%，淋巴细胞 50.43×10^9/L，红细胞 3.86×10^{12}/L。PCT 0.45 ng/mL。超敏 C 反应蛋白 7.79 mg/L。肝功能：ALT 49 U/L，AST 161 U/L，尿素 1.5 mmol/L，肌酐 23 μmol/L。尿常规化验正常。临床药师会诊，结合患者情况和检验结果，目前患儿 PCT 水平下降明显，症状明显改善，考虑美罗培南抗感染治疗有效，白细胞升高考虑药源性因素，由于患儿已排除中枢系统感染，患儿存在脐尿管畸形，其引起感染的常见致病菌为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌以及厌氧菌，建议停用美罗培南，调整为对上述致病菌均有效的哌拉西林/他唑巴坦钠进行治疗，给药剂量为 0.24 g，静脉滴注，每 8 h 一次，动态监测白细胞变化。入院第 7 天，患儿精神食奶好，体温最高 37.8 ℃，热峰 2 次，物理降温退至正常。实验室检查回报，静脉血标本需氧培养 5 d，无细菌生长。医师采纳临床药师建议，调整抗生素，停用注射用美罗培南，改用注射用哌拉西林/他唑巴坦钠继续治疗。入院第 10 天，患儿精神、食奶好，昨日体温最高 37.5 ℃。实验室检查回报，白细胞 21.06×10^9/L，中性粒细胞 5.93×10^9/L，中性粒细胞百分比 28.2%，红细胞 3.66×10^{12}/L，血小板 425×10^9/L，PCT 0.29 ng/mL。患儿血白细胞明显下降，临床药师建议继续当前治疗。入院第 14 天，患儿精神食奶好，体温正常，小便量少，脐窝有脓性分泌物，脐轮红，脐下包块较前缩小，患儿今日出现腹泻，5～6 次/日，黄色稀便。实验室检查回报，白细胞 18.10×10^9/L，中性粒细胞 4.95×10^9/L，淋巴细胞 11.11×10^9/L，红细胞 3.40×10^{12}/L；血小板 478.00×10^9/L，PCT 0.53 ng/mL。患儿出现的腹泻不排除为抗生素相关性腹泻，目前患儿有效抗生素已使用 14 天，感染得到有效控制，临床药师建议停用注射用哌拉西林/他唑巴坦钠，给予布拉酵母菌散。入院第 17 天，实验室检查回报，血常规，白细胞 13.78×10^9/L，淋巴细胞数 8.71×10^9/L，红细胞 3.06×10^{12}/L，其余生化检测指标均正常。患儿精神食奶好，体温正常，大便正常，无明显不适出院。患儿入院期间体温、血常规相关检测指标变化情况见图 1。

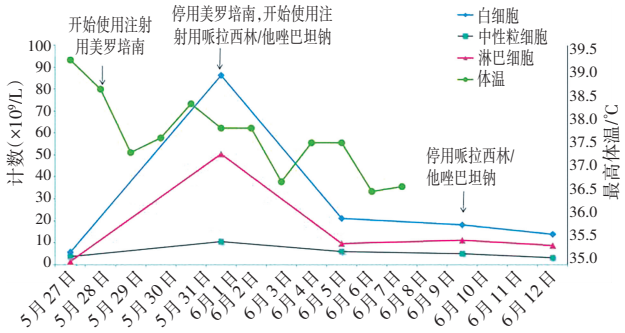


图 1　患儿入院后体温、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞变化情况

2　讨论

类白血病反应一词最初由 Krumbhaar E B 提出[1]，其定义为一种血液系统疾病，表现为白细胞增多，伴有中性粒细胞增多，目前定义类白血病反应的确切数据仍有争议，多使用白细胞计数超过 50×10^9/L 作为标准，也有研究标准为 25×10^9/L、30×10^9/L、40×10^9/L[2-7]。引起类白血病的病因包括感染、血液系统恶性肿瘤、非血液系统恶性肿瘤的副肿瘤综合征、药物等[8-9]。其中最常见原因是感染性疾病，约占 50%[5,10-14]，其次是恶性肿瘤。在血液肿瘤中，高白细胞计数并不是真正的“类白血病”反应，在实体肿瘤中，它可能是副肿瘤综合征的一部分，例如在肾、肺和皮肤肿瘤以及肉瘤中。已经有几种药物被证实可能引起类白血病反应，包括激素、四环素、升白药物、聚乙二醇等[15-17]。类白血病反应白细胞计数>50×10^9/L 时，需要排除白血病的可能。类白血病反应的预后与病因有关，除肿瘤外，及时去除诱因可使患者获益[5]。

关于新生儿的类白血病反应报道较少[18-20]，其发病率尚不明确。该患儿入院时有发热 3 d 的病史，入院时白细胞及中性粒细胞计数正常，使用注射用美罗培南治疗 6 d 后，患儿症状明显好转，CRP、PCT、体温明显降低，白细胞与中性粒细胞计数显著升高，考虑为类白血病反应。患儿白细胞计数为 86.3×10^9/L，但入院时患儿白细胞及中性粒细胞计数正常，因此实体肿瘤可能性较小。由于未进行外周血涂片检查，不能完全排除血液系统疾

病,请血液科医师会诊后认为血液系统恶性肿瘤可能性较小,排除血液肿瘤。患儿入院时 CRP、PCT 明显升高,白细胞与中性粒细胞计数正常,经过注射用美罗培南治疗后症状明显好转,感染指标也有明显下降,患儿感染已得到有效控制,但白细胞计数却异常升高,因此,由感染导致类白血病反应的可能性较低,最终考虑为药物导致类白血病反应可能性较大。患儿入院后使用药物较多,经过临床药师筛选后发现患儿白细胞升高与注射用美罗培南的使用有明显的时间相关性,使用诺氏评分法对该不良反应进行评价,评分为 4 分,评价为“可能”,故临床药师建议立即停用注射用美罗培南。及时调整抗菌药物后,患儿白细胞逐渐降低,并恢复至正常水平。抗生素用药 14 d,患儿出现腹泻,不除外抗生素相关性腹泻,建议停用哌拉西林/他唑巴坦钠,给予布拉酵母菌散。对于抗生素相关性腹泻,首要的治疗措施为停用所怀疑的抗生素,对于益生菌制剂,目前对于抗生素相关性腹泻的治疗与预防,选用布拉酵母菌散的证据级别较高。因此,临床药师给予上述建议。医师采纳后,患儿腹泻好转,顺利出院。

本文是 1 例临床药师干预药源性类白血病反应并取得成功的病例。临床药师通过分析患儿的生命体征、感染指标、查阅文献,判断患儿白细胞异常升高系药物引起的类白血病反应,及时建议医师调整抗菌药物方案,患儿逐渐好转。本研究具有一定的局限性,首先新生儿脐尿管囊肿伴感染发生率很低,常见致病菌为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、少数厌氧菌,当出现白细胞水平升高时,对于罕见感染来说,无法明确是否是感染导致。其次,对于白细胞水平异常升高的患者需要进行严格的血液学检查以排除血液系统疾病,而本患儿没有进行严格的排查,仅根据临床症状及医师经验进行判断。第三,目前注射用美罗培南引起类白血病反应的临床资料较少。类白血病反应是一种罕见的具有挑战性的疾病,需要仔细的诊断,对于儿童来说,出现类白血病反应的儿童发生肺炎,特别是胸膜炎的风险很高,并且需要长时间住院。当患者的白细胞计数>50 000/mm^3,患白血病的风险较正常人高 6 倍[21],学习类白血病相关的知识有助于及时明确诊断,使患者获益,希望本案例可以为临床提供借鉴。

参考文献:

[1] KRUMBHAAR E B. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions [J]. Am J Med Sci, 1926, 172(4): 519-532.

[2] ASSAF H, HAVATZELET Y B, SHAI A, et al. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications [J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(7): 1029-1036.

[3] BRAUNER M, GOLDMAN M, KOZER E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children [J]. Arch Dis Child, 2010, 95(3): 209-212.

[4] GRANGER J M, KONTOYIANNIS D P. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study [J]. Cancer, 2009, 115(17): 3919-3923.

[5] POTASMAN I, GRUOOER M. Leukemoid reaction: spectrum and prognosis of 173 adult patients [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(11): e177-e181.

[6] REDING M T, HIBBS J R, MORRISON V A, et al. Diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis [J]. Am J Med, 1998, 104(1): 12-16.

[7] SAKKA V, TSIODRAS S, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, et al. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction [J]. Eur J Intern Med, 2006, 17(6): 394-398.

[8] 王旭东, 代建红, 韩玉兰. 新生儿类白血病反应 1 例分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(1): 114-114.

[9] 郑方圆, 刘云峰, 朴梅花, 等. 新生儿类白血病样反应 1 例[J]. 中国医刊, 2012, 47(1): 86-89.

[10] AU W Y, MA S K, KWONG Y L. Disseminated hepatosplenic mycobacterial infection masking myeloproliferative diseases as leukemoid reaction: a diagnostic pitfall [J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(4): 805-808.

[11] AZIM T, QADRI F, AHMED S, et al. Lipopolysaccharide-specific antibodies in plasma and stools of children with *Shigella*-associated leukemoid reaction and hemolyticuremic syndrome [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 1996, 3(6): 701-705.

[12] BUTLER T, ISLAM M R, BARDHAN P K. The leukemoid reaction in shigellosis [J]. Am J Child, 1984, 38(2): 162-165.

[13] KHAN W A, GRIFFITHS J K, BENNISH M L. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of childhood shigellosis in a region where all four species of *Shigella* are endemic [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64097.

[14] WANG Y J, SHIAN W J, CHU H Y, et al. Leukemoid reaction in a child with appendiceal abscess: a case report [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 1994, 53(5): 311-314.

[15] BOXER L A, STOSSEL T P. Effects of anti-human neutrophil an tibodies *in vitro*. Quantitative studies [J]. Clin Invest, 1974, 53(6): 1534-1535.

[16] MYCYK M B, DRENDEL A, SIGG T, et al. Leukemoid response in ethylene glycol toxication [J]. Vet Hum Toxicol, 2002, 44(5): 304-306.

[17] PIALIA M, SHARMILA B, MUKHER J. Leukemoid reaction--a tale of 50 years [J]. Indian Pediatr, 2015, 52(11): 973-974.

[18] NAKAMURA T, EZAKI S, TAKASAKI J, et al. Leukemoid reaction and chronic lung disease in infants with very low birth weight [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2002, 11(6): 396-399.

[19] BISHOP C R, ATHENS J W, BOGGS D R, et al. Leukokinetic studies. A non-steady state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone induced granulocytosis [J]. Clin Invest, 1968, 47(2): 249-260.

[20] CALHOUN D A, KIRK J F, CHISTENSEN R D. Incidence, significance, and kinetic mechanism responsible for leukemoid reactions in patients in the neonatal intensive care unit: a prospective evaluation [J]. J Pediatr, 1996, 129(3): 403-409.

[21] LAURA K, GONZALEZ L, SONALI M, et al. Leukemoid reaction in a pediatric patient with diabetic ketoacidosis [J]. Pediatr Emerg Care, 2017, 33(8): e27-e29.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-10-21 修回日期:2021-12-05)