[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。

1　病例资料

患儿，男，7 岁 9 个月，体质量 34.0 kg，体表面积 1.23 m^2。因“确诊非霍奇金淋巴瘤（T 淋巴母细胞淋巴瘤）5 个月，返院加强化疗”入院。患儿入院前按《儿童淋巴母细胞淋巴瘤诊疗规范》（2019 年版）方案规律化疗，已住院 11 次，完成 VDLD 方案（长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶、地塞米松）、CAM 方案（环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤）、HR-1’方案（地塞米松、长春新碱、大剂量甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿糖胞苷）和 HR-2’方案（地塞米松、长春地辛、大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶）化疗。患儿既往化疗过程顺利，未出现药物过敏，本次为第 12 次入院，计划给予 HR-3’方案（地塞米松、阿糖胞苷、依托泊苷、培门冬酶）化疗。

患儿入院后完善相关检查，无化疗禁忌，于 2020 年 11 月 11-16 日给予 HR-3’方案化疗，见表 1。患儿化疗过程顺利，未发生药物相关不良反应。11 月 20 日，患儿白细胞计数（WBC）0.97×10^9/L、ANC 0.63×10^9/L 和血小板（PLT）27×10^9/L 均降低；血清白蛋白 23.5 g/L，提示低蛋白血症。给予人血白蛋白 6 g 静脉滴注纠正低白蛋白血症，重组人粒细胞集落刺激因子 75 μg 皮下注射促进中性粒细胞数升高。11 月 21 日，患儿间断发热，最高体温 39.3 ℃，伴畏寒、寒颤，偶有咳嗽、呕吐、进食困难，余无异常。复查 ANC 0.04×10^9/L（<0.5×10^9/L）为粒缺期。11 月 21 日抽取外周静脉和中心静脉置管双份血培养后，给予注射用头孢他啶（1.5 g，bid，静脉滴注）、注射用替考拉宁（0.3 g，q12h，3 次后 qd 静脉滴注）和伏立康唑片（0.2 g，q12h，口服）三联经验性抗感染治疗。11 月 22 日患儿仍反复高热，予停用头孢他啶改为亚胺培南/西司他丁钠（0.45 g，q6h，静脉滴注）抗感染。11 月 23 日，患儿间断发热，最高体温 39.7 ℃；中心静脉置管和外周血培养均报告阳性，提示 G^-菌；复查血清白蛋白 25.3 g/L，仍提示低蛋白血症；继续当前抗感染治疗，同时给予血小板和人血白蛋白等治疗。11 月 24 日，患儿反复发热，最高体温 39.1 ℃。中心静脉置管血培养阳性，提示 G^+菌。C 反应蛋白（CRP）水平为 183.0 mg/L，较前升高，药师建议将替考拉宁改为万古霉素［40 mg/（kg · d），分 3 次静脉滴注］，注意监测万古霉素相关的皮疹、耳肾功能异常等不良反应。临床医师采纳意见。11 月 25 日，患儿体温恢复正常，中心静脉置管和外周血培养结果提示表皮葡萄球菌（耐甲氧西林葡萄球菌），对头孢西丁耐药，对万古霉素等敏感；同时培养结果报告了大肠埃希菌，产超广谱 β 内酰胺酶（ESBLs）（-），对头孢曲松、亚胺培南/西司他丁等敏感。11 月 26 日复查 CRP 水平较前降低，降钙素原（PCT）正常。11 月 29 日复查血清白蛋白水平为 28.7 g/L，11 月 27-29 日给予人血白蛋白 6 g 治疗。11 月 30 日，患儿体温恢复正常，血培养结果为阴性。复查血常规 ANC（0.52×10^9/L）较前升高，CRP（16.1 mg/L）较前明显降低，予以停用重组人粒细胞集落刺激因子。12 月 1 日，患儿体温正常，复查血常规 PLT 63×10^9/L，CRP 12.2 mg/L，余无明显异常，一般情况良好，嘱出院。患儿体温、CRP 变化及抗感染治疗情况见图 1。

表 1　患儿化疗过程

药品	剂量	给药方式	用药时间
地塞米松片	7.5 mg，tid	口服	11 月 11-15 日
注射用阿糖胞苷	2 g，q12h	静脉滴注	11 月 12-13 日
依托泊苷注射液	110 mg，q12h	静脉滴注	11 月 13-15 日
培门冬酶注射液	每次 2 500 U	肌肉注射	11 月 16 日
注射用阿糖胞苷	每次 36 mg	鞘内注射	11 月 15 日
注射用甲氨蝶呤	每次 12 mg	鞘内注射	11 月 15 日
地塞米松注射液	每次 4 mg	鞘内注射	11 月 15 日

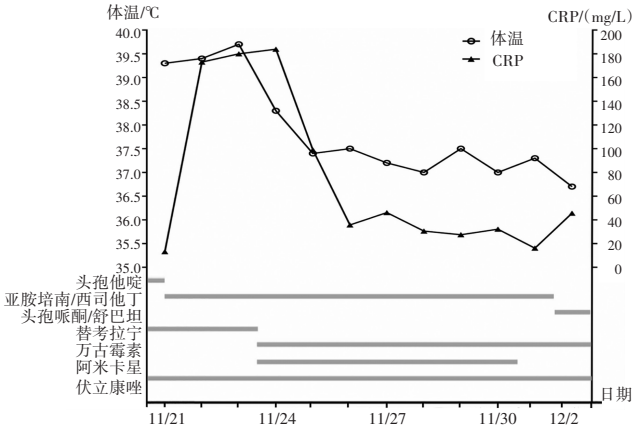


图 1　患儿体温、CRP 变化及抗感染治疗情况

2　讨论

2.1　初始经验性抗感染方案

本例患儿 11 月 21 日出现严重粒缺（ACN 0.04×10^9/L）伴发热。发热是粒缺患者应用抗菌药物的指征[1]，在初始经验使用抗菌药物治疗前，应综合评估患者（感染部位、脏器功能、耐药危险因素等）、细菌（当地、本单位、本科室的流行病学和耐药监测数据等）及抗菌药物（抗菌谱、药物代谢动力学/药物效应动力学、不良反应等）等特点[1,5-7]。不同感染部位病原菌亦有差异，粒缺伴发热患儿感染部位不明显或难以发现，约 50%可明确感染部位[8]。有研究表明，血液肿瘤患儿最常见感染部位为血流、呼吸道、泌尿系统、皮肤软组织和消化道感染[9-10]。对于本例患儿，首先，评估感染部位：患儿无皮肤破溃，存在中心静脉置管，有发热寒颤，分析可能为血流感染或导管相关感染。其次，评估患儿肝肾功能正常，合并低蛋白血症。再次，评估病原菌：血液肿瘤患儿主要以 G^-菌为主，其次为 G^+菌[10-12]。我院病原菌排名前 3 位的 G^-菌依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌，其中肠杆菌科细菌对碳青霉烯类的耐药率接近 50%；G^+菌以凝固酶阳性表皮葡萄球菌、人葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌多见[10]。本例患儿长期住院，既往存在大肠埃希菌感染史，曾接受广谱抗菌药物（头孢哌酮/舒巴坦）治疗，存在耐药风险。综上所述，本例患儿临床表现复杂、存在耐药风险，应采用降阶梯策略，初始经验用药应选择碳青霉烯类单药或同时联用第二种抗 G^-菌药物或糖肽类覆盖耐药 G^+菌[1,5-7]。因此，本例患儿 11 月 21 日

上午经验使用头孢他啶、替考拉宁和伏立康唑三联抗感染治疗存在不合理之处。首先,头孢他啶不能覆盖产 ESBLs 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等 G^-菌。其次,患儿存在低蛋白血症,可能影响高蛋白结合率替考拉宁的疗效[13]。有研究表明,低蛋白血症使替考拉宁清除速率增加 10 倍,可能是因为低蛋白血症导致替考拉宁游离浓度增加,肾清除加快[14]。因此,11 月 21 日临床药师建议停用头孢他啶,改为亚胺培南/西司他丁或美罗培南,同时调整替考拉宁为万古霉素。临床医师部分采纳,11 月 21 日下午停用头孢他啶,改为亚胺培南/西司他丁,继续替考拉宁和伏立康唑治疗。

2.2 抗感染治疗方案调整

本例患儿 11 月 20 日出现低蛋白血症,21 日上午出现粒缺伴发热,初始经验性给予注射用头孢他啶、注射用替考拉宁和伏立康唑片三联抗感染治疗,考虑患儿病情较重,存在耐药 G^-菌感染风险,21 日下午调整头孢他啶改为亚胺培南/西司他丁,用药调整合理。根据国内外指南[1,6-7],开始经验性抗菌治疗 24~72 h 后进行评估,若明确病原菌,则进行目标治疗;若未明确病原菌,视情况调整为升阶梯或降阶梯策略。对于病情恶化、存在耐药菌感染风险的患者采用降阶梯策略:若耐药 G^-菌,可调整为碳青霉烯类联用氨基糖苷类等;若考虑耐药 G^+菌,可联用糖肽类。本例患儿初始经验抗感染治疗 72 h(11 月 23 日)后评估,患儿仍粒缺伴发热,CRP 水平较前无明显降低,中心静脉置管和外周血培养提示 G^-菌,考虑亚胺培南/西司他丁可覆盖常见 G^-菌,继续当前抗感染治疗方案。初始经验抗感染治疗 96 h(11 月 24 日)后,中心静脉置管血培养提示 G^+菌。而此时已使用替考拉宁治疗 G^+菌,但初始经验抗感染效果欠佳,分析可能因为低蛋白血症降低了高蛋白结合率的替考拉宁的疗效。11 月 24 日临床医师采纳药师建议,停用蛋白结合率为 90%的替考拉宁,改为蛋白结合率为 55%的万古霉素,同时联合阿米卡星加强对 G^-菌的治疗。调整治疗 2 天后,11 月 26 日患儿仍存在低蛋白血症,但体温好转,CRP 水平较前明显下降,提示调整后的抗感染治疗有效。11 月 25 日血培养结果提示为大肠埃希菌,对亚胺培南/西司他丁、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦等敏感。11 月 30 日,患儿体温恢复正常且稳定 4 d,CRP 水平较前明显下降,予以停用阿米卡星,继续亚胺培南/西司他丁、万古霉素和伏立康唑治疗。12 月 1 日,患儿 ANC 逐步上升至>0.5×10^9/L,且患儿病情稳定,予停用亚胺培南/西司他丁改为对大肠埃希菌敏感的头孢哌酮/舒巴坦完成疗程。在整个抗感染治疗过程中,临床药师根据患儿的病情、个体差异和药物代谢动力学/药物效应动力学特点,同临床医师讨论调整抗感染治疗方案,最终患儿病情好转出院。

综上所述,临床药师参与肿瘤患儿化疗后粒缺伴发热抗感染治疗,在初始经验用药前应综合评估患儿病情、病原菌和药物特点,如患儿合并低蛋白血症,应重点关注低蛋白血症对抗感染治疗疗效的影响,尤其是对高蛋白结合率药物的影响。

参考文献:

[1] 中华医学会血液学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12): 969-978.

[2] 张朝霞, 曹励之, 郭碧赟, 等. 白血病患儿化疗后合并感染状况的分析[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(16): 2524-2527.

[3] CHRISTENSEN M S, HEYMAN M, MTTNEN M, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001 [J]. Br J Haematol, 2005, 131(1): 50-58.

[4] 谭惠珍, 刘艳薇, 黄礼彬, 等. 化疗后粒细胞缺乏住院患儿 612 例次发热原因分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(11): 848-850.

[5] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): e56-e93.

[6] LEHRNBECHER T, ROBINSON P, FISHER B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2082-2094.

[7] DOWNES K J, ZAOUTIS T E, SHAH S S. Guidelines for management of children with fever and neutropenia [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2013, 2(3): 281-285.

[8] ARIF T, PHILLIPS R S. Updated systematic review and Meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(10): e27887.

[9] 中华医学会血液学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.

[10] 姚佳峰, 蔡思雨, 李楠, 等. 2016-2017 年单中心血液肿瘤患儿感染病原菌分布的临床特点分析[J]. 北京医学, 2018, 40(4): 301-304.

[11] 张林, 周舟, 李爱国, 等. 血液系统恶性肿瘤感染患儿的病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(2): 40-43.

[12] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 177-182.

[13] BRINK A J, RICHARDS G A, LAUTENBACH E E G, et al. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis [J]. International journal of antimicrobial agents, 2015, 45(1): 647-651.

[14] BYRNE C J, PARTON T, MCWHINNEY B, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(4): 995-1003.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-08-21 修回日期:2021-10-20)