抗菌药物相关性脑病高风险人群抗感染治疗临床药学路径的建立与应用Δ

杜春辉[1*]，万永丽[2]，杨晓姣[1]，周　瑾[1]，王建博[1]，赵振宇[1#]（1.天津医科大学朱宪彝纪念医院药剂科/天津市内分泌研究所/国家卫健委激素与发育重点实验室/天津市代谢性疾病重点实验室，天津　300134；2.天津医科大学朱宪彝纪念医院重症医学科/天津市内分泌研究所/国家卫健委激素与发育重点实验室/天津市代谢性疾病重点实验室，天津　300134）

中图分类号　R95；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）21-2690-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.19

摘　要　目的　建立抗菌药物相关性脑病（AAE）高风险人群抗感染治疗临床药学路径，并分析其应用效果。**方法**　临床药师根据文献资料和专家意见自制“AAE高风险人群筛查表”和“抗菌药物AAE发生风险比较表”，在此基础上建立我院“AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径”。采用前瞻性、非随机对照研究，将2023年5月至2024年4月我院内科收治的肺部感染患者分为观察组（50例）和对照组（50例）。观察组由临床药师参与并按照临床药学路径制定抗感染方案并进行治疗，对照组由临床医师给予常规抗感染治疗。观察2组AAE发生情况、抗菌药物使用的合理性和初始抗感染治疗有效性，总结AAE病例的干预措施及转归。**结果**　初步建立我院AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径。应用效果分析显示，观察组和对照组分别有1例和8例患者发生AAE，观察组AAE发生率显著低于对照组，抗菌药物使用合理率、初始抗感染治疗有效率均显著优于对照组（$P<0.05$）。停药、换药是AAE首选的有效干预措施，脑病治疗药物可作为症状缓解的辅助措施，及时有效地干预有利于症状快速缓解，AAE总好转率为88.89%。**结论**　AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径可有效预防AAE的发生，同时有助于提高用药合理性和初始抗感染方案的有效性，改善发生AAE患者的治疗结局。

关键词　抗菌药物相关性脑病；临床药学路径；抗感染；神经毒性；个体化用药；合理用药；高风险人群筛查

Establishment and application of clinical pharmaceutical pathway of anti-infective treatment for high-risk populations of antibiotic-associated encephalopathy

DU Chunhui[1], WAN Yongli[2], YANG Xiaojiao[1], ZHOU Jin[1], WANG Jianbo[1], ZHAO Zhenyu[1]（1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital/Tianjin Institute of Endocrinology/NHC Key Laboratory of Hormones and Development/Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China; 2. Dept. of Critical Care Medicine, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital/Tianjin Institute of Endocrinology/NHC Key Laboratory of Hormones and Development/Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish a clinical pharmaceutical pathway of anti-infective therapy for high-risk populations of antibiotic-associated encephalopathy (AAE), and analyze its application effects. **METHODS** Clinical pharmacists developed the “AAE High-Risk Population Screening Form” and “Antibiotic AAE Risk Comparison Form” based on literature and expert opinions, and established the “Clinical Pharmaceutical Pathway of Anti-infective Treatment for AAE High-Risk Population” in our hospital. A prospective, non-randomized controlled study was conducted from May 2023 to April 2024, including 50 cases in the observation group and 50 cases in the control group among patients with pulmonary infections admitted to the Dept. of Internal Medicine in our hospital. The observation group was involved in the development of an anti-infective treatment following the clinical pharmaceutical pathway by clinical pharmacists, while the control group received routine anti-infective treatment by clinical physicians. The occurrence of AAE, the rational antibiotic drug use, and the effectiveness of initial anti-infective treatment in the two groups were observed, and the intervention measures and outcomes of AAE cases were

Δ **基金项目**　天津市医学重点学科（专科）建设项目（No. TJYXZDXK-032A）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：022-59562085。E-mail：duchunhui78@163.com

\# **通信作者**　主任药师，博士。研究方向：医院药学。电话：022-59562083。E-mail：zhaozhenyu0858@163.com

summarized. **RESULTS** The anti-infective treatment clinical pharmaceutical pathway for AAE high-risk population was preliminarily established in our hospital. The analysis of the application effects showed that there was 1 case of AAE in the observation group and 8 cases in the control group, with a significantly lower incidence of AAE in the observation group than in the control group; the rational antibiotic drug use and the effectiveness of initial anti-infective treatment in the observation group were both significantly superior to those in the control group ($P<0.05$). Drug withdrawal and dressing change were the preferred effective intervention measures for AAE, and encephalopathy treatment drugs could be used as auxiliary measures for symptom relief. Timely and effective intervention was conducive to rapid symptom relief, with a total improvement rate of AAE of 88.89%. **CONCLUSIONS** The anti-infective treatment clinical pharmaceutical pathway for AAE high-risk population can effectively prevent the occurrence of AAE as well as contribute to promoting rational drug use and the effectiveness of initial anti-infection plans and strengthening treatment outcomes.

KEYWORDS antibiotic-associated encephalopathy; clinical pharmaceutical pathway; anti-infection; neurotoxicity; personalized medication; rational drug use; high-risk population screening

抗菌药物相关性脑病（antibiotic-associated encephalopathy，AAE）是由抗菌药物诱发的一系列神经、精神功能障碍。一般人群发病率较低，但在肾功能不全、高龄、有中枢系统疾病史的患者中发生率较高[1-2]。AAE发生机制复杂，临床表现多样且缺乏特异性，易被误诊漏诊，尤其是重症患者。有研究显示，8%的昏迷患者可能经历非惊厥性癫痫发作，给临床精准治疗增加了难度，若及时发现并干预则一般可逆，但发现不及时可造成神经系统永久性损伤，严重影响患者的康复和存活情况[3]。因此，对AAE高风险人群进行预防、早期识别和有效干预尤为重要。

临床药学路径以药物治疗方案及药学监护为重点，可协助临床医师更加快捷、规范地制定个体化用药方案，提高医疗质量[4]。我院作为老年病特色医院，主要就诊人群为合并心、脑、肾等多种慢性疾病的高龄患者，发生AAE的风险较高。基于以上特点，本研究构建了院内AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径（本文抗感染治疗仅指抗菌药物治疗，包括抗细菌药和抗真菌药，下同），以期为感染患者个体化用药提供参考依据。

1 临床药学路径的构建

1.1 文献检索与纳排标准

通过文献检索，汇总可增加AAE发生风险的因素。中文检索词为“抗菌药物”“抗生素”“不良反应”“中枢神经系统毒性”“脑病”，英文检索词为“antibiotic”“antibacterial”“adverse reaction”“side effects”“central nervous system toxicity”“neurotoxicity”“encephalopathy”。检索时限为数据库建库至2023年4月。文献纳入标准：（1）研究内容涉及抗菌药物危险因素或抗菌药物神经系统毒性大小的比较；（2）文献类型为系统综述、Meta分析、随机对照试验、队列研究、病例对照研究。文献排除标准：（1）无法获取全文的文献；（2）语言为非中英文的文献；（3）重复发表或相关数据较少、无法有效利用的文献。

1.2 AAE高风险人群筛查

临床药师提取文献结论中发生AAE的危险因素，根据是否是独立危险因素进行赋分，其中引起AAE的独立危险因素赋3分，其他可能与AAE发生有关的非独立危险因素赋1分或2分；自制“AAE发生风险因素赋分调研表”，并通过问卷星平台，邀请本院重症医学科、肾病科、呼吸科、神经科和药剂科5个科室的专家（职称为中级及以上）共计11人，对调研表中的风险因素评价项目及其所赋分值的认可情况进行评价，要求每个科室至少完成2人份问卷调查。最后根据专家意见对评价项目及赋分进行调整，最终形成院内“AAE高风险人群筛查表”，见表1。为达到快速评估AAE风险的目的和保证评分结果的稳定性，筛查表仅纳入了客观、容易获得的5个项目，包括高龄、低蛋白血症、肾功能不全、中枢神经系统疾病、肝功能不全。各项总分≥3分定义为AAE高风险患者，2分为中度风险患者，≤1分为低风险患者。

表1 AAE高风险人群筛查表

评价项目	分类/解释	赋分
高龄[1,5]	≥60岁	1分
低蛋白血症[1]	ALB 25～<30 g/L	1分
	ALB<25 g/L	2分
肾功能不全[1,5-7]	eGFR 30～<60 mL/(min·1.73 m²)[a]	1分
	eGFR 15～<30 mL/(min·1.73 m²)[a]	2分
	未透析者<15 mL/(min·1.73 m²)或接受透析[b]	3分
中枢神经系统疾病[1,5,7]	稳定期[c]	1分
	急性发作期[d]	3分
肝功能不全[1]	ALT>120 U/L或TBIL>51 μmol/L	1分

a：按照Cockcroft-Gault公式计算；b：因肾功能不全接受血液透析或腹膜透析，接受透析者不再以肌酐值为参考标准；c：如陈旧性脑梗、癫痫病史、脑萎缩等；d：如癫痫发作、急性脑梗、颅内感染等；ALB：白蛋白；eGFR：肌酐清除率；ALT：丙氨酸转氨酶；TBIL：总胆红素。

1.3 抗菌药物AAE发生风险比较

临床药师基于循证医学证据按抗菌药物类别对AAE风险大小进行排序，形成“抗菌药物AAE发生风险比较表”，其中β-内酰胺类和喹诺酮类临床应用最多，有

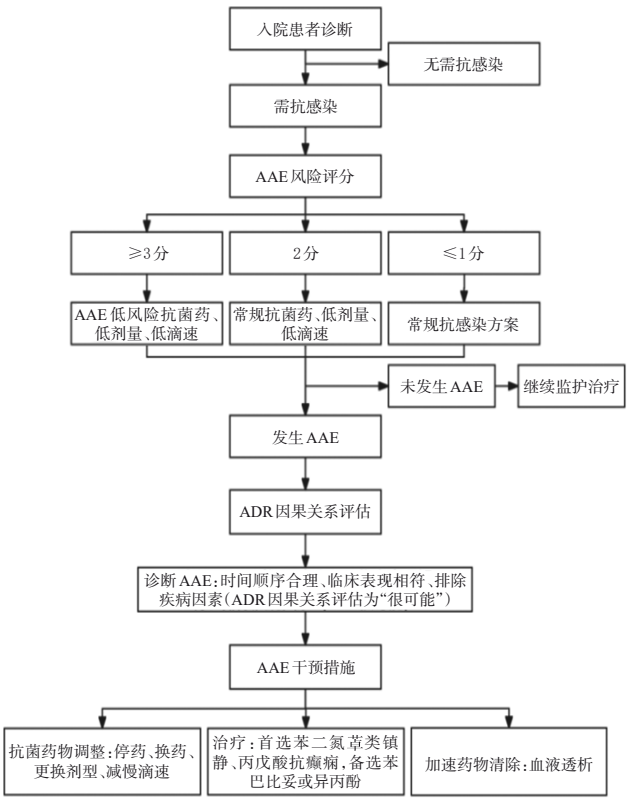
脑病相关研究的药物品种也最多。对以上两类药物同类间排序大小有冲突的文献结论，按证据质量等级，首选系统综述和Meta分析，其次为随机对照试验，最后为队列研究和病例对照研究。临床研究中未被纳入的药品，参考动物实验中抗菌药物的神经毒性大小、与脑病有关的化学结构、血脑屏障透过性等理化性质予以补充。因酶抑制剂也可诱发脑病，加酶抑制剂的复合制剂脑病发生风险高于同品种单成分制剂[8]。对于不同β-内酰胺类药物，头孢唑林较青霉素G的脑病发生风险高，亚胺培南较青霉素G的脑病发生风险低[9]。其他抗菌药物同类间比较的证据较少，仅列举了临床应用中AAE发生率较高的几种药物，未进行排序比较。结果见表2。

表2　抗菌药物AAE发生风险比较表

药物类别	抗菌药物	AAE发生风险(由高到低排序)
β-内酰胺类[8-11]	青霉素类	青霉素G>氨苄西林舒巴坦>阿莫西林克拉维酸钾>哌拉西林他唑巴坦>氨苄西林>阿莫西林、替卡西林>美洛西林>哌拉西林>阿洛西林>苯唑西林>磺苄西林
	头孢菌素类	头孢唑林>头孢替唑>头孢替安>头孢孟多>头孢吡肟>头孢他啶>头孢地嗪、头孢替坦、头孢噻啶、头孢哌酮/舒巴坦>头孢曲松>头孢哌酮>头孢美唑、头孢米诺、拉氧头孢、头孢尼西>头孢呋辛、头孢噻肟、头孢克肟、头孢西丁、头孢唑肟、头孢噻吩、头孢匹林、头孢地尼>头孢氨苄、头孢拉定、头孢羟氨苄、头孢丙烯、头孢克洛
	碳青霉烯类	亚胺培南>帕尼培南>厄他培南>美罗培南、比阿培南、多尼培南
喹诺酮类[12-13]		洛美沙星>氟罗沙星>诺氟沙星>司帕沙星>环丙沙星>依诺沙星>氧氟沙星>培氟沙星>左氧氟沙星>莫西沙星
氨基糖胺类[14]		庆大霉素>卡那霉素
大环内酯类[15-16]		克拉霉素最高，阿奇霉素较低
多黏菌素[17]		低剂量时：多黏菌素B>多黏菌素E
其他类[1,18-19]		甲硝唑、复方磺胺甲噁唑、伏立康唑(仅列举，未排序)

1.4　AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径技术路线图

基于前文得到的“AAE高风险人群筛查表”(表1)和“抗菌药物AAE发生风险比较表”(表2)，临床药师制定了我院“AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径技术路线图”，见图1。具体抗感染治疗流程如下：首先使用表1对需要抗菌药物治疗的住院患者进行AAE发生风险的快速评估，然后根据AAE发生风险评分结果实施分层诊疗——(1)对于AAE高危患者，在兼顾疗效的基础上，参照表2选择AAE发生风险较低的抗菌药物，如三代头孢菌素静脉制剂首选头孢噻肟或头孢唑肟而非头孢他啶或头孢曲松。若无适宜的低风险抗菌药物，则通过调整剂量、减慢滴速、避免联用可增加脑病发生风险的其他药物等方式降低AAE的发生风险，如使用头孢他啶或β-内酰胺类加酶抑制剂覆盖铜绿假单胞菌时，选择推荐剂量范围的下限值且慢速滴注。(2)对AAE中、低风险患者，可按医疗常规选择抗菌药物，但对中度风险患者应注意给药方式的调整以降低AAE的发生风险，如减慢药物滴注速度，增加给药频次以减少单次给药剂量。



ADR：药品不良反应。

图1　AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径技术路线图

2　应用效果评价

2.1　资料与方法

2.1.1　资料来源

收集2023年5月至2024年4月我院内科收治的临床诊断存在“肺部感染”的患者为研究对象，采用前瞻性、非随机对照研究法，将患者分为观察组和对照组，各50例。观察组由临床药师参与并按照临床药学路径制定抗感染方案进行治疗，对照组由临床医师给予常规抗感染治疗。研究对象的纳入标准：(1)因肺部感染入院或住院期间发生肺部感染；(2)需要使用全身性抗菌药物；(3)年龄≥18岁。研究对象的排除标准：(1)入院时存在神经精神功能障碍且已启动抗菌药物治疗；(2)住院期间连续使用抗菌药物＜5 d；(3)妊娠或哺乳期。记录患者性别、年龄、中枢神经系统疾病病史、肝肾功能等基本信息，并根据表1对研究对象进行AAE风险分层。本研究经我院伦理委员会批准，批件号为ZXYJNYYs-MEC2023-19。

2.1.2　效果评估指标

(1)安全性指标：以AAE发生率衡量患者抗感染治疗的神经系统安全性。AAE发生率(%)＝AAE发生例数/总例数×100%。AAE发生的判断标准：根据Karch

和Lasagna法，ADR因果关系评估为“很可能及以上”[1]，需同时满足以下3项：①脑病发生与抗菌药物治疗之间有合理的时间关系；②临床表现（≥1项）与说明书或文献报道相符；③纠正电解质、酸碱平衡等疾病因素后患者无好转。

（2）合理性指标：以住院期间抗菌药物使用合理率衡量患者抗感染治疗的合理性。参考《医疗机构处方审核规范》《抗菌药物临床应用指导原则》《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南（2016年版）》《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》[20-23]等指导性文件，从适应证、药品遴选、用法用量、联合用药、配伍禁忌等方面对抗菌药物使用的合理性进行评价。观察组由临床药师实时点评，对照组由临床药师进行回顾性评价。其中用药剂量（单次剂量或日剂量）超过推荐剂量上限定义为“用量偏大”，反之则偏小。抗菌药物使用合理率（%）＝抗菌药物使用合理例数/总例数×100%。

（3）有效性指标：以初始抗感染治疗有效率衡量患者抗感染治疗的有效性。根据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南（2016年版）》[22]，经治疗后达到临床稳定认为初始抗感染治疗有效；初始治疗后患者症状无改善，需要更换抗感染药物，或初始治疗一度改善又恶化、病情进展，认为初始治疗失败。初始抗感染治疗有效率（%）＝初始抗感染治疗有效例数/总例数×100%。

2.1.3　发生AAE患者的干预与转归

参照《药品不良反应监测报告工作手册》，AAE干预情况包括干预时间、干预措施和干预有效性。干预时间指出现脑病症状与采取该项干预措施的时间间隔，以天为单位计算。干预措施分为停药或换药、给予脑病治疗药物、透析。使用干预措施后AAE未再发生或逐渐好转定义为干预有效；症状持续存在或一过性缓解后又复发，定义为干预无效。AAE转归分为痊愈、好转、未好转、后遗症、死亡5类。为避免失访对统计结果的影响，患者的AAE转归评价节点为出院当天。总好转率（%）＝痊愈或好转的AAE例数/AAE总例数×100%。

2.1.4　统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。计数资料以例数或率（%）表示，采用χ^2检验。计量资料不符合正态分布，以$M(P_{25},P_{75})$表示。检验水准$\alpha=0.05$。

2.2　结果

2.2.1　两组患者基线资料比较

两组患者基线资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），AAE发生风险的因素评价项目均衡性良好。结果见表3。

表3　两组患者基线资料比较[例（%）]

项目	观察组（n=50）	对照组（n=50）	P
男性	26（52.0）	24（48.0）	0.689
高龄（≥60岁）	43（86.0）	37（74.0）	0.134
低蛋白血症（ALB<30 g/L）	14（28.0）	19（38.0）	0.288
肾功能不全[eGFR<60 mL/（min·1.73 m²）]	31（62.0）	27（54.0）	0.418
中枢神经系统疾病（稳定期+发作期）	22（44.0）	31（62.0）	0.071
肝功能不全（ALT>120 U/L或TBIL>51 μmol/L）	1（2.0）	2（4.0）	1.000
发生AAE高风险患者（总分≥3分）	31（62.0）	29（58.0）	0.683

2.2.2　两组患者抗感染治疗安全性、合理性、有效性比较

观察组和对照组分别有1例和8例患者发生AAE，观察组AAE发生率显著低于对照组，抗菌药物使用合理率、初始抗感染治疗有效率均显著优于对照组（$P<0.05$）。结果见表4。

表4　两组患者抗感染治疗安全性、合理性、有效性比较[例（%）]

项目	观察组（n=50）	对照组（n=50）	P
AAE发生情况	1（2.0）	8（16.0）	0.036
抗菌药物使用合理情况	48（96.0）	33（66.0）	<0.001
初始抗感染治疗有效情况	42（84.0）	33（66.0）	0.038

2.2.3　发生AAE患者的干预与转归

（1）发生AAE患者基础信息：2组共有9例肺部感染患者发生AAE，其中AAE高风险（评分≥3分）患者有8例（占88.89%）[2例为急性颅内疾病（包括颅内感染和癫痫发作期）患者，6例为尿毒症患者]。可疑药物包括β-内酰胺类药物7个（亚胺培南/西司他丁、厄他培南、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢西丁、头孢米诺、哌拉西林/他唑巴坦），三唑类抗真菌药物1个（伏立康唑）。按照肌酐清除率对应的药物推荐剂量，4例患者的用量偏大[24-25]。出现脑病时可疑药物使用时长1～12 d，中位时长6（3，10）d。所有AAE患者发病时均存在意识障碍，且多种症状同时或相继出现，主要临床表现为抽搐、身体抖动6例，躁动2例，幻觉幻听1例。

（2）AAE患者干预：出现脑病后，3例患者立即停用可疑抗菌药物（1例未再使用，1例症状消失后减慢滴速再次使用，1例注射剂换口服剂），均未再次发生脑病。6例患者当天未停用可疑抗菌药物，初始干预措施为原剂量/减量±脑病治疗药物±透析，患者症状无好转或暂时缓解后复发；随后其中1例出院，另5例停用可疑抗菌药物，症状逐渐好转。

（3）AAE患者转归：截至患者出院，AAE转归评价为痊愈6例、好转2例、未好转1例，总好转率为88.89%。患者详细信息见表5。

表5　发生AAE患者的病例信息（n=9）

组别	编号	AAE高风险因素评分	AAE可疑药物	用药剂量	AAE发生时用药天数/d	临床表现	干预情况	最终转归
观察组	1	3分	头孢哌酮/舒巴坦	合理	6	症状性癫痫：突发抽搐，意识丧失，牙关紧闭	癫痫发作时给予咪达唑仑和左乙拉西坦，症状缓解；持续用药后反复发生；第3天换为头孢西丁后逐渐好转	痊愈
对照组	2	4分	厄他培南	偏大	5	症状性癫痫：左肢抽搐，口吐白沫，呼之不应	癫痫发作时给予苯巴比妥，停药，未再发生	痊愈
	3	5分	头孢他啶	偏大	12	谵妄，抽搐，双手手抖，情绪低落	谵妄发生第2天给予右美托咪定、劳拉西泮，略有好转；第4天因抽搐给予咪达唑仑，透析，停药，症状缓解	好转
	4	5分	亚胺培南/西司他丁	偏大	7	躁动，不配合治疗	脑病发生当天透析，减量，症状未缓解	未好转
	5	2分	伏立康唑（静脉制剂）	合理	3	幻觉，幻视	当天换为口服片剂，未再发生	痊愈
	6	4分	哌拉西林/他唑巴坦	合理	1	症状性癫痫：突发抽搐，双眼上翻，呼之不应，面部及四肢肌肉抽动	减慢滴速，未再发生	痊愈
	7	5分	头孢西丁	合理	2	症状性癫痫：突发意识不清伴肢体抽搐发作，伴双眼上翻	发作时给予丙戊酸钠，持续用药反复发生；第4天停药后发作频率逐渐减少	痊愈
	8	5分	头孢哌酮/舒巴坦	偏大	11	身体不自主抖动，较频繁，持续数秒钟至数分钟不等	发作时先后给予苯巴比妥和地西泮，均无明显缓解；第2天透析，换为头孢噻肟后好转	痊愈
	9	4分	头孢米诺	合理	10	梦魇，言语混乱，思维不清，躁动	第2天停药，透析，脑病症状间断出现	好转

3　讨论

3.1　建立AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径的必要性

抗菌药物作为目前临床应用最广泛的药物类别之一，不良反应多，安全性问题值得重点关注[26]。2023年国家药品不良反应监测年度报告显示，抗感染药品不良反应/不良事件报告数量在当年度总体报告数量中占比已超过30%，2021－2023年抗感染药相关的各类神经系统疾病比例均在5%以上，且绝大部分被判定为严重不良反应。AAE虽然在正常情况下发生率较低，但在肾功能不全或有血脑屏障功能障碍的高危人群中，多种药品的AAE发生率超过10%，包括常用的β-内酰胺类和喹诺酮类[27]。本研究中引起AAE的抗细菌药均为β-内酰胺类，对照组AAE发生率为16.0%[27]，与上述研究结果基本相符。本研究入组的患者AAE高风险占比约60%，针对此类人群特点，有必要建立抗感染治疗临床药学路径：以预防AAE发生为目的，将个体化抗感染治疗方案标准化，协助临床医师快速做出合理的医疗决策。此外，在路径的指引下，临床医师对AAE的警惕性增加，可提高对AAE诊断的及时性和干预的精准性，减轻不良反应所致的疾病和经济负担。

3.2　AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径的效果

从本研究结果可知，临床药学路径在本院肺部感染患者中的实施获得了显著成效，主要体现在降低AAE发生率、提高抗菌药物使用合理率和初始抗感染治疗有效率3个方面。多项研究证实，由抗菌药物引发的脑病与药物较高的血药浓度、脑脊液浓度或脑组织浓度相关[27－28]，可见引起药物血药浓度或颅内浓度升高的因素均有可能增加AAE的发生风险。本研究中临床药师将影响AAE发生的风险因素分为高龄、低蛋白血症等机体因素和药物因素，分别用于AAE高危人群筛查和个体化治疗方案制定，有效减少了AAE发生率（对照组2.0% vs. 观察组16.0%），达到了预防AAE发生的目的。

本研究中对照组的抗菌药物使用不合理情况显著多于观察组，主要体现在用法用量不适宜（包括单次剂量偏大或频次不适宜）和遴选药品不适宜（包括品种不能覆盖可能的病原菌或AAE高危人群选择AAE高风险药物）。在临床实践中，肾功能不全患者的剂量调整常被忽视。Himali等[29]研究显示，透析患者抗菌药物用量偏大的占比高达35%。Matusik等[30]研究结果也显示，超过50%的透析患者未调整剂量。Calandra等[31]研究发现，亚胺培南日剂量超过2 g/d或用于脑膜炎患者，癫痫发生率明显升高。经统计，本研究共有5例患者药物用量偏大，其中4例发生AAE，验证了过高的药物剂量与AAE的相关性。本研究对AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径的建立，有效提高了抗菌药物使用合理率（对照组66.0% vs. 观察组96.0%）。

同时临床药师将常用抗菌药物按照AAE风险大小排序，辅助临床医师根据患者的AAE风险分层选择适宜的抗菌药物品种，有效减少了遴选药品不适宜的情况。本研究中观察组初始抗感染治疗的有效率显著高于对照组（对照组66.0% vs. 观察组84.0%），减少了因初始方案疗效不佳的抗感染方案更改，可能有利于患者抗感染疗程、治疗费用、住院时间等方面的获益，有待进一步拓展研究。

3.3　AAE的有效干预措施

研究显示，发生AAE患者及时停药一般可自愈，根据症状的严重程度和持续时间可使用对症治疗药物，必要时可透析以快速降低血药浓度[32]。本研究中发生AAE患者的转归情况与之相符，及时干预的患者脑病症状呈一过性，反之则症状持续时间长、恢复较慢。AAE的发生机制较为复杂，但普遍认同的机制为：与γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）有相似结构的抗菌药物与GABA受体结合，抑制内源性GABA活性，出现兴奋症状。当发生AAE后，应将作用于GABA的脑病治

疗药物作为首选，如苯二氮䓬类镇静药、丙戊酸等，对于难愈性的脑病可选苯巴比妥或异丙酚。对本研究中收集到的AAE病例分析发现，在抗菌药物品种不调整的情况下，脑病治疗药物仅能缓解症状，再次用药仍会发生，一方面可能是因为持续用药带来的持续损伤，另一方面可能是因为选用的镇静药物与脑病的发生机制不完全契合。因此，在病情允许的情况下，停药、换药应是AAE首选的干预措施，且及时、有效的干预有利于症状快速缓解，脑病症状严重时可辅以镇静、抗癫痫药物控制症状，容易被透析清除的抗菌药物可使用血液透析降低血药浓度，但对AAE症状的改善作用有待进一步研究。

3.4 局限性

（1）AAE发生风险比较表中，部分β-内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物的排序，是依据药物理化性质推断而得，仅为抗菌药物品种遴选提供初步参考，并不代表药物的实际AAE发生率高低，在临床用药时还需结合患者具体的病理生理状态进行个体化选择。（2）需要根据感染部位、严重程度等个体化制定抗菌药物用法用量，因此本临床药学路径中未列明，实际应用中仍不能完全脱离医疗团队的实时决策。（3）临床药学路径中罗列的药物有限，某些医疗机构配备的药品可能无推荐结论，且随着相应感染指南的更新、新药品种的引进，需结合医疗机构药品配备情况不断完善和更新。

综上所述，我院通过建立AAE高风险人群抗感染治疗临床药学路径，对患者进行分层诊疗，可有效预防AAE的发生，同时有助于提高用药合理性和初始抗感染方案的有效性，改善发生AAE患者的治疗结局。

参考文献

[1] HUANG Q X，LI J B，HUANG N Y，et al. Clinical characteristics and outcomes of antibiotic-associated encephalopathy in patients with end-stage kidney disease[J]. Ren Fail，2022，44(1)：1708-1716.

[2] KIM J H，KIM T，KIM W，et al. The incidence and predictors of antibiotic-associated encephalopathy：a multicenter hospital-based study[J]. Sci Rep，2024，14(1)：8747.

[3] SODHI K，KOHLI R，KAUR B，et al. Convulsions in a critically ill patient on hemodialysis：possible role of low dose colistin[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol，2014，30(3)：415-418.

[4] 代雪飞，杜娟. DRGs环境下2型糖尿病临床药学路径制定及应用成效分析[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(22)：2415-2420.
DAI X F，DU J. Formulation and application effect analysis of clinical pharmaceutical pathway for type 2 diabetes mellitus under the environment of DRGs[J]. Chin J Hosp Pharm，2022，42(22)：2415-2420.

[5] SCHLIAMSER S E，CARS O，NORRBY S R. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics：predisposing factors and pathogenesis[J]. J Antimicrob Chemother，1991，27(4)：405-425.

[6] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南：2022年版[J]. 中华肾脏病杂志，2022，38(5)：453-464.
Expert Group of Shanghai Clinical Quality Control Center for Nephrology. Guidelines for early screening，diagnosis，prevention and treatment of chronic kidney disease：2022 edition[J]. Chin J Nephrol，2022，38(5)：453-464.

[7] CAMPANY-HERRERO D，PAU-PARRA A，GONZÁLEZ-MORENO P，et al. Ertapenem blood concentration：a retrospective cohort study to analyse risk of neurotoxicity[J]. Br J Clin Pharmacol，2023，89(9)：2843-2850.

[8] HUANG W T，HSU Y J，CHU P L，et al. Neurotoxicity associated with standard doses of piperacillin in an elderly patient with renal failure[J]. Infection，2009，37(4)：374-376.

[9] SARRO A D，AMMENDOLA D，ZAPPALA M，et al. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats[J]. Antimicrob Agents Chemother，1995，39(1)：232-237.

[10] SUNAGAWA M，MATSUMURA H，SUMITA Y，et al. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds：effect of C-2 side chain[J]. J Antibiot，1995，48(5)：408-416.

[11] CANNON J P，LEE T A，CLARK N M，et al. The risk of seizures among the carbapenems：a meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother，2014，69(8)：2043-2055.

[12] DOMAGALA J M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials[J]. J Antimicrob Chemother，1994，33(4)：685-706.

[13] HURKACZ M，DOBREK L，WIELA-HOJEŃSKA A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real，Dr. Jekyll（neurotoxicity）or Mr. Hyde（neuroprotection）?[J]. Molecules，2021，26(24)：7456.

[14] SEGAL J A，HARRIS B D，KUSTOVA Y，et al. Aminoglycoside neurotoxicity involves NMDA receptor activation[J]. Brain Res，1999，815(2)：270-277.

[15] WESTPHAL J F. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A（CYP）3A4：an update focused on clarithromycin，azithromycin and dirithromycin[J]. Br J Clin Pharmacol，2000，50(4)：285-295.

[16] OZSOYLAR G, SAYIN A, BOLAY H. Clarithromycin monotherapy-induced delirium[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(2): 331.

[17] NIGAM A, KUMARI A, JAIN R, et al. Colistin neurotoxicity: revisited[J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015: bcr2015210787.

[18] GUGLIELMO B J. Metronidazole neurotoxicity: suspicions confirmed[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(12): 2101-2102.

[19] BHATTACHARYYA S, DARBY R R, RAIBAGKAR P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy[J]. Neurology, 2016, 86(10): 963-971.

[20] 黄蓓.《医疗机构处方审核规范》印发[J].中医药管理杂志, 2018, 26(14): 1.
HUANG B. *The Norms for Prescription Review in Medical Institutions* has been issued [J]. J Tradit Chin Med Managem, 2018, 26 (14): 1.

[21] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则: 2015年版[M].北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-3.
Revision Working Group of *Clinical Application Guidelines for Antibiotics*. Clinical application guidelines for antibiotics: 2015 edition[M]. Beijing: People's Health Press, 2015: 1-3.

[22] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南: 2016年版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of adult community-acquired pneumonia in China : 2016 edition [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4): 253-279.

[23] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南: 2018年版[J].中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
Infectious Diseases Group, Respiratory Disease Branch, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines for adult hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in China: 2018 edition[J]. Chin J Tubere Respir Dis, 2018, 41 (4): 255-280.

[24] 戴维·吉尔伯特.热病: 桑德福抗微生物治疗指南[M].范洪伟, 译.53版.北京: 中国协和医科大学出版社, 2024: 1.
GILBERT D N. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. FAN H W, translated. 53rd edition. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2024: 1.

[25] 国家卫生健康委合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[M]. 3版.北京: 人民卫生出版社, 2023: 4.
National Health Commission Rational Drug Use Expert Committee. National guidelines for antimicrobial therapy [M]. 3rd edition. Beijing: People's Health Press, 2023: 4.

[26] 李佳, 陈孝. 重视抗菌药物不良反应相关危险因素的研究[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(6): 326-330.
LI J, CHEN X. Pay attention to the study of risk factors related to adverse reactions of anti-bacterial agents[J]. Adverse Drug React J, 2024, 26(6): 326-330.

[27] 孔钦翔, 张照如, 李家斌. 抗菌药物相关性脑病研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(7): 621-625.
KONG Q X, ZHANG Z R, LI J B. Research progress on antibiotic-associated encephalopathy[J]. Chin J Antibiot, 2017, 42(7): 621-625.

[28] HUWYLER T, LENGGENHAGER L, ABBAS M, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(7): 454-459.

[29] HIMALI N A, AL SULEIMANI Y M, AL-ZAKWANI I, et al. Antibiotics utilization patterns and dosage appropriateness among patients receiving hemodialysis[J]. Saudi Pharm J, 2022, 30(7): 971-978.

[30] MATUSIK E, LEMTIRI J, WABONT G, et al. Beta-lactam dosing during continuous renal replacement therapy: a survey of practices in French intensive care units[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 48.

[31] CALANDRA G, LYDICK E, CARRIGAN J, et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin[J]. Am J Med, 1988, 84(5): 911-918.

[32] GRILL M F, MAGANTI R K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(3): 381-393.

（收稿日期: 2024-05-20 修回日期: 2024-10-01）
（编辑: 舒安琴）