

- [3] 方莉萍, 应华永, 吴俊琪. 嗜麦芽窄食单胞菌临床分布与耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(22): 3328-3329.
- [4] GARCIA-LEON G, HERNANDEZ A, HERNANDO-AMADO S, et al. A function of SmeDEF, the major quinolone resistance determinant of *Stenotrophomonas maltophilia*, is the colonization of plant roots [J]. Appl Environ Microbiol, 2014, 80(15): 4559-4565.
- [5] 何鸽飞, 易爱纯, 刘丽华, 等. 临床药师参与 151 例难治性感染性疾病会诊分析[J]. 中南药学, 2012, 10(2): 145-148.
- [6] 陶海峰, 何念海. 嗜麦芽窄食单胞菌致早产儿肺部感染 1 例并文献复习[J]. 重庆医学, 2015, 44(33): 4751-4752.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(化学药和生物制品卷) [M]. 2010 年版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1486.
- [8] Sean C Sweetman. 马丁代尔药物大典 [M]. 第 35 版. 北京: 化学工业出版社, 2009: 192-195.
- [9] 沈刚, 李智平. 新编实用儿科药物手册 [M]. 第 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2013: 152.
- [10] 徐颖, 杨长仪, 熊秀梅, 等. 新生儿重症监护病房嗜麦芽窄食单胞菌感染临床分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(5): 297-299.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-10-03 修回日期:2018-01-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.012

· 论 著 ·

草铵膦急性中毒患儿的救治及药学监护

杨梅, 王晓玲, 钱素云 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要] 草铵膦是目前农业中广泛使用的一种除草剂, 其作用靶点是谷氨酰胺合成酶(GS)。草铵膦不仅抑制植物体内 GS 致其死亡, 同样可对动物体内的 GS 不可逆抑制并破坏其后 GS 相关过程, 对其氮代谢造成影响, 但人类服用草铵膦后的中毒解救目前在国内外未见文献报道。本文报道我院收治的 1 例草铵膦中毒患儿的治疗过程, 药师作为治疗团队中的一员, 协助医师救治患儿并进行药学监护。

[关键词] 草铵膦; 临床药师; 药学监护

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0037-03

Treatment and Pharmaceutical Care for Children with Acute Poisoning of Glufosinate-Ammonium

Yang Mei, Wang Xiaoling, Qian Suyun (*Children's National Medical Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China*)

[Abstract] Glufosinate-ammonium is a herbicide that widely used in agriculture, and its target is glutamine synthetase (GS). Glufosinate-ammonium not only kills plants by inhibiting GS, but irreversibly inhibits GS in animals and destroys the subsequent GS-related processes, which affects its nitrogen metabolism. However, the poisoning rescue for humans taking glufosinate-ammonium had never been reported in literature from China. This article reported the therapeutic process of a child with glufosinate-ammonium poisoning admitted into our hospital. As a member of the treatment team, the pharmacists assisted the physicians in rescuing the child and performed pharmaceutical care.

[Keywords] glufosinate-ammonium; clinical pharmacists; pharmaceutical care

草铵膦是人工化学合成的一种除草剂, 其有效成分为草丁膦, 化学名称为 (RS)-2-氨基-4-(羟基-甲基氧膦基) 丁酸铵。草铵膦是目前农业中广泛使用的一种除草剂, 其作用靶点是谷氨酰胺合成酶(GS), 可导致植物体内氮代谢紊乱, 铵过量积累, 叶绿体解体, 从而抑制光合作用, 最终导致植物死亡^[1]。但人类服用草铵膦后的中毒解救目前在国内外未见文献报道。我院收治 1 例草铵膦中毒的患儿, 我院药师作为治疗团队中的一员, 协助临床医师救治患儿并进行药学监护, 经积极治疗后患儿好转出院。现将此病例报道如下, 为临床治疗此类疾病

提供经验和参考。

1 病例资料

患儿男, 13 岁 5 个月, 体质量 30 kg, 以“自服草铵膦和白酒 4 h”入院。入院前 4 h, 因与父亲置气后饮白酒 100 mL(52° 二锅头), 随后自服 20% 草铵膦溶液(湖南农大海特农化有限公司, 批号 114030200) 约 50 mL。家长发现后患儿意识清楚, 无头痛、头晕、咳嗽、腹痛及抽搐, 急带患儿就诊。入院前 2 h 在来院途中出现呕吐 1 次, 为胃内容物, 无胆汁及咖啡色样物质。入院后在急

作者简介: 杨梅(1978.09-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: yangmei910@163.com。

通讯作者: 钱素云(1962.12-), 女, 主任医师, 博士生导师, 主要从事儿科重症医学临床基础研究, E-mail: syqian1211@163.com。

诊予洗胃、甘露醇导泻、补液及对症处理,1 h 后为进一步治疗收入 PICU。患儿神志清楚,查体无异常。既往有预激综合征病史,否认食物、药物过敏史。入院诊断:草铵膦中毒。

2 诊疗过程

入院第 1 天:患儿神志清楚,生命体征平稳。草铵膦血药浓度 $5.6 \mu\text{g/mL}$,总胆红素(TB) $21.46 \mu\text{mol/L}$ 升高,间接胆红素(IB) $18.65 \mu\text{mol/L}$ 升高,其余指标未见异常。给予血液灌流,药用炭片(河北长天药业,批号 48151205,规格 0.3 g)口服,甘露醇(天津百特医疗用品有限公司,批号 c1701012,规格 $100 \text{ mL}:20 \text{ g}$)口服促进毒物排出;还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业有限公司,批号 1706466,规格 0.6 g)保护肝脏,磷酸肌酸钠(意大利阿尔法韦士曼制药公司,批号 16307,规格 1 g)保护心肌治疗。

入院第 2 天:患儿神志清楚,查体合作,体温正常,呕吐 2 次,为胃内容物。草铵膦血液浓度 $1.7 \mu\text{g/mL}$,继续口服药用炭片、甘露醇促进毒物排出;还原型谷胱甘肽保护肝脏,磷酸肌酸钠保护心肌治疗。

入院第 3 天:患儿神志清楚,精神、反应可,体温正常,生化检查示肝肾功能均正常,未见明显心肌损害,无明显中毒症状,好转出院。

随访 3 个月,患儿一般情况良好。

3 讨论

目前,虽然尚无草铵膦中毒解救的统一策略,但无论何种物质中毒,均应遵循中毒的处理原则:排除未吸收的毒物;清除已吸收的毒物;使用特效解毒剂;对症支持治疗。对于草铵膦的中毒解救,临床医师缺乏足够的经验。通过了解药物在体内的代谢情况,可针对性地采取切实有效的治疗措施。临床药师通过查找文献发现,草铵膦在大鼠体内的代谢符合二房室模型,主要以原型通过尿液排出体外,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为 4.78 h 和 4.50 h ,因此,草铵膦 24 h 可从体内清除,且随剂量增加变化趋势不明显;曲线下面积(AUC)与剂量呈正相关,表现为线性动力学^[2]。

目前尚无针对草铵膦中毒的特效解毒剂,我院药师根据草铵膦的药动学特点,建议医师在患儿中毒的 24 h 内除洗胃、导泻等措施外,积极行血液净化治疗,可快速有效地清除体内毒物。患儿经血液净化治疗后体内草铵膦浓度由 $5.6 \mu\text{g/mL}$ 下降至 $1.7 \mu\text{g/mL}$ 。患儿服用草铵膦同时饮酒,药师分析草铵膦的极性大,易溶于水,难溶于大多数有机溶剂^[3],因此饮酒不会促进药物吸收。药师在积极协助医师清除毒物的同时,还应考虑其对组织器官可能造成的损害,以对患儿进行监护,防治损害发生或进展。有研究^[4]表明,草铵膦不仅抑制植物体内 GS 致其死亡,同样可对动物体内的 GS 产生不可逆抑制并破坏其后 GS 相关过程,对机体氮代谢造成影响。因

草铵膦同参与调节神经系统的谷氨酸结构相似,故其在代谢中占据了谷氨酸的酶结合位点,导致代谢紊乱,从而产生神经中毒效应^[5]。Moon J M 等^[6]的研究报道,血中氨的峰浓度可以作为中毒患者产生神经毒性的独立预测因子。通过大量动物实验验证和比较发现,低剂量的草铵膦可以影响初生动物的脑发育;动物食用致死剂量的草铵膦后表现的中毒症状有超敏性、发抖、呼吸紊乱、流涎、抽搐等^[7]。因此,在治疗过程中,临床药师要协助医师观察患儿有无神经系统损害的表现。

草铵膦对大鼠的口服半数致死量(LD_{50})为 $1\ 500 \sim 2\ 000 \text{ mg/kg}$,对小鼠的口服 LD_{50} 为 $500 \sim 600 \text{ mg/kg}$ 。狗是动物中对草铵膦最敏感的动物之一,草铵膦对狗的口服 LD_{50} 为 $300 \sim 400 \text{ mg/kg}$,只要日摄入量为 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,狗心脏内的谷氨酰胺的浓度就会明显降低^[8]。草铵膦也可以造成雌鼠脑、肝脏和肾脏谷氨酰胺浓度显著降低^[9]。Schulte-Hermann R 等^[10]的研究表明,草铵膦在大鼠体内分布广泛,在肝脏和肾脏中的浓度较高,因此肾脏和肝脏可能是其靶器官。根据上述文献报道,结合患儿目前 TB、IB 轻度升高,为防止患儿肝功能损害,临床药师建议医师预防性使用还原型谷胱甘肽进行保肝治疗,剂量参照中国《国家处方集(儿童版)》,每次 0.6 g ,qd,静脉滴注。还原型谷胱甘肽是含有巯基(-SH)的三肽类化合物,在人体内具有活化氧化还原的作用,具有激活巯基酶、解毒作用等重要生理活性,可用于化学物质毒性引起的肝脏损害。患儿目前未见肾功能损害表现,持续密切监测。

Tominaga K 等^[11]报道 1 例 75 岁女性口服 90 mL 草铵膦 41 h 后发生延迟性心肌损害的病例^[11]。结合本患儿既往有预激综合征病史,为防止其发生延迟性心肌损害,建议医师给予磷酸肌酸钠保护心肌,剂量参照中国《国家处方集(儿童版)》,每次 1 g ,qd,静脉滴注。氧化代谢减慢导致的能量供给不足是心肌细胞损伤形成和发展的重要因素。磷酸肌酸水平不足在心收缩力和功能恢复能力的损伤中具有重要的临床意义。因此,保持高能磷酸化合物的水平成为各种限制心肌损伤方法的基本原则,同时也是心脏代谢保护的基础。住院期间患儿行心脏彩超检查未见异常。

在整个诊疗过程中,密切监测患儿情况,患儿神志始终清楚,无神经系统异常,肝肾功能正常,未见心肌损害。3 个月后随访,患儿一般情况良好,无异常表现。

对于临床实践中的未知问题,药师应积极协助医师查找文献,寻找对策,从专业角度提出意见和建议,在治疗团队中发挥相应作用,提高疗效,保障患儿安全。

参考文献:

- [1] HORI Y, FUJISAWA M, SHIMADA K, et al. Quantitative determination of glufosinate in biological samples by liquid chromatography with ultraviolet detection after p-nitrobenzoyl derivatization [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 767(2): 255-262.

- [2] 李小翠. 草铵膦在大鼠体内毒物代谢动力学 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [3] WU X, CHEN X, XIAO H, et al. Simultaneous determination of glyphosate and glufosinate-ammonium residues in tea by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with pre-column derivatization [J]. *Se Pu*, 2015, 33 (10): 1090-1096.
- [4] LAJMANOVICH R C, CABAGNA-ZENKLUSEN M C, ATTADEMO A M, et al. Induction of micronuclei and nuclear abnormalities in tadpoles of the common toad (*Rhinella arenarum*) treated with the herbicides Liberty and glufosinate-ammonium [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2014, 769(15): 7-12.
- [5] HERZINE A, LAUGERAY A, FEAT J, et al. Perinatal exposure to glufosinate ammonium herbicide impairs neurogenesis and neuroblast migration through cytoskeleton destabilization [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 9(10): 191.
- [6] MOON J M, CHUN B J. Serial ammonia measurement in patients poisoned with glufosinate ammonium herbicide [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2016, 35(5): 554-561.
- [7] CALAS A G, PERCHE O, RICHARD O, et al. Characterization of seizures induced by acute exposure to an organophosphate herbicide, glufosinate-ammonium [J]. *Neuroreport*, 2016, 27 (7): 532-541.
- [8] 张宏军, 刘学, 张佳, 等. 草铵膦的作用机理及其应用 [J]. *农药科学与管理*, 2004, 25(4): 23-27.
- [9] FARO L R, FERREIRA NUNES B V, ALFONSO M, et al. Role of glutamate receptors and nitric oxide on the effects of glufosinate ammonium, an organophosphate pesticide, on in vivo dopamine release in rat striatum [J]. *Toxicology*, 2013, 311(3): 154-161.
- [10] SCHULTE-HERMANN R, WOGAN G N, BERRY C, et al. Analysis of reproductive toxicity and classification of glufosinate-ammonium [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 44(3 Suppl 1): S1-S76.
- [11] TOMINAGA K, IZUMI M, SUZUKAWA M, et al. Takotsubo cardiomyopathy as a delayed complication with a herbicide containing glufosinate ammonium: a suicide attempt: a case report [J]. *Case Rep Med*, 2012: 630-468.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-09-20 修回日期:2017-11-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.013

· 论著 ·

狼疮性肾炎患儿他克莫司联合伏立康唑的个体化药学监护

刘红霞, 姜志虎, 李志玲, 孙华君 (上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院, 上海 200062)

[摘要] 目的:探讨 CYP3A5 基因型和伏立康唑对他克莫司用药剂量的影响。方法:临床药师通过对 1 例狼疮性肾炎患儿进行药学监护,根据 CYP3A5 基因型对他克莫司初始用药剂量进行估算,联用伏立康唑后,对他克莫司用药剂量进行调整。结果:临床药师通过药学监护,给予个体化的用药建议,提高了患儿用药的安全性和有效性。结论:临床药师在临床个体化给药方案的制定中发挥着积极的作用。

[关键词] 药学监护;他克莫司;伏立康唑

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0039-03

Individualized Pharmaceutical Care of Tacrolimus Combined with Voriconazole for Children with Lupus Nephritis

Liu Hongxia, Jiang Zhihu, Li Zhiling, Sun Huajun (*Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200062, China*)

[Abstract] **Objective:** To probe into the effects of CYP3A5 genotype and voriconazole on the dosage of tacrolimus. **Methods:** Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for a child with lupus nephritis, and estimated the initial dosage of tacrolimus according to CYP3A5 genotype. After the drug combination of voriconazole, the dosage of tacrolimus was adjusted. **Results:** Through the pharmaceutical care, individualized medication recommendations were given to improve the safety and effectiveness of the medication. **Conclusion:** Clinical pharmacists play an active role in the formulation of individualized clinical dosage regimens.

[Keywords] pharmaceutical care; tacrolimus; voriconazole

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮最常见且严重的并发症,也是最常见的继发性肾脏病。他克莫司是治疗狼

疮性肾炎最常用的免疫抑制剂之一^[1-3],具有治疗窗窄、个体差异大等特点。伏立康唑是常用的抗真菌药物,是

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会基金,编号 20164Y0122;上海交通大学医学院医院药学科科研基金青年项目,编号 JDYX2016QN017。

作者简介:刘红霞(1983-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:lhx64597846@163.com。

通讯作者:孙华君,男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:shj2049@126.com。