

- [3] 郑波. 客观对待头孢菌素类抗生素的皮试[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6): 435-436.
- [4] PUCHNER T C, ZACHARISEN M C. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002, 88(1): 24-29.
- [5] 李小寒, 尚少梅. 基础护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 274-357.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局, 解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)[S]. 北京, 2015: 21-24.
- [7] 于宝东, 李毅, 刘琳. 伴随用药对青霉素类药物皮试结果的影响[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(4): 58-60.
- [8] FOX S J, PARK M A. Penicillin skin testing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population [J]. Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(4): 439-444.
- [9] 李蕊, 刘俊, 姚友东. 119 例头孢菌素皮试阳性患儿重新认定结果分析[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(12): 45-46.
- [10] 王东晓, 朱曼, 王欣荣, 等. 基于药品说明书解析 β-内酰胺类抗生素皮肤过敏试验[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(4): 239-241.
- [11] MIRAKIAN R, LEECH S C, KRISHNA M T, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams [J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(2): 300-327.
- [12] YOON S Y, PARK S Y, KIM S, et al. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge [J]. Allergy, 2013, 68(7): 938-944.
- [13] 李平, 卜书红, 周佳, 等. β-内酰胺类抗菌药物临床交叉过敏反应的发生机制及美国相关处理流程介绍[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3711-3715.
- [14] PARK M A, LI J T. Diagnosis and management of penicillin allergy [J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(3): 405-410.
- [15] GAETA F, VALLUZZI R L, ALONZI C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins [J]. Journal of allergy & clinical immunology, 2015, 135(4): 972-976.
- [16] 赵永星, 乔海灵. 青霉素类过敏反应机制研究的新进展[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(5): 299-301.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-10-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.011

· 论著 ·

临床药师参与 1 例早产儿嗜麦芽窄食单胞菌感染抗菌药物治疗

王华飞, 贾萍, 龙方懿, 伍国林, 徐文芳 (四川省妇幼保健院, 四川成都 610041)

[摘要] 目的:探讨临床药师参与特殊人群多重耐药菌抗菌药物治疗的意义。方法:针对 1 例早产儿嗜麦芽窄食单胞菌感染,临床药师运用专业知识参与抗菌药物治疗方案的制定过程。结果:临床药师利用药学专业知识,结合患儿的生理病理情况,在充分循证证据支持和知情告知下,针对嗜麦芽窄食单胞菌感染提出头孢哌酮/舒巴坦联合环丙沙星的抗菌治疗方案,有效控制了患儿的病情。结论:临床药师可成为临床治疗团队中重要的一员,在抗菌治疗方案制定过程中发挥专业作用,解决临床实际问题,为患者提供有效的个体化治疗,提高临床用药的安全性与有效性。

[关键词] 临床药师;早产儿;嗜麦芽窄食单胞菌;抗菌药物

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0034-04

Antibacterial Therapy for A Case of Premature Infant Infected by *Stenotrophomonas Maltophilia* Participated by Clinical Pharmacists

Wang Huafei, Jia Ping, Long Fangyi, Wu Guolin, Xu Wenfang (Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Sichuan Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the significance of participation of clinical pharmacists in antibacterial therapy for multi-drug resistant bacteria in special populations. **Methods:** For a case of premature infants infected by *Stenotrophomonas Maltophilia*, clinical pharmacists participated in to the formulation of antimicrobial therapeutic regimen. **Results:** In consideration of physiological and pathological conditions of the infant, under sufficient evidence-based evidence and informed notification, clinical pharmacists put forward antibacterial therapy of cefoperazone/sulbactam combined with ciprofloxacin against *S. Maltophilia* infection, the diseases had been effectively controlled. **Conclusion:** As an important member of the clinical treatment team, clinical pharmacists play a professional role in the formulation of antibacterial therapeutic regimen, solve the clinical practical problems, provide effective individualized treatment for the patients and improve the safety and effectiveness of clinical medication.

[Keywords] clinical pharmacists; premature infant; *S. Maltophilia*; antibiotics

作者简介:王华飞(1983.07-),男,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 260339340@qq.com。

通讯作者:贾萍(1963.11-),女,大学本科,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: yaojike2009@163.com。

嗜麦芽窄食单胞菌是一种广泛存在于自然界和医院环境的革兰阴性条件致病菌。随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛应用以及侵袭性操作的不断增多,该菌的分离率呈逐年上升趋势,已成为医院获得性感染的重要病原菌之一,位于临床分离非发酵菌第 3 位。嗜麦芽窄食单胞菌致病力弱,其感染常出现在免疫力低下、病情危重的患者,可引起免疫力低下患者肺部感染、血流感染、皮肤软组织感染、腹腔感染、颅内感染、尿路感染等。同时嗜麦芽窄食单胞菌通常对多种抗菌药物固有耐药,给临床抗感染治疗和感染防控带来挑战^[1],尤其早产儿免疫力低下,感染后常症状重、不易控制,加之新生儿生理特点,抗菌药物品种选择存在很多限制。目前,国内外有关新生儿感染嗜麦芽窄食单胞菌抗菌药物治疗的相关报道仍较少,本案例临床药师根据患儿病原菌、感染部位、感染严重程度和患者的生理、病理情况及抗菌药物药效学和药动学证据,在充分循证证据支持和知情告知下,制订了合理抗菌药物治疗方案,有效控制了患儿病情。

1 病例资料

患儿男,出生 30 min,因“孕 28⁺周,早产后气促 30 min”于 2017 年 2 月 8 日 18:07 入院。产时血性羊水(约 300 mL),出生体质量 1 250 g,1、5、10 min Apgar 评分均为 10 分。患儿生后气促,轻度三凹征。查体:T 36.0℃,P 145 次/分,R 60 次/分,SPO₂ 94%,反应好,早产儿貌,乳结无,足底纹数条,皮肤薄,面色青紫,呼吸急促、吸气性三凹征,前囟平坦、软,双肺呼吸音双侧对称、清晰,心律齐,心音有力,未闻及杂音,腹柔软,肝未触及,脾未触及,四肢肌张力正常,觅食反射引出,吸吮反射引出,握持反射引出,拥抱反射引出。床旁血气分析:pH 7.22,PCO₂ 39.6 mm Hg,PO₂ 95 mm Hg,BE 12 mmol/L,SPO₂ 96%。胸片示双肺改变,考虑 NRDS(I 级)。

2 治疗过程

患儿入院后予以监测生命体征、血糖,经皮测胆红素;保持呼吸道通畅,NCPAP 辅助通气,猪肺磷脂注射液 240 mg 气管内滴入,哌拉西林/他唑巴坦防治感染,维生素 K₁ 防止出血,枸橼酸咖啡因防止呼吸暂停,光疗退黄,微量开奶,静脉营养支持等对症支持治疗。2 月 15 日,患儿在 NCPAP 辅助通气下呼吸不规则,偶可见三凹征。复查胸片示重症肺炎伴间质气肿改变,右肺病变较前加重,左肺好转,右侧胸腔积液较前基本相仿,左侧胸腔积液,腹腔积液可能。病情无明显好转。调整抗菌药物为亚胺培南/西司他丁钠加强抗感染。2 月 22 日,本例患儿(早产儿,极低出生体质量儿)使用广谱抗菌药物时间长,抗感染治疗效果欠佳,警惕真菌感染,予以氟康唑防治真菌感染。2 月 26 日,患儿胸腔积液加重,伴腹腔积液,硬肿加重,加用低分子肝素皮下注射,行胸腔及腹腔穿刺,并胸腔抽液 2 次后复查彩超积液减少,血清 G

试验升高(287.6 pg/mL),加用万古霉素抗感染。3 月 10 日,患儿痰培养示嗜麦芽窄食单胞菌重度生长,多重耐药(MDR)菌株,停亚胺培南/西司他丁钠及万古霉素,换用头孢哌酮/舒巴坦抗感染。3 月 12 日,患儿痰多症状无明显好转,全身硬肿明显。呼吸导管残端培养:嗜麦芽窄食单胞菌中度生长,提示对复方磺胺甲噁唑、米诺环素及左氧氟沙星敏感,对头孢哌酮/舒巴坦中敏。胸片示双肺炎变较前加重,建议 HRCT 检查,双侧胸腔积液较前减少。复查 G 试验 58.2 pg/mL。GM 试验阴性(0.55 μg/L)。经与患儿家属详细沟通后,家属签署用药知情同意书,联用环丙沙星抗感染治疗。3 月 15 日,患儿呼吸道分泌物逐渐减少,硬肿消退,完成奶量可,体质量逐渐正常增长。肺部查体无干湿啰音,逐渐下调呼吸机参数后撤机。辅助检查:凝血功能检查正常。4 月 20 日,患儿呼吸状况明显好转,肺部查体无干湿啰音。CT 普通扫描胸部诊断:双肺上述改变考虑 BPD。复查痰培养阴性,肝肾功能正常。患儿换用注射用头孢哌酮/舒巴坦及环丙沙星注射液联合抗感染治疗共计 44 d,5 月 10 日予以出院。患儿治疗过程中的用药情况见表 1。

表 1 患儿治疗过程中的用药情况

用药起止时间	药品名称	用法用量
2 月 8-15 日	注射用哌拉西林/他唑巴坦	0.09 g, ivgtt, q 12 h
2 月 15 日至 3 月 10 日	注射用亚胺培南/西司他丁	0.024 g, ivgtt, q 24 h
2 月 22 日至 3 月 1 日	氟康唑氯化钠注射液	0.006 g, ivgtt, 每周 2 次
2 月 26 日至 3 月 10 日	注射用万古霉素	0.02 g, ivgtt, q 18 h
3 月 6 日至 5 月 10 日	氟康唑氯化钠注射液	0.017 g, ivgtt, qd
3 月 10 日至 4 月 24 日	注射用头孢哌酮/舒巴坦	0.08 g, ivgtt, q 8 h
3 月 12 日至 4 月 24 日	环丙沙星注射液	0.007 5 g, ivgtt, q 12 h
3 月 17-19 日	维生素 K ₁ 注射液	5 mg, ivgtt, qd

3 临床药师会诊建议

针对嗜麦芽窄食单胞菌感染的抗菌药物调整方案:患儿入院后予以注射用亚胺培南/西司他丁钠、万古霉素、氟康唑抗感染和 IVIG 对症支持治疗,患儿病情改善欠佳,辅助检查痰培养示嗜麦芽窄食单胞菌重度生长,结合患儿有免疫功能低下、低蛋白血症、ICU 入住时间长、留置中心静脉导管、使用碳青霉烯类抗生素治疗时间长等易患因素,影像学 and 病情变化及痰培养结果有一致性,考虑嗜麦芽窄食单胞菌所致感染可能性大,同时考虑混合真菌感染可能,应警惕混合其他细菌感染可能。建议:(1)停用注射用亚胺培南/西司他丁钠、万古霉素,加用环丙沙星注射液(每日 8 mg/kg,分 2 次),需告知患儿家属软骨损害的风险,并做好监测;继续使用注射用头孢哌酮/舒巴坦(每日 160 mg/kg,分 3 次),注意监测凝血功能障碍和出血倾向等不良反应,每隔 3~5 d 予以维生素 K₁ 注射液 5 mg 预防凝血功能障碍;继续使用氟康唑抗真菌治疗,注意监测肝功能。(2)加强对症支持治疗。(3)择时复查病原学(细菌及真菌)。

4 讨论

嗜麦芽窄食单胞菌是一种重要院内条件致病菌,目前成为 NICU 内新生儿医院感染的重要病原体^[2]。在临床治疗过程中,存在痰或者经气管吸引标本分离到的嗜麦芽窄食单胞菌如何区别是定植菌还是感染菌是临床诊断的困惑。另外嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药物耐药,目前针对嗜麦芽窄食单胞菌耐药性分析多提示对复方磺胺甲噁唑、米诺环素、左氧氟沙星均保持较高的敏感性^[3],但以上药物对新生儿均属于禁用药物。目前国内外文献报道新生儿可以使用的头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸等,但近年来细菌对其耐药性明显增加,特别是重症监护病房,其耐药率普遍高于普通病房,且多重耐药更加明显^[4]。因此,新生儿在嗜麦芽窄食单胞菌治疗上依旧存在较大困难,且针对早产儿嗜麦芽窄食单胞菌感染的治疗较少见。

4.1 综合分析细菌培养结果,合理调整抗菌药物治疗方案

病原体检测阳性不一定是感染的病原菌。要判断是污染菌、定植菌还是致病菌,是单纯还是混合感染,需根据感染部位、患者临床表现、病史特点、感染发生的环境、机体免疫状况、影像学、血液学检查及经验性治疗的反应等综合分析^[5]。本例患儿为早产极低出生体重儿,免疫力低下,存在基础结构性肺病(BPD),呼吸机辅助通气、入住 NICU 时间、留置中心静脉导管超过 4 周,长期接受广谱抗菌药物尤其是碳青霉烯类抗生素治疗,接受碳青霉烯类抗生素治疗过程中,病情一度好转,复又加重,在时间上与嗜麦芽窄食单胞菌的出现相符合;与肺炎相符合的临床症状、体征和影像学上出现新的、或持续的、或加重的肺部渗出、浸润、实变;结合标本为吸痰所取,判断为嗜麦芽窄食单胞菌所致重症肺炎,同时考虑混合真菌感染的可能。

4.2 抗菌治疗方案的制定

对于难免感染嗜麦芽窄食单胞菌的早产儿,需根据药敏情况和用药安全性及时、足量、联合使用有效抗菌药物^[6]。文献推荐以复方磺胺甲噁唑为基础,联合其他抗菌药物如抗假单胞菌头孢菌素(头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶)、氨基糖苷类(阿米卡星、妥布霉素)、氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星)、替卡西林/克拉维酸和氨曲南。亦可选用喹诺酮类联合抗假单胞菌头孢菌素。无法应用或不能耐受复方磺胺甲噁唑的患者,最常用的联合用药包括氟喹诺酮类、 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(国内多用头孢哌酮/舒巴坦,国外多用替卡西林/克拉维酸或头孢他啶)^[1]。

本例患儿为早产极低出生体重儿,肝肾功能发育不完善。药品说明书提示,<2 个月婴儿禁用复方磺胺甲噁唑,该药有过敏反应、骨髓抑制、肝肾功能损害等毒副作用,所致的严重不良反应虽少见,但常累及各器官并可致命,属于无法应用或不能耐受复方磺胺甲噁唑的

情况。临床药师分析患儿既往抗菌药物用药史及其治疗反应,查阅循证证据,建议充分告知患儿家属风险签字同意后,予以注射用头孢哌酮/舒巴坦和环丙沙星注射液。针对左氧氟沙星和环丙沙星药物选择问题,目前在临床应用的氟喹诺酮类中,环丙沙星体外抗革兰阴性杆菌包括铜绿假单胞菌的活性最强,且在儿童用药的安全性方面环丙沙星循证证据优于左氧氟沙星。环丙沙星注射液说明书提示,在婴幼儿及 18 岁以下青少年的安全性尚未确立,用于数种幼龄动物时,可致关节病变。但查阅文献可知,环丙沙星用于新生儿嗜麦芽窄食单胞菌证据较高。如《中华人民共和国药典临床用药须知》示“静脉滴注 5~8 mg/kg,分 2 次,一般不用于 18 岁以下儿童及青少年,如病情需要应完善知情告知”^[7];《马丁代尔药物大典》示“在幼小动物的承重关节可引起退行性改变,只有证实其使用的好处优于风险时才可以用于儿童和青少年。如有必要,静脉滴注 4~8 mg/kg,每天 2 次”^[8];《新编实用儿科药物手册》示“静脉滴注每次 10 mg/kg,每 12 h 一次,最大剂量每次<0.4g,总剂量每天<0.8g”^[9]。本例患儿药敏结果对头孢哌酮/舒巴坦敏感,头孢哌酮/舒巴坦体外实验对嗜麦芽窄食单胞菌具有良好抗菌活性^[1],结合药敏试验结果,头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸钾对嗜麦芽窄食单胞菌感染敏感度较高,可以作为嗜麦芽窄食单胞菌感染的首选用药^[10]。用法用量按照说明书,儿童严重或难治性感染可增至每日 160 mg/kg,等分 2~4 次滴注。关于目前没有统一的推荐意见,作为耐药非发酵菌之一,嗜麦芽窄食单胞菌肺部感染通常不建议短疗程使用,停药应重点参考临床病情的改善、而非细菌学的清除。

综上所述,本案例根据病原菌、感染部位、感染严重程度和患儿生理病理情况及抗菌药物药效学和药动学证据,在充分循证证据支持和知情告知下,制定的包括抗菌药物的选用品种、剂量、给药次数、给药途径、疗程及联合用药等抗菌治疗方案是合理的。但需要注意的是,早产儿感染嗜麦芽窄食单胞菌后病情危重,抗菌药物品种选择受到限制,尤其合并基础疾病导致撤机不顺利,难以去除高危因素的新生儿感染更难控制。在治疗过程中应及时明确诊断,判断感染病原,选择合适的抗菌药物治疗方案,当病情危及生命,确无替代,可在充分循证证据、知情告知下,选择新生儿禁用但安全性高的药物控制病情。同时评估抗感染疗效和监测药物不良反应,及时调整抗菌药物治疗方案。本病例选用循证证据高,不良反应较低的环丙沙星联合治疗,肺部感染得到有效控制,但是此治疗方案对患儿的影响还有待进一步循证和随访。

参考文献:

- [1] 周华,李光辉,卓超,等.中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J].中华医学杂志,2013,93(16):1203-1213.
- [2] 胡小娅,应燕芬,陈瑶,等.新生儿医院获得性肺炎病原菌分析及防治探讨[J].中国新生儿科杂志,2010,25(5):278-281.

- [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。