

合药部通过多次组织学习处方管理办法,多次考核,同时出具关于规范诊断的文件,以此来规范医师的处方诊断,取得了较好的效果。

中医理论讲究辨证施治^[7]。我院儿科医师基本毕业于西医院校,中医专业医师极少,医师在开具中成药时都是依据个人经验,因此用药不适宜情况存在较多,具体表现:(1)适应证不适宜。如诊断为腹痛待查,医师开具清热解毒的蒲地兰口服液;诊断为舌系带术后,医师开具健胃消食口服液。(2)联合用药不适宜。根据中医理论,患儿病因分为内因和外因,外因即外感性,包括六淫致病,根据六淫致病情况的差异,在药物选择情况上也存在差异。如某患儿诊断为急性上呼吸道感染,医师开具小儿肺炎口服液联合儿感退热宁口服液,小儿肺炎口服液具有清热解毒、宣肺化痰功效,用于热邪入侵所致的发热、咳嗽等症候群,而儿感退热宁具有疏风祛寒、解表清热功效,虽然二者都是治疗上呼吸道感染的药物,但针对的病因不同,因此该联合用药欠合理。(3)重复用药。目前众多医师和家长认为,单用一种药物的治疗效果不如多种药物好,但事实并非如此。根据有关报道,同时服用多种药物,药物不良反应发生率会成倍增加^[8]。

随着中成药在儿科的广泛应用,儿科医师应该掌握一定的中医理论,辨证施治以保证中成药的临床疗效,

否则可能损害患儿生命健康。同时,临床药学工作人员应该加强中成药处方的点评工作,医务科等职能科室应该加强监管工作。有条件的医院可以试行处方缴费前的预审核工作,从源头上把控中成药使用的合理性。

参考文献:

- [1] 陆燕,许保海,张蕊,等. 我院儿科 2013-2014 年门诊中成药处方点评[J]. 中国药房, 2015, 26(17): 2321-2323.
- [2] 史学. 儿科常用中成药的合理应用[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(3): 19-20.
- [3] 吴雪荣. 儿科门诊口服中成药的调查分析[J]. 临床合理用药, 2016, 9(7A): 121-122.
- [4] 周后凤,赵玉林. 我院门诊处方用药情况分析[J]. 医药前沿, 2012, 2(5): 72-73.
- [5] 蒋霞,黄晓清,杨玉芳,等. 我院儿科门诊中成药应用情况分析[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(1): 32-33.
- [6] 李慧. 我院儿科门诊用药情况分析与评价[J]. 中国医药导报, 2012, 9(8): 114-115.
- [7] 国家中医药管理局. 中成药临床应用管理原则[S]. 国中医药政发[2010]30 号. 2010-07-02.
- [8] 高素强. 心血管类中成药不合理应用引发不良后果[J]. 首都医药, 2006(13): 28.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-01-17 修回日期:2018-02-28)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2019. 03. 016

• 论著 •

临床药师对我院儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液使用的干预效果

杨佳,李根,陈岚,李玲姣,郭文玫(成都市妇女儿童中心医院,四川成都 610091)

[摘要]目的:评价临床药师对我院丙氨酰-谷氨酰胺注射液使用情况进行合理性干预后的效果,分析干预后儿科病区使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液仍存在的问题并对其进行二次合理性评价。方法:调取临床药师干预前后我院儿科病区使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的全部例数和各病区例数明细进行比较。采用分层随机抽样模式,抽取临床药师干预前后儿科病区使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液病历各 300 份,统计并比较溶媒选择和溶媒溶质体积比。将我院 2017 年临床药师干预后,使用数量排名前 5 的儿科病区,按照简单随机抽样模式,各抽取 100 份病历进行回顾性分析并进行二次合理性评价。结果:2017 年丙氨酰-谷氨酰胺注射液的全年用量在临床药师对其进行合理干预后,同比下降 18.39%。抽查的 300 份病历中溶媒选择含氨基酸溶媒的比例由 25.67% 上升至 73.67%,溶媒与溶质体积比 $\geq 5:1$ 的比例由 0% 上升至 69.33%。结论:临床药师对丙氨酰-谷氨酰胺注射液的干预有效,但该药应用于儿童尚无权威参考依据,尤其在临床适应证和儿童用药剂量等方面急需建立适用于儿童的权威性专家共识。

[关键词]丙氨酰-谷氨酰胺;临床药师;合理性评价

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)03-0049-06

Interventional Effects of Clinical Pharmacists on the Use of Alanine-Glutamine Injection in Pediatric Ward in Our Hospital

Yang Jia, Li Gen, Chen Lan, Li Lingjiao, Guo Wenmei (Chengdu Women's & Children's Central Hospital, Sichuan Chengdu 610091, China)

作者简介:杨佳(1983.02-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 1094153412@qq.com。

通讯作者:李根(1976-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 627045226@qq.com。

[Abstract] Objective: To compare the effects of clinical pharmacists on the use of alanyl-glutamine injection in our hospital before and after rationality intervention, analyze the problems that still existing in the use of alanyl-glutamine injection in the pediatric ward after intervention, and conduct the second rationality evaluation. **Methods:** The number of all cases of alanyl-glutamine injection in the pediatric ward of our hospital before and after intervention by the clinical pharmacist was compared with the number of cases in each ward. A stratified random sampling model was used to extract 300 cases of alanyl-glutamine injection in the pediatric ward before and after intervention by clinical pharmacists. The media selection and solvent solute volume ratio were collected and compared. After intervention by clinical pharmacists in 2017, the top five pediatric wards ranked by consumption amount were collected, and 100 cases were selected from each ward for retrospective analysis and secondary rationality evaluation according to the simple random sampling model. **Results:** In 2017, the annual consumption amount of alanyl-glutamine injection decreased by 18.39% year-on-year after intervention by clinical pharmacists. Among the 300 cases selected for random examination, the proportion of solvent-containing amino acid solvent increased from 25.67% to 73.67%, and the ratio of solvent to solute volume ratio $\geq 5:1$ increased from 0% to 69.33%. **Conclusion:** The rational intervention by clinical pharmacists on alanyl-glutamine injection is effective, but there is no authoritative basis or reference for the use of this drug in children. In particular, it is urgent to establish the authoritative expert consensus for children in terms of clinical indications and child-related doses.

[Keywords] alanyl-glutamine; clinical pharmacists; rational evaluation

丙氨酰-谷氨酰胺注射液是一种适用于处于高分解代谢状态患者的营养类药物,进入体内的分布容积大于细胞外液量,并在体内快速分解为谷氨酰胺和丙氨酸^[1]。丙氨酰-谷氨酰胺注射液在综合性医院的使用较多,由于儿童使用的临床资料不足,多个厂家的说明书中均不推荐儿童使用(非禁用)。四川省卫生健康委员会在 2016 年 3 月也首次将丙氨酰-谷氨酰胺注射液列入首批重点监控药品目录[《关于建立医疗机构重点监控药品管理制度的通知(川卫办发[2016]16 号):辅助用药类》]。鉴于我院各儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液(四川科伦药业,10 g:50 mL)的用量一直较大,我院从 2016 年 3 月由医务科组织临床药师、临床医师和质控人员等 10 人成立了重点监控药物监督小组,并对丙氨酰-谷氨酰胺注射液进行专项点评,在专项点评过程中发现,丙氨酰-谷氨酰胺注射液在各儿科病区的用药存在不合理现象,包括溶媒选择和溶媒溶质体积比等方面的问题均较为突出。因此,我院临床药师对丙氨酰-谷氨酰胺注射液的不合理用药情况进行干预,现对我院干预前(2016 年)和干预后(2017 年)丙氨酰-谷氨酰胺注射液在儿科病区的使用情况进行比较分析。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院 2016 年(临床药师干预前)和 2017 年(临床药师干预后)使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的儿科住院病例作为研究对象。以 2016 年我院各儿科病区使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的数据作为基础,通过电子信息系统调取临床药师合理干预前后各儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液全年用量和各儿科病区的用量明细。

1.2 方法

1.2.1 宏观抽样 采用分层随机抽样模式分别抽取 2016 年和 2017 年临床药师干预前后我院各儿科病区使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的病历各 300 份(在 10 个儿科病区每月共抽取 25 份,为最大限度保证抽样覆盖的全面性,用量排名前 5 位的病区,每月各抽取 4 份病例,

其余病区每月抽取 1 份病例,若当月某病区无使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的病例,则抽样名额按照用量排名依次替补)。纳入标准:患者年龄小于 18 岁,使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液;排除标准:死亡病例(为便于后续随访)。统计并比较溶媒选择和溶媒溶质体积比。

1.2.2 微观抽样 采用简单随机抽样模式抽取 2017 年 1 月至 12 月我院各儿科病区中用量排名前 5 的病区病历各 100 份(为方便抽样统计,前 11 个月每月各抽取 8 份,最后 1 个月各抽取 12 份,纳入标准与排除标准同“宏观抽样”),进行回顾性分析和合理性评价,按照患儿年龄、日剂量、用药疗程、配伍药品种类、配伍溶媒、溶媒溶质体积比和滴速监测等方面进行统计分析。

1.3 评价标准

参考丙氨酰-谷氨酰胺注射液的成人合理使用评价标准[该标准来源于丙氨酰-谷氨酰胺注射液说明书、《肠外营养临床药学共识》^[2]、美国肠外肠内营养学会(ASPEN)《危重患者营养治疗指南》^[3]和相关文献^[4-6]],制定了我院丙氨酰-谷氨酰胺注射液儿童合理使用评价标准。见表 1。

1.4 临床药师干预措施

(1)临床药师在医务科组织的每月处方医嘱点评大会上,将丙氨酰-谷氨酰胺注射液的合理使用评价标准按科室逐一传达。(2)由临床医师、临床药师、生产厂家分别提供丙氨酰-谷氨酰胺注射液超说明书用药的参考文献或指南资料给专项点评小组,以对评价标准进行评定补充并备案。(3)在院级培训会上对丙氨酰-谷氨酰胺注射液年度使用情况进行统一汇报,并由医务科列出用量和临床用药矛盾较为突出(如溶媒选择不合理)的重点科室进行单独监督管理。(4)对上述重点科室进行科内二次专项培训,由临床药师对接并对医师及护理人员进行宣讲。(5)我院含丙氨酰-谷氨酰胺注射液的全胃肠外营养液由 PIVAS 统一配置,对审方药师进行培训,由审方药师审核含有丙氨酰-谷氨酰胺注射液的医嘱,若发现问题及时与病区医师沟通。(6)每月及每季度对该

药的使用情况进行重点科室内部汇报。每季度不合理用药结果由医务部纳入绩效考核并上报内网通报。

表 1 我院儿童丙氨酰-谷氨酰胺注射液评价标准

序号	评价标准	合理	不合理
1	适应证范围	适用于需要补充谷氨酰胺患者的肠外营养,包括处于分解代谢和高代谢状况的患者;(1)经胃肠道手术患儿;(2)外科手术需禁食患儿;(3)住院时间>5 d,患儿处于营养不良,高分解代谢状态;(4)因消化系统障碍无法进食患儿	(1)经外科手术但术后未禁食或禁食时间短,恢复进食后仍使用丙谷患儿;(2)胃肠功能正常,能正常进食患儿;(3)其他不符合说明书规定或无循证证据者
2	日剂量	参考成人用量每日 1.5~2.0 mL/kg (0.3~0.4 g/kg)	不符合者
3*	溶媒	氨基酸或含氨基酸的溶媒	非含氨基酸溶媒
4*	溶媒溶质体积比	≥5:1	<5:1
5*#	溶媒溶质含氨基酸含量比	≥4:1	<4:1

注:*说明书中及成人标准中规定,混合液中丙氨酰-谷氨酰胺的最大浓度不应超过 3.5%,但当溶媒与溶质满足体积比≥5:1 时,混合液的浓度不会超过 3.5%,因此本标准删除成人标准中的该条规定,改为满足体积比;# 因临床专家在丙氨酰-谷氨酰胺注射液的适用范围(包括高分解代谢状态的范围)和儿童剂量方面存在分歧,各方尚未达成共识,且在临床上一般很难达到“溶媒与溶质氨基酸含量比≥4:1”,故暂时选取基本已达成共识,且临床矛盾较为突出的序号 3、4 项目作为基础点评价标准

2 结果

2.1 临床药师干预前后丙氨酰-谷氨酰胺注射液使用情况比较

干预后丙氨酰-谷氨酰胺注射液在我院儿科病区使用的全年用量及采用分层随机抽样模式抽查的 300 份病历中“是否选择含氨基酸的溶媒”及“溶媒溶质体积比是否≥5:1”的情况均较干预前明显改善。干预后丙氨酰-谷氨酰胺注射液在我院儿科各病区的用量均有下降。见表 2、表 3。

2017 年使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的儿科病区共 10 个,包括重症监护室(PICU)病区、外科二病区、消化内科病区、综合外科监护室(SICU)和外科一病区、新生儿重症监护室(NICU)病区、神经康复病区、血液及肿瘤病区、呼吸内科病区、肾脏内科病区,占全院总病区数量的 64.2%。2016 年临床药师干预前各儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液全年用量 17 609 瓶,2017 年临床药师干预后全年用量 14 371 瓶,与 2016 年相比下降 18.39%,干预效果显著。300 份病历中能正确选择含氨基酸溶媒的比例由 25.67% 上升至 73.67%,能正确选择溶媒溶质体积比≥5:1 的比例由 0 上升至 69.33%。使用量排名前 5 位的儿科病区(包括 PICU、外科二病区、消化内科病区、SICU 和外科一病区)2016 年、2017 年的用量分别为 17 491 瓶、14 322 瓶,均占儿科全年总量的 99% 以上。见表 2、表 3。

2017 年丙氨酰-谷氨酰胺注射液在各病区使用适应证范围各不相同,手术科室和非手术科室、普通科室和

重症科室区别较大,使用量前 5 位病区不同病种(以第一诊断为主)丙氨酰-谷氨酰胺使用比例见表 4。

表 2 临床药师干预前后丙氨酰-谷氨酰胺注射液儿科

病区全年用量、溶媒选择及溶媒溶质比比较						例(%)
组别	全年用量/瓶	例数	溶媒选择(与 AA 配伍)	上升比例/%	溶媒与溶质体积比≥5:1	上升比例/%
2016 年	17 609	300	77(25.67)	0	49(16.33)	0
2017 年	14 371	300	221(73.67)	48	257(85.67)	69.33

注:AA-氨基酸

表 3 2016 年和 2017 年我院各儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液用量比较

2016 年		2017 年		下降比例/%
病区	用量/瓶	病区	用量/瓶	
PICU 病区	7 833	PICU 病区	6 205	20.78
外科二病区	4 546	外科二病区	3 724	18.08
消化内科病区	2 946	消化内科病区	2 421	17.82
SICU	1 578	SICU	1 411	10.58
外科一病区	588	外科一病区	561	4.59
NICU 病区	72	NICU 病区	26	63.89
神经康复科病区	16	神经康复科病区	11	31.25
血液及肿瘤病区	14	血液及肿瘤病区	9	35.71
呼吸内科病区	9	呼吸内科病区	2	77.78
肾脏内科病区	7	肾脏内科病区	1	85.71

表 4 2017 年使用量前 5 位病区不同病种丙氨酰-谷氨酰胺使用比例

病区	病种	使用比例/%	病区	病种	使用比例/%
PICU 病区	重症肺炎及支气管炎相关疾病	78.95	SICU	回肠造瘘	41.18
	胃肠炎相关疾病	10.53		先天性消化道闭锁或狭窄	18.65
	营养不良	5.26		肠梗阻	14.71
	其他	5.26		新生儿肺炎	14.71
	睾丸阴茎手术	48.48		先天性心脏病	8.82
外科二病区	腹股沟斜疝	27.27	外科一病区	肠梗阻	25.81
	车祸	5.06		回肠造瘘	19.35
	脓肿	6.06		先天性肛门闭锁	16.13
	阑尾炎	3.03		重症肺炎	12.90
	肾积水	3.03		阑尾炎、阑尾脓肿、腹膜炎	12.90
消化内科病区	胃肠道炎症及溃疡	37.04		肠套叠	6.45
	腹泻病	25.93		先天性心脏病	3.23
	肺炎	11.11		左下颌血管瘤	3.23
	肠梗阻手术	7.41			
	其他	7.41			
	胰腺炎	3.70			
	营养不良	3.70			
	息肉手术	3.70			

2.2 丙氨酰-谷氨酰胺注射液合理性评价

采用简单随机抽样模式抽取上述排名前 5 的病区住院病例各 100 份,其中手术病例 285 份,非手术病例 215 份,根据我院制定的丙氨酰-谷氨酰胺注射液的儿童合理使用评价标准(表 1),分析结果见表 5~9。在药品说明书和《中国医师药师临床用药指南》中,虽然因缺乏儿童用药临床试验资料,均标注为“不推荐”,也无儿童日参考剂量。但根据丙氨酰-谷氨酰胺的药代动力学,其

在输注后在体内迅速分解为谷氨酰胺和丙氨酸,而谷氨酰胺和丙氨酸均是组成人体蛋白质的 20 种氨基酸之一。故丙氨酰-谷氨酰胺注射液在儿科使用中并未列入“禁用”范畴。丙氨酰-谷氨酰胺注射液在体内主要由肝脏肾脏参与代谢排泄,长期使用需监测患者的肝功和肾功,过量使用可能会增加肝损伤、肾损伤风险。因此抽查的 500 份有效病历均按照说明书中成人静脉滴注剂量每日 1.5~2.0 mL/kg(0.3~0.4 g/kg)作为标准。

2.2.1 患儿年龄分布 手术组与非手术组,共计有 74 例新生儿(0~28 d)使用了丙氨酰-谷氨酰胺注射液,占比 14.80%,此外年龄段在 29 d~12 个月的患儿用药比例最高,为 42.80%。各年龄段的患儿使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液均属于超说明书用药。见表 5。

表 5 使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的患儿年龄分布情况 例(%)

组别	例数	年龄分布				
		0~28 d	29 d~12 个月	1~3 岁	4~7 岁	>7 岁
手术组	285	63(22.11)	78(27.37)	60(21.05)	45(15.79)	39(13.68)
非手术组	215	11(5.12)	136(63.26)	26(12.09)	5(2.33)	37(17.21)
合计	500	74(14.80)	214(42.80)	86(17.20)	50(10.00)	76(15.20)

2.2.2 丙氨酰-谷氨酰胺注射液日剂量 手术组和非手术组分别有 12.28%、16.28% 的病例日剂量控制在合理范围内(0.3~0.4 g/kg)。大于或小于该日剂量均属于不合理用药,日剂量不合理中手术组日剂量>0.4 g/kg 所占比例最高(46.67%),非手术组<0.3 g/kg 所占比例最高(71.63%)。见表 6。

表 6 患儿使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的日剂量 例(%)

组别	例数	日剂量		
		<0.3 g/kg	0.3~0.4 g/kg	>0.4 g/kg
手术组	285	117(41.05)	35(12.28)	133(46.67)
非手术组	215	154(71.63)	35(16.28)	26(12.09)
合计	500	271(54.20)	70(14.00)	159(31.80)

2.2.3 用药疗程 在丙氨酰-谷氨酰胺注射液的说明书及部分参考文献^[5,6]中,均规定疗程不应超过 21 d,超过即为不合理。手术组有 3.16% 的病例疗程超过 21 d,非手术组无超疗程病例。见表 7。

表 7 患儿使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的用药疗程 例(%)

组别	例数	用药疗程			
		<7 d	7~14 d	15~21 d	>21 d
手术组	285	194(68.07)	65(22.81)	17(5.96)	9(3.16)
非手术组	215	162(75.35)	48(22.33)	5(2.33)	0(0)
合计	500	356(71.20)	113(22.60)	22(4.40)	9(1.80)

2.2.4 配伍药品种类 在丙氨酰-谷氨酰胺注射液说明书中仅明确提出“加入载体溶液时,必须保证它们具有可配伍性”“只能加入与之可配伍的载体溶液中”“未发现与其他药物有相互作用”,但并未明确能与之配伍的药品种类,且文献报道对能与其配伍的其他药品也存在争议^[5,7],故在此仅对我院儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液的配伍药品现状进行归类,暂不将其纳入评价标准。见表 8。

准。见表 8。

表 8 患儿使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液的配伍药品种数 例(%)

组别	例数	配伍药品种数			手术组禁食	手术组未禁食
		<2 种	2~5 种	>5 种		
手术组	285	72(25.26)	57(20.00)	156(54.74)		
非手术组	215	108(50.23)	92(42.79)	15(6.98)	138(48.42)	147(51.58)
合计	500	132(26.40)	111(22.20)	171(34.20)		

2.2.5 溶媒选择、溶媒溶质体积比和滴速 说明书中对丙氨酰-谷氨酰胺注射液的溶媒、溶媒溶质体积比及滴速均有明确规定:使用非含氨基酸溶媒、溶媒溶质体积比<5、没有滴速监测均为不合理。手术组选用含氨基酸溶媒占比 60.35%,但溶媒溶质体积比控制情况较好(体积比≥5 占 97.54%),非手术组 93.02% 病例能选用含氨基酸溶媒,但溶媒溶质体积比控制情况较差(体积比≥5 占 68.84%),此外手术组和非手术组均进行了有效的滴速监测,但滴速监测的具体数值尚未统一,故暂不将其纳入点评标准。见表 9。

表 9 患儿使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液溶媒选择、溶媒溶质体积比和滴速监测情况 例(%)

组别	例数	溶媒选择		溶媒与溶质体积比		滴速监测	
		含氨基酸	不含氨基酸	<5	≥5	有	无
手术组	285	172(60.35)	113(39.65)	7(2.46)	278(97.54)	238(83.51)	47(16.49)
非手术组	215	200(93.02)	15(6.98)	67(31.16)	148(68.84)	185(86.05)	30(13.95)
合计	500	372(74.40)	128(25.60)	74(14.80)	426(85.20)	423(84.60)	77(15.40)

2.2.6 合理性评价结果 虽然临床药师已经对丙氨酰-谷氨酰胺注射液在各儿科病区的使用进行了有效干预,使其用量得到了一定控制,但若严格按照我院制定的儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液评价标准(表 1)进行二次合理性评价,不合理现象仍然存在,见表 10。适应证范围合理的病例占 70.6%,能正确选择氨基酸或含氨基酸溶媒的病例占 74.4%,能正确选择溶媒溶质体积比(≥5)的病例占 85.2%,但在日剂量及溶媒溶质氨基酸含量比(≥4)两项中,合理病例比例较低。

表 10 合理性评价结果 例(%)

序号	评价标准	合理	不合理
1	适应证范围	353(70.60)	147(29.40)
2	日剂量	70(14.00)	430(86.00)
3	溶媒(含氨基酸)	372(74.40)	128(25.60)
4	溶媒溶质体积比(≥5)	426(85.20)	74(14.80)
5	溶媒溶质氨基酸含量比(≥4)	0(0)	500(100)

3 讨论

对辅助用药丙氨酰-谷氨酰胺注射液进行重点监控是我院 2016-2017 年专项点评工作中的重点,2017 年我院通过临床药师有效干预,使其在儿科病区的总用量同比下降 18.39%。从临床实际应用来看,丙氨酰-谷氨酰胺注射液对处于高分解代谢状态、胃肠道受损或不能进食的患儿,在补充能量和修复胃肠道黏膜等方面效果较好,临床治疗有使用需求,但因缺乏儿童的研究数据和

权威的儿科指导意见而导致的滥用和不规范使用也日益增加。临床药师在严格按照我院初步形成的儿科病区丙氨酰-谷氨酰胺注射液评价标准(表 1)进行二次合理性评价时,仍发现很多问题,如超适应证范围用药、用量不适宜、溶媒选择不当、溶媒溶质体积比不适宜、溶媒溶质氨基酸含量比不适宜等。

关于丙氨酰-谷氨酰胺注射液的适应证,说明书仅明确其适用于“需要补充谷氨酰胺患者的肠外营养,包括处于分解代谢和高代谢状况的患者”,但并未明确需要补充谷氨酰胺的适应证范围和处于分解代谢、高代谢状况的患者范围。中国营养学会临床营养学分会在 2016 年提供的谷氨酰胺专家推荐意见仅适用于危重患者,包括:(1)重症烧伤患者;(2)重症肿瘤患者;(3)急性胰腺炎;(4)重症外科患者(大手术及器官移植);(5)重症急性肾功能不全患者;(6)老年重症患者。且该专家推荐意见在将其用于重症患者是否能改善感染发生率、辅助治疗呼吸机相关性肺炎、缩短 ICU 住院时间等方面尚未统一,存在较大争议^[4]。

但又有文献报道,丙氨酰-谷氨酰胺注射液可用于重症肺炎的辅助治疗,控制炎症进展,提高治愈率。周健等^[5]综述了丙氨酰-谷氨酰胺注射液近年来在临床的应用,包括改善危重症患者肠屏障功能及免疫功能,用于重症肺炎,治疗烧伤后抗生素相关性腹泻,用于胃肠癌患者术后营养。

在丙氨酰-谷氨酰胺注射液用于儿科相关疾病,尤其是非手术患儿的辅助治疗方面,权威参考较少。基于以上种种原因,临床医师和临床药师在丙氨酰-谷氨酰胺注射液用于非手术患儿的适应证范围上存在较大分歧,尚未达成共识。故在“我院儿童丙氨酰-谷氨酰胺注射液评价标准”中(表 1),仅将“未禁食使用”的各种情况列入了不合理的适应证范围。而这种不合理大部分存在于手术患儿。

我院抽查的 500 例儿科病例中,手术组有 147 例(29.4%)患儿在进行腹股沟斜疝、先天性心脏病、睾丸阴囊等术后无需长时间禁食(一般为术后 4 h 恢复普通进食)的手术中,大量长时间使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液,属于超适应证范围用药。其他儿科病区如小儿消化内科常将其用于胃肠道受损的患儿进行黏膜保护,虽然也属于超说明书用药,但有文献可参考。陈璜瑛等^[7]的研究表明,当丙氨酰-谷氨酰胺与含氨基酸的溶媒配伍时,谷氨酰胺变成了条件氨基酸,补充谷氨酰胺可达到修复胃肠道黏膜的目的。

86.0% 的病例未按照规定的日剂量给药。因丙氨酰-谷氨酰胺注射液缺乏儿童的研究数据,也无权威资料可参考,故临床医师在儿童用药剂量上存在较大分歧,有的参考成人剂量,有的则参考口服药物如 L 谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒的经验性用药。因此,临床在制定给药方案时对于日剂量应谨慎。

在选择溶媒配伍方面,经过临床药师干预,儿科病

区 500 例患儿中有 74.40% 能使用含氨基酸的溶媒进行配伍;在溶媒溶质体积比方面,有 85.20% 的病例能按照规定使用体积比 $\geq 5:1$ 的溶媒。但临床上暂未能达到说明书中规定的溶媒溶质氨基酸含量比($\geq 4:1$),若要优先满足质量比,患儿的每日输液量会剧增,可能加重其肾脏负担和极大地延长输液时间,因丙氨酰-谷氨酰胺注射液有滴速限制,故不能保证每日完成规定的输液量。

按照成人的点评标准,不建议丙氨酰-谷氨酰胺注射液和其他药物配伍,但是否与其他药品存在配伍禁忌,影响混合溶液的稳定性尚存在争议。我院的丙氨酰-谷氨酰胺注射液一般会选择 1~3 种与其配伍,如多种微量元素、脂溶性微量元素、氯化钾等,选择全胃肠外营养(TPN)的患儿一般会有 5~7 种药物与其配伍,除上述 3 种药物外,同时包括浓氯化钠、高葡萄糖、脂肪乳、葡萄糖酸钙注射液等。根据文献^[8]报道,丙氨酰-谷氨酰胺可按照说明书,与含复方氨基酸的输液配伍,也可与含多种微量元素的输液、氯化钠注射液、葡萄糖注射液、脂肪乳或其他输液载体(如体外循环预充液等)进行配伍。但混合溶液尤其是 TPN 的稳定性和有效成分是否会下降尚未考证,配伍药品过多是否会增加不良反应的发生率也尚未可知。这些都需要进一步的实验室及临床试验进行验证。

500 份病历中,有 84.60% 的电子病例标注了滴速限制,但滴速限制的范围较广,单位也未统一,有单独用“mL/h”表示丙氨酰-谷氨酰胺的滴速,也有按照 TPN 的混合溶液以葡萄糖计“ $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ”表示,目前尚未达成共识。

总而言之,丙氨酰-谷氨酰胺注射液在临床尤其是儿科临床的使用越来越多,抽查的 500 例病例中,有 74 例(14.80%)的新生儿使用了丙氨酰-谷氨酰胺注射液。新生儿尤其是极低体质量儿使用丙氨酰-谷氨酰胺注射液进行营养支持^[9]和治疗新生儿危重疾病并发症如消化道出血等^[9]的情况越来越常见。但因缺乏儿童的相关研究数据和权威资料作为参考,临床医师在使用时也应谨慎。

综上所述,临床药师在对丙氨酰-谷氨酰胺注射液进行重点药物监控和专项点评的过程中,运用了多学科团队,联合医务、临床、质控等各方共同建立了药品临床应用评价和监控的新模式,获得了一定的成效,使丙氨酰-谷氨酰胺注射液在儿科病区的总用量、溶媒选择、溶媒溶质体积比等方面趋于合理。这种新型质控模式的建立可以达到很好的、由上至下、从宏观到微观、贯穿整个医疗单位的质控效果,也进一步验证临床药师对我院丙氨酰-谷氨酰胺注射液在儿科的合理使用干预有效,但该药应用于儿童尚无权威参考依据,各方分歧较大,尤其在临床适应证和儿童用药剂量等方面急需建立适用于儿童的权威性专家共识。

参考文献:

- [1] BERG A, ROOYACKERS O, NORBERG A, et al. Elimination

- kinetics of L-alanyl-L-glutamine in ICU patients [J]. *Amino Acids*, 2005, 29(3): 221-228.
- [2] 广东省药学会. 关于印发《肠外营养临床药学共识》的通知[J]. *今日药学*, 2016, 26(1): 1-14.
- [3] MCCLAVE S A, MARTINDALE R G, VANEK V W, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(3): 277-316.
- [4] 中国营养学会临床营养分会. 谷氨酰胺在危重症患者中临床应用的专家推荐意见[J]. *营养学报*, 2016, 38(5): 421-426.
- [5] 周健, 司继刚. 丙氨酰谷氨酰胺的临床应用进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3739-3740.
- [6] 陈积惠, 刘可欣, 梁茂植. 我院丙氨酰谷氨酰胺合理使用评价标准的制订及干预效果分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1133-1135.
- [7] 陈璿瑛, 覃防, 王琳, 等. 丙氨酰-谷氨酰胺的临床配制探讨[J]. *药物与临床*, 2011, 8(14): 31-33.
- [8] 杨香瑜, 张韶辉, 郭珩, 等. 丙氨酰谷氨酰胺注射液临床应用分析及合理性探讨[J]. *中南药学*, 2017, 9(15): 1338-1340.
- [9] 肖吉群, 蔡苗. 丙氨酰谷氨酰胺在机械通气极低出生体质量儿肠外营养中的作用[J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(5): 16-18.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2018-01-17 修回日期:2018-04-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.03.017

· 综述 ·

儿童缺铁性贫血的防治进展

易维佳 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)03-0054-04

Therapy of Iron Deficiency Anemia in Children

Yi Weijia, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是由于体内铁缺乏导致储存铁耗尽,进一步引起血红蛋白合成减少并最终导致贫血的一种疾病^[1]。铁元素在人体内具有重要的生理作用,包括参与呼吸、能量产生、DNA合成以及细胞增殖过程^[2]。Algarin C等^[3]研究显示,在儿童生长发育关键时期发生IDA可对神经系统及认知发育造成不可逆的损害,可使儿童学习能力下降、行为异常,并可延续至成年期。随着全球对IDA高危群体防范意识加强及治疗措施改善,IDA的患病率已显著下降,但儿童的发病率仍居高不下,尤其是在发展中国家及经济落后地区。WHO调查研究^[4]显示,0~5岁是唯一贫血负担增加的年龄组,5岁以下儿童贫血中约50%为IDA,我国7岁以下儿童IDA患病率达7.8%,而婴儿IDA的患病率高达20.5%^[5],因此我国儿童IDA现状不容乐观。通过有效的防治措施可降低IDA发生,为了提高对IDA防治的认识,本文就IDA国内外的防治进展进行综述。

1 IDA的病因

1.1 先天性铁储存不足

新生儿期早期红细胞合成所需的铁主要来源于胎儿期的铁储备,而孕期缺铁尤其孕后期3个月可影响胎儿铁储备,增加婴儿早期发生IDA的风险^[6]。但也有针对欧洲人群的研究显示,孕母孕期补充铁剂不能改善子女体内铁水

平^[7]。Mukhopadhyay K等^[8]研究显示,小于胎龄儿因在胎儿期存在慢性缺氧导致红细胞生成增加,从而使体内铁储存水平降低,因此也是影响新生儿体内铁水平的危险因素。

1.2 铁摄入不足

膳食营养因素是引起儿童尤其是婴幼儿IDA发生最常见的原因。人体代谢每日所需的铁元素主要来源于循环中巨噬细胞吞噬已经衰老的红细胞产生的铁(每日约有25 mg),而每日从膳食中摄取铁元素仅1~2 mg^[7]。婴幼儿期是人生长发育的高峰期,体质量和血容量增加幅度大,因此对于膳食铁需求较正常成人增加6倍。并且以谷物为主的膳食可因谷物中的植酸影响铁吸收,从而降低铁的生物利用度。因此,中国儿童尤其是婴幼儿铁摄入不足的原因主要包括:(1)喂养不当(如母乳喂养时间过长而未及时添加含铁食物);(2)饮食结构不合理(如含铁食物添加少、长期素食等);(3)因经济原因导致食物供应不足。

1.3 铁吸收障碍

铁吸收的主要部位在小肠,而胃酸可协助膳食铁中的三价铁转化为二价铁,更易被小肠黏膜上皮细胞吸收。因此,当患儿经历胃肠道手术尤其是胃大部切除术、十二指肠切除术,因影响了铁的吸收而导致IDA发生。而长期使用质子泵抑制剂、糖皮质激素、非甾体类抗炎药等药物因素是容易被忽略的可影响铁吸收的因素之一^[7]。