

参考文献:

- [1] JAIN K, GHAI B, SAXENA A K, et al. Efficacy of two oral premedicants; midazolam or a low dose combination of midazolam-ketamine for reducing stress during intravenous cannulation in children undergoing CT imaging [J]. *Pediatr Anesth*, 2010, 20 (4): 330-337.
- [2] ARLACHOV Y, GANATRA R H. Sedation/anaesthesia in paediatric radiology [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1019): e1018-e1031.
- [3] ABDEL-GHAFFAR H S, KAMALI S M, EL SHERIF F A, et al. Comparison of nebulized dexmedetomidine, ketamine, or midazolam for premedication in preschool children undergoing bone marrow biopsy [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(2): 445-452.
- [4] YU Q, LIU Y, SUN M, et al. Median effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for transthoracic echocardiography in pediatric patients with noncyanotic congenital heart disease: an up-and-down sequential allocation trial [J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(11): 1108-1114.
- [5] MASOM K P, LERMAN J. Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113 (5): 1129-1142.
- [6] 胡晓娟, 李解, 吴礼国, 等. 右美托咪定及其分别复合氯胺酮、咪达唑仑滴鼻用于患儿术前镇静的比较研究[J]. *儿科药科学杂志*, 2019, 25(2): 21-25.
- [7] GHAI B, JAIN K, SAXEN A K, et al. Comparison of oral midazolam with intranasal dexmedetomidine premedication for children undergoing CT imaging: a randomized, double-blind, and controlled study [J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(1): 37-44.
- [8] 刘佩珍, 张美雪, 江雪玲, 等. 两种方式经鼻给予右美托咪定在先天性心脏病婴儿心脏超声检查中镇静效果的比较[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(12): 1452-1454.
- [9] KOO S H, LEE D G, SHIN H. Optimal initial dose of chloral hydrate in management of pediatric facial laceration [J]. *Arch Plast Surg*, 2014, 41(1): 40-44.
- [10] 屈双权, 王瑞珂, 肖婷, 等. 水合氯醛和咪达唑仑用于儿科门诊镇静的给药途径研究[J]. *儿科药科学杂志*, 2016, 22 (7): 17-19.
- [11] WEERINK M A, STRUYS M M, HANNIVOORT L N, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893-913.
- [12] 李碧莲, 宋兴荣, 李玉琼, 等. 鼻内给予右美托咪定与口服水合氯醛在患儿 CT 检查中的有效性和安全性[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(9): 859-862.
- [13] ZANATY O M, EI METAINY S A. A comparative evaluation of nebulized dexmedetomidine, nebulized ketamine, and their combination as premedication for outpatient pediatric dental surgery [J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(1): 167-171.
- [14] BHAT R, SANTHOSH M C, ANNIGERI V M, et al. Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine-ketamine for premedication in pediatrics patients: a randomized double-blind study [J]. *Anesth Essays Res*, 2016, 10(2): 349-355.
- [15] DAVIDSON A, MCKENZIE I. Distress at induction: prevention and consequences [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24(3): 301-306.
- [16] 杨艳琴. 不同给药途径的右美托咪定用于小儿磁共振检查的临床观察[J]. *中国现代医药杂志*, 2015, 17(4): 23-26.
- [17] WOLFE T R, BRAUDE D A. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update [J]. *Pediatrics*, 2010, 126 (3): 532-537.
- [18] KAIN Z N, MAYES L C, CICCHETTI D V, et al. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a "gold standard"? [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(4): 783-788.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-05-27 修回日期:2019-06-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.11.010

• 论著 •

左氧氟沙星治疗新生儿洋葱伯克霍尔德菌感染的病例分析及文献回顾

孙冲, 李燕, 马姝丽 (郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院郑州儿童医院, 河南郑州 450000)

[摘要]目的:探讨临床药师在新生儿洋葱伯克霍尔德菌感染治疗中的作用。方法:回顾性分析临床药师参与 1 例左氧氟沙星治疗新生儿洋葱伯克霍尔德菌感染的病例。结果:临床药师通过对左氧氟沙星用于新生儿感染的风险和获益进行评估,参与抗感染方案的调整,经过综合治疗,患儿呼吸较前好转,体温恢复正常,病情改善。结论:在充分评估风险获益后,氟喹诺酮类药物可用于治疗危及生命或难以治疗的儿童感染,有利于降低儿科患者洋葱伯克霍尔德菌重症感染的致死率。

[关键词]左氧氟沙星;洋葱伯克霍尔德菌;新生儿

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)11-0031-04

基金项目:河南省科技攻关项目,编号 182102310422。

作者简介:孙冲(1992.05-),男,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunchong01234@163.com。

通讯作者:李燕(1987.02-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学和药事管理工作,E-mail: 258104758@qq.com。

Clinical Analysis and Literature Review of Levofloxacin in the Treatment of Neonatal *Burkholderia cepacia* Infection

Sun Chong, Li Yan, Ma Shuli (Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the role of clinical pharmacists in anti-infective treatment of neonatal *Burkholderia cepacia* infection. **Methods:** Retrospective analysis was performed on clinical pharmacists' participation of levofloxacin in the treatment of neonatal *Burkholderia cepacia* infection. **Results:** Clinical pharmacists assessed the risks and benefits of levofloxacin for neonatal infection, and participated into the adjustment of anti-infective regimens. After comprehensive treatment, the child's respiration was better than before, and the body temperature returned to the normal state. **Conclusion:** After fully assessing the risks and benefits, fluoroquinolones can be used to treat life-threatening or difficult-to-treat children with infections, which will help to reduce the mortality of pediatrics with severe *Burkholderia cepacia* infection.

[Keywords] levofloxacin; *Burkholderia cepacia*; neonates

洋葱伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia*, BC)属于革兰阴性需氧非发酵菌,广泛存在于自然界和医院环境中,易感染动植物和人类,为条件致病菌^[1]。被感染的患者出现无症状带菌、慢性感染或洋葱综合征,尤其易感染肺囊性纤维化患者和慢性肉芽肿病患者。BC对多数抗菌药物耐药,不易根除^[2]。关于BC的报道多发生于成人重症监护室、呼吸病房及肿瘤等科室,儿童报道却相对较少,尤其是新生儿感染BC的临床表现及基础疾病的分析鲜有报道。本研究通过对1例左氧氟沙星治疗新生儿感染BC的病例分析,并对左氧氟沙星用于儿童、新生儿感染的研究进行文献回顾,为左氧氟沙星的临床合理用药提供参考。

1 病例资料

患儿,男,4.1 kg,6 d,有反复发热6 d病史,热型不规则,易反复,热峰38.4℃,具体不详,期间无抽搐、腹胀症状。转入我院前给予青霉素、头孢曲松、美罗培南等治疗,仍反复发热;发病以来,患儿精神反应差。入院查体:体温37.5℃,脉搏126次/分,呼吸65次/分,血压74/35 mmHg。精神反应差,全身皮肤出现花纹,轻度黄染。呼吸浅促,不规则,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音、心脏彩超示室间隔缺损,心率加快,患儿全身水肿,存在严重感染、电解质紊乱、低钙血症、低镁血症。血气分析:二氧化碳分压(PCO₂)35.7 mmHg,二氧化碳总量43.1 mmol/L,氧分压(PO₂)65.6 mmHg,碳酸氢根20.7 mmol/L,钠133.2 mmol/L,钙1.10 mmol/L,镁0.48 mmol/L。血常规:中性粒细胞百分比52.1%,红细胞2.89×10¹²/L,血红蛋白110 g/L,红细胞压积33.10%,红细胞平均体积114.5 fL,C反应蛋白(CRP)定量测定<0.80 mg/L。初步诊断:新生儿败血症、中枢神经系统感染、外胚层发育不良、先天性心脏病。

入院后患儿给予气管插管呼吸机辅助呼吸,患儿全身水肿症状严重,考虑存在严重的感染症状。给予美罗培南173 mg,静脉滴注,q8h。抗感染治疗7 d后,患儿仍有发热,体温38.0℃,送外院微生物PCR检查,结合患

儿院前及院内用药史,以及外送病原学检测结果,确定病原菌为BC。药敏结果显示对美罗培南、左氧氟沙星、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶敏感。BC对美罗培南敏感,且脑脊液透过率>70%,维持目前抗感染治疗。继续抗感染治疗7 d后,患儿再次出现发热,体温37.7℃,美罗培南抗感染治疗效果欠佳,加用左氧氟沙星治疗33 mg,静脉滴注,q12h。两药联合治疗2 d后转入外科监护室,患儿联合治疗期间未出现发热症状,改为鼻氧管吸氧。患儿合并先天性心脏病,入院后予强心利尿维护心功能、纠正电解质紊乱等治疗。转入外科监护室2 d,期间维持目前抗感染方案,继续鼻导管吸氧、强心利尿限液维护心功能,经会诊于次日进行心脏手术。继续美罗培南联合左氧氟沙星治疗5 d后,停止抗感染治疗,逐渐好转后出院。

2 讨论

2.1 洋葱伯克霍尔德菌耐药机制

洋葱伯克霍尔德菌(BC)虽不是致命的病原微生物,但易感染免疫功能低下的宿主,例如患有囊性纤维化、慢性肉芽肿病、血液恶性肿瘤、慢性肾衰竭和未得到有效控制的糖尿病宿主。这些患者常伴有发热、白细胞增多、肺浸润、呼吸衰竭和败血症^[3]。在革兰阴性非发酵菌中,其检出率仅次于铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌。BC对氨基糖苷类、多粘菌素等具有高度的耐药,对四环素类、复方磺胺甲噁唑、碳青霉烯类、磷霉素、氯霉素也有较高的耐药性^[4]。

BC细胞的外膜孔蛋白能阻止亲水性抗生素通过,且具有与铜绿假单胞菌外排系统类似结构,因此对β-内酰胺类、多粘菌素类和氨基糖苷类抗菌药物天然耐药。BC能够诱导产生青霉素酶或金属β-内酰胺酶,是对亚胺培南、哌拉西林等广谱头孢菌素耐药的主要原因^[5]。BC能够通过自身发生突变或利用质粒/整合子捕获和整合外源性基因造成耐药基因传播^[6]。此外,BC能够黏附于机体黏膜,分泌各种多糖蛋白,形成膜样结构,从而引起耐药^[7]。

2.2 洋葱伯克霍尔德菌抗菌药物选择

《国家抗微生物治疗指南》^[8]推荐磺胺甲噁唑/甲氧苄啶为治疗 BC 的首选用药,其次为美罗培南、左氧氟沙星、米诺环素、氯霉素、头孢他啶、替卡西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦等,对于某些多重耐药菌株可能需要多种药物联合治疗。孙国先等^[9]调查发现美罗培南、左氧氟沙星、头孢他啶的使用情况多于复方磺胺甲噁唑。且复方磺胺甲噁唑可与胆红素竞争在血浆蛋白上的结合部位,而新生儿的乙酰转移酶系统未发育完善,游离血药浓度增高,可能增加新生儿发生胆红素脑病的风险。《中国国家处方集(儿童版)》^[10]等权威指导文献均写明新生儿及<2 个月的婴儿和重度肝、肾功能损害者禁用磺胺类药物,其可能导致新生儿出现溶血性贫血、急性肝坏死、间质性肾炎或肾小管坏死等严重不良反应。由于 BC 外排泵的作用,米诺环素对 BC 复合体的活性较差。针对 BC 治疗,美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准和欧洲临床微生物和感染病学会药敏委员会(EUCAST)标准对使用替卡西林/克拉维酸和头孢哌酮/舒巴坦存在争议^[11]。且 2016 年中国细菌耐药监测网(CHINET)细菌耐药性监测数据显示,BC 对替卡西林/克拉维酸的耐药率为 84.2%。由于新生儿生理特征的特殊性,在选择治疗药物时需要谨慎^[12]。

本研究中患儿为新生儿伴有先天性心脏病,且持续发热,具有使用呼吸机辅助呼吸、侵入性操作、长期使用广谱抗菌药物、入住新生儿重症监护病房(NICU)等感染 BC 的高危因素。入院前给予“青霉素、头孢曲松、美罗培南”等治疗,仍反复发热。送外院微生物 PCR 检查,结合患儿院前及院内用药史,以及外送病原学检测结果,确定 BC 为致病菌。但单用美罗培南效果不理想,临床药师分析其原因:一方面 BC 的耐药机制复杂,对一种药物耐药可能同时有多种耐药机制协同发挥作用;另一方面,可能因本院临床频繁使用美罗培南导致耐药,另外与各地区差异也有关系^[13]。临床药师建议采用两种药或多药联合治疗。彭方等^[14]发现 BC 对氨苄西林/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸耐药率 $\geq 80\%$,对左氧氟沙星敏感率最高。考虑到新生儿禁用磺胺类药物,且使用青霉素、头孢曲松、美罗培南等治疗效果不理想。临床药师结合药敏实验结果建议以美罗培南为基础,联合左氧氟沙星治疗。两药联合持续治疗 9 d 后,患儿体温正常,未出现发热症状,血常规示 WBC 正常。本研究中患儿应用左氧氟沙星联合美罗培南治疗 BC 感染效果良好,可为 BC 联合治疗的补充选择。

2.3 喹诺酮类药物在患儿中的安全性

左氧氟沙星属于第三代喹诺酮类药物,对多数肠杆菌科细菌,如大肠埃希菌、变形杆菌属、沙门菌属、克雷伯菌属、志贺菌属及流感嗜血杆菌等革兰阴性菌有较强的抗菌活性,并且对支原体和衣原体具有较强活性。氟喹诺酮类药物可能引起关节和软骨损伤,但具体机制尚不

明确。一方面,有研究表明其能够抑制 DNA、胶原纤维和蛋白多糖的合成并产生氧化应激反应导致软骨损伤。另一方面,氟喹诺酮类药物能够与镁离子形成螯合物,影响关节中整合素的正常功能,造成软骨损伤^[15]。

近年来越来越多的研究证明,儿童接受氟喹诺酮类药物治疗后出现关节软骨损伤的发生率和严重程度远低于动物。研究^[16-17]认为除狗以外,引起啮齿动物软骨毒性剂量远高于人的治疗剂量(10~35 倍),在人相应治疗浓度范围内很少观察到软骨损害。金福^[18]统计权威的参考书和喹诺酮类药物药品说明书,发现药品说明书上对氟喹诺酮类药物的安全性警示表述不尽相同,且新近出版的一些权威医药专著认为喹诺酮类药物对儿童是安全的,但有的药品说明书上仍然注明“禁用”。而在临床研究中,尚不能肯定氟喹诺酮类药物是否导致人类关节软骨损害。Forsythe C T 等^[19]利用 PubMed 数据库回顾了 1980-2007 年 7 045 例患者使用氟喹诺酮类药物治疗后关节病的发病率,研究随访并报告治疗后 1 周~12 年的正常骨骼生长,并计算出 2 348 例患者的软骨毒性风险小于 1 或 0.04%。该结果表明左氧氟沙星导致关节损伤并不常见,而且可能是可逆的。此外不同类型的氟喹诺酮类抗菌药物导致骨关节损伤的概率不同。Chalumeau M 等^[20]一项多中心队列研究结果显示,276 例儿童使用培氟沙星和环丙沙星后致骨关节损伤不良反应的发生率分别为 18.2% 和 3.3%。

2.4 左氧氟沙星使用剂量

美国儿科和新生儿剂量手册^[21]推荐对于 6 个月~5 岁的儿童,左氧氟沙星的使用量为 8~10 mg/kg, q12h,口服或静脉给药,但无 6 个月以下儿童的推荐剂量。《诸福棠实用儿科学》认为,对儿童不应禁用氟喹诺酮类药物,使用剂量不应超过 10~15 mg/(kg·d),疗程不超过 7 d^[22]。陈绍潞^[23]和《马丁代尔大药典》^[24]均认为,对于儿童和青少年不应绝对禁止应用氟喹诺酮类药物,在权衡利弊的情况下可以使用,但必需严格掌握适应证,并注意观察药物不良反应。

本例报道中,患儿病原菌为 BC,临床药师并未查询到左氧氟沙星对 BC 感染的新生儿治疗的用量^[25]。Newby B D 等^[26]报道了在加拿大左氧氟沙星用于治疗 6 例 27~42 周新生儿多重耐药细菌性肺炎(5 例嗜麦芽窄食单胞菌金黄色杆菌感染,1 例金黄色杆菌感染)。6 例患儿治疗剂量均为 10 mg/kg, q12h,平均治疗持续时间为 10 d,6 例患儿,5 例治愈,1 例死亡。随访 1 年内没有发现骨骼肌肉方面的副作用。Chien S 等^[27]发现,左氧氟沙星的体内清除速率在婴幼儿中几乎是成人的 2 倍,因此建议每 12 h 服用 1 次左氧氟沙星。2008 年左氧氟沙星被美国 FDA 批准用于儿童吸入炭疽的治疗,但临床上并没有进行评估所选剂量疗效的相关研究。Li F 等^[28]通过对 90 例儿童患者体内左氧氟沙星的药物代谢动力学进行数据分析,建议治疗儿童吸入性炭疽的剂量为 8 mg/kg, q12h。虽然这些研究都不包括对<6 个月 BC

感染患儿的治疗,但这些数据是本案例给药间隔 12 h 的基础。临床药师查阅了循证医学数据库和药物信息的权威参考书,如《英国国家处方集(儿童版)》、美国《Pediatric & Neonatal Dosage Handbook》《马丁代尔大药典》等,并参考了喹诺酮类药物的用药原则^[29],确定了左氧氟沙星的使用剂量为 8 mg/kg,q12h。在患儿住院治疗期间,取得了较好的治疗效果,治疗期间肝、肾功能正常,除出现轻微胃肠道不适外,未出现与药物相关的其他不良反应。与成人患者一样,儿童使用左氧氟沙星治疗期间最常见的不良反应是胃肠道反应^[30],特别是呕吐和腹泻,本案例患儿未出现严重胃肠道不适。患儿出院后,经随访 5 个月未发现关节软骨损害等不良反应。

目前,新生儿使用喹诺酮类药治疗的经验很少,临床仍缺乏对该人群用药后潜在不利影响的了解。本次案例中,临床药师参与了 BC 引起的新生儿重症肺炎的抗感染药物选择和使用剂量推荐,充分考虑到新生儿药动学和药效学的特殊性,确定了最佳的抗感染治疗方案,在本次治疗中发挥了一定作用。本研究通过对 BC 的耐药机制、抗菌药物选择、左氧氟沙星在新生儿用药中的安全性以及剂量确定等进行分析,对新生儿感染 BC 的治疗具有一定指导意义。

参考文献:

- [1] SARAN S, SINGH V S, PANDA S, et al. Disseminated pyomyositis due to *Burkholderia cepacia*: a case report [J]. Indian J Crit Care Med, 2018, 22(11): 811-813.
- [2] SARAN S, AZIM A, GURJAR M. Multidrug-resistant *Burkholderia cepacia* bacteremia in an immunocompetent adult diagnosed with dengue and scrub coinfection: a rare case report [J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2018, 8(3): 173-175.
- [3] PENG F, ZHONG L L, LIN X J, et al. *Burkholderia cepacia* infection in children: a clinical analysis of 16 cases [J]. Chinese journal of contemporary pediatrics, 2018, 20(2): 112-115.
- [4] AGYEPONG N, GOVINDEN U, OWUSUOFORI A, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana [J]. Antimicrob Res Infect Contr, 2018, 7(1): 37.
- [5] 杨兵, 马海丽, 寿雨薇, 等. 医院 ICU 洋葱伯克霍尔德菌感染分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(21): 4822-4825.
- [6] OTTAVIANO G, STAFFIERI C, FAVARETTO N, et al. *Burkholderia cepacia* complex isolation in non-polypoid chronic rhinosinusitis [J]. Am J Otolaryngol, 2014, 35(5): 598-602.
- [7] 南玲, 刘丁, 王豪. 重症监护病房患者洋葱伯克霍尔德菌感染临床特点及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(11): 772-775.
- [8] 卫生部医政司, 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 11.
- [9] 孙国先, 单清, 林涛, 等. 洋葱伯克霍尔德菌耐药及用药合理性分析[J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 278-281.
- [10] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品·儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 1-64.
- [11] LECLERCQ R, CANTÓN R, BROWN D F J, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(2): 141-160.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [13] 梁志科, 陈惠玲, 赵子文, 等. 2007-2012 年洋葱伯克霍尔德菌分布及药敏性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(24): 6118-6120.
- [14] 彭方, 钟礼立, 林小娟, 等. 儿童洋葱伯克霍尔德菌感染 16 例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(2): 112-125.
- [15] SENDZIK J, LODE H, STAHLMANN R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(3): 194-200.
- [16] 徐敢, 王增寿. 喹诺酮类药物在儿科应用的安全性评价[J]. 儿科药学杂志, 2002, 8(1): 6-8.
- [17] BACCI C, GALLI L, DE MARTINO M, et al. Fluoroquinolones in children: update of the literature [J]. J Chemother, 2015, 27(5): 257-265.
- [18] 金福. 儿童应用喹诺酮类药物亟待规范[J]. 儿科药学杂志, 2007, 13(2): 35-42.
- [19] FORSYTHE C T, ERNST M E. Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children? [J]. CJEM, 2007, 9(6): 459-462.
- [20] CHALUMEAU M, TONNELIER S, D'ATHIS P, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France [J]. Pediatrics, 2003, 111(6): e714-e719.
- [21] CAROL K T JHH, DONNA M K. American Pharmacist Association. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook [M]. 24th ed. USA: Lexicomp, 2016.
- [22] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 94.
- [23] 陈绍璐. 关于喹诺酮类药在儿童的应用[J]. 中华儿科杂志, 1996(5): 358-359.
- [24] REYNOLDS J E. Martindale: The Extra Pharmacopoeia [M]. 31th ed. London: Pharmaceutical Press, 2000: 129-298.
- [25] 夏世文. 喹诺酮类抗菌药物在新生儿临床应用的若干问题[J]. 儿科药学杂志, 2007, 13(3): 9-12.
- [26] NEWBY B D, TIMBERLAKE K E, LEPP L M, et al. Levofloxacin use in the neonate: a case series [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2017, 22(4): 304-313.
- [27] CHIEN S, WELLS T G, BLUMER J L, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(2): 153-160.
- [28] LI F, NANDY P, CHIEN S C, et al. Pharmacometrics-based dose selection of levofloxacin as a treatment for postexposure inhalational anthrax in children [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 375-379.
- [29] 吴仕孝. 喹诺酮类药物在儿科应用的新认识[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(12): 773-774.
- [30] ZHANEL G G, KETTER N, RUBINSTEIN E, et al. Overview of seizure-inducing potential of doripenem [J]. Drug safety, 2009, 32(9): 709-716.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-04-25 修回日期:2019-07-04)