

- [J]. Environ Sci Technol, 2015, 49(8): 5070-5079.
- [7] LI R L, XIAO F, ZHENG X G, et al. Antibiotic misuse among children with diarrhea in China: results from a national survey [J]. Peer J, 2016, 4: e2668.
- [8] 陈朝晖, 肖亚男. 2016 年天津市儿童医院住院患儿抗菌药物的使用情况分析[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 672-675.
- [9] 国家卫生计生委医政医管局. 关于加强药事管理转变药学服务模式的通告[EB/OL]. [2020-03-05] <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s7659/201707/b44339ebef924f038003e1b7dca492f2.shtml>.
- [10] 赵梅英, 南卫东, 焦夏玲, 等. 家长对儿童使用抗菌药物认知情况的调查[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(2): 200-202.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-04-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.03.012

· 论著 ·

临床药师参与 1 例颈深间隙感染并脓毒性休克抗感染治疗分析

李学娟¹, 陈泽彬¹, 孙跃玉², 郭予雄², 陈文颖² (1. 深圳市儿童医院, 广东深圳 518038; 2. 广东省人民医院, 广东广州 510080)

[摘要]目的:探讨临床药师在颈深间隙感染并脓毒性休克患儿治疗中发挥的药学指导作用。方法:临床药师参与 1 例颈深间隙感染并脓毒性休克患儿的会诊。根据患儿病情特点、病原学及药敏结果,结合抗菌药物的杀菌活性、PK/PD 特点以及组织分布等,将用药方案“万古霉素、亚胺培南/西司他丁、甲硝唑氯化钠注射液及注射用头孢曲松钠”调整为“青霉素 G 每次 10 万 U/kg, q4h 静脉滴注,利奈唑胺每次 10 mg/kg, q8h 静脉滴注,联合哌拉西林钠/他唑巴坦钠每次 112.5 mg/kg, q8h 静脉滴注”抗感染治疗。结果:医师采纳临床药师会诊建议,连续用药 8 d 后患儿无明显发热,10 d 后患儿无发热,生命体征平稳,转至普儿科继续哌拉西林钠/他唑巴坦联合利奈唑胺巩固治疗 12 d。整个治疗过程持续 32 d,患儿感染症状基本控制,出院继续巩固治疗。结论:临床药师参与优化抗感染治疗方案,可促进抗菌药物的合理使用,提高治疗的有效率和成功率。

[关键词]颈深间隙感染;脓毒性休克;抗感染治疗;临床药师

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)03-0040-04

Anti-Infective Treatment for a Case of Deep Neck Space Infection Complicated with Septic Shock by Clinical Pharmacists

Li Xuejuan¹, Chen Zebin¹, Sun Yueyu², Guo Yuxiong², Chen Wenyong² (1. Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China; 2. Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Guangzhou 510030, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the pharmaceutical guidance role of clinical pharmacists in the treatment of one child with deep neck space infection complicated with septic shock. **Methods:** The clinical pharmacists participated into the consultation of a child with deep cervical space infection complicated with septic shock. According to the characteristics of the child's disease condition, etiology and drug sensitivity results, combined with the bactericidal activity of antibiotics, PK/PD characteristics and tissue distribution, the medication regimen “vancomycin, imipenem/cilastatin, metronidazole sodium chloride injection and ceftriaxone sodium for injection” was adjusted to anti-infective treatment “penicillin G 100,000 U/kg each time, q4h ivgtt, linezolid 10 mg/kg each time, q8h ivgtt, combined with piperacillin sodium/tazobactam sodium 112.5 mg/kg each time, q8h ivgtt”. **Results:** The clinicians adopted the suggestions of consultation by clinical pharmacists, the child had no significant fever after 8 d of continuous medication, there was no fever after 10 d, and the vital signs were stable. The child was transferred to the department of pediatrics for piperacillin sodium/tazobactam sodium combined with linezolid treatment for 12 d. The entire treatment process lasted for 32 d, the infection symptoms of the child were basically controlled, and the child was discharged with continuous consolidation treatment. **Conclusion:** The participation of clinical pharmacists in optimizing anti-infective treatment regimens can promote the rational use of antibiotics and increase the effectiveness and success rate of treatment.

[Keywords] deep neck space infection; septic shock; anti-infective treatment; clinical pharmacists

基金项目:广东省医学科研基金,编号 B2018101。

作者简介:李学娟(1982.02-),硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: xuejuanli@126.com。

通讯作者:陈文颖(1978.12-),硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: pekson@sina.com。

1 病例资料

患儿,男,1岁,体质量 13 kg。因“发热 5 d,发现颈部肿物 4 d”于 2019 年 6 月 28 日入院。6 d 前(6 月 22 日)患儿开始打喷嚏,5 d 前(6 月 23 日)发热,伴精神、胃纳差,于当地诊所就诊,给予口服药物治疗(具体不详)。4 d 前(6 月 24 日)家属发现其颈部肿大,可扪及质地较硬肿物,表皮发红,皮温高,触压后哭闹明显,伴高热,体温 39.5℃。2 d 前(6 月 26 日)于某市级妇幼保健院住院治疗,热峰达 40.7℃,发热时伴寒颤,全身花斑纹明显,行颈部 B 超示双侧颈部淋巴结增大,边界清晰,大小约 14 mm×7 mm,皮下组织稍肿胀。生化指标:白细胞计数(WBC) $12.04 \times 10^9/L$,血小板(PLT) $260 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白(hsCRP) 113 mg/L,降钙素原(PCT) 8.54 ng/mL,血沉(ESR) 110 mm/h;甲型流感病毒、大便肠道病毒 71 型(EV71)及 Cox 病毒 IgM、MP-IgM、EBV-IgM、ASO 等均阴性。诊断“淋巴结炎,不排除川崎病可能”。给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠及丙种球蛋白 20 g 冲击治疗。6 月 28 日复查 B 超示颈部淋巴结肿大较前缩小(12 mm×5 mm),但仍反复高热,精神、反应转差,感染指标持续升高,复查血常规示 WBC $22.67 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) 70.8%,PLT $55 \times 10^9/L$,hsCRP 127 mg/L。病情危重,转至广东省人民医院儿科重症加护病房(PICU)进一步治疗。起病以来,患儿精神、反应差,胃纳差。否认食物、药物过敏史。既往史、个人史及家族史无特殊。

入院查体:体温 37.4℃,脉搏 139 次/分,呼吸 32 次/分,血压(BP) 110/60 mm Hg。患儿呈急性面容,面色苍白,精神、反应差。双侧颈前淋巴结肿大,融合成片,质地偏硬,表皮稍红,皮温高,触压后患儿哭闹明显,直径约 12 mm×5 mm,双侧颌下及颈后、腋窝及腹股沟均可触及数个黄豆大小淋巴结,活动度可,与周围组织无粘连。双侧呼吸音粗,未闻及干湿啰音、心脏杂音。入院诊断:(1)发热、淋巴结肿大待查,①淋巴结炎?②噬血细胞综合征?③川崎病?(2)严重脓毒症;(3)脓毒性休克;(4)鹅口疮。

2 病史及治疗经过

入院第 1 天(6 月 28 日)18:28 入室,体温持续上升至 39.5℃,四肢冰冷、寒颤,心率(HR) 195 次/分,循环差,全身花斑纹明显,CRT_{4s},呈昏迷状,吸气三凹征,听诊双肺呼吸音明显减弱,可闻及喉传导音,考虑上呼吸道梗阻致呼吸困难。查体:双侧颈前淋巴结肿大,融合成片,质地偏硬,表皮稍红,皮温高,触压后患儿哭闹明显,扁桃体双侧无肿大,咽后壁颜色正常;复查 B 超示颈部淋巴结 12 mm×5 mm。立即予气管插管呼吸机辅助呼吸。22:00,BP 60/33 mm Hg,HR 224 次/分,Hb 106 g/L,PLT $19 \times 10^9/L$,考虑脓毒性休克、脓毒性贫血,予 0.9%

氯化钠注射液扩容、去甲肾上腺素升压、输注血小板等对症支持治疗,给予亚胺培南/西司他丁钠联合万古霉素抗感染治疗。

入院第 2 天(6 月 29 日),CT 结果显示颈部椎前间隙——上纵隔内、右侧锁骨上窝、右侧腋窝及右侧胸壁软组织感染并脓肿形成。

入院第 3 天(6 月 30 日),热峰 39.2℃,3~4 次/天。双侧颈前淋巴结肿大较前稍缓解,直径约 9 mm×5 mm。17:30 患儿突然出现口唇发绀,神志不清,对刺激无反应,结膜水肿明显,自主呼吸浅弱,两肺较多细湿啰音。踝阵挛阳性,考虑脓毒性脑病可能。耳鼻喉科与口腔科会诊考虑颈部肿物合并感染,感染方案需注意覆盖厌氧菌。继续亚胺培南联合万古霉素抗感染。

入院第 4 天(7 月 1 日),颈部+胸腹部 CT 增强结果显示颈部、上纵隔及右侧腋窝感染并脓肿形成,与 6 月 29 日 CT 结果对比,病灶较前增大,内气体较前减少;颈部多发淋巴结肿大;双肺炎症;双下肺膨胀不全;双侧少量胸腔积液;肝脏肿大;颈胸腹部皮下水肿。

入院第 5 天,全院病例讨论,患儿仍有发热,最高达 39.0℃,给予退热药物后体温可下降,在 37.5~38℃,热峰 3~4 次/天,不伴寒颤、抽搐。急诊行颈部脓肿切开引流术,吸出血脓性分泌物约 50 mL,放置引流管一条。血培养结果提示血链球菌感染,药敏结果提示对克林霉素耐药,对红霉素、头孢曲松、利奈唑胺、万古霉素敏感,青霉素抑菌圈直径 32 mm。继续万古霉素联合亚胺培南/西司他丁、甲硝唑抗感染治疗。

入院第 9 天,CT 平扫+增强结果显示:颈部椎前间隙软组织感染并脓肿形成;病灶整体范围较前增大,气体较前减少;颈部椎前间隙-上纵隔内病灶较前稍缩小;双肺炎症,双下肺膨胀不全,双侧少量胸腔积液,渗出稍减少;肝脏肿大;颈胸腹部皮下水肿较前明显。普外科会诊:予右侧腋前线胸骨角水平处切开纱条引流。颈部脓肿引流液仍多,为暗红色血液。患儿脓肿抽出液培养提示血链球菌感染。增加万古霉素剂量至 60 mg/(kg·d),q6h,加用头孢曲松,继续联合亚胺培南/西司他丁、甲硝唑抗感染治疗。

入院第 10 天,全院多学科病例讨论(包括临床药师):(1)诊断较明确,①颈深间隙感染;②脓毒性休克;③脓毒性脑病;④多器官功能障碍;⑤上呼吸道梗阻;⑥肺部感染。(2)临床药师建议调整抗感染治疗方案为:青霉素 G 每次 10 万 U/kg,q4h 静脉滴注、利奈唑胺每次 10 mg/kg,q8h 静脉滴注,哌拉西林钠/他唑巴坦钠每次 112.5 mg/kg,q8h 静脉滴注抗感染治疗;(3)外科严密随诊,评估脓肿切开指征,床边 B 超下穿刺引流。

入院第 11~19 天(7 月 8 日至 7 月 16 日),7 月 8 日普外科及胸外科会诊,床边 B 超未见明显暗性区域,有分隔,穿刺后未抽出脓性液体。查体可见胸背部及右侧

腋窝张力高,无明显波动感,考虑引流时机尚不成熟。7月9日至7月13日患儿热峰逐渐下降,颈部引流液逐渐减少,7月13日拔出引流管。7月14日患儿感染明显好转,停用青霉素。改用利奈唑胺口服,继续哌拉西林钠/他唑巴坦钠抗感染。予撤除呼吸机,改低流量吸氧。7月16日患儿无明显发热,体温波动在 $37.0 \sim 37.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$, HR 120~140次/分, BP(90~110)/(50~60) mm Hg, 血氧饱和度 98%~100%。黄色脓痰,量较多。查体:神清,精神反应可,右侧胸背部及腋窝隆起局限,触之软,轻微波动感,皮温不高。转至普儿科进一步治疗。

入院第23天(7月23日),CT平扫+增强结果显示颈部椎前间隙-上纵隔内、右侧锁骨上窝、右侧腋窝及右侧胸壁软组织感染并脓肿形成,与7月6日CT结果对比,上述病灶范围明显缩小;颈部多发淋巴结肿大,大致同前;右肺上叶尖段炎症,双下肺基本复张,双侧胸腔积液较前明显吸收;肝脏肿大,肝内多发异常强化灶;颈胸腹部皮下肿胀较前好转。

入院第32天(7月28日),患儿神清,精神反应可,家属问答可回应,无发热,HR、BP、血氧饱和度稳定,无呼吸困难,可自行饮食,大小便可。患儿家属要求出院,给予利奈唑胺片 130 mg, po, q8h 继续巩固治疗。

3 讨论

3.1 初始治疗方案评估

颈筋膜是指包裹颈部肌肉、血管和内脏结构的一组筋膜。不同层面颈深筋膜可组成很多间隙。颈深间隙在不同层面上相互沟通,导致感染播散。颈深间隙感染往往起病急骤,病情未得到控制,可危及生命。依据Uptodate指南,该患儿颈深间隙感染诊断明确^[1]。

颈深间隙感染通常由口腔、牙齿、咽部、鼻窦等部位病灶引起,且原发病灶不同,微生物学有一定差异^[1]。起病初患儿有上呼吸道感染相关症状,且鼻窦炎和中耳炎等病史不明确,考虑口咽来源可能性大。对于免疫功能正常患者的社区获得性感染,口咽来源常见的致病菌为链球菌、厌氧菌^[1],也可能由金黄色葡萄球菌和肠杆菌科细菌引起。万古霉素联合亚胺培南/西司他丁能覆盖上述病原体,作为初始经验用药基本合理。但是入院后血和脓液培养示血链球菌,未能及时优化用药方案,导致感染反复,病情迁延。

3.2 全院会诊抗感染方案调整的依据

本案例血培养和脓液培养均为血链球菌,结合流行病学及临床表现,血链球菌为致病菌依据明确。影像学显示患儿病灶大量气体,提示合并厌氧菌感染^[2]。而患儿长时间接受广谱抗菌药物治疗,还需要覆盖常见的院内感染菌如产ESBL肠杆菌科细菌、非发酵菌等革兰阴性菌感染。

3.2.1 依据指南选择快速强效杀菌剂-青霉素 血链球菌属于草绿色链球菌的亚群,是存在于口腔、消化道、泌尿生殖道的正常菌群,特定条件下致病;具有引起脓肿和全身感染的能力,可导致牙周病、深部脓肿、感染性心内膜炎的发生^[3-4]。根据《热病》^[5]和《ABX指南》^[6],青霉素为链球菌感染的首选推荐药物。本案例青霉素的抑菌圈直径为32 mm, CLSI(M100, 2019)指南青霉素对于链球菌感染缺乏纸片扩散法折点,根据理想的抗菌药物纸片抑菌圈直径范围:敏感折点15~25 mm,敏感菌株15~45 mm,最敏感菌株25~45 mm,耐药菌株抑菌圈很小甚至没有^[7-8]。推测本病例血链球菌对青霉素敏感的可能性大。因此临床药师建议调整为青霉素抗链球菌感染。

3.2.2 依据PK/PD优化青霉素给药方案 青霉素G儿童推荐的给药剂量为,参照注射用青霉素钠说明书为5万~20万U/(kg·d),分2~4次给药;而IDSA Stevens(2014)指南为每次6万~10万U/kg, q6h,最大剂量400万U。青霉素的半衰期成人约30 min。本病例为1岁儿童,根据Shwartz公式估算其肌酐清除率(Ccr)约为 $131 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,推测该患儿半衰期 $<0.5 \text{ h}$ 。有体外试验报道,青霉素对A组链球菌菌株的抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE)为 2.8 h ^[9]。对于时间依赖性抗菌药物给药间隔应根据 $T>\text{MIC}$ 或 $T>\text{MBC}$ 的时间加上PAE持续时间^[10]。临床上 $T>\text{MIC}$ 或 $T>\text{MBC}$ 往往难以获得,通常采用半衰期结合PAE确定抗菌药物的给药间隔。该患儿为重症感染,体内细菌负荷量大,需要大剂量青霉素和细菌的PBP结合。基于PK/PD理论优化青霉素给药方案为每次10万U/kg, q4h。

3.2.3 选用利奈唑胺抗胞内寄生菌 Valderrama J A等^[11]揭示了链球菌被吞噬后在胞内寄生是导致其传播的主要因素,尤其在免疫抑制的患者。患儿重症感染并迅速扩散,推测细菌很可能存在胞内寄生现象。青霉素因脂溶性低而难以进入细胞内,主要分布于细胞外液^[12]。Florent V等^[13]研究显示,与万古霉素比较,利奈唑胺有较好的细胞内渗透性。另外,利奈唑胺具有良好的皮肤软组织分布^[14],其说明书的一个重要适应证为用于皮肤软组织感染。因此临床药师建议调整为利奈唑胺阻断感染进一步扩散。

3.2.4 亚胺培南/西司他丁调整为哌拉西林钠/他唑巴坦钠的评估 哌拉西林钠/他唑巴坦钠对链球菌、厌氧菌、产ESBL肠杆菌科细菌及非发酵菌活性的抗菌活性与亚胺培南/西司他丁相当^[5],但亚胺培南/西司他丁较哌拉西林/他唑巴坦更容易导致菌群失调和诱导耐药菌产生^[15]。基于此,临床药师建议调整为哌拉西林钠/他唑巴坦钠抗感染治疗。调整用药方案前后所用药物对目标菌的推荐级别见表1。

表 1 调整用药方案前后所用药物对目标菌的推荐级别^[7]

| 细菌 | 万古霉素 | 亚胺培南/西司他丁 | 头孢曲松 | 甲硝唑氯化钠 | 青霉素 | 哌拉西林/他唑巴坦 | 利奈唑胺 |
|---------------------|------|-----------|------|--------|-----|-----------|------|
| 链球菌 | 2 | 2 | 2 | * | 1 | 2 | 2 |
| 厌氧菌 | * | 1 | * | 1 | * | 1 | * |
| 肠杆菌属 | * | 1 | 2 | * | * | 2 | * |
| 非发酵菌(鲍曼不动杆菌/铜绿假单胞菌) | * | 1 | 3/* | * | * | 2/1 | * |

注:1. 一线推荐用药;2. 二线推荐用药;3. 体外数据结果可接受,某些菌属敏感; * 无活性或活性差,或尚不明确

3.3 出院序贯用药选择

根据《ABX 指南》^[6],链球菌感染推荐的一线用药为青霉素、阿莫西林。二线用药为头孢唑林、头孢氨苄和头孢克洛等。基于前期青霉素治疗有效,本案例出院序贯用药首选阿莫西林,次选头孢(羟)氨苄、头孢克洛。

3.4 抗感染治疗疗程

根据 Uptodate 指南,对于颈深间隙感染,治疗应持续 2~3 周,直至发热和 WBC 增多消失,局部压痛和肿胀消退,当存在骨或血管的并发症时,可能需要更长的疗程^[1]。目前报道的术后纵隔感染抗感染疗程为末次培养阳性继续治疗 ≥4 周。也有研究报道,在积极清创引流基础上,抗菌药物平均疗程为 6 周^[16]。抗感染疗程与手术清创是否彻底以及引流是否通畅/彻底有关。基于上述报道,本病例的抗感染疗程应结合患儿症状、影像学 and CRP/ESR 等指标,可为末次培养阳性后 6 周。

颈深间隙感染的治疗原则^[2]:引流、抗感染治疗和气道保护。该例患儿入院后进行积极引流,但因脓肿一直未液化,不适合手术治疗。因此早期、合理地抗感染治疗对于该患儿病情的转归具有决定性意义。由于医师对抗菌药物的抗菌谱、抗菌活性、药动学不够熟悉,使其未及时根据细菌培养结果调整用药方案,导致患儿症状迁延反复。入院第 10 天全院会诊,临床药师综合评估患儿病情,结合病原学、抗菌药物的 PK/PD 及组织分布特点,发挥自身药理学优势和微生物学优势,调整抗菌药物治疗方案,患儿病情得到控制并转危为安。该方案最大的亮点在于给予大剂量青霉素治疗,在体内细菌载量大、感染严重的情况下,采取增加给药频次,确保达到有效的 T>MIC,快速控制病情。临床药师应增加药理学和微生物学知识储备,才能更好地参与到临床治疗方案中,从而促进抗菌药物的合理使用,提高治疗的有效率和成功率。

参考文献:

[1] ANTHONY W C. Deep neck space infections in adults [J/OL]. (2019-06-06) [2020-04-18]. https://www.uptodate.com/contents/deep-neck-space-infections-in-adults?search=Deep%20neck%20space%20infections%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1.
 [2] MAHON C R, LEHMAN D C. Textbook of diagnostic microbiology [M]. Sixth Edition. America: Elsevier, 2019: 486-

517.
 [3] 李凡,徐志凯,黄敏. 医学微生物学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013: 96-102.
 [4] 曹松山,陈海燕,李燕. 婴幼儿眼部感染病原菌的分离及草绿色链球菌药敏结果分析[J]. 儿科药理学杂志,2011, 17(2): 45-46.
 [5] GILBERT D N, CHAMBERS H F, ELIOPOULOS G M, et al. 热病-桑德福抗微生物治疗指南[M]. 第 48 版. 范洪伟,王焕玲,周宝桐,译. 北京:中国协和医科大学出版社,2019: 73.
 [6] BARTLETT J G, AUWAERTER P G, PHAM P A. Johns hopkins ABX guide diagnosis and treatment of infectious diseases [M]. Third edition. America: Christopher Davis, 2012: 942-959.
 [7] 王辉,任健康,王明贵. 临床微生物学检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2016: 549-551.
 [8] 张秀珍,朱德妹. 临床微生物检验问与答[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2017: 270-274.
 [9] GARCIA L B, FONSECA M E, BENCHETRIT L C. Effect of penicillin on surface carbohydrate, hemolysin and morphology of *Streptococcus pyogenes* during and after the post-antibiotic phase [J]. J Chemother, 2004, 16(3): 238-243.
 [10] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
 [11] VALDERRAMA J A, NIZET V. Group A *Streptococcus* encounters with host macrophages [J]. Future Microbiol, 2018, 13(1): 119-134.
 [12] 杨宝峰,陈建国. 药理学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018: 369-375.
 [13] FLORENT V, SOPHIE T A, NATACHA R, et al. Antimicrobial activity against intraosteoblastic *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob agents chemother, 2015, 59(4): 2029-2036.
 [14] 田超,孟瑶,赵紫楠,等. 基于随机对照试验的儿童利奈唑胺抗感染治疗有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(10): 1-5.
 [15] YOUSSEF E, ASEERI M, KHOSHHAL S. Retrospective evaluation of piperacillin-tazobactam, imipenem-cilastatin and meropenem used on surgical floors at a tertiary care hospital in Saudi Arabia [J]. J Infect Public Health, 2018, 11(4): 486-490.
 [16] TANG G H, MAGANTI M, WEISEL R D, et al. Prevention and management of deep sternal wound infection [J]. Semin Thorac Cardiovasc, 2004, 16(1): 62-69.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-01-07 修回日期:2020-04-08)