

- surgery, 2017, 82(6): 1023-1029.
- [17] BOILARD E, BLANCO P, NIGROVIC P A. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE [J]. Nature reviews rheumatology, 2012, 8(9): 534-542.
- [18] SEMPLE J W, ITALIANO J E, FREEDMAN J. Platelets and the immune continuum [J]. Nature reviews immunology, 2011, 11(4): 264-274.
- [19] BOUDREAU L H, DUCHEZ A C, CLOUTIER N. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group II A-secreted phospholipase A(2) to promote inflammation [J]. Blood, 2014, 124(14): 2173-2183.
- [20] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A K, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. Nature immunology, 2011, 12(3): 222-230.
- [21] BHAGIRATH V C, DWIVEDI D J, LIAW P C. Comparison of procoagulant and proinflammatory effects of nuclear, mitochondrial, and bacterial DNA [J]. Shock, 2015, 44(3): 265-271.
- [22] OKA T, HIKOSO S, YAMAGUCHI O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure [J]. Nature, 2012, 485(7397): 251-255.
- [23] WU B, NI H, LI J, et al. The impact of circulating mitochondrial DNA on cardiomyocyte apoptosis and myocardial injury after TLR4 activation in experimental autoimmune myocarditis [J]. Cellular physiology and biochemistry, 2017, 42(2): 713-728.
- [24] HU Q, REN J, WU J, et al. Urinary mitochondrial DNA levels identify acute kidney injury in surgical critical illness patients [J]. Shock, 2017, 48(1): 11-17.
- [25] KRYCHTIUK K A, RUHITTEL S, HOHENSINNER P J, et al. Mitochondrial DNA and toll-like receptor-9 are associated with mortality in critically ill patients [J]. Critical care medicine, 2015, 43(12): 2633-2641.
- [26] JUNG S S, MOON J S, XU J F, et al. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology, 2015, 308(10): L1058-L1067.
- [27] GAN L, CHEN X, SUN T, et al. Significance of serum mtDNA concentration in lung injury induced by hip fracture [J]. Shock, 2015, 44(1): 52-57.
- [28] GARCIA-MARTINEZ I, SANTORO N, CHEN Y, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9 [J]. Journal of clinical investigation, 2016, 126(3): 859-864.
- [29] BOMMARDT U, CHANG K C, SWANSON P E, et al. Hotchkiss, Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis [J]. J Immunol, 2004, 172(12): 7583-7591.
- [30] COLLINS L V, HAJIZADEH S, HOLME E, et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses [J]. Journal of leukocyte biology, 2004, 75(6): 995-1000.
- [31] TSUJI N, TSUJI T, OHASHI N, et al. Role of mitochondrial DNA in septic AKI via toll-like receptor 9 [J]. Journal of the American Society of Nephrology:JASN, 2016, 27(7): 2009-2020.
- [32] NAKAHIRA K, PABON PORRAS M A, CHOI A M K. Autophagy in pulmonary diseases [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016, 194(10): 1196-1207.
- [33] GUO H, CALLAWAY J B, TING P Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. Nature medicine, 2015, 21(7): 677-687.
- [34] SCHÄFER S T, FRANKEN L, ADAMZIK M, et al. Mitochondrial DNA: an endogenous trigger for immune paralysis [J]. Anesthesiology, 2016, 124(4): 923-933.
- [35] TIMMERMANS K, KOX M, SCHEFFER G J, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels, and markers of inflammation, shock, and organ damage in patients with septic shock [J]. Shock, 2016, 45(6): 607-612.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-12-31 修回日期:2020-03-03)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.017

• 经验交流与病例报道 •

1 例解脲脲原体脑膜炎新生儿的病例分析

刘晓丽,曹译丹,马洁(吉林大学第一医院,吉林长春 130021)

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]B

[文章编号]1672-108X(2022)07-0063-03

解脲脲原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)是一种原核细胞微生物,属于脲原体属,无细胞壁,革兰染色阴性,主要在泌尿生殖道和呼吸道黏膜表面定植和复制^[1],引起泌尿生殖系统疾病。UU 是从感染的羊水和胎盘中分离出的最常见微生物,可导致母婴感染,包括早产和新生儿发病在内的不良妊娠结局^[2],以呼吸、消化和中枢神经系统感染最为常见,也可导致脑、肺等其他器官损伤^[3]。本研究通过 1 例解

脲脲原体脑膜炎新生儿的病例分析,探讨临床药师深入临床协助医师优化调整治疗方案,提高了临床药物治疗的有效性和安全性。

1 病例资料

患儿,女,1 d,2019 年 3 月 13 日因“皮肤青紫 3 h”入院。患儿系 1 胎 1 产,母孕 39⁺5 周,产程发动自然分娩,出

作者简介:刘晓丽(1984.10-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: liuxljdy@jlu.edu.

通讯作者:马洁(1987.10-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: majie123456@jlu.edu.cn.

生体质量 2.9 kg, 否认宫内窘迫及生后窒息史, 羊水粪染, 脐带、胎盘未见异常, 新生儿 Apgar 评分 1 min 8 分(肤色、反射各减 1 分), 5 min 10 分。入院前 3 h, 患儿哭闹后出现皮肤青紫, 于出生医院监测经皮血氧饱和度波动于 77% ~ 86%, 为进一步诊疗转入我院新生儿科。病程中患儿状态可, 无发热、抽搐, 自行进乳 10 mL, q1h, 尿及胎便已排出。母孕史无特殊。入院查体: 皮肤红润, 口周青紫, 前囟平坦、无紧张, 呼吸略促, 62 次/分, 三凹征阳性, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心率 138 次/分。辅助检查: 白细胞(WBC) $18.34 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(NE%) 0.82, 淋巴细胞百分比(LY%) 0.15, 血红蛋白(HGB) 158 g/L, 红细胞比容(HCT) 0.460 L/L, C 反应蛋白(CRP) 109.69 mg/L。胸片: 双肺纹理增强, 可见少许点状影。入院诊断: 新生儿肺炎。

患儿入院后给予持续气道正压通气(CPAP), 心肌酶示肌酸激酶 1 024.0 U/L, 肌酸激酶同工酶 55.0 U/L。心脏彩超示动脉导管未闭, 直径 1.8 mm, 卵圆孔未闭, 直径 3.0 mm, 静息状态下心功能未见异常。补充临床诊断: 动脉导管未闭、心肌损伤。给予抗感染(头孢吡肟)、营养心肌(磷酸肌酸钠)对症支持治疗。入院第 7 天, 患儿停用呼吸支持后呼吸平稳, 经皮血氧饱和度及心率正常。当日下午出现发热, 体温 39.1°C , WBC $11.72 \times 10^9/L$, NE% 0.71, LY% 0.15, CRP 16.55 mg/L, 继续目前抗感染治疗方案。入院第 9 天, 便秘略, 9 次/日, 肠鸣音活跃, 考虑存在腹泻病, 大便常规未见异常, 予以蒙脱石散治疗后好转。入院第 14 天, 患儿持续发热 1 周, 脑脊液常规检查(急): 蛋白 2.79 g/L, 葡萄糖(脑脊液) 0.1 mmol/L, 潘氏反应++, 白细胞-补体旁路 B 因子(WBC-BF) $3.741 \times 10^6/L$ 。血常规示 WBC、CRP 水平较前升高, 补充临床诊断: 化脓性脑膜炎, 左侧室管膜下出血吸收晚期。继续应用头孢吡肟抗感染治疗, 同时加用地塞米松注射液抗炎、预防脑积水。入院第 17 天, 患儿仍有发热, 血培养、脑脊液培养均未见异常, 暂将抗菌药物调整为美罗培南 40 mg/kg, q8h, 继续抗感染治疗。此后患儿仍间断性发热, 医师加用乳糖酸红霉素。入院第 24 天, 患儿出现抽搐, 脑脊液病原微生物高通量测序检查结果回报脲原体属(检出序列 54 条)。更正临床诊断: 解脲脲原体脑膜炎。临床医师提请临床药师会诊, 临床药师协助医师调整抗感染治疗方案, 建议停用当前所有抗感染药物, 给予注射用阿奇霉素 20 mg/(kg · d), qd, 抗感染治疗, 疗程 10 ~ 14 d。用药过程中需关注患儿消化道症状, 监测肝功能指标水平。医师接受建议, 治疗后患儿病情逐渐好转, 直至康复出院。

2 讨论

查阅文献, 脲原体脑膜炎尚无明确治疗方案, 新生儿期患者可选择的药物较少, 但对某些影响蛋白质或 DNA 合成的抗菌药物敏感, 如四环素类、氯霉素类、喹诺酮类以及大环内酯类。考虑前三类药物在新生儿群体中的严重不良反应及其对解脲脲原体存在的耐药性^[4-5], 针对本例患儿, 临床药师首选大环内酯类药物抗感染治疗, 其中红霉素较多应用于新生儿群体的感染治疗。本例患儿应用红霉素抗感染治疗后效果不佳, 临床药师考虑应用 15 环大环内酯类抗菌药物阿奇霉素。近年来, 有研究显示某些 UU 菌株对红霉素存在耐药情况^[6], 又因其具有细菌生物外膜, 使 UU 对红

霉素敏感性降低^[7]。阿奇霉素抗菌谱较红霉素更广, 体内和体外试验均证实, 阿奇霉素对 UU 的抗菌活性优于红霉素^[8-10], 且不良反应发生率较低, 尤其是发生婴儿肥厚性幽门狭窄(IHPS)的风险明显低于红霉素^[11-12]。新生儿脲原体脑膜炎需长疗程应用抗菌药物治疗, 因此临床药师考虑在新生儿脲原体脑膜炎的治疗中, 阿奇霉素较红霉素更安全有效。

阿奇霉素血脑屏障穿透能力较差, 临床上用于治疗脑膜炎也较少见, 尤其是新生儿脑膜炎。因此考虑通过增加剂量从而改善阿奇霉素穿透血脑屏障的能力。阿奇霉素注射剂型说明书中未明确提及儿童给药剂量, 《桑福德抗微生物治疗指南》^[13]推荐 >28 d 婴幼儿应用阿奇霉素日剂量 10 mg/kg。阿奇霉素剂量 10 mg/(kg · d) 在早产儿体内可产生良好的耐受性, 但此剂量不足以维持阿奇霉素浓度 >MIC₅₀^[14]。Viscardi R M 等^[15]研究表明阿奇霉素 20 mg/(kg · d), 连用 3 d, 可提高早产儿 UU 清除率。同时, 阿奇霉素在婴幼儿超说明书用药的研究显示, 治疗衣原体结膜炎, 世界卫生组织(WHO)推荐阿奇霉素剂量为 20 mg/(kg · d)^[16], 该剂量也有成功治疗伤寒的先例^[17-18]。参考以上超说明书用药的最大推荐剂量, 临床药师最终将本例患儿阿奇霉素剂量确定为 20 mg/(kg · d)。考虑患儿持续发热、感染较重, 采取常规间隔疗法不利于控制感染, 因此建议连续用药至少 10 ~ 14 d。本例患儿 4 月 6 日给予注射用阿奇霉素, 用药过程中患儿体质量增长良好, 无发热、抽搐, 各项临床指征好转。用药疗程至 14 d, 脑脊液病原微生物高通量测序回报仍存在少量脲原体属, 临床药师建议继续应用阿奇霉素治疗。4 月 30 日复查脑脊液病原微生物高通量测序未见脲原体属, 脑脊液常规、CRP 水平正常。经皮血氧饱和度及心率均正常, 无发热及抽搐。5 月 2 日, 患儿病情平稳出院。提示高剂量、足疗程阿奇霉素单药治疗新生儿解脲脲原体脑膜炎可获得较好疗效。

长期应用抗菌药物治疗可增加新生儿坏死性小肠结肠炎^[19]及晚发性败血症发生率, 甚至导致死亡^[20], 其他不良反应包括呕吐、腹痛、腹泻、喂养不耐受等胃肠道反应, 中枢神经系统损害导致的嗜睡, 以及皮疹、瘙痒等其他相关并发症。本例患儿年龄较小, 语言表达能力不足, 通过密切观察患儿体征, 未见抗菌药物相关不良反应发生。患儿皮肤红润, 前囟平坦, 无哭闹, 自行进乳较好, 进奶量 130 mL, q3h, 无呕吐, 腹软, 尿便正常。一般状态及反应尚可, 双肺及腹部未见异常。

新生儿作为特殊人群, 脑膜炎的治疗较困难, 药物选择受限。本例患儿提示高剂量单药阿奇霉素可用于新生儿解脲脲原体脑膜炎抗感染治疗, 临床药师利用药专业知识协助医师制定用药方案, 包括选择药物和调整用法用量、关注药物不良反应发生情况, 深入临床实施用药指导, 充分提高临床治疗效果及药物治疗安全性和有效性。

参考文献:

- [1] NG K F, TAN K K, CHOK M C, et al. *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* respiratory colonization in Malaysian preterm infants [J]. *J Trop Pediatr*, 2017, 63(6): 447-453.
- [2] 郑拉洁, 苏卫东, 黄育丹. 34 周以下早产儿解脲脲原体感染临床特征分析[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(1): 1-6.

- [3] 郭炽鹏, 陆春, 朱国兴. 解脲脲原体耐药性研究进展[J]. 微生物与感染, 2018, 13(4): 245-249.
- [4] WAITES K B, CROUSE D T, CASSELL G H. Therapeutic considerations for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates [J]. Clin Infect Dis, 1993. doi:10.1093/clinids/17. Supplement_1. S208.
- [5] CASSELL G H, WAITES K B, WATSON H L, et al. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection; role in prematurity and disease in newborns [J]. Clinical microbiology reviews, 1993, 6(1): 69-87.
- [6] KARABAY O, TOPCUOGLU A, KOCOGLU E, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2006, 33(1): 36-38.
- [7] PANDELIDIS K, MCCARTHY A, CHESKO K L, et al. Role of biofilm formation in *Ureaplasma* antibiotic susceptibility and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(4): 394-398.
- [8] RYLANDER M. In vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and new macrolide, CP-62993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* [J]. Scand J Infect Dis Suppl, 1988, 53(6): 12-17.
- [9] SAMRA Z, ROSENBERG S, DAN M. Susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* to tetracycline, doxycycline, erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, levofloxacin and moxifloxacin [J]. Journal of chemotherapy, 2011, 23(2): 77-79.
- [10] KRAUSSE R, SCHUBERT S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma ssp.* isolated in Germany over 20 years [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(11): 1649-1655.
- [11] EBERLY M D, EIDE M B, THOMPSON J L, et al. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis [J]. Pediatrics, 2015, 135(3): 483-488.
- [12] LUND M, PASTERNAK B, DAVIDSEN R B, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study [J]. BMJ, 2014, 348(8): g1908.
- [13] 桑福德. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 第 42 版. 中国协和医科大学出版社, 2012.
- [14] HASSAN H E, OTHMAN A A, EDDINGTON N D, et al. Pharmacokinetics, safety, and biologic effects of azithromycin in extremely preterm infants at risk for *Ureaplasma* colonization and bronchopulmonary dysplasia [J]. Journal of clinical pharmacology, 2011, 51(9): 1264-1275.
- [15] VISCARD R M, OTHMAN A A, HASSAN H E, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose [J]. Antimicrob agents chemother, 2013, 57(5): 2127-2133.
- [16] World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of *Chlamydia trachomatis* [J/OL]. Geneva Switzerland WHO, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27559553/>.
- [17] FRENCK R W, ADEL M, ISABELLE N, et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(7): 951-957.
- [18] FRENCK R W, ISABELLE N, YEHIA S, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children [J]. Clinical infectious diseases, 2000, 31(5): 1134-1138.
- [19] OKOGBULE-WONODI A C, GROSS G W, SUN C C J, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with *Ureaplasma* colonization in preterm infants [J]. Pediatric research, 2011, 69(5): 442-447.
- [20] 刘子云, 富建华. 大环内酯类抗生素防治早产儿支气管肺发育不良的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(8): 710-713.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-04-20 修回日期:2020-06-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.018

· 经验交流与病例报道 ·

儿童精氨酸生长激素激发试验致药物性血尿 1 例

谢双宇¹, 杨驰², 杜涛君¹, 陈艾¹ (1. 四川省妇幼保健院, 成都 610041; 2. 邛崃市妇幼保健院, 成都 611530)

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)07-0065-02

生长激素激发试验是用药物刺激生长激素分泌,用以判断生长激素储备功能是否正常的一种方法。常用的药物有精氨酸、左旋多巴、可乐定、胰岛素等^[1]。其中精氨酸生

长激素激发试验引起血尿的病例十分罕见,本文报道 1 例儿童生长激素激发试验后出现的良性无痛性、自限性的肉眼血尿病例,系国内首次报道。

基金项目:四川省出生缺陷临床医学研究中心项目,编号 2019YFS0531-7。

作者简介:谢双宇(1987.12-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 86566197@qq.com。

通讯作者:陈艾(1978.08-),女,博士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 13551363560@163.com。