

部分药品缺少 DDD, 导致 cDUI 未能通过儿童单位体质量用量数据来真实地反映儿童的合理用药情况^[16]。所以本研究中常用雾化吸入药物的 cDUI 只能为临床用药提供些许参考, 用药剂量、频次等需根据患儿病情及时调整, 且在患儿住院期间应密切关注病情发展, 避免药物滥用现象的发生。

参考文献:

- [1] World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization [EB/OL]. (2021-06-15) [2021-07-13]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835>.
- [2] 郭时民. 儿童安全用药问题不容乐观[J]. 卫生保健, 2016, 226(23): 50-51.
- [3] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 247-258.
- [4] 陈小燕. 用儿童药物利用指数评价儿科用药剂量合理性[J]. 中国医学创新, 2013, 10(2): 156-157.
- [5] 张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 用儿童药物利用指数评价儿科用药剂量合理性的思考与探索[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 125-128.
- [6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021 [S/OL]. (2021-12-14) [2021-12-28]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [7] 林荣芳, 黄品芳, 方素君, 等. 基于合理用药调研指标及儿童药物利用指数的儿科合理用药情况调研[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(7): 867-870.
- [8] 王丽萍, 陈志明, 马福旺, 等. 利用儿童药物利用指数评价轮状病毒肠炎患儿用药合理性[J]. 中国药师, 2016, 19(4): 730-732.
- [9] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2018 年修订版)[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2): 95-107.
- [10] 杜光, 赵杰, 卜书红, 等. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019 年版)[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-146.
- [11] 王晓玲, 许静, 季兴, 等. 儿童常用雾化吸入药物处方审核建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(2): 81-87.
- [12] 王辰, 陈荣昌, 康健, 等. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34): 2696-2708.
- [13] 赵淑清, 赵艳荣, 张王梅. 不同剂量布地奈德雾化吸入治疗哮喘急性发作患儿疗效[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(4): 213-215.
- [14] 黄善周. 不同剂量布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效分析[J]. 临床医学工程, 2019, 26(5): 665-666.
- [15] LORNE A B, JEFFREY H, MIGUEL VILLASIS-K, et al. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis (Review) [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD001726.pub5.
- [16] 林荣芳, 黄品芳, 方素君, 等. 基于合理用药调研指标及儿童药物利用指数的儿科合理用药情况调研[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(7): 867-870.

(编辑: 曾敏莉)

(收稿日期: 2022-02-04 修回日期: 2022-05-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.004

• 论著 •

临床药师参与 1 例肥胖患儿颅内曲霉菌感染的药物治疗

何丹, 曹清, 蒋隼廉, 张顺国 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要]目的: 探讨儿科临床药师在肥胖患儿颅内曲霉菌感染治疗中的作用。方法: 临床药师通过参与 1 例肥胖患儿颅内曲霉菌感染的药物治疗实践, 调整肥胖患儿用药方案, 监测抗真菌药物血药浓度、检测代谢基因并调整剂量, 降低了药物不良反应发生率。结果: 经过 1 个月抗感染治疗, 患儿病情好转出院。结论: 对于罕见颅内曲霉菌感染肥胖患儿, 临床药师进行了个体化药物治疗, 保障了儿童用药的安全性和有效性。

[关键词] 临床药师; 儿童; 肥胖; 曲霉菌

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)04-0013-05

Drug Therapy Analysis of Clinical Pharmacist Participating in a Case of Intracranial *Aspergillus* Infection

He Dan, Cao Qing, Jiang Yuelian, Zhang Shunguo (Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of intracranial *Aspergillus* infection in obese children. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the drug therapy of intracranial *Aspergillus* infection in an obese child, recommended the initial dose of the obese child, monitored the blood concentration of voriconazole, detected metabolic genes and adjusted the dose, which

作者简介: 何丹 (1995.07-), 女, 硕士, 主要从事临床药学工作, E-mail: 2208099820@qq.com。

通讯作者: 张顺国 (1968.07-), 男, 大学本科, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: zhangshunguo@scmc.com.cn。

reduced the incidence of adverse drug reactions related to voriconazole. **Results:** After 1 month of anti-infection treatment, the child was discharged from hospital with improved condition. **Conclusion:** For rare intracranial *Aspergillus* infection, clinical pharmacists should carry out individualized drug therapy for obese children to ensure the medication safety and effectiveness for children.

[**Keywords**] clinical pharmacist; children; obesity; *Aspergillus*

曲霉菌是空气中普遍存在的腐生真菌之一,人类和动物不断吸入大量真菌的分生孢子,在免疫功能正常的宿主中,孢子通常被先天免疫机制消灭,当机体患有严重疾病或长期应用大剂量激素、免疫抑制剂时,易发生曲霉菌感染,最常见的是侵袭性曲霉菌肺炎,若不及时治疗,可能危及生命^[1]。目前已报道引起人类致病的曲霉菌有烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉和土曲霉等,最常见的是烟曲霉^[2]。侵袭性曲霉菌感染是临床较常见的真菌感染类型。近年来,临床对真菌感染诊断技术不断提高,新型抗真菌药物也被不断研发,但真菌感染在免疫缺陷、造血干细胞移植和实体器官移植人群中的病死率依然很高^[3-5]。目前,关于成人中枢神经系统曲霉菌感染的病例报道较多^[6-8],但在免疫功能正常的儿童中鲜有报道。因此,本研究通过分析临床药师参与 1 例免疫功能正常的肥胖儿童颅内曲霉菌感染的治疗,探讨如何安全、有效、合理地使用抗真菌药物,为临床提供参考。

1 病例资料

患儿,女,10 岁 6 个月,身高 163 cm,体质量 70 kg,因“发热 5 d”入院。5 d 前患儿无明显诱因出现发热,体温最高达 40.7℃,伴寒战,发热时头痛(双颞区明显),偶有恶心、轻微腹痛。我院门诊给予头孢呋辛(1 500 mg,qd)静脉输注并口服奥司他韦胶囊(75 mg,bid)、小儿豉翘清热颗粒(6 g,q8h)治疗后效果不佳,于 2021 年 2 月 22 日收治入院。入院诊断:感染性发热?入院查体:腋温 38.6℃,脉搏 110 次/分,呼吸 24 次/分,血压 110/60 mm Hg。躯干皮肤可见少许脱屑样皮疹,下腹部可见 1 枚铜钱大小局部脱皮,浅表淋巴结未触及。口唇无明显干燥,咽稍充血,扁桃体 II 度肿大,口腔黏膜完整。双肺呼吸音清,未闻及啰音。腹部平坦,全腹软,未见明显肠型及包块。肝肋/剑突下未触及,脾肋下未触及。肠鸣音 5 次/分,颈软,布氏征阴性,膝反射正常,腱反射正常,巴氏征阴性,四肢肌张力正常。实验室检查:白细胞 $6.25 \times 10^9/L$,血小板 $236 \times 10^9/L$,血红蛋白 143.0 g/L,红细胞 $4.82 \times 10^{12}/L$,淋巴细胞百分比 26.2%,单核细胞百分比 13.3%,中性粒细胞百分比 59.2%,嗜酸粒细胞百分比 0.8%,嗜碱粒细胞百分比 0.5%。血淀粉样蛋白(SAA)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)均在正常范围。心肌肌钙蛋白 I(cTn I)定量 0.03 μg/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)<0.5 μg/L。头颅 CT 平扫:两侧脑室形态欠对称,左侧脑室偏大。

患儿入院后高热不退,查房可见面色苍白,精神不佳,但可自行走动。医师积极完善各项实验室检查,寻找病原菌及感染灶。实验室检查示患儿细胞免疫和体液免疫功能正常;头颅核磁共振和骨髓穿刺检查均未见

明显异常;寄生虫专项检查阴性;自身免疫性相关抗体检查阴性。2 月 25 日腰穿,脑脊液生化检查:氯离子(Cl^-) 116 mmol/L,葡萄糖(GLU) 1.9 mmol/L,LDH 270 U/L,脑脊液蛋白定量(CSF-PROT) 1 178 mg/L。脑脊液常规:无色,微浑,无凝块,红细胞 $160 \times 10^6/L$,白细胞 $60 \times 10^6/L$,多个核细胞 4%,单个核细胞 96%,潘氏蛋白试验阳性(++)。患儿脑脊液 GLU、 Cl^- 稍低,蛋白水平较高,考虑中枢感染可能性较大,给予美罗培南(1.5 g,ivgtt,q8h)联合阿昔洛韦(0.4 g,ivgtt,q8h)治疗,甘露醇(150 mL,ivgtt,q8h)降低颅内压。2 月 27 日脑脊液宏基因组高通量二代测序(NGS)结果提示:曲霉菌,序列数 4。同时,脑脊液细胞学检查与诊断提示:大量成熟淋巴细胞。在无菌体液中检测到病原菌,结合患儿临床症状,曲霉菌感染不能排除。2 月 27 日,停用美罗培南,加用伏立康唑(350 mg,ivgtt,q12h)联合氟胞嘧啶(1 g,po,q6h)抗真菌治疗。考虑脑脊液细胞学检查有大量成熟淋巴细胞,提示可能合并病毒感染,给予阿昔洛韦(0.4 g,ivgtt,q8h)经验性抗病毒治疗。治疗 7 d 后,患儿体温下降,精神好转,可下床走动,但偶有头晕、头痛,再次进行腰穿,脑脊液细胞学检查与诊断提示:较多成熟淋巴细胞及红细胞。3 月 3 日查房,患儿诉眼睛视物模糊、重影,考虑为伏立康唑引起的药物不良反应,临床药师建议进行伏立康唑血药浓度监测,同时进行药物代谢基因检测,根据药物浓度结果及代谢基因型调整给药剂量。3 月 6 日,伏立康唑稳态谷浓度:6.1 mg/L。3 月 11 日,伏立康唑代谢基因型回报:CYP2C19 * 1/* 2(636GG、681GA)型。患儿体温夜间有波动,最高 37.8℃。3 月 18 日,伏立康唑静脉使用达 3 周,改用口服继续治疗。3 月 24 日,复查脑脊液常规:无色,清,无凝块,无红细胞,白细胞 $5 \times 10^6/L$,潘氏蛋白试验阴性,脑脊液生化: Cl^- 120 mmol/L,GLU 3.0 mmol/L,LDH 168 U/L,CSF-PROT 338 mg/L,均在正常范围内。3 月 25 日,患儿抗真菌治疗疗程满 4 周,病情恢复良好,出院带药醋酸泼尼松、伏立康唑、氟胞嘧啶继续口服抗感染,1 周后复查腰穿。患儿主要治疗用药情况见表 1,脑脊液生化和常规检查见表 2。

2 讨论

2.1 颅内曲霉菌感染治疗

针对颅内曲霉菌感染,国内尚无相关指南推荐初始治疗方案,美国感染病协会(IDSA)推荐对于曲霉菌脑膜炎,首选伏立康唑,对伏立康唑不耐受或疗效欠佳者,建议改用两性霉素 B 脂质体,治疗疗程根据患者病情调整^[9]。免疫功能正常的儿童颅内曲霉菌感染较罕见,国内鲜有相关病例报道,药师通过查阅国外文献,发现 2001 年 Saulsbury F T^[10]报道了 1 例应用伊曲康唑口服

混悬液联合 γ -干扰素成功治疗慢性肉芽肿患儿烟霉菌脑脓肿的病例。Al-Maskari N 等^[11]报道了 1 例静脉使用两性霉素 B 治疗黄曲霉所致脑脓肿好转后,口服伏立康唑序贯治疗,真菌感染再次进展的病例。有研究^[12]表明,单独应用抗真菌药物治疗中枢神经系统曲霉菌感染的预后不佳,病死率高达 90%,可能与抗真菌药物的中枢渗透性较差有关。伏立康唑在体内组织分布较广(4.6 L/kg),虽然可透过血脑屏障,但中枢穿透性<50%。因单用伏立康唑可能在中枢神经系统中达不到有效治疗浓度,建议医师使用伏立康唑联合氟胞嘧啶进行抗感染治疗,氟胞嘧啶在炎性脑脊液中药物浓度可达同期血药浓度的 50%~100%。

表 1 患儿住院期间主要治疗用药情况

用药目的	具体药物	用法用量	治疗起止时间
抗感染	美罗培南+0.9%氯化钠注射液 250 mL	1.5 g, ivgtt, q8h	2 月 25~27 日
	阿昔洛韦氯化钠注射液	0.4 g, ivgtt, q8h	2 月 25 日~3 月 15 日
	注射用伏立康唑+0.9%氯化钠注射液 250 mL	350 mg, ivgtt, q12h	2 月 27 日~3 月 5 日
		200 mg, ivgtt, q12h	3 月 6~18 日
	伏立康唑片	200 mg, po, q12h	3 月 18 日至出院
抗炎	氟胞嘧啶片	1 g, po, q6h	2 月 27 日至出院
	甲泼尼龙注射液+5%葡萄糖注射液 100 mL	40 mg, ivgtt, qd	3 月 6~8 日
		20 mg, ivgtt, qd	3 月 9~12 日
	醋酸泼尼松片	10 mg, po, bid	3 月 12~15 日
		5 mg, po, bid	3 月 16~18 日
降低颅内压		5 mg, po, qd	3 月 19~20 日
	20%甘露醇注射液	150 mL, ivgtt, q8h	2 月 25 日~3 月 3 日
		150 mL, ivgtt, q6h	3 月 4~8 日
		100 mL, ivgtt, q6h	3 月 9~10 日
		100 mL, ivgtt, q8h	3 月 11~12 日
		100 mL, ivgtt, q12h	3 月 13~14 日
		100 mL, ivgtt, qd	3 月 15 日

表 2 患儿治疗期间脑脊液生化和常规检查

时间	Cl ⁻ / (mmol/L)	GLU/ (mmol/L)	LDH/ (U/L)	CSF-PROT/ (mg/L)	红细 胞	白细胞	潘氏 蛋白
正常值	120~132	2.2~3.9	100~252	120~600	0	0~15	阴性
2 月 25 日	116	1.9	270	1 178	160	60	阳性(++)
3 月 3 日	121	2.3	214	804	30	65	阳性(++)
3 月 10 日	124	3	222	416	0	45	阴性
3 月 17 日	124	3	128	490	0	53	阴性
3 月 24 日	120	3	168	338	0	5	阴性

患儿中枢曲霉菌感染明确,除了曲霉菌,病程中 2 次脑脊液细胞学检查与诊断提示较多成熟淋巴细胞,结合患儿脑脊液生化和常规,葡萄糖、氯离子含量稍低,细胞数轻度增加,以淋巴细胞为主,疑似病毒性感染,但未找到相应病原。对于病原不明的疑似病毒性脑炎,指南推荐应尽早使用阿昔洛韦积极抗感染治疗,疗程 14~21 d^[13-14]。患儿入院后经验性给予阿昔洛韦抗病毒治疗,21 d 后停药。患儿使用抗真菌药物联合抗病毒药物治疗 14 d 后,病情平稳,但中枢症状缓解较慢,3 月 3 日第一次复查脑

脊液生化常规示白细胞水平下降缓慢,考虑炎症累及脑实质,3 月 6 日加用小剂量激素对抗中枢炎症反应。对于激素的应用,国外指南推荐在高质量随机对照试验结果尚未公布前,不应常规使用激素进行治疗,激素在减轻脑水肿及脑转移的同时,也可能因免疫调节作用加速病毒复制^[13]。但国内研究^[15]表明,在动物实验中抗病毒治疗 3 d 后加用激素较早期单独加激素治疗更能有效清除体内病毒,改善炎症反应。体内研究^[16]表明,在患者感染症状出现后延迟给予糖皮质激素治疗,可控制病毒性脑炎临床症状,但可能对最终临床结局无影响。因此,本例患儿在进行抗病毒治疗 1 周后加用激素治疗是合理的,激素治疗疗程应根据患儿脑脊液及影像学改善情况及时停药,总疗程 14~21 d^[17]。本例患儿 3 月 24 日复查脑脊液常规及生化提示白细胞计数降至正常水平,潘氏蛋白转阴,GLU、Cl⁻正常,LDH 较高,但患儿临床症状已明显改善,可能与脑脊液和影像学改善滞后于临床表现有关,后续应持续复查脑脊液和影像学,直至恢复正常。

2.2 肥胖患儿抗感染药物剂量调整

本例患儿身高 163 cm,体质量 70 kg,体质量指数(BMI)26.3 kg/m²。BMI 和 BMI 百分位数是评价肥胖儿童生长发育常用指标。对于>2 岁儿童,BMI 位于生长标准曲线的第 95 百分位数以上(>P₉₅)即为肥胖^[18-19]。中国学龄儿童肥胖筛查指南推荐对于 10 岁女童,BMI>22.1 kg/m² 定义为肥胖^[20]。对于肥胖儿童,药品说明书中并没有该人群的用药剂量推荐。与非肥胖患儿比较,肥胖可影响体内蛋白质、水及脂肪分布,且血容量、心输出量较高,以上变化均可影响药物在体内的分布、代谢^[21]。对于肥胖患者,应根据药物的理化性质选择合适的矫正体质量计算给药剂量。亲水性药物脂溶性较低,难以进入脂肪组织,体内分布与理想体质量(IBW)有关;相反,亲脂性药物体内分布容积更大,需要比标准体质量剂量更大的负荷剂量才能达到相应的治疗血药浓度,与总体质量(TBW)更相关。本例患儿在治疗过程中先后使用了美罗培南、阿昔洛韦、伏立康唑和氟胞嘧啶抗感染治疗,美罗培南是亲水性小分子物质,临床药师查阅美国成人肥胖指南和《热病》均建议美罗培南在肥胖人群中不需进行剂量调整,按 TBW 进行给药剂量计算^[22]。阿昔洛韦的水溶性和脂溶性均较差,建议采用实际体质量(ABW)计算给药剂量,在正常情况下更接近药物暴露量^[23]。伏立康唑为脂溶性药物,静脉滴注建议按 IBW 或 ABW 调整给药剂量^[24]。氟胞嘧啶为水溶性药物,用 IBW 计算给药剂量^[25]。本例患儿 IBW 为 43.2 kg,药师建议美罗培南按成人剂量给予 1~2 g, q8h;阿昔洛韦推荐剂量 0.43 g, q8h;伏立康唑负荷剂量每次 400 mg, q12h,维持剂量每次 345 mg, q12h;氟胞嘧啶每次 1 g, q6h。

2.3 伏立康唑药学监护

伏立康唑是广谱三唑类抗真菌药物,主要通过抑制

麦角固醇的生物合成发挥抗菌作用。伏立康唑口服吸收迅速,在体内主要经肝药酶 CYP2C19 代谢,代谢呈非线性,当给药剂量增加,血药浓度升高,存在较大的个体间及个体内差异^[26]。伏立康唑个体化用药指南推荐:对于肝功能不全、联合应用影响了伏立康唑药代动力学药物、基因突变、发生伏立康唑药物不良反应或疗效欠佳患者需进行血药浓度监测^[26]。本例患儿 2 月 27 日使用伏立康唑(每次 350 mg, ivgtt, q12h), 3 月 3 日出现视觉障碍,考虑为伏立康唑所致不良反应,临床药师建议监测伏立康唑稳态谷浓度,同时进行药物代谢基因型检测。血药浓度结果提示 6.1 mg/L(安全范围 0.5~5.0 mg/L),代谢基因型为 CYP2C19 * 1/* 2 型。伏立康唑药物浓度超出安全范围,继续用药可能发生药物体内蓄积,易导致中毒。临床药师查阅指南:若伏立康唑血药浓度超出安全范围上限且<10 mg/L,未发生 2 级或以上不良事件时,建议维持剂量减小 20%,后复查血药浓度,根据血药浓度调整^[27]。本例患儿伏立康唑代谢基因型 * 1/* 2 属于中等代谢型,* 1 是正常功能等位基因,* 2 是一个无功能等位基因,在同等给药剂量下,与正常代谢(* 1/* 1 型)比较,伏立康唑在体内的暴露量更大^[28]。因此,本例患儿按药品说明书推荐的 8 mg/kg 维持剂量初始给药后,伏立康唑血药浓度超过浓度上限。临床药师建议伏立康唑下调剂量后,复测血药浓度,医师采纳了药师建议。3 月 11 日复测伏立康唑血药浓度,回报 4.4 mg/L,在安全范围内。调整剂量后,患儿未诉视物障碍等相关不良反应,且临床症状好转,医师继续当前治疗方案。3 月 18 日,考虑伏立康唑静脉使用已达 3 周,医师建议改为口服伏立康唑继续抗感染治疗。伏立康唑口服吸收生物利用度>90%,但存在较大的个体差异,药师建议伏立康唑口服后复查 1 次血药浓度。3 月 23 日血药浓度回报 5.5 mg/L,在安全范围内,考虑患儿目前抗感染治疗有效,临床症状、体征较平稳,医师建议出院后密切关注患儿是否发生视物障碍等不良反应,1 周后随访。

综上所述,在肥胖患儿罕见颅内真菌感染病例中,临床药师积极参与患儿的治疗过程,为临床医师提供合理建议:(1)对于肥胖患儿,应根据药物代谢动力学/药物效应动力学特点进行初始给药剂量优化;(2)在进行抗真菌治疗过程中,积极建议医师进行伏立康唑血药浓度监测及药物代谢基因检测,从而调整用药剂量,并持续复测药物浓度,减少伏立康唑不良反应发生率。肥胖患者是临床工作中需重点关注的特殊群体,对于成人肥胖的药物剂量调整,相关研究已较多,但目前鲜有针对肥胖儿童药物选择、剂量调整的相关报道。肥胖人群用药较复杂,如何进行肥胖患儿个体化给药治疗,提高疗效,减少药物相关不良反应,是儿科临床药师应重点关注的内容。对于罕见颅内曲霉菌感染肥胖患儿,临床药师进行个体化药物治疗,有利于保障儿童用药的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 胡亚美, 江载芳, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1154-1156.
- [2] LATGE J P, CHAMILOS G. *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillosis* in 2019 [J]. Clin Microbiol Rev, 33(1). doi: 10.1128/CMR.00140-18.
- [3] CASTAGNOLA E, BAGNASCO F, MENONI S, et al. Risk factors associated with development and mortality by invasive fungal diseases in pediatric allogeneic stem cell transplantation. A pediatric subgroup analysis of data from a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [J]. Bone marrow transplant, 2018, 53(9): 1193-1197.
- [4] SEOK H, HUH K, CHO S Y, et al. Invasive fungal diseases in kidney transplant recipients: risk factors for mortality [J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1824.
- [5] SUN Y, MENG F, HAN M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 1117-1126.
- [6] RATHISH B, WILSON A, WARRIER A, et al. *Aspergillus fumigatus* meningitis in an immunocompetent young woman [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2020, 63(3): 488-490.
- [7] MATSUO T, MORI N, SAKURAI A, et al. *Aspergillus* meningitis in a patient with chronic lymphocytic leukemia [J]. J Infect Chemother, 2020, 26(6): 622-624.
- [8] 胡建刚, 李东明, SYBREND H G. 曲霉所致鼻面及眼眶脑真菌病[J]. 菌物学报, 2020, 39(12): 2218-2240.
- [9] PERFECT J R, DISMUKES W E, DROMER F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
- [10] SAULSBURY F T. Successful treatment of *Aspergillus* brain abscess with itraconazole and interferon-gamma in a patient with chronic granulomatous disease [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(10): E137-E139.
- [11] AL-MASKARI N, HUSSAIN I, JUMAA S, et al. *Aspergillus flavus*-induced brain abscess in an immunocompetent child: case report [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2016, 16(2): e246-e249.
- [12] CHEN S, PU J L, YU J, et al. Multiple *Aspergillus* cerebellar abscesses in a middle-aged female: case report and literature review [J]. Int J Med Sci, 2011, 8(7): 635-639.
- [13] National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children--association of British neurologists and british pediatric allergy, immunology and infection group national guidelines [J]. J Infect, 2012, 64(5): 449-477.
- [14] TUNKEL A R, GLASER C A, BLOCH K C, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 303-327.
- [15] RAMOS-ESTEBANEZ C, LIZARRAGA K J, MERENDA A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and

- efficacy? [J]. Antivir Ther, 2014, 19(2): 133-139.
- [16] MARAS G H, UYUR Y E, SAYAN M, et al. Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy [J]. J Clin Virol, 2016, 80: 87-92. doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.002.
- [17] 唐世容, 徐祖才, 李建, 等. 糖皮质激素在脑炎与脑膜炎中的应用[J]. 医药导报, 2020, 39(7): 978-981.
- [18] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体质量的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009(7): 487-492.
- [19] STYNE D M, ARSLANIAN S A, CONNOR E L, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 709-757.
- [20] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重质量指数值分类标准[J]. 中华流行病学杂志, 2004(2): 10-15.
- [21] KYLER K E, WAGNER J, HOSEY-COJOARI C, et al. Drug dose selection in pediatric obesity: available information for the most commonly prescribed drugs to children [J]. Paediatr Drugs, 2019, 21(5): 357-369.
- [22] MENG L, MUI E, HOLUBAR M K, et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults [J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(11): 1415-1431.
- [23] TURNER R B, CUMPSTON A, SWEET M, et al. Prospective, controlled study of acyclovir pharmacokinetics in obese patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(3): 1830-1833.
- [24] NATALE S, BRADLEY J, NGUYEN W H, et al. Pediatric obesity: pharmacokinetic alterations and effects on antimicrobial dosing [J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(3): 361-378.
- [25] DAVID N G, HENRY F C, GEORGE M E, et al. 热病: 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 第 48 版. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 239.
- [26] KADAM R S, VAN DEN ANKER J N. Pediatric clinical pharmacology of voriconazole: role of pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in pharmacotherapy [J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(9): 1031-1043.
- [27] CHEN K, ZHANG X, KE X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, chinese pharmacological society [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.
- [28] MORIYAMA B, OBENG A O, BARBARINO J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 45-51.
- (编辑:邓境)
- (收稿日期:2021-06-29 修回日期:2021-07-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.005

• 论著 •

临床药师参与 1 例肝母细胞瘤患儿的治疗实践及文献复习

程艺, 周艳, 樊鑫, 吴青 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 建立应对肿瘤患儿发热的临床思维以及化疗并发恶心、呕吐等胃肠道不良反应的治疗方案。方法: 临床药师参与 1 例肝母细胞瘤化疗患儿的治疗过程, 全面分析患儿发热原因, 与临床医师讨论并优化治疗方案。查询国内外最新研究进展, 及时调整止吐药物剂量。结果: 临床医师采纳临床药师建议, 经个体化调整止吐药物剂量后患儿呕吐得到控制, 最终经外科处理后患儿体温恢复正常。结论: 临床药师参与临床治疗, 全面分析患儿发热原因并查找化疗相关突破性恶心、呕吐的治疗进展, 协助医师调整用药, 有利于发挥药师在治疗团队中的作用。

[关键词] 临床药师; 发热; 化疗相关性恶心呕吐; 药学监护

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)04-0017-04

Clinical Pharmacist's Participated in the Treatment of a Child with Hepatoblastoma and Literature Review

Cheng Yi, Zhou Yan, Fan Xin, Wu Qing (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health, China International Science and Technology Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To establish clinical thinking to deal with fever in children with tumors, as well as the treatment plan for gastrointestinal adverse reactions such as nausea and vomiting caused by chemotherapy. **Methods:** Clinical pharmacist's participated in the whole treatment process of the child, comprehensively analyzed the causes of fever in the child. And the pharmacists actively

作者简介: 程艺 (1991.03-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从儿童抗肿瘤药物合理用药研究, E-mail: 1540283236@qq.com。

通讯作者: 吴青 (1983.08-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事儿童合理用药研究, E-mail: wuqing1133@126.com。