

响,有助于提高患者治疗依从性,控制癌痛的发展,在临床应用中值得推广。

参考文献

- (1) 王叶苹,羊波,冯继锋,等.阿片类未耐受患者芬太尼静脉自控镇痛滴定芬太尼透皮贴剂的安全性与有效性(J).中国肿瘤临床,2016,43(05):194-198.
- (2) 林贵山,郑建萍,曾婧,等.大剂量芬太尼透皮贴剂治疗晚期癌痛的临床观察(J).现代肿瘤医学,2016,24(03):466-467.
- (3) 王芬,周秀敏.芬太尼透皮贴剂联合护理干预治疗中重度癌痛患者的临床疗效(J).中国肿瘤临床与康复,2015,22(11):1376-1378.
- (4) 胡文利,卢海波,胡正波,等.芬太尼透皮贴剂或吗啡缓释片治疗中重度癌痛的系统评价(J).中国药业,2015,24(18):51-55.
- (5) 张敏英,庞媛媛,吉彦璐,等.芬太尼透皮贴剂用于晚期癌痛患者镇痛68例及护理体会(J).中国药业,2015,24(05):87-88.
- (6) 宋静,施晓芳,王洁.芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛的效果及不良反应的护理(J).中华现代护理杂志,2015,21(13):1547-1550.
- (7) 李琴,徐继前,陈斌.羟考酮和吗啡对中晚期癌痛患者镇痛效果比较的Meta分析(J).实用药物与临床,2016,19(03):318-321.
- (8) 王雪仙,徐荣贵,都斌,等.大剂量阿片类药物治疗晚期癌痛患者的不良反应观察及护理(J).浙江医学,2015,37(10):904-905.

无乳链球菌致儿童细菌性脑膜炎抗感染实践

陈叶莉<sup>1</sup>,周佳<sup>2</sup>,颜志文<sup>1</sup>(1.厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003;2.上海交通大学医学院附属新华医药学部 上海 200092)

**摘要:**目的 分析药师参与的无乳链球菌致儿童细菌性脑膜炎的治疗实例,促进抗感染药物在细菌性脑膜炎的合理使用及探讨全敏感无乳链球菌抗感染治疗不佳情况下的药学思维。方法 药师参与无乳链球菌致儿童细菌性脑膜炎病例治疗,对全敏感无乳链球菌抗感染治疗不佳原因进行剖析总结。结果 药师对部分抗感染方案给出建议获得采纳后治疗取得进展,针对国内耐药情况对细菌性脑膜炎的经验治疗方案建议采用美罗培南联合万古霉素;对万古霉素进行血药浓度监测并在浓度指导下进行剂量调整;对病原菌明确为全敏感无乳链球菌抗感染治疗出现反复情况下提出细菌耐受可能并给于利奈唑胺联合青霉素抗感染建议。结论 药师参与临床治疗有助于治疗方案改进,不生搬硬套并领会指南有助与临床沟通,药师深入了解细菌耐药特性及抗菌药物药动药效学有助于优化用药,纠正用药习惯。

**关键词:**细菌性脑膜炎;无乳链球菌;抗感染治疗;青霉素耐受  
中图分类号:R969.3 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2016)-10-09157-0273-03

细菌性脑膜炎是儿童中较为常见的严重神经系统感染性疾病。无乳链球菌是围新生儿期脑膜炎感染的常见病原菌,其导致的细菌性脑膜炎常见反复,需要联合治疗,延长疗程,并被建议在启动抗感染治疗后24~48h再次腰穿进行脑脊液

培养确认是否已培养阴性。本文通过药师参与的无乳链球菌致细菌性脑膜炎治疗方案分析,促进抗感染药物在细菌性脑膜炎的合理使用及探讨全敏感无乳链球菌抗感染治疗不佳情况下的药学思维。

1 病史摘要

患儿男,2个月,体重5.4kg,以发热1天余,抽搐三次为主诉入院。查体前囟饱,双侧Babinski征阳性,无明显呼吸道、消化道、泌尿系感染表现。既往患儿因胎膜早破6天,母亲发热,34周剖宫早产,收入NICU治疗9天出院。入院当晚腰穿,脑脊液检查示脑脊液外观浑,白细胞 $1840 \times 10^6/L$ ,分类多个核60%、潘氏蛋白定性++,葡萄糖 $1.2\text{mmol} \cdot L^{-1}$ ,CRP $>160\text{mg} \cdot L^{-1}$ ,诊断细菌性脑膜炎,抗感染方案为青霉素钠 $10\text{万u}/(\text{kg} \cdot \text{次})$  q6h联合美罗培南 $40\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$  q8h静滴,并在第二日药师建议下予改青霉素为万古霉素 $15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$  q6h静滴治疗。

第三日患儿脑脊液蛋白定量 $4059\text{mg} \cdot L^{-1}$ ,继续支持细菌性脑膜炎诊断,抗感染方案不变。血常规+CRP、真菌抗原、内毒素检查基本正常。

第四日实验室检查,血、脑脊液培养均回报无乳链球菌,对青霉素、头孢曲松、万古霉素、利奈唑胺等敏感。脑脊液涂片阴性。腰穿复查脑脊液示白细胞计 $240 \times 10^6/L$ ,分类多个核60%、葡萄糖 $3.6\text{mmol} \cdot L^{-1}$ ,蛋白定量 $3539\text{mg} \cdot L^{-1}$ ,较前稍好转,续前方案。万古霉素血药浓度监测回报谷浓度 $23.35\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 根据药师建议,减量为 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}$  q6h静滴。

第七日,患儿有低热,热峰 $37.5^\circ\text{C}$ 。CRP $66\text{mg} \cdot L^{-1}$ 。今日复查万古霉素血药浓度回报谷浓度 $14.37\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,治疗范围之内,治疗方案不变。

第八日,患儿今日最高体温 $38.2^\circ\text{C}$ ,予解包散热后体温自行下降。实验室检查脑干诱发电位检查提示异常电波潜伏期延长,异常听觉诱发电位,停用万古霉素。改为青霉素钠 $15\text{万u}/(\text{kg} \cdot \text{次})$  q8h静滴,继续联合美罗培南抗感染。后转出PICU在普通病房继续抗感染治疗。

2 分析与讨论

本患儿2个月,发热,体温 $38.7^\circ\text{C}$ ,24h内抽搐发作3次,脑脊液检查白细胞明显增多,糖含量降低,蛋白质含量增高,体征阳性,细菌性脑膜炎诊断倾向明显。

2.1 初始经验致病菌分析 1月龄以上的细菌性脑膜炎患儿,常见病原菌有肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌<sup>(1)</sup>, <3个月患儿还应需考虑新生儿细菌性脑膜炎常见的致病菌,如无乳链球菌、大肠杆菌、单核细胞增生李斯特菌<sup>(1,2)</sup>。2003~2007年美国统计的587例脑膜炎患儿中,无乳链球菌致病的比例为38%<sup>(3)</sup>,国内近年来文献报道的病原菌明确的细菌性脑膜炎病原学分析,和国外比较略有差异,革兰阳性菌,以葡萄球菌、肺炎链球菌常见,革兰阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主,且MRSA、产ESBL致病菌比例可超过50%<sup>(4,5,6)</sup>。致病菌谱的差异考虑与国内抗生素滥用导致脑脊液培养阳性率较低,敏感菌检出率低有关。但也要看到产ESBL的革兰氏阴性杆菌比例很高,国际上儿童细菌性脑膜炎

指南关于 >1 月龄患儿的常用经验治疗方案为头孢噻肟或头孢曲松联合万古霉素,这显然已经不能很好的覆盖到革兰氏阴性杆菌造成的感染。

**2.2 初始抗感染方案分析** 本例患儿初始经验予青霉素联合美罗培南抗感染。该方案不能很好的覆盖可能的耐药的肺炎球菌、葡萄球菌感染。临床常考虑患儿 34 周早产,免疫力低下,单核细胞增生李斯特菌感染可能,若革兰氏阴性杆菌感染产 ESBL 可能,参考指南氨苄西林联合头孢噻肟推荐方案给出了上述的青霉素钠与美罗培南联合方案。单核细胞增生李斯特菌为革兰氏阳性杆菌,除了对头孢菌素天然耐药外,对大多数抗生素是敏感的,包括美罗培南、万古霉素等<sup>(7)</sup>。所以使用青霉素联合美罗培南是不能扩大抗菌谱,没有必要的,且考虑国内目前的细菌性脑膜炎的治疗疗程、剂量,两者导致神经系统毒性可能性大<sup>(8)</sup>。建议临床抗感染方案可为万古霉素联合美罗培南。入院第二天,临床采纳建议,停用青霉素改为万古霉素,覆盖可能耐药的致病菌,符合指南经验治疗推荐及国内致病菌情况。建议万古霉素在美罗培南静滴 2h 后开始静滴,减少听力损害的可能性<sup>(9)</sup>。

**2.3 万古霉素用药分析** 万古霉素指南推荐剂量 15mg 为超说明书用药,在大剂量导致不良反应与脑膜炎治疗延迟导致后遗症之间,个人支持指南推荐,需做好知情同意,并积极做好血药峰谷浓度监测。首次监测谷浓度  $23.35 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,以目标谷浓度  $15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  推算,建议临床调整为每次  $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 次, q6h 静滴。临床采纳 2 天后复查谷浓度在目标之内,是血药浓度监测指导药物应用的实例。

**2.4 明确病原菌** 入院第 4 天患儿血、脑脊液培养报无乳链球菌生长,对青霉素、头孢噻肟、万古霉素、利奈唑胺敏感,对克林霉素、四环素耐药。无乳链球菌是一种  $\beta$  溶血链球菌,寄生于人类消化道及泌尿生殖道的细菌,目前普遍认为其是围产期严重感染性疾病的主要致病菌之一,有报道母亲生殖系统有无乳链球菌定植,经阴道分娩的新生儿 50% 可发生定植<sup>(10)</sup>。患儿虽然剖宫产出感染率较低,但为胎膜早破 6 天,母亲发热,各无菌体液皆培养出无乳链球菌,脑膜炎致病菌倾向明确。

**2.5 无乳链球菌耐受分析** 指南首选青霉素或氨苄西林,备选三代头孢,选用前皆应考虑联用氨基糖苷类,如庆大霉素  $2.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  q8h。无乳链球菌对  $\beta$  内酰胺类敏感,少见耐药菌株,国内外其耐药性监测都发现,数十年来,青霉素敏感菌株一直达 95% 以上<sup>(11,12)</sup>。但无乳链球菌的青霉素耐受现象一直在报道,青霉素耐受的比由于检测方法不同比例从 4% ~ 30% 波动,青霉素耐受机制为细菌编码自溶酶的基因缺陷,导致作用于细胞壁的抗生素对这类细菌杀菌效果延迟或下降<sup>(13,14)</sup>。脑脊液致病菌清除快慢与脑膜炎的并发症发生几率相关<sup>(15)</sup>,故指南推荐无乳链球菌应考虑联合用药,染性心内膜炎指南里也有类似推荐,氨基糖苷类联合  $\beta$  内酰胺类具有协同作用,可能的协同机制为细胞壁破坏后,有利于其进入胞浆发挥静期杀菌作用<sup>(16)</sup>。患儿美罗培南万古霉素联用两日后有发热,热峰下降不明显,腰穿结果提示白细胞计数仍高,无乳链球菌耐受,需联合抗感染是必要的。但国内

氨基糖苷类儿童用药经验较少,需要血药浓度检测以达到最佳协同作用,其耳、肾毒性也是临床医生需考虑的问题,药师建议可根据培养及药敏结果,考虑青霉素联合利奈唑胺治疗,疗程 21 天。利奈唑胺作用于细菌 50S 亚基,对静止期细菌有作用,对链球菌也是杀菌剂,且透过血脑屏障,副作用较氨基糖苷类小。

**2.6 明确病原菌的特异性治疗** 万古霉素与美罗培南对青霉素耐受的无乳链球菌未见协同作用的报道,考虑两者都为作用于细胞壁药物,两者联用协同甚微。且患儿第八日脑干诱发电位检查提示异常听觉诱发电位,听力的损害不管是细菌性脑膜炎引起、早产儿神经功能不全引起还是药物不良反应引起,停用万古霉素调整抗感染方案是必须的。本患儿给予万古霉素或青霉素钠与美罗培南的联用不宜。青霉素联合利奈唑胺是更佳的选择。

### 3 总结与体会

临床医师经验性治疗现象多见,药师在理解掌握循证医学知识时,如何和临床医生交流,不硬套指南,在理论和我国现实耐药情况中取得最佳方案。另外,药师在万古霉素药动力学中,发挥自身专业知识,根据血药浓度调整给药方案,监测疗效避免不良反应,是扬长避短立足临床的好支点。在对病原菌明确为全敏感无乳链球菌抗感染治疗出现反复情况下,深入了解细菌耐药特性及抗菌药物药理学提出青霉素联合利奈唑胺抗感染,可优化用药方案。

#### 参考文献

- (1) 桑福德. 热病抗微生物治疗指南(新译 44 版) [M]. 中国协和医科大学出版社 2015: 8.
- (2) Le Saux N, Canadian Paediatric Society, et al. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age [J]. Paediatr Child Health. 2014 Mar; 19(3): 141-146.
- (3) Michael C. Thigpen, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007 [J]. N Engl J Med 2011; 364: 2016-25.
- (4) 张莉, 等. 病原菌明确的细菌性脑膜炎 146 例临床及病原学分析 [J]. 中国循证儿科杂志 2013 8(3): 161-166.
- (5) 谢永强, 等. 儿童细菌性脑膜炎病原学及耐药性分析 [J]. 临床儿科杂志 2011 29(11): 1037-1040.
- (6) 周仲松, 等. 中枢神经系统感染 280 例的类型与病原菌分布 [J]. 中国抗感染化疗杂志 2002 2(3): 173-176.
- (7) 李迎慧, 等. 李斯特菌的耐药性及耐药基因 [J]. 国外医学卫生学分册. 2004 31(2): 120-123.
- (8) 伦新强. 青霉素类药物的神经毒性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2001 21(10): 625-626.
- (9) Steven C. Buckingham, et al. Early Vancomycin Therapy and Adverse Outcomes in Children With Pneumococcal Meningitis [J]. Pediatrics, 2006, 117(5): 1688-94.
- (10) 朱敏, 等. 围产期 B 族链球菌感染的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志 2005 40(2): 137-141.
- (11) 胡付品, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国抗感染化疗杂志 2012 12(5): 321-329.
- (12) Berg BR, Houseman JL, et al. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococcus isolates from prenatal screening samples [J]. J Clin

Microbiol. 2014; 52(9): 3499-500.

(13) C Betriu et al. Antibiotic Resistance and Penicillin Tolerance in Clinical Isolates of Group B Streptococci (J). Antimicrob Agents Chemother. 1994 38(9): 2183-6.

(14) Kim KS, Anthony BF. Penicillin tolerance in group B streptococci isolated from infected neonates (J). J Infect Dis, 1981 Nov; 144(5): 411-9.

(15) Lebel MH, McCracken GH. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children (J). Pediatrics. 1989; 83: 161-167.

(16) Kim KS. Effect of antimicrobial therapy for experimental infections due to group B Streptococcus on mortality and clearance of bacteria (J). J Infect Dis. 1987 Jun; 155(6): 1233-41.

### 活血化瘀中药应用不良反应 80 例临床分析

彭貽燕 陈勇飞 彭进军(深圳市龙岗区第四人民医院中医内科 深圳 518112)

**摘要:**目的 探究活血化瘀中药应用不良反应情况。方法 择取 2013 年 5 月~2015 年 10 月至我院进行疾病诊疗的活血化瘀中药所致不良反应患者 80 例纳入本次实验研究,对中药的药物名称、不良反应情况进行临床分析总结。结果 所有活血化瘀中药不良反应类型中占据比例最高的为血栓通注射液,占据不良反应发生率为 32.50%,与其他种类的中药不良反应发生率比较数据差异显著,  $P < 0.05$ ; 中药所致不良反应中皮肤系统受损所占比例最高, 占据百分比为 32.50%, 分析其主要临床表现包括皮疹、皮肤瘙痒、红斑、面部潮红等。结论 依据中药应用不良反应情况提示相关部门应加强对中药制剂的研究, 最大程度上减少药物不良反应情况, 促进药物的合理应用。

**关键词:** 活血化瘀; 中药; 不良反应; 应用

中图分类号: R969.3 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2016)-10-0797-0275-02

临床研究显示, 活血化瘀类中药对于凝血机制与血液流变学等方面的应用价值十分显著, 目前已经被广泛应用于血流不畅、血栓<sup>[1]</sup>等疾病的临床治疗中, 包括冠心病、高血压、骨折、类风湿关节炎<sup>[2]</sup>等疾病类型, 另外, 该类中医药物同时伴有一定的药物不良反应情况, 其中以中药注射液最为常见, 不良反应发生率可达到 30.00% 左右。若使用不当将会对患者产生诸多不良影响。为此, 本次研究回顾性分析了本院 2013 年 5 月~2015 年 10 月收治的 80 例活血化瘀中药所致不良反应患者的临床资料, 并分析其用药情况、分布规律、不良反应类型等, 为今后的临床研究提供相关的参考依据, 详情见下文。

#### 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 择取 2013 年 5 月~2015 年 10 月至本院进行疾病诊疗的活血化瘀中药所致不良反应患者 80 例纳入本次实验研究, 所有患者均经过临床常规诊断后显示疾病被确

诊; 均在知情同意的前提下纳入本次实验研究; 本次研究均经过伦理委员会的批准同意。

80 例患者中男性患者占据百分比为 53.75% (43/80), 女性患者占据百分比为 46.25% (37/80), 年龄最大的 88 岁, 最小的 48 岁, 中位数年龄为 (63.26 ± 3.12) 岁; 12 例脑血管疾病, 16 例心血管疾病, 6 例下肢动脉硬化鼻塞症, 10 例关节脱位或者骨折, 12 例类风湿关节炎, 11 例糖尿病, 13 例心血管合并其他基础疾病。

**1.2 研究方法** 对所选患者的病例资料进行仔细分析并评估, 采用本院自行设计的活血化瘀类中药不良反应统计表对药物不良反应情况进行调查统计, 对调查人员进行相关培训, 明确调查目的、内容、流程等, 对调查资料进行统计学分析、处理, 包括患者疾病类型、中药名称、不良反应情况等。

**1.3 评价指标** 分析活血化瘀类中药致不良反应的药物名称、患者不良反应类型、患者过敏史等。

**1.4 统计学处理** 将所有不良反应患者的相关数据均纳入 SPSS 21.0 的统计学软件中进行分析处理, 计数资料用百分比、率表示,  $\chi^2$  检验比较, 当两组数据差异显著时用  $P < 0.05$  进行表示。

#### 2 结果

**2.1 活血化瘀类中药致不良反应的药物名称分析** 所有中药不良反应类型中占据比例最高的为血栓通注射液, 占据不良反应发生率为 32.50%, 与其他种类的中药不良反应发生率比较数据差异显著,  $P < 0.05$  (见表 1)。

表 1 所有不良反应的活血化瘀类中药类型统计分析 n (%)

药物名称	n	百分比/%
舒血宁注射液	10	12.50
香丹注射液	12	15.00
血塞通注射液	16	20.00
复方丹参注射液	16	20.00
血栓通注射液	26	32.50
总计	80	100.00

**2.2 不良反应情况** 中药所致不良反应中皮肤系统受损所占比例最高, 占据百分比为 45.00%, 分析其主要临床表现包括皮疹、皮肤瘙痒、红斑、面部潮红等 (见表 2)。

表 2 不良反应情况分析 n (%)

受累系统	不良反应情况	百分比
心血管系统	胸闷、心慌	6(7.50)
呼吸系统	呼吸困难、口唇发绀	5(6.25)
消化系统	恶心、呕吐、腹胀、腹痛、便秘、口干	13(16.25)
神经系统	头痛、头晕、手脚麻木	20(25.00)
皮肤与皮下组织	瘙痒、皮疹、丘疹、面部潮红	36(45.00)

**2.3 患者过敏史** 80 例患者中 18 例患者有药物过敏史, 占据百分比达到 22.50% (18/80), 其中 8 例患者药物种类  $\geq 2$  种, 所占百分比达到 10.00% (8/80); 分析过敏药物包括青霉素、磺胺、红霉素、头孢菌素、庆大霉素等, 另外, 某些过敏患者涉及的药物还包括舒血宁、丹参、水杨酸、果糖等。

#### 3 讨论