

经导管肝动脉化疗栓塞术患者围术期抗菌药物应用方案探讨

戎佩佩*(武汉大学人民医院药学部,武汉 430060)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5014-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.40

摘要 目的:为经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)围术期合理使用抗菌药物提供参考。方法:临床药师在充分评估1例原发性肝癌患者的病情后,查找并评价当前与TACE围术期抗菌药物给药方案相关的最佳临床证据。以“hepatocellular carcinoma”“antibiotic prophylaxis”“肝癌”“经导管肝动脉化疗栓塞术”等为主题词,计算机检索Cochrane Library(2015年4期)、Medline(1980—2015年)、中国期刊全文数据库(1990—2015年),并对所获证据进行评价分析。结果:共筛选出与临床问题密切相关的1个系统评价/Meta分析,10个随机对照试验和2个临床指南。通过文献分析认为该患者不需要预防性使用抗菌药物。结论:采用循证医学方法,为该患者制订合理的用药方案,不仅可以促进抗菌药物的合理使用,减少细菌耐药,节约治疗费用,同时有利于引导医患双方共同承担医疗不确定性的风险。

关键词 经导管肝动脉化疗栓塞术;围术期;预防性使用抗菌药物;循证

Discussion on Antibiotics Program for Patient Underwent Transcatheter Arterial Chemoembolization during Perioperative Period

RONG Peipei(Dept. of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of antibiotics during perioperative period of transcatheter arterial chemoembolization (TACE). METHODS: After full evaluation of 1 cases of primary liver cancer patient's conditions, the optimal clinical evidences were retrieved and evaluated, which were related to antibiotics regimen during perioperative period of TACE. Using "hepatocellular carcinoma" "antibiotic prophylaxis" "hepatic cancer" "TACE" as subjects, the evidence were retrieved from Cochrane Library (issue 4, 2015), Medline (1980 to 2015) and CJFD (1990 to 2015) and then evaluated. RESULTS: 1 meta-analysis or systematic review, 10 RCTs and 2 practice guidelines were identified. This patient didn't need to use antibiotics to prevent infection according to literature analysis. CONCLUSIONS: The rational treatment plan according to evidence-based medicine methods for patients can not only promote the rational use of antibiotics, reduce bacterial drug resistance and treatment cost, but also guide both doctors and patients to take the indeterminate risk of medicine.

KEYWORDS Transcatheter arterial chemoembolization; Perioperative period; Prophylactic use of antibiotics; Evidence-based

动的开展显著提高了门诊哮喘/COPD患者吸入装置使用的依从性,提升了患者对于临床药师的信任感和认可度;圈员们积极投身于活动,提高了沟通能力、责任心、自信心和荣誉感;同时,还提高了我院药学服务质量和内涵,实现了临床药师的专业价值。本研究与其他相关报道相比^[9-10],对吸入装置使用的依从性和操作步骤的评价制订了重点更突出、标准更明确的细则,统一了不同患者和相同患者干预前后对比的评分标准,并通过微信公众号用药咨询服务为患者提供帮助与指导。但本研究尚未针对患者的文化程度和经济收入进行统计分析,故在本期QCC活动结束后,门诊慢病管理小组将继续探究上述因素对依从性的影响,根据患者的实际情况进行个体化的对策拟定,提高患者依从性、减轻其经济负担。

参考文献

- [1] 林瑞荣. 品质管理[M]. 厦门: 厦门大学出版社, 1996: 180.
- [2] Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 932.
- [3] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the

diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347.

- [4] 王临润, 张国兵, 汪洋, 等. 品管圈在医院药剂科质量管理持续改善中的应用[J]. *中国药房*, 2010, 21(37): 3491.
- [5] 张幸国, 赵青威, 李盈, 等. 品管圈在医院药学管理中的探索与实践[J]. *实用药物与临床*, 2009, 12(4): 233.
- [6] 王洁, 莫永珍, 卞茸文. 中文版8条目Morisky用药依从性问卷在2型糖尿病患者中应用的信效度评价[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(12): 1101.
- [7] 周冬初, 颜素华, 肖岚, 等. 品管圈在降低自动发药机卡药数目中的应用[J]. *中南药学*, 2016, 14(4): 429.
- [8] 吴秋惠, 张桂凡, 杨凡, 等. 药师指导正确使用吸入剂对提高哮喘治疗的作用[J]. *药学与临床研究*, 2016, 24(1): 81.
- [9] 王星, 苏长海, 苏伊新. 影响慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者吸入剂使用因素的研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(2): 275.
- [10] 冯莉莉, 李剑, 翁建华. 慢性阻塞性肺疾病住院患者使用吸入剂宣教[J]. *医药导报*, 2015, 34(7): 978.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 027-88041911。
E-mail: rpp1987@hotmail.com

(收稿日期: 2016-03-15 修回日期: 2016-08-03)
(编辑: 张元媛)

原发性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌,是起源于肝细胞的恶性肿瘤。在我国,85%~90%的肝癌是在肝炎后肝硬化的基础上发生的。由于肝癌具有丰富的血供,且90%以上来源于肝动脉,因此加入化疗药物的栓塞剂可阻断肿瘤供血动脉,并同时在肿瘤局部聚集高浓度的化疗药物,以发挥最大限度的杀伤作用,这种治疗方法称为经导管肝动脉化疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)^[1-2]。TACE具有创伤较小、适应证较广、可重复性强、疗效较好等特点,可作为不能手术切除的中晚期肝癌患者的治疗方法^[3]。目前,国内外对于TACE围术期没有一致的抗菌药物应用方案;此外,我国2015年版《抗菌药物临床应用指导原则》^[4]中给出的建议和美国介入和放射学会《TACE、栓塞和灌注化疗的质量改进指南》^[5]中的建议存在较大分歧。为此,本研究进行了较为全面的证据收集和评价,并以此为依据,对1例肝癌患者TACE围术期抗菌药物的应用方案进行分析。

1 临床资料

患者男性,58岁,个体从业者,因“间断性右上腹疼痛、纳差伴双下肢乏力1月余”入院。既往有慢性乙型肝炎病史30年,并存在青霉素过敏史。

入院查体:体温(T)36.5℃,心率(P)80次/min,呼吸(R)23次/min,血压(BP)125/84 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);面容、皮肤、巩膜轻度黄染,浅表淋巴结未触及;心肺查体未见明显异常;腹部略膨隆,腹壁静脉曲张,肝肋下未及,脾肋下2 cm,肝区叩击痛阳性,肝浊音界缩小,Murphy征(-),移动性浊音(+),肠鸣音正常;双下肢可见凹陷性水肿,余无异常。辅助检查——(1)血常规:白细胞计数(WBC)4.1×10⁹ L⁻¹,红细胞计数(RBC)5.3×10¹² L⁻¹,血小板(PLT)820×10⁹ L⁻¹,血红蛋白(Hb)91 g/L;(2)乙肝两对半:乙肝表面抗原(HBsAg)(+),乙肝E抗体(HBe-Ab)(+),乙肝核心抗体(HBcAb)(+);(3)肝功能:丙氨酸转氨酶(ALT)231 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)156 U/L,总胆红素(TBIL)33.5 μmol/L,直接胆红素(DBIL)26.7 μmol/L,间接胆红素(IBIL)8.6 μmol/L,碱性磷酸酶(ALP)354 U/L,谷氨酰转氨酶(GGT)132 U/L,白蛋白(ALB)31.4 g/L;(4)甲胎蛋白(AFP)695 ng/mL;(5)凝血机制:凝血酶原时间(PT)12 s;(6)钡餐透视:食管、胃底静脉曲张;(7)腹部彩色多普勒:肝右叶可见2个低回声光团,分别为4.2 cm×4.7 cm×5.9 cm,4.3 cm×3.6 cm×4.5 cm,形态不规则,边界欠清晰,内部回声不均匀,提示肝占位性病变,脾大,腹水(少量);(8)CT扫描:肝右叶可见两个不规则低密度块影,大小分别为50.3 mm×62.0 mm,46.8 mm×39.5 mm,病灶边缘模糊,其内见异常血管显影。腹膜后未见明显肿大的淋巴结。增强扫描:呈不规则强化。

2 患者病情评估及治疗方案

根据我国原发性肝癌相关诊疗规范^[3]及患者影像学、辅助检查等结果,该患者诊断为原发性肝癌成立。入院诊断:(1)原发性肝癌;(2)肝炎肝硬化;(3)Child-Pugh 肝功能B级。该患者符合TACE适应证,且可排除TACE禁忌。经介入科会诊,拟行TACE(碘化油乳剂10 ml+氟尿嘧啶250 mg+表柔比星20 mg+洛铂20 mg),该患者术前未给予抗菌药物预防感染,患者及家属均接受该治疗方案。

3 证据检索

为制订TACE围术期抗菌药物应用方案,笔者计算机检索Cochrane Library(2015年4期)、Medline(1980—2015年)、中国期刊全文数据库(CJFD,1990—2015年),采用主题词检索和自由词检索相结合的策略。检索主题词为“hepatocellular carcinoma”“hepatic malignancy”“transcatheter arterial chemoembolization”“transarterial”“interventional”“meta analysis”“systematic review”“randomized controlled trial (RCT)”“guideline”“prophylactic use of antimicrobial”“prophylactic antibiotics use”“usage of prophylactic antibacterial”“antibiotic prophylaxis”“肝癌”“经导管肝动脉化疗栓塞术”“介入治疗”“抗菌药物”“围手术期”“预防使用”“指南”“指导原则”“Meta分析”“系统评价”“随机对照试验(RCT)”等。

对所获证据的真实性、重要性和实用性进行评价,主要指标包括是否采用随机、盲法及病例的纳入标准和排除标准等。依据CONSORT标准筛选出混杂因素少、产生偏倚小的高质量RCT。共筛选出与临床问题密切相关的1个系统评价/Meta分析(包括Cochrane系统评价计划书)^[6],10个RCT^[7-16]和1个临床指南^[4],并手动添加1个指南^[4],详见表1。所纳入的随机对照试验设计合理,随机分配方法正确,均采用双盲法,失访率低,基线情况较一致。所纳入的系统评价和Meta分析均有合理的纳入和排除标准,资料收集和数据处理得当,引证质量高,偏倚较小。采用2001年牛津循证医学中心证据分级标准,将所获得的证据分级,本研究纳入文献均为A级证据(大型随机对照试验、基于随机对照试验的系统评价或Meta分析),证据级别高,结论可靠。上述所有针对术前无感染高危因素的原发性肝癌患者所进行的研究均证实,围术期应用抗菌药物预防感染组和不应用抗菌药物预防感染组患者术后感染发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除2015年版《抗菌药物临床应用指导原则》^[4]以外,所有RCT、系统评价/Meta分析和临床指南均不推荐术前无感染高危因素的原发性肝癌患者TACE围术期预防应用抗菌药物;而对于术前存在感染高危因素的患者而言^[13-15],围术期给予抗菌药物可降低术后感染的发

表1 文献检索结果统计

Tab 1 Results of literature retrieval

数据库来源	证据类型	研究数	主要结果评述
《抗菌药物临床应用指导原则》	指南 ^[4]	未纳入	建议使用第一、二代头孢菌素±甲硝唑,术前0.5 h静脉给药,给药时间不超过24 h
Cochrane Library(Issue 4,2015)	系统评价 ^[6]	1	共210例患者纳入分析,用和不用抗菌药物患者发热率、WBC、CRP、平均住院时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);原发性肝癌患者经TACE治疗可能不需要预防性使用抗菌药物
	RCT ^[7-9]	3	Wang JY等 ^[8] 研究证实,术前预防性使用抗菌药物组(头孢唑林,单剂量)和术前不用抗菌药物组术后感染发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),TACE术前无需使用抗菌药物
Medline(1980—2015年)	系统评价 ^[6]	1	共210例患者纳入分析,用和不用抗菌药物患者发热率、WBC、CRP、平均住院时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),原发性肝癌患者经TACE治疗可能不需要预防性使用抗菌药物。
	RCT ^[7-15]	10	Castells A等 ^[10] 将75例患者随机分为预防性使用抗菌药物(头孢唑林+甲硝唑)和不预防性使用抗菌药物,两组患者均未出现感染,患者术后发热系肿瘤细胞坏死所致,肝癌合并肝硬化患者经TACE治疗不需要预防性使用抗菌药物
	美国指南 ^[5]	1	许多医师建议术后给予抗革兰氏阴性菌药3~7 d,然而没有证据显示常规预防性使用抗菌药物存在获益。若患者存在Oddi括约肌不完整,可于术后给予抗菌药物2周;若能正常饮食,应立即转为口服
CJFD(1990—2015年)	RCT ^[16]	1	高峰等 ^[16] 研究证实,术前无感染高危因素的原发性肝癌患者TACE术后无需使用抗菌药物预防术后感染

生率,在不同的临床研究中使用了不同的给药方案,药物选择和给药时间尚无统一的标准。

4 分析与实施

根据以上证据以及该患者的基础情况,笔者认为对于该患者而言,不存在高龄、体质差、免疫力低下、有胆道重建手术史或Oddi括约肌不完整(Oddi括约肌切开、胆道引流、胆肠吻合)等高危因素,因此术前无需预防性使用抗菌药物。如果该患者穿刺过程顺利,则术后无需使用抗菌药物。需要特别说明的是,目前尚无临床研究提供发生意外污染时的最佳处理方法。临床药师认为,如果该患者穿刺过程不顺利,则可能遭到污染,此时可参照污染手术的预防用药方法立即给药,或于术后根据可能的病原菌选择抗菌药物预防感染。可能病原菌包括:金黄色葡萄球菌、链球菌属、棒状杆菌属、肠道菌群等。由于该患者存在青霉素过敏史,所以应避免使用青霉素类药物。根据生理药理学原理,首选经胆道排泄较多且能覆盖上述菌群的抗菌药物,同时结合我院药品供应情况和药物经济学原则,建议选择头孢曲松1g+甲硝唑0.5g,静脉给药1次。

该患者术前未给予抗菌药物预防感染,TACE过程顺利,术后第2天出现低热(体温在38.0~38.5℃),无寒战,实验室检查结果无明显异常,考虑为术后肿瘤组织坏死物吸收入血所致,未行特殊处理,术后第3天体温自行恢复至正常,患者精神状况良好,患者及家属对治疗效果满意。

5 结语

循证医学是一种新的医学模式,该模式要求将当前所能获得的最好研究证据、医务人员的专业技能和患者的愿望结合,从而制订出适合该患者的最佳治疗措施。本案例通过对1例TACE围术期患者的抗菌药物应用进行分析,探讨了如何将循证医学的理论和应用于临床解决实际问题。在解决问题的过程中,药物相关信息的使用和药物前瞻性决策均需要证据的支持。因此,掌握药学信息的收集和评价方法,获取全面、有效、及时的证据,能更好地为临床服务。在本案例中,临床药师从循证医学的观点出发,通过系统地收集文献,评价药物研究的证据,获得药物疗效、安全性、经济学等方面的研究资料,然后权衡当前证据、患者个体情况和本院药品等方面因素,最后提出了临床药物治疗建议,被医师采纳,并收到了较好的治疗效果,不仅可以促进抗菌药物的合理使用,减少细菌耐药,节约治疗费用,同时有利于引导医患双方共同承担医疗不确定性的风险。

参考文献

[1] 周泽健,罗鹏飞,邵培坚,等.介入治疗后38例中晚期肝癌患者生存5年以上的因素分析[J].中华放射学杂志,2002,36(9):792.

[2] Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States: prognostic features, treatment outcome, and survival[J]. *Cancer*, 1996, 77(11):2 217.

[3] 中华医学会放射学分会介入学组协作组.原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术操作规范专家共识[J].中华放射学杂志,2011,45(10):908.

[4] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[M].北京:人民卫生出版社,2015:154.

[5] Brown DB, Nikolic B, Covey AM, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23(2): 287.

[6] Wang J, He XD, Zhang YC. Antibiotic prophylaxis in transarterial therapy of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26(2):85.

[7] Ebisutani C, Sato S, Nishi K, et al. Antibiotic prophylaxis in transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma: an open randomized prospective study of oral versus intravenous administration[J]. *Intern Med*, 2010, 49(12):1 059.

[8] Wang JY, Chen Y, Lu W, et al. Necessity of prophylactic antibiotics in patients with primary liver cancer undergoing transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study[J]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2005, 25(6):757.

[9] Plentz RR, Lankisch TO, Bastürk M, et al. Prospective analysis of German patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization with or without prophylactic antibiotic therapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(7):1 134.

[10] Castells A, Bruix J, Ayuso C, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma, antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(4):410

[11] Reed RA, Teitelbaum GP, Daniels JR. Prevalence of infection following hepatic chemoembolization with cross-linked collagen with administration of prophylactic antibiotics[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1994, 5(2):367.

[12] Ryan JM, Ryan BM, Smith TP. Antibiotic prophylaxis in interventional radiology[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(6):547.

[13] Geschwind JF, Kaushik S, Ramsey DE, et al. Influence of a new prophylactic antibiotic therapy on the incidence of liver abscesses after chemoembolization treatment of liver tumors[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13(11):1 163.

[14] Patel S, Tuite CM, Mondschein JI, et al. Effectiveness of an aggressive antibiotic regimen for chemoembolization in patients with previous biliary intervention[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(12):1 931.

[15] Khan W, Sullivan KL, McCann JW, et al. Moxifloxacin prophylaxis for chemoembolization or embolization in patients with previous biliary interventions: a pilot study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(2):W343.

[16] 高峰,张雪娜,陈茂振,等.原发性肝癌TACE术后预防性抗生素应用价值研究[J].介入放射学杂志,2013,22(2):151.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-06-17)

(编辑:黄欢)