

临床药师参与1例中性粒细胞缺乏伴发热白血病患儿的个体化药物治疗实践^Δ

邓冬梅*, 杨 雪, 杨 程, 吴 畏, 陈剑鸿[#](第三军医大学第三附属医院药剂科, 重庆 400042)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4999-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.29

摘 要 目的:探讨临床药师在中性粒细胞缺乏伴发热(以下简称“粒缺伴发热”)白血病患儿的药物治疗过程中的作用。方法:临床药师参与1例粒缺伴发热白血病患儿的药物治疗过程,考虑到患儿血小板持续减少并伴有鼻衄,结合其年龄、临床症状、实验室检查指标及相关指南,临床药师分析可能与化疗药物所致的骨髓抑制以及头孢哌酮钠舒巴坦钠所致的药源性出血有关,故建议立即停用头孢哌酮钠舒巴坦钠,改用注射用美罗培南1.0 g, ivgtt, q8 h抗感染,加用重组人血小板生成素注射液15 000 U, sc, qd升血小板;治疗过程中,考虑到患儿中性粒细胞($0.17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)、血小板水平($11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)仍偏低,建议继续行抗感染、升血小板治疗,并继续使用脾多肽注射液辅助增强造血功能;待患儿病情稳定,中性粒细胞恢复正常后,先后建议停止升血小板、抗感染治疗;同时行体温监测、血常规等相关指标检查与不良反应监测等药学监护。结果:医师采纳临床药师建议。患儿体温下降,血象逐渐恢复,未发生感染,顺利进入下一轮化疗。结论:临床药师参与粒缺伴发热白血病患儿的药物治疗过程,应重视药源性疾病的预防、诊断和治疗,并利用其自身专业优势,以药物可能对血液系统所造成的影响以及药物的药效学、药动学特点为切入点,结合患儿年龄、病情等具体情况作出综合分析,协助医师制订和优化药物治疗方案,保证了用药的安全、有效。

关键词 临床药师;药学监护;骨髓抑制;中性粒细胞缺乏伴发热;白血病;儿童

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Drug Treatment for a Leukemia Child with Neutrophil Deficiency Complicated with Fever

DENG Dongmei, YANG Xue, YANG Cheng, WU Wei, CHEN Jianhong (Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Third Military University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in the process of drug treatment for leukemia children with neutrophil deficiency complicated with fever (NDCF). METHODS: Clinical pharmacists participated in the treatment for a leukemia child with NDCF. Considering about continuous decrease of platelet accompanied by epistaxis, combined with age, clinical symptom, lab indexes and related guidelines, clinical pharmacists thought it was possibly associated with bone marrow induced by chemotherapy drugs and drug-induced hemorrhage induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium. It was suggested to stop using cefoperazone sodium and sulbactam sodium; use Meropenem for injection 1.0 g, ivgtt, q8 h instead for anti-infection; additionally use Recombinant human thrombopoietin injection 15 000 U, sc, qd for elevating platelet. During treatment, taking into account the low levels of neutrophils ($0.17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$) and platelets ($11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$) in this child, it was recommended to continue anti-infection and elevating platelet treatment, and continue to use Lial polypeptide injection to auxiliarily enhance hematopoietic function. When the child's condition was stable and neutrophils returned to normal, it was successively recommended to stop elevating platelet and anti-infection treatment; at the same time, conduct pharmaceutical care as body temperature examination, related indicator examination (such as routine blood test) and ADR monitoring, etc. RESULTS: Physicians adopted the clinical pharmacist's suggestions. The body temperature of the child was decreased, the hemogram recovered gradually, no infection occurred, and the next round of chemotherapy was successfully carried out. CONCLUSIONS: The clinical pharmacists participate in drug treatment for leukemia children with NDCF, pay attention to the prevention, diagnosis and treatment of drug-induced disease, and make comprehensive analysis by using their own professional advantage, taking the possible effects of drugs on blood system, pharmacodynamics and pharmacokinetic characteristics as the breakthrough point, combing with the specific situation of children's age and illness; assist physicians to formulate and optimize drug therapy plan so as to guarantee safe and effective drug use.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Pharmaceutical care; Bone marrow; Neutrophil deficiency complicated with fever; Leukemia; Children

Δ 基金项目:中华医学会课题(No.2016B-YX025);重庆市高等教育教学改革研究项目(No.163198);第三军医大学第三附属医院院所教育科研立项课题(No.50212-2434、2636)

* 主管药师,硕士。研究方向:抗感染临床药学。电话:023-68757199。E-mail:ddm15486925731@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:023-68757091。E-mail:chenjh-110@263.net

化疗是儿童恶性肿瘤的主要治疗手段,而骨髓抑制(Bone marrow, BM)是化疗药物常见的不良反应,且以中性粒细胞缺乏较为常见^[1]。大多数感染发生于骨髓抑制期,并与外周血中性粒细胞的数量密切相关,即骨髓抑制越明显,中性粒细胞越少,感染的发生率则越高^[2]。急性白血病化疗时并发的感染是导致治疗失败的主要原

因之一^[3]。中性粒细胞缺乏的白血病患者易受到病原菌的感染,其感染发生率为56%~90%^[4]。由于免疫功能低下,患儿体征及感染症状通常不明显,病原菌及感染灶也不明确,发热可能是潜在感染的唯一征象。而感染病死率高,以感染作为直接死因者的比例可高达42.0%~56.8%^[1]。因此,正确处理白血病患者化疗期间的中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 $<0.50\times 10^9\text{ L}^{-1}$)伴发热(以下简称“粒缺伴发热”)是进行有效化疗的必备条件^[4]。本研究通过临床药师参与1例粒缺伴发热白血病患儿的药物治疗过程,探讨其在药物治疗中的作用,并寻找临床药师在该类疾病中的工作切入点。

1 病例介绍

患儿,女性,12岁,身高155 cm,体质量48 kg,因“确诊淋巴瘤/白血病3月余”于2016年5月2日入院。患儿曾于2016年1月底确诊为淋巴瘤/白血病、中枢神经系统淋巴瘤,先后3次入院化疗,化疗方案为长春新碱+伊达比星+培门冬酶+泼尼松,化疗后未见明显不良反应。2016年4月17日,患儿入院行第4次化疗,方案同前,化疗后第10天查血常规无明显异常,且无特殊不适,于2016年4月27日出院。出院后第3日,患儿无明显诱因出现恶心、呕吐(胃内容物),伴畏寒、发热,体温最高达38.9℃,门诊查血常规示白细胞计数 $0.15\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血小板 $18\times 10^9\text{ L}^{-1}$,单核细胞 $0.01\times 10^9\text{ L}^{-1}$,未检出中性粒细胞,为求进一步治疗收入院。否认药物及食物过敏史、任何疾病史和家族疾病史。

入院查体:体温38.6℃,脉搏80次/min,呼吸21次/min,血压124/78 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);无皮肤出血,无咳嗽、咳痰;血常规示白细胞计数 $0.07\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血小板 $13\times 10^9\text{ L}^{-1}$,单核细胞 $0.01\times 10^9\text{ L}^{-1}$,未检出中性粒细胞,纤维蛋白原2.59 g/L,凝血酶原时间11.4 s,凝血酶时间13.4 s,部分凝血活酶时间28.4 s,凝血酶原百分活度87%;肝功能检查示丙氨酸转氨酶24 U/L,天冬氨酸转氨酶18.9 U/L,谷氨酰转肽酶8 U/L,总蛋白73.8 g/L,白蛋白47.9 g/L,血肌酐42.30 $\mu\text{mol/L}$ 。

入院诊断:(1)淋巴瘤/白血病;(2)中枢神经系统淋巴瘤;(3)中性粒细胞缺乏;(4)V度骨髓抑制。

2 治疗过程

入院当日,立即采集患儿血液标本进行细菌培养。医师经验性给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3.0 g, ivgtt, q8 h抗感染;输注血小板进行升血小板治疗;给予重组人粒细胞刺激因子注射液150 μg , sc, qd升白细胞;给予免疫调节药脾多肽注射液4 mL, ivgtt, qd辅助刺激骨髓细胞增殖、增强造血功能。患儿对患病事实接受度低,呈持续焦躁状态。

入院第2日,患儿仍有发热,最高39.3℃,并于夜间出现右侧鼻衄,医师给予酚磺乙胺注射液1.0 g, ivgtt, qd止血,并以明胶海绵行鼻腔填塞,鼻衄渐止。急查血常规示中性粒细胞计数 $0.03\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血小板 $7\times 10^9\text{ L}^{-1}$,单

核细胞 $0.02\times 10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞计数 $0.32\times 10^9\text{ L}^{-1}$,纤维蛋白原1.65 g/L,凝血酶原时间11.3 s,凝血酶时间16.8 s,部分凝血活酶时间26.7 s,凝血酶原百分活度84%。

入院第3日,患儿病情稳定,行鼻腔海绵填塞,晨起诉体温38.8℃,无畏寒,无皮肤出血,无咳嗽、咳痰。临床药师查房获悉患儿病情后,考虑血小板的持续减少与化疗药物导致的骨髓抑制相关,但不排除药品不良反应,且与头孢哌酮钠舒巴坦钠相关的可能性较大,故建议立即停用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,改用注射用美罗培南1.0 g, ivgtt, q8 h抗感染治疗,并加用重组人血小板生成素注射液15 000 U, sc, qd升血小板治疗。医师采纳临床药师建议,并同时给予新鲜血浆以补充凝血因子。2日后,患儿体温下降,皮下无出血点及斑块。

入院第6日,患儿病情稳定,未诉不适,无畏寒、发热,无咳嗽、咳痰。查体示一般情况可,精神较差,皮肤黏膜有瘀斑/点;血培养结果为(-);复查血常规示中性粒细胞计数 $0.17\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血小板 $11\times 10^9\text{ L}^{-1}$,单核细胞 $0.07\times 10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞计数 $0.57\times 10^9\text{ L}^{-1}$,凝血酶原时间10.7 s,部分凝血活酶时间29.5 s,凝血酶原百分活度92%。临床药师考虑患儿中性粒细胞逐渐升高,但仍低于 $0.50\times 10^9\text{ L}^{-1}$,体温稳定仅1日,应继续抗感染治疗^[5];考虑患儿血小板仍较低,可继续输注血小板、重组人血小板生成素注射液,并继续给予脾多肽注射液辅助增强造血功能。医师采纳该建议。

入院第8日,患儿病情逐渐稳定,未诉不适,无畏寒、发热,无咳嗽、咳痰。查体示一般情况可,精神好,皮肤黏膜无瘀斑/点;复查血常规示中性粒细胞计数 $0.64\times 10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞计数 $1.51\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血红蛋白71 g/L,单核细胞 $0.11\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血小板 $45\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 。考虑到患儿中性粒细胞计数逐渐恢复($>0.50\times 10^9\text{ L}^{-1}$),临床药师建议停用重组人粒细胞生长因子和重组人血小板生成素注射液,医师采纳该建议。

入院第13日,患儿病情稳定,未述不适,无畏寒、发热,无咳嗽、咳痰。查体示一般情况可,精神好,皮肤黏膜无瘀斑/点;复查血常规示中性粒细胞计数 $2.86\times 10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞计数 $4.41\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血红蛋白80 g/L,血小板 $86\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 。考虑患儿体温正常已维持7 d,中性粒细胞计数逐渐恢复,临床药师建议停止抗感染治疗,医师采纳该建议。

入院第18日,血常规示中性粒细胞计数 $3.62\times 10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞计数 $4.88\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血红蛋白74 g/L,血小板 $95\times 10^9\text{ L}^{-1}$,脉搏80次/min,呼吸18次/min,血压120/80 mmHg。患儿病情、情绪稳定,未诉不适,无畏寒、发热,浅表淋巴结未扪及肿大,未见皮下出血或瘀斑/点,评估后顺利进入第5次化疗。该患儿住院期间主要药物治疗方案见表1。

3 分析与讨论

3.1 抗感染治疗的启动时机

表1 住院期间主要药物治疗方案

Tab 1 Major drug therapy plan during hospitalization

药物名称	用法、用量	用药时间
脾多肽注射液	4 mL, ivgtt, qd	入院第1~12天
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(2:1)	3.0 g, ivgtt, q8 h	入院第1~3天
重组人粒细胞刺激因子注射液	150 µg, sc, qd	入院第1~8天
注射用美罗培南	1.0 g, ivgtt, q8 h	入院第3~13天
重组人血小板生成素注射液	15 000 U, sc, qd	入院第3~8天
酚磺乙胺注射液	1.0 g, ivgtt, qd	入院第2~6天

考虑患儿年幼,机体抗感染能力和免疫力均不及成人,加之化疗导致其康复能力减弱,故当发生粒缺伴发热时更应重视抗感染治疗及抗菌药物的使用时机^[6]。该患儿入院时未检出中性粒细胞,诊断为V度骨髓抑制。因V度骨髓抑制患儿的感染发生率超过40%,故为防止患儿发生严重感染,应给予临床干预,无论是否发热均应使用抗菌药物^[7]。该患儿入院时已发热2 d,体温最高达39.3℃,并伴有恶心、呕吐等胃肠道症状,中性粒细胞无法检出,根据《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)》(以下简称“《指南》”)^[8],属感染高危患儿,应立即住院并经验性给予静脉抗菌药物治疗。

3.2 初始抗感染治疗方案的选择

根据《指南》意见,初始抗感染治疗应尽量覆盖可能引发感染的病原菌,特别是可迅速引起严重并发症或威胁患者生命、毒力强的常见病原菌。根据粒缺伴发热的流行病学调查结果,病原菌以革兰氏阴性菌为主,包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌;国外有文献报道儿童粒缺伴发热明确的病原菌还包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)在内的革兰氏阳性菌^[9]。《指南》还指出,当患者存在血流动力学不稳定、疑似导管相关严重感染等特定情形下,还需加入抗革兰氏阳性菌的药物(如万古霉素、利奈唑胺等)。该患儿并未使用升压药物,血压正常,血流动力学稳定,不存在皮肤或软组织感染;同时,该患儿无抗菌药物长期使用史,无抗菌药物联合治疗史,故不考虑MRSA、耐万古霉素肠球菌或耐青霉素肺炎链球菌定植等危险因素^[10],暂不予万古霉素治疗,以避免因过度应用该药所致的肠球菌属细菌耐药的发生和葡萄球菌属细菌敏感性的下降。

鉴于粒缺伴发热患儿的特殊情况,应选择杀菌活性较强且安全性较高的药物^[11]。针对高危患儿,《指南》推荐可选用碳青霉烯类、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢吡肟、头孢他啶等药物。该患儿选择的注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠对产超广谱β-内酰胺酶(Extended-spectrum β-lactamases, ESBLs)大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌的抗菌活性强,对耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌和非发酵菌的抑制效果较好,其有效性值得肯定^[12]。从剂量考虑,临床药师认为给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3.0 g, ivgtt, q8 h的方案值得商榷,该药说明书推荐剂量为每日1.5~3.0 g, q12 h,而对于严重感染或

难治性感染者,可增加至每日12.0 g。该患儿是一名12岁儿童,即便体质量接近于成人,但其解剖、生理和生化功能都具有特殊性,尤其是其肝肾、神经和内分泌功能与成人相比还是有很大的差异。故临床药师认为,对于头孢哌酮钠舒巴坦钠这一时间依赖性药物而言, q8 h的给药频次是合理的,但每次给药剂量3.0 g为说明书中推荐的成人单日剂量,剂量偏大,故建议选择1.5 g, ivgtt, q8 h。医师未予采纳,仍坚持选择单次给予3.0 g。临床药师遂加强药学监护:每日查房2次以上,密切关注患儿的体温变化,重点监测其用药后可能出现的不良反应,如胃肠道反应、皮下瘀斑/点等。

3.3 患儿出血原因分析

化疗不仅造成该患儿中性粒细胞减少,也造成了严重的血小板减少,入院时患儿血小板仅为13×10⁹ L⁻¹。经头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染不足2 d即出现了鼻衄,出血不易止,血小板降至7×10⁹ L⁻¹,纤维蛋白原1.65 g/L,凝血酶原时间11.3 s,凝血酶时间16.8 s,部分凝血活酶时间26.7 s,凝血酶原百分活度84%。临床药师分析患儿病情及所用药物,不排除所用化疗药物(主要考虑伊达比星)引起的骨髓抑制及头孢哌酮钠舒巴坦钠引起的药源性出血。化疗药物致骨髓抑制通常出现在给药后10~14 d,会导致患者白细胞和血小板水平降至最低,而该患儿发生出血时,距上次化疗结束已有17 d,且出血后的血小板水平更低于入院时。故临床药师认为,患儿入院时血小板降低与化疗药物的相关性较大,而入院后血小板的再次降低,则应当虑其他药物因素的影响。注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠说明书中“不良反应”项提示,血小板减少症的发生率为0.8%,低凝血酶原血症的发生率为3.8%;而“注意事项”项提到,少数患者使用该药治疗后出现了维生素K缺乏。维生素K可促进血液凝固,若缺乏则可造成凝血时间延长,严重者会流血不止。从该患儿的各项检验指标不难发现,其血小板较入院时减少,而凝血酶的各项检查指标是正常的。血小板的主要功能是凝血和止血,修补破损的血管,当血小板计数<20×10⁹ L⁻¹时常会出现自发性出血,并可能导致严重出血^[13]。该患儿入院经输注血小板、升白细胞、增强免疫力治疗后,中性粒细胞有所上升,而血小板却呈进行性下降,临床药师认为不能排除继发药源性血小板减少的可能,故以“注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠”“血小板减少”为关键词,在中国知网(CNKI)数据库中查询,发现相关报道,如李颖等^[14]对注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠引起血小板减少症进行了循证分析,结果显示该药可引发血小板减少症。此外,该患儿入院时血小板水平偏低,且单次给药剂量偏大,提示注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠导致鼻衄的可能性较大。因此,故临床药师建议立即停用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠。

3.4 抗感染治疗方案的调整

根据《指南》推荐,结合患儿目前临床症状和实验室检查指标,可选择碳青霉烯类进行抗感染治疗。本院碳

青霉烯类药物有亚胺培南西司他丁、美罗培南和厄他培南,医师考虑患儿为严重粒细胞缺乏,为特殊人群用药,故与临床药师讨论抗菌药物的选择。

《指南》中提出,我国粒细胞缺乏伴发热患者的常见致病菌包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等,故排除不能覆盖铜绿假单胞菌的厄他培南。在长期用药中,亚胺培南西司他丁和美罗培南对危重难治性细菌感染均显示出良好的疗效,Meta分析结果显示两者的安全性和有效性并无明显差异,但亚胺培南西司他丁对中枢神经系统影响较大,可增加中枢兴奋性^[15]。临床药师考虑到患儿的焦躁状态,以及美罗培南的50%最低抑菌浓度(MIC₅₀)低于亚胺培南,抗菌活性高于亚胺培南,故建议选择美罗培南^[15]。根据该药说明书,伴感染的中性粒细胞减少者的用法用量为1.0 g,ivgtt,q8 h;体质量>50 kg的儿童按成人剂量给药;《热病:桑福德抗微生物治疗指南(新译第44版)》(以下简称“《热病》”)推荐美罗培南用于儿童的剂量宜为60~120 mg/(kg·d)^[16]。该患儿体质量48 kg,每日可给予2.9~5.8 g;加之其血肌酐正常,综合该药说明书及《热病》的推荐剂量调整抗感染治疗方案为注射用美罗培南1.0 g,ivgtt,q8 h。医师采纳该方案。同时,临床药师制订监护计划:密切监测患儿每日体温变化以及血常规、血肌酐水平,通过每日查房观察其是否发生中枢神经系统不良反应。

入院第4日,患儿体温降至37.4℃,无恶心、呕吐,无咳嗽、咳痰,饮食量逐渐恢复,考虑抗感染有效,继续予以该方案治疗。入院第6日,患儿体温未再升高,血常规检查中性粒细胞计数 $0.17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。根据《热病》推荐:患儿退热时粒细胞水平仍较低,在退热5~7 d后,若其一般情况稳定,且无感染表现,则可考虑停药^[16]。至入院第12日,该患儿体温正常,病情稳定,皮下无瘀斑/点,复查血常规示中性粒细胞计数 $1.93 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板 $46 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,白细胞计数 $2.3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。参考《指南》和国外相关指南,若患者中性粒细胞计数 $>0.50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,无感染症状,且多次血培养均为阴性,为防止长期预防用药导致细菌耐药性增加,临床药师建议停止抗感染治疗^[8,17]。医师采纳上述意见,于入院第13日终止抗菌药物治疗。

3.5 患者转归

入院第18日,患儿经过12 d的抗感染治疗和升白细胞、升血小板等治疗后,血象逐渐恢复,未再发热,也未见皮下瘀斑/点,经评估后可顺利进入下一轮化疗。患儿的焦躁感亦较前明显减少,在面对临床药师查房时已能主动表达其对药物治疗的感受,能积极配合临床药师的工作。

4 结语

粒细胞缺乏伴发热患儿感染的风险高,感染后病情进展快且病死率高,故正确判断患儿的病情并协助医师制订安全、有效的药物治疗方案是临床药师不可推卸的责任。临床药师深入临床,以患者为核心、以药物治疗为中心,关注用药的安全性和有效性,警惕药源性疾病的发生,

重视药源性疾病的预防、诊断和治疗。临床药师利用其自身专业优势,以药物可能对血液系统所造成的影响以及药物药效学、药动学特点为切入点,结合患儿年龄、病情等具体情况作出综合分析,协助医师制订和优化药物治疗方案,保证了用药的安全、有效。

参考文献

- [1] Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(1): e1-e7.
- [2] Morrison VA. Infections in patients with leukemia and lymphoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2014, 161: 319-349.
- [3] Gupta A, Singh M, Singh H, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes[J]. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1037-1045.
- [4] 张荣莉, 韩明哲. 中性粒细胞缺乏伴发热血液病患者感染治疗指南解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(7): 764-766.
- [5] Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): v111-v118.
- [6] Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3573-3577.
- [7] 李奕璇, 孙建明. 白血病患者化疗后合并感染的抗菌药物选择[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(12): 1148-1150.
- [8] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南: 2016年版[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 353-359.
- [9] Ozdemir ZC, Koc A, Aycicek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Sanliurfa, Turkey [J]. *Turk J Pediatr*, 2016, doi: 10.24953/turkyped.2016. 01. 007.
- [10] 刘聚源, 蔡虹, 李燕明, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染与定植危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(1): 28-30.
- [11] Alter SJ, Vidwan NK, Sobande PO, et al. Common childhood bacterial infections[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2011, 41(10): 256-283.
- [12] 李金, 胡志东, 汪复, 等. 2005-2014年CHINET变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属及普罗威登菌属细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(3): 284-293.
- [13] 赵宗贵, 张自云. 血小板减少疾病的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(20): 27-30.
- [14] 李颖, 胡永芳, 彭芳辰. 头孢哌酮/舒巴坦引起血小板减少症的循证分析[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(23): 1938-1941.

从中医方剂研究石膏的临床应用规律^Δ

王凤霞^{1*},赵 阳¹,钟赣生^{2#}(1.中国中医科学院广安门医院药剂科,北京 100053;2.北京中医药大学基础医学院,北京 100029)

中图分类号 R289.3;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5003-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.30

摘要 目的:了解石膏在内服与外用方剂中的功效差异,为临床安全、有效用药提供参考。方法:结合《中华医典(电子丛书)》和《中华医方精选辞典》,归纳自东汉至现代(截至1979年)含有石膏的方剂,分析历代医家在临床使用石膏的规律。结果:共收集到682首含有石膏的方剂。按年代分,宋代和清代的方剂分别有169首(占24.8%)、152首(占22.3%),明代和现代(截至1979年)的分别有138首(占20.2%)、118首(占17.3%),金代和元代的共有53首(占7.8%),汉、晋、南北朝、唐代的共有52首(占7.6%)。石膏主要有清热泻火、除烦止渴、敛疮生肌、收湿止血及其他功效。其中,用于清热泻火的有516首(占75.7%),用于除烦止渴的有69首(占10.1%),用于敛疮生肌、收湿止血的分别有56、20首(分别占8.2%、2.9%),用于其他(如固齿、美容、养生等)的有21首(占3.1%)。石膏的作用以清热泻火为主,通过与其他药物进行配伍治疗因热导致的疾病,可在治疗阳明气分实热、气血(营)两燔证、气分实热兼有气阴亏虚证、他经合并有实热证、内伤杂病等方剂中使用。另外,生石膏既可内服也可外用,煅制后还可内服。结论:通过对历代医家使用石膏的方剂进行研究,可促进石膏的进一步利用,更好地发挥其临床疗效。
关键词 石膏;方剂;应用规律

Study on the Regularity of Clinical Use of Gypsum from TCM Prescriptions
WANG Fengxia¹, ZHAO Yang¹, ZHONG Gansheng² (1. Dept. of Pharmacy, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. School of Basic Medical Science, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the efficacy difference of gypsum in oral and external prescriptions, so as to provide reference for safe and effective drug use in clinic. **METHODS:** According to *Chinese Medical Classics* (electronic books) and *Selected Dictionary of Chinese Medical Prescriptions*, the prescriptions containing gypsum from the Eastern Han Dynasty to the Modern Times (up to 1979) were summarized; the regularity of clinical use of gypsum by physicians in past dynasties were analyzed. **RESULTS:** A total of 682 prescriptions containing gypsum were collected. According to the time, there were 169 prescriptions of the Song Dynasty (24.8%) and 152 prescriptions of the Qing Dynasty (22.3%); there were 138 prescriptions of the Ming Dynasty (20.2%) and 118 prescriptions of the Modern Times (up to 1979, 17.3%); there were 53 prescriptions of the Jin and Yuan Dynasty (7.8%) and 52 prescriptions of the Han Dynasty, the Jin Dynasty, Northern and Southern Dynasties, and Tang Dynasty (7.6%). Gypsum mainly showed the efficacy of clearing heat-fire, relieving restlessness and slaking thirst, promoting wound healing and tissue regeneration, astringing dampness and stopping bleeding, etc. Among them, there were 516 prescriptions of clearing heat-fire (75.7%), 69 prescriptions of relieving restlessness and slaking thirst (10.1%), 56 prescriptions of promoting wound healing and tissue regeneration (8.2%), 20 prescriptions of astringing dampness and stopping bleeding (2.9%), 21 prescriptions of other efficacy (tooth fixation, cosmetology, health care and so on, 3.1%). This indicated that the effect of gypsum was mainly clearing heat-fire; gypsum could treat heat-induced disease by combining with other drugs. It could be used in following prescriptions, such as yangming heat syndrome, syndrome of flaring heat in Qifen and Xuefen (Ying), Qifen fever complicated with syndrome of deficiency of Qi and Yin, other meridians complicated with excess-heat syndrome, miscellaneous disease due to internal injury. In addition, gypsum could be used

[15] 仵利军,金惠静,徐立平.美罗培南与亚胺培南/西司他丁钠治疗细菌感染有效性和安全性的Meta分析[J].国外医药:抗生素分册,2014,35(1):28-31.

Δ 基金项目:全国中药特色技术传承人才培养项目(No.全国中医药办人教发[2014]39号)

* 副主任药师,硕士。研究方向:中药药性理论与临床应用。电话:010-88001110。E-mail:13641221164@163.com

通信作者:主任医师,博士生导师,教授。研究方向:中药药性理论与临床应用。电话:010-64287006。E-mail:zhonggansheng@sohu.com

[16] Sanford JP. 热病:桑德福抗微生物治疗指南:新译第44版[M]. 范洪伟,译.北京:中国协和医科大学出版社,2014:209.

[17] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):409-417.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-09-26)
(编辑:张元媛)