

临床药师对1例婴幼儿肠套叠穿孔术后抗感染治疗方案的优化^Δ

苏长海^{1*}, 刘俊保¹, 解沛涛¹, 郝 朵¹, 张晓娟² (1. 鄂尔多斯市中心医院药剂科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2. 内蒙古自治区人民医院药剂科, 呼和浩特 010017)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)21-2672-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.21.19

摘要 目的:为肠套叠穿孔术后感染的婴幼儿患者的抗感染个体化治疗提供思路,为临床药师参与临床疾病的治疗提供参考。方法:临床药师对鄂尔多斯市中心医院收治的1例肠套叠穿孔术后感染的11个月龄患儿的抗感染方案进行优化,针对该患儿的初始抗感染治疗方案的选择,药物的更换以及血培养回报大肠埃希菌与屎肠球菌后的抗感染方案选择以及剂量调整等方面提出用药建议。结果:根据对患儿肠套叠穿孔术后感染常见致病菌以及属于院内或者社区感染的判断,临床药师将头孢哌酮钠舒巴坦钠1.0 g,q12 h调整为头孢哌酮钠舒巴坦钠0.5 g,q8 h,联合甲硝唑氯化钠注射液20 mL,q8 h;当血培养回报为大肠埃希菌(超广谱β-内酰胺酶阴性)与屎肠球菌后,临床药师建议加用万古霉素0.15 g,q12 h;治疗效果不佳后,临床药师建议调整万古霉素剂量为0.2 g,q8 h。医师对上述建议均采纳。患儿经治疗后体温下降、血培养转阴、实验室指标恢复正常,顺利出院。结论:婴幼儿患者为特殊人群,因此在使用抗菌药物治疗前,临床药师应评估患儿的年龄、体质量、肝肾功能,同时结合药物自身药动学特点以及安全性,协助医师选择、调整药物以及给药频次和剂量,在保证疗效的同时,避免不良反应的发生。
关键词 婴幼儿;肠套叠;肠穿孔;腹腔感染;抗感染;临床药师

Optimization of Anti-infective Program after Surgery for a Case of Infant Patient with Intussusception and Enterobrosis by Clinical Pharmacists

SU Changhai¹, LIU Junbao¹, XIE Peitao¹, HAO Duo¹, ZHANG Xiaojuan² (1. Dept. of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Inner Mongolia Ordos 017000, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide the ideas and for individualized anti-infective treatment of infection after surgery for infants and young children with intussusception and enterobrosis, and to provide reference for clinical pharmacists participating in the clinical treatment. METHODS: Clinical pharmacists optimized the anti-infection program for an 11-month-old infant patient infected after surgery with intussusception and enterobrosis in Ordos Central Hospital; they put forward medication suggestions in respects of the selection of initial anti-infection treatment program, drug replacement, the selection of anti-infection treatment program after blood culture showed *Enterococcus coli* and *Enterococcus faecium*, and dosage adjustment. RESULTS: According to the judgment of the common pathogens and the hospital or community infections in the infant patient with intussusception and enterobrosis, cefoperazone sulbactam 1.0 g, q12 h was adjusted to cefoperazone sulbactam 0.5 g, q8 h combined with Metronidazole chloride sodium injection 20 mL, q8 h; when the blood culture showed *E. coli* (ESBL-) and *E. faecium*, it was recommended to add vancomycin 0.15 g, q12 h. After poor treatment, it was recommended to adjust the vancomycin dose to 0.2 g, q8 h. All the above suggestions were adopted by doctors. And the child's body temperature dropped after treatment, the blood culture turned negative and laboratory indicators returned to normal. The child was discharged smoothly. CONCLUSIONS: Infants and young children are special groups. Therefore, before using antibiotics, clinical pharmacists should evaluate the age, body weight, liver and kidney functions of infants and young children. They should also help doctors select and adjust drugs, frequency and dosage on the basis of pharmacokinetic characteristics and safety, so as to avoid adverse drug reactions while ensure curative effect.
KEYWORDS Infant; Intussusception; Enterobrosis; Abdominal infection; Anti-infection; Clinical pharmacists

婴幼儿的结肠壁薄,无明显结肠带与脂肪垂,升结

Δ 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(No. 2017BS0808)

* 主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0477-8119366。
E-mail:2456559698@qq.com

肠及直肠与后腹壁固定较差,极易发生肠套叠^[1]。婴幼儿肠套叠在我国发病率较高,占婴儿肠梗阻发病率的首位,其发生率在1岁以下儿童患者中大约为50/100 000,且男孩发病率较女孩高,男女之比约为(2~3):1^[2]。肠套叠分为原发性与继发性两类,婴幼儿肠套叠几乎均为

原发性,其病因至今尚未完全明了。对于病程在48 h内的原发性肠套叠,若血便症状出现不超过24 h,则其治疗主要为灌肠疗法,目前灌肠复位方法包括空气压力灌肠法和钡剂灌肠水压复位法,复位率大约为80%~90%^[1]。但灌肠疗法极易引发肠穿孔,一般灌肠穿孔多为鞘部破裂,系梗阻远端穿孔,如果肠腔内容物污染腹腔,则会引起腹腔感染,甚至血液感染^[1]。因此,对于并发穿孔的肠套叠患儿,应早期合理地使用抗菌药物,这对于改善其不良的治疗结局具有重要意义。婴幼儿肠穿孔继发的腹腔感染致病菌主要为革兰氏阴性肠杆菌和厌氧菌,少数情况下会有肠球菌的感染,并且由胃肠道穿孔引起的感染通常是多种病原菌的混合感染,经验性使用抗菌药物时应覆盖上述两类主要致病菌^[3]。但是婴幼儿处于生长发育中较为特殊的时期,其自身的药动学/药效学(PK/PD)特点明显区别于成人,不能将其视作为“微缩版”的成人。因此,针对于婴幼儿自身以及抗菌药物的特点,优化婴幼儿的抗感染治疗方案以期获得更为安全、有效的治疗效果具有重要意义。本文通过临床药师参与制订和调整1例肠套叠穿孔术后感染的婴幼儿患者的抗感染治疗方案,探讨临床药师对新生儿以及婴幼儿等特殊人群的抗菌药物选择及调整的药学服务,以期对肠套叠穿孔术后感染的婴幼儿患者的抗感染个体化治疗提供思路。

1 病例资料

患儿:男,11个月龄,身高62 cm,体质量10 kg。患儿因“哭闹、腹痛伴恶心呕吐13 h”于2019年12月8日收入鄂尔多斯市中心医院(以下简称“我院”)。2019年12月7日11:30,患儿无明显诱因出现哭闹,持续1.5 h,就诊于当地医院;13:00入院后出现呕吐,呕吐物为胃内容物(奶水),腹部平片未见异常,而后患儿哭闹好转;15:30再次出现呕吐,伴哭闹,好转后医师建议回家观察。回家后,患儿于17:00再次出现呕吐,且尿不湿肛门处有略微血色;18:00大便1次,便中带血,然后入我院康巴什部,B超示肠套叠,套入长度约50 mm。12月8日2:00转入我院东胜部普外科。主要体格检查:体温37.7℃,脉搏112次/min,呼吸20次/min,血压未测。患儿精神一般,其他未见异常。血常规检查:白细胞 $17.81 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ↑(↑表示高于正常范围)、中性粒细胞百分比:77.0%↑,其余指标基本正常。肝肾功能、感染四项、凝血指标均正常。入院后,给予球囊充气复位治疗,复位过程中发现有气腹,伴发热,体温最高为38.7℃,考虑“肠穿孔?”。4:00行急诊剖腹探查术,8:00出手术室,术中诊断:“肠套叠,横结肠穿孔”。患儿无既往病史及用药史。入院诊断:(1)肠套叠,(2)横结肠穿孔,(3)腹腔感染。

2 入院治疗

患儿12月8日入院行肠套叠复位手术,术中诊断肠穿孔,手术后患儿体温较高,最高为38.7℃。实验室检查:白细胞 $11.79 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ↑,中性粒细胞百分比67.7%、降钙素原(PCT)81.6 ng/mL↑、C反应蛋白(CRP)117.34 mg/L↑,考虑存在腹腔感染。临床医师给予头孢哌酮钠舒巴坦钠(1.0 g,静脉滴注,q12 h)进行抗感染治疗,针对其他症状给予补液、营养支持治疗。12月9—10日,患儿体温未降低,最高体温达到39℃,精神差,小便正常,大便略稀。

12月11日,患儿哭闹声音洪亮,测定12次体温,温度为37.7~39.2℃,体温较高;无咳嗽、咳痰,排涕水样黄绿色便7~8次,小便正常。血常规检测:白细胞 $9.59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞 $6.59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比68.7%,PCT 3.72 ng/mL↑,CRP 91.82 mg/L↑,余值正常。虽然CRP与PCT均较前下降,但体温较高仍然未见改善。临床医师请临床药师会诊。临床药师考虑到头孢哌酮钠舒巴坦钠为时间依赖性抗菌药物,且对于厌氧菌效果劣于甲硝唑,因此建议将头孢哌酮钠舒巴坦钠剂量调整为(0.5 g,静脉滴注,q8 h),并联合甲硝唑氯化钠注射液(20 mL,静脉滴注,q8 h)。临床医师予以采纳。

12月12日,患儿哭闹声音洪亮,仍伴有寒战、高热,体温最高为39℃,较前未见明显改善。血培养需氧瓶与厌氧瓶均回报:大肠埃希菌[超广谱β-内酰胺酶阴性(ESBL-)],全敏感;屎肠球菌,对青霉素、氨苄西林、左氧氟沙星、红霉素耐药,对万古霉素、利奈唑胺、替加环素和替考拉宁敏感。临床药师建议继续给予头孢哌酮钠舒巴坦钠与甲硝唑治疗,加用万古霉素(0.15 g,静脉滴注,q12 h),并监测血药浓度。临床医师予以采纳。

12月13日,患儿仍有发热,最高为39℃,但寒战明显减轻。患儿家属向医师表述患儿每日输注药物太多,可否减少。医师向临床药师转达后,临床药师建议停用头孢哌酮钠舒巴坦钠与甲硝唑,改为头孢曲松联合甲硝唑,头孢曲松每日仅需给药1次。临床医师考虑患儿目前仍有发热,感染指标虽较入院时明显好转,但仍未正常,因此未采纳临床药师建议,而将头孢哌酮舒巴坦钠与甲硝唑改为美罗培南(0.2 g,静脉滴注,q8 h),以提高患儿依从性。但临床药师认为,目前患儿病原学结果已明确,大肠埃希菌为ESBL-,对头孢曲松敏感,故为患儿升级抗感染治疗欠合理。

12月14—17日,患儿体温虽有好转,但仍然间断发热,最高为38.5℃,精神佳,大小便正常。期间复查实验室指标:白细胞 $24.04 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ↑,中性粒细胞 $12.61 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比52.5%,余值正常,肝肾功能正常。12月18日,患儿再次出现寒战、高热,最高为40℃。临床药师考虑万古霉素可能存在剂量不足,未达

到有效的血药浓度,建议将万古霉素剂量增加到0.2 g (静脉滴注,q8 h),并监测万古霉素血药浓度。临床医师予以采纳。

12月20日,患儿哭闹声音洪亮,体温明显降低,最高为37.5℃,精神佳,大小便正常。实验室检查:CRP 64.42 mg/L↑,PCT 0.43 ng/mL↑,万古霉素谷浓度13.51 mg/L。临床药师考虑患儿使用头孢哌酮钠舒巴坦钠和美罗培南抗感染共计13 d,疗程已足,建议停用美罗培南,使用万古霉素继续当前治疗。临床医师考虑患儿目前感染指标以及体温均未降至正常,未采纳临床药师建议,而采用了降阶梯治疗,调整为头孢曲松,但头孢曲松输注时患儿出现过敏现象,故医师又调整为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(0.5 g,静脉滴注,q8 h),联合万古霉素(0.2 g,静脉滴注,q8 h)。

12月23日,患儿体温正常,精神佳,大小便正常。临床药师建议停用头孢哌酮钠舒巴坦钠,使用万古霉素继续当前治疗,医师采纳。12月25日,患儿体温正常。血常规检测:白细胞 $11.27\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞 $4.64\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比41.1%,余值正常。实验室检查:CRP 23.23 mg/L↑,万古霉素谷浓度11.91 mg/L。临床药师建议停用万古霉素,临床医师予以采纳。12月27日,患儿好转出院。2019年12月31日、2020年1月20日临床药师电话回访2次,家属反馈患儿自出院后体温正常,再未出现任何异常症状,生长发育无异常。

患儿住院期间感染指标及体温变化情况见表1,主要抗菌药物使用情况见表2。

表1 患儿住院期间感染指标及体温变化情况
Tab 1 Changes of infection indicators and body temperature of the patient during hospitalization

指标	12月8日	12月11日	12月17日	12月20日	12月25日	正常范围
白细胞, $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	11.79	9.59	24.04	未测	11.27	11.0~12.0
中性粒细胞百分比,%	67.70	68.70	52.50	未测	41.10	50.0~70.0
PCT,ng/mL	81.60	3.72	未测	0.43	未测	0.02~0.05
CRP,mg/L	117.34	91.82	未测	64.42	23.23	≤8.0
万古霉素谷浓度,mg/L	未测	未测	未测	13.51	11.91	10.0~20.0
体温,℃	38.7	39.2	38.5	37.5	36.3	≤36.5

表2 患儿住院期间主要抗菌药物使用情况
Tab 2 Main antibiotics use of the patient during hospitalization

药品名称	生产厂家	批准文号	规格	用法用量	用药时间(2019年)
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	辉瑞制药有限公司	国药准字 H20020597	1.5 g	1 g,静脉滴注,q12 h 0.5 g,静脉滴注,q12 h	12月8~20日 12月11~13日; 12月20~23日
甲硝唑氯化钠注射液	河北天成药业股份有限公司	国药准字 H20033943	0.5 g;10 mL	20 mL,静脉滴注,q8 h	12月11~13日
注射用盐酸万古霉素	希铂 VIANEXS.A. (PLANTC) 公司	进口药品注册证 号 H20140174	0.5 g	0.15 g,静脉滴注,q12 h 0.2 g,静脉滴注,q8 h	12月12~17日 12月17~25日
注射用美罗培南	住友制药(苏州)有限公司	国药准字 J20140169	0.5 g	0.2 g,静脉滴注,q8 h	12月13~20日

3 临床药师对本例患儿抗菌药物的选择及剂量调整分析

3.1 初始抗感染方案

本例患儿为肠套叠穿孔术后继发腹腔与血流感染,《实用外科学》中指出,继发性细菌性腹膜炎往往是多种细菌混合感染导致的^[4]。其细菌来源于消化道的常驻菌,最常见的是兼性需氧的大肠埃希菌、粪链球菌、肠球菌、变形杆菌以及以脆弱类杆菌为主的厌氧菌,约见于65%的腹腔内感染。而对于消化道不同部位,常驻菌种也有一定的区别,继发于食管和胃穿孔者的细菌以革兰氏阳性球菌为主,而继发于消化道远端穿孔的细菌则以革兰氏阴性杆菌及厌氧菌为主。依据相关指南^[5]:对于肠穿孔、阑尾穿孔继发的轻中度腹腔感染的经验性抗菌治疗,推荐厄他培南或头孢噻肟或头孢曲松联合甲硝唑,连续给药1个月以上,并建议将头孢哌酮舒巴坦作为一种可接受的治疗社区获得性腹腔内感染的经验疗法用于轻中度感染儿童患者。本例患儿属于消化道远端的穿孔,其致病菌应主要为革兰氏阴性杆菌与厌氧菌,并且患儿在穿孔后行手术治疗,不排除院内产ESBL的革兰氏阴性杆菌感染的风险。而头孢哌酮钠舒巴坦钠为第三代头孢菌素联合酶抑制剂,对产酶或者不产酶的革兰氏阴性杆菌均有良好的治疗效果,并且对例如脆弱拟杆菌、梭菌属等厌氧菌亦敏感^[6]。该药有70%~80%经胆道排泄,对于胆道以及肠道感染效果更佳^[7]。因此,临床医师为患儿经验性选择头孢哌酮舒巴坦较为合理。

3.2 头孢哌酮钠舒巴坦钠与甲硝唑联用

本例患儿在使用头孢哌酮舒巴坦治疗近4 d后,效果不佳。临床药师建议更换为孢哌酮钠舒巴坦钠0.5 g,q8 h,联合甲硝唑氯化钠注射液20 mL,q8 h。主要原因为考虑到头孢哌酮舒巴坦为时间依赖性抗菌药物,该类药物的抗菌作用与其和细菌密切接触的时间有关,而与浓度升高关系不密切,当血药浓度高于致病菌最低抑菌浓度(MIC)的4~5倍时,其杀菌效能几乎达到饱和状态,继续增加血药浓度,抗菌效应也不再增加。因此,评价其疗效指标是T%>MIC(抗菌药物浓度高于MIC的时间占给药间隔的百分比)。对于此类抗菌药物,增加给药次数、延长给药时间可以提高其抗菌效果,而对于β-内酰胺类药物T%>MIC至少要达到40%~60%以上^[8-9]。徐新开等^[10]研究比较了静脉滴注头孢哌酮舒巴坦3.0 g,q8 h与q12 h治疗下呼吸道感染的疗效与安全性,结果表明头孢哌酮舒巴坦3.0 g,q8 h在治疗有效率和患者症状、体征、实验室指标的恢复时间以及细菌清除率方面均优于头孢哌酮舒巴坦3.0 g,q12 h,差异均有统计学意义,而两组不良反应发生率差异无统计学意义。本例中对患儿联合使用甲硝唑的原因为舒巴坦等酶抑制剂对厌氧菌的敏感率只有65.2%,碳青霉烯类抗

菌药物对厌氧菌的敏感率约为76.8%,而甲硝唑对厌氧菌的敏感率可以达到99.3%^[11]。头孢哌酮舒巴坦在患儿中的研究显示:舒巴坦的半衰期范围为0.91~1.42 h(成人约为1 h),头孢哌酮的半衰期范围为1.44~1.88 h(成人约为1.7 h),与成人数据相比舒巴坦或头孢哌酮的药动学参数均无明显变化^[6]。因此,临床药师建议将头孢哌酮舒巴坦改为q8 h,延长输注时间并联合甲硝唑,对于提高抗菌效果具有一定的意义。

3.3 万古霉素剂量调整以及频次调整

肠球菌为兼性厌氧的革兰氏阳性球菌,其细胞壁内含有青霉素结合蛋白,故对 β -内酰胺类抗菌药物天然耐药^[12]。因此,本例患儿在血培养回报含有屎肠球菌后,临床药师根据药敏结果建议加用万古霉素。万古霉素作为首个糖肽类抗菌药物,是具有三重杀菌机制的杀菌剂,即可通过抑制细菌细胞壁的合成、改变细菌细胞膜的通透性以及阻止细菌细胞质内RNA的合成从而杀灭细菌^[13]。儿童常规剂量为20~40 mg/(kg·d),分2~4次给药^[6]。临床药师建议医师给予15 mg/kg,q12 h,并监测血药浓度。患儿使用万古霉素的第5天出现高热39℃伴寒战,临床药师分析患儿发热还可能与屎肠球菌控制不佳有关。查阅相关文献资料可知,在万古霉素说明书推荐的儿童剂量下,很难达到《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》推荐的轻中度感染谷浓度范围10~15 mg/L、重症感染或颅内感染谷浓度范围15~20 mg/L的目标^[14]。有研究显示,25例1个月~18岁的患者在万古霉素日剂量45 mg/kg的情况下,所有患者血药浓度均在10 mg/L以下^[15]。甚至有文献报道,即使日剂量达到60 mg/kg,也仅有49%的儿童血药浓度在10 mg/L以上;只有日剂量在70 mg/kg以上时,血药浓度才可以达到10 mg/L^[16]。其原因可能为婴幼儿和儿童体内万古霉素的表观分布容积为0.5~0.9 L/kg,与成人相似(0.5~1.3 L/kg),而半衰期较成人短(11个月龄儿童的半衰期为2.52 h,成人4.29 h)^[13]。因此,本例患儿治疗效果不佳的原因很可能为血药浓度未达标。而如果想要儿童万古霉素谷浓度达到10~20 mg/L,其日剂量应达到60 mg/kg^[7,17]。因此,在《2020年版万古霉素治疗严重MRSA感染的治疗药物监测指南》中,对于3个月~12岁的儿童,万古霉素日剂量推荐为60~80 mg/(kg·d)^[18]。而在安全性方面,目前研究显示,万古霉素日剂量60 mg/kg与40 mg/kg的安全性并无统计学差异^[19]。临床药师基于上述考虑,与医师沟通后建议将万古霉素剂量调整为0.2 g,q8 h,并监测血药浓度。调整万古霉素剂量后,患儿共进行了2次万古霉素血药浓度监测,结果血药浓度分别为13.51、11.91 mg/L,侧面反映了万古霉素调整前血药浓度可能未达标。

医师采纳了临床药师的上述建议,调整抗感染治疗

方案后,患儿病情明显好转(体温、血象、CRP恢复正常,PCT趋于正常),抗感染治疗19 d后出院。

4 结语

婴幼儿是人类生长、发育过程中一段特殊的时期,其各组织器官均处于不断发育的阶段,因此使得药物在婴幼儿体内的药动学参数明显区别于成人。临床药师应根据婴幼儿的体质量以及年龄,结合药物自身特性来优化个体化抗感染治疗方案,以提高疗效和减少不良反应。对于本例患儿,临床药师首先根据肠套叠穿孔后感染的病原学特点,为医师选择经验性的抗感染方案,在明确病原菌后为其选择万古霉素进行针对性治疗;同时需评估治疗效果,在效果不佳时,根据PK/PD原理、文献资料以及治疗药物监测结果调整优化抗感染治疗方案,达到个体化用药的目的。最终,该患儿血药浓度达到有效范围并痊愈出院。在临床工作中,临床药师应熟练掌握药物PK/PD等基础知识,根据患儿情况以及药物特点进行药物剂量调整并进行药学监护;并应对治疗方案的效果进行评估,在抗感染治疗效果不佳的时候,应综合考虑是否是剂量不足、给药频次不够引起的,而不是一味地升级为高级别抗菌药物。这样才能达到药物治疗安全、有效、经济的目的,还可以与临床医师建立良好协作关系,共同促进合理用药。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖,等.诸福棠实用新生儿学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:1421-1471.
- [2] YASUO I,IASO K,YUJI M,et al. Japanese guidelines for the management of intussusception in children, 2011[J]. *Pediatr Int*,2012,54(6):948-958.
- [3] SHARLAND M.儿童感染性疾病蓝皮书[M].3版.马小军,王晓玲,周炯,译.北京:科学技术文献出版社,2015:185-186.
- [4] 吴肇汉,秦新裕,丁强.实用外科学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2017:432-440.
- [5] MAZUSKI J,TESSIER J,MAY K,et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection[J]. *Surg Infect*,2017,1(18):1-76.
- [6] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2018:301-302.
- [7] 桑福德.抗微生物治疗指南[M].48版.北京:中国协和医科大学出版社,2018:47-48.
- [8] 蒋为薇,钱妍.临床药师对1例脑卒中后肺部感染的肥胖患者抗感染治疗方案的优化[J]. *中国药房*,2019,30(17):2410-2414.
- [9] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2018,41(6):409-445.
- [10] 徐新开,黄学德.头孢哌酮舒巴坦不同给药次数治疗下呼

半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展^Δ

王依明^{1*},王秋红^{2#}(1.黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040;2.广东药科大学中药学院,广州 510006)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)21-2676-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.21.20

摘要 目的:综述半夏的化学成分、药理作用及毒性的研究进展,为其进一步研究及合理利用提供参考。方法:以“半夏”“化学成分”“药理作用”“*Pinellia ternate*”“Chemical composition”“Pharmacological action”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中组合检索1981年3月—2020年6月发表的相关文献,并结合查阅《中国药典》及相关中药典籍等,对半夏的化学成分、药理作用及毒性的研究进展进行归纳总结。结果与结论:半夏的化学成分包括生物碱类、有机酸类、挥发油类、黄酮类、甾体类和糖类等;其传统药理功效为燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结。现代药理学研究发现,半夏亦具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗癫痫等药理作用;其毒性主要表现为黏膜刺激性毒性、肝肾毒性、妊娠毒性等。半夏作为一种常用的有毒中药,其化学成分丰富、药理作用广泛。对半夏的有效成分及其作用机制进行深入研究,可为进一步研究半夏的药理作用和安全用药打下基础,为充分发挥半夏的药用价值及合理开发利用提供理论依据。

关键词 半夏;化学成分;药理作用;毒性

半夏始载于《神农本草经》,《礼记·月令》中记载:“五月半夏生,盖当夏之半也,故名,又名守田、水玉,守田会意,水玉因形”。半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thumb.) Breit. 的干燥块茎,味辛,性温,有毒,归

脾、胃、肺经,具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效^[1];临床上多为复方应用,在张仲景所著的《伤寒论》《金贵要略》书中,含半夏的方剂共42方(去除重复方),占总方的13.25%^[2]。目前,对半夏单味药的研究发现,

- 吸道感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23 (17): 4262-4266.
- [11] WANG YC, XIE XF, XIAO XL, et al. Evaluation of VITEK MS, Clin-ToF- II MS, Autof MS 1000 and VITEK 2 ANC card for identification of bacteroides fragilis group isolates and antimicrobial susceptibilities of these isolates in a Chinese university hospital[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(3): 456-464.
- [12] BARTLETT JG, AUWAERTE PG. ABX 指南: 感染性疾病的诊断与治疗[M]. 2版. 马小军, 徐英春, 刘正印, 译. 北京: 科学技术文献出版社, 2015: 315-317.
- [13] 何志超, 伍俊妍, 邱凯锋. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 78-82.
- [14] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.
- [15] BROOME L, SO TY. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents[J]. *Int J Pediatr*, 2011. DOI: 10.1155/2011/470364.
- [16] EILAND LS, ENGLISH TM, EILAND EH. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients[J]. *Pediatrics*, 2011, 45(5): 582-589.
- [17] SILVA GC, SILVA SD, FRADE VP, et al. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11): 1341-1353.
- [18] MICHAELI JR, JENNIFER L, THOMAS PL, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(77): 835-864.
- [19] ADAM F, GUGLIELMO BJ, STEPHEN DW, et al. Impact of hospital-wide change in empiric pediatric vancomycin dosing and associated therapeutic concentrations[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(9): 871-876.

(收稿日期:2020-04-07 修回日期:2020-08-16)

(编辑:刘明伟)

Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2018YFC1707100)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制原理及饮片质量。E-mail: ymwang04@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药炮制、中药药效物质基础和作用机制。电话:020-39353241。E-mail: qh-wang668@sina.com