

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0026-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.007



临床药师参与 137 例儿童活体肝移植多学科会诊效果分析*

陈依雨¹, 董淳强¹, 马亮², 林忠秋¹, 黄振光¹, 张宏亮^{1△}

(1. 广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学基础医学院, 广西南宁 530021)

摘要:目的 提高行活体肝移植患儿治疗的有效性和安全性。方法 收集医院 2017 年 7 月至 2023 年 12 月接受活体肝移植患儿的多学科联合会诊(MDT)病历资料,提取并分析患儿的基本资料、围术期抗感染药物使用情况、病原学检查结果,临床药师参与MDT的目的及会诊建议采纳情况,以及患儿转归情况等。结果 共收集患儿 137 例,开展MDT 154 例次,其中临床药师参与 141 例次;患儿年龄以 >6 个月至 1 岁居多(68 例次,32.85%),原发疾病主要为胆道闭锁(96 例次,70.07%);器官移植科(154 例次,100.00%),儿科(147 例次,95.45%),儿童重症监护室(142 例次,92.21%)参与患儿MDT较多;临床药师参与MDT的目的以指导选择/调整抗感染药物为主(112 例次,79.43%),31 例术后早期病原学检查结果为阳性,共检出 54 株病原菌,其中革兰阴性菌的检出率最高(31 株,57.41%),抗感染药物主要为头孢哌酮舒巴坦(1:1,68 例,49.64%);临床药师意见的全采纳率为 83.69%,其中痊愈率为 42.37%。结论 临床药师参与MDT,可为接受活体肝移植患儿个体化用药提供专业的药学意见,从而进一步保障治疗的有效性和安全性。

关键词:活体肝移植;儿童;临床药师;多学科联合会诊;药学监护

Effect Analysis of Clinical Pharmacists' Participation in Multi - Disciplinary Treatment on 137 Cases of Pediatric Living Liver Transplantation

CHEN Yiyu¹, DONG Chunqiang¹, MA Liang², LIN Zhongqiu¹, HUANG Zhengguang¹, ZHANG Hongliang¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530021; 2. School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To improve the effectiveness and safety of pediatric living liver transplantation. **Methods** The medical records of children underwent the living liver transplantation and received multi - disciplinary treatment (MDT) in the hospital from July 2017 to December 2023 were collected. The children's basic information, perioperative use of anti - infective drugs, pathogen examination, purpose of clinical pharmacists participating in MDT, adoption of consultation recommendations and children's disease outcomes were extracted and analyzed. **Results** A total of 137 children were included, who underwent 154 case times of MDT, with clinical pharmacists participating in 141 case times. The children were mainly in the range of > six months to one year (68 case times, 32.85%), and the main primary disease was biliary atresia (96 case times, 70.07%). The staff in the organ transplantation department (154 case times, 100.00%), pediatrics (147 case times, 95.45%) and pediatric intensive care unit (142 case times, 92.21%) participated more in pediatric MDT. The purpose of clinical pharmacists participating in MDT was mainly to guide the selection / adjustment of anti - infective drugs (112 case times, 79.43%). The early postoperative pathogen examination in 31 children was positive, and 54 strains of pathogenic bacteria were detected, in which the detection rate of Gram - negative bacteria was the highest (31 strains, 57.41%), and the main anti - infective drug was cefoperazone and sulbactam (1:1, 68 cases, 49.64%). The overall adoption rate of clinical pharmacists' opinions was 83.69%, with a cure rate of 42.37%. **Conclusion** The clinical pharmacists' participation in MDT can provide professional pharmaceutical recommendations for individualized medication in children undergoing living liver transplantation and further ensure the effectiveness and safety of treatment.

Key words: living liver transplantation; child; clinical pharmacist; multi - disciplinary treatment; pharmaceutical care

肝移植是胆道闭锁、某些遗传代谢性疾病、肝母细胞瘤、布-加综合征、门脉性肺动脉高压等危重症或终末期肝病患儿的生存希望^[1],活体肝移植手术是一种采用活体供肝的肝移植术。多学科联合会诊(MDT)可使临床诊疗工作更规范、安全、有效地开展。目前,国内外的器官移植团队已逐渐采取MDT模式,对受者进行个

体化多维度的管理,固定成员多由消化内科、行肝切除术及具有肝移植专业知识的医护人员组成^[2]。广西医科大学第一附属医院(下文以“我院”指代)器官移植科自2017年7月开展儿童活体肝移植术以来,建立了专属MDT团队,在此回顾性分析2017年7月至2023年12月我院临床药师参与的儿童活体肝移植MDT,总结临床

* 基金项目:广西壮族自治区高校中青年教师科研基础能力提升项目[2023KY0119];广西壮族自治区大学生创新训练项目[S202210598096];广西医科大学第一附属医院临床研究攀登计划项目[YYZS2021005]。

第一作者:陈依雨,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)raincoat7571@qq.com。

△通信作者:张宏亮,男,博士研究生,副主任药师,研究方向为循证药学及数据挖掘与处理,(电子信箱)277749097@qq.com。

药师在临床MDT团队中的作用,探讨临床药师参与特殊人群MDT的价值。现报道如下。

1 资料与方法

收集我院2017年7月至2023年12月儿童活体肝移植受者的MDT病历资料。通过医院电子病历系统按住院号查阅对应病历和MDT记录单,记录患儿的性别、年龄、术前肝肾功能情况、原发疾病等基线数据,以及各科室参与MDT情况,临床药师参与MDT的目的,患儿围术期抗感染药物使用情况、病原学检查结果,会诊意见采纳情况(分为全采纳、部分采纳、未采纳),患儿转归情况等。转归中,痊愈为症状、体征、实验室检查及病原学检查均恢复正常;好转为病情有改善,但不明显;无效为无明显改善或病情加重。其他,指出院或转院导致会诊结果无法追踪或死亡。本研究经我院医学伦理委员会审批(伦理编号:2023E39101)。采用Excel 2019软件录入数据,采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行描述性统计分析或 χ^2 /Fisher精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受者基线情况

共纳入受者137例,其中男性多于女性,大多数患儿术前小儿终末期肝病模型(PELD)及终末期肝病模型(MELD)评分在11~18分,其原发疾病主要为胆道闭锁。详见表1(其中,PELD, MELD均以胆红素、凝血酶原时间等为评价指标,分别用于年龄 ≤ 11 岁和 ≥ 12 岁的患儿,分数越低患儿情况越好)。

表1 受者基线情况[例(%), $n = 137$]

Tab. 1 Baseline data of recipients [case (%), $n = 137$]

项目	小计	项目	小计
性别	男 79(57.66)	原发疾病	胆道闭锁 96(70.07)
	女 58(42.34)		肝硬化失代偿 15(10.95)
年龄	3~6个月 21(15.33)		门脉海绵样变 8(5.84)
	>6个月至1岁 68(32.85)		肝母细胞瘤 4(2.92)
	>1~3岁 22(10.22)		先天性肝纤维化 3(2.19)
	>3岁 26(17.52)		布-加综合征 2(1.46)
			肝豆状核变性 2(1.46)
身长/身高	<100 cm 113(82.48)		Alagille综合征 2(1.46)
	≥ 100 cm 24(17.52)		鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 1(0.73)
体质量	<5 kg 7(5.11)		希特林蛋白缺乏症 1(0.73)
	5~10 kg 96(70.07)		Caroli病 1(0.73)
	>10~25 kg 24(17.52)		Abernethy畸形 1(0.73)
	>25 kg 10(7.30)		胆管消失综合征 1(0.73)
术前PELD/	≤ 10 分 27(19.71)	术后入住	<48 h 13(9.49)
MELD评分	>10~18分 61(44.53)	ICU时间	48~96 h 51(37.23)
	>18~24分 36(26.28)		>96 h 73(53.28)
	≥ 25 分 13(9.49)		

2.2 各科室参与MDT情况

开展MDT共154例次,除器官移植科外,其他主要参与科室还有儿科、儿童重症监护室(PICU)、药学部。详见表2。

表2 MDT参与科室分布[例次(%), $n = 154$]

Tab. 2 Departments participating in MDT [case time (%), $n = 154$]

科室	小计	科室	小计
器官移植科	154(100.00)	营养科	137(88.96)
儿科	147(95.45)	超声科	137(88.96)
PICU	142(92.21)	麻醉科	137(88.96)
药学部	141(91.56)	检验科	12(7.79)
放射科	139(90.26)	血管外科	6(3.90)
肝胆外科	137(88.96)		

2.3 临床药师参与会诊目的

在临床药师参与的141例次MDT中,指导选择/调整抗感染药物为主要的会诊目的,详见表3。其中,其他药学问题包括超药品说明书使用、配伍禁忌、药物相互作用等。

表3 临床药师参与MDT目的[例次(%), $n = 141$]

Tab. 3 Purposes of clinical pharmacists participating in MDT [case time (%), $n = 141$]

会诊目的	小计	会诊目的	小计
指导选择/调整抗感染药物	112(79.43)	药品不良反应	5(3.55)
指导抗凝药物调整	8(5.67)	其他药学问题	11(7.80)
指导免疫抑制药物调整	5(3.55)		

2.4 围术期抗感染药物预防性使用情况

137例患儿围术期均使用了抗感染药物预防感染,主要用药为头孢哌酮舒巴坦(1:1),其次为美罗培南;有部分患儿采用了二联用药,是由于在术前评估时的MDT意见认为其有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)或真菌感染的高危因素。详见表4。

表4 患儿围术期预防用药情况[例(%), $n = 137$]

Tab. 4 Preoperative prophylactic medication for children [case (%), $n = 137$]

药物品种	小计	药物品种	小计
头孢哌酮舒巴坦(1:1)	68(49.64)	美罗培南+万古霉素	5(3.65)
美罗培南	41(29.93)	美罗培南+氟康唑	4(2.92)
哌拉西林他唑巴坦(8:1)	10(7.30)	头孢哌酮舒巴坦(1:1)+万古霉素	3(2.19)
头孢哌酮舒巴坦(1:1)+氟康唑	6(4.38)		

2.5 患儿肝移植术后早期病原学检查情况

137例患儿中,31例术后早期的病原学检查结果为阳性,肝移植术后直至出院共检出54株病原菌,其中革兰阴性菌的检出率最高(31株),其次是革兰阳性菌(11株)和真菌(12株)。送检标本以痰液标本的阳性率最高,其次为腹腔引流液。详见表5(“-”表示未检出或未检查)。

表5 患儿肝移植术后病原菌检查情况(株, n = 54)

Tab. 5 Detection of pathogenic bacteria in children after liver transplantation (strain, n = 54)

病原菌	总株数	痰液	肺泡灌洗液	血液	腹腔引流液	胆汁	尿液
革兰阳性菌							
金黄色葡萄球菌	4	2	1	1	-	-	-
屎肠球菌	3	-	-	-	1	2	-
粪肠球菌	1	-	-	-	1	-	-
肺炎链球菌	1	1	-	-	-	-	-
表皮葡萄球菌	1	-	-	1	-	-	-
溶血葡萄球菌	1	-	-	1	-	-	-
革兰阴性菌							
大肠埃希菌	8	2	-	2	3	-	1
铜绿假单胞菌	5	1	1	-	2	1	-
肺炎克雷伯菌	7	4	-	1	1	1	-
嗜麦芽窄食单胞菌	4	3	-	-	1	-	-
恶臭假单胞菌	1	-	-	-	1	-	-
鲍曼不动杆菌	4	3	1	-	-	-	-
蒙氏假单胞菌	1	-	-	-	-	1	-
阴沟肠杆菌	1	-	-	-	1	-	-
真菌							
白色念珠菌	5	3	-	1	1	-	-
光滑念珠菌	3	2	-	-	-	-	1
克柔念珠菌	1	1	-	-	-	-	-
曲霉属	3	2	1	-	-	-	-
合计	54	24	4	7	12	5	2

2.6 会诊意见采纳与患儿转归情况

药学部、儿科、PICU参与MDT的意见全采纳率比较无显著差异($\chi^2 = 1.90, P > 0.05$)。3个科室MDT意见全采纳患儿的转归情况无显著差异($\chi^2 = 0.55, P > 0.05$)。详见表6、表7。

表6 3个科室MDT意见采纳情况[例次(%)]

Tab. 6 Adoption of MDT opinions from three departments [case time (%)]

科室	全采纳	部分采纳	未采纳	χ^2 值	P
药学部(n = 141)	118(83.69)	18(12.77)	5(3.55)		
儿科(n = 147)	122(82.99)	22(14.97)	3(2.04)	1.90	>0.05
PICU(n = 142)	120(84.51)	16(11.27)	6(4.23)		

表7 3个科室MDT意见全采纳患儿的转归情况[例次(%)]

Tab. 7 Children' outcomes after overall adoption of MDT opinions from three departments [case time (%)]

科室	痊愈	好转	无效或其他	χ^2 值	P
药学部(n = 118)	50(42.37)	52(44.07)	16(13.56)		
儿科(n = 122)	52(42.62)	57(46.72)	13(10.66)	0.55	>0.05
PICU(n = 120)	52(43.33)	54(45.00)	14(11.67)		

3 典型病例

3.1 超药品说明书用药的循证药学建议

患儿,男,8岁1个月,体质量23 kg,身高135 cm。因“门脉相关性肺动脉高压症、门静脉海绵样病变”入院行肝移植术。患儿入院后右心导管检查肺动脉压

59 / 30 mmHg(平均43 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa),提示有重度肺动脉高压。患儿入院时的降压方案:波生坦(每次62.5 mg,口服,每日2次) + 枸橼酸西地那非(每次20 mg,口服,每日3次),治疗1个月后复查心脏彩超示肺动脉收缩压约为53 mmHg,提示二联用药降压效果不理想。根据肝移植的诊疗指南及国内外移植中心的经验,极重度肺动脉高压为肝移植的相对禁忌证,在肝移植术中易发生危及生命的肺动脉危象,造成手术失败^[3]。药师参与MDT,协助制订患儿的降压方案。目前针对该类疾病的药物在儿童人群中属超药品说明书用药,药师对患儿的肺动脉高压药物治疗方案进行回顾和评估,并结合现有指南与循证证据,患儿有联用第3种靶向药物曲前列尼尔注射剂的指征^[4]。MDT建议采用波生坦 + 枸橼酸西地那非 + 曲前列尼尔三联方案,并在围术期联用伊洛前列素雾化吸入^[5-6]。经药物治疗2个月余,患儿病情平稳,遂于我院行亲体活体肝移植术,并在术后继续使用三联方案进行降压治疗。患儿术后生命体征平稳,复查心脏彩超示肺动脉收缩压33 mmHg,顺利出院。

3.2 肝移植术后抗凝方案的调整

患儿,女,8岁9个月,体质量28 kg,因“先天性胆道闭锁”拟行活体肝移植术,术后予肝移植常规的“五抗”(抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗排斥和抗凝血)治疗^[7]。先后予阿加曲班、那屈肝素钙、华法林钠抗凝治疗,患儿的国际标准化比值(INR)为0.97 ~ 1.69,华法林钠给药第6天INR升至6.13,无活动性出血。经临床药师参与的MDT后,对抗凝方案作出调整。药师分析INR升高的原因有华法林钠初始给药剂量过大和药物相互作用。建议可在去除诱因的同时,暂停使用华法林钠,并视情况予口服维生素K₁,6 ~ 12 h后复查INR。此外,药师采用最大后验贝叶斯估算法^[8]预测该患儿达目标INR时的推荐华法林钠初始剂量为1.22 mg / d,因此建议待INR < 3后重新以小剂量华法林钠(1.25 mg / d)治疗,此后根据INR值调整剂量。同时建议他克莫司给药剂量减至2.0 mg / d。医师采纳药师建议,复查INR降至2.82时予华法林钠1.25 mg / d,后1周内剂量调整为1.5 mg / d,患儿INR可维持在目标值范围内,其他情况可,嘱规律服用华法林钠抗凝治疗,并加强用药教育后予出院随访。

3.3 重症感染治疗及药品不良反应监测

患儿,男,2岁3个月,体质量9 kg,因“胆道闭锁”行肝移植手术,术后半年余,因“肝移植术后,呼吸困难7 d余”入院。患儿无明显诱因下出现呼吸困难,喘息,曾至当地医院就诊,症状未见明显好转。收入我院后采集肺泡灌洗液外送下一代测序技术(NGS)测序,结果提示铜

绿假单胞菌及阴沟肠杆菌复合群,耐药基因提示 *bla*NDM。临床药师参与MDT,根据NGS结果结合患儿病情^[9],考虑到当前方案中不能覆盖金属酶,而金属酶不能水解氨曲南^[10],予使用美罗培南联合氨曲南抗感染方案,随后其发热频率较前减少,期间出现一次解黑便。7 d后停药,但因病情反复再次予氨曲南治疗,期间患儿再次解黑便,无其他不适。查大便潜血阳性,复查肝脏超声未见明显异常,查肠镜结果提示结肠点状出血。临床药师根据国家药品不良反应监测中心判定因果关系的原则及患儿病情分析:患儿入院后氨曲南与可疑的下消化道出血有时间先后关系;氨曲南药品说明书及文献报道中有记载消化系统相关药品不良反应^[11];第2次使用氨曲南患儿又出现下消化道出血症状。故推断氨曲南致下消化道出血可能性大,且患儿病情已平稳,建议临床停用。停药后患儿一般情况好,再未解血便,经评估达出院标准,予办理出院。

4 讨论

儿童活体肝移植的受者多以胆道闭锁为原发疾病,大部分患儿在接受肝移植术时的年龄较小,因此个体化用药十分重要。本研究中临床药师参与MDT(即药学部参与的MDT)占91.56%,体现了临床团队对药师队伍工作的认可。肝移植术后早期感染仍是患儿死亡的主要原因^[12]。临床药师在回顾总结中发现,肝移植术后患儿病原学检查阳性率排前3的样本是痰液、腹腔引流液及血液,与文献^[13]报道的结果类似。对于儿童肝移植术,目前尚无明确的围术期预防用药推荐,国内外指南及病例报道中各种抗菌药物组合的方案均有提及^[14-15]。本研究中使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂进行围术期预防的患儿占比较大。术后感染情况分析显示,对于无耐碳青霉烯类肠杆菌高危因素的患儿,该抗感染方案足以经验性覆盖围术期常见病原菌,对于活体肝移植受者,经验性覆盖MRSA及真菌并非必要,且围术期的预防用药疗程不宜超过7 d,无指征延长抗感染药物的疗程会增加多重耐药菌继发感染风险^[16]。临床药师参与的抗感染药物科学化管理中的“多学科专业协作为主”的模式^[17],不仅优化了抗感染药物的使用,也提高了药师的会诊工作量。本研究结果显示,临床药师参与的MDT中,临床需求的药学服务以指导选择/调整抗感染药物最多,药学部的会诊建议的全采纳率为83.69%,建议全采纳患儿的临床痊愈率为42.37%,与PICU、儿科比较无显著差异,说明临床医师对于临床药师的接受度较好,而部分采纳或未被采纳的意见中,通过与临床医师沟通与病程回顾,总结了以下原因:医师根据实验室检查结果及患儿的临床症状,综合其个人的临床诊疗经验,认为可暂予观察处理;医

师认为有更优的治疗方案;患儿的临床表现变化较快,医师根据当时的情况采用了其他的治疗方案。这也从侧面提示,药师仍需积累更多的临床经验和专业知识,与临床密切沟通,提供更周密的监护计划。而对于特殊人群,循证药学的思维尤其重要。

综上所述,临床药师在本院器官移植科MDT团队中的工作模式,体现了临床药师的价值,同时也为特殊人群及危重症人群的个体化给药提供了专业的药学意见,进一步保障了临床治疗的有效性和安全性。

参考文献

- [1] 夏强. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1235 - 1244.
- [2] SHANMUGAM N, SCOTT JX, KUMAR V, et al. Multidisciplinary management of hepatoblastoma in children: Experience from a developing country [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(3). doi: 10.1002/pbc.26249.
- [3] KROWKA MJ, FALLON MB, KAWUT SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension [J]. *Transplantation*, 2016, 100: 1440 - 1452.
- [4] HANSMANN G, KOESTENBERGER M, ALASTALO TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(9): 879 - 901.
- [5] LAKSHMINRUSIMHA S, MATHEW B, LEACH CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide [J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40: 160 - 173.
- [6] LEVY M, DEL CERRO MJ, NADAUD S, et al. Safety, efficacy and management of subcutaneous treprostinil infusions in the treatment of severe pediatric pulmonary hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 153 - 157.
- [7] 刘 瑾, 张春红, 陈 凡, 等. 美国外科围术期预防用药临床指南——肝移植部分 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(1): 2 - 6.
- [8] 张进华, 彭文星, 董 婧, 等. 基于定量药理学的华法林个体化给药 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(19): 1703 - 1708.
- [9] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 681 - 689.
- [10] 魏 莎, 黄佳斯. 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌的耐药机制研究 [J]. 海峡药学, 2021, 33(8): 112 - 113.
- [11] 罗 斌, 张增珠, 陈集志. 109例氨曲南不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(3): 181 - 185.
- [12] 马思曼, 覃 凯, 赖晓全. 肝移植术后医院感染特征及其影响因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(24): 3754 - 3758.