

· 临床药师与用药监护 ·

临床药师对 1 例 EB 病毒合并细菌、腺病毒和难治性肺炎支原体 4 重感染患儿的药学监护

尚飞能^{1,2} 朱逸清¹ 卢金森¹ 方海兰³ 宋芳² 李智平¹

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药学部 上海 201102; 2. 云南省德宏州人民医院药剂科; 3. 云南省德宏州食品药品检验所)

摘要 临床药师参与 1 例 EB 病毒合并细菌、腺病毒和难治性肺炎支原体 4 重感染患儿的治疗,并对患儿的抗感染、抗炎和免疫调节用药方案及可能出现的药物相互作用和不良反应进行分析和药学监护。通过对药物治疗方案的调整,患儿感染得到了控制,最终好转出院。临床药师从药学服务的角度参与临床治疗,提出药学建议,协助优化药物治疗方案,规范超说明书用药,对保障用药合理性及安全性提供帮助,提高患者用药依从性,促进患儿的病情转归。

关键词 多重感染;儿童;临床药师;依从性;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)07-0488-05

Pharmaceutical Care for A Case of Epstein-Barr virus Combined with Bacteria, Human Adenovirus and Refractory *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia in Child by Clinical Pharmacist

Shang Feineng^{1,2}, Zhu Yiqing¹, Lu Jinmiao¹, Fang Hailan³, Song Fang², Li Zhiping⁴

1. Department of Pharmacy, National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Department of Pharmacy, Dehong People's Hospital; 3. Dehong Institute for Drug and Food Inspection

ABSTRACT Clinical pharmacists participated in the therapy for a case of Epstein-Barr virus combined with bacteria, human adenovirus and refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in child. The anti-infection, anti-inflammatory and immunoregulatory treatment program and possible drug interactions and adverse reactions were analyzed and performed beneficial pharmaceutical care. By adjusting the drug treatment program, the infection was controlled and eventually discharged. In order to optimize the medication therapy, standardize off-label drug use, ensure the rationality and safety of clinical medication, and improve patient medication compliance, Clinical pharmacist should take advantage of their own pharmaceutical speciality and participate in the process of clinical medication from the perspective of pharmaceutical care.

KEY WORDS Multiple infection; Child; Clinical pharmacist; Compliance; Pharmaceutical care

细菌、肺炎支原体 (*mycoplasma pneumoniae*, MP)、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 和人腺病毒 (human adenovirus, HAdV) 是学龄前期和学龄期儿童社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 较为常见的病原体^[1-4]。儿童 CAP 可由混合感染所致,年龄越小,越易发生,婴幼儿常有病毒-细菌、病毒-病毒混合感染,年长儿多为细菌和非典型病原混合感染^[4],但 4 种不同类型的病原体同时合并感染却十分少见。与单独细菌或者病毒感染相比,不同类型的病原体的合并感染可导致更严重的炎症反应及临床表现变得不典型、病情变得复杂,对

临床诊治造成干扰。通过 1 例儿童 EBV 合并细菌、HAdV 和难治性肺炎支原体 (refractory *mycoplasma pneumoniae*, RMP) 4 重感染的药物治疗实践,为临床药师参与儿童多重病原体感染的药物治疗、超说明书用药及药学监护经验提供参考,提高患儿药物的治疗效果和用药依从性。

1 病例资料

1.1 患者基本情况

患儿,男,3 岁 7 月,体重 14 kg,既往青霉素过敏。2019 年 12 月 11 日无明显诱因出现发热,体温

基金项目: 中国-世卫组织 2016-2017 双年度合作项目 (编号:WPCHN1611348); 国家自然科学基金项目 (编号:81874325); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (编号:18DZ1910604、19XD1400900、19DZ1910703)

通讯作者: 李智平 Tel: (021) 64932030 E-mail: zpli@fudan.edu.cn

波动在 37.5~38.5℃,无寒战及抽搐,病初家属未予处理。12月14日到当地医院就诊。血常规示:WBC $24.7 \times 10^9 \cdot L^{-1} \uparrow$, N 13.5% \downarrow , L 77.2% \uparrow , C反应蛋白(CRP) $69 \text{ mg} \cdot L^{-1} \uparrow$, 甲流阴性。予头孢克肟颗粒口服治疗,但家属未予口服。患儿体温较前升高(40℃)。12月16日出现咳嗽,较剧烈,无气喘,到我院门诊就诊。实验室检查:WBC $16.3 \times 10^9 \cdot L^{-1} \uparrow$, N 21.6% \downarrow , L 74.4% \uparrow , CRP $< 8 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 白蛋白 $34.00 \text{ g} \cdot L^{-1} \downarrow$; MP 免疫球蛋白 M (IgM) 阴性; ALT $27.20 \text{ U} \cdot L^{-1}$, AST $81.90 \text{ U} \cdot L^{-1} \uparrow$; EBV DNA 测定 $2.67 \times 10^3 \text{ copies} \cdot \text{ml}^{-1}$; EBV VCA IgM 阳性; 予盐酸伐昔洛韦片 100 mg , po, bid 治疗 3 d。12月19日复查:WBC $10.9 \times 10^9 \cdot L^{-1} \uparrow$, N 41.1% \uparrow , L 53.8%, CRP $23 \text{ mg} \cdot L^{-1} \uparrow$; 降钙素原 $0.96 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \uparrow$, MP IgM 阴性。予阿昔洛韦、头孢唑肟钠治疗,症状无好转。拟“EB病毒感染,支气管炎肺炎”收住院。

入院后查体:神志清楚、精神良好、呼吸平稳;双眼睑稍浮肿,未见分泌物;咽充血明显,双侧扁桃体 I 度肿大,无渗出;颈部可扪及数枚黄豆大小淋巴结,无触痛;双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音;神经系统检查无阳性体征。入院后继续阿昔洛韦抗感染治疗,完善相关检查。初始治疗方案见表 1。

1.2 入院后治疗经过

患儿入院后反复发热,咳嗽增多,感染指标进行性升高,白蛋白 $28.7 \text{ g} \cdot L^{-1} \downarrow$, 予头孢曲松经验性

覆盖儿童 CAP 常见的病原菌,干扰素雾化抗病毒治疗,人血白蛋白对症治疗。呼吸道病原体检测均为阴性,肺炎链球菌乳胶凝聚试验阴性,12月20日痰培养提示卡他布兰汉菌,头孢曲松敏感。胸片提示左肺片状实变不张,予阿奇霉素抗感染,同时布地奈德雾化、口服氨溴特罗对症治疗,见表 1。

经积极抗感染,患儿仍有发热,症状无明显改善,12月25日复查痰培养、呼吸道病原体均为阴性;铁蛋白 $> 2000.00 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \uparrow$; 乳酸脱氢酶(LDH) $1125.00 \text{ U} \cdot L^{-1} \uparrow$, 炎症反应较前明显升高(见表 2),加用甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎,静注人免疫球蛋白免疫支持;白蛋白对症治疗。

12月27日行支气管镜检查,双肺支气管黏膜炎性改变,左肺白色黏性分泌物伴痰栓堵塞,予肺泡灌洗,继续抗感染、雾化治疗。12月28日晚患儿出现低热,阵发性咳嗽,气促,心率加快,12月29日胸片提示左肺炎症较前明显增多伴部分实变不张,左侧少量胸腔积液,头孢曲松升级为美罗培南。同时 AST 较前升高,予复方甘草酸苷片保肝治疗。

12月30日肺泡灌洗液培养提示无细菌生长; HAoV 阳性、MP DNA $1.21 \times 10^4 \text{ copies} \cdot \text{ml}^{-1} \uparrow$ 、EBV DNA $4.53 \times 10^3 \text{ copies} \cdot \text{ml}^{-1}$, 其余病原菌均阴性;肺泡灌洗液病原微生物宏基因组高通量测序检测到 EBV、HAoV,阿奇霉素抗感染治疗后症状无好转,考虑为难治性肺炎支原体肺炎(refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, RMPP)^[3],停用美罗

表 1 患儿住院期间用药方案

作用	药物名称	剂量	给药途径	频次	起止时间
抗感染	注射用阿昔洛韦	$5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	ivd	q8h	12月20日~1月4日
	重组人干扰素 α -2b 注射液	300 万 u	雾化	qd	12月21~25日
	注射用头孢曲松钠	$71 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	ivd	qd	12月21~28日
	注射用阿奇霉素	$10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	ivd	qd	12月24~28日
	注射用美罗培南	$60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	ivd	q8h	12月29~30日
	盐酸氧氟沙星注射液	$10.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	ivd	q12h	12月31日~1月7日
对症支持	人血白蛋白	5g	ivd	临时 1 次	12月21日、22日、25日、26日、29日、30日
抗炎	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	$1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	ivd	qd	12月23~25日
		$1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$		q12h	12月25日~1月1日
		$0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$		qd	1月2~4日
		$0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$		qd	1月5~7日
免疫调节	静注人免疫球蛋白	7.5g	ivd	临时 1 次	12月25日、26日、29日、30日
护胃	注射用奥美拉唑	$1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	iv	qd	12月23日~1月7日
补钙	碳酸钙 D ₃ 颗粒	3g	po	qd	12月25日~1月7日
止咳化痰	射干合剂	10ml	po	tid	12月21~27日
	异丙托溴铵溶液雾化吸入溶液	250 μ g			
	吸入用乙酰半胱氨酸溶液	0.3g	雾化	q12h	12月23日~1月6日
	布地奈德雾化吸入混悬液	1mg			
	氨溴特罗口服液	7.5ml	po	bid	12月27日~1月6日
保肝	复方甘草酸苷片	12.5mg	po	bid	12月27日~1月7日
				tid	12月29日~1月2日

表 2 患儿入院前和住院期间相关实验室检查

检验项目	正常值	检查结果								
		12-19	12-21	12-24	12-25	12-28	12-29	12-31	01-06	
体温(℃)	-	38.5	39.8	36.6	39.6	38.1	38.8	37.2	36.6	
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	4~10	10.9 ↑	13.1 ↑	7.7	6.6	5.2	4.3	-	8.1	
N(%)	30~40	41.1 ↑	35.5	42.7 ↑	56.4 ↑	49.2 ↑	74.6 ↑	-	27.7 ↓	
L(%)	50~70	53.8	61.4	54.2	39.5 ↓	46.0 ↓	21.0 ↓	-	60.1	
C 反应蛋白($mg \cdot L^{-1}$)	<8	23 ↑	44 ↑	24 ↑	3.21	<0.5	5.74	-	<0.5	
降钙素原($ng \cdot ml^{-1}$)	<0.1	0.96 ↑	2.04 ↑	1.14 ↑	-	-	0.1	-	-	
肺炎支原体 ^{IgM}	阴性	阴性	阴性	-	阴性	阴性	-	-	1:160	
铁蛋白($ng \cdot ml^{-1}$)	15.69~94.2	-	927.30 ↑	>2000.00 ↑	-	>2000.00 ↑	-	1287.00 ↑	468.80 ↑	
白蛋白($g \cdot L^{-1}$)	40~55	34.0 ↓	28.7 ↓	27.5 ↓	-	30.4 ↓	-	35.4 ↓	35 ↓	
ALT($U \cdot L^{-1}$)	7~40	27.2	15.9	12.3	-	17.1	-	14.6	14.8	
AST($U \cdot L^{-1}$)	13~35	81.9 ↑	74.2 ↑	91.3 ↑	-	92.4 ↑	-	58.1 ↑	33.8	
乳酸脱氢酶($U \cdot L^{-1}$)	110~290	-	751 ↑	1125 ↑	-	1194 ↑	-	860 ↑	356 ↑	
钾($mmol \cdot L^{-1}$)	3.5~5.3	-	4.22	4.41	-	3.53	-	3.95	4.54	

注:-:未检测;↑:高于正常值范围;↓:低于正常值范围。

培南改用左氧氟沙星。调整抗感染方案后患儿体温恢复正常,咳痰减少,无气促,精神食纳好转,肺部啰音较前减少。1月6日复查血常规感染指标恢复正常,炎症指标好转,MP 抗体 1:160;EBV DNA 低于检测下限;肝酶恢复正常;胸片提示两肺纹理增多、左肺渗出较前减少;患儿病情稳定,无发热,继续左氧氟沙星抗感染治疗,激素逐渐减量后停药;1月8日患儿症状好转带药出院,见表3。对患儿进行了随访,患儿痊愈,预后良好。

表 3 患儿出院带药

药物名称	剂量	给药频次	给药途径	起止时间
左氧氟沙星片	0.075g	bid	po	1月8~9日
甲泼尼龙片	4mg	qd	po	1月8~12日
碳酸钙 D ₃ 颗粒	3g	qd	po	
氨溴特罗口服液	7.5ml	qd	po	

2 用药分析

2.1 抗感染用药

病毒性肺炎患儿早期及时抗病毒治疗,可以抑制病毒复制,抑制炎症反应系统的激活,减少组织免疫性损伤,是影响预后的关键,建议阿昔洛韦或更昔洛韦联合干扰素雾化抗病毒治疗^[5]。阿昔洛韦可抑制病毒 DNA 复制及表达,抑制病情发展,但并不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发生率,建议给予 $5 mg \cdot kg^{-1}$, iv, tid^[6, 7]。干扰素能与细胞表面受体结合,促进抗病毒蛋白生成,抑制病毒 DNA 和 RNA,起到抗病毒作用,对体液和细胞免疫有调节作用,研究表明干扰素与阿昔洛韦联合可发挥协同作用,抗病毒的同时促使患儿机体免疫力恢复,达到抑制病情发展,促进患儿恢复^[8, 9]。干扰素 α -2b 20 万~40 万 u · kg⁻¹, 雾化吸入, bid, 联用 5~7 d^[5]。

患儿病程中 MP IgM 多次检测均为阴性,但肺部 CT 提示左肺实变,导致学龄前儿童肺实变主要是肺炎链球菌、MP 和 HAdV,目前抗感染已覆盖常见的细菌和病毒,不排除 MP 感染可能,加用阿奇霉素,患儿体温反复,出现气促、心率加快,头孢曲松升级为美罗培南,肺泡灌洗液 MP DNA 测定 1.21×10^4 copies · ml⁻¹ ↑,提示可能合并 MP 感染,阿奇霉素治疗后反复发热,病情持续进展,复查胸片提示进行性加重,伴胸腔积液,且合并其它病原体感染,符合 RMPP 的临床表现,后期 MP IgM 1:160,共识提示单次 MP 抗体滴度 $\geq 1:160$ 可作为诊断 MP 近期感染或急性感染的参考^[3],MP 对大环内酯类药物耐药性增加,耐药 MP 感染延长患者发热时间及抗感染疗程,是加重 MPP 的一个因素^[10],也是本例患者病程长的重要原因。

对于大环内酯类耐药的 MPP,美国 >3 月龄婴儿及儿童 CAP 处理指南、中国专家共识、《诸福堂实用儿科学》、以及美国 Red Book、Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 等权威参考书推荐在没有其他安全有效的替代方案时,可以在权衡利弊后使用四环素类如米诺环素、多西环素和喹诺酮类如左氧氟沙星作为替代治疗^[3, 11, 12]。这两类药物在儿童中应用有局限性,四环素类药物可使牙齿发黄或牙釉质发育不良,8 岁以下患儿禁止使用;喹诺酮类可能对骨骼发育产生不良影响,18 岁以下使用受到限制,研究发现喹诺酮类药物在儿童的应用并未引起关节病,益处超过轻微的短期关节毒性风险^[11, 13]。对大环内酯反应迟钝、糖皮质激素耐受性肺炎支原体肺炎的疗效观察表明左氧氟沙星可治愈 RMPP^[13, 14]。左氧氟沙星 5 岁以上儿童推荐剂量 $10 mg \cdot kg^{-1}$,

qd, 6个月~5岁的儿童 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q12h, 疗程为 10 d ^[3, 12, 15]。儿童使用左氧氟沙星虽有循证依据,但也属于超说明书用药,临床药师与医师讨论后,充分评估患儿的获益与风险,与患儿家属进行了充分的沟通,告知用药风险,并签署知情同意书,予左氧氟沙星抗感染治疗,使用剂量低于推荐剂量,临床药师还积极协助医师做好超说明书用药的备案工作,使医疗风险最小化。

对 RMPP 患儿应避免盲目联合使用其他抗菌药物^[3],抗感染药物美罗培南和左氧氟沙星的抗菌谱有部分重叠,临床药师建议医师停用美罗培南,继续阿昔洛韦联合左氧氟沙星抗感染治疗,建议被采纳。通过抗感染方案的调整,患儿肺部感染得到控制,临床症状好转并出院。

2.2 抗炎和免疫支持

EBV 使 B 淋巴细胞表面抗原发生变化,引起 T 细胞防御反应破坏感染 EBV 的 B 细胞,引起一系列的炎症反应^[16];HAdV 本身也与诱发机体的炎症反应有关^[2],MP 感染引起的细胞免疫功能下降使潜伏的 EBV 激活,或引起二重感染,EBV 合并 HAdV、MP 感染会引起更强烈的炎症反应,肺部损伤和肺外器官损伤较单纯感染严重。

LDH 与 MPP 的预后呈相关性,可作为给予全身糖皮质激素治疗的参考指标^[3, 17]。患儿入院后 LDH 进行性升高,予甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎。糖皮质激素治疗大环内酯类耐药 MP 可缩短发热和住院时间^[18]。推荐甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 3~5 d。在大剂量糖皮质激素短期全身用药时,予护胃和补充钙剂预防糖皮质激素引起的消化道出血和骨质疏松等不良反应发生^[19]。质子泵抑制剂作为预防用药在儿科使用属于超说明书用药,最新专家共识提出应结合临床实际,具备危险因素时可给予质子泵抑制剂^[20],建议临床医生使用中需谨慎,按知情同意等超说明书用药流程用药。

丙种球蛋白 (IVIG) 不常规推荐用于儿童 CAP 治疗,而 EBV 和 HAdV 又无特效抗病毒药物,在该患儿同时合并 EBV、HAdV、细菌、RMPP 感染,根据专家共识,用 IVIG 加强患儿免疫,抑制和中和炎症因子,中和病毒,提高机体 IgG 功能发挥作用,推荐 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 2 d ^[1-3],研究表明 IVIG 联合干扰素治疗 EBV 感染安全有效,可缩短临床症状改善时间,提高转阴率及患儿免疫功能^[21];IVIG 辅助治疗可提高 HAdV 治疗效果,缩短发热和住院时间,安全可靠^[22];对于 RMPP 在常规治疗基础上应用

IVIG,可改善临床症状,获得较好的疗效^[23]。

3 药学监护与用药教育

3.1 药物不良反应的监护

药物不良反应的监护中,临床药师需要进行药源性和病源性的鉴别。本例患儿因 EBV 感染入院,症状如眼睑水肿、皮疹、肝功能异常等与药物不良反应相似,应密切结合临床表现与用药时间的关系,及时发现不良反应。阿昔洛韦的不良反除引起急性肾功能衰竭外,还可引起肝功能异常、皮疹等,同时肺支原体肺炎也可引起肝酶升高^[24],须密切注意患儿肝功能的变化情况。患儿入院时 ALT 正常,AST 轻度升高病程中 AST 进行性升高,予复方甘草酸苷保肝治疗,协助优化药物治疗方案,避免引起药物性肝损伤,出院时 AST 恢复正常。而复方甘草酸苷可出现低血钾症、浮肿等症状,在用药过程中要注意观察血钾等,发现异常停止给药。阿奇霉素主要监护心功能指标变化;糖皮质激素主要监护消化道相关不良反应、血压、电解质等变化;密切关注患儿滴注左氧氟沙星后有无不良反应的发生,出院后进一步随访患儿病情。

患儿所用的药物如甲泼尼龙琥珀酸钠、复方甘草酸苷都能引起低血钾,低钾血症可引起肾损伤并增加阿昔洛韦肾损害的发生率和严重程度^[25, 26],用药过程监测患儿血钾水平(表 2)、尿常规和肾功能变化,观察患儿有无肾功能损害的征兆和症状(如少尿、无尿、血尿、腰痛、腹胀、恶心、呕吐等)。避免药物不良反应发生,药师建议多吃一些含钾高的水果和蔬菜。

3.2 用药教育

加强药师与护士之间的沟通,阿昔洛韦需要缓慢匀速静滴 $1 \sim 2 \text{ h}$;在输注 IVIG 前 15 min 内控制滴速,使用前后用葡萄糖冲管,注意监护患儿是否出现发热、皮疹、烦躁等过敏反应。

加强与患儿家属之间的沟通和交流,告知患儿家属所用药物的用药目的和可能出现的不良反应。建议让孩子多饮水,以补充由于发热出汗而丢失的水分,防止药物沉积于肾小管内,预防阿昔洛韦引起的肾损害。将超说明书用药利益风险告知患者家属,消除用药顾虑。使用过大剂量 IVIG 的患儿在 11 个月内不宜进行麻疹、风疹、腮腺炎等疫苗的预防接种。

出院告知家属,遵医嘱服药,不能擅自加减药物,服用甲泼尼龙中若患儿出现食欲增强,需适当控制饮

食和热卡,以免造成肥胖;同时需注意保暖,用药期间注意补钙,避免交叉感染。对患儿进行长期随访,观察喹诺酮类药物对儿童软骨是否有远期影响。

4 小结

EBV、细菌、HAdV、MP 均是儿童 CAP 常见病原菌,可引起不同部位的不同感染。临床上不同病原体合并感染的情况并不少见,但 4 种不同类型的病原体同时合并感染却十分少见,使得患儿临床表现多样化,病情变得复杂,对肺部损伤和肺外器官损伤比较严重,并发症较多,有诸多指标异常的现象,导致患儿免疫功能紊乱,除了针对病原菌,还需要加强免疫调节、抑制炎症反应、对症治疗。临床药师从药学角度出发,通过药学思维与临床思维相结合,为患儿的治疗提供了全程的药学服务与监护,参与制定、调整抗感染方案,加快病情转归,为超说明说用药和提高患儿用药的依从性,减少不良反应,保障用药安全起到了积极的作用。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13
- 2 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 传染病信息, 2019, 32(4): 293-298
- 3 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华实用儿科临床杂志编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308
- 4 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752
- 5 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1301-1308
- 6 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568
- 7 缪惠洁, 张育才. 重症病毒性肺炎的抗病毒治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(12): 822-825
- 8 胡小多. 阿昔洛韦联合干扰素治疗小儿 EB 病毒感染的效果观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(17): 64-65
- 9 马淑娟. 更昔洛韦静脉滴注联合干扰素- α 1b 雾化吸入治疗儿童传染性单核细胞增多症的临床疗效和安全性[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(22): 201-203
- 10 Lee H, Yun KW, Lee HJ, et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in

- children[J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2017, 16(1): 23-34
- 11 Jackson MA, Schutze GE. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(5): e20162706
- 12 Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): e25-e76
- 13 Lin MM, Shi LF, Huang AR, et al. Efficacy of levofloxacin on macrolide-unresponsive and corticosteroid-resistant refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children. [J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5): 632-639
- 14 海莉丽, 朱琳, 朱逸清, 等. 临床药师对 1 例儿童难治性肺炎支原体肺炎并发脑梗死的药学监护[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3297-3301
- 15 Chien SC, Wells TG, Blumer JL, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(2): 153-160
- 16 诸葛小寅, 金标, 郑晓燕, 等. 肺炎支原体合并 Epstein-Barr 病毒感染患儿的临床特征及免疫状况分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4220-4223
- 17 Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, et al. Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*; Utility of measuring serum lactate dehydrogenase level [J]. *J Infect Chemother*, 2014, 20(4): 270-273
- 18 Soo KH, Suk SI, Donghe L, et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumoniae in children: meta-analysis of randomized controlled trials. [J]. *Bmc Pulm Med*, 2019, 19(1): 151-157
- 19 宁光, 马志中, 王卫庆, 等. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 171-202
- 20 王刚, 李在玲, 谢晓丽, 等. 儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识(2019 年版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 977-981
- 21 唐灿权, 邓婉君. 丙种球蛋白联合 α 1b 干扰素治疗儿童 EB 病毒感染的疗效分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1168-1171
- 22 曹双波, 张雪梅, 王晓芳, 等. 静脉用丙种球蛋白辅助治疗小儿重症腺病毒肺炎的临床效果 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(34): 149-150
- 23 王仙金, 林荣军, 杨雪. 丙种球蛋白对儿童难治性肺炎支原体肺炎疗效的 Meta 分析 [J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(2): 5-9
- 24 程桑. 儿童肺炎支原体感染肺外表现的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(3): 180-183
- 25 Matsubara T, Iehara N, Fukatsu A. Hypokalemia or Hypercalcemia-induced Renal Injuries [J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2011, 100(5): 1313-1318
- 26 Drawz PE, Perez F, Bonomo RA. Acyclovir induced hypokalemia [J]. *J Clin Virol*, 2013, 56(2): 177-178

(2020-02-23 收稿 2020-05-25 修回)