

• 研究报告 •

基于医嘱数据的肺炎住院儿童肠道生态制剂应用的疗效分析

孙华君, 顾之睿, 车大钊, 高春辉, 于广军 (上海交通大学附属儿童医院, 上海 200040)

[摘要] 目的 描述因肺炎住院儿童使用肠道生态制剂的相关特征, 评估肠道生态制剂的临床应用效果。方法 以上海市儿童医院 2012 年度因肺炎住院儿童的用药医嘱记录为研究对象, 描述性统计药物人群暴露量以及抗菌药物、肠道生态制剂使用率与治疗开始时间, 比较肠道生态制剂治疗前后使用的抗菌药物品种数量、肠道生态制剂合用及未合用的住院时间、止泻药治疗比例与时间等。结果 2 974 人次用药医嘱纳入分析, 接受抗感染药物治疗者 2 948 人次(99.1%)、肠道生态制剂治疗者 1 252 人次(42.1%)、合并抗菌药物以及肠道生态制剂治疗者 1 246 人次(41.9%)。肠道生态制剂起始治疗时间中位数为住院的第 2 天、众数为第 1 天。合并抗感染及菌群调节治疗者中, 使用肠道生态制剂前抗菌治疗时间中位数为 3 d, 众数为 1 d。肠道生态制剂使用后抗菌治疗中位数为 5 d, 众数为 4 d; 肠道生态制剂菌群调节治疗时间的中位数、众数均为 4 d。肺炎住院儿童中使用止泻药者 626 人次(21.0%), 主要集中在新生儿组和婴儿组。抗菌治疗合用肠道生态制剂、未合用肠道生态制剂的儿童分别有 585 人次(47.0%)、34 人次(2.0%) 接受止泻治疗, 有显著性差异($P < 0.05$)。合用肠道生态制剂接受止泻治疗时间中位数为 4 d, 众数为 3 d, 四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 2 d、6 d; 未合用肠道生态制剂接受止泻治疗时间中位数为 3 d, 众数为 1 d, 四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 1 d、6 d, 两组接受止泻治疗的时间没有显著性差异。抗菌治疗合用肠道生态制剂的住院时间的中位数为 7 d, 众数为 6 d, 四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 6 d、9 d; 未合用肠道生态制剂的住院时间的中位数、众数均为 7 d, 四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 6 d、9 d, 两组住院时间没有显著性差异。结论 因肺炎住院儿童首次使用肠道生态制剂主要在入院第 2 天, 以预防使用为主。合用肠道生态制剂对后续抗菌治疗的时间、止泻治疗时间、总体住院时间没有影响。菌群调节治疗措施对肺炎儿童的治疗协同效果需要进一步研究。

[关键词] 肠道生态制剂; 抗菌药; 肺炎; 儿童; 疗效评价

[中图分类号] R915.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)06-0453-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.013

Evaluation of probiotics effectiveness in hospitalized pneumonia children by electronic medical records

SUN Huajun, GU Zhirui, CHE Datian, GAO Chunhui, YU Guangjun (Shanghai Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective** To describe the profile of probiotics utilization in hospitalized pneumonia children and evaluate the effectiveness of probiotics in the treatment of pneumonia in hospitalized children combined with antibiotics. **Methods** Descriptive data analysis was obtained from the medical records in one children's hospital in one year period. The clinical data including patient characteristics, drug prescribed time, drug use duration, and length of stay was reviewed. Ridit analysis was used to compare the data. **Results** Data of 2 974 children hospitalized for pneumonia was accessed. Antibiotics were prescribed to 99.1% ($n = 2 948$) of patients, probiotics were prescribed to 42.1% ($n = 1 252$) of patients, and both antibiotics and probiotics were prescribed to 41.9% ($n = 1 246$). The median of the time to start administration of probiotics was the second day of hospitalization and the mode was the first day of hospitalization. For those patients who were prescribed antibiotics combined with probiotics, the median of the duration of administration of antibiotics before accepting probiotics was 3 days and the mode was 1 day. After administrating probiotics, the median of the duration of accepting of antibiotics was 5 days, the mode was 4 days, and the median and the mode of the duration of administration of probiotics were 4 days. 21% ($n = 626$) of all hospitalized patients were administrated anti-diarrheals. The most common age group of them were neonates and infants (82.3%, $n = 515$). The patients with anti-diarrheal who was administrated antibiotics with or without probiotics were 585(47.0%), 34(2.0%), respectively ($P < 0.05$). The median of duration of anti-diarrheals in those administrated antibiotics with probiotics was 4 days, the mode was 3 days and the interquartile range was 2-6 days. For those administrated antibiotics without probiotics, the median of duration of anti-diarrheals was 3 days, the mode was 1 day and the interquartile range was 1-

[基金项目] 上海市科委科技创新行动计划项目(12511502405, 13511504904)。

[作者简介] 孙华君, 博士, 主任药师。Tel: 62474880-83061, E-mail: shj2049@126.com。

[通讯作者] 于广军, 博士, 研究员。E-mail: yugj1688@shchildren.com.cn。

6 days ($P > 0.05$). The median of the length of stay in those administrated antibiotics with probiotics was 7 days, the mode was 6 days and the interquartile range was 6-9 days. For those administrated antibiotics without probiotics, the median and the mode of the length of stay were 7 days and the interquartile range was 6-9 days ($P > 0.05$). **Conclusion** The time of starting to administrate probiotics was mainly within 2 days combined with antibiotics. The aim of prescribed probiotics was prevention of antibiotic-associated diarrhea. There was no significant difference in the duration of the following antibiotic therapy, the duration of anti-diarrhea therapy, the length of stay between those administrated antibiotics combination with or without probiotics.

[Key words] probiotics; antibiotics; pneumonia; children; drug use evaluation

肺炎住院儿童患者用药分析结果表明^[1],在抗感染、平喘、化痰治疗措施之后,在肺炎治疗过程中肠道菌群调节治疗人群暴露量占第4位。虽然有论文^[2,3]和《微生物制剂儿科应用专家共识》^[4]认为,采用肠道生态制剂与抗感染药物联合应用可以预防肺炎继发腹泻,然而,《儿童社区获得性肺炎管理指南》(2013年修订)^[5,6]中并未推荐该治疗方案与相关药物。在肺炎治疗中,肠道生态制剂应用的合理性尚需要进一步研究和评价。本研究以2012年度上海市儿童医院因肺炎住院儿童临床用药医嘱等相关记录为研究对象,回顾性分析肠道生态制剂的应用规律,尝试还原临床用药特征,评估肠道生态制剂临床用药效果,为大数据环境下分析该类药物治疗的合理性提供参考模型。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从上海市儿童医院信息系统中采集2012年度医疗出院诊断,以“肺炎”、“新生儿肺炎”、“支气管肺炎”等关键词收集药物治疗医嘱相关信息,包括患者基础信息、抗感染药(抗菌药)、止泻药、肠道菌群调节药的详细药疗医嘱信息(包括长期、临时医嘱)等。

1.2 分析方法 对医嘱记录中的住院时间、用药品种数等指标采用中位数、众数、四分位数表述其偏态数据特征,统计分析采用Ridit方法。剔除医嘱记录极端数据,汇总医嘱记录中相关药品的医嘱执行日期、用药疗程等指标。描述性统计抗菌药、肠道生态制剂治疗率及治疗起始时间,比较肠道生态制剂治疗前后使用的抗菌药品种数量、肠道生态制剂合用及未合用的住院时间、止泻药治疗比例与时间等。药物治疗率、治疗时间采用 χ^2 检验。

药品人群暴露量 = 药品治疗天数 × 接受该天数治疗的人次(人次·天),按人群暴露量计算用药优势品种。

2 结果

2.1 数据基本情况 纳入分析的住院儿童2 974人次,住院时间为3~16 d,其中位数为7 d、众数为

6 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为6 d、9 d,偏态系数为0.887 2。入院时年龄分布:28 d以内的新生儿681人次,1岁以内婴儿1 021人次,1~3岁幼儿512人次,3~6岁学龄前期儿童458人次,6~12岁学龄期儿童277人次,12岁以上青春期儿童25人次。

2.2 抗菌药及肠道生态制剂使用情况 接受抗菌药治疗的有2 948人次(99.1%)、肠道生态制剂治疗的1 252人次(42.1%)、同时接受抗菌药物以及肠道生态制剂治疗的1 246人次(41.9%)。

在接受抗菌治疗的2 948人次中,首次使用抗菌药的时间中位数、众数均为住院的第1天。首选频率较高的药品依次为阿莫西林钠克拉维酸钾注射剂(1 121人次,38.0%)、头孢噻肟钠注射剂(765人次,25.9%)、头孢曲松钠注射剂(408人次,13.8%)。

在接受肠道生态制剂治疗的1 252人次中,开始使用肠道生态制剂的时间中位数为住院的第2天、众数为第1天,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为第1、5天。首选的药品是双歧杆菌三联活菌散。合用肠道生态制剂的抗菌药品主要为头孢噻肟钠注射剂(555人次,44.5%)、阿莫西林钠克拉维酸钾注射剂(372人次,29.9%)、头孢曲松钠注射剂(124人次,10.0%)。

2.3 合用肠道生态制剂前后抗菌药使用情况 使用肠道生态制剂前接受抗菌治疗时间的中位数为3 d,众数为1 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为1 d、4 d。抗菌药品中,头孢噻肟钠注射剂、阿莫西林钠克拉维酸钾注射剂占有优势地位,人群暴露量分别为1 720、1 083人次·天。

肠道生态制剂开始治疗后,抗菌治疗时间的中位数为5 d,众数为4 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为3 d、6 d。头孢噻肟钠注射剂、阿莫西林钠克拉维酸钾注射剂占有优势地位,人群暴露量分别为2 548、1 512人次·天。

2.4 合用肠道生态制剂与抗菌药治疗时间 合用肠道生态制剂、抗菌药物治疗时间的中位数为7 d,众数为6 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为6 d、9 d;未合用肠道生态制剂接受抗菌治疗时间的中位数为

7 d,众数为 6 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 5 d、9 d。经过 Ridit 分析,两组接受抗菌治疗时间没有显著性差异($P > 0.05$)。

2.5 合用肠道微生态制剂与住院时间 接受抗菌治疗儿童合用肠道微生态制剂的住院时间的中位数为 7 d,众数为 6 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 6 d、9 d;未合用肠道微生态制剂儿童的住院时间的中位数、众数均为 7 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 6 d、9 d。经过 Ridit 分析,两组住院时间无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 肺炎住院儿童抗菌药物合用、未合用肠道微生态制剂的住院时间-人数分布

住院时间 (t/d)	抗菌药用肠道微生态制剂人数(人次)	抗菌药未合用肠道微生态制剂人数(人次)
3	9	40
4	54	117
5	168	234
6	229	304
7	212	313
8	198	233
9	133	159
10	77	84
11	61	78
12	47	55
13	22	35
14	13	24
15	9	18
16	14	8

2.6 合用肠道微生态制剂与止泻药使用情况 肺炎住院儿童中使用止泻药的有 626 人次(21.0%),其中新生儿 231 人次(33.9%)、婴儿 284 人次(27.8%)、幼儿(1~3岁)76 人次(14.8%)、学龄前儿童(3~6岁)27 人次(5.9%),主要集中在新生儿组和婴儿组。

合用抗菌药、肠道微生态制剂治疗的 1 246 人次中,接受止泻药治疗的有 585 人次(47.0%);抗菌药未合用肠道微生态制剂的 1 702 人次中,接受止泻药治疗的有 34 人次(2.0%),经 χ^2 检验,两组接受止泻治疗率有显著性差异($P < 0.05$)。止泻治疗的主要药品为蒙脱石散。合用肠道微生态制剂接受止泻治疗的时间中位数为 4 d,众数为 3 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 2 d、6 d;未合用肠道微生态制剂接受止泻治疗的时间中位数为 3 d,众数为 1 d,四分位数 Q_1 、 Q_3 分别为 1 d、6 d。经过 Ridit 分析,两组接受止泻治疗的时间无显著性差异($P > 0.05$)。止泻药使用前,抗菌药使用的优势品种为头孢噻肟钠注射剂、阿莫西林钠克拉维酸钾注射剂,人群暴露量分别为 1 219、589 人次·天。

3 讨论

虽然有研究认为肠道微生态制剂与抗菌药联合应用,可以预防抗生素相关性腹泻及肺炎继发性腹泻^[2-4],但肠道微生态制剂在肺炎儿童中的治疗效果需要进一步验证^[7]。本研究从临床医嘱记录入手,通过分析肠道微生态制剂开始使用时机、使用时间、总体住院时间等指标,以期反映其临床治疗目标与效果。虽然住院时间难以直接反映抗菌药合用肠道微生态制剂治疗肺炎的临床效果,但是,住院时间是临床治疗效果的最终反映,是大数据条件下容易获得的疗效指标。

本研究中,因肺炎住院儿童首次使用抗菌药时间的中位数、众数均为住院的第 1 天,住院即接受抗菌治疗符合肺炎治疗指南推荐的方案。应用抗菌药与肠道微生态制剂治疗的时机高度重合,首次使用肠道微生态制剂的时间中位数为住院的第 2 天、众数为第 1 天。可以认为大多属于预防性用药。肠道微生态制剂起始治疗时间的四分位内距为 4 d,说明其临床选择有一定自由度,符合该类药物在治疗指南或者临床路径中并没有相应规定的实际情况。然而笔者在临床工作中发现,多数肺炎住院儿童在入院前已经接受过多家医疗机构的相关治疗,并且绝大多数合并肺外并发症,如消化道症状(腹泻等)。按照目前专家共识对部分入院即已有腹泻并发症的患者使用肠道微生态制剂是有指征的。

合用肠道微生态制剂治疗前,抗菌药人群药物暴露量显示,头孢噻肟钠注射剂、阿莫西林钠克拉维酸钾注射剂占有优势,药品品种的选择符合治疗指南^[5,6,8]的推荐。合用、未合用肠道微生态制剂对接受抗菌治疗时间没有显著性差异($P > 0.05$),提示合用微生态制剂对抗菌药物治疗疗程没有影响。

抗菌治疗合用、未合用肠道微生态制剂的住院时间没有显著性差异($P > 0.05$),提示合用肠道微生态制剂对肺炎住院儿童的总体住院时间没有影响,对肺炎的预后时间也无优势,作为预防用药还需进一步论证其理由。

止泻药对症用于腹泻。本研究使用止泻药主要集中在新生儿组和婴儿组,不同年龄组之间止泻药使用率存在差异,但与该人群的胃肠道敏感性之间的关系尚待进一步研究。目前数据提示,引起腹泻症状的抗菌药存在优势品种趋势,但尚难以确定易引发腹泻的抗菌药物品种。

止泻药治疗时机可以直接反映临床腹泻发生时间和持续时间,该指标可以反映抗菌治疗药物引起

(下转第 479 页)

用型两大类,前者主要从事药品开发、研究岗位,后者多从事药品生产、营销流通和药房服务工作等岗位,各医药公司、制药企业是用人大户,对实用型人才需求量十分巨大。近年来,江苏省内目前所有的职业院校药学专业毕业生一直供不应求,无锡卫生高等职业技术学校近 3 年的应届毕业生就业率更是稳达 100%,远超大学应届毕业生就业率,这也和我校人才培养的定位和方向找得准有密切关系。

高职药学专业人才培养方案制订的整个思路是先确定职业岗位,分解职业岗位工作任务,分析工作过程中所应具备的职业能力,以职业能力为目标构建课程体系^[4]。在人才培养上要突出职业性和实用性,明确人才培养目标、优化培养模式,对课程设置、岗位资格证、顶岗实习安排等进行探索,逐步形成高职教育的特色与优势,培养出企业

需求的实用型专业人才。该研究通过紧密结合职业岗位,分析职业能力,明确岗位工作任务,结合学生基础和现在,制定实用性强、可行性高的人才培养方案,可供开设该专业的兄弟院校参考。

【参考文献】

- [1] 教育部. 关于全面提高高等职业教育教学质量的若干意见 [N]. 教高[2006]16 号 http://www.moe.edu.cn/publicfiles/business/htmlfiles/moe/moe_745/200612/19288.html.
- [2] 赵志群. 国际职业教育研究给我们的启示 [J]. 职教论坛, 2010 (12): 1.
- [3] 赵志群. 职业能力研究的新进展 [J]. 职业技术教育, 2013 (10): 5-9.
- [4] 张建国. 我国职教课程开发模式的演变及启示 [J]. 职业技术教育, 2007 (1): 4-10.
[收稿日期] 2013-08-12 [修回日期] 2013-12-30
[本文编辑] 李睿曼

(上接第 455 页)

腹泻的发生率。虽然合用、未合用肠道微生态制剂接受止泻治疗的比例有显著性差异,但是,由于难以区别住院儿童入院是否伴有腹泻,合用肠道微生态制剂腹泻发生率增高与微生态制剂本身的关系需待进一步研究。合用肠道微生态制剂对接受止泻治疗时间无显著影响,对预防抗生素相关腹泻预防作用不明显。而且,英国《5 岁以下幼儿胃肠炎所致腹泻呕吐的诊断评估与管理》^[9]中,并未将微生态制剂列入抗菌药物相关腹泻的治疗。因此,肠道微生态制剂对肺炎儿童的临床效果尚需更大规模的研究证实。

肺炎儿童在抗菌治疗的同时接受肠道微生态制剂菌群调节治疗,两者之间的相互作用需要引起医生关注。虽然《专家共识》推荐间隔 2~3 h 小时给药,但是肠道微生态制剂受到抗感染药物尤其是抗生素、抗真菌药物影响的程度尚需进一步临床验证。

虽然合并分析过程中将诸如合并诊断予以忽略必然伴随重要信息的消失,但是数据所承载的基本信息依然有效,这是大数据分析的基本前提。当然,采集数据的准确性对分析结果起决定性作用。不足之处在于,医嘱记录中也存在一定的混杂因素,今后在数据规范化与大数据清洗方面尚待改进。

【参考文献】

- [1] 孙华君,顾之睿,高春辉,等. 大数据环境中肺炎住院患儿用药模式的描述性分析 [J]. 药学服务与研究, 2014, 14(4): 264-267.

- [2] 朱宇丽. 双歧三联活菌治疗重症肺炎继发腹泻的疗效观察及影响因素分析 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(8): 365-367.
- [3] 吴斌,陈水利,张晓燕,等. 微生态制剂防治婴幼儿肺炎继发腹泻的卫生经济学评价 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(10): 901-903.
- [4] 中华预防医学会微生态学分会儿科学组. 微生态制剂儿科应用专家共识(2010 年) [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 20-23.
- [5] 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(上 2013 修订) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [6] 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(下 2013 修订) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862.
- [7] 陈秀奇,王琳琳,单庆文,等. 微生态制剂预防儿童抗生素相关性腹泻的 Meta 分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(4): 303-308.
- [8] 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 [EB/OL] [2014-01-15]. [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines - Patient_Care/PDF_Library/2011%2520CAP%2520in%2520Children.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines_Patient_Care/PDF_Library/2011%2520CAP%2520in%2520Children.pdf).
- [9] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years [EB/OL] [2014-01-15]. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14445>.

[收稿日期] 2014-07-01 [修回日期] 2014-09-04
[本文编辑] 顾文华