

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.030

临床药师参与1例颈部淋巴结肿大猫抓病药学监护实践*

叶飞,胡雪莲,罗梦林[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆 400037)

摘要:目的 探讨临床药师在猫抓病患者药学监护中发挥的作用。方法 临床药师参与1例左侧颈部淋巴结肿大、疑似猫抓病患者的药学监护及治疗,依据患者病史、病情,并结合相关个案报道,考虑其患猫抓病,建议予阿奇霉素干混悬剂口服抗感染治疗,并结合患者实际情况制订个体化抗感染方案及监护计划。结果 医师采纳建议,患者治疗9天后病情好转出院,结合病原微生物高通量测序(mNGS)结果,猫抓病诊断明确,1个月后随访病情改善且未复发。结论 临床药师在猫抓病患者的药学监护过程中可发挥药学专业优势,促进临床合理用药。

关键词:猫抓病;临床药师;药学监护;汉氏巴尔通体

中图分类号:R969.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)24-0121-04

Clinical Pharmacists' Participation in Pharmaceutical Care of a Case of Cat Scratch Disease with Enlarged Cervical Lymph Nodes

YE Fei, HU Xuelian, LUO Menglin

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of a patient with cat scratch disease. **Methods** The clinical pharmacist participated in the pharmaceutical care and treatment of a patient with left enlarged cervical lymph node and suspected cat scratch disease. According to the patient's medical history and condition, combined with the relevant case reports, the patient was considered to have cat scratch disease, so the pharmacist suggested anti-infection treatment with azithromycin dry suspension, and formulated an individual anti-infection plan and monitoring plan based on the actual situation of the patient. **Results** The physician adopted the suggestion, and the patient's condition improved after 9 d of treatment and was discharged from the hospital. Based on the results of high throughput sequencing (mNGS) of pathogenic microorganisms, the diagnosis of cat scratch disease was clear. After one month of follow-up, the patient's condition improved without recurrence. **Conclusion** Clinical pharmacists can play their pharmaceutical professional advantages in the pharmaceutical care of patients with cat scratch disease and promote rational drug use in clinical practice.

Key words: cat scratch disease; clinical pharmacist; pharmaceutical care; bartonella henselae

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2021MSXM255];重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2020〕68号]。

第一作者:叶飞,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yefei198602@126.com。

[△]通信作者:罗梦林,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)10878953@qq.com。

- 的重要作用[J]. 中国新药杂志,2017,26(22):2710-2713.
- [3] 方静,周学琴. 抗感染药物不良反应/事件报告相关因素分析及预防[J]. 中国抗生素杂志,2012,37(2):141-144.
- [4] 陈振伟. 不合理用药致抗菌药物发生不良反应的原因及干预策略分析[J]. 中国现代药物应用,2021,15(14):227-229.
- [5] 刘洁,刘英. 老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的危险因素分析及风险列线图模型的建立[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(1):109-112.
- [6] 蔡秀娟. 我院258例抗菌药物不良反应报告回顾性分析[J]. 医学理论与实践,2021,7(34):1218-1219.
- [7] 范铭. 喹诺酮类药物致老年人不良反应文献分析[J]. 中国药房,2010,21(18):1704-1706.
- [8] 李肖肖. 131例抗菌药物不良反应报告分析[J]. 预防医学,2018,5(46):90-92.
- [9] 汪慧芳,赵心同,江佳,等. 我院310例抗菌药物不良反应相关影响因素分析[J]. 中国药事,2014,28(6):103-107.
- [10] 陈伟,李贤文,任俊. 2017-2019年苏北人民医院395例抗菌药物不良反应报告分析[J]. 药物生物技术,2021,28(3):266-271.
- [11] SALVO F, POLIMENI G, MORETTI U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 60: 121-126.
- [12] 刘蕾,钱效森,赵学增,等. 86例口服伏立康唑患者的不良反应观察与分析[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(16):1502-1505.
- [13] 陈振伟. 不合理用药致抗菌药物发生不良反应的原因及干预策略分析[J]. 中国现代药物应用,2021,14(15):227-228.
- [14] 原永洲,王建洁. 临床常用抗菌药物致不良反应分析及合理用药探讨[J]. 北方药学,2021,18(1):149-169.
- [15] 孙盼盼. 我院103例抗菌药物不良反应分析[J]. 中国当代医药,2018,25(30):113-115.

(收稿日期:2022-05-25;修回日期:2022-07-26)

猫抓病为通常以自限性局部淋巴结肿大为特征的感染性疾病,一般发生于免疫功能正常的个体,且较少引起严重疾病,汉氏巴尔通体为其主要致病菌。由于发病率低且以散发为主,临床对其认识不足,常导致误诊、误治^[1]。本研究中报道了我院临床药师参与1例通过病原微生物高通量测序(mNGS)确诊的猫抓病患者的药学监护,并结合患者病情及文献提供了个体化治疗方案及监护计划,取得良好疗效,为猫抓病的诊治积累了一定的临床经验。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,47岁,身高158 cm,体质量53 kg,体质量指数(BMI)21.2 kg/m²。因猫抓伤后出现左颈部包块1个月,于2021年7月29日入院。患者入院1个月前被宠物猫抓伤后左肩部出现红色小结节,质韧,自行予家用缝针挑破并外敷药物治疗,效果欠佳;半个月前左侧颈部出现花生米粒大小结节,逐渐增大至鹌鹑蛋大小并出现发热,最高时38℃。于当地诊所予头孢菌素(具体不详)、甲硝唑、左氧氟沙星等药物治疗5天后未再发热,但颈部包块无明显变化。5天前该包块表面出现发红,遂入我院就诊。病程中患者无咳嗽咳痰、胸闷、呼吸困难等不适;患病以来精神、食欲一般,睡眠可,大小便正常,近期体质量无明显变化;个人史、婚育史、家族史无特殊,无烟酒嗜好,否认药物、食物过敏史。

体格检查:体温36.9℃,脉搏95次/分,呼吸频率20次/分,血压117/72 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。左侧颈部扪及包块(3 cm × 2 cm),表面皮肤发红,皮温稍高,波动感不明显。

辅助检查:颈部超声见左侧颈部皮下囊实混合回声肿块,考虑炎性病伴脓肿形成,左侧颈部淋巴结结构异常,疑似猫抓病;心电图正常。

实验室检查:血常规,白细胞计数(WBC)8.77 × 10⁹/L、中性粒细胞百分比(NEUT%)61.5%、红细胞计数(RBC)4.02 × 10¹²/L、血小板计数(PLT)350 × 10⁹/L、血红蛋白(Hb)123 g/L;C反应蛋白(CRP)5.6 mg/L;降钙素原(PCT)0.02 ng/mL;肝功能,丙氨酸氨基转移酶(ALT)28.1 IU/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)21.5 IU/L、总蛋白72.2 g/L、白蛋白41.5 g/L、总胆红素(TBiL)11.5 μmol/L、直接胆红素(DBiL)2.1 μmol/L;肾功能,预估肾小球滤过率(eGFR)110 mL/(min·1.73 m²)、尿素(UREA)3.69 mmol/L、肌酐(CREA)50.7 μmol/L;凝血功能,血浆凝血酶原时间(PT)11.0 s,国际标准化比值(INR)1.00,活化部分凝血活酶时间(APTT)28.2 s,纤维蛋白原(Fib)3.56 g/L,D-二聚体0.214 mg/L;空腹血糖4.03 mmol/L。入院诊断为左侧颈部脓肿。

2 主要治疗过程

患者入院当日完善相关检查并行穿刺抽取脓液,送抗酸染色、革兰染色、真菌涂片,细菌培养,送检结核杆菌脱氧核糖核酸(DNA)定量检测。临床药师会诊时结合病情及文献个案^[1-11]报道(见表1,其中IgG为免疫球蛋白G,IgM为免疫球蛋白M;PCR为聚合酶链式反应),考虑猫抓病可能,建议如培养未能明确病原菌,可对脓液进行mNGS,抗感染方案予阿奇霉素干混悬剂(商品名希舒美,辉瑞制药有限公司,国药准字H10960112,规格为每袋0.1 g)口服,首日500 mg,之后250 mg,均每日1次,维持治疗4 d。医师采纳。

入院第6天,脓液培养阴性,抗酸染色未见抗酸杆菌,结核杆菌DNA定量(TB-DNA) < 1 000 IU/mL,红斑范围较前缩小但颈部包块大小无明显变化。局部麻醉下行体表包块切除整复术,送组织病理检查及行mNGS。

入院第9天,病原微生物宏基因组检测报告(金域)提示发现汉氏巴尔通体(检出序列数1 184,基因组覆盖度6.07%);病理结果为混合性脂膜炎。结合患者猫抓伤病史、典型的临床表现、mNGS结果,猫抓病诊断明确,因阿奇霉素的使用,病情较前已明显缓解,安排出院。出院诊断为猫抓病。出院带药多磺酸粘多糖乳膏(外用)、复方多黏菌素B软膏(外用)。1个月后随访,患者红斑明显好转且包块未复发。

3 讨论

3.1 猫抓病的诊断及临床表现

该患者以颈部包块为主诉就诊,超声提示左侧淋巴结结构异常。颈部淋巴结肿大的原因主要分为先天性、炎症性、肿瘤性。UpToDate临床顾问系统中“儿童颈淋巴结炎的病因和临床表现”章节指出,炎症性原因又包括反应性病毒性淋巴结肿大、细菌性淋巴结肿大(见于金黄色葡萄球菌和A组β型链球菌、兔热病、布鲁氏菌病、猫抓病、放线菌病、分枝杆菌感染等)、寄生虫性淋巴结肿大、结节病、淋巴结增生症、窦组织细胞增生症及川崎病等。本病确诊较困难,询问病史发现该患者被猫抓伤后出现颈部淋巴结肿大,超声提示炎症病变,故倾向于猫抓病可能,但仍需进一步检查。虽然该患者入院时送脓液培养并未发现病原菌,但不能排除猫抓病,因为该病的主要致病菌汉氏巴尔通体是一种生长缓慢的革兰阴性苛养菌,需要特定的实验室条件才能获得最佳生长,生长缓慢,很难分离,故培养结果通常为阴性。mNGS能覆盖较大范围的病原微生物检测,如病毒、细菌、真菌、寄生虫均能被同时检出,无论临床标本培养成功与否,只要含有可检测到的DNA或核糖核酸(RNA)即可。在皮肤软组织感染方面,对创伤弧菌、

表1 猫抓病致皮肤软组织感染个案报道
Tab. 1 Case reports of skin and soft tissue infection caused by cat scratch disease

第一作者	国家/地区	性别/年龄 (岁)	检查结果/病因	临床表现	治疗方案	疗程	结局
褚彦青 ^[2]	中国	男/19	病理坏死性肉芽样微脓肿形成;猫抓伤	左腋窝肿痛伴疼痛	手术, 头孢菌素+阿奇霉素, 环丙沙星+磺胺	4周	治愈
GAI ^[3]	意大利	男/57	IgG 1:256;猫抓伤	右侧腹股沟区无痛肿胀	阿奇霉素	3~4个月	治愈
WYLLIE ^[4]	美国	女/9	IgG 1:1 024;猫抓伤	腹股沟疼痛和肿胀, 意识丧失及癫痫	多西环素+利福平	不详	治愈
肖科 ^[1]	中国	男/24	淋巴结内微脓肿肉芽肿形成;猫抓伤	左腋下淋巴结肿大, 触痛	利福平+红霉素	5天	治愈
CHANG ^[5]	中国台湾	男/1.3	IgG及IgM阳性;养宠物猫	发热, 腹股沟淋巴结肿大, 肝脾微脓肿	阿奇霉素	5周	治愈
MORGADO ^[6]	葡萄牙	女/41	IgG 1:128, PCR阳性	发热, 右侧腋窝淋巴结肿大, 右手背部紫罗兰色丘疹, 双腿结节性红斑	多西环素+阿奇霉素	不详	治愈
ZELLALI ^[7]	法国	男/3	抗体阴性, PCR阳性;猫抓伤	左侧腹股沟淋巴结增大, 多发性骨盆骨髓炎	阿奇霉素+头孢孟多+庆大霉素;阿奇霉素+利福平+阿莫西林克拉维酸钾	2个月	治愈
SCHATTNER ^[8]	以色列	女/53	IgG 1:512, IgM阳性;每天接触猫	腿部结节性红斑, 双侧腋窝淋巴结肿大, 坏死, 脾肿大	阿奇霉素	5天	治愈
VALOR ^[9]	美国	男/28	IgG 1:640;收养流浪猫2个月	耳前淋巴结肿大, Parinaud眼腺综合征	阿奇霉素	5天	治愈
SONI ^[10]	美国	男/41	IgG 1:1024, IgM 1:80, PCR阳性;被猫抓伤	发热, 右侧腹股沟淋巴结肿大, 肝脾肿大, 骨髓炎	多西环素+利福平	12周	治愈
APARICIO-CASARES ^[11]	西班牙	男/5	IgG 1:256, PCR阳性	右侧大腿淋巴结肿大, 肝脾及椎骨受累	阿奇霉素+利福平	6周	治愈

非结核分枝杆菌、结核分枝杆菌等特殊病原菌有较强的诊断价值^[12]。mNGS技术用于诊断感染性疾病有其独特优势,特别是在常规检查无法发现病原体的情况下。该患者经mNGS检出汉氏巴尔通体,且有猫抓伤病史及典型临床表现,组织病理未发现肿瘤细胞,故猫抓病诊断明确。汉氏巴尔通体血清抗体检测也能帮助诊断,当IgG滴度>1:256时高度提示感染^[13]。

猫抓病典型临床表现为亚急性局部淋巴结病,非典型临床表现为累及多种器官的淋巴结外表现^[14]。被猫抓伤部位通常出现红斑丘疹,1~3周后出现局部淋巴结肿大,局部淋巴结肿大是猫抓病的标志性病变。大多数病例的典型表现为累及单个淋巴结且多见于腋窝淋巴结和耳蜗外淋巴结(46%)、头颈部(26%)和腹股沟(17.5%)淋巴结^[15]。该患者被猫抓伤后2周出现颈部淋巴结肿大,符合猫抓病的典型临床表现。5%~10%的汉氏巴尔通体感染患者可出现全身性疾病,并导致各种并发症,如不明原因的长期发热、肝脾疾病、脑病、骨髓炎和眼部疾病。该患者院外出现发热,但使用抗菌药物5天后体温恢复正常且未再发热。该患者无头痛、腹痛及视力受损症状,考虑播散感染可能性小,故未行头颅磁共振(MRI)及腹部CT。

3.2 抗感染药物选择

由于猫抓病通常属于自限性疾病,抗菌药物的治

疗价值仍有争议。有关巴尔通体感染治疗的临床数据主要基于少数患者的病例报告。因此,目前的治疗建议主要依据患者的临床症状和免疫状态。阿奇霉素主要用于巴尔通体所致淋巴结疾病。一项前瞻性对照研究^[16]发现,与安慰剂组相比,阿奇霉素治疗组的总淋巴结体积显著减少。在全身性猫抓病中,庆大霉素与复方磺胺甲噁唑、利福平、环丙沙星或阿奇霉素的联用显示出良好疗效,但很难确定哪种抗菌药物更优。肖科等^[1]报道了15例猫抓病患者的临床治疗经过,2例未使用抗菌药物,13例使用了头孢菌素、阿奇霉素、利福平、氟喹诺酮类,疗程7~21天,预后均良好。体外研究显示,巴尔通体对多西环素、阿奇霉素、红霉素、克拉霉素、利福平敏感,对克林霉素、阿米卡星、万古霉素、多黏菌素和磺胺类不敏感。喹诺酮类抗菌药物易诱导耐药,不应使用。考虑到巴尔通体为胞内菌感染的特点,可在宿主体内引起长时间的红细胞内菌血症,建议使用具有胞内杀菌作用的抗菌药物,如四环素类的多西环素,大环内酯类的阿奇霉素、克拉霉素及红霉素,以及利福平。国外研究报道巴尔通体对许多抗生素敏感,包括青霉素和头孢菌素类、氨基苷类、氯霉素、四环素类、大环内酯类、利福平、氟喹诺酮类和复方新诺明。然而,巴尔通体的体外和体内抗生素敏感性并不完全一致,如尽管可在体外观察到非常低的青霉素最低抑菌浓度,但青霉

素在体内无疗效^[17]。对于严重的巴尔通体感染(如肝脾型猫抓病,神经和眼部感染),使用2种抗生素至关重要。2014年美国感染病学会《皮肤和软组织感染的诊断与管理指南》推荐采用阿奇霉素治疗猫抓病。UpToDate临床顾问系统中“猫抓病的治疗”章节也建议所有猫抓病均予抗生素治疗,并要求:1)淋巴结炎患者需使用阿奇霉素治疗5天。2)对于播散性猫抓病(如肝脾型猫抓病和不明原因发热)患者,建议使用阿奇霉素(或庆大霉素)+利福平方案。3)神经系统和眼部病变,成年患者及≥8岁患儿,建议使用多西环素+利福平; <8岁患儿及不能使用多西环素者,使用利福平+阿奇霉素(或加复方磺胺甲噁唑)。

检索猫抓病致皮肤软组织感染的个案报道发现,所用抗菌药物主要为阿奇霉素、利福平及多西环素等,疗程为5天至4个月不等,所有病例均治愈。本例患者免疫功能正常且为典型的猫抓病临床表现,结合文献报道,采用阿奇霉素联合手术切除的治疗方式,患者预后良好。但对该感染也不应忽视,因汉氏巴尔通体感染性心内膜炎致死的病例也有报道。一旦怀疑猫抓病,应及时到正规医院进行诊治。

3.3 药学监护

药学监护包括两方面:一是疗效监护,即治疗过程中监测患者颈部包块的红肿热痛有无缓解、体积有无缩小、脓液有无减少。该患者颈部包块红肿热痛缓解、体积缩小、脓液减少。二是安全性监护。阿奇霉素虽安全性较好,但使用前也应对患者肝肾功能、心电图(有无QT间期延长)及过敏史进行评估以排除使用禁忌。其中监护要点为胃肠道反应、肝毒性、QT间期延长。胃肠道反应常见于恶心、呕吐、腹泻和腹痛等,可能与该药刺激胃动素受体有关;阿奇霉素主要经肝脏清除,有肝功能异常、肝炎、胆汁淤积性黄疸、肝坏死和肝衰竭的报道,其中不良反应可能致死,如出现肝炎的体征和症状,应立即停用阿奇霉素;所有大环内酯类药物均可引起QT间期延长,故使用阿奇霉素过程中需监测有无心脏不适。该患者肝肾功能、心电图正常,无阿奇霉素过敏史,使用过程中耐受良好,未出现胃肠道反应、肝损伤及心脏不适。表明药学干预正确,治疗取得满意效果。

参考文献

- [1] 肖科,武正菊,钟利. 猫抓病一例及抗生素治疗[J]. 国外医药:抗生素分册,2016,37(1):46-47.
- [2] 褚彦青,王进,郭鹏,等. 猫抓病1例并文献复习[J]. 临床荟萃,2015,30(6):687-689.
- [3] GAI M, D'ONOFRIO G, DI VICO MC, et al. Cat - Scratch Disease: Case Report and Review of the Literature [J]. Transplant Proc, 2015, 47(7): 2245 - 2247.
- [4] WYLLIE E, RINCON SP, PIERCE VM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 16 - 2015. A 9 - year - old girl with loss of consciousness and seizures [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2050 - 2058.
- [5] CHANG CC, LEE CJ, OU LS, et al. Disseminated cat - scratch disease: case report and review of the literature [J]. Paediatr Int Child Health, 2016, 36(3): 232 - 234.
- [6] MORGADO F, BATISTA M, COUTINHO I, et al. Erythema nodosum and sarcoid granulomas - letting the cat out of the bag [J]. Dermatology Online Journal, 2018, 24(12): 13030 / qt2f31g4pv.
- [7] ZELLALI K, BENARD E, SMOKVINA E, et al. Multifocal pelvic osteomyelitis in a child associated with cat - scratch disease: a case report and review of the literature [J]. Paediatr Int Child Health, 2019, 39(4): 290 - 293.
- [8] SCHATTNER A, ULIEL L, DUBIN I. The cat did it: erythema nodosum and additional atypical presentations of *Bartonella henselae* infection in immunocompetent hosts [J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2017222511.
- [9] VALOR C, HUBER K. Atypical presentation of cat scratch disease: Parinaud's oculoglandular syndrome with facial nerve paresis [J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr - 2018 - 224378.
- [10] SONI N, GUPTA S, MAHESHWARAPPA RP, et al. *Bartonella* osteomyelitis versus vertebral sarcoidosis: A tale of two cases [J]. Neuroradiol J, 2021, 34(2): 140 - 146.
- [11] APARICIO - CASARES H, PUENTE - RICO MH, TOMÉ - NESTAL C, et al. A pediatric case of *Bartonella henselae* and Epstein Barr virus disease with bone and hepatosplenic involvement [J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 2021, 78(5): 467 - 473.
- [12] 何军. 宏基因组测序技术检测感染性病原体江苏专家共识(2020版) [J]. 临床检验杂志, 2020, 38(9): 641 - 644.
- [13] SANDER A, BERNER R, RUESS M. Serodiagnosis of cat scratch disease: response to *Bartonella henselae* in children and a review of diagnostic methods [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001, 20(6): 392 - 401.
- [14] KASPER DL. 哈里森感染病学[M]. 胡必杰, 潘珏, 高晓东, 译. 上海: 上海科学技术出版社, 2019: 5.
- [15] FLORIN TA, ZAOUTIS TE, ZAOUTIS LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection [J]. Pediatric, 2008, 121(5): e1413 - e1425.
- [16] BASS JW, FREITAS BC, FREITAS AD, et al. Prospective randomized double blind placebo - controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat - scratch disease [J]. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17(6): 447 - 452.
- [17] ROLAIN JM, BROUQUI P, KOEHLER JE, et al. Recommendations for Treatment of Human Infections Caused by *Bartonella* Species [J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2004, 48(6): 1921 - 1933.

(收稿日期:2022-01-14;修回日期:2022-07-19)