

中图分类号: R95; R978.5 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2024)23 - 0128 - 04
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2024.23.027



1例肾移植术后继发马红球菌和曲霉菌感染患者的药学监护*

陈旭, 徐文俊, 朱华[△]

(江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 探讨临床药师在肾移植术后合并马红球菌、曲霉菌感染患者药物治疗中的作用。方法 临床药师通过参与1例肾移植术后合并马红球菌、曲霉菌感染患者的治疗,对其抗感染用药选择、药品不良反应(ADR)等实施药学监护。结果 临床药师基于患者的药物敏感性试验结果及指南推荐治疗方案,考虑患者为肾移植术后状态且长期服用他克莫司,抗感染方案建议调整为予利奈唑胺联合红霉素治疗马红球菌,以及予卡泊芬净治疗曲霉菌,同时建议动态监测血小板计数及胃肠道反应。临床医师采纳了临床药师的建议,患者的感染指标好转,ADR得到有效控制。结论 临床药师参与肾移植术后继发马红球菌和曲霉菌感染患者的药学监护,可提高患者的合理用药水平,保障用药安全。

关键词:马红球菌;曲霉菌;肾移植;药学监护;临床药师

Pharmaceutical Care of a Patient with Secondary Infection of *Rhodococcus Equi* and *Aspergillus* After Renal Transplantation

CHEN Xu, XU Wenjun, ZHU Hua

(Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China 225001)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in drug treatment of patients with infections of *Rhodococcus equi* and *Aspergillus* after kidney transplantation. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with infection of *Rhodococcus equi* and *Aspergillus* after kidney transplantation, and implemented pharmaceutical care for the selection of anti-infective drugs and adverse drug reactions (ADRs). **Results** Based on the drug sensitivity test results of the patient and guidelines, the clinical pharmacist recommended a treatment plan. Due to the patient's long-term use of tacrolimus after kidney transplantation, the anti-infection plan was recommended to be adjusted to the combination of linezolid and erythromycin for the treatment of *Rhodococcus equi*, and cabozantine for the treatment of *Aspergillus*. Meanwhile, it was recommended to dynamically monitor platelet count and gastrointestinal reactions. The clinical physician adopted the advice of the clinical pharmacist, and the patient's infection indicators improved, and ADRs were effectively controlled. **Conclusion** Clinical pharmacists participating in pharmaceutical care of a patient with secondary infection of *Rhodococcus Equi* and *Aspergillus* after renal transplantation can improve the rational drug use, and ensure the medication safety of patients.

Key words: *Rhodococcus equi*; *Aspergillus*; kidney transplantation; pharmaceutical care; clinical pharmacist

马红球菌是一种革兰阳性球菌,属放线菌目,是人体较少见的机会致病菌,存在于人的粪便、放牧动物和农田土壤中,已成为免疫功能低下宿主如获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、实体器官移植及恶性肿瘤化学治

疗患者继发感染的原因^[1]。侵袭性肺曲霉病(IPA)是致病曲霉菌孢子生长侵入肺实质而引起的真菌感染性疾病,好发于恶性血液病及实体器官和造血干细胞移植患者。本研究中总结了临床药师参与1例肾移植术后

*基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目[H202009]。

第一作者:陈旭,女,硕士,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)15755167530@163.com。

[△]通信作者:朱华,女,硕士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)daitutu990201@163.com。

Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 1966 - 1983.

[25] ANDERSSON AE, LINDERHOLM B, GIGLIO D. Delta NT - proBNP predicts cardiotoxicity in HER2 - positive breast cancer patients treated with trastuzumab [J]. Acta Oncol, 2021, 60(4): 475 - 481.

[26] BOUWER NI, STEENBRUGGEN TG, VAN ROSMALEN J, et al. Cardiotoxicity during long - term trastuzumab use in patients

with HER2 - positive metastatic breast cancer: who needs cardiac monitoring? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 186(3): 851 - 862.

[27] KUMAR M, CHOPRA S, MANDAL UK, et al. Preservatives in Pharmaceuticals: Are They Really Safe? [J]. Current Drug Safety, 2023, 18(4): 440 - 447.

[28] DE MORA F. Biosimilars: A Value Proposition [J]. Bio Drugs, 2019, 33(4): 353 - 356.

(收稿日期:2024-07-01;修回日期:2024-08-09)

继发马红球菌、曲霉菌感染患者的治疗过程,从马红球菌、曲霉菌抗感染用药选择、药品不良反应(ADR)等方面实施药学监护,为临床抗感染治疗方案的制订提供参考。现报道如下。

1 临床资料与治疗经过

1.1 临床资料

患者,女,67岁,因间断发热2个月于2020年3月16日入院。既往右肺占位2年,高血压史20年,糖尿病史2年,肾移植手术史20年(规律口服他克莫司早上1.0 mg、晚上0.5 mg,吗替麦考酚酯每天2次、每次0.5 g,甲泼尼龙每天1次、每次4 mg)。2年前外院就诊,胸部X线摄片示右肺占位,正电子发射断层成像-计算机断层扫描(PET-CT)示肺部占位,考虑肉芽肿病变,不排除肺癌。2个月前无明显诱因出现发热(最高39.4℃),无畏寒、咳嗽、咳痰,偶有鼻塞、流涕。入院诊断:右肺占位性病变;高血压;2型糖尿病;右肾移植术后。

1.2 治疗经过

3月17日,血常规检查示,白细胞计数(WBC)9.72×10⁹/L,中性粒细胞百分比(Neut%)89.3%,血小板计数(PLT)54×10⁹/L,C反应蛋白(CRP)22.82 mg/L,估算肾小球滤过率(eGFR)24.5 mL/(min·1.73 m²),尿素氮(BUN)14.40 mmol/L。患者仍有发热(最高38.0℃),有咳嗽,无明显咳痰。血清GM试验结果为1.19 μg/L,G试验结果为阴性,真菌感染不排除,行气管镜检查。临床医师予头孢曲松每天1次、每次2 g静脉滴注经验性抗感染治疗。

3月21日,灌洗液GM试验结果为2.06 μg/L。患者仍间断高热,抗感染效果不佳,停用头孢曲松,调整抗感染方案为哌拉西林他唑巴坦每8 h 1次、每次2.5 g静脉滴注。

3月23日,患者仍发热,结合病史及GM试验结果,发热原因怀疑“真菌感染不排除合并不典型细菌感染”可能,加用莫西沙星每天1次、每次400 mg静脉滴注,覆盖不典型细菌联合抗感染治疗。

3月24日,血培养示马红球菌阳性。药物敏感性试验(简称药敏试验)示,红霉素、亚胺培南、米诺环素、妥布霉素、万古霉素、利奈唑胺、阿米卡星敏感,左氧氟沙星、头孢他啶、头孢吡肟耐药。继续予哌拉西林他唑巴坦每8 h 1次、每次2.5 g联合莫西沙星每天1次、每次400 mg静脉滴注。

3月25日,根据药敏试验结果,临床医师予利奈唑胺每12 h 1次、每次0.6 g静脉滴注联合红霉素每12 h 1次、每次0.5 g口服针对马红球菌目标性抗感染治疗,以及卡泊芬净每天1次、首剂70 mg、维持剂量50 mg静脉滴注针对曲霉菌经验性抗感染治疗,并定期监测他

克莫司血药浓度。

3月30日,痰培养示马红球菌(4+)。

3月31日,血培养示马红球菌阳性。药敏试验提示与3月24日同源。

4月8日,血培养示马红球菌阳性。药敏试验提示与3月24日同源。血常规示,PLT 24×10⁹/L。恶心、呕吐症状严重,停用利奈唑胺,调整治疗方案为亚胺培南西司他丁每8 h 1次、每次1 g静脉滴注联合红霉素每12 h 1次、每次0.5 g口服抗感染治疗。

4月10日,G试验、GM试验结果均呈阴性,患者病情好转,体温正常,偶有咳嗽,胃肠道ADR较重,停用亚胺培南西司他丁、卡泊芬净、红霉素,恶心、呕吐症状逐渐好转。

4月16日,患者病情反复,再次予亚胺培南西司他丁每8 h 1次、每次0.5 g静脉滴注联合红霉素每天1次、每次0.5 g口服抗感染治疗,期间他克莫司血药浓度正常(<10 ng/mL)。

4月27日,血培养示马红球菌阴性,WBC 5.09×10⁹/L,Neut% 61.4%,PLT 81×10⁹/L,患者病情好转,出院。

2 用药分析与药学监护

2.1 免疫功能受损患者抗感染治疗策略

2.1.1 马红球菌的抗感染治疗

马红球菌是一种低毒力、需氧、革兰阳性球菌,因能引起马肺部感染而命名,主要引起支气管肺炎,并在幼年马驹中形成肺脓肿。通常会致免疫功能低下人群呼吸道感染、胸膜炎、败血症等^[2]。1967年报道了首例马红球菌人类感染,患者有自身免疫性肝炎,长期服用免疫抑制药物治疗^[3]。此后,马红球菌感染的病例仍罕见,至20世纪80年代初,其诊断率越来越高,多数在AIDS、器官移植受者、癌症等免疫功能低下患者中检出。本例患者为肾移植术后,长期服用免疫抑制剂,属马红球菌易感人群^[4]。

在免疫功能正常或免疫功能低下人群中,马红球菌感染的临床特征较多,其中肺部感染较常见,免疫功能正常患者的肺部感染占32%~42%,免疫功能低下患者的肺部感染占84%~95%,影像学常表现为空洞性上叶肺炎。呼吸道疾病倾向于呈亚急性病程,伴进行性咳嗽、胸膜炎性胸痛和发热^[5]。患者的影像学检查和体征无特异性,主要依据血培养结果确诊。本例患者表现为发热、咳嗽及肺部占位性病变,2次血培养均示马红球菌阳性。

《热病-桑福德指南抗微生物治疗2020版(新译第50版)》^[6]推荐,马红球菌治疗首选药物为阿奇霉素、左氧氟沙星、利福平中的2种联用,次选药物为万古霉素

或亚胺培南与阿奇霉素、左氧氟沙星、利福平中的1种联用,避免使用青霉素、头孢菌素、克林霉素、四环素和复方新诺明。马红球菌为兼性细胞内寄生菌,选择能进入细胞内的亲脂性抗菌药物最佳,以防复发^[7]。此例患者的药敏试验结果显示,红霉素、亚胺培南、米诺环素、妥布霉素、万古霉素、利奈唑胺、阿米卡星敏感。利奈唑胺对马红球菌有一定的体外活性^[8],属中度亲脂性抗菌药物。曾有国外的病例报道^[9],利奈唑胺联合替加环素可治疗严重肾病综合征马红球菌感染,且未损伤患者的肾功能。临床药师考虑患者肾功能异常,万古霉素、米诺环素、妥布霉素、阿米卡星易加重肾功能损伤,结合药敏试验结果,建议采用利奈唑胺(静脉滴注)联合红霉素(口服)治疗方案,考虑他克莫司经细胞色素P450酶3A(CYP3A)代谢,红霉素为CYP3A抑制剂,可能导致他克莫司血药浓度升高,故建议定期监测他克莫司的血药浓度。14 d后,患者的相关感染指标及临床症状好转,后因PLT持续下降,血培养仍示马红球菌阳性,临床药师考虑利奈唑胺治疗血源性感染欠佳,建议更换治疗方案为亚胺培南西司他丁(静脉滴注)联合红霉素(口服),治疗效果佳,患者血培养示马红球菌阴性。

2.1.2 曲霉菌抗感染治疗

IPA是曲霉菌侵入肺组织引起的深部真菌感染性疾病,主要发生于免疫功能低下人群。指南推荐,血清及支气管肺泡灌洗液GM试验可用于曲霉菌早期诊断^[10]。连续GM试验均呈阳性,提示需抗曲霉菌治疗。器官移植患者的脏器功能差,后期应用免疫抑制剂导致免疫功能低下,易发生感染且难以控制,侵袭性曲霉菌感染已成为该类患者的常见并发症^[11]。本例患者为肾移植术后患者,长期服用他克莫司、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂,为免疫功能低下人群,属曲霉菌易感人群。

指南推荐,曲霉菌治疗首选药物为伏立康唑,次选药物为其他三唑类药物(艾沙康唑、泊沙康唑)、两性霉素B及棘白菌素(卡泊芬净),其中棘白菌素类一般不推荐为首选药物^[10]。CHANG等^[12]的研究表明,与伏立康唑联用时,他克莫司的血药浓度可提高10倍。分析原因发现,他克莫司经CYP3A4和CYP3A5的CYP3A亚型广泛代谢,伏立康唑等唑类抗真菌药为肝药酶CYP3A4强抑制剂^[13],可抑制他克莫司的代谢,显著升高其血药浓度。两性霉素B的毒性大,易损伤肾功能^[14],其脂质制剂可降低但不能完全消除肾毒性风险,应慎用于肾功能不全患者。临床药师在治疗药物选择时基于以下考虑:1)此例患者长期服用他克莫司,唑类抗真菌药可能会与他克莫司发生相互作用,升高他克莫司的血药浓度;2)患者基础状态较差,肾功能不全,两性霉素B

ADR较多,易损伤肾功能;3)卡泊芬净抗菌活性强,毒性低,与其他药物的相互作用较少。故建议临床医师应用卡泊芬净治疗曲霉菌感染,首剂给药每天1次、每次70 mg,维持剂量每天1次、每次50 mg,与指南^[10]推荐方案一致。治疗3周后,患者G试验、GM试验均呈阴性。

2.2 ADR 监护

2.2.1 血液系统反应

利奈唑胺相关血液系统反应以血小板减少的发生率较高。据报道,利奈唑胺相关血小板减少的危险因素主要有血小板基数低,肝、肾功能不全,用药疗程较长等^[15]。CRASS等^[16]的研究显示,eGFR < 60 mL / (min·1.73 m²)及利奈唑胺给药疗程持续时间 > 14 d是利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素。利奈唑胺经肾脏和非肾脏2种途径排泄,其中非肾脏清除率约占总清除率的65%,仍有约30%以原形随尿液排泄。一项多中心研究结果显示,肾功能不全[eGFR < 60 mL / (min·1.73 m²)]患者的中位利奈唑胺血药谷浓度(C_{min})是肾功能正常者的1.6倍。血药浓度越高,发生血小板减少的可能性越大。TESSIER等^[17]的研究显示,血小板基数低的器官移植患者出现血小板减少的风险更大,可能与该人群使用骨髓抑制药(硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等抗代谢类药物)有关。本例患者为肾移植术后患者,长期服用他克莫司、吗替麦考酚酯,入院第2日eGFR 24.5 mL / (min·1.73 m²),提示肾功能异常,使用利奈唑胺超过14 d且入院时PLT 54 × 10⁹ / L,存在多种利奈唑胺致血小板减少高危因素。

对于临床使用利奈唑胺的肾功能不全患者,临床药师建议应动态监测患者的PLT。TSUJI等^[18]研究建议,患者在开始利奈唑胺治疗前,在第2,4天及第1,2,3周时应进行PLT监测。根据治疗药物监测(TDM)结果调整利奈唑胺的剂量^[19],肾功能不全患者利奈唑胺的C_{min}应维持在2~8 mg / L。多数患者停药后PLT可恢复正常,本例患者停药2周后PLT恢复正常。

2.2.2 胃肠道反应

胃肠道反应是抗菌药物的常见ADR,主要原因为抗菌药物对肠道菌群有抑制作用,长期使用或不合理使用抗菌药物会破坏人体胃肠道的菌群平衡,引起恶心、呕吐、纳差、腹痛、腹泻等ADR^[20]。恶心、呕吐为利奈唑胺、红霉素及亚胺培南西司他丁的常见ADR。红霉素易刺激胃肠道,胃肠道反应为常见ADR,临床表现主要为上腹部不适、恶心、呕吐、食欲不振等。红霉素胃肠道反应与其促动力作用相关,红霉素分子糖苷链上的二甲胺基团和14元内酯环的空间结构与胃动素相似,可作为胃动素受体激动剂诱发胃、十二指肠平滑肌收缩。

大剂量红霉素引起强烈、不规则的胃、十二指肠收缩,从而诱发呕吐^[21]。国内的一项回顾性研究显示,红霉素胃肠道反应发生率为9.5%^[22]。亚胺培南西司他丁输注速率过快时易增加恶心的发生风险^[23]。本例患者利奈唑胺、红霉素给药第14天出现恶心、呕吐症状,加用亚胺培南西司他丁后症状加重;停用利奈唑胺,胃肠道反应未好转。故考虑胃肠道反应主要由红霉素、亚胺培南西司他丁所致。胃肠道反应一般在停药或减量后逐渐好转,考虑患者不耐受,临床药师建议停用红霉素、亚胺培南西司他丁,之后恶心、呕吐症状好转。

3 小结

肾移植患者为马红球菌和曲霉菌的易感人群,同时感染以上2类菌体患者的病情较复杂。临床药师认为,在结合药敏试验结果及指南推荐治疗方案的前提下,要充分考虑患者自身的病情、药物间相互作用及ADR。本例患者肾功能异常,应尽量选择对肾功能损伤较小、药物间相互作用少、ADR较少的药物。治疗过程中,临床药师充分发挥自身作用,协助临床医师制订抗感染方案,并对患者用药期间的ADR进行监护,提高了患者的合理用药水平,保障了患者的用药安全。

参考文献

[1] 毛智,潘频华,安健,等. 马红球菌肺部感染及血流感染1例[J]. 中国感染与化疗杂志,2019,19(3):306-308.

[2] VERGIDIS P, ARIZA-HEREDIA EJ, NELLORE A, et al. Rhodococcus infection in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(3): 510-512.

[3] GOLUB B. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection [J]. Annals of Internal Medicine, 1967, 66(6):1174-1177.

[4] SALLAI I, PÉTERFY N, SANATKHANI M, et al. Periprosthetic joint infection caused by *Rhodococcus equi*. Case report [J]. Orvosi Hetilap, 2017, 158(27):1071-1074.

[5] LIN WV, KRUSE RL, YANG K, et al. Diagnosis and management of pulmonary infection due to *Rhodococcus equi* [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 25(3):310-315.

[6] GIBERT DN, CHAMBERS HF, SAAG MS, et al. 热病-桑福德指南抗微生物治疗2020年版(新译第50版)[M]. 范洪伟, 王焕玲, 周宝桐, 等译. 北京:中国协和医科大学出版社, 2021:75.

[7] 王能,唐晓宸,王丽春. 肾移植术后马红球菌肺脓肿一例并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(8):558-563.

[8] BOWERSOCK TL, SALMON SA, PORTIS ES, et al. MICs of oxazolidinones for *Rhodococcus equi* strains isolated from humans and animals [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(5):

1367-1369.

[9] RUSSO G, LICHTNER M, CARNEVALINI M, et al. Primary retroperitoneal abscesses due to *Rhodococcus equi* in a patient with severe nephrotic syndrome: successful antibiotic treatment with linezolid and tigecycline [J]. Int J Infect Dis, 2009, 14(6):e533-e535.

[10] DOUGLAS AP, SMIBERT OC, BAJEL A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021 [J]. Intern Med J, 2021, 51:143-176.

[11] 马艳良. 肺部曲霉菌感染的诊断与治疗 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(10):689-692.

[12] CHANG HH, LEE NY, KO WC, et al. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient with fluconazole-resistant cryptococcal meningitis [J]. Int J Infect Dis, 2009, 14(4):e348-e350.

[13] 张丹,王超,裴广辉,等. 肾移植患者中伏立康唑对他克莫司药代动力学的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(4):594-597.

[14] 两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(16):1173-1183.

[15] 苟军强,李倩,尹东锋,等. 利奈唑胺相关血液及代谢系统不良反应研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(8):965-972.

[16] CRASS RL, COJUTTI PG, PAI MP, et al. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment to Improve Safety [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8):e00605-19.

[17] TESSIER JM, PUZIO T, YOUNG A, et al. Thrombocytopenia Associated with Linezolid Therapy in Solid Organ Transplant Recipients: A Retrospective Cohort Study [J]. Surg Infect, 2015, 16(4):361-367.

[18] TSUJI Y, HOLFORD NHG, KASAI H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients [J]. Brit J Clin Pharmacol, 2017, 83(8):1758-1772.

[19] LIN B, HU YM, XU P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid [J]. Front Public Health, 2022, 10:10967311.

[20] 刘红治. 常用药物引起的胃肠道不良反应及预防 [J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(11):20-21.

[21] 杨华良. 红霉素的促胃肠动力作用机制和临床应用研究进展 [J]. 天津药学, 2015, 27(5):69-72.

[22] 任霞. 临床上罗红霉素所致的不良反应探究 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(7):87.

[23] NORRBY SR. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment [J]. Drug Safety, 2000, 22(3):191-194.

(收稿日期:2024-04-01;修回日期:2024-06-17)