

中图分类号: R95; R978 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0120-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.028



临床药师参与1例婴儿难治性重症沙眼衣原体肺炎治疗的药学实践*

王利平^{1,2}, 张了云^{2△}

(1. 四川省成都市锦江区妇幼保健院, 四川 成都 610011; 2. 四川省妇幼保健院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨临床药师在婴儿难治性重症沙眼衣原体肺炎治疗过程中的作用。方法 临床药师查阅国内外文献,对婴儿沙眼衣原体肺炎的流行病学、临床特征、微生物检测及抗感染治疗方案进行分析和讨论,并结合患儿实际病情提出个体化用药建议。结果 临床医师采纳临床药师建议,采用呼吸道病原体靶向测序技术检测出沙眼衣原体。在考虑婴儿用药安全性、有效性及依从性的基础上,加用阿奇霉素静脉给药抗沙眼衣原体感染,并成功治愈出院。结论 临床药师参与婴儿沙眼衣原体肺炎抗感染用药方案的制订,确保了用药的安全性和有效性,并提出相关建议,为临床治疗婴儿沙眼衣原体肺炎提供了依据和方向。

关键词:沙眼衣原体肺炎;抗感染治疗;临床药师;药学监护

Clinical Pharmacists' Participation in the Pharmaceutical Practice in the Treatment of an Infants with Severe Refractory *Chlamydia Trachomatis* Pneumonia

WANG Liping^{1,2}, ZHANG Liaoyun²

(1. Chengdu Jinjiang Hospital for Women and Children Health, Chengdu, Sichuan, China 610011; 2. Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of an infant with refractory severe *Chlamydia trachomatis* pneumonia (CTP). **Methods** The clinical pharmacist analyzed and discussed the epidemiology, clinical features, microbiological testing, and anti-infective treatment plans of the infant with CTP by referring to domestic and foreign literature, and put forward individualized medication recommendations based on the actual condition of the infant. **Results** The clinical physician adopted the clinical pharmacist's advice, and *Chlamydia trachomatis* was detected by targeted sequencing of respiratory pathogens. On the basis of considering the medication safety, effectiveness, and compliance of the infant, intravenous administration of azithromycin was added to prevent *Chlamydia trachomatis* infection, and the infant was successfully cured and discharged. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in the formulation of anti-infective drug regimen for the infant with CTP can ensure the safety and effectiveness of the medication, and put forward relevant suggestions, so as to provide the evidence and direction for the clinical treatment of infants with CTP.

Key words: *Chlamydia trachomatis* pneumonia; anti-infection therapy; clinical pharmacist; pharmaceutical care

沙眼衣原体(CT)是一种严格的细胞内寄生的微生物,多存在于女性的生殖道中。孕期存在生殖系统CT感染的母亲经阴道分娩婴儿时,可能使后者感染CT,通常表现为结膜炎和(或)肺炎^[1]。婴儿沙眼衣原体肺炎(CTP)多在4~12周龄被发现,有的可能早至2周龄就有上呼吸道症状。据报道,从出生第1周诊断为肺炎的早产儿气管分泌物中分离出了CT^[2]。婴儿感染CT后,主要表现为社区获得性肺炎(CAP),且病原学检测存在一定困难,易被当作一般CAP经验性治疗,影响治疗效果。现将1例经呼吸道病原体靶向测序技术(tNGS)确诊的CTP病例的治疗情况报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患儿,男,2月龄,体质量5 kg,因“咳嗽20天,加重

2天”入院,有吐奶和呛奶病程。体格检查示:体温(T)36.5℃,脉搏(P)132次/分,呼吸频率(R)38次/分,血氧饱和度(SpO₂)99%,神志清楚,面部红润,呼吸平稳,双肺呼吸音粗糙、对称,可闻及少量中细湿罗音。辅助检查示:白细胞计数(WBC)18.42×10⁹/L↑,中性粒细胞计数(Neut)7.82×10⁹/L↑,肺炎支原体免疫球蛋白M(IgM)抗体(金标法)阴性,胸部正位数字X线摄影(DR)示双肺改变,考虑支气管肺炎。入院诊断:支气管肺炎。

1.2 治疗经过

入院当天,予经验性注射用头孢噻肟钠抗感染,盐酸氨溴索注射液祛痰,吸入用异丙托溴铵溶液雾化对症治疗,同时完善相关检查。

入院第2天,患儿出现气促、呼吸动度大,可见吸气性三凹征,有咳嗽;P 135次/分,R 52次/分,临床医师

*基金项目:四川省成都市医学科研项目[2023200]。

第一作者:王利平,女,硕士,主管药师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)394594391@qq.com。

△通信作者:张了云,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)18108099483@foxmail.com。

查看后立刻予鼻导管吸氧呼吸支持。经抢救后鼻导管吸氧2 h,仍气促、呼吸动度大。动脉血气分析示:氧分压(PO_2)79 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),钾离子(K^+)5.3 mmol/L,钠离子(Na^+)133 mmol/L,葡萄糖(Glu)6.00 mmol/L,血红蛋白(Hb)117.0 g/L。儿童重症监护室(PICU)会诊,建议予持续气道正压(CPAP)辅助通气。修改诊断为重症肺炎,新增诊断低氧血症,肺炎支原体血清学试验(MP)阴性,继续追踪实验室检查指标。

入院第5天,患儿已予头孢噻肟钠抗感染3 d,CPAP辅助通气下仍呼吸浅快,呼吸动度大,活动后可见吸气性三凹征,偶有咳嗽,胸部计算机断层扫描(CT)提示双肺炎症伴气肿,双肺下叶为著,实变为主;痰培养、血培养、病毒检测和MP结果均为阴性。根据《儿童社区获得性肺炎指南(2019年版)》中常见致病菌结合我院耐药菌分布情况,需警惕多重耐药菌感染,临床药师建议取合格痰标本送tNGS检测,以明确病原菌,同时停用头孢噻肟钠,换用抗菌谱更广的头孢哌酮舒巴坦钠进行经验性抗感染。

入院第7天,患儿于CPAP辅助通气下仍有阵发性气促及轻微三凹征,tNGS结果示CT感染。追问病史:患儿顺产,母亲是否CT感染不详。修正诊断:重症CTP。临床医师采纳临床药师建议,加用阿奇霉素抗CT感染。

入院第8天,患儿于间断CPAP辅助通气及间断鼻导管吸氧下呼吸平稳,呼吸波动度不大,未见明显吸气性三凹征,停用CPAP,贯序予鼻导管吸氧。

入院第9天,已予阿奇霉素抗感染第3天,患儿在鼻导管吸氧下P 141次/分,R 50次/分, SpO_2 91%,呼吸稍促,呼吸动度大,活动后可见明显吸气性三凹征,经皮血氧饱和度维持在90%~94%,立即升级CPAP无创辅助通气。

入院第11天,已予阿奇霉素抗感染第5天,患儿于CPAP辅助通气下呼吸平稳,双肺呼吸音粗。当日解黄色稀糊便3次,补充诊断为婴儿腹泻。复查胸部CT提示病灶有所吸收。临床药师会诊,建议继续予阿奇霉素和头孢哌酮舒巴坦钠抗感染,加用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊调节肠道菌群,蒙脱石散收敛止泻。

入院第13天,患儿大便正常,停用蒙脱石散。间断CPAP下呼吸平稳,序贯鼻导管吸氧,咳嗽及肺部体征好转,已予阿奇霉素抗感染第7天,拟停用,继续予头孢哌酮舒巴坦钠抗感染和双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊调节肠道菌群。

入院第15天,患儿未吸氧下呼吸平稳,无明显咳嗽,无发热,双肺未闻及干湿罗音。血常规示:WBC $12.25 \times 10^9/L$,Neut $2.03 \times 10^9/L$ 。治愈出院,出院后继续口服阿奇霉素3 d,1周后门诊随访,必要时复查CT。

2 讨论

2.1 CTP 流行病学

CT是全球最常见的性传播感染的病原体,在15~49岁成年人中估计有1.057亿例^[3]。CT有15种血清型,通常引起新生儿感染的为D-K血清型,这也是引起成人生殖系统疾病的主要血清型^[4]。新生儿感染CT的主要途径为经阴道分娩时暴露于感染母亲的生殖道菌群。在美国,对孕妇进行常规筛查和治疗显著降低了新生儿CT感染、胎膜早破、早产等的发病率。在我国,CT感染的流行病学调查因研究较少或开展较差而受到限制。据报道,我国健康育龄妇女的CT感染率高达5.4%~13.4%,孕妇的感染率为10%~13%^[5]。在生殖道感染的女性中,CT的患病率可能更高^[6]。一项母婴传播系统跟踪研究发现,33例CT阳性孕妇中就有8例新生儿感染CT,垂直传播率为24.24%,其中顺产分娩的孕妇CT垂直传播率为66.67%,剖宫产孕妇的CT垂直传播率为8.3%^[7],提示顺产分娩增加了新生儿CT感染的垂直传播风险。本例患儿为顺产分娩,其母亲孕前和孕期均未筛查CT,是否存在CT感染情况不详,临床医师未能第一时间结合患儿母亲流行病学给予精准的抗感染治疗,间接导致患儿的住院时间延长。

2.2 CTP 的病因与常见临床特征

婴儿出生时,CT通过感染结膜,经鼻泪管下行至鼻咽部,或直接感染鼻咽部,下行至肺部引起肺炎。结合国内外文献,婴儿CTP发病时间通常在4~12周龄,是一种亚急性肺炎,临床常见特征如下:1)症状。常见咳嗽和鼻充血、无明显分泌物,但偶有婴儿有黏稠的鼻腔分泌物;患儿通常不发热或仅轻微发热;特征性表现为断断续续的咳嗽(可呈阵发性)及呼吸过速,早产婴儿可能出现感染导致的反复呼吸暂停。2)体征。肺部听诊常可闻及罗音,哮鸣音不常见;肝脏和脾脏可能因肺部过度膨胀而易触及;可发现轻度至中度低氧血症。3)实验室检查。外周血嗜酸性粒细胞增多,总WBC通常正常。4)影像学检查。胸片通常显示过度充气伴双侧对称性肺间质浸润^[8-9]。本例患儿为2月龄婴儿,入院前已咳嗽20余天,其发病时间、体征、症状及影像学改变均符合CTP特征。

2.3 CT 的病原学检测

非典型微生物肺炎衣原体、肺炎支原体及嗜肺军团菌是儿童CAP常见病原菌谱之一^[10],很难被实验室常规检测方法准确检测到。CT的实验室检测方法主要包括直接涂片法、细胞培养法、抗原检测法和核酸检测法。其中,直接涂片法只适合检测眼部感染标本;细胞培养法因其敏感性受诸多因素影响,目前很少被使用;抗原检测法虽操作简单,省时快捷,但敏感性较低,漏诊率高,准确度不高;荧光定量聚合酶链式反应(PCR)

法具有特异性强、定量准确、重复性好等优点,但需使用特制的检测试剂盒,临床需结合患者其他信息综合判断。tNGS是病原宏基因组测序(mNGS)的衍生物,相较于传统的病原微生物检测技术,其检测范围广,靶标范围能覆盖95%临床常见的呼吸道病原微生物^[11],能满足临床的大部分需求。本例患儿在痰培养、血培养、病毒检测和MP-IgM均未找到致病菌的情况下,采用tNGS技术,成功检测出CT,结合婴幼儿CT的流行病学、年龄体征、影像学检查等,最终诊断为重症CTP。

2.4 CT抗感染治疗

2.4.1 抗感染治疗药物选择

本例患儿经验性使用头孢噻肟钠抗感染治疗3 d,呼吸改善不明显,胸部CT提示双肺炎症伴气肿,感染重,而其他实验室检测指标均未找到致病菌,临床药师建议与患儿家属沟通取痰标本送tNGS检测,以明确病原菌,同时经验性更换抗菌谱更广的、能覆盖产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌的加酶抑制剂头孢哌酮舒巴坦钠进行抗感染治疗,治疗合理。入院第7天,tNGS结果示CT感染。虽有证据显示衣原体对所有抗衣原体的抗菌药物敏感^[12],但通常对作用于细菌细胞壁的 β -内酰胺类药物的临床效果差。本例患儿使用头孢噻肟和头孢哌酮舒巴坦钠治疗CT的疗效不佳,故临床药师建议加用阿奇霉素。

CT拥有独特的双相发育周期(胞外感染期和胞内寄生期),以原体的形式感染宿主细胞后,通过黏附、内吞的方式进入细胞内转化为网状体,并以网状体的形式进行分裂、繁殖。随着感染细胞的破裂,大量网状体转化为原体释放至细胞外,再感染新的宿主细胞。由于CT独特的生物学性质,限制了有效药物的种类^[13],其特性不仅要求抗感染药物具有较好的细胞内穿透性,且最好有较长的半衰期来维持其药物浓度。

针对CTP感染,我国《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[10]推荐首选大环内酯类药物,包括红霉素或罗红霉素、阿奇霉素。美国疾病控制与预防中心(CDC)《2021年性传播感染诊疗指南》^[9]建议,对于婴儿CTP,推荐红霉素碱或琥珀酸乙酯50 mg/(kg·d),口服,每日4次,持续14 d;替代方案推荐阿奇霉素混悬液20 mg/(kg·d),口服,每日1次,持续3 d。《国家抗微生物治疗指南(第3版)》^[14]指出,对于1~3月龄婴儿,CAP感染住院患儿推荐静脉滴注阿奇霉素2.5 mg/kg,每12 h 1次。美国感染病学会(PIDS)/美国儿科感染病学会(IDSA)婴儿及超过3个月龄儿童的CAP处理指南^[15]推荐阿奇霉素序贯治疗作为CT感染目标治疗的首选方案。《桑福德抗微生物治疗指南(热病第50版)》^[16]指出,阿奇霉素的体外活性较红霉素强,是一线推荐用药。ZHOU等^[17]研究显示,推荐阿奇霉素静脉给药用于

CT(眼炎或肺炎)感染的儿童。其纳入了3项随机对照试验研究的荟萃分析,结果表明,对于CTP患儿,与静脉滴注红霉素相比,静脉滴注阿奇霉素具有更好的治疗成功率[RR = 1.23, 95%CI(1.02, 1.48)];数据还显示,阿奇霉素是学龄儿童和青少年CT或衣原体感染的首选治疗方法;并推荐阿奇霉素可联合 β -内酰胺类药物经验性治疗重症衣原体CAP感染,或为目标治疗衣原体感染的首选方案;而不良反应方面,有证据显示,阿奇霉素相关胃肠道不良反应的发生率(9.6%)显著低于红霉素(28.5%)^[18];儿科患者心律失常的发生与阿奇霉素治疗间的关系尚不清楚。

本例患儿为2月龄婴儿,病程进展快,感染重,结合患儿病情评估:1)入院前我院门诊就诊提示患儿有咳嗽剧烈、恶心、呛奶及吐奶,不适合口服给药;2)入院体格检查,心音有力,心律齐,无心脏相关病史和家族史,发生心律失常等罕见不良事件的风险低;3)入院后予头孢噻肟抗感染治疗3 d,予头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗2 d,效果不佳,诊断为重症肺炎,同时结合痰培养tNGS检测结果,考虑CT感染可能性大。因此,综合考虑安全性、有效性及依从性,与红霉素相比,阿奇霉素具有疗程短、耐受性好、依从性好、胃肠道不良反应少等优点。更因其具有独特的药效动力学特性,对非典型致病菌具有很强的抗菌活性,同时具有良好的抗生素后效应,在组织中的浓度高等优点,故选择了阿奇霉素静脉给药治疗CTP感染。同时,结合患儿住院时长(1周),不能排除CAP外其他常见病原体的感染,需警惕产ESBLs的多重耐药的肠杆菌科细菌感染。且有研究报道,CT可通过诱导T淋巴细胞凋亡途径和抗凋亡家族成员Mcl-1,调节宿主细胞凋亡信号级联反应、蛋白裂解、下调炎症细胞因子等作用,使宿主细胞的免疫应答反应受到抑制,婴儿的辅助T细胞功能暂时性低下,易致混合感染,导致患儿病程迁延和住院时间延长^[19-20]。故临床药师建议予阿奇霉素联合头孢哌酮舒巴坦钠抗感染。

2.4.2 阿奇霉素抗感染用法与疗程

对于新生儿CTP感染,美国CDC指南^[9]和美康合理用药信息支持系统中,阿奇霉素药品信息建议口服阿奇霉素20 mg/(kg·d),每日1次,持续3 d。卫生健康委员会发布的《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[10]指出,对于非典型病原体引起的肺炎,推荐阿奇霉素10 mg/(kg·d),轻症3 d为1个疗程,重症可连用5~7 d,2~3 d后可重复第2个疗程。阿奇霉素处方信息指出,对于非典型CAP感染,建议静脉滴注或口服阿奇霉素治疗7~10 d。2011年发布的美国PIDS/IDSA指南^[15]推荐静脉滴注阿奇霉素10 mg/kg,第1,2天给药,后过渡到口服给药,疗程5 d。《儿童静脉注射阿奇霉素超说明书用药建议指南》^[17]提示,对于年龄超过28 d的儿

童,静脉滴注阿奇霉素 10 mg / (kg·d);对于3个月以上的儿童,在治疗的第1天或第2天可静脉滴注阿奇霉素 10 mg / (kg·d),在后续疗程中以每天 5 mg / (kg·d)的剂量过渡到口服治疗,而用药疗程应取决于临床体征的改善,在缺乏有力证据时的治疗时间不应超过 10 d。

本例患儿为重症CTP,有咳嗽剧烈、恶心、呛奶及吐奶病程,为避免口服药物依从性问题影响治疗效果,临床药师结合指南和诊疗规范及患儿病情,给予静脉滴注阿奇霉素 10 mg / (kg·d)、连用 5 d 的建议,临床医师采纳。患儿使用阿奇霉素抗CT感染第3天,于鼻导管吸氧下呼吸加快,血氧饱和度下降,立即予CPAP辅助通气,并请临床药师会诊是否调整阿奇霉素剂量,考虑患儿年龄、用药疗程及阿奇霉素相关不良反应,临床药师建议继续 10 mg / (kg·d)治疗,5 h后患儿于CPAP辅助通气下呼吸平稳,抢救成功。阿奇霉素抗CT感染第5天,患儿呼吸及肺部体征好转,间断CPAP辅助通气。临床医师请临床药师会诊是否停用阿奇霉素,考虑患儿年龄小,病情反复,入院后有2次抢救经历,目前仍不能停用CAPA,临床药师建议继续阿奇霉素抗感染治疗 2 d,2 d后再次评估患儿情况,临床医师采纳。阿奇霉素抗CT感染第7天,患儿咳嗽及肺部体征明显好转,CT复查示,病灶有所吸收,治疗有效,更改CPAP为鼻导管吸氧,患儿呼吸平稳,阿奇霉素抗感染治疗有效,7 d疗程已够,予以停用。停用阿奇霉素 2 d后,患儿未吸氧下呼吸平稳,治愈出院,出院后继续口服阿奇霉素 3 d,2周后复查CT,肺部炎症明显好转。

3 体会与建议

临床药师通过参与 1 例婴儿难治性重症CTP的治疗实践,总结如下:1)CT是婴幼儿肺炎的主要病原体之一,主要通过母婴传播。2)孕期CT感染不仅增加围产期死亡、早产、低出生体质量、结膜炎、肺炎等新生儿并发症的风险,还会影响胎儿呼吸和免疫发育,增加整个儿童期发生喘息、哮喘和肺功能受损的风险^[21]。3)CTP发病时间通常在 4~12 周。4)tNGS 技术可精准检测CT。5)CTP抗感染药物主要为阿奇霉素和红霉素,治疗药物品种选择、给药剂量、给药途径及治疗疗程需结合患者临床特征、疗效和循证医学数据综合考虑。6)70%CT感染患者无症状,但感染可持续存在,且症状的隐匿性更增加了母婴传播的风险,建议临床加强对孕产妇进行CT检测,做到早检测、早诊断、早治疗,降低孕产妇生殖道的CT感染,既可保证孕产妇的安全,也可防止母婴传播的风险,避免婴幼儿CTP给家庭和社会带来沉重的心理和经济负担。7)未来可考虑接种疫苗进行CT预防,也可多关注孕期CT治疗对宫内传播、绒毛膜羊膜炎和长期产褥感染的影响,以及孕产妇CT感染及基因型分布与母婴传播关系的相关研究等,为减少CT传播和加

强孕产妇常规CT筛查提供更有力的循证医学证据。

参考文献

- [1] TANG W, MAO J, LI K T, et al. Pregnancy and fertility – related adverse outcomes associated with *Chlamydia trachomatis* infection: a global systematic review and meta – analysis [J]. Sex Transm Infect, 2020, 96(5): 322 – 329.
- [2] COLARIZI P, CHIESA C, PACIFICO L, et al. *Chlamydia trachomatis* – associated respiratory disease in the very early neonatal period [J]. Acta Paediatr, 1996, 85: 991.
- [3] LOPEZ – CORBETO E, GONZALEZ V, LUGO R, et al. CT / NG Study Group; Investigators of the CT / NG Study Group. Pooling of urine samples for molecular detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* as a screening strategy among young adults in Catalonia [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2020, 38(2): 65 – 71.
- [4] KIMBERLIN DW, BAENETTA ED, LYNFIELD R, et al. Red Book: 2021 – 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd Edition [M]. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021: 261.
- [5] CHEN XS, PEELING RW, YIN YP, et al. The epidemic of sexually transmitted infections in China: implications for control and future perspectives [J]. BMC Med, 2011, 6(9): 111.
- [6] ZHANG Z, ZONG XN, BAI HH, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in Chinese female with lower reproductive tract infection: a multicenter epidemiological survey [J]. BMC Infectious Diseases, 2023, 23(1): 2.
- [7] 于燕, 朱元方, 夏勇, 等. 孕妇及新生儿沙眼衣原体感染的基因分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(5): 319 – 322.
- [8] 冯慧, 蒲向阳, 钟琴, 等. 新生儿肺炎支原体肺炎和沙眼衣原体肺炎临床对照研究 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(6): 447 – 452.
- [9] WORKOWSKI KA, BACH MANN LH, CHAN PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 [J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1 – 187.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2019, 26(4): 6 – 13.
- [11] LI S, TONG J, LIU Y, et al. Targeted next generation sequencing is comparable with metagenomic next generation sequencing in adults with pneumonia for pathogenic microorganism detection [J]. Journal of Infection, 2022, 85(5): 127 – 129.
- [12] PANZETTA ME, VALDIVIA RH, SAKA HA, et al. Chlamydia persistence: A survival strategy to evade antimicrobial effects *in vitro* and *in vivo* [J]. Front Microbiol, 2018, 93: 101.
- [13] HOLMES KK, SPARLING PF, MARDH PA, et al. Sexually Transmitted Diseases, 4th Edition [M]. New York: McGraw – Hill, 2008: 575.
- [14] 何礼贤, 肖永红, 陆权, 等. 国家抗微生物治疗指南(第3版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 174.