

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)13-0139-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.13.026



临床药师参与 1 例全膝关节置换术后近平滑念珠菌感染患者药物治疗实践*

邵世斌¹, 吴光欣², 王忠喆³, 刘秀珂¹, 韩雪^{4△}

(1. 山东省安丘市人民医院, 山东 潍坊 262100; 2. 山东省安丘市疾病预防控制中心, 山东 潍坊 262100;
3. 山东省安丘市经济开发区卫生院, 山东 潍坊 262100; 4. 山东省安丘市中医院, 山东 潍坊 262100)

摘要:目的 为全膝关节置换术后近平滑念珠菌感染的临床治疗提供参考。方法 临床药师通过参与 1 例全膝关节置换术后近平滑念珠菌感染患者的临床治疗, 参考关节穿刺液培养结果、查阅文献及结合病情, 协助临床医师制订治疗方案, 并以适宜的药物行抗感染治疗。结果 予注射用两性霉素 B 院内抗真菌治疗, 起始剂量为 5 mg/d 后每日增加 5 mg 至 50 mg/d 的维持剂量, 连续 2 周, 患者病情向好, 出院并居家口服 0.4 g 氟康唑序贯抗真菌治疗 6 周。结论 临床药师参与全膝关节置换术后近平滑念珠菌感染患者的抗感染治疗, 对药物选择和用法用量给出药学建议, 有助于加快病情转归, 提高医院诊疗水平。

关键词:全膝关节置换术; 近平滑念珠菌; 抗感染治疗; 药学监护

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment of *Candida Parapsilosis* Infection After Total Knee Arthroplasty: A Case Report

Tai Shibin¹, Wu Guangxin², Wang Zhongzhe³, Liu Xiuke¹, Han Xue^{4△}

(1. Anqiu People's Hospital, Weifang, Shandong 262100, China; 2. Anqiu Disease Prevention and Control Center, Weifang, Shandong 262100, China;
3. Anqiu Economic Development Zone Health Center, Weifang, Shandong 262100, China; 4. Anqiu Traditional Chinese Medicine Hospital, Weifang, Shandong 262100, China)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical treatment of *Candida parapsilosis* infection after total knee arthroplasty (TKA). **Methods** Clinical pharmacists participated in the clinical treatment of a patient with *Candida parapsilosis* infection after TKA, referred to the culture results of joint puncture fluid, consulted the literature, and combined with the patient's condition to assist the clinical physician in formulating treatment plans and administering appropriate drugs for anti-infection treatment. **Results** The patient was treated with Amphotericin B for Injection (the initial dose was 5 mg/d), and then increased by 5 mg/d until reaching the maintenance dose of 50 mg/d in the hospital for 2 weeks, and his condition improved. The patient was discharged and treated with oral fluconazole (0.4 g) and sequential antifungal therapy for 6 weeks at home. **Conclusion** Clinical pharmacists participate in the anti-infective treatment of a patient with *Candida parapsilosis* infection after TKA, provide pharmaceutical advice on drug selection, usage, and dosage, and can help the patient speed up the outcome of the disease and improve the diagnosis and treatment level of the hospital.

Key words: total knee arthroplasty; *Candida parapsilosis*; anti-infection treatment; pharmaceutical care

人工关节感染(PJI)是关节假体植入术的严重并发症,为膝关节、髋关节置换术失败的主要原因^[1]。研究表明,全膝关节置换术患者PJI的发生率为1.4%~2.5%^[2]。因膝关节成形术涉及关节和软组织活动度较大,覆盖的保护性软组织较少,其术后PJI风险多高于髋关节成形术。PJI的发生率虽不高,但因其感染灶根除困难、易复发、致残率高,给临床治疗带来巨大挑战。故本研究中分析了临床药师参与1例全膝关节置换术后

近平滑念珠菌感染患者抗感染药物的治疗实践,为临床治疗PJI提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍

患者,男,61岁,因“左侧全膝关节置换术后疼痛肿胀1年余”于2024年6月26日入院。1年前,患者因“左侧全膝关节骨性关节炎”于外院行左侧全膝关节置换术,手术效果可。术后半年,出现左膝关节疼痛、肿胀,

* 基金项目:山东省潍坊市卫生健康委员会中医药科研计划项目[WFZY2022-3-004, WFZY2024-4-110];山东省医学会临床科研资金——齐鲁专项项目[YXH2022ZX02173, YXH2022ZX02193]。

第一作者:邵世斌,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与医院药学,(电子信箱)2689516965@qq.com。

△通信作者:韩雪,女,大学本科,主管中药师,研究方向为临床药学与医院药学,(电子信箱)421180417@qq.com。

初期疼痛较轻,可自行负重行走,后疼痛逐渐加重,需挂拐辅助行走。2024年5月,于外院行关节液穿刺培养,结果示近平滑念珠菌感染。患者否认既往病史,个人史及家族史无特殊。

入院检查示:体温36.3℃,脉搏70次/分,呼吸频率18次/分,血压131/81 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。

入院诊断:左侧人工全膝关节置换术后感染;骨质疏松。

1.2 治疗经过

入院后积极完善实验室检查,予抗炎、止痛对症治疗。6月27日,开展药学会诊,临床药师建议留取合格标本行细菌培养+药物敏感性(简称药敏)试验,必要时行外科手术,获取感染组织及植入物附着物行病原学培养;药物治疗可用氟康唑0.4 g、静脉滴注(ivgtt)、每日1次(qd)、持续6周,或两性霉素B脂质体3~5 mg/(kg·d)、持续2周后转氟康唑0.4 g、口服(po)、qd、持续6周,综合考虑真菌生物膜可能,治疗方案建议选择后者;监测感染指标、评估感染状态、依症调整用药、观察肝肾功能及药品不良反应(ADR)。主管医师综合评估患者的病情,拟行膝关节假体取出旷置术+骨水泥占位术,积极外科清创,并予抗感染治疗。

6月28日,予穿刺操作,留取关节液,行手术治疗。术中查体示:膝关节内脓性坏死组织及炎性滑膜增生。将部分脓性组织及炎性滑膜送细菌学及病理学检查,取出聚乙烯垫片、股骨髁及胫骨平台假体。行膝关节彻底清创后,将伏立康唑及万古霉素加入骨水泥,塑形后贴附于股骨及胫骨表面,复位膝关节,术毕返病房。术中穿刺液细胞学检查报告示:颜色血性、透明度浑浊,有核细胞计数 $6.417 \times 10^9/L$,单核细胞百分比(Mono%)11%,多核细胞百分比89%,李凡他试验显阳性。

6月29日,主管医师在临床药师的建议下,予患者注射用两性霉素B 5 mg/d、ivgtt,行起始抗真菌治疗,此后剂量增加5 mg/d,至50 mg/d维持。

7月1日,血常规检查示:感染明确,淋巴细胞百分比(Lymph%)15.2%,中性粒细胞百分比(Neut%)78.9%,中性粒细胞绝对值(Neut) $7.43 \times 10^9/L$,红细胞沉降率(ESR)43 mm/h,C反应蛋白(CRP)17.1 mg/L。

7月2日,穿刺液培养结果示:近平滑念珠菌。药敏试验示:两性霉素B、氟康唑、伏立康唑均敏感。

7月4日,术中病理及滑膜组织病理示:炎性病变,特殊染色无阳性致病菌。结核病原学基因检测示:阴性。

7月8日,血常规检查示:感染指标下行,ESR 30 mm/h,CRP 8.9 mg/L,纤维蛋白原(Fib)4.12 g/L,D-二聚体2.92 μg/mL。

院内手术及术后治疗多日,患者伤口愈合良好,膝关节及下肢无明显肿胀,末梢血运及感觉良好,影像学检查见正常术后表现;抗感染治疗后,血常规相关指标

恢复正常、炎性指标下行,于7月12日出院,遵医嘱继续予氟康唑0.4 g、po、qd,序贯治疗6周。

患者居家治疗期间,电话随访,自诉膝关节已无明显肿痛。于2024年10月21日再次入院,行二期人工关节假体再植入术,术后恢复良好,后续随访已痊愈。

2 讨论

2.1 真菌性PJI的病原菌分布

PJI为微生物侵入关节部位所致,在植入假体周围聚集生长,引起生理、病理改变,并有相应临床症状。PJI的微生物来源有血源性扩散和手术部位感染^[3],以感染发生和持续时间又分为急性与慢性PJI。多数PJI由细菌引起,以葡萄球菌最常见,真菌、分枝杆菌等病原体不多见。由真菌导致PJI的发生率为1%~3%^[3],且多见于伴基础疾病和免疫力低下患者。在真菌性PJI中,最常见的病原体为念珠菌,且以白色念珠菌居多,其次为近平滑念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌^[4]。一般而言,念珠菌毒性弱,其所致PJI起病较缓,临床症状持续时间较长,多为慢性PJI。此类PJI最常见的临床表现为受累关节局部疼痛、触痛和水肿,而全身性发热不多见,其治疗目标为缓解临床症状、清除局部感染灶、预防关节损伤、促进关节功能重建,约75%的患者能通过抗真菌或联合外科治疗获益^[5]。对于PJI的临床治疗,早期诊断和积极治疗尤为重要,这不仅可有效缩短疗程,还能避免关节被破坏和功能丧失。

本例患者因“左侧全膝关节置换术后疼痛肿胀1年余”入院,膝关节穿刺液培养结果示近平滑念珠菌,结合手术与感染间隔、微生物培养结果综合判断,属真菌所致慢性PJI^[6]。患者入院后予积极的外科手术和药物治疗,病情恢复迅速且预后良好。

2.2 近平滑念珠菌致PJI的药物治疗分析

PJI的治疗一般为手术治疗和抗菌药物治疗,治疗方案需考虑感染时长、微生物学结果、关节和假体情况、软组织包膜性质、患者因素等。而单用抗菌药物治疗无法完全治愈PJI,尤其是念珠菌性关节炎,普遍需行外科清创,尽可能取出人工关节,且联合药物治疗6周以上^[7]。至于外科手术治疗,常用手段有一期关节翻修术、二期关节翻修术、保留假体清创引流术。由于致病菌(尤其是念珠菌)能形成高度抗药性的生物膜,保留假体的关节清创术无法有效清除生物膜,临床选用较少。而再植入假体术可选择一期或二期翻修术,慢性PJI患者推荐的术式为后者^[6]。故本例患者行二期关节翻修术,并于前期旷置术后予长程抗真菌治疗。

治疗过程中,临床药师通过查阅文献发现,中外指南和共识多推荐首选氟康唑和两性霉素B治疗念珠菌性关节炎^[8],棘白菌素可为替代药物。就念珠菌而言,氟康唑为时间依赖性抑菌剂,其主要药代动力学(PK)/药效动力学(PD)参数为血药浓度-时间曲线下面积

(AUC) / 最低抑菌浓度(MIC);两性霉素B和棘白菌素均为浓度依赖性抑菌剂,前者的疗效与血药峰浓度(C_{max}) / MIC相关,后者的PK / PD指标为AUC / MIC或 C_{max} / MIC。临床治疗中,抗真菌药物的选择应根据当地耐药情况、生物被膜可能及患者因素综合判断。近平滑念珠菌抗菌活性最高的一线推荐治疗药物为氟康唑和两性霉素B,两药均有良好的关节间隙穿透性,对病原体的抑制作用均较好,但其药理学特点和应用有所不同。在药理学特点上,氟康唑可抑制真菌细胞膜成分麦角固醇的合成,两性霉素B能与膜上的甾醇结合,两药均以损伤真菌细胞膜并影响其通透性,使胞内物质外漏而发挥抗菌作用。此外,氟康唑的口服生物利用度高,且血浆蛋白结合率低,两性霉素B则相反,但两药均能广泛分布于体液中,并主要通过肾脏排泄。在实际应用中,氟康唑因其有效、安全、经济、可及性强而应用广泛。但近年来,念珠菌属对其耐药性不断增强,且该药对念珠菌生物膜缺乏效力,部分患者不适用;相比之下,两性霉素B虽因其肾毒性在临床应用较审慎,其良好的生物膜穿透作用使其在医疗救治中成为必要药物^[9]。

《热病:桑福德抗微生物治疗指南(新译第53版)》指出,念珠菌性关节炎的推荐治疗方案为氟康唑0.4 g / d、ivgtt或po;或两性霉素B 3~5 mg / (kg·d)、ivgtt,数周后序贯予氟康唑、po;或棘白菌素或两性霉素B 0.5~1.0 mg / (kg·d)、ivgtt数周后予氟康唑、po,且药物治疗至少6周^[7]。美国感染病学会(IDSA)2016年更新的念珠菌管理临床实践指南推荐,氟康唑400 mg / d持续6周,或棘白菌素持续2周+氟康唑0.4 g / d持续4周治疗念珠菌性关节炎;替代方案两性霉素B 3~5 mg / (kg·d)持续2周+氟康唑0.4 g / d持续4周^[10]。在本案例中,临床药师考虑到患者的肝肾功能良好及人工关节可能存在生物膜,且两性霉素B脂质体院内不可及,遂采用了注射用两性霉素B序贯氟康唑的治疗方案,其中注射用两性霉素B的起始剂量为5 mg / d后每日增加5 mg至50 mg / d的维持剂量。参照药品说明书和《中华人民共和国药典 临床用药须知:化学药和生物制品卷(2020年版)》,注射用两性霉素B的起始剂量为1~5 mg或按体重质量0.02~0.10 mg / kg给药,并根据患者耐受情况,每日或隔日增加5 mg,直至0.6~0.7 mg / kg时暂停增量^[11]。本例患者的入院体质量为72 kg,参照《中国人工关节感染诊断与治疗指南》^[6],以日剂量5 mg起始且快速加量爬坡至50 mg的日维持剂量,契合注射用两性霉素B的PK / PD理论和治疗需求。限于住院时长,患者院内两性霉素B治疗2周,院外予氟康唑0.4 g、po、qd,序贯抗真菌治疗6周。

2.3 局部抗菌药物应用

目前,全身抗感染治疗仍是PJI治疗的基石,而局部应用抗菌药物也是一种有效的治疗手段,尤其是假

体翻修手术中,局部使用抗菌药物能有效提高治疗成功率。抗菌药物的局部应用通常通过骨水泥递送,其他常见方式包括局部药粉、关节注药、药液冲洗、骨移植物、可生物降解的载体荷药等^[12]。局部抗菌治疗药物直达靶区,可提高局部药物浓度,减少药物的全身副作用,但存在伤口愈合并发症、成骨细胞活性低、诱导抗菌药物耐药等缺点,且可能会导致过敏、耳毒性、肾毒性等并发症^[13]。在局部抗菌治疗中,细菌性PJI联合抗菌药物治疗的案例较多且选药明确,而真菌性PJI联合抗真菌药物的报道较少^[4],可供选用的有两性霉素B、氟康唑和伏立康唑^[14-16]。本例患者的手术中,在骨水泥中加入伏立康唑和万古霉素,塑形后贴附于股骨与胫骨表面,以实现局部抗感染治疗。上述决策基于以下两方面考虑:1)院内感染风险和复杂手术操作可能引发细菌感染,故在骨水泥中加入糖肽类药物以作预防;2)酌量患者感染时长、致病真菌残留风险及药物特点,两性霉素B局部刺激大,氟康唑对皮肤癣菌活性弱,伏立康唑对近平滑念珠菌的抗菌活力不及前两者,临床权衡利弊后选用伏立康唑作为局部抗真菌药物。

2.4 小结

关节置换术后真菌感染较罕见,被认为是术后严重并发症。近年来,随着激素、免疫抑制剂的广泛应用,真菌性PJI的病例报道渐多。临床治疗时,不仅需参考权威工具书与相关中外指南,更需根据患者具体情况选择合适的手术方式和抗感染治疗方案,且抗感染治疗需综合考量全身和局部用药方案。本例患者为近平滑念珠菌致全膝关节置换术后PJI的治疗实践,临床药师参与抗感染治疗方案制订,对药物选择和用法用量给出药学建议,有助于加快病情转归,提高医院诊疗水平。

参考文献

- [1] Zardi E M, Franceschi F. Prosthetic joint infection. A relevant public health issue[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(12): 1888 - 1891.
- [2] Marang - Van De Mheen P J, Bragan Turner E, Liew S, et al. Variation in Prosthetic Joint Infection and treatment strategies during 4.5 years of follow - up after primary joint arthroplasty using administrative data of 41 397 patients across Australian, European and United States hospitals[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2017, 18(1): 207.
- [3] Gross C E, Della Valle C J, Rex J C, et al. Fungal Periprosthetic Joint Infection: A Review of Demographics and Management[J]. J Arthroplasty, 2021, 36(5): 1758 - 1764.
- [4] 蒙钟经, 曹露露, 陆瑾, 等. 1例光滑念珠菌致全膝关节置换术后假体周围感染的药物治疗分析[J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(4): 331 - 334.
- [5] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 5 - 17.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,《中国PJI诊断和治疗指南》编写委员会. 中国人工关节感染诊断与治疗指南[J].