

1 例快速生长分枝杆菌血流感染的药学会诊实践

张涛 洪光亮 张云琛 费燕 [解放军第 175 医院(厦门大学附属东南医院) 药学科 福建漳州 363000]

摘要 目的: 探讨快速生长分枝杆菌血流感染的诊治方法。方法: 通过 1 例骨折术后快速生长分枝杆菌血流感染的两次会诊实践, 对治疗过程中不同阶段需要考虑的药物治疗问题进行总结分析。结果: 第一次会诊, 根据患者的血药浓度和肌酐清除率, 优化了万古霉素给药剂量。第二次会诊, 在患者症状和检验结果明显好转情况下, 建议医生积极针对快速生长分枝杆菌进行抗感染治疗。建议停用抗结核药, 改为克拉霉素联用阿米卡星后, 患者病情好转出院。结论: 对手术部位疑似、确诊快速生长分枝杆菌感染的病例, 积极的干预和正确的诊治是成功的关键。

关键词 临床药师; 快速生长分枝杆菌; 血流感染; 会诊

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2017) 07-1268-03

Pharmaceutical Consultation Practice for One Case of Rapidly by Growing Mycobacteria Bloodstream Infections

Zhang Tao, Hong Liangliang, Zhang Yunchen, Fei Yan [Department of Pharmacy, No. 175 Hospital of PLA (the Southwest Hospital Affiliated to Xiamen University), Fujian Zhangzhou 363000, China]

ABSTRACT Objective: To investigate the diagnosis and treatment of rapidly growing mycobacteria bloodstream infections. **Methods:** Based on the two pharmaceutical consultation practice for one case of rapidly growing mycobacteria bloodstream infections after fracture operation, the paper summarized and analyzed the problems in different stages of treatment. **Results:** The first consultation optimized the dosage of vancomycin according to the patient's serum concentration and creatinine clearance rate. The second consultation suggested doctors actively perform anti-infection treatment for rapidly growing mycobacteria after the patient's clinical symptoms and examination results were improved significantly. It is recommended to withdraw anti-TB drugs, and the use of clarithromycin combined with amikacin was suitable. The patient was discharged with improved health conditions. **Conclusion:** Positive intervention and correct diagnosis are the keys for the successful treatment of suspected or definite mycobacteria infection in surgical sites.

KEY WORDS Clinical pharmacists; Rapidly growing mycobacteria; Bloodstream infection; Consultation

非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)是院内感染的一个重要病原菌^[1]。根据细菌的生长速度将本属细菌分为三类:快速生长分枝杆菌、缓慢生长分枝杆菌和不能培养分枝杆菌。快速生长分枝杆菌(rapidly growing mycobacteria, RGM)是指在营养丰富的培养基内,在适合的温度条件下,接种很少的新鲜培养物,孵育<7d肉眼可见单个菌落的分枝杆菌;>7d则为缓慢生长分枝杆菌^[2]。RGM可引起广泛的临床症状,如皮肤和软组织感染、骨髓炎、淋巴管炎、呼吸道感染等,血流感染较为罕见。因临床对这些病原菌缺乏足够认识,因此往往造成误诊和漏诊。本文通过介绍一例临床药师参与RGM血流感染的治疗实践,以期临床医师及药师提供参考。

1 病例概况

患者,男,58岁,因“外伤致人事不省6小时余”于2016年6月30日入住我院骨科治疗。患者缘于当日骑摩托车被汽车撞倒,当即倒地人事不省,呼之不应,伴左下肢肿胀、畸形及皮破流血,急诊测血压85/56 mmHg,急诊行SCT检查示“右侧基底节区血肿,蛛网膜下腔出血”。CR检查提示:左股骨多节段骨折,左胫骨平台骨折;左膝软组织损伤。以“失血性休克、右侧颞叶血肿”收入骨科。受伤以来,一直神

志不清,未进饮食,大便未解,小便正常。入院诊断:①左股骨多节段骨折;②左胫骨平台骨折;③创伤性失血性休克;④蛛网膜下腔出血;⑤多处皮肤挫裂伤。

2 治疗经过及药学监护

患者入骨科行皮肤裂伤清创缝合术后,继以补液扩容、止血、脱水、抗炎、促醒等治疗。8月2日行“左股骨骨折切开复位内固定术”,术后大腿敷料外观血性渗出,局部肿胀明显,使用头孢呋辛抗感染治疗。8月17日行“左大腿下段扩创术”,术中见左大腿下段切口内大量炎性肉芽组织包绕钢板,广泛渗血,伤口分泌物细菌培养提示甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA),改用万古霉素1g bid抗感染,0.9%氯化钠注射液持续灌洗伤口。第五剂给药前半小时测得万古霉素血药浓度为 $3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。8月27日患者出现发热,最高体温 38.6°C 。临床药师会诊后万古霉素改为1g tid。调整剂量后患者未再发热,炎症指标也明显下降。9月2日导管细菌培养提示RGM生长。药师建议使用克拉霉素联合阿米卡星治疗RGM,并继续进行细菌培养及药物敏感性实验。医师考虑污染并未采纳。9月7日患者双侧需氧血培养瓶均示RGM生长,见表1。因本院微生物室条件所限,无法开展具体菌种鉴定和药敏实验。9月9日医师使用异烟肼、利

基金项目:解放军第一七五医院2016年青苗圃课题(编号:16Y023)

通讯作者:费燕 Tel:13656068367 E-mail: feiyanfy@126.com

福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗 RGM 治疗,见表 2。9月13日临床药师再次会诊后建议停用抗结核药,改用克拉霉素联合阿米卡星治疗。患者症状好转,于9月30日出院。院外继续口服克拉霉素治疗6个月,目前随访良好无明显不良反应。

表1 患者微生物检查结果

标本	申请时间	报告时间	培养结果
分泌物	16-08-16	16-08-22	MRSA
引流液	16-08-25	16-08-29	无细菌及真菌生长
双侧血培养	16-08-27	16-09-07	快速生长分枝杆菌
导管	16-08-29	16-09-02	快速生长分枝杆菌
引流液	16-09-02	16-09-07	快速生长分枝杆菌
伤口分泌物	16-09-02	16-09-05	快速生长分枝杆菌
导管	16-09-06	16-09-09	快速生长分枝杆菌
分泌物	16-09-23	16-09-26	无细菌及真菌生长

表2 患者住院期间抗菌药物使用情况

药品名称	用法用量	起止时间
头孢唑肟钠注射液	1.5g ivd, tid	06-30 ~ 08-16
万古霉素粉针剂	1g ivd, bid	08-17 ~ 08-31
万古霉素粉针剂	1g ivd, tid	09-01 ~ 09-08
异烟肼片	0.3g po qd	09-09 ~ 09-13
利福平片	0.6g po qd	09-09 ~ 09-13
乙胺丁醇片	1g po qd	09-09 ~ 09-13
吡嗪酰胺片	1g po qd	09-09 ~ 09-13
克拉霉素片	0.5g po, bid	09-13 ~ 09-29
阿米卡星注射液	0.4g ivd qd	09-20 ~ 09-29

表3 患者体温及实验室检查变化情况

日期	T (°C)	CRP (mg · L ⁻¹)	ESR (mm · H ⁻¹)	WBC (10 ⁹ · L ⁻¹)	N (%)	CRE (μmol · L ⁻¹)
16-08-26	36.6	6	83	6.29	70.00	43.2
16-08-28	38.8	63	95	4.57	69.50	37.6
16-09-01	37.5	11	82	4.84	67.90	53.2
16-09-03	37.2	6	86	5.28	67.50	49.5
16-09-06	36.6	3	73	4.24	59.40	44.8

注:T:体温;CRP:C反应蛋白;ESR:红细胞沉降率;WBC:白细胞;N:中性粒细胞;CRE:肌酐

3 讨论

3.1 万古霉素给药剂量调整分析

8月30日临床医师考虑左膝部感染尚未控制,请临床药师进行会诊。药师分析:患者感染明确,既往分泌物培养MRSA,使用万古霉素治疗一度好转后又恶化。8月19日测万古霉素血药浓度3 μg · ml⁻¹,未再复查,未达到10~20 μg · ml⁻¹的目标范围^[3],存在万古霉素血药浓度过低问题。因此,药师建议于第二天早上给药前半小时监测万古霉素血药浓度,测得血药浓度为7.41 μg · ml⁻¹。因万古霉素血药浓度不够与治疗失败相关^[4],所以药师建议增加给药剂量。调整剂量后患者未诉特殊不适,左大腿敷料干燥,伤口未见渗出,局部无红肿,复查血象较前明显下降,见表3。9月2日再次监测血药浓度为16.4 μg · ml⁻¹。

3.2 RGM 的诊断和治疗

患者在调整万古霉素给药剂量后未诉特殊不适,伤口情况较前明显好转。但是导管细菌培养提示:RGM 生长。此

时,区分培养阳性是污染还是致病成为治疗的关键。药师通过查阅文献发现,RGM 血流感染与典型的革兰阳性或阴性菌血流感染不同,通常并不致命^[5]。本例患者在培养阳性期间(9月1~6日)一直无发热、寒战等系统性的症状。患者无红肿、疼痛,大腿敷料干燥,伤口未见渗出,仅局部皮温高,局部感染的症状也不明显(治疗期间未用非甾体类抗炎药或激素等可掩盖病情的药物)。李仲兴^[6]研究表明,RGM 对人类的致病性比结核杆菌要低,若在病变组织中分离出该菌,肯定是病原菌。它可独立引起原发性疾病,病灶范围较小,进展缓慢。治疗不及时,可出现伤口硬结、脓肿和窦道形成以及发热、寒战等全身症状^[7]。因此药师建议继续进行细菌培养及药物敏感性实验,医师采纳建议,并在无菌部位多次培养出RGM。根据NTM 诊断标准^[8],该患者明确诊断为RGM 血流感染。

9月9日医师采用四联抗结核药治疗RGM。药师查阅文献,RGM 对传统抗结核药高度耐药^[9],建议停用,并加用克拉霉素和阿米卡星抗感染治疗。RGM 血流感染首先需明确病原菌类型。可导致血流感染的RGM 有二十种亚群^[5]。其中最常见的是偶发分枝杆菌(30.3%)、产黏分枝杆菌(27.2%)和龟/脓肿分枝杆菌(18.2%)。总体来说,不同种属之间对克拉霉素、阿米卡星、亚胺培南都是非常敏感的。但是不同亚群的病原菌耐药模式有所差异,所以治疗前的菌种鉴定和药敏试验十分重要。产黏分枝杆菌对克拉霉素和阿米卡星是100%敏感^[10]。龟/脓肿分枝杆菌首选克拉霉素500 mg po, bid 疗程6个月,初始治疗2~6周加阿米卡星^[11]。而偶发分枝杆菌对克拉霉素的敏感性是不定的,文献报道克拉霉素对偶发分枝杆菌的敏感率仅为55%^[12],且可通过诱导红霉素耐药(ERM 基因)导致80%的菌株最初被认为对克拉霉素敏感后发展为耐药^[13]。因此,应谨慎使用克拉霉素。偶发分枝杆菌首选阿米卡星+头孢西丁+丙磺舒,治疗2~6周,然后使用磺胺多辛或多西环素治疗6~12个月^[11]。根据上述RGM 血流感染的流行病学分布,并结合患者感染症状好转的特点,药师建议了克拉霉素联合阿米卡星的方案。RGM 细胞表面高疏水性和细胞壁通透屏障,是细菌广谱耐药的生理基础,是有效化疗的障碍^[6]。因此,治疗应至少采用两种敏感药物联合,重症病例的疗程至少4个月,骨病患者的疗程至少6个月^[8]。

其次拔除导管问题。没有随机对照试验证明拔除导管可以提高RGM 的细菌清除率和临床治愈率^[5]。但拔除导管可避免细菌持续入血,因此药师建议除非有必要继续使用导管,否则当患者出现静脉炎(红肿、热、痛或可触及静脉索)、感染或导管功能障碍时,应及时拔除外周静脉置管^[14]。该患者在未拔除导管的情况下仍取得了细菌清除和临床治愈。

3.3 RGM 感染的原因

本例患者院内感染的可能原因:①住院时间长、长期使用广谱抗菌药物、伤口部位长期留置导管。②医源性感染,患者8月25日查引流液细菌培养阴性,当天伤口持续灌注过程中出水管出现堵塞。8月27日患者出现发热,双侧血培养阳性。

3.4 小结

当患者有外伤史、手术史、免疫功能低下,皮肤和软组织出现脓肿或异常分泌物时,临床医生应警惕 RGM 感染,及时抽取脓液或取皮肤活检组织送培养及抗酸染色检查。加强多学科之间的沟通和交流,可提高各种特殊感染病原体的检测及诊疗水平。对手术部位疑似、确诊快速生长分枝杆菌感染的病例,积极的干预和正确的诊治是成功的关键。

参 考 文 献

- 1 何国钧,肖和平. 非结核分枝杆菌病的治疗研究进展[J]. 抗感染药学 2005 2(2): 60-63
- 2 陈东科,孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社 2010: 272-273
- 3 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志 2012 30(11): 641-646
- 4 叶志康,陈慧,Plasants RA,等. 万古霉素血药谷浓度和临床结局相关性的系统评价和 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志 2016 25(4): 197-208
- 5 El Helou G,Viola GM,Hachem R,et al. Rapidly growing mycobacterial bloodstream infections[J]. Lancet Infect Dis 2013 13(2): 166-174

- 6 李仲兴,王悦,王鑫,等. 非结核分枝杆菌与临床感染[M]. 北京: 科技出版社 2012: 97
- 7 李欣影,严彩丽,钟慧婷. 手术切口非结核分枝杆菌感染 1 例[J]. 中国感染控制杂志 2014 13(9): 568-570
- 8 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志 2014 13(9): 568-570
- 9 汪复,张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社 2013: 695
- 10 Rodriguez-Coste MA,Chirca I,Steed LL, et al. Epidemiology of Rapidly Growing Mycobacteria Bloodstream Infections[J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2016, 351(3): 253-257
- 11 卫生部医政司,合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社 2012: 80
- 12 Han XY,De I,Jacobson KL, et al. Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases[J]. American Society for Clinical Pathology 2007 128(4): 612-621
- 13 马小军,徐英春,刘正印. ABX 指南[M]. 第 2 版. 北京: 科学技术文献出版社 2012: 352
- 14 Leonard A,Michael Allon,Donald E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis 2009 49: 1-45
(2017-01-19 收稿 2017-02-18 修回)

肾炎康复片致斑丘疹 1 例

连霞 许小鑫 (解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院药学科 福建漳州 363000)

关键词 肾炎康复片; 斑丘疹; 药品不良反应

中图分类号: R286 文献标识码: B 文章编号: 1008-049X(2017)07-1270-02

1 临床资料

患者男 63 岁 2016 年 8 月 20 日因出现双下肢水肿伴尿量减少,茶色尿,就诊于漳州某医院,查血压 161/95 mmHg; 尿常规: 尿蛋白(+++),尿潜血(+++),当时未予治疗,浮肿加重 2016 年 8 月 27 日转诊我院。体检: T 36.4℃, P 75 次/min, R 20 次/min, BP 170/92 mmHg, 全身皮肤无黄染、皮疹及出血点,体格检查无其他特殊。实验室检查示: 尿常规: 尿蛋白(+++),尿潜血(+++),肾功能: SCr 230.5 μmol·L⁻¹, BUN 12.87 mmol·L⁻¹, 血红蛋白 27.3 g·L⁻¹。患者以浮肿起病,尿检以蛋白尿为主,伴低蛋白血症,根据肾病综合征判定标准可诊断为该病,但具体分型需待组织穿刺活检结果回报后方能确定。患者近期血压波动在 160~170/90~100 mmHg, 达二级高血压水平; 尿酸水平 641.7 μmol·L⁻¹, 高尿酸血症诊断明确。综上,诊断为①肾病综合征; ②高血压病 2 级; ③高尿酸血症。患者否认药物过敏史。入院后因肾病综合征的具体分型尚未明确,遂先给予肾炎康复片(天津同仁堂股份有限公司,批号: GP17058) 2 400 mg po tid 改善肾功能,并予硝苯地平控释片 30 mg qd, 盐酸特拉唑嗪片 1 mg qn, 呋塞米片 20 mg 和螺内酯片 20 mg 等对症治疗。患者入院第 8 日浮肿明显消退,当日口服肾炎康复片后出现皮肤瘙痒,无皮疹、红斑、出血点等症状,1h 后自

行缓解,未给予特殊处理。入院第 9 日,患者继续口服肾炎康复片约 30 min 后,再次无明显诱因出现双上肢及面部瘙痒,且出现弥漫性丘疹,考虑肾炎康复片引起的不良反应,立即停用该药,同时给予氯雷他定片 10 mg 抗过敏治疗,1 h 后症状逐渐缓解,2 日后皮疹完全消退。其他治疗药物同前,患者未再出现皮疹瘙痒等不适。

2 讨论

本例为肾病综合征中老年男性患者,否认食物、药物过敏史。患者入院前未出现过类似不良反应,患者服药前 7d 未出现过过敏反应,第 8 日服用肾炎康复片后出现皮肤瘙痒,1h 后自行缓解,入院第 9 日再次服用后,无明显诱因出现双上肢及面部瘙痒,并伴有弥漫性丘疹,对症治疗后症状逐渐缓解,停药后未再出现类似症状。患者用药与不良反应出现有合理的时间关系。根据 Naranjo 的 APS 评分法^[1] 最终得分为 8 分。患者同时服用的硝苯地平片、特拉唑嗪片、呋塞米片、螺内酯片均为平素常用药物,未出现皮疹瘙痒等症状。同一时期我院其他患者服用肾炎康复片(同一厂家同一批号),未出现类似异常反应,可排除药品质量问题。根据国家不良反应监测中心有关因果关系判定标准^[2],患者所出现的斑丘疹,很可能为肾炎康复片所致迟发型过敏反应^[3]。

肾炎康复片源于著名老中医赵恩俭多年在临床上使用的

通讯作者: 连霞 Tel: 18760358575 E-mail: xialian2014@163.com