

消化道穿孔患者术后继发念珠菌血流感染的病例分析

冯广伟, 张静, 刘阳熙, 崔敏

A case of postoperative *candida* bloodstream infection in patients with digestive tract perforation

FENG Guangwei, ZHANG Jing, LIU Yangxi, CUI Min

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202312012>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

小檗碱与氟康唑合用抗氟康唑耐受白念珠菌的研究

Study on the effect of berberine combined with fluconazole on fluconazole-tolerant *Candida albicans* strains

药学实践与服务. 2025, 43(2): 87-91 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202409047

醋酸卡泊芬净单硬脂酸甘油酯纳米粒抗白色念珠菌感染的增效作用研究

Study on the synergistic antifungal effects of caspofungin acetate loaded glyceryl monostearate nanoparticle on *Candida albicans*

药学实践与服务. 2025, 43(3): 136-142, 150 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310043

青藏高原肺结核合并念珠菌感染患者的病原菌分布特点及耐药率分析

Distribution characteristics and drug resistance rate of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis combined with *Candida* infection on the Tibetan plateau

药学实践与服务. 2024, 42(6): 260-262, 272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202304014

铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽沙白菌肺部感染的病例分析

Analysis of pulmonary infection of *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis*

药学实践与服务. 2024, 42(5): 223-226 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310042

89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202302039

泊沙康唑对比伏立康唑经验治疗或诊断驱动治疗免疫功能低下患者侵袭性霉菌病的成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of posaconazole versus voriconazole in the empiric or diagnostic-driven treatment of invasive mould diseases in immunocompromised patients

药学实践与服务. 2024, 42(12): 512-519 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202401050



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

消化道穿孔患者术后继发念珠菌血流感染的病例分析

冯广伟¹, 张 静², 刘阳熙³, 崔 敏³ (1. 上海市徐汇区田林社区卫生服务中心药剂科, 上海 200233; 2. 上海市徐汇区大华医院药剂科, 上海 200237; 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部, 上海 200127)

[摘要] **目的** 探讨临床药师参与一例消化道穿孔患者术后继发念珠菌血流感染治疗的药物选择、用法用量及其效果, 以期为此类抗感染治疗的临床用药方案提供参考。**方法** 在患者念珠菌感染治疗过程中, 抗感染专科临床药师建议以卡泊芬净替代氟康唑进行抗感染治疗, 同时调整卡泊芬净的用法用量并保证足疗程应用。**结果** 患者的念珠菌血流感染得到有效控制。**结论** 卡泊芬净等棘白菌素类是治疗念珠菌感染的首选药物, 患者中度肝功能损伤时, 将卡泊芬净维持剂量降至每天 35 mg 为宜, 同时, 抗感染治疗应覆盖血培养转阴后 14 d 以上。临床药师参与临床查房等药学服务实践, 主动协助医生制定个体化抗感染方案, 可提升临床药物使用水平, 改善疾病的临床结局。

[关键词] 卡泊芬净; 念珠菌感染; 氟康唑

[文章编号] 2097-2024(2025)09-0463-03

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202312012

A case of postoperative *Candida* bloodstream infection in patients with digestive tract perforation

FENG Guangwei¹, ZHANG Jing², LIU Yangxi³, CUI Min³ (1. Department of Pharmacy, Tianlin Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai 200233, China; 2. Department of Pharmacy, Dahua Hospital of Xuhui District, Shanghai 200237, China; 3. Department of Pharmacy, Renji Hospital affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective** To explore the drug selection, usage, dosage and effect of clinical pharmacists in the treatment of secondary *Candida* bloodstream infection in patients with digestive tract perforation, and provide reference for rational clinical use of such anti-infection therapy. **Methods** During the treatment of *Candida* infection, anti-infection specialist clinical pharmacists suggested replacing fluconazole for anti-infection treatment, and adjusted the usage and dosage of caspofungin to ensure the application of full treatment course. **Results** The patient's *Candida* bloodstream infection was effectively controlled. **Conclusion** Echininocandins such as caspofungin are the first choice for *Candida* infection. The maintenance dose should be reduced to 35 mg qd in patient with moderate liver function injury, and the anti-infection treatment should be done at least 14 days after the blood culture being negative. Clinical pharmacists participate in clinical pharmaceutical care practices such as clinical ward rounds, and actively assist doctors to develop individualized anti-infection programs, which could improve the level of clinical drug use and the clinical outcome of diseases.

[Key words] caspofungin; *Candida* infection; fluconazole

血流感染(BSI)是我国住院患者死亡的重要原因之一, 其总住院病死率为 12.83%, 较高的病死率与癌症、高龄(>60 岁)、脓毒症、重症监护室(ICU)住院和 BSI 发病前住院时间延长显著相关, 其中, 腹腔感染继发的 BSI 为 15.69%^[1]。此外, 高病死率也与病原体相关, 包括甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、非念珠菌性真菌、念珠菌、假单胞菌及多重微生物感染^[2]。

据报道, 念珠菌 BSI 的发病率为全球每 1 000 人中有 0.08 ~ 1.73 例, 而病死率高达 40% 以上^[3]。其患者危险因素包括: 高龄(>60 岁)、糖尿病、免疫抑制剂的使用、广谱抗菌药物的应用、肠外营养治疗、入住重症监护病房和静脉置管等^[4]。念珠菌 BSI 总体治疗原则为: 棘白菌素作为初始治疗; 患者达到临床稳定且血培养阴性后, 可在 5 ~ 7 d 后换用氟康唑; 定期重复进行血培养检查直至阴性; 在发烧的情况下, 可以间隔 1 d 重复抽血培养; 怀疑中心静脉导管感染时, 强烈建议将其拔除; 血培养阴性且临床症状缓解后应继续治疗 2 周; 不建议联合用药治疗念珠菌 BSI。

[作者简介] 冯广伟, 主管药师, 研究方向: 临床药学和医院药学, Email: byhlzjm@163.com

[通信作者] 崔 敏, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: cuimin@renji.com

中国医院侵袭性真菌监测网(CHIF-NET) 2018 年数据总结,我国医院真菌 BSI 的菌种分布中,念珠菌属占 91.6%,而其中光滑念珠菌占 11.2%,继白色念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌之后,排在第 4 位。本文就一例消化道穿孔继发光滑念珠菌血流感染患者抗感染治疗的病例进行分析,以期助力医生对高危菌血症患者合理治疗的决策制定以及临床资源优化。

1 病史摘要

2023 年 2 月 26 日,53 岁男性患者因“无明显诱因下腹痛”来医院就诊,门诊诊断为消化道穿孔,次日入院并行开腹探查术和小肠部分切除术。手术后转入 ICU,期间降钙素原(PCT):1.688~13.45 ng/ml、C-反应蛋白(CRP):61.8~84.55 mg/L、白细胞(WBC):11.17~20.26 $\times 10^9$ /L、白介素-6(IL-6):198.7~2 222 pg/ml、嗜中性粒细胞绝对值:8.56 $\times 10^9$ /L,结果均高于正常值,期间两次引流液培养均示光滑念珠菌(+),一次血培养:光滑念珠菌(+),芽孢杆菌属(+).先后给予的抗感染药物包含美罗培南、万古霉素、卡泊芬净和甲硝唑,同时进行连续性肾脏替代治疗(CRRT)、肠外营养等支持治疗。ICU 治疗 5 d 后(2023 年 3 月 3 日),患者的感染指标以及临床表现持续好转,且各项生命体征平稳后,转入普通病区胃肠外科。

患者转入胃肠外科当日,痰培养结果显示洋葱伯克霍尔德菌生长(++++) ,给予美罗培南 1 g, q8 h、万古霉素 1 g, q12 h 广覆盖抗感染治疗共计 8 d 后,PCT 0.468 ng/ml、CRP 59.19 mg/L、WBC 11.19 $\times 10^9$ /L,且后 5 d 持续高烧 38.1~39.2℃,表明治疗效果不佳。遂根据药敏结果,更改抗感染方案为头孢哌酮钠/舒巴坦钠(3 g, q12 h)、莫西沙星(0.4 g, qd)治疗 2 d 后,患者体温 38.9℃,血氧饱和度 88%,仍表示咳痰困难,医生考虑可能存在念珠菌血流感染,增加氟康唑 0.2 g, bid。临床药师考虑,念珠菌 BSI 首推棘白菌素类,建议更改氟康唑为卡泊芬净,医生采纳,于次日停用氟康唑,而静脉滴注注射用醋酸卡泊芬净 50 mg, qd。抗真菌治疗 2 d 后,血培养鉴定结果为光滑念珠菌生长,同时药敏实验结果显示氟康唑为中介,改为静脉滴注“注射用醋酸卡泊芬净 50 mg, qd+注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, q8 h+盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g, qd”的方案继续抗感染治疗。

2 分析与讨论

光滑念珠菌在人群中的定植率和感染率,随着

年龄的增长而升高^[5]。除年龄外,主要危险因素还包括:大范围的胃肠道手术、侵袭性治疗手段的应用(如机械通气、中心静脉导管、导尿管等)、广谱抗生素的使用、血液透析、潜在的疾病(糖尿病、肿瘤、肾衰、接受器官移植及 HIV 感染)^[5-7]。

2.1 药物的选择

2016 年版美国感染病学会(IDSA)《念珠菌病管理临床实践指南》指出:在非粒细胞缺乏症、中性粒细胞缺乏症或重症念珠菌血流感染患者的初始治疗或经验性治疗时,均首选棘白菌素,而氟康唑作为备选方案,仅可用于预防性治疗或者在非重症且无耐药风险的情况下应用。对于光滑念珠菌感染者使用氟康唑需证实药物敏感,且剂量加倍。《中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识》指出:念珠菌血流感染在获得药敏试验结果前,应首选棘白菌素类,尤其是光滑念珠菌血流感染。我国 ICU 患者调查结果显示,光滑念珠菌对卡泊芬净无耐药^[8];一项对医院进行的非白念珠菌临床分离株药敏试验结果显示,常见的 4 种非白念珠菌对棘白菌素类敏感性为 97.7%~100%^[9]。因此,本例中患者初始抗真菌治疗选用氟康唑方案不合理。

棘白菌素类药物抗菌效果与游离药物浓度和最低抑菌浓度(MIC)之间的比值密切相关,不同菌种和感染类型可能对药代动力学-药效动力学(PK/PD)参数有不同要求。因此,在临床应用中应根据具体菌种和感染类型选择适当的 PK/PD 参数,以优化治疗方案。棘白菌素类治疗念珠菌 BSI 的用法用量为:卡泊芬净,首次剂量 70 mg,维持剂量 50 mg/d,静脉滴注(i.v.gtt);米卡芬净,100 mg/d, i.v.gtt;阿尼芬净(国内未上市),200 mg 负荷量,维持剂量 100 mg/d, i.v.gtt;瑞扎芬净(待上市),400 mg 负荷量,维持剂量每周 200 mg, i.v.gtt。多数专家认为前 3 种药物治疗念珠菌 BSI 时可以互换,药品选择性无差异。在药师建议下,医生根据我院实际情况,次日医嘱停用氟康唑,启用卡泊芬净抗感染治疗。

2.2 卡泊芬净的用法用量分析

卡泊芬净具有三相、非线性药物代谢动力学特征。体内研究发现卡泊芬净用于念珠菌感染时, c_{max}/MIC 在 10~20 之间显示较好疗效。另有体外研究显示,卡泊芬净对念珠菌的目标谷浓度应大于 1 $\mu\text{g/ml}$ ^[10]。通常情况下,卡泊芬净首次静脉输注之后,初始阶段组织分布引起药物血浆浓度迅速下降,而后药物由血管外组织逐渐释放回来并伴随缓慢的肝脏代谢,终末半衰期为 27~50 h。因此,为了使最初的血浆浓度在治疗范围内同时防止药

物蓄积,所需的给药策略为首剂给予负荷剂量,然后是剂量稍低的每日 1 次的维持剂量。影响血浆清除的主要机制是分布,质量平衡研究结果显示,在 70 mg 醋酸卡泊芬净单次给药后分布良好。研究显示,对于光滑念珠菌,卡泊芬净 MIC \leq 0.06 mg/L 时,应用负荷剂量为 70 mg 的方案可以达到高目标获取概率(PTA)^[11]。因此,负荷剂量建议 70 mg,胃肠外科医生对本例患者使用 50 mg 剂量不合理。

卡泊芬净的维持剂量无需根据种族、性别、肾脏受损情况及老年病人(\geq 65 岁)进行调整,而且血液透析后不需要补充剂量。但由于卡泊芬净主要通过肝脏代谢,说明书建议肝功能不全的患者需调整剂量:中度肝功能不全成年患者的治疗剂量为 70 mg 负荷剂量,维持治疗剂量为 35 mg,每日 1 次。由于数据不足,目前严重肝功能不全患者(Chid-Pugh 评分 $>$ 9)尚无确定的临床用药方案。

本病例患者无肝性脑病,无腹水,总胆红素 38.1 μ mol/L,白蛋白 23.3 g/L,凝血酶原时间延长 5.6 s,故 Chid-Pugh 评分为 9 分,为中度肝功能不全。因此,醋酸卡泊芬净注射液的用量应为负荷剂量 70 mg,维持治疗剂量 35 mg,每日 1 次。

2.3 卡泊芬净的用药疗程

对于非中性粒细胞缺乏患者的念珠菌血流感染,《热病》第 50 版推荐抗菌药物的疗程是末次血培养阳性后 14 d;而 2016 年版 IDSA《念珠菌病管理临床实践指南》的相关表述为:血培养转阴后须继续治疗至少 2 周。本案例初次治疗时间为 4 d(2023 年 2 月 28 日至 2023 年 3 月 3 日),转至胃肠外科后停用抗真菌药,疗程不足。2023 年 3 月 13 日继续启用抗真菌治疗直至转出胃肠外科(5 d),后续跟进并确认卡泊芬净已按照足疗程使用。

3 总结与建议

真菌血流感染是临床上重大感染,发病急、病死率高,而高龄患者 PK/PD 参数的改变,增加了药物选择的难度。临床药师应充分发挥自身优势,对于年龄 \geq 65 岁、入住 ICU、长期使用广谱抗生素及各种侵袭性操作的患者,若出现发热时,应积极留取血培养,根据患者药敏试验结果、真菌培养结果以及患者自身病情及其进展情况,合理选用抗菌药物,以达到符合临床预期的抗感染治疗效果。

该分析是关于一例消化道穿孔患者术后发生的继发念珠菌血流感染病例。在治疗过程中出现初始经验治疗选药不当、负荷剂量不足以及维持剂

量偏大的情况,临床药师的建议被及时采纳:停用氟康唑而启用卡泊芬净;卡泊芬净负荷剂量的应用未能及时干预,于是再次向医生宣教卡泊芬净首剂为 70 mg 的用药方案;因患者中度肝功能不全,维持剂量应为 35 mg,每日 1 次,且用药应至血培养转阴后至少 2 周。此外,由于 ICU 期间具有棘白菌素暴露史,建议本例患者在胃肠外科使用卡泊芬净前,进行棘白菌素类药物敏感试验。

【参考文献】

- [1] JIN L Y, ZHAO C J, LI H N, et al. Clinical profile, prognostic factors, and outcome prediction in hospitalized patients with bloodstream infection: results from a 10-year prospective multicenter study[J]. *Front Med*, 2021, 8: 629671.
- [2] BASSETTI M, RIGHI E, ANSALDI F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 839-845.
- [3] ZHENG Y J, XIE T, WU L, et al. Epidemiology, species distribution, and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai: an 11-year retrospective analysis in a tertiary care hospital[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20(1): 34.
- [4] 叶敏纳, 张晓兵. 74 例真菌血症流行病学及预后因素的回顾性分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2017, 12(5): 274-278.
- [5] PFALLER M A, DIEKEMA D J, GIBBS D L, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(3): 842-849.
- [6] AGVALD-OHMAN C, KLINGSPOR L, HJELMQVIST H, et al. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(2): 145-153.
- [7] CHANG M R, CORREIA F P, COSTA L C, et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008, 50(5): 265-268.
- [8] LIU W, TAN J W, SUN J M, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: *in vitro* antifungal susceptibility in the China-SCAN study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(1): 162-167.
- [9] XIAO M, FAN X, CHEN SC, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(3): 802-810.
- [10] KOFLA G, RUHNKE M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of illusive candidosis: review of the literature[J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(4): 159-166.
- [11] LI F Y, ZHOU M G, JIAO Z, et al. Caspofungin pharmacokinetics and probability of target attainment in ICU patients in China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 25: 238-263.

【收稿日期】 2023-12-06 【修回日期】 2024-06-04

【本文编辑】 费永和