临床药师参与治疗1例15岁患者确诊囊性纤维化伴铜绿假单胞菌感染的病例分析

李雨，吴韶 *

广州医科大学附属第一医院横琴医院药学部，广东 珠海 510931

摘　　要： 目的：探讨临床药师参与治疗1例15岁患者确诊囊性纤维化伴铜绿假单胞菌感染病例的思路与方法，为临床治疗囊性纤维化伴铜绿假单胞菌感染积累经验以及临床药师药学服务方法。方法：临床药师参与病例讨论及会诊，进行药品不良反应监测，协助医生制定有效治疗方案 。结果：患者确诊性纤维化伴铜绿假单胞菌感染并得到有效治疗，好转出院。结论： 临床药师参与患者囊性纤维化伴铜绿假单胞菌感染会诊，可以协助医师有效提高临床治疗效果，促进患者合理、安全使用抗菌药物。

关 键 词： 临床药师；囊性纤维化：铜绿假单胞菌感染；会诊；案例分析

Case Analysis of A 15-Year-Old Patient Diagnosed with Cystic Fibrosis Complicated with Pseudomonas Aeruginosa Infection Treated with the Participation of A Clinical Pharmacist

Li Yu, Wu Shao*

Department of Pharmacy, Hengqin Hospital, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Zhuhai, Guangdong 510931

Abstract: Objective: To explore the ideas and methods of clinical pharmacists participating in the treatment of a 15-year-old patient diagnosed with cystic fibrosis accompanied by Pseudomonas aeruginosa infection, in order to accumulate experience and clinical pharmacist pharmaceutical service methods for the clinical treatment of cystic fibrosis accompanied by Pseudomonas aeruginosa infection. Method: Clinical pharmacists participate in case discussions and consultations, monitor adverse drug reactions, and assist doctors in developing effective treatment plans. Result: The patient was diagnosed with fibrosis accompanied by Pseudomonas aeruginosa infection and received effective treatment. The patient improved and was discharged from the hospital. Conclusion: Clinical pharmacists participating in consultations for patients with cystic fibrosis accompanied by Pseudomonas aeruginosa infection can assist physicians in effectively improving clinical treatment outcomes and promoting the rational and safe use of antibiotics by patients.

Keywords: clinical pharmacist; cystic fibrosis: pseudomonas aeruginosa infection; group consultation; case analysis

引言

囊性纤维化 (cystic fibrosis,CF)是一种多系统受累的罕见遗传性疾病，多见于欧美白种人，亚非人种较少见。主要由囊性纤维化跨膜转导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,CFTR)基因突变所致，以反复的呼吸道感染、咳嗽、咳痰和呼吸困难为特征，还可出现鼻窦炎、生长发育障碍和男性不育等症状[1]。我院呼吸科收治1名感染铜绿假单胞菌的囊性纤维化 (CF)的15岁患者，父母非近亲结婚，患者从5岁开始有反复呼吸道感染史，2011年至今患者在我院呼吸科、儿科等科室就诊记录有68次，诊断主要为上呼吸道感染、支气管炎、支气管扩张、肺炎等，2019年至今的痰液及支气管肺泡灌洗液多次培养结果提示铜绿假单胞菌。2019年时检测囊性纤维化跨膜电导调节器 (CFTR) 基因筛查，结果提示：c.1766+5G>T,c.1521_1523del两个剪接突变，确诊为 Phe508del突变纯合子的囊性纤维化 (CF)。于2023年5月底，因新冠感染2周入院，自行服用连花清瘟胶囊，但咳嗽咳痰加重，间断发热，无呼吸困难等其他不适。胸部 CT示双肺上叶支气管壁增厚，支气管扩张，周围可见小斑片状密度增高影。

作者简介：李雨（1990.03-），女，汉族，籍贯：重庆，本科，主管药师，研究方向：药师、抗感染方向。

通讯作者：吴韶（1973.10-），女，汉族，籍贯：广东，本科，理学学位，副主任药师，研究方向：医院药学。

一、病例资料

1.一般资料：患者，男性，15岁，因“新冠感染12天，主要症状为咳嗽、咳痰、发热，期间最高体温38.1℃，自行服用对乙酰氨基酚有效，因咳嗽、咳痰加重3日”，入我院呼吸科。患者出生于新疆，长期居住于珠海，非近亲结婚，家族无类似病史。既往有反复呼吸道感染病史。患者智力发育正常，身高182cm，体重62kg，体重指数18.7（偏瘦）。患者能适量运动、正常上学。

2.入院查体：体温37.1℃，脉搏78次/分，呼吸19次/分，血压92/65mmHg，双肺呼吸音粗，双肺未闻及干湿啰音。心律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。

3.入院检查：1.血常规：白细胞14.48×109/L，中性粒细胞11.71×10^9/L，淋巴细胞1.94×10^9/L，红细胞4.72×10^{12}/L，血红蛋白132g/L，血小板455×10^9/L。2.生化检查：丙氨酸氨基酸转移酶11U/L，天冬氨酸氨基转移酶15U/L，C反应蛋白28.8mg/L，降钙素原1.05ng/ml，肌酐53.0umol/L，肾小球滤过率152.67ml/min/1.73m^2。血清钠离子134mmol/L。3.胸部CT：双肺多发支气管扩张并感染，伴多发支气管黏液栓，较前进展。新增右肺尖薄壁空洞，大小约23mm×14mm，内壁光整，未见液气平面。纵隔多发增大淋巴结，大者大小约23mm×16mm，部分较前稍增大。4.舒张试验：重度混合型肺通气障碍，支气管舒张剂阳性。5.病原学检查：痰培养 菌一 铜绿假单胞菌（敏感菌、粘液性） 菌二 金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感）。6.肺炎支原体抗体：1:160阳性。7.病原核酸检测：铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌。8.新型冠状病毒核酸：阳性Ct值37.59。9.支气管镜显示可见大量黄白色分泌物。

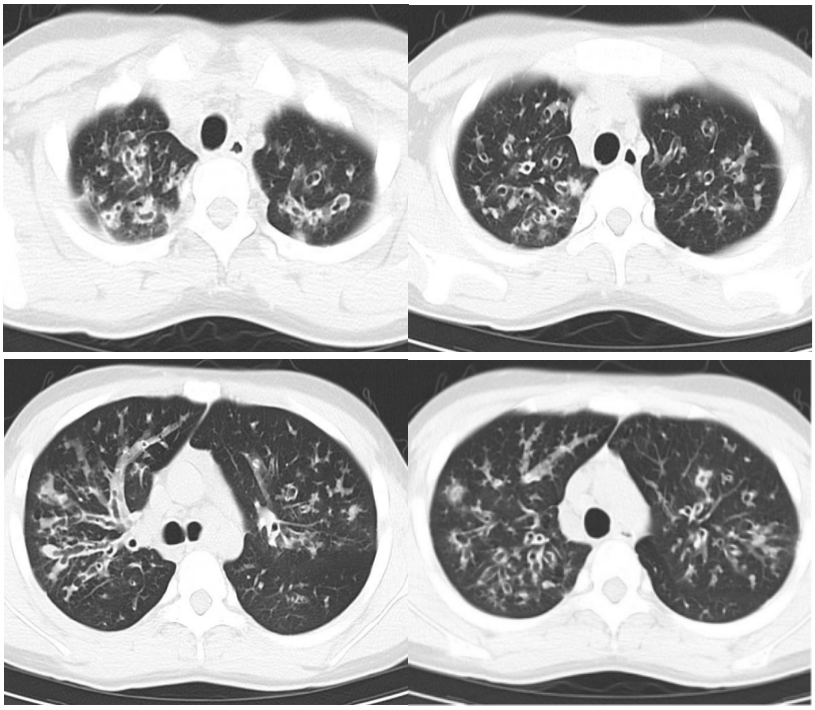

图1：患者胸部CT：双肺多发支气管扩张并感染，伴多发支气管黏液栓，较前进展。新增右肺尖薄壁空洞，大小约23mm×14mm，内壁光整，未见液气平面。纵隔多发增大淋巴结，大者大小约23mm×16mm，部分较前稍增大。

4.入院诊断：1.肺囊性纤维化、2.肺部感染、3.支气管扩张。

二、治疗过程

患者因肺部感染，入院前痰培养结果提示铜绿假单胞菌（粘液性）与金黄色葡萄球菌，医生根据病原学结果开具初始抗感染医嘱：万古霉素0.5g ivdrip q8h+哌拉西林他唑巴坦4.5g ivdrip q8h+阿奇霉素0.5g po qd，辅助。新冠核酸阳性Ct值37.59，万古霉素血药浓度监测5.40ug/mL L。呼吸道病原菌核酸检测：铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌，肺功能：重度混合性肺通气功能障碍，支气管舒张试验阳性。5月30至6月2日予抗感染治疗，其余主要以祛痰、止咳等对症用药治疗。入院后的痰培养：铜绿假单胞菌，用万古霉素48小时后监测血药浓度5.40ug/mL，未达到目标浓度，药师根据新的痰培养结果建议停用万古霉素，医生采纳，同时在抗感染用药过程中出现全身红疹，考虑万古霉素与哌拉西林他唑巴坦过敏可能性大，停药两种怀疑药物，并予抗过敏治疗后好转。6月3日至6月6日使用新的抗感染方案注射用头孢哌酮舒巴坦钠 3g ivdrip q8h，用药期间患者未发现药物过敏，药师在48小时的用药根据患者的症状及感染指标评估抗感染有效，6月5日患者的白细胞6.19×109/L，中性粒细胞3.27×109/L，降钙素原<0.05 ng/ml，患者无发热、无咳嗽、无胸痛等其他不适，稍有轻微咳痰，抗感染疗程足够，治疗达到目标，于6月6日出院，出院诊断：1、肺囊性纤维化 2、支气管扩张伴感染 3、铜绿假单胞菌感染 4、葡萄球菌感染 5、慢性鼻窦炎 6新型冠状病毒感染。

三、分析和讨论

1. CF常见病原菌是哪些?

2015年美国囊性纤维化基金发布报告提示CF患者中感染金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌比例最高。2020年法国一项为期三年的多中心前瞻性研究中的人群，连续收集了37名CF患者的痰液样本进行NGS测序分析，痰培养有33例测序为阳性，其中29例为铜绿假单胞菌[2]。在国内CF患者中，1974—2017年文献报告中的CF共42例，痰培养阳性19例，其中铜绿假单胞菌12例，其次为金黄色葡萄球菌2例等[3]。在CF患者的经验性抗感染治疗，需要考虑覆盖铜绿假单胞菌。本例CF患者的住院前门诊痰培养提示铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌，住院后的痰培养提示铜绿假单胞菌，NGS测序提示铜绿假单胞菌。医生使用哌拉西林他唑巴坦覆盖以上病原菌，遴选药物适宜。

2. CF患者长期服用阿奇霉素能否获益。

《柳叶刀呼吸内科》杂志于2022年8月发布了一项关于阿奇霉素用于CF的双盲Ⅲ期临床试验，受试者为诊断为CF的3至6月龄婴儿。结果提示阿奇霉素并没有降低患儿在36月龄时结构性肺疾病的程度。但可减少了气道炎症、发病率（包括出生后1年内的肺恶化和住院）。表明服用阿奇霉素可改善CF患儿的呼吸功能并减少急性加重的发生率，建议CF患者服用阿奇霉素的推荐剂量为10mg/kg，3次/周，体重超过50kg的青少年可500mg，3次/周[4]。

2021年Expert Opinion on Drug Safety杂志发布一项“成人CF患者长期使用阿奇霉素的安全性评估”，结果提示在平均5年以上的研究中，我们没有观察到阿奇霉素对CF患者的肾或肝毒性较普通患者有所增加，但有10.3%CF患者出现QTc间期延长，QTc间期延长较普通患者的风险明显增加[5]。

药师分析的这名患者服用阿奇霉素（500mg 3次/周）1年，1年前未服用阿奇霉素时的QTc388ms，服用阿奇霉素1年后QTc420ms，QTc延长32ms，虽有延长但在安全范围内。期间未有医生或药师告知患者需要定期监测心电图。药师告知医生该患者应注意QTc间期延长，特别是合用其他QTc间期延长药物，建议用药过程定期监测心电图，如果Qtc>450ms或延长>50ms，需停止用药[6]。同时对患者用药教育告知长期服用阿奇霉素的风险，建议每月监测心电图。

3. CF患者痰培养发现铜绿假单胞菌（PA）如何用药?

CF患者痰培养发现PA，需要先确定感染的性质，判断是感染还是慢性定植，急性感染患者以根除PA为目的，慢性定植以减少细菌负荷及改善症状为主要目的。在确定为慢性定植前至少应3个月评估1次，间隔3个月2次及以上培养到PA可判断为定植[7]。判断为PA急性感染建议早期足量应用敏感抗生素，针对不同患者个性化选择雾化吸入、口服、静脉给药等方式，必要时可联合用药，及时合理的抗生素应用可显著改善预后[8]。本病例的患者连续3年，共取得4次痰培养，均提示铜绿假单胞菌，因此我们判断PA主要为定植，不排除此次感染主要病原菌为PA，抗生素的使用考虑覆盖PA。

4. 目前治疗CF主要以对症治疗，有靶向治疗的药物吗?

《中国囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识》（2023年版）中有推荐指南推荐的作用于变异基因治疗CF的靶向药物，如CFTR基因增强剂依伐卡托，用于G551D基因突变型，改善CFTR门控功能，减少肺部急性加重，降低汗液的氯离子浓度，改善肺功能。还推荐芦玛卡托－依伐卡托，CFTR基因矫正剂＋增强剂，用于F508del基因突变型，药效为减少肺部急性加重，降低汗液的氯离子浓度，改善肺功能[9]。替扎卡托也是CFTR 矫正剂，副反应较芦马卡托为少。 替扎卡托－依法卡托复方制剂用于F508del纯合变异或F508del变异加残余功能变异者[10] 。elexacaftor是新一代的CFTR矫正剂，稳定F508del-NBD1膜稳定性。elexacaftor-tezacaftorivacaftor复方三联制剂能降低F508del 纯合变异患者的汗液氯化钠浓度，改善临床症状和肺功能[11]。

2020年1月 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine发表的《真实世界的研究：芦玛卡托－依伐卡托治疗囊性纤维化的安全性和有效性》，该研究旨在评价真实世界中评估芦玛卡托－依伐卡托在≥12岁的青少年和≥18岁的成人患者中的安全性和有效性。研究共纳入292名青少年和553名成人患者。18.2%中断治疗，约一半是因呼吸系统不良事件。结果：持续给予芦玛卡托－依伐卡托1年的患者预测FEV1绝对值增加+3.67%，BMI增加+0.73 kg/m^2，静脉抗生素疗程减少35%。停止治疗的患者预测FEV1显著下降，BMI没有改善，静脉抗生素疗程也没有减少。结论：在接受芦玛卡托－依伐卡托治疗的患者中，肺部疾病和营养状况改善，生存质量改善[12]。

本病例的患者于2019年时的CFTR 基因筛查结果为F508del基因突变型，符合芦玛卡托－依伐卡托的适应症。但遗憾的是目前上述药物未在中国上市，治疗费用约20万美元每年。

四、药学监护

1. 药师协助医生确定抗感染药物治疗方案，参与抗感染方案的疗效监护

该患者是未成年的肺部囊性纤维化患者，入院时病原学提示铜绿假单胞菌与金黄色葡萄球菌，医师抗感染用药初期时，药师给予了用药干预与建议、血药浓度监测，给予医生建议使用新的抗感染方案注射用头孢哌酮舒巴坦钠 3g ivdrip q8h，药师积极参与48小时抗感染效果评估、72小时抗感染效果评估，密切关注病原学证据，用以指导选择抗生素及评价疗效。

2. 药物不良反应（事件）的监护

患者在使用药物2日，出现轻微的皮疹，药师在日常的查房及药学问诊中，询问用药时是否有不适，患者回复用药时感觉身上有瘙痒情况，药师经过询问及用药的监护，排查出患者的皮疹与瘙痒与万古霉素用药可能性较大，合并用药为哌拉西林他唑巴坦，建议停用怀疑与合并药物，并予抗过敏治疗后好转，未出现新的药物不良反应。

3.药物相互作用及长期用药的监护

药师检查患者联合用药情况，未发现有药物相互作用。患者长期服用阿奇霉素1年后QTc420ms，QTc延长32ms，虽有延长但在安全范围内，未发现存在致死性QT间期延长的风险，但建议医生交代患者用药过程定期监测心电图。

4.参与用药教育

积极参与对患者的用药教育，在用药教育期间，发现患者自行服用克林霉素胶囊，用于治疗鼻窦炎，对患者说明该药属于抗生素，住院期间已使用抗生素，私自服用为重复用药了，增加药物副作用，服用自行购买的药物需要告知医护人员，患者表示接受。

五、结语

在中国CF仍属于罕见病，CF治疗主要以对症治疗，随着精准基因诊疗的开展，CFTR基因检测的普及，可能CF的诊断率会有所提高。目前欧美等国家的CF患者使用靶向药物得到普及，CF患者的预后得到更大程度地改善。CF的基因靶向药物未进入中国，加之天价药费，每年约20万美元，中国的绝大多数CF患者也是望尘莫及、无力承担。药师也期望这类罕见病的特效药物早日进入中国，并纳入医保，使中国的CF罕见病群体早日获益。综上，由本案例分析可见，临床药师通过参与该罕见的囊性纤维化伴铜绿假单胞菌感染病例的药学服务，保障了患者抗感染治疗的有效性和安全性，同时避免了严重不良反应的发生。

参考文献

[1] 郭小贝，田欣伦 . 囊性纤维化 // 中国第一批罕见病目录释 义［M］.北京：人民卫生出版社，2018:315-317.

[2]Soret P, Vandenborght L E, Francis F, et al. Respiratory mycobiome and suggestion of inter-kingdom network during acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis[J]. Scientific reports, 2020, 10(1): 3589.

[3] Xu J, Yin Y, Zhang L, et al. Four case reports of Chinese cystic fibrosis patients and literature review[J]. Pediatric Pulmonology, 2017, 52(8): 1020-1028.

[4] Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens H, Clements BS, Armstrong DS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2022;10(8):776-84.

[5] Akkerman-Nijland A M, Möhlmann J E, Akkerman O W, et al. The long-term safety of chronic azithromycin use in adult patients with cystic fibrosis, evaluating biomarkers for renal function, hepatic function and electrical properties of the heart[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2021, 20(8): 959-963.

[6]中华医学会心血管病学分会心律失常学组，中华心血管病杂志编辑委员会，中国心脏起搏与心电生理杂志编辑委员会 . 获得性长 QT 间期综合征的防治建议 [J]. 中华心血管病杂志 ,2010,38(11):961-969.

[7] Proesmans M, Balinska - Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the “Leeds criteria” for Pseudomonas aeruginosa infection in a cystic fibrosis centre[J]. Eur Respir J, 2006, 27(5): 937 - 943.

[8]Ratjen F, Moeller A, Mckinney ML, et al. Eradication of early P. Aeruginosa infection in children<7years of age with cystic fibrosis: the early study [J]. J Cyst Fibros, 2019, 18(1): 78 - 85.

[9]囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识编写组，中国罕见病联盟呼吸病学分会，中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟 . 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识（2023版）[J]. 中华结核和呼吸杂志 ,2023,46(4):352-372.

[10]Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al.Tezacaftor ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events［J］.J Cyst Fibros, 2021, 20（2）:228-233.

[11] Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftortezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del Allele［J］.New England J of Med, 2019, 381（19）: 1809-1819.

[12]Burgel P R, Munck A, Durieu I, et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor - ivacaftor in patients with cystic fibrosis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020, 201(2): 188-197.