

1例铅黄肠球菌尿路感染的用药分析

张党馨, 王 岩, 王海涛

西安交通大学第二附属医院药学部 (西安 710004)

【摘要】 临床药师参与1例铅黄肠球菌导致的尿路感染患者治疗, 予哌拉西林钠他唑巴坦钠经验性治疗后效果不佳, 根据药敏结果应用替考拉宁, 但患者出现血小板减少的少见不良反应。临床药师根据感染病原菌特点及药物的肾脏浓度, 建议给予患者达托霉素抗感染治疗, 患者病情逐渐好转。在本案例中, 临床药师将药学理论与临床实践相结合, 从临床诊断、药物合理选择及治疗方案调整等方面提出合理建议, 使患者感染得到控制。临床药师的参与, 促进了临床合理用药, 对患者治疗起到了积极作用。

【关键词】 临床药师; 铅黄肠球菌; 尿路感染; 药学监护

Analysis of drug use in a patient with urinary tract infection caused by *Enterococcus casseliflavus*

Dang-Xin ZHANG, Yan WANG, Hai-Tao WANG

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Hai-Tao WANG, Email: acmilan781114@yahoo.com

【Abstract】 The clinical pharmacist participated in the treatment of a patient with urinary tract infection caused by *Enterococcus casseliflavus*, and it was not effective after empirical treatment with piperacillin sodium tazobactam sodium. Ticoplanin was used according to the drug sensitivity results, but the patient had rare adverse reactions of thrombocytopenia, and the clinical pharmacist recommended to give the patient daptomycin anti-infection therapy according to the characteristics of the pathogen and the renal concentration of the drug, then the patient's condition gradually improved. In this case, clinical pharmacists combined pharmaceutical theory with clinical practice, and put forward reasonable suggestions for clinical diagnosis, reasonable drug selection and treatment plan adjustment, so as to bring the patient's infection under control. The participation of clinical pharmacists has promoted clinical rational drug use and plays a positive role in the treatment of patients.

【Keywords】 Clinical pharmacists; *Enterococcus casseliflavus*; Urinary tract infection; Pharmaceutical care

铅黄肠球菌 (*Enterococcus casseliflavus*) 属于人及动物胃肠道的正常菌群, 在正常人体内不引起疾病, 但在免疫力低下人群中可能会导致多种机会感染, 如尿路感染、皮肤软组织感染, 甚

至可能导致危及生命的腹腔感染、败血症、心内膜炎和脑膜炎等^[1]。由于其临床感染少见, 且肠球菌对多种抗菌药物固有耐药, 本文分享1例铅黄肠球菌导致尿路感染的病例, 该患者在应用常

规抗感染药物治疗无效后,通过临床药师协助医生制定抗感染方案,患者疾病得到有效控制。本研究获得西安交通大学第二附属医院伦理委员会批准(批件号:2022208),患者已签署知情同意书。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者,女,73岁,3月前无明显诱因出现纳差,伴恶心、呕吐、头晕,未予治疗;2月前症状加重,就诊于当地医院治疗后症状较前缓解不明显;5d前上述症状再发,患者意识障碍,嗜睡。为进一步诊治,于2022年5月5日来我院就诊。患者平车入病房,查体欠合作,对答不切题。入院体检:T 36.5℃,P 78次/min,R 18次/min,BP 157/94 mmHg;实验室检查:WBC $12.94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 84.1%;白蛋白 $34 g \cdot L^{-1}$,胱抑素 C $1.61 mg \cdot L^{-1}$,钠 $135 mmol \cdot L^{-1}$;尿常规:RBC $175.4 \cdot \mu L^{-1}$,WBC $77.9 \cdot \mu L^{-1}$,细菌计数 $3\ 068.9 \cdot \mu L^{-1}$ 。初步诊断:泌尿道感染,意识障碍原因待查,低钠血症。初始抗感染治疗经验性给予哌拉西林钠他唑巴坦钠 $4.5 g$, ivd, q8h,连续治疗3d后效果不佳。5月8日尿常规示:WBC $36.1 \cdot \mu L^{-1}$,细菌计数 $5\ 701.7 \cdot \mu L^{-1}$ 。尿培养结果为铅黄肠球菌。因铅黄肠球菌感染临床较少见,临床医生请临床药师会诊,调整抗感染方案。

1.2 治疗经过

患者入院前电解质紊乱,意识障碍,入院后临床积极完善相关检查,予以补液维持电解质平衡、护胃、抗感染等对症治疗。患者泌尿道感染诊断明确,经验性应用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗,但连续治疗3d后效果不佳,连续多次尿培养均显示:铅黄肠球菌,对利奈唑胺、替加环素及替考拉宁敏感,对高浓度庆大霉素、青霉素G及左氧氟沙星耐药。请多学科会诊,结合尿常规及尿培养结果,建议更换抗感染药物。但由于铅黄肠球菌导致的泌尿道感染临床少见,因此请临床药师会诊调整用药。临床药师会诊后指出,铅黄肠球菌对万古霉素天然耐药,而药敏试验显示对利奈唑胺、替加环素及替考拉宁敏感,对高浓度庆大霉素、青霉素G及左氧氟沙星耐药。利奈唑胺仅有约30%在尿液中以原形排出,约70%以非酶代谢产物方式通过尿液和粪便排出^[2];而替加环素主要以原型药物经胆汁-粪便排泄,少

部分通过肾脏排泄^[3]。考虑到这两种药物在尿液中浓度均较低,应用常规剂量可能无法达到有效浓度,因此,临床药师建议应用替考拉宁抗感染治疗,给予 $400 mg$, ivd, q12h 负荷剂量3次后,维持剂量 $200 mg$, ivd, qd。临床医生采纳此建议。

患者应用替考拉宁4d后,5月11日复查血常规,Plt从用药前的 $262 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 下降至 $84 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,WBC $9.11 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 75.1%,其余指标基本正常。临床药师查阅替考拉宁说明书及相关文献发现,血小板减少为替考拉宁的少见不良反应,建议停用替考拉宁,因患者连续细菌培养及药敏结果均一致,而患者感染病菌及感染部位的特殊性导致药敏结果中的药物无可选用,再次请多学科会诊,临床药师建议更换抗菌药物为达托霉素。尽管达托霉素说明书中没有尿路感染的适应证,药敏实验也未做达托霉素,但临床药师考虑达托霉素主要经肾脏排泄^[4],尿中可达到有效治疗浓度,且对万古霉素耐药的肠球菌有效,《达托霉素临床应用专家意见》^[5]中也提出,达托霉素可超说明书应用的场景包括耐万古霉素肠球菌(Vancomycin-Resistant Enterococcus, VRE)导致的尿路感染,因此推荐应用达托霉素。临床医生采纳该建议,调整给药方案为达托霉素 $0.5 g$, ivd, qd。患者应用达托霉素6d后,未再出现发热,复查血常规:WBC $9.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 71.8%;尿常规也恢复正常。且停用替考拉宁5d后患者Plt升至 $141 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,恢复正常。

经过临床药师会诊分析,在患者抗感染治疗过程中,临床医师完全采纳对抗感染药物的选择和剂量建议。患者至出院时,生命体征平稳,未再发热,感染指标PCT、WBC降至正常,尿常规指标也恢复正常,提示抗感染有效。

2 讨论

尿路感染是一种临床常见的感染,大多数尿路感染是由条件致病菌通过尿道外口进入尿道,细菌上行进入膀胱引起。没有上尿路感染或全身性感染症状的孤立性膀胱炎和下尿路感染被称为“非复杂性膀胱炎”或“单纯膀胱炎”。在约0.34%的病例中,引起膀胱炎的病原体通过输尿管上行进入肾脏,在肾脏中引起肾盂、肾盏和肾皮质的感染,从而导致肾盂肾炎^[3]。临床常见的尿路感染致病菌可有尿道致病性大肠埃希菌、肠球菌、

金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌等^[6]。

铅黄肠球菌最早在1968年由Mundt和Graham分离获得,并命名为屎链球菌铅黄亚种,后经DNA分子杂交证实有别于屎链球菌,更新分类为铅黄肠球菌^[7]。铅黄肠球菌是一种罕见的病原体,很少从临床标本中分离出来,在临床可引起泌尿道和腹部感染^[8]。肠球菌由于其细胞壁坚韧,对许多抗菌药物表现为固有耐药,对头孢菌素大多耐药,对青霉素敏感性较低。且肠球菌不仅对一些抗菌药物天然耐药,还可以通过基因突变或通过质粒/转座子接受外来耐药基因而获得耐药。蒋筱漪等^[9]对11株铅黄肠球菌耐药分析发现其对万古霉素天然耐药,而抗肠球菌的 β -内酰胺类药物及抗耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)的药物,如利奈唑胺、达托霉素等可用于治疗铅黄肠球菌的感染^[10]。

本例患者入院明确泌尿系统感染,伴有发热,遵循泌尿系统感染常规治疗方案,经验性给予哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, ivd, q8h抗感染治疗,但患者血常规及尿常规未有明显好转。后尿培养显示为铅黄肠球菌感染,请临床药师会诊。临床药师考虑,虽药敏试验提示铅黄肠球菌对替考拉宁、替加环素、利奈唑胺等药物敏感,但由于替加环素的主要排泄路径为胆汁分泌,利奈唑胺的非肾脏清除率约占总清除率的65%,两药在尿中可能无法达到有效治疗浓度,因此建议选用替考拉宁。

替考拉宁为1975年发现的由一种流动放线菌(*Actinoplanes teichomyceticus*)发酵产生的一种新的糖肽类抗生素,其抗菌作用机制主要是通过和细菌细胞壁的D-丙氨酰-D-丙氨酸结合,抑制肽聚糖合成,从而破坏细菌细胞壁的合成,使细菌的细胞壁和膜的完整性遭到破坏,从而抑制和杀灭细菌^[11]。替考拉宁的抗菌谱与万古霉素相似,但治疗革兰氏阳性菌感染优于万古霉素^[11-12]。有文献^[11]表明,在进行体外药敏试验时,2株粪肠球菌对万古霉素表现为耐药,但对替考拉宁均敏感。另有研究^[13]显示,铅黄肠球菌携带的万古霉素耐药基因仅表现对低浓度万古霉素耐药,而对替考拉宁敏感。

患者应用替考拉宁4 d后Plt明显下降,再次请临床药师会诊。患者应用替考拉宁同时合并使

用注射用烟酰胺及甲钴胺注射液两种药品。临床药师查阅说明书及相关文献,烟酰胺及甲钴胺没有导致血小板减少的不良反应报道。排除其他可能导致血小板减少的因素后,怀疑患者的血小板减少为替考拉宁的少见不良反应,关联性评价结果为很可能。药师建议停用替考拉宁,停用后患者Plt逐渐恢复正常。

血小板减少是替考拉宁少见的不良反应,以往观点认为替考拉宁主要不良反应为血肌酐升高,虽能引起血小板减少,但相关病例报道并不多见,或仅在治疗后轻微增减,无需特殊治疗干预。以替考拉宁和不良反应为关键词搜索国内外文献数据库发现,因替考拉宁导致血液系统损害的报道十分罕见,药品说明书亦指出本药品可引起血液和淋巴系统疾病,但发生概率为不常见^[14]。

有研究^[12]认为,替考拉宁引起的血小板减少属于免疫性血小板减少症,用药后体内产生药物依赖性抗血小板抗体,识别血小板表面糖蛋白(GP)复合物GPIIb/IIIa或GPIb/V/IX上的抗原并与其结合,破坏血小板,使之减少。由于铅黄肠球菌的耐药性、感染部位及药品不良反应,导致该患者的用药选择陷入困境。

根据达托霉素的抗菌谱及药动学/药效学特征,临床药师推荐应用达托霉素。达托霉素是从玫瑰孢链霉菌发酵液中提取的新型环脂肽类抗生素,具有全新抗菌靶点和快速杀菌活性,可穿透生物膜,因其不导致菌体溶解,从而避免细菌内容物炎症介质释放引发的严重炎症反应^[5],在临床用于治疗因需氧革兰阳性菌所致的感染。

达托霉素的体外抗菌谱可以覆盖大多数与临床有关的革兰氏阳性病原菌,特别是对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、VRE和肺炎链球菌均有强大的杀菌作用,主要推荐用于复杂皮肤及软组织感染、血流感染及心脏感染^[15]。达托霉素主要分布在细胞外间隙,极少或者不发生代谢,主要通过肾脏排泄,其毒性小可能与代谢特点有关,也不被代谢阻滞剂或竞争拮抗剂所改变,也不存在可预见的代谢性相互作用^[5]。

有研究^[16]表明,达托霉素的杀菌活性更强于万古霉素。对敏感株的最小抑菌浓度(MIC),达托霉素为万古霉素的1/4,在治疗严重感染时,可用达托霉素替代万古霉素^[17]。虽然缺少相关药敏试验数据,但由于达托霉素覆盖病原菌广泛,

且主要经肾脏消除,在尿液中可收集到 80% 的给药剂量,有 2/3 以原形排出^[17],且从尿液排出的给药剂量中,根据微生物活性检测,有 52% 具有生物活性^[4],《达托霉素临床应用专家意见》^[5]也提出其在尿中的浓度可达 67 mg · L⁻¹,远高于其他耐药菌的 MIC,对于 VRE 导致的尿路感染,具有良好的用药指征。

达托霉素还可产生抗生素后效应,在浓度为 0.25~16 mg · L⁻¹ (MIC 的 1~8 倍) 范围内,对金黄色葡萄球菌和肠球菌的后效应可持续 1~6 h,在低于 MIC 条件下,仍可表现出抗微生物效应^[5]。且达托霉素的总体不良反应较轻微,可能因其组织穿透性较弱,表观分布容积较小,因此总体不良反应发生率仅为 5%~6.1%^[5]。患者经达托霉素 6 d 抗感染治疗后,未再发热,血常规及尿常规恢复正常,感染得到有效控制。

近年来,耐药菌种类持续增加,由于其耐药性的存在,使临床的抗感染药物选择愈发棘手。本案例中,临床药师全程参与抗感染治疗并进行药学监护,应用专业知识,以抗菌药物的药动学/药效学为切入点,依据相关指南、说明书及文献,协助临床医生制定方案,参与临床治疗方案制定,合理选药,精准给药,最终取得良好的治疗效果,为患者安全合理用药提供保障。

参考文献

- 1 谢琴秀,熊自忠. 21 例铅黄肠球菌感染的临床特征分析[J]. 安徽医药, 2008, 12(10): 925-926. [Xie QX, Xiong ZZ. Clinical analysis of 21 cases with infection of enterococcus casseliflavus[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2008, 12(10): 925-926.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2008.10.021.
- 2 陈杏凯,张海霞. 利奈唑胺群体药动学的文献分析[J]. 中南药学, 2021, 19(1): 158-161. [Chen XK, Zhang HX. Research progress of linezolid in population pharmacokinetics[J]. Central South Pharmacy, 2021, 19(1): 158-161.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.01.031.
- 3 陈娜,陈书斌,蒋鹏,等. 替加环素的群体药动学研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(13): 1035-1040. [Chen N, Chen SB, Jiang P, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2021, 56(13): 1035-1040.] DOI: 10.11669/cpj.2021.13.002.
- 4 张华华,王江峰,范辉,等. 以《中国药品综合评价指南参考大纲》为依据对达托霉素进行综合评价 -- 体内药理学特性评价[J]. 药品评价, 2016, 13(8): 8-12, 59. [Zhang HH, Wang JF, Fan H, et al. Comprehensive evaluation of daptomycin based on the *Guideline for Comprehensive Drug Evaluation in China-in vivo* pharmaceutical characteristics evaluation[J]. Drug Evaluation, 2016, 13(8): 8-12, 59.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.08.001.
- 5 达托霉素临床应用专家意见编写专家组,中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 达托霉素临床应用专家意见[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(11): 989-1003. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195182.
- 6 魏寒松,王永宁,陈曼萍. 尿路感染中病原体致病因素的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(4): 322-326. [Wei HS, Wang YN, Chen MP. Advances in bacteria-related pathogenic factors in urinary tract infections[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2021, 41(4): 322-326.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20200804-00387.
- 7 石继春,陈驰,梁丽,等. 铅黄肠球菌 CMCC(B)32220 的鉴定和全基因组分析[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(2): 116-119. [Shi JC, Chen C, Liang L, et al. Identification and whole genome analysis of *Enterococcus casseliflavus* CMCC(B)32220[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2022, 40(2): 116-119.] DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2022.02.08.
- 8 Vasilakopoulou A, Vourli S, Sifakas N, et al. *Enterococcus casseliflavus* bacteraemia in a patient with chronic renal disease[J]. Infect Dis Rep, 2020, 12(3): 70-73. DOI: 10.3390/idr12030015.
- 9 蒋筱漪,刘颖,李凤敏. 肠球菌的耐药分析及药物监测的重要性[J]. 中国医学研究与临床, 2006, 4(4): 45-46. [Jiang XY, Liu Y, Li FM. Importance of drug resistance analysis and drug surveillance in *Enterococci*[J]. Chinese Medical Research & Clinical, 2006, 4(4): 45-46.] https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/QK200602727128.
- 10 Verma R, Baroco AL. *Enterococcus casseliflavus* septicaemia associated with hepatobiliary infection in a 75-year-old man[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: bcr2017219636. DOI: 10.1136/bcr-2017-219636.
- 11 梁玉梅,黄安兰,殷薇. 替考拉宁治疗革兰阳性菌引起的复杂性尿路感染疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(24): 3414-3416. [Liang YM, Huang AL, Yin W. Efficacy of teicoplanin treatment on complicated

- gram-positive urinary tract infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2009, 19(24): 3414-3416.] DOI: CNKI:SUN:ZHYY.0.2009-24-050.
- 12 储淼, 徐志宏, 蒋青. 替考拉宁致血小板减少[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(1): 47-48. [Chu M, Xu ZH, Jiang Q. Teicoplanin-induced thrombocytopenia[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2012, 14(1): 47-48.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2012.01.018.
- 13 殷敏. 临床菌株铅黄肠球菌 EC369 分子特征及比较基因组学分析[D]. 浙江温州: 温州医科大学, 2019.
- 14 李晓端, 程刚英, 阚清, 等. 1 例疑似替考拉宁导致血小板减少的用药分析[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 305-308. [Li XR, Cheng GY, Kan Q, et al. Analysis of a case of suspected thrombocytopenia caused by teicoplanin[J]. China Pharmacist, 2019, 22(2): 305-308.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.029.
- 15 胡田田, 陶艳玲. 达托霉素用于治疗缓症链球菌血症并化脓性脑膜炎 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(2): 220-222. [Hu TT, Tao YL. Daptomycin for the treatment of *Streptococcus mitis* bacteremia and purulent meningitis: a case report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(2): 220-222.] DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.02.020.
- 16 Brauers J, Kresken M, Menke A, et al. Bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, teicoplanin and linezolid against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* using human peak free serum drug concentrations[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29(3): 322-325. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.10.003.
- 17 任晓蕾, 张海英, 李玉珍. 环脂肽类抗生素达托霉素[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(12): 1075-1077, 1080. [Ren XL, Zhang HY, Li YZ. Daptomycin: one of the cyclo-lipopeptide antibiotics[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(12): 1075-1077, 1080.] DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2009.12.002.

收稿日期: 2022 年 07 月 08 日 修回日期: 2023 年 03 月 05 日
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡