

· 实践与交流 ·

# 1例肝硬化患者并发重症鹦鹉热的抗感染治疗分析与监护



邢百倩<sup>1</sup>, 刘虎南<sup>2</sup>, 孙义红<sup>2</sup>, 卢年芳<sup>2</sup>, 李忠东<sup>1</sup>

1. 首都医科大学电力教学医院(国家电网公司北京电力医院)药剂科(北京 100073)
2. 首都医科大学电力教学医院(国家电网公司北京电力医院)重症医学科(北京 100073)

**【摘要】** 本文报道 1 例老年肝硬化患者并发重症鹦鹉热的抗感染治疗思路, 为临床提供参考。根据重症肝病患者感染的病理生理特点, 结合有关指南, 采用奥马环素 + 莫西沙星的联合方案治疗鹦鹉热。患者病情反复, 肺泡灌洗液宏基因组二代测序结果检出烟曲霉, 初始予伏立康唑, 后调整为泊沙康唑。临床药师开展药学监护, 包括不良反应监护和伏立康唑血药浓度监测, 患者感染最终得到控制, 体温与白细胞计数、血小板计数基本恢复正常, 血清高敏 C 反应蛋白和降钙素原等炎性指标明显下降, 顺利出院。临床药师协助临床医师制定合理的抗鹦鹉热方案, 并开展个体化药学监护, 保障临床药物治疗的有效性和安全性。

**【关键词】** 肝硬化; 鹦鹉热衣原体; 奥马环素; 伏立康唑; 泊沙康唑; 药学监护

**【中图分类号】** R 97      **【文献标识码】** A

Anti-infection treatment and pharmaceutical care for a patient with liver cirrhosis complicated with severe psittacosis

XING Baiqian<sup>1</sup>, LIU Hunan<sup>2</sup>, SUN Yihong<sup>2</sup>, LU Nianfang<sup>2</sup>, LI Zhongdong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Capital Medical University Electric Teaching Hospital (Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China), Beijing 100073, China

2. Department of Critical Care Medicine, Capital Medical University Electric Teaching Hospital (Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China), Beijing 100073, China

Corresponding authors: LI Zhongdong, Email: zhdl009@126.com; LU Nianfang, Email: lunianfangbj@126.com

**【Abstract】** This article presents the anti-infective treatment and pharmaceutical care of an elderly patient with liver cirrhosis complicated with severe psittacosis. Based on the pathophysiological characteristics of infection in patients with severe liver diseases and in combination with relevant guidelines, the combined regimen of omadacycline + moxifloxacin was adopted to treat psittacosis. In case of recurrent episodes, *Aspergillus fumigata* was detected in the metagenomic next-generation sequencing of bronchoalveolar lavage fluid. Initially, voriconazole was administered for treatment, and later switched to posaconazole. Additionally, clinical pharmacists provided pharmaceutical care encompassing adverse reaction monitoring and voriconazole therapeutic drug monitoring. The patient's infection was effectively controlled, body temperature returned to normal, white blood cell counts and platelet counts basically returned

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506075

通信作者: 李忠东, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: zhdl009@126.com

卢年芳, 博士, 主任医师, Email: lunianfangbj@126.com

to normal range, serum high-sensitive C-reactive protein, procalcitonin, and other inflammatory indicators significantly decreased, and the patient was discharged. Clinical pharmacists assisted clinicians in formulating a reasonable anti-psittacosis treatment plan and provided individualized pharmaceutical care to ensure the effectiveness and safety of clinical drug treatment.

**【Keywords】** Liver cirrhosis; *Chlamydia psittaci*; Omadacycline; Voriconazole; Posaconazole; Pharmaceutical care

重症肝病患者天然免疫和获得性免疫均严重受损, 常伴有肠功能紊乱、肠黏膜水肿、通透性增加, 肠道屏障受损导致菌群易位, 肠道微生物可经肠壁进入门静脉, 加之肝脏单核巨噬细胞系统严重破坏, 清除微生物能力下降, 各种感染风险显著增加<sup>[1]</sup>。鹦鹉热又称“鸟疫”, 是一种由鹦鹉热衣原体 (*Chlamydia psittaci*, Cps) 感染引起的人畜共患疾病。Cps 分布广泛且严格真核细胞内寄生, 其细胞壁的结构和成分与革兰阴性菌相似, 含有特异脂多糖抗原, 但没有或仅有微量胞壁酸。鹦鹉热主要在禽鸟类之间传播, 亦可以空气或气溶胶形式通过呼吸道感染人类, 或通过排泄物感染人类皮肤、黏膜和消化道, 导致社区获得性肺炎。严重程度从轻度非特异性疾病到全身性疾病。临床症状表现为流感样非典型肺炎症状, 器官损害以重度急性呼吸窘迫综合征及休克为主要表现, 少部分患者病情进展迅速, 可引发多器官或系统表现<sup>[2]</sup>。本文报道 1 例肝硬化患者并发重症鹦鹉热的病例, 临床药师积极参与临床治疗, 协助医生制定抗感染方案, 同时开展药学监护, 最终抗感染治疗取得成功, 顺利出院。本研究已取得患者及其家属的知情同意。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者, 男性, 65 岁, 身高 165 cm, 体重 60 kg。2024 年 4 月 11 日淋雨受凉后出现发热, 最高体温 40 °C, 伴寒战、咳嗽, 未进一步诊治。4 月 13 日患者仍高热, 咳嗽加重, 伴纳差乏力, 就诊于我院急诊。听诊呼吸不规整, 双肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音。血常规: 白细胞计数 (white blood cell count, WBC)  $6.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血红蛋白 (hemoglobin, Hb)  $60.0 g \cdot L^{-1}$ , 血小板计数 (platelet count, Plt)  $56.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ; 高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)  $182 mg \cdot L^{-1}$ ; 降钙素原 (procalcitonin,

PCT)  $22.62 ng \cdot mL^{-1}$ ; 肝功能: 总胆红素 (total bilirubin, TBil)  $44.20 \mu mol \cdot L^{-1}$ , 直接胆红素 (direct bilirubin, DBil)  $22.52 \mu mol \cdot L^{-1}$ , 白蛋白 (albumin, Alb)  $34.2 g \cdot L^{-1}$ 。胸部 CT 示: 右肺上叶炎症可能, 双肺散在慢性炎症; 腹部 CT 示: 肝硬化、肝周少量积液, 脾脏增大; 右侧肾上腺增粗; 头颅 CT 示: 双侧基底节区、侧脑室周围缺血灶, 部分软化灶形成可能, 右侧上颌窦炎。考虑为重症肺炎, 给予头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g, ivd, q12h 抗感染。4 月 14 日主因“发热伴咳嗽 3 天, 加重 1 天”经急诊收入医院重症医学科。患者 2021 年诊断为“肝硬化、腹水”, 当时给予引流腹水; 2023 年 12 月再次引流腹水, 平时间断口服螺内酯 20 mg, bid, 呋塞米 20 mg, qd 利尿治疗。高血压病史多年, 未规律服用降压药物。否认药物过敏史。入院诊断: 多脏器功能衰竭, I 型呼吸衰竭, 肝功能衰竭, 重症社区获得性肺炎, 肝硬化, 血小板减少症, 贫血, 凝血功能障碍, 高血压 3 级 (极高危), 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 反流性食管炎, 营养风险。

### 1.2 抗感染治疗经过

4 月 14 日 (d1), 患者面罩吸氧, 神志清楚, 精神弱。T 38.5 °C, P 140~160 次/分, R 21 次/分, BP 119/85 mmHg; PCT  $16 ng \cdot mL^{-1}$ , hs-CRP  $190.54 mg \cdot L^{-1}$ ; 听诊呼吸不规整, 双肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音, 全身皮肤黏膜轻度黄染。重症社区获得性肺炎诊断明确, 予哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, ivd, q8h 经验性抗感染治疗。同时给予赖氨匹林 0.9 g, im, 1 次退热处理; 兰地洛尔 200 mg 持续静脉泵入控制心率。

4 月 15 日 (d2), 患者神志清楚, 精神稍弱。T 37.8 °C, P 117 次/分 (房颤律), R 28 次/分, BP 119/85 mmHg (间羟胺维持)。听诊双肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音。全身皮肤黏膜轻度黄染。全血细胞分析: WBC  $4.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 淋巴细胞比率 (lymphocyte ratio, L) 4.1%, 中性粒细胞比率

(neutrophil ratio, N) 91.1%, Plt  $73.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , hs-CRP  $170.95 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ; 生化检查: 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)  $28 \text{ U} \cdot L^{-1}$ , 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)  $60 \text{ U} \cdot L^{-1}$ , TBil  $36.62 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , DBil  $20 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , 血肌酐 (serum creatinine, SCr)  $96 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , 尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)  $11.41 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。4月14日送检血液靶向高通量测序 (targeted next-generation sequencing, tNGS) 结果回报: 鸚鵡热衣原体 (置信度高, 特异性序列数 573)、人类疱疹病毒 4 (特异性序列数 159)。进一步追问患者接触史: 家中饲养鸟类, 明确重症鸚鵡热诊断, 给予注射用甲苯磺酸奥马环素  $0.1 \text{ g}$ , ivd, qd, 联合盐酸莫西沙星  $0.4 \text{ g}$ , ivd, qd 抗感染治疗。2024年4月22日 (d9), 患者 T  $36^\circ\text{C}$ , hs-CRP  $14.79 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ; PCT  $0.35 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 均有明显下降。

4月24日 (d11), T  $37.9^\circ\text{C}$ , P 70~90次/分 (房颤律), R 21次/分, BP 126/63 mmHg。听诊双肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音; 全身皮肤黏膜轻度黄染。全血细胞分析: WBC  $10.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , L 9.3%, N 85.0%, hs-CRP  $18.66 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。4月23日复查胸部CT结果回报: 与4月13日比较, 右肺及左肺上叶感染, 范围较前进展; 双肺散在慢性炎症; 右侧胸腔少许积液。患者目前痰液为黄痰, 考虑存在耐药革兰阴性菌感染可能, 加用美罗培南  $1 \text{ g}$ , ivd, q6h 抗感染。患者 QTc 550 ms, 但未出现心脏不良事件。目前奥马环素+莫西沙星疗程达 10 d, 停用莫西沙星, 继续予以奥马环素  $0.1 \text{ g}$ , ivd, qd 抗 Cps 治疗。

4月29日 (d16), 患者谵妄状态, 持续低流量吸氧, T  $37.3^\circ\text{C}$ , P 73次/分, R 20次/分, BP 132/65 mmHg; 听诊右肺干湿啰音; 全身皮肤黏膜轻度黄染。全血细胞分析: WBC  $4.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , N 89.3%, L 8.3%, Plt  $73.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , hs-CRP  $44.60 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , PCT  $0.48 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 生化: ALT  $36 \text{ U} \cdot L^{-1}$ , AST  $51 \text{ U} \cdot L^{-1}$ , TBil  $34.57 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , DBil  $14.84 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , Alb  $33.9 \text{ g} \cdot L^{-1}$ , SCr  $82 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , BUN  $18.91 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ; 依据 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr)  $67.38 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。血气分析: 氧分压 169 mmHg, 二氧化碳分压 57.4 mmHg, 乳酸  $1.4 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。患者痰液拉丝, 痰液荧光染色曾检出芽生孢子、念珠菌等。4月26日行纤维

支气管镜肺灌洗吸痰术, 纤维支气管镜下表现: 黏膜轻度水肿, 充血不明显, 可见黄色黏痰。肺泡灌洗液宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 结果回报: 大肠埃希菌 (序列数 669)、粪肠球菌 (序列数 371)、尿肠球菌 (序列数 73)、烟曲霉 (序列数 30)、人类疱疹病毒 1 型 (序列数 19512), 未检测到耐药基因。目前的抗感染方案美罗培南+奥马环素可以覆盖临床常见的细菌感染, 包括敏感的大肠埃希菌、粪肠球菌等。考虑不除外侵袭性肺曲霉病, 加用伏立康唑抗曲霉菌治疗, 注射用伏立康唑首日负荷剂量  $0.3 \text{ g}$ , ivd, q12h, 维持剂量  $0.2 \text{ g}$ , ivd, q12h; 泛昔洛韦片  $0.25 \text{ g}$ , 鼻饲, tid 抗病毒治疗。加用注射用替考拉宁  $0.4 \text{ g}$ , ivd, qd 覆盖耐药革兰阳性球菌。奥马环素治疗疗程达 14 d, 停用。

5月4日 (d21), PCT  $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; hs-CRP  $25.58 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ; SCr  $116 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , BUN  $22.09 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。超声提示腹水, 行腹腔穿刺引流。感染指标未见明显好转, 停美罗培南、替考拉宁、泛昔洛韦, 继续予伏立康唑抗曲霉菌治疗。5月7日 (d24), hs-CRP  $28.81 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , SCr  $155 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , BUN  $20.94 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ , Ccr  $35.71 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ; 伏立康唑稳态谷浓度结果为  $5.96 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。患者 SCr 升高, 暂停伏立康唑。5月8日 (d25), hs-CRP  $28.81 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , PCT  $0.45 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 计算 Ccr  $36.6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 改为口服伏立康唑  $0.1 \text{ g}$ , q12h。

5月9日 (d26), 患者神志清, 精神较前有所好转, 仍有腹胀纳差。T  $36.6^\circ\text{C}$ , 听诊右肺干湿啰音, 全身皮肤黏膜轻度黄染。全血细胞分析: WBC  $2.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , L 16.7%, N 71.9%, Plt  $63.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , hs-CRP  $22.80 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ; SCr  $102 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ , BUN  $9.96 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ , 计算 Ccr  $54.26 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。考虑患者腹胀纳差口服吸收差, 调整为泊沙康唑注射液抗曲霉治疗。泊沙康唑负荷剂量  $0.3 \text{ g}$ , ivd, q12h, 维持剂量  $0.3 \text{ g}$ , ivd, qd。5月11日 (d28), WBC  $3.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , L 10.4%, N 83.8%, Plt  $54.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , hs-CRP  $29.64 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ; SCr  $94 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ; 炎症指标较前略有升高。不除外合并细菌感染可能, 加用美罗培南  $1 \text{ g}$ , ivd, q8h+替考拉宁前 3 剂  $0.4 \text{ g}$ , ivd, q12h, 维持剂量  $0.2 \text{ g}$ , ivd, qd 抗感染治疗。5月



12 日，患者血钾  $3.05 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，予 15% 氯化钾溶液 20 mL 口服，复查血钾  $3.57 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；5 月 14 日血钾  $3.08 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，予 15% 氯化钾溶液 20 mL 口服，5 月 16 日血钾  $3.66 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

5 月 17 日 (d34)，患者神志清，精神较前有所好转，腹胀缓解。T  $36.6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ，P 72 次 / 分，R 12 次 / 分，BP 127/72 mmHg；听诊右肺干湿啰音；全身皮肤黏膜轻度黄染。实验室检查：WBC  $5.7 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，Hb  $83.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，Plt  $55.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，hs-CRP  $17.26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ；ALT  $39 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AST  $56 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，TBil  $50.42 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，

DBil  $23.72 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，Alb  $38.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；SCr  $70 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，BUN  $8.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。转入我院肿瘤科，继续予美罗培南 + 替考拉宁 + 泊沙康唑抗感染治疗。5 月 20 日 PCT 降至  $0.51 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，5 月 22 日 hs-CRP  $16.43 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸部 CT 示：双肺散在感染，较前 (4 月 23 日) 部分吸收。停用美罗培南，降阶梯为头孢哌酮舒巴坦 3 g，ivd，q12h 抗感染治疗。5 月 23 日患者出院。该患者出院后于当地中医院康复治疗 2 周，期间未继续使用抗感染药物。患者住院期间的体温、WBC、hs-CRP 和 PCT 变化趋势见图 1，影像学结果见图 2。

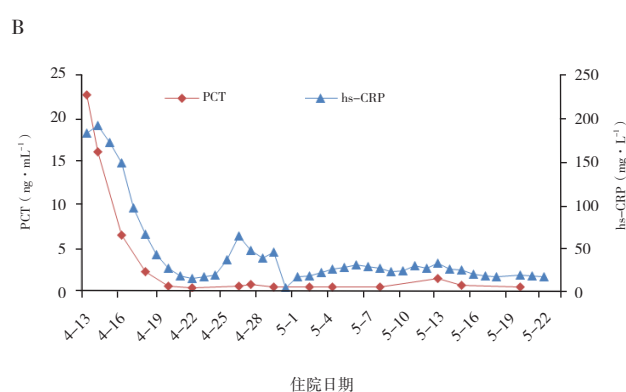
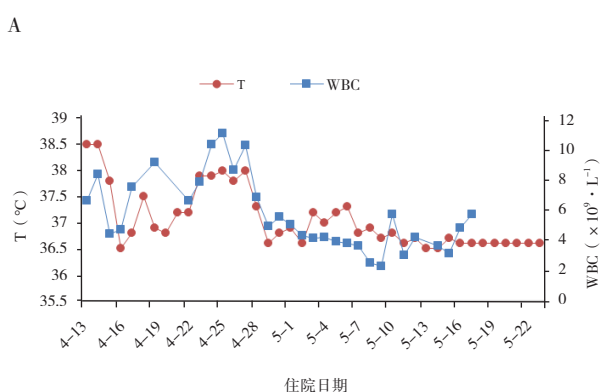


图1 住院期间患者体温、WBC (A) 和hs-CRP、PCT (B) 变化趋势图

Figure 1. Changes in patient's body temperature, WBC (A) and hs-CRP, PCT (B) during hospitalization

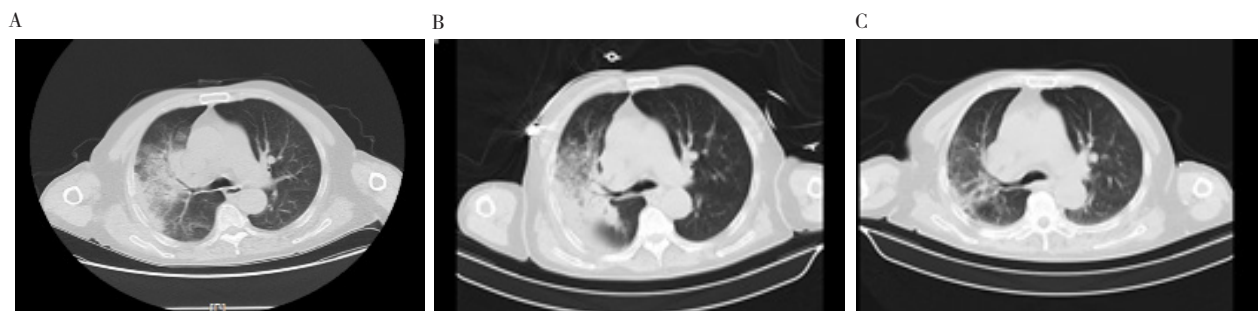


图2 患者胸部CT结果

Figure 2. Chest CT results of the patient

注：A. 4月13日；B. 4月23日；C. 5月22日。

## 2 讨论

### 2.1 鹦鹉热抗感染治疗方案分析

依据《鹦鹉热诊疗中国专家共识》<sup>[2]</sup>，患者血液 tNGS 检测出 Cps (置信度高，特异性序列数 573)，结合患者鸟类接触史、临床表现高热、咳嗽、呼吸困难、乏力、畏寒、头痛及肌肉酸痛等流感样非典型肺炎症状以及胸部 CT 肺炎表现诊断为鹦鹉热。当前 Cps 感染的一线治疗药物主要为四环素类抗菌药物，包括多西环素、米诺环

素以及新型四环素类抗菌药物奥马环素和替加环素等，对 Cps 具有较强的体外抗菌活性。大环内酯类抗菌药物阿奇霉素和红霉素等可作为二线治疗药物。氟喹诺酮类抗菌药物莫西沙星和左氧氟沙星等治疗鹦鹉热疗效次于四环素类和大环内酯类药物。重症患者推荐四环素类联合大环内酯类或氟喹诺酮类药物进行治疗。

奥马环素与细菌核糖体 30S 亚基 A 位结合，阻止氨酰基-tRNA 与 mRNA-核糖体复合物受体部位结合，抑制细菌蛋白质的合成。国内批准

用于治疗敏感微生物所致的社区获得性细菌性肺炎、急性细菌性皮肤和皮肤结构感染。奥马环素肺组织浓度高,不被代谢,以原型或活性产物形式通过尿液和胆汁/粪便排泄,肝肾功能不全患者无需调整剂量,成为鹦鹉热治疗的一种新选择<sup>[3-4]</sup>。莫西沙星通过抑制细菌DNA复制、转录、修复及重组所需的拓扑异构酶II和IV发挥抗菌作用。目前尚未见到奥马环素联合莫西沙星治疗Cps感染的病例报道。有文献<sup>[5-6]</sup>报道莫西沙星联合米诺环素/多西环素成功治疗Cps肺炎。米诺环素和多西环素部分经肝脏代谢失活,而奥马环素不在肝脏代谢,肝功能不全无需调整剂量。卧床患者服用米诺环素和多西环素口服制剂有发生食管刺激和溃疡风险,且该例患者重症感染、腹胀纳差,胃肠功能弱,口服给药吸收不良,宜选用静脉剂型。目前国内尚无米诺环素静脉剂型,我院无多西环素静脉剂型,因此,结合药物特点和患者病理生理选择奥马环素静脉剂型。考虑患者重症鹦鹉热,采用奥马环素联合莫西沙星抗感染治疗。患者肝功能Child-Pugh评分8分,分级为B级,给予注射用甲苯磺酸奥马环素第1日单次静脉滴注200 mg,维持剂量100 mg, ivd, qd,联合盐酸莫西沙星氯化钠注射液0.4 g, ivd, qd抗感染治疗。

关于用药疗程,依据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》<sup>[7]</sup>,发热和其他症状一般可在48~72 h内得到控制,但抗菌药物至少连用10 d。奥马环素联合莫西沙星治疗7 d后,患者hs-CRP和PCT均有明显下降。治疗10 d后,停用莫西沙星。奥马环素治疗总疗程达14 d。

## 2.2 侵袭性肺曲霉病的抗感染治疗方案分析

重症肝病患者是侵袭性真菌感染的高危人群,如合并营养不良、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、免疫缺陷及肾功能不全接受肾替代治疗,使用糖皮质激素等免疫抑制剂、广谱抗菌药物治疗,入住重症监护病房,或接受侵入性诊疗操作等情况中的一种则为极高危人群。重症肝病合并肺部侵袭性真菌感染报道较多,侵袭性肺曲霉病最常见,其中烟曲霉最常见<sup>[1]</sup>。患者属于侵袭性真菌感染的极高危人群。患者纤支镜下表现:黏膜轻度水肿,充血不明显,可见黄色黏痰。肺泡灌洗

液mNGS结果回报:大肠埃希菌、粪肠球菌、尿肠球菌、烟曲霉(序列数30)、人类疱疹病毒1型,未检测到耐药基因。曲霉属于厚壁微生物,核酸提取过程中难以破壁,致核酸未彻底释放,易造成假阴性结果,检出烟曲霉序列数30,不属于低序列数<sup>[8]</sup>。目前的抗感染方案美罗培南+奥马环素可以覆盖临床常见的细菌感染包括敏感的大肠埃希菌、粪肠球菌和尿肠球菌,但患者炎症指标未见进一步好转,因此不排除侵袭性肺曲霉病。

国内外多个指南推荐首选伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病<sup>[9-10]</sup>。两性霉素B对肝脏的毒性低于伏立康唑,对于重症肝病合并侵袭性真菌感染患者,也可作为选择方案之一。艾沙康唑为治疗侵袭性肺曲霉病的一线用药<sup>[1, 11-12]</sup>,艾沙康唑硫酸脂静脉剂型未添加赋形剂倍他环糊精磺丁基醚钠,但其在重症肝病中的应用尚缺乏研究。目前我院已开展了伏立康唑血药浓度监测,因此选择伏立康唑抗感染治疗。伏立康唑主要通过肝脏代谢,肝功能受损患者伏立康唑清除率明显降低,应调整用药剂量,并进行治疗药物浓度监测,确保治疗安全性和有效性<sup>[13]</sup>。该患者肝功能Child-Pugh评分8分,分级为B级,Ccr 67.38 mL·min<sup>-1</sup>,给予注射用伏立康唑负荷剂量0.3 g, ivd, q12h,维持剂量0.2 g, ivd, q12h。依据血药浓度监测结果调整剂量,重度感染患者谷浓度可维持在2~6 μg·mL<sup>-1</sup>。治疗8 d后患者hs-CRP较前下降,监测伏立康唑谷浓度5.96 μg·mL<sup>-1</sup>,SCr升高至155 μmol·L<sup>-1</sup>,Ccr 35.71 mL·min<sup>-1</sup>,停用注射用伏立康唑,次日改为口服伏立康唑0.1 g, q12h,2 d后hs-CRP进一步降低,Ccr升高至54.26 mL·min<sup>-1</sup>。

患者腹胀纳差,考虑口服吸收差,调整为泊沙康唑静脉剂型抗感染治疗。泊沙康唑的长侧链结构增加了药物对靶点的亲和力,与跨膜转运蛋白的结合力更低,可用于侵袭性曲霉的挽救治疗。泊沙康唑的药物相互作用相对较少,肝毒性等不良反应发生率低于伏立康唑。应用伏立康唑无法耐受者,可试用泊沙康唑<sup>[14]</sup>。5月17日患者hs-CRP降至17.26 mg·L<sup>-1</sup>,SCr与BUN等指标进一步改善。5月22日胸部CT结果示双肺散在炎症,较前部分吸收。

## 2.3 抗感染治疗药学监护

氟喹诺酮类药物能阻断心室肌细胞膜上快

速激活的延迟整流钾电流,使心肌复极时间延长,心电图表现为 QT 间期及 QTc 间期延长,在此基础上可能诱发致命性恶性室性心律失常,如多形性室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速(torsades de pointes, TdP)及心室颤动<sup>[15]</sup>。原有 QT 间期延长( $> 500$  ms)或较治疗前延长 $> 60$  ms、低血钾、严重低镁血症、快速滴注可延长 QT 的药物、慢性心力衰竭、服用洋地黄类药物等是氟喹诺酮类药物致 TdP 的危险因素<sup>[16]</sup>。该患者用药前心率 117 次/分、房颤律、QTc 间期 448 ms。患者为重症感染,可在密切监测下使用莫西沙星,如出现 QTc 间期延长 $> 500$  ms 或其他心脏不良事件应立即停用。用药期间,临床药师密切监测莫西沙星滴注速度,保证缓慢静滴 90 min;同时监测患者的电解质水平,保持血钾、血镁等维持在正常范围。使用莫西沙星期间患者 QTc 达到 550 ms,但未出现心脏不良事件,降阶梯治疗停用莫西沙星。

肝毒性与伏立康唑稳态谷浓度相关,临床须密切监测伏立康唑稳态谷浓度,并定期监测肝功能。用药期间患者伏立康唑稳态谷浓度 $5.96 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,肝功指标未见进一步恶化。伏立康唑可导致 QT 间期延长,临床药师密切监测患者心电图。用药期间患者 QTc  $< 500$  ms,未出现心脏不良事件。伏立康唑注射剂添加赋形剂碘丁基倍他环糊精钠,中重度肾功能障碍者可能发生碘丁基倍他环糊精钠的蓄积。用药期间,临床药师密切监测患者的 SCr、尿常规、尿量及电解质水平。治疗 8d 后监测 SCr 升高至 $155 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,Ccr  $35.71 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,暂停静脉伏立康唑。

泊沙康唑抑制 11 $\beta$ -羟化酶和 11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 2,可导致盐皮质激素过量,诱导假性醛固酮增多症,引起低钾血症和高血压的发生<sup>[17-18]</sup>。用药期间,临床药师密切监测患者的血钾水平,发现血钾降低及时提醒医师给予补钾。患者既往高血压 3 级病史,用药期间密切监测血压,维持在正常范围内。泊沙康唑可导致 QT 间期延长和肝毒性。用药期间,密切监测心电图,QTc  $< 470$  ms,未出现心脏不良事件。泊沙康唑谷浓度 $\geq 1.83 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 可能增加肝毒性风险,对于有肝脏基础疾病的患者,建议在泊沙康唑治疗期间监测肝功能和血药浓度<sup>[17]</sup>。虽然我院

目前尚未开展泊沙康唑血药浓度检测,但治疗期间监测肝功能指标未见进一步恶化。中重度肾功能不全患者可能发生倍他环糊精碘丁基醚钠蓄积,用药期间监测患者 SCr 水平持续下降至 $70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,尿常规指标(管型、红细胞等)未见异常。

综上,本例为肝硬化老年患者并发鹦鹉热等复杂感染。患者社区获得性肺炎,血液 tNGS 结果示 Cps,伴有发热和 CRP、PCT 等炎症指标升高,影像学检查提示肺炎,且有鸟类接触史,鹦鹉热诊断明确。医生和临床药师共同协作,依据老年患者感染的病理生理特点,抗菌药物的药动学/药效学,结合有关指南,采用奥马环素+莫西沙星的联合方案初始治疗,后降阶梯为奥马环素单药治疗鹦鹉热。患者病情反复,肺泡灌洗液 mNGS 检出烟曲霉,选用伏立康唑初始治疗,后调整为泊沙康唑治疗。临床药师对患者积极开展个体化药学监护,包括药物不良反应监护和伏立康唑的治疗药物监测,保证药物治疗的有效性和安全性。入院时和住院期间曾多次进行血培养、痰液细菌培养均未检测出病原菌。由于传统 Cps 的培养条件苛刻且耗时长,在临床实际检测中无法常规开展 Cps 分离培养。tNGS/mNGS 作为新型的分子检测技术,具有高通量和广覆盖的特性,能够完成早期、准确、快速地诊断,从而缩短疾病进程。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- 1 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组,中华医学学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识[J].中华肝脏病杂志,2022,30(2):159-168. [Severe Liver Disease Group, the Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2022, 30(2): 159-168.] DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053.
- 2 中国医院协会临床微生物实验室专委会,中国老年医学学会检验医学分会感染性疾病学组.鹦鹉热诊疗中国专家共识[J].中华临床感染病杂志,2024,17(3):191-204. [Clinical Microbiology Laboratory Committee, Chinese Hospital Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment



- of psittacosis[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2024, 17(3): 191–204.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.03.002).
- 3 Fang C, Xu L, Tan J, et al. Omadacycline for the treatment of severe Chlamydia psittaci pneumonia complicated with multiple organ failure: a case report[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 5831–5838. DOI: [10.2147/IDR.S384296](https://doi.org/10.2147/IDR.S384296).
  - 4 Li H, Mao X, Wu Z, et al. Omadacycline in the treatment of Chlamydia psittaci pneumonia: a retrospective study on efficacy and safety[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2024, 85(11): 1–12. DOI: [10.12968/hmed.2024.0381](https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0381).
  - 5 刘辉, 叶静, 杨进, 等. 23例鹦鹉热肺炎临床特征分析[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(3): 346–350. [Liu H, Ye J, Yang J, et al. Analysis of clinical features of 23 patients with psittacosis pneumonia[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2022, 27(3): 346–350.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6663.2022.03.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6663.2022.03.005).
  - 6 杜晓红, 李淑芬, 张丽. 1例社区获得性鹦鹉热衣原体肺炎的病例分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(3): 309–312. [Du XH, Li SF, Zhang L. A case analysis of community-acquired Chlamydia psittaci pneumonia[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2022, 47(3): 309–312.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-8689.2022.03.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8689.2022.03.017).
  - 7 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253–279. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005).
  - 8 中华医学会呼吸病学分会. 下呼吸道感染宏基因组二代测序报告临床解读路径专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 322–335. [Chinese Thoracic Society. Consensus of clinical pathways of metagenomic next-generation sequencing test in diagnosis of lower respiratory tract infections in China[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2023, 46(4): 322–335.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20220701-00553](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20220701-00553).
  - 9 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学和免疫学分会微生物学组. 侵袭性真菌病真菌学检查指南[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(6): 541–557. [Clinical Microbiology Society of the China Association for the Promotion of International Exchange in Healthcare, Clinical Microbiology Group of the Laboratory Medicine Society of the Chinese Medical Association, Clinical Microbiology Group of the Microbiology and Immunology Society of the Chinese Medical Association. Guidelines on mycology examination of invasive fungal diseases[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2023, 46(6): 541–557.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114452-20230126-00046](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114452-20230126-00046).
  - 10 唐晓丹, 李光辉. 2016年美国感染病学会曲霉病诊断处理实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 456–462. [Tang XD, Li GH. The interpretation of practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2017, 17(4): 456–462.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2017.04.021](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2017.04.021).
  - 11 Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1367–1376. DOI: [10.1093/cid/ciz1008](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008).
  - 12 Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID–ECMM–ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(Suppl 1): e1–e38. DOI: [10.1016/j.cmi.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002).
  - 13 Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663–674. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000561](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000561).
  - 14 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识(2022版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(5): 321–332. [Working Group of Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole. Expert consensus on clinical use of posaconazole(2022 edition)[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2022, 15(5): 321–332.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.05.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.05.001).
  - 15 邓万俊. 氟喹诺酮类抗生素的心脏毒性[J]. 国外医药(抗生素分册), 2004, 25(5): 198–201. DOI: [10.3969/j.issn.1001-8751.2004.05.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8751.2004.05.002).
  - 16 孙忠实, 朱珠. 氟喹诺酮类药物与其所致QT间期延长[J]. 中国药物警戒, 2004, 1(2): 38–39. [Sun ZS, Zhu Z. Fluoroquinolones and the lengthening of QT interval[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2004, 1(2): 38–39.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8629.2004.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8629.2004.02.013).
  - 17 袁智龙, 范亚新, 龚媛媛, 等. 泊沙康唑治疗药物监测研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(6): 777–786. [Yuan ZL, Fan YX, Gong YY, et al. Research advances in therapeutic drug monitoring of posaconazole[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2023, 23(6): 777–786.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2023.06.019](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2023.06.019).
  - 18 毛新慧, 王华玉, 王荣环. 泊沙康唑致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(19): 1962–1968. [Mao XH, Wang HY, Wang RH. Literature analysis of adverse drug reactions caused by posaconazole[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(19): 1962–1968.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2022.19.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2022.19.015).

收稿日期: 2025年06月20日 修回日期: 2025年10月29日  
本文编辑: 周璐敏 洗静怡