中图分类号:R95;R978.1　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)11－0115－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.11.024

1例泛耐药铜绿假单胞菌致骨关节感染患者的药学实践*

罗　凯,李　峥△

(重庆市第五人民医院,重庆　400062)

摘要:目的　总结1例膝关节术后泛耐药铜绿假单胞菌(XDRPA)致骨关节感染患者的诊疗方案和药学监护,为临床药师开展药学实践提供参考。**方法**　临床药师参与1例膝关节术后XDRPA致骨关节感染患者的治疗过程,结合患者的病情,查阅国内外相关文献,根据药物作用特点,提出药物治疗建议,协助医师制订治疗方案,并提供药学服务。**结果**　医师采纳临床药师的用药建议,患者病情好转,并准予出院。**结论**　临床药师从药学角度结合临床实践,协助医师制订治疗方案,可降低用药风险,提高药物治疗效果,为临床个体化用药提供参考。

关键词:膝关节术后;泛耐药铜绿假单胞菌;骨关节感染;药学实践

Pharmaceutical Practice of a Patient with Bone and Joint Infection Caused by Extensively Drug－Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*

LUO Kai, LI Zheng

(The Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China　400062)

Abstract: Objective　To summarize the diagnosis and treatment plan and pharmaceutical care of a patient with bone and joint infection caused by extensively drug－resistant *Pseudomonas aeruginosa* (XDRPA) after knee joint surgery, and to provide a reference for clinical pharmacists to carry out pharmaceutical practice. **Methods**　The clinical pharmacist participated in the treatment of a patient with knee joint infection caused by XDRPA after knee joint surgery. Based on the patient's condition, the clinical pharmacist searched relevant literature at home and abroad, put forward medication suggestions according to the characteristics of drug action, assisted the physician in formulating the treatment plan, and provided pharmaceutical care. **Results**　The physician adopted the clinical pharmacist's medication suggestions, the patient's condition improved, and was allowed to be discharged. **Conclusion**　From the perspective of pharmacy and combined with clinical practice, the clinical pharmacist can assist physicians in formulating treatment plans, reduce medication risks, improve drug treatment efficacy, and provide a reference for individualized clinical medication.

Key words: knee joint surgery; extensively drug－resistant *Pseudomonas aeruginosa*; bone and joint infection; pharmacy practice

近年来,我国广泛耐药革兰阴性菌的发生率不断升高,已严重威胁公共卫生安全。其中,泛耐药铜绿假单胞菌(XDRPA)感染日益增多,铜绿假单胞菌的耐药机制复杂,耐药菌检出率高,是抗感染治疗的难点[1－2]。骨关节感染治疗的失败率和复发率均高,且病程长[3－4],感染泛耐药细菌的抗感染治疗难度更大。如何合理使用抗菌药物,保证治疗的有效性与安全性,减轻患者的经济负担,是目前临床面临的重要问题。本研究中探讨了临床药师参与XDRPA致骨关节感染患者药物治疗的药学实践,为临床药学服务提供参考。现报道如下。

*基金项目:重庆市南岸区卫生和计划生育委员会科研项目[2017－39]。

第一作者:罗凯,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学、药物调剂学,(电子信箱)34957237@qq.com。

△通信作者:李峥,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学、药事管理学,(电子信箱)bigrain218@outlook.com。

World Journal of Diabetes, 2023, 14(10): 1514－1525.

[28] 陆玉晶. 覃晓虹妊娠期糖尿病孕妇产后血清超敏C反应蛋白及25－羟基维生素D_3水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2019, 41(9): 1112－1115.

[29] ALGHAMDI S, ALHARTHI H, KHOJA S, et al. A High Dose, Not Low Dose, of Vitamin D Ameliorates Insulin Resistance in Saudi Women[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(21): 6577－6581.

[30] 郭丹凤,曹晓辉,顾　颖. 妊娠期糖尿病患者血清SHBG、Nesfatin－1、25(OH)D_3水平与妊娠结局的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(32): 49－52.

[31] ZHAO R, ZHOU LL, WANG SS, et al. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose－response Meta－analysis[J]. Food & Function, 2021, 13(1): 1782－1793.

[32] 邓惠宜,周丽华,谢志岳. 24 h动态血糖监测系统在妊娠期糖尿病患者胰岛素治疗中的应用[J]. 海南医学, 2016, 27(16): 2689－2692.

(收稿日期:2024－05－27;修回日期:2024－12－29)

1 临床资料

患者，男，57岁，身高172 cm，体质量70 kg，体质量指数（BMI）23.66 kg/m^2，以“右膝关节镜术后1$^+$月，右膝关节肿痛4$^+$天”为主诉入院。入院前1个月余，因双膝关节痛风结石于外院行膝关节镜手术，而后出现右膝关节疼痛（胀痛，无放射痛），无气促、胸闷、昏迷呕吐、抽搐、大小便失禁。患者就诊于当地医院，完善相关检查，考虑右膝关节感染，并住院治疗，关节液药物敏感性试验（简称药敏试验）结果提示铜绿假单胞菌（具体药物不详），予哌拉西林他唑巴坦联合阿米卡星抗感染（具体用法用量不详），未见明显好转，为求进一步诊治，患者以“右膝关节感染”入住我院。

体格检查示：体温36.3 ℃，脉搏76次/分，呼吸频率20次/分，血压118/72 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），神志清楚，表情痛苦，急性病容，查体合作。皮肤黏膜正常，胸廓对称无畸形，胸壁静脉不显露，敷料覆盖处约有10 cm长手术切口。右膝关节肿胀，压痛明显，皮温高，因疼痛拒动，远端足趾感觉、活动可。

辅助性检查示：白细胞计数（WBC）11.01×10^9/L，中性粒细胞百分比（Neut%）74.60%，降钙素原（PCT）0.10 ng/mL，白细胞介素6（IL-6）136.42 pg/mL，C反应蛋白（CRP）94.85 ng/L，红细胞沉降率（ESR）150 mm/h。肝肾功能无明显异常。

右膝关节核磁共振成像（MRI）示：1）右侧髌骨、股骨及胫骨关节面下骨软骨损伤，股四头肌肌腱及其周围软组织、髌下脂肪垫肿胀，关节滑膜增厚、肿胀，关节囊及关节腔较多积液，结合病史考虑痛风性骨关节炎；2）右膝关节退行性病变。

入院诊断：1）右膝关节感染；2）痛风性关节炎；3）双膝关节镜术后。

2 治疗经过

入院第1天，完善相关检查，同时行关节液培养（常规、生化培养）。与患者沟通治疗方案，建议行清创手术，患者拒绝，保守治疗意愿强烈，故进行抗感染、预防血栓、补液等对症治疗。暂延用外院抗感染方案：注射用哌拉西林他唑巴坦4.5 g，静脉滴注，每8 h 1次（q8 h）+硫酸阿米卡星注射液0.6 g，静脉滴注，每日1次（qd）。

入院第2天，临床药师查房询问病史，患者自诉于外院治疗后至今一直有耳鸣、听力下降情况，考虑与阿米卡星的不良反应相关，故建议医师停用阿米卡星，继续观察，医师采纳。

入院第3天，患者仍诉疼痛，膝关节红肿无明显改善。复查血常规示：WBC 13.38×10^9/L，Neut% 74.60%，CRP 116.31 ng/L，PCT 0.19 ng/mL。关节液培养示：XDRPA，仅对多黏菌素E［最低抑菌浓度（*MIC*）≤0.5 μg/mL］、氨曲南（*MIC* ≤ 2 μg/mL）、阿米卡星（*MIC* ≤ 16 μg/mL）敏感。医师请临床药师会诊，临床药师建议选用注射用多黏菌素E甲磺酸钠，首剂负荷剂量300 mg（维持剂量150 mg），静脉滴注，每12 h 1次（q12 h）+注射用磷霉素4 g，静脉滴注，q8 h抗感染。因我院暂无注射用磷霉素，需临时采购，故医师暂予注射用多黏菌素E甲磺酸钠抗感染。

入院第4天，患者的听力下降情况有好转。使用注射用多黏菌素E甲磺酸钠第2天，诉用药后出现全身瘙痒、头晕、乏力等，肾功能指标血肌酐（SCr）较前升高（131 μmol/L），医师遂立即停药，再次请临床药师会诊，调整用药方案。临床药师建议：方案一为注射用氨曲南2 g，静脉滴注，q8 h+注射用磷霉素4 g，静脉滴注，q8 h；方案二为注射用头孢他啶阿维巴坦2.5 g，静脉滴注，q8 h。与患者充分沟通后，决定选用方案一。临床药师建议给药顺序为先使用注射用磷霉素，1 h后再使用注射用氨曲南，医师采纳。

入院第8天，患者未诉特殊不适减轻，右膝关节肿胀减轻，伤口渗液较前减少，右膝关节压痛仍明显。血常规检查示：各项感染指标较前下降，提示抗感染有效。

入院第20天，患者生命体征平稳，右膝关节稍肿胀，伤口无明显渗液，右膝关节压痛较前明显减轻，主动要求出院治疗，遂予出院。嘱患者继续口服磷霉素钙片1 g，q8 h抗感染，定期随访。出院1个月后，临床药师电话随访，患者已停药，膝关节感染已治愈。

3 讨论

3.1 不良反应相关性分析

患者入院后，临床药师查房询问病史得知患者从院外住院治疗开始到入我院第2天一直有耳鸣、听力下降的情况。患者于外院使用哌拉西林他唑巴坦联合阿米卡星抗感染，入我院后因患者保守治疗意愿强烈，故继续使用外院治疗方案。根据国家药品不良反应监测中心制订的关联性评价标准，采用诺氏（Naranjo′s）药物不良反应评估量表[5-6]评估患者出现听力下降与使用阿米卡星的相关性，结果得分为6分（很可能相关），属具有客观证据的因果关系。结合患者的用药史，考虑为由阿米卡星引起的耳毒性不良反应。氨基苷类抗菌药物耳毒性不良反应的发生率为5%～20%，主要影响耳蜗神经功能，可出现耳胀、头晕、耳鸣、暂时性听力障碍等；或影响前庭功能，可出现平衡失调、眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤等。使用氨基苷类抗菌药物超过7 d，其毒性反应的危险性会增加，需在监测血药浓度情况下调整用药剂量[7-9]。本例患者出现耳鸣、听力下降情况，可考虑耳蜗神经功能不良反应，遂停用阿米卡星。据报

道，当氨基苷类抗菌药物引起的耳毒性表现为暂时性听力损失或耳鸣时，及时停药通常可恢复听力[7-9]。其原因可能为药物在体内的代谢和排泄过程中会逐渐减少，其在耳内的蓄积也会减少，听力损害或耳鸣症状可能会随着药物的清除而逐渐改善。若药物暴露时间较长、剂量较大或存在其他危险因素（如肾功能不全、高龄等），氨基苷类抗菌药物引起的耳毒性可能发展为永久性听力损害。本例患者为中年男性，肝肾功能正常，用药时间较短，停药后听力下降情况好转。

本例患者使用注射用多黏菌素E甲磺酸钠第2天，出现全身瘙痒、头晕、乏力等症状，SCr 131 μmol/L；Naranjo's药物不良反应评估量表评分为6分（很可能相关），属具有客观证据的因果关系。注射用多黏菌素E甲磺酸钠的常见不良反应有过敏反应、肾功能损害等[10]，患者出现的症状和肾功能情况与用药的相关性较强，故考虑为该药引起。根据相关指南，多黏菌素E甲磺酸钠引起的肾毒性多为轻症，且在停药后肾功能会逐步恢复，其发生机制与肾近端小管膜蛋白上受体介导的多黏菌素累积摄入导致细胞凋亡有关[10-11]。停药后，这种累积作用减弱，细胞凋亡减少，肾功能可得到恢复。本例患者停药后过敏反应症状消失，SCr水平恢复正常。

3.2 XDRPA治疗方案制订

致病菌确定：铜绿假单胞菌为革兰阴性杆菌，为院内获得性感染的常见病原菌，具有易定植、易变异和多耐药特点[2]。铜绿假单胞菌耐药机制多样，包括细菌生物被膜形成、产生灭活酶、膜通透性下降、作用靶点改变、细菌外排系统作用等[12-13]。多重耐药铜绿假单胞菌（MDRPA）感染的高危因素主要涉及既往MDRPA分离史，MDRPA流行区获得感染，90 d内全身广谱抗菌药物使用史，接受有创检查、治疗等方面[14-15]。本例患者院外关节液药敏试验结果提示铜绿假单胞菌（具体药物不详），入院后继续使用哌拉西林他唑巴坦联合阿米卡星抗感染，考虑阿米卡星的耳毒性不良反应后停用。入院第3天，患者症状改善不明显，血常规感染指标较前升高，抗感染效果不佳。关节液培养示XDRPA，仅对多黏菌素、氨曲南、阿米卡星敏感。本例患者入院后具有感染XDRPA的危险因素，即近期反复住院史，曾长期使用广谱抗菌药物[15-16]等。院内外2次关节液培养结果均为铜绿假单胞菌，故考虑XDRPA为致病菌。

治疗方案选择：XDRPA通常只对1类、2类抗菌药物敏感。对于XDRPA的治疗，相关指南和文献[2-3,16-18]指出，联合用药的效果优于单药治疗，且推荐联用2~3种抗菌药物。最常用的联合治疗方案为多黏菌素+抗铜绿假单胞菌β-内酰胺类或环丙沙星或磷霉素，抗铜绿假单胞菌β-内酰胺类+氨基苷类或环丙沙星或磷霉素，环丙沙星或左氧氟沙星+氨基苷类。指南提到，铜绿假单胞菌对多黏菌素存在异质性耐药，单用疗效欠佳，对于严重的呼吸道感染在全身使用的基础上可加用多黏菌素雾化吸入[19-22]，表明了联合用药的重要性。患者右膝关节镜术后感染明确，骨关节感染相比其他感染的治疗难度大，且疗程长。因骨本身结构的特殊性导致大部分药物无法穿透，故发生感染时除考虑致病菌的敏感性外，更要考虑药物在骨组织中的浓度[3-4,22]。磷霉素在骨组织中的浓度为96.4 μg/g，具有浓度高、起效快的特点，常作为XDRPA的治疗用药。另外，多黏菌素虽在骨组织中的浓度不及磷霉素，但足量给药时也可达到有效浓度，作为XDRPA的推荐药物，单用时易产生异质性耐药[19-22]。故临床药师推荐的抗感染方案为注射用多黏菌素E甲磺酸钠联合注射用磷霉素。根据指南，给药剂量应结合患者肝肾功能进行调整[10-11]。本例患者肝肾功能无明显异常，建议予注射用多黏菌素E甲磺酸钠首剂负荷剂量300 mg（维持剂量150 mg），静脉滴注，q12 h+注射用磷霉素4 g，静脉滴注，q8 h抗感染。

3.3 XDRPA治疗方案调整

患者使用注射用多黏菌素E甲磺酸钠后出现全身瘙痒、头晕、乏力等症状，SCr 131 μmol/L，考虑为对该药过敏，停药后过敏症状消失，SCr水平恢复正常。抗感染方案需再次调整，但由于经济问题，患者不愿意使用价格贵的药物。大剂量的氨曲南和头孢他啶阿维巴坦在骨和关节组织中可达到一定浓度[12]。结合药敏试验结果和药物特点，临床药师给出了2个用药方案，分别为氨曲南联合磷霉素和单用头孢他啶阿维巴坦。其中，头孢他啶阿维巴坦对XDRPA的疗效确切，但为自费药物，且价格较昂贵。临床药师和医师与患者充分沟通后，综合考虑药物的安全性、有效性和经济性，决定使用氨曲南联合磷霉素抗感染。

据报道，磷霉素与其他抗菌药物联用的顺序和时间间隔对抗菌作用有重要影响[23]。氨曲南和磷霉素的给药顺序亦为提高疗效的关键。磷霉素既能与细菌的磷酸烯醇转移酶不可逆结合，从而抑制细菌细胞壁合成，又能使细菌通透性增大，有利于后续使用的药物进入细菌体内。故磷霉素可改变铜绿假单胞菌的生物被膜，常与其他抗菌药物联用，通过不同作用机制杀灭细菌，增强抗菌效果。根据抗菌药物的药物代谢动力学/药物效应动力学特点，磷霉素给药1 h后，可破坏细菌生物被膜的结构和增加细胞膜的通透性，此时再予其他抗菌药物，抗菌效果最强，抗菌药物后效应也最长[24-25]。故本例患者确定抗菌药物的给药顺序为先使用磷霉

素，约1 h后再使用氨曲南。入院20 d后，患者生命体征平稳，右膝关节感染明显好转，患者主动要求出院治疗。根据指南，骨外科相关感染的疗程一般为4～6周，至少静脉用药2周，病情好转可改用口服抗菌药物[3-4]，遂嘱患者继续使用磷霉素钙片1 g，口服，q8 h抗感染，服药至足疗程。

3.4 小结

骨关节感染的治疗失败率及复发率高，对患者的生活质量影响较大。临床药师参与本例膝关节术后XDRPA致骨关节感染患者的治疗过程，通过追踪其病史及用药史，查阅指南/共识、研究报道等文献资料，结合患者病情和药物作用特点，分析不良反应发生原因，及时调整抗感染方案，从药物的安全性、有效性和经济性角度协助医师完善了临床治疗决策，降低了患者的用药风险，提高了治疗效果，可为临床个体化用药提供参考。

参考文献

[1] 李 耘，郑 波，薛 峰，等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021—2022年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(23)：3525-3544.
[2] 胡必杰. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志，2019，29(13)：2075-2080.
[3] American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Osteomyelitis, Septic Arthritis, or Soft Tissue Infection (Excluding Spine and Diabetic Foot)：2022 Update[J]. J Am Coll Radiol，2022，19(11S)：S473-S487.
[4] 卓 超，钟南山. 骨关节外科相关感染国外指南述评[J]. 中华关节外科杂志：电子版，2015，9(1)：128-132.
[5] 魏 晶，王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒，2011，8(10)：600-603.
[6] 赵世丹，鲁仲平. 影响个例药品不良反应报告评价的因素[J]. 中国药物警戒，2012，9(9)：553-555.
[7] XIAOLONG FU，PEIFENG WAN，PEIPEI LI，et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides[J]. Front Cell Neurosci，2021，15：69276-69280.
[8] 张晶磊. 氨基糖苷类抗菌药物的药学监护102例分析[J]. 药品评价，2021，18(6)：356-358.
[9] 王文韬，张菁，屠春林. 老年感染患者使用阿米卡星的安全性和治疗药物监测必要性分析[J]. 中国感染与化疗杂志，2018，18(2)：221-224.
[10] FATEMEH J，SEPIDEH E. Prevention of colistin induced nephrotoxicity：a review of preclinical and clinical data[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2021，14(9)：1113-1131.
[11] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会，中华医学会呼吸病学分会，中华医学会重症医学分会，等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2021，44(4)：292-310.
[12] BOTELHO J，GROSSO F，PEIXE L. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa - Mechanisms，epidemiology and evolution[J]. Drug Resist Updat，2019，44：100640-100642.
[13] LEPE JA，MARTÍNEZ-MARTÍNEZ L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria[J]. Med Intensiva (Engl Ed)，2022，46(7)：392-402.
[14] BASSETTI M，RIGHI E，VENA A，et al. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused bymultidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria[J]. Curr Opin Crit Care，2018，24(5)：385-393.
[15] ARTA K，CHRISTIAN C，CHIARA D，et al. Evidence-Based Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections：A Critical Reappraisal[J]. Antibiotics (Basel)，2023，12(2)：399-403.
[16] TAMMA PD，AITKEN SL，BONOMO RA，et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections[J]. Clin Infect Dis，2023，18：ciad428.
[17] DEPYPERE M，SLIEPEN J，ONSEA J，et al. The microbiological etiology of fracture-related infection[J]. Front Cell Infect Microbiol，2022，12：934485-934492.
[18] 大卫·吉尔伯特，亨利·钱伯斯，迈克尔·萨格，等. 桑福德指南 抗微生物治疗(新译第50版)[M]. 范伟洪，译. 北京：中国协和医科大学出版社，2022：147-148.
[19] 国家卫生健康委员会合理用药专家委员会. 耐药革兰氏阴性菌感染诊疗手册(第2版)[M]. 北京：人民卫生出版社，2022：90-92.
[20] 中国研究型医院学会，危重医学专业委员会中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志，2019，28(10)：1218-1222.
[21] BARTLETT JG，AUWAERTER PG，PHAM PA. ABX指南-感染性疾病的诊断与治疗[M]. 马小军，徐英春，刘正印，主译. 北京：科学技术文献出版社，2016：626-628.
[22] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41(6)：409-446.
[23] DÍEZ-AGUILAR M，CANTÓN R. New microbiological aspects of fosfomycin[J]. Rev Esp Quimioter，2019，32(Suppl 1)：8-18.
[24] GIUSEPPE PIPITONE，STEFANO DI BELLA，ALBERTO ENRICO MARAOLO，et al. Intravenous Fosfomycin for Systemic Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections[J]. Antibiotics (Basel)，2023，12(12)：1653-1656.
[25] ROBERTA MARIA ANTONELLO，LUIGI PRINCIPE，ALBERTO ENRICO MARAOLO，et al. Fosfomycin as Partner Drug for Systemic Infection Management. A Systematic Review of Its Synergistic Properties from *In Vitro* and *In Vivo* Studies[J]. Antibiotics (Basel)，2020，9(8)：500-505.

（收稿日期：2024-07-13；修回日期：2025-04-21）