# 临床药师参与1例椎间神经鞘瘤切除术后脓肿分枝杆菌感染的药学监护Δ

吴燕燕[1,2*]，王　璨[1]，杨昕炜[1]，孔文强[1]，胡雪莲[1#]（1.陆军军医大学第二附属医院药学部，重庆　400037；2.重庆市妇幼保健院/重庆医科大学附属妇女儿童医院药学部，重庆　401147）

**中图分类号**　R978.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2277-04
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.20

**摘　要　目的**　为治疗脓肿分枝杆菌感染的药学监护提供思路。**方法**　对临床药师参与的1例椎间神经鞘瘤切除术后脓肿分枝杆菌感染患者的诊疗方案进行分析。临床药师根据创口分泌物细菌培养及药敏试验结果，及时处理治疗过程中出现的药物不良反应，针对患者服用阿米卡星（0.4 g，静脉滴注，q12 h）后引起的耳鸣，建议停用阿米卡星，改为利奈唑胺，但该患者在服用利奈唑胺后出现膝关节痛，临床药师再次建议停用利奈唑胺，继续使用阿米卡星，并将剂量调整为0.8 g，静脉滴注，q24 h；同时对患者进行用药指导并嘱患者出院后定期复查随访。**结果**　临床医师采纳了临床药师的建议，该患者未再出现耳鸣、膝关节痛等不适，肝肾功能也无异常。**结论**　临床药师及时协助临床医师调整用药方案，提高了患者用药的有效性和安全性。

**关键词**　临床药师；脓肿分枝杆菌；皮肤；软组织；感染；不良反应；药学监护

## Participation of clinical pharmacists in pharmaceutical care for a patient with *Mycobacterium abscess* infection after the resection of intervertebral schwannoma

WU Yanyan[1,2], WANG Can[1], YANG Xinwei[1], KONG Wenqiang[1], HU Xuelian[1] (1. Dept. of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children/Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To provide ideas for pharmaceutical care of *Mycobacterium abscess* infection. **METHODS** The diagnosis and treatment plan, about a patient with *M. abscess* infection after resection of intervertebral neurilemmoma participated by clinical pharmacists, was analyzed. According to the results of bacterial culture and drug sensitivity test of wound secretion, the clinical pharmacist timely dealed with the adverse drug reactions during the treatment. For the tinnitus caused by the patient taking amikacin (0.4 g, intravenous drip, q12 h), it was suggested to stop amikacin and replace it with linezolid; however, the patient suffered from knee pain after taking linezolid. The clinical pharmacist once again suggested stopping linezolid, continuing to use amikacin, and adjusting the dose to 0.8 g, intravenous drip, q24 h; at the same time, the patients were given medication guidance and ordered to have regular follow-up after discharge. **RESULTS** The physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and the patient did not suffer from tinnitus, knee pain and other discomfort, and the liver and kidney functions were normal. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists timely assist clinicians to adjust the medication plan, which improves the effectiveness and safety of patients' medication.

**KEYWORDS**　clinical pharmacist; *Mycobacterium abscess*; skin; soft tissue; infection; ADR; pharmaceutical care

脓肿分枝杆菌*Mycobacterium abscess*是一种非结核分枝杆菌（nontuberculous mycobacteria），生长迅速，在水、土壤中广泛存在，可侵犯人体的多个系统，包括肺、骨骼、关节、皮肤及软组织等器官[1]。由于该菌对多数抗结核药物天然耐药或者获得性耐药，因此相关指南建议

Δ**基金项目**　重庆市临床药学重点专科建设项目；重庆市科卫联合医学科研项目（No.2021MSXM255）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：抗感染临床药学。电话：023-60354332。E-mail：271206049@qq.com

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：抗感染临床药学。电话：023-68755407。E-mail：2840359613@qq.com

临床上需要3种及以上药物联合[主要以大环内酯类抗生素（克拉霉素、阿奇霉素）辅以氨基糖苷类抗生素（阿米卡星）、喹诺酮类抗生素（莫西沙星）、β-内酰胺类抗生素（头孢西丁）及其他类抗生素（利奈唑胺、氯法齐明）等药物联合治疗]并以足疗程治疗，以提高疗效，降低复发率[1-2]。需要引起注意的是，虽然联合治疗后细菌耐药率低、临床治愈率高，但治疗的过程较长，病情易复发，且治疗中患者可能出现胃肠道和肝功能异常以及耳鸣等不良反应。笔者曾全程参与1例椎间神经鞘瘤切除术后脓肿分枝杆菌感染患者的治疗过程，并就患者因服用阿米卡星引起耳鸣、利奈唑胺引起双侧膝关节痛的不良反应进行用药调整，现报道如下，以期为脓肿分枝杆菌感染的临床诊疗和药学监护提供思路。

## 1 病例资料

患者，女性，39岁，身高156 cm，体质量54 kg。于2021年10月6日因“椎间神经鞘瘤切除术后伤口感染”收入陆军军医大学第二附属医院住院治疗。患者曾于2021年8月28日在陆军军医大学第二附属医院行颈6/7椎间神经鞘瘤术，术后伤口愈合良好，遂出院。2021年9月23日，患者发现颈部伤口流液，无发热，于当地医院行常规换药治疗效果不佳；当地医院颈椎CT平扫+增强扫描示颈6/7椎间神经鞘瘤术后改变，后颈部软组织肿胀，少许积气。

患者入院检查如下：血压95/69 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），体温36.7 ℃，脉搏90次/min，呼吸20次/min，神志清晰，颈软，四肢肌张力正常。颈部可见手术切口，长约8 cm，局部已愈合，切口尾端可见2 cm左右创面，伤口周围组织红肿、压痛（+），按压时可见分泌物。辅助检查示肾小球滤过率117 mL/min、丙氨酸转氨酶12.6 IU/L、天冬氨酸转氨酶7.6 IU/L、白细胞$3.2\times10^{9}$ $L^{-1}$、中性粒细胞百分比70.3%、糖化血红蛋白4.5%。

患者入院诊断如下：颈6/7椎间神经鞘瘤术后伤口感染。

## 2 治疗经过

入院时，患者伤口周边红肿，可见分泌物，无脓液、无发热，行创口分泌物细菌培养，并经验性给予注射用利福霉素钠0.5 g，静脉滴注，q12 h抗感染治疗，同时对创口进行加强换药。

入院第5天，患者创口分泌物细菌培养示脓肿分枝杆菌。临床药师根据《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南（2020年版）》[2]建议，加用硫酸阿米卡星注射液0.4 g，静脉滴注，q12 h。因阿米卡星属于氨基糖苷类抗生素，典型的不良反应为耳肾毒性，故临床药师建议用药期间定期监测患者的肝肾功能及听力，临床医师采纳建议。用药期间临床药师每日询问患者有无听力异常。

入院第16天，患者行伤口扩张术+真空封闭负压引流术，术中取组织送培养。创口分泌物细菌培养再次提示脓肿分枝杆菌，继续当前抗感染治疗方案。临床药师监测患者的肝肾功能及听力均无异常。

入院第21天，患者诉前夜自觉耳鸣，晨起耳鸣感自行缓解。根据诺氏药物不良反应评估量表（表1，评分≥9分表示该药物与不良反应的因果关系为肯定；5～8分表示因果关系为很可能有关；1～4分表示因果关系为可能有关；≤0分表示因果关系为可疑）[3]，患者评分为9分（表1中阿米卡星评分的相关问题为+1分，参考文献[4]），提示阿米卡星与耳鸣的因果关系为肯定。临床药师建议停用硫酸阿米卡星注射液，并根据《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南（2020年版）》[2]调整抗感染治疗方案为：克拉霉素片0.5 g，口服，q12 h+利奈唑胺片0.6 g，口服，q12 h+莫西沙星片0.4 g，口服，q24 h。临床药师监护患者是否贫血以及白细胞、各类血细胞和血小板值的变化情况，对于患者出现的白细胞稍低，给予利可君片升白细胞治疗。临床医师采纳临床药师的建议。

**表1 患者的诺氏药物不良反应评估量表评分结果**

| 相关问题 | 分值 | | | 阿米卡星评分 | 利奈唑胺评分 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 是 | 否 | 未知 | | |
| 1.该药品不良反应先前是否有结论性报告? | +1 | 0 | 0 | +1 | 0 |
| 2.该药品不良反应是否是在使用可疑药物后发生? | +2 | −1 | 0 | +2 | +2 |
| 3.该药品不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解? | +1 | 0 | 0 | +1 | +1 |
| 4.该药品不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现? | +2 | −1 | 0 | +2 | +2 |
| 5.是否存在除药物以外的其他能单独引起该药品不良反应的原因? | −1 | +2 | 0 | +2 | +2 |
| 6.该药品不良反应是否在应用安慰剂后重复出现? | −1 | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 7.药品在血液或其他体液中是否达到毒性浓度? | +1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.该药品不良反应是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解? | +1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应? | +1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10.是否存在任何客观证据证实该反应? | +1 | 0 | 0 | +1 | 0 |
| 合计 | | | | 9 | 7 |

入院第25天，患者耳鸣症状消失，但诉服用利奈唑胺片40 min左右时出现双侧膝关节痛，无法忍受，次日患者自行停用利奈唑胺后未出现膝关节痛，但再次服用时又出现膝关节痛。根据诺氏药物不良反应评估量表（表1）[3]，患者评分为7分，提示利奈唑胺与膝关节痛的因果关系为很可能有关。临床药师建议停用利奈唑胺片，再次使用硫酸阿米卡星注射液，并将剂量调整为0.8 g，静脉滴注，q24 h，使用过程中监测患者的肝肾功能及听力。患者调整治疗方案（克拉霉素片0.5 g，口服，q12 h+硫酸阿米卡星注射液0.8 g，静脉滴注，q24 h+莫西沙星片0.4 g，口服，q24 h）后，未出现耳鸣、膝关节痛等不适，肝肾功能无异常。同时临床药师建议将上次培养的脓肿分枝杆菌送公共卫生医疗救治中心行药敏检测，药敏

检测结果示利福平、异烟肼、亚胺培南西司他丁、磺胺耐药，乙胺丁醇、利福布汀、米诺环素中介，克拉霉素、阿奇霉素、头孢西丁、莫西沙星、利奈唑胺、阿米卡星敏感。根据药敏检测结果，临床药师建议患者维持目前的治疗方案。

入院第36天，患者行创面清创缝合术+真空封闭负压引流术，术中见颈部创面新鲜肉芽生长，未见明显分泌物。

入院第44天，患者拆除负压引流装置，伤口皮缘对合良好，无明显红肿及分泌物。

入院第46天，患者伤口愈合良好，遂出院，临床药师嘱患者出院后继续口服克拉霉素片0.5 g，q12 h+莫西沙星片0.4 g，q24 h，疗程至少4个月，定期复查随访。

## 3 分析与讨论

### 3.1 脓肿分枝杆菌初始治疗方案的制订

入院时，患者的体温无异常，但切口溃烂症状明显，且加强换药后仍无好转。《2014 IDSA实践指南皮肤和软组织感染的诊断与管理》规定，对于手术部位感染，应进行拆线加切开引流，并进行创口分泌物的细菌培养[5]。临床医师清创引流后，送分泌物培养，并经验性给予注射用利福霉素钠0.5 g，静脉滴注，q12 h；创口分泌物细菌培养结果示脓肿分枝杆菌阳性。利福霉素钠是利福霉素类抗生素，其作用机制为特异性地与细菌依赖DNA的RNA多聚酶$\beta$亚单位结合，阻碍mRNA的合成，对静止期和繁殖期的细菌均有作用，可以治疗结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌感染，属于浓度依赖性抗生素[6]。脓肿分枝杆菌对抗结核药物耐药率高，临床药师建议联合使用阿米卡星[2]。阿米卡星是治疗脓肿分枝杆菌常用且有效的药物，可抑制分枝杆菌蛋白质合成，具有较强的抗菌活性，最小抑菌浓度为2.4～6.2 μg/mL。大多数脓肿分枝杆菌株对血清中阿米卡星所达到的浓度敏感，但该药属于氨基糖苷类抗生素，典型的不良反应为耳肾毒性[2]，需重点关注。临床医师采纳建议。

### 3.2 阿米卡星致耳毒性的药学监护

本研究中，患者在使用硫酸阿米卡星注射液（0.4 g，静脉滴注，q12 h）16 d后出现耳鸣症状，诺氏药物不良反应评估量表评分为9分，提示阿米卡星与耳鸣的因果关系为肯定。有研究发现，氨基糖苷类抗生素的血浆蛋白结合率较低，长期用药后易在肾皮质、内耳及淋巴液高度聚积，引起耳肾毒性[7－8]，且氨基糖苷类抗生素导致的听觉损害风险可随着血药浓度峰值和谷值的增加而增加，因此国内外指南建议使用该类药物期间需进行血药浓度监测[9－10]。2021年4月，国家药品监督管理局发布的《关于修订阿米卡星注射剂说明书的公告（2021年第46号）》指出，在可行的情况下，应监测阿米卡星的血药浓度，以确保其达到足够的治疗浓度并避免其产生潜在的毒性，其血中浓度的峰值应小于35 μg/mL[11]。因受医院条件限制，该患者未能进行阿米卡星血药浓度监测，因此临床药师在患者使用阿米卡星期间密切监测了其肝肾功能，并每日询问其听力有无异常。该患者在使用阿米卡星治疗期间肝肾功能未见异常，但在用药的第16天出现耳鸣症状，临床药师立即建议停用阿米卡星。停药后患者耳鸣症状好转，听力无异常。

患者停用阿米卡星改用利奈唑胺后，出现利奈唑胺不耐受。因脓肿分枝杆菌需使用多种敏感药物联合治疗，而患者的药敏结果提示敏感药物较少，考虑阿米卡星药敏敏感，且前期治疗效果较好，临床药师建议再次使用硫酸阿米卡星注射液，但剂量调整为0.8 g，静脉滴注，q24 h。由于阿米卡星为浓度依赖性抗生素，而耳、肾对其摄入具有饱和性，因此每日1次给药可减少其耳肾毒性。Rybak等[12]报道了39例和35例革兰氏阴性菌感染患者同时接受不同阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素给药方案（每日1次或每日多次）的治疗效果，结果发现，每日多次给药组有6例患者发生肾毒性，每日1次给药组则无肾毒性发生，表明与每日多次给药相比，每日1次给予氨基糖苷类抗生素引起肾毒性的可能性较低。临床医师采纳了临床药师的建议，且治疗期间患者未再出现耳鸣症状，听力未见异常。

### 3.3 利奈唑胺使用的药学监护

本研究中，患者服用利奈唑胺后发生不可耐受的双侧膝关节痛，停药后消失，但再次用药后又出现，且诺氏药物不良反应评估量表评分为7分，提示利奈唑胺与膝关节痛的因果关系为很可能有关；疼痛评分为7分，为重度疼痛[13]。利奈唑胺是新型的噁唑烷酮类抗生素，抗菌活性强、细菌耐药率低，临床应用广泛[14]。一项Meta分析结果显示，利奈唑胺的不良反应主要是胃肠道反应、骨髓移植和神经病变[15]，偶有横纹肌溶解症、乳酸性酸中毒和口腔色素沉着等不良反应发生，停药后可缓解[16]，未有利奈唑胺引起膝关节痛的报道。利奈唑胺为可逆性非选择性单胺氧化酶抑制剂，在抗菌治疗剂量下，不产生抗抑郁作用，但会引起嗜酸性粒细胞增多。根据潜在的疾病和机制，嗜酸性粒细胞浸润可导致器官功能障碍或皮肤受损出现湿疹、皮肤瘙痒等症状，或是侵袭关节导致四肢关节肿痛等症状[17－18]。临床药师推测利奈唑胺致膝关节痛可能由嗜酸性粒细胞增多引起。本研究中的患者在服用利奈唑胺期间，虽然嗜酸性粒细

胞百分比呈上升趋势，但因使用时间较短，嗜酸性粒细胞升高值未超过正常值上限，停药后患者的双侧膝关节痛症状消失，复查时示嗜酸性粒细胞百分比降低，因此利奈唑胺引起膝关节痛的机制尚不明确，有待进一步研究。

## 4 结语

虽然脓肿分枝杆菌致皮肤及软组织感染在临床上并不多见，但因该病需要清创+联合多种抗菌药物长疗程治疗，故药物本身或药物间相互作用引发的不良反应也随之增多。本研究中，临床药师参与了1例椎间神经鞘瘤切除术后脓肿分枝杆菌感染患者治疗方案的制订和调整，针对出现的不良反应给予临床医师建议，保证了患者用药的有效性和安全性。本研究存在的不足为：(1)未能监测阿米卡星的血药浓度；(2)未能明确利奈唑胺与膝关节痛的相关性。

## 参考文献


[1] DALEY C L, IACCARINO J M, LANGE C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(4): 905-913.

[2] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南：2020年版[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(11)：918-946.

[3] 郑飞跃，吴燕，饶跃峰，等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志，2012，47(8)：650-652.

[4] 范燕. 65例阿米卡星注射剂不良反应的文献分析[J]. 中国药物警戒，2013，10(12)：740-743.

[5] STEVENS D L, BISNO A L, CHAMBERS H F, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): e10-e52.

[6] 初乃惠，周文强，沙巍. 非结核分枝杆菌病治疗药品超说明书用法专家共识[J]. 中国防痨杂志，2020，42(8)：769-787.

[7] 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/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41(6)：409-446.

[8] 邓阳，肖亦莎，李昕，等. 氨基糖苷类抗生素治疗药物监测及其毒理机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2019，33(12)：1085-1092.

[9] BARLAM T F, COSGROVE S E, ABBO L M, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(10): e51-e77.

[10] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENAAR J C, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1127-1153.

[11] 国家药监局. 国家药监局关于修订阿米卡星注射剂说明书的公告：2021年第46号[EB/OL]. (2021-04-06)[2022-07-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypshmshxdgg/2021-0406150152190.html.

[12] RYBAK M J, ABATE B J, KANG S L, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(7): 1549-1555.

[13] 万丽，赵晴，陈军，等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识：2020版[J]. 中华疼痛学杂志，2020(3)：177-187.

[14] 范利华，陶惠华，马娟，等. 利奈唑胺有关物质的合成及其结构确证[J]. 精细化工中间体，2020，50(5)：41-43，56.

[15] AGYEMAN A A, OFORI-ASENSO R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2016, 15(1): 41.

[16] LEE M, LEE J, CARROLL M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(16): 1508-1518.

[17] VALENT P, KLION A D, HORNY H P, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3): 607-612.

[18] YASUI-FURUKORI N, SATO Y, KATO H, et al. Paroxetine-associated hypereosinophilia may clinically resemble a panic attack[J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35(1): 47-48.



（收稿日期：2022-01-24　修回日期：2022-07-29）

（编辑：陈　宏）