1例玛尔摩分枝杆菌致中枢神经系统感染合并药物性肝损伤的药学实践Δ

赖　舒[1*]，阮　一[2]，何　瑶[2#]（1.重庆市九龙坡区人民医院药剂科，重庆　400050；2.重庆大学附属中心医院药剂科，重庆　400014）

中图分类号　R969.3；R378.91　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-2014-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.18

摘　要　目的　介绍1例玛尔摩分枝杆菌致中枢神经系统感染合并药物性肝损伤患者的药物诊疗方案和相关药学监护，为临床药师开展药学实践提供借鉴。**方法**　临床药师参与1例玛尔摩分枝杆菌致中枢神经系统感染合并药物性肝损伤患者的治疗过程。考虑到患者头痛加剧，皮肤再次出现红斑，临床药师建议停用异烟肼，将治疗方案调整为利福平胶囊+盐酸乙胺丁醇片+硫酸阿米卡星注射液+克拉霉素片四联抗感染，并建议送脑脊液样本行二代基因测序以明确病原菌；待确认病原菌为玛尔摩分枝杆菌后，临床药师建议维持上述四联方案治疗；当患者出现药物性肝损伤后，临床药师协助医师调整用药方案，以盐酸莫西沙星片替代利福平胶囊，予谷胱甘肽片保肝治疗，并行肝肾功能、心电图监测。**结果与结论**　医师采纳临床药师的建议；患者病情好转，准予出院。临床药师通过追踪患者的病史和用药史，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，及时调整抗感染药物治疗方案并针对不良反应进行对症处理，从药学角度协助医师完善了临床治疗决策，保证了临床用药的有效性、安全性。

关键词　玛尔摩分枝杆菌；中枢神经系统感染；药物性肝损伤；临床药师；药学实践

Pharmaceutical practice for one case of central nervous system infection caused by *Mycobacterium malmoense* combined with drug-induced liver injury

LAI Shu[1], RUAN Yi[2], HE Yao[2] (1. Dept. of Pharmacy, Jiulongpo District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400050, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Central Hospital of Chongqing University, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To introduce the drug diagnosis, treatment plan and pharmaceutical care of a case of central nervous system infection caused by *Mycobacterium malmoense* combined with drug-induced liver injury, and to provide a reference for clinical pharmacists to carry out pharmaceutical practice. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the whole treatment of a case of central nervous system infection caused by *M. malmoense* combined with drug-induced liver injury. Considering the patient's headache worsened and the skin appeared red spot again, clinical pharmacists suggested stopping isoniazid and adjusted the quadruple anti-infection regimen to Rifampicin capsules+Ethambutol hydrochloride tablets+Amikacin sulfate injection+Clarithromycin tablets, and sending cerebrospinal fluid samples for the next-generation sequencing to identify the pathogen. After the pathogen was identified as *M. malmoense*, clinical pharmacists recommend continuing the above quadruple regimen. When the patient suffered from drug-induced liver injury, clinical pharmacists assisted physicians to adjust the medication plan, and suggested that Rifampicin capsules should be discontinued, Moxifloxacin hydrochloride tablets should be used for anti-infection treatment, Glutathione tablets should be used for liver protection treatment, and renal function and electrocardiogram monitoring should be performed. **RESULTS & CONCLUSIONS** The physicians adopted the advice of clinical pharmacists, and the patient was discharged after the condition improved. Clinical pharmacists review the patient's medical and medication history, consult guidelines/consensus, research reports, and other literature materials, analyze the causes of adverse reactions based on the patient's condition and the characteristics of drug action, adjust the medication plan of anti-infective drugs in a timely manner, and provide targeted treatment for adverse reactions. From a pharmaceutical perspective, they assist physicians in improving clinical treatment decisions and ensuring the efficacy and safety of clinical medication.

KEYWORDS　*Mycobacterium malmoense*; central nervous system infection; drug-induced liver injury; clinical phamacists; pharmaceutical practice

Δ**基金项目**　重庆市科卫联合医学科研项目（No.2023MSXM090）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药理学、医院药事管理。E-mail：672305465@qq.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学、药理学、医院药事管理。E-mail：27382552@qq.com

非结核分枝杆菌（nontuberculous mycobacteria，NTM）广泛存在于自然界的水、土壤中，可侵犯人体肺脏、淋巴结、骨骼、关节、皮肤和软组织等器官/组织，甚至引发全身播散性疾病。近年来，NTM感染在分枝杆菌感染中的占比不断升高[1]。玛尔摩分枝杆菌（*Mycobacterium malmoense*，MM）是NTM的亚种之一，是引起皮肤、软组织感染和骨病的主要病原菌。该菌对多数抗结核药耐药，其治疗常需联合多种药物且疗程较长，临床需警惕药物间相互作用及药物不良反应的发生[1]。本文以1例MM致中枢神经系统感染合并药物性肝损伤患者为对象，介绍了其药物诊疗方案和相关药学监护，旨在为临床药师开展药学实践提供参考。

1 病例介绍

女性患者，26岁，身高160 cm，体重60 kg，因“咽痛12 d，头痛、发热8 d”于2022年9月20日转入重庆大学附属中心医院。入院前12 d，患者无明显诱因出现咽痛，无发热、寒战，无头晕、头痛，无恶心、呕吐，无咳嗽、咳痰等，于外院就诊，诊断为“急性化脓性扁桃体炎”，予头孢克肟胶囊100 mg，每天2次抗感染治疗，同时予咽立爽口含滴丸等对症治疗，但症状未见明显好转。入院前8 d，患者开始出现头痛，呈额颞部牵扯样，按压头部可适当减轻，持续1～2 h后缓解，每天发作10～12次，伴发热、盗汗、寒战，最高体温达38.5 ℃，食欲下降，无咳嗽、咳痰，无咯血及痰中带血，无精神行为异常，无意识丧失、肢体抽搐，无心悸、胸闷等。患者再次于外院就诊，予注射用头孢呋辛钠1.5 g，每12 h 1次+盐酸左氧氟沙星注射液0.5 g，每天1次抗感染治疗4 d，但症状仍无明显好转。患者外院脑脊液常规检查示单核细胞百分比98%，脑脊液生化检查示葡萄糖2.19 mmol/L、总蛋白2.40 g/L、氯118.40 mmol/L，考虑颅内感染，为进一步治疗转入重庆大学附属中心医院。

入院查体示：体温37.5 ℃，呼吸18次/min，血压120/78 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），双肺呼吸音粗，但未闻及明显湿啰音；神清神萎，查体欠合作，四肢主动活动可，双侧巴氏征阳性；颈阻可疑阳性，克氏征疑似阳性。心电图检查示：窦性心动过缓，心率仅57次/min；肝功能检查示：总蛋白（total protein，TP）56.6 g/L，白蛋白（albumin，ALB）34 g/L；血常规、肾功能基本正常，磁共振成像检查未见脑实质明显异常。入院诊断包括：（1）颅内感染（结核性？）；（2）急性化脓性扁桃体炎；（3）窦性心动过缓。

2 治疗过程

患者入院后完善腰椎穿刺脑脊液和结核菌素、痰抗酸杆菌等相关辅助检查，予盐酸莫西沙星注射液0.4 g，静脉滴注，每天1次+异烟肼注射液0.6 g，静脉滴注，每天1次+利福平胶囊0.6 g，口服，每天1次+盐酸乙胺丁醇片0.75 g，口服，每天1次经验性抗感染治疗，并予降颅内压、镇痛、补液、吸氧等对症支持治疗。

入院第2天，患者仍有低热，最高体温为37.5 ℃，血常规、结核杆菌抗体检查未见明显异常。脑脊液检查示：白细胞计数2.09×10^{8} L^{-1}，单核细胞百分比97.6%，葡萄糖2.27 mmol/L，总蛋白1.23 g/L，氯118.6 mmol/L。肝功能检查示：丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）48 U/L，天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）30 U/L。

入院第7天，患者未再发热，头痛较前缓解，双下肢可见散在红斑并伴触痛。结合患者病史，医师考虑结节性红斑或皮肤过敏的可能，不排除与盐酸莫西沙星注射液过敏有关，遂停用莫西沙星，改用氯雷他定片10 mg，口服，每天1次+地塞米松磷酸钠注射液5 mg，静脉滴注，每天1次抗过敏。用药后，患者上述症状稍有缓解，红斑逐渐减少。

入院第11天，患者再次出现头痛，体温达37.8 ℃，四肢及关节再次出现结节性红斑，仍伴触痛，遂邀请临床药师会诊。脑脊液检查示：白细胞计数9.4×10^{7} L^{-1}，单核细胞百分比70.9%，多核细胞百分比29.1%，结核感染特异性T细胞检测（T-spot检测）为阴性。临床药师追问患者病史得知，其1个多月前曾行双眼皮成形术，结合患者病情，考虑NTM致中枢神经系统感染可能性大，且患者四肢的结节性红斑可能亦与NTM感染有关，遂建议停用异烟肼注射液，将治疗方案调整为利福平胶囊0.6 g，口服，每天1次+盐酸乙胺丁醇片0.75 g，口服，每天1次+硫酸阿米卡星注射液0.8 g，静脉滴注，每天1次+克拉霉素片0.5 g，口服，每天2次；同时，建议送脑脊液样本行二代基因测序（next-generation sequencing，NGS）以明确病原菌。医师采纳上述建议。

入院第13天，患者脑脊液NGS结果回报示MM阳性，医师电话咨询临床药师，后者建议继续按上述调整方案治疗。入院第15天，患者头痛及四肢关节红斑较前明显缓解。

入院第20天，患者一般情况可，复查肝功能示：ALT 237 U/L，AST 174 U/L，诊断为抗结核药物性肝损伤（anti-tuberculosis drug-induced liver injury，ATB-DILI）。医师再次邀请临床药师会诊。临床药师考虑患者肝功能异常可能与长期服用抗结核药有关，遂与医师协商后停用利福平胶囊，换为盐酸莫西沙星片（医师考虑前期使用莫西沙星的疗效较好）0.4 g，口服，每天1次，盐酸乙胺丁醇片、硫酸阿米卡星注射液、克拉霉素片的用法用

量不变；加用谷胱甘肽片400 mg，口服，每天3次保肝治疗，同时行心电图、肝肾功能监测。

入院第23天，复查患者肝功能，已恢复正常。入院第28天，患者无头痛、头昏、发热、寒战、咳嗽等不适，各项炎症指标均正常，准予出院。

出院1周后，临床药师电话随访，督促患者继续使用盐酸莫西沙星片0.4 g，口服，每天1次+盐酸乙胺丁醇片0.75 g，口服，每天1次+硫酸阿米卡星注射液0.8 g，静脉滴注，每天1次+克拉霉素片0.5 g，口服，每天2次治疗。2个月后，上述强化疗程已足，医师调整用药方案为莫西沙星片0.4 g，口服，每天1次+盐酸乙胺丁醇片0.75 g，口服，每天1次+克拉霉素片0.5 g，口服，每天3次继续抗感染治疗4个月。现患者已经停药，近期随访无复发。

3 分析与讨论

3.1 NTM感染高危因素

根据《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南（2020年版）》，NTM可侵犯肺、淋巴结、骨骼、关节、皮肤和软组织等人体器官/组织[1]，其感染危险因素包括宿主因素、药物因素和环境因素——（1）宿主因素涉及：①有肺部基础疾病（如肺结核、支气管扩张等）的人群；②罹患胃食管反流、类风湿性关节炎、维生素D缺乏症、营养不良等的人群；③免疫受损人群。（2）药物因素涉及：长期服用免疫抑制剂、某些吸入性抗生素（如妥布霉素）、质子泵抑制剂等的患者。（3）环境因素涉及：①土壤、室内游泳池、花园等可能含有NTM的环境；②污染的医疗器械（如内窥镜、手术器械、注射器等）[2－6]。该患者发病1个多月前在某非正规医疗机构接受双眼皮成形术，可能存在医疗器械污染等NTM感染的高危因素。

3.2 初始抗感染治疗方案的调整

该患者为青年女性，起病急、病程短，主要临床表现为头痛、发热，伴盗汗、寒战，且症状反复。根据外院脑脊液检查结果及患者临床症状，医师考虑结核性脑膜炎的可能性较大，故入院后给予莫西沙星+异烟肼+利福平+乙胺丁醇四联经验性抗感染治疗。治疗数天后，该患者的头痛症状较前好转。但在此经验性治疗期间，患者出现了结节性红斑，医师考虑为莫西沙星过敏所致，随即停用该药。

入院第11天，该患者再次发热且头痛加剧。临床药师查阅相关文献发现，NTM和结核杆菌感染的临床表现相似，不易辨别[1]；结合该患者的美容手术史，考虑其症状与经皮肤途径感染NTM并播散至中枢神经系统有关。根据《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南（2020年版）》和《哈里森感染病学》推荐，临床应尽量选用可透过血脑屏障的药物治疗中枢神经系统感染[1,7]。结合该患者病情和现阶段治疗方案，以及NTM中脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、偶发分枝杆菌均对异烟肼天然耐药，虽未明确具体菌种，临床药师仍建议停用异烟肼，改用利福平，即将方案调整为利福平+乙胺丁醇+阿米卡星+克拉霉素四联抗感染。调整方案时，临床药师曾提出莫西沙星的体内分布广，能较好地透过炎性脑脊液，建议可考虑加用莫西沙星，但医师尚无法排除莫西沙星致过敏反应的可能，故暂未加用。同时临床药师指出，克拉霉素对NTM感染疗效确切，但其透过血脑屏障的能力较弱，需考虑此特点对疗效的影响。1项针对脓肿分枝杆菌脑膜炎患者的研究显示，克拉霉素在炎性脑脊液中的浓度是血药浓度的15%～18%，虽仍是最小抑菌浓度的15～17倍，但疗效并不理想，可能原因是炎性脑脊液虽提高了克拉霉素的血脑屏障透过率，但也使其最小抑菌浓度明显上升，从而导致疗效不佳[8]。临床药师综合相关指南、文献推荐（克拉霉素可用于NTM感染的治疗，且对大多数NTM敏感）[1,7－8]，权衡利弊后决定使用该药抗感染治疗，但克拉霉素在脑脊液中的药物浓度能否达到有效治疗浓度尚待进一步探索。

入院第13天，该患者脑脊液NGS结果回报示MM阳性，医师向临床药师咨询该患者的进一步治疗方案。临床药师查阅文献发现，MM为不产色分枝杆菌，与其他致病性NTM一样，其所致患者感染部位的病理改变与结核病相似，且对大多数抗结核药耐药，故治疗困难[9－10]。临床实践表明，在治疗NTM感染时，药敏试验结果可能与临床疗效并不一致，加之目前针对MM的报道较少、菌株耐药率高[11－13]，故在缺乏明确药敏试验结果时，用药方案宜以临床疗效为准。考虑到该患者现有症状已有所改善，故临床药师决定继续维持调整后的四联方案治疗。

3.3 药物性肝损伤的抗感染治疗方案调整

入院第20天，患者出现肝功能异常（ALT 237 U/L、AST 174 U/L）。根据《抗结核药物性肝损伤诊治指南（2019年版）》[14]，若ALT≥3倍参考值正常上限（upper limit of normal，ULN）和（或）总胆红素≥2倍ULN，或者AST、ALT和总胆红素同时升高且至少1项≥2倍ULN，即可诊断为ATB-DILI。基于此，该患者ATB-DILI诊断明确。研究指出，在抗结核药中，异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、利福布汀等药物诱发药物性肝损伤的风险较高，而氟喹诺酮类药物、乙胺丁醇、克拉霉素、亚胺培南西司他丁等药物诱发药物性肝损伤的风险较低，氨基糖苷类、卷曲霉素、环丝氨酸和利奈唑胺等药物诱发药物性肝损伤的风险极低[15－16]。结合患者病情，临床药师询问医师意见，医师认为莫西沙星的前期疗效较好，考虑该

患者停用莫西沙星后再次出现了结节性红斑，提示该不良反应与莫西沙星的关联性较小，而与NTM感染所致皮肤症状关联性较大，且经对症处理后，患者四肢红斑好转。临床药师和医师协商决定停用利福平，换用莫西沙星抗感染，同时予谷胱甘肽保肝治疗并行肝肾功能等监测。换药3 d后，患者的肝功能恢复正常。

4 结语

近年来，各种医疗美容术式不断增多，NTM致皮肤和软组织感染也日趋频繁[1]。因感染菌种和受累组织不同，其用药种类和疗程也有所差异。NTM由皮肤入侵，播散性感染导致的中枢神经系统受累较为少见，且明确的MM致中枢神经系统感染病例更为有限，加之目前临床尚无统一的治疗标准，故制定个体化抗感染方案尤为重要。

临床药师参与本例MM致中枢神经系统感染合并药物性肝损伤患者的治疗过程，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MM药物并针对不良反应进行对症处理，从药学角度协助医师完善了临床治疗决策，从而降低了患者的用药风险，提升了治疗效果，为临床个体化用药提供了参考。

参考文献

[1] 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.

[2] FURUUCHI K，MORIMOTO K，YOSHIYAMA T，et al. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan[J]. Respir Med，2019，152：74-80.

[3] LU M M，SADDI V，BRITTON P N，et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis[J]. Paediatr Respir Rev，2019，29：42-52.

[4] ZHOU Y C，MU W，ZHANG J H，et al. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006-2021：a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open，2022，12(8)：e055672.

[5] ADJEMIAN J，OLIVIER K N，PREVOTS D R. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial sputum positivity in patients with cystic fibrosis in the United States，2010-2014[J]. Ann Am Thorac Soc，2018，15(7)：817-826.

[6] 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]. Eur Respir J，2020，56(1)：2000535.

[7] KASPER D L，FAUCI A S. 哈里森感染病学[M]. 胡必杰，潘珏，高晓东，主译. 上海：上海科学技术出版社，2019：578-592.

[8] LANGE C，BÖTTGER E C，CAMBAU E，et al. Consensus management recommendations for less common nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases[J]. Lancet Infect Dis，2022，22(7)：e178-e190.

[9] LANGE C，WAGNER D. Pulmonary disease caused by less common nontuberculous mycobacteria：new international guidelines[J]. Dtsch Med Wochenschr，2022，147(17)：1114-1121.

[10] MAALOULY C，DEVRESSE A，MARTIN A，et al. Coinfection of *Mycobacterium malmoense* and *Mycobacterium chimaera* in a kidney transplant recipient：a case report and review of the literature[J]. Transpl Infect Dis，2020，22(2)：e13241.

[11] HUANG M X，TAN Y J，ZHANG X X，et al. Effect of mixed infections with *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria on diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis：a retrospective multicentre study in China[J]. Infect Drug Resist，2022，15：157-166.

[12] LEE E H，CHIN B，KIM Y K，et al. Clinical characteristics of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV/AIDS in South Korea：a multi-center，retrospective study[J]. PLoS One，2022，17(11)：e0276484.

[13] RYSKOVA L，BOLEHOVSKA R，KUKLA R，et al. Mycobacterioses induced by *Mycobacterium abscessus*：case studies indicating the importance of molecular analysis for the identification of antibiotic resistance[J]. Antibiotics，2022，11(7)：873.

[14] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南：2019年版[J]. 中华结核和呼吸杂志，2019，42(5)：343-355.

[15] YAN M，BRODE S K，MARRAS T K. The other nontuberculous mycobacteria：clinical aspects of lung disease caused by less common slowly growing nontuberculous mycobacteria species[J]. Chest，2023，163(2)：281-291.

[16] PRIETO L M，SANTIAGO B，DEL ROSAL T，et al. Linezolid-containing treatment regimens for tuberculosis in children[J]. Pediatr Infect Dis J，2019，38(3)：263-267.

（收稿日期：2023-02-03　修回日期：2023-06-26）

（编辑：张元媛）