临床药师参与1例大疱性类天疱疮、肺曲霉病合并播散性皮疽诺卡菌感染治疗的药学实践Δ

邓体瑛[1*]，林　敏[2]，胡志敏[3]，邹　亮[4]，吴志红[4]，刘剑敏[1#]，黄　蕾[1]（1.武汉市第一医院药学部，武汉　430022；2.武汉职业技术学院人工智能学院（信创产业学院），武汉　430074；3.武汉市第一医院检验科微生物室，武汉　430022；4.武汉市第一医院风湿免疫科，武汉　430022）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）16-2038-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.18

摘　要　目的　为大疱性类天疱疮、肺曲霉病合并播散性皮疽诺卡菌感染患者的抗菌药物方案调整、不良反应识别和个体化药学监护提供参考。**方法**　临床药师参与1例大疱性类天疱疮、肺曲霉病合并播散性皮疽诺卡菌感染患者的治疗全过程，结合循证证据协助临床遴选初期抗皮疽诺卡菌感染的联合治疗方案，并及时沟通微生物室以提供早期药敏数据；在患者出现癫痫时甄别可疑药物，并提醒临床亚胺培南西司他丁钠会影响丙戊酸钠疗效，建议将丙戊酸钠换为左乙拉西坦抗癫痫治疗，并停用亚胺培南西司他丁钠；治疗期间，建议临床对伏立康唑、利奈唑胺进行血药浓度监测，并根据监测结果协助临床及时调整用药剂量。**结果**　医生采纳临床药师建议。患者病情好转，带药出院。**结论**　临床药师基于循证医学证据、药敏试验结果和血药浓度监测数据，协助临床为患者选择敏感的抗感染方案；及时识别不良反应并调整治疗方案，并为患者提供全程用药监护，保证了临床药物治疗的安全性和有效性。

关键词　皮疽诺卡菌感染；大疱性类天疱疮；肺曲霉病；癫痫；临床药师；药学监护

Pharmacy practice of clinical pharmacists involved in the treatment of a case of bullous pemphigoid and pulmonary aspergillosis combined with disseminated *Nocardia farcinica* infection

DENG Tiying[1], LIN Min[2], HU Zhimin[3], ZOU Liang[4], WU Zhihong[4], LIU Jianmin[1], HUANG Lei[1]（1. Dept. of Pharmacy, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China; 2. College of Artificial Intelligence (School of Computer Technology and Software Engineering), Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430074, China; 3. Microbiology Laboratory, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China; 4. Dept. of Rheumatology and Immunology, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide a reference for the adjustment of antibacterial drug regimens, identification of adverse reactions, and personalized pharmaceutical care for patients with bullous pemphigoid and pulmonary aspergillosis combined with disseminated *Nocardia farcinica* infection. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the entire treatment process of a patient with bullous pemphigoid and pulmonary aspergillosis combined with disseminated *N. farcinica* infection. Evidence-based medicine was used to assist in the selection of an initial combined drug regimen against nocardiosis, and timely communication with the microbiology laboratory to provide early antimicrobial susceptibility data. When the patient exhibited epilepsy, the suspected drugs were identified, and it was reminded that imipenem-cilastatin sodium could affect the efficacy of valproic acid. It was suggested to replace valproic acid with levetiracetam for anti-epileptic treatment and to discontinue imipenem-cilastatin sodium. During treatment, it was recommended to monitor the blood concentrations of voriconazole and linezolid, and assist in adjusting the dosage promptly based on the monitoring results. **RESULTS** The physicians accepted the recommendations of the clinical pharmacists. The patient's condition improved, and they were discharged with medication. **CONCLUSIONS** Based on evidence-based medical evidence, antimicrobial susceptibility test results, and blood concentration monitoring data, clinical pharmacists assist clinicians in selecting a sensitive anti-infective regimen for the patient, identifying adverse reactions, adjusting the treatment regimen and providing full-course medication monitoring to ensure the safety and efficacy of clinical drug therapy.

KEYWORDS　*Nocardia farcinica* infection; bullous pemphigoid; pulmonary aspergillosis; epilepsy; clinical pharmacist; pharmaceutical care

Δ**基金项目**　武汉市医学科研项目（No.WH21C21）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：oldcat305@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：81683985@qq.com

诺卡菌属*Nocardia*为需氧性革兰氏阳性菌，属于放线菌纲放线菌目诺卡菌科。该属包含90余种细菌，其中可致病的至少有54种[1]。在我国，检出最多的诺卡菌属细菌为皮疽诺卡菌*Nocardia farcinica*（占24.5%），其次为盖尔森基兴诺卡菌*N. cyriacigeorgica*（占20.8%）[2]。此外，常见的致病诺卡菌属细菌还包括脓肿诺卡菌*N. abscessus*、巴西诺卡菌*N. brasiliensis*、新星诺卡菌复合体*N. nova*等。诺卡菌属细菌常通过吸入方式进入人体，并侵犯肺部和中枢神经系统，从而引发严重感染。研究指出，诺卡菌属细菌感染的风险因素包括实体器官移植、人类免疫缺陷病毒感染、恶性肿瘤、低丙种球蛋白血症、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂、使用新的免疫抑制疗法等[3]。

有报道称，由于细胞壁组成、免疫抑制和各种其他相关因素的影响，使得诺卡菌属细菌的毒力可能存在物种和菌株差异，如在小鼠模型中，皮疽诺卡菌已被证实比其他诺卡菌属细菌的毒力更强，对多种抗菌药物耐药，且易引发小鼠血液系统、中枢神经系统感染[3]。50多年来，磺胺类药物一直是诺卡菌属细菌感染的一线治疗用药：对于重症诺卡菌病，临床常以复方磺胺甲噁唑联合亚胺培南或阿米卡星治疗；对于播散性诺卡菌病，则需适当延长治疗时间（6个月至1年）[4]。近年来，诺卡菌属细菌感染的发病率呈逐渐增长的趋势，其感染具有化脓性感染特征，且缺乏特异性表现，容易被临床误诊、漏诊；此外，由于感染人群多处于免疫抑制状态，若不能及时进行针对性治疗则容易导致全身播散性感染并危及生命，故临床需要尽早诊断并及时用药[4]。目前，临床尚缺乏诺卡菌属细菌感染性疾病的诊治指南或专家共识，且其治疗存在较多难点，如病原学检测复杂、抗菌药物选择困难、药物不良反应不耐受、治疗过程复杂多变且疗程长、药物相互作用等[5-6]。临床药师在该病治疗过程中扮演着至关重要的角色，可通过实施药学监护、优化治疗方案等手段来提高治疗效果、协助患者康复。本文通过报道临床药师参与的1例免疫抑制患者播散性皮疽诺卡菌感染的诊疗过程，协助临床筛选抗菌药物、调整用药剂量、甄别不良反应，并实施全程药学监护，为临床严重诺卡菌属细菌感染的诊治提供参考。

1 病例资料

1.1 一般资料

男性患者，62岁，体重60 kg，因“全身起疹伴瘙痒8个月，加重伴全身疼痛，发热2 d”于2023年10月5日在武汉市第一医院（以下简称“我院”）风湿免疫科就诊。门诊检查示：白细胞计数16.6×10^9 L^{-1}，血红蛋白105 g/L，中性粒细胞百分比94.1%，中性粒细胞绝对值15.63×10^9 L^{-1}，血清白蛋白31.3 g/L，肝肾指标正常。患者就诊前2 d出现四肢疼痛乏力、行走困难，因双肩、背疼痛无法完全平躺、间断发热入院。

1.2 既往史

患者既往反复发作类天疱疮，全身水疱、皮疹及瘙痒反复加重，多次入住皮肤科治疗，经甲泼尼龙片（44 mg，每天1次；并逐渐减量至4 mg，每天1次）+枸橼酸托法替布片（5 mg，每天1次）治疗后缓解；2023年3月，该患者确诊丙型病毒性肝炎，以盐酸可洛派韦胶囊（60 mg，每晚1次）+索磷布韦片（0.4 g，每晚1次）治疗；2023年8月，该患者确诊肺曲霉感染，以伏立康唑片（0.2 g，每12 h给药1次）治疗。

1.3 入院查体

患者身体可见多个包块，分别位于后背部（3 cm×4 cm，2个）、左侧腹部（3 cm×2 cm）、右肩部（4 cm×5 cm）、左髋部（2 cm×3 cm），质软，可触及液体；四肢可见散在分布的黄豆大小色素沉着；双侧病理征呈阳性；体表包块彩超检查示：左髋部、后背部、左侧腹部、右肩部皮下实性包块。10月6日，抽取腹部包块内脓液样本进行第二代测序（next-generation sequencing，NGS）检测，结果示皮疽诺卡菌阳性。多部位增强CT检查示：（1）右侧枕叶稍低密度影，考虑脓肿可能性大；（2）双肺多发结节、空洞、团块影，双肺下叶炎症性病变，双侧胸腔积液；（3）左侧乳腺区、右侧背部皮下、左侧肩胛骨旁、双侧腰大肌、右侧髂腰肌及竖脊肌多发软组织密度影，考虑脓肿；（4）颈胸腰段硬膜外脓肿。磁共振平扫检查示：脊髓内见囊性占位，右侧竖脊肌、左侧腰大肌见多发囊性灶可能。C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）为329.00 mg/L，血清降钙素原（procalcitonin，PCT）为0.73 μg/L，血清淀粉样蛋白A为205.6 mg/L。

1.4 入院诊断

入院诊断包括：（1）大疱性类天疱疮；（2）肺曲霉病；（3）皮疽诺卡菌感染；（4）播散性诺卡菌病。

2 治疗经过

入院第3天（10月8日），主管医生邀请其他学科（重症医学科、呼吸科、临床药学室、微生物室、骨科、神经外科、皮肤科）进行多学科会诊，由临床药师提议、呼吸科医生附议，共同完善该患者的治疗方案：注射用亚胺培南西司他丁钠（1 g，每8 h给药1次，静脉滴注）+利奈唑胺葡萄糖注射液（0.6 g，每12 h给药1次，静脉滴注）+复方磺胺甲噁唑片（0.96 g，每天2次，口服）+伏立康唑片（0.2 g，每12 h给药1次，口服）抗感染，同时予人血白蛋白（20 g，每天1次，静脉滴注）及静注人免疫球蛋白（pH4）（20 g，入院第3、4天各静脉滴注1次）+盐酸布桂嗪注射液（100 mg，必要时肌内注射1次）对症治疗。

10月6日，伏立康唑血药浓度监测结果示：患者伏立康唑血药谷浓度为6.38 mg/L。10月9日，复查示患者CRP降至181.00 mg/L，PCT降至0.23 μg/L。患者仍存在双上肢疼痛、四肢无力、下腹部胀痛等症状，并因双肩、背疼痛而无法完全平躺。临床药师发现患者复方磺胺甲噁唑片剂量不足（0.96 g，每天2次），遂根据患者体重调整为1.44 g，每天3次。10月11日，患者转入神经外科行硬膜外脓肿清除术，术中椎管引流出大量黄色黏稠脓液，术后携椎管引流管转入重症医学科进一步治疗。

10月14日，椎管引流液培养及鉴定结果示皮疽诺卡菌阳性，对阿莫西林/克拉维酸、阿米卡星、亚胺培南、利奈唑胺、复方磺胺甲噁唑、莫西沙星敏感，对克拉霉素、头孢曲松、妥布霉素耐药，对米诺环素中介；CRP为100.00 mg/L，PCT为0.28 ng/mL。主管医生继续予注射用亚胺培南西司他丁钠+利奈唑胺葡萄糖注射液+复方磺胺甲噁唑片+伏立康唑片抗感染治疗。

10月16日，患者晚间发作癫痫1次，并伴有肾功能恶化，主管医生于当晚停用伏立康唑片、利奈唑胺葡萄糖注射液的长期医嘱，并将注射用亚胺培南西司他丁钠减量至0.5 g，每8 h用药1次；当天18：00加用丙戊酸钠注射用浓溶液2 g（以0.9%氯化钠注射液稀释配制成40 mg/mL溶液，前5 min缓慢静推22 mL，再以1.5 mL/h持续泵入，直至次日9：00停止）。10月17日，临床药师考虑到亚胺培南西司他丁钠会导致丙戊酸钠疗效显著下降，遂建议换为左乙拉西坦片（0.5 g，每天2次）。医生采纳该建议，予左乙拉西坦片抗癫痫治疗至11月10日，患者用药期间未再出现癫痫症状。

10月17日，患者未再发作癫痫，但意识状态差，临床药师考虑精神异常和亚胺培南西司他丁钠密切相关，遂建议停用注射用亚胺培南西司他丁钠。医生采纳该建议，于次日停用亚胺培南西司他丁钠（停药时已使用1次）。复查CT示：患者双肺感染较前有明显吸收，左腰大肌、右髂肌、右侧竖脊肌内囊性病变较前缩小，颅内脓肿无加重表现。

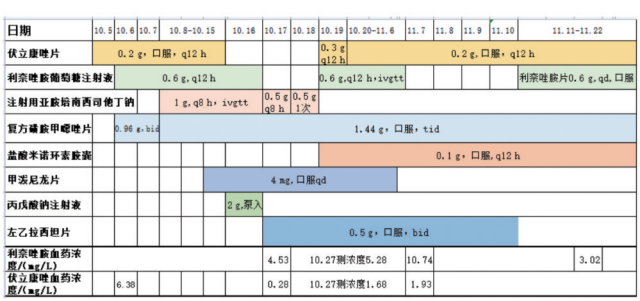
10月18日，患者行连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）以清除体内残余药物。10月19日，主管医生再次启用利奈唑胺葡萄糖注射液+复方磺胺甲噁唑片+伏立康唑片的治疗方案，并根据药敏试验结果加用盐酸米诺环素胶囊（0.1 g，每12 h用药1次，口服）抗感染。由于医生担心CRRT会降低伏立康唑血药浓度，遂将伏立康唑片加量至0.3 g，每12 h用药1次。临床药师考虑到伏立康唑主要经肝脏代谢，仅有少于2%的药物以原型经尿液排出，CRRT对其血药浓度影响甚微，增加剂量反而有浓度过高风险，故建议维持伏立康唑原剂量。医生接受该建议，于次日将伏立康唑剂量改为0.2 g，每12 h用药1次。

10月20日，患者行气管镜检查，发现其主气道内有大量黄脓痰，予灌洗抽吸。患者神智转清，停用CRRT。10月24日，复查磁共振，患者胸、腰部硬膜外脓肿较前明显好转，拔除胸、腰部硬膜外引流管；无发热，CRP及PCT较前明显下降。10月27日，查利奈唑胺血药浓度为5.28 mg/L，伏立康唑血药浓度为1.68 mg/L。10月28日，患者从重症医学科转入风湿免疫科治疗，继续使用伏立康唑片+利奈唑胺葡萄糖注射液+复方磺胺甲噁唑片+盐酸米诺环素胶囊抗感染治疗。

11月1日，患者痰培养示产气克雷伯菌阳性，对广谱青霉素类和第三、四代头孢菌素类耐药，对碳青酶烯类及头孢哌酮舒巴坦敏感。患者无发热，乏力不适好转，遂未调整抗感染方案。11月7日，复查患者利奈唑胺及伏立康唑血药浓度，其中利奈唑胺血药浓度为10.74 mg/L。临床药师考虑利奈唑胺血药浓度过高（超出正常范围2～8 mg/L上限），故建议停用该药。医生采纳该建议。同日，复查患者伏立康唑血药浓度为1.93 mg/L（在正常范围0.5～5 mg/L内），故维持伏立康唑剂量不变。11月11日，复查患者CRP降至10.00 mg/L，白细胞计数降至3.8×10^{9} L^{-1}，其皮下肿块缩小，疼痛明显缓解，医生予利奈唑胺片口服，并减量至0.6 g，每天1次。

11月22日，患者整体情况好转，准予出院，出院后继续口服利奈唑胺片（0.6 g，每天1次，口服）+复方磺胺甲噁唑片（1.44 g，每天3次，口服）+盐酸米诺环素胶囊（0.1 g，每12 h用药1次，口服）+伏立康唑片（0.2 g，每12 h用药1次，口服），临床药师嘱其定期复诊。

患者治疗期间具体药历和治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）结果见图1。



q12 h：每12 h给药1次；ivgtt：静脉滴注；qd：每天1次；q8 h：每8 h给药1次；bid：每天2次；tid：每天3次。

图1　患者药历图及TDM结果

3　分析与讨论

3.1　播散性皮疽诺卡菌感染的药物治疗方案选择

大多数诺卡菌病患者存在免疫功能异常，以肺部感染最为常见，且与肺曲霉病有相近的易感因素。该患者患有大疱性类天疱疮，长期使用激素及免疫抑制剂治

疗，存在免疫功能缺陷，故同时出现肺曲霉感染合并诺卡菌属细菌播散性感染。细菌培养及鉴定是诺卡菌病诊断的“金标准”。该患者腹部包块内脓液样品和椎管引流液样品均检出皮疽诺卡菌，可明确诊断为皮疽诺卡菌导致的播散性感染。研究指出，皮疽诺卡菌致病性强，可导致免疫功能缺陷患者发生侵袭性、致命性、播散性感染，其感染的最佳治疗方案是抗菌药物治疗结合手术清创[7]。因此，一旦明确皮疽诺卡菌感染，临床有必要尽早开始治疗[4,8]。由于药敏试验多以肉汤稀释法作为检测手段，所用试剂、材料成本较高，加上该类致病菌相对少见，多数医疗机构并未常规开展相关药敏试验，故临床初始选择抗菌药物只能参考现有基础研究结果和用药经验。

该患者最早NGS报告示皮疽诺卡菌阳性，结合已有文献报道[5]，考虑到其为播散性感染，无法排除中枢感染的可能，故在暂时没有药敏报告的情况下（10月8日，多学科会诊时），临床药师建议选择血脑屏障透过性良好的利奈唑胺，同时联合抗诺卡菌一线用药复方磺胺甲噁唑，再联合亚胺培南西司他丁钠治疗。根据已有文献报道，亚胺培南西司他丁钠常被推荐用于严重诺卡菌属细菌感染的治疗；利奈唑胺血脑屏障透过性好，且对诺卡菌属细菌的敏感度高，在我国几乎没有耐药报道[9]。复方磺胺甲噁唑是目前诺卡菌属细菌感染的一线用药，《桑福德抗微生物治疗指南（第50版）》推荐，针对诺卡菌属细菌感染，可采用复方磺胺甲噁唑（按甲氧苄啶计，每天15 mg/kg，分2～4次给药）+亚胺培南（0.5 g，每6 h用药1次）治疗。该患者体重为60 kg，予复方磺胺甲噁唑片（每片含活性成分磺胺甲噁唑0.4 g、甲氧苄啶0.08 g）1.44 g，每天3次，用量适宜。患者用药后，10月9日复查CRP降至181.00 mg/L，PCT降至0.23 μg/L。患者无发热，仍有双上肢疼痛、四肢无力、下腹部胀痛等症状，且因双肩、背疼痛而无法完全平躺。当日，临床微生物室副主任技师曾建议停用亚胺培南西司他丁钠，换成替加环素联合其他药物二联治疗，换药理由为该室曾在3例不同患者临床标本中检出皮疽诺卡菌，且均对亚胺培南中介。主管医生与临床药师沟通后，决定在药敏试验结果回报之前维持原抗感染方案不变；同时，临床药师建议微生物室技师先采用纸片法进行皮疽诺卡菌药敏试验以供临床参考。微生物室技师采用纸片法检测后反馈，皮疽诺卡菌对亚胺培南、利奈唑胺、阿米卡星、阿莫西林/克拉维酸的抑菌圈直径均超过30 mm，可维持原方案不变。10月14日，微生物室技师采用标准肉汤稀释法检测后反馈，皮疽诺卡菌对现有的亚胺培南、利奈唑胺、复方磺胺甲噁唑均敏感。在后续治疗中，由于患者发生癫痫，医生先减少亚胺培南西司他丁钠剂量，后因临床药师考虑患者意识状态不佳与亚胺培南西司他丁钠有关，遂停用该药；随后，医生依据药敏结果，换用盐酸米诺环素。10月17日，多部位CT检查结果显示，患者右侧枕叶圆形低密度影同前片（即10月9日的检测结果），双肺感染性病变较前片有明显吸收，左前胸壁皮下、左腰大肌、右髂肌、右侧竖脊肌内有囊性病变，多为感染，较前片有缩小，病灶明显缩小，说明该方案治疗有效。该患者共连续治疗35 d，病情好转出院，出院后继续使用利奈唑胺+复方磺胺甲噁唑+米诺环素抗诺卡菌属细菌感染，伏立康唑抗肺曲霉病。

在整个抗诺卡菌属细菌感染的治疗过程中，临床药师在循证证据的基础上协助医生合理遴选药物，并建立了医生、微生物室技师的沟通桥梁，为初期药物遴选提供了合理建议，保证了患者抗感染治疗的有效性和安全性。

3.2 针对癫痫发作的分析与处理

患者于抗诺卡菌治疗的第10天（10月16日）发作癫痫。由于患者10月6日测得伏立康唑谷浓度过高（6.38 mg/L），而根据中国药学会伏立康唑个体化用药相关指南，伏立康唑目标谷浓度宜为0.5～5 mg/L[10]，且已有血药浓度过高致精神异常类不良反应的报道[11]。医生考虑伏立康唑导致癫痫可能性大，故停用伏立康唑，并将亚胺培南西司他丁钠减量继续使用；10月17日，临床药师考虑精神异常可能还与亚胺培南西司他丁钠有关，遂建议停用该药。临床药师根据我国不良反应关联性评价方法进行判断——（1）时间关联性：在癫痫发作前几天，患者同时使用了伏立康唑、亚胺培南西司他丁钠、利奈唑胺、复方磺胺甲噁唑，四药均存在时间相关性。（2）既往是否有导致癫痫及精神异常相关不良反应报道：亚胺培南西司他丁钠、利奈唑胺、复方磺胺甲噁唑均具有良好的中枢屏障透过性，其中亚胺培南西司他丁钠导致癫痫的报道较为常见；利奈唑胺血脑屏障透过性虽较好，但其不良反应主要累及血液系统；复方磺胺甲噁唑亦可穿透血脑屏障，但中枢不良反应少见[12－13]。（3）停药或减量后，不良反应是否消失或减轻：10月17日，停用亚胺培南西司他丁钠、利奈唑胺、伏立康唑并予抗癫痫治疗后，患者神志恢复正常；10月19日，再次启用伏立康唑、利奈唑胺抗感染，患者未再出现癫痫症状。（4）再次使用药物后是否再次出现同样不良反应症状：未再使用亚胺培南西司他丁钠。（5）不良反应/事件是否可用合并药物、病情进展或其他治疗来解释：无论是大疱性类天疱疮、诺卡菌属细菌感染或肺曲霉病均不会引发精神异常的症状。综上，临床药师判断，该患者出现癫痫发作与亚胺培南西司他丁钠不良反应的关联性等级为“很可能”。

10月16日，医师予丙戊酸钠注射液抗癫痫治疗，临床药师建议更换为左乙拉西坦片（0.5 g，每天2次，口服）抗癫痫治疗。有文献报道，亚胺培南西司他丁钠联用可导致丙戊酸钠血药浓度降低，从而影响癫痫的控制效果[14-15]。左乙拉西坦为吡咯烷酮衍生物，生物利用度高、蛋白结合率低、不良反应少，被认为是使用亚胺培南西司他丁钠抗感染并发癫痫患者的理想替代药物[16]。医生采纳临床药师建议，停用亚胺培南西司他丁钠、丙戊酸钠，换用左乙拉西坦抗癫痫治疗后，患者神志正常，未再出现癫痫症状。

3.3 长疗程治疗的药学监护

诺卡菌属细菌感染的治疗时间长，尤其是播散性诺卡菌属细菌感染。有文献报道，播散性皮疽诺卡菌感染患者需接受利奈唑胺维持治疗17个月，方可痊愈[17]。长疗程的药物治疗需要进行密切的药学监护：利奈唑胺长疗程使用可能引发血液系统不良反应，如粒细胞减少、红细胞减少、血小板减少；2022年的《利奈唑胺治疗药物监测和个体化专家共识声明》建议对危重患者进行利奈唑胺血药浓度监测[18]。临床药师建议持续进行利奈唑胺血药浓度监测，确保用药安全。10月17日，患者利奈唑胺血药浓度监测结果为4.53 mg/L（正常范围为2～8 mg/L），当日患者已停用利奈唑胺近2 d；10月19日，患者再次启用利奈唑胺0.6 g，静脉滴注，每12 h用药1次；10月27日，复查利奈唑胺血药浓度为5.28 mg/L，药师建议保持现有方案不变。11月7日，患者利奈唑胺血药浓度监测结果为10.74 mg/L，超过正常范围上限，临床药师建议暂时停药；11月11日，复查患者CRP降至10.00 mg/L，白细胞计数降至3.8×10^{9} L^{-1}，皮下肿块缩小，疼痛明显缓解，改用利奈唑胺片（0.6 g，每天1次，口服）；11月13日，在给药3剂后复查患者利奈唑胺谷浓度为3.02 mg/L，血红蛋白稳定，血小板正常，无粒细胞减少等，继续保持治疗方案不变。

该患者同时使用伏立康唑抗肺曲霉病。根据中国药理学会的《伏立康唑个体化用药指南》进行血药浓度监测的成人患者拥有更高的感染治疗有效率[10]。有研究认为，伏立康唑谷浓度可影响疗效和安全性（肝毒性），但仅依赖于单一早期血药浓度检测结果可能会高估药物可治疗的患者比例，考虑到伏立康唑血药浓度的变化是不可预测的，推荐对于长期服用伏立康唑的患者，临床需行TDM以确保用药安全有效[19]。在临床药师建议下，该患者住院期间共进行了4次伏立康唑血液浓度监测，除了入院首次监测结果（6.38 mg/L）超出正常范围外，其余监测结果均在1.0～2.0 mg/L内，患者肝功能并无异常，用药期间也未出现视力等方面的异常。

患者出院后长期口服利奈唑胺片（0.6 g，每天1次，口服）+复方磺胺甲噁唑片（1.44 g，每天3次，口服）+盐酸米诺环素胶囊（0.1 g，每12 h用药1次，口服）+伏立康唑片（0.2 g，每12 h用药1次，口服）。临床需要定期监测患者血常规，警惕利奈唑胺导致粒细胞减少、贫血等不良反应。临床药师嘱患者多饮水，同时服用碳酸氢钠片碱化尿液，避免复方磺胺甲噁唑导致的结晶尿、血尿、管型尿等。复方磺胺甲噁唑过敏反应较为常见，且有迟发性过敏反应的报道，故临床药师嘱患者一旦出现皮疹、红斑等症状需要及时复诊。米诺环素可引发光敏性皮炎、眩晕、头痛等不良反应，故临床药师嘱患者用药期间需避免暴晒，并定期检查肝肾功能。

4 结语

本例患者为免疫抑制人群，合并大疱性类天疱疮、肺曲霉感染及全身多部位播散性诺卡菌属细菌感染，病情严重且复杂，且其感染的皮疽诺卡菌是所有诺卡菌属细菌中致病性最强的一种，对多种抗菌药物耐药，加之诺卡菌属细菌具有菌种多样、不同菌种对抗菌药物敏感性各异的特点[5]，故临床于患者病程早期对诺卡菌属细菌进行分离鉴定并尽早完善药敏试验非常重要。在治疗过程中，临床药师及时沟通微生物室进行纸片法药敏试验，为早期合理遴选药物提供了有效参考。对于皮疽诺卡菌，有报道指出其对复方磺胺甲噁唑、利奈唑胺、亚胺培南敏感度高[1]，对利奈唑胺、亚胺培南的敏感度为100%（中国）[2]。在治疗过程中，患者出现癫痫，临床药师经甄别后不排除与亚胺培南西司他丁钠有关，故建议停药，患者停药后好转。对于利奈唑胺的长期用药，临床药师告知临床需进行血药浓度监测，同时及时反馈监测结果以便临床进行剂量调整，最终患者并未出现相关血液系统不良反应。对于伏立康唑的使用，临床药师告知临床亦需进行血药浓度监测，用药期间，患者血药浓度基本维持在正常范围内，且肝肾功能及血常规指标均未见异常。本例患者病情重、治疗时间长，经过内外科的共同协作，以及医生、临床药师、微生物室技师的共同努力，最终好转出院，出院后继续口服利奈唑胺、伏立康唑、米诺环素治疗；后期需要进一步追踪患者的预后情况。

参考文献

[1] HAMDI A M，FIDA M，DEML S M，et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of *Nocardia* species from a tertiary hospital and reference laboratory，2011 to 2017[J]. Antimicrob Agents Chemother，2020，64(3)：e01868-e01819.

[2] HUANG L，CHEN X C，XU H P，et al. Clinical features，identification，antimicrobial resistance patterns of *Nocardia* species in China：2009-2017[J]. Diagn Microbiol Infect Dis，2019，94(2)：165-172.

[3] CLARK N M, REID G E, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Nocardia* infections in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(Suppl. 4): 83-92.

[4] BEUCLER N, FARAH K, CHOUCHA A, et al. *Nocardia farcinica* cerebral abscess: a systematic review of treatment strategies[J]. Neurochirurgie, 2022, 68(1): 94-101.

[5] 邓体瑛,胡志敏,徐清,等. 临床药师构建肺诺卡菌病会诊思维导图的临床药学实践[J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1899-1903.
DENG T Y, HU Z M, XU Q, et al. Clinical pharmaceutical practice of constructing mind map by clinical pharmacists for the consultation of pulmonary nocardiosis[J]. China Pharm, 2023, 34(15): 1899-1903.

[6] 叶晓芬,张捷青,金美玲. 临床药师对1例红斑狼疮合并诺卡菌感染治疗的药学监护:药物治疗中的"两点论"和"重点论"[J]. 上海医药, 2020, 41(21): 71-75.
YE X F, ZHANG J Q, JIN M L. Pharmaceutical care of anti-infection medication of 1 patient with lupus erythematosus and *Nocardia* by clinical pharmacists: "two point theory" and "key point theory" in drug therapy[J]. Shanghai Med Pharm J, 2020, 41(21): 71-75.

[7] GKRINIA E, BIZAKI-VALLASKANGAS A, RAUTIAINEN M, et al. *Nocardia farcinica* mastoiditis and epidural abscess in an immunocompetent patient: a rare entity[J/OL]. Ear Nose Throat J, 2022[2024-01-03]. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01455613221139400?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. DOI: 10.1177/01455613221139400.

[8] 毛雅云,陈磊,翁恒. 肺诺卡菌病25例临床特征分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 613-617.
MAO Y Y, CHEN L, WENG H. Clinical features of 25 cases of pulmonary nocardiosis[J]. Chin J Infect Chemother, 2020, 20(6): 613-617.

[9] WEI M, WANG P, QU J X, et al. Identification and antimicrobial susceptibility of clinical *Nocardia* species in a tertiary hospital in China[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017, 11: 183-187.

[10] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, 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.

[11] HAMADA Y, UEDA T, MIYAZAKI Y, et al. Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: a multicentre study conducted in Japan[J]. Mycoses, 2020, 63(8): 779-786.

[12] 杨华,魏晶,王嘉仡,等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 581-584.
YANG H, WEI J, WANG J Y, et al. Study on methods of adverse drug reaction/event reporting assessment[J]. Chin J Pharmacovigil, 2009, 6(10): 581-584.

[13] 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.
Special Committee of Infectious Diseases, Chinese Association of Medicine Education. Expert consensus on the clinical application of pharmacokinetic/pharmacodynamic theory of antimicrobial agents[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(6): 409-446.

[14] 卜跃华. 碳青霉烯类抗生素与丙戊酸的相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 469-470, 480.
BU Y H. The interration between carbapenem antibiotics and valproic acid[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2013, 29(6): 469-470, 480.

[15] 杜欣,李欣燚,谢晓慧,等. 碳青霉烯类药物对丙戊酸血药浓度影响及两药联用后癫痫发作影响因素:文献Meta分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 395-399.
DU X, LI X Y, XIE X H, et al. Effects of carbapenems on plasma concentrations of valproic acid and influencing factors of seizures after a combined usage of carbapenems and valproic acid: literature meta-analysis[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(4): 395-399.

[16] 王钰莹,于建海,赵丽平,等. 三种碳青霉烯类药物对肝功能不全的重症感染合并癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响及解决策略[J]. 中国全科医学, 2021, 24(增刊1): 52-54.
WANG Y Y, YU J H, ZHAO L P, et al. Effects of three carbapenems on the plasma concentration of sodium valproate in patients with severe infection complicated with epilepsy due to liver insufficiency and its solutions[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(Suppl. 1): 52-54.

[17] RIVERO A, GARCÍA-LÁZARO M, PÉREZ-CAMACHO I, et al. Successful long-term treatment with linezolid for disseminated infection with multiresistant *Nocardia farcinica*[J]. Infection, 2008, 36(4): 389-391.

[18] LIN B, HU Y M, XU P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid[J]. Front Public Health, 2022, 10: 967311.

[19] TRIFILIO S M, YARNOLD P R, SCHEETZ M H, et al. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 1793-1796.

(收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-07-05)
(编辑:张元媛)