1例军团菌重症肺炎抗感染治疗药学监护及文献分析Δ

李　芳[1*]，王　宁[2]，金　典[1]，龙秀英[2#]，曾尚霞[2]，魏京霞[1]（1.成都市第六人民医院药剂科，成都　610051；2.成都市第六人民医院神经内科，成都　610051）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）24-3081-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.20

摘　要　目的　为军团菌重症肺炎抗感染治疗药学监护提供治疗思路与参考。**方法**　临床药师参与1例军团菌重症肺炎患者治疗全过程，协助临床医师根据患者临床症状、体征、肺部影像学变化等，利用WUH（Winthrop-University Hospital criteria）评分系统评估感染病原体，利用其药学专业知识，建议哌拉西林钠他唑巴坦钠联合盐酸莫西沙星抗感染，实时监护患者的临床表现；及时发现患者谵妄和脂肪酶、淀粉酶、肝酶异常升高，分析原因后，先后建议调整治疗方案为哌拉西林钠他唑巴坦钠联合多西环素或阿奇霉素抗感染，并配合保肝治疗、肠内营养、肠外营养。此外，临床药师还密切关注患者的用药依从性并对其进行用药教育。**结果**　临床医师采纳临床药师的建议，患者治疗后好转出院，1个月后复查无反复。**结论**　临床药师在协助临床医师治疗军团菌重症肺炎时，不仅需关注患者临床症状、体征的改变，还需密切监测氟喹诺酮类、四环素类以及大环内酯类抗菌药物的不良反应，及时识别不良反应并提供治疗方案调整建议，并为患者提供全程药学监护，保证临床治疗的有效性和安全性。

关键词　重症肺炎；军团菌；药学监护；不良反应；临床药师；WUH评分系统

Anti-infective treatment for a severe case of *Legionella* pneumonia: pharmaceutical care and literature analysis

LI Fang[1], WANG Ning[2], JIN Dian[1], LONG Xiuying[2], ZENG Shangxia[2], WEI Jingxia[1] (1. Dept. of Pharmacy, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China; 2. Dept. of Neurology, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide certain therapeutic ideas and references for the pharmaceutical care of severe *Legionella* pneumonia in anti-infection treatment. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the entire treatment process of a patient with severe *Legionella* pneumonia, and assisted clinical physicians in evaluating the infecting pathogens using the WUH (Winthrop-University Hospital criteria) scoring system, based on the patient's clinical symptoms, physical signs, and changes in pulmonary imaging. Leveraging their pharmaceutical expertise, clinical pharmacists recommended a combination of piperacillin sodium and tazobactam with moxifloxacin hydrochloride for anti-infection treatment, and closely monitored the patient's clinical manifestations. They promptly identified delirium and abnormally elevated levels of lipase, amylase and liver enzymes, and successively suggested adjusting the treatment plan to a combination of piperacillin sodium and tazobactam with doxycycline or azithromycin for anti-infection after analyzing the causes, along with liver protection treatment, enteral nutrition, and parenteral nutrition. Additionally, clinical pharmacists closely monitor the patient's medication adherence and provide her with medication education. **RESULTS** The clinical physicians accepted the recommendations of the clinical pharmacists, and the patient improved after treatment and was discharged. A follow-up examination one month later showed no recurrence. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists, when assisting clinicians in treating severe *Legionella* pneumonia, not only pay attention to changes in the patient's clinical symptoms and physical signs, but also closely monitor the adverse reactions of fluoroquinolone, tetracycline, and macrolide antibiotics. They should promptly recognize adverse reactions and provide recommendations for adjusting treatment plans, as well as offer comprehensive pharmaceutical care throughout the patient's treatment, to ensure the effectiveness and safety of clinical therapy.

KEYWORDS　severe pneumonia; *Legionella*; pharmaceutical care; adverse reactions; clinical pharmacist; WUH scoring system

军团菌肺炎是由军团菌引起的细菌性肺炎，属于传染性疾病，是一种较为严重的社区获得性肺炎和院内感染。军团菌是一类需氧革兰氏阴性杆菌，是造成临床军团菌肺炎的主要病原体，广泛存在于温暖、潮湿的环境

Δ**基金项目**　成都市医学科研课题立项项目（No.2023641）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：catherine_lf@126.com

＃**通信作者**　主任医师。研究方向：脑血管病的防治。E-mail：464480368@qq.com

中，其病原学诊断较为困难。精准快速识别病原体是实现呼吸道感染疾病有效诊治的关键，但我国超过50%的肺炎患者未能明确病原体[1]。虽然宏基因组二代测序技术（metagenomics next-generation sequencing，mNGS）在精准快速识别特殊病原体方面具有一定的优势，但其费用较高、患者接受度较差以致临床应用受限。而在不具备mNGS检测的条件下，可结合患者临床体征、肺部影像学、既往用药，利用WUH（Winthrop-University Hospital criteria）评分系统评估患者是否感染了军团菌[2-3]。由于军团菌肺炎患者临床表现各异，治疗药物出现不良反应的个体化差异大，故该类患者尤其是重症患者的临床药物处置经验有限。本文回顾性分析临床药师参与1例军团菌所致重症肺炎患者的临床治疗过程，旨在为此类患者的早期识别、临床治疗及药学监护提供参考。

1 病例资料

患者，女性，47岁，2024年1月9日因“发热3 d，呕吐1 d，加重伴咳嗽半天”入院。入院前3 d，患者无明显诱因出现发热，伴全身酸痛，最高体温39.6 ℃，自行口服“感冒灵+布洛芬”后体温有下降，但反复波动。入院前1 d，患者餐后反复出现恶心、非喷射性呕吐，呕吐物为胃内容物，无咖啡色样物质或呕血，不伴腹痛、腹泻，间断干咳，于我院急诊就诊。血常规检查示：中性粒细胞百分数（neutrophil ratio，NEUT%）89.4%，C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）270.78 mg/L，其他指标无异常，未做特殊处理。入院前半天，患者再次出现发热，热峰39.8 ℃，伴头晕、全身乏力、恶心、呕吐、咳嗽，咯少许黄色黏痰，痰不易咳出，无咯血，无明显气促。入院后，患者血生化检查示：钠135.2 mmol/L，钾2.8 mmol/L，无机磷0.50 mmol/L。临床诊断为细菌性肺炎，给予注射用头孢美唑钠（2.0 g，静脉滴注，q12 h）抗感染，注射用法莫替丁（20 mg，静脉滴注，qd）抑制胃酸。患者用药后，症状无改善，体温升至40.2 ℃，心率119次/min。胸部CT检查示：右肺上叶后段、下叶散在斑片影，伴右肺下叶大片肺组织实变，多系感染。入院诊断：（1）细菌性肺炎；（2）电解质紊乱（低钾、低钠、低磷血症）。

2 主要诊治过程

2024年1月9日（入院第1天），临床医师经验性给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5 g，静脉滴注，q8 h）抗感染，纠正电解质紊乱。用药后，患者复查电解质示：钠131.8 mmol/L，钾2.4 mmol/L，无机磷0.52 mmol/L。

2024年1月10日（入院第2天），患者神志清楚，咯少许黄痰，右肺湿啰音明显，心率125次/min，心律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，体温39.5 ℃，呼吸22次/min，血压91/52 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），指氧饱和度96%；实验室指标检查示：NEUT%94.6%，CRP 288.12 mg/L，淋巴细胞绝对值0.3×10^9 L^{-1}，淋巴细胞百分数4.0%，钠125.3 mmol/L，钾3.7 mmol/L，无机磷0.12 mmol/L，血小板计数（platelet count，PLT）100×10^9 L^{-1}，降钙素原3.040 ng/mL，白细胞介素6 574 pg/mL，乳酸脱氢酶（lactic dehydrogenase，LDH）532 U/L，天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）69 U/L。尿常规检查示：隐血2+。患者流感病毒A型、B型IgM抗体检测均为阳性，甲、乙流感病毒核酸检测均为阴性。临床医师考虑到患者反复高热，故联合磷酸奥司他韦胶囊（75 mg，口服，bid）抗病毒，继续纠正电解质紊乱。

2024年1月11日（入院第3天），患者咳嗽咯痰未加重，精神差，反复发热，热峰39 ℃，间断谵妄，右肺湿啰音明显，颈阻阴性，NEUT%、CRP均未见明显下降，钠、无机磷均持续降低。结合患者临床症状、体征，临床医师不排除患者颅内感染可能，逐转神经内科后行腰穿脑脊液常规及生化检查，结果未见明显异常。当日下午，患者指氧饱和度下降至89%，心率105次/min。临床药师考虑到患者使用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗超48 h，β-内酰胺类抗菌药物可能未有效覆盖致病菌，建议联合盐酸莫西沙星注射液（0.4 g，静脉滴注，qd）抗感染。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月12日（入院第4天），患者谵妄明显，呼吸急促，双肺湿啰音明显，颈阻阴性。复查胸部CT示：（1）双肺散在多发大片磨玻璃影及实变影，右肺为重，较前明显加重，多系感染（不典型病原体肺炎）；（2）双侧胸腔少量积液，右侧稍多。实验室指标检查示：NEUT% 88.4%，CRP 260.27 mg/L，白蛋白25.2 g/L，钠137.7 mmol/L，钾3.2 mmol/L，无机磷0.53 mmol/L，肌酸激酶564 U/L，降钙素原4.034 ng/mL，白细胞介素6 152.582 pg/mL。当日16:35，患者谵妄明显加重，呼吸40次/min，吸氧状态下指氧饱和度86%，转重症监护病房进一步治疗。临床药师考虑不排除莫西沙星导致谵妄加重可能，建议停用莫西沙星；同时，追问患者得知，其既往有被兔抓伤史与宠物接触史，考虑不典型病原体的可能性大。临床药师于当日联合临床医师、影像科医师，结合患者临床症状、体征、既往用药、肺部影像学变化，利用WUH评分系统[2]评估本例患者临床诊断为军团菌重症肺炎，经验性选择联合盐酸多西环素分散片（0.1 g，口服，q12 h）抗感染。

2024年1月13日（入院第5天），患者仍有谵妄，持续高流量氧疗下血氧饱和度可维持在95%，体温36.7 ℃。实验室指标检查示：NEUT% 90.2%，CRP 254.84 mg/L，降钙素原、白细胞介素6较前均明显下降。

患者躁动不安，无法配合纤维支气管镜检查，故未送检支气管灌洗液进行mNGS检测。

2024年1月14日（入院第6天），患者谵妄较前改善，无烦躁，体温36.7 ℃，考虑当前治疗方案抗感染有效，继续当前治疗方案。患者家属拒绝纤维支气管镜检查。

2024年1月15日（入院第7天），患者对答切题，感染指标好转，但淀粉酶（203 U/L）、脂肪酶（217 U/L）均异常升高。临床药师考虑不排除多西环素所致可能，暂密切监测。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月16日（入院第8天），患者高级神经活动正常。复查胸部CT示：（1）双肺散在多发大片磨玻璃影及实变影，右肺为重，较前病灶部分吸收，左肺上叶尖后段（IM95）新增少许炎性灶；（2）双侧胸腔少量积液，较前略多，双肺下叶部分外压性不张。腹部CT未见明显异常。临床药师建议继续哌拉西林钠他唑巴坦钠联合多西环素抗感染，停用奥司他韦（临床药师梳理患者奥司他韦胶囊剩余数量，发现患者未按要求服用）。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月17日（入院第9天），患者症状好转，生命体征平稳，转神经内科继续治疗，相关感染性指标均明显好转，但实验室指标检查示：丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）164 U/L，AST 245 U/L，淀粉酶335 U/L，脂肪酶287 U/L，较前进一步升高。临床药师考虑为多西环素所致药物不良反应，建议调整为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5 g，静脉滴注，q8 h）联合注射用阿奇霉素（0.5 g，静脉滴注，q24 h）抗感染，多烯磷脂酰胆碱胶囊（456 mg，口服，tid）联合异甘草酸镁注射液（200 mg，静脉滴注，qd）保肝。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月18日（入院第10天），患者神志清楚，低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）3.52 mmol/L，脂肪酶和淀粉酶均有下降趋势。

2024年1月19日（入院第11天），患者咳嗽咯痰较前明显改善，右肺呼吸音减低，双肺底可闻及少许湿啰音。胸部CT检查示：双肺散在多发大片磨玻璃影及实变影较前进一步明显吸收，双侧胸腔少量积液。患者家属诉患者既往饮食较差，临床药师建议加强患者肠内营养，同时辅以复方氨基酸注射液（18AA-Ⅱ）与中/长链脂肪乳注射液（C6～24）进行肠外营养。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月22日（入院第14天），患者症状、临床体征均较前进一步好转，甘油三酯1.95 mmol/L，总胆固醇6.07 mmol/L，LDL-C 3.97 mmol/L，肠内营养恢复尚可。临床药师建议停用肠外营养，继续进行肠内营养。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月26日（入院第18天），患者神志清楚，对答切题，无明显咳嗽咯痰，右肺可闻及少许湿啰音，脂肪酶、淀粉酶、肝酶均恢复正常，血脂持续升高。结合患者近期有肝损伤表现，临床药师建议给予对肝脏影响较小的瑞舒伐他汀钙片（10 mg，口服，qd）进行降血脂。临床医师采纳临床药师建议。

2024年1月29日（入院第21天），患者复查胸部CT示：双肺仅见右肺上下叶感染灶，右侧胸腔少量积液较前明显减少。临床药师联合查房后，建议患者出院后以盐酸莫西沙星片（0.4 g，口服，qd）序贯治疗1周。临床医师采纳临床药师建议。

2024年3月7日，患者复查胸部CT示：右肺下叶少许条索影，右肺上叶（IM130）见单发钙化结节影；血常规、凝血指标、肝酶检查均无异常；血生化检查示：总胆固醇9.39 mmol/L，LDL-C 6.33 mmol/L。临床药师反复询问患者家属，患者女儿诉患者出院后未按要求服用瑞舒伐他汀钙片，饮食无特殊调整。临床药师建议患者尽快去临床专科接受专业指导，并定期复查血脂。

3 分析与讨论

3.1 军团菌肺炎病原体判断

患者入院前、后均经验性使用β-内酰胺类抗菌药物头孢美唑、哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染，入院第2天患者仍高热，鉴于甲、乙流感病毒核酸检测均为阴性，临床医师给予奥司他韦抗病毒，但在入院第4天患者临床体征进行性加重。根据《2016年中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》，推荐在以下特定情况下积极进行军团菌筛查：（1）群聚性发病；（2）发病前2周有外出旅居史；（3）免疫缺陷者；（4）重症社区获得性肺炎；（5）影像学提示双侧胸腔积液、双肺多叶病灶；（6）初始经验性治疗效果欠佳[4]。结合患者入院第4天复查胸部CT结果，临床通过WUH评分系统以及积极寻找其他病原学依据对感染病原体种类进行双向判定。

3.1.1 WUH评分系统判定

患者入院后实验室指标检查示电解质紊乱，低钠、低钾、低磷血症，临床考虑为患者近期患病饮食不佳导致，但积极对症补充电解质治疗后，临床疗效不佳。因此，临床药师联合临床医师结合相关指南推荐，利用WUH评分系统对感染病原体进行临床判断。1988年Cunha教授首先提出了WUH评分系统，共计6项[2]：（1）体温＞39.4 ℃——本例患者入院时体温40.2 ℃；（2）CRP＞187 mg/L——本例患者入院后CRP 288.12 mg/L；（3）PLT＜171×10^9 L^{-1}（如正常下限为125×10^9 L^{-1}，则建议PLT＜200×10^9 L^{-1}）——本例患者入院后PLT

100×10^9 L^{-1}；(4)钠＜133 mmol/L——本例患者入院后钠131.8 mmol/L；(5)LDH＞225 U/L——本例患者入院后LDH 532 U/L；(6)干咳（包括不咳嗽、少痰，多痰排除）——本例患者入院前1天，间断干咳。每项若符合计1分，共计6分，得分3分为“可能诊断”，4分为“可能极大”，5分以上为“确诊”[2]。本例患者WUH评分为6分，达到临床确诊军团菌肺炎的标准。2017年Cunha教授更新了WUH评分系统，具体评分标准如下[3]：(1)体温＞38.9 ℃（伴有相对缓脉）——本例患者入院时体温40.2 ℃，心率119次/min；(2)红细胞沉降率＞90 mm/h或CRP＞180 mg/L——本例患者入院后CRP 288.12 mg/L；(3)铁蛋白＞2倍——本例患者未测；(4)低磷血症——本例患者入院前无机磷0.50 mmol/L；(5)肌酸激酶升高＞2倍——本例患者肌酸激酶564 U/L，高于正常高值的2倍；(6)镜下血尿——本例患者尿常规隐血2+。如符合其中3项及以上，则高度怀疑军团菌肺炎[3]。本例患者除铁蛋白未测外，其余5项均符合，且β-内酰胺类抗菌药物治疗无效，故高度怀疑军团菌肺炎。

3.1.2　其他临床辅助证据支持

患者入院第4天胸部CT示双肺散在多发大片磨玻璃影及实变影等。临床医师与影像科医师共同阅片后，考虑患者为肺泡性肺炎，并伴有间质性改变以及肺小叶闲置，影像学结果支持军团菌肺炎的结论。与此同时，临床药师通过查询UpToDate临床决策支持系统，基于以下特征可高度怀疑患者军团菌感染：(1)胃肠道症状，如恶心、呕吐和腹泻——本例患者入院前1天出现恶心呕吐；(2)低钠血症——本例患者入院后第1天血钠131.8 mmol/L，临床对症补钠后第2天复查血钠125.3 mmol/L；(3)肝转氨酶升高——本例患者入院后AST 69 U/L；(4)CRP超过100 mg/L——本例患者入院后CRP 288.12 mg/L；(5)β-内酰胺类单药治疗无效——本例患者入院后临床给予哌拉西林钠他唑巴坦钠单药抗感染治疗后其临床体征、胸部CT仍在进行性加重。

综上，结合患者临床症状、体征、肺部影像学变化、既往用药以及WUH评分系统，综合考虑患者临床诊断为军团菌重症肺炎。

3.2　军团菌肺炎抗感染治疗方案

美国感染病学会指南推荐，在未获得确切病原体时，基于对非典型病原体的考虑，可经验性选择氟喹诺酮类或大环内酯类抗菌药物抗感染。氟喹诺酮类抗菌药物在4-喹诺酮母核的C6位引入氟原子、C7位引入哌嗪基，使其与DNA回旋酶的亲和力和抗菌活性显著升高，能有效抑制非典型病原体的DNA合成和复制[3]；大环内酯类抗菌药物则通过与细菌核糖体50S亚基结合，阻碍肽链延伸，抑制非典型病原体蛋白质的合成从而发挥作用[4]。临床治疗团队结合患者临床体征、实验室指标、肺部影像学变化等，利用WUH评分系统进行评分，初步诊断患者为军团菌肺炎，且合并军团菌感染后低钠血症可能性大[5]。临床药师以“军团菌、氟喹诺酮、大环内酯”为关键词在中国知网、PubMed等数据库进行检索，结果未检索到对两种药物治疗效果进行对比分析的前瞻性试验，但有一项Meta分析认为大环内酯类抗菌药物与氟喹诺酮类抗菌药物在治疗军团菌肺炎时效果相当[6]。早在1995年，Edelstein[7]指出治疗重症或免疫力低下的军团菌肺炎应优选氟喹诺酮类抗菌药物。Natås等[8]报道了近年来军团菌对阿奇霉素的敏感性降低，但对氟喹诺酮类抗菌药物的敏感性未降低。2024年，Wang等[9]报道了1例采用莫西沙星治疗军团菌肺炎无效、调整为奥马环素后治疗成功的病例，提示新型四环素类衍生物或可成为氟喹诺酮类抗菌药物治疗无效或有禁忌证时的替代药物。另有研究提示，与大环内酯类抗菌药物相比，氟喹诺酮类抗菌药物可能在降低患者死亡率、缩短住院时间方面具有优势[10]。莫西沙星是8-甲氧氟喹诺酮类抗菌药物，其化学结构中氟原子具有较高脂溶性，可透过血脑屏障，阻断γ-氨基丁酸与受体结合，提高中枢神经系统兴奋性，导致患者出现谵妄及癫痫样发作[11]。尽管军团菌可能会累及神经系统导致患者谵妄，但本例患者给予莫西沙星后谵妄明显加重，临床药师考虑不排除莫西沙星导致谵妄加重可能，故建议停用莫西沙星。患者停用莫西沙星后，谵妄较前改善。结合患者既往宠物接触史，临床药师考虑患者除军团菌感染外，其他非典型病原体如鹦鹉热衣原体、兔热等也不排除，故经验性建议联合能覆盖上述致病菌的抗菌药物多西环素抗感染。多西环素是四环素类抗菌药物，其通过与细菌30S核糖体亚基结合从而抑制细菌蛋白质的合成，对多种非典型病原体、革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌均有抑菌活性[12]。患者给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠联合多西环素抗感染治疗后，未再发热，临床症状及体征好转，感染指标下降，胸部CT示病灶明显减少。后期患者出现脂肪酶、淀粉酶持续性升高和肝酶升高，临床药师考虑是多西环素所致药物不良反应，故建议停用多西环素，再次调整抗感染方案并使用保肝药物。临床医师采纳临床药师建议后，患者脂肪酶、淀粉酶、肝酶恢复正常。目前关于军团菌肺炎的抗感染疗程无统一的标准，但一般推荐抗感染治疗疗程为7～14 d，对于存在免疫功能障碍者可能会延长至21 d[13]，这需根据患者的临床症状、体征进行综合评估，制定个体化的给药方案。

3.3 药学监护

3.3.1 莫西沙星诱导谵妄加重的药学监护

临床药师对本例患者进行指标监测，发现患者入院后反复高热、相关炎症指标未见明显下降，入院第3天出现间断谵妄，脑脊液检查未见异常，结合患者哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染超48 h，考虑其未能有效覆盖致病菌，故建议联合莫西沙星以覆盖非典型病原体。患者当时已出现谵妄，莫西沙星可能会诱导加重神经系统反应，如谵妄、躁动、烦躁等。临床药师监测其相关临床体征并进行药学监护，发现次日下午患者谵妄明显加重，躁动不安，临床药师考虑不排除莫西沙星导致神经系统症状加重可能，建议停用莫西沙星，并结合患者既往生活史、病情变化，建议联合多西环素抗感染。临床医师采纳临床药师建议，调整治疗方案后，患者谵妄症状明显减轻至完全缓解，后未再出现精神异常，且感染指标下降，临床体征好转，提示治疗有效。

3.3.2 多西环素致脂肪酶、淀粉酶、肝酶升高的药学监护

临床药师发现患者2024年1月15日临床症状、感染指标好转，但脂肪酶、淀粉酶均异常升高，分析感染所致脂肪酶、脂肪酶上升的可能性较小；1月16日，患者复查腹部CT未见明显异常；1月17日，患者脂肪酶、淀粉酶均持续升高。临床药师梳理患者用药情况并查阅文献，发现多西环素可致胰腺炎，但较为罕见[14]。Moy等[15]曾报道了1例51岁男性患者使用多西环素所致的胰腺炎，使用药物3 d后脂肪酶5 410 U/L，淀粉酶1 304 U/L。赖宗强等[16]报道了1例使用四环素类药物替加环素治疗鹦鹉热衣原体感染后患者脂肪酶、淀粉酶均升高，停用该药后患者相关指标恢复正常。上述病例提示多西环素可导致脂肪酶和淀粉酶升高。因此，临床药师怀疑多西环素与本例患者脂肪酶和淀粉酶持续升高高度相关，为避免出现药源性胰腺炎，根据军团菌抗感染指南[12]，结合患者既往使用莫西沙星后谵妄加重，临床药师建议将多西环素调整为阿奇霉素抗感染，并加用多烯磷脂酰胆碱与异甘草酸镁保肝。临床医师采纳临床药师建议调整治疗方案后，患者脂肪酶和淀粉酶较前有所下降，同时，临床药师密切监测患者相关指标。1月26日，患者淀粉酶和脂肪酶均恢复正常，因此考虑患者脂肪酶和淀粉酶异常系多西环素的药物不良反应。

本例患者入院时肝酶无异常，使用多西环素5 d后ALT 164 U/L、AST 245 U/L，由于多西环素经肝脏灭活，临床药师考虑患者肝酶升高与该药相关。Pan等[17]报道了1例50岁的白人妇女，因痤疮长期口服多西环素，在此期间未服用其他药物，14个月后AST 222 U/L、ALT 445 U/L，肝活检提示小叶性肝炎，临床倾向于多西环素所致自身免疫性肝炎，停用多西环素后患者肝酶恢复正常。多西环素可引起肝酶升高，且可发生于既往无药物不良反应的人群，大多倾向与患者自身免疫反应相关，该损伤与米诺环素的损伤相似，米诺环素与*HLA-B**35：02相关[18]。临床医师采纳临床药师建议，本例患者停用多西环素并进行保肝治疗后，患者肝酶逐渐降低，并于停药9 d后恢复正常，1个月后复查无反复。

3.3.3 肠外营养的药学监护

本例患者治疗过程中，甘油三酯出现过短暂升高，临床药师考虑与静脉输注脂肪乳相关，在监测到甘油三酯升高后，及时停用了脂肪乳，并建议患者进行肠内营养。

3.4 军团菌感染治疗药学监护中关注的重点问题

3.4.1 及时重整治疗药物，关注用药错误

患者入院后感染症状重、病情进展迅速，实验室指标检查示低钠、低钾、低磷，电解质紊乱纠正困难。患者流感病毒A型、B型IgM抗体均阳性，甲、乙流感病毒核酸阴性，临床仍经验性使用奥司他韦抗病毒。后经多科室讨论，结合患者胸部CT表现，考虑军团菌感染导致的重症肺炎。后续治疗过程中，临床药师密切监测患者的临床体征，重整抗感染治疗药物，及时建议临床停用相关药物。对于部分口服药物，临床药师在每日查房时通过床旁询问、盘点药品等方式监测患者用药依从性，同时加强用药教育。

3.4.2 实时评估患者病情，动态调整抗感染治疗药物

本例患者治疗前期哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染效果不佳，结合WUH评分结果高度怀疑军团菌肺炎，及时给予哌拉西林钠他唑巴坦钠联合多西环素抗感染。临床药师实时评估患者病情，发现患者脂肪酶、淀粉酶、肝酶均异常升高，考虑与多西环素相关，故建议停用多西环素，调整为阿奇霉素。临床医师采纳临床药师建议。

4 结语

军团菌肺炎是一种罕见但高病死率的肺部感染类型，精准识别疑似患者，及时进行病原学检测以采取恰当诊治，是降低病死率、改善远期预后的关键。军团菌的病原学确认较为困难，目前下呼吸道标本中分离培养出病原体仍是军团菌肺炎病原学诊断的“金标准”，但由于其培养条件苛刻、技术水平要求高等原因，造成阳性分离率很低。虽然近年来mNGS监测为临床军团菌的诊疗提供了参考，但由于价格昂贵严重限制了其使用。本文根据患者临床症状、体征、胸部CT，以及利用WUH评分系统，及时识别军团菌肺炎，并给予患者精准抗感染治疗。临床药师实时监测患者的临床表现，及时发现

其异常表现，并查询相关文献，分析异常原因，提供调整治疗建议。此外，临床药师还密切关注患者的用药依从性，细致耐心地进行用药教育，并督促其用药。综上，临床药师利用自己的药学专业知识为军团菌肺炎患者制定个体化用药方案提供建议，并为患者提供全程药学监护，保障了患者的用药安全性和有效性。

参考文献

[1] 邹晓辉，曹彬. 呼吸道感染病原学诊断年度进展2021[J]. 中华结核和呼吸杂志，2022，45(1)：78-82.
ZOU X H，CAO B. Advances in pathogen diagnosis of respiratory infection diseases in 2021[J]. Chin J Tuberc Respir Dis，2022，45(1)：78-82.

[2] GUPTA S K，IMPERIALE T F，SAROSI G A. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify *Legionella* pneumonia[J]. Chest，2001，120(4)：1064-1071.

[3] CUNHA C B，CUNHA B A. Antimicrobial therapy for Legionnaire's disease：antibiotic stewardship implications[J]. Infect Dis Clin North Am，2017，31(1)：179-191.

[4] 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.
Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of adult community-acquired pneumonia in China：2016 edition[J]. Chin J Tuberc Respir Dis，2016，39(4)：253-279.

[5] 袁世洋，谢军平. 军团菌肺炎致低钠血症机制的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志，2017，40(10)：772-774.
YUAN S Y，XIE J P. Research progress of hyponatremia caused by *Legionella* pneumonia[J]. Chin J Tuberc Respir Dis，2017，40(10)：772-774.

[6] BASILIM A，WALI H，RABAAN A A，et al. Efficacy of empiric macrolides versus fluoroquinolones in community-acquired pneumonia associated with atypical bacteria：a meta-analysis[J]. Respir Med Res，2022，82：100931.

[7] EDELSTEIN P H. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease：a review[J]. Clin Infect Dis，1995，21(Suppl. 3)：S265-S276.

[8] NATÅS O B，BREKKEN A L，BERNHOFF E，et al. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to antimicrobial agents and the presence of the efflux pump LpeAB[J]. J Antimicrob Chemother，2019，74(6)：1545-1550.

[9] WANG Y，YI S M，HUANG S M，et al. Efficacy of omadacycline in the treatment of *Legionella* pneumonia：a case report[J]. Front Cell Infect Microbiol，2024，14：1380312.

[10] KATO H，HAGIHARA M，ASAI N，et al. Meta-analysis of fluoroquinolones versus macrolides for treatment of Legionella pneumonia[J]. J Infect Chemother，2021，27(3)：424-433.

[11] DE SARRO A，DE SARRO G. Adverse reactions to fluoroquinolones：an overview on mechanistic aspects[J]. Curr Med Chem，2001，8(4)：371-384.

[12] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组，中华预防医学会医院感染控制分会，中国药理学会临床药理分会，等. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识[J]. 中华医学杂志，2023，103(30)：2281-2296.
Editing Group for Multidisciplinary Expert Consensus on the Rational Use of Tetracyclines Commonly Used in Clinical Practice，Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association，Clinical Pharmacology Branch of Chinese Pharmacological Society，et al. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice[J]. Natl Med J China，2023，103(30)：2281-2296.

[13] CHAHIN A，OPAL S M. Severe pneumonia caused by *Legionella pneumophila*：differential diagnosis and therapeutic considerations[J]. Infect Dis Clin North Am，2017，31(1)：111-121.

[14] CHOPRA I. New developments in tetracycline antibiotics：glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors[J]. Drug Resist Updat，2002，5(3/4)：119-125.

[15] MOY B T，KAPILA N. Probable doxycycline-induced acute pancreatitis[J]. Am J Health Syst Pharm，2016，73(5)：286-291.

[16] 赖宗强，李俊，商永光. 1例鹦鹉热衣原体重症肺炎患者的抗感染治疗及药学监护[J]. 中国药房，2024，35(2)：242-246.
LAI Z Q，LI J，SHANG Y G. Anti-infection treatment and pharmaceutical care for a patient with severe pneumonia caused by *Chlamydia psittaci*[J]. China Pharm，2024，35(2)：242-246.

[17] PAN J J，PROMRAT K. Doxycycline-induced autoimmune hepatitis[J]. ACG Case Rep J，2020，7(8)：e00440.

[18] URBAN T J，NICOLETTI P，CHALASANI N，et al. Minocycline hepatotoxicity：clinical characterization and identification of HLA-B*35：02 as a risk factor[J]. J Hepatol，2017，67(1)：137-144.

（收稿日期：2024-07-20　修回日期：2024-11-13）
（编辑：邹丽娟）