

## 肺曲霉病合并横纹肌溶解综合症患者的药学监护<sup>△</sup>

刘 珏<sup>1,2\*</sup>, 汪 震<sup>2#</sup> (1.华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院药学部, 武汉 430014; 2.华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2852-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.38

**摘要** 目的:探讨临床药师在肺曲霉病合并横纹肌溶解综合症(RM)患者治疗中的作用。方法:临床药师参与肺曲霉病合并RM患者的药物治疗过程,协助医师从RM的治疗、抗感染及护肝等角度对药物治疗方案进行了优化和完善,先后建议停用双环醇片,继续使用注射用米卡芬净50 mg, ivgtt, qd抗感染治疗;暂停使用护肝药物复方甘草酸苷;并与医师密切观察药物治疗效果及药品不良反应。结果:医师采纳临床药师建议,患者病情得到有效控制,24 d后出院。结论:临床药师参与肺曲霉病合并RM患者的治疗过程,可协助医师完善用药方案,有助于临床合理用药,保障患者用药安全。

**关键词** 肺曲霉病;横纹肌溶解综合症;临床药师;药学监护

### Pharmaceutical Care for Patient with Pulmonary Aspergillosis Complicated with Rhabdomyolysis

LIU Jue<sup>1,2</sup>, WANG Zhen<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the therapy for patient with pulmonary aspergillosis complicated with rhabdomyolysis (RM). METHODS: Clinical pharmacists participated in the therapy for RM patients with pulmonary aspergillosis, and assisted physicians to optimize and improve therapy plan from RM therapy, anti-infection and liver protection: stop taking Bicyclol tablet, continue Micafungin for injection 50 mg, ivgtt, qd for anti-infection; suspend liver-protective drug Compound glycyrrhizin; closely monitor therapeutic efficacy and ADR. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and the situation of RM were improved. The patient were discharged from hospital 24 d later. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in therapy for RM patient with pulmonary aspergillosis and assist physicians to improve therapy plan, which contribute to rational drug use and the safety of drug use.

**KEYWORDS** Pulmonary aspergillosis; Rhabdomyolysis; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

横纹肌溶解综合征(Rhabdomyolysis, RM)是由创伤、缺血、药物、毒性物质、代谢或感染等原因所导致的骨骼肌纤维膜完整性受损,使得细胞内大量毒性物质释放入血液循环中,引起内环境紊乱、急性肾衰竭等组织器官损害的临床综合征。约80%的RM由药物引起,且病因十分复杂<sup>[1-2]</sup>。当发生RM时,首先要明确并排除RM的诱因。因此,是否由药物引起及如何使用药物治疗处理患者的基础疾病合并RM便成为临床亟需解决的问题。本文通过分析临床药师参与1例肺曲霉病合并RM患者的药物治疗过程,探讨临床药师在药学监护中的作用,为广大临床药师开展工作提供参考。

#### 1 病例资料

患者,男性,65岁,因“间断发热咳嗽20 d以上”入院。患者因“发热伴乏力、纳差7 d伴意识障碍、四肢抖动1 d”在当地县医院住院治疗13 d,诊断为“发热伴血小板减少综合征(蜱虫病)”,具体诊治过程不详,病情稍缓解,但仍有间断发热,咯血

2次,量不多,痰中带血丝,最高体温(T)38.3℃,无头晕头痛、心悸胸痛、腹痛腹泻、尿频尿急尿痛等症状。1个月前于外院头部CT示双侧基底节腔隙性脑梗塞,轻度脑萎缩;20 d前于外院肺部CT示双肺多发感染并纵膈淋巴结增多;其痰液标本多次检出真菌。为求进一步诊治,患者遂来我院,门诊以“肺部感染”收治入院。既往否认高血压、肝炎、结核、糖尿病病史;1年前有青霉素过敏史(红疹);否认其他药物过敏史。

入院查体:T 36.7℃,心率(HR)89次/min,呼吸(R)20次/min,血压(BP)122/79 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。患者神志清楚,精神一般,双侧瞳孔等大等圆(约3 mm),对光反射存在;双侧锁骨上窝未触及淋巴结肿大,皮肤巩膜无黄染;双肺呼吸音粗,左中下肺可闻及湿性啰音;心律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音;腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,肾区无叩痛,双下肢不肿;生理反射存在,病理反射未引出。心电图示心房颤动(V5、V6脱落)。实验室检查:白细胞计数(WBC)11.62×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比(N%)83.1%,红细胞

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院  
昆明贝克诺顿制药有限公司

△基金项目:武汉市2014年科技人才培育计划“晨光”计划项目(No.2014070404010226);武汉市中青年医学骨干人才培养项目

\*副主任药师,博士。研究方向:临床药学和神经药理。电话:027-82201722。E-mail:15562399@qq.com

#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-82201756。E-mail:103727913@qq.com

(RBC)  $4.02 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ , 血红蛋白 129.0 g/L, 血小板  $306.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 凝血酶原时间 14.9 s, 纤维蛋白原 6.57 g/L, D-D 二聚体定量 8.13  $\mu\text{g/ml}$ , 红细胞沉降率(ERS) 81 mm/h, 白蛋白 26.9 g/L, 球蛋白 44.4 g/L, 肾功能电解质正常, 丙氨酸转氨酶(ALT) 71 U/L, 天冬氨酸转氨酶(AST) 76 U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT) 214 U/L, 肌酸激酶(CK) 1 151 U/L, 氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 1 241 pg/ml, 血脂尚可, 葡萄糖 7.85 mmol/L。

入院诊断: 肺部病变原因待查(细菌? 真菌? 结核? 其他?)。

## 2 治疗经过

患者入院后, 给予注射用替考拉宁(他格适) 0.4 g, ivgtt, qd 抗炎, 注射用比阿培南(安信) 0.3 g, ivgtt, q8 h 抗感染, 注射用多索茶碱 0.3 g, ivgtt, qd 平喘, 盐酸氨溴素注射液(沐舒坦) 150 mg, ivgtt, qd 化痰等对症治疗。

入院第 6 天, 从患者的纤支镜冲洗液标本中检出烟曲霉, 加用注射用米卡芬净 50 mg, ivgtt, qd, 将替考拉宁、比阿培南更改为注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠 2.25 g, ivgtt, bid。

入院第 9 天, 复查示 WBC  $11.31 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , N% 80.3%, 中性粒细胞计数  $9.08 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 血小板  $307.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , NT-proBNP 1 099 pg/ml, ALT 266 U/L, AST 493 U/L, 白蛋白 24.8 g/L, 球蛋白 43.7 g/L, 碱性磷酸酶 202 U/L,  $\gamma$ -GT 322 U/L, 尿素 9.07 mmol/L, 肌酐  $69 \mu\text{mol/L}$ , 尿酸  $253.8 \mu\text{mol/L}$ , 肾小球滤过率(eGFR)(基于简化肾脏病膳食改善研究方程)  $85.4 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , 氯  $96.6 \text{ mmol/L}$ , 校正钙  $2.67 \text{ mmol/L}$ , CK 9 886 U/L, 乳酸脱氢酶 609 U/L, 肌红蛋白  $>1 200 \text{ U}$ , ESR 88 mm/h。同时, 患者未诉肌痛等特殊不适。肺部 CT 示双肺感染, 建议治疗后复查; 右肺上叶钙化灶; 纵隔淋巴结增多, 前纵隔囊性占位, 多为囊肿, 建议定期复查; 双侧胸膜增厚、粘连; 左心室、心房饱满; 脾脏内钙化灶。心脏超声示双房扩大、升主动脉近端增、心律失常。根据临床及实验室检查结果, 考虑诊断为 RM 合并肝功能不全。由于米卡芬净说明书中提及该药有引起 CK 及肌红蛋白升高的报道, 医师停用米卡芬净, 给予双环醇片(百赛诺) 25 mg, po, tid; 并予复方甘草酸苷注射液 20 ml 及注射用还原型谷胱甘肽(阿拓莫兰) 1.8 g, ivgtt, qd 护肝; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙) 120 mg, ivgtt, qd 稳定患者生命体征; 5% 碳酸氢钠注射液 250 ml, ivgtt, qd 碱化尿液; 呋塞米注射液 20 mg, iv, qd 利尿; 注射用泮托拉唑钠 40 mg, ivgtt, qd 护胃等对症治疗; 同时严密监测肝功能、CK、乳酸脱氢酶、肌红蛋白、尿量等指标。次日停用双环醇片及复方甘草酸苷, 继续使用米卡芬净 50 mg, ivgtt, qd。3 d 后, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠减量至 80 mg, ivgtt, qd。第 24 天复查血常规、血生化、肌红蛋白、CK、肌红蛋白及乳酸脱氢酶等结果均在正常范围内, 应患者要求予以出院。出院诊断: (1) 双肺感染(真菌可能性大); (2) RM; (3) 房颤。

## 3 药学监护

### 3.1 RM 的诊断

临床上 RM 的典型表现为肌肉疼痛、乏力及茶色尿(肌红蛋白尿), 然而只有不到 10% 的患者会同时出现这 3 种典型表现, 半数以上的患者可能没有肌肉症状<sup>[3]</sup>。RM 的早期诊断有一定困难, 非外伤性 RM 的诊断标准为<sup>[4]</sup>: ①与 RM 相关的临床表现(肌痛等); ②CK 超过正常值的 5 倍以上(即  $\geq 1 000 \text{ U/L}$ ); ③除外心肌损伤引起的 CK 及肌红蛋白升高; ④近期无外伤。虽然患者没有临床症状, 且无外伤史, 但在治疗期间患者体内 CK 水平高达 9 886 U/L, 远超过正常值上限的 5 倍, 符合非外

伤性 RM 的诊断标准, 达到肌肉损伤程度, 考虑诊断为 RM。

### 3.2 RM 的治疗

3.2.1 药物与 RM 相关性分析 临床中发生 RM 的主要危险因素包括高龄、女性、低体质量、合并肝/肾疾病、联合使用多种药物(主要是通过细胞色素 P<sub>450</sub> 代谢药物)、甲状腺功能减低、大量运动、酗酒及感染等<sup>[3]</sup>。由于 80% 以上的病例因药物引起, 故医师咨询临床药师是否与用药有关。药师查阅了患者病史, 并检索了其所用药物的国内外相关资料, 并未查到任何有关报道。药师据此判断药物引起 RM 的可能性不大。尽管米卡芬净的说明书中提及会引起 CK 和肌红蛋白升高, 但可能仅为一过性轻微升高或罕见偶发现象, 并不符合 RM 的诊断标准。另外, 由于多种药物能引发 RM, 出现相关症状后, 也需注意所用药物是否会加重 RM 症状。故临床药师也查看了患者正在使用的药物, 发现护肝药复方甘草酸苷有引发 RM 的可能, 其机制可能与低钾有关<sup>[5-6]</sup>。但复方甘草酸苷的使用是在发现 RM 后, 故由该药物引发 RM 的可能性不大, 但仍应监测患者血钾水平, 防止其加重 RM 症状。未避免患者 RM 病情加重, 临床药师提出用药建议, 医师经过考虑, 继续给患者使用了米卡芬净, 同时停用了复方甘草酸苷。

3.2.2 促进肌红蛋白从肾脏排出 当怀疑 RM 时, 除了病因治疗外, 还有一个重要的治疗目标是避免急性肾损伤及纠正代谢紊乱。①给予碳酸氢钠注射液 250 ml, ivgtt, qd 碱化尿液<sup>[7]</sup>, 可增加肌红蛋白及尿酸的可溶性, 以限制肌红蛋白管型及尿酸结晶的形成; 同时, 碱性尿液有助于阻止肌红蛋白分解成为血红素及铁离子, 减少其对肾脏的毒性作用; 此外, 碳酸氢钠也可纠正代谢性酸中毒及高钾血症。碱化尿液的目标是控制尿液 pH 值  $>6.5$ , 血 pH 值在 7.40~7.45 之间。②应用利尿剂, 尤其是袢利尿剂呋塞米, 可促进肌红蛋白的排泄。在使用利尿剂的过程中, 应注意监测患者的电解质水平, 避免电解质紊乱。

3.2.3 纠正低血容量和肾脏缺血 一旦出现 RM, 应尽早输注大量晶体液, 早期静脉输注 0.9% 氯化钠溶液扩充血管容量以增加肾血流量及肾小球滤过率, 同时促进排尿, 是预防肌红蛋白尿性急性肾功能衰竭(ARF) 最关键的措施。补液治疗的速度取决于肌红蛋白尿的严重程度, 其目的是保障每小时至少 300 ml 的排尿量。但是该患者心功能较差, 心脏超声示双房扩大、升主动脉近端增宽、心律失常, 大量输注 0.9% 氯化钠溶液会加重心脏的负担。故应根据患者的实际情况适当给予补液。

3.2.4 血液净化疗法 持续性肾脏替代疗法(CRRT) 对肌溶解急性肾功能衰竭的治疗起到了非常重要的作用。CRRT 可有效清除肌红蛋白, 并缩短肾功能恢复时间, 减少并发症的发生。本研究中该患者发现及时, 处理得当, 没有出现急性肾功能衰竭, 故并未采用血液净化疗法。

### 3.3 抗感染治疗方案的确定

2008 年, 美国感染病学会曲霉病诊治临床实践指南提出: 气道内标本如合格痰标本、气管内吸引物、支气管肺泡灌洗液(BALF) 或刷检标本镜检发现菌丝, 痰标本培养连续 2 次分离到同种曲霉及 BALF 的单次培养阳性, 可作为诊断肺曲霉病的微生物学依据<sup>[7]</sup>。该患者纤支镜冲洗液培养示烟曲霉, 应考虑曲霉感染。由于感染本身也可导致 RM, 故无论是控制感染还是处理 RM, 患者都需要使用抗感染药物, 尤其是抗真菌药物。对曲霉有效的深部抗真菌药包括三唑类(如伊曲康唑等)、两性霉素 B 及棘白菌素类<sup>[8]</sup>。尽管两性霉素 B 脱氧胆酸盐

是治疗侵袭性曲霉菌病的“金标准”,许多有经验的临床医师和美国感染病学会的最新指南仍推荐首选伏立康唑<sup>[8-9]</sup>,但两性霉素B和三唑类抗真菌药物均有引起RM的相关报道,且该患者入院后心脏超声及心电图示双房扩大、升主动脉近端增宽、心律失常,由于三唑类抗真菌药物及两性霉素B对心电生理都有影响,尤其是两性霉素B,因此这两类药物都不是患者的最佳选择,只有棘白菌素类可以考虑。尽管说明书提示选用米卡芬净有风险,但临床药师查阅资料后,认为米卡芬净引发RM的可能性不大。由于患者本身病情有指征需要继续使用抗真菌药物,故医师综合考虑后,采纳临床药师意见,继续给患者使用了米卡芬净,并密切监测相关指标。

### 3.4 护肝药物的使用

25%的RM患者可能发生肝功能异常,致病原因较多,主要原因之一是损伤肌肉可释放蛋白酶诱发肝炎<sup>[10]</sup>。该患者入院时常规检查示ALT 71 U/L、AST 76 U/L,约为正常值上限的3倍,且CK升高的同时,肝功能的其他几项指标(如白蛋白、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -GT等)也都远远高于或低于正常值上限或下限,表明该患者合并肝功能不全。在护肝药物治疗方面,现有多种保肝药物(包括甘草甜素类、水飞蓟素类、谷胱甘肽、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、双环醇等药物和各种中药或中成药制剂等)广泛应用,虽然部分药物似有一定疗效,但尚缺乏进一步的循证医学证据。故在保肝药物的治疗原则上,目前仍认为应当简化用药,选择疗效确切且安全的药物<sup>[11]</sup>。临床医师为尽快降低转氨酶和胆红素,往往同时使用多种保肝药。一方面,选择的药物作用机制可能雷同,联用会造成不必要的浪费;另一方面,过多的药物进入体内,需在肝脏内进行代谢,反而加重肝脏负担。该患者在发现肝功能不良后,使用了双环醇片、复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽及甲泼尼龙琥珀酸钠等药物。其中,双环醇片和复方甘草酸苷尽管结构不同,但都属于保肝降酶药,以迅速降酶为主,而还原型谷胱甘肽与激素的保肝机制各不相同。由于双环醇与复方甘草酸苷的作用机制相似,且同样有引起RM的报道,因此经药师给出用药建议后,医师停用了这两种药物,仅使用还原型谷胱甘肽保肝,符合肝损伤治疗应简化用药、保证安全有效的原则。

### 3.5 激素应用

该患者使用激素的原因较多,主要与肾上腺皮质激素的非特异性抑制作用、促使炎症部位的血管收缩、降低毛细血管通透性、减轻渗出、充血及肿胀有关。甲泼尼龙琥珀酸钠脂溶性强,有效血药浓度高,且不需经肝脏转化,因此应结合患者病情选用该药,以稳定患者生命体征。另外,糖皮质激素可能也有益于该患者肝损伤的治疗,尽管其使用存在争议,也缺乏大型对照试验来证明其疗效,但在临床实践中,糖皮质激素也常用来治疗有发展为急性肝衰竭趋势的药源性肝病<sup>[12]</sup>,且有少数案例报道糖皮质激素对RM有一定疗效<sup>[6]</sup>。

由于治疗用糖皮质激素剂量常大大超过生理量,患者在获得疗效的同时也会出现很多不良反应,因此加强对其不良反应的监测与防治对保证患者用药依从性、提高疗效尤为重要。根据患者病情,无论是激素冲击治疗还是激素常规应用,都应定期监测患者的血压、血糖、血脂、电解质等指标,密切观察患者的感染症状、消化系统症状、精神和情绪的变化,同时预防性应用质子泵抑制剂,必要时给予防治骨质疏松的药物,如钙剂、活性维生素D及阿仑膦酸钠等。

### 3.6 患者转归

经过治疗,患者血常规、血生化、CK及肝功能均恢复至正

常范围内。患者CK与肝功能的变化见表1。

表1 患者CK与肝功能的变化(U/L)

Tab 1 The change of CK and liver function(U/L)

指标	第1天	第9天	第11天	第12天	第13天	第14天	第15天	第18天	第21天	第25天
CK	1151	9886	7883	7813	7030	4040	3662	2101	1609	22
ALT	71	266	487	568	557	468	466	305	231	6
AST	76	493	609	640	521	372	399	216	166	13
$\gamma$ -GT	214	322	629	827	930	819	836	758	698	3

## 4 结语

许多因素均可导致RM。在该病例中,临床药师结合患者疾病因素,从药物相关因素分析患者发生RM的诱因,并评估所用药物对患者疾病进展的影响,最后协助医师制定合理的给药方案,并监测疗效和不良反应。从该病例中可以看出,对药物不良反应的评估是药学监护的重要切入点之一。临床药师从药学特有的专业角度提供科学的依据,是对临床工作的补充。通过发挥自己的专业特长,药师可以协助医师制订最佳的用药方案,发挥医疗团队的协同作用,使患者获得优良的医疗服务,从而提高医院的整体医疗水平。

## 参考文献

- [1] Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, doi:10.1186/s13023-015-0264-3.
- [2] 李克荣.药物引起的横纹肌溶解症[J]. *药物流行病学杂志*, 2001, 10(3):145.
- [3] 张琴,王杰赞,黄卫东.横纹肌溶解综合征的诊治进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(4):445.
- [4] Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Ochsner J*, 2015, 15(1):58.
- [5] 曹栋,杜静,刘华强.复方甘草酸苷致横纹肌溶解1例[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(1):63.
- [6] 张寒钰.复方甘草酸苷致严重低血钾与横纹肌溶解[J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(2):123.
- [7] Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of epidemiological, clinical and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(5):577.
- [8] Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(12):1115.
- [9] 吴笑春,苏丹,周帆,等.成年人及危重患者肺部真菌感染治疗指南:续一[J]. *医药导报*, 2011, 30(10):1.
- [10] Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, et al. Rhabdomyolysis: review of the literature[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(8):651.
- [11] 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3):252.
- [12] 于乐成,陈成伟.ACG特异质性药物性肝损伤临床诊治指南解读[J]. *肝脏*, 2014, 19(8):570.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2016-05-18)

(编辑:张元媛)