

临床药师对1例青霉素过敏的坏死性筋膜炎合并糖尿病患者的药学实践^Δ

赵娜^{1*}, 史永志², 解沛涛¹, 宋海龙³, 张娜⁴, 肖斌^{1#} (1.鄂尔多斯市中心医院临床药学实验室, 内蒙古鄂尔多斯 017000; 2.鄂尔多斯市中心医院重症医学科, 内蒙古鄂尔多斯 017000; 3.鄂尔多斯市中心医院烧伤整形科, 内蒙古鄂尔多斯 017000; 4.鄂尔多斯市中心医院检验科, 内蒙古鄂尔多斯 017000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2143-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.24

摘要 目的:探讨1例青霉素过敏的坏死性筋膜炎合并糖尿病患者治疗方案的制定和相关药学监护。方法:2018年3月30日鄂尔多斯市中心医院收治1例青霉素过敏的坏死性筋膜炎合并糖尿病患者,临床药师根据患者自身疾病特点从抗感染治疗用药选择、坏死性筋膜炎监护要点、血糖监测及低蛋白血症对抗菌药物药动学-药效学的影响等方面在其治疗过程中开展药学监护,协助医师制订合理有效的个体化治疗方案。结果:针对患者糖尿病,先后采用赖脯胰岛素注射液(胰岛素泵)、阿卡波糖片、盐酸二甲双胍片、格列美脲片进行降糖治疗;针对患者快速心房颤动伴室内差异性传导和ST-T改变,采用酒石酸美托洛尔片进行降心率治疗;针对患者坏死性筋膜炎,临床药师考虑到患者有青霉素过敏史及低蛋白血症,选择药物时在保证抗感染疗效的同时尽量选择与青霉素母核和侧链不同且其蛋白结合率相对较低的药物,先后采用注射用亚胺培南西司他丁注射液、注射用氨曲南、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液进行抗感染治疗,注射用伏立康唑进行抗真菌治疗。医师采纳临床药师的建议,通过早期彻底引流清创以及合理用药治疗,该患者病情得到有效控制。结论:临床药师协助医师制订及优化本例患者全程治疗方案,提高了药物治疗的安全性和有效性。

关键词 坏死性筋膜炎;青霉素过敏;糖尿病;药学监护;临床药师;治疗方案

- rier 1 expression[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(5):688-693.
- [22] YANG L, HU X, XU L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. *Tumor Biol*, 2012, 33(5):1445-1454.
- [23] ZHAO M, LIANG L, JI L, et al. MTHFR gene polymorphisms and methotrexate toxicity in adult patients with hematological malignancies: a meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(9):1005-1017.
- [24] HE HR, LIU P, HE GH, et al. Association between reduced folate carrier G80A polymorphism and methotrexate toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12):2793-2800.
- [25] MIKKELSEN TS, THORN CF, YANG JJ, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(10):679-686.
- [26] CSORDAS K, HEGYI M, EIPEL OT, et al. Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2013, 24(2):189-197.
- [27] RASK C, ALBERTIONI F, SCHRØDER H, et al. Oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia after high-dose methotrexate treatment without delayed elimination of methotrexate: relation to pharmacokinetic parameters of methotrexate[J]. *Pediatric Hematology Oncology*, 1996, 13(4):359-367.
- [28] RADTKE S, ZOLK O, RENNER B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(26):5145-53.
- [29] SCHMIEGELOW K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review[J]. *Br J Haematol*, 2010, 146(5):489-503.
- Δ 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(No. 2017BS0808)
- * 主管药师。研究方向:临床药学、治疗药物监测、不良反应监测。E-mail:304933620@qq.com
- # 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:治疗药物监测、不良反应监测、药效物质基础、临床药理学。E-mail:michael-bin@163.com
- (收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-04-12)
(编辑:刘明伟)

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacist Participating in a Penicillin Allergic Patient with Necrotizing Fasciitis Combined with Diabetes Mellitus

ZHAO Na¹, SHI Yongzhi², XIE Peitao¹, SONG Hailong³, ZHANG Na⁴, XIAO Bin¹ (1.Laboratory of Clinical Pharmacy, Ordos Central Hospital, Inner Mongolia Ordos 017000, China; 2.Dept. of Intensive Care Unit, Ordos Central Hospital, Inner Mongolia Ordos 017000, China; 3.Dept. of Burn Plastic Surgery, Ordos Central Hospital, Inner Mongolia Ordos 017000, China; 4.Dept. of Clinical Laboratory, Ordos Central Hospital, Inner Mongolia Ordos 017000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the formulation of therapy plan and pharmaceutical care for a penicillin allergic patient with necrotizing fasciitis combined with diabetes mellitus. METHODS: A penicillin allergic patient with necrotizing fasciitis combined with diabetes mellitus was admitted to Ordos central hospital on March 30, 2018. According to the disease characteristics of the patient, clinical pharmacists conducted pharmaceutical care during the treatment process from the aspects of anti-infective drugs selection, monitoring points of necrotizing fasciitis, blood glucose monitoring, effects of hypoproteinemia on antibiotic pharmacokinetics-pharmacodynamics, and assisted the physician to develop a more reasonable and effective individualized therapeutic regimen. RESULTS: For diabetes mellitus, the patient adjusted Insulin lispro injection (insulin pump), Acarbose tablets, Metformin hydrochloride tablets and Glimepiride tablets successively. For rapid atrial fibrillation with intraventricular differential conduction and ST-T changes, Metoprolol tartrate tablets were used to reduce heart rate. For necrotizing fasciitis, when choosing drugs to ensure the anti-infective effect, considering that the patient had penicillin allergic and hypoproteinemia, clinical pharmacists chose drugs with low protein binding rates and different from the mother nucleus and side chain of penicillin. Imipenem cilastatin for injection, Aztreonam for injection, Levofloxacin lactate and sodium chloride injection were used successively. Voriconazole for injection was adopted for anti-fungal treatment. Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. Debridement through early thorough drainage and rational drug use, the patient's condition was effectively controlled. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists assist physicians to formulate and optimize whole course therapeutic regimen so as to improve the safety and effectiveness of drug treatment.

KEYWORDS Necrotizing fasciitis; Penicillin allergic; Diabetes mellitus; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist; Therapeutic regimen

坏死性筋膜炎(Necrotizing fasciitis, NF)于1924年被Meleney命名为溶血性链球菌坏疽,是一种进展迅速、危及生命的软组织感染^[1]。早期诊断和及时的手术干预对降低NF的病死亡率至关重要^[2]。美国一项针对贫困人群的NF危险因素的回溯性调查发现,糖尿病(44%)、肥胖(33%)、酗酒(31%)和营养不良(血清白蛋白<30.0 g/L, 31%)是贫困人群NF的主要危险因素^[3-4]。虽然NF发病率不高,但死亡率却高达20%左右^[5]。西班牙学者研究发现,NF存活患者平均住院时间为27.54 d,其中32.4%的患者需要进重症监护病房^[6],但Arifi HM等^[7]报道平均住院时间为43 d。综合研究表明,糖尿病是NF最常见的致病因素,占NF致病因素的18%~60%^[8-9]。随着我国糖尿病发病率不断上升,NF合并糖尿病的患病人数也逐渐增加。NF合并糖尿病通常为多种细菌的混合感染,包括革兰氏阳性菌中的溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性菌和厌氧菌等^[10]。NF治疗原则是尽早切开引流,彻底清除坏死组织;及时抗感染治疗以及合理有效的对症处理。2018年3月30日,鄂尔多斯市中心医院(以下简称“我院”)收治了1例青霉素过敏的NF合并糖尿病的患者,在医师、药师以及各部门医疗团队的共同努力下,通过早期诊断、彻底引流清创及合理

的抗感染治疗,最终使患者病情得到有效控制,同时为患者保全了右下肢及其功能。本文针对该例患者的药学监护详述如下。

1 病例资料

患者,女,44岁,现病史:20 d前右下肢水肿、疼痛,于外院治疗效果欠佳,2018年3月30日右大腿根部红肿疼痛加剧,来我院行局部穿刺术,抽出灰绿色脓液,送培养,门诊以“蜂窝组织炎、糖尿病”收入我院。既往史:糖尿病史3年,血糖控制不佳,有家族高血压、糖尿病遗传病史,曾于2010年行阑尾切除手术,2015年因宫颈癌行子宫全切手术,青霉素过敏史(全身皮疹),否认其他病史。体格检查:体温37℃、脉搏120次/min、呼吸18次/min、血压129/83 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。医师检查发现,该例患者右下肢凹陷性水肿,右大腿根部内侧大范围皮肤红肿,呈隆起性改变,局部皮温高,压痛阳性,可见部分皮肤坏死,其他无明显异常。实验室检查:白细胞计数(WBC) $10.02 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率86.4%、淋巴细胞比率6.4%、嗜酸性粒细胞比率0.1%、超敏C反应蛋白(hs-CRP) 160.68 mg/L、降钙素原0.56 ng/mL、血红蛋白(HBG) 110 g/L、红细胞计数(RBC) $3.73 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ 、空腹血糖22.7 mmol/L、总蛋白57.3 g/L、白

蛋白 22 g/L。心电图检查:窦性心动过速,ST-T改变。

2 入院后诊疗

患者NF实验室风险指征(Laboratory risk indicator for necrotising fasciitis, LRINEC)评分7分,入院第1天行脓肿切开引流术,见大量灰绿色脓液及黑灰色坏死组织,经手术探查修正诊断为NF。初始治疗抗感染欲给予头孢哌酮舒巴坦钠,药师建议给予注射用亚胺培南西司他丁钠(商品名:泰能)1 g, bid, 临床医师采纳;经会诊讨论建议给予胰岛素泵(赖脯胰岛素注射液)皮下注射进行降糖治疗,根据血糖情况实时调整用量。第3天患者精神、睡眠较差,术区渗出液较多,脓腔内可见大量脓液以及坏死组织;体格检查:体温 39.2 °C、日间脉搏 110 次/min、呼吸 18/min、血压 128/70 mmHg、夜间脉搏 150~160 次/min;入院时脓液培养显示,肺炎克雷伯菌亚种+,无乳链球菌(B群)++;此时患者虽中性粒细胞比率(76%)、嗜酸性粒细胞比率(1.2%)均高于正常值,但WBC($5.98 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)趋于正常值。由于患者初期抗感染治疗72 h后血象呈下降趋势,结合药敏试验(除天然耐药)结果[肺炎克雷伯菌肺炎亚种(+),无耐药;无乳链球菌B群(++),环丙沙星最小抑菌浓度(MIC) $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 、左氧氟沙星 MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 、莫西沙星 MIC 为 $4 \mu\text{g/mL}$ 、克林霉素 MIC 为 $1 \mu\text{g/mL}$,其他均敏感],决定继续使用注射用亚胺培南西司他丁钠进行抗感染治疗。复测心电图提示:快速心房颤动伴室内差异性传导和ST-T改变。由于患者病情加重,首次给予酒石酸美托洛尔片,25 mg, tid, 口服。第4天换药时经医师手指探查发现,患者患处脓腔内形成多处远端走行的窦道,腹股沟处皮肤溃烂,可见皮下积脓;第5天上午全身麻醉下行坏死组织清创术,手术顺利,由于患者餐后血糖控制不理想,下午经会诊后首次给予阿卡波糖片 50 mg, tid, 降糖治疗。第10天,患者患处肿胀明显减轻但渗出液仍较多,实验室检查:WBC $6.76 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率 75.8%、HBG 99 g/L、白蛋白 31.9 g/L,停用泰能,再次做创面分泌物培养,等待微生物培养及药敏试验结果进行评估选药,期间换药观察。期间药师建议使用左氧氟沙星降阶梯治疗,临床医师未采纳。第13天,创面有脓性小包产生,脓腔内填充碘伏纱布呈绿色,继续换药观察。第16天,创面分泌物培养显示,光滑假丝酵母菌++;根据药敏试验结果(伏立康唑:敏感)和实验室检查结果(WBC $6.00 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率 80.8%、HBG 88 g/L、白蛋白 29.2 g/L),决定输注伏立康唑,0.3 g, bid, 抗真菌治疗。第18天,创面渗出液明显减少,肉芽增生良好,周围软组织肿胀较前减轻,实验室检查:WBC $6.39 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率 76.8%、HBG 96 g/L,继续输注伏立康唑抗真菌治疗。此时患者血糖已降至正常水平,适时转用口

服降糖药。第20天,患者精神状态、食欲尚可,创面渗出液、脓性分泌物增多,实验室检查:WBC $4.91 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率 80.0%、HBG 97 g/L、白蛋白 30.6 g/L、钾 3.18 mmol/L,再次做创面分泌物培养。第21天,患者血糖控制平稳,会诊建议减少胰岛素泵给药量同时给予盐酸二甲双胍片 0.25 g, bid, 降糖治疗。第22天,创面分泌物培养显示,肺炎克雷伯菌肺炎亚种(2 CFU),根据药敏试验(除天然耐药,无耐药)决定联用氨曲南 2 g, q12 h, 抗感染治疗。第23天,停用伏立康唑,共使用 7 d。第27天,患者全身麻醉下行创面扩创缝合术+游离皮肤移植术,氨曲南换为非限制性用药乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g, qd。患者生命体征平稳,一般情况尚可,继续抗感染治疗,并增加蛋白质摄入量,加强营养。第28天,患者引流液约 10 mL,第29天引流液约 7 mL,患处无明显红肿。第30天,停用乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液,共使用 4 d。第37天,患者一般情况良好,引流液约 7 mL,切口边缘少量坏死组织,植皮大部成活,创面基底红润,渗出较前明显减少,实验室检查:WBC $4.31 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、HBG 92 g/L、白蛋白 34.4 g/L。第47天,患者血糖控制平稳,停用胰岛素泵。第50天,患者自感不适,监测随机血糖 11.5 mmol/L,会诊建议给予格列美脲片 2 mg, qd, 降糖治疗。第56天,患者一般情况良好,空腹控制平稳,创面基本痊愈,行恢复性锻炼,系统抗瘢痕治疗。第57天,患者生命体征平稳,主诉无特殊不适,准予出院,门诊随诊。患者在院期间用药记录见表1,异常指标检查结果见表2。

表1 患者在院期间用药记录

Tab 1 Medication records of the patient during hospitalization

开始用药时间	用药目的	药品名称	给药方式	给药剂量与频次	停药时间
3月30日	抗感染	注射用亚胺培南西司他丁钠	静脉滴注	1 g, bid	4月8日
4月15日	抗感染	注射用伏立康唑	静脉滴注	0.3 g, bid	4月21日
4月20日	抗感染	注射用氨曲南	静脉滴注	2 g, q12 h	4月24日
4月25日	抗感染	乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液	静脉滴注	0.5 g, qd	4月28日
3月30日	降血糖	赖脯胰岛素注射液(胰岛素泵)	皮下注射	按需给药	5月15日
4月3日	降血糖	阿卡波糖片	口服	50 mg, tid	长期
4月19日	降血糖	盐酸二甲双胍片	口服	0.25 g, bid	长期
5月18日	降血糖	格列美脲片	口服	2 mg, qd	长期
4月1日	降心率	酒石酸美托洛尔片	口服	25 mg, bid	4月2日

3 药学监护

3.1 青霉素过敏抗感染治疗用药选择

3.1.1 NF流行病学分析 NF是威胁生命的进行性感染性疾病。早期诊断和治疗是提高糖尿病合并NF生存率的关键^[11],一旦确诊,积极进行外科手术和清创非常重要^[12]。在外科处理及时、彻底的情况下,合理抗感染治疗就凸显得尤为重要^[13]。NF合并糖尿病是多种致病菌(需氧菌、厌氧菌及霉菌)共同作用的结果^[14],抗感染治疗应

表2 患者异常指标检查结果

Tab 2 Abnormal indexes of the patient

检查时间	WBC(正常范围 $3.69 \times 10^9 \sim 9.16 \times 10^9 L^{-1}$)	中性粒细胞比率(正常范围50%~70%)	空腹血糖(正常范围3.9~6.1 mmol/L)	餐后2h血糖(正常范围<7.8 mmol/L)
3月30日	10.02↑	86.4↑	22.7↑	*
4月1日	5.98	76.0↑	13.0↑	13.9↑
4月3日	3.55	68.8	12.7↑	16.8↑
4月4日	4.3	70.1↑	10.5↑	*
4月5日	6.93	82.0↑	10.4↑	12.3↑
4月8日	6.76	75.8↑	5.3	11.5↑
4月11日	6.22	78.7↑	5.4	9.2↑
4月14日	6.00	80.8↑	5.4	9.2↑
4月16日	6.39	76.8↑	5.5	6.3
4月18日	4.91	80.0↑	5.4	6.2
4月22日	3.73	69.1	5.4	6.5
4月25日	4.45	69.7	*	*
4月26日	7.38	82.8↑	*	*
4月29日	6.60	76.7↑	*	*
5月3日	4.31	66.9	*	*
5月8日	4.23	64.4	*	*

注：“↑”为高于正常范围，“*”为未检测

Note:“↑” means higher than normal range,“*” means not detected

积极使用广谱抗生素^[15],原则上采用“降阶梯治疗”,在尚未明确细菌培养及敏感试验结果之前,可联合应用抗菌药物治疗,其抗菌谱应覆盖革兰氏阳性及革兰氏阴性,同时兼顾厌氧菌,迅速控制感染,减少皮下组织的损失^[16]。之后根据药敏试验的结果和患者的临床表现,调整抗感染治疗方案。

3.1.2 经验性治疗初始方案选择 根据第二版国家抗微生物治疗指南^[7],关于NF经验性治疗首选方案推荐哌拉西林/他唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦±氨基糖苷类,重症可用碳青霉烯类。患者青霉素过敏(全身皮疹),鉴于哌拉西林与头孢哌酮发生交叉过敏反应带来的风险,大部分医务人员会直接选用氟喹诺酮类或碳青霉烯类抗菌药物。 β -内酰胺类抗生素引起的过敏反应可同时诱导免疫球蛋白E(IgE)、IgG和细胞介导,与药物结构(母核、侧链)、杂质等密切相关,如对 β -内酰胺环母核过敏,那么具有相似 β -内酰胺环的药物之间发生交叉过敏反应的概率相对较高^[18-20]。哌拉西林与青霉素的侧链虽不同,但母核相同,发生交叉过敏反应高于其他药物。头孢哌酮与青霉素母核不同,侧链也不同,发生交叉过敏反应可能性较低,但其蛋白结合率为90%左右,本例患者入院检查显示有低蛋白血症,对于蛋白结合率较高的药物可能会导致游离药物增加,从而不可控地增加不良反应风险,不推荐为首选用药。患者入院时感染较重,所以能量消耗较大,随时可能发生感染性休克,而且不排除厌氧菌与需氧菌混合感染的可能性,存在较多危险因素,因此应选择充分覆盖需氧菌和厌氧菌的强效杀菌剂。碳青霉烯类亚胺培南(蛋白结合率:20%)的母核和侧链与青霉素不同,发生交叉过敏反应可能性较低,且

其蛋白结合率较低,抗菌谱极广,抗菌活性极强,并可以通过激活免疫系统,促进吞噬功能的提高来杀灭细菌,所以药师建议使用注射用亚胺培南西司他丁钠进行抗感染治疗。

3.1.3 以药敏试验为指导调整方案 入院时患者脓液培养结果显示,肺炎克雷伯菌肺炎亚种+,无乳链球菌(B群)++,患者患处在大腿内侧靠近外生殖器,所以不排除无乳链球菌为定植菌的可能性,考虑主要致病菌为肺炎克雷伯菌,根据药敏试验结果,决定保持原治疗方案。注射用亚胺培南西司他丁钠使用10 d,停用,药师建议使用左氧氟沙星(蛋白结合率:50%)降阶梯治疗,医师未采纳。停用后取分泌物培养,培养结果显示,光滑假丝酵母菌++;药敏试验显示,伏立康唑(蛋白结合率:58%)敏感,伊曲康唑(蛋白结合率:99.8%)耐药,氟康唑(蛋白结合率:11%~12%)中介,考虑患者病情较重给予伏立康唑抗真菌治疗。药师建议继续观察,最好进行1,3- β -D葡聚糖检测(G试验),临床未采纳,直接给予抗真菌治疗。使用抗真菌药物2 d分泌物明显减少,治疗5 d分泌物较之前增多,取分泌物培养,培养结果显示,肺炎克雷伯菌肺炎亚种(2 CFU),根据药敏试验联用氨曲南(蛋白结合率:60%)2 g,q12 h抗菌治疗。由于患者患处仍有脓性分泌物生成,且仍在服用抗菌药物,药师考虑到氨曲南抗菌谱较窄,建议需密切关注患者病情变化,临床采纳。该患者除入院时WBC、体温较高外,之后便趋于正常,中性粒细胞比有波动,整体呈较高趋势,在入院35 d后逐渐趋于正常,患者生命体征平稳,无特殊不适主诉,经强化抗感染及综合治疗,挽救了患者的生命,保全了患者患肢。

3.2 肺炎克雷伯菌NF监护要点

NF常见致病菌有大肠埃希菌、葡萄球菌、链球菌等,肺炎克雷伯菌较为少见。患者入院时脓液培养结果为:肺炎克雷伯菌肺炎亚种+,无乳链球菌(B群)++;第16天分泌物培养结果为:光滑假丝酵母菌++;第22天分泌物培养结果为:肺炎克雷伯菌肺炎亚种(2 CFU)。由于患者患处靠近外生殖器,较为特殊,所以考虑肺炎克雷伯菌为其主要致病菌,药敏试验除天然耐药外,其他均敏感。肺炎克雷伯菌为革兰氏阴性菌,兼性厌氧,有较厚荚膜。自1986年我国台湾地区首次报道高毒力肺炎克雷伯菌(Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)后^[21],这种新的肺炎克雷伯菌逐渐引起了国内外重视,多家医院分离出 hvKP, hvKP不同于传统经典肺炎克雷伯菌,其特点包括:①对健康宿主也可造成严重感染;②迅速引起特殊的侵袭感染,如眼内炎、脑膜炎、神经炎;③易转移扩散;④菌落外观具有高黏液特征;这种具有高黏液表型的肺炎克雷伯菌被定义为 hvKP^[22]。荚膜是肺炎克雷伯菌最主要的毒力因子之一,在80多个荚膜血清

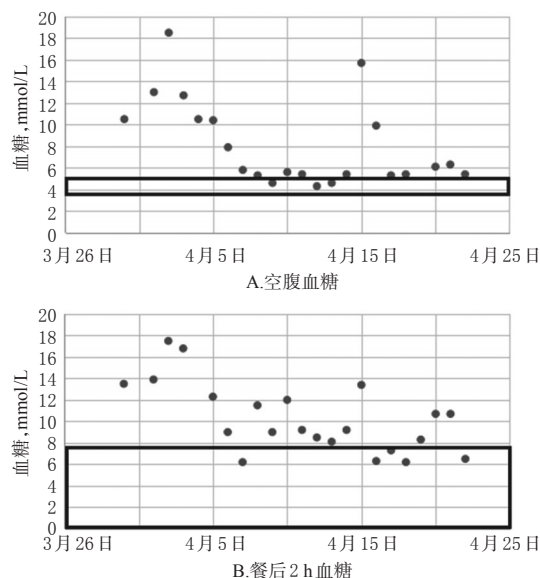
型中,以 K1、K2、K5、K20、K54、K57 与人类的各种侵袭性感染密切相关,称为高毒力荚膜血清型肺炎克雷伯菌,其中以 K1、K2 毒力最强,也最为常见^[23-26]。hvKP 不仅会导致 NF,同时也会引起肝脓肿、眼内炎或脑膜炎产生远处迁移,一般是社区获得性的且对头孢菌素敏感的菌株^[27],多数伴有血压异常、体温升高和低白蛋白血症,伴有明显的 CRP 和降钙素原升高和 WBC 异常。同一患者可合并多种疾病,其中以肝胆系统疾病为主。24.3% 的患者合并有糖尿病^[28],K1、K2 型肺炎克雷伯菌感染能力强,常造成严重感染和转移,诊疗中应注意肺炎克雷伯菌引起的感染,特别是防止肺炎克雷伯菌的血流播散引起转移。药师建议,虽然本例肺炎克雷伯菌无耐药,但不排除其高毒力的可能性,由于我院无法检测肺炎克雷伯菌基因型,从微生物实验室培养结果来看,菌落外观与高毒力菌外观相似,虽拉丝试验不明显,但观察其镜下形态,有别于正常肺炎克雷伯菌,所以不排除高毒力肺炎克雷伯菌感染的可能性,因此,在密切关注患者临床症状的同时也应关注患者眼内、脑膜、肝胆等部位的转移,与临床医师及时沟通,减少患者的不良预后,为患者的健康增加一份保障。

3.3 血糖监测及低蛋白血症对抗菌药物药动学-药效学的影响

高血糖本身是很好的培养基,多种致病菌通过创面侵入皮下及筋膜组织,细菌产生的 H_2 、 N_2 、 H_2S 及 CH_4 等刺激性气体聚集在软组织中,同时释放透明质酸酶、肝素酶等活性物质分解破坏组织,引起相应组织水肿、缺血坏死^[29]。该患者治疗中使用胰岛素泵,血糖降低至接近正常,稳定后改为口服降糖药阿卡波糖片、盐酸二甲双胍片和格列美脲片。一般经验认为血糖控制在 10.0 mmol/L 以内有利于创面感染的控制及肉芽生长^[30]。患者入院时空腹血糖 22.7 mmol/L,10 d 后空腹血糖降至 10.0 mmol/L 以下,患者在院期间的血糖变化见图 1。

根据药动学-药效学(PK/PD)模型,血药浓度(CP)和效应位点的药物浓度(CE)的变化过程则由 PK-PD 共同决定^[31]。患者由于感染重、消耗较大、流失多,容易引起低蛋白血症,一般认为药物与血浆蛋白结合成为复合体后不能跨膜转运,药物的分布、代谢、排泄以及与相应受体结合继而发生药理效应都以游离形式进行,血中游离药物浓度的变化是决定体内药物处置、继而影响药效的重要因素之一。药物与蛋白的结合率和治疗药物的游离药物浓度安全性范围是优先考虑的,结合率低于 70% 的药物,即使结合率降低 10%,体内游离药物浓度最多只增加 20%,而结合率高达 98% 的药物,若结合率降低 10%,则可以使游离药物浓度上升 5 倍^[32]。所以对于低蛋白血症患者,在选择药物时需综合评估药物的蛋白结合率,治疗浓度范围、分布特点等,对于有条件的医疗机

构评估后可进行治疗药物监测(TDM),必要时还可监测其游离血药浓度。



注:黑色框内为血糖正常值范围

Note: normal range of blood glucose in the black box

图 1 患者在院期间的血糖变化

Fig 1 Changes of blood glucose of the patient during hospitalization

3.4 合理选择降阶梯抗菌药物

患者经强化抗菌治疗后,血象、体温都得到了控制,但如何进行降阶梯抗菌治疗仍然是个很大的挑战。若选药合理则可巩固之前的治疗效果,若选药不当则可能使病情反复,延长患者住院时间。本例患者入院抽取脓液培养为肺炎克雷伯菌,使用注射用亚胺培南西司他丁钠 10 d 停药,培养创面分泌物为光滑假丝酵母菌,未培养出肺炎克雷伯菌,在使用抗真菌药 5 d 后取分泌物培养为肺炎克雷伯菌。由此推断,肺炎克雷伯菌可能未得到彻底控制,尽快停药虽可降低抗生素的使用率,但容易再次成为致病菌加重感染,对于本例患者当症状得到控制后应采取降阶梯治疗较为安全。肺炎克雷伯菌再次出现后,根据药敏试验与《抗菌药物 PK/PD 理论临床应用专家共识》选用氨曲南 1 g, q6 h, 使用 5 d 后改用非限制性抗生素左氧氟沙星 0.5 g, qd, 4 d 后停用。氨曲南入血后体内分布较广,在脓疱液、皮肤等部位有较高浓度;左氧氟沙星入血后在体内分布广,在皮肤等组织和体液的浓度与血药浓度之比约在 1.1~2.1 之间,且药物蛋白结合率较低,更为适合本例患者的治疗。同时足够的营养支持治疗也有助于降低 NF 患者的发病率和病死率^[33],营养热量至少为基础代谢的 2 倍以上。

3.5 文献复习

药师以“坏死性筋膜炎”检索中国知网全文数据库 2009-01-01 到 2019-01-01 的相关文献,共获得文献 353 篇,大部分为临床医师对病例诊治的体会,仅有 1 篇

是临床药师参与并提供药学服务的文章。在检索文章中发现,西医师对肛周、会阴、颈部的NF报道较多,大部分致病菌为链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌等,其中有4例嗜水气单胞菌NF的个案报道,文中提到肺炎克雷伯菌的有5篇,其中仅有1篇为肺炎克雷伯菌颈部NF的个案报道。2011年发布的《医疗机构药事管理规定》中明确指出,药师有参与临床救治、医疗建议及会诊讨论等责任^[34],对药师有了更高层次的要求,临床药学将逐步成为今后医疗救治中不可或缺的重要组成部分。为了响应国卫办医发[2018]9号文中强调的优化抗菌药物品种结构,正确认识 β -内酰胺抗菌药物过敏以及提高青霉素类药物使用比例的号召,药师在抗感染治疗中,依据临床症状、流行病学及药敏试验结果等情况分析时,在同等条件下应优先选择青霉素类药物,如有特殊情况应详细分析其原因,谨慎用药,正确评估,全方位保障患者健康。

4 讨论

NF常由细微的皮肤损伤如牙签、鱼刺扎伤等引起,一般不会引起患者足够重视,导致85%以上的患者延误了最佳治愈时机^[35]。肺炎克雷伯菌引起的NF较为少见,特别需关注是否为hvKP,由于其常造成严重感染和转移,应特别留意因血流播散引起的转移,所以需引起高度重视。有研究提示,及时、彻底清创是提高NF患者存活率的唯一有效办法^[9]。感染部位存在大量血栓,局部很难达到有效药物浓度,所以不有效清创仅仅使用抗生素治疗,患者病死率几乎为100%^[36]。一旦确诊NF,应及时经验性使用广谱抗生素,存在影响药物PK/PD的基础疾病时,应多方面考虑权衡利弊选用合适的广谱抗生素。如对于青霉素过敏患者,应选择尽量与青霉素结构中母核和侧链不同的药物,降低交叉过敏发生率。之后可根据细菌培养和药敏试验结果予以调整。抗生素使用至患者全身感染症状完全消失,一般疗程为2周^[35]。

低蛋白血症指血清白蛋白 $<25\text{ g/L}$,是临床上较为常见的一种合并症,多见于危重症患者。感染性疾病患者出现低蛋白血症的主要原因为白蛋白消耗过多。低蛋白血症主要影响高蛋白结合率的抗菌药物在体内的PK。一般低蛋白血症对抗菌药物PK的影响很少被关注,但对于临床治疗却非常重要。关注抗菌药物的蛋白结合率有重要的临床意义:(1)只有未结合的药物(药物的游离部分)才能发挥作用;(2)抗菌药物在组织中的分布取决于未结合药物的浓度,白蛋白-药物复合物与未结合药物形成动态平衡,在条件改变时白蛋白-药物复合物可进一步解离以增加未结合药物的浓度;(3)只有未结合的药物可以被肝脏或肾脏清除,因此血清白蛋白水平对高蛋白结合率药物的表观分布容积与清除均有

显著的影响。TDM是指对治疗药物的血药浓度进行监测,明确其血药浓度是否达到预期治疗所需浓度,对于蛋白结合率高及部分蛋白结合率中等的药物,有条件的单位在治疗危重患者时推荐进行TDM。

临床药师对本例患者的治疗进行全程药学监护,通过多次查房及随访,及时与临床医师沟通,优化抗感染及综合治疗方案,并提供NF治疗中相关文献资料用于医师参考。在全程治疗中,医师、药师、检验医师精诚合作,不但挽救了患者的生命,而且保全了患者右下肢。

参考文献

- [1] GREEN RJ, DAFOE DC, RAFFIN TA. Necrotizing fasciitis[J]. *Chest*, 1996. DOI: 10.1378/chest.110.1.219.
- [2] MCHENRY CR, PIOTROWSKI JJ, PETRINIC D, et al. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(5): 558-565.
- [3] CALLAHAN TE, SCHECTERWP, HORN JK. Necrotizing soft tissue infection masquerading as cutaneous abscess following illicit drug injection[J]. *Arch Surg*, 1998, 133(8): 812-817.
- [4] CHEN JL, FULLERTON KE, FLYNN NM. Necrotizing fasciitis associated with injection drug use[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(1): 6-15.
- [5] KHAMNUAN P, CHONGRUKSUT W, JEARWATTANA-KANOK K, et al. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2015. DOI: 10.2147/RMHP.S77691.
- [6] JIMÉNEZ-PACHECO A, ARRABAL-POLO M, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Fournier gangrene: description of 37 cases and analysis of associated health care costs[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103(1): 29-35.
- [7] ARIFI HM, DUCI SB, ZATRIQI VK, et al. A retrospective study of 22 patients with necrotising fasciitis treated at the University Clinical Center of Kosovo: 2005-2010[J]. *Int Wound J*, 2013, 10(4): 461-465.
- [8] HUNG CC, CHANG SC, LIN SF, et al. Clinical manifestations, microbiology and prognosis of 42 patients with necrotizing fasciitis[J]. *J Formos Med Assoc*, 1996, 95(12): 917-922.
- [9] DUFEL S, MARTINO M. Simple cellulitis or a more serious infection?[J]. *J Fam Pract*, 2006, 55(5): 396-400.
- [10] 李垒, 刘保池, 俞晓峰, 等. 坏死性筋膜炎的救治[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2017, 10(5): 272-276.
- [11] BUCCA K, SPENCER R, ORFORD N, et al. Early diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis can improve survival: an observational intensive care unit cohort study [J]. *ANZ J Surg*, 2013, 83(5): 365-370.
- [12] LEIBLEIN M, MARZI I, SANDER AL, et al. Necrotiz-

- ing fasciitis: treatment concepts and clinical[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2017. DOI: 10.1007/s00068-017-0792-8.
- [13] 赵玉芬,周淑玲,周学琴.临床药师参与1例罕见危重坏死性筋膜炎患者的药学监护[J]. *中国药房*, 2013, 24(18):1710-1712.
- [14] ANGOULES AG, KONTAKIS G, DRAKOULAKIS E, et al. Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review[J]. *Injury*, 2007, 38(Suppl 5):19-26.
- [15] SROCZYNSKI M, SEBASTIAN M, RUDNICKI J, et al. A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(1):131-135.
- [16] 罗妮娅,张力辉.坏死性筋膜炎合并糖尿病的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(24):4921-4925.
- [17] 国家卫生计生委医政医管局,国家卫生计生委合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[S]. 2版.北京:人民卫生出版社, 2017:120.
- [18] PEREZ-INESTROSA E, SUAU R, MONTANEZ M, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(4):323-330.
- [19] BALDO BA. Penicillins and cephalosporins as allergens-structural aspects of recognition and cross-reaction[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(6):744-749.
- [20] ROMANO A, GUEANT-RODRIGUEZ RM, VIOLA M, et al. Cross-reactivity among drugs: clinical problems[J]. *Toxicology*, 2005, 209(2):169-179.
- [21] CHENG DL, LIU YC, YEN MY, et al. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess: their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients[J]. *Arch Intern Med*, 1991, 151(8):1557-1559.
- [22] 沈定霞,李东冬,郭玲,等.高黏液表型肺炎克雷伯菌的荚膜分型与毒力基因的检测[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(5):374-377.
- [23] PAN YJ, FANG HC, YANG HC, et al. Capsular polysaccharide synthesis regions in *Klebsiella pneumoniae* serotype K57 and a new capsular serotype[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(7):2231-2240.
- [24] CHUANG YP, FANG CT, LAI SY, et al. Genetic determinants of capsular serotype K1 of *Klebsiella pneumoniae* causing primary pyogenic liver abscess[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(5):645-654.
- [25] CHENG NC, YU YC, TAI HC, et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan; focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7):930-939.
- [26] 杨继勇,罗艳萍.高毒力肺炎克雷伯菌表型与基因型特征研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2014, 7(2):179-182.
- [27] YU VL, HANSEN DS, KO WC, et al. Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestations of *K. pneumoniae* bloodstream infections[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(7):986-993.
- [28] 程颖,祝进,白永凤,等. K1、K2型肺炎克雷伯菌临床特征及同源性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(19):2334-2337.
- [29] MENICHELLI F. Skin and skin tissue infections: main clinical attern/pictures[J]. *Infez Med*, 2009, 17(Suppl 4):30-36.
- [30] 罗妮娅,张力辉.坏死性筋膜炎合并糖尿病的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(24):4921-4925.
- [31] 郭宾,李川.药物与血浆蛋白结合的药理学基础及其研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 10(3):241-253.
- [32] HOLFORD NH, SHEINER LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1981, 6(6):429-453.
- [33] KHAMNUAN P, CHONGRUKSUT W, JEARWATTANAKANOK K, et al. Clinical predictors for severe sepsis in patients with necrotizing fasciitis: an observational cohort study in northern Thailand[J]. *Infect Drug Resist*, 2015. DOI:10.2147/IDR.S85249.eCollection 2015.
- [34] 卫生部,国家中医药管理局,总后勤部卫生部.关于印发《医疗机构药事管理规定》的通知[S]. 2011-01-30.
- [35] WONG CH, CHANG HC, PASUPATHY S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85(8):1454-1460.
- [36] LANCEROTTO L, TOCCO I, SALMASO R, et al. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(3):560-566.

(收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-06-06)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅