

1例肺孢子菌肺炎合并药物性肝损伤患者的药物治疗分析

郑婷婷¹ 叶晓芬² 金美玲³ 蔡映云² 吕迁洲²

(1. 北京积水潭医院药剂科 北京 100035; 2. 复旦大学附属中山医院药剂科; 3. 复旦大学附属中山医院呼吸科)

摘要 临床药师参与1例肺孢子菌肺炎(PJP)合并药物性肝损伤患者的治疗,结合患者病情及文献资料,针对患者能不能使用磺胺类药物以及如何使用进行分析,与医师共同制定足量使用复方磺胺甲噁唑片联合卡泊芬净的治疗方案,同时调整了保肝药物治疗方案。调整治疗方案后,患者病情平稳,抗PJP效果明显,肝功能未进一步恶化。

关键词 肺孢子菌肺炎;磺胺类药物;药物性肝损伤;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)07-0493-04

Analysis of Drug Therapy in One Case of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia with Drug-induced Liver Injury

Zheng Tingting¹, Ye Xiaofen², Jin Meiling³, Cai Yingyun², Lv Qianzhou²

1. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University; 3. Department of Respiratory Disease, Zhongshan Hospital, Fudan University

ABSTRACT Clinical pharmacists participated in the treatment of one patient with *pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) combined with drug-induced liver injury, analyzed whether the patient could use sulfamethoxazole and how to use sulfamethoxazole based on the patient's condition and literatures and worked with physicians to formulate the treatment plan of sufficient use of sulfamethoxazole combining with caspofungin, and changed the liver protection therapy. The patient's condition was stable after the adjustment. The treatment effect of PJP was obvious and the liver function did not deteriorate further.

KEY WORDS *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; Sulfamethoxazole; Drug-induced liver injury; Pharmaceutical care

耶氏肺孢子菌肺炎(*pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP)是由机会性致病病原体耶氏肺孢子菌寄生于人体,引起的一种威胁人类健康的机会感染性肺炎。随着自身免疫性疾病以及免疫功能受损患者群的扩大,PJP的发病率正在逐渐上升。本文分析了1例PJP合并药物性肝损伤患者抗PJP方案的选择,通过分析并解决使用磺胺类药物和肝功能这一治疗矛盾,为临床药物治疗及药学监护提供参考。

1 病例资料

患者男,48岁。身高169 cm,体重75 kg,因“发热9天,咳嗽5天,气喘3天”入院。9 d前,患者无明显诱因下出现发热,体温38℃左右,后出现咳嗽、气喘,无流涕、打喷嚏。遂就诊于我院急诊科。血常规:WBC $9.91 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 70.1%, C反应蛋白(CRP) $20.9 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。予头孢曲松抗感染治疗6 d,效果不佳。体温进一步升高,最高达39.5℃,并

出现气喘加重。复查血常规:WBC $11.89 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 83.4%, CRP $42.1 \text{ mg} \cdot L^{-1}$,降钙素原(PCT) $0.88 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。换用左氧氟沙星+头孢吡肟抗感染治疗2 d,患者发热、气喘仍无好转。动脉血气分析示:pH 7.44,二氧化碳分压(PaCO_2) 34.6 mmHg,氧分压(PaO_2) 59.2 mmHg,氧饱和度(SaO_2) 90.9%。胸部CT示:两肺弥漫炎症。提示病情加重,为进一步诊治,收入呼吸科重症监护病房(RICU)。

患者既往有肝功能不全病史2月余,2月余前因自服“补肾胶囊”10余天,感冒药(具体不详)数天,出现巩膜发黄、皮肤黄染、全身乏力明显。查肝功能:总胆红素(TBIL) $184.5 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$,直接胆红素(DBIL) $104.1 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, ALT $807 \text{ U} \cdot L^{-1}$, AST $760 \text{ U} \cdot L^{-1}$,曾入住消化科,查腹部MRI示:肝损伤伴汇管区水肿(药物性可能),完善各项检查排除其他导致肝功能异常的原因后,诊断为药物性肝损伤。

予复方甘草酸苷注射液、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸胶囊保肝退黄治疗 7 d 效果欠佳。加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg, ivd, qd。出院后序贯口服甲泼尼龙片 24 mg qd, 逐渐减量。本次入院前已减量至 16 mg qd, 并联合熊去氧胆酸胶囊、双环醇片、甘草酸二铵肠溶胶囊保肝治疗。否认吸烟、饮酒等不良嗜好。

体检: T 36.9°C, P 78 次/min, R 25 次/min, BP 127/81 mmHg; 神清, 精神萎靡, 推入病房; 呼吸稍促, 口唇无紫绀, 球结膜无充血水肿; 双肺呼吸音粗, 两肺闻及明显干湿性啰音; 心率 78 次/min, 律齐, 腹部平软, 肠鸣音 4 次/min; 双下肢无水肿。

辅助检查: 血常规: WBC $9.11 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 88.9%, 其余基本正常; 肝功能: TBIL $39 \mu mol \cdot L^{-1}$, DBIL $29.3 \mu mol \cdot L^{-1}$, ALT $16 U \cdot L^{-1}$, AST $107 U \cdot L^{-1}$, AKP $72 U \cdot L^{-1}$; 肾功能正常; 红细胞沉降率 (ESR) $43 mm \cdot h^{-1}$, CRP $122.7 mg \cdot L^{-1}$, PCT: $1.01 ng \cdot ml^{-1}$; 动脉血气分析 (吸氧 $8 L \cdot min^{-1}$): pH 7.46, PaCO₂ 33 mmHg, PaO₂ 61 mmHg, SaO₂ 92%; G 试验: 1 294.1; T-SPOT、支原体抗体、隐球菌荚膜抗原均阴性; 床旁胸部 X 线: 两肺弥漫炎症, 两侧胸腔少量积液可能。入院诊断: 重症肺炎、呼吸衰竭 (低氧血症型)、药物性肝损伤。

入院后, 初始抗感染治疗方案为: 美罗培南 1 g, ivd, q8h, 莫西沙星 0.4 g, ivd, qd。抗炎治疗方案为: 甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, iv, q8h。保肝治疗方案为: 熊去氧胆酸胶囊 250 mg, po, tid, 双环醇片 50 mg, po, tid, 甘草酸二铵肠溶胶囊 100 mg, po, tid, 停用甲泼尼龙片。结合患者既往病史, 全身激素使用 1 月余; 按细菌感染治疗近 10 d, 无缓解; 辅助检查及影像结果提示肺部病灶进展迅速, 呼吸衰竭加重, 结合胸部影响学检查和 G 试验, 临床医生高度怀疑存在 PJP 感染可能, 但未证实。鉴于患者病情较重, 且药物性肝损伤还在治疗中, 肝功能未恢复正常, 医生药师共同探讨该病例后续治疗方案。结合患者病情以及文献资料, 临床药师建议足量使用复方磺胺甲噁唑片 1.92 g, po, tid, 联合使用二线抗 PJP 治疗用药卡泊芬净 50 mg, ivd, qd (首剂 70 mg); 同时, 调整保肝药物治疗方案: 加用利胆药物注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 500 mg, ivd, bid; 停用口服保肝药双环醇片和甘草酸二铵肠溶胶囊, 更换为静

脉用药异甘草酸镁注射液 150 mg, ivd, qd, 并密切监测患者肝功能变化。医生采纳建议。

患者抗 PJP 治疗 4 d 后, 咳嗽、气喘较前明显好转。双肺呼吸音粗, 未及明显干湿性啰音。血常规: WBC $13.65 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 84.3%, ESR $14 mm \cdot h^{-1}$, CRP $4.0 mg \cdot L^{-1}$, PCT $0.30 ng \cdot ml^{-1}$ 。肝功能: TBIL $20.8 \mu mol \cdot L^{-1}$, DBIL $15.4 \mu mol \cdot L^{-1}$, ALT $17 U \cdot L^{-1}$, AST $45 U \cdot L^{-1}$, AKP $75 U \cdot L^{-1}$ 。动脉血气分析 (高流量吸氧): pH 7.48, PaCO₂ 32 mmHg, PaO₂ 172 mmHg, SaO₂ 100%。G 试验: 1 022.5。患者抗 PJP 治疗 6 d 后, 肺泡灌洗液 NGS 回报: 耶氏肺孢子菌, 属相对丰度: 55.03%。PJP 诊断明确。患者抗 PJP 治疗 10 d 后, 已无发热、咳嗽、气喘等不适。复查血常规: WBC $10.60 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 81.4%; ESR $20 mm \cdot h^{-1}$, CRP $0.5 mg \cdot L^{-1}$, PCT $0.11 ng \cdot ml^{-1}$ 。肝功能: TBIL $19.7 \mu mol \cdot L^{-1}$, DBIL $16 \mu mol \cdot L^{-1}$, ALT $51 U \cdot L^{-1}$, AST $36 U \cdot L^{-1}$, AKP $80 U \cdot L^{-1}$ 。动脉血气分析 (鼻导管 $3 L \cdot min^{-1}$): pH 7.46, PaCO₂ 33 mmHg, PaO₂ 119 mmHg, SaO₂ 99%。G 试验: 235.7。胸部 CT 提示两肺少许炎症, 较前明显吸收好转。

2 讨论

2.1 抗 PJP 方案选择

首先, 对患者目前肝功能损伤恢复情况进行评估。患者 2 月余前, 因自服药物后, 出现急性肝功能不全, TBIL $184.5 \mu mol \cdot L^{-1}$, DBIL $104.1 \mu mol \cdot L^{-1}$, ALT $807 U \cdot L^{-1}$, AST $760 U \cdot L^{-1}$, 后诊断为药物性肝损伤。1 月余前, 因保肝退黄效果欠佳, 加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠。出院后口服序贯为甲泼尼龙片。本次入院时肝功能虽较前明显好转, 但仍未恢复正常, 特别是胆红素指标依然较高。

其次, 对患者 PJP 感染可能性以及治疗方案进行评估。经与主治医师沟通, 考虑患者既往服用全身激素治疗 1 月余, 免疫功能可能受损; 症状上急性起病, 发热、气喘, 伴有呼吸衰竭; 实验室指标提示血象、PCT 仅轻度升高, G 试验: 1 294.1; 胸部 CT 提示双肺弥漫性磨玻璃样病变。从患者既往病史、症状、实验室检查以及影像结果分析, 目前为重症感染, 高度怀疑 PJP 感染可能性大。同时, 相关研究证据表明, 对于非 HIV 感染的免疫功能受损患者, PJP 感染

症状更紧急、病情进展更快、预后更差、死亡率更高^[1,2]。因此,对于临床怀疑 PJP 感染的患者,建议尽快启动经验性治疗^[3]。对于 PJP 感染,首选一线治疗药物为复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ);二线治疗药物包括:喷他咪、克林霉素、伯氨喹、氨苯砞、棘白菌素类^[4]。从疗效角度,多项研究表明,TMP-SMZ 较其他治疗药物更为有效,因此,目前作为抗 PJP 治疗的首选药物。静脉注射喷他咪或克林霉素联合伯氨喹可用于不能耐受 TMP-SMZ 治疗及 TMP-SMZ 治疗失败的患者^[5]。棘白菌素类药物卡泊芬净作为新型抗真菌药,通过抑制肺孢子菌包囊囊壁的 1-3-β-D 葡聚糖发挥作用^[6],可作为联合用药方案。同时,对于治疗非 HIV 感染的重度或难治性 PJP,考虑 PJP 的进展迅速和病死率高,初始治疗即可考虑联合 TMP-SMZ 和二线治疗用药^[7,8]。从药物可及性的角度,以上药物可选择 TMP-SMZ、克林霉素、棘白菌素类。因此,结合患者病情,目前主要治疗矛盾是重症感染,且 PJP 病情进展迅速,需尽快给予经验性治疗,应给予首选药物 TMP-SMZ,同时,考虑患者病情危重,选择联合用药方案。

接下来,对可选择的药物 TMP-SMZ、克林霉素、卡泊芬净对于肝功能的影响进行评估。其中,磺胺类在用药过程中可能引起肝功能损伤,以胆汁淤积型为主。这是由于磺胺类药物在代谢和乙酰化过程中存在个体差异,易感个体具有异常的乙酰化表型,导致高脂溶性的 N^1 -SMZ 产生增多,损伤细胞膜和在溶酶体中的累积导致胆汁淤积和磷脂沉积^[9]。也就是说,在抗 PJP 治疗过程中,使用磺胺类药物,可能进一步加重患者的肝功能损伤情况,存在治疗上的矛盾。但综合考虑患者病情和肝功能情况,考虑目前主要矛盾是重症感染,临床药师建议足量使用一线治疗用药复方磺胺甲噁唑片(1.92 g, po, tid)。而由于克林霉素和卡泊芬净主要在肝脏代谢,两药在用药过程中,均可能引起肝功能异常。但考虑卡泊芬净作用靶点为肺孢子菌的包囊,TMP-SMZ 作用靶点为肺孢子菌的滋养体,卡泊芬净与 TMP-SMZ 联用可抑制肺孢子菌整个生命周期^[10]。同时,TMP-SMZ 起效慢,需 5~7d 达到治疗效果,而卡泊芬净起效相对较快,两药联合有助于快速控制病情^[11,12]。因此,临床药师建议联合使用二线抗 PJP 治疗用药卡泊芬净(首日负荷剂量 70 mg, ivd,

qd;维持剂量 50 mg, ivd, qd),以增强治疗效果。但考虑两药联合可能进一步加重目前的肝功能异常,在用药过程中,需注意密切监测患者肝功能变化。

2.2 使用磺胺药期间,保肝治疗方案的调整

考虑患者肝功能不全病史 2 月余,在联合使用激素、保肝以及熊去氧胆酸利胆治疗下,目前肝功能未恢复正常,以胆红素偏高为主,且抗 PJP 的一线治疗药物 TMP-SMZ,使用过程中可能引起胆汁淤积型为主的肝功能损伤,也就是可能使现在的胆红素水平进一步升高。同时,考虑胆红素是一种更为稳定的肝功能障碍标志物,胆红素的升高反映了血红素代谢、结合以及胆汁分泌等能量消耗过程中的损伤。因此,为降低胆红素进一步升高的风险,临床药师建议调整目前保肝治疗方案,加强利胆治疗。对于利胆类药物,临床中常用的主要有 S-腺苷蛋氨酸(SAMe)和熊去氧胆酸(UDCA)。其中,SAMe 通过消除因腺苷蛋氨酸合成酶活性降低而造成的代谢阻滞,促进肝内淤积胆汁的排泄,达到退黄、降酶及减轻炎症的作用。UDCA 主要通过亲水性的、无细胞毒性的熊去氧胆酸来相对替代疏水性的毒性胆汁酸,促进肝细胞的分泌作用,起到保护肝细胞膜和利胆作用。由于两类药物作用机制的不同,多项研究结果表明,两药一起联用,相对于单药治疗,对于降低胆红素、肝酶指标以及改善患者肝功能具有更好的效果^[13-15]。因此,建议在使用熊去氧胆酸胶囊的基础上,加用利胆药物注射用丁二磺腺苷蛋氨酸(500 mg, ivd, bid),以增强利胆药物强度。其次,重症感染患者的肝功能指标异常十分常见,且与疾病的预后密切相关。据文献报道,以转氨酶升高为主要表现的缺血缺氧性肝病在重症感染 ICU 患者中的发生率为 5%~10%^[16];而胆汁淤积性功能障碍在重症感染 ICU 患者中的发生率达 20%左右^[17]。因此,考虑患者目前处于重症感染状态,伴有呼吸衰竭,肝功能异常虽以胆红素偏高为主,但为避免肝酶指标进一步升高,仍需加强现有降酶药物强度。即考虑降酶效果和患者肠道吸收功能,建议停用口服用保肝药双环醇片和甘草酸二铵肠溶胶囊,更换为静脉用药异甘草酸镁注射液(150 mg, ivd, qd),以提高降酶药物效果^[18,19]。同时,密切监测患者肝功能,一旦出现肝功能进一步下降,及时调整治疗方案。

3 小结

磺胺类药物在使用过程中容易引起肝功能损

伤,但对于已经存在药物性肝损伤,又不得不使用磺胺类药物抗感染治疗的患者,临床药师应从以下方面综合考虑与评估:首先,应根据患者具体病情,个体化评估;其次,在警惕药物治疗风险的同时,需综合评估权衡利弊,优先解决当前主要治疗矛盾;第三,在药物治疗过程中,需注意对药物疗效和不良反应密切监护,及时调整药物治疗方案。

参 考 文 献

- Li MC, Lee NY, Lee CC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(1): 42-47
- Ricciardi A, Gentilotti E, Coppola L, et al. Infectious disease ward admission positively influences P. jirovecii pneumonia (PjP) outcome: A retrospective analysis of 116 HIV-positive and HIV-negative immunocompromised patients [J]. *Plos One*, 2017, 12(5): e176881
- Salzer H, Schafer G, Hoenigl M, et al. Clinical, Diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with pneumocystis jirovecii pneumonia [J]. *Respiration*, 2018, 96(1): 52-65
- 马小军,徐英春,刘正印,等译. ABX 指南 [M]. 北京:科学技术文献出版社, 2012:163-164
- 胡必杰,潘珏,高晓东,等译. 哈里森感染病学 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2019:944-949
- Kutty G, Davis AS, Ma L, et al. Pneumocystis encodes a functional endo- β -1,3-glucanase that is expressed exclusively in cysts [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(5): 719-728
- Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2405-2413
- 赵铁梅,余丹阳,解立新,等. 非艾滋病免疫功能抑制患者肺孢子菌肺炎的临床特点及诊治探讨 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1384-1386
- Munoz SJ, Martinez-Hernandez A, Maddrey WC. Intrahepatic cholestasis and phospholipidosis associated with the use of trimethoprim-sulfamethoxazole [J]. *Hepatology*, 1990, 12(2): 342-347
- Tu GW, Ju MJ, Xu M, et al. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(11): 736-742
- Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(8): 673-679
- Utili R, Durante-Manqoni E, Basilio C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2007, 84(6): 685-688
- Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(3): 273-279
- 张改玲. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对慢性乙肝合并黄疸患者肝功能及胆红素的影响 [J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(6): 50-52
- Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis [J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(8): e38558
- Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit [J]. *Intensive Care Med*. 2011, 37(8): 1302-1310
- Kramer L, Jordan B, Druml W, et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients: a prospective multicenter study [J]. *Crit Care Med*. 2007, 35(4): 1099-1104
- 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(11): 810-820
- 吴宇宇,袁苏榆,孙四珍,等. 药物性肝损伤诊断治疗进展概述 [J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(8): 550-555
(2019-09-12 收稿 2020-03-30 修回)