

1 例卡泊芬净致低蛋白血症合并肺部真菌感染患者肝损伤报道

叶鸣¹, 张圣雨^{2*}

(1. 芜湖市中医医院 药学部, 安徽 芜湖 241000; 2. 中国科技大学第一附属医院 药剂科, 合肥 230000)

【摘要】 本文通过对1例低蛋白血症合并肺部真菌感染患者在抗真菌治疗过程中肝功能异常的原因分析及药学监护, 探讨卡泊芬净在低蛋白血症患者中引起肝损伤的机制。卡泊芬净在低蛋白血症患者体内游离水平升高, 导致肝脏内血药浓度上升, 从而增加卡泊芬净致药物性肝损伤的风险。临床药师参与临床药物治疗有助于及时发现问题, 优化药物治疗方案。

【关键词】 卡泊芬净; 低蛋白血症; 药物性肝损伤

【中图分类号】 R978.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)11-0087-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.020

Drug-induced liver injury in patient with hypoproteinemia and pulmonary fungal infection caused by caspofungin: a case report

YE Ming¹, ZHANG Sheng-yu^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Wuhu 241000, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230000, China)

【Abstract】 The authors analyzed the causes of abnormal elevation of liver function in a patient with hypoproteinemia and pulmonary fungal infection during antifungal therapy and discussed the mechanism of liver injury caused by caspofungin in patients with hypoproteinemia. Increased free level of caspofungin in patients with hypoproteinemia leads to increased serum concentration of caspofungin in the liver, which increases the risk of drug-induced liver injury. The participation of clinical pharmacists in clinical drug treatment is helpful to discover the pharmacokinetic characteristics of drugs and optimize drug treatment schemes.

【Key words】 caspofungin; hypoproteinemia; drug induced liver injury

卡泊芬净属半合成棘白菌素类, 通过非竞争性抑制 β -(1,3)-葡聚糖合成酶, 破坏真菌细胞壁糖苷的合成。哺乳动物无细胞壁, 因此该药物对机体的影响较小。卡泊芬净为杀菌剂, 在体外具有广谱抗真菌活性^[1]。卡泊芬净对白色念珠菌具有良好的抗真菌活性^[2], 对其他念珠菌, 如热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等的最低抑菌浓度多数在 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下, 作用明显优于三唑类抗真菌药和氟胞嘧啶, 与两性霉素 B 相似。本文报道1例低蛋白血症患者使用卡泊芬净后出现肝损伤, 分析了引起肝损伤的原因, 以期临床药物治疗及药学监护提供

参考。

1 病例简介

患者, 男, 53岁, 2018年6月无明显诱因出现大便不成形, 每日2~3次, 无黏液脓血便, 后就诊外院, 行胃肠镜检查确诊为胃癌, 行根治性远端胃大部切除术联合胃空肠吻合术, 术后予以抗感染、补液、抑酸等对症处理后出院。2018年8月7日患者突发高热, 最高体温 39°C , 伴咳嗽、咳痰, 为白色黏痰, 拉丝状, 急诊查肺部CT示双肺感染, 血像及炎症指标均异常升高, 先予以三代头孢(具

[收稿日期] 2019-03-01

[作者简介] 叶鸣, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: 47470897@qq.com

[通信作者] *张圣雨, 男, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: 1477479795@qq.com

体不详)抗感染,患者仍有发热,体温波动在 38°C ~ 39°C ,后改为利奈唑胺 0.6 g 每12小时1次,氟康唑 0.4 g 每日1次,哌拉西林/他唑巴坦 5.0 g 每8小时1次,美罗培南 1.0 g 每8小时1次,患者仍有反复发热,建议患者转上级医院进一步治疗,遂于2018年8月27日转入中国科技大学第一附属医院呼吸科。自发病以来,患者精神状态极差,食量少,大便2 d未解,小便正常,近2月体重下降 10 kg ,体质指数(body mass index, BMI) $14.14\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。

查体:精神较差,两肺呼吸动度及语颤相似,两肺呼吸音粗,可闻及少许湿性啰音,心率每分钟140次,心律齐,无杂音。实验室检查,生化:丙氨酸氨基转移酶 $32.4\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶 $18.5\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $35.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $21.4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;C-反应蛋白 $275.53\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;血常规(急):白细胞 $7.96\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比 92.1% ;降钙素原:PCT $1.3\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;痰液涂片抗酸染色未检出抗酸杆菌。新免疫组合:乙肝表面病毒抗原、乙肝病毒e抗原、乙肝病毒前S1抗原均为阴性。

入院诊断:肺部感染、胃癌术后、低蛋白血症。

2 治疗经过

入院后继续给予美罗培南 0.5 g 每8小时1次联合依替米星 0.3 g 每日1次静脉滴注抗感染治疗,盐酸氨溴索 30 mg 每12小时1次化痰,氟康唑氯化钠注射液 0.4 g 每日1次抗真菌治疗。治疗期间患者仍发热,咳嗽、咳痰症状未改善。入院第6天,血液培养联合药敏:培养5 d无菌生长;C-反应蛋白 $171\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,降钙素原 $0.817\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;生化:丙氨酸氨基转移酶 $12\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶 $21\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $35\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $25.9\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;血常规:白细胞 $4.49\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比 85% ;痰液普通培养联合药敏:白色假丝酵母菌;真菌培养:光滑球拟酵母菌。停用氟康唑氯化钠注射液,并给予注射用醋酸卡泊芬净 50 mg 每日1次静脉滴注。入院第15天,患者诉咳嗽、咳痰,但痰量较前减少,最高体温 38.9°C ,两肺湿性啰音较前减少,心率每分钟87次。血常规:白细胞 $4.55\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比 70.8% ;生

化:丙氨酸氨基转移酶 $173\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶 $176\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,碱性磷酸酶 $139\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $23.3\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;C-反应蛋白: $119.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,降钙素原 $0.29\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;痰培养真菌培养,5 d未培养出真菌。

临床药师查看医嘱后,认为卡泊芬净可能是导致肝功能异常的原因,但由于患者病情需要,暂时不予停药,建议使用异甘草酸镁注射液 150 mg 每日1次保肝治疗。入院第19天,血常规:白细胞 $6.96\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比 72.6% ;C-反应蛋白 $10.7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,降钙素原 $0.06\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。入院第21天,生化:丙氨酸氨基转移酶 $50\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶 $55\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $22.4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $33\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;患者病情控制稳定,予以出院。

3 患者肝功能异常升高分析及治疗评价

3.1 卡泊芬净致患者药物性肝损分析

患者为中年男性,无饮酒史,新免疫组合检查显示无乙肝病毒感染,同时患者入院前肝功能正常,入院第15日出现肝功能异常,排除病毒性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病、遗传代谢性肝病,诊断为急性药物性肝损伤。根据RUCAM评分患者为7分^[3]。结合患者出现肝损前使用的药物中,主要有美罗培南、依替米星、氨溴索、卡泊芬净。美罗培南、依替米星主要由肾清除,对肝脏影响较小。氨溴索由肝脏代谢但无肝脏损害报道。排除相关药物后可能引起肝损的为卡泊芬净。

卡泊芬净所致的不良反应及其临床表现复杂多样,其中以转氨酶升高、寒战发热为主,其他还包括低钾血症、恶心呕吐、血细胞减少和皮疹。卡泊芬净的血清蛋白结合率高(约 96%),肝、肾和大肠组织的药物浓度明显比血浆高,肝脏中的浓度甚至达到血浆中的16倍^[4]。患者入院以来,白蛋白一直持续在低水平状态,卡泊芬净与蛋白结合减少,游离药物增多,这样会使药物向组织分布增加,卡泊芬净肝脏中的浓度上升,增加了卡泊芬净肝损风险。

3.2 未停用卡泊芬净分析

患者使用卡泊芬净9 d后出现药物性肝损伤,

药物性肝损伤需要停止使用相关药物。针对患者需要抗真菌治疗,对比分析三唑类、棘白菌素类及两性霉素B的药理作用及不良反应,棘白菌素类肝损伤作用最小^[4],患者感染症状较重,故未更换抗真菌药物。

3.3 卡泊芬净致肝损伤治疗

经过医师与临床药师讨论,患者胃癌术后,感染较重,暂予卡泊芬净50 mg 每日1次维持治疗。给予患者异甘草酸镁注射液150 mg 每日1次静脉滴注保肝治疗,异甘草酸镁主要成分是18-草酸甘草酸,是一种肝细胞保护剂,具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用。能减轻肝细胞变性、坏死和炎性细胞浸润,降低氨基转移酶水平^[5]。该患者给予异甘草酸镁保肝,肝功能明显改善。

综上,在临床工作中不仅需要重视药物常见的不良反应,也应关注药物药代动力学情况。对于特殊患者,临床药师仍应严格审查用药医嘱,关注药

物潜在不良反应,应密切监测患者各项指标,避免不良反应发生。

【参考文献】

- [1] Ripeau J S, Aumont F, Belhumeur P, et al. Effect of the echinocandin caspofungin on expression of *Candida albicans* secretory aspartyl proteinases and phospholipase in vitro [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(9):3096-3100.
- [2] 科赛斯. 注射用醋酸卡泊芬净说明书[EB/OL]. (2017-09-27)[2019-02-27]. <http://www.msdchina.com.cn/product/>.
- [3] Pérez-Pitarch A, Ferriols-Lisart R, Aguilar G, et al. Dosing of caspofungin based on a pharmacokinetic/pharmacodynamic index for the treatment of invasive fungal infections in critically ill patients on continuous venovenous haemodiafiltration [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(1):115-121.
- [4] 刘晓东,熊梦瑶,朱旭,等.卡泊芬净药物不良反应的分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(13):1574-1576.
- [5] 池翔. 异甘草酸镁治疗药物性肝损伤的临床疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2018, 11(10):59-60.

(本文编辑:郭美晨)

(上接第86页)

【参考文献】

- [1] Lund L H, Edwards L B, Kucheryavaya A Y, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation; thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(10):951-964.
- [2] Küpeli E, Ulubay G, Akkurt E S, et al. Long-term pulmonary infections in heart transplant recipients [J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13(1):356-360.
- [3] De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, et al. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(4):411-419.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会, 中华结核和呼吸杂志编委会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 39(4):253-279.
- [5] Fishman J A. Infection in solid-organ transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25):2601-2614.
- [6] Fishman J A, Issa N C. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(2):273-283.
- [7] Green M. Introduction: infections in solid organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 4):S3-S8.
- [8] Sepkowitz K A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(8):1098-1107.
- [9] AU Montoya J G, Giraldo L F, Efron B, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(5):629-640.
- [10] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children; executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):285-292.
- [11] Lund L H, Edwards L B, Kucheryavaya A Y, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation; thirty-second official adult heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(10):1244-1254.

(本文编辑:郭美晨)