

## 临床药师参与人类免疫缺陷病毒抗体阴性马尔尼菲篮状菌病药物治疗1例

吴光华<sup>1</sup>, 王华光<sup>2</sup>, 马姝丽<sup>1</sup>, 于晓佳<sup>2\*</sup>

1. 郑州大学附属儿童医院 药学部, 郑州 450018; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020

**【摘要】** 临床药师参与1例人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阴性马尔尼菲篮状菌(TM)感染治疗过程, 结合患者病情和TM体外药敏特点, 协助医师调整抗真菌药物方案。同时检索国内外相关文献, 总结分析HIV阴性TM感染患者的治疗方案, 治疗药物主要以两性霉素B、伊曲康唑和伏立康唑为主, 但最佳治疗方案尚无定论。临床药师参与制定个体化给药方案, 不仅能促进合理用药, 同时也能体现自身价值。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒; 马尔尼菲篮状菌; 药物治疗

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)11-0075-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.018

### A case of pharmaceutical practice for *Talaromyces marneffei* infection in a human immunodeficiency virus-negative patient

WU Guang-hua<sup>1</sup>, WANG Hua-guang<sup>2</sup>, MA Shu-li<sup>1</sup>, YU Xiao-jia<sup>2\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

马尔尼菲篮状菌病(*Talaromyces marneffei*, TSM)是由马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffei*, TM)引起的系统性真菌感染。在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者中, TSM是继结核、隐球菌病后的第三大机会性感染疾病<sup>[1]</sup>。本病也可继发于HIV阴性患者, 这些患者大多合并血液系统肿瘤、糖尿病、器官移植、接受糖皮质激素、免疫抑制剂或细胞毒类药物治疗<sup>[2]</sup>。TSM多发于泰国、越南和我国香港、台湾地区及大陆南方地区(广西、广东、浙江等), 北方地区感染的文献报道少见<sup>[3]</sup>。本文就1例HIV阴性TM感染患者的治疗过程进行分析探讨, 并复习相关文献, 以期为此类患者的治疗提供参考。

### 1 病例介绍

患者, 女, 77岁, 体重65 kg, 因“乏力2年余, 间断发热10 d”入院。2年前无明显诱因出现乏力, 未治

疗。近半年出现右侧面部耳前肿大, 手部、肩背部皮肤多发结节, 未予以重视。2019年6月3日自觉乏力较前加重, 就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院(以下简称我院)门诊, 行骨髓穿刺细胞形态学检查示: 疑似TM感染。5 d后无明显诱因出现发热, 于2019年6月11日—17日入住我院血液科, 诊断为TM感染, 6月13日—16日予以注射用两性霉素B脱氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, AmBd)50 mg 每日1次, 6月16日血肌酐值升高到基线值(6月12日)的3.5倍, 考虑为AmBd引起的急性肾损伤, 停用, 累计给药量200 mg; 改用伊曲康唑胶囊200 mg 每12小时1次, 患者乏力减轻, 皮下结节明显缩小。为求进一步治疗于2019年6月19日收住感染科, 患者精神、食欲欠佳, 睡眠可, 大小便正常, 近1年体重下降5 kg。既往史: 心房颤动17年, 糖尿病10年, 高血压6年。

查体: 体温37.7℃, 心率90次, 呼吸20次, 血压104/56 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa); 神清, 表情淡

\*通信作者: 于晓佳, E-mail: rope2003yu@163.com

漠,全身多发皮下结节,右肩部结节较大,约3 cm×3 cm,无触痛。实验室检查显示:血红蛋白86.0 g/L,血小板计数 $123 \times 10^9/L$ ,乳酸脱氢酶 $7.3 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ,肌酐 $158.5 \mu\text{mol/L}$ 。细胞免疫:T淋巴细胞 $\text{CD}_3^+$ 计数322个/ $\mu\text{L}$ , $\text{CD}_4^+$ T淋巴细胞计数249个/ $\mu\text{L}$ , $\text{CD}_8^+$ T淋巴细胞计数66个/ $\mu\text{L}$ , $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值3.8。

入院诊断为TM感染、心房颤动、冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠状动脉支架植入术后状态、急性肾功能不全、2型糖尿病、高血压。

## 2 治疗经过

入感染科当天,肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)约为27 mL/min,停用伊曲康唑胶囊,予以注射用伏立康唑负荷剂量400 mg每12小时1次、富马酸比索洛尔片1.25 mg每日1次、阿卡波糖片(早上12.5 mg,中午25 mg)、瑞格列奈片1 mg每日3次,因患者入院后行相关穿刺检查暂停华法林。6月20日,Ccr上升至34 mL/min,调整为注射用伊曲康唑200 mg每12小时1次。6月21日,尿培养示产气肠杆菌,加用头孢哌酮钠/舒巴坦钠3 g每12小时1次。6月20日,行腰椎穿刺检查,根据结果中枢感染不排除且患者出现发热伴寒战,考虑单用伊曲康唑效果不佳,药师建议加用两性霉素B脂质体(amphotericin B liposome, LAmB),起始可给予小剂量10 mg每日1次,之后根据患者耐受程度逐渐增加用量,并注意监测血钾水平,患者于6月22日加用LAmB。6月23日,患者血钾3.1 mmol/L,给予静脉补钾和口服氯化钾缓释片1 g每日3次。6月25日,患者突发喘憋,监测心功能指标较前升高,考虑与伊曲康唑的心脏毒性有关,Ccr再次降至30 mL/min以下,停用伊曲康唑和LAmB,调整为注射用伏立康唑200 mg每12小时1次;心内科会诊后建议恢复华法林(3 mg每日1次)抗凝治疗。6月26日,查国际化标准比值(international normalized ratio, INR)4.93,停用华法林;同时因未有明确尿路感染证据停用头孢哌酮钠/舒巴坦钠。6月29日,患者因病情危重,多脏器衰竭而死亡。

## 3 讨论

TM是一种双相型条件致病菌,25℃时为菌丝

型,37℃时则表现为酵母型,主要通过空气传播,即从环境中吸入分生孢子。本例患者临床症状表现为发热、贫血、体重减轻和全身皮下多发结节,与文献报道相符<sup>[4]</sup>。患者久居北京,HIV抗体阴性,近期亦无TSM疫区旅游史,感染TM可能与其患有糖尿病免疫力低下及喜欢用湿抹布擦拭日常用物有关。值得注意的是,有文献报道非疫区患者感染TM可发生在疫区旅游后2周至40年<sup>[5]</sup>。

### 3.1 文献复习

以“马尔尼菲青霉菌”或“马尔尼菲篮状菌”为关键词,检索万方数据库和中国知网,以“*Penicillium marneffei*”或“*Talaromyces marneffei*”为关键词,检索PubMed数据库,检索时间从建库至2019年12月。收集HIV阴性患者的治疗方案和临床结局,排除重复报道和资料信息不详的报道。共收集到文献68篇,涉及病例数155例。治疗上首选两性霉素B,随后序贯使用伊曲康唑(48.7%),有效率77.3%;其次为伏立康唑(17.3%)、两性霉素(9.0%)或伊曲康唑(9.0%)单药治疗,有效率分别为85.2%、57.1%、85.7%,10例患者因感染控制不佳采用两性霉素B联合伊曲康唑治疗。但最佳治疗方案目前无统一共识。

### 3.2 TSM抗真菌治疗方案分析

TSM起病隐匿,易导致全身播散性感染,若治疗不及时,死亡率可高达91.3%,即使接受抗真菌治疗,死亡率仍可达26.7%<sup>[6]</sup>。针对HIV阳性TSM治疗,国内外指南推荐使用两性霉素B(LAmB或AmBd),治疗2周,后改为口服伊曲康唑200 mg每日2次,疗程10周;维持治疗(或二级预防)口服伊曲康唑200 mg每日1次至 $\text{CD}_4^+$ T淋巴细胞计数 $>100$ 个/ $\mu\text{L}$ ,且持续至少6个月;伏立康唑为替代治疗方案<sup>[7-8]</sup>。然而,对于非HIV感染患者,并无相关指南推荐。

TM对两性霉素B体外敏感性低于伊曲康唑,甚至出现耐药,但体外药敏试验与临床疗效不一定相关。一项纳入440例HIV合并TSM患者的随机对照试验显示,两性霉素B治疗组半年病死率为11.3%,而伊曲康唑则为21.0%,但后者不良反应尤其是肾毒性较小<sup>[9]</sup>。伊曲康唑和伏立康唑同为三唑类抗真菌药,体外对TM酵母菌形态均有较强抑制作用<sup>[10-11]</sup>,根据文献汇总结果,伊曲康唑治疗有效率高于伏立康唑,但样本量少,仍需大规模、设计良好的随机对照试

验进一步验证。泊沙康唑对TM的最小抑菌浓度(MIC)小于伊曲康唑和伏立康唑,但目前临床经验有限,因此暂不推荐其用于临床治疗<sup>[10-11]</sup>。氟康唑体外对TM的敏感性低于其他唑类药物且临床治愈率仅为25%<sup>[11-12]</sup>。棘白菌素类体外MIC高于两性霉素B和唑类,目前关于其体内疗效的资料有限<sup>[10]</sup>。

本例患者给予AmBd治疗后虽临床症状得到改善,但出现急性肾损伤,使用AmBd时宜从小剂量开始,逐渐增量,该患者直接给予治疗剂量(50 mg),可能为其发生急性肾损伤的主要原因。LAmB相比于AmBd易透过血脑屏障,肾毒性低,但该患者加用LAmB后血肌酐值进行性升高且出现低钾血症,故停用。伊曲康唑注射液在Ccr<30 mL/min时禁用,该患者使用伊曲康唑后心功能不全加重,可能与其减弱心肌收缩力、引起水钠潴留有关,Hauben等<sup>[13]</sup>曾报道伊曲康唑是唯一被证实与充血性心衰存在相关性的抗真菌药物。综上,药师建议患者治疗初期和后期选用伏立康唑。

### 3.3 伏立康唑给药途径适宜性分析

伏立康唑说明书推荐中至重度肾功能不全患者(Ccr<50 mL/min)宜选用口服制剂,除非静脉给药受益大于风险。伏立康唑注射剂中含有磺丁倍他环糊精钠,其在体内的清除主要依赖于肾小球滤过率,肾功能不全患者易在体内蓄积而造成肾损害,然而研究显示伏立康唑在Ccr<50 mL/min患者中虽有蓄积但无明显肾毒性<sup>[14-15]</sup>。伏立康唑口服制剂绝对生物利用度约为96%,Pascual等<sup>[16]</sup>报道,伏立康唑口服给药后血清药物谷浓度低于治疗阈值的患者比例高于静脉滴注。基于以上分析,药师建议伏立康唑静脉给药,用药过程中应严密监测肾功能。监护结果显示,患者用药后血肌酐值并未升高且呈下降趋势,进一步验证了伏立康唑在肾功能不全患者中的安全性。

TSM在我国北方地区少见,但对于免疫低下患者应警惕此病的发生,该病病死率高,一旦诊断应及早开始抗真菌治疗,改善患者预后。药物治疗可选用两性霉素B、伏立康唑和伊曲康唑等,临床药师应根据患者具体情况,充分权衡利弊,协助医师制定个体化给药方案,保障患者用药安全。

### 【参考文献】

[1] Hu Y, Zhang J, Li X, et al. *Penicillium marneffei* infection: an

emerging disease in mainland China [J]. *Mycopathologia*, 2013, 175(1/2):57-67.

[2] 毛从政,何志义,罗洪林,等.以气管-支气管受累为主的播散性马尔尼菲青霉菌1例[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(2):141-143.

[3] 王浩迪. HIV阴性人群马尔尼菲篮状菌病研究进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2018,45(1):45-47.

[4] Chan J F, Lau S K, Yuen K Y, et al. *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei* infection in non-HIV-infected patients [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(3):19.

[5] Castro-Lainez M T, Sierra-Hoffman M, Lompart-Zeno J, et al. *Talaromyces marneffei* infection in a non-HIV non-endemic population[J]. *IDCases*, 2018, 3(12):21-24.

[6] 黄舒,邱跃灵,钱树苑,等.马尔尼菲青霉菌1例并文献复习[J].临床肺科杂志,2018,23(2):378-380.

[7] Panel on opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents. The Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [EB/OL]. (2019-09-21) [2020-01-10]. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lv-guidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lv-guidelines/adult_oi.pdf).

[8] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心.中国艾滋病诊疗指南(2018年版)[J].中华内科杂志,2018,57(12):867-884.

[9] Le T, Kinh N V, Cuc N T, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis [J]. *N Eng J Med*, 2017, 376(24):2329-2340.

[10] Lei H L, Li L H, Chen W S, et al. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of *Talaromyces marneffei* isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(6):1099-1102.

[11] Lau S K, Lo G C, Lam C S, et al. In vitro activity of posaconazole against *talaromyces marneffei* by broth microdilution and etest methods and comparison to itraconazole, voriconazole, and anidulafungin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3):1480-1416.

[12] 李强国.马尔尼菲青霉氟康唑耐药机制的研究[D].南宁:广西医科大学,2012.

[13] Hauben M, Hung E Y. A quantitative analysis of the spontaneous reporting of congestive heart failure-related adverse events with systemic anti-fungal drugs [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(7):762-772.

[14] Kim S H, Kwon J C, Park C, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfo-butylether  $\beta$ -cyclodextrin in hematological patients with renal impairment[J]. *Mycoses*, 2016, 59(10):644-651.

[15] Neofytos D, Lombardi L R, Shields R K, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7):913-921.

[16] Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2):201-211.

收稿日期:2020-04-14

本文编辑:郭美晨