

## 人工关节置换术后鸟肠球菌感染的药物治疗管理 1 例

陈玥, 李佳安, 李想, 朱曼\*

中国人民解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853

**【摘要】** 临床药师对1例65岁双膝关节置换术后左膝假体周围鸟肠球菌感染患者的治疗过程进行会诊, 包括分析患者个体情况、疾病风险及药物治疗问题评估、建议抗感染治疗方案、根据监测结果调整用药方案, 结合文献调研, 重点从药物选择、药物不良反应等方面进行了建议和指导, 以期促进药物的安全、有效、合理使用, 为临床类似病例积累药物治疗和监护经验。

**【关键词】** 假体周围感染; 鸟肠球菌; 治疗药物监测; 不良反应

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)01-0081-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.018

### Medical therapy of infection caused by enterococcus avium in patients with artificial joint replacement: a case report

CHEN Yue, LI Jia-an, LI Xiang, ZHU Man\*

Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

人工关节置换术是骨科最常见的手术之一, 人工关节置换术后假体周围感染是人工关节置换术最严重的并发症之一, 给患者带来沉重的经济负担并严重影响预后。膝关节置换术后假体周围感染发生的风险最高<sup>[1]</sup>, 根据感染症状发作时期可以分为早发感染、迟发感染和晚发感染。早发感染和迟发感染一般是在植入期间获得的, 而晚发感染通常是由血道播散。早发感染和晚发感染多由毒力较强的病原菌引起, 如金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌等, 而迟发感染通常是毒力较弱的病原菌引起, 如凝固酶阴性葡萄球菌或肠球菌<sup>[2]</sup>。鸟肠球菌属于毒力较弱的病原菌, 现有的文献中几乎没有关于鸟肠球菌引起的假体周围感染的报道<sup>[3-4]</sup>。本文报道了临床药师参与1例在全膝关节置换术后由鸟肠球菌引起假体周围感染的抗感染治疗过程。

### 1 病例介绍

患者, 女, 65岁, 因双膝骨性关节炎, 于2016年

6、9月先后行右膝人工关节置换术、左膝人工关节置换术, 术后因发热, 左膝切口愈合差, 再次行清创手术, 术后抗感染治疗, 住院2个月后出院。出院后左膝恢复可, 走路轻度疼痛。于2019年6月底, 患者开始出现左膝疼痛肿胀活动受限, 膝外侧皮肤破溃渗液, 再次住院治疗, 经换药等治疗后症状缓解差。2019年8月2日患者因双膝关节置换术后3年, 左膝关节肿痛伴活动受限1个月再次进入中国人民解放军总医院(以下简称我院)骨科。患者既往肝功能异常病史约10年, 胃炎病史7年。入院后心电图示窦性心律, QT间期延长, 体质指数为29.38 kg/m<sup>2</sup>。术前体格检查: 左膝明显肿胀, 膝关节前下方有多处皮肤破溃渗液, 周围皮肤呈暗红色, 皮肤潮红, 皮温略增高。膝关节平片显示双膝关节置换术后改变, 左膝关节感染。实验室检查: 红细胞沉降率(94 mm/h)、血清C-反应蛋白(16.36 mg/L)和白细胞介素-6(65.28 ng/L)升高。关节液白细胞计数( $24 \times 10^9$ 个/L)高, 积液浑浊。连续2次关节液培养物示鸟肠球菌阳

\*通信作者: 朱曼, E-mail: zhucindy301@189.cn

性,药敏结果显示青霉素、氨苄西林、万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星、替加环素敏感,红霉素、四环素、庆大霉素耐药。

患者于2019年8月7日在全麻下行左膝关节置换术后假体周围感染假体取出术、关节腔清创术、抗生素(万古霉素)骨水泥占位器植入术。术后患者左膝切口少量渗血,膝下皮肤破溃处少量渗血,局部轻度肿胀。术后抗感染治疗方案:万古霉素1 g q12 h+头孢曲松钠2 g qd。术中组织标本培养为鸟肠球菌,药敏结果与关节液相同。患者术后第2天肌酐开始进行性升高,最高达258.30  $\mu\text{mol/L}$ 。3次万古霉素血药浓度测定分别为34.96 mg/L(术后第7天)、69.18 mg/L(术后第15天)和55.32 mg/L(术后第16天)。术后第13天,患者皮肤破溃处已无渗血,左膝部肿胀消失,恢复良好。此时停用万古霉素静脉滴注,继续头孢曲松单药抗感染治疗,并请临床药师会诊。经临床药师建议在术后第15天停用头孢曲松,改为替加环素50 mg q12 h继续抗感染治疗。术后第19天患者出现腹泻、胃痛,数日查体皮下均有瘀斑,血小板持续降低。术后第22天万古霉素血药浓度测定10.50 mg/L,已经回归正常参考值,经临床药师会诊建议更换替加环素为万古霉素0.5 g q12 h继续治疗。术后36 d患者出院,出院时停用万古霉素,改为阿莫西林口服4 g/d,分3次服用。患者出院时,左膝无红肿及渗出,感染基本得到控制,X射线示骨水泥占位器位置良好。

## 2 药学会诊和药学监护

### 2.1 假体周围感染抗菌药物方案的选择

临床药师通过文献检索情况发现,目前鸟肠球菌导致假体关节感染的病例报道较少,检索到假体周围感染分离出的病原菌主要以粪肠球菌和屎肠球菌为主,且多菌感染较为常见。鸟肠球菌属于毒力较弱的病原菌,对青霉素和氨苄西林呈中度敏感。假体周围感染一般不建议早期经验性使用抗菌药物。通常在关节腔清创穿刺获取培养结果后针对性地应用敏感药物,只有对于有脓毒症风险或不能等待培养结果的患者,才经验性抗菌治疗<sup>[5]</sup>。根据《2015版抗菌药物临床应用指导原则》<sup>[6]</sup>、48版《热病——桑福德抗微生物

物治疗指南》<sup>[7]</sup>及《2014年IDSA假体感染诊断及治疗指南》<sup>[8]</sup>中对骨、关节感染治疗原则的描述,肠球菌感染应首选青霉素或氨苄西林,其中屎肠球菌首选万古霉素或利奈唑胺。鸟肠球菌感染用药虽没有明确提出,但也应按照药敏结果选择抗菌药物。结合该患者药敏结果应该首选青霉素G或氨苄西林。

治疗过程中,临床药师建议可采用氨苄西林并结合肾功能调整剂量,外科医生表示前期已使用高等级的万古霉素治疗,换用等级较低的氨苄西林抗感染要慎重,结合患者目前肾功能情况,选择1种不通过肾脏排泄、且肾功能损伤时无需调整剂量的药物为宜。患者药敏结果显示病原菌对利奈唑胺、左氧氟沙星、替加环素均敏感。虽然利奈唑胺和左氧氟沙星是48版《热病——桑福德抗微生物治疗指南》<sup>[7]</sup>中提出的假体周围感染的备选方案,但该患者血小板基础值低,使用万古霉素治疗一段时间后肾功能损伤,应用利奈唑胺很可能会导致药源性血小板减少<sup>[9]</sup>。另外患者心电图示QT间期延长,使用氟喹诺酮类抗菌药物会增加严重心律失常和不良心血管事件的风险<sup>[10]</sup>。替加环素是一种甘氨酸环素类抗菌药物,目前已被批准用于皮肤感染、腹腔内感染和社区获得性肺炎。已有大量药物代谢动力学数据表明其在骨骼等部位的分布浓度较高,近期已有替加环素用于骨髓炎和PJI等骨关节感染的报道<sup>[11-12]</sup>。肾功能损伤患者应用替加环素无需调整剂量。故临床药师建议可考虑使用替加环素。

### 2.2 药物不良反应的监测和处理

**2.2.1 万古霉素治疗药物监测** 万古霉素呈时间依赖性,其血药浓度在不同个体间存在显著差异,血药浓度会影响药物的疗效和不良反应,因此经验性使用万古霉素治疗肠球菌感染期间应密切关注万古霉素的血药浓度。《中国万古霉素治疗药物监测指南》<sup>[13]</sup>推荐监测万古霉素谷浓度,一般成人患者推荐维持稳态血药浓度在10~15 mg/L。万古霉素血药浓度过高会增加肾脏毒性,血药浓度不达标会导致细菌耐药,因此对于血药浓度不易达标或肾功能不全的患者建议持续输注以达到更好的治疗效果<sup>[14]</sup>。患者使用万古霉素后肌酐进行性增高,多次测定万古霉素血药浓度均高于30 mg/L,考虑为万古霉素导致的肾损伤<sup>[14]</sup>。患者术后第2天测定血清肌酐为120.9  $\mu\text{mol/L}$ ,此时

就应按照说明书推荐的给药方案对肾功能减退患者进行剂量调整,但该患者继续按照原来的频次和剂量使用万古霉素,导致肾功能损伤进一步加重。本例患者为老年患者且伴有肝功能异常,这类患者应该注意密切监测其万古霉素血药浓度。

**2.2.2 替加环素的不良反应及药物调整** 肾功能损伤患者应用替加环素无需调整剂量。但同样,替加环素也可能会诱发患者肝功能异常、骨髓抑制<sup>[15]</sup>。该患者使用替加环素4 d后出现了腹泻、胃痛,并伴随血小板计数、红细胞数进一步减少,凝血功能异常加重。生化检查中发现患者的胆红素有进行性增高,排查相关药物后认为替加环素导致不良反应可能性大,故停用替加环素,待万古霉素血药浓度和血清肌酐下降后,调整万古霉素用法为0.5 g q12 h继续抗感染治疗并加强血药浓度和血肌酐监测,治疗后期患者肝功能异常有所恢复,但再次出现万古霉素血药浓度升高问题,临床药师再次建议改为使用氨苄西林或大剂量阿莫西林口服,加强监测肾功能,疗程约为4~6周后行2期手术。医生采纳,后续患者出院继续抗菌药物治疗,并等待再次手术。

综上,本文报道了临床药师参与1例老年肥胖女性在全膝关节置换术后左膝假体周围感染抗感染药物治疗的病例,该患者在全膝关节置换术后发生了迟发感染。在临床药师参与下进行了抗感染治疗。值得注意的是,该患者的药物靶向治疗存在一定的问题,在可以选择敏感的青霉素G或氨苄西林时,选择了万古霉素,并在治疗前期没有关注万古霉素血药浓度,导致出现后续的不良反应。在临床药师参与后,虽然进行了治疗药物调整,但患者在药物使用方面存在治疗矛盾,本身血小板基础值较低且治疗中进行性下降、有肝功能异常病史约10年、QT间期延长,治疗中出现了万古霉素导致的肾损伤,替加环素导致的胃肠道反应、凝血异常和肝功能损伤,导致后续选药更加困难。从该患者的治疗上,提示应根据药敏结果和患者个体情况选择合适的药物,临床药师应加强宣讲,强调并非高等级的药物抗感染效果就一定强于低

等级的药物,应根据指南建议并结合患者临床情况选药;在选用合适的抗菌药物治疗时,除了关注疗效之外,还应对其不良反应的发生保持警觉,保证用药安全。

## 【参考文献】

- [1] Tande A J, Patel R. Prosthetic joint infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2014,27(2):302-345.
- [2] Beam E, Osmon D. Prosthetic joint infection update[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018,32(4):843-859.
- [3] Siljander M P, Sobh A H, Baker K C, et al. Multidrug-resistant organisms in the setting of periprosthetic joint infection—diagnosis, prevention, and treatment[J]. Arthroplasty, 2018, 33(1):185-194.
- [4] Banke I J, von Eisenhart-Rothe R, Mühlhofer H M. Epidemiologie und prophylaxe periprosthetischer infektionen epidemiology and prevention of prosthetic joint infection[J]. Orthopade, 2015,44(12):928-933.
- [5] Abad C L, Haleem A. Prosthetic joint infections: an update[J]. Curr Infect Dis Rep, 2018,20(7):15.
- [6] 杨帆.《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》解读[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(5):390-393.
- [7] 桑福德原, 范洪伟. 热病——桑福德抗微生物治疗指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019.
- [8] Minassian A M, Osmon D R, Berendt A R. Clinical Guidelines in the Management of Prosthetic Joint Infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2014,69(Suppl):S29-S35.
- [9] 白浩,孙朴,陈开杰. 利奈唑胺致血小板减少危险因素的分析[J]. 中国药房, 2019,30(7):980-984.
- [10] Liu X, Ma J, Huang L, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(44):8273.
- [11] Griffin A T, Harting J A, Christensen D M. Tigecycline in the management of osteomyelitis: a case series from the bone and joint infection (BAJIO) database[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013,77(3):273-277.
- [12] Lastinger A, McLeod N, Dietz M J, et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of prosthetic joint infections[J]. J Bone Jt Infect, 2019,4(3):126-132.
- [13] Ye Z K, Chen Y L, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016,71(11):3020-3025.
- [14] Bangbola. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2016,7(3):136-147.
- [15] Leng B, Xue Y C, Zhang W, et al. A Retrospective Analysis of the Effect of Tigecycline on Coagulation Function[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2019,67(3):258-264.

收稿日期:2020-04-29

本文编辑:郭美晨