

临床药师参与围产期李斯特菌病治疗一例

石璐¹, 唐莲¹, 李静静¹, 段露芬¹, 薛宏志¹, 周琴¹, 孙坚彤¹, 毕娟², 李勇^{3*}

1. 江苏省南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院 药学部; 3. 呼吸与危重症医学科 江苏 苏州 215002; 2. 上海长海医院 药学部, 上海 200433

【摘要】 产单核细胞李斯特菌(LM)属于李斯特菌属,可引起局灶性感染、败血症、脑膜炎、流产、死胎,甚至导致死亡,被称为李斯特菌病(listeriosis)。妊娠女性为LM易感人群。本文记录1例临床药师全程参与围产期李斯特菌病患者的抗感染治疗过程:在初始目标治疗阶段,临床药师推荐采用治疗李斯特菌病一线抗感染方案青霉素联合庆大霉素,但临床采用该方案出现疗效不佳的情况;在调整目标治疗阶段,临床药师分析围产期药物代谢动力学变化,建议测定庆大霉素血药峰浓度,并协助感染科医师调整抗感染方案;在患者仍有间断低热时,临床药师结合LM特点建议停用铁剂,医师采纳后,患者感染得到有效控制。

【关键词】 李斯特菌;血流感染;妊娠;铁补充剂;药学监护

【中图分类号】 R969.3;R978

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0085-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.017

Clinical practice of clinical pharmacist participating in the treatment, for a case of perinatal listeriosis

SHI Lu¹, TANG Lian¹, LI Jing-jing¹, DUAN Lu-fen¹, XUE Hong-zhi¹, ZHOU Qin¹, SUN Jian-tong¹, BI Juan², LI Yong^{3*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou 215002, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

【Abstract】 *Listeria monocytogenes* (LM) belongs to the genus *Listeria* and is the only human pathogen in the genus *Listeria*. It can cause focal infections, sepsis, meningitis, miscarriage, stillbirth, and even death. It is called Listeriosis (Listeriosis). This paper recorded a case of clinical pharmacist participating in the whole process of anti-infective treatment of perinatal Listeriosis. The first-line anti-infective regimen recommended by the clinical pharmacist for listeriosis was ampicillin or penicillin ± gentamicin, however, the clinical efficacy of the regimen was poor. In the stage of adjusting the target treatment, the clinical pharmacist analyzed the changes of perinatal pharmacokinetics, and suggested to determine the peak concentration of blood gentamicin, and assisted the infection physician to adjust the patient's target anti-infection plan. When the patient still had intermittent low fever, the clinical pharmacist suggested to stop iron according to the characteristics of LM. After the doctor adopted it, the patient's infection was effectively controlled.

【Key words】 *Listeria*; bloodstream infection; pregnancy; iron supplements; pharmaceutical care

产单核细胞李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)属于李斯特菌属,为细胞内寄生的革兰阳性无芽孢杆菌。LM是李斯特菌属中唯一人类致病菌,可引起局灶性感染、败血症、脑膜炎、流产、死胎,甚至导致死亡,称为李斯特菌病(Listeriosis)^[1-2]。妊娠期妇女由于孕激素水平升高,降低了免疫力,易受诸如LM等

病原菌的侵害^[3-5]。研究显示,与妊娠相关的病例占所有李斯特菌病病例的20.7%~43.0%^[6]。青霉素G单独或联合庆大霉素是李斯特菌病的首选治疗药物,但其治疗方案因感染部位及严重程度不同而异,给予一线治疗方案也可能出现感染控制不佳的情况。此时临床需根据患者病情、病原菌特点、特殊人群药

*通信作者:李勇,大学本科,主任医师,研究方向:抗感染、呼吸与危重症医学方向。E-mail: l3yo@qq.com

物代谢动力学/药效学等调整抗感染药物治疗方案。本文通过临床药师参与1例围产期李斯特菌病的治疗,分析患者LM治疗效果不佳的原因及方案调整,为临床合理用药提供参考。

1 病例简介

1.1 基本信息

患者,女,28岁,身高164 cm,体质重73 kg。因停经32周⁺,发热伴腹痛1 d于2020年8月15日入院。停经18周建卡,定期产检,血压、胎心、胎动正常。2020年6月3日患者因食用变质猕猴桃后出现恶心、腹泻,无发热。2020年8月15日无明显诱因出现发热,最高体温38.5℃,伴下腹胀痛,无畏寒、咳嗽,无恶心、呕吐,急诊入院。2020年7月25日外院检出“乙肝大三阳”,病毒滴度高(具体不详),予以富马酸替诺福韦二吡呋酯片300 mg每日1次口服至今。否认其他慢性病史及药物食物过敏史。入院查体:T 38.5℃,心率124次,血压106/54 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),呼吸频率20次,体格检查无异常。产检:宫高29 cm,腹围98 cm,先露头,LOA,未及明显宫缩,胎膜存,宫口未开。停经24周⁺时产检(贫血指标):红细胞计数 $4.26 \times 10^{12}/L$,血红蛋白126 g/L。入院诊断:产前发热待查;G1P0,孕32周⁺,LOA待产。

1.2 主要治疗经过

患者入院第1天(2020年8月15日),持续发热,最高体温38.5℃。实验室检查:白细胞计数($15.85 \times 10^9/L$)及中性粒百分比(74.6%)明显升高,C反应蛋白31 mg/L。血红蛋白99 g/L。予头孢西丁2 g静脉滴注每日3次经验性抗感染治疗。入院第2天(2020年8月16日),患者早产临产,无发热。白细胞计数($17.37 \times 10^9/L$)、中性粒细胞百分比(83.5%)、C反应蛋白(40 mg/L)较前升高,降钙素原、凝血、肝肾功能指标无异常,生殖道分泌物病原检测(-)。行子宫下段剖宫产+子宫捆绑术。术后抗感染方案调整为头孢曲松2 g静脉滴注每日1次+奥硝唑氯化钠0.5 g静脉滴注每日1次,并口服琥珀酸亚铁0.2 g每日3次治疗贫血。入院第6天(2020年8月20日),患者术后体质量64 kg,间断发热,体温最高38.7℃。C反应蛋白较前明显升高(132 mg/L),血红蛋白(75 g/L)较前下

降,抗感染方案调整为头孢哌酮钠/舒巴坦钠3 g静脉滴注每日2次。入院第7天(2020年8月21日)患者体温无明显好转,血培养:产单核细胞李斯特菌(未做药敏),请临床药师会诊,临床药师建议予以青霉素400万单位静脉注射每日4次+庆大霉素32万单位静脉滴注每日1次,临床医师采纳。入院第9天(2020年8月23日),患者仍有发热,体温最高38.℃,余无不适。C反应蛋白较第6日有所下降(110 mg/L)。青霉素调整为400万单位静脉注射每日6次,临床药师建议测定庆大霉素血药峰浓度。入院第11天(2020年8月25日),患者间断发热,体温最高37.8℃。白细胞计数 $13.15 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比86.7%,血红蛋白90 g/L。血培养仍提示产单核细胞李斯特菌。感染科会诊后加用复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)0.96 g口服每日3次。入院第17天(2020年8月31日),患者间断低热,体温最高37.8℃。C反应蛋白下降(69 mg/L),血常规白细胞计数 $11.58 \times 10^9/L$,中性粒细胞75.7%,血红蛋白93 g/L。庆大霉素血药峰浓度2.3 μg/mL。血培养(-)。心脏、肝胆脾胰、子宫B超、胸部CT未见明显异常。再次请临床药师会诊,临床药师考虑患者庆大霉素血药峰浓度较低,3种抗菌药物联用无明确循证依据,建议停用庆大霉素,并结合LM特点,建议停用琥珀酸亚铁。临床医师采纳建议,停用琥珀酸亚铁,并于2020年9月2日停用庆大霉素。入院第21天(2020年9月4日),患者无发热,一般情况好。白细胞计数 $5.13 \times 10^9/L$,中性粒细胞41.7%,血红蛋白98 g/L,C反应蛋白5.68 mg/L。停用所有药物,择期出院。

2 讨论

2.1 初始目标抗感染治疗方案制定

患者妊娠期合并乙肝为LM感染高危人群,结合血培养结果考虑LM为患者致病菌。患者经验治疗未能有效覆盖LM,Up To Date数据库推荐LM治疗方案为青霉素G 400万单位静脉注射每日6次单独或联合庆大霉素3mg/(kg·d)每日3次静脉注射。庆大霉素通常被推荐与氨苄青霉素/阿莫西林联合治疗LM严重感染。有报道青霉素或氨苄青霉素与庆大霉素体外具有协同作用^[7]。根据庆大霉素药品说明书

可给予 1.0~1.7 mg/kg 每日 3 次或 5 mg/kg 每日 1 次。庆大霉素为浓度依赖型抗菌药物且具有抗菌药物后效应,与传统的间歇式给药相比,氨基糖苷类抗菌药物延长间隔给药的药物代谢动力学/药效学更佳^[6]。患者术后体质量 64 kg,肾功能正常,临床药师建议该患者初始目标抗感染方案为青霉素 400 万单位静脉注射每日 3 次联合庆大霉素 32 万单位(320 mg)静脉注射每日 1 次,3 d 后患者最高体温未见明显下降,青霉素加量至 400 万单位每日 6 次后患者仍有发热,炎症指标升高,提示目标治疗效果不佳。

2.2 青霉素 G 联合庆大霉素治疗李斯特菌效果不佳原因及方案调整

2.2.1 庆大霉素药物浓度不达标及方案调整

大多数成人 LM 感染源于经口摄入病菌,随后穿透肠道黏膜,引起全身性感染。研究表明,LM 暴露初期,胎盘相对受到保护免于感染,但是一旦感染定植,会在胎盘内大量繁殖,胎盘会成为母亲的感染病灶来源,导致细菌向母体器官的大量移植^[9-10]。患者入院第 2 天行子宫下段剖宫产,胎盘脱离母体后,其向母体传输细菌的通路被切断,此后抗感染主要清除母体血液及组织器官中的细菌^[11]。患者入院第 9 天仍有高热,临床药师分析可能原因为庆大霉素母体血液及组织器官中血药浓度较低:①母体血药浓度低。当庆大霉素与 β -内酰胺类药物协同治疗中枢神经系统外严重的革兰阳性菌感染时,其目标峰浓度为 3~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。患者术后处于产褥期,此时子宫胎盘血循环终止且子宫收缩,大量血液从子宫涌入产妇体循环,加之产后醛固酮分泌增加导致血浆容量升高。在产后第 3 周血浆容量仍比非妊娠水平高 10%~15%。并且产褥期妇女其全身各器官尚未由妊娠状态恢复至未孕状态^[12]。妊娠期机体分布容积增加,水溶性抗感染药物这一表现尤为明显^[13]。当剖宫产产妇应用庆大霉素时,其血药浓度可较非妊娠妇女应用相同剂量时约低 50%^[14]。②组织器官有效浓度低。LM 主要位于脾脏和肝脏的巨噬细胞和实质细胞内,某些药物(如氨基苄西林、庆大霉素)很难进入,细胞内渗透和活性有限是病人持续菌血症的原因之一^[15]。庆大霉素主要分布在细胞外液,脂肪组织不分布。

入院第 11 天血培养仍提示 LM,临床医师加用 TMP-SMX。体外研究表明,青霉素类药物和 TMP-

SMX 联用的可能优势是可扩散到组织液和巨噬细胞^[16]。TMP-SMX 在胞内以及胞外均具有良好的杀菌作用,因此菌血症以及脑膜炎患者可氨基苄西林联合使用 TMP-SMX^[17]。本例患者加用 TMP-SMX 后炎症指标较前下降,血培养转阴。但目前各指南均未推荐 3 种抗菌药物联用,此方案尚需更多循证支持。结合患者庆大霉素血药及组织器官有效浓度低,需进一步清除组织及细胞内 LM,为避免长期使用抗菌药物导致其他附加损害发生,临床药师建议停用庆大霉素。

2.2.2 铁是李斯特菌感染的危险因素之一及治疗方案调整

入院第 17 天患者仍间断低热,体温最高 37.8 $^{\circ}\text{C}$,结合影像学检查,可排除其他部位感染。分析其原因一方面不排除用药时间尚短;另一方面患者入院第 2 天口服琥珀酸亚铁 0.2 g 每日 3 次治疗缺铁性贫血。铁是 LM 致病的重要影响因素,在感染性疾病中起着先天免疫反应的调节剂和微生物营养的作用,目前已证实体内铁超载增加李斯特菌感染的风险。LM 具有以铁载体形式从哺乳动物铁结合蛋白中提取铁的广泛能力^[18]。因此分析该患者抗感染治疗效果不佳可能与铁摄入相关。其可能机制为:①铁摄入对巨噬细胞的影响。机体对李斯特菌的免疫主要依靠 T 细胞淋巴因子激活的巨噬细胞,后者将其从血液中清除。损害巨噬细胞生存或功能的因素可增加机体对 LM 的易感性^[19]。Van 等^[20]报道在 1 例单核细胞增生李斯特菌脑膜炎合并特发性血色病患者中发现单核细胞吞噬能力降低,在去除铁治疗后吞噬细胞功能完全恢复,患者症状好转,未再发生感染。②铁促进 LM 生长的可能途径。铁补充剂虽然可以帮助增加血红蛋白和血细胞比容水平,但某些病原体也可以将铁用作生长来源。当添加到合成培养基中时,铁化合物被证明对 LM 体外生长具有刺激作用^[18]。另外,铁的可用性改变了 LM 的表面疏水性和蛋白质谱,其结果是,细菌在富含铁的培养基中生长后细胞侵袭力大大增加^[21]。

Moreira 等^[22]报道病原体和宿主之间存在铁的争夺,LM 感染明显影响铁代谢,导致铁的重新分布,从而发生低铁血症。本例患者在 24 周⁺产检时贫血指标无异常,LM 感染期间出现贫血,由于争夺机制的存在考虑患者出现贫血除与病理生理状态相关外,可能与 LM 感染存在有一定关联。争夺机制将对感染的治

疗产生重要影响,因此可以设想利用限制铁作为抗微生物武器,谨慎的做法是在铁缺乏症患者中停止铁补充治疗,直到感染治疗结束^[23]。因此临床药师建议停用铁补充剂,在限制铁摄入后,患者体温恢复至正常。

综上,LM为胞内菌,病原学治疗应结合患者病情、病理生理特点(产褥期及感染易患因素等)和药物特点(是否能够达到感染部位有效治疗浓度)个性化制定抗菌药物治疗方案。临床药师需关注患者特殊病理生理特点,协助临床调整治疗方案。在抗感染治疗过程中,纠正感染易患因素,同样是抗感染治疗的重要手段。在患者治疗过程中出现疗效不佳时临床药师可以应用自身的专业知识协助医师,积极寻找原因,为临床用药决策提供参考,以保证治疗方案安全、有效。

【参考文献】

- [1] Rodriguez-Auad JP. Overview of *Listeria monocytogenes* infection[J]. Rev Chilena Infectol, 2018, 35(6): 649-657.
- [2] Thomas J, Govender N, McCarthy KM, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa associated with processed meat[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 632-643.
- [3] Leber A, Zenclussen ML, Teles A, et al. Pregnancy: tolerance and suppression of immune responses[J]. Methods Mol Biol, 2011, 677: 397-417.
- [4] Poulsen KP, Czuprynski CJ. Pathogenesis of listeriosis during pregnancy[J]. Anim Health Res Rev, 2013, 14: 30-39.
- [5] Craig AM, Dotters-Katz S, et al. Listeriosis in pregnancy: a review [J]. Obstet Gynecol Surv, 2019, 74(6): 362-368.
- [6] de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14: 1073-1082.
- [7] Palasanthiran P, Starr M, Cheryl J, et al. Management of Perinatal Infections [J]. Austr Soci for Infec Dis, 2014: 42-43.
- [8] French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery (Cochrane Review) [J]. The Cochrane Library, 2004, 4(4): CD00 1067.
- [9] Bakardjiev AI, Theriot JA, Portnoy DA. *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back[J]. PLoS Pathog, 2006, 2(6): e66.
- [10] Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A, What is new in listeriosis? [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 358051.
- [11] Madjankov MS, Chaudhry S, Ito, Listeriosis during pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(2): 143-152.
- [12] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学第[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [13] 张铭. 妊娠期的药代动力学特点和安全用药[J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 691-692.
- [14] 彦青, 夏培元. 临床药物治疗学感染性疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 132-133.
- [15] Polat M, Kara SS, Tapısız A, et al. Successful treatment of refractory listeria meningitis and bacteremia with trimethoprim-sulfamethoxazole in an immunocompetent child[J]. Turkish J Pediatr, 2016, 58(2): 220.
- [16] Boisivon A, Guiomar C, Carbon C. In vitro bactericidal activity of amoxicillin, gentamicin, rifampicin, ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole alone or in combination against *Listeria monocytogenes* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000, 9(3): 206-209.
- [17] Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis [J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10: 345-357.
- [18] 焦颖, 张巍. 李斯特菌生物学特征与临床相关性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, (5): 491-495.
- [19] Nairz M, Dichtl S, Schroll A, et al. Iron and innate antimicrobial immunity—Depriving the pathogen, defending the host. [J]. J Trace Elem Med Bio, 2018: S0946672X18300154.
- [20] Van Asbeck BS, Verbrugh HA, Van Oost BA, et al. *Listeria monocytogenes* meningitis and decreased phagocytosis associated with iron overload [J]. BMJ, 1982, 284 (6315): 542-544.
- [21] Martin S, Wilder ADC, Sword P. Mechanisms of Pathogenesis in *Listeria monocytogenes* Infection [J]. J Bacteriol. 1967, 93 (2): 538-543.
- [22] Moreira AC, Neves JV, Silva T, et al. Hepcidin—(in) dependent mechanisms of iron metabolism regulation during infection by *Listeria* and *Salmonella* [J]. Infect Immun, 2017: IAI. 00353-17.
- [23] Bennett L. State-of-the-Art Clinical Article—Listeriosis [J]. Actinomyces Clin Infect Dis, 1997: 1-3.

收稿日期: 2021-11-24 本文编辑: 杨昕