

## 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致药物热一例

胡丁元<sup>1,2</sup>, 应颖秋<sup>1\*</sup>, 程秦<sup>3</sup>, 杜毅鹏<sup>3</sup>, 沈宁<sup>3</sup>

1. 北京大学第三医院 药剂科, 3. 呼吸与危重症医学科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

**【摘要】** 患者在使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗毛霉菌感染过程中出现发热, 临床药师进行不良反应关联性评价后考虑为使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物引起的药物热, 建议停用可疑药品。医师采纳临床药师意见, 患者停用相关药物后体温降至正常。临床药师协助医师及时识别和处理药物热, 避免严重药源性损害的发生, 为两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物的临床合理应用及不良反应预警提供参考。

**【关键词】** 毛霉菌; 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物; 药品不良反应; 药物热

**【中图分类号】** R969.3; R978.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2023)11-0029-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.006

### Drug fever caused by amphotericin B cholesterol sulfate complex: a case report

HU Ding-yuan<sup>1,2</sup>, YING Ying-qiu<sup>1\*</sup>, CHENG Qin<sup>3</sup>, DU Yi-peng<sup>3</sup>, SHENG Ning<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;  
2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

**【Abstract】** A patient developed fever during the treatment of mucormycosis infection with amphotericin B cholesteryl sulfate complex. The clinical pharmacist considered the drug fever caused by the use of amphotericin B cholesteryl sulfate complex after evaluating the correlation of adverse reactions and suggested that the suspected drug should be stopped. The doctor accepted the advice, and the patient's temperature dropped to normal after stopping the related drugs. Clinical pharmacists assisted clinicians in identifying and dealing with drug fever in time to avoid serious drug-induced damage, and provided a reference for clinical rational application of amphotericin B cholesteryl sulfate complex and early warning of adverse reactions.

**【Key words】** mucormycosis; amphotericin B cholesteryl sulfate complex; adverse drug reactions; drug fever

毛霉菌病是一种侵袭性霉菌病, 通常发生于患有严重基础疾病的患者, 诊治困难, 全因死亡率高达40%~80%。目前, 我国毛霉菌病最重要的危险因素是控制不佳的糖尿病, 如酮症酸中毒或高渗昏迷<sup>[1]</sup>。毛霉菌病的治疗原则包括积极处理基础疾病, 如控制血糖、纠正酸中毒、提高粒细胞水平等; 尽早进行外科治疗, 如局部清创; 进行系统性抗真菌药物治疗, 可选药物包括两性霉素B脂质制剂及脱氧胆酸盐、泊沙康唑和艾沙康唑等<sup>[2]</sup>。本文就1例毛霉菌感染的患者, 使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物抗感染治疗后出现发热

进行病例分析, 为临床尽早发现、判断和干预药物热不良反应提供参考。

### 1 病例介绍

患者, 男, 28岁, 主因呕吐、发热2周, 呼吸困难10 d入院。患者2周前无明显诱因出现恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 进食即呕吐, 伴发热、头痛, 咳嗽、咳白痰。入院10 d前出现呼吸困难, 伴心悸, 患者入院当天出现昏迷(约20 min), 遂通过999急救中心就诊于北京大学第三医院。予补液、监测血糖后降糖、

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFC2303200)

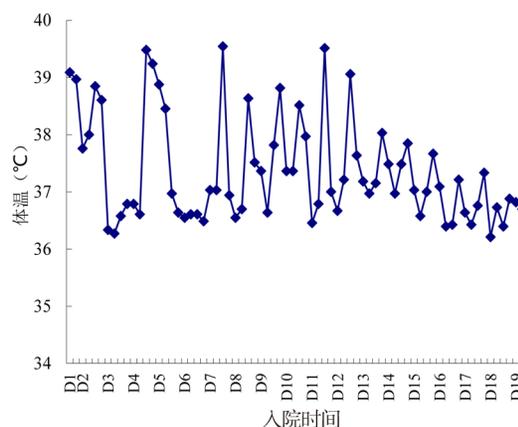
\*通信作者: 应颖秋, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: yingyingqiu@bjmu.edu.cn

纠酸治疗,完善相关检查。入院第1天:患者体温38.9℃,心率140次,血糖30.1 mmol/L;查血常规:WBC  $18.2 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比87.1%;血小板计数(platelet,PLT) 0.14 ng/mL,C反应蛋白(C-reactive protein,CRP) 225.7 mg/L;血清电解质:钠127 mmol/L,钾3.14 mmol/L;尿常规:尿糖4+,尿酮体3+;血气分析:酸碱度7.01,实际碳酸氢根离子浓度3 mmol/L;胸部CT示左下肺可见脓腔。既往史:II型糖尿病病史4年,口服二甲双胍500 mg每日3次,规律监测血糖,餐后血糖波动于7~9 mmol/L。个人史:吸烟6年,约1~2包/周;偶饮酒。入院诊断:肺脓肿、II型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒。入院第2天:心电图示阵发性室上性心动过速;痰液进行二代测序(next-generation sequencing,NGS)分析示:小孢根霉、米根霉、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌;补充诊断:侵袭性肺真菌感染(根霉)、阵发性室上性心动过速。

## 2 诊治经过

患者入院后予三餐前门冬胰岛素、睡前甘精胰岛素皮下注射治疗,积极补液、补钾、补钠治疗;择期射频消融治疗,室上性心动过速发作时予以腺苷弹丸式注射转复等对症治疗。患者入院时胸部CT考虑肺脓肿可能,首先予美罗培南1 g 每8 h 1次 静脉滴注进行经验性抗感染治疗(第1~9天),患者症状、体征较前明显好转,第10天停用美罗培南,降级为哌拉西林钠/他唑巴坦钠4.5 g 每8 h 1次 静脉滴注(第10~19天)。患者入院第2天痰培养结果回报小孢根霉、米根霉,考虑肺真菌感染(根霉)导致的坏死性肺炎,加用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物(第2~12天,初始剂量为75 mg,逐步加量为450 mg 每日1次,给药前未给予地塞米松预处理)联合艾沙康唑(第5~6天:200 mg 每8 h 1次;第7~19天:200 mg,每日1次)静脉滴注

抗真菌治疗,第2天即患者使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物第1天,给药后2 h时患者出现发热伴畏寒寒战,体温最高38.4℃,给予吲哚美辛栓后退热,症状好转,第3~12天继续使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗期间,患者仍间断发热,体温最高39.4℃,呈弛张热、伴寒战,给予退热药后均可降至正常。患者第5日凌晨剧烈咳嗽后出现咳血,为鲜血,共计100 mL左右,予卡络磺钠、尖吻蝮蛇血凝酶、垂体后叶素对症止血治疗,继续两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗,后患者住院期间未再次出现咯血。住院期间患者影像学结果如下:第7天床旁胸片显示患者双肺纹理增多、模糊,右下肺见空洞影,第13天床旁胸片显示患者右下空洞影较前减小。第13天临床药师会诊时认为,患者炎症指标(WBC、中性粒细胞、CRP)均较前下降,但体温居高不下,考虑为两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物导致药物热不良反应,建议停用该药后继续密切监测体温和血常规。停药当天监测患者体温高峰下降至38.0℃,第2天体温最高37.6℃,之后体温均正常。患者入院后体温变化,见图1,常见感染指标(WBC、中性粒细胞、CRP)变化,见表1。



注:Dn表示入院第n天;每天6、10、14、18点测体温

图1 患者入院期间体温变化趋势

表1 患者入院期间感染指标变化

指标	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15
白细胞( $\times 10^9/L$ )	18.2	16.0	12.8	12.2	8.7	12.3	11.8	9.6	12.9	12.4	-	9.3	9.7	9.3	6.7
中性粒细胞百分比(%)	87.1	86.4	82.1	84.5	82.0	86.1	-	78.8	86.5	81.5	-	81.4	83.4	83.5	-
C反应蛋白(mg/L)	-	225.7	210.1	129.8	162.2	-	-	177.0	158	139.0	-	150.8	-	112.2	-

注:Dn表示入院第n天;-表示无数据

### 3 讨论

药物热是指使用药物治疗疾病期间非预期的体温上升,是一种药品不良反应。临床上常见易引起药物热的药物包括:抗菌药物、中枢神经系统药物、抗肿瘤药物和心血管药物。尤其在发生率最高的抗感染领域,药物热和感染性发热难以鉴别,患者高热常被误认为是感染控制不佳,因此升级抗菌药物或联合用药,从而造成抗菌药物滥用和细菌耐药<sup>[3]</sup>。本文就1例毛霉菌感染的患者使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗导致药物热的不良反应展开讨论,探讨药物热的识别发现、鉴别诊断和干预处理,协助临床合理用药。

#### 3.1 不良反应关联性评价

根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》,对该患者进行不良反应关联性评价,评价结果为很可能<sup>[4]</sup>。原因探讨如下,①时间相关性:本例患者注射两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物后,出现高热、寒战,第3~12天期间体温单(每天6、10、14、18点测体温)显示每天体温最高点出现的时间均在两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物给药后的4 h内;②停药后症状减轻或消失:患者于入院第13天停用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物,停药当天监测患者体温高峰下降至38.0℃,第2天体温最高37.6℃,之后体温均正常;③药物热是两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物说明书中已报道的不良反,主要表现为寒战、发热;④该患者体温居高不下与合并用药、病情进展、其他治疗无关:患者合并使用的其他药物包括对症治疗糖尿病、酮症酸中毒、阵发性室上性心动过速等,查阅说明书等资料证实,其他所用药品均无药物热和相互作用导致的体温升高<sup>[5]</sup>。患者合并使用的其他抗菌药物的疗程和周期均不同,药物热出现的时间为入院后第1~13天,期间患者均使用了可疑药品两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物,而并用药品美罗培南、哌拉西林他唑巴坦和艾沙康唑的使用时间与药物热发生时间均不存在合理的相关性,因此其他合并用药无法解释患者出现的发热症状;患者入院后经抗感染治疗后症状、体征较前明显好转,炎症指标(WBC、中性粒细胞、CRP)均较前下降,证明该患者抗感染治疗有效,病情

好转;患者未合并其他可能产生发热的治疗手段。

#### 3.2 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致药物热

##### 3.2.1 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致药物热的临床症状及特点

少数患者初次使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物时会出现输液反应,常在输注开始后1~3 h出现,频率和程度在后续给药中降低,主要表现为寒战、发热,多为轻度,一过性的弛张热或稽留热。临床试验数据显示,预先用药后给予两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物的不良反应发生率是2%,未预先用药预防不良反应发生率为10%<sup>[6]</sup>。本例患者使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物前未进行预先用药预防,首次给药当天出现发热伴畏寒寒战,后续10 d给药期间仍间断发热,给药后1~3 h内出现体温高峰。两性霉素B不同的剂型导致药物热的发生率不同,两性霉素B脱氧胆酸钠盐最高,其次为两性霉素B脂质复合物,最低为两性霉素B脂质体,因此如有条件可优先考虑两性霉素B脂质体<sup>[2,7]</sup>。

##### 3.2.2 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致药物热的机制

目前静脉注射两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致药物热机制尚不明确,两性霉素B可通过Toll样受体1、2和CD14诱导单核细胞和巨噬细胞产生促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ ,增加COX-2在大脑内皮细胞的表达,释放前列腺素E<sub>2</sub>,引起发热。

##### 3.2.3 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致药物热的处理原则

在两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物给药前可以进行预先用药,输注前20~30 min给予地塞米松1~5 mg静脉注射,或抗组胺药苯海拉明20~40 mg口服或肌内注射进行预处理。在开始两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物给药时进行试验注射:每疗程的首次用药前,在15~30 min内注射2 mg该药,观察30 min。正式给药期间,若患者可耐受,则调整输液速度为每小时1 mg/kg,输注时间缩短至不少于2 h;如果患者出现高热、寒战等急性反应,则需减慢输液速度,延长输注时间<sup>[6]</sup>。

两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物使用期间,一旦发生输液反应,如高热、寒战,应立即减慢输注速度,必要时暂停输注。针对药物热可以对症给予物理或药物降温,如对乙酰氨基酚、布洛芬等;若患者出现严重急性不良事件,可给予抗组胺药物和(或)皮质激素。药物热一般在停药后48~72 h内可自行消退,

待患者症状缓解后,可继续输注两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物,期间密切监测患者体温、血常规、CRP、降钙素原水平、血沉、肝功能、肾功能、血清电解质等<sup>[8]</sup>。本例患者在停用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物当天体温恢复正常,未采用其他药物治疗。

综上所述,药物热缺乏特异性的诊断依据,临床上常被漏报和误诊,从而增加药品不良反应发生风险。因此,药物热的识别、诊断和处理对于临床合理用药具有重大意义。在药物治疗过程中,临床药师要提高药品不良反应敏感性,为临床安全合理用药提供保障。

### 【参考文献】

[1] 中国医药教育协会真菌病专业委员会,中国毛霉菌病专家共识工作组.中国毛霉菌病临床诊疗专家共识(2022)[J].中华内科杂志,2023,62(6):597-605.  
[2] Cornely OA, Alasturey-Izquierdo A, Arenz D. Global Guide-

line for the Diagnosis and Management of Mucormycosis: an Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. Lancet Infect dis,2019,19(12): e405-e421.

[3] 张暄,徐文俊,陈春玲.塞来昔布胶囊致药物热1例及文献分析[J].临床合理用药,2023,16(12):168-171.  
[4] 陈静静,钱佩佩,曹凯.我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J].中国药事,2020,34(8):988-992.  
[5] 胡佳雯,谢先泽.注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物致严重寒战伴高热1例[J].中国乡村医药,2023,30(5):53-54.  
[6] 赵东陆,马军,黄晓军.注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物用药指导原则[J].临床血液学杂志,2022,35(5):303-308.  
[7] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group [J]. N Engl J med, 1999, 340 (10) : 764-771.  
[8] 薛晓燕,孙梦茹,王大明.2例抗菌药物引起的药物热分析[J].上海医药,2017,38(19):70-72.

收稿日期:2023-08-30 本文编辑:杨昕

## 启 事

### 《临床药物治疗杂志》专业领域内公知公认缩略语直接使用说明

为方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语,本刊特公布公知公认的部分缩略语,作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语。以下为可直接使用的缩略语,括号内为缩略语的全称。

#### 1 英文缩略语

FDA(美国食品药品监督管理局);WHO(世界卫生组织);EMA(欧洲药品管理局);NCCN(美国国立综合癌症网络);ADR(药品不良反应);RCT(随机对照试验);ICU(重症监护病房);CT(计算机断层扫描);MRI(核磁共振成像); $t_{1/2}$ (半衰期); $C_{max}$ (最大血药浓度);AUC(药-时曲线下面积); $T_{max}$ (血药浓度达峰时间);WBC(白细胞);CYP(细胞色素P450);BMI(体质指数);AST(天冬氨酸氨基转移酶);ALT(丙氨酸氨基转移酶);INR(国际标准化比值);IL(白细胞介素);Hb(血红蛋白);TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子 $\alpha$ );HIV(人类免疫缺陷病毒);AIDS(获得性免疫缺陷综合征);COPD(慢性阻塞性肺疾病);PIC(经皮冠状动脉介入术);HBcAg(乙型肝炎核心抗原);HBeAg(乙型肝炎e抗原);HBsAg(乙型肝炎表面抗原);Ig(免疫球蛋白);PCR(聚合酶链反应);PD-1(程序性死亡受体1);PD-L1(程序性死亡受体配体1)。

#### 2 中文缩略语

药动学(药物代谢动力学);药效学(药物效应动力学);彩超(彩色多普勒超声);查体(体格检查);电镜(电子显微镜);放疗(放射治疗);化疗(化学药物治疗);光镜(光学显微镜);活检(活组织检查);胸片(胸部X线片);心衰(心力衰竭)。

#### 3 其他

除上述公知公认缩略语外,其他名词术语请按照如下规则进行缩写:原词过长,一般超过4个汉字且在文中多次出现者,可在第1次出现时写出全称,在括号内写出缩略语(若为外文缩略语,可在第1次出现时写出中文全称,在括号内写出外文全称及其缩略语);药品通用名不建议使用缩写(包括中文及英文)。