儿童导管相关偶发分枝杆菌血流感染的药学实践 1 例

吴光华，闫聪聪，邢亚兵*
（郑州大学附属儿童医院药学部，河南郑州 450018）

摘要：回顾性分析我院 1 例导管相关偶发分枝杆菌血流感染患儿临床特点及治疗方案，结合相关文献及用药提出治疗建议。患儿入院诊断为急性早幼粒白血病、呼吸道感染，经验性给予抗感染治疗，中心静脉血和外周血培养结果考虑为偶发分枝杆菌引起的导管相关血流感染。医生采纳临床药师建议，更换治疗方案并拔除中心静脉置管。患儿经治疗后血培养转阴，未发生明显不良反应。临床药师全程参与诊疗过程，协助优化治疗方案，不仅保障用药安全，而且充分体现出自身价值。

关键词：偶发分枝杆菌；药学实践；临床药师
中图分类号：R725.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2023）11-1211-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.014

Pharmacy practice of a child with catheter-associated *Mycobacterium fortuitum* bloodstream infection

WU Guanghua, YAN Congcong, XING Yabing*
(*Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, Henan Province, China*)

Key words: *Mycobacterium fortuitum*; pharmacy practice; clinical pharmacist

非结核分枝杆菌（nontuberculous *Mycobacteria*，NTM）指除结核分枝杆菌复合群、麻风分枝杆菌外的其他分枝杆菌菌种，在自然环境中普遍存在，是一种条件致病菌[1]。近年来，NTM 病发病率显著上升，可引发肺、颈部淋巴结、皮肤等的感染[1]。偶发分枝杆菌属于第Ⅳ组快速生长型分枝杆菌（rapidly growing *Mycobacteria*，RGM）[1]。目前，偶发分枝杆菌累及全身各部位的病例并不少见，但在儿童中引起导管相关血流感染的相关报道较罕见[2]。现通过报道 1 例药师参与的儿童偶发分枝杆菌导管相关血流感染的病例，对抗感染方案及相关文献进行分析。

1　病例资料

患儿，男，12 岁，体质量 68.5 kg。因“发热 3 d，三系减低 2 d”，于 2020 年 11 月 30 日就诊于郑州大学附属儿童医院（以下简称“我院”）血液肿瘤科。入院后经骨髓穿刺及免疫分型确诊为“急性早幼粒白血病（promyelocytic leukemia，PML）”，*PML*/ 维 A 酸受体（retinoic acid receptor，RAR）α 融合基因阳性，给予全反式维 A 酸联合亚砷酸诱导化疗，化疗前经外周置入中心静脉导管，治疗 D29 复查骨髓细胞形态提示骨髓完全缓解。因 *PML*/*RARα* 融合基因未缓解，于 2021 年 1 月 13 日进入巩固治疗，D28 评估 *PML*/*RARα* 融合基因转阴，之后开始维持治疗，巩固治疗和维持治疗方案均同诱导治疗。2021 年 4 月 20 日，患儿化疗结束后出现低热，体温最高 37.8 ℃，可自行降至正常，无特殊不适，医生建议复查炎性指标，家属要求出院。

出院后 D2，患儿再次发热，最高达 38.5 ℃，自行口服柴胡口服液，症状无明显缓解，就诊于当地医院，给予阿莫西林抗感染治疗，仍反复发热，

收稿日期：2022-09-28；**修回日期**：2023-03-12
作者简介：吴光华，主管药师，研究方向：儿科临床药学。
通信作者：邢亚兵，主管药师，研究方向：儿科临床药学。
基金项目：河南省科技厅科技攻关项目（222102310574）

2021 年 4 月 25 日入住我院血液肿瘤科。体格检查：体温 38.0 ℃，心率 110 次 /min，呼吸 26 次 /min，血压 108/70 mmHg；神清，精神反应可，全身浅表未触及肿大淋巴结；咽充血，双侧扁桃体Ⅰ度肿大，无脓点及疱疹；双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音；心血管、腹部及神经系统检查无异常。实验室检查：白细胞计数 2.64×10^9/L、中性粒细胞计数 1.28×10^9/L、血红蛋白 136 g/L、血小板计数 187×10^9/L、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）22.25 mg/L；脑脊液检查未见异常；呼吸道病原学及肺炎支原体均为阴性；降钙素原 0.33 ng/ml。入院诊断：PML、呼吸道感染。

2 诊疗经过

患儿入院后，经验性给予头孢他啶抗感染治疗，用药前送检外周血和中心静脉血培养。治疗 4 d 后 CRP 降至 10.96 mg/L，但体温仍波动于 37.1 ～ 38.2 ℃。4 月 29 日、4 月 30 日，中心静脉血和外周血培养先后回报为偶发分枝杆菌。

医生请临床药师会诊，根据患儿病情及培养结果药师考虑为偶发分枝杆菌引起的导管相关血流感染。因本院微生物实验室暂未开展相关药敏试验，外送至其他医院但结果未出。药师查阅相关文献，与医生讨论后，制定初始治疗方案为亚胺培南 / 西司他丁钠（每次 1.0 g，每 12 h 1 次，静脉滴注）联合阿米卡星（每次 0.4 g，每 12 h 1 次，静脉滴注），后续可根据药敏试验结果调整治疗方案，同时建议拔除中心静脉置管。

医生采纳药师建议，于 4 月 30 日更换治疗方案并拔除中心静脉置管，同时送检导管尖端进行细菌培养，5 d 后导管尖端回报亦为偶发分枝杆菌。更换治疗方案 2 d 后，患儿未再发热，CRP 降至正常，之后 3 次血培养均为阴性。5 月 7 日，药敏试验结果显示所选药物敏感，故未调整方案。5 月 17 日，患儿化疗结束且病情稳定，再次请临床药师会诊协助制定口服序贯方案，药师建议给予利奈唑胺（每次 600 mg，一日 2 次，口服）联合环丙沙星（每次 0.5 g，一日 2 次，口服）。5 月 18 日，患儿出院，院外继续口服药物治疗 1 周。患儿后续化疗期间均未再次感染偶发分枝杆菌。

3 讨论

3.1 RGM 导管相关血流感染诊断及临床特点

根据美国传染病协会诊断标准[4]，该患儿确诊导管相关血流感染，依据如下：①除血管内导管外，无其他明确感染灶。②发热症状。③中心静脉血和外周血细菌培养结果一致，且前者血培养报阳时间较后者早至少 2 h 以上。④导管尖端和外周血培养为同一菌株。

RGM 导管相关血流感染临床表现缺乏特异性，毒力和侵袭力相对较弱，临床病死率低，但心脏植入装置或瓣膜感染引发 RGM 血流感染死亡率可高达 25%[5—6]。中性粒细胞减少、人类免疫缺陷病毒感染、肿瘤、留置导管及抗菌药物暴露史等均是 RGM 血流感染的高危因素[7]，本例患儿同时具备多项高危因素。虽然 RGM 在环境中分布广泛，检出时应区分定植或感染，但一旦检出 RGM，临床通常应认为是致病菌[5]。

3.2 偶发分枝杆菌导管相关血流感染的治疗

目前，尚缺乏 RGM 导管相关血流感染诊疗指南，移除导管是公认的治疗措施之一[5,8—9]。RGM 易形成生物膜，移除导管有助于减少细菌负荷，改善预后[10]。研究显示，移除导管的患者治疗后复发率明显低于未移除者[5]。然而，亦有文献[11—12]报道患者在仅移除导管后临床症状好转，但病例数较少且多为免疫正常者，故不具备参考性。考虑本例患儿合并肿瘤且入院期间需再次行化疗，药师建议移除导管后给予抗感染治疗。

偶发分枝杆菌是对抗菌药物敏感性最高的 RGM，但不同于其他 RGM，阿奇霉素对其抗菌活性较弱。《非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南》[1]指出，对于偶发分枝杆菌感染，推荐用药包括阿米卡星、克拉霉素、亚胺培南 / 西司他丁、替加环素、利奈唑胺、四环素类、喹诺酮类和复方磺胺甲噁唑等。药师查阅文献后发现，不同研究中上述药物敏感性存在一定差异，但总体以阿米卡星敏感性最高

（近 100%），复方磺胺甲噁唑敏感性最低（0% ～ 18%）[13—14]。该患儿规律口服复方磺胺甲噁唑预防耶氏肺孢子菌感染，提示偶发分枝杆菌可能已对该药耐药。值得注意的是，偶发分枝杆菌体外可能对克拉霉素敏感，但在临床选用时仍需谨慎。研究显示，偶发分枝杆菌可能携带大环内酯类耐药基因（红霉素核糖体甲基化酶 39 基因），该耐药基因可导致初始体外敏感，进而在治疗期间出现耐药 [15]。

本例患儿此次入院给予了全反式维 A 酸和亚砷酸联合化疗，在制定治疗方案时应考虑药物间相互作用。相关研究及数据库显示，全反式维 A 酸应避免与四环素类、替加环素联用，因上述药物均可引发假性脑瘤 [16—17]；亚砷酸常见不良反应为心脏毒性，若与克拉霉素、喹诺酮类合用可能致 QT 间期延长。RGM 单药治疗易产生耐药，对其引起的血流感染，推荐首选以阿米卡星为基础的联合治疗 [8]。综合考虑，药师建议选用阿米卡星联合亚胺培南 / 西司他丁或利奈唑胺静脉滴注，又比较两种方案日均费用后，医生选用阿米卡星联合亚胺培南 / 西司他丁。患儿调整治疗方案 3 d 后血培养转阴，这与文献 [5] 报道的转阴时间一致。

制定口服方案时，可供选择的药物有利奈唑胺、喹诺酮类，虽然此时已停用亚砷酸，但因其半衰期为 10 ～ 14 h，故与喹诺酮类合用时仍需注意可能存在的相互作用。研究显示，左氧氟沙星、环丙沙星致 QT 间期延长、心律失常的发生风险最低 [18]，故药师建议选用利奈唑胺和环丙沙星。

关于疗程，既往文献中并无统一标准。有学者建议对无并发症血流感染者，在移除导管后应给予 4 ～ 8 周联合治疗，若症状稳定，血培养转阴后可考虑调整为口服序贯治疗 [5,8]。然而，也有患者移除导管后给予 7 d 或更短疗程治疗后临床好转的案例 [3,19]。本例患儿总疗程约为 3 周，提示对 RGM 导管相关血流感染可尝试短疗程。

3.3 药学监护

作为临床药师，协助医生制定治疗方案后，不仅需关注疗效，还应关注用药期间可能发生的不良反应。亚胺培南 / 西司他丁可引起多系统不良反应，应重点关注其神经毒性。阿米卡星最常见的不良反应为耳毒性、肾毒性，监测血药浓度可保证有效性并避免毒性。因本院未开展相关血药浓度监测，故建议医生定期监测血尿素氮、血肌酐水平，同时嘱家属关注患儿是否出现少尿或听力异常等。本例患儿血尿素氮、血肌酐水平均处于正常范围，肾功能未见明显异常，治疗期间未出现神经毒性症状和听力异常。

患儿出院时，临床药师对家属及患儿进行用药宣教，环丙沙星和利奈唑胺的吸收受食物影响不大，饭前或饭后服用均可。环丙沙星不应与乳制品或含钙、铁、锌制剂同服，以免影响吸收，因其可引起光敏反应，用药期间亦避免患儿过度暴露于日光。

综上，对于留置导管的肿瘤患儿，若在化疗期间出现发热，应警惕 RGM 导管相关血流感染的可能。一旦血中检出 RGM，应拔除导管并启动抗感染治疗，有条件者应行药敏试验。RGM 血流感染无相关指南和共识借鉴，临床药师应充分发挥药学特长、查阅相关文献并结合患儿用药史，协助医生制定治疗方案。NTM 的治疗往往需联合用药，可能增加不良反应的发生风险，故临床药师应进行全程药学监护，评估疗效，监测不良反应，保障用药安全。

参考文献：

[1] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918-946.

[2] Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly growing *Mycobacteria*[J]. Microbiol Spectr, 2017, doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016.

[3] Al Yazidi, Marais BJ, Hazelton B, *et al*. Nontuberculous *Mycobacteria* in children: a focus on bloodstream infections[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(4): 374-378.

[4] Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, *et al*. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections[J]. J Intraven Nurs, 2001, 24(3): 180-205.

[5] El Helou G, Hachem R, Viola GM, *et al*. Management

of rapidly growing mycobacterial bacteremia in cancer patients[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(6): 843-846.

[6] Corrales-Medina V, Concha R, Simkins J, *et al*. Native valve endocarditis caused by rapidly growing *Mycobacteria*: case report and review of the literature[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(6): 639-641.

[7] Rodriguez-Coste MA, Chirca I, Steed LL, *et al*. Epidemiology of rapidly growing *Mycobacteria* bloodstream infections[J]. Am J Med Sci, 2016, 351(3): 253-258.

[8] El Helou G, Viola GM, Hachem R, *et al*. Rapidly growing mycobacterial bloodstream infections[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(2): 166-174.

[9] Hawkins C, Qi C, Warren J, *et al*. Catheter-related bloodstream infections caused by rapidly growing nontuberculous *Mycobacteria*: a case series including rare species[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 61(2): 187-191.

[10] Martín-de-Hijas NZ, García-Almeida D, Ayala G, *et al*. Biofilm development by clinical strains of non-pigmented rapidly growing *Mycobacteria*[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(10): 931-936.

[11] Dumic I, Lutwick L. Successful treatment of rapid growing mycobacterial infections with source control alone: case series[J]. IDCases, 2021, 26: e01332.

[12] Mizusawa M, Vindenes T, Buckley S, *et al*. A case series of rapidly growing mycobacterial catheter-related bloodstream infections among immunocompetent patients[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2020, 21: 100196.

[13] Singh Bhalla G, Grover N, Singh G, *et al*. Prevalence of non tuberculous mycobacterial infection in surgical site infections and their antibiotic susceptibility profile[J]. Med J Armed Forces India, 2021, 77(3): 343-348.

[14] Shen Y, Wang X, Jin J, *et al*. *In vitro* susceptibility of mycobacterium abscessus and *Mycobacterium fortuitum* isolates to 30 antibiotics[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4902941.

[15] Kim SY, Moon SM, Jhun BW, *et al*. Species distribution and macrolide susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* complex clinical isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(6): e02331-18.

[16] Mochizuki K, Takahashi T, Kano M, *et al*. Pseudotumor cerebri induced by minocycline therapy for acne vulgaris[J]. Jpn J Ophthalmol, 2002, 46(6): 668-672.

[17] Ahmad Tali M, Bashir Y, Bhat S, *et al*. Pseudotumour cerebri in acute promyelocytic leukemia on treatment with all-trans-retinoic acid(ATRA) – an experience from a tertiary care centre[J]. Malays J Pathol, 2015, 37(2): 141-144.

[18] Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, *et al*. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis[J]. Drug Saf, 2019, 42(4): 529-538.

[19] Artacho-Reinoso MJ, Olbrich P, Solano-Paéz P, *et al*. Catheter-related *Mycobacterium fortuitum* bloodstream infection: rapid identification using MALDI-TOF mass spectrometry[J]. Klin Padiatr, 2014, 226(2): 68-71.

（编辑：虞　瑛）