

1 例基于治疗药物监测指导肾移植术后 耶氏肺孢子菌肺炎个体化治疗的药学实践

A pharmaceutical practice case of individualized treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after kidney transplantation guided by therapeutic drug monitoring

余玲玲^{1a}, 应颖秋^{1a}, 石伟龙^{1a},
路明^{1b, 1c}, 杨平^{1a}, 郑佳佳^{1d},
赵荣生^{1a}

(1. 北京大学第三医院 a. 药学部; b. 呼吸与危重症医学科; c. 感染疾病中心; d. 检验科, 北京 100191)

YU Ling - ling^{1a}, YING Ying - qiu^{1a},
SHI Wei - long^{1a}, LU Ming^{1b, 1c},
YANG Ping^{1a}, ZHENG Jia - jia^{1d},
ZHAO Rong - sheng^{1a}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; c. Infectious Disease Center; d. Department of Clinical Laboratory, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

基金项目:首都临床诊疗技术研究及转化应用
基金资助项目(Z211100002921065)

作者简介:余玲玲(1999 -),女,硕士研究生,
主要从事临床药学的相关研究

通信作者:赵荣生,教授、主任药师,博士生导师
Tel: (010) 82265810
E - mail: zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

摘要:1例肾移植术后长期接受免疫抑制治疗的老年患者,因持续发热伴肺炎入院,初始给予复方磺胺甲噁唑(TMP - SMZ)(1 440 mg q8 h,口服)进行经验性抗感染治疗。临床药师综合考量患者肾功能以及免疫抑制状态,基于群体药代动力学(PopPK)模型将TMP - SMZ剂量下调至960 mg q8 h。同时,通过治疗药物监测(TDM)对给药后的峰浓度进行严密监测,结果显示甲氧苄啶(TMP)为 $4.84 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,磺胺甲噁唑(SMZ)为 $134 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,与PopPK模型预测的结果相符且处于治疗窗内,验证了调整后剂量的科学性与合理性。在调整免疫抑制方案的协同作用下,患者病情逐渐改善,最终好转出院。临床药师通过本案例全程提供个体化药学服务,从药物剂量精准调控到治疗过程动态监测,全方位保障了治疗的合理性、有效性与安全性,促进肾移植术后耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)患者临床用药的规范化与合理化,同时提升自身工作能力和价值。

关键词:复方磺胺甲噁唑;治疗药物监测;肾移植术后;耶氏肺孢子菌肺炎;药学监护

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.21.019

中图分类号:R978.1 **文献标志码:**B

文章编号:1001-6821(2025)21-3116-04

Abstract: This case report describes an elderly patient who underwent kidney transplantation and was receiving long-term immunosuppressive therapy. The patient was admitted with persistent fever and pneumonia, and empirical antimicrobial therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) (1 440 mg q8 h, oral) was initially administered. Considering the patient's renal function and immunosuppressive status, the clinical pharmacist adjusted the dosage of TMP-SMZ to 960 mg q8 h based on the population pharmacokinetic (PopPK) model. Therapeutic drug monitoring (TDM) was performed to closely monitor the peak drug concentrations, with results showing SMZ at $134 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and TMP at $4.84 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, which were consistent with the concentrations predicted by the PopPK model and fell within the therapeutic window. This validated the scientific rationale and appropriateness of the adjusted dose. In coordination with the adjusted immunosuppressive regimen, the patient's condition gradually improved, leading to eventual discharge in stable condition. Through this case, the clinical pharmacist provided comprehensive individualized pharmaceutical care, ensuring the rationality, effectiveness and safety of treatment through precise drug dosage regulation and dynamic monitoring during the treatment process.

This case also contributed to the standardization and rationalization of clinical medication for post-kidney transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) patients while enhancing the pharmacist's professional skills and value.

Key words: trimethoprim-sulfamethoxazole; therapeutic drug monitoring; post-kidney transplantation; *pneumocystis jirovecii* pneumonia; pharmacy practice

肾移植术后患者长期服用免疫抑制剂,使感染性疾病成为肾移植患者主要的并发症和死亡原因。其中,耶氏肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP)是一种急性且严重威胁生命的机会性感染^[1],而感染发生时,积极控制感染和及时调整免疫方案是治疗的重点。复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMZ)是治疗 PJP 的首选药物^[2]。然而, TMP-SMZ 的药代动力学在个体间存在显著差异,主要受肾功能状态、年龄、基因多态性等因素的影响,因此治疗过程中需要个体化调整剂量^[3-4]。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)作为评估 TMP-SMZ 治疗有效性和安全性的重要方法,有助于优化剂量调整,提高治疗效果并减少药物不良反应发生^[5]。本案例报道了 1 例肾移植术后继发 PJP 的患者,通过临床药师提供个体化药学服务,包括基于群体药代动力学(population pharmacokinetics, PopPK)模型优化 TMP-SMZ 个体化治疗方案以及开展基于 TDM 的药学监护,并结合免疫抑制方案的调整,实现了安全、有效、合理的药物治疗,为肾移植术后 PJP 患者的个体化给药策略及药学监护提供参考。

1 病例资料

1.1 主要症状

患者,女,80岁,于2024年08月30日因“间断发热22d”入院。22d前无明显诱因出现发热,最高体温38.9℃,自行口服退热药,体温可降至正常。外院胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查示双肺多发炎性渗出,考虑肺炎,给予莫西沙星(400 mg qd,口服)、厄他培南(1 g qd,口服)治疗后患者仍发热。8月30日查胸部CT较前进展,遂至我院急诊,查甲型流感病毒、乙型流感病毒、新型冠状病毒、肺炎支原体抗原均阴性,动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)降低,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高。初步诊断为肾移植术后发热、肺炎和重症感染,给予 TMP-SMZ 1 440 mg(甲氧苄啶 TMP 240 mg-磺胺甲噁唑 SMZ 1 200 mg q8 h,口服)和哌拉西林舒巴坦(5 g q8 h,静脉滴注)经验性抗感染治疗及甲泼尼龙(40 mg qd8,静脉滴注)抗炎治疗。患者20年前行同种异体肾移植术,目前口服咪唑立宾(50 mg bid,口服)和西罗莫

司(3 mg/2 mg qod,口服)二联免疫抑制方案维持治疗。

1.2 家族史

母亲及一子有先天性多囊肾病史。

1.3 主要化验指标

8月30日,血气分析示:PaO₂ 76 mmHg、外周血氧饱和度(peripheral oxygen saturation, SpO₂) 95.8%; LDH 492 U·L⁻¹、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) 51.6 U·L⁻¹、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 56.4 U·L⁻¹。8月31日,白细胞(white blood cell, WBC)计数 $1.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分数(neutrophil percentage, Neut %) 82.2%, C-反应蛋白(C-reactive protein, eCRP) 48.9 mg·L⁻¹,基于 Cockcroft-Gault 公式估测肌酐清除率(estimated creatinine clearance, eCrCL) 53 mL·min⁻¹。

1.4 入院诊断

入院诊断:①肺炎;②肝功能异常;③先天性多囊肾;④肾移植术后发热。

2 主要诊疗与用药过程

2.1 主要查体症状

患者身高 161 cm, 体质量 61 kg, 体质量指数 $23.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。体温(temperature, T) 36.0℃, 脉搏每分钟78次, 每分钟呼吸20次, 血压108/65 mmHg。双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿啰音, 未闻及胸膜摩擦音。

2.2 用药过程

2024年08月31日 患者转入感染疾病科病房, 基于患者自身情况、循证研究及 PopPK 模型, 临床药师建议调整 TMP-SMZ 给药方案为 960 mg q8 h, 并针对 TMP-SMZ 及西罗莫司开展 TDM, 医师采纳。并继续给予哌拉西林舒巴坦(5 g q8 h, 静脉滴注)经验性抗感染治疗和甲泼尼龙(40 mg qd8, 静脉滴注)抗炎治疗。密切监测患者血氧情况, 完善 1-3-β-d-葡聚糖(1-3-β-d-glucan, G)试验和半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验, 行支气管镜下肺泡灌洗术明确病原学, 待病原学结果回报调整抗感染方案。

入院第6天(2024年9月4日) 患者肺泡灌洗液二代基因测序提示耶氏肺孢子菌(序列数49432, 置信度高), 故停用哌拉西林舒巴坦, 继续 TMP-SMZ 和

甲泼尼龙治疗。西罗莫司血药浓度回报 $12 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 肾移植专科医师及临床药师会诊建议调整西罗莫司给药方案为 $1 \text{ mg}/0.5 \text{ mg qod}$, 口服治疗, 医师最终采纳。

入院第7天(2024年9月5日) TMP-SMZ 给药后4 h 浓度回报: TMP $4.84 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, SMZ $134 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 浓度与 PopPK 模型预测的结果相符且处于治疗窗内, 故未进行剂量调整。

患者感染症状好转, 于2024年9月6日出院, 继续TMP-SMZ(960 mg q8 h , 口服)给药方案, 总疗程用至3周。

2.3 治疗后化验指标变化

2024年9月6日 检查示: WBC $2.89 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, Neut % 72.7%, Neut $2.1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, CRP $3.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, eCrCL $41 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 胸部CT平扫示, 双肺少许感染, 呈斑片状磨玻璃影。

2024年9月19日 复查, T、血常规及CRP均转为正常。9月30日, 胸部CT平扫示: 对比2024年9月6日CT, 双肺可见散在磨玻璃密度影, 右肺胸膜下为显著, 较前减少。

3 讨论

3.1 肾移植术后继发PJP患者的抗感染治疗

3.1.1 初始治疗方案的制定与优化

患者长期服用免疫抑制药, 入院诊断为肺炎, 结合其临床症状, 考虑PJP可能性大, 故开始经验性治疗^[6]。TMP-SMZ是肾移植术后PJP的一线治疗药物, 对于肾功能正常的患者, 可给予TMP $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和SMZ $75 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分3~4次给药, 治疗3周。该患者体质量为55 kg, 考虑到该患者基础情况较差且处于免疫抑制状态, 故给予最低推荐剂量: TMP-SMZ 每次1440 mg, 一日3次^[7-8]。临床药师综合考虑以下情况制定个体化给药方案。①PopPK模型拟合制定治疗方案: 临床药师通过PopPK模型拟合制定SMZ的给药方案并预测其浓度, 根据拟合结果推荐可选给药方案为800 mg q6 h, 800 mg q8 h或1200 mg q12 h; ②患者自身基础情况差: 该患者长期处于免疫抑制状态、年龄大、患有糖尿病和高血压; ③循证研究: Meta分析指出低剂量TMP-SMZ(TMP: $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗PJP时, 与标准剂量相比, 死亡率无差异且严重药物不良事件的发生显著减少^[9]; ④肾功能: 该患者2024年9月4日eCrCL为 $42 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 根据《复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识(2024版)》^[10], eCrCL为 $30 \sim 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, TMP-SMX剂量应当调整为2/

3正常剂量。综合以上因素, 医师结合临床药师的意见, 最终调整TMP-SMZ片为每次960 mg(SMZ: 800 mg, TMP: 160 mg q8 h, 口服)。

3.1.2 基于TDM的药学监护

TMP-SMZ的药代动力学存在显著个体差异, 尤其在严重感染、免疫功能低下以及肾功能不全的患者中, 剂量调整不及时可能导致病情恶化^[11-12]。TDM可以通过动态评估药物浓度, 优化剂量, 避免药效不足或毒性过高, 从而保障药物治疗的有效性与安全性。临床药师考虑到以上因素, 在基于PopPK模型制定个体化给药方案后, 建议对TMP-SMZ进行血药浓度监测并基于此开展药学监护。然而, 回溯既往已发表案例, 未发现提及对于TMP-SMZ进行基于TDM相关的药学监护, 提示TMP-SMZ的TDM在临床中的实际应用可能相对有限^[13-18], 且目前关于TDM的监测时间、频率及规范的研究结果尚未统一^[19-20]。临床药师通过查阅相关文献, 建议控制峰浓度为TMP $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, SMZ $100 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[10]。本例患者在TMP-SMZ给药后4 h的浓度检测显示TMP $4.84 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, SMZ $134 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与PopPK模型预测结果相符且处于治疗窗内, 故未进行剂量调整。后续患者的临床症状和炎症指标均有所改善, 进一步证实了治疗方案的合理性。

此外, 为减少TMP-SMZ相关药物不良反应, 临床药师同时开展药学监护并建议: ①为降低结晶尿及肾损害风险, 患者应充足饮水, 每日尿量 $\geq 1200 \text{ mL}$, 必要时服用碳酸氢钠碱化尿液, 并密切监测肾功能指标; ②出现皮疹需立即停药, 警惕Stevens-Johnson综合征风险; ③骨髓抑制风险: 用药过程中监测血常规, 必要时补充叶酸($3 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 直至造血功能恢复。

3.2 肾移植术后继发PJP的免疫抑制方案

对于肾移植术后继发PJP的患者, 积极控制感染的同时及时调整免疫方案是治疗的关键^[21]。总体原则是减少或停用免疫抑制药物, 以期在抗感染的同时兼顾排斥反应风险^[22-24]。该患者初始免疫抑制方案为咪唑立宾(50 mg bid , 口服)和西罗莫司($3 \text{ mg}/2 \text{ mg qod}$, 口服); 于2024年9月3日检查GPT $66 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, GOT $57 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 提示轻度肝损伤, 临床药师根据药品说明书建议减量1/3至1/2^[25]; 于2024年09月04日西罗莫司血药浓度回报为 $12 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其结果显著高于肾移植术后长期维持的目标, 即 $4 \sim 8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。肾移植专科医师及临床药师综合考虑以上因素, 最终建议调整西罗莫司片为 $1 \text{ mg}/0.5 \text{ mg qod}$, 口服治疗,

医师最终采纳。

对于免疫功能受损的肾移植术后 PJP 患者,制定个体化给药方案并开展药学监护对改善预后至关重要。本案例通过临床药师提供个体化药学服务,包括基于 PopPK 模型优化 TMP-SMZ 个体化治疗方案以及开展基于 TDM 的药学监护,并结合免疫抑制方案的调整,实现了安全、有效、合理的药物治疗。这一过程为临床治疗此类肾移植术后 PJP 患者提供经验,同时也为临床药师开展药学服务提供参考。

参考文献:

- [1] FISHMAN J A, GANS H. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J/OL]. *Clin Transplant*, 2019, 33 (9): e13587. 2019 - 07 - 01 [2025 - 05 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077616/>.
- [2] SAADATZADEH T, ANGARONE M, STOSOR V. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplant recipients: Updates in epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2024, 37(2): 121—128.
- [3] LEEGWATER E, BAIJJOE L, WILMS E B, et al. Population pharmacokinetics of trimethoprim/sulfamethoxazole: Dosage optimization for patients with renal insufficiency or receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 117(1): 184—192.
- [4] KAGAYA H, MIURA M, NIIOKA T, et al. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (2): 825—829.
- [5] WEHBE E, PATANWALA A E, LU C Y, et al. Therapeutic drug monitoring and biomarkers: Towards better dosing of antimicrobial therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(5): 677.
- [6] 周宪梁,杨涛. 内科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [7] 中华医学会器官移植学分会,王振,史晓峰,等. 中国肾脏移植术后耶氏肺孢子菌肺炎临床诊疗指南 [J]. *器官移植*, 2024, 15 (5): 726—736.
- [8] KIDNEY DISEASE; IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) TRANSPLANT WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 3): S1—S155.
- [9] BUTLER - LAPORTE G, SMYTH E, AMAR - ZIFKIN A, et al. Low - dose TMP - SMX in the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A systematic review and Meta - analysis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(5): ofaa112.
- [10] 《复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识》编写组. 复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24 (5): 497—506.
- [11] JELLIFFE R W, GOMIS P, TAHANI B, et al. A population pharmacokinetic model of trimethoprim in patients with pneumocystis pneumonia, made with parametric and nonparametric methods [J]. *Ther Drug Monit*, 1997, 19(4): 450—459.
- [12] LEEGWATER E, BAIJJOE L, WILMS E B, et al. Population pharmacokinetics of trimethoprim/sulfamethoxazole: Dosage optimization for patients with renal insufficiency or receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 117(1): 184—192.
- [13] 吴西雅,尹霏霏. 1 例肾移植术后患者肺部感染耶氏肺孢子菌与新型隐球菌的诊疗分析 [J]. *抗感染药学*, 2024, 21 (7): 682—685.
- [14] 李叶青,王鹤,黄光伟,等. 肾移植术后耶氏肺孢子菌肺炎的临床表现及诊治分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29 (3): 331—336.
- [15] 张春燕,弓震琼. 肾移植术后致耶氏肺孢子菌肺炎患者抗感染治疗的分析与监护 [J]. *药学实践与服务*, 2022, 40 (5): 477—480.
- [16] 黄文娟. 1 例肾移植术后合并卡氏肺孢子菌肺炎患者的护理 [J]. *临床护理杂志*, 2012, 11(6): 36—37.
- [17] 蒋旭琴,胡晓文,梅晓冬. 肾移植术后合并卡氏肺孢子菌肺炎 1 例报告并文献复习 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16 (11): 1678—1680.
- [18] 苏晓平,安春丽,郭福生,等. 我国卡氏肺孢子虫肺炎 100 例综合分析 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 2002, (6): 91—93.
- [19] BROWN G R. Cotrimoxazole - optimal dosing in the critically ill [J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 13. 2014 - 04 - 28 [2025 - 05 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910807/>.
- [20] HAGIHARA M, KATO H, UCHIDA S, et al. The first report on pharmacokinetic/pharmacodynamic study of trimethoprim/sulfamethoxazole against *Staphylococcus aureus* with a neutropenic murine thigh infection model [J]. *Chemotherapy*, 2019, 64 (5 - 6): 224—232.
- [21] 邓晓玲,李光才,肖建生,等. 免疫抑制状态对耶氏肺孢子菌肺炎临床进程及预后的影响 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2023, 44(8): 961—966.
- [22] 王振,史晓峰,郑建明,等. 中国肾脏移植术后耶氏肺孢子菌肺炎临床诊疗指南 [J]. *器官移植*, 2024, 15(5): 726—736.
- [23] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受体侵袭性真菌病临床诊疗指南(2016 年版) [J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(5): 300—305.
- [24] 张雷,朱有华. 实体器官移植感染的特征与诊治要点 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(1): 6—9, 115.
- [25] PFIZER EUROPE MA EEIG. Rapamune (sirolimus) tablets [EB/OL]. 2024 - 11 - 29 [2025 - 05 - 15]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14439>.

(收稿日期 2025 - 05 - 15)