

临床药师参与1例急性髓细胞白血病合并鼻脑型毛霉病患者的诊疗实践^Δ

陶 春*,石 敏,黄 玉,李艳钰,肖 溢*(自贡市第四人民医院药剂科,四川 自贡 643099)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2534-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.20



摘要 **目的** 为急性髓细胞白血病合并鼻脑型毛霉病的诊疗提供参考。**方法** 临床药师参与1例急性髓细胞白血病合并鼻脑型毛霉病患者的诊疗过程。临床药师通过查阅文献,根据患者基础疾病、临床表现、用药史,发现其鼻脑型毛霉病可能性大,建议医师及时进行诊断性检查,并建议使用注射用两性霉素B脂质体200 mg,qd进行针对性治疗。在使用两性霉素B脂质体期间,临床药师对患者、医护人员进行了用药教育和指导,并通过每日药学查房对可能发生的不良反应进行监测。**结果** 患者体温恢复正常,感染得到控制,使用两性霉素B脂质体期间并未发生不能耐受的不良反应,且停药后6个月未见复发。**结论** 对于有鼻脑型毛霉病高危因素的患者,可根据其临床表现,结合既往抗感染药物使用史、实验室检查结果综合判断毛霉菌感染的风险;在进行诊断性检查的同时,可经验性使用针对性药物进行治疗,以降低病死率。毛霉菌感染的首选药物为两性霉素B脂质体,但长期、大剂量使用会增加患者不良反应发生风险,应及早采取措施干预并做好患者的用药教育,提高其依从性,保证用药剂量和疗程足够。

关键词 急性髓细胞白血病;鼻脑型毛霉病;诊断;两性霉素B脂质体;药品不良反应;临床药师;诊疗实践

Practice of clinical pharmacists participating in the diagnosis and treatment for a patient with rhinocerebral mucormycosis with acute myelocytic leukemia

TAO Chun, SHI Min, HUANG Yu, LI Yanyu, XIAO Yi (Dept. of Pharmacy, Zigong Fourth People's Hospital, Sichuan Zigong 643099, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for the diagnosis and treatment for rhinocerebral mucormycosis complicated with acute myelocytic leukemia. **METHODS** Clinical pharmacists were involved in the diagnosis and treatment of rhinocerebral mucormycosis complicated with acute myelocytic leukemia. Through literature review, clinical pharmacists found that mucormycosis was highly likely according to the patient's underlying diseases, clinical manifestations and medication history, and suggested the doctors to conduct diagnostic examination in a timely manner, and recommended Amphotericin B liposome for injection 200 mg once a day for targeted treatment. During the administration of amphotericin B liposome, clinical pharmacists educated and instructed patient and medical staff about the drug use and monitored patient for possible adverse drug reactions through daily pharmaceutical ward round. **RESULTS** The patient's body temperature returned to normal, infection was controlled, and there was no intolerable adverse drug reactions during treatment. No recurrence was observed 6 months after amphotericin B liposome was discontinued. **CONCLUSIONS** For patients with high risk factors of rhinocerebral mucormycosis, the risk of mucormycosis can be comprehensively judged according to their clinical manifestations, combined with history of anti-infective drug use and the results of laboratory examination. At the same time of diagnostic examination, targeted drugs can be empirically used to reduce the mortality. Amphotericin B liposome is the first choice for mucormycosis, but long-term use and high dose will increase the risk of adverse drug reactions in patients. Early intervention measures should be taken and medication education should be done for patients to improve their compliance and ensure adequate dosage and course of treatment.

^Δ 基金项目 自贡市卫生健康委员会科研课题(No.21yb053)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:抗感染临床药学、药动学、药效学。E-mail:825361356@qq.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:药事管理学、临床药理学。E-mail:4705700@qq.com

KEYWORDS acute myelocytic leukemia; rhinocerebral mucormycosis; diagnosis; amphotericin B liposome; adverse drug reactions; clinical pharmacist; diagnosis and treatment practice

毛霉病又称结合菌病,是一种由毛霉目毛霉属、根霉属、根毛霉属真菌引起的、可危及生命的罕见机会性真菌感染性疾病,是病死率位列第3位的侵袭性真菌感染性疾病,其病死率仅次于曲霉菌病和念珠菌病^[1]。按照感染部位,毛霉病可分为鼻脑型毛霉病(rhinocerebral mucormycosis, RCM)、肺毛霉病、皮肤毛霉病、胃肠道毛霉病等,以RCM较为常见^[2-3]。血液系统恶性肿瘤患者由于免疫功能低下,是毛霉目真菌感染的高危人群^[2]。本文报道了临床药师参与的1例急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)患者继发RCM的治疗过程,以期为RCM的诊治提供参考。

1 病例资料

女性患者,46岁,体质量40 kg,于2021年10月25日因“确诊AML 5月⁺,拟行下周期化疗”入院。

该患者入院5个月前于我院诊断为AML,随后行诱导缓解化疗2次;2021年9月3日行第1周期巩固化疗;10月25日拟行下周期化疗入院,门诊以AML收入血液科。自确诊以来,该患者精神、睡眠、食欲可,大便无异常,体质量无明显改变,近几日有尿频、尿急、尿痛症状。既往史、个人史无特殊。体格检查结果如下:贫血貌,睑结膜苍白,鼻无畸形,通气良好;辅助检查结果示:随机指尖血糖6.5 mmol/L,尿白细胞(white blood cell, WBC)120.3 μL^{-1} ;血常规结果示:WBC $2.88 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板(blood platelet, PLT) $98 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白86 g/L;其余无特殊。

入院诊断如下:(1)恶性肿瘤维持性化疗;(2)AML;(3)化疗后骨髓抑制;(4)泌尿道感染。

2 主要诊疗过程

2021年10月25日(入院第1天),考虑患者存在泌尿道感染,医师予左氧氟沙星注射液0.5 g,静脉滴注,qd经验性抗感染治疗;4 d后停用,并行第2周期巩固化疗。11月10日(入院第17天),辅助检查结果示:超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, h-CRP)78.44 mg/L, WBC $0.13 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU) $0.03 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,考虑粒细胞缺乏(以下简称“粒缺”)伴发热。11月11日(入院第18天),患者出现畏寒、发热,最高体温为37.8 $^{\circ}\text{C}$,其余无特殊。查体示其神志清楚,双肺未闻及干湿啰音,双侧肾区无叩痛。医师予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g,静脉注射,q8 h抗感染+注射用重组人白介素11 1.5 mg,皮下注射,qd升PLT+人粒细胞刺激因子注射液300 μg ,静脉注射,qd升WBC+输血治疗。11月15日(入院第22天),患者一般情况尚可,仍有发热,最高体温为38.0 $^{\circ}\text{C}$,

诉前一日受凉开始流鼻涕,用力擤鼻涕导致右侧鼻出血,经压迫处理后出血停止。11月16日(入院第23天),患者诉右侧鼻腔、鼻背疼痛明显加重。查体示外鼻无明显畸形,右侧鼻翼有压痛,未扪及明显塌陷、骨擦感,鼻中隔右偏明显,右侧黎氏区附近有一血性干痂,无活动性出血点,鼻腔内未见肿物和异常分泌物。患者持续发热,故医师加用左氧氟沙星注射液0.5 g,静脉注射,qd联合抗感染,其余治疗同前。11月19日(入院第26天),患者仍有右侧鼻腔及鼻背疼痛,较前稍减轻,但体温呈升高趋势,最高体温为38.8 $^{\circ}\text{C}$ 。查体可见鼻腔内组织变红;鼻窦CT示双侧筛窦炎,鼻中隔稍向右侧偏;血常规示h-CRP 124.57 mg/L, WBC $0.09 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $22 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEU低于检测限。医师调整抗感染方案为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠2 g,静脉注射,q12 h,其余治疗同前。11月22日(入院第29天),患者体温仍持续升高,最高体温为39.5 $^{\circ}\text{C}$,医师调整抗感染方案为注射用亚胺培南西司他丁钠1.0 g,静脉注射,q8 h。11月24日(入院第31天)患者仍高热,最高体温为39.2 $^{\circ}\text{C}$,诉咳嗽、有痰不易咳出,鼻部疼痛,需用止痛药控制,面部口唇开始出现阵发性麻木。查体示其神志清楚;鼻部稍肿胀,局部压痛明显,无脓涕、血涕等;血常规示降钙素原(procalcitonin, PCT) 2.01 ng/mL, h-CRP 199.53 mg/L, WBC $0.07 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $37 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEU低于检测限。医师再次调整抗感染方案为注射用万古霉素1.0 g,静脉注射,q12 h+注射用亚胺培南西司他丁钠1.0 g,静脉注射,q8 h+注射用伏立康唑首日剂量0.25 g,静脉注射,q12 h,维持剂量0.15 g,q12 h。11月29日(入院第36天),医师加用复方磺胺甲噁唑片0.48 g,口服,qd+注射用阿昔洛韦0.40 g,静脉注射,q12 h预防肺孢子菌和病毒感染。12月3日(入院第40天),患者仍高热,前日最高体温达39.0 $^{\circ}\text{C}$,鼻部疼痛较前加重并累及右侧头颅、面部,偶有咳嗽、咳痰,咳嗽以干咳为主,偶有少许白色黏液痰。胸部CT示双肺上叶、右肺中叶有片团、结节状密度增高影,考虑炎性病变;CT平扫未见颅内异常;血常规示h-CRP 193.02 mg/L, WBC $0.19 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEU $0.05 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。医师申请临床药师会诊。临床药师结合患者症状、体征及抗感染治疗过程,考虑为毛霉病可能性大,建议加用注射用两性霉素B脂质体(amphotericin B liposome, AmBL)5 mg/kg,静脉滴注,qd,同时行鼻旁窦CT、鼻咽喉镜检查,并取鼻腔病变组织进行病理学检查以明确病原菌。医师采纳临床药师相关建议。由于当日患者未发热,故暂未调整抗感染方案。12月6日(入院第43天),患者仍有反复发热,最高体温达39.1 $^{\circ}\text{C}$,仍有鼻痛不适,并于晨时出现左眼周肿胀不适,

伴流泪,偶有咳嗽,其余无明显异常。血常规示h-CRP 171.41 mg/L, WBC $0.15 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $26 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEU $0.06 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;电子鼻咽喉镜检查示双侧鼻腔黎氏区可见血痂块伴焦痂,中鼻道、鼻咽部可见黄色分泌物,前鼻镜下取出血痂块后可见右侧鼻腔黎氏区有灰白色新生物,质地脆(图1);右侧鼻腔病变组织标本肉眼可见大量黑色坏死组织,病理学检查可见较多坏死组织,且可见真菌菌丝(图2)。鼻腔病灶组织培养结果示毛霉菌阳性,遂诊断为RCM。临床药师会诊后建议停用万古霉素,将注射用亚胺培南西司他丁钠降阶梯为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g,静脉滴注,q8 h,加用注射用AmBL 5 mg/kg,静脉滴注,qd抗感染;同时告知医师和患者AmBL使用的注意事项,以及减少相关不良反应(adverse drug reaction, ADR)的方法,并每日随访。医师采纳临床药师相关建议。12月12日(入院第49天),患者仍有发热,近日最高体温达38.3℃,咳少许白色黏痰,鼻痛、鼻塞缓解,流涕、左眼周肿胀伴流泪也有所减轻。12月14日(入院第51天),患者诉近日在输注AmBL的过程中,胸腹部及背部均出现散在皮疹但不伴瘙痒,输液完成后皮疹减轻,考虑皮疹由AmBL所致,医师予地奈德乳膏对症处理,并再次请临床药师会诊是否需要调整用药。临床药师建议继续使用AmBL,并告知医师、患者及家属皮疹发生原因,患者表示理解并愿意继续使用AmBL。12月19日(入院第56天),患者一般情况可,已有3 d未发热,鼻痛、鼻塞、皮疹症状均明显缓解,眼周无异常。医师停用注射用伏立康唑和注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,加用左氧氟沙星注射液0.5 g,静脉滴注,qd预防细菌感染,其余抗感染方案不变。因12月18日检查示血钾为2.95 mmol/L,故予补钾处理,其余无特殊。

2022年1月5日(入院第73天),患者已无特殊不适,亦未再发热。血常规示h-CRP 37.70 mg/L, WBC $1.66 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, PLT $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEU $1.19 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。医师欲停用AmBL,遂再次请临床药师会诊。临床药师建议持续治疗至免疫抑制得到逆转,NEU、感染症状及体征恢复正常。医师采纳临床药师相关建议。1月16日(入院第84天),患者WBC、NEU均恢复正常,无特殊不适,遂停用AmBL、复方磺胺甲噁唑片和注射用阿昔洛韦、左氧氟沙星注射液。1月18日(入院第86天),患者生命体征平稳,准予出院。临床药师定期随访,截至2022年6月10日,患者并未复发。

患者住院期间的抗感染治疗方案见表1,使用AmBL期间患者肾功能指标及血清电解质监测数据见表2。

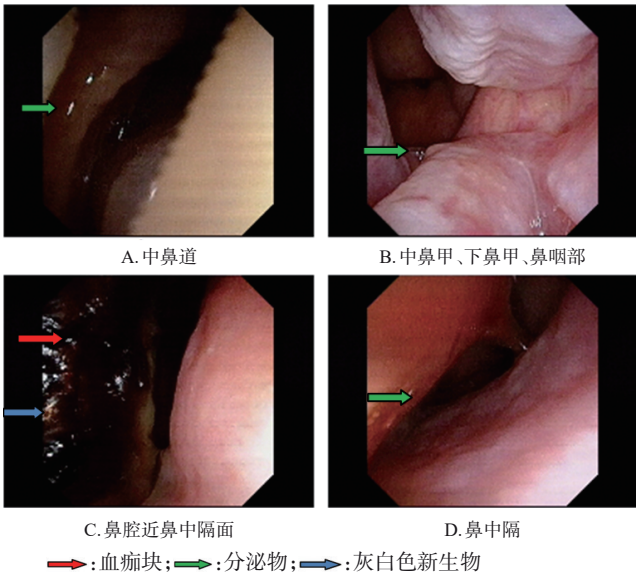


图1 电子鼻咽喉镜检查结果

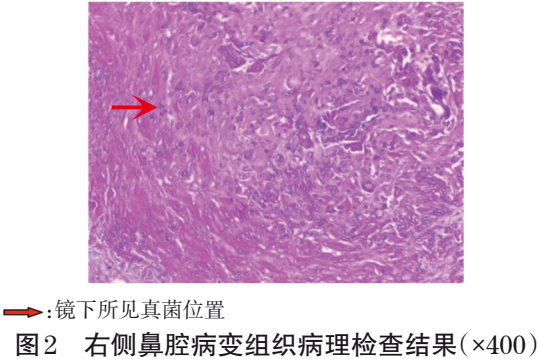


图2 右侧鼻腔病变组织病理检查结果($\times 400$)

表1 患者住院期间的抗感染治疗方案

药物名称	给药剂量/g	给药频次	给药途径	用药时间
左氧氟沙星注射液	0.5	qd	静脉滴注	第1~4天
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5	q8 h	静脉滴注	第18~25天
左氧氟沙星注射液	0.5	qd	静脉滴注	第23~25天
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	2.0	q12 h	静脉滴注	第26~28天
注射用亚胺培南西司他丁钠	1.0	q8 h	静脉滴注	第29~42天
注射用盐酸万古霉素	1.0	q12 h	静脉滴注	第31~42天
注射用伏立康唑	0.25	q12 h	静脉滴注	第31天
注射用伏立康唑	0.15	q12 h	静脉滴注	第32~56天
复方磺胺甲噁唑片	0.48	qd	口服	第36~83天
注射用阿昔洛韦	0.40	q12 h	静脉滴注	第36~83天
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5	q8 h	静脉滴注	第43~55天
注射用AmBL	0.2	qd	静脉滴注	第43~83天
左氧氟沙星注射液	0.5	qd	静脉滴注	第56~83天

3 分析与讨论

3.1 毛霉病的高危因素及临床表现

毛霉病由毛霉目真菌感染所致,是一种病死率高、诊断困难的罕见疾病,免疫力低下人群是其主要易感人群。在血液系统恶性肿瘤、造血干细胞移植和实体器官移植真菌感染患者中,毛霉目真菌是第二常见的病原体,仅次于曲霉菌^[4-5]。对于血糖未控制的糖尿病患者,在发生外伤或医源性损伤后,同样可能发生毛霉病^[2,6-8]。此外,患者的伏立康唑、卡泊芬净使用史也与

表2 使用AmBL期间患者肾功能指标及血清电解质监测数据

时间	血肌酐值/($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮/(mmol/L)	血钾浓度/(mmol/L)	血镁浓度/(mmol/L)
2021年12月6日	43.9	4.10	3.45	0.87
2021年12月9日	47.2	4.52	3.42	0.85
2021年12月12日	50.8	3.67	3.85	0.97
2021年12月15日	41.6	6.81	3.65	0.92
2021年12月18日	54.4	4.71	2.95	0.82
2021年12月25日	50.2	6.54	3.38	0.88
2021年12月30日	50.4	4.75	3.31	0.79
2022年1月1日	45.9	4.35	3.43	0.69
2022年1月7日	52.2	4.64	3.62	0.72
2022年1月10日	59.5	4.02	3.84	0.82
2022年1月16日	65.9	5.39	3.63	0.83

继发毛霉病相关^[2]。还有报道指出,自然灾害的发生也会增加毛霉病的患病率^[9]。除此之外,毛霉病的易感因素还包括铁超负荷、糖皮质激素的长期使用、早产、营养不良、医院环境和器械污染等^[10-11]。在当今新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)流行的背景下,由于类固醇激素的使用导致免疫失调,加上已有的基础疾病,近几年毛霉病患者的数量异常增高,这可能是继发毛霉病的新的危险因素^[12-13]。

毛霉病最常见的临床类型为RCM,发病原因主要为具有易感因素的患者吸入毛霉目真菌孢子囊,继而迅速转移至鼻旁窦,然后病灶延伸至鼻部相邻组织,最后蔓延至大脑^[10,14]。RCM的主要临床表现为急性鼻窦炎症状,伴有发热、鼻充血、鼻脓性分泌物、鼻窦区疼痛、头痛等,此时误诊率极高^[10,14];此外,该症还可累及眼眶,导致眶周水肿、眼球突出和视力下降,甚至失明,最后转移至神经系统,引起意识障碍并危及生命^[15]。相关研究证实,RCM受累组织早期呈红色,随后变为紫色,最终变为坏死的黑色焦痂,这种黑色焦痂与局部组织坏死及感染播散相关,是毛霉病的重要标志^[16]。

本例患者罹患AML,化疗后出现严重的骨髓抑制,擤鼻涕时出现鼻黏膜出血,同时存在伏立康唑使用史,属于继发RCM的高危人群。CT检查示鼻窦炎,有头面部肿胀及疼痛等RCM早期症状;此外,该患者有鼻腔组织变红、随后变为黑色焦痂的毛霉目真菌感染的重要标志,加之其使用伏立康唑抗真菌+亚胺培南西司他丁、万古霉素联合抗菌治疗仍持续高热,因此临床药师考虑该患者可能为RCM。

3.2 毛霉病的治疗

2019年《毛霉病诊断和治疗全球指南》(以下简称“指南”)指出,对于任何免疫功能低下的疑似毛霉病患者,建议立即开始治疗,不应延误治疗^[17]。因为感染往往进展迅速且极具破坏性,一旦累及颅内,病死率极高^[2]。一项纳入70例血液恶性肿瘤合并毛霉病患者的

回顾性研究显示,早期干预可明显提高患者的生存率^[18]。目前,RCM的主要诊疗策略为早期诊断、抗真菌治疗、纠正基础疾病和恰当的手术清创^[17,19]。本例患者长期处于粒缺状态且难以纠正;同时,其血小板水平极低,不适于手术治疗。因此,本例患者主要采用药物治疗。

AmBL是指南推荐的毛霉菌首选治疗药物,如果感染没有累及中枢神经系统,推荐剂量为5 mg/(kg·d);如果累及中枢神经系统,推荐剂量为10 mg/(kg·d)^[17,19]。研究指出,大量患者使用AmBL 10 mg/(kg·d)后出现了血肌酐升高,但多数是可逆的,且高于10 mg/(kg·d)的用药剂量并不会带来更高的血药浓度^[17,20-21]。同时已有多个案例报道指出,AmBL可成功治愈RCM,单日剂量1~10 mg/kg不等^[22-23],且剂量越高、效果越好^[20-21]。

由此可见,为保证疗效,AmBL的用药剂量应一步到位,避免缓慢增加。在过去的几十年中,两性霉素B脱氧胆酸盐(普通两性霉素B)一直是毛霉病治疗的首选药物,但所用两性霉素B剂量大、治疗时间长,患者因ADR(尤其是肾毒性)难以耐受而使得该药的临床使用受限。因此指南认为,普通两性霉素B的使用应限制在没有其他方案可用的情况下^[17]。目前,艾沙康唑和泊沙康唑已被美国FDA批准用于毛霉病的治疗,但由于循证证据少,仅主要作为毛霉病挽救治疗的首选;此外,还没有权威证据推荐联合抗真菌方案治疗毛霉病,仅个别循证级别较低的文献支持AmBL和泊沙康唑或艾沙康唑联用^[24-25]。联合用药可能有益处,但证据尚不够充分,且可能会增加ADR的发生率,或存在药物相互作用,加之药品价格也较为昂贵,考虑到本例患者并无明显的肾功能异常,颅内CT也未见感染,故临床药师建议使用注射用AmBL 5 mg/(kg·d)进行抗感染治疗。

3.3 AmBL的治疗时长

毛霉病治疗所需疗程目前尚无定论,一般来说,几周至几个月不等,治疗应持续到患者感染症状和体征消失,影像学特征显著改善,且免疫缺陷得到纠正,如糖尿病血糖得以控制、NEU恢复正常^[17]。疗程一般取决于感染的部位、患者的治疗反应和潜在的免疫缺陷疾病是否得到纠正^[17]。本例患者使用AmBL治疗41 d后,体温恢复正常,鼻部、眼部症状完全好转,血常规恢复正常,免疫抑制得以纠正,遂停用AmBL。

3.4 AmBL的药学监护要点

AmBL大剂量、长期使用会增加患者肾毒性、静脉炎、低钾血症、发热、寒战等ADR发生的风险^[26-28]。临床前研究结果显示,与普通剂型的两性霉素B相比,AmBL

明显降低了患者肾毒性的发生率;然而,脂质体释放的游离两性霉素B仍可引起远端小管损伤,导致低钾血症和血肌酐升高,尤其是当AmBL剂量 $\geq 5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 且疗程 >2 周时^[27]。研究表明,大剂量、长期使用AmBL常见的ADR包括发热(48%)、血肌酐升高(46%)、低钾血症(39%)、寒战(32%)、腹痛(25%)和皮疹(14%),20%的患者因无法耐受ADR而停药^[26]。不同于其他两性霉素B剂型,注射用AmBL可引起皮疹这一独特的输液反应。此ADR为I型超敏反应,是脂质体激活补体致嗜碱性粒细胞和肥大细胞分泌的结果,一般在用药5 min内出现,输液停止即可消退^[26-28]。毛霉病的治疗需要大剂量、长期使用AmBL,故患者ADR发生率较高。如果患者因不能耐受ADR而停用AmBL,可导致疾病进展,甚至危及生命。因此,在治疗期间,临床药师应密切监测常见ADR,积极采取措施减少ADR发生,并对出现的ADR进行针对性治疗^[1,26]。

本例患者在使用AmBL后,临床药师重点就ADR对其进行了监护,包括:(1)用药前,告知患者及其家属使用AmBL可能会发生的ADR,如有异常,应及时报告医护人员和药师;临床药师通过每天药学查房对可能发生的ADR进行监测。(2)用药前期,每次输注AmBL时,患者胸腹部及背部皮疹均会加重,输液完成后则逐渐消退,临床药师根据ADR评价标准^[29],怀疑皮疹由AmBL所致。临床药师告知患者,AmBL是RCM的首选治疗药物,我院无其他药物可以替代;由于该病进展快,停药后可能危及生命,如果能耐受,建议继续使用AmBL,患处对症处理即可;若不能耐受,需外购其他药物,但疗效可能不如AmBL。患者表示能够耐受皮疹,愿意继续使用AmBL。(3)用药期间,每周测定患者的电解质水平,在发现患者出现低钾血症后,及时予以了补钾处理。(4)为减少输液相关ADR的发生,建议输液浓度应低于 0.1 mg/mL ,输注时间应 $>2 \text{ h}$,并建议在不同注射部位交替输液。(5)AmBL联合万古霉素会增加肾毒性发生风险,且该例患者无葡萄球菌属、肠球菌属等革兰氏阳性菌感染证据,因此建议停用万古霉素,并建议把AmBL放在500 mL生理盐水之后输注,通过盐负荷来降低肾毒性。

4 结语

毛霉病感染重、进展迅速、病死率高,早诊断、早治疗是关键。对于有高危因素的患者,可根据其临床表现,结合既往抗感染药物使用史、实验室检查结果综合判断毛霉菌感染的风险。如果怀疑是毛霉病,临床应在进行诊断性检查的同时,经验性使用针对性药物进行治

疗,以降低病死率。毛霉菌感染的首选药物为AmBL,但该药需长期、大剂量使用,因此会增加患者ADR发生的风险,临床应及早采取措施降低风险,同时做好患者的用药教育,提高其依从性,保证用药剂量和疗程足够。本案例中,临床药师在发现患者有毛霉菌感染可能时,及时使用了针对性药物进行治疗,有效控制了疾病的进展,在未进行手术清创的情况下,成功治愈了RCM,为临床RCM的治疗提供了参考。

参考文献

- [1] RILEY T, MUZYNYC A, SWIATLO E, et al. Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(9):747-757.
- [2] RODEN M M, ZAOUTIS T E, BUCHANAN W L, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5):634-653.
- [3] 国红,蔡萧君,王维化,等.鼻脑型毛霉菌病临床与病理研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(9):686-689.
- [4] SLAVIN M, VAN HAL S, SORRELL T C, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(5):490.e1-490.10.
- [5] PARK B J, PAPPAS P G, WANNEMUEHLER K A, et al. Invasive non-*Aspergillus* mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006[J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(10):1855-1864.
- [6] CHAKRABARTI A, CHATTERJEE S S, DAS A, et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital[J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85(1009):573-581.
- [7] LELIEVRE L, GARCIA-HERMOSO D, ABDOUL H, et al. Posttraumatic mucormycosis: a nationwide study in France and review of the literature[J]. *Medicine*, 2014, 93(24):395-404.
- [8] SKIADA A, RIGOPOULOS D, LARIOS G, et al. Global epidemiology of cutaneous zygomycosis[J]. *Clin Dermatol*, 2012, 30(6):628-632.
- [9] NEBLETT FANFAIR R, BENEDICT K, BOS J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23):2214-2225.
- [10] 杨政,刘正印.毛霉菌病的诊断和治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11):1013-1016.
- [11] SPELLBERG B. Mucormycosis pathogenesis: beyond *Rhizopus*[J]. *Virulence*, 2017, 8(8):1481-1482.

- [12] NARAYANAN S, CHUA J V, BADDLEY J W. Coronavirus disease 2019-associated mucormycosis: risk factors and mechanisms of disease[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74 (7):1279-1283.
- [13] ARORA S, HEMMIGE V S, MANDKE C, et al. Online registry of COVID-19-associated mucormycosis cases, India, 2021[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27 (11) : 2963-2965.
- [14] RIBES J A, VANOVER-SAMS C L, BAKER D J. Zygomycetes in human disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(2):236-301.
- [15] YOHAI R A, BULLOCK J D, AZIZ A A, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis[J]. Surv Ophthalmol, 1994, 39(1):3-22.
- [16] 李孟达, 叶俊杰. 鼻-眼-脑型毛霉菌病的研究现状[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(8):629-633.
- [17] CORNELLY O A, ALASTRUEY-IZQUIERDO A, ARENZ D, et al. Global guideline 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.
- [18] CHAMILOS G, LEWIS R E, KONTOYIANNIS D P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(4):503-509.
- [19] TISSOT F, AGRAWAL S, PAGANO L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Haematologica, 2017, 102 (3):433-444.
- [20] LANTERNIER F, POIREE S, ELIE C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(11):3116-3123.
- [21] CORNELLY O A, MAERTENS J, BRESNIK M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial)[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(10):1289-1297.
- [22] SKIADA A, PAGANO L, GROLL A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(12):1859-1867.
- [23] SHOHAM S, MAGILL S S, MERZ W G, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases[J]. Med Mycol, 2010, 48 (3) : 511-517.
- [24] WARKENTHEN T, RODRIGUEZ C, LLOYD B, et al. Invasive mold infections following combat-related injuries [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(11):1441-1449.
- [25] RODRIGUEZ C J, TRIBBLE D R, MALONE D L, et al. Treatment of suspected invasive fungal infection in war wounds[J]. Mil Med, 2018, 183(suppl_2):142-146.
- [26] WALSH T J, GOODMAN J L, PAPPAS P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(12):3487-3496.
- [27] ADLER-MOORE J, LEWIS R E, BRÜGGEMANN R J M, et al. Preclinical safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antifungal activity of liposomal amphotericin B[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68 (Suppl 4) : S244-S259.
- [28] GROLL A H, RIJNDERS B J A, WALSH T J, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68 (Suppl 4):S260-S274.
- [29] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法: 卫生部令第81号[EB/OL]. (2011-05-04) [2022-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.

(收稿日期:2022-07-01 修回日期:2022-09-19)

(编辑:孙 冰)