

· 药物与临床 ·

1例铜绿假单胞菌高危合并免疫力低下的AECOPD老年患者的治疗分析

邢颖¹, 屠文莲², 李锦¹, 甄健存¹ (1.北京积水潭医院药剂科, 北京 100035; 2.云南省第一人民医院临床药学科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)患者出现铜绿假单胞菌感染的危险因素及免疫调节对治疗该病的意义。**方法** 临床药师参与1例免疫力低下且反复发作的AECOPD患者方案的制订与用药监护,对患者的抗菌药物选用及免疫力调节提供了建议并予以理论支持。**结果** 临床药师给出合理化用药建议,使抗感染方案更加合理有效。**结论** 临床药师协助医师制订用药方案,可以为患者提供更优化的个体化治疗。

[关键词] 铜绿假单胞菌;免疫力低下;慢性阻塞性肺病急性加重

[中图分类号] R563.11;R446.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0370-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.021

Analysis of the treatment of AECOPD patient complicated with high-risk case of *Pseudomonas aeruginosa* and immunocompromised condition

XING Ying¹, TU Wenlian², LI Jin¹, ZHEN Jiancun¹ (1. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infected AECOPD patients and the significance of immune regulation. **Methods** The clinical pharmacist is involved in the administration and guardianship of immunocompromised patients with recurrent AECOPD. The clinical pharmacist provides recommendations and theoretical support in antimicrobial drug selection and regulating immunity. **Results** Clinical pharmacist gave rationalized medication recommendations. It made anti-infective programs more reasonable and effective. **Conclusion** By assisting physicians in formulating regimens, clinical pharmacists can provide more optimal individualized treatment for patients.

[Key words] *Pseudomonas aeruginosa*; immunocompromised; AECOPD

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是最常见的慢性呼吸系统疾病之一,以老年患者多见,其病程可分为稳定期与急性加重期。慢性阻塞性肺病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)可影响患者的免疫功能,而当人体免疫功能紊乱时,呼吸道防御功能随之下降,导致感染的反复发生,促进COPD的发展。因此,抗感染、调节机体的免疫功能是治疗AECOPD的重要措施。本文针对1例铜绿假单胞菌高危合并免疫力低下的AECOPD老年患者的抗感染及免疫调节治疗过程进行讨论。

1 病史概要

患者,男性,75岁,身高172 cm,体重82 kg,因慢性咳嗽、咳痰20余年,活动后喘憋10年,咳嗽、咳痰症状加重伴发热2 d,于2014年7月28日入院。有COPD病史20年,平素使用沙美特罗替卡松粉吸入剂、盐酸氨溴索、孟鲁司特钠片等药物治疗,症状可缓解。高血压病史10年,血压最高达150/110 mmHg,服用富马酸比索洛尔片2.5 mg, qd, po,血压控制在125/75 mmHg左右。近1年来反复因AECOPD 4次入院治疗,最近一次入院时间为2014年6月12日,给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠等药物治疗20 d后好转出院。7月26日受凉后出现发热,气促伴咳嗽、咳痰,痰量增多为黄色脓痰,自服左氧氟沙星片、酚麻美敏片未见好转,遂入院治疗。查体:体温(T)38.5℃,脉搏(P)100次/min,心率(HR)22次/min,血压(BP)135/85 mmHg,神志清,

[作者简介] 邢颖,主管药师,研究方向:临床药学及合理用药。
Tel:13681179134; E-mail: xingying961@126.com

[通讯作者] 甄健存,主任药师。Tel:010-58516532

肋间隙增宽,桶状胸,左肺底可闻及湿啰音;血常规:白细胞(WBC): $15.20 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NE):81.5%,红细胞沉降率(ESR):60 mm/h, C反应蛋白(CRP) 136 mg/L,降钙素原(PCT):0.81 ng/ml。入院诊断:①AECOPD;②高血压病3级;既往有青霉素过敏史。

2 主要治疗经过

患者入院后给予低流量氧疗,莫西沙星联合头孢米诺抗感染、多索茶碱及异丙托溴铵解痉平喘、盐酸氨溴索及乙酰半胱氨酸祛痰、布地奈德抗炎等对症治疗。入院第2天,患者发热,气促,咳嗽、咳痰未减轻,T细胞亚群检测结果:CD3⁺ 37.8%,CD4⁺ 18.1%,CD8⁺ 19.7%,CD4⁺/CD8⁺ 0.9,提示免疫功能下降。入院第4天,患者仍发热,静息间断出现胸闷、憋气,伴咳嗽、咳痰,痰量增多,颜色为黄绿色脓痰。查体:T 38.9℃,P 110次/min,R 22次/min,BP 150/100 mmHg;听诊双肺满布哮鸣音。血常规示:WBC : $25.5 \times 10^9/L$, NE : 93.8%; CRP: 145.7 mg/L, ESR: 64 mm/h。临床药师建议停用莫西沙星注射液(0.4 g, qd)和注射用头孢米诺(2 g, q12h),更换为注射用美罗培南(1 g, q8h)加强抗感染。第8天患者体温正常,咳嗽、咳痰较前明显减轻,痰为淡黄绿色稀痰,静卧时无胸闷憋气,活动后稍有喘憋。查体:T 36.8℃,R 20次/min, P 78次/min, BP 125/80 mmHg,听诊左肺底可闻及少许湿啰音。痰培养结果:阴性。T细胞亚群检测:CD3⁺ 36.2%, CD4⁺ 16.6%, CD8⁺ 19.6%, CD4⁺/CD8⁺ 0.8,加用胸腺五肽免疫调节治疗。第13天患者偶有咳嗽,咳少量白色黏痰,未闻及干湿啰音,肺功能示:第1秒钟用力呼吸容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC) 31%,第1秒钟用力呼吸容积占预计值(FEV₁% pred) 25%,用力肺活量占预计值(FVC% pred) 62%。第15天患者无发热,血常规检查示:WBC : $7.26 \times 10^9/L$, NE : 68.8%; CRP: 5.50 mg/L, ESR: 8 mm/h。患者病情平稳,遂出院。

3 讨论

3.1 抗感染方案的确定 感染是引起AECOPD的主要原因,但对于急性加重期是否应用抗菌药物人们仍有争议,目前推荐抗菌药物治疗的指征有:①呼吸困难加重、痰量增加和脓性痰是3个必要症状;②脓性痰在内的2个必要症状;③需要有创或无创机械通气治疗^[1]。该AECOPD患者入院时有发

热、气促伴咳嗽、咳痰,痰量增多为黄色脓痰,符合指征①、②,且实验室检查各项炎症指标值均明显升高,因此有应用抗菌药物的适应证。

据文献^[5]报道,重度COPD患者合并感染,其致病菌以G⁻菌为主,占总感染病菌的60%以上,主要包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷白杆菌、不动杆菌、阴沟杆菌。铜绿假单胞菌为条件致病菌,常在患者体内或医院环境中寄植,感染多继发于合并免疫功能低下的肺部慢性疾病患者,平时常伴慢性咳嗽、咳痰,当出现黄绿色黏痰、呼吸困难加重及肺功能进行性减退时,应考虑铜绿假单胞菌感染的可能。临床药师结合《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》分析,当AECOPD患者出现以下4项中的2项时应考虑铜绿假单胞菌感染的可能:①近期住院史;②经常(>4次/年)或近期(近3个月内)有抗菌药物应用史;③病情严重(FEV₁% pred < 30%);④应用口服糖皮质激素(近2周服用泼尼松 > 10 mg/d)^[2]。该患者近1年来反复因AECOPD 4次入院治疗,最近一次入院时间是6周前,同时肺功能为FEV₁% pred 25%,属肺功能极重度低下,符合上述条件中的前三项,且具有铜绿假单胞菌感染的临床表现,应选用具有抗铜绿假单胞菌作用的抗菌药物治疗。

临床用于铜绿假单胞菌感染治疗的药物包括抗假单胞菌青霉素和头孢菌素、氨基糖苷类、氟喹诺酮类及碳青霉烯类等。2012年中国CHINET细菌耐药监测网结果显示:①铜绿假单胞菌对哌拉西林钠-他唑巴坦钠的敏感度为68.4%^[2],显示出良好的抗铜绿假单胞菌活性,是治疗铜绿假单胞菌感染的基础药物之一,但患者有青霉素过敏史,故不宜使用;②铜绿假单胞菌对头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦的敏感度分别为74.0%, 71.7%和62.5%^[2],显示出较强的抗铜绿假单胞菌活性,但患者近期曾使用过头孢哌酮/舒巴坦,故不考虑使用该类药物;③铜绿假单胞菌对亚胺培南及美罗培南的敏感度分别为66.6%和67.7%^[2]。根据我院2014年上半年各种标本分离细菌耐药性检测结果,铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南的敏感度最高,分别为57%和66.3%。因此,临床药师建议患者初始经验性抗感染治疗方案为美罗培南(1 g, q8h),医生未采纳,予莫西沙星联合头孢米诺抗感染治疗。

莫西沙星为第三代氟8-甲氧基喹诺酮类抗菌药物,其C-7位上的氮双环结构加强了抗G⁺菌的作用,对G⁻菌也有抗菌活性,包括:流感嗜血杆菌、

嗜血副流感杆菌、肺炎克雷白杆菌、卡他莫拉菌、大肠杆菌、阴沟杆菌、结核杆菌,但对铜绿假单胞菌仅为中度敏感。头孢米诺为半合成的头霉素衍生物,其抗菌活性与第三代头孢菌素相近,其作用特点是:对 β 内酰胺酶高度稳定,对 G^- 菌的抗菌作用比其他同类药物强,对大肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌、流感嗜血杆菌、拟杆菌及链球菌敏感,其抗菌谱尚未包含铜绿假单胞菌。药师认为该患者为AECOPD老年患者,感染症状较重,可能致病菌为铜绿假单胞菌,因此不宜应用莫西沙星联合头孢米诺抗铜绿假单胞菌感染治疗,而应选择对铜绿假单胞菌较为敏感的抗菌药物。患者使用莫西沙星联合头孢米诺治疗3 d,仍有发热,且感染症状有加重趋势。因此,治疗方案改为美罗培南(1 g, q8 h)的升阶梯抗感染治疗。

美罗培南为人工合成的广谱碳青霉烯类抗生素,容易穿透大多数 G^+ 和 G^- 菌的细胞壁,而达到其作用靶点青霉素结合蛋白(PBPS)。临床抗感染应用表明,美罗培南对铜绿假单胞菌具有强大的抗菌活性,且在COPD病原菌中的耐药率较低,治疗效果明显优于其他抗生素。患者经美罗培南抗感染治疗10 d后,病情好转出院。

3.2 免疫调节方案的确定 T细胞是参与AECOPD的主要炎症细胞,外周血中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比值的下降,表明在AECOPD期患者全身细胞免疫功能下降^[3]。据相关文献报道^[4,5],AECOPD期的老年患者由于机体脏器功能生理性减退、反复感染、营养不良、通气/换气功能障碍、内环境缺氧等因素都会使其免疫功能受到影响,主要表现为细胞免疫功能降低和T淋巴细胞的扩增减少。

患者入院第2天、第8天的T细胞亚群检测结果均提示 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比值低于正常值,且 $CD4^+/CD8^+$ 比值出现倒置,再结合患者病史,推断患者存在细胞免疫功能下降。初步考虑患者近年来COPD急性反复发作住院除细菌感染因素外,与机体的免疫功能下降有密切关系。因此,该患者免疫功能的调节不容忽视。

胸腺五肽具有诱导和促进T淋巴细胞及亚群分化、成熟和活化功能,调节T淋巴细胞的比例使 $CD4^+/CD8^+$ 比值趋于正常,能促使有丝分裂原激

活后的外周血中的T淋巴细胞成熟,增加T细胞在各种抗原或致有丝分裂激活后各种淋巴因子(如 α 、 γ 干扰素、白细胞介素-2和白细胞介素-3)的分泌,增加T细胞上淋巴因子受体的水平。它同时通过对T辅助细胞的激活作用来增强淋巴细胞的反应,因此,胸腺五肽具有调节和增强人体细胞免疫功能的作用。

临床药师建议医师加用胸腺五肽(10 mg, im, qd)增强患者的免疫力,以改善患者的肺功能,减少急性发作的次数,该建议被医生采纳。

4 小结

COPD的发生、发展及转归与机体免疫系统的功能密切相关^[6],如长期反复感染而使用广谱抗生素,可能抑制免疫调节系统;而由于机体免疫功能低下,更易发生感染。这一系列恶性循环,使病情逐渐加重。临床药师为患者进行了合理化用药建议,使该患者在应用美罗培南积极抗铜绿假单胞菌感染的同时联合免疫增强剂治疗,改善患者对外源性细菌的免疫应答能力,缩短抗生素的使用疗程及住院治疗时间,在临床工作中避免耐药菌的产生,降低了患者的医疗费用。

【参考文献】

- [1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.
- [3] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 105-107, 149.
- [4] 李琛, 张玲玲, 赵洪茹. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者细胞免疫功能的变化[J]. 中国临床研究, 2010, 23(12): 1094-1095.
- [5] 邹静, 刘斌, 陈雪华, 等. 肺癌患者外周血T淋巴细胞亚群变化特点及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(11): 1016-1020.
- [6] Lacedonia D, Salerno FC, Sabato R, et al. Airway cell patterns in patients suffering from COPD and OSAS (overlap syndrome)[J]. Respiration, 2011, 105(2): 303.

【收稿日期】 2014-09-10 【修回日期】 2015-03-26

【本文编辑】 李睿曼