

真菌诊治专栏

伊曲康唑治疗双肺移植术后曲霉菌感染 1例

曹克坚, 高成新, 秦元, 胡定中, 施建新, 杨骏, 张翔宇

【文章编号】1005—2194(2007)13—1074—01

【中图分类号】R5

【文献标志码】A

【关键词】肺移植; 曲霉菌; 感染; 伊曲康唑

Keywords Lung transplantation; Aspergillus Infection; Itraconazole

患者男, 40岁, 身高 178 cm, 体重 55 kg, 于 2004—07—30因双肺支气管扩张伴感染、呼吸衰竭在上海交通大学附属胸科医院行双侧序贯式肺移植术, 手术经过顺利。

免疫抑制方案选用他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(骁悉)、泼尼松和赛尼哌四联方案治疗。住院期间无急慢性排异反应事件发生, 康复出院。因经济原因, 出院后免疫治疗改为口服环孢素 A 硫唑嘌呤和泼尼松三联方案。

2005—03—05因发热、咳嗽、咳痰、呼吸急促 10 d再入院。入院后 X线胸片示双肺浸润表现, 以右肺中下野为主, 患者体温升高至 39.3℃, 伴明显咳嗽、咳痰, 痰为黄白色。支气管镜检查发现左右总支气管吻合口黏膜隆起, 充血水肿致管口狭窄, 为预防排异反应给予甲泼尼龙 500 mg 静脉注射 2次, 同时应用泰能、来可宁静脉滴注抗感染, 二性霉素 B 12.5 mg 加入 5%葡萄糖液 20 mL 中, 日 2次雾化吸入。免疫治疗更换为 FK506 3 mg 每日 2次、霉酚酸酯 0.75 g 每日 2次和泼尼松 10 mg 每日 1次口服。

支气管肺泡灌洗液(BALF)病原学和痰标本细菌与真菌检查均检出嗜麦芽寡养单胞菌、黄曲霉菌(共 5次阳性结果)。抗曲霉菌治疗采用伊曲康唑治疗方案: 伊曲康唑 200 mg 每日 2次静脉滴注, 连续 2 d 后伊曲康唑 200 mg 每日 1次静脉滴注, 连续 12 d 后改用伊曲康唑口服液 200 mg 每日 2次口服, 连续用药 3个月。用药后第 4天起患者体温降至正常范围, 症状明显好转, 痰量明显减少。用药后第 6天, 痰真菌检查结果转阴, 以后作痰涂片与培养, 均未再发现真菌。患者体温、咳嗽、咳痰、痰量等情况均有明显好转。病原学培养所分离出的嗜麦芽寡养单胞菌药物敏感实验结果示对头孢哌酮/舒巴坦敏感。应用欣瑞普新(头孢哌酮/舒巴坦)3 g 每日 2次静脉注射, 2周后细菌培养仍为嗜麦芽寡养单胞菌, 但患者临床症状明显好转, 后改用特美汀(替卡西林-克拉维酸钾)治疗 2周, 痰菌转阴。治疗 10 d 后 X线胸片示右肺浸润性阴影有明显好转, 但其特征

性不明显。此时胸部 CT 可见较典型的多发小空洞形成, 合并有肺大泡表现。

伊曲康唑对 FK506 血药浓度及用量的影响: 应用伊曲康唑前 FK506 剂量为 3 mg 每日 2次口服; 应用伊曲康唑 2 d 后, FK506 血药浓度即明显升高, 最高达 30 $\mu\text{g/L}$, 逐步减少 FK506 用量, 最低减至 0.5 mg 每 2日 1次口服后, 其血药浓度仍能维持在所要求的浓度范围内 (8~15 $\mu\text{g/L}$)。同期检查患者肝肾功能, 均未见改变。应用伊曲康唑前 FK506 平均用量为 6 mg/d, 应用伊曲康唑后减至 0.72 mg/d 仅为原剂量的 12%, 伊曲康唑应用前后 FK506 用量差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。

讨论: 真菌感染是肺移植术后的严重并发症之一。本例患者双肺移植术后一直接受免疫抑制治疗, 术后 7个月出现发热、咳嗽、咳黄痰、呼吸急促而再次入院治疗。支气管镜检查发现左右总支气管吻合口黏膜隆起, 充血水肿致管口狭窄, 远端支气管较多黄痰。BALF 病原学和痰标本细菌与真菌检查均检出嗜麦芽寡养单胞菌、黄曲霉菌, 符合侵袭性肺部真菌感染的宿主因素。采用伊曲康唑治疗方案, 取得了良好的临床效果。

伊曲康唑治疗曲霉菌感染的平均疗程为 2~5个月, 在治疗过程中会通过抑制细胞色素 CYP3A4 酶影响 FK506 代谢, 使其血药浓度升高。因此, 肺移植后应用 FK506 的患者采用伊曲康唑治疗时应密切注意检测 FK506 血药浓度的变化, 及时调整其用量, 防止免疫抑制过度、感染加重等副反应出现。本例在伊曲康唑治疗时, FK506 血药浓度升高明显, FK506 用量最低减至 0.5 mg 每 2日 1次口服, 平均为 0.72 mg/d 仅为原来用量的 12%, 与以往国外报道相比剂量减低明显, 考虑与患者因感染高热消耗较大、营养补充不足和自身免疫力低下等因素有关。

本例患者伊曲康唑治疗对 FK506 血药浓度的影响明显, 进而影响到患者的免疫抑制治疗, 有其特殊性, 由于国内未见相关报道, 因此应引起重视。