

## · 案例分析 ·

## 直肠恶性肿瘤切除术后伴艰难梭菌感染患者临床用药监护 1 例\*

王灰飞, 周勤梅, 王 丹, 余永游<sup>△</sup>

(重庆市铜梁区人民医院药剂科, 重庆 400010)

**[摘要]** 艰难梭菌感染为临床较为常见但诊断较为困难的一个疾病, 临床药师通过对 1 例直肠恶性肿瘤切除术后伴艰难梭菌感染患者的临床特点、个体因素进行分析, 同时协助医师制定治疗方案, 使患者得到及时治疗, 同时缩短了患者的住院时间。

**[关键词]** 艰难梭菌感染; 直肠恶性肿瘤切除术; 临床药师; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.040

**中图法分类号:**R735.3+7

**文章编号:**1009-5519(2023)04-0714-04

**文献标识码:**B

艰难梭菌为人类肠道中的正常菌群之一, 是一种厌氧革兰阳性芽孢杆菌, 当患者肠道菌群失调时, 艰难梭菌大量繁殖, 释放毒素, 从而引起肠道艰难梭菌感染(CDI)。CDI 的临床表现多样, 可为无任何临床症状的艰难梭菌携带者, 或为轻中度腹泻样临床表现, 也可为引起危及生命的中毒性巨结肠、肠穿孔等。对于长期抗菌药物暴露史、长期使用质子泵抑制剂、抗组胺类药物及免疫力低下的患者, 其 CDI 的发生风险较高, 特别对于胃肠手术后合并使用广谱抗菌药物的患者发生风险最高<sup>[1]</sup>。而艰难梭菌为专性厌氧菌, 其送检过程及培养条件要求严格, 故临床诊断较为困难, 且其一些临床表现如发热、腹痛等症状, 易于与其他腹泻性肠炎所混淆, 亦被临床医生忽视, 从而导致病情加重, 延长患者住院时间, 加重患者身体及经济负担。因此, 对于腹泻控制不佳, 采取常规治疗后, 临床症状无明显改善的 CDI 高风险患者, 应警惕 CDI。本文通过对临床药师参与本院 1 例直肠恶性肿瘤切除术后出现腹泻及反复发热患者的诊断、治疗过程进行分析, 以提高临床工作者对 CDI 的认识, 为该类特征患者的诊治提供参考思路。

## 1 临床资料

**1.1 病例介绍** 患者, 女, 57 岁, 因 1 周前于外院就诊, 行肠镜检查提示: 直肠肿瘤(绒毛状-管状腺瘤伴高级别上皮瘤变), 为求进一步治疗于 2022 年 3 月 4 日到本院就诊。患者入院后完善辅助检查, 予以禁饮禁食, 于入院第 2 天行“腹腔镜下直肠癌根治术”, 围手术期予以头孢曲松预防感染, 并于术后第 1 天开启肠外营养支持治疗 7 d。术后第 5 天患者出现发热, 实验室检查示炎症指标偏高, 余无特殊, 医生评估患者腹腔感染可能性大, 先后经验性予以头孢唑肟钠抗感

染治疗 3 d、亚胺培南西司他丁抗感染治疗 8 d, 期间患者仍持续发热, 白蛋白偏低, 腹部切口恢复良好, 无腹痛、咳嗽、咳痰等不适, 腹部彩色多普勒超声无特殊。但患者仍发热且出现水样便腹泻 3 d, 口服蒙脱石散止泻治疗 3 d, 腹泻无好转。请求药剂科会诊。

**体格检查:** 体温 38.5 °C, 脉搏 80 次/分, 呼吸频率 20 次/分, 血压 120/79 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 身高 156 cm, 体重 68 kg, 体重指数 27.91 kg/m<sup>2</sup>。腹壁柔软, 全腹无压痛、反跳痛, 无腹部肿块。腹部伤口处敷料清洁干燥, 未见明显渗血渗液、感染、脂肪液化等。

**辅助检查:** 粪便检查示, 脓细胞 +/HPC 高倍视野, 大便隐血阳性; 血常规示, C 反应蛋白 46.11 mg/L; 降钙素原 0.118 0 ng/mL; 干生化: 总蛋白 55.3 g/L, 白蛋白 28.7 g/L, 前白蛋白 142 mg/L; 肝肾功能、CT 检查、血培养、真菌、1,3-B-D 葡聚糖试验 + 半乳甘露聚糖两项检查、静脉导管培养未见明显异常。诊断: 直肠癌根治术后, 发热待查: 感染性腹泻?。

**1.2 诊治过程** 临床药师会诊建议: 查看病史, 床旁查看患者, 患者腹部切口恢复良好, 无红肿、流脓, 无咳嗽、咳痰、腹痛等其他不适, 实验室检查示炎症指标无明显异常, 患者持续发热, 现伴腹泻, 常规止泻治疗无好转, 需排除肠道感染性腹泻的可能, 患者已先后使用头孢唑肟、亚胺培南西司他丁抗感染治疗, 故一般常见细菌性腹泻, 如大肠埃希菌、沙门菌属等可暂排除, 考虑患者胃肠道术后住院期间一直存在白蛋白偏低、营养不良, 且住院期间一直使用抗菌药物、质子泵抑制剂, 艰难梭菌感染性腹泻的风险较大, 故综合考虑, 建议: 1. 停用亚胺培南西司他丁、奥美拉唑, 并加强营养补充; 2. 大便送艰难梭菌培养, 并可经验性

\* 基金项目: 重庆市铜梁区科学技术局 2020 年第二批社会事业类科技计划项目(TL2020-62)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 532874223@qq.com。

地给予甲硝唑 500 mg,口服,每隔 8 h 1 次抗艰难梭菌治疗;3. 加用地衣芽孢杆菌活菌胶囊 0.5 g,口服,每天 3 次,调理肠道菌群。

医师采纳临床药师会诊建议,给予口服甲硝唑 3 d 后,患者体温恢复正常,腹泻好转。大便培养示,艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原阳性,继续当前治疗方案。2 d 后,患者因个人原因要求出院,结合其腹部切口恢复良好,近 2 天未有发热,病情稳定,予以出院,

并再次请临床药师进行会诊,制定出院后治疗方案。临床药师建议可继续口服 5 d 甲硝唑 500 mg,每隔 8 h 1 次,医师予以采纳。同时临床药师对患者及家属开展艰难梭菌防控知识的宣教,嘱患者做好自我隔离措施及注意个人卫生管理。患者出院 5 d 后,临床药师电话随访患者,患者诉出院后遵医嘱服药,现腹泻症状消失,无其他异常情况发生。患者住院期间主要治疗药物见表 1。

表 1 患者住院期间主要治疗药物

用药目的	药品名称	用法用量	用药时间
抗感染	头孢曲松钠粉针	术前 30 min 及术中:1 g,静脉滴注	d2
	头孢唑肟钠粉针	1.5 g,静脉滴注,每隔 8 h 1 次	d7~9
	亚胺培南西司他丁钠粉针	1 g,静脉滴注,每隔 8 h 1 次	d9~16
	甲硝唑	500 mg,口服,每隔 8 h 1 次	d16~20
抑酸护胃	奥美拉唑粉针	40 mg,静脉滴注,每天 1 次	d2~16

## 2 讨 论

### 2.1 患者住院期间使用抗菌药物与患 CDI 的相关性

研究表明,抗菌药物在 CDI 的发展中起着重要作用,其通过破坏肠道中的正常微生物群而有利于艰难梭菌的增殖和定植,尤其是对所给抗菌药物耐药的菌株<sup>[2]</sup>。尽管一些 CDI 病例与既往抗菌药物暴露无关,但抗菌药物仍然是发生 CDI 的主要风险因素,通常发生在感染前 2~3 个月<sup>[3]</sup>。每种抗菌药物都与 CDI 的发生有关,但有些抗菌药物比其他抗菌药物具有更高的风险,如克林霉素,二、三代头孢菌素,氟喹诺酮类<sup>[4-5]</sup>,碳青霉烯类<sup>[6]</sup>。患者在诊断为 CDI 之前的治疗过程中,治疗性应用了 2 种抗菌药物,见表 1,总疗程为 10 d,所用抗菌药物头孢唑肟为三代头孢菌素,亚胺培南西司他丁钠为碳青霉烯类,均为引起 CDI 高风险的抗菌药物,故患者有发生抗菌药物相关性 CDI 的高风险。

### 2.2 患者住院期间使用质子泵抑制剂与患 CDI 的相关性

Dr Dial 及其同事研究了服用抗酸分泌剂患者发生 CDI 的风险,该团队通过对 1994—2004 年英国全科医学研究数据库(GPRD)中的艰难梭菌病例进行对照研究,研究表明当前使用质子泵抑制剂的艰难梭菌相关疾病校正率比为 2.9[95%置信区间(95%CI) 2.4~3.4],使用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂的校正率比为 2.0(95%CI 1.6~2.7),使用非甾体抗炎药的校正率比为 1.3(95%CI 1.2~1.5)。从而得出使用抑酸治疗,尤其是质子泵抑制剂,与 CDI 风险的增加相关,其机制考虑可能与胃酸抑制程度有关<sup>[7]</sup>。艰难梭菌的主要传播方式是通过耐酸孢子,如果艰难梭菌向营养期的转化是孢子在胃中进行,则胃 pH 水平升高可能促进其存活。患者在整个治疗过程中,使用质子泵抑制

剂——奥美拉唑用于预防应激性溃疡 14 d,疗程较长,因此有发生质子泵抑制剂相关性 CDI 的高风险。

### 2.3 其他可能导致患者患 CDI 的危险因素

根据《中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识 2017》<sup>[1]</sup>,对于长期使用广谱抗菌药物、质子泵抑制剂、抗组胺剂、免疫力低下、需行胃肠手术、营养不良的患者,容易发生 CDI,尤以胃肠手术后合并使用广谱抗菌药物的患者发生风险最高<sup>[1]</sup>。患者在整个治疗过程中,入院第 2 天行腹腔镜下直肠癌根治术,术后肠外营养支持治疗 7 d,患者病程中白蛋白持续偏低。故患者营养不良、行胃肠手术及使用抗菌药物、质子泵抑制剂药物均增加了 CDI 的风险。

综上所述,患者有发生 CDI 的高风险,当患者实验室检查示相关感染指标无明显异常,排除其他感染源,已长期使用广谱抗菌药物后仍出现发热、腹泻时需考虑 CDI。因此在患者出现腹泻合并原因不明的发热,并伴 CDI 高风险时,需及时进行 CDI 相关实验室检查,并可经验性予以药物治疗,避免产生严重的不良后果。

### 2.4 对于肠道 CDI 的治疗药物——万古霉素与甲硝唑的选择

根据《中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识 2017》<sup>[1]</sup>(以下简称共识),对于 CDI 的治疗原则是尽可能停止正在使用的抗菌药物,其次,口服有效治疗药物,并根据患者感染的严重程度给予不同的治疗方案。该例患者有腹泻、发热肠炎性症状,但无严重感染的表现,即白细胞高于  $15 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、内镜发现伪膜、血肌酐较基线升高大于 50%,故初始预判为轻-中度 CDI。根据共识推荐,可给予甲硝唑 500 mg,口服,每隔 8 h 1 次,疗程为 10~14 d。但在美国传染病学会发布的《成人和儿童艰难梭菌临床实践指

南 2017》(以下简称指南)中指出,对于 CDI 的初始治疗,口服万古霉素优于甲硝唑<sup>[8]</sup>,其结论源于通过筛选 2000 年之前对万古霉素与甲硝唑用于 CDI 治疗病例的随机、对照试验研究,该研究表明,万古霉素相较于甲硝唑,在用于治疗 CDI 时,其临床治愈率<sup>[9]</sup>及应答率均优于甲硝唑,而在治疗结束后 21~30 d 时 CDI 复发率低于甲硝唑<sup>[10]</sup>。且万古霉素口服不吸收,无肾毒性,安全性较好,甲硝唑口服胃肠道反应较为明显,并且由于神经毒性的病例报告,限制了其在临床的使用。指南中关于 CDI 的治疗疗程,几乎所有的随机试验都显示,10 d 的治疗疗程足以消除大多数患者的临床症状。因此指南推荐对于轻-中度 CDI,首选万古霉素 125 mg,口服,每隔 6 h 1 次,连续 10 d,在万古霉素不可用的情况下,可选择甲硝唑 500 mg,口服,每隔 8 h 1 次,连续 10 d。在另一项关于万古霉素与甲硝唑在 CDI 治疗中疗效差异的 meta 分析中,得出甲硝唑对于 CDI 的总体治愈率在数值上低于万古霉素组,但对于轻度 CDI 患者,未发现万古霉素与甲硝唑在疗效上存在明显差异<sup>[11]</sup>。

综合以上研究,并考虑甲硝唑经济性优于万古霉素,其使用及保存亦更为方便,结合患者初始考虑为轻-中度 CDI,临床药师建议停用亚胺培南西司他丁及奥美拉唑,给予甲硝唑 500 mg,口服,每隔 8 h 1 次抗感染治疗,可连续治疗 10 d,医师采纳。

**2.5 益生菌在肠道 CDI 治疗中的必要性** 艰难梭菌感染性腹泻亦是肠道菌群失调的表现,因此在使用抗菌药物杀灭产艰难梭菌毒素的同时,需恢复肠道正常菌群<sup>[12]</sup>。HEMPEL 等<sup>[13]</sup>2012 年的 meta 分析,共有 82 项随机双盲对照试验纳入研究,分析了益生菌[乳杆菌、双歧杆菌、酵母菌、链球菌、肠球菌和(或)芽孢杆菌]在预防或治疗抗菌药物相关性腹泻(ADD)中的应用。研究表明,益生菌与 ADD 的减少有关,并且益生菌对艰难梭菌有拮抗作用,拮抗机制主要包括营养竞争(氨基酸的消耗等)、代谢产物拮抗、减少毒素产量等。因此,对肠道正常菌群有调节和平衡作用的微生态制剂可以被用在艰难梭菌相关性腹泻的预防和治疗方面。临床药师建议可加用益生菌调理患者肠道菌群,改善腹泻的症状。医师采纳,加用地衣芽孢杆菌活菌胶囊 0.5 g,口服,每天 3 次,参考其药品说明书,用法用量合理。

近年来,CDI 在临床的发生率越来越高,但由于其临床症状无明显特异性,往往易与其他疾病混淆,且其送检、培养条件要求严格,临床诊断有一定的难度,因此易被临床医师忽视,从而延长患者的住院时间。临床药师需严格掌握 CDI 的流行病学、危险因素、治疗过程,结合患者的自身情况(年龄、基础疾病、营养状况等)和用药情况进行分析,协助医师及时制

定或调整合理的用药方案,以缩短患者治疗病程及住院时间。

## 参考文献

- [1] 程敬伟,刘文恩,马小军,等. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识 2017[J]. 协和医学杂志,2017,8(2):131-138.
- [2] BASSETTI M, VILLA G, PECORI D, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection[J]. Expert Rev Anti-infective Ther, 2012, 10(12):1405-1423.
- [3] DIAL S, KEZOUH A, DASCAL A, et al. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of Clostridium difficile infection[J]. Cmaj Canadian Med Associat J, 2008, 179(8):767.
- [4] JACQUES P, NATHALIE S, MARIE-ANDRÉE C, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec [J]. Clin Inf Dis, 2005, 41(9):1254-1260.
- [5] JOHNSON S. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of clostridium difficile in four hospitals[J]. New England J Med, 2007, 13(1):1645-1651.
- [6] KEVIN B, KIM V, DAVID F, et al. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of clostridium difficile infection [J]. JAMA Int Med, 2015, 175(4):626.
- [7] DIAL S, DELANEY J A C, BARKUN A N, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease [J]. JAMA, 2005, 294(23):2989-2995.
- [8] MC DONALD L C, GERDING D N, JOHNSON S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(7):987-994.
- [9] ZAR F A, BAKKANAGARI S R, MOORTHY K M, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3):



302-307.

- [10] JOHNSON S, LOUIE T J, GERDING D N, et al. Polymer alternative for CDI treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for clostridium difficile infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(3):345-354.
- [11] DI X, BAI N, ZHANG X, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of clostridium difficile infection, stratified by disease severity[J]. Braz J Infect Dis, 2015,

19(4):339-349.

- [12] 李卫敏, 答嵘, 曹晖, 等. 微生态制剂在控制艰难梭菌相关腹泻中的应用现状与前景[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(5):600-603.
- [13] HEMPEL S, NEWBERRY S J, MAHER A R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(18):1959-1969.

(收稿日期:2022-05-17 修回日期:2022-10-22)

## • 案例分析 •

# 柴胡桂枝干姜汤治疗肺寒胆热证验案 1 则分析

杨文宏<sup>1</sup>, 李亚娜<sup>2△</sup>, 刘厚颖<sup>1</sup>, 陈堆明<sup>1</sup>, 李三道<sup>2</sup>, 李美洁<sup>2</sup>, 曹玉君<sup>3</sup>

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550002; 2. 黔南布依族苗族自治州中医医院, 贵州 都匀 558000;

3. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

**【摘要】** 柴胡桂枝干姜汤多用于治疗消化内科疾病, 现通过对柴胡桂枝干姜汤治疗肺寒胆热证验案 1 则进行分析, 尝试为临床拓展性使用柴胡桂枝干姜汤提供临床经验。

**【关键词】** 柴胡桂枝干姜汤; 肺寒胆热证; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.041

中图法分类号:R249.8

文章编号:1009-5519(2023)04-0717-04

文献标识码:B

“阴阳不可见, 寒热见之, 阴胜则寒, 阳胜则热, 阳虚则外寒, 阴虚则内热”, 肺寒者, 有实寒、虚寒之分, 虚寒多因久病喘咳, 其病累及, 实寒多因外邪侵袭、痰饮停聚而成。虚寒者可见咳嗽气短, 咯痰清晰, 苔白脉弱等症, 实寒者可见咳嗽气喘, 喉间痰鸣, 苔腻脉弦、滑等症, 临床以虚实夹杂者为多见, 故治疗时多以标本兼治。胆热者, 多指实热, 有胆经热证及胆腑热证之分, 胆经热证为少阳在外之证, 胆腑热证为少阳在内之证, 因少阳涉及手少阳三焦, 故少阳之疾多寒热相兼, 水热同见。胆经热证多见于半表半里, 多以柴胡类治之, 胆腑热证多见于春温初发, 热在气分, 需苦寒清泄与透邪外出同用, 治以黄芩汤加减。肺寒胆热者, 多寒热错杂, 或伴正虚, 或标实为主, 故临证时需寒热同用, 辨证施治。柴胡桂枝干姜汤出自《伤寒论》, 多用于治疗寒热错杂的消化内科疾病, 当代许多医家将其拓展应用于治疗其他内科及外科疾病, 现本文提供肺寒胆热验案 1 则进行分析, 为临床拓展性使用柴胡桂枝干姜汤提供临床经验。

## 1 临床资料

患者, 女, 25 岁, 因“反复两肋部疼痛 1<sup>+</sup> 年, 复发伴咳嗽 1<sup>+</sup> 周”于 2018 年 3 月 24 日于黔南布依族苗

族自治州中医医院就诊; 现病史: 患者 1<sup>+</sup> 年前因频繁进食辛辣等刺激食物后感两肋部及胃脘部疼痛, 就诊当地医院, 完善相关检查(具体不详)后, 诊断为“急性胃炎”, 予以抗感染、补液、中药内服(大柴胡加石膏汤)等治疗后症状缓解。后患者于月经经期进食辛辣食物并受寒, 两肋部疼痛复发, 伴月经不调, 经量减少, 痛经, 经当地中医医师诊治后, 予以内服中药(具体不详)平肝和胃调经, 患者症状明显缓解, 但偶有肋部隐痛, 自觉尚能忍受, 故未再予以系统治疗。1<sup>+</sup> 周前患者因受凉后感上症复发加重, 伴咳嗽, 咯白色稀痰, 量多易咯, 故前来就诊。症见: 阵发性两侧肋部疼痛, 咳嗽, 咯白色稀痰, 量多易咯, 幻听, 耳鸣, 口渴心烦, 月经先期, 量少, 色紫红, 痛经, 夜间感往来寒热、头汗出, 肋部疼痛及幻听在夜间明显加重, 小便稍黄, 大便干, 舌红, 苔黄腻, 脉浮弦细数, 按则无力。既往史: 有 2<sup>+</sup> 年的“精神障碍”病史, 现未服用药物, 现感幻听, 夜间明显加重, 耳鸣, 无暴力及抑郁倾向。查体: 体温 36.7 °C, 血压 112/69 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 生命体征平稳, 胸廓对称无畸形, 双肺叩诊呈清音, 呼吸音稍粗, 双肺可闻及少许湿啰音, 未闻及干啰音, 余无特殊。辅助检查: 随机血

△ 通信作者, E-mail:1053529464@qq.com.