

时通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞和细胞介导的针对肿瘤细胞的免疫反应来恢复免疫功能。活化的 PD-1 负向调节 T 细胞的激活,在肿瘤逃避宿主免疫中起到了关键作用^[2]。目前 Cam 可用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、肝细胞癌、鼻咽癌、非小细胞肺癌等^[3-8]。

在 Cam 治疗恶性肿瘤的过程中,较为独特的免疫相关不良反应为反应性皮肤毛细血管增生症 (reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP), 单用 Cam 时 RCCEP 的发生率为 66.8%~97.3%, 大多数为 1~2 级, 并无危及生命的风险, Cam 联合阿帕替尼等抗血管生成药和化疗药时, RCCEP 的发生率降低^[9]。RCCEP 的病理学特征表现为真皮层毛细血管内皮细胞增生和毛细血管增生。Cam 引起 RCCEP 的具体机制仍在研究中, 目前主要观点认为与促血管生长因子和抑制血管生长因子动态失衡相关, 属于免疫应激性反应^[9]。RCCEP 根据外观形态大致分为 5 型: 红痣型、珍珠型、桑葚型、斑片型和瘤样型。RCCEP 主要发生于人体皮肤, 多见于头面、躯干部, 在用药期间可自行消失或停药后消失, 多不危及生命^[10]。本病例中, 患者在使用 Cam 治疗鼻咽癌后, 不仅在皮肤出现反应性毛细血管增生症, 同时出现下消化道出血, 血红蛋白下降至 6 g/dL, 全结肠黏膜也观察到毛细血管增生症, 这在目前的报道中是罕见的^[4,9], 需要引起临床重视。因此, 行卡瑞利珠单抗化疗的病人如果出现了消化道出血, 需要考虑为卡瑞利珠单抗引起的消化道毛细血管扩张症, 并结合胃肠镜检查以明确。

Cam 作为国产的人源化单克隆抗体, 在经典型霍奇金淋巴瘤等肿瘤的治疗中已取得良好的效果, 但临床上对 Cam 导致消化道黏膜反应性毛细血管增生症的不良反应却认识不多, 此外 RCCEP 的具体发病机制尚不明确, 需要我们进一步探索研究。

参考文献

- [1] Alsaab H O, Sau S, Alzhani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 561.
- [2] Markham A, Keam S J. Camrelizumab: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79 (12): 1355-1361.
- [3] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18 (9): 865-869, 890.
- [4] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A Single-arm, multicenter, phase ii study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (24): 7363-7369.
- [5] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (6): 832-842.
- [6] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (4): 571-580.
- [7] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (10): 1338-1350.
- [8] Zhou C, Wang Y, Zhao J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced non-squamous NSCLC previously treated with chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (5): 1296-1304.
- [9] 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (9): 840-848.
- [10] Wang F, Qin S, Sun X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1): 47.

伏立康唑致肢体肌张力增强 1 例

福建省福州市第八医院 (福州 350013) 吴灵群
林 舒 刘丽霞 周少莉 李 煌 徐琤光¹

伏立康唑为广谱抗真菌药, 有高效、低毒、耐受性好等特点, 临床应用广泛。伏立康唑绝对生物利用度高达 96%, 80% 通过细胞色素 P450 (CYP450) 酶代谢, 具有非线性药代动力学特征, 但血药浓度个体差异大, 易受基因多态性、药物相互作用、病理生理等多种因素影响, 治疗窗窄 (0.5~5 μg/mL)^[1-2]。伏立康唑常见不良反应有视觉障碍、肝功能异常、皮疹等^[3], 而肢体肌张力增强少见。笔者在临床中发现 1 例伏立康唑致肢体肌张力增强的病例, 现将该病例的临床治疗情况和药物不良反应 (ADR) 报告如下, 以期为临床医师和药师应用该药和临床观察提供参考。

1 病历摘要

患者女, 87 岁, 体质量 40 kg。主诉“反复咳嗽、咳痰、气喘 17 年余, 再发伴加重 1 d”, 于 2020 年 10 月 13 日以“肺部感染”半卧位入院。患者精神倦怠, 夜间睡眠好, 稍感气喘, 痰黏丝。生命征: 体温 37.5℃、脉搏 90 次/min、呼吸 23 次/min、血压 100/60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。查体: 桶状胸, 肋间隙对称性增宽, 语颤对称性减弱, 叩诊过清音, 双肺呼吸音低, 听诊闻及干湿性啰音; 四肢肌力 5 级, 肌张力 0 级。实验室检查: 白细胞计数 $18.44 \times 10^9/L$, 超敏 C 反应蛋白 3.47 mg/L, 单核细胞绝对数 $1.27 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对数 $15.52 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 <5 mg/L, 真菌 G 试验结果大于 600 mg/mL。胸部 CT 示“两肺慢性间质性炎症”。既往病史: 高血压病、双侧基底区腔隙性脑梗死、皮层下动脉硬化性脑病、脑萎缩、慢性胆囊炎、冠心病、白内障, 长期卧床反复肺部感染病史。无药物和食物过敏史, 否认精神病、帕金森病及癫痫病史。既

¹ 通信作者, Email: 13960772299@163.com

往用药史：注射用头孢米诺钠、多索茶碱注射液、氟康唑注射液、氨溴索注射液、罂粟碱注射液、盐酸曲美他嗪片、孟鲁司特钠片等。结合既往病史、实验室检查结果及胸部 CT，初步诊断为：细菌合并真菌肺部感染、慢性阻塞性肺病、冠心病、脑萎缩、心功能Ⅳ级、慢性胃炎、慢性胆囊炎、皮下动脉硬化性脑病。立即给予头孢米诺钠、氟康唑注射液、氨溴索注射液、多索茶碱注射液、桉柠蒎肠溶软胶囊、曲美他嗪片、孟鲁司特钠片、尼可地尔片、瑞巴派特片等对症治疗。

首次给予伏立康唑片结果如下：入院后给予上述治疗 4 d 症状未改善，经临床医生、药师会诊讨论，第 5 天 11:00 停用氟康唑注射液，改用伏立康唑片研磨溶解后鼻饲（100 mg q12 h）并加用艾司奥美拉唑口服抑酸，其余治疗不变。第 7 天 22:00 左右患者出现阵发性躁动，双上肢静止性震颤、短时抽搐，有双上肢僵直紧抓病床栏杆向上撑起身体等肌张力增强表现，同时伴有失眠、持续 2~3 h 胡言乱语。经查体发现患者发作时双上肢肌张力增强，最高达到 4 级。行体格检查，监测肝肾功能、电解质、血常规、凝血功能、头颅 CT 等，检查结果均无异常。经分析排除法，考虑与伏立康唑有关，临床药师建议停用。第 8 天停用伏立康唑片和头孢米诺钠，上述症状逐渐减轻至第 10 天早晨消失。

再次给予伏立康唑片结果如下：第 10 天白细胞计数 $21.68 \times 10^9/L$ ，超敏 C 反应蛋白 $>5 \text{ mg/L}$ ，中性粒细胞绝对数 $19.89 \times 10^9/L$ ，C 反应蛋白 167.85 mg/L 。考虑患者肺部感染未有效控制，第 10 天早晨降低次剂量（50 mg q12 h）再次鼻饲伏立康唑，22:00 左右，患者开始出现精神稍兴奋、入睡困难症状。第 11 天加用头孢哌酮舒巴坦钠。第 12 天查房临床药师建议检测伏立康唑血药谷浓度以明确临床疗效和产生 ADR 的原因，结果为 $0.21 \mu\text{g/mL}$ ，与我国指南推荐谷浓度范围 $0.5 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ 相比偏低^[4]。但临床医师考虑目前疗效良好，患者只有轻微精神兴奋但无肌张力增强现象，故维持原方案。第 14 天白细胞计数 $12.13 \times 10^9/L$ ，C 反应蛋白 60.58 mg/L 。第 15 天伏立康唑 ADR 症状消失。临床医师和药师商定第 16 天开始调高伏立康唑片剂量（早 100 mg，晚 50 mg），观察患者无上述 ADR 出现。第 18 天测得伏立康唑谷浓度 $0.38 \mu\text{g/mL}$ 。谷浓度虽不在指南推荐范围内，但考虑患者高龄、体质量轻、有多种慢性消耗性疾病并伴有低蛋白血症（白蛋白 $<35 \text{ g/L}$ ），且目前临床疗效良好，故维持此治疗方案。第 19 天白细胞计数 $6.13 \times 10^9/L$ ，C 反应蛋白 16.6 mg/L 。第 28 天白细胞计数 $12.02 \times 10^9/L$ ，C 反应蛋白 $<5 \text{ mg/L}$ ，超敏 C 反应蛋白 2.15 mg/L 。第 31 天患者病情好转出院，遵医嘱伏立康唑片继续序贯治疗。

2 讨论

2.1 关联性评价：根据 ADR 关联性评价原则^[5]，该患者肢体肌张力增强与伏立康唑片的关系评价为“很可能”。1) 患者否认精神病、帕金森及癫痫病史，入院查体无神经系统和肢体异常症状，排除原发症状。2) 入院时患者四肢肌张力正常，第 7 天双上肢肌张力增强（4 级）并伴精神亢奋现象，经查体并监测各项指标，显示基本正常，排除自身疾病和功能代谢病，怀疑为药物引起。3) 患者应用氟康唑注射

液 4 d 期间表现正常，但改用伏立康唑 2 d 后出现肢体肌张力增强，而停用伏立康唑片 2 d 后症状逐渐缓解至消失，期间其他并用药仍继续使用。第 10 天调低剂量再次使用伏立康唑片后，晚上 10 点患者出现轻度兴奋、失眠现象。故从用药时间、顺序、剂量与出现 ADR 和反应强度分析，怀疑与伏立康唑有关。4) 文献报道 2 例儿童使用伏立康唑片出现幻视幻觉、注意力不集中、失眠等症状^[6]，冯飞飞等^[7]报道伏立康唑片致患者上肢震颤和双侧肢体麻木，江灏等^[4]报道伏立康唑致患者胡言乱语、兴奋、失眠、四肢肌张力增高。此外，伏立康唑说明书记载神经系统不良反应多表现为激动、静坐不能、精神错乱、失眠等。该患者肢体肌张力增强伴精神亢奋，与伏立康唑片的文献报道及说明书描述有很多相似之处，故考虑肢体肌张力增强与伏立康唑片有关。5) 应用诺氏（Naranjo's）评估量表^[5]判断：伏立康唑片致肢体肌张力增强发生时间顺序合理，伏立康唑片评分为 7 分（评价很可能相关），其他联用药物评分小于 2 分。

2.2 伏立康唑致肢体肌张力增强和精神亢奋分析：伏立康唑产生 ADR 可导致抗真菌治疗方案的中断或换药失败，因此明确其 ADR 表现特点与相关因素尤为重要^[8]，可以为临床合理使用伏立康唑提供参考。有研究认为伏立康唑致神经系统异常只与伏立康唑谷浓度有关，当谷浓度 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时会出现多梦、幻觉等，谷浓度增高，不良反应增多并加重^[4]。此患者 2 次测得的谷浓度分别为 $0.21 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.38 \mu\text{g/mL}$ ，远小于 1.5 mg/L ，仍出现严重神经系统异常，可能与患者体质量轻、白蛋白持续低于 35 g/L 有关；白蛋白的减少导致游离型伏立康唑血药谷浓度异常增高，因此进入脑脊液和脑组织中的伏立康唑浓度高而导致中枢神经系统 ADR 增多增强^[9-11]。患者多年脑梗死、脑萎缩、脑动脉硬化的病史致使血脑屏障功能衰退和脑组织耐受性差，中枢神经系统对伏立康唑很敏感，ADR 发生强度增加^[12]。患者较低的肝肾功能（肌酐 $38 \mu\text{mol/L}$ 、丙氨酸氨基转氨酶 55 U/L 、天门冬氨酸氨基转氨酶 39 U/L 、 γ -谷氨酰转肽酶 152 U/L ）也影响到伏立康唑的代谢，致使伏立康唑排泄减少和延迟，导致伏立康唑血药浓度在短期内会大幅升高^[8,13]，诱发 ADR。伏立康唑主要通过肝脏 P450 酶代谢，主要由 CYP2C19 和 CYP3A4，且 CYP2C19 是主要代谢途径，因此，肝药酶（CYP2C19、CYP3A4）的诱导剂、抑制剂及竞争性拮抗剂等均可能影响伏立康唑血药浓度，患者并用药中的多索茶碱、艾司奥美拉唑、尼可地尔片等可与伏立康唑发生相互作用，对伏立康唑出现该症状的不良反应有影响^[3,11]。此外，本例伏立康唑片是经研磨粉碎后给患者鼻饲，在胃内无须崩解，药物短时间快速吸收，使血液、脑脊液和脑组织中的伏立康唑浓度瞬时增加，增加中枢神经系统 ADR 的机会^[14]。综上所述，伏立康唑致该患者肢体肌张力增强和精神亢奋，可能与血药浓度、脑脊液药物浓度、患者本身体质及给药方式有关。

2.3 伏立康唑临床应用建议及措施：伏立康唑药代动力学个体差异大，安全范围窄，建议临床医生在初始使用伏立康唑第 5 剂给药前半小时监测稳态谷浓度，指导医生安全用药，尤其当患者出现可疑不良反应时^[4]。临床药师可根据血药浓度结果给出合适建议，加量、减量或停药改用其他抗真

菌药。对于部分发生精神异常的患者,若其耐受性良好,继续维持用药,可逐渐耐受^[13]。另外,因伏立康唑主要代谢酶 CYP2C19 的基因多态性直接影响血药浓度,可行 CYP2C19 基因型检测,充分应用治疗药物监测(TDM)及基因检测信息,为患者提供个体化用药方案,更好地保证伏立康唑使用的有效性和安全性^[2,4]。此外,伏立康唑与多种药物存在相互作用,影响其血药浓度,药师应加强处方审核,并做好用药指导,详细告知患者用药方法和坚持按疗程用药的重要性,定期进行真菌学检查和来院随访。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染组学组. 肺真菌病诊断和治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 11 (30): 821-834.
- [2] 李纳, 张爱玲, 刘楠, 等. 临床药师通过不同切入点参与会诊的 4 个典型案例 [J]. 中国药房, 2020, 31 (3): 358-364.
- [3] 李双, 李华彬, 李洪磊, 等. 伏立康唑致急性肝衰竭 1 例 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (2): 172-174.
- [4] 江灏, 唐敏, 李薇, 等. 1 例伏立康唑诱发精神症状的病例分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17 (2): 136-113.
- [5] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯, 等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析 [J]. 中国药事, 2020, 34 (8): 988-992.
- [6] Demir S Ö, Atici S, Akkoç G, et al. Neurologic Adverse Events Associated with Voriconazole Therapy: Report of two pediatric cases [J]. Case Rep Infect Dis, 2016, 2016: 3989070.
- [7] 冯飞飞, 张晓云, 任秋霞, 等. 伏立康唑致精神、视觉障碍和肝功能异常 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14 (2): 128-129.
- [8] 陈月华, 董烈, 李静远. 伏立康唑致精神异常的症状特点与相关因素探讨 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (2): 246-248, 251.
- [9] 徐丙发, 陈思远, 昂韦, 等. 低蛋白血症对危重症患者伏立康唑血药谷浓度的影响 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28 (3): 308-313.
- [10] Vanstraelen K, Wauter J, Vercammen I, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (11): 6782-6789.
- [11] 刘云. 侵袭性肺曲霉感染患者使用伏立康唑致视觉模糊 1 例分析 [J]. 中国当代医药, 2018, 25 (18): 158-160.
- [12] 唐水英. 临床药师参与治疗伏立康唑致精神症状 1 例中的作用分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8 (35): 90-91.
- [13] 许元宝, 方会慧, 夏泉, 等. 64 例伏立康唑不良反应的回顾性分析 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28 (13): 1661-1664.
- [14] 赵绿翠, 奚鑫, 柏占锋, 等. 伏立康唑致视觉和精神障碍不良反应分析 [J]. 中国药业, 2019, 28 (10): 73-75.

多囊肾病合并囊内感染 1 例临床分析

福建医科大学附属福州第一医院肾内科(福州 350025) 罗杰 陈小青¹

多囊肾病是一种常见的遗传性疾病,可分为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传,其主要表现为双侧肾脏遍布大小不等的进行性增大的囊肿,肝脏亦可受累,在囊肿进展过程中,可挤压肾组织、破坏肾脏结构,最终发展为终末期肾脏病^[1]。该病隐匿,早期常无任何临床表现,病程中后期可出现感染、梗阻等并发症,患者可反复出现尿路感染,迁延不愈,最终病灶累及囊腔导致囊内感染,可出现发热、腰痛等症状,严重时亦可引起菌血症,甚至加重肾功能损害。因此,尽早明确诊断、积极防治控制感染尤为重要。本文报道了我院近期收治的 1 例多囊肾合并囊内感染患者的诊治经过,为临床诊治提供思路。

1 病历摘要

患者女,37 岁,以“反复发热、腰痛 2 年,再发加重 5 d”为主诉入院。2 年前无明显诱因出现发热、腰痛,伴尿频、尿急、尿痛,偶有肉眼血尿,于当地医院完善泌尿系彩超等检查和临床检验,明确诊断“多囊肾、泌尿系感染”,未行正规抗感染治疗,症状反复。5 d 前再发上述症状,自测体温最高达 39.5℃,伴畏冷、寒战,就诊于当地医院,考虑“泌尿系感染、急性肾盂肾炎”,予抗感染治疗(具体不详),症状未见明显好转后转诊我院。入院后生命体征:体温 39.1℃、脉搏 112 次/min、呼吸 20 次/min、血压 86/65 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。查体:神志清楚,心肺查体无异常,腹软、稍膨隆,双侧季肋区压痛阳性,余腹部无压痛、反跳痛,移动性浊音阴性,双肾区叩击痛,左肾区为甚,双下肢无浮肿,病理征未引出。实验室检查:尿常规示尿白细胞 3+、尿隐血 3+、尿白细胞计数:满布视野;CRP 198.0 mg/L;生化:尿素氮 8.0 mmol/L、肌酐 191.5 μmol/L、总蛋白 54.4 g/L、清蛋白 23.2 g/L、谷氨酰转氨酶和天冬氨酸转氨酶均正常;血常规:白细胞计数 $18.73 \times 10^9/L$,粒细胞计数 $17.32 \times 10^9/L$,粒细胞百分比为 92.4%,Hb 73 g/L;粪隐血试验(OB)阴性。影像学检查:胸部 CT 示双侧胸腔积液伴双肺下叶部分膨胀不全;全腹部 CT 示肝脏、双肾增大,肝内及双肾见多发大小不等类圆形低密度影,较大者约 6.7 cm×6.5 cm,CT 值约 9 Hu,考虑多囊肝、多囊肾。

综合上诉病例资料诊断“1、泌尿系感染、急性肾盂肾炎;2、多囊肾、肾功能不全;3、多囊肝;4、低蛋白血症;5、贫血”。予以“拉氧头孢+莫西沙星”抗感染治疗后仍持续高热,遂予以调整抗感染方案为“头孢哌酮舒巴坦钠+莫西沙星”,治疗期间体温波动在 39℃上下,多次血培养结果均阴性,中段尿细菌+真菌培养亦未找到致病菌。为进一步

1 通信作者,中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院肾内科