

1 例肝移植术后耳念珠菌血流感染治疗的药学实践



赖晓敏¹, 陈芳辉¹, 张晓娟², 余宏秀³, 杨 健⁴

1. 赣南医科大学第一附属医院药学部 (江西赣州 341000)
2. 赣南医科大学第一附属医院小儿外科 (江西赣州 341000)
3. 盘江煤电集团医院药学部 (贵州六盘水 553000)
4. 武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)

【摘要】 本文回顾临床药师全程参与1例肝移植术后耳念珠菌血流感染患者的治疗过程, 探讨肝移植术后耳念珠菌感染患者的个体化用药方案优化和临床药师实践切入点。患者初始予万古霉素联合美罗培南经验性抗感染治疗无效, 穿刺液确诊耳念珠菌感染后单用卡泊芬净治疗5 d仍未见改善, 临床药师建议联用两性霉素B脂质体, 并通过治疗药物监测调整他克莫司剂量。干预后, 患者感染相关症状缓解, 血培养转阴, 他克莫司剂量达标。该病例提示: 对于移植患者应尽早识别耳念珠菌感染, 卡泊芬净治疗不佳的患者, 可考虑联用两性霉素B治疗。卡泊芬净会影响他克莫司血药浓度, 临床应用中需进行常规监测。

【关键词】 肝移植术后; 耳念珠菌; 卡泊芬净; 两性霉素B脂质体; 药学监护

【中图分类号】 R97

【文献标识码】

A case report on the pharmacological management of post-liver transplantation *Candida auris* bloodstream infection

LAI Xiaomin¹, CHEN Fanghui¹, ZHANG Xiaojuan², YU Hongxiu³, YANG Jian⁴

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China
 2. Department of Pediatric Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China
 3. Department of Pharmacy, Panjiang Coal and Electricity Group Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China
 4. Department of Pharmacy, Wuhan University People's Hospital, Wuhan 430060, China
- Corresponding author: CHEN Fanghui, Email: chenfh123@163.com

【Abstract】 This report reviews the treatment process of a patient with post-liver-transplant *Candida auris* bloodstream infection, in which a clinical pharmacist was involved throughout. It explores the optimization of individualized treatment regimens for patients with post-liver-transplant *Candida auris* infections and identifies areas for clinical pharmacist intervention. The patient initially received empirical anti-infective therapy with vancomycin and meropenem, which proved ineffective. After *Candida auris* infection was confirmed via aspiration fluid analysis, treatment with caspofungin alone for 5 days still showed no improvement. The clinical pharmacist

recommended switching to amphotericin B liposome in combination with caspofungin and adjusting the tacrolimus dose via therapeutic drug monitoring (TDM). The patient's infection-related symptoms were relieved, blood cultures turned negative, and the tacrolimus dose reached the target range. This case reminds medical staff that *Candida auris* infections in transplant patients should be identified as early as possible. For patients who do not respond well to caspofungin, the use of amphotericin B in combination may be considered for the treatment. Caspofungin affects tacrolimus blood concentration, and routine TDM is required in clinical application.

【Keywords】 Post-liver transplantation; *Candida auris*; Caspofungin; Amphotericin B liposome; Pharmaceutical care

耳念珠菌 (*Candida auris*) 是一种新兴的多重耐药条件致病真菌, 可定植于外耳道、皮肤表面、呼吸道等部位, 极易在免疫功能低下人群中引发侵袭性感染^[1]。肝移植患者因长期服用免疫抑制剂, 接受广谱抗菌药物治疗, 是耳念珠菌感染的高危人群。一旦感染耳念珠菌, 可侵袭血液、肺部等脏器, 临床致死率高。该菌对氟康唑天然耐药, 对棘白菌素类及两性霉素 B 的敏感性也呈下降趋势, 给临床治疗带来巨大挑战。本文报道 1 例肝移植术后的耳念珠菌血流感染患者, 初始予卡泊芬净治疗失败, 经两性霉素 B 脂质体联合卡泊芬净抗感染治疗及全程药学监护后获得临床治愈, 以期为临床同类病例的治疗提供参考。本研究经赣南医科大学第一附属医院伦理委员会审查通过 (批件号: LLSC-2026263)。

1 病例资料

1.1 病例基本情况

患者, 男, 34 岁, 身高 172 cm, 体重 65 kg, 3 个月前在外院行肝移植术, 术后予常规抗排斥、抗感染及支持治疗, 患者外院住院期间培养出耳念珠菌, 经卡泊芬净抗真菌治疗好转, 现病情平稳后于 2025 年 10 月 12 日转至赣南医科大学第一附属医院进一步治疗。入院体检: 体温 37℃, 脉搏 102 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 156/86 mmHg; 皮肤巩膜黄染, 腹部膨隆, 腹部手术切口愈合不佳, 敷料覆盖, 切口周围稍硬, 压痛、反跳痛检查欠合作, 无明显肌紧张, 肠鸣音正常。辅助检查: C 反应蛋白 108.2 mg/L, 降钙素原 1.98 ng/mL, 总胆红素 182.5 μ mol/L, 直接胆红素 152.5 μ mol/L, 凝血酶原时间 13.2 s, 国际标准化比值 (International Normalized Ratio, INR) 1.14, 白蛋白 28.4 g/L, 血肌酐 110 μ mol/L。全腹 CT 示: 双肺感染, 大量

腹盆腔积液, 腹腔引流管位置尚可, 无明显包裹性积液。入院诊断: 肝移植术后; 慢加急性肝衰竭、急性肾衰竭、肺部感染、腹腔积液。

1.2 主要治疗经过

入院后予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g, ivd, q8h 经验性抗感染, 他克莫司胶囊 1 mg, po, q12h 抗排斥。注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸退黄、护肝, 同时予胆红素吸附治疗降低胆红素水平, 并启动连续性肾脏替代治疗以支持肾功能。2025 年 10 月 15 日复查肝功能: 天冬氨酸转氨酶 (AST) 167 U/L, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 111 U/L; 较入院时明显升高, 加用异甘草酸镁注射液 150 mg, qd 护肝, 后续肝功能逐渐好转, 10 月 29 日停用上述护肝药。10 月 30 日患者无明显诱因突然发热, 体温最高 39.2℃, 白细胞计数 $23.62 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数百分比 93.1%, 降钙素原 7.23 ng/mL, 全腹 CT 示: 双肺感染较前吸收, 腹盆腔积液, 右前腹壁片状液性密度, 高度怀疑腹壁或腹腔感染性包裹积液。临床医生考虑重症腹腔感染, 因患者免疫功能低下且长期住院, 耐药菌感染风险高, 将抗感染方案调整为美罗培南 1.0 g, ivd, q8h, 联合万古霉素 1 g, ivd, q12h。此后患者热峰略有下降, 但仍存在反复发热, 体温波动于 38~38.6℃之间。

11 月 6 日床旁超声引导下对腹壁液性包块穿刺引流。穿刺液送检细菌及真菌培养。当日下午初步报告提示念珠菌属, 次日鉴定为耳念珠菌, 药敏显示氟康唑耐药, 卡泊芬净和两性霉素 B 敏感。临床医师加用卡泊芬净 (首剂 70 mg, 维持剂量 50 mg, ivd, qd) 抗真菌治疗, 并持续腹腔引流, 监测他克莫司血药浓度为 6.3 ng/mL。11 月 10 日复查白细胞计数 $19.55 \times 10^9/L$, 降钙素原 6.93 ng/mL, 双侧血培养提示耳念珠菌感染, 考

虑卡泊芬净单药治疗效果不佳。

11月11日,患者神志清楚,痰量不多,肺泡灌洗液培养铜绿假单胞菌,患者血肌酐 $136\text{ }\mu\text{mol/L}$,计算肌酐清除率为 41.23 mL/min ;总胆红素 $26.6\text{ }\mu\text{mol/L}$,凝血酶原时间 13.2 s ,INR 1.24,白蛋白 36.9 g/L 。临床药师建议:①停用美罗培南和万古霉素,根据患者的肝肾功能,将抗感染治疗方案调整为哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g , ivd, q8h,卡泊芬净 50 mg , ivd, qd,注射用两性霉素B脂质体 200 mg , ivd qd;并于用药前1 d开始给予 0.9% 氯化钠注射液 $1\text{ }000\text{ mL}$, ivd, qd保护肾脏,密切监测肝肾功能、电解质;②患者目前肝移植术后6个月内,仍有急性排斥的风险,考虑到卡泊芬净和他克莫司存在相互作用,建议监测他克莫司血药浓度。临床医生采纳上述建议。

11月12日,复查他克莫司血药浓度 4.4 ng/mL ,明显低于《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》^[2]推荐的肝移植术后3~6个月目标浓度($6\sim 8\text{ ng/mL}$)。临床药师建议调整他克莫司剂量为 1.5 mg , po, q12h,同时监测他克莫司血药浓度,临床医生采纳建议。

11月15日,患者热峰下降,体温 $37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$,腹部症状较前好转,血肌酐 $118\text{ }\mu\text{mol/L}$,他克莫司血药浓度 6.8 ng/mL ,肝功能指标未见明显异常。

11月20日,患者体温正常,少量咳嗽咳痰,感染指标基本恢复正常,临床情况稳步改善,患者腹部穿刺液、血液培养未发现耳念珠菌。12月6日停用两性霉素B脂质体和卡泊芬净,12月8日,患者好转出院。

2 讨论

2.1 耳念珠菌血流感染的治疗方案

耳念珠菌属于棒孢霉属的念珠菌分支,2009年首次在日本发现并命名^[3]。与其他念珠菌不同,耳念珠菌可有效定植于患者皮肤并感染其他部位以及污染周围环境,导致全身感染的暴发和院内快速传播^[4],包括重症监护病房(intensive care unit, ICU)获得性感染。作为条件致病菌,感染的高危因素与其他念珠菌相似^[5],包括未控制的糖尿病、免疫抑制状态、广谱抗菌药物治疗史、中心静脉置管等^[1]。多数情况下耳念珠菌感染症状与细菌引起的症状相似,临床表现可以从仅有白细胞升高的无症状感染到发热、

低温、心动过速、低血压等体征^[6]。耳念珠菌因侵袭性强,可引起多种侵袭性感染,如血流感染、伤口感染和尿路感染^[7]。在目前已经报道的耳念珠菌疾病谱中,血流感染最为常见,占有耳念珠菌感染的40%以上。本例患者是青年男性,肝移植术后一直入住ICU,治疗期间使用多种抗菌药物和长期使用免疫抑制剂,属于耳念珠菌感染的高危人群。患者腹部穿刺液、血液均培养到耳念珠菌,本次耳念珠菌菌血症可能是由腹部病灶皮肤黏膜屏障受损入血有关。

耳念珠菌感染可呈现广泛的临床表现,通常情况下,从人体血液、脑脊液、胸膜腔液体或骨骼等无菌部位中分离出该细菌,即可确诊耳念珠菌感染。该患者在血培养提示耳念珠菌,血流感染诊断明确。根据《耳念珠菌医院感染预防与准则专家共识》^[8]推荐,耳念珠菌血流感染时,首选药物为棘白菌素类药物,但临床症状未见改善或持续血液真菌感染超过5 d的患者,可考虑两性霉素B脂质制剂单用或与棘白菌素联合治疗。卡泊芬净与两性霉素B对部分耳念珠菌菌株存在协同或相加作用,尤其在菌株耐受棘白菌素时,联合可能增效并降低耐药突变选择。目前,体内和体外研究证实,卡泊芬净联合两性霉素治疗侵袭性真菌病,疗效与安全性优于单药。Elhaj等^[9]报道了1例耳念珠菌脑室外血流感染的患者,在未采用鞘内给药的情况下,静脉两性霉素B脂质体联合卡泊芬净序贯治疗的方案成功治愈。郝萌萌等^[10]的Meta分析结果显示,重症患者采用两性霉素B联合卡泊芬净治疗耳念珠菌,病死率显著低于单药组,可以看出两性霉素联合卡泊芬净治疗耳念珠菌具有一定的价值。

回顾本例患者病情,患者在外院肝移植术,术后病情平稳后转入我院。入院后患者出现发热,腹部CT提示腹盆腔积液,右前腹壁片状液性密度,考虑腹腔感染,使用美罗培南联合万古霉素进行抗感染治疗。治疗期间感染仍进一步加重,患者出现低血压、高热、寒战等症状。腹部穿刺液、血培养提示耳念珠菌后针对性调整抗感染治疗,加用卡泊芬净抗感染治疗。治疗5 d后患者仍然发热,感染指标下降不明显单药治疗失败,究其原因考虑3个方面:①病原体层面,耳念珠菌FKS基因突变高发^[11],靶点结构变异直接导致药物抑菌作用失效;②宿主层面,患者肝

移植术后长期使用免疫抑制剂, 加上腹腔原发感染灶持续存在, 机体自身清除真菌能力不足, 单纯使用卡泊芬净难以控制重症脓毒症; ③药物机制层面, 两性霉素 B 通过与真菌细胞膜麦角固醇结合发挥杀菌作用, 棘白菌素抑制细胞壁合成, 两者药理靶点完全互补。医生和药师讨论抗感染治疗方案, 决定采用两性霉素 B 脂质体联合卡泊芬净治疗。经治疗后, 患者热峰较前下降, 感染指标降低, 抗感染治疗有效。疗程方面根据指南推荐一般血培养 2 次 (间隔 1~3 d) 阴性后, 至少再继续治疗 2 周^[4]。

2.2 药学监护

2.2.1 药物相互作用

他克莫司是器官移植术后的一线用药, 它能大幅降低移植术后急性排斥发生率, 但其主要经肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4 酶和 CYP3A5 酶代谢、P-糖蛋白转运, 尽管卡泊芬净不抑制或诱导 CYP450 酶系, 但卡泊芬净可通过影响肝脏内有机阴离子转运多肽等摄取转运体, 减少他克莫司在肝细胞内的蓄积, 同时可能促进其外排。Zhang 等^[12] 研究发现卡泊芬净使他克莫司血药浓度降低, 在 CYP3A5 非表达型中更显著, 建议日剂量增加约 10% 以维持目标谷浓度。Kim 等^[13] 研究推荐对于接受他克莫司治疗的免疫抑制人群, 联合抗真菌治疗中应优先选用药物相互作用更小的米卡芬净或阿尼芬净。但由于药物的可及性, 本例患者选用卡泊芬净。使用卡泊芬净治疗后, 出现他克莫司血药浓度的下降, 临床药师建议逐渐加量, 直至达到正常血药浓度范围。

2.2.2 两性霉素 B 脂质体对肾功能的影响

肾毒性是两性霉素 B 最常见的不良反应, 两性霉素 B 导致肾脏损伤表现为少尿和尿液性状改变, 肾脏病理以肾血管收缩、肾小管损伤明显, 短期、低剂量使用时, 肾损伤多为可逆性。回顾性研究证实, 两性霉素脂质体制剂组死亡率和肾毒性风险显著降低^[14], 且水化及盐饱和法和延长静脉输注时间可以降低发生肾功能不全的比例。考虑本例患者急性肾功能不全, 临床药师建议使用两性霉素 B 脂质体, 强调用药前 0.5~1 h 开始持续输注 0.9% 氯化钠注射液 500~1 000 mL 充分水化。两性霉素 B 脂质体输注时间严格控制 ≥ 4 h, 采用输液泵恒速输注, 避免短时间内高血药浓度带来的寒战、发热、呼吸急促及肾血管收缩

等反应。用药期间药师密切关注患者血肌酐、尿蛋白定量、血电解质等指标。避免了患者因用药不当发生的不良反应。

2.2.3 卡泊芬净对肝功能的影响

卡泊芬净对肝功能的影响主要表现为胆汁淤积型和肝细胞损伤型, 以转氨酶 ALT、AST 升高为主^[15], 卡泊芬净相关肝损伤中大多数发生于用药后第 1 个月内, 中位发病时间为 6 d, 其潜在分子机制可能与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 β 和低氧诱导因子信号通路有关^[16]。多为无症状性转氨酶升高, 程度轻至中度, 停药后大多可逐渐恢复正常, 呈自限性特点。肝损伤程度与用药时间有一定相关性。本例患者入院时, 转氨酶和胆红素异常, 临床医生通过护肝和胆红素吸附治疗肝功能逐渐好转。临床药师密切关注肝功能变化, 用药后患者未出现肝酶进一步升高或胆红素升高等肝损伤加重表现。值得注意的是, 相比伏立康唑、伊曲康唑等唑类抗真菌药物, 卡泊芬净对肝脏损害更小。

耳念珠菌是免疫低下 (如糖尿病、移植术后等) 患者严重感染的重要病因, 且发病率呈上升趋势, 耳念珠菌血症是其最常见的临床类型, 病死率高。目前首选棘白菌素类, 对棘白菌素无反应的情况下, 可选用两性霉素单用或与棘白菌素联合治疗。对于移植患者, 临床药师应评估患者肝肾功能、用药史及过敏史, 以预防药物不良反应的发生, 规避具有临床药物的相互作用, 体现临床药师的专业价值。

参考文献

- 1 Cristina ML, Spagnolo AM, Sartini M, et al. An overview on *Candida auris* in healthcare settings[J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(9):913. DOI: 10.3390/jof9090913.
- 2 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(12): 1409-1424. [Chen WQ, Zhang L, Zhang Y, et al. Expert consensus on individual treatment of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2021, 21(12): 1409-1424.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.001.
- 3 Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital[J]. Microbiol Immunol, 2009, 53(1): 41-44. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.
- 4 曲锐, 卢鸿, 贺云霞, 等. 耳念珠菌研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2025, 50(8): 885-893. [Qu R, Lu H, He YX, et al. Advances in research on *Candida auris*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2025,

- 50(8): 885–893.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-8689.2025.08.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8689.2025.08.003).
- 5 中华医学会检验分会临床微生物学学组. 成人耳念珠菌感染诊治防控专家共识[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(8): 564–570. [Chinese Medical Association Laboratory Medicine Branch, Clinical Microbiology Group. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of *Candida auris* infection in adults[J]. Journal of Clinical Laboratory Science, 2020, 38(8): 564–570.] DOI: [10.13602/j.cnki.jcls.2020.08.02](https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2020.08.02).
- 6 Aslam S, Rotstein C, et al. *Candida* infections in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13623. DOI: [10.1111/ctr.13623](https://doi.org/10.1111/ctr.13623).
- 7 Sabino R, Verissimo C, Pereira ÁA, et al. *Candida auris*, an agent of hospital-associated outbreaks: which challenging issues do we need to have in mind?[J]. Microorganisms, 2020, 8(2): 181. DOI: [10.3390/microorganisms8020181](https://doi.org/10.3390/microorganisms8020181).
- 8 全国医疗机构感染监测网, 中华预防医学会医院感染控制分会, 全国医院感染监控管理培训基地. 耳念珠菌医院感染预防与控制专家共识[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(23): 1907–1917. [National Healthcare-associated Infection Surveillance Network of China, Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association, and National Training Base for Hospital Infection Control and Management. Consensus of experts on healthcare-associated infection prevention and control of *Candida auris*[J]. National Medical Journal of China, 2025, 105(23): 1907–1917.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20250305-00528](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20250305-00528).
- 9 Elhaj A, Jawhar D, Elfaki N. Successful management of *Candida auris* external ventricular shunt infection: a case report[J]. J Med Case Rep, 2025, 19(1): 393. DOI: [10.1186/s13256-025-05088-3](https://doi.org/10.1186/s13256-025-05088-3).
- 10 郝萌萌, 郭丽萍, 黄记水, 等. 新型冠状病毒共感染耳念珠菌患者临床结局评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(2): 207–214. [Hao MM, Guo LP, Huang JS, et al. Clinical treatment outcomes of patients with concurrent infections of SARS-CoV-2 and *Candida auris*[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2025, 35(2): 207–214.] DOI: [10.11816/cn.ni.2025-240753](https://doi.org/10.11816/cn.ni.2025-240753).
- 11 Ross ZK, Alsayegh S, Zhao Y, et al. *In vitro* evolution of caspofungin resistance in *Candidozyma auris* via FKS1 hotspot I mutations results in moderate fitness trade-offs but no reduction in virulence[J]. Microbiol Res, 2025, 301: 128322. DOI: [10.1016/j.micres.2025.128322](https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128322).
- 12 Zhang Y, Shen B, Li Y, et al. Drug–drug interaction between tacrolimus and caspofungin in Chinese kidney transplant patients with different *CYP3A5* genotypes[J]. Ther Adv Drug Saf, 2024, 15: 20420986241243165. DOI: [10.1177/20420986241243165](https://doi.org/10.1177/20420986241243165).
- 13 Kim HY, Baldelli S, Märtsen AG, et al. Therapeutic drug monitoring of the *Echinocandin* antifungal agents: is there a role in clinical practice? A position statement of the Anti-Infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(1): 198–214. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000931](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000931).
- 14 Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG, et al. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12): 1774–1777. DOI: [10.1093/cid/cis290](https://doi.org/10.1093/cid/cis290).
- 15 陈凡, 胡述立, 张韶辉, 等. 卡泊芬净相关肝损伤的真实世界研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(13): 1337–1340. [Chen F, Hu SL, Zhang SH, et al. Liver injury associated with caspofungin: a real-world study[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(13): 1337–1340.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2021.13.12](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.13.12).
- 16 Li Z, Cui Z, Xie D, et al. Unveiling the hidden risk of caspofungin: insights from three adverse event reporting systems and network pharmacology integration[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1632488. DOI: [10.3389/fphar.2025.1632488](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1632488).

收稿日期: 2026 年 04 月 29 日 修回日期: 2026 年 06 月 30 日
 本文编辑: 周璐敏 洗静怡