

# 1例Lemierre's综合征患者的药物治疗分析与监护<sup>Δ</sup>

刘宇思<sup>1\*</sup>, 黄凌峰<sup>2</sup>, 黄勤淼<sup>2</sup>, 曹伟灵<sup>1</sup>, 张鹏<sup>1#</sup> (1. 深圳市罗湖区人民医院药学部, 广东深圳 518000; 2. 深圳市罗湖区人民医院呼吸内科, 广东深圳 518000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)08-0997-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.17



**摘要** 目的 为Lemierre's综合征的早期诊断、药物治疗及用药监护提供参考。方法 医师根据患者病情及血宏基因组二代测序检测结果确诊患者为Lemierre's综合征, 临床药师参与了该患者的治疗全过程。治疗过程中, 临床药师针对坏死梭杆菌感染, 建议予哌拉西林钠他唑巴坦钠联合甲硝唑抗感染治疗; 针对左侧颈内静脉炎并血栓形成, 建议予依诺肝素钠注射液抗凝治疗。结果 医师采纳临床药师建议, 患者病情好转, 准予带药出院。结论 临床药师通过解读血宏基因组二代测序检测结果, 同时结合患者病情, 协助医师为该患者制定了个体化抗感染治疗及抗凝治疗方案, 并进行用药监护, 确保了患者用药的安全有效。

**关键词** Lemierre's综合征; mNGS; 坏死梭杆菌; 临床药师; 药学监护

## Drug therapy analysis and care on a patient with Lemierre's syndrome

LIU Yusi<sup>1</sup>, HUANG Lingfeng<sup>2</sup>, HUANG Qinmiao<sup>2</sup>, CAO Weiling<sup>1</sup>, ZHANG Peng<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Luohu District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, Shenzhen Luohu District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To provide a reference for the early diagnosis, drug treatment and medication monitoring for patients with Lemierre's syndrome. **METHODS** The doctors confirmed the diagnosis of the patient as having Lemierre's syndrome based on the patient's condition and the results of metagenomic next-generation sequencing (mNGS), and the clinical pharmacists participated in the treatment process of the patient. During the treatment process, the clinical pharmacists suggested using piperacillin sodium and tazobactam sodium combined with metronidazole for anti-infective treatment against *Fusobacterium necrophorum* infection; clinical pharmacists recommend anticoagulant treatment with Enoxaparin sodium injection for left internal jugular vein thrombophlebitis. **RESULTS** The doctors accepted the suggestion of the clinical pharmacists, and the patient's condition improved after treatment and was allowed to be discharged with medication. **CONCLUSIONS** By interpreting the results of mNGS, combined with the patient's condition, the clinical pharmacists assist doctors in formulating individualized anti-infective and anticoagulant plans for the patient and provide medication monitoring, ensuring the safety and effectiveness of the patient's medication.

**KEYWORDS** Lemierre's syndrome; mNGS; *Fusobacterium necrophorum*; clinical pharmacist; pharmaceutical care

Lemierre's综合征(Lemierre's syndrome, LS), 又称为厌氧性咽后脓毒症, 是一种罕见且可能危及生命的机会性感染综合征, 由法国微生物学家Lemierre于1963年首次总结并命名。LS通常始于口咽感染(如扁桃体炎、咽后脓肿或牙齿感染), 以败血症、颈内静脉血栓形成或继发于急性咽部感染的转移性脓毒性栓子为主要特征<sup>[1]</sup>。LS多发于青少年, 男女比例为2:1<sup>[2]</sup>。一项前瞻性流行病学研究揭示, LS的年发病率为每百万人3.6例, 其中15~24岁患者的年发病率为每百万人14.4例, 40岁

以上人群的发病率较低; LS的总死亡率为9.0%<sup>[3]</sup>。近年来, 随着抗菌药物应用管理的日益严格, 可用于上呼吸道感染的抗菌药物有所减少, LS的发病率有所上升<sup>[4]</sup>。研究指出, LS的早期临床表现并不典型, 常见致病菌培养阳性率低且耗时长, 极易漏诊、误诊, 若治疗不及时, 感染性栓子可从静脉播散, 使全身其他器官受累, 甚至导致患者死亡<sup>[5]</sup>。目前, 国内有关LS的报道有限, 且尚无统一的LS治疗方案, 临床大多以抗菌药物进行经验性抗感染治疗; 另外, LS患者虽然以静脉血栓栓塞事件为主要临床表现, 但抗凝治疗的风险与获益难以评估, 使得是否进行抗凝治疗尚存有争议<sup>[6-7]</sup>。相较于医师, 临床药师对各类抗菌药物的药代动力学特征更为清楚, 并能结合患者病情综合评估抗凝治疗的风险与获益, 协助医师精准用药、保证临床疗效具有重要作用。本文

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82102118)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 925724211@qq.com

# 通信作者 副研究员, 博士。研究方向: 肿瘤药物临床研究。E-mail: pzhang898018@163.com

报道了临床药师参与1例LS患者的治疗全过程,协助医师制定药物治疗方案并提供药学监护,以期为该类疾病的早期诊断和治疗提供思路,亦为该类患者的药学监护提供参考。

## 1 病例资料

患者,女性,16岁,体重44 kg,2022年11月24日因“发热、胸痛伴呕吐4 d,呼吸困难1 d”入深圳市罗湖区人民医院(以下简称“我院”)治疗。患者于入院前4 d受凉后开始发热,最高体温为40.3℃;伴畏寒、寒战;咽痛明显,有头痛、肌肉酸痛,有胸痛伴咳嗽,且呼吸时明显;自觉有痰,未咳出;有呕吐,每天3次,为非喷射样,呕吐物为黄色水样物。患者于外院就诊,接受布洛芬缓释胶囊治疗后,仍反复发热,最高体温为40℃。入院前1 d出现气促,自觉呼吸困难,腹泻2次(为黄色稀烂便),伴腹痛(为中上腹及脐下隐痛),仍有呕吐。胸部CT示双肺多发炎性病变,以“社区获得性肺炎”收入我院呼吸内科治疗。患者自幼有荨麻疹病史,对头孢菌素类药物、对乙酰氨基酚和虾过敏(过敏表现为眼周水肿)。

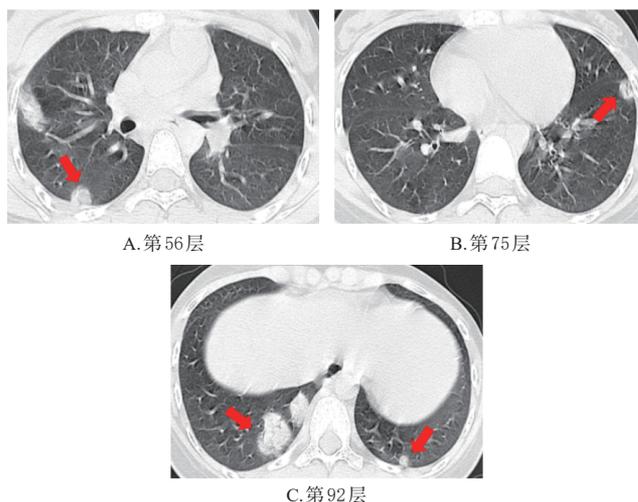
入院体格检查示:体温37.3℃,脉搏110次/min,呼吸17次/min,血压94/41 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志清楚,呈急性面容,精神欠佳;浅表淋巴结未触及肿大,双侧腹股沟、左侧颌下及颈前触诊时有压痛;咽部充血,左侧扁桃体呈Ⅱ度肿大,表面有多个脓点。辅助检查示:白细胞计数 $15.83 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分比87.3%,血小板计数 $46 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,降钙素原(procalcitonin, PCT)63.40 ng/mL, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)283 mg/L,丙氨酸转氨酶9 U/L,天冬氨酸转氨酶15 U/L,血肌酐94  $\mu\text{mol/L}$ ,凝血酶原时间12.5 s, D-二聚体0.98 mg/L,促甲状腺素0.24 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸1.77 pmol/L,游离甲状腺素9.63 pmol/L。结核分枝杆菌 $\gamma$ 干扰素释放试验为阴性,真菌D-葡聚糖检测(G试验)结果为37.5 pg/mL,曲霉菌半乳甘露聚糖检测(GM试验)结果为0.17,隐球菌荚膜抗原为阴性;感染标志物八项+抗中性粒细胞抗体+抗可溶性抗原+血管炎抗体谱四项和肿瘤筛查均为阴性。

入院诊断为:(1)社区获得性肺炎;(2)急性化脓性扁桃体炎。

## 2 主要治疗经过

2022年11月25日,患者病重,出现高热、心率加快,平均动脉压约59 mmHg,先后予右旋布洛芬口服混悬液、地塞米松磷酸钠注射液退热治疗和补液补钙对症治疗。胸部CT示双肺多发空洞样改变,医师考虑脓毒性肺栓塞可能,需完善血培养及宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)等检查,暂时予注射用亚胺培南西司他丁钠0.5 g, q8 h, 静脉滴注+硫酸依替米星注射液0.2 g, qd, 静脉滴注抗感染。

2022年11月28日,患者血mNGS检出坏死梭杆菌(序列数240条)。考虑到患者为青少年,以咽痛为起始症状,胸部CT和超声检查示左侧颈内静脉炎并血栓形成可能(图1),确诊为LS。因坏死梭杆菌不常见,且患者感染程度较重,使用注射用亚胺培南西司他丁钠+硫酸依替米星注射液治疗3 d效果不佳,故邀请临床药师会诊。临床药师考虑坏死梭杆菌为厌氧菌,应加强抗厌氧菌治疗,故建议停用硫酸依替米星注射液,将用药方案调整为注射用亚胺培南西司他丁钠1 g, q8 h+甲硝唑氯化钠注射液0.5 g, q8 h抗感染;同时,临床药师考虑到患者的D-二聚体为7.04 mg/L,必要时可加用依诺肝素钠注射液4 000 AxaIU, q12 h, 皮下注射抗凝。医师采纳上述建议。



红色箭头:双肺多发空洞样改变。

图1 患者的胸部CT检查结果

2022年12月1日,患者体温热峰下降不明显,血常规及CRP、PCT等炎症指标反复波动,医师再次邀请临床药师会诊。结合患者情况,临床药师建议调整抗感染方案为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, q8 h, 静脉滴注+甲硝唑氯化钠注射液0.5 g, q8 h, 静脉滴注;同时,考虑到患者的D-二聚体持续升高,临床药师建议应积极行抗凝治疗。该患者体重为44 kg,血肌酐为55  $\mu\text{mol/L}$ ,肝功能正常,故建议继续给予依诺肝素钠注射液抗凝。医师采纳上述建议,治疗7 d后,患者体温逐步恢复正常,复查感染指标均正常。

2022年12月13日,患者病情平稳,无发热,偶有咳嗽,左侧颈部无疼痛,无血便、黑便,睡眠、食欲及精神明显好转,复查血常规及感染指标均正常。经血管外科会诊后,停用依诺肝素钠注射液,调整为利伐沙班片20 mg, qd, 口服,并嘱2个月后复查血管彩超。根据利伐沙班药品说明书,对于体重30~50 kg的患者,应予以利伐沙班片15 mg, qd。由于该患者体重为44 kg,肝肾功能均正常,临床药师审核医嘱后,建议按药品说明书将利伐沙班片的剂量调整为15 mg, qd。医师采纳上述建议。

2022年12月14日,患者病情稳定,精神明显好转,偶有咳嗽,左侧颈部无疼痛,准予出院。出院后,患者需继续口服阿莫西林克拉维酸钾片457 mg,q12 h+甲硝唑片0.2 g,tid,抗感染(2周),并口服利伐沙班片15 mg,qd至足疗程(4周),抗凝。

2023年2月20日(2个月后),患者门诊复查血常规、肝功能、甲状腺功能、感染等指标均正常,无出血情况,胸部CT检查示两肺无明显异常,超声检查示双侧颈部大血管旁无明显异常。

### 3 分析与讨论

#### 3.1 LS的临床表现及致病菌

LS诊断的关键在于医师对其有足够的认识。约65%的患者在住院前1周内出现相关症状,通常表现为扁桃体炎或扁桃体周围组织感染,随后扩散到咽侧间隙和颈部软组织,并于1~3周内出现小静脉周围炎症和颈内静脉血栓形成,此时可在血液中检出致病菌<sup>[8-9]</sup>。LS致病菌以厌氧菌为主,以坏死梭杆菌最为常见,约占86%<sup>[10]</sup>;其他致病菌包括隐秘杆菌、链球菌、葡萄球菌等<sup>[8]</sup>。坏死梭杆菌是一种严格厌氧的革兰氏阴性杆菌,广泛存在于人和动物的口腔、胃肠道和泌尿生殖道中,传统病原学培养阳性率低且耗时较长。本案例的血培养未获得明确病原学结果,但mNGS检查示坏死梭杆菌感染。坏死梭杆菌能产生内毒素、白细胞毒素、血凝素等致病因子,其中白细胞毒素为坏死梭杆菌毒力因子,可促进脓肿形成,而血凝素则与LS血栓形成的相关性很大<sup>[2,11]</sup>。坏死梭杆菌致感染的病因尚不明确,多数学者认为与感染部位黏膜受损后致病菌入血有关。该患者发病前有牙痛及左侧颈部疼痛等症状,医师推测可能为口腔内细菌入血所致。

#### 3.2 抗感染治疗分析

目前尚无LS治疗的相关指南共识,临床以经验性抗感染为主。坏死梭杆菌对大环内酯类、氟喹诺酮类、四环素类、氨基糖苷类药物耐药,对 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类和甲硝唑、克林霉素等药物敏感<sup>[4]</sup>。因此,本案例在明确致病菌后及时停用依替米星。

临床药师在查阅相关文献后发现,甲硝唑是LS治疗的常用抗菌药物,该药对包括脑脊液在内的大多数体液具有较强的渗透作用,对梭杆菌种有很强的抗菌活性,且其生物利用度不受口服给药的影响<sup>[2,9,11]</sup>。体外研究和临床证据表明,碳青霉烯类/ $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂联合甲硝唑是治疗LS的有效方案,抗感染成功率可达98%<sup>[7]</sup>。基于此,临床药师建议将该患者的抗感染用药方案调整为亚胺培南西司他丁联合甲硝唑。但患者体温热峰下降不明显,血常规及炎症指标仍反复波动,临床药师认为患者临床反应较低的原因可能包括——(1)LS疾病原因:LS是一种血管内感染,抗菌药物难以穿透纤维蛋白凝块,难以快速达到有效的杀菌

浓度,故LS患者会表现出几周的低热期<sup>[1,12]</sup>。(2)抗感染方案欠佳:坏死梭杆菌是专性厌氧菌,根据患者体重计算甲硝唑可能已经足量,但这个剂量可能无法达到抑制坏死梭杆菌的有效杀菌剂量。一项随机对照试验发现,对于中重度社区获得性肺炎患者,哌拉西林他唑巴坦在降低患者体温、改善白细胞方面的效果优于亚胺培南西司他丁,但在临床结局方面则与亚胺培南西司他丁相当<sup>[13]</sup>,且大多数案例报道均推荐LS的首选治疗方案为 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂联合甲硝唑<sup>[6,14-15]</sup>。因此,临床药师考虑哌拉西林他唑巴坦联合甲硝唑为治疗LS的最优抗感染方案。(3)疗程短:LS患者使用抗菌药物的疗程一般推荐为3~6周,平均为4周,其中静脉注射用药为2周,症状改善后序贯口服治疗2~4周<sup>[4,16]</sup>。经会诊后,临床药师建议将患者用药方案调整为哌拉西林他唑巴坦联合甲硝唑抗感染。治疗2周后,患者症状好转,准予出院。

#### 3.3 抗凝治疗分析

有研究认为,除使用抗菌药物外,部分LS患者还需要进行局部脓肿引流及抗凝治疗<sup>[1]</sup>。虽然LS以静脉血栓栓塞事件为特征,但其抗凝治疗仍有争议<sup>[6-7]</sup>。因该疾病的罕见性,现尚无相关试验评估其抗凝治疗的风险与收益,具体抗凝方案只能参考相关病例报道。

根据《美国血液病学学会静脉血栓栓塞管理指南:儿童静脉血栓栓塞症的治疗(2018年)》,儿童静脉血栓栓塞往往危及生命,推荐进行抗凝治疗<sup>[17]</sup>。有研究认为,抗凝治疗可能有助于提高LS患者抗菌药物治疗的效果<sup>[18]</sup>。这可能是因为细菌最初被隔离在脓毒性血栓内,给抗菌药物的渗透造成了阻碍;只有当血栓溶解后,细菌才能暴露在更高浓度的抗菌药物中,进而使新转移灶的发展受限<sup>[6]</sup>。Phan等<sup>[19]</sup>建议,LS患者在无任何禁忌证或假定风险的情况下,应考虑抗凝治疗,特别是接受抗菌药物治疗后临床反应较低、合并感染性栓塞及易发生血栓的患者。LS患者常用的抗凝药物是低分子肝素,以依诺肝素钠为主,其注射剂型具有给药方便、不良反应少、不需要根据凝血功能调整剂量等优点<sup>[14]</sup>。本案例在抗感染治疗的基础上,加用依诺肝素钠注射液进行抗凝治疗。LS抗凝治疗的疗程推荐为6~12周,可在皮下注射后序贯直接口服抗凝剂,患者预后与口服华法林相当<sup>[20]</sup>。

利伐沙班是直接Xa因子抑制剂,起效快,出血风险小,无需监测凝血指标,在治疗静脉血栓方面具有较好的疗效和安全性<sup>[21]</sup>。根据利伐沙班药品说明书和《儿童静脉血栓栓塞:从诊断到治疗》建议,对于儿童静脉血栓栓塞患者,可先予胃肠外抗凝药物治疗至少5 d后,再口服利伐沙班<sup>[22]</sup>。本案例已皮下注射依诺肝素钠注射液14 d,因此可改用口服利伐沙班继续抗凝治疗。利伐沙班的口服给药剂量需根据体重计算,30~50 kg患者的

推荐剂量为 15 mg, qd。本案例的体重为 44 kg, 肝肾功能均正常, 故予利伐沙班片 15 mg, qd, 出院后继续口服至足疗程(4 周)。临床药师对患者进行用药教育, 嘱使用抗菌药物期间禁止饮用含有酒精的饮料, 密切观察有无黑便、皮下瘀斑、牙龈出血等情况。2 个月后, 复查结果示患者恢复良好, 超声检测示双侧颈部大血管旁无明显异常, 无出血等其他不适。

#### 4 结语

LS 是一种罕见疾病, 好发于青少年人群。临床医务人员应提高对 LS 诊断及治疗的认识。在本案例的治疗过程中, 临床先进行了细菌培养, 但未得到明确的病原学结果; 然后, 通过血 mNGS 技术确定了致病菌, 同时结合影像学确认血栓形成, 明确诊断为 LS。目前, LS 治疗尚无相关指南共识指导, 治疗数据十分有限, 临床药师通过解读血 mNGS 检测结果, 查阅大量循证医学证据, 运用药学专业特长, 协助医师制定了 LS 患者的抗感染和抗凝治疗方案, 为其个体化用药提供了依据, 保障了患者治疗的安全有效。

#### 参考文献

[1] KARKOS P D, ASRANI S, KARKOS C D, et al. Lemierre's syndrome: a systematic review[J]. Laryngoscope, 2009, 119(8):1552-1559.

[2] SACCO C, ZANE F, GRANZIERA S, et al. Lemierre syndrome: clinical update and protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Hamostaseologie, 2019, 39(1):76-86.

[3] HAGELSKJAER KRISTENSEN L, PRAG J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(9):779-789.

[4] LEE W S, JEAN S S, CHEN F L, et al. Lemierre's syndrome: a forgotten and re-emerging infection[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020, 53(4):513-517.

[5] 何慕芝, 蔡闯, 池丽庄, 等. Lemierre 综合征 1 例及文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(7):910-911.

HE M Z, CAI C, CHI L Z, et al. Lemierre syndrome: a case report and literature review[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2008, 33(7):910-911.

[6] LE C, GENNARO D, MARSHALL D, et al. Lemierre's syndrome: one rare disease-two case studies[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(1):122-124.

[7] JOHANNESSEN K M, BODTGER U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management[J]. Infect Drug Resist, 2016, 9:221-227.

[8] KUPPALLI K, LIVORSI D, TALATI N J, et al. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(10):808-815.

[9] RIORDAN T. Human infection with *Fusobacterium ne-*

*crophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4):622-659.

[10] VIJAY V, FATTAH Z. Lesson of the month 1: Lemierre's syndrome: a reminder of the "forgotten disease"[J]. Clin Med, 2018, 18(1):100-102.

[11] DASARI S P, JHA P. A systematic review of Lemierre's syndrome with a focus on ophthalmologic complications[J]. Cureus, 2020, 12(7):e9326.

[12] CHAKER K, BERRADA O, LYOUBI M, et al. Lemierre's syndrome or re-emerging disease: case report and literature review[J]. Int J Surg Case Rep, 2021, 78:151-154.

[13] ITO I, KADOWAKI S, TANABE N, et al. Tazobactam/piperacillin for moderate-to-severe pneumonia in patients with risk for aspiration: comparison with imipenem/cilastatin[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23(5):403-410.

[14] PATEL P N, LEVI J R, COHEN M B. Lemierre's syndrome in the pediatric population: trends in disease presentation and management in literature[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 136:110213.

[15] CAMPO F, FUSCONI M, CIOTTI M, et al. Antibiotic and anticoagulation therapy in Lemierre's syndrome: case report and review[J]. J Chemother, 2019, 31(1):42-48.

[16] BONDY P, GRANT T. Lemierre's syndrome: what are the roles for anticoagulation and long-term antibiotic therapy? [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2008, 117(9):679-683.

[17] MONAGLE P, CUELLO C A, AUGUSTINE C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism[J]. Blood Adv, 2018, 2(22):3292-3316.

[18] GE J, ZHOU P P, YANG Y F, et al. Anticoagulation may contribute to antimicrobial treatment of Lemierre syndrome: a case report[J]. Thromb J, 2021, 19(1):80.

[19] PHAN T, SO T Y. Use of anticoagulation therapy for jugular vein thrombus in pediatric patients with Lemierre's syndrome[J]. Int J Clin Pharm, 2012, 34(6):818-821.

[20] ADEDEJI A, CHUKWURA O, OBAFEMI T, et al. Anticoagulation strategies in the management of Lemierre syndrome: a systematic review of the literature[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(5):658-665.

[21] BEAM D M, KAHLER Z P, KLINE J A. Immediate discharge and home treatment with rivaroxaban of low-risk venous thromboembolism diagnosed in two U. S. emergency departments: a one-year preplanned analysis[J]. Acad Emerg Med, 2015, 22(7):788-795.

[22] LASSANDRO G, PALMIERI V V, PALLADINO V, et al. Venous thromboembolism in children: from diagnosis to management[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(14):4993.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-03-19)

(编辑:陈宏)