

# 检验师参与复杂肺部多重耐药菌感染治疗体会

王甲洪<sup>1</sup> 侯盼飞<sup>2</sup> 潘艳<sup>2</sup> 祝丽晶<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨检验师在治疗复杂多重耐药菌感染中的作用。**方法** 检验师参与2017年5月20日宜兴市第二人民医院收治的1例合并产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌、肺炎支原体继发泛耐药鲍曼不动杆菌(XRAB)肺部感染者的治疗,向临床医师提供治疗方案,并评估临床疗效。**结果** 根据药敏试验结果结合耐药机制分析,检验师建议采用大剂量亚胺培南(1.0 g/次、1次/6 h、静脉输注),同时延长静脉输注时间至2~3 h。经治疗后患者无发热、咳嗽,血常规等指标恢复正常,细菌培养阴性。**结论** 检验师参与临床抗感染治疗,为临床医师提供合理用药建议,有助于提高多重耐药菌感染的治愈率。

**【关键词】** 超广谱β-内酰胺酶;泛耐药鲍曼不动杆菌;抗感染治疗

**Experience of laboratorians participation in the treatment of complex pulmonary multidrug resistant bacteria infection** Wang Jiahong<sup>1</sup>, Hou Panfei<sup>2</sup>, Pan Yan<sup>2</sup>, Zhu Lijing<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, Yixing No. 2 People's Hospital, Yixing 214221, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Lianshui People's Hospital, Affiliated Kangda College of Nanjing Medical University, Lianshui 223400, China  
Corresponding author: Zhu Lijing, Email: zhulijing830710@126.com

**【Abstract】Objective** To discuss the role of laboratorians in the treatment of complex multidrug-resistant bacteria. **Methods** One laboratorians participated in the treatment of one patient admitted in Yixing No. 2 People's Hospital on May 20th 2017 who was infected by *Klebsiella pneumoniae* carrying Extended-spectrum β-lactamases (ESBLs), *Mycoplasma pneumonia* and extensively drug resistant *Acinetobacter Bauman*. Treatment was provided to clinicians and the clinical efficacy was evaluated. **Results** According to the drug sensitivity results and drug resistance mechanism analysis, the laboratorians suggested that high dose imipenem (intravenous drip 1.0 g every 6 hours) should be used and the drip time should be prolonged to 2-3 hours. The patient had no fever, cough and asthma after treatment. Blood routine and other indicators returned to normal, and bacterial culture was negative. **Conclusions** Laboratorians participating in clinical anti-infection treatment, and providing reasonable advice for clinicians could improve clinical cure rate of complex multidrug-resistant bacteria infection.

**【Key words】** Extended-Spectrum-β-lactamases; Extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*; Anti-infective therapy

多重耐药菌是指对通常敏感的常用3类或以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌,多重耐药也包括泛耐药和全耐药<sup>[1]</sup>。近年来,多重耐药和泛耐药菌的出现是临床抗感染治疗的一大难题<sup>[2-3]</sup>。本研究对检验师参与1例携带产超广谱β-内酰胺

酶(extended-spectrum β-lactamases, ESBLs)肺炎克雷伯菌、继发肺炎支原体、泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*, XRAB)感染者的抗感染治疗进行分析,探讨检验师在多重耐药菌感染治疗中的作用,报道如下。

## 一、病例资料

1. 一般资料:患者,男性,76岁,因“反复咳嗽20余年,加重伴发热3 d,嗜睡1 d”于2017年5月20日就诊于宜兴市第二人民医院。既往10余年前

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.003

基金项目:江苏省卫健委课题(No. H2018106)

作者单位:214221 宜兴市,宜兴市第二人民医院检验科<sup>1</sup>; 223400 涟水县,南京医科大学康达学院附属涟水人民医院检验科<sup>2</sup>

通信作者:祝丽晶, Email: zhulijing830710@126.com

因胃恶性肿瘤行手术治疗，高血压病史10余年，口服卡托普利治疗。否认“病毒性肝炎、肺结核、伤寒、疟疾”病史，否认药物、食物过敏史，预防接种史不详。

2. 入院查体：体温：38.9℃，脉搏：85次/min，呼吸：22次/min，血压：100/60 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），神志淡漠，嗜睡状态，营养不良，双肺呼吸音低，可闻及干湿性啰音，双下肢凹陷性浮肿。心律齐，心音正常，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音，周围血管未及毛细血管搏动征、枪击音。腹平软，无压痛、叩击痛，肝脾肋下未及。神经系统检查未见异常。

3. 入院诊断：①慢性支气管炎急性发作；②阻塞性肺气肿；③肺性脑病；④高血压病。

4. 辅助检查：入院后查血常规：白细胞： $11.6 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞：85.6%，C-反应蛋白：40.0 mg/L，血清淀粉样蛋白A：226.8 mg/L；血气分析：酸碱度：7.23，二氧化碳分压：75 mmHg，氧分压：58 mmHg；肝肾功能指标：白蛋白：25 g/L，丙氨酸氨基转移酶：135 U/L， $\gamma$ -谷氨酰基转移酶：301 U/L；B型利钠肽前体：4 225 pg/L；凝血指标及感染系列指标检查均阴性。肺计算机断层扫描（computed tomography, CT）示：双肺可及高密度斑片影、双侧胸腔可及少许积液。嘱患者留取痰标本完善病原学检查。

二、诊疗过程

入院后给予头孢曲松钠2.0 g/次、1次/d、静脉输注、喜炎平注射液（中成药，主要成分为穿心莲内酯总酯磺化物）250 mg/次、1次/d、静脉输注（抗感染），甲泼尼龙40 mg/次、1次/d、静脉输注（减少渗出）、改善肺通气功能以及呋喃苯胺酸（呋塞米）、螺内酯利尿、多索茶碱、氨溴索对症止咳、平喘治疗。患者于入院第2天（2017年5月21日）16：00左右出现昏睡，急查血气分析提示：酸碱度：7.12，二氧化碳分压：84 mmHg，氧分压：60 mmHg，考虑患者营养状态差，长期慢性病消耗致呼吸机无力，征得家属同意给予行气管插管、呼吸机辅助呼吸，转入重症监护室，患者体温仍不稳定，复查血常规：白细胞： $15.2 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞：87.2%。痰培养结果示：产ESBLs肺炎克雷伯菌，邀请检验科会诊，检验师建议调整抗菌药物为哌拉西林/他唑巴坦4.5 g/次、1次/8 h、静脉输注，被临床医师采纳，患者体温稳

定。于5月26日脱机成功，复查血气分析提示：酸碱度：7.32，二氧化碳分压：65 mmHg，氧分压：80 mmHg，复查血常规示：白细胞： $12.6 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞：76.6%，并转入普通病房继续给予抗感染等治疗。

2017年5月28日，患者感咳嗽、喘憋加重，咯黄黏痰，体温约38.0℃，急查血常规示：白细胞： $18.6 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞：92.6%；肺炎支原体抗体阳性，考虑合并肺炎支原体感染，加用莫西沙星0.4 g/次、1次/d、口服，联合抗感染治疗，体温波动于38.0℃左右。

5月30日痰培养示：泛耐药鲍曼不动杆菌，对所检测抗菌药物除多黏菌素B外均耐药（见表1），再次邀请检验科会诊，检验师考虑该患者有气管插管史且长期使用抗菌药物，免疫力低下，可能为定植的鲍曼不动杆菌引起机会感染，鉴于对临床常用药物均耐药，建议采用大剂量亚胺培南（1.0 g/次、1次/8 h、静脉输注），同时延长滴注时间至2~3 h，并为临床医师采纳。

6月1日患者体温恢复正常，临床症状好转，复查血常规，白细胞： $10.2 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞：72.8%，复查胸部CT提示：肺内炎症较前明显吸收。复查痰培养：无致病菌生长。

6月15日患者病情好转出院。

表1 本例患者鲍曼不动杆菌药敏试验

抗菌药物	MIC (mg/L)	敏感度
环丙沙星	$\geq 4$	耐药
左氧氟沙星	$\geq 8$	耐药
复方磺胺/甲氧苄啶	$\geq 8/128$	耐药
氨苄西林/舒巴坦	$\geq 64/32$	耐药
头孢哌酮/舒巴坦	$\geq 64/32$	耐药
哌拉西林/他唑巴坦	$\geq 128/4$	耐药
替卡西林/克拉维酸	$\geq 128/2$	耐药
阿米卡星	$\geq 32$	耐药
庆大霉素	$\geq 16$	耐药
亚胺培南	8	耐药
美罗培南	16	耐药
头孢吡肟	$\geq 32$	耐药
头孢他啶	$\geq 32$	耐药
多黏菌素B	$\leq 2$	敏感

注：MIC：最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration）

**讨论** 该例患者为老年男性,既往有慢性阻塞性肺疾病、高血压、胃癌手术史等多种基础疾病,长期慢性消耗,营养状态差,入院时病情加重,考虑感染诱发,故临床医师按经验给予头孢曲松、喜炎平注射液抗感染,同时给予改善心肺功能及对症支持治疗。

入院第2日患者病情无好转且出现昏睡,可能与感染未有效控制有关。痰培养结果产ESBLs肺炎克雷伯菌。ESBLs可水解青霉素类、头孢菌素类等多种抗菌药物,但可被酶抑制剂舒巴坦、他唑巴坦和克拉维酸等抑制<sup>[4-5]</sup>。结合当地细菌耐药性监测数据、本例药敏试验结果(对哌拉西林/他唑巴坦和亚胺培南敏感),检验师建议更换含酶抑制剂的哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗,患者病情一度好转。后来患者咳嗽再次加重,考虑可能因为抗菌药物未完全覆盖病原菌或细菌产生耐药性,肺炎支原体抗体阳性,加用莫西沙星联合抗感染治疗,同时再次复查痰培养。

鲍曼不动杆菌是一种常见的条件致病菌,广泛分布于人体皮肤、黏膜及医院环境中,极易造成医院感染<sup>[6]</sup>。气管插管为一种侵入性操作,可导致患者呼吸道黏膜破坏,导致气道与外部环境直接相通,从而发生肺部感染<sup>[7-9]</sup>。机械通气可导致原在呼吸道或呼吸机定植的鲍曼不动杆菌直接进入肺部,成为气管插管后患者肺部感染的重要病原菌<sup>[10]</sup>。碳青霉烯类抗菌药物曾作为治疗鲍曼不动杆菌的首选,但近年来耐药率逐年升高<sup>[11-13]</sup>。2017年CHINET细菌耐药性监测显示,不动杆菌属(91.5%为鲍曼不动杆菌)对亚胺培南的耐药率达66.7%(12 837/19 246),对美罗培南达69.3%(13 337/19 246)<sup>[14]</sup>。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药机制复杂,包括产碳青霉烯酶、膜孔蛋白缺失、外排泵过表达及产生生物膜等<sup>[15]</sup>,往往表现为对 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类和喹诺酮类的等多种药物耐药,许多患者最终无药可治<sup>[16]</sup>。

该患者药敏试验显示对所检测药物均耐药,其中亚胺培南MIC为8 mg/L。要达到足够的MIC且必须在安全范围内尽可能增加给药剂量。亚胺培南常用剂量为0.5 g/次、1次/6~8 h、静脉滴注,《抗菌药物超说明书用法专家共识》<sup>[17]</sup>指出,治疗MIC = 4 mg/L的致病菌引起的呼吸机相关性肺炎时,采用亚胺培南1.0 g/次、1次/6 h、静脉滴注,延长滴注时间至2 h可增加疗效;《中国鲍曼不动杆菌感染

诊治与防控专家共识》<sup>[18]</sup>也指出,对一些敏感性下降的菌株(MIC = 4~16 mg/L),通过增加给药次数、加大给药剂量、延长静脉输注时间(如每次经静脉输注延长至2~3 h),可使血药浓度高于MIC的时间延长,从而增加疗效。针对该患者,检验师建议停用哌拉西林/他唑巴坦,采用亚胺培南(肺炎克雷伯菌也敏感)1.0 g/次、1次/6 h、静脉滴注,滴注时间延长至2~3 h,取得了较好的效果。

该病例为检验师参与治疗复杂多重耐药菌感染的临床实践。全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案提出,微生物检验人员应对临床科室抗菌药物应用进行技术指导,参与抗菌药物临床应用管理工作。《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》<sup>[19]</sup>亦明确指出,医疗机构应成立由感染性疾病、药学、临床微生物、医院感染管理等人员组成专业技术团队,对临床科室抗菌药物临床应用提供技术指导和咨询,为医务人员提供相关专业技术培训。临床医师对细菌的耐药现状、流行趋势及耐药机制等基础理论了解较少,而检验人员更熟悉本地区尤其是本院常见病原菌分布、流行趋势及耐药性变迁,并可结合其他实验室检查指标(如血细胞计数、C-反应蛋白和血清淀粉样蛋白A等指标),综合判断是否为致病菌<sup>[20]</sup>;对耐药菌引起的感染,可根据全国及当地细菌耐药性监测数据,系统分析药敏结果,预测耐药机理,选择抗菌药物,优化给药方案。总之,检验师需在感染性疾病的诊治中发挥重要作用,可与临床医师取长补短,提高疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [2] Seruga Music M, Hrenovic J, Goic-Barisic I, et al. Emission of extensively- drug-resistant *Acinetobacter baumannii* from hospital settings to the natural environment[J]. J Hosp infect, 2017, 96(4): 323-327.
- [3] 张驰,凌保东.多重耐药和广泛耐药鲍曼不动杆菌感染治疗的药物选择[J].微生物与感染,2018,13(2):90-96.
- [4] Kim YJ, Kim SI, Lee YD, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in liver transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2018, 50(4): 1132-1135.
- [5] 刘成,孙宁,侯盼飞.2015年乳山市人民医院细菌耐药性监测[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(4):364-367.
- [6] 张鹏,周燕斌,黄炎明,等.多重耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的危险因素及预后分析[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(6):527-532.
- [7] 杨欣刚,安海龙,马修尧,等.重型颅脑损伤患者气管切开

- 术后肺部感染特点与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(2):323-325.
- [8] 谢金兰, 秦颖, 姚惠, 等. 2013至2015年某院大肠埃希菌的临床分布及耐药趋势[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(3):232-238.
- [9] 黄健云, 芮勇宇, 莫和国, 等. 呼吸系统鲍曼不动杆菌的感染现况及耐药性分析[J]. 现代预防医学,2015,41(11):143-145.
- [10] Matsui M, Suzuki M, Suzuki M, et al. Distribution and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* international clone II lineage in Japan[J]. Antimicrob Agents Chemother,2018,62(2):e02190-17.
- [11] Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era[J]. Nature,2016,529(7586):336-343.
- [12] 潘艳, 祝丽晶, 陈小颖, 等. 近三年鲍曼不动杆菌耐药性变迁及外排泵基因研究[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(1):62-65.
- [13] Rodriguez CH, Balderrama Yarhui N, Nastro M, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America[J]. J Med Microbiol,2016,65(10):1088-1091.
- [14] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [15] Ramette A, Kronenberg A. Prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from 2005 to 2016 in Switzerland[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):159-165.
- [16] Upadhyay S, Khyriem AB, Bhattacharya P, et al. High-level aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from Intensive Care Unit patients in Northeastern India[J]. Indian J Med Microbiol,2018,36(1):43-48.
- [17] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会,中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(6):410-444.
- [18] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- [19] 国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015)版[S]. 国卫办医发[2015]43号.
- [20] 祝丽晶, 高玉强, 宋宁, 等. 检验师参与1例泛耐药鲍曼不动杆菌治疗的临床实践[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(21):3066-3067.

(收稿日期: 2019-02-22)

(本文编辑: 孙荣华)

王甲洪, 侯盼飞, 潘艳, 等. 检验师参与复杂肺部多重耐药菌感染治疗体会[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(5):362-365.