



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁 和 精 诚

一波三折

——临床药师参与1例肠痿合并腹腔感染患者的治疗

湖南省人民医院临床药学 陈丽



- 患者，男，61岁，农民
- 主诉：再次胆道术后9天，腹痛3天
- 现病史：**2018年1月29日**因“胆管结石”于当地医院行**腹腔镜胆道切开取石术**，术后第6天出现腹痛症状伴有**手术切口粪便样渗出物**，伴粪臭味，无肩部放射痛，无恶心、呕吐，无畏寒、发热，考虑结肠瘘于**2018年2月4日**行**横结肠造瘘术（结肠瘘修补、近端造口）**，术后腹痛未缓解。为求进一步治疗于**2018年2月7日**入我院。



既往史:

- 1992年因“胃穿孔”行胃大部切除术、胃空肠吻合术;
- 2013年因“胆囊结石、胆管结石”行胆囊切除术;
- 2015年因“肝胆管结石”行再次胆道探查术。
- 既往有“高血压病”史20年，“2型糖尿病”史10年，具体控制情况不详。



- 体温：**38.6°C**，脉搏：75次/分，呼吸：21次/分，
血压：170/78mmHg，体重：55kg
- 腹平，上腹部可见3个腹腔镜手术切口，**切口处大量渗液，伴有粪臭味**，右侧腹部可见横结肠造瘘袋，造瘘袋旁可见粪水流出，右侧腹部可见一根T管，左侧腹部可见一根腹腔引流管，**右下腹压痛，伴反跳痛**，无肌紧张，Murphy征阴性，McBurrey点无压痛，左腰部有抬举痛。



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University



入院诊断

- 1、胆瘘？横结肠瘘？
- 2、腹腔感染
- 3、高血压3级 很高危组
- 4、2型糖尿病
- 5、胆切、胆探术后
- 6、横结肠造瘘术后
- 7、胃大部切除术后



初始治疗方案：

1. 完善CT及T管造影检查，进一步明确肠瘘、胆瘘及腹腔感染情况。
2. 将原左侧腹引流管更换为双套负压冲洗引流管。
3. 横结肠造口旁置入双套管行负压冲洗引流。
4. “**比阿培南 0.3g q8h**” 抗感染，生长抑素抑制消化液分泌、补液、肠外营养等对症支持治疗。

腹部CT (2018年2月7日) :

CT检查报告:

“T管引流、腹腔引流术后”，腹腔系膜、网膜结构增厚模糊，大网膜、肠间隙、结肠旁沟、髂窝、盆腔内可见多发斑片状渗出，形态不规则，以包裹性改变为主，部分内可见多发积气影，增强扫描包裹性结构可见中度强化，部分与邻近肠壁分界不清；病变以右上腹明显。前腹壁下可见少许游离积气影，可见多发引流管影；肝内胆管轻度扩张并可见少许积气影；胆总管内可见管道影，未见明显阳性结石改变；右下腹壁组织局部薄弱，可见腹腔内组织结构（肠管、脂肪）向外突出改变，其内肠壁稍增厚，增强扫描强化稍明显；双肾内可见类圆形无强化灶，边界清楚，直径约为11mm（左）、17mm（右）；肝脏、胰腺、脾脏、双肾实质内未见明显异常密度灶及异常强化灶，双侧泌尿系无明显扩张；腹膜后、系膜根部可见多发小淋巴结显影，未见明显肿大。右外侧腹壁软组织增厚水肿改变。

双肺支气管-血管束增粗，模糊，双侧胸腔可见少量弧形积液，双下肺部分萎陷，余肺内未见明显异常密度灶，段及以上支气管通畅，纵膈内未见明显肿大淋巴结。

提示:

T管引流、腹腔引流术后

腹膜炎并腹腔多发脓肿形成

肝内胆管轻度扩张并少许积气

腹腔少量游离气体 请结合临床

右下腹壁疝

双肾囊肿

右外侧腹壁水肿

双侧胸腔少量积液 双下肺部分萎陷



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁 和 精 诚

百病作除



T管造影 (2018年2月7日) :

X线检查报告:

经“T”管注入造影剂，见胆总管及少部分肝内胆管显影，胆总管下段呈杯口状改变，右侧腹腔可见大片状造影剂显影。胃及小肠内可见大量造影剂。

提示:

胆系术后
胆总管下段改变，原因待查
右侧腹腔可见大片状造影剂显影，原因待查



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁 和 精 诚

百病作除



口服碘剂后行CT平扫 (2018年2月11日) :

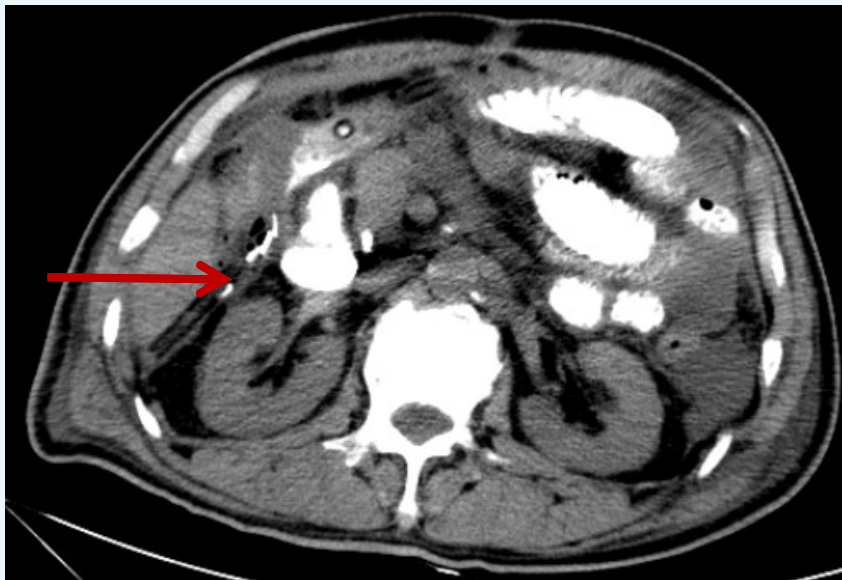
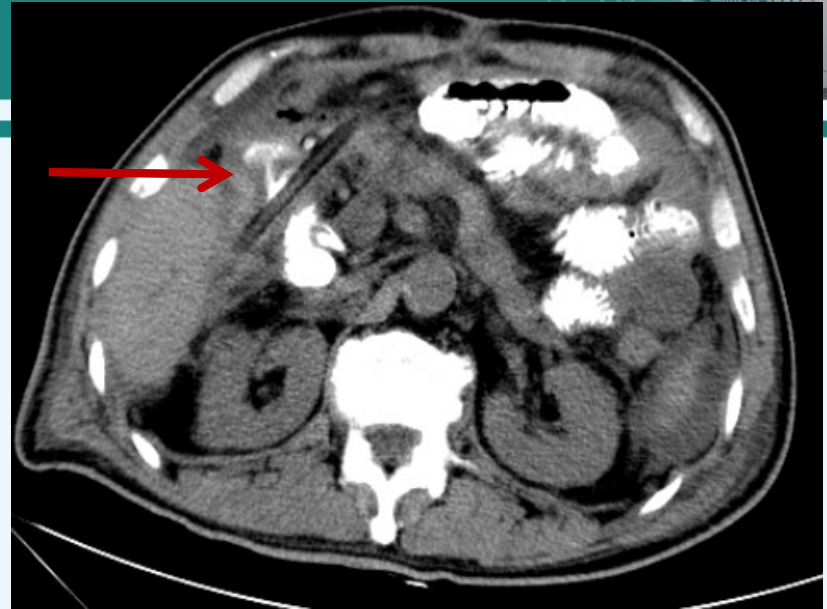
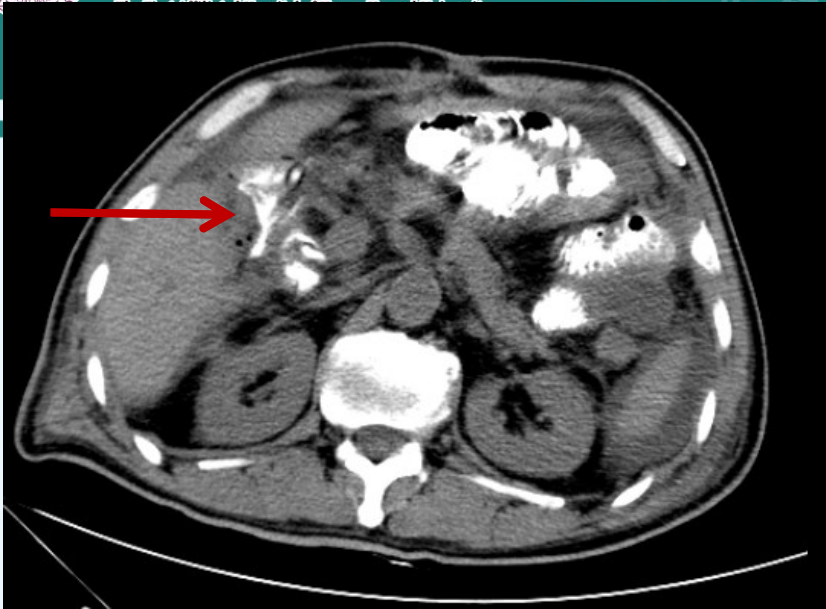
CT检查报告:

原“T管引流、腹腔引流术后、腹膜炎并腹腔多发脓肿形成、肝内胆管轻度扩张并少许积气 腹腔少量游离气体 请结合临床、右下腹壁疝、双肾囊肿、右外侧腹壁水肿、双侧胸腔少量积液 双下肺部分萎陷”患者复查，对比2018-2-9老片：腹腔系膜、网膜结构仍增厚、模糊，腹腔内见积液较前略有增多；双侧胸腔积液较前稍增多，双下肺部分萎陷同前，余况大致同前。（口服造影剂示：残胃充盈可，伪影较重，未见确切异常，小肠输入襻及输出襻造影剂充盈可，未见确切扩张及积液积气；十二指肠盲端造影剂充盈，胆总管可见造影剂影，无扩张及负影，可见条状瘘道与十二指肠降段及外侧不规则脓腔相连，其内可见引流管。输出襻小肠造影剂充盈可，未见确切造影剂外溢。下腹部多发脓肿大小、形态、密度大致同前，未见造影剂进入。）

提示:

提示十二指肠降段 胆总管瘘形成 引流管在位 腹腔多发脓肿

右上腹行CT引导下脓肿穿刺置管引流

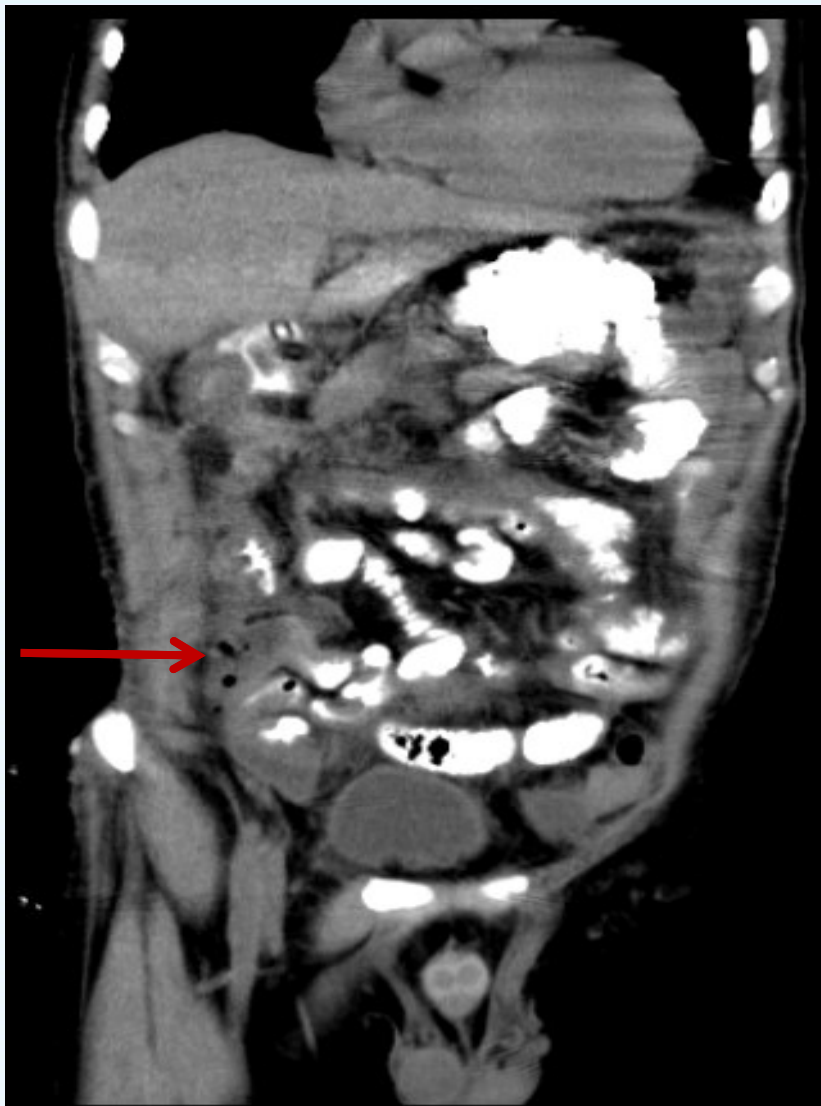


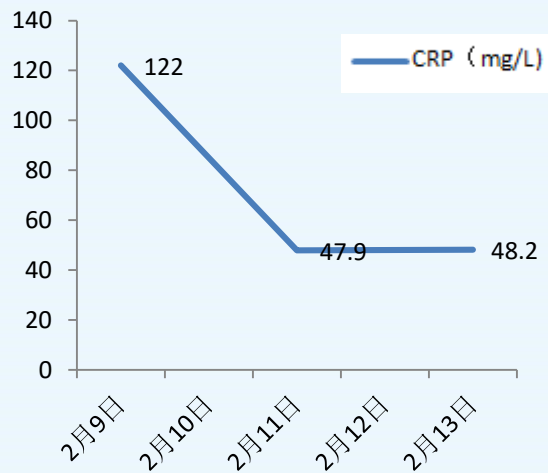
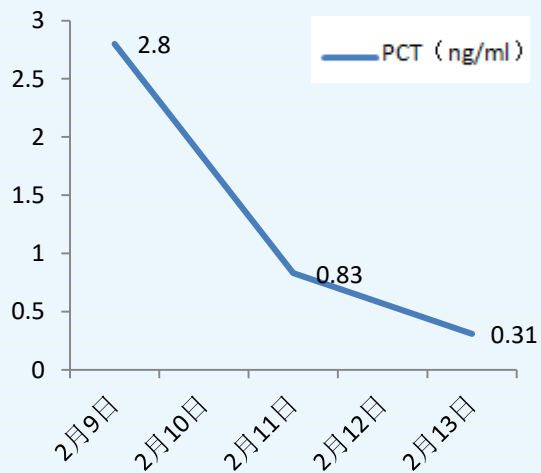
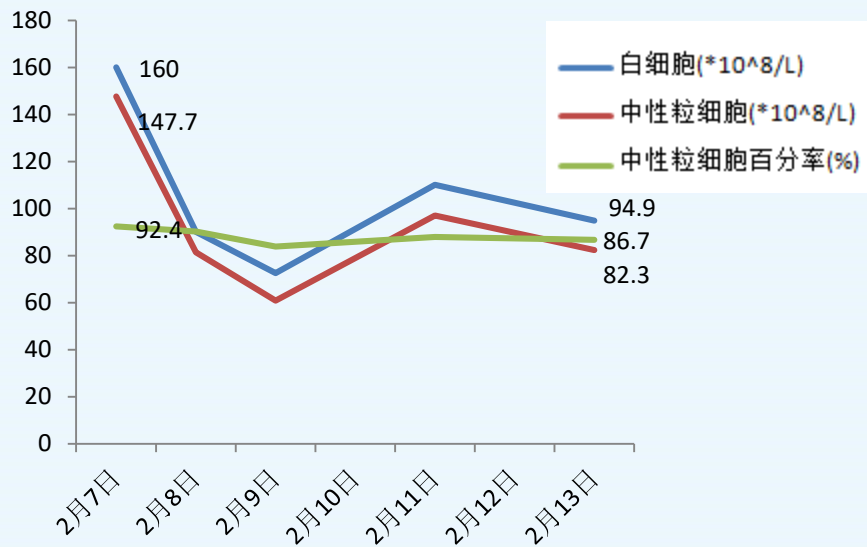
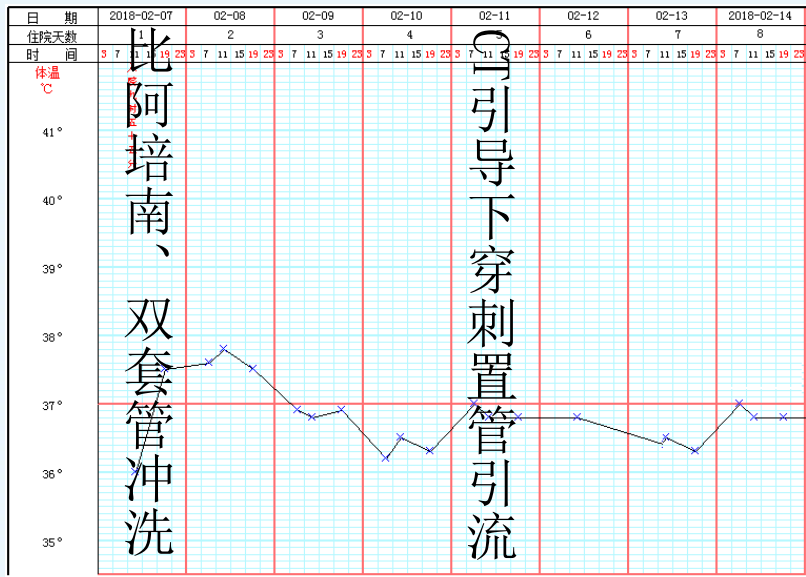


湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁 和 精 诚

百病作除







2月15日（入院第9天）

- ▶ 症状：低热，最高体温 38°C ↑，精神变差
- ▶ 查体：右上腹**轻压痛**，无反跳痛，双套管引流通畅，**右上腹引流管未见脓液引流出2天**
- ▶ 血常规（2/15）：WBC $18.02 \times 10^9/\text{L}$ ↑
NEUT $16.77 \times 10^9/\text{L}$ ↑ N% 93.2 % ↑
- ▶ 肝、肾功能（-）
- ▶ 全腹CT（2/15）：**腹腔内积液积脓较前增多**



病人怎么啦？

- ▶ 原发感染部位引流不畅？
- ▶ 当前抗感染治疗方案无效？
 - 新发部位感染？
 - 新发细菌感染？
 - 原有细菌耐药导致当前抗感染无效？





原发感染部位引流不畅（很可能）

- 负压冲洗双套管引流通畅
- 右上腹引流管未见脓液引流出2天，引流管脱出？
- 全腹CT腹腔内积液积脓较前增多
- 右上腹轻压痛

✓ 调整引流管位置

当前抗感染治疗方案无效（不排除）



▶ 感染源：

- 腹部？ 肠痿患者，腹部有脓腔，全腹CT提示积液积脓较前增多，右上腹轻压痛、无反跳痛
- 肺部？ 全腹CT可见胸腔积液较前减少，无咳嗽、咳痰
- 深静脉置管？

▶ 感染病原体：

- G+？ G-？ 其它病原体？

▶ 耐药性判断：

- 院内感染、耐药菌

- ✓ 反复多部位培养（血培养、引流液/脓液培养、尿培养、管道培养、痰培养）
- ✓ 更换管路
- ✓ 其他病原体排查：G试验、GM试验



常见腹腔感染类型的病原微生物学

常见感染类型	常见病原菌
胆囊炎	大肠杆菌、克雷伯杆菌、肠球菌
远端小肠穿孔所致的感染	大肠杆菌、克雷伯杆菌、脆弱类拟杆菌、梭菌属
近端小肠感染	大肠杆菌、克雷伯杆菌属、变形杆菌
阑尾炎	大肠杆菌、铜绿假单胞菌和厌氧菌(拟杆菌属)
脓肿	大肠杆菌、克雷伯杆菌属、肠球菌和脆弱拟杆菌
结肠来源导致腹腔感染	绝大多数为厌氧菌感染
医院获得性腹腔感染	更常见对铜绿假单胞菌、肠杆菌属等耐药菌株

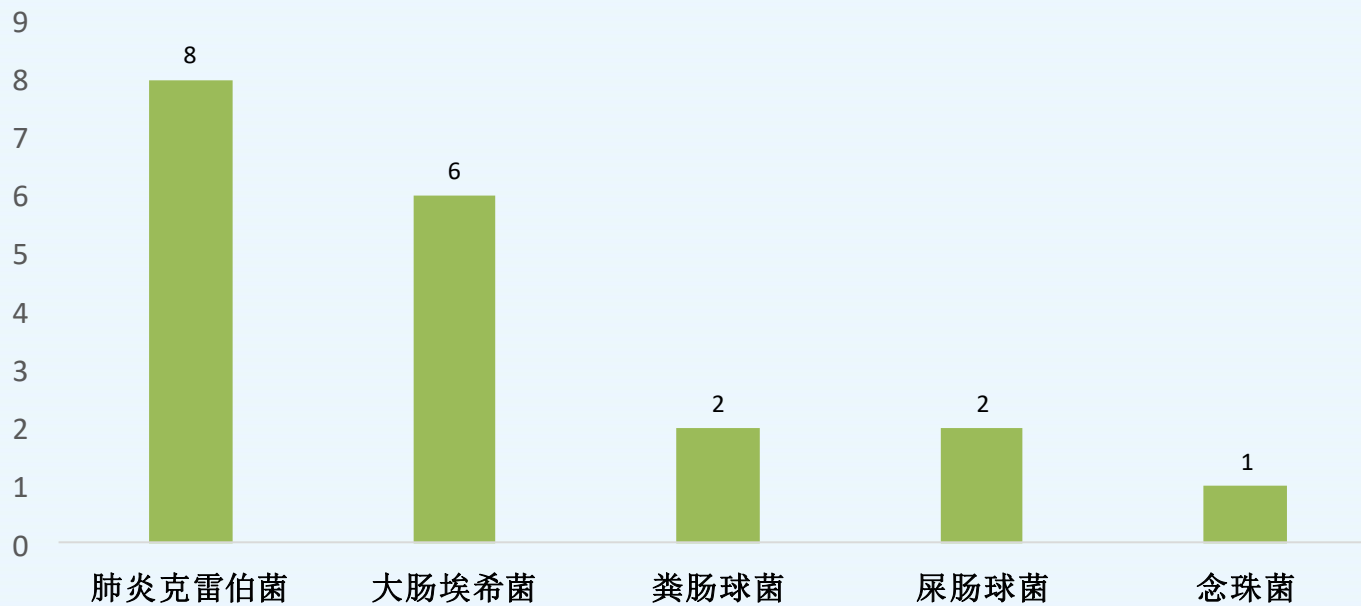


- ▶ 革兰阴性杆菌常见，最多见的是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌等
- ▶ 肠球菌感染率增加，感染不易控制
- ▶ 厌氧菌不单独引起感染，与需氧菌共存，拟杆菌占80~90%，其中脆弱拟杆菌为主(70%~80%)



肠痿组患者近3月主要病原菌

病原菌名称





- ▶ 肠痿
- ▶ 腹部CT提示积脓增多
- ▶ 血象显著升高
- ▶ 之前使用比阿培南抗感染

➔ G⁺菌



利奈唑胺



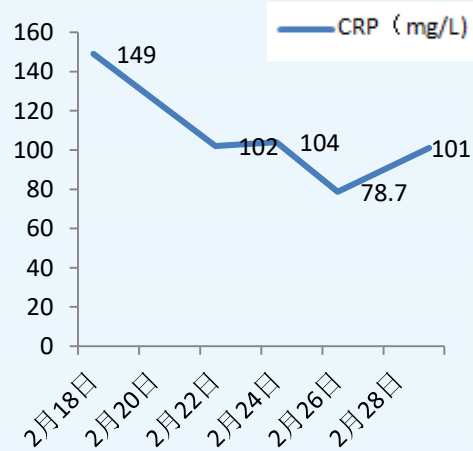
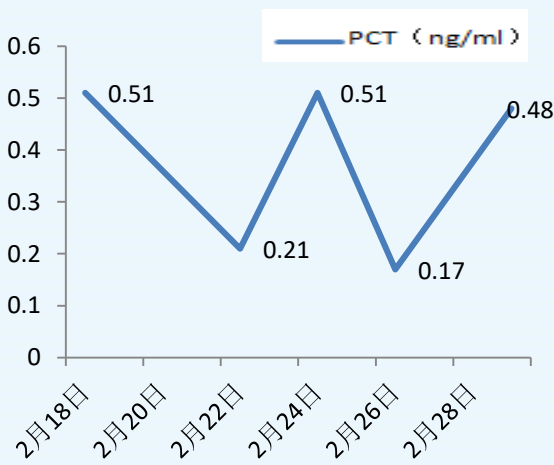
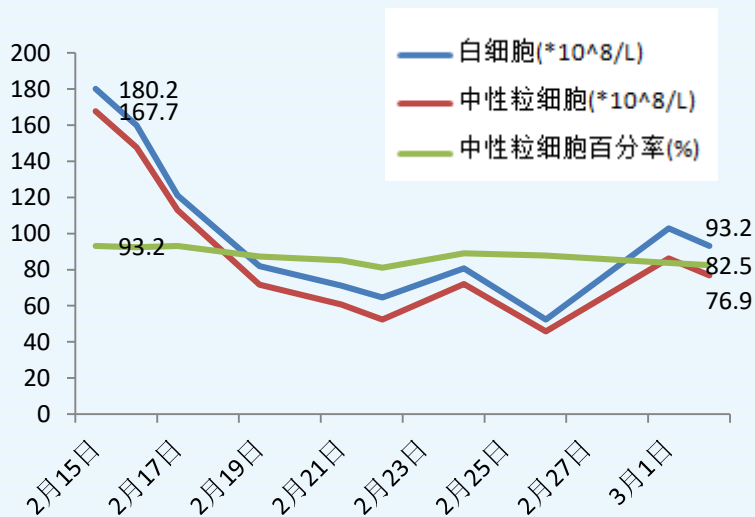
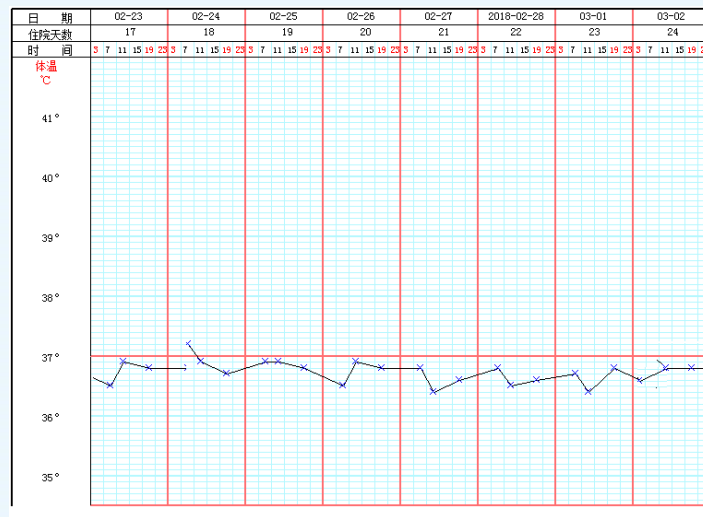
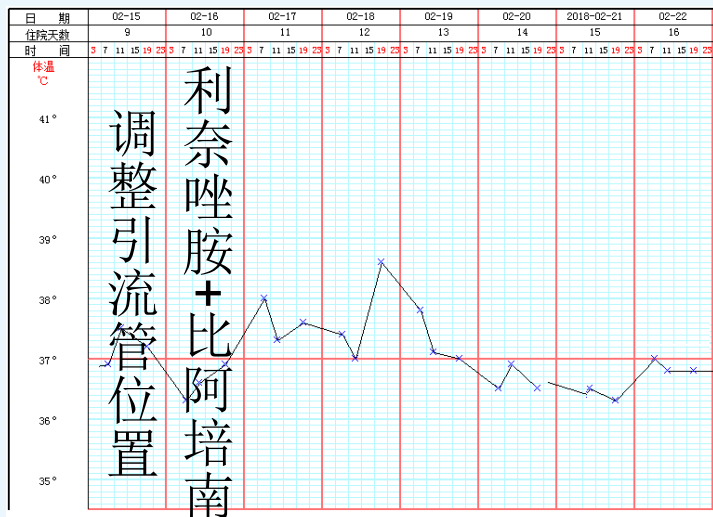
会诊意见

- ▶ 调整引流管位置（B超或CT引导下）
- ▶ 更换引流管、深静脉置管
- ▶ 比阿培南联合利奈唑胺 0.6g q12h抗感染
- ▶ 完善G、GM试验，加强病原体检测，反复多部位培养（血培养、引流液/脓液培养、管道培养等）
- ▶ 定期复查CRP、PCT、血常规，2-3天后评估疗效



- 2月21日（送检日期2月15日）1次血培养提示屎肠球菌

项目名称	检验结果	上限
血培养及鉴定	屎肠球菌	
青霉素 Penicillin-G	R \geq 64	屎肠球菌
氨苄西林 Ampicillin	R \geq 32	屎肠球菌
高水平庆大霉素协同 Gentamici...	S SYN-S	屎肠球菌
高水平链霉素协同 Streptomyci...	S SYN-S	屎肠球菌
环丙沙星 Ciprofloxacin	R \geq 8	屎肠球菌
左氧氟沙星 Levofloxacin	R \geq 8	屎肠球菌
莫西沙星 Moxifloxacin	R \geq 8	屎肠球菌
红霉素 Erythromycin	R \geq 8	屎肠球菌
克林霉素 Clindamycin	R \geq 8	屎肠球菌
喹努普汀/达福普汀 Quinupristi...	S 0.5	屎肠球菌
利奈唑胺 Linezolid	S 2	屎肠球菌
万古霉素 Vancomycin	S \leq 0.5	屎肠球菌
四环素 Tetracycline	R \geq 16	屎肠球菌
替加环素 Tigecycline	S \leq 0.12	屎肠球菌
呋喃妥因 Nitrofurantoin	I 64	屎肠球菌
加立信	敏感 19	屎肠球菌





3月4日（入院第26天）

- ▶ 症状：低热，最高体温 38.3°C ↑，精神差
- ▶ 查体：腹部无明显阳性体征，双套管双套管引流通畅，
右上腹引流管可见少量脓液引出
- ▶ 血常规（3/3）： WBC $12.29 \times 10^9 / \text{L}$ ↑ NEUT
 $11.62 \times 10^9 / \text{L}$ ↑ N% 94.6% ↑
- ▶ CRP（3/3）： 175 mg/L ↑
- ▶ PCT（3/3）： 4.21 ng/ml ↑
- ▶ 肝、肾功能（-）



- 3月3日（送检日期2月26日）2次引流液培养提示肺炎克雷伯菌

项目名称	检验结果	上限
▶ 血培养及鉴定	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/...	R ≥=128	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
头孢他啶 Ceftazidime	R ≥=64	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone...	R ≥=64	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
头孢吡肟 Cefepime	R ≥=32	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
氨曲南 Aztreonam	R ≥=64	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
亚胺培南 Imipenem	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
美罗培南 Meropenem	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
阿米卡星 Amikacin	S ≤=2	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
妥布霉素 Tobramycin	S ≤=1	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
环丙沙星 Ciprofloxacin	R ≥=4	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
左氧氟沙星 Levofloxacin	R ≥=8	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
多西环素 Doxycycline	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
米诺环素 Minocycline	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
替加环素 Tigecycline	S 2	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
粘菌素 Colistin	S ≤=0.5	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
复方新诺明 Trimethoprim/Sulfa	S ≤=20	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
比阿培南	耐药 6	肺炎克雷伯菌肺炎亚种



临床处理

- ▶ 完善全腹CT，评估腹部情况
- ▶ 根据药敏结果选用替加环素联合利奈唑胺抗感染
- ▶ 更换引流管、深静脉置管
- ▶ 完善G、GM试验，立即行血培养、引流液/脓液培养、深静脉置管培养等
- ▶ 监测炎性指标变化



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁和精诚



全腹CT平扫 (2018年3月4日) :

CT检查报告:

原“提示十二指肠降段 胆总管瘘形成 引流管在位 腹腔多发脓肿 提示右侧肝-肾隐窝及结肠旁沟血凝块较前增多”患者复查，与2018-02-28对比：右侧肝肾隐窝及结肠旁沟混杂高密度灶较前减小，密度较前减低，胃底部及胃大弯积液较前吸收、减少，左侧胸腔积液较前吸收减少，右侧胸腔见弧形积液影，右下肺部分萎陷。余况大致同前。

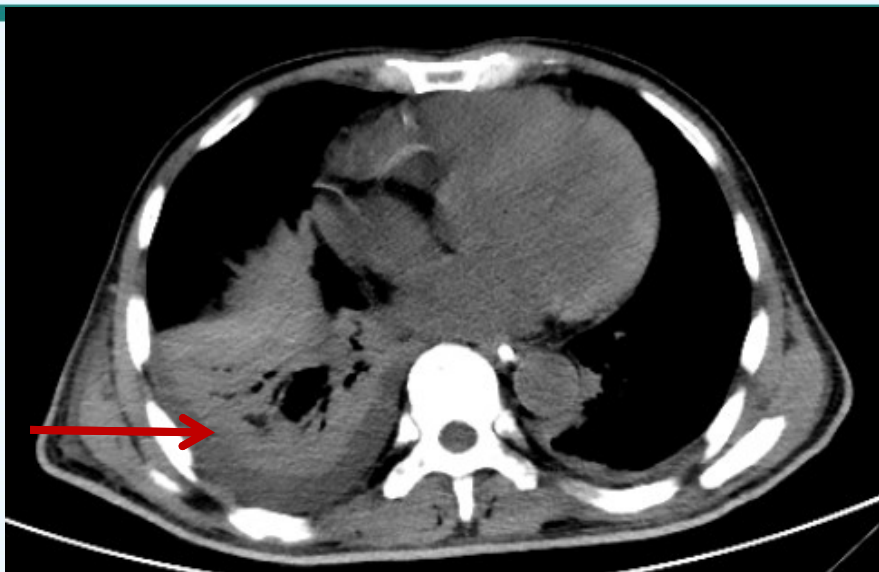
提示:



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁 和 精 诚

百病作除





- 3月8日（送检日期3月3日）2次血培养均提示肺炎克雷伯菌

项目名称	检验结果	上限
▶ 血培养及鉴定	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/...	R ≥=128	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
头孢他啶 Ceftazidime	R ≥=64	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone...	R ≥=64	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
头孢吡肟 Cefepime	R ≥=32	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
氨曲南 Aztreonam	R ≥=64	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
亚胺培南 Imipenem	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
美罗培南 Meropenem	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
阿米卡星 Amikacin	S ≤=2	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
妥布霉素 Tobramycin	S ≤=1	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
环丙沙星 Ciprofloxacin	R ≥=4	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
左氧氟沙星 Levofloxacin	R ≥=8	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
多西环素 Doxycycline	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
米诺环素 Minocycline	R ≥=16	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
替加环素 Tigecycline	S 2	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
粘菌素 Colistin	S ≤=0.5	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
复方新诺明 Trimethoprim/Sulfa	S ≤=20	肺炎克雷伯菌肺炎亚种
比阿培南	耐药 6	肺炎克雷伯菌肺炎亚种



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁和精诚

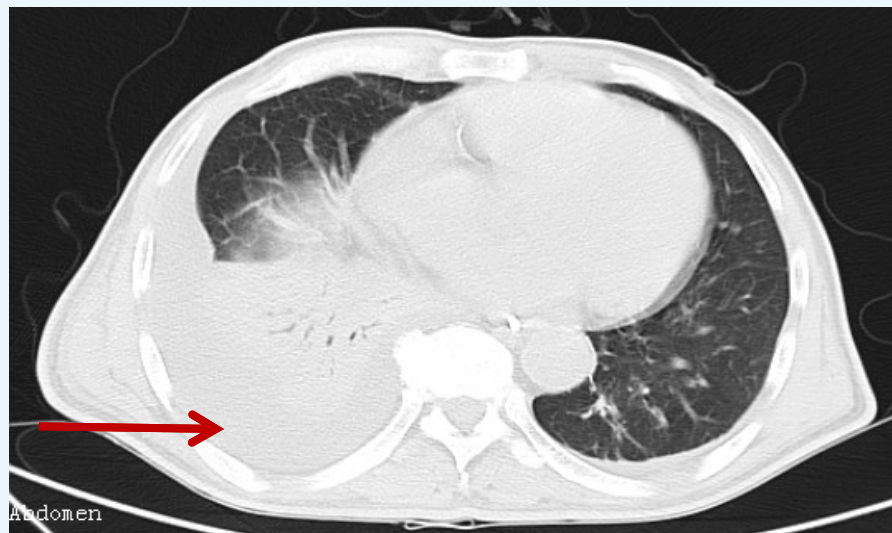
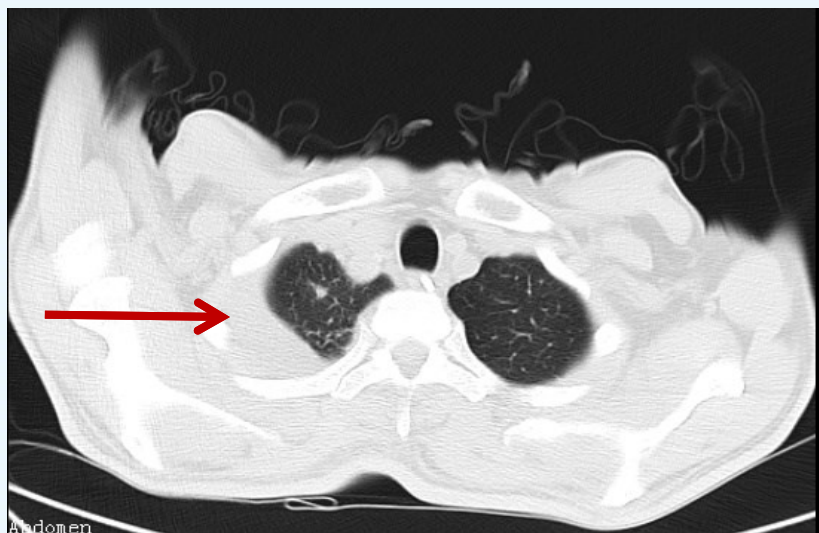


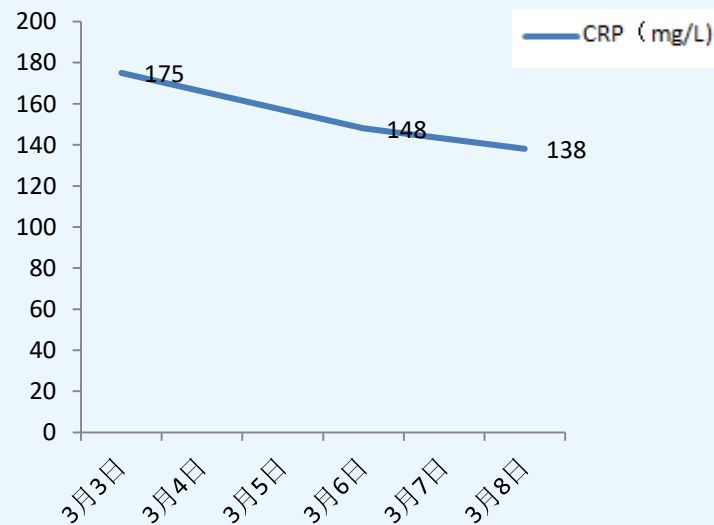
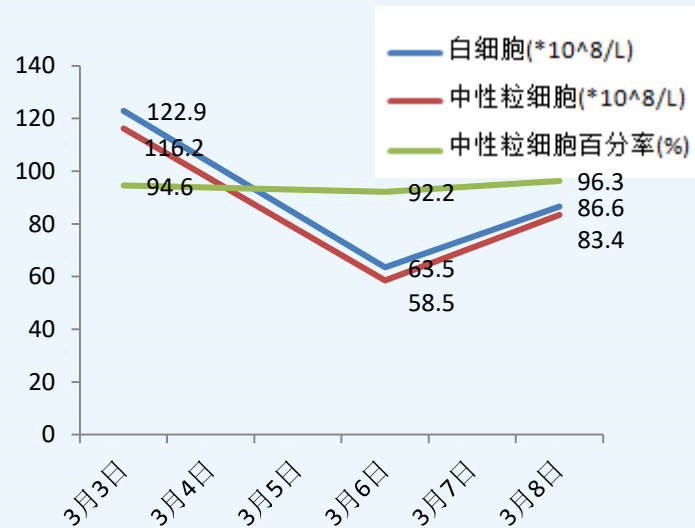
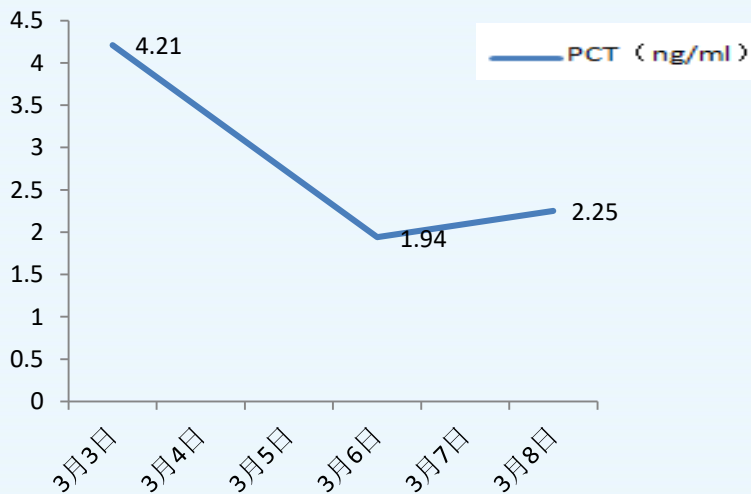
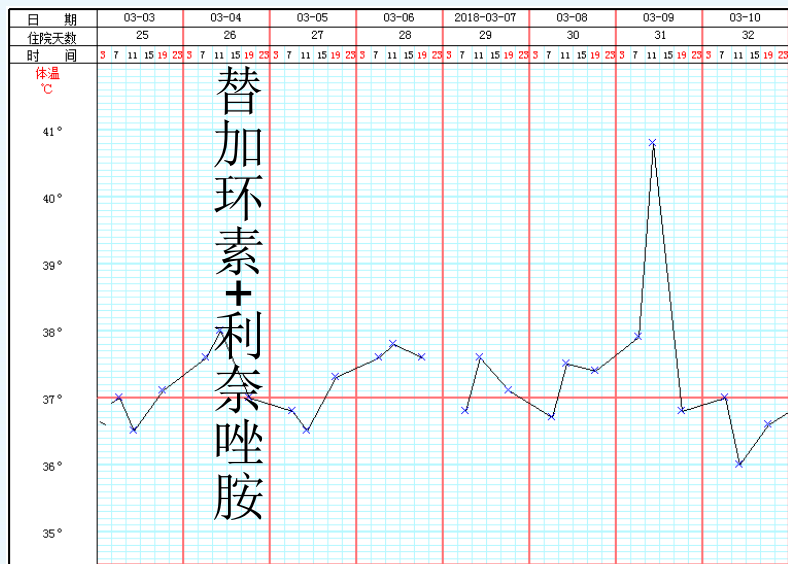
CT平扫 (2018年3月8日) :

CT检查报告:

原“提示十二指肠降段胆总管瘘形成，引流管在位，腹腔多发脓肿，提示右侧肝-肾隐窝及结肠旁沟血凝块较前增多”患者复查，与2018-03-04对比：右侧肝肾隐窝及结肠旁沟混杂高密度灶较前吸收减小，密度较前减低。胃底部及胃大弯积液较前吸收、减少，右侧腹壁肿胀较前稍改善，引流管外缘处肝局灶性低密度灶同前。腹腔内置引流管位置同前。右侧胸腔见中量积液影，部分包裹趋势，较前增多，右下肺部分萎陷；左侧胸腔少量积液影基本吸收。余肺未见新增病灶。余况大致同前。

提示:







3月9日（入院31天）

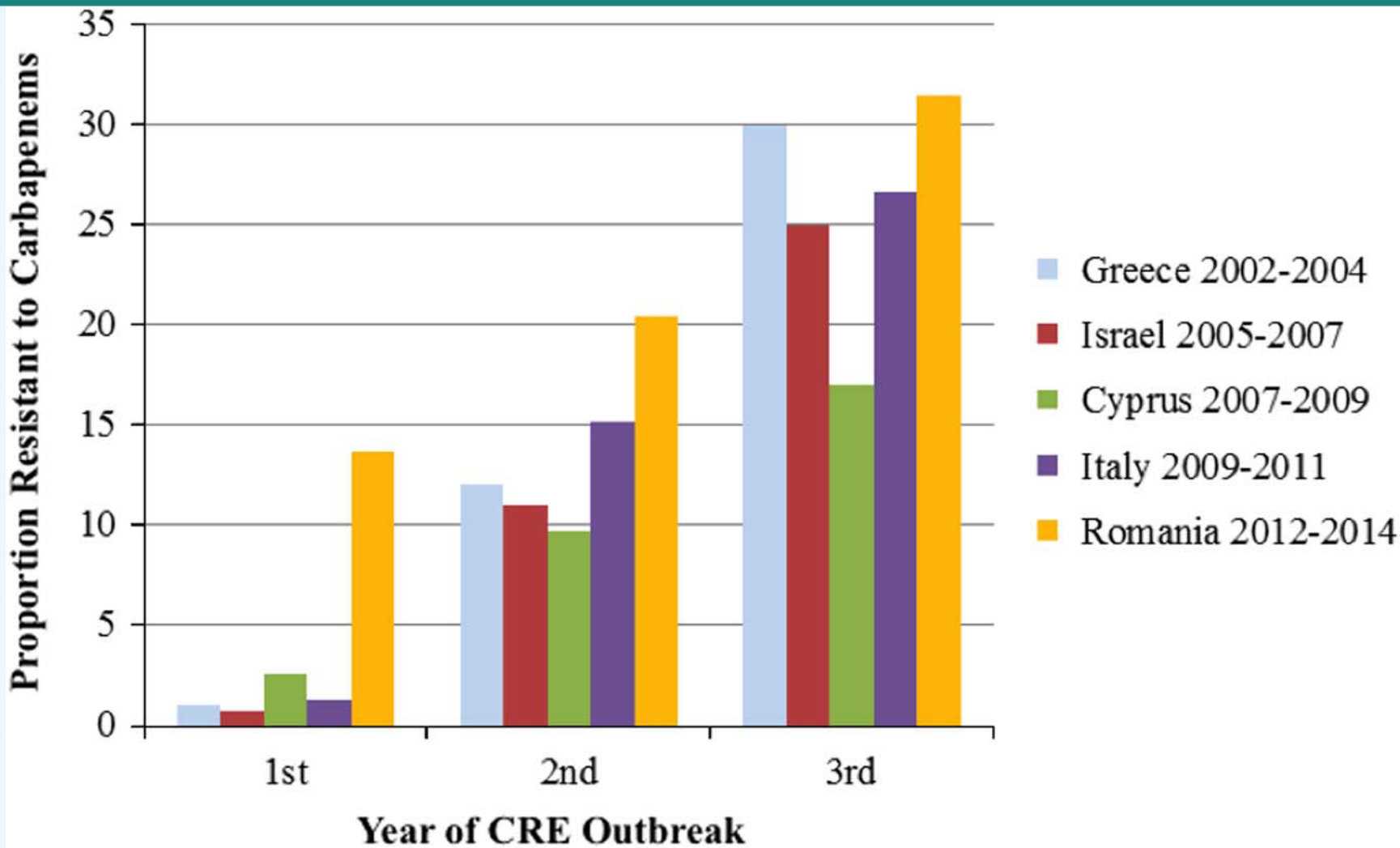
- ▶ 症状：高热，最高体温 40.3°C
- ▶ 查体：腹部无明显阳性体征，双套管、引流管引流通畅
- ▶ 血象：较前降低，中粒百分率 $96.6\%\uparrow$
- ▶ CRP：较前降低， $138\text{mg/L}\uparrow$ PCT：较前降低， $2.25\text{ng/ml}\uparrow$
- ▶ 多次血培：肺克（CRE）
- ▶ 影像学：腹部改善明显，肺部改善不明显
- ▶ 肝、肾功能（-）；G、GM试验（-）





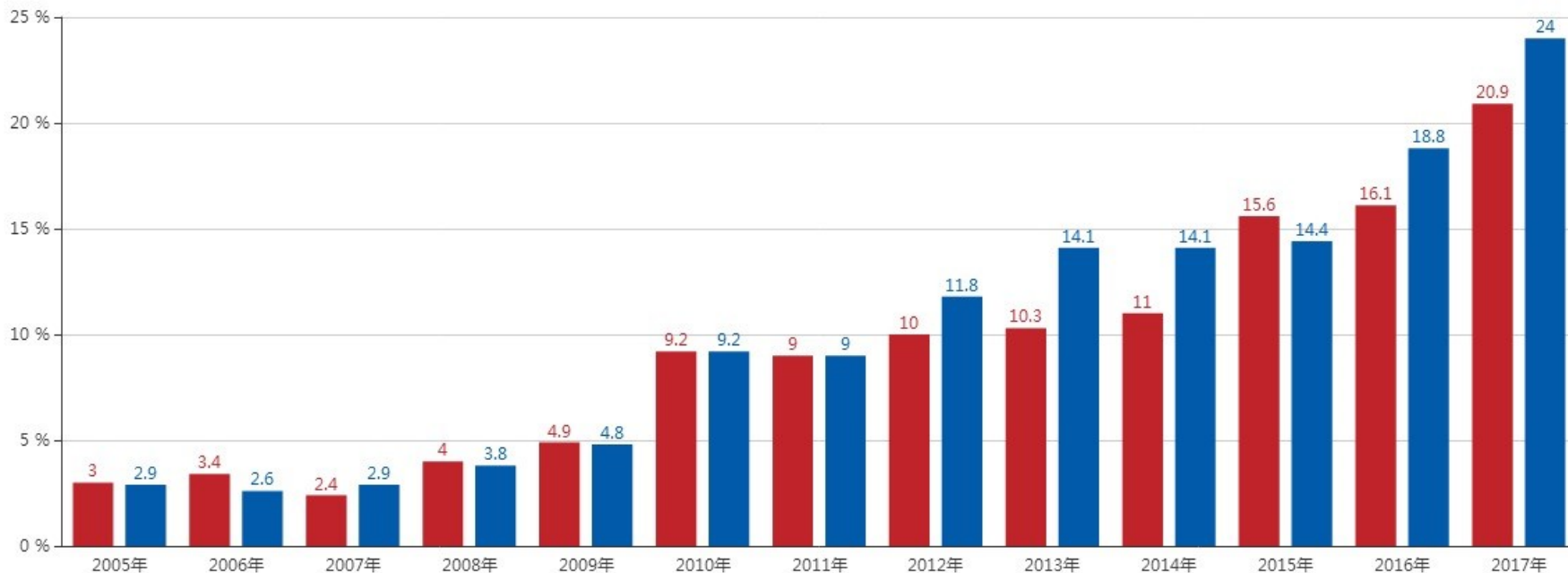
肠杆菌科细菌满足以下任一条件，该菌即为**CRE**（**carbapenem-resistant Enterobacteriaceae**，碳青霉烯类耐药肠杆菌）：

- ❖ ①对任一碳青霉烯类抗菌药物耐药，亚胺培南、美罗培南或多立培南的最低抑菌浓度（MIC） ≥ 4 mg/L，或厄他培南MIC ≥ 2 mg/L；
- ❖ ②产生碳青霉烯酶；
- ❖ ③对于天然对亚胺培南非敏感的细菌（如摩根摩根菌、变形杆菌属、普罗威登菌属），需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗菌药物的MIC



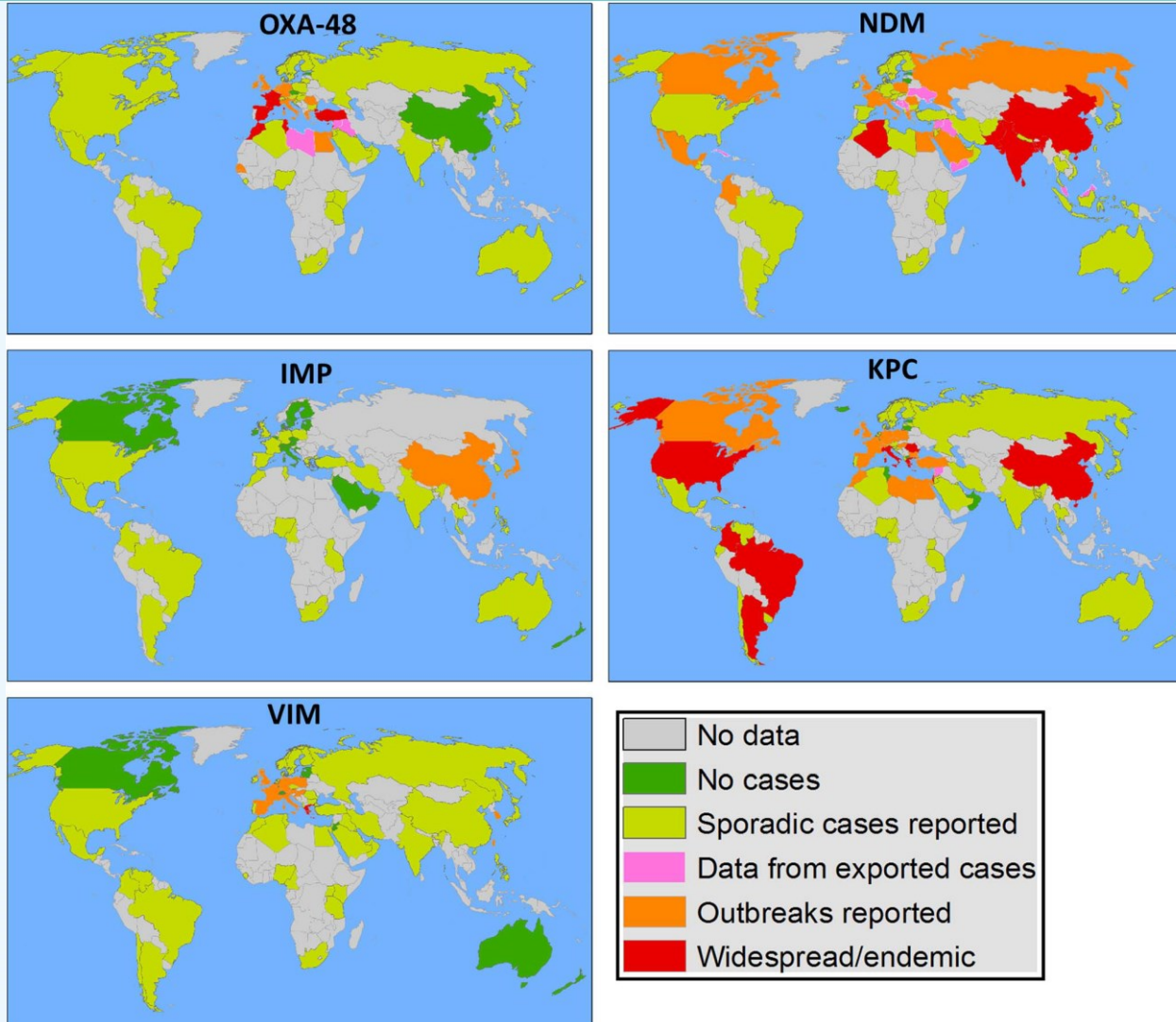


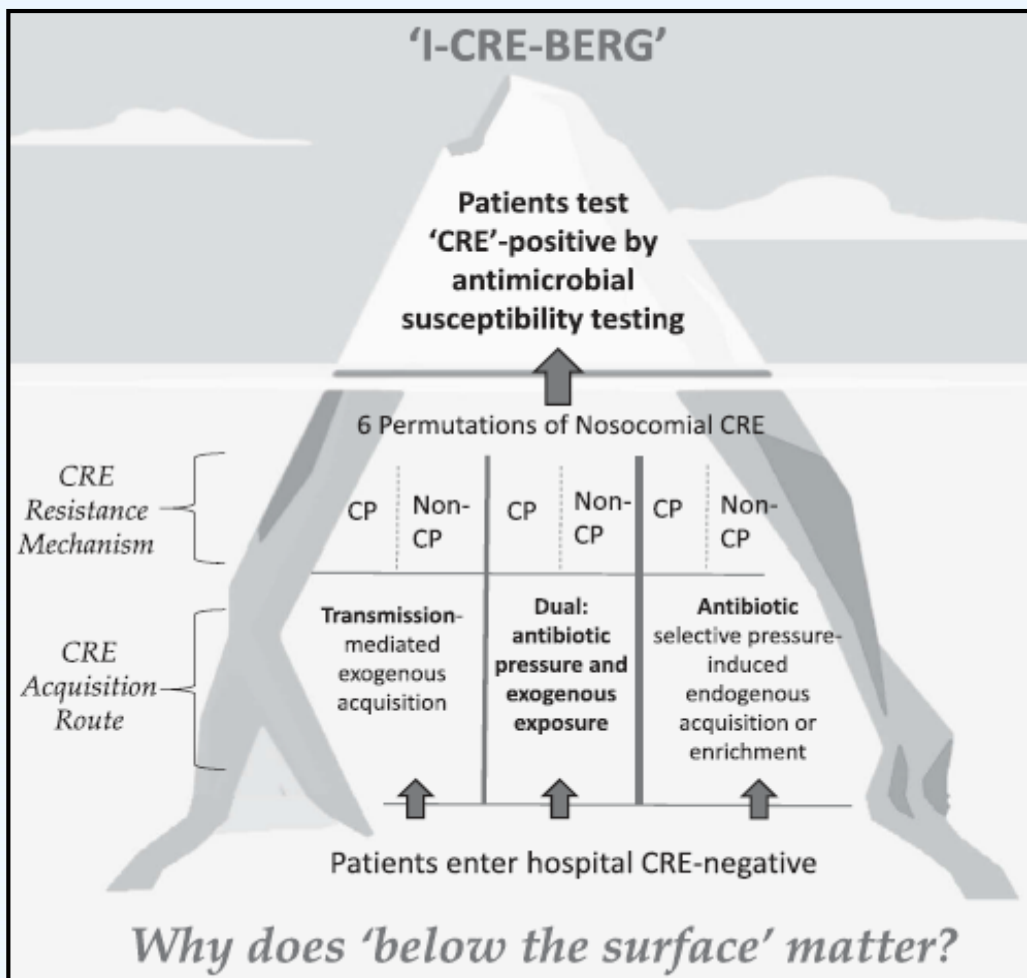
■ 亚胺培南 ■ 美罗培南



2017年CHINET细菌耐药性监测：

- ❖肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%上升到了2017年的20.9%和24.0%，耐药率上升幅度高达8倍；
- ❖肺炎克雷伯菌每年的分离率亦呈稳步上升趋势。





CRE耐药机制

- 产碳青霉烯酶
- 非产碳青霉烯酶

CRE获得途径

内源性和外源性诱因:

- 内源性抗生素暴露及选择性压力
- 外源性耐药性的水平传播



产碳青霉烯酶机制 (CP-CPE) :

- ❖ 是肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药最主要机制
- ❖ 该酶可直接破坏碳青霉烯类抗菌药物
- ❖ 碳青霉烯酶基因大多位于可移动基因元件上，易在不同肠杆菌科细菌以及其他革兰阴性杆菌间转移，在短时间内可导致大范围的流行播散
- ❖ 目前我国临床分离的CRE菌株主要产生KPC型碳青霉烯酶和NDM-1型金属β内酰胺酶

非产碳青霉烯酶机制 (non-CP-CPE) :

- ❖ AmpC和/或超广谱β内酰胺酶 (ESBL) 合并膜孔蛋白突变
- ❖ 青霉素结合蛋白靶位结构改变
- AmpC: 头孢菌素酶; ESBL: 超广谱β内酰胺酶; KPC: 肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶; NDM: 新德里金属β内酰胺酶



产KPC酶的肠杆菌科细菌耐药特点

- 所有的 β -内酰胺类耐药
 - 质粒介导的耐药基因
 - 有的菌株同时ESBL (+), 氟喹诺酮类耐药、氨基糖苷类耐药
- 黏菌素/多粘菌素 敏感 (MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ S)
- 替加环素 可能敏感 (MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ S; $4 \mu\text{g/ml}$ I; $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ R)
- KPC-2基因主要通过质粒传播
- 同一携带KPC质粒在不同克隆甚至不同菌种间的水平传播是导致KPC快速流行的主要原因



CRE感染的抗菌治疗原则

- ❖ 临床标本中分离到CRE，首先应结合临床表现区分是感染还是定植，或为混合感染的病原菌之一。
- ❖ 尽量根据药敏试验结果选择敏感抗菌药物；或选择呈中介或接近中介敏感或有较小抑菌圈的抗菌药物，大剂量联合治疗。
- ❖ 联合用药：CRE感染常需联合使用抗菌药物。
- ❖ 根据药动学/药效学（PK/PD）原理优化给药方案，例如增加给药剂量、延长时间依赖性β内酰胺类抗生素的滴注时间。
- ❖ 肝、肾功能异常或老年患者，抗菌药物的剂量应适当减少；一些高血流动力学导致排泄快、高血容量患者需适当增加剂量。
- ❖ 消除感染危险因素，积极处理原发疾病。
- ❖ 抗菌药物治疗的疗程长短取决于感染的严重程度、患者的基础疾病、抗菌药物对XDR菌株的杀菌作用等多方面因素。



CRE感染的抗菌药物联合治疗方案

- ❖ CRE细菌感染可供选择的抗菌药物很少，该类细菌对替加环素及多黏菌素类的敏感率相对较高，但临床研究显示两者单用的治疗失败率均较高，应尽量避免单药应用。
- ❖ CRE感染通常采用2种或3种药物联合治疗，但临床资料多数为个案报告或小规模病例对照研究，尚需更多、更可靠的临床资料予以支持



Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscoli,³ Enrico Maria Treçarichi,¹ Fabio Tumierto,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spanu,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{3,7}

¹Institute of Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome; ²Clinic of Infectious Diseases, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna; ³Infectious Diseases Division, University of Genoa and IRCCS San Martino-IST, and ⁴Section of Microbiology-DISC, University of Genoa; ⁵Institute of Microbiology, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome; ⁶Institute of Microbiology, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital; and ⁷Infectious Disease Division, Santa Maria Misericordia University Hospital, Perugia, Italy

Clinical Infectious Diseases 2012;55(7):943-50

- 联合给药后，患者病死率明显低于单药治疗

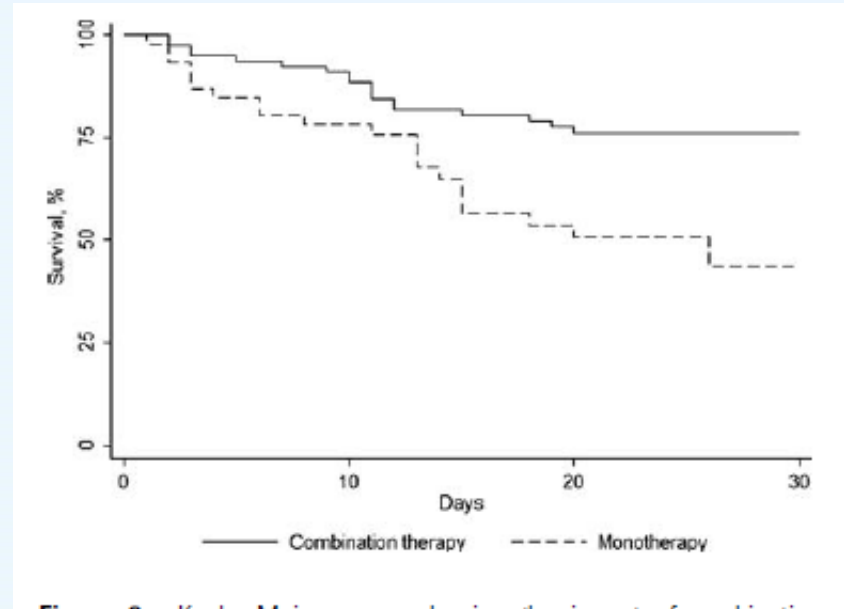


Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the impact of combination therapy (solid line) versus monotherapy (dotted line) on 30-day mortality of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolate bloodstream infections ($P = .002$).



Table 1. Univariate Analysis of Factors Associated With Death Among Patients With Bloodstream Infections Due to *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*

Variable	No. (%) of Patients		P Value	OR (95% CI)
	Nonsurvivors (n = 52)	Survivors (n = 73)		
Univariate analysis				
Demographic variables				
Male sex	32 (61.5)	41 (56.2)	.54	1.13 (.74–1.75)
Age, years, mean ± SD	61.5 ± 14.3	62.9 ± 16.5	.61	...
Ward				
Medicine	18 (34.6)	26 (35.6)	.90	0.97 (.62–1.50)
Surgery	12 (23.1)	16 (21.9)	.87	1.03 (.63–1.69)
Intensive care unit	22 (42.3)	31 (42.5)	.98	0.99 (.65–1.51)
LOS, days, median (IQR)	57 (29–63)	78 (36–90)	.02	...
Previous hospitalization ^a	38 (73.1)	29 (39.7)	<.001	2.34 (1.42–3.88)
Previous bacterial infections ^b	25 (48.1)	33 (45.2)	.75	1.06 (.70–1.62)
Invasive procedures ^c	28 (53.8)	46 (63.1)	.30	0.80 (.52–1.21)

美罗培南联合替加环素、多粘菌素三联抗感染治疗死亡率更低

Postantibiogram antimicrobial regimens				
Monotherapy	25 (48.1)	21 (28.7)	.02	1.59 (1.06–2.38)
Tigecycline	10 (19.2)	9 (12.3)	.28	1.32 (.81–2.16)
Colistin	11 (21.5)	11 (15.1)	.37	1.25 (.77–2.03)
Gentamicin	4 (7.6)	1 (1.3)	.09	1.98 (1.21–3.23)
Combination therapy	27 (51.9)	52 (71.2)	.02	0.62 (.41–.94)
2-drug combinations	23 (44.2)	33 (45.2)	.91	0.97 (.64–1.48)
Tigecycline + colistin	7 (13.4)	16 (21.9)	.22	0.68 (.35–1.32)
Tigecycline + gentamicin	6 (11.5)	6 (8.2)	.53	1.22 (.66–2.25)
Other 2-drug combinations ^g	10 (19.2)	11 (15.1)	.54	1.17 (.71–1.95)
3-drug combinations	4 (7.7)	19 (26.1)	.009	0.36 (.15–.92)
Tigecycline + colistin + meropenem	2 (3.8)	14 (19.2)	.009	0.27 (.07–1.01)
Other 3-drug combinations ^f	2 (3.8)	5 (6.8)	.47	0.67 (.21–2.21)
Inadequate initial antimicrobial treatment	39 (75)	36 (49.3)	.003	2.00 (1.19–3.34)
Presentation with septic shock	13 (25)	4 (5.5)	.002	2.11 (1.47–3.04)
APACHE III score (mean ± SD)	40 ± 22	24 ± 15	<.001	...



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University



CRE治疗方案

❖ 统一意见联合治疗的方案目前主要分为：

- ① 以替加环素为基础的联合治疗；
- ② 以多黏菌素为基础的联合治疗；
- ③ 其它类



推荐治疗方案	治疗方案评析
以替加环素/多黏菌素为基础的联合治疗	
替加环素/多黏菌素+氨基糖苷类	替加环素/多黏菌素与阿米卡星联合对肺炎克雷伯菌、肠杆菌属细菌多呈协同作用
替加环素/多黏菌素+碳青霉烯类	体外联合药敏试验显示两者联合多呈协同或相加作用
替加环素+多粘菌素	体外联合药敏试验显示替加环素与多粘菌素联合对肺炎克雷伯菌多呈协同作用
多粘菌素/替加环素+磷霉素	体外联合药敏试验显示两者联合多呈协同或相加作用
替加环素+多粘菌素+碳青霉烯类	常用于CRE的严重感染如脑膜炎、心内膜炎、血流感染等
其他	



1. 替加环素 (tigecycline) 为首个甘氨酸环素类抗菌药物

- ❖ 2017年全球分离菌株的药敏结果显示，碳青霉烯类耐药克雷伯菌属和不动杆菌属对其敏感率分别为98%和90%。本品对铜绿假单胞菌无抗菌活性。
- ❖ 由于组织分布广，血药浓度低，该药不宜单药治疗血流感染等严重感染。对于XDR菌株引起的感染常需与其他抗菌药物联用。
- ❖ 2012年本品在我国上市以来，临床上主要用于XDR鲍曼不动杆菌、XDR肠杆菌科细菌所致的呼吸道、皮肤软组织及腹腔等感染，常与头孢哌酮-舒巴坦、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合应用，国外常与多黏菌素联合。
- ❖ 常用给药方案为首剂100mg，50mgQ12h维持。初步研究提示，增加替加环素的给药剂量可提高其治疗重症感染或难治性感染的疗效，如医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、复杂性腹腔感染等，但有待于进一步的临床资料积累。主要不良反应为胃肠道反应。



2. 多黏菌素类包括多黏菌素B及多黏菌素E

- ❖ 多黏菌素类对CRE具良好体外抗菌活性，与碳青霉烯类、喹诺酮类、哌拉西林-他唑巴坦、替加环素、多西环素等抗菌药物联合大多表现为协同抗菌作用。
- ❖ 该类药物的肾毒性及神经系统不良反应发生率较高，对于老年、肾功能减退等患者需特别注意进行肾功能监测。
- ❖ 与氨基糖甙类联合应用会显著增加肾毒性的风险，应尽量避免二者联合应用。



3. 碳青霉烯类

- ❖ 碳青霉烯类用于治疗CRE感染应符合以下条件：
 - ①MIC \leq 8mg/L,
 - ②大剂量（如美罗培南2g每8小时1次）给药,
 - ③延长每剂静脉滴注时间至2~3h。
- ❖ 对于CRE菌株，尽量测定碳青霉烯类的MIC值或抑菌圈大小，以供临床考虑碳青霉烯类是否可作为联合用药。
- ❖ 常用的品种为美罗培南和亚胺培南，碳青霉烯类常与多黏菌素类、替加环素、磷霉素、氨基糖苷类等联合应用。



4. 氨基糖苷类

- ❖ 我国临床分离的CRE对阿米卡星、庆大霉素具有一定敏感性。这类药物多与其他抗菌药物联合应用治疗CRE。
- ❖ 国外推荐阿米卡星或异帕米星每天15mg/kg。因未开展血药浓度监测，国内所用剂量大多低于国际推荐剂量，对于肾功能正常的CRE严重感染患者，推荐0.8g每天1次或分2次给药。用药期间应密切监测肾功能及尿常规。
- ❖ 氨基糖甙类联合多粘菌素，会显著增加肾毒性的风险，应尽量避免二者联合应用。
- ❖ 氨基糖苷类治疗耐药革兰阴性菌临床应用的增多以及推荐使用较高的给药剂量，建立该类药物的血药浓度监测方法及其临床应用十分必要。



5. 磷霉素

- ❖ CRE体外对磷霉素的敏感率高，国内CRE 菌株对磷霉素的敏感率为40%，但临床资料有限。
- ❖ 磷霉素单用可在疗程中出现耐药，通常与多黏菌素类、替加环素、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合治疗CRE感染。
- ❖ 磷霉素的给药剂量为8g q8h或6g q6h，最常见的不良反应为低钾血症及高钠血症。



6. 新抗菌药物

- ❖ 美国FDA分别于2014年12月和2015年2月批准2个新的 β 内酰胺酶抑制剂合剂ceftolozane（头孢他洛林）-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦上市
- ❖ 这两种组合制剂对筛选出来的耐药性革兰阴性菌包括肠杆菌和铜绿假单胞菌有体外活性
- ❖ 均适用于复杂性腹腔感染及尿路感染。



▶ 患者临床表现

▶ 实验室检查

▶ 既往抗生素使用情况

▶ 近期肠痿组院感细菌种类
及药敏

▶ 指南

替加环素+阿米卡星 ✓



会诊意见

- ▶ B超或CT引导下胸腔积液穿刺引流
- ▶ 更换引流管、深静脉置管
- ▶ 替加环素联合阿米卡星 600mg qd抗感染
- ▶ 追查G、GM试验，加强病原体检测，反复多部位培养（血培养、引流液/脓液培养、管道培养等）
- ▶ 定期复查CRP、PCT、血常规，2-3天后评估疗效
- ▶ 监测肝、肾功能



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁和精诚



B超定位下胸腔积液穿刺置管引流 (2018年3月9日) :



超声描述:

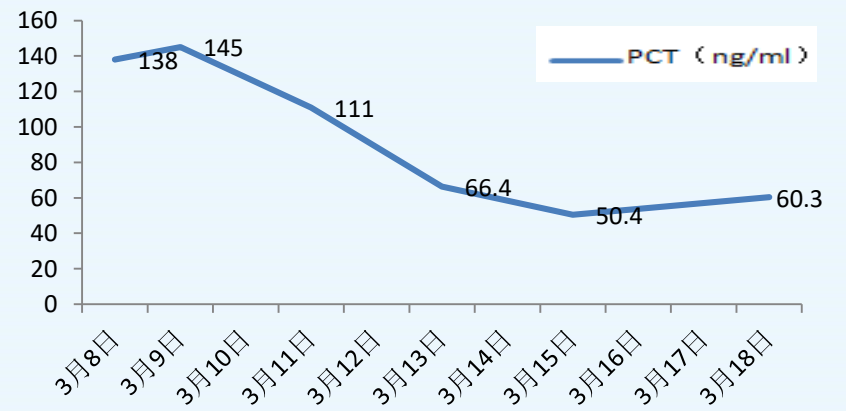
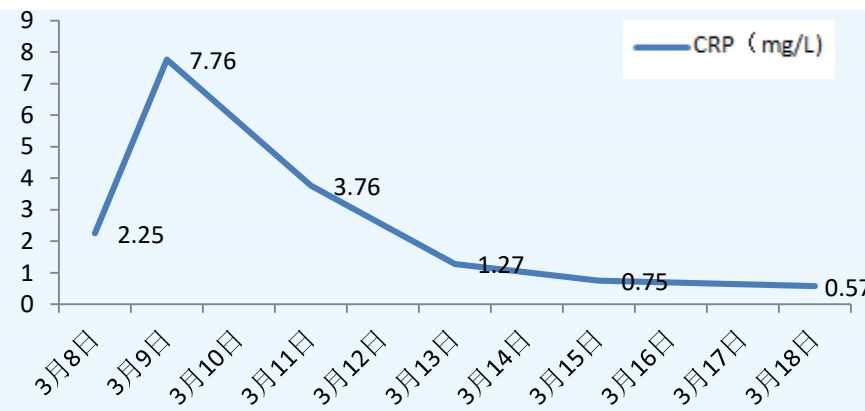
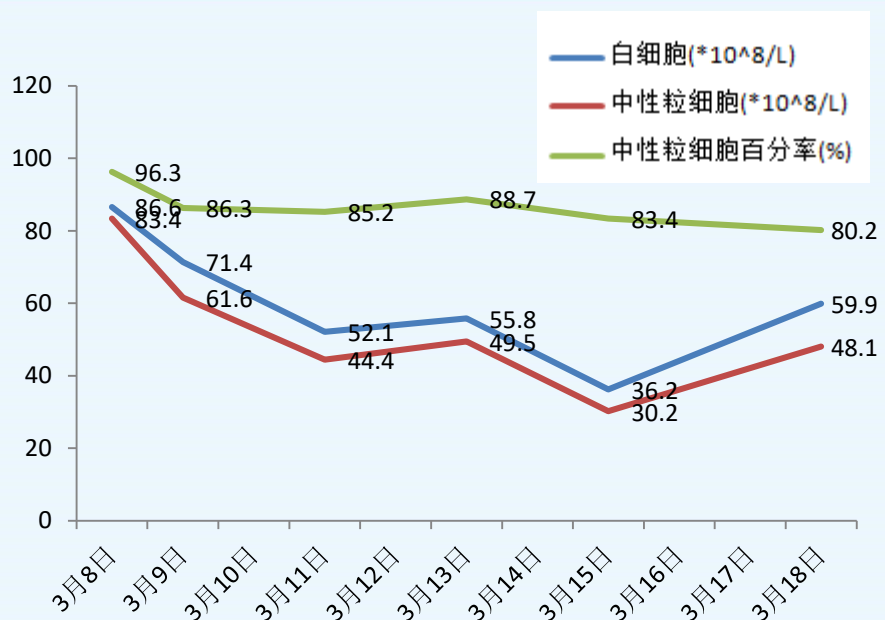
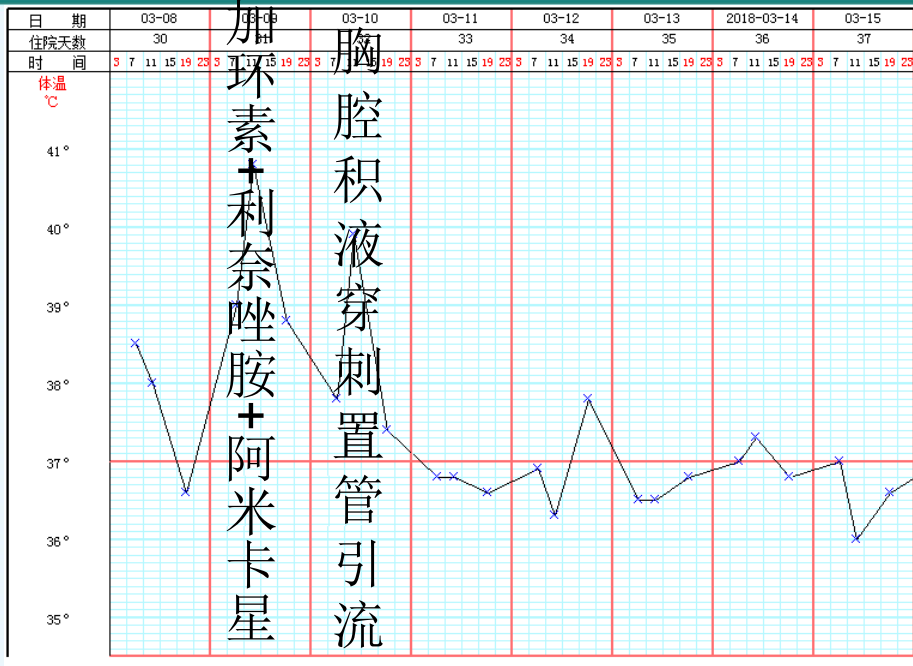
双侧胸腔坐位扫查: 右侧胸腔内均可探及不规则液暗区, 深约49mm, 内透声可, 可见肺组织随呼吸摆动, 穿刺点见体表标志, 进针深度约20mm。左侧胸腔内暂未见明显液暗区。

超声提示:

右侧胸腔积液 (已定位)



替加环素+利奈唑胺+阿米卡星
胸腔积液穿刺置管引流





- ▶ 3月17日（入院第39天）
- ▶ 症状：无发热
- ▶ 查体：各引流管引流通畅，腹部无明显阳性体征
- ▶ 血象：血小板 $16 \times 10^9/L$ ↓
- ▶ CRP：50.4mg/L ↑
- ▶ PCT：0.75ng/ml ↑
- ▶ 肝、肾功能、G、GM试验（-）



血小板的变化趋势图





感染性？

- 体温：间断发热
- 血象：不考虑血液相关疾病
- CRP：50.4mg/L↑
- PCT：0.75ng/ml↑

可能不相关（患者感染好转，血小板仍持续下降）

药物性？

- 可疑药物：利奈唑胺
 - 时间相关性：相关
 - 有无类似报道：有
 - 为利奈唑胺比较常见的不良反应之一
- 可能相关



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

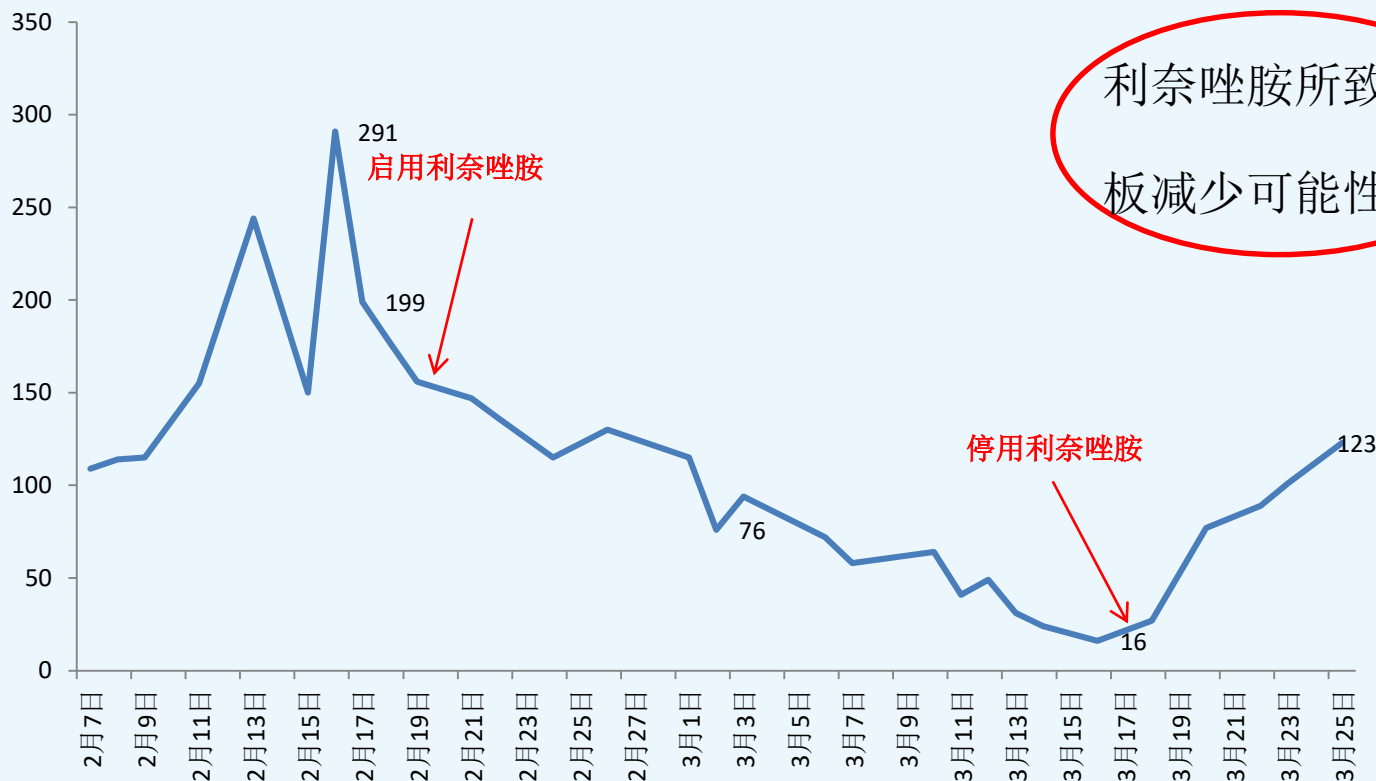


会诊意见

- ▶ 停利奈唑胺
- ▶ 输注血小板治疗
- ▶ 监测患者凝血功能、血小板计数
- ▶ 观察患者大、小便颜色，是否出现皮肤紫癜、牙龈出血、鼻出血



血小板的变化趋势图



利奈唑胺所致血小板减少可能性大



发生率

原因

国内

2.4%--31.3%

PLT减少定义不同

国外

7.5%--48%

纳入标准不同



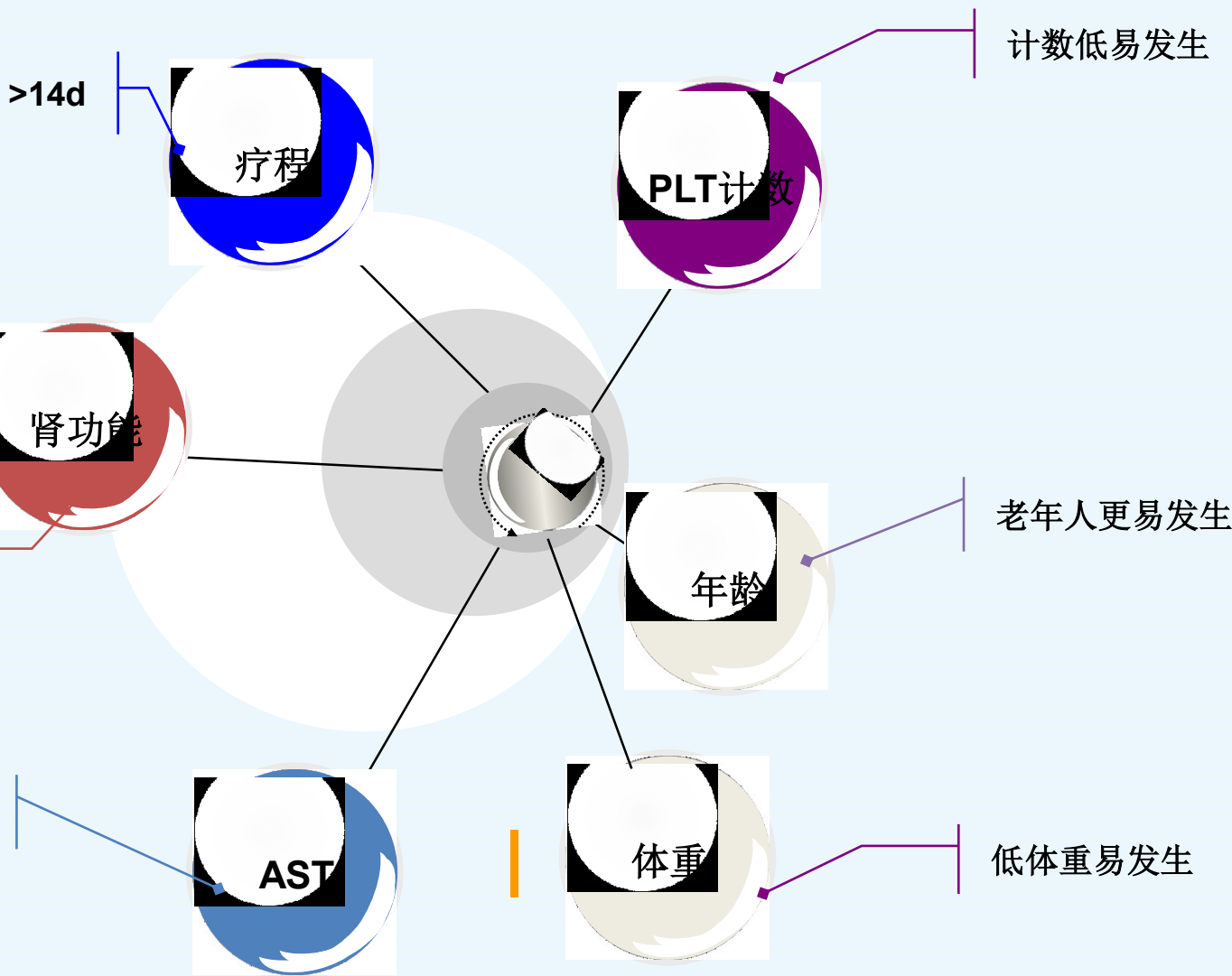
机制不明

骨髓
抑制？

免疫
介导？



Bernstein 报道1例感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的患者在应用利奈唑胺期间出现**血小板减少和贫血**，其骨髓活组织检查显示巨核细胞数量正常，由此推测血小板减少的原因可能与免疫介导有关，可能为**利奈唑胺或其代谢产物与血小板表面膜蛋白结合形成免疫复合物**，被IgG抗体识别并结合于Fab段，此IgG抗体-药物-血小板复合物被网状内皮细胞吞噬清除，最终导致**血小板减少**；该患者的骨髓检查还发现环形铁粒幼红细胞和形成空泡的原始红细胞，因此作者认为贫血与骨髓抑制有关，可能与氯霉素引起红细胞生成抑制的机制类似。



>14d

疗程

PLT计数

计数低易发生

肾功能

肾功能不全明显增加, 与严重程度相关

年龄

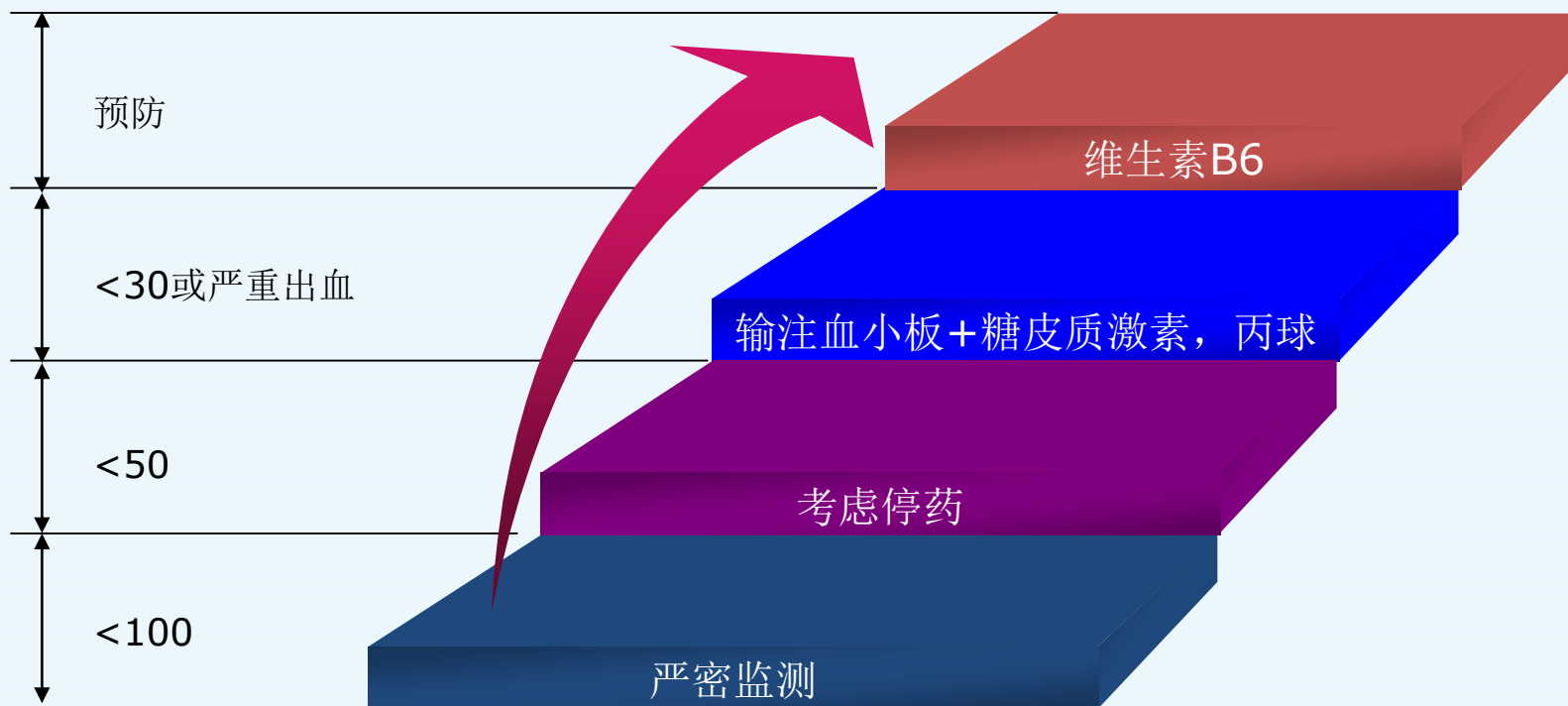
老年人更易发生

AST高于正常

AST

体重

低体重易发生



轻度血小板减少一般停药1周左右恢复



- ▶ 肠痿并感染患者，治疗核心在于感染源的控制。
- ▶ 治疗期间加强病原微生物检测，为抗感染方案的确定与调整提供病原学依据。
- ▶ 肠痿患者因其特殊病理、生理状态，感染源的持续存在，一般抗菌药物治疗的疗程相对较长。治疗过程应重点关注药物的两面性，即评估疗效和关注不良反应。



湖南省人民医院
Hunan Provincial People's Hospital
湖南师范大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

仁 和 精 诚

百 年 仁 心



Thank You!