

· 实践与交流 ·

1例血液肿瘤患者并发碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染的治疗与药学监护



邢百倩¹, 李震², 卢年芳², 李忠东¹

1. 首都医科大学电力教学医院(国家电网公司北京电力医院)药剂科(北京 100073)
2. 首都医科大学电力教学医院(国家电网公司北京电力医院)重症医学科(北京 100073)

【摘要】 本文报道1例老年急性髓系白血病患者并发碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌肺部感染的治疗经过。根据老年血液肿瘤患者感染的病理生理特点,结合有关指南,临床药师与临床医师共同研究制定治疗方案。依据微生物培养结果、宏基因组二代测序结果、影像学检查结果,采用基于硫酸黏菌素的联合方案,先后联合美罗培南、美罗培南+替考拉宁、奥马环素抗感染治疗。此后患者病情反复,改用替考拉宁联合卡泊芬净治疗。同时临床药师开展药学监护,包括不良反应监护和硫酸黏菌素血药浓度监测等。最终患者感染得到控制,体温降至正常,白细胞计数和血小板计数正常,血清高敏C-反应蛋白和降钙素原等炎性指标明显下降,治疗过程中未发生不良反应。临床药师协助临床医师制定先进合理的抗感染方案,并开展药学监护,保障了临床药物治疗的有效性和安全性。

【关键词】 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 血液肿瘤; 硫酸黏菌素; 奥马环素; 抗感染治疗; 药学监护

Anti-infective treatment and pharmaceutical care for a patient with hematologic tumor complicated with *Klebsiella pneumoniae* infection

XING Baiqian¹, LI Zhen², LU Nianfang², LI Zhongdong¹

1. Department of Pharmacy, Capital Medical University Electric Teaching Hospital/Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China, Beijing 100073, China

2. Department of Critical Care Medicine, Capital Medical University Electric Teaching Hospital/Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China, Beijing 100073, China

Corresponding authors: LI Zhongdong, Email: zhd1009@126.com; LU Nianfang, Email: lunianfangbj@126.com

【Abstract】 This paper presents the treatment process of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an elderly patient with acute myeloid leukemia. Based on the pathophysiological characteristics of infection in the patients, and in conjunction with the relevant guidelines, a collaborative study was conducted by clinical pharmacists and physicians to develop a treatment plan. Based on the microbiological culture results, next-generation sequencing (NGS) results of the metagenome, and imaging examination results, the treatment

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408067

通信作者: 李忠东, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: zhd1009@126.com

卢年芳, 博士, 主任医师, Email: lunianfangbj@126.com

regimen included colistin-based combination therapy, sequentially combined with meropenem, meropenem + teicoplanin, omacycline for anti-infection management. In case of recurrent episodes, teicoplanin in combination with carprofungine was administered instead. Additionally, clinical pharmacists provided pharmaceutical care encompassing adverse reaction monitoring and colistin sulfate serum concentration monitoring. Eventually the patient's infection was effectively controlled, body temperature returned to normal, white blood cell counts and platelet counts remained within the normal range, serum high-sensitive C-reactive protein, procalcitonin, and other inflammatory indicators significantly decreased. No adverse reactions were observed during treatment. Clinical pharmacists assist clinicians in formulating advanced and rational anti-infective protocols and carry out pharmacological monitoring to ensure the effectiveness and safety of clinical drug therapy.

【Keywords】 Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Hematologic tumor; Colistin sulfate; Omacycline; Anti-infection treatment; Pharmaceutical care

血液肿瘤患者由于免疫缺陷, 以及接受化疗、放疗、造血干细胞移植等治疗措施, 导致长时间 (≥ 7 d) 中性粒细胞缺乏等^[1], 易发生碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 感染。如果同时合并老年、伴有严重基础疾病、入住重症监护病房、既往多次或长期住院, 以及使用过碳青霉烯类、酶抑制剂复合制剂、第三代或第四代头孢菌素类、喹诺酮类或氨基糖苷类等抗菌药物, 或者既往发生 CRE 感染、存在 CRE 定植等因素, 更易发生 CRE 感染。我国血液肿瘤患者分离出的 CRE 感染菌株主要为大肠埃希菌 (56.0%~58.1%), 其次为碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) (36.0%~41.9%)^[1-2], 血液肿瘤患者 CRE 感染所致的病死率较高。文献^[3]报道, 血液肿瘤合并血流感染的患者中, CRE 感染所致 30 d 相关病死率高达 51%。本文报道 1 例急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 老年患者因既往发生过 CRKP 血流感染, 存在 CRKP 泌尿系定植, 再次发生 CRKP 肺部感染的病例, 临床药师协助临床医师制定抗感染方案, 同时开展药学监护, 最终抗感染治疗取得成功, 顺利出院。本研究已获得国家电网公司北京电力医院伦理委员会批准 (批件号: KY-2021-017-01), 并取得患者的知情同意。

1 病例资料

1.1 病例基本情况

患者, 男性, 87 岁, 身高 172 cm, 体重

70 kg (估)。2018 年诊断为 AML-M5, 经 2 次柔红霉素 + 阿糖胞苷 + 重组人粒细胞集落刺激因子方案诱导化疗后完全缓解, 巩固化疗 6 次, 2019 年 10 月、2020 年 9 月骨髓穿刺结果均为完全缓解。2022 年 2 月骨髓穿刺提示疾病复发, 经阿扎胞苷 100 mg, qd + 维奈克拉 100 mg, qd 低剂量化疗 1 疗程后完全缓解, 巩固化疗 4 个疗程。2022 年 12 月颈部外伤后四肢瘫痪伴疼痛, 此后反复在血液内科和中医骨伤科住院治疗。2023 年 3 月于血液内科发生血流感染 (送检血培养为 CRKP), 经硫酸黏菌素联合美罗培南抗感染治疗后好转, 同时泌尿系存在 CRKP 定植。2023 年 4 月 17 日主因“颈部外伤后四肢瘫痪伴疼痛 4 个月, 加重 7 天”收入中医骨伤科康复治疗。

患者 2009 年诊断颈椎病、腰椎间盘突出症、短暂性脑缺血发作。2018 年诊断慢性心力衰竭、房颤、心功能不全、肾功能不全。2022 年诊断高血压, 口服硝苯地平控释片 30 mg, qd, 血压控制在 140/80 mmHg。2008 年因膀胱癌行“膀胱镜下膀胱切除术”。2019 年行心脏起搏器植入术。否认药物过敏史。入院诊断: 脊髓震荡 (颈椎), 颈椎病 (脊髓型), 腰椎间盘突出性腰痛, 胸椎关节紊乱, 急性髓系白血病, 白细胞减少症, 继发性血小板减少症, 贫血 (中度), 泌尿系感染, 周围神经病变, 重度骨质疏松, 高尿酸血症, 反流性食管炎, 短暂性脑缺血发作, 阵发性房颤, 心脏起搏器置入术后, 肺部感染, 肺炎克雷伯菌肺炎, 肾功能衰竭, 营养不良 (重度)。

1.2 治疗经过

4月27日患者出现发热,最高体温39.2℃;精神弱,恶心呕吐、纳差;咳嗽,咳白色黏痰,肺部听诊可闻及两肺底部细湿啰音;腹软,无压痛反跳痛,双下肢无水肿;留置尿管通畅,尿色淡黄;血常规:白细胞计数(white blood cell count, WBC) $11.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞计数(neutrophil, N) $9.66 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (85.3%),血小板计数(platelet count, Plt) $96 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;血肌酐(serum creatinine, SCr) $52 \mu mol \cdot L^{-1}$,尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) $6.72 mmol \cdot L^{-1}$ 。4月23日尿培养结果回报为CRKP,对美罗培南、亚胺培南、阿米卡星、左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、替加环素等均耐药。临床药师与会诊,认为患者近期反复住院史,近3个月内血液和尿液曾培养出CRKP,结合患者目前症状与体征,不排除CRKP所致肺炎、泌尿系感染。建议抗感染方案为:注射用硫酸黏菌素75万U, ivd, q12h(首剂125万U);注射用硫酸黏菌素25万U+0.9%氯化钠注射液10mL,雾化吸入, q12h;美罗培南2g, ivd(滴注时间3h), q8h。

4月30日患者T 37.5℃, P 90次/分, BP 110/44 mmHg(间羟胺泵入),神志不清;指氧饱和度88%;WBC $2.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 89.6%, Plt $34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;SCr $140 \mu mol \cdot L^{-1}$, BUN $20.26 mmol \cdot L^{-1}$;血清高敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) $200.74 mg \cdot L^{-1}$ 。患者尿量少,肌酐升高,指氧饱和度低,血压偏低,转入重症医学科治疗。临床医师继续给予多黏菌素联合美罗培南抗感染治疗。考虑患者输液港放置时间较长,循环不稳定,不排除耐药革兰阳性球菌所致导管相关血流感染可能。患者目前SCr升高,Plt水平低,经验性予替考拉宁(负荷剂量0.4g, ivd, q12h,维持剂量0.2g, ivd, qd,溶于0.9%氯化钠注射液100mL,缓慢静滴1h以上)抗感染治疗。临床药师建议开展硫酸黏菌素治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),结果回报多黏菌素E稳态峰浓度 $2.77 mg \cdot L^{-1}$,谷浓度 $1.43 mg \cdot L^{-1}$,计算其平均稳态血药浓度(average steady-state plasma concentration, $C_{ss, avg}$)为 $2.03 mg \cdot L^{-1}$ 。

5月1日患者T 36.6℃, P 83次/分, R 20次/分, BP 124/46 mmHg(间羟胺持续泵入);双

肺听诊干湿啰音;实验室检查:WBC $4.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 92.6%,血红蛋白(hemoglobin, Hb) $62 g \cdot L^{-1}$, Plt $26 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;SCr $103 \mu mol \cdot L^{-1}$, BUN $19.87 mmol \cdot L^{-1}$;hs-CRP $194.04 mg \cdot L^{-1}$;降钙素原(procalcitonin, PCT) $6.1 ng \cdot mL^{-1}$;动脉血气分析:氧分压(PO_2) 144 mmHg,乳酸(lactate, Lac) $1.40 mmol \cdot L^{-1}$;胸部X片示:双肺支气管炎改变,左下肺少许炎症可能,左侧少量胸腔积液。5月2日患者T 36.6℃, P 93次/分, R 18次/分, BP 134/76 mmHg,双肺听诊干湿啰音;WBC $8.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 89.9%, Plt $35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;SCr $82 \mu mol \cdot L^{-1}$, BUN $17.28 mmol \cdot L^{-1}$;hs-CRP $178.99 mg \cdot L^{-1}$, PCT $2.1 ng \cdot mL^{-1}$ 。4月28日送检的尿培养结果回报:CRKP,美罗培南和亚胺培南最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC) $> 8 \mu g \cdot mL^{-1}$,对阿米卡星、左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、四环素等均耐药;纤维支气管镜肺泡灌洗液二代基因测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)结果提示纹带棒状杆菌(特异序列数15967,相对丰度66.59%)、肺炎克雷伯菌(特异序列数8824,相对丰度20.26%,耐药基因KPC等)、长孢洛德酵母菌(特异序列数6,相对丰度26.54%)。患者CRKP肺炎诊断明确,纹带棒状杆菌特异序列数很高。考虑同时合并纹带棒状杆菌肺炎,继续给予硫酸黏菌素联合美罗培南、替考拉宁抗感染治疗,同时给予重组人血小板生成素15000单位, sc, qd升血小板治疗。

5月4日全血细胞分析:WBC $4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 79.3%, Plt $46.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;hs-CRP进一步下降至 $119.59 mg \cdot L^{-1}$ 。5月2日送检的痰培养结果回报为CRKP,美罗培南和亚胺培南MIC $> 8 \mu g \cdot mL^{-1}$,对阿米卡星、左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、四环素等均耐药。5月5日患者hs-CRP $90.78 mg \cdot L^{-1}$, PCT $0.58 ng \cdot mL^{-1}$ 。5月6日患者T 36.6℃;WBC $2.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 80.3%,淋巴细胞计数(lymphocyte count, L) $0.34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (12.2%),红细胞计数(red blood cell count, RBC) $1.88 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb $57.0 g \cdot L^{-1}$, Plt $41.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;hs-CRP $92.41 mg \cdot L^{-1}$;血培养结果阴性。5月4日送检的痰培养结果回报为CRKP,美罗培南和亚胺培

南 MIC > 8 μg · mL⁻¹, 对阿米卡星、左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、四环素等均耐药。考虑奥马环素对 WBC、Plt 影响较小, 故在取得患者知情同意后, 停用美罗培南和替考拉宁, 改为硫酸黏菌素联合奥马环素抗感染治疗。奥马环素首剂 0.2 g, ivd, qd, 维持剂量为 0.1 g, ivd, qd, 缓慢静滴时间 1 h。

5 月 8 日、9 日、11 日送检的痰培养结果陆续回报为 CRKP, 对美罗培南、亚胺培南、阿米卡星、左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、替加环素等均耐药。5 月 11 日胸部 CT 示: 慢性支气管炎性改变, 双肺少许炎症, 双肺肺水肿改变, 双侧胸膜局部增厚, 双侧胸腔积液, 双下肺膨胀不全。行胸腔穿刺引流术。5 月 12 日患者 hs-CRP 69.3 mg · L⁻¹, PCT 0.29 ng · mL⁻¹。5 月 16 日复查胸部 X 片示: 双肺支气管炎改变, 双侧胸腔内引流术后。

5 月 17 日患者 T 36.5 °C; 神志清, 精神弱, 指氧饱和度 100%; 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音; hs-CRP 升高至 140.47 mg · L⁻¹, PCT 升高至 0.78 ng · mL⁻¹; 动脉血气分析: PO₂ 173 mmHg, Lac 0.50 mmol · L⁻¹。双肺听诊湿啰音较前明显减少, 不考虑肺部感染加重, 但不排除导管感染可能。予拔除右侧胸腔穿刺引流, 同时加用替考拉宁抗感染治疗, 第 1 天 0.4 g, ivd, q12h, 以后 0.4 g, ivd, qd, 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, 缓慢静滴时间 > 1 h。5 月 18 日患者发热, T 38.7 °C, 给予冰袋物理降温、赖氨匹

林 0.9 g+ 0.9% 氯化钠注射液 10 mL, iv 退热治疗后体温降至 36.6 °C, 后未再发热; 床旁指氧饱和度 100%。WBC 2.8 × 10⁹ · L⁻¹, N 67.4%。患者右侧静脉输液港留置时间长, 不排除感染可能, 予局麻下拔除静脉输液港。5 月 19 日患者 T 36.5 °C, 指氧饱和度 100%, 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音; 腹软, 无压痛反跳痛, 双下肢无水肿; hs-CRP 升高至 186.53 mg · L⁻¹。以硫酸黏菌素为基础的联合方案用至 22 d, 停用硫酸黏菌素和奥马环素。血液肿瘤患者免疫力低下, 长期应用抗菌药物, 目前痰液为白黏痰, 5 月 1 日肺泡灌洗液 mNGS 结果提示长孢洛德酵母菌; 患者近日病情反复, 感染指标持续升高, 加用替考拉宁治疗后 CRP 仍升高, 不排除真菌感染的可能性, 调整抗感染方案为替考拉宁联合卡泊芬净 (首剂 70 mg, 维持剂量 50 mg, ivd, qd) 抗感染治疗。5 月 20 日患者 T 36.5 °C, WBC 4.3 × 10⁹ · L⁻¹, N 90%, Plt 109 × 10⁹ · L⁻¹, hs-CRP 186.17 mg · L⁻¹, PCT 1.0 ng · mL⁻¹。5 月 21 日患者 hs-CRP 下降至 128.12 mg · L⁻¹。5 月 22 日 WBC 4.5 × 10⁹ · L⁻¹, N 78%, Plt 129 × 10⁹ · L⁻¹, hs-CRP 76.58 mg · L⁻¹, PCT 0.59 ng · mL⁻¹; 5 月 17 日、18 日送检血培养结果均为阴性。患者病情较前好转, 呼吸循环稳定, 自主咳痰能力较弱, 需要加强气道管理, Plt 及 WBC 升至正常, 感染较前控制, 予以顺利出院。

患者住院期间主要治疗药物见表 1, 住院期间外周血 N、hs-CRP、PCT 和体温变化情况见图 1。

表 1 患者住院期间主要药物治疗方案

Table 1. The main medication regimen during hospitalization for the patient

药物分类	药品名称	溶媒	用法用量	用药起止时间
抗感染药物	注射用硫酸黏菌素	5%GS 250 mL	首剂 125 万 U, 维持剂量 75 万 U, ivd, q12h	4 月 27 日—5 月 19 日
	注射用硫酸黏菌素	0.9%NS 10 mL	25 万, 雾化吸入, q12h	4 月 27 日—5 月 19 日
	注射用美罗培南	0.9%NS 100 mL	2 g, ivd, q8h	4 月 27 日—5 月 19 日
	注射用替考拉宁	0.9%NS 100 mL	前 3 剂 0.4 g, ivd, q12h, 维持剂量 0.2 g, ivd, qd	4 月 30 日—5 月 6 日
	注射用甲苯磺酸奥马环素	0.9%NS 100 mL	首剂 0.2 g, 维持剂量 0.1 g, ivd, qd	5 月 6 日—5 月 19 日
	注射用替考拉宁	0.9%NS 100 mL	前 3 剂 0.4 g, ivd, q12h, 维持剂量 0.2 g, ivd, qd	5 月 17 日—5 月 22 日

续表1

药物分类	药品名称	溶媒	用法用量	用药起止时间
	注射用卡泊芬净	0.9%NS 100 mL	首剂70 mg, 维持剂量50 mg, ivd, qd	5月19日—5月22日
升压药	重酒石酸间羟胺注射液	0.9%NS 40 mL	100 mg, 静脉泵入, qd	4月30日—5月10日
血浆及代用品	人血白蛋白		20 mg, ivd, qd	4月30日—5月8日
营养药	中长链脂肪乳氨基酸(16) 葡萄糖(36%)注射液		625 mL, ivd, qd	5月3日—5月22日
	肠内营养乳剂(TPF-T)		500 mL, 鼻饲, bid	5月12日—5月22日
祛痰药	盐酸氨溴索分散片		30 mg, 鼻饲, q8h	5月2日—5月22日
	乙酰半胱氨酸胶囊		0.2 g, 鼻饲, tid	5月2日—5月22日
	吸入用布地奈德混悬液		1 mg, 雾化吸入, q8h	5月2日—5月22日
	吸入用异丙托溴铵溶液		0.5 mg, 雾化吸入, q8h	5月2日—5月22日
微生态制剂	双歧杆菌三联活菌胶囊		420 mg, 鼻饲, tid	5月2日—5月22日
升血小板药	重组人血小板生成素注射液		15 000 U, sc, qd	5月1日/3日/4日/22日
止痛药	洛索洛芬钠片		60 mg, 鼻饲, bid	5月6日—5月15日
抗贫血药	琥珀酸亚铁片		0.1 g, 鼻饲, tid	5月2日—5月22日
	腺苷钴胺片		0.5 mg, 鼻饲, tid	5月2日—5月22日

注: GS. 葡萄糖注射液; NS. 氯化钠注射液。

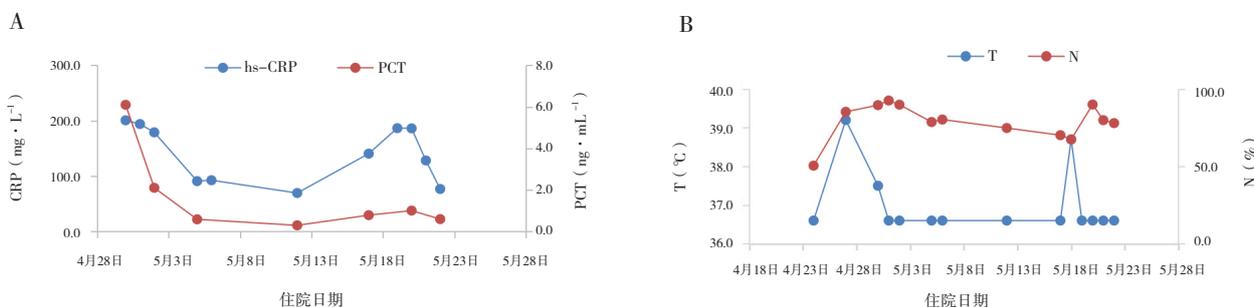


图1 住院期间患者hs-CRP、PCT和T、N水平变化

Figure 1. Changes of hs-CRP, PCT and T, N of the patient during hospitalization

注: A. hs-CRP与PCT变化; B. 体温与N变化。

2 讨论

2.1 初始采用硫酸黏菌素联合美罗培南抗感染治疗方案分析

我国血液肿瘤患者中分离出的CRKP,以产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)为主,占77.1%^[1]。针对KPC酶,目前指南推荐优先使用头孢他啶阿维巴坦治疗;其次可以选择其他抗菌药物的联合治疗方案,如以多黏菌素为基础的方案^[1]。文献^[4]报道,采用美罗培南联合替加环素、多黏菌素用药方案较替加环素、多黏菌素单药治疗,患者死亡率低。

依据2023年CHINET中国细菌耐药监测结果^[5],对CRKP最敏感的抗菌药物为替加环素,头孢他啶阿维巴坦和多黏菌素,耐药率分别为4.6%,11%和11.8%。而当时头孢他啶阿维巴坦价格较昂贵,替加环素对Plt和凝血功能有影响,故推荐静脉应用硫酸黏菌素。由于多黏菌素肺组织浓度较低,辅助雾化吸入多黏菌素治疗,有利于提高肺部组织药物浓度^[6-7]。指南推荐硫酸黏菌素吸入剂量为25万~50万U,每日2次。对于CRE,指南推荐如果美罗培南MIC ≤ 8 mg·L⁻¹,可采用大剂量美罗培南联合治疗,并延长每次静脉滴注时间至3 h^[8]。硫酸黏菌素主要使革兰阴性杆菌脂多

糖脱落,有利于美罗培南与细胞膜上青霉素结合蛋白结合,发挥抑制细胞壁合成的作用,同时也深入细胞膜内,产生氧化反应,释放自由基,最终使细胞裂解死亡。故临床药师建议采用硫酸黏菌素静脉滴注并雾化联合美罗培南抗感染治疗。

临床药师开展药学监护:①美罗培南溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,缓慢输注 3 h^[9]。②多黏菌素类药物的最常见的不良反应为肾毒性,首先用药期间应尽量避免与具有肾毒性的药物联用。同时由于多黏菌素血药浓度高低与抗菌效果、肾毒性紧密相关,指南^[7]建议开展 TDM,目标治疗药物浓度为多黏菌素 E 的 $C_{ss, avg}$ 达到 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,而发生肾毒性的危险因素为稳态血药谷浓度 $> 2.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。建议每 2~3 d 复查患者的 SCr、BUN 和尿量等肾功能指标,同时监测血药浓度。治疗期间,多黏菌素 E 稳态峰浓度 $2.77 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,稳态谷浓度 $1.43 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,计算其 $C_{ss, avg}$ $2.03 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;患者肾功能指标逐渐好转,停药时 SCr $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,尿常规指标(管型、红细胞、蛋白等)未见异常。③硫酸黏菌素雾化吸入可能发生以支气管痉挛为主的不良反应,该患者在给予雾化吸入硫酸黏菌素治疗期间未出现气道痉挛。

2.2 硫酸黏菌素联合美罗培南、替考拉宁抗感染治疗方案分析

4月30日患者神志不清,循环不稳定,输液港放置时间较长,不排除导管相关血流感染。患者前期采用的抗感染方案主要以抗革兰阴性杆菌为主,故加用替考拉宁抗阳性球菌。5月2日纤维支气管镜肺泡灌洗液 mNGS 结果提示纹带棒状杆菌(特异序列数 15967,相对丰度 66.59%)、肺炎克雷伯菌(耐药基因 KPC 等)、长孢洛德酵母菌。其中纹带棒杆菌序列数很高,故不排除其为致病菌的可能性。

纹带棒状杆菌为革兰阳性菌,属于一种机会性致病菌,通常存在于人的皮肤、口腔、咽喉、下呼吸道等处,毒力较弱,一般不引起感染^[10]。在机体免疫力低下、患有基础疾病的情况下,会导致感染^[10]。研究^[10]证实纹带棒状杆菌对万古霉素敏感,所以治疗首选万古霉素。此外对利奈唑胺、利福平也有较高的敏感性,对大环内酯类、四环素类、 β -内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药物的耐药性较高。目前患者肾功能不全,

应用硫酸黏菌素,同时联用万古霉素会增加肾毒性风险;且患者目前 Plt 偏低,而利奈唑胺可导致 Plt 降低;替考拉宁抗菌谱与万古霉素相似,该药蛋白结合率高,缓慢释放游离药物,从而降低肾脏毒性,同时较少引起血小板减少。因此结合患者病理生理特点及药物的药学特点,继续给予替考拉宁治疗。

临床药师开展药学监护:①替考拉宁输注过快可致红人综合征,静脉滴注时间应在 1 h 以上;②替考拉宁可导致皮疹,发生率 2.4%^[11],替考拉宁肾毒性发生率 0.35%^[11],虽不常见,在合用其他已知肾毒性药物时,需要密切监护患者尿常规和 SCr、BUN 值。患者治疗期间未发生上述不良反应。

5月5日患者 hs-CRP 显著降至 $90.78 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;PCT 显著降至 $0.58 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;咽拭子和痰培养结果回报为 CRKP(美罗培南 MIC $> 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。文献^[12-13]报道体外实验显示,对于 CRKP,硫酸黏菌素与美罗培南联用有协同作用。考虑当前治疗有效,继续当前联合方案治疗。

2.3 硫酸黏菌素联合奥马环素抗感染治疗方案分析

5月6日患者 WBC 降至 $2.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,Plt $41.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 仍较低;痰培养结果回报为 CRKP(美罗培南 MIC $> 8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

奥马环素是在米诺环素结构基础上进行 C9 位氨基修饰,获得的新型半合成氨基四环素,该修饰可帮助奥马环素克服细菌耐药性、改善药代动力学特性^[14]。国内批准的适应证为用于治疗敏感微生物所致的社区获得性细菌性肺炎,急性细菌性皮肤和皮肤结构感染。目前尚无医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎适应证,仍需进一步研究^[15]。米诺环素可用于 CRE 的治疗^[16],而 CRKP 对奥马环素的敏感性不低于米诺环素^[17]。考虑到替加环素对血液系统的不良反应如血小板减少和凝血功能异常,故尝试用硫酸黏菌素联合奥马环素治疗 CRKP 肺炎。肺泡灌洗液 mNGS 结果示纹带棒状杆菌,未检测出四环素耐药基因,故停用替考拉宁,尝试奥马环素兼顾用于纹带棒状杆菌的治疗。导致白细胞减少的抗菌药物主要是 β 内酰胺类、磺胺类、碳青霉烯类和氯霉素,发生率高于四环素类药物^[18]。美罗培南说明书描述引起白细胞减少的发生率、血小板减少发生率

为 0.1%~5%。奥马环素引起白细胞减少症的发生率小于 2%，未有血小板减少的描述。

临床药师开展药学监护：奥马环素最常见的不良反应包括轻度胃肠道反应（恶心、呕吐）、注射部位反应、丙氨酸转氨酶升高，天冬氨酸转氨酶升高、高血压、头痛、腹泻、便秘、失眠等亦较常见。用药期间监护是否有不良反应的发生。患者治疗期间未发生上述不良反应。

2.4 替考拉宁联合卡泊芬净抗感染治疗方案分析

5月17日患者 hs-CRP 和 PCT 明显升高；予拔除右侧胸腔穿刺引流，加用替考拉宁抗感染治疗。5月18日患者 T 38.7℃，予拔出右侧静脉输液港。5月19日患者 hs-CRP 升高至 186.53 mg·L⁻¹。危重患者发生导管相关血流感染后，易导致感染性休克和器官功能损害，无论是否拔出导管，均应立即给予经验性的抗感染治疗。导管相关血流感染的常见病原菌有：凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌及白色念珠菌等^[19]。免疫力低下患者，真菌感染率升高。患者白血病，免疫力低下，长期应用抗菌药物，目前痰液为白黏痰，加用替考拉宁治疗后 hs-CRP 仍升高，既往肺泡灌洗液 mNGS 结果提示长孢洛德酵母菌，目前抗感染方案未覆盖真菌，故经验性给予抗真菌治疗。长孢洛德酵母菌属于酵母菌的一种，是一种人类致病菌。该菌易感因素尚不明确，可能与恶性肿瘤、免疫抑制剂的长期使用、留置导管等有关。目前国际上尚无统一的药敏试验标准和药敏折点判断标准。有文献报道使用棘白菌素类药物如卡泊芬净治疗成功的病例^[20-21]。故抗感染方案调整为替考拉宁联合卡泊芬净抗感染治疗。

临床药师开展药学监护：①注射用醋酸卡泊芬净在含有葡萄糖的稀释剂中不稳定，不能使用含有葡萄糖（ α -D-葡萄糖）的稀释剂，溶媒应选择 0.9% 氯化钠注射液，使终浓度不超过 0.5 mg·mL⁻¹，缓慢地静脉输注 1h 以上。②用药期间注意监护卡泊芬净常见的不良反应：发热、头痛、呕吐、腹泻、恶心、肝酶水平升高、血肌酐升高、贫血（血红蛋白和红细胞压积降低）、静脉炎、呼吸困难、皮疹、心动过速、输液部位疼痛、低血压等。治疗期间未发生上述不良反应。

综上，本例为急性髓系白血病老年患者并发

CRKP 肺炎和泌尿系感染等。患者存在 CRKP 定植。本次住院期间多次痰培养和尿培养结果为 CRKP，伴有发热和 CRP、PCT 等炎症指标升高，影像学检查示肺炎，同时患者存在长期留置静脉输液港，不排除导管相关血流感染。医生和临床药师共同协作，依据老年患者感染的病理生理特点，根据患者临床症状、体温、hs-CRP、PCT 等主要感染指标动态变化、影像学检查、微生物培养结果及 mNGS 结果和抗菌药物的药动学/药效学（PK/PD），结合有关指南，采用基于静脉滴注并雾化硫酸黏菌素的联合抗感染方案，并首次尝试奥马环素作为美罗培南的序贯替代方案用于 CRKP 治疗。患者肺泡灌洗液 mNGS 结果示纹带棒状杆菌特异序列数和相对丰度较高，选用替考拉宁治疗，并首次尝试用奥马环素序贯治疗。临床药师对患者积极开展药学监护，包括药物不良反应监护和硫酸黏菌素的 TDM 等，多黏菌素 E 的 C_{ss, avg} 达到 2 mg·L⁻¹，谷浓度 < 2.3 mg·L⁻¹，保证药物治疗的有效性和安全性。另本例患者住院期间多次痰培养结果为 CRKP，药敏结果显示美罗培南 MIC > 8 μg·mL⁻¹。虽然美罗培南 MIC > 8 μg·mL⁻¹ 时不宜用于 CRKP 的治疗^[1,8]，但是本病例提示仍有一定效果，考虑是由于硫酸黏菌素和美罗培南有协同作用，另外采用美罗培南大剂量缓慢输注 3 h，利于保持较高的血清和组织药物浓度。

参考文献

- 1 中华医学会血液学分会，中国医师协会血液科医师分会. 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌（CRE）感染的诊治与防控中国专家共识（2020年版）[J]. 中华血液学杂志，2020，41(11): 881-889. [Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Management of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infection in patients with hematological malignancies: Chinese consensus (2020)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2020, 41(11): 881-889.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.001.
- 2 Zhang L, Zhai W, Lin Q, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in hematological patients: outcome of patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection and risk factors for progression to infection after rectal colonization[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(4):

- 527–529. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2019.06.023](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.023).
- 3 Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in neutropenic patients with hematologic malignancies[J]. *J Infect*, 2016, 73(4): 336–45. DOI: [10.1016/j.jinf.2016.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.002).
 - 4 Pascale R, Giannella M, Bartoletti M, et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(10): 819–827. DOI: [10.1080/14787210.2019.1673731](https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1673731).
 - 5 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 2023 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(6): 627–637. [Guo Y, Hu FP, Zhu DM. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China: report from the CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2023[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2024, 24(6): 627–637.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2024.06.001](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2024.06.001).
 - 6 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(10): 1194–1198. [Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Chinese Research Hospital Association of Evidence base and Translational Infectious Diseases. Chinese expert consensus on polymyxins in the clinical practice[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2019, 31(10): 1194–1198.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003).
 - 7 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 292–310. [Infectious Diseases Society of China, Chinese Thoracic Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, et al. Multi-disciplinary expert consensus on the optimal clinical use of the polymyxins in China[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2021, 44(4): 292–310.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091).
 - 8 曾玫, 夏君, 宗志勇, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊断、治疗及防控指南 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(2): 135–151. DOI: [10.16718/j.1009-7708.2024.02.002](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2024.02.002).
 - 9 Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, et al. Evaluation of meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(8): 763–771. DOI: [10.1177/0885066618784264](https://doi.org/10.1177/0885066618784264).
 - 10 余红雨, 杨培勇, 廖国豪, 等. 纹带棒状杆菌感染研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(1): 123–128. [Yu HY, Yang PY, Liao GH, et al. Advances in *Corynebacterium striatum* infection[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2023, 22(1): 123–128.] DOI: [10.12138/j.issn.1671-9638.20232717](https://doi.org/10.12138/j.issn.1671-9638.20232717).
 - 11 Shea KW, Cunha BA. Teicoplanin[J]. *Med Clin North Am*, 1995, 79(4): 833–844. DOI: [10.1016/s0025-7125\(16\)30042-6](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30042-6).
 - 12 Mantzana P, Protonotariou E, Kassomenaki A, et al. *In-vitro* synergistic activity of antimicrobial combinations against carbapenem- and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(1): 93. DOI: [10.3390/antibiotics12010093](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010093).
 - 13 Dhandapani S, Sistla S, Gunalan A, et al. *In-vitro* synergistic activity of colistin and meropenem against clinical isolates of carbapenem resistant *E.coli* and *Klebsiella pneumoniae* by checkerboard method[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2021, 39(1): 6–10. DOI: [10.1016/j.ijmmb.2020.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.018).
 - 14 董璐瑶, 李国庆, 游雪甫, 等. 奥玛环素研究进展 [J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(1): 48–56. DOI: [10.3969/j.issn.1673-713X.2020.01.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-713X.2020.01.009).
 - 15 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组, 中华预防医学会医院感染控制分会, 中国药理学临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(30): 2281–2296. [Editing Group for Multidisciplinary Expert Consensus on the Rational Use of Tetracyclines Commonly Used in Clinical Practice, Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Clinical Pharmacology Branch of Chinese Pharmacological Society. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(30): 2281–2296.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389).
 - 16 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共

- 识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20210219-00438](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210219-00438).
- 17 李耘, 郑波, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究(CARST) 2021—2022年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3525-3544. [Li Y, Zheng B, Xue F, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms: results from China antimicrobial resistance surveillance trial (CARST) program, 2021—2022[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(23): 3525-3544.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.23.037](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.23.037).
- 18 刘金梁, 陈佰义. 中性粒细胞减少症与药物不良反应[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 474-478. [Liu JL, Chen BY. Agranulocytosis and adverse drug reaction[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2011, 11(6): 474-478.] <https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/>
- [Detail?id=Periodical Paper_zgkgrhlzz201106015](https://doi.org/10.3321/j.issn:0578-1426.2008.08.031).
- 19 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关感染的预防与治疗指南(2007)[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(8): 691-699. DOI: [10.3321/j.issn:0578-1426.2008.08.031](https://doi.org/10.3321/j.issn:0578-1426.2008.08.031).
- 20 Gourav S, Xess I, Xess AB, et al. *Lodderomyces elongisporus* fungemia in a patient with previous cardiac surgery: case report and review of literature[J]. Med Mycol Case Rep, 2023, 40: 40-43. DOI: [10.1016/j.mmcr.2023.03.002](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2023.03.002).
- 21 Asai N, Shibata Y, Nakamura A, et al. Three successfully treated cases of *Lodderomyces elongisporus* fungemia: case reports and a review of the literature[J]. Microorganisms, 2023, 11(4): 1076. DOI: [10.3390/microorganisms11041076](https://doi.org/10.3390/microorganisms11041076).

收稿日期: 2024年08月27日 修回日期: 2024年12月06日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡