

· 实践与交流 ·

1例广泛耐药肺炎克雷伯菌所致呼吸机相关性肺炎治疗的药学实践



原明璐¹, 曾 炜², 王根柱¹, 王小莹¹, 李忠东¹

1. 国家电网公司北京电力医院/首都医科大学电力教学医院药剂科(北京 100073)

2. 国家电网公司北京电力医院/首都医科大学电力教学医院神经外科(北京 100073)

【摘要】 本文报道 1 例颅脑术后合并肾功能不全、电解质紊乱患者出现广泛耐药肺炎克雷伯菌导致呼吸机相关性肺炎的诊疗过程。临床药师根据患者的病理生理特点、细菌流行病学特点、细菌培养结果,结合最新指南、抗菌药物药代动力学/药效动力学特点,提出头孢他啶阿维巴坦全剂量给药的抗感染方案建议并被医师采纳。当头孢他啶阿维巴坦治疗效果不佳、缺乏指南推荐方案时,临床药师结合临床经验,建议使用硫酸黏菌素+替加环素,为医师采纳同时实施不良反应监护和硫酸黏菌素血药浓度监测。最终患者的肺部感染得到有效控制,体温、外周血细胞计数等炎症指标降至正常,未发生药品不良反应,顺利转至康复机构。临床药师追踪国内外前沿用药知识,推荐先进药物治疗方案用于临床,协助重症感染病例的治疗,在临床团队中可发挥积极作用。

【关键词】 广泛耐药肺炎克雷伯菌;呼吸机相关性肺炎;抗感染治疗;头孢他啶阿维巴坦;硫酸黏菌素;药学监护

【中图分类号】 R 97 **【文献标识码】** A

Pharmaceutical practice in the treatment of one case of ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

YUAN Minglu¹, ZENG Wei², WANG Genzhu¹, WANG Xiaoying¹, LI Zhongdong¹

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

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

Corresponding author: LI Zhongdong, Email: zhd1009@126.com

【Abstract】 This article reports a postcraniotomy patient with renal insufficiency and electrolyte imbalance who developed ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. According to the patient's pathophysiological characteristics, bacterial epidemiological characteristics, and bacterial culture results, combined with the latest guidelines and the pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics of antibiotics, a full-dose ceftazidime/avibactam regimen was initially suggested by the clinical pharmacist, and which was adopted by doctor. When the effect of ceftazidime/avibactam was poor and no guideline-recommended alternatives were available, the clinical pharmacist, in conjunction with clinical

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502037

基金项目: 北京电力医院博士基金项目(B2021001)

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

experience, proposed a combination therapy of colistin sulfate and tigecycline, with the implementation of adverse reaction monitoring and mucin sulfate blood concentration monitoring. Finally, the pneumonia was effectively controlled, the inflammatory indicators such as temperature and the white blood cell count returned to normal, no adverse drug reactions occurred, and the patient was successfully transferred to the rehabilitation institution. Clinical pharmacists stay updated on the latest medication knowledge both domestically and internationally, recommend advanced drug treatment protocols for clinical practice, assist in managing severe infections, and play an important role in the clinical team.

【Keywords】 Extensively drug resistant *Klebsiella pneumoniae*; Ventilator-associated pneumonia; Anti-infective treatment; Ceftazidime avibactam; Colistin sulfate; Pharmaceutical care

神经外科颅脑术后的患者由于呼吸中枢受损、吞咽障碍、长期卧床，再合并误吸、排痰不利等因素，常会出现呼吸障碍，需行气管插管机械通气。然而，气管插管导致呼吸道暴露于污染环境中，并导致口咽部定植菌进入下呼吸道，常会引发呼吸机相关性肺炎（ventilator associated pneumonia, VAP）^[1]。文献^[2]报道，我国神经重症患者 VAP 发病率在（8.4~49.3）/1 000 机械通气日，是神经外科最常见的医院获得性感染之一。肺炎克雷伯菌是 VAP 的常见病原菌，随着广谱抗菌药物特别是碳青霉烯类药物的广泛应用，耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP）的检出率逐渐上升。中国细菌耐药监测网数据^[3]显示，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 2023 年的 22.5% 和 23.6%。CRKP 通常具有广泛耐药或全耐药的特点。美国感染病学学会 2024 耐药革兰阴性菌感染治疗指南^[4]推荐的药物仅有头孢他啶阿维巴坦在中国上市，当该药治疗效果不佳或 CRKP 对其耐药时，指南并未推荐后续治疗方案，此时再联合氨曲南可能难以获得临床收益^[5]，而多黏菌素类药物具有肾毒性，若患者合并肾功能不全等基础疾病，往往陷入无药可用的境地，对临床抗感染治疗提出了巨大挑战。本文报道临床药师参与 1 例广泛耐药肺炎克雷伯菌（extensively drug resistant *Klebsiella pneumoniae*, XDRKP）致 VAP 的抗感染方案调整并实施全程药学监护，为临床相似病例提供参考。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 基本情况

患者，男性，38 岁，身高 180 cm，体重 85 kg。2024 年 3 月 6 日，患者无明显诱因突发意识障碍，呼之不应，伴呕吐胃内容物及少量血性液体，右侧肢体活动不利，无四肢抽搐发作，120 急救车送至我院急诊。头颅 CT 检查示“左侧基底节大面积脑出血，脑疝形成”，收入神经外科，入院诊断：颅脑出血（基底节区，左）、意识障碍、慢性肾功能不全、高血压。患者既往高血压病史 5 年，未规律服用降压药物，家属诉患者血压控制较差，收缩压约 160~200 mmHg；发现慢性肾功能不全半年，未规范治疗。

1.2 抗感染治疗经过

3 月 6 日，行去骨瓣颅内血肿清除术，术后患者浅昏迷，予以气管插管接呼吸机辅助呼吸（模式：SIMV+PS，潮气量：450 mL，呼吸频率：16 次/分，氧浓度：45%，PS：10 cmH₂O）。体检：T 36.5℃，P 96 次/分，R 28 次/分，BP 230/130 mmHg；给予乌拉地尔注射液静脉泵入降压。实验室检查：外周血白细胞计数（white blood cell, WBC） $24.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞百分比（neutrophil ratio, N）95.2%，高敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP） $1.58 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，血肌酐（serum creatinine, SCr） $335 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ，血尿素氮（blood urea nitrogen, BUN） $12.64 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ，钠离子（Na⁺） $141.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。胸部 CT 示：双肺少许炎症。医师加用注射用头孢呋辛 1.5 g，ivd，q8h。3 月 12 日，患者神志转醒，体温正常，呼吸平稳，停用呼吸机。复查 WBC $11 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 86%，SCr $659 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ，BUN $29.84 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ，Na⁺ $150.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。患者尿少，

约 $50 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ ，加用 5% 葡萄糖注射液、呋塞米注射液补液利尿治疗后可维持出入量基本平衡。

3 月 15 日，患者发热至 39°C ，咳白色黏痰，量约 $30 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ ，双肺可闻及散在湿啰音。WBC $16.1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 86.5%，hs-CRP $3.66 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，SCr $645 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，BUN $32.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ， Na^+ $152.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸部 CT 示：双肺炎症范围增加，双侧少量胸腔积液。医师调整抗菌药物为注射用美罗培南 1.0 g ，ivd，q12h。3 月 19 日，第 1 次痰培养（3 月 15 日标本）回报 XDRKP，仅对替加环素敏感，美罗培南最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC） $\geq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3 月 20 日，患者最高体温 38.5°C ，呼吸急促伴喘憋，最大呼吸频率 38 次/分，给予经纤维支气管镜引导下吸痰，吸出约 100 mL 白色黏痰，给予面罩高流量吸氧（氧浓度 100%，流量 $40 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ）后患者喘憋缓解。急查 WBC $24.7 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 91.5%，SCr $593 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，BUN $33.65 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ， Na^+ $151.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；胸部 CT 示：与 3 月 15 日相比，双肺新发炎症，双侧胸腔积液增多，双肺下叶膨胀不全。临床药师考虑虽然患者 SCr 较入院显著升高，但 BUN/SCr > 10 ，可能存在肾前性因素。根据患者痰培养结果和肾功能水平，建议抗感染方案调整为注射用头孢他啶阿维巴坦 2.5 g ，ivd，q12h（前 3 d 2.5 g ，q8h）。医师采纳该方案，并取得患者家属知情同意。头孢他啶阿维巴坦常见胃肠道不良反应，临床药师指导护士，该药应缓慢滴注 1 h（41 滴/分），同时抬高床头，避免误吸。

3 月 25 日，患者体温正常，呼吸平稳，痰量显著减少（约 $50 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ ）。WBC $12 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 90%，hs-CRP $3.02 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，降钙素原（procalcitonin，PCT） $0.26 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，SCr $459 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，BUN $33.51 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ， Na^+ $150.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸部 CT 示：双肺炎症及胸腔积液较 3 月 20 日明显减少。第 2 次痰培养（3 月 20 日标本）再次回报 XDRKP，药敏结果同 3 月 19 日。

3 月 29 日，患者再次发热，最高体温 38.3°C ，P 106 次/分，R 30 次/分，痰量增加至 $80 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 。急查 WBC $16.6 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 90.7%，hs-CRP $18.71 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，PCT $1.78 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，SCr $565 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，BUN $33.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ， Na^+ $149.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。第 3 次痰培养（3 月 25 日标本）再次回报 XDRKP，

药敏结果同 3 月 19 日。临床药师考虑存在对头孢他啶阿维巴坦耐药菌株，建议取患者深部痰行二代基因测序，明确细菌耐药基因，患者家属基于经济因素拒绝。临床药师结合药敏试验结果及临床经验，建议将抗感染方案调整为注射用硫酸黏菌素 75 万 U ，ivd，q12h（首剂 125 万 U ），每次静滴 3 h，并建议首剂滴注结束后、第 4 剂给药前 30 min 及第 4 剂给药后分别从对侧手臂抽血检测血药浓度；同时给予注射用替加环素 100 mg ，ivd，q12h（首剂 200 mg ），以 0.9% 氯化钠注射液稀释成 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，每次静滴 1 h。医师采纳该方案，并取得患者家属同意。

3 月 31 日，监测硫酸黏菌素首剂峰浓度 $0.924 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，稳态峰浓度 $1.326 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，稳态谷浓度 $0.834 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。4 月 5 日，患者体温正常，痰量减少至 $20 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ 。WBC $8.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 74.4%，SCr $492 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，BUN $26.28 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ， Na^+ $142.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸部 CT 示：双肺炎症较 3 月 25 日进一步好转，胸腔积液基本消失。患者当日转入康复机构康复治疗。

2024 年 5 月 8 日临床药师电话回访，患者康复治疗期间，肺部感染控制稳定，肾功能未见恶化。2025 年 2 月 28 日，临床药师再次电话回访，患者病情平稳，康复情况良好。

患者住院期间 WBC、N 的变化情况见图 1；患者住院期间 SCr、BUN 的变化情况见图 2。

2 讨论

2.1 头孢他啶阿维巴坦抗 XDRKP 的抗感染方案分析

2.1.1 耐药机制分析

患者入院首次痰培养结果提示 XDRKP。产

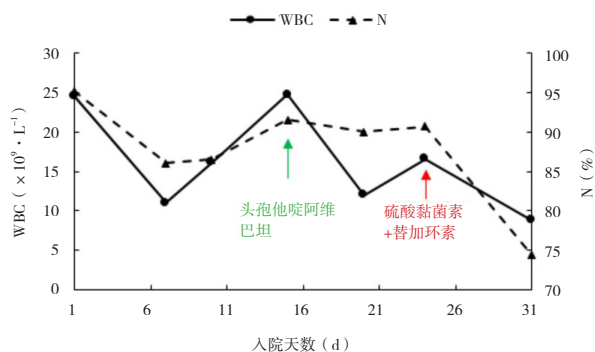


图1 患者住院期间WBC、N的变化情况

Figure 1. Changes in WBC and N of the patient during hospitalization

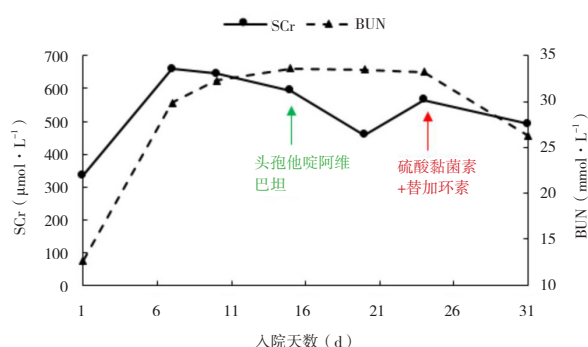


图2 患者住院期间SCr、BUN变化趋势

Figure 2. Changes in SCr and BUN of the patient during hospitalization

生碳青霉烯 (*K. pneumoniae* carbapenemase, KPC) 酶是肺炎克雷伯菌产生耐药性最主要的机制^[4,6], 根据 Ambler 分类, KPC 酶可分为 A 类 (以 KPC 酶为主)、B 类 (以 NDM、IMP 和 VIM 型为主) 和 D 类 (以 OXA-48 酶为主)^[7], 中国细菌耐药监测网数据^[3]显示, 耐碳青霉烯肠杆菌 (*carbapenem resistant Enterobacteriaceae*, CRE) 产 KPC 酶最普遍。因此, 临床药师考虑患者主要致病菌为产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌。

2.1.2 药物选择分析

针对产 KPC 酶 CRKP 的治疗, 美国感染病学会 2024 耐药革兰阴性菌感染治疗指南^[4]推荐使用头孢地尔或头孢他啶阿维巴坦、美罗培南法朋巴坦、亚胺培南西司他丁瑞来巴坦等新型 β -内酰胺类药物/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂, 但这些药物中仅有头孢他啶阿维巴坦在中国上市。头孢他啶通过抑制青霉素结合蛋白, 抑制细菌细胞壁的合成, 从而导致细菌死亡。阿维巴坦通过非共价键与 β -内酰胺酶结合区结合, 能恢复头孢他啶对因产生 Ambler A 类、C 类 (AmpC 酶) 和部分 D 类碳青霉烯酶而耐药的 CRE 活性。研究显示, 治疗 CRE 感染时头孢他啶阿维巴坦单药治疗就能显著降低死亡率 ($P=0.008$)^[8], 且疗效与联合治疗差异无统计学意义 ($P=0.47$)^[9]。因此, 临床药师建议使用头孢他啶阿维巴坦单药治疗。

3 月 20 日患者 SCr 为 $593 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 根据 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr) 为 $18 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 属于重度肾功能不全。临床药师分析可能存在术后应激、感染、入量不足等肾前性等因素, 不能代表患者肾功能的真实水平, 因此采用 3 月 6 日的数据 (SCr

$335 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, Ccr $32 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)。根据头孢他啶阿维巴坦说明书, Ccr 为 $31 \sim 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者应使用 1.25 g , q8h, 但该药的规格为每支 2.5 g , 此种给药方式将导致每天浪费 1.5 支药品, 该药价格较高, 家属难以接受。有文献^[10]报道, 头孢他啶阿维巴坦全剂量的给药方式可减少与小瓶碎片相关的给药错误、护士的劳动力和医疗成本, 且不良反应不会显著升高。头孢他啶阿维巴坦在中重度肾功能不全并超重患者体内半衰期为 $15 \sim 20 \text{ h}$ ^[11], 3 d 可达到稳态血药浓度。本例患者合并重症感染、肾功能不全、超重 (身体质量指数 $26 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) 等多种因素, 为了能快速达到有效治疗浓度, 结合该药的药代动力学/药效动力学特点和药物经济学原则, 临床药师建议前 3 d 使用头孢他啶阿维巴坦 2.5 g , q8h, 3 d 后改为 2.5 g , q12h。使用该方案 5 d, 患者体温恢复正常, 痰量减少, 其他炎症指标及胸部 CT 也显著好转, 表明抗感染方案有效。

2.2 硫酸黏菌素+替加环素抗XDRKP的抗感染方案分析

2.2.1 耐药机制分析

3 月 29 日患者再次发热至 $38.3 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 痰量增多, hs-CRP、PCT 也较前升高, 提示肺部感染有加重趋势。

中国细菌耐药性监测网 2023 年数据^[3]显示, CRKP 对头孢他啶阿维巴坦的耐药率为 11%, 其中高达 50%~90% 为产金属 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌 (metallo- β -lactamase-producing *K. pneumoniae*, MBL-KP)^[12], 因为阿维巴坦对金属 β -内酰胺酶无效, 且 MBL-KP 在曾使用头孢他啶阿维巴坦治疗的患者中检出率更高^[13]。本例患者使用头孢他啶阿维巴坦治疗已 9 d, 体温和炎症指标先下降后上升, 临床药师分析可能出现 MBL-KP。

2.2.2 药物选择分析

针对 MBL-KP 的治疗, 指南推荐使用头孢他啶阿维巴坦 + 氨曲南^[5], 然而有文献^[5]报道在头孢他啶阿维巴坦治疗过程中出现的 MBL-KP, 再联合氨曲南治疗效果不佳。因此, 头孢他啶阿维巴坦 + 氨曲南的治疗方案对本患者已不适用, 亟待新的抗 CRKP 方案。

多篇文献^[12, 14-17]指出, 当美罗培南的 MIC $> 8 \sim 16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 可选择以替加环素或多黏菌素

为基础的联合治疗方案,联合药物包括氨基糖苷类药物和磷霉素钠。氨基糖苷类药物肾毒性大,患者重度肾功能不全,不宜使用。磷霉素钠中钠离子含量较高,患者存在高钠血症,也不宜使用。患者痰培养显示对替加环素敏感,且替加环素90%经肝脏代谢,其作用不受肾功能影响。多黏菌素分子中的聚阳离子环与细菌细胞外膜的磷酸基结合,导致其通透性增加,有利于替加环素穿过细胞外膜进入细菌与细菌核糖体30S亚基结合,抑制细菌蛋白质的合成。多项研究^[18-20]分析显示,多黏菌素和替加环素可发挥协同抗菌作用,降低MIC,大大降低重症患者的死亡率。既往认为肾功能不全患者使用多黏菌素类药物风险较高,有文献^[21-22]报道可在严密血药浓度监测条件下使用多黏菌素类药物。

目前应用于临床的多黏菌素类药物中,多黏菌素E甲磺酸钠需要在体内转化为活性的硫酸黏菌素发挥作用,重症患者体内的药代动力学表明其达峰时间通常为6~7 h,起效较慢^[22];另外,多黏菌素E甲磺酸钠主要经肾排泄,肾毒性大,不适用于该患者。硫酸多黏菌素B和硫酸黏菌素均为药物活性形式,静脉给药后起效迅速,并且两药均不经肾排泄。两项队列研究^[23-24]显示,硫酸黏菌素的肾毒性明显低于硫酸多黏菌素B,并且肾功能不全患者使用硫酸黏菌素时不需调整用药剂量。

结合以上分析,硫酸黏菌素+替加环素的治疗方案对该患者相对安全。使用该治疗方案7 d,患者体温、血常规降至正常,痰量减少,生命体征平稳,顺利转至康复医院。

2.2.3 硫酸黏菌素的药学监护策略

肾毒性是限制多黏菌素临床应用的重要因素。患者SCr明显异常,临床药师建议使用硫酸黏菌素期间增加补液量,使尿量大于每天2 L,降低药物在肾脏的浓度,降低肾损害风险,同时建议监测患者出入量,每2~3 d复查患者的SCr、BUN、Ccr等指标变化。结果使用硫酸黏菌素治疗后,患者的SCr、BUN等肾功能指标仅略有下降。

多黏菌素的有效稳态平均血药浓度($C_{ss, avg}$)为 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,但当 $C_{ss, avg} > 2.42 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时肾毒性发生率及严重性明显升高,即多黏菌素的有效浓度与肾毒性浓度几乎重合^[21]。该例患者肾功能不全,提示在使用多黏菌素类时,可能发生因药

物蓄积、血药浓度过高导致肾功能进一步损伤,为保证该药的安全性和有效性,有必要进行血药浓度监测。监测结果显示,患者的首剂峰浓度、稳态峰浓度和稳态谷浓度均在安全范围内。

2.2.4 替加环素的药学监护策略

替加环素最常见的不良反应是胃肠道症状,发生率与剂量有关,使用止吐药是否可预防尚不清楚^[25]。患者存在肾功能不全,且替加环素致胃肠道不良反应风险较高,临床药师建议使用替加环素期间抬高床头,避免误吸,同时加强翻身拍背吸痰和变动体位,帮助促进肠道循环。

替加环素可能引起剂量依赖性血液系统异常,包括血浆纤维蛋白原降低、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间增加、国际标准化比值升高以及血细胞减少。这些不良反应通常在治疗时间超过2周或肝肾功能不全患者中更容易发生^[26]。临床药师建议使用替加环素期间,每2~3 d复查外周血常规和凝血指标。结果患者用药期间未发生血液系统不良反应。

替加环素相关性肝损伤的发生率为5.7%,以胆汁淤积型肝损伤为主,大多发生在用药后4~12 d^[27]。大剂量、长疗程($> 14 \text{ d}$)用药、基础肝损伤、疾病严重程度及合用肝毒性药物可能会增加肝损伤的发生风险^[28]。患者使用替加环素前肝功能正常,临床药师建议使用替加环素期间避免合用肝毒性药物,每2~3 d复查肝功能。患者用药期间未发生肝功能损伤。

本文介绍临床药师参与1例XDRKP致呼吸机相关性肺炎的治疗。临床药师根据患者病理生理特点和药物的药理学特点,结合指南和最新文献研究,先后定制了头孢他啶阿维巴坦、硫酸黏菌素+替加环素的治疗方案并实施全程药学监护,包括药物不良反应监护和硫酸黏菌素的血药浓度等。最终患者的肺部感染得到有效控制,未出现药物不良反应。既往研究认为多黏菌素类药物肾毒性大,对其临床应用造成了巨大的限制,本案例将硫酸黏菌素用于重度肾功能不全患者,结果患者肾功能不全并未加重,SCr、BUN等指标反而下降,提示肾功能不全患者使用硫酸黏菌素能够获得良好的临床效果,且相对安全。本文的局限性在于抗菌药物的选择仅依赖痰培养结果和临床药师的临床经验,未进行细菌耐药基因检测,无法全面评估细菌的耐药性,可能导致对潜在耐

药风险的忽视, 影响治疗方案的优化。因此, 未来研究应结合耐药基因检测, 为临床治疗和感染控制提供更可靠的依据。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006](#).
- 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识 (2017) [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(21): 1607-1614. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.005](#).
- 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, et al. 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](#).
- Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections[J/OL]. Clin Infect Dis, 2024: ciae403. Online ahead of print. DOI: [10.1093/cid/ciae403](#).
- 王根柱, 王小营, 李忠东. 1 例头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗重症肺炎失败后的药物治疗策略分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(3): 342-348. [Wang GZ, Wang XY, Li ZD. Strategy analysis of a case of failure in the treatment of severe pneumonia with ceftazidime avibactam and aztreonam[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(3): 342-348.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202311035](#).
- S Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(2): 234. DOI: [10.3390/antibiotics12020234](#).
- 茹硕琦, 杨建坤, 滕菲, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染治疗药物及治疗策略研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(4): 518-523. [Ru SQ, Yang JK, Teng F, et al. Latest researches on the antimicrobial agents and treatment strategy for the infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2023, 23(4): 518-523.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2023.04.020](#).
- Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(3): 355-364. DOI: [10.1093/cid/ciy492](#).
- Hsu W, Chuang MH, Tsai WW, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systemic review and Meta-analysis[J]. Infection, 2024, 52(5): 2029-2042. DOI: [10.1007/s15010-024-02277-y](#).
- Dheyriat L, Bourguignon L, Perpoint T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations of cost-effective dosage regimens of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam in patients with renal impairment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(3): e0210421. DOI: [10.1128/AAC.02104-21](#).
- Veillette JJ, Truong J, Forland SC. Pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam in two patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and renal impairment[J]. Harmacotherapy, 2016, 36(11): e172-e177. DOI: [10.1002/phar.1840](#).
- 赵圆祺, 程明璟, 熊苗苗, 等. 头孢他啶 / 阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(8): 1047-1052. [Zhao YQ, Cheng MJ, Xiong MM, et al. Advances of ceftazidime/avibactam in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiellae pneumonia* infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2024, 23(8): 1047-1052.] DOI: [10.12138/j.issn.1671-9638.20245118](#).
- Oliva A, Campogiani L, Savelloni G, et al. Clinical characteristics and outcome of ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a retrospective, observational, 2-center clinical study[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(7): ofad327. DOI: [10.1093/ofid/ofad327](#).
- Russo A, Fusco P, Morrone HL, et al. New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumonia*[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2023, 21(1): 41-55. DOI: [10.1080/14787210.2023.2151435](#).
- Zeng M, Xia J, Zong Z, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(4): 653-671. DOI: [10.1016/j.jmii.2023.01.017](#).
- 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](#).
- 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. DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091](#).
- Park S, Choi J, Shin D, et al. Conversion to colistin susceptibility by tigecycline exposure in colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its implications to combination therapy[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(1): 107017. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2023.107017](#).

- 19 Huang YS, Yang JL, Wang JT, et al. Evaluation of the synergistic effect of eravacycline and tigecycline against carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Infect Public Health, 2024, 17(5): 929–937. DOI: [10.1016/j.jiph.2024.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.03.027).
- 20 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, 中国药理学会临床药理分会. 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. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389).
- 21 Wang X, Sun Q, Li X, et al. Novel method for determination of colistin sulfate in human plasma by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and its clinical applications in critically ill patients[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2024, 127: 107502. DOI: [10.1016/j.vascn.2024.107502](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2024.107502).
- 22 Zabidi MS, Abu Bakar R, Musa N, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate sodium and colistin in critically ill patients: a systematic review[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(9): 903. DOI: [10.3390/ph14090903](https://doi.org/10.3390/ph14090903).
- 23 Yang QJ, Xiang BX, Song MH, et al. Acute kidney injury with intravenous colistin sulfate compared with polymyxin B in critically ill patients: a real-world, retrospective cohort study[J]. Pharmacotherapy, 2024, 44(8): 631–641. DOI: [10.1002/phar.4601](https://doi.org/10.1002/phar.4601).
- 24 Zhang Y, Dong R, Huang Y, et al. Acute kidney injury associated with colistin sulfate vs. polymyxin B sulfate therapy: a real-world, retrospective cohort study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(1): 107031. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2023.107031](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107031).
- 25 Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(7): 1003–1022. DOI: [10.1007/s10096-020-04121-1](https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1).
- 26 李巧, 倪敏, 颜玉颖, 等. 替加环素致凝血功能异常的临床回顾分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(10): 1099–1106. [Li Q, Ni M, Yan YY, et al. Clinical retrospective analysis of coagulation abnormalities caused by tigecycline[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(10): 1099–1106.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407052](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407052).
- 27 Shi X, Zuo C, Yu L, et al. Real-world data of tigecycline-associated drug-induced liver injury among patients in China: a 3-year retrospective study as assessed by the updated RUCAM[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 761167. DOI: [10.3389/fphar.2021.761167](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.761167).
- 28 王婷婷, 赵宇晗, 刘佩本, 等. 替加环素相关性肝损伤的研究进展 [J]. 医药导报, 2023, 42(8): 1186–1191. [Wang TT, Zhao YH, Liu PB, et al. Research progress of tigecycline-associated liver injury[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(8): 1186–1191.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.08.016](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.08.016).
- 收稿日期: 2025 年 02 月 14 日 修回日期: 2025 年 06 月 03 日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡