



铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽莎白菌肺部感染的病例分析

尹小娟, 台力丽, 肖俊峰, 季波

Analysis of pulmonary infection of *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis*

YIN Xiaojuan, TAI Lili, XIAO Junfeng, JI Bo

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202310042>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

T > MIC% 指导优化的哌拉西林/他唑巴坦抗菌方案对59例铜绿假单胞菌感染患者的临床观察

Clinical observation of piperacillin/tazobactam's optimized regimen formulated by *T* > MIC% for 59 patients with *P.aeruginosa* infection

药学实践与服务. 2017, 35(3): 262-266 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.017

一例沙门菌感染伴抗菌药过敏患者的病例分析

A case analysis of a patient with salmonella infection and allergy to antibiotics

药学实践与服务. 2021, 39(5): 468-471 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202103009

临床药师参与1例妊娠合并肠道艰难梭菌感染治疗的药学实践

Clinical pharmacist participation in the treatment of a pregnancy complicated with *Clostridium difficile* infection

药学实践与服务. 2021, 39(2): 182-185 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202008016

血流感染患者血清降钙素原水平与病原菌的相关性分析

Correlational analysis of procalcitonin levels between gram-positive and gram-negative bloodstream infection

药学实践与服务. 2018, 36(5): 450-452 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.015

临床药师对抗感染治疗方案评价方法的探讨

Discussion on evaluation method of anti-infective therapy by clinical pharmacist

药学实践与服务. 2017, 35(1): 70-72 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.017

不同用药方案治疗支原体肺炎合并细菌感染的成本效果分析

Cost and effectiveness analysis on different schemes in the treatment of mycoplasma pneumonia complicated with bacterial infection

药学实践与服务. 2017, 35(4): 375-378 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.022



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽莎白菌肺部感染的病例分析

尹小娟¹, 台力丽², 肖俊峰², 季波² (1. 佛山市禅城区人民医院, 广东 佛山, 52800; 2. 南部战区总医院药学部, 广东 广州, 510000)

[摘要] 目的 探讨脑出血患者出现铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽莎白菌感染的危险因素及抗菌药物治疗方案。方法 临床药师参与1例脑出血患者铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽莎白菌肺部感染的治疗过程, 通过查阅文献资料, 并结合患者病情、病史、用药史及相关检查结果, 分析按蚊伊丽莎白菌致病的危险因素并提出抗菌药治疗方案。结果 临床药师基于感染部位、混合细菌感染特点、抗菌药药动学/药效学特性等, 在抗感染方案调整为临床医师提出的用药建议后, 患者全身感染得到有效控制。结论 按蚊伊丽莎白菌为条件致病菌, 毒力较低, 不易感染健康人群。但当患者免疫力低时易转化为致病菌, 需引起重视。

[关键词] 按蚊伊丽莎白菌; 铜绿假单胞菌; 肺部感染

[文章编号] 2097-2024(2024)05-0223-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202310042

Analysis of pulmonary infection of *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis*

YIN Xiaojuan¹, TAI Lili², XIAO Junfeng², JI Bo² (1. Chancheng District People's Hospital of Foshan, Foshan 52800, China; 2. Department of Pharmacy, Southern Theater Command General Hospital, Guangzhou 510000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of infection of *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis* in patients with cerebral hemorrhage and the antimicrobial treatment plan. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis* in a patient with cerebral hemorrhage. The risk factors of *Elizabethkingia anophelis* infection and antimicrobial treatment plan were analyzed by referring to literature and combining the patient's condition, medical history, drug use history and related examination results. **Results** Based on the infection site, the characteristics of mixed bacterial infection, and the metabolic/pharmacodynamic characteristics of antimicrobial agents, clinical pharmacists made drug recommendations for clinicians in the adjustment of anti-infection protocols, and patients' systemic infections were effectively controlled. **Conclusion** *Elizabethkingia anophelis* is a conditional pathogen with low virulence and is not easy to infect healthy people. When the patient's immunity is low, it is easy to transform into pathogenic bacteria, which should be paid attention to.

[Key words] *Elizabethkingia anophelis*; *Pseudomonas aeruginosa*; pulmonary infection

按蚊伊丽莎白菌是一种需氧、无动力、氧化酶阳性、吡嗪阳性、非发酵革兰阴性杆菌, 属于黄杆菌科伊丽莎白菌属^[1]。其主要存在于医院环境中, 如ICU病房、儿科病房、外科病房、骨科病房的增氧机、水槽排水管、过滤器和导管^[2]。术后患者或患有基础疾病的老年人是其易感群体^[3,4]。本文报道1例因脑出血入住ICU患者铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽莎白菌肺部重症感染的治疗过程, 探讨了脑出血患者肺部出现铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽

莎白菌感染的危险因素及抗菌药物治疗方案, 为临床治疗提供参考。

1 病例资料

患者, 男, 51岁, 体重50kg, BMI为17.3。2023年4月19日, 患者因脑出血收入外院ICU治疗, 期间先后使用抗菌药美罗培南、万古霉素、氟康唑等治疗。2023年4月25日, 患者气促、氧合低, 予气管插管呼吸及辅助呼吸、抗心衰与抗感染(哌拉西林他唑巴坦钠)等对症治疗, 予拔除气管插管后病情再次恶化。2023年5月12日, 患者白细胞 $1.0 \times 10^9/L$, 考虑其为重症肺炎、脓毒血症、粒细胞减少。2023年5月13日, 患者为求进一步治疗入院。入院诊断为: ①重症肺炎; ②脓毒症; ③粒细胞减

[作者简介] 尹小娟, 本科, 主管药师, 研究方向: 抗感染临床药学, Email: 12647838@qq.com

[通信作者] 季波, 硕士, 主任药师, 研究方向: 药事管理和临床药学, Tel: 18666708933, Email: jbjenny@sina.com

少;④脑出血后遗症期;⑤肾心综合征(心功能IV期);⑥慢性肾脏病;⑦多发脑梗塞;⑧急性心功能不全;⑨肾性贫血;⑩高血压3级。

2 住院期间主要抗感染治疗经过

入院第1天,给予患者美罗培南与替加环素联合使用的经验性抗感染治疗。入院第3天,患者出现发热,最高体温为39.5℃。入院第5天,患者肺泡灌洗液的mNGS结果回报为:铜绿假单胞菌[序列数6216, D类碳青霉烯酶(OXA-50)]、按蚊伊丽

莎白菌(序列数699),改用目标用药头孢他啶阿维巴坦联合替考拉宁治疗。入院第13天,患者降钙素原(PCT)下降明显。入院第18天,患者整体病情相对稳定,PCT持续下降,但白细胞仍居高不下且仍有间断高热,停用替考拉宁,更换为替加环素继续治疗。入院第21天,患者体温恢复正常,且复查CT显示肺部感染明显好转,因此患者转出ICU回到专科病房继续进行专科治疗,具体方案和感染指标如表1所示。

表1 入院后抗感染方案和感染指标

入院天数	抗感染方案	感染指标
第1天	美罗培南2 g ivgtt q8 h+替加环素50 mg ivgtt q12 h	体温38.4℃,白细胞(WBC)0.98×10 ⁹ /L、PCT12.73 ng/ml、C反应蛋白(CRP)168.06 mg/L
第3天	未更改方案	最高体温39.5℃,送肺泡灌洗液mNGS WBC1.69×10 ⁹ /L、PCT45.263 ng/ml
第5天	头孢他啶阿维巴坦2.5 g ivgtt q8 h+替考拉宁0.4 g ivgtt q12 h	WBC11.09×10 ⁹ /L、中性粒细胞比率(N)83.6%、PCT34.38 ng/ml、CRP126.4 mg/L;5月15日肺泡灌洗液mNGS回报:铜绿假单胞菌(序列数6216, OXA-50);按蚊伊丽莎白菌(序列数699)
第7天	未更改方案	WBC 16.61×10 ⁹ /L、N 83.5%、PCT 16.21 ng/ml、CRP 68.95 mg/L
第11天	头孢他啶阿维巴坦1.25 g ivgtt q12 h+替考拉宁0.4 g ivgtt q12 h	WBC 14.34×10 ⁹ /L、PCT 2.89 ng/ml、CRP 58.32 mg/L
第13天	未更改方案	WBC 16.87×10 ⁹ /L、N 88.2%、PCT 2.49 ng/ml、CRP 110.85 mg/L
第18天	停用替考拉宁更换替加环素(首剂150 mg)75 mg, q12 h+头孢他啶阿维巴坦1.25 g ivgtt q12 h	WBC16.48×10 ⁹ /L、N 79.6%、PCT 1.75 ng/ml、CRP 97.58 mg/L WBC波动于(15~20)×10 ⁹ /L之间,仍有间断高热,最高体温为38.6℃
第21天	未更改方案	WBC 15.45×10 ⁹ /L、N71%、PCT 1.84 ng/ml、CRP 37.37 mg/L,体温36.8℃。复查胸部CT显示肺部感染明显好转患者转出ICU,继续专科治疗

3 药物治疗方案分析与选择

3.1 按蚊伊丽莎白菌的流行趋势和感染高危因素

3.1.1 按蚊伊丽莎白菌的流行趋势

越来越多的研究表明,按蚊伊丽莎白菌(非脑膜炎败血伊丽莎白菌)是该菌属的主要病原体,其约占该菌属分离致病菌的59%~99%^[2]。近期的一项研究表明,上海某医院分离得到的52株伊丽莎白菌,其中,按蚊伊丽莎白菌占67.3%,而脑膜炎败血伊丽莎白菌只占26.9%。由此可见,按蚊伊丽莎白菌的存在远被低估^[5]。近年来,国外也陆续暴发过伊丽莎白菌感染。2012年,新加坡暴发5例按蚊伊丽莎白菌感染,其中3例患者死于败血症^[3]。2014—2016年,美国发生2次大型伊丽莎白菌感染,其多为社区获得性感染且患者病死率分别为30.8%和70%^[6]。

3.1.2 按蚊伊丽莎白菌感染的高危因素

当NGS结果出现并不常见的按蚊伊丽莎白菌时需引起重视,要明确是否有感染高危因素。已有研究显示,按蚊伊丽莎白菌感染的高危因素主要

有^[5]:①医院环境因素:ICU滞留时间、广谱抗菌药应用、侵入性操作(ECMO置管、中心静脉插管、动脉置管、气管插管、鼻饲管、尿管、引流管等)、应用免疫抑制剂、交叉感染(呼吸器械及受污染);②宿主自身因素:新生儿、高龄、基础疾病、免疫功能受损、营养不良。对于该患者,其兼有宿主因素(粒细胞减少、营养不良)和医院环境因素(ICU滞留时间长),推测按蚊伊丽莎白菌感染的可能性较大,因此,临床药师建议立即启动抗按蚊伊丽莎白菌治疗。

3.2 按蚊伊丽莎白菌的抗感染治疗方案

3.2.1 文献研究

通过对既往文献研究梳理可知,按蚊伊丽莎白菌对米诺环素的敏感性高,甚至可达100%^[5,7-9],但按蚊伊丽莎白菌对替加环素的敏感率报道不一,为5.1%~26.4%^[10]。Cheng等研究发现,按蚊伊丽莎白菌对替加环素的敏感率低于米诺环素^[9]。RATNER H(1984)的研究推荐使用万古霉素治疗按蚊伊丽莎白菌感染^[11],但近期研究发现,按蚊伊丽莎白菌对万古霉素的敏感率存在较大差异,基于

肉汤微量稀释法的药敏结果显示其抗菌活性低(细菌敏感率<10%),然而基于纸片扩散法的药敏结果却显示其敏感率达100%。因此,万古霉素对伊丽莎白菌属的体内外抗菌活性值得进一步探究。此外,按蚊伊丽莎白菌对一般用于治疗革兰阴性菌感染常用的抗菌药物具有很高的耐药率^[12],对莫西沙星的敏感性存在较大差异^[4],对多黏菌素天然耐药, Lin 等研究推荐使用米诺环素联合左氧氟沙星治疗按蚊伊丽莎白菌感染^[13]。

综上所述,按蚊伊丽莎白菌具有多重耐药的特性,主要表现为:对头孢类、碳青霉烯类耐药率高;对多黏菌素天然耐药;对含酶抑制剂、利福平有敏感性;对磺胺类、喹诺酮类、替加环素敏感性报道不一;对米诺环素敏感性最高;对万古霉素的敏感性仍需研究,目前暂无替考拉宁的敏感性研究。联合用药推荐米诺环素和左氧氟沙星。通过既有的研究可知,替加环素对按蚊伊丽莎白菌具有敏感性,但低于公认效果最好的米诺环素。由于米诺环素无注射剂型,因此对于ICU患者,选择具有注射剂型的替加环素也是可取的。

3.2.2 临床病例分析

(1)替加环素的治疗剂量分析。临床药师根据现有较高循证依据的方案,推荐使用米诺环素治疗按蚊伊丽莎白菌感染,但是医生认为口服米诺环素强度不够,故选择万古霉素抗按蚊伊丽莎白菌。因患者肌酐为532 μmol/L,医生遂改为使用替考拉宁,按照0.4 g ivgtt q12 h予以患者治疗。入院第13天,患者PCT持续下降,但白细胞仍居高不下且仍有间断高热,医生认为是更改了头孢他啶阿维巴坦导致了目前僵持状态,拟增加头孢他啶阿维巴坦用量。药师建议根据患者目前肾功能状态,肌酐清除率已小于15 ml/min,再增加剂量并不能增强抗菌效果,反而会加大对肾功能损害。根据目前无替考拉宁对按蚊伊丽莎白菌敏感率的研究,药师建议选择有注射剂型但研究敏感性报道不一的替加环素。

对于患者入院第1天使用替加环素治疗但按蚊伊丽莎白菌感染并未得到控制的原因,临床药师认为主要基于以下两点:一是美罗培南耐药问题,铜绿假单胞菌对美罗培南耐药,可能导致合并有多重耐药铜绿假单胞菌的按蚊伊丽莎白菌感染治疗未得到控制;二是第1天替加环素的用法用量为50 mg ivgtt q12 h,其未达到负荷剂量且维持剂量不足,可能导致治疗未有成效。

Barbour 等^[10]研究显示,严重、复杂的医院获得性肺部感染患者在替加环素常规剂量治疗下,其肺上皮细胞衬液(ELF)的浓度降低,从而使药物ELF/血浆药物浓度的比率降低,药物对肺组织的穿透力降低,进而造成其治疗失败。若要提高药物ELF的浓度,进而提高ELF/血浆药物浓度的比率,则需要提高替加环素的给药剂量。再者,重症患者的PK/PD特征发生变化,需加大剂量以达到足够的负荷剂量。

抗菌药物的负荷剂量:LD (loading dose)=分布容积×血药浓度,重症患者的分布容积和血药浓度均受到影响。脓毒血症患者中,亲水性药物的分布容积将随着微血管渗透性的变化和随之而来的体内水分的变化而改变,将导致实际分布容积值比预估值更大,因此需要更大的LD。

初始大剂量应用抗菌药物对治疗重症患者有利,使用大剂量替加环素符合PK/PD达标要求,可增加临床疗效。因此药师建议,替加环素给药方案为:首剂150 mg,维持剂量75 mg, q12 h。最终,医生采纳药师的建议选择注射用替加环素,头孢他啶阿维巴坦继续按照1.25 g q12 h给予患者治疗。治疗4 d后,患者体温、感染指标下降,临床症状较前好转。

(2)头孢他啶阿维巴坦的药学监护分析。药师通常对肾功能不全患者使用头孢他啶阿维巴坦进行药学监护。头孢他啶阿维巴坦说明书中推荐的用法用量为:当肌酐清除率为6~15 ml/min, 0.94 g q24 h,该患者的具体临床用法用量详见表2。

表2 头孢他啶阿维巴坦的用法用量与肌酐清除率

开始使用头孢他啶阿维巴坦的时间	入院第5天	入院第11天	入院第12天	入院第17天
肌酐($c_B/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	490	589	365	309
头孢他啶阿维巴坦的用法用量	2.5 g ivgtt q8 h	1.25 g ivgtt q12 h	1.25 g ivgtt q12 h	1.25 g ivgtt q12 h

通过查阅相关文献,在Soukup等的病例报告中,高强度连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)(超滤率2750 ml/h)、深部感染(VAP)

和边缘易感铜绿假单胞菌(MIC 8 mg/L)支持使用全剂量头孢他啶阿维巴坦。在这些情况下,残留肾功能的最终存在也证明需要更高剂量的给药方案

是合理的^[14],因此药师建议该患者初始肾功能重度不全时仍采用全剂量。对于该患者,初始状态时肌酐清除率只有 11.17 ml/min,行连续性肾脏替代治疗(CRRT),初始用法用量为 2.5 g q8 h。

后期药师根据患者的肾功能调整头孢他啶阿维巴坦给药剂量。头孢他啶阿维巴坦是时间依赖型抗菌药物,有效性取决于血药浓度在最低抑菌浓度(MIC)之上所占时间的比例。临床数据表明,更加积极的药代/药效学目标可以改善重症患者预后,如 $100\%fT > (4 \sim 5) \times MIC$ 。RECLAIM-1 和 RECLAIM-2 的 III 期试验^[15]发现,针对肾脏功能损伤的患者,采用减少单次给药剂量、不延长给药间隔的调整方案有助于达成时间依赖型抗生素 ($fT > MIC$) 的最佳 PK/PD 目标。目前研究支持对于持续急性肾损伤 (AKI) 患者,应尽可能保证抗菌药物每日治疗剂量,采取减少单次给药剂量而不是延长给药间隔的方案有助于达成最佳 PK/PD 目标,延长输注时间可能在改善 AKI 患者抗感染疗效方面发挥重要作用。因此对于该患者,在使用 6 d 头孢他啶阿维巴坦后血肌酐升至 589 $\mu\text{mol/L}$,肌酐清除率降至 9.13 ml/min,结合临床效果,PCT 从 34.38 ng/ml 降至 1.75 ng/ml,临床药师建议调整头孢他啶阿维巴坦剂量为 1.25 g q12 h,并延长输注时间为 3 h^[16]。

4 总结

当临床分离出不常见的按蚊伊丽莎白菌株时,临床药师作为医疗团队的一员,应积极查阅指南、文献等,根据按蚊伊丽莎白菌的流行趋势和感染高危因素,及时向医生提供有循证依据且级别高的给予口服米诺环素的治疗方案。但在本案例中,因为剂型因素,医生并未予采纳。在病情陷入僵持阶段时,临床药师从替加环素的药动学及重症患者的特殊性,综合分析了首次使用替加环素治疗失败的原因,用循证依据说服医生再次使用替加环素并取得了很好的治疗结果。临床药师在积极引导参与决策方案的同时,结合临床疗效加强抗感染治疗的药学监护,有针对性地提出建议与改进措施,并根据患者肝肾功能及疗效给予个体化给药方案,尽量减少对患者肾脏的损害,以保证治疗的有效性和安全性。

【参考文献】

[1] WANG M X, GAO H Z, LIN N F, et al. The antibiotic resistance and pathogenicity of a multidrug-resistant *Elizabethkingia anophelis* isolate[J]. *Microbiologyopen*, 2019, 8(11): e804.
[2] ZAJMI A, TEO J, YEO C C. Epidemiology and Characteristics

of *Elizabethkingia* spp[J]. *Infections in Southeast Asia Microorganisms*, 2022,10: 882.

- [3] TEO J, TAN S Y, TAY M, et al. First case of *E anophelis* outbreak in an intensive-care unit[J]. *Lancet*, 2013, 382(9895): 855-856.
[4] LAU S K, CHOW W N, FOO C H, et al. *Elizabethkingia anophelis* bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26045.
[5] Lin J N, Lai C H, Yang C H, et al. *Elizabethkingia* Infections in Humans: From Genomics to Clinics[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(9): 295.
[6] PERRIN A, LARSONNEUR E, NICHOLSON A C, et al. Evolutionary dynamics and genomic features of the *Elizabethkingia anophelis* 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15483.
[7] 刘喆, 王丽凤. 脑膜败血伊丽莎白菌耐药性及同源性分析[J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41(3): 289-293.
[8] 常彦斌. 按蚊伊丽莎白菌菌种鉴定、感染临床特征以及耐药机制的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
[9] CHENG Y H, PERNG C L, JIAN M J, et al. Multicentre study evaluating matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinically isolated *Elizabethkingia* species and analysis of antimicrobial susceptibility[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(3): 340-345.
[10] BARBOUR A, SCHMIDT S, MA B, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tigecycline[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009,48(9): 575-584.
[11] RATNER H. *Flavobacterium meningosepticum*[J]. *Infect Control*, 1984, 5(5): 237-239.
[12] FRANK T, GODY J C, NGUYEN L B, et al. First case of *Elizabethkingia anophelis* meningitis in the Central African Republic[J]. *Lancet*, 2013, 381(9880): 1876.
[13] LIN J N, LAI C H, HUANG Y H, et al. Antimicrobial effects of minocycline, tigecycline, ciprofloxacin, and levofloxacin against *Elizabethkingia anophelis* using *in vitro* time-kill assays and *in vivo* zebrafish animal models[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(3): 285.
[14] SOUKUP P, FAUST AC, EDPUGANT V, et al. Steady-state ceftazidime-avibactam serum concentrations and dosing recommendations in a critically ill patient being treated for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and undergoing continuous venovenous hemodiafiltration[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(12): 1216-1222.
[15] MAZUSKI J E, GASINK L B, ARMSTRONG J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(11): 1380-1389.
[16] 余应嘉,叶淑芳,梁美芳.基于 PK/PD 模型结合蒙特卡洛模拟评价 3 种抗菌药物对铜绿假单胞菌感染延长输注给药方案[J].*中国医院药学杂志*,2022,42(4):373-377.

【收稿日期】 2023-10-22 【修回日期】 2024-03-19

【本文编辑】 蔺淼