1 例黏多糖贮积症术后并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的病例分析及药学监护

赵宗彪[1,2]，殷 娜[3]，张 艳[3]，沈炳香[2]，李莉霞[1]*
（1. 上海交通大学医学院附属新华医院临床药学部，上海 200092；2. 安徽医科大学附属六安医院（六安市人民医院）药学部，安徽六安 237005；3. 上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科，上海 200092）

摘要：临床药师全程参与1例黏多糖贮积症患者术后并发耐碳青霉烯类肠杆菌感染的抗感染治疗过程，结合病例特点、病原菌药敏结果、体质量、肌酐清除率以及治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），协助医生制定并优化个体化给药方案。医生根据临床药师的建议，逐步调整抗感染治疗方案，包括药物遴选、给药剂量推荐、给药时间优化以及药物不良反应监护等，患者感染得到有效控制。临床药师通过 TDM，利用药代动力学 / 药效学的方法，提供个体化、有效的抗感染治疗方案，总结了优化方案的思路和方法，在特殊人群的复杂感染治疗中发挥积极作用。

关键词：黏多糖贮积症；耐碳青霉烯类病原菌；肠杆菌科；肺炎克雷伯菌；药学监护
中图分类号：R58 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）09-1193-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.019

Case analysis and pharmaceutical care of a mucopolysaccharidosis patient with postoperative carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection

ZHAO Zongbiao[1,2], YIN Na[3], ZHANG Yan[3], SHEN Bingxiang[2], LI Lixia[1]*
(*1. Department of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of Pharmacy, Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, Anhui Province, China; 3. Department of Anesthesiology and Intersive Care Unit, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Key words: mucopolysaccharidosis; carbapenem-resistant organism; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella pneumoniae*; pharmaceutical care

外科术后合并肺部感染或血流感染已成为外科重症监护病房（surgical intensive care unit，SICU）院内感染常见的情况之一。患者术后抵抗力降低、持续昏迷、气管插管等均与术后继发肺部以及其他部位感染密切相关。目前，医院获得性肺炎常见的病原菌主要包括肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌以及金黄色葡萄球菌等[1]。由于抗生素的长期使用，这些细菌多产超广谱 β 内酰胺酶，使得这些细菌对常用药物如头孢类、青霉素类等产生耐药[2-3]。碳青霉烯类药物成为这些耐药菌感染重症患者的一线治疗药物。然而，近年来随着碳青霉烯类药物的广泛使用，耐碳青霉烯类肠杆菌科（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*，CRE）细菌在临床各种标本中被检出，这严重影响了患者病情转归，同时增加了临床抗感染治疗的难度[4-5]。基于此，本文详细阐述了临床药师参与 1 例黏多糖贮积症（mucopolysaccharidosis，MPS）Ⅳ型术后伴多部位（肺部、血流）耐碳青霉烯类肠杆菌感染的治疗过程，以期为特殊人群耐药菌感染的临床治疗提

收稿日期：2022-04-24
作者简介：赵宗彪，药士，研究方向：临床药学，药理学。
通信作者：李莉霞，副主任药师，研究方向：临床药学。

供一定的参考。

1 病史摘要

患者，男性，22岁，体质量25 kg。主诉“四肢肌力进行性下降半年余”。患者约20年前被确诊为MPS Ⅳ型。门诊颈椎MRI显示：多个椎体形态异常，颈2-3后纵韧带增厚，颅颈交界区椎管腔变窄、脊髓受压变性，符合MPS表现。2021-10-16门诊拟诊断“寰枢椎脱位、颈部脊髓损伤、MPS Ⅳ型”收治入上海交通大学医学院附属新华医院，2021-10-25于全身麻醉下行“后入路寰枢椎融合术”，术后入SICU监测生命体征、积极治疗。

2 抗感染治疗过程

术后D1，体温（body temperature，T）37.7 ℃，血压（blood pressure，BP）100/55 mmHg，气管插管呼吸机支持呼吸，血清肌酐（serum creatinine，Scr）31.4 μmol/L，初始采取头孢呋辛1.5 g每次，每12 h一次，静脉滴注预防用药，临床药师认为患者体质量较小（25 kg），可参考儿童用量，建议调整为0.75 g每次，每12 h一次，静脉滴注维持治疗，临床医生予以采纳。

术后D4，T 38 ℃，BP 98/68 mmHg，气管插管呼吸机支持呼吸，血常规：白细胞计数（white blood cell count，WBC）6.43×10^9/L，中性粒细胞百分比（neutrophilic percentage，NE%）81.9%，患者近日持续高温，出现呼吸衰竭表现，肺部影像学显示：两肺纹理稍模糊，心影增大，考虑存在肺部感染，临床升级抗生素，调整为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠3 g每次，每8 h一次，静脉滴注。

术后D6，T 39.7 ℃，BP 109/61 mmHg，气管插管呼吸机支持呼吸中，血常规：WBC 6.64×10^9/L，NE% 82.6%，降钙素原（procalcitonin，PCT）3.51 ng/ml，血培养：产气克雷伯菌，痰培养：铜绿假单胞菌，影像学显示：两肺纹理增多，生命体征不平稳，呼吸急促。参考药敏实验结果，临床药师建议进一步升级抗生素，临床医生采纳建议，将方案调整为美罗培南0.5 g每次，每8 h一次，静脉滴注。

术后D10，T 39 ℃，BP 102/72 mmHg，气管插管呼吸机支持呼吸，血常规：WBC 6.02×10^9/L，NE% 69.5%，PCT 0.56 ng/ml，Scr 15.8 μmol/L。患者近日高热且出现肾功能亢进（augmented renal clearance，ARC）表现，临床药师认为当前给药剂量难以维持有效血药浓度，建议增加给药频次和延长输注时间，调整为美罗培南0.5 g每次，每6 h一次，静脉滴注（滴速为缓慢静滴2 h），并查美罗培南血药浓度，评估抗菌药物超最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）时间（T＞MIC），2 d后治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）结果显示T＞MIC为82.81%。

术后D18，T 38.3 ℃，BP 111/70 mmHg，气管插管呼吸机支持呼吸，血常规：WBC 9.43×10^9/L，NE% 74.6%，Scr 25.6 μmol/L，患者近期高热伴寒战，痰培养：铜绿假单胞菌，血培养：阴沟肠杆菌（CRE，产金属酶），药敏结果：阿米卡星、环丙沙星、头孢吡肟、左氧氟沙星、替加环素、哌拉西林钠他唑巴坦钠等药物敏感。临床药师建议停用美罗培南，改用头孢吡肟1 g每次，每8 h一次，静脉滴注（滴速为缓慢静滴2 h）联合左氧氟沙星氯化钠注射液0.25 g每次，每12 h一次，静脉滴注，临床医生予以采纳，患者感染症状逐步好转。

术后D31，T 36.8 ℃，BP 109/67 mmHg，气管插管呼吸机支持呼吸，血常规：WBC 5.34×10^9/L，NE% 60.5%，PCT 0.16 ng/ml，Scr 23 μmol/L，痰培养：肺炎克雷伯菌（产碳青霉烯酶），目前患者体征平稳，病情基本稳定，考虑呼吸道病原菌为定植菌，临床药师建议降阶梯治疗，调整为头孢他啶1 g每次，每8 h一次，静脉滴注（滴速为缓慢静滴2 h）联合磷霉素4 g每次，每8 h一次，静脉滴注（滴速为缓慢静滴2 h）维持抗感染治疗，临床医生予以采纳，方案调整后，患者感染症状无明显波动，维持较好。

术后D45，T 36.8 ℃，BP 92/65 mmHg，患者体征平稳，血常规正常范围内，停用抗菌药物，临床医生予以出院。住院期间Scr值和肌酐清除率

（creatinine clearance，CrCl）见图 1，用药记录见表 1。

3 分析与讨论

3.1 MPS 临床特点及治疗难点

本病例早年确诊 MPS Ⅳ型。MPS Ⅳ型是由于 *N*-乙酰半乳糖胺 -6- 硫酸酯酶缺乏，导致溶酶体内硫酸软骨素 -6- 硫酸盐和硫酸角质素代谢异常的一种罕见的遗传代谢病 [6]。MPS Ⅳ型患者智力基本发育正常，典型的临床症状主要是关节和骨骼异常，如髋关节半脱位、脊髓压迫、关节过度活动、膝外翻和胸腰椎后凸畸形等，其他症状主要包括角膜混浊、慢性心脏瓣膜病、呼吸肌麻痹以及听力障碍等，其中脊髓不稳定和呼吸障碍是导致患者死亡的主要原因 [7]。本病例因脊髓损伤入院治疗，术后因自身疾病特点需要全程气管插管呼吸机支持呼吸，因此，在治疗期间要及时评估患者的呼吸功能，保持其气道通畅，气道监护要求高。此外，该病例特点与常年肺部反复感染密切相关，治疗过程中易出现耐药菌且很难清除，同时此类患者有听力障碍，在抗感染选择上不适合使用氨基糖苷类抗菌药物，加之患者体质量较小，按儿童或者成人的用药剂量是否能够达到疗效，并保证安全性，无相关资料参考，因此该患者在治疗药物选择及剂量调整等方面存在较大难度，是临床药师重点关注的问题。

3.2 初始经验性抗感染用药方案分析

患者术后 D4 T 上升并出现呼吸衰竭、休克等症状，为防止病情恶化，临床药师建议升阶梯治疗，按儿童体质量计算剂量，推荐调整为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 3 g 每次，每 8 h 一次，静脉滴注抗感染治疗。《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）》[8] 指出，对存在耐药菌感染风险的患者，推荐选用哌拉西林钠他唑巴坦钠单用或联合用药抗感染。《2020 年全国

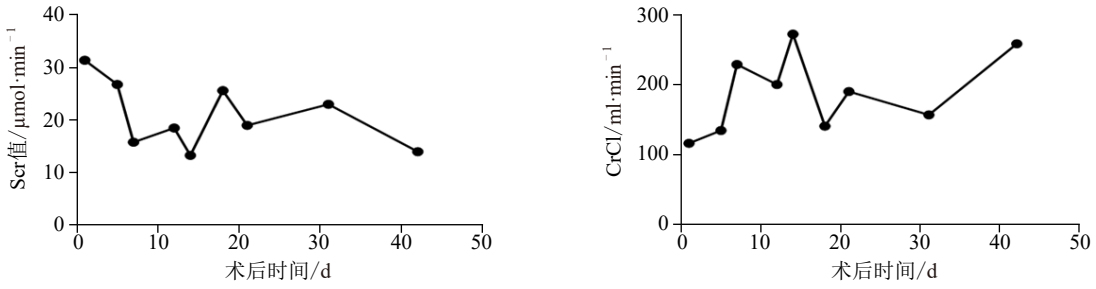


图 1 治疗过程中 Scr 及 CrCl 的变化

Figure 1 Changes of Scr and CrCl during treatment

表 1 抗感染治疗过程中的用药情况

Table 1 Drug use during anti-infective therapy

药物名称	用法用量	用药时间
注射用头孢呋辛钠	0.75 g 每次，每 12 h 一次，静脉滴注	D1～D3
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	3 g 每次，每 8 h 一次，静脉滴注	D4～D5
注射用美罗培南	0.5 g 每次，每 8 h 一次，静脉滴注	D6～D9
注射用美罗培南	0.5 g 每次，每 6 h 一次，静脉滴注	D10～D17
注射用盐酸头孢吡肟	1 g 每次，每 8 h 一次，静脉滴注	D18～D30
左氧氟沙星氯化钠注射液	0.25 g 每次，每 12 h 一次，静脉滴注	D18～D30
注射用头孢他啶	1 g 每次，每 8 h 一次，静脉滴注	D31～D45
注射用磷霉素钠	4 g 每次，每 12 h 一次，静脉滴注	D31～D45

细菌耐药监测报告》[9]也指出相较头孢他啶、头孢曲松等三代头孢，哌拉西林钠他唑巴坦钠在大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中敏感性更高。该患者长期存在反复肺部感染，且目前处于呼吸机支持呼吸、免疫功能低下状态，综合评估该患者具有多重耐药菌感染风险的高危因素，因此，初始选择哌拉西林钠他唑巴坦钠作为升阶梯治疗方案合理。术后 D6 和 D10，患者病情加重，调整方案为美罗培南，并在患者出现 ARC 后，增加美罗培南用药频次，同时缓慢静滴 2 h，从而提高美罗培南的有效血药浓度。国内外多项研究显示，对于危重症患者，早期使用碳青霉烯类抗生素覆盖抗菌谱对病情转归具有重要意义。同时对于时间依赖性抗菌药物，常以 T ＞ MIC 作为 TDM 的药代动力学 / 药效学（pharmacokinetic/pharmacodynamic，PK/PD）参数，当 T ＞ MIC 为 40% ～ 100%，可发挥出较佳的抗菌效果。而增加给药剂量、延长药物的输注时间和增加给药频次，能够增加 T ＞ MIC 时间，从而提高抗菌强度[10-11]。通过本阶段治疗发现，初始经验性治疗方案按儿童体质量推荐剂量，疗效不理想，可能存在剂量不足，未达到有效药物浓度，需要 TDM 验证。因此，在调整美罗培南治疗中对给药频次和输注时间进行了优化，并通过 TDM 衡量此次用药调整的优劣，结果显示，调整后 T ＞ MIC 为 82.81%，提示方案调整合理。

3.3 CRE 致血流和肺部感染用药方案分析

患者血培养：CRE，联合药敏显示产金属酶。根据《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》[12]，对于 CRE 感染的敏感药物主要有多黏菌素、替加环素、头孢他啶 / 阿维巴坦等。多黏菌素类药物和替加环素是目前应用相对较广泛的药物，但单独使用治疗 CRE 的清除率较低，易复发，常与碳青霉烯类、磷霉素以及氨基糖苷类药物联合应用，发挥出最大抗菌作用[13-14]。头孢他啶 / 阿维巴坦对于产金属酶的肠杆菌无抗菌活性[15]，在本次治疗中不予考虑。同时，患者出现听力障碍，也不选择氨基糖苷类药物。临床药师综合考虑了目前患者的感染症状，根据药敏结果，推荐选用了盐酸头孢吡肟联合左氧氟沙星氯化钠注射液进行对症治疗，同时在给药剂量上对患者进行了个体化调整。结果显示，该患者感染症状明显好转，且后期的血培养、痰培养均显示阴性，这表明头孢吡肟和左氧氟沙星联合用药能够有效清除耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌和铜绿假单胞菌。

该患者术后 D31，痰培养肺炎克雷伯菌（产碳青霉烯酶），患者体征平稳，血常规指标基本处于正常范围，考虑呼吸道的病原菌可能为定植菌，临床药师建议降阶梯治疗，改用头孢他啶联合磷霉素维持治疗。头孢他啶作为第三代头孢，能够有效覆盖常见的革兰阳性菌和革兰阴性菌。而磷霉素是一种广谱抗生素，一般与其他抗生素不产生交叉耐药。国内外研究显示，磷霉素在产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌敏感性较高，单用主要适用于尿路感染的治疗，常联合其他抗菌药物用于 CRE 所致的血流感染、肺部感染等[16]。临床药师在进行用药调整时，虽然初步评估肺炎克雷伯菌（产碳青霉烯酶）为定植菌，但基于患者特殊疾病特点，始终不能脱离呼吸机，因此一方面基于症状进行降阶梯治疗，另一方面尽可能覆盖目前存在的病原菌，以防止病情波动，影响恢复。方案调整后，直至出院患者病情无明显波动，状态尚可，这表明降阶梯治疗方案可行，患者感染已基本得到有效控制，也确证产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌为定植菌。

3.4 低体质量成人用药剂量的思考

患者为成年人，但因其体质量极低，在用药剂量的决策上有难度。初始考虑该患者体质量较小，选择参考儿童用药剂量，但疗效不佳，所以及时调整该患者的用药方案。在治疗期间定期监测了 Scr 水平变化，有 ARC 的临床表现。多项研究指出，当 CrCl ＞ 130 ml/（min·1.73 m^2）则认为是 ARC[17]。当患者出现 ARC 时，药物在肾脏的清除速度明显高于正常水平，尤其是以肾脏作为主要排泄途径的药物，代谢加快会导致体内血药浓度不足，进而影响药物

疗效[18]。如果该患者继续参考儿童剂量进行用药，可能难以达到有效血药浓度，尤其通过监测该患者美罗培南的药物浓度发现，为达到有效的血药浓度范围，需要使用成人推荐剂量，可见经肾脏排泄的药物在本例患者体内清除率较高。李璐璐等[19]研究也指出，对于 ARC 的患者，常规剂量难以维持有效血药浓度，可考虑延长输注时间、增加时间依赖性抗菌药物的给药频次或剂量，进而优化 PK/PD 靶值达标率。因此，在后期的治疗方案中，调整美罗培南、头孢吡肟、头孢他啶及磷霉素用药时，我们考虑 ARC 因素，提出了增加给药剂量、提高给药频次及延长输注时间的策略，取得了良好效果。

4 结论

本病例较特殊，成人但低体质量，且患有罕见 MPS Ⅳ型疾病，在其术后抗感染的治疗过程中，临床药师充分发挥自身的专业优势，结合药敏结果及疾病特点，辅助医生为患者制定并优化个体化给药方案，在给药剂量的优化上，需要根据患者体质量、年龄、Scr 等指标综合评估，调整最佳给药剂量；在给药时间上可以通过延长输注时间和增加给药频次对治疗方案进行优化，但 TDM 仍是衡量给药方式的最佳评估手段。由于 MPS 较特殊，该病与肺部反复感染、病原菌很难清除密切相关，导致后期肺部存在肺炎克雷伯菌定植。通过本例研究，旨在为特殊病例的耐药菌感染治疗提供一定的参考，发挥临床药师在合理用药中的临床价值。

参考文献：

[1] Li S, Su J, Sui Q, *et al*. A nomogram for predicting post-operative pulmonary infection in esophageal cancer patients [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 283.

[2] Luo J, Zhou R, Li L, *et al*. Postoperative lung infection in an immunocompromised older adult patient with lung cancer after oncological surgery: a case report[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(12): 12894-12899.

[3] Fleming MN, Xu TO, Gander JW, *et al*. Lung surgery in children and their post-operative risk of respiratory infection [J]. Pediatr Surg Int, 2021, 37(5): 627-630.

[4] Phichaphop C, Apiwattanakul N, Techasaensiri C, *et al*. High prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacterial infection following pediatric liver transplantation[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(45): e23169.

[5] Hoffman T, Lellouche J, Nutman A, *et al*. The effect of prophylaxis with ertapenem versus cefuroxime/metronidazole on intestinal carriage of carbapenem-resistant or third-generation-cephalosporin-resistant *Enterobacterales* after colorectal surgery[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(10): 1481-1487.

[6] Pyvovar SM, Rudyk IS, Lozykc TV. Damage of the cardiovascular system in lysosomal storage disease-mucopolysaccharidosis[J]. Pol Merkur Lekarski, 2021, 49(294): 448-452.

[7] Arunkumar N, Langan TJ, Stapleton M, *et al*. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future[J]. J Hum Genet, 2020, 65(7): 557-567.

[8] 施毅. 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.

[9] 全国细菌耐药监测网. 2020年全国细菌耐药监测报告[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 122-136.

[10] Yu Z, Pang X, Wu X, *et al*. Clinical outcomes of prolonged infusion(extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e201667.

[11] Zhao YC, Zou Y, Xiao YW, *et al*. Does prolonged infusion time really improve the efficacy of meropenem therapy? A prospective study in critically ill patients[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(1): 201-216.

[12] 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.

[13] Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-resistant *Enterobacterales*: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving enzymology[J]. Curr Infect Dis Rep, 2020, 22(3): 6.

[14] Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(8): 943-950.

[15] Fang J, Li H, Zhang M, *et al*. Efficacy of ceftazidime-

avibactam versus polymyxin B and risk factors affecting clinical outcomes in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections a retrospective study[J]. Front Pharmacol, 2021,12: 780940.

[16] Sheu CC, Chang YT, Lin SY, *et al*. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an update on therapeutic options[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 80.

[17] Luo Y, Wang Y, Ma Y, *et al*. Augmented renal clearance: what have we known and what will we do?[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 723731.

[18] Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, *et al*. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients?[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(1): 25-39.

[19] 李璐璐, 周鹏. 1例术后感染伴肾功能亢进患者的药学治疗实践[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(10): 764-767.

（编辑：史琦琪）

