

“高级”抗菌药如何合理使用

碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的治疗策略与困惑

▲ 解放军总医院呼吸病研究所 刘又宁



刘又宁 教授

4月1日，国家卫生健康委发布《关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知》，明确将继续对碳青霉烯类抗菌药物及替加环素实行专档管理。

碳青霉烯是一类对常见革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌都有效的广谱抗菌药，也是不被超广谱酶（ESBLs）、头孢菌素酶（AMPC）等水解的β内酰胺类药物，其主要应用对象是对其他β内酰胺类药物耐药的革兰阴性菌感染患者。一旦革兰阴性菌对碳青霉烯耐药，治疗上将非常棘手，临床可选用的药物很少。

为此，笔者重点讨论怎样针对不同的细菌和耐药机制，并结合药物的抗菌特点与各自的不良反应，确定正确的治疗策略等临床医生既关心又困惑的相关问题。（中华结核和呼吸杂志.2019;42:161）

碳青霉烯耐药菌流行不能忽视院内感染问题

碳青霉烯类抗菌药属于β内酰胺类药物的一种，在重症感染的治疗中发挥了不可替代的作用，拯救了无数生命，抗菌谱广、对β内酰胺酶稳定、毒性及不良反应相对较少是其最大的优点。

从抗菌谱来看，虽然其对常见的革兰阳性菌、厌氧菌甚至奴卡菌、分枝杆菌也有一定的抗菌活性，但其主要应用目标是对其他β-内酰胺类耐药的革兰阴性杆菌感染，如产ESBLs的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产AmpC酶的阴沟肠杆菌、沙雷菌及

同时产以上两种酶的细菌等。另外，多数厌氧与需氧菌混合感染也是碳青霉烯类药物经验性治疗的适应证。耐药革兰阳性细菌感染如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染不是碳青霉烯类药物的适应证，好在MRSA尚对许多其他针对性药物（如万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、达托霉素等）还保持着较满意的敏感度。

碳青霉烯类药物上市后相当长的一段时间内，细菌对其耐药性发生的速度缓慢。而最近十年，某些革兰阴性杆菌获得性耐药速度加快，到了令世人担忧的程度。究其原因，当然与此类药物应用增多有关，但也绝不能忽视耐药菌在医院内传播这一重要因素。有研究表明，碳青霉烯类以外的药物，如喹诺酮、头孢菌素等的应用，也同样能导致细菌对碳青霉烯类耐药。仅限制此类药物的应用，并不能彻底解决耐药问题。

笔者一直认为，在我国，控制好医院内感染可能比限制药物应用更重要，因耐碳青霉烯类药物的细菌感染主要发生在医院内。

临床常见的耐碳青霉烯类药物革兰阴性杆菌

临床上最重要的耐碳青霉烯类药物的革兰阴性杆菌包括：耐碳青霉烯类药物肠杆菌科细菌（CRE）、铜绿假单胞菌（CRPA）、鲍曼不动杆菌（CRAB）与嗜麦芽窄食单胞菌。这些细菌的共同特点是主要在医院内传播，往往引起严重的、致命性的感染。4种细菌对人类健康威胁程度的排名，国外不同机构有区别，美国将CRE排在首位，而WHO的排序是CRAB、CRPA和CRE。

笔者认为，WHO的排序更符合我国与东南亚地区的实际情况，对我国临床指导意义更大，我们应抛弃只重视CRE而忽视CRAB的观念与做法。

嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类药物天然耐药，而非获得性耐药。因其耐药机制与用药选择与另外3种细菌不同，故本文只谈其他3种细菌。



耐碳青霉烯类药物肠杆菌科细菌（CRE）

以肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌为主，我国各地区的分离率百分比从个位数到二十几不等。CRE几乎可引起全身任意部位的感染，特别是血流与颅内感染。CRE主要耐药机制是产KPC型碳青霉烯酶（KPC酶），含有针对性酶抑制剂的合剂、黏菌素、替加环素等可供治疗时选择。在国外先进国家，医院内一旦发现CRE感染即要求严格隔离，并尽量在细菌彻底清除后才允许患者出院，特殊情况下带菌出院患者要接受严格的监测与随访。



耐碳青霉烯类药物鲍曼不动杆菌（CRAB）

我国大型医院多中心流行病学调查结果表明，医院内获得性肺炎（HAP）的首位致病原是鲍曼不动杆菌，占30%，其中70%以上为CRAB。CRAB也是菌血症与颅内感染的重要致病细菌。

不同标本中分离出不动杆菌的临床意义不同，无菌的血液、浆膜腔积液中分离出的意义更大。痰标本中分离到不动杆菌，则要结合患者具体情况判定是否为致病菌。CRAB的主要耐药机制是产OXA酶，在我国以OXA-23和OXA-24型为主。针对CRAB的治疗药物主要有黏菌素、替加环素及舒巴坦等。



耐碳青霉烯类药物铜绿假单胞菌（CRPA）

其耐药机制多元，比较复杂，但近几年其耐药形势在我国并没有恶化，反而有缓和的趋势。我国HAP分离出的细菌中铜绿假单胞菌占第二位，达22%，其中近半数对碳青霉烯类药物耐药，但对其他某些β-内酰胺类，如哌拉西林、头孢他啶及其酶抑制剂合剂仍保持敏感。同时也有较多β-内酰胺类以外药物可供选择，如环丙沙星、某些氨基糖苷类或黏菌素等。相对于CRE和CRAB，CRPA感染尚没到“无药可医的程度”。

令临床医生困惑的问题

耐碳青霉烯类药物细菌感染的患者往往病情危重，治疗困难，同时也有许多模糊的问题令临床医生困惑。

增大剂量或双碳青霉烯类药物疗法

文献报道，即使细菌对碳青霉烯类体外不敏感，但当MIC ≤ 16 ng/ml，特别是≤ 8 mg/ml时，如将碳青霉烯类药物用量增加，临床会取得较满意的效果。当然最终也取决于用多大剂量及患者能否耐受。笔者赞成这一主张，但我国耐碳青霉烯类药物的各种细菌体外平均MIC

往往> 64 mg/ml，所以这种策略在我国很难奏效。

双碳青霉烯类药物疗法一般指在厄他培南基础上加一种对非发酵菌也有效的碳青霉烯类药物，以保护后一种药物不被水解，发挥效果。其本质与增大剂量区别不大，同样会受高MIC值的抵消。

单药治疗还是联合治疗

常用治疗碳青霉烯类药物耐药的革兰阴性杆菌感染药物包括舒巴坦、替加环素、黏菌素、含阿维巴坦的抗生素合剂。舒巴坦单独应用时仅对不动杆菌有一定杀菌作用，所以选用舒巴坦治疗CRAB，必须联合其他有效药物。至于其他3种药物是否应联合使用，笔者认为一是

取决于MIC值，二是病情严重程度。

对于MIC值较低的非致命性感染，单一药物也可能取得满意疗效。但对严重致命感染，国内大多数指南与专家共识都建议早期联合用药。除以上药物互相联合外，也可根据体外药敏试验结果选用氨基糖苷类与喹诺酮类。

有关黏菌素的几个问题

黏菌素虽开发已久，但临床上累计应用时间并不长，难以找到足够符合循证医学观点的研究结果，许多问题仍模糊不清：

多黏菌素E与B哪个毒性更大？ 笔者记忆中的陈旧观念是B的毒性大于E，这种说法并非完全没有道理。如同样剂量时B毒性可能大于E，但因B是硫酸盐，E是甲磺酸盐，后者要转化成游离多黏菌素E才能发挥作用，而转化率仅25%左右，且转化过程在肾脏进行，所以现在认为相同有效治疗剂量，硫酸多黏菌素B肾毒性小于甲磺酸多黏菌素E。但国内开发的多黏菌素E是硫酸盐而非甲磺酸盐，是否比甲磺酸盐有更大优越性，尚缺乏证据。由于盐基不同也给有效剂量换算带来了很多问题。

异质性耐药 指在有效抑菌圈内仍有少数菌落生长的现象，在黏菌素类较突出且更常见。异质性耐

药可能带来致病菌难以彻底清除和单一药物易选择出耐药菌优势生长的问题。这也是国内共识对黏菌素类药物多推荐联合治疗的依据之一，但国外许多指南并不这样认为，尚待研究。

黏菌素治疗后出现色素沉着 笔者应邀去南方某医院会诊，突然看到ICU内住着一名“黑人”患者，但仔细看，除面部一致性全黑与黑人无异外，长相仍是中国人。对于笔者的少见多怪，该院同行告诉我，他们对此已习以为常，经常能见到此类患者，据说黑色素一旦沉积要停药后3~4个月才开始消退，都是用了多黏菌素B的结果。有些年轻女性患者因惧怕此种现象，无论如何都拒绝应用多黏菌素B。此种副作用是过敏（如光敏）反应还是其他原因，发生率多高，是否有种族区别？多黏菌素E是否也会引起？目前也尚无确切答案。



主办：中国医药教育协会感染疾病专业委员会
协办：解放军呼吸病研究所

主 编：刘又宁

执行主编：

王 睿 徐英春 黄晓军

邱海波 俞云松 王明贵

陈佰义 胡必杰

本期轮值主编：刘又宁

编 委：

陈良安 解立新 施 毅

曹 彬 李光辉 马晓春

张湘燕 刘开彦

青年编委：

余丹阳 蔡 芸 陈文森

胡付品 胡 炯 黄英姿

梁志欣 杨启文 张静萍

周 华