

耐药形势严峻：CRE 治疗需要综合方案

▲东部战区总医院呼吸与危重症医学科 施毅



施毅 教授

细菌耐药已经成为全球重大问题，多重耐药（MDR）、严重耐药（XDR）、甚至全耐药（PDR）病菌的不断出现，导致感染性疾病的治疗愈加困难。碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌（CRE）是目前公认的耐药性最为严重、病死率最高、治疗最为困难的耐药革兰阴性杆菌。美国北卡罗来纳州自1996年首次分离出CRE后，CRE迅速蔓延至全国。我国也自2005年首次报道了CRE案例，至2018年，CHINET资料显示CRE的分离率已经超过25%，耐药形势极为严峻，合理应用抗菌药物的需求更为迫切。

CRE又称为产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌（CPE），主要由肺炎克雷伯菌、大肠埃希

菌、阴沟肠杆菌等构成，主要是肺炎克雷伯菌，其判定标准为：CLSI标准：美罗培南/亚胺培南MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ，厄他培南MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ；EUCAST标准：美罗培南/亚胺培南MIC $> 4 \mu\text{g/ml}$ ，厄他培南MIC $> 2 \mu\text{g/ml}$ 。CRE对常用抗菌药物的敏感率均较低，通常仅剩多黏菌素和替加环素敏感。但这两种敏感的药物单药治疗CRE感染时失败率仍然在40%左右。因此，联合治疗就成为CRE治疗的主要方案，甚至需要超适应症应用（并非故意），大剂量或超剂量给药，应用特殊的PK/PD策略（如负荷剂量，持续滴注），超药理常规联合用药（如双 β 内酰胺类，双碳青霉烯类），以及必要时的联合局部用药（与全身同时）。

目前可以应用的药物除多黏菌素和替加环素外，主要是可以联合治疗的药物，包括碳青霉烯类（MIC $<8\sim 16 \mu\text{g/ml}$ ，应用大剂量或延迟输注时间，联合用

药）、舒巴坦（主要治疗鲍曼不动杆菌）、磷霉素（大剂量）。CRE治疗的另一个方法是开发新药，基本原理是应用碳青霉烯酶抑制剂与现有的有效药物制成联合制剂。阿维巴坦（Avibactam）是第一个上市的碳青霉烯酶抑制剂，可抑制丝氨酸碳青霉烯酶（如KPC），但对金属酶无效。阿维巴坦与头孢他啶合剂对产ESBL肠杆菌科细菌及产丝氨酸碳青霉烯酶的CRE有效。所有这些可以应用的药物必须根据细菌的MIC、所选药物的PKPD特性合理使用。

总而言之，CRE的治疗需要综合方案。首先，从源头遏制耐药菌传播——感控至关重要；其次，需要健全耐药监测数据，特别是各个具体医疗单位的耐药率；第三，合理使用现有的抗菌药物（如联合治疗和精准治疗），减少选择性压力；最后，开发新的武器（新药）。只有这样，耐药菌的治疗才有新的希望，人类才有新的希望。

肺部感染抗菌治疗需重视 PK/PD 原理

▲陆军军医大学第一附属医院药学部 夏培元



夏培元 教授

药物在体内一般经过吸收、分布、代谢、排泄等过程（药物代谢动力学，PK），每一步都会影响药物在体内的浓度，而抗菌药物体内浓度与其疗效及安全性密切相关（药物效应动力学，PD）。常规评价抗菌药物PK/PD的参数主要采用血药浓度进行表示，肺部感染

还应重视肺泡上皮积液（ELF）浓度及肺泡巨噬细胞（AM）内浓度。

肺部侵袭性曲霉感染患者合并结核感染的现象在临床上并不少见，而临床常用治疗方案中的利福平和伏立康唑互为肝药酶CYP3A4的诱导剂与抑制剂，二者联用可致伏立康唑血药浓度大幅度下降，难以达到有效治疗浓度。有文献报道利福霉素类药物中利福布汀对酶的诱导作用最低，尤其是高剂量的伏立康唑与利福布汀联用可同时升高二者血药浓度，如必须联用时，可考虑加大伏立康唑维持剂量为5 mg/kg，q12h。

达托霉素是一种具有独特杀菌机制的抗耐药阳性菌的药物，由于可被肺泡表面活性物质

（PS）结合而失活，仅限制使用于肺炎。动物实验表明该药对于支气管肺炎的细菌清除率仅为头孢曲松的1/40，而且PS可导致细菌对达托霉素MIC值大幅增加。对于血源性肺炎，达托霉素与万古霉素细菌清除率相当，第十天存活率高于后者。血源性肺炎常有明显的肺泡组织损伤，气道内环境破坏明显，PS显著减少，这可能是导致上述实验结果差异的原因之一。

利用多黏菌素治疗肺部感染，静脉给药同时雾化吸入该制剂，可有效提高ELF中药物浓度，增加疗效。以此为鉴，对于肺部感染，可在提高抗菌药物血药浓度同时，采用其他方法优化药物的肺内PK，以期获得更理想的疗效。

影像学评估重症肺炎要明确“三个特征”

▲北京大学第一医院医学影像科 高莉



高莉 教授

重症肺炎在胸部平片上常常出现“大白肺”的情况，也可以表现为胸片相对轻、临床症状严重的改变，所以单一从影像学的角度并不能完全判定患者是否为重症肺炎感染，

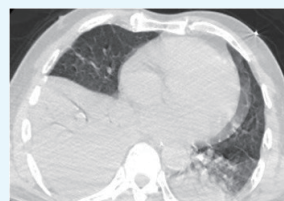
重症肺炎临床症状危重，早期和准确诊断对于治疗非常关键。影像学是一种便捷和可多次重复的诊断方法，在重症肺炎的诊断中占有很重要的位置。

重症肺炎影像学常见三类型

但是典型的影像改变，结合患者的临床病史和特点，可帮助临床医生缩小诊断范围，甚至可以帮助临床医生明确可能的病原。胸片因本身成像的局限性，对于明确病因的诊断价值有限，常常用于治疗后评估治疗反应，为了更好的明确肺部疾病的特

点，应尽早进行胸部CT检查。同时因不同病原的肺部感染在出现坏死的时候影像学改变有差异，所以对于坏死性肺炎建议行增强CT检查。

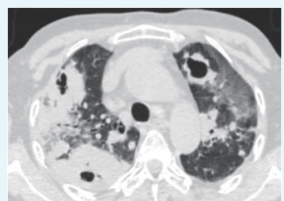
重症肺炎在影像学上常见的有三种类型：弥漫性实变、弥漫性毛玻璃和多发坏死。



弥漫性实变



弥漫性毛玻璃



多灶的坏死

弥漫的实变常见于细菌性感染

以弥漫的实变为影像学特点的感染常见于细菌性的感染，表现为多叶段的实变伴胸腔积液，实变以叶段分布为主，如果病灶不出现坏死，常常提示肺炎球菌肺炎或者军团菌

肺炎；但也要警惕少见的成人腺病毒感染；除了常见的感染，还要考虑到其它非感染性疾病，例如弥漫性肺泡出血，肺泡出血如果继发于血管炎或结缔组织疾病，实验室检查

常常有炎性指标的升高，影像学也表现为弥漫性实变，易被误诊为重症肺炎，但是肺泡出血有中央区分布的特点，实变内的支气管不出现增厚改变，这是鉴别诊断的要点。

弥漫性毛玻璃常见于病毒性肺炎

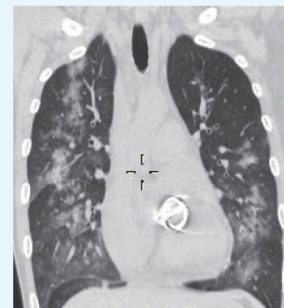
以弥漫性毛玻璃为影像学特点的重症肺炎常见于病毒性肺炎和伊氏肺孢子菌肺炎，病毒性肺炎常有流行性和季节性特点，影像学以弥漫毛玻璃为特征，伴有小叶间隔和小叶内间隔的增厚（“大小网格”的出现）；伊氏肺孢子菌肺炎的患者要有免疫缺陷病史，同时临床上出现严重

的低血氧，影像学表现为弥漫的毛玻璃，间质改变较轻，出现“轻影像重临床”的特征。对于以弥漫性毛玻璃为影像学特点的出现重症感染的患者，还要鉴别过敏性肺炎和间质性肺炎的急性加重。过敏性肺炎有重要的临床吸入病史，同时弥漫的毛玻璃里可见多发毛玻璃小叶核心结节伴空气

滞留改变。影像学有典型的特征性，可以用于鉴别；而间质性肺炎的急性加重，通常需要有临床病史和实验室检查的支持，患者在之前有间质性肺炎的病史是诊断关键，影像学是以外周和下肺分布为著，同时合并小叶间隔和小叶内间隔增厚，如出现典型的“蜂窝”样改变，有重要的提示作用。

多灶性坏死常见于细菌真菌感染

以多灶性坏死为影像学特点的重症肺炎常见于细菌感染和真菌感染，如果感染是吸入来源的，支气管壁常常增厚，如果快速出现坏死合并肺气肿，首先考虑金黄色葡萄球菌感染，如果出现显著的支气管壁增厚同时伴不规则厚壁空洞、空洞内没有液气平面，要考虑真菌感染；如果感染是血行来源的，表现为外周多发的结节和/或楔形实变，病灶常合并坏死，坏死内有液气平面提示是细



中央区分布



外周分布

菌感染，坏死是不规则，空洞内有线状和点状结构，要考虑真菌感染。

影像学在评估重症肺炎时，影像的主体特征固然重要，但是病灶的分布

特征和病灶的伴随影像学特点，可帮助我们缩小诊断范围，如果结合患者的临床信息，以及疾病的进展和演变，可能得出病因学诊断结论。

