



院感重要病原体 CRE 感染的治疗面临挑战

▲浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科 周华

主要引起院内获得性感染 泌尿、呼吸系统最常见

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌（CRE）指对厄他培南、美罗培南或亚胺培南耐药的肠杆菌科细菌。明确产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌，无论对碳青霉烯类抗菌药物的最小抑菌浓度（MIC）值，都被认为是 CRE。

CRE 感染患者病死率高，治疗困难、预后欠佳，已成为全球公共卫生的重大挑战，

2015 年美国疾病控制与预防中心（CDC）将 CRE 列为严重的威胁。

CRE 是院内获得性感染的重要病原体，可引起各系统的感染，如腹腔、呼吸道、泌尿系统、血流、皮肤软组织、中枢等，其中以泌尿系统、呼吸系统最常见。CRE 感染最主要的高危因素是 CRE 的定植，还包括长期

入住医疗机构或护理机构、入住 ICU、广谱抗菌药物暴露、接受侵入性操作等。CRE 感染死亡的危险因素包括：年龄 > 60 岁、肺炎、血流感染、血管内置管、免疫抑制状态、高急性生理学及慢性健康状况评分、脓毒血症、延误治疗、血液透析等。

我国最主要的 CRE 是肺炎克雷伯菌，主要在中东部地

区、儿童患者、ICU 分离率高。2018 年 CHINET 耐药监测网数据显示，我国肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率达 11.8%，主要机制是产生碳青霉烯酶。其中肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率为 26.3%，主要产 KPC-2；大肠埃希菌约为 2%，主要产 NDM 酶（52.1%）。



周华 副主任医师

CRE 菌株防控 至关重要

CRE 的传播方式主要为接触传播，CRE 定植患者可通过细菌移位造成本人感染或作为传染源引起院内播散流行。CRE 最常见的定植部位是胃肠道，还可在呼吸道、泌尿道、皮肤黏膜等部位定植。基本防控措施包括手卫生和接触隔离，同时合理使用抗菌药物，减少 CRE 的发生和播散。

研究表明，对多重耐药菌肠道定植患者行选择性肠道去定植可减少其所致的内源性感染及院内播散，也能改善感染患者的临床预后。一项血液肿瘤及骨髓移植人群研究显示，62.5% 患者的持续血流感染因胃肠道定植 CRE 清除得到治愈。另一项随访研究发现，去定植治疗明显降低 CRE 定植患者病死率（22% 比 53%）。但目前仍缺乏高质量研究证实 CRE 去定植的获益及风险。

推荐两药联合治疗方案 提高疗效、减少耐药

CRE 对临床常用抗菌药物耐药性高，导致抗菌药物选择困难，临床预后欠佳。提高临床治疗成功的关键是及早获取病原学标本、快速病原诊断、并根据药敏结果选择敏感抗菌药物，如替加环素、多黏

菌素、头孢他定-阿维巴坦等。CRE 感染常需联合使用抗菌药物，并根据 PK/PD 设定给药方案，必要时增加给药剂量。研究提示，对于 CRE 感染的经验性治疗和绝大部分目标治疗，推荐两药联合方

案，提高初始充分治疗比例，潜在协同抗菌，减少快速耐药的发生。

虽然两药联合也面临增加药物毒性、艰难梭菌感染、耐药菌定植的风险，大部分专家仍认为，两药联合治疗给重症

CRE 感染患者带来的益处高于风险。但三药甚至四药联合并不能取得较两药联合更好的临床效果，且明显增加医疗费用和药物不良反应。肝肾功能异常者、老年人，抗菌药物的剂量应作适当调整。

目前对 CRE 治疗的主要药物

多黏菌素

多黏菌素用于 CRE 细菌引起的不同部位感染，常与碳青霉烯类、替加环素、β 内酰胺酶抑制剂合剂、磷霉素等一种或二种药物联用，不推荐单用。多黏菌素全身使用时肺内浓度低，治疗 CRE 肺炎时可考虑全身用药联合雾化吸入。

目前国际上临床使用的多黏菌素主要为多黏菌素 B 硫酸盐和多黏菌素 E 甲磺酸盐，用于 MIC ≤ 2 mg/L 菌株的治疗。甲磺酸盐多黏菌素 E 在体内缓慢转化为有活性的多黏菌素 E 后发挥抗菌作用；多黏菌素 B 以活性成分在临床使用，所需剂量更小、达到稳态浓度更快，临床使用更广泛。

多黏菌素肾脏毒性是限制其使用的重要原因，多黏菌素 E 发生率更高。肾毒性与剂量相关，而 CRE 菌株的治疗常需要较高剂量，因此好的临床疗效常以肾功能损害为代价。

替加环素

替加环素不受各类 β 内酰胺酶的影响，是治疗 CRE 感染的重要抗菌药物。替加环素属时间依赖性、长抗菌药物后效应药物，在腹腔和皮肤软组织等部位浓度高，有复杂腹腔感染和皮肤软组织感染适应证。对于 CRE 肺部感染，提高替加环素给药剂量，提高临床和微生物有效率。治疗 CRE 感染时需结合患者感染部位、脏器功能情况选择较大剂量，并根据药敏结果联合其他药物，需注意相关并发症，包括肝功能异常、消化道症状（恶心、呕吐、腹泻）等。

头孢他定-阿维巴坦

头孢他定-阿维巴坦是目前第一个可用于产 KPC 肠杆菌科细菌感染的 β 内酰胺类/β 内酰胺酶抑制剂合剂，为时间依赖性抗菌药物，PK/PD 目标值为血药浓度高于细菌 MIC 的时间 50% 以上，常规剂量对 MIC ≤ 8 mg/L 菌株的达标率 > 98%。头孢他定-阿维巴坦已被 FDA 批准用于复杂尿路感染、复杂腹腔感染、医院获得性肺炎，我国还批准在治疗有限的成人患者中治疗对其敏感的革兰阴性菌感染。安全性良好，可能出现消化系统、中枢神经系统副作用，也需注意相关腹泻。

磷霉素

磷霉素是广谱杀菌剂，对敏感的革兰阴性及阳性菌均有效。国内报道 CRE 对磷霉素的敏感率约 45%。在尿液中浓度较高，常用于治疗尿路感染。静脉制剂组织穿透性良好，可用于包括中枢感染在内的各系统感染。当 CRE 对磷霉素 MIC ≤ 32 mg/L 时，可考虑含磷霉素的联用方案，仅在单纯尿路感染时单用。肾功能不全者需酌情减量。副作用包括：胃肠道反应、皮疹、嗜酸性粒细胞增多、血细胞降低、血清氨基转移酶升高等。

氨基糖苷类抗菌药物

部分 CRE 菌株对氨基糖苷类抗菌药物敏感，可用于敏感株所致的联合治疗。氨基糖苷类抗菌药物在泌尿系统浓度较高，用于 CRKP 所致尿路感染的治疗，细菌清除率达 88%。也有使用氨基糖苷类抗菌药物联合治疗 CRE 血流感染的报道，可与多黏菌素 E、替加环素、碳青霉烯类抗菌药物等联用。氨基糖苷类抗菌药物临床使用过程中需注意肾毒性和耳毒性，密切监测患者肾功能及听力等情况。

学术资讯

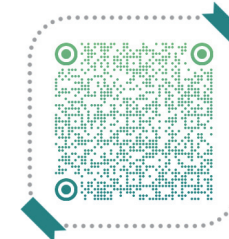
卫健委发布《流感诊疗方案（2020 版）》 新增流感与新冠的鉴别诊断 完善儿童流感表现

11 月 4 日，国家卫健委办公厅发布最新版《流行性感冒诊疗方案（2020 年版）》。相较于之前各版诊疗方案，新方案进一步完善儿童流感临床表现、并发症等内容，增加流感与新冠肺炎的鉴别诊断，进一步规范流感抗病毒药物使用方法，进一步完善轻症流感中医辨证治疗。

方案显示，儿童发热程度通常高于成人，患乙型流感时恶心、呕吐、腹泻等消化道症状也较成人多见。新生儿可仅表现为嗜睡、拒奶、呼吸暂停等。肺炎是最常见的并发症，还有神经系统损伤、心脏损伤、肌炎和横纹肌溶解、休克等。儿童流感并发喉炎、中耳炎、支气管炎较成人多见。

与新冠肺炎的鉴别诊断方面，新冠肺炎轻型、普通型可表现为发热、干咳、咽痛等症状，与流感不易区别；重型、危重型表现为重症肺炎、ARDS 和多器官功能障碍，与重症、危重症流感临床表现类似，应结合流行病学史和病原学鉴别。对流感无并发症者，病程

呈自限性，多于发病 3~5 d 后全身症状好转，但咳嗽、体力恢复常需较长时间。对于重症患者，积极治疗原发病，防治并发症，并进行有效的器官保护和功能支持。抗病毒疗程可根据核酸检测结果适当延长抗病毒治疗时间。不推荐双倍剂量或联用两种神经氨酸酶抑制剂治疗。



关联
阅读
全文
扫一扫



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

陈伯义 胡必杰

本期轮值主编：周 华

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