

· 病例报告 ·

碳青霉烯类抗菌药物联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗新生儿CRKP感染的临床效果分析

管亚飞, 郭丽敏, 缪晓林, 许云仙, 陈筱青, 崔曙东*

南京医科大学第一附属医院儿科, 江苏 南京 210029

[关键词] 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类; 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 新生儿败血症

[中图分类号] R517.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)06-933-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200630

肺炎克雷伯菌是新生儿院内感染最常见的致病菌之一,常存在于人体上呼吸道和肠道,当机体抵抗力下降时易引起肺部感染、泌尿道感染及血液感染等。随着临床各类广谱抗菌药物的广泛应用,肺炎克雷伯菌耐药性不断增加。近年来,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)在全球呈广泛传播和流行趋势^[1]。2017年WHO将耐碳青霉烯的肠杆菌科细菌列为21世纪最重要的耐药病原菌之一。CRKP感染是新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)中一个日益突出的问题,临床可选择的治疗药物有限,病死率高,文献报道其平均病死率高达42.14%^[2]。本研究对南京医科大学第一附属医院NICU 2018年1—12月CRKP感染新生儿的临床资料进行回顾性分析,旨在了解CRKP感染患儿的临床表现、实验室检查、药敏结果,尤其是采用碳青霉烯类抗菌药物联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗新生儿CRKP感染的临床效果评估,为新生儿CRKP感染的临床诊疗和医院感染防控提供参考。

1 病例资料

收集2018年1—12月南京医科大学第一附属医院NICU收治的确诊CRKP感染的患儿为研究对象,共12例。包括新生儿败血症及新生儿肺炎的患儿。亚胺培南或美罗培南最小抑菌浓度(minimum

inhibitory concentration, MIC)值>4.0 mg/mL为耐药,CRKP定义为对亚胺培南或美罗培南至少一种耐药的肺炎克雷伯菌株。新生儿败血症的诊断标准参考“新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019版)”^[3],新生儿肺炎的诊断参考《实用新生儿学》第5版^[4]。感染CRKP患儿中败血症6例,肺炎6例;男9例,女3例;足月儿2例,早产儿10例,胎龄<32周8例;出生体重<1 500 g 7例,1 500~2 500 g 2例,>2 500 g 3例;合并新生儿呼吸窘迫综合征8例,呼吸机辅助通气12例,肠外营养12例;败血症发病日龄均在28 d以上,肺炎发病日龄除1例外其余均在14 d以内。败血症患儿中喂养不耐受6例、呼吸暂停6例、发热2例、感染性休克3例、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)1例,而肺炎患儿均表现为气道分泌物增多,呼吸机参数上调,撤机困难。

12例患儿药敏试验结果显示:CRKP菌株对头孢类及青霉素类抗菌药物耐药率100%,对β内酰胺酶抑制剂复合抗菌药物耐药率100%;对氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物耐药率100%;对碳青霉烯类抗菌药物,如亚胺培南、美罗培南耐药率均为100%;对四环素敏感率100%;对复方新诺明敏感(9/12);对氯霉素敏感(8/10,表1)。

针对第1例CRKP感染患儿,起始使用大剂量美罗培南(40 mg/kg, q 8 h)治疗,患儿病情控制不佳,C反应蛋白持续在50 mg/L左右,连续治疗3 d,患儿呼吸暂停稍有好转,但3 d后再次出现病情恶化,患儿前胸紧张,呼吸暂停频繁,持续发热,腰穿提示中枢神经系统感染,给予丙种球蛋白支持治疗,效果仍不佳。经全院会诊讨论,结合药学部建议,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81871195);江苏省妇幼健康重点学科建设基金(FXK201730)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:csd9758@126.com

表1 12例标本的药敏鉴定结果 (n)

抗生素	鉴定菌株	敏感	中介	耐药
氨苄西林/舒巴坦	12	0	0	12
阿莫西林/克拉维酸	12	0	0	12
阿米卡星	12	0	0	12
氨基曲南	12	0	0	12
复方新诺明	12	9	0	3
亚胺培南	12	0	0	12
美罗培南	12	0	0	12
哌拉西林/他唑巴坦	12	0	0	12
庆大霉素	8	0	0	8
头孢噻肟	12	0	0	12
头孢吡肟	12	0	0	12
头孢他啶	12	0	0	12
头孢唑啉	12	0	0	12
左氧氟沙星	12	0	0	12
头孢哌酮/舒巴坦	5	0	0	5
四环素	11	11	0	0
氯霉素	10	8	2	0
环丙沙星	12	0	0	12
哌拉西林	12	0	0	12
氨苄西林	12	0	0	12

给予大剂量美罗培南联合氨基曲南(30 mg/kg, q 8 h)治疗,同时将美罗培南改为24 h持续滴注,第2天病情急剧恶化,调整美罗培南,每次4 h滴注完,并加用多黏菌素B(1 mg/kg, q 12 h)治疗,患儿病情无好转,出现颈部软组织蜂窝织炎及肺炎表现,全身状况恶化。经再次调整治疗方案,改为大剂量美罗培南(40 mg/kg, q 8 h)联合头孢哌酮钠舒巴坦钠(50 mg/kg, q 12 h)治疗,1 d后患儿体温下降,CRP逐步恢复正常,颈部软组织感染吸收,复查腰穿结果正常,持续用药4周,血培养复查阴性。第2例败血症患儿在确诊感染后经验性使用美罗培南联合万古霉素治疗,患儿病情急转直下,数小时后即进入感染性休克,给予丙种球蛋白支持治疗,效果仍不佳,患儿很快进展到呼吸衰竭,给予机械通气及血管活性药物支持治疗,血培养快速回报革兰阴性杆菌,予加用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗半天后患儿全身状况改善,继续大剂量美罗培南联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗14 d,感染指标恢复正常,复查血培养阴性。后续10例患儿在病原学培养快速回报革兰阴性杆菌后,给予经验性使用美罗培南联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗,除1例患儿因合并免疫缺陷(补体缺陷经基因检测证实)并发感染性休克、DIC、肺

出血抢救无效死亡外,其余患儿均治愈出院。

2 讨论

2017年全国细菌耐药监测报告提示CRKP检出率近5年持续上升,从2013年的4.9%上升至2017年的9.0%。全国各地区间有一定差异,2017年CRKP检出率最高的地区分别为上海及河南,均超过25.0%,应引起高度重视。并且数据提示儿童耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌比例要高于成人^[5],这可能是由于儿童抗菌药物选择比较有限,广谱头孢菌素等β内酰胺类抗菌药物的不合理应用,导致了肠杆菌科细菌产生超广谱β-内酰胺酶(extended spectrum β-lactamase, ESBL)的概率增高,从而增加了碳青霉烯类抗菌药物的过度使用,导致碳青霉烯类抗菌药物耐药性的上升。国外多个研究也证实了碳青霉烯类抗菌药物的过度使用及过份暴露是导致碳青霉烯类药物耐药的独立危险因素^[6-7]。

耐碳青霉烯类抗菌药物的病原菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制有很多,最主要的耐药机制是产生能水解碳青霉烯类抗菌药物的碳青霉烯酶:A类的肺炎克雷伯杆菌碳青霉烯酶中KPC酶最为常见;B类碳青霉烯酶属于金属酶类,包括NDM、IMP、VIM、GIM、SPM,其活性位点上包含金属离子;D类碳青霉烯酶是一类苯唑西林酶,多位于染色体上,常见的是OXA-48^[8]。不同地区病原菌所产生的碳青霉烯酶也不太一样,如江苏徐州某医院报道其检测出的碳青霉烯酶主要为KPC-2及NDM-1^[9]。其他耐药机制包括:ESBL和/或AmpC酶过度表达同时合并外膜孔蛋白丢失;外排泵高表达;药物作用靶位的改变^[10]。

目前针对CRKP感染的患者,还没有特别有效的单一抗菌药物。关于成人CRKP感染诊断及治疗方面的经验和研究不断积累,但儿童尤其新生儿方面,报道不多。成人患者可供选择的抗菌药物包括多黏菌素、替加环素、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等。多黏菌素虽可用于治疗CPKP感染,但由于肾脏毒性,且目前多数医院无该药,单药应用效果不确定,仍需联合其他抗菌药物^[11]。替加环素是一种甘氨酸环素,对多数肠杆菌科细菌具有广谱抗菌活性,虽然体外研究显示替加环素对产KPC酶和金属酶的肠杆菌科细菌具有100%抗菌活性,但临床上仍有替加环素治疗失败的案例出现^[12],且说明书不推荐<18岁患者使用替加环素。氨基糖苷类抗菌药物,因其神经毒性,儿童患者使用受到限制,在无药可

用的情况下,与家长充分沟通后可尝试使用^[13]。氟喹诺酮类因其对儿童软骨发育的影响,亦不推荐儿童使用。综合以上因素,儿童尤其新生儿可供选择的抗菌药物少之又少。我院药物敏感试验提示部分菌株对四环素、氯霉素及复方新诺明敏感,但为何没有选择使用,原因有:四环素因其对骨骼和牙齿发育的影响,故8岁以下儿童禁用;氯霉素对骨髓的不良反应较大,在儿童中除非无药可用的情况才可能选择;复方新诺明由于可与胆红素竞争血浆蛋白上的结合部位,而新生儿的乙酰转移酶系统未发育完善,磺胺游离血浓度增高,会增加核黄疸发生的危险性,因此该药在新生儿及2个月以下婴儿禁用。出于医疗安全的考虑未选择上述3种药物。综合客观条件,在第1例患儿明确CRKP感染时,根据文献报道即使存在高水平的碳青霉烯耐药性,使用高剂量的碳青霉烯类抗菌药物与更好的结局相关^[14],所以给予大剂量美罗培南(40 mg/kg, q 8 h)治疗。患儿病情无好转,呈进展趋势。根据文献报道给予延长时依赖型抗菌药物的输注时间,可以增加血药浓度大于MIC的时间,提高治疗效果。有研究显示美罗培南3 h以上输注效果优于普通输注效果^[15]。另外考虑到B类碳青霉烯酶不能水解氨曲南,在患儿耐药基因不明确的情况下,可以尝试使用大剂量碳青霉烯类抗菌药物联合氨曲南治疗,遂给予美罗培南(120 mg/kg, 24 h持续滴注)并联合氨曲南治疗,但遗憾的是,临床症状及实验室检查指标均在恶化,考虑原因为美罗培南大剂量q8 h常规输注后,会有一部分时间其血药浓度>MIC值,当改为24 h持续滴注时,其血药浓度反而始终低于MIC值,所以效果下降,故将美罗培南重新调回40 mg/kg, q8 h,每次滴注4 h。患儿家长外购多黏菌素B,调整美罗培南(40 mg/kg, q8 h, 4 h持续滴注)+氨曲南+多黏菌素B三药联用,患儿病情仍继续恶化。尝试借鉴治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的临床经验,使用大剂量美罗培南联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗后临床效果显著,1 d后体温下降,感染指标下降。后续11例患者中有10例亦取得了显著的治疗效果。在药敏结果提示碳青霉烯类及头孢哌酮钠舒巴坦钠均耐药的情况下,联合使用仍然有效的原因可能为:①舒巴坦在一定程度上可减少D类碳青霉烯酶OXA型酶对碳青霉烯类抗菌药物的破坏,可以提高碳青霉烯类抗菌药物的生物活性,联合应用舒巴坦与碳青霉烯类抗菌药物具有协同效应^[16];②舒巴坦与其他酶抑制剂不同,能够直接不可逆地结合细菌表面

的青霉素结合蛋白,从而发挥直接杀菌作用,同时可以使其他抗菌药物更多地穿透细胞膜^[17];③联合用药可能降低CRKP对碳青霉烯类抗菌药物的MIC值,当联合大剂量碳青霉烯类抗菌药物后,其血药浓度在MIC值以上的时间增加,有利于细菌的清除;④体外药敏试验不能完全代表药物在体内的生物活性。因此基于经验,当药物使用受限,一些药物治疗效果不满意时,大剂量碳青霉烯类抗菌药物联合头孢哌酮钠舒巴坦钠不失为一个可行的治疗方案,并且这两种药物的组合安全性高,可执行性较强。遗憾的是出于生物安全的考虑,未能获得CRKP菌株进行进一步的耐药基因检测。

CRKP感染给临床治疗和公共卫生带来了严峻挑战,目前可选用的药物十分有限,期待一些新的药物如头孢他啶阿维巴坦,另外如 plazomicin 及 cefiderocol, 新的 β -内酰胺酶抑制剂 relebatam 和 vaborbactam^[18-19],能够为CRKP治疗带来曙光。

综上所述,新生儿CRKP感染病情危重,病死率高,目前临床可用于新生儿的抗菌药物极其有限,根据本研究单中心的临床诊治经验,碳青霉烯类抗菌药物联合头孢哌酮钠舒巴坦钠可作为新生儿感染耐药基因型不明CRKP时的经验性用药之一。

[参考文献]

- [1] LOGAN L K, WEINSTEIN R A. The epidemiology of carbapenem - resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace [J]. J Infect Dis, 2017, 215 (suppl_1): S28-S36
- [2] XU L, SUN X, MA X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 1-12
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 253-257
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 582-588
- [5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 2017年全国细菌耐药监测报告[R]. 2017
- [6] LIU P, LI X, LUO M, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(2): 190-198
- [7] AKTURK H, SUTCU M, SOMER A, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progres-

- sion to infection[J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(2):134-140
- [8] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:895
- [9] 闫玲, 顾兵, 张丽, 等. 3种方法检测CRE菌株耐药机制的比较[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8):1235-1239
- [10] 王薇, 张薇, 刘磊. 耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌的耐药机制[J]. *医学综述*, 2018, 24(6):1195-1199
- [11] ROJAS L J, SALIM M, COBER E, et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6):711-718
- [12] SHANKAR C, NABARRO L, ANANDAN S, et al. Minocycline and tigecycline: what is their role in the treatment of carbapenem-resistant gram-negative organisms? [J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23(4):437-446
- [13] SHIELDS R K, CLANCY C J, PRESS E G, et al. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5):3187-3192
- [14] GIANNELLA M, TRECARICHI E M, GIACOBBE D R, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* blood stream infection [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(2):244-248
- [15] SHABAAN A E, NOUR I, ELDEGLA H E, et al. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(4):358-363
- [16] 王韧韬, 余丹阳. 碳青霉烯类抗生素联合舒巴坦治疗耐药鲍曼不动杆菌导致的医院获得性肺炎[J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(7):687-689
- [17] 石岩, 刘大为, 许大波, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2007, 7(1):34-37
- [18] PETROSILLO N, TAGLIETTI F, GRANATA G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):1-22
- [19] ZHANEL G G, LAWRENCE C K, ADAM H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: two novel carbapenem- β -lactamase inhibitor combinations [J]. *Drugs*, 2018, 78(1):65-98

[收稿日期] 2019-08-16

(上接第932页)

4769-4780

- [54] LI X, WANG H, DU X, et al. *Lactobacilli* inhibit cervical cancer cell migration *in vitro* and reduce tumor burden *in vivo* through upregulation of E-cadherin [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3):1561-1568
- [55] KOMATSU A I, KAWANA K. Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing *Lactobacillus*-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN γ -producing cells [J]. *Vaccine*, 2018, 36(24):3423-3426
- [56] NAMI Y, ABDULLAH N, HAGHSHENAS B, et al. Assessment of probiotic potential and anticancer activity of newly isolated vaginal bacterium *Lactobacillus plantarum* 5BL [J]. *Microbiol Immunol*, 2014, 58(9):492-502
- [57] RIAZ RAJOKA M S, ZHAO H, LU Y, et al. Anticancer potential against cervix cancer (HeLa) cell line of probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains isolated from human breast milk [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5):2705-2715
- [58] 沙静, 晓开提·依不拉音, 管伟哲. 阴道用乳杆菌联合干扰素治疗HR-HPV感染宫颈上皮内瘤的研究[J]. *兵团医学*, 2015, 45(3):1-3
- [59] AHMADI M A, EBRAHIMI M T, MEHRABIAN S, et al. Antimutagenic and anticancer effects of lactic acid bacteria isolated from Tarhana through Ames test and phylogenetic analysis by 16S rDNA [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(8):1406-1413
- [60] ZHANG M, WANG F, JIANG L, et al. *Lactobacillus salivarius* REN inhibits rat oral cancer induced by 4-nitroquinoline 1-oxide [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(7):686-694

[收稿日期] 2019-01-18