

2 例嗜麦芽窄食单胞菌与多种耐药菌混合感染的抗菌药物使用分析

李秀芳, 薛洪源

(白求恩国际和平医院药剂科, 石家庄 050082)

[摘要] 列举 2 例嗜麦芽窄食单胞菌与多种耐药菌混合感染的病例, 并对其在嗜麦芽窄食单胞菌出现前后抗菌药物使用情况进行分析。针对病例的治疗过程, 分析鉴别嗜麦芽窄食单胞菌是定植菌还是致病菌的判定方法, 对混合菌感染, 提出了切实可行的临床治疗对策。详尽叙述了针对嗜麦芽窄食单胞菌与多种耐药菌混合感染治疗的判断思考过程, 以及使用抗菌药物的品种、剂量、注意事项等细节, 可为临床合理应用抗菌药物治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染提供参考。

[关键词] 嗜麦芽窄食单胞菌; 抗菌药物; 多重耐药菌; 感染

[中图分类号] R978; R37

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2009)07-0943-02

嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, SMA)属于非发酵革兰阴性杆菌, 为条件致病菌, 广泛分布于水、土壤、植物根系和下水道污水中, 人体呼吸道和泌尿生殖道等约有 >60% 的该菌寄生^[1]。近年来, 随着广谱抗生素在临床的广泛使用, 该菌的感染率、耐药性不断增加, 已成为医院感染的重要病原菌。在革兰阴性非发酵菌中, 其在临床的检出率仅次于铜绿假单胞菌和不动杆菌, 居第 3 位^[2]。现将 2 例感染该菌患者的抗菌药物使用情况进行分析, 以期临床用药提供更多参考。

1 病例介绍

例 1, 男, 87 岁。主因双下肢水肿 6 d 急诊入院, 入院诊断:

①双下肢动脉硬化闭塞症; ②冠心病陈旧性心肌梗死、心功能不全、心功能 4 级; ③原发性高血压 3 级; ④臀部压疮; ⑤陈旧性脑梗死; ⑥ 2 型糖尿病; ⑦颈椎外伤术后; ⑧舌癌术后。入院后体检: 出汗较多, 呼吸急促, 血压 110/70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 心率 115 次·min⁻¹, 口唇及甲周明显发绀, 双肺及喉部可闻及广泛干湿性啰音, 肝肋下四横指, 质硬, 双下肢略肿, 血常规 WBC 23.1 × 10⁹ · L⁻¹, N 0.732, 急查心电图与前次比较: III、AVF 导联 Q 波加深, V1 导联 R 波明显减低, 急予以心电监护, 心率 128 次·min⁻¹, 血氧饱和度 54%, 呼吸率 38 次·min⁻¹, 急查心肌梗死三项: MYO > 500 ng · mL⁻¹, CKMB 21 ng · mL⁻¹, TNI 7.84 ng · mL⁻¹, BNP 2 650 pg · mL⁻¹, D-二聚体 0.7 mg · L⁻¹, 血氨 61 μmol · L⁻¹, 动脉血气(吸氧后): pH 值 7.24, PO₂ 2.261 kPa, PCO₂ 5.453 kPa (不排除静脉血可能), 床头胸部 X 线片示多处团片影, 考虑患者发生严重肺部感染、急性前间壁心肌梗死、急性呼吸衰竭、心力衰竭; 给予积极改善供血, 保护心功能、抗凝、扩冠、祛痰、降温、抗炎等, 以及气管插管、深静脉置管, 施行机械通气, 呼吸机辅助呼吸, 并辅以脂肪乳剂加鼻饲能全力等营养支持治疗。抗菌药物使用如下: 入院

后给予亚胺培南/西司他丁(泰能)0.5 g, q8 h, 3 d; 0.5 g, q12 h, 6 d; 病情不稳定, 体温及血常规稍降但仍偏高, 给予替考拉宁 400 mg, qd, 2 d; 200 mg, bid, 2 d; 200 mg, qd, 2 d, 入院后第 15 天痰培养结果 SMA[敏感(S): 复方磺胺甲噁唑, 环丙沙星、左氧氟沙星、四环素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶], 选用替卡西林/克拉维酸钾(特美汀)3.2 g, q8h, 3 d; 3.2 g, q12h, 7 d, 期间 5 次痰培养回报仍为 SMA, 继续选用替卡西林/克拉维酸 3.2 g, q8h, 20 d, 联合复方磺胺甲噁唑 4 片, q8h, 8 d; 4 片, q12h, 12 d, 联合莫西沙星 0.4 g, q24h, 7 d, 并给予碳酸氢钠液口服, 碱化尿液, 防止结晶尿。用药 20 d 后痰培养未见 SMA。患者体温趋向下降, 精神好转, 血常规白细胞及中性粒细胞下降, 肺部啰音减轻, 但仍有肺部感染表现, 后痰培养为铜绿假单胞菌, 改用其他敏感抗生素继续治疗。

例 2, 女, 68 岁。主因无明显诱因自觉右眼突然视物不清入院, 有脑梗死 8 a、高血压 30 a、冠心病 7 a。入院后给予改善微循环、抗凝等治疗, 眼部情况好转。入院第 10 天出现间断嗜睡、心慌, 神经内科、心内科会诊排除新发病变, 第 11 天出现鼻塞、流涕、咳嗽、咯痰, 给予抗病毒治疗, 第 15 天突然出现呼吸困难, 转至重症监护病房(ICU), 血气分析提示呼吸衰竭 I 型, 血常规 WBC 19.1 × 10⁹ · L⁻¹, N 0.928, CT 提示双下肺实变影, 诊断为双侧肺炎, 给予气管切开、呼吸机辅助通气, 抗感染、化痰止咳、平喘等治疗, 其间多次痰培养出现: 大肠埃希菌(ESBL+)、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷白杆菌(ESBL+)、奇异变形杆菌、粪肠球菌、热带假丝酵母菌, 给予哌拉西林/他唑巴坦 9.0 g, q12 h, 3 d; 头孢哌酮/舒巴坦 3.0 g, q12 h, 15 d; 亚胺培南/西司他丁 1.0 g, q8 h, 10 d; 去甲万古霉素 0.4 g, q12 h, 5 d; 氟康唑 0.2 g, q24 h, 3 d, 未见明显好转, 体温仍约为 38 °C, WBC 13.6 × 10⁹ · L⁻¹, N 0.825, 入院第 43 天改为头孢吡肟 3.0 g, q12 h, 用该药后 2 次痰培养同时出现 3 种菌: SMA[S: 复方磺胺甲噁唑, 中度敏感(I): 头孢哌酮/舒巴坦、氨基曲南、四环素], 肺炎克雷白杆菌(ESBL+, S; 亚胺培南/西司他丁, 阿米卡星)、奇异变形杆菌(ESBL+, S; 亚胺培南/西司他丁, 头孢哌酮/舒巴坦)用药 7 d, 体温稍降, 约为 37.5 °C, 血常规正常, 入院第 50 天改为头孢哌酮/舒巴坦 4.5 g, q12 h,

[收稿日期] 2008-11-10

[作者简介] 李秀芳(1973-), 女, 河北石家庄人, 主管药师, 从事临床药学、药学调剂工作。电话: 0311-87978490, E-mail: hitriumphoto@yahoo.com.cn。

[通讯作者] 薛洪源(1969-), 女, 副主任药师, 主要从事医院药学工作。电话: 0311-87978504, (0)13180099513, E-mail: xuehong0566@sina.com。

20 d,联合加替沙星 0.2 g,q12 h,15d,联合甲氧苄啶注射液 0.1g,q12 h,20 d,联合用药第 3 天,体温正常,咳嗽、咳痰减少,可间断停用呼吸机吸氧,复查 CT 示:病灶吸收,症状减轻,痰培养未见 SMA。其后 4 次痰培养为鲍曼不动杆菌,改用其他敏感抗生素继续治疗。患者共住院 92 d,出院前 4 d 痰培养仍为鲍曼不动杆菌,判断为呼吸道定植菌。出院时偶有咳嗽、咳痰,无发热,鼻导管吸氧后血氧饱和度维持 >95%,导尿管拔除后有尿失禁症状,继续留置导尿管,封堵气管套管后有憋气现象,留置气管套管,院外行康复治疗,体检未见明显异常。

2 讨论

SMA 为条件致病菌,是重要的院内感染病原菌,>95% 的感染为医院内感染^[3]。年老、体弱、免疫力低下、外伤、插管、手术、移植、使用呼吸机、尿道导管等患者和监护病房患者易感染,可引起肺炎,但大多数从呼吸道分离者为暂时栖居菌,当抗菌药物使用不当时,栖居菌易引起感染。SMA 感染的易感因素包括:先期应用抗菌药物、中心静脉导管留置、中性粒细胞减少或细胞毒药物化疗、长期住院、入住 ICU、机械通气或气管切开、基础疾病、血液或实体性肿瘤、类固醇激素治疗、接触 SMA 感染的伤口等。临床研究报道最常见的基础疾病为呼吸系统疾病(35%)^[4]。抗菌药物的先期应用在 SMA 感染中具有重要作用^[5]。以上 2 例患者均有上述院内感染的易感因素。

2 例患者均使用过多种广谱抗菌药。广谱抗菌药物的应用,杀灭了大量的敏感细菌,人体正常菌群失衡,使得 SMA 易于在下呼吸道定植致病。气管插管或气管切开使呼吸道局部抵抗力下降,病菌易进入下呼吸道;再者 SMA 可以生物膜形式吸附于生物器材(呼吸机)上并长期存在,呼吸机定植菌向气管内移生达一定数量后引起下呼吸道感染,这也是呼吸机相关性肺炎(VAP)重要原因之一^[3]。

SMA 常与铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷白杆菌、白念珠菌等从同一份标本中分离出^[6]。由于混合菌的存在,临床判断感染或定植更加困难,必须多次作细菌培养并结合抗菌药物使用及病情变化而判定。

SMA 感染的临床对策,应根据体外药敏结果,联合选用抗菌药物。如庆大霉素和羧苄西林与利福平、复方磺胺甲噁唑和羧苄西林与利福平两种联合化疗方案,结果提示 3 种药物的协同作用大于任两种药物联合或单一药物^[3,7]。所以当病情严重、临床疗效差或药敏试验证明对所有抗菌药物耐药时,尝试抗菌药物联合治疗也有可能发挥疗效。多数药敏结果提示^[3]:复方磺胺甲噁唑单用或联合替卡西林/克拉维酸可供治疗时选择。复方磺胺甲噁唑对多数菌株仅具有抑菌作用,故通常推荐大剂量使用(甲氧苄啶 12~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。复方磺胺甲噁唑过敏者可选择替卡西林/克拉维酸联合环丙沙星。青霉素过敏者可予复方磺胺甲噁唑及环丙沙星治疗。患者肾功能有损害时,磺胺药物排泄减慢,此时复方磺胺甲噁唑应慎用或不用。米诺环素、多西环素以及新氟喹诺酮类(如莫西沙星、司帕沙星)具有较强的体外抗菌活性,亦可供治疗时选用。四环素及氨基苷类抗生素活性低,不宜单独使用。SMA 对头孢菌素类

耐药率高,一般不作治疗时选用药物。若体外药敏试验显示该菌对某些头孢菌素如头孢他啶、头孢哌酮、氨曲南等敏感,则可考虑选用^[3,8]。

病例 1 使用复方磺胺甲噁唑,每片含磺胺甲噁唑 400 mg 及甲氧苄啶 80 mg,以甲氧苄啶计算用量,每日口服 12 片,含 SMZ 4 800 mg 及 TMP 960 mg,同时口服 5% 碳酸氢钠溶液 30~40 mL,tid,使尿液碱化(pH 值=7.5),其间尿常规正常。20 d 后痰培养 SMA 阴性,复方磺胺甲噁唑与碳酸氢钠同时停止服用,但停用第 2 天患者尿常规出现镜下红细胞,后继续使用碳酸氢钠,直至 5 d 后尿常规检查未见红细胞。针对 SMA 感染使用替卡西林/克拉维酸 30 d,并联合莫西沙星及复方磺胺甲噁唑,达到了协同抗菌作用。

病例 2 入院第 43 天使用头孢吡肟,是因为前期针对 7 种混合菌感染,已使用哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南/西司他丁、氟康唑、去甲万古霉素,临床未见明显好转,体温、血常规仍高,因为药敏检验只提示对第 3 代头孢菌素中度敏感,第 4 代头孢菌素对敏感的 ESBL 阳性肠杆菌科细菌疗效肯定,故经验选用头孢吡肟。选用该药第 2 天痰培养即同时回报 3 种细菌,因肺炎克雷白杆菌和奇异变形杆菌前期已出现,并已选用敏感的亚胺培南/西司他丁治疗 10 d,而 SMA 为新出现细菌,使用头孢吡肟第 5 天痰培养再次回报 3 种细菌,判定 SMA 为致病菌,故改用敏感的头孢哌酮/舒巴坦联合加替沙星与甲氧苄啶注射液,临床症状得到明显改善,三种药物协同抗菌作用良好。选用抗菌药物增效剂甲氧苄啶注射液,一是因为患者服用片剂困难,二是文献中服用复方磺胺甲噁唑是以甲氧苄啶计算用量(甲氧苄啶 12~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[3],甲氧苄啶注射液用于 SMA 感染的病例笔者尚未见国内报道,需要在临床应用中得到证实。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.07.057

[参考文献]

- [1] PALLERONI. Stenotrophomonas, a new bacterial genus for xanthomonas maltophilia [J]. *Int Syst Bacteriol*, 1993, 7:606-609.
- [2] 朱德妹,汪复,张婴元. 2003 年上海地区细菌耐药性监测[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2005, 5(1):4-12.
- [3] 王睿. 临床抗感染药物治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:1132-1206.
- [4] 樊新,徐修礼,孙怡群. 医院内感染嗜麦芽芽孢单胞菌的流行状况及耐药性分析[J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(9):848.
- [5] CANTON R, VALDEZATE S, VINDEL A, et al. Antimicrobial susceptibility profile of molecular typed cystic fibrosis stenotrophomonas maltophilia isolates and differences with noncystic fibrosis isolates[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2003, 35(2):99-107.
- [6] 陶传敏,李萍,陈慧莉,等. 1998~2002 年嗜麦芽芽孢单胞菌耐药性分析[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2003, 3(4):217-219.
- [7] BARTLETT J G. *Pocket Book of Infectious Disease Therapy* [M]. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2002:19.
- [8] 康焰,高大龙,侯静华. 嗜麦芽芽孢单胞菌肺炎 34 例报告[J]. *四川医学*, 2000, 21(8):672-673.