



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.016

## · 病例报告 ·

## 耐碳青霉烯肠杆菌定植迅速进展至深部感染一例

汪德琼 王迪 徐斌 肖毅

[关键词] 耐碳青霉烯肠杆菌; 定植; 深部感染

患者,男,60岁,因“诊断套细胞淋巴瘤10月余”于2018年7月16日收入我科。2017年7月患者因胃部不适至当地医院就诊,2017年9月胃镜病理检查结果显示:(胃角)套细胞淋巴瘤。分别于2017年9月2日、10月24日、12月1日予以CHOP方案(长春新碱 $0.4\text{ mg/m}^2\text{ d1}$ ,环磷酰胺 $750\text{ mg/m}^2\text{ d1}\sim\text{d5}$ ,阿霉素 $50\text{ mg/m}^2\text{ d1}$ ,地塞米松 $15\text{ mg d1}\sim\text{d5}$ )方案化疗。2017年11月16日患者出现重症肺部感染,予以抗感染等治疗后缓解。2018年1月19日正电子发射计算机断层显像(PET)/电子计算机断层扫描(CT)提示纵隔肿块 $6.6\text{ cm}\times 5.0\text{ cm}\times 7.3\text{ cm}$ ,标准摄取值(SUV)17;右肺门肿块 $2.6\text{ cm}\times 3.0\text{ cm}$ ,SUV 11。2018年1月26日开始予以伊布替尼 $560\text{ mg}$ 每日1次口服治疗;2018年6月6日、6月27日分别予以美罗华+来那度胺联合CHOP方案治疗。2018年6月8日出现胸腔积液和心包积液,予以右侧胸腔闭式引流,积液流式细胞学检测提示淋巴瘤侵犯。患者拟行嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫疗法入住我院。既往史:有高血压病史2年,目前未口服药物,自诉血压控制尚可;1年前因输尿管结石行微创手术治疗;对胶布过敏。入院体格检查:T $36.7^\circ\text{C}$ ,P 78次/分,R 20次/分,Bp 131/73 mmHg;双下肺呼吸音稍减低,无明显干湿啰音。心率78次/分,律齐,心音低钝,无杂音。余体格检查结果阴性。结合病史诊断考虑“套细胞淋巴瘤IV期”。入院完善辅助检查:2018年7月16日血常规:WBC计数 $10.05\times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞百分比79.2%,RBC计数 $3.14\times 10^{12}/\text{L}$ ,Hb $92.0\text{ g/L}$ ,PLT计数 $285.0\times 10^9/\text{L}$ 。超敏C反应蛋白 $49.3\text{ mg/L}$ 。降钙素原 $0.08\text{ ng/ml}$ 。免疫全套:免疫球蛋白A $0.32\text{ g/L}$ ,免疫球蛋白G $7.4\text{ g/L}$ ,免疫球蛋白M $0.15\text{ g/L}$ ,补体C3、C4未见明显异常。铁蛋白 $609.3\text{ }\mu\text{g/L}$ 。 $\beta_2$ 微球蛋白 $3.91\text{ mg/L}$ 。淋巴细胞亚群示:总T淋巴细胞( $\text{CD3}^+\text{CD19}^-$ )百分比68.6%,总T淋巴细胞( $\text{CD3}^+\text{CD19}^-$ )计数 $815\text{ 个}/\mu\text{L}$ ,总B淋巴细胞( $\text{CD3}^-\text{CD19}^+$ )百分比0%,总B淋巴细胞( $\text{CD3}^-\text{CD19}^+$ )计数 $0\text{ 个}/\mu\text{L}$ ,抑制/细胞毒性T淋巴细胞( $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ )计数 $247\text{ 个}/\mu\text{L}$ ,余淋巴细胞比例及计数正常。细胞因子:白细胞介素(IL)- $1\beta < 5.0\text{ pg/ml}$ ,IL-2受体 $4560\text{ U/ml}$ ,IL-6 $17.99\text{ pg/ml}$ ,IL-8 $7.1\text{ pg/ml}$ ,IL-10 $< 5.0\text{ pg/ml}$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$  $27.6\text{ pg/ml}$ 。2018年7月18日肛拭子检出耐碳青霉烯大肠埃希菌(CRECO)。EB病毒、巨细胞病毒检测、初次痰培养均无明显异常。2018年

7月18日心脏超声检查示:1.左心房扩大;2.心包积液。胸部CT平扫示:双侧锁骨上、左侧腋窝、双侧肺门及纵隔淋巴结增多、增大并部分融合,双侧心膈角淋巴结增多、部分增大,考虑肿瘤性病变,淋巴瘤可能;右肺上叶纤维增殖灶;左肺下叶条索灶;心包少量积液;双侧少量胸腔积液。2018年7月20日小肠结肠双期增强CT+体层成像示:胃窦及胃角壁稍增厚;腹膜后淋巴结增多增大;双侧心膈角淋巴结增多增大;心包积液;双侧胸腔积液。考虑该患者为老年恶性肿瘤患者,入院后有咳嗽伴白痰症状,既往有肺部真菌感染病史,且行多次化疗及有使用抗生素史,目前免疫力低下,入院后予以伏立康唑 $200\text{ mg}$ 每日2次口服,复方磺胺甲恶唑 $0.96\text{ g}$ 每日2次口服,磷酸奥司他韦 $75\text{ mg}$ 每日2次口服,头孢哌酮钠他唑巴坦钠 $4.5\text{ g}$ 每8小时1次静脉滴注,卡泊芬净 $50\text{ mg}$ 每日1次静脉滴注,同时予以保护脏器及对症支持治疗。治疗后患者症状无明显好转,并出现呕吐、腹泻等不适。因患者初次肛拭子检出CRECO,结合上述症状,不排除耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)深部感染可能,遂加用替加环素 $100\text{ mg}$ 每12小时1次静脉滴注,多粘菌素每次50万单位每12小时1次静脉滴注,同时予以止泻、止吐、护胃、加强止咳等治疗。2018年7月22日复查IL-6 $49.82\text{ pg/ml}$ ,降钙素原 $8.06\text{ ng/ml}$ ,超敏C反应蛋白 $75.0\text{ mg/L}$ ;血常规:WBC计数 $13.84\times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞百分比80.5%,中性粒细胞计数 $11.14\times 10^9/\text{L}$ ,RBC计数 $3.29\times 10^{12}/\text{L}$ ,Hb $96.0\text{ g/L}$ ,PLT计数 $354.0\times 10^9/\text{L}$ 。考虑感染加重,加用利奈唑胺 $0.6\text{ g}$ 每12小时1次静脉滴注,并将头孢哌酮钠他唑巴坦钠更改为亚胺培南西司他丁钠 $1\text{ g}$ 每8小时1次静脉滴注。患者于2018年7月25日23时30分左右出现呼吸困难,急查血氧饱和度77%,呈进行性下降,最低至29%,心率132次/分,听诊呼吸音低,气道处可闻及痰鸣音,考虑为痰液所致呼吸道梗阻,予拍背排痰,加双通道给氧,血氧饱和度能缓慢上升至85%。随即在机械吸痰过程中,患者出现心跳骤停。立即予胸外按压及血管活性药物抢救。持续按压40分钟,患者未能恢复自主呼吸,于2018年7月26日00:14宣告临床死亡。2018年7月27日痰培养结果回报示(2018年7月25日留取):肺炎克雷伯菌(+++),药物敏感试验结果提示除对替加环素敏感,对氨苄西林、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢西丁、氨曲南、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星、妥布霉素、左旋氧氟沙星、复方新诺明、米诺环素、亚胺培南、美罗培南均耐药,其中亚胺培南、美罗培南最小抑菌浓度(MIC) $> 32$ 。

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科

通讯作者:肖毅,E-mail:yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

二次肛拭子检查结果回报示(2018 年 7 月 26 日留取):耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)检出。

## 讨 论

随着抗生素的广泛应用,耐药菌呈逐渐增多趋势,尤其是 CRE 的出现,给临床治疗带来了巨大挑战。我国 2017 年中国细菌耐药监测网(CHINET)数据显示,CRE 最多见者为肺炎克雷伯菌(68.8%),其次是大肠埃希菌(10.9%),且肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2005 年的 3.0% 和 2.9% 上升到了 2017 年的 20.9% 和 24.0%,上升幅度达 8 倍<sup>[1]</sup>。我院 2005~2014 年细菌耐药性监测亦显示,克雷伯菌属对亚胺培南和美罗培南这两种碳青霉烯类抗生素的耐药率增长显著<sup>[2]</sup>。血液科患者往往因原发病本身及化疗药物、免疫抑制剂、有创操作等的运用,免疫功能低下或缺乏者常见,更易并发感染<sup>[3]</sup>。我科 2006~2015 年血培养分离菌结果显示,CRECO 的耐药性高于 CHINET、湖北省及我院平均水平;肺炎克雷伯菌耐药性也呈加重趋势<sup>[4]</sup>。细菌耐药机制众多,CRE 使抗生素失活的较常见方式是通过产耐碳青霉烯酶,报道较多的主要为 A 类的 KPC 酶;B 类的 VIM、NDM、IMP 酶;D 类的 OXA 酶等,我国以 KPC 酶为主<sup>[5-7]</sup>。CRE 的治疗目前尚无理想方案。一项回顾性队列研究结果显示,多粘菌素、碳青霉烯类、替加环素及氨基糖苷类抗生素常用于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌所致血流感染的单药治疗;多粘菌素+替加环素、氨基糖苷类+替加环素、多粘菌素+碳青霉烯类抗生素是较常见的联合治疗方案<sup>[8]</sup>。有研究发现,在高死亡率评分组中,接受联合治疗患者的死亡率低于单药治疗患者。同时也有使用双碳青霉烯类抗生素治疗的报道<sup>[9-10]</sup>。但由于各地区流行菌株、各研究纳入患者的基础疾病、菌株的检测方法和结果判定及使用药物的时间、剂量等差异,可能导致不同的治疗结局。Rodriguez-Bano 等<sup>[11]</sup>的综述对各治疗方案进行了分析:高风险患者建议联合用药,低风险患者可予以单药治疗;而多粘菌素仍是治疗 CRE 的常用关键药物,但其实际疗效及最佳剂量尚不明确,联合治疗或许对高危患者有利;对于选择有限的严重感染者可予以高剂量替加环素治疗;磷霉素并非首选药物;双碳青霉烯类抗生素联用建议在无其他合理选择时考虑。目前也有一些处于不同开发阶段的新药,如头孢他啶-阿维巴坦、头孢洛林-阿维巴坦、氨曲南-阿维巴坦、Plazomicin ACHN-490、Eravacycline TP-434、亚胺培南-MK7655、比阿培南-RPX7009、BAL30072 等<sup>[5-6,11]</sup>,值得期待。

本例患者年龄较大,基础疾病为原发难治套细胞淋巴瘤,分期为 IV 期,既往多次行化疗,且化疗后曾有严重肺部感染病史,多次使用抗生素治疗,入院前 1 个月内有化疗史及置管情况,入院检查结果提示患者免疫力低下,是感染的高危患者<sup>[3]</sup>。入院时患者即有咳嗽、咳痰症状,因此立即予以较强抗感染联合治疗方案,真菌、病毒、革兰阴性菌均有覆盖。患者初次肛拭子筛查提示 CRECO 及出现呕吐、腹泻等症状时,在积极予以床边隔离的同时,我们加用替加环素+多粘菌素联合抗感染治疗。但患者病情仍呈加重趋势,综合考虑后将头孢类抗生素更换为碳青霉烯类抗生素,继续维持替加环素、多粘菌素治疗,同时加用利奈唑胺覆盖革兰阳性菌,但患者在短时间内病情进展,最终死亡。痰培养结果回报为多重耐药肺炎克雷伯菌,且对碳青霉烯类抗生素耐药显著。此患者病情进展迅速,综合其病史及特点,可能与如下原因有关:(1)患者基础疾病较严重,

且病情处于进展状态,免疫功能低下,其定植菌转化为深部感染的风险较高,虽然初次肛拭子为 CRECO,但肺炎克雷伯菌亦是肠道常居菌,并不排除患者同时存在 CRKP 定植可能,第二次肛拭子 CRKP 被检出也有一定提示意义。(2)由于病情进展较快,缺乏对多粘菌素耐药性检测,不排除所感染菌株对多粘菌素耐药可能。(3)目前针对 CRE 治疗的研究以血流感染患者为主,本例患者为肺部感染,是否与药物在肺内浓度及作用差异有关尚需进一步研究。(4)患者既往治疗次数较多,使用过包括碳氢酶烯类在内的高级抗生素的几率可能较其他患者高,经验性予以含碳青霉烯类在内的联合治疗方案,是否会进一步加重 CRE 对碳青霉烯类抗生素的耐药性,尚待商榷。由于患者病情进展较快,我们未能根据药敏试验结果调整治疗方案,既往文献中提到的磷霉素、利福平与常用药物的联用方案<sup>[11]</sup>是否可行也需要进一步探索。

综上所述,对于基础疾病较重,既往多次住院并使用抗生素治疗,伴有免疫力低下或缺失的高风险患者,定植的 CRE 可能迅速进展至深部感染,并对常用药物产生严重耐药性,导致病情无法控制,需要引起重视。在进行积极筛查、予以有效隔离防护措施的同时,为了降低此类高风险患者的死亡率,更加完善的监测预防措施、快速准确有效的检测方法、针对流行菌株的大数据研究、治疗方案的更新及新药的开发,也是今后努力完善的方向。

## 参 考 文 献

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [2] 闫少珍,孙自镛,陈中举,等. 2005-2014 年华东科技大学同济医学院附属同济医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(2):165-178.
- [3] Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(13):e606-e619.
- [4] 阮海涛,陈中举,朱旭慧,等. 血液科病房 2006-2015 年血培养分离菌的流行及耐药变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(1):8-11.
- [5] Temkin E, Adler A, Lerner A, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1323(1):22-42.
- [6] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo R A, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9):785-796.
- [7] Xiao Y, Giske CG, Wei Z, et al. Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China[J]. Drug Resistance Updates, 2011, 14(4-5):236-250.
- [8] Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7):726-734.
- [9] Mashni O, Nazer L, Le J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(1):70-81.
- [10] De Pascale G, Martucci G, Montini L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae infections: a two-center, matched case-control study[J]. Crit Care, 2017, 21(1):173.
- [11] Rodriguez-Bano J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae[J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31(2), pii: e00079-17.

(收稿日期:2019-03-15)

(本文编辑:周三凤)