

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.08.036

◇临床医学◇

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌颅内感染 1 例

陈玥¹, 郭冬杰², 李朋梅²作者单位:¹解放军总医院临床药学中心, 北京 100853; ²中日友好医院药学部, 北京 100031

通信作者: 李朋梅, 女, 副主任药师, 研究方向为治疗药物监测及呼吸临床药学, E-mail: lipengmei@yeah.net

摘要:目的 探索耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌颅内感染治疗经验。方法 总结解放军总医院神经外科 2017 年 2 月收治的 1 例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌颅内感染病人的药物治疗方案和感染灶控制方案。结果 病人主诉癫痫发作 1 月余。术前诊断:右颞脑动静脉畸形(AVM),继发性癫痫。入院 2 d 后行脑血管造影,6 d 后导航下行右颞 AVM 切除术。术后病人出现脑室内出血、颅内感染、感染性休克。脑脊液病原学检查结果为耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌,静脉注射替加环素、阿米卡星,联合鞘内注射阿米卡星,结合复方磺胺甲噁唑、米诺环素等口服药物;结合腰大池引流、脓肿穿刺等感染灶控制方案,成功救治病人。结论 长疗程的静脉注射抗菌药物结合足量的鞘内/脑室内氨基糖苷类药物使用和炎性脑脊液持续引流是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌颅内感染治疗的关键。

关键词:中枢神经系统细菌感染; 克雷伯菌感染; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 注射,脊髓; 颅内动静脉畸形; 脑脓肿

A case of intracranial infection of carbapenem-resistant klebsiella pneumonia

CHEN Yue¹, GUO Dongjie², LI Pengmei²Author Affiliations: ¹Center of Clinical Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;²Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100031, China

Abstract: Objective To explore the experience of treatment of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae.

Methods The drug treatment plan and infection control plan for a patient with intracranial infection of carbapenem-resistant klebsiella pneumonia in the Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital in February 2017 were collected and summarized. **Results** The patient complained of seizures for more than one month. Preoperative diagnosis results showed that patient has right phrenic arteriovenous malformation (AVM) and secondary epilepsy. Cerebral angiography was performed 2 days after admission, and after 6 days, the right axillary AVM was performed. Postoperative patient developed intraventricular hemorrhage, intracranial infection, and septic shock. The pathogenic examination results showed cerebrospinal fluid with intracranial infection of carbapenem-resistant klebsiella pneumonia. This patient was cured by a combined method including intravenous tigecycline, amikacin, intrathecal amikacin, oral drugs like sulfamethoxazole and minocycline, with surgical methods as lumbar drain and abscess puncture. **Conclusion** The long course of intravenous antibiotics combined with the use of sufficient intrathecal/intraventricular aminoglycosides and continuous drainage of inflammatory cerebrospinal fluid are the key to the treatment of carbapenem-resistant klebsiella intracranial infections.

Key words: Central nervous system bacterial infections; Klebsiella infections; Carbapenem-resistant klebsiella pneumonia; Injections, spinal; Intracranial arteriovenous malformations; Brain abscess

颅内感染是神经外科术后严重的并发症之一,一旦发生,会进一步加重病人病情,归因病死率可高达 15%~30%^[1]。既往报道常见病原菌为革兰阳性细菌,近年来,革兰阴性细菌感染逐渐增多,主要为鲍曼不动杆菌^[2]。耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌(Carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia, CRKP)在全世界呈持续增加趋势,感染控制难度大,病死率高,已成为院内死亡的独立危险因素^[3]。目前国

内外报道耐碳青霉烯类 CRKP 颅内感染治疗的文章极少,笔者旨在通过报告 1 例术后该菌感染导致脑膜炎、脑脓肿病人的治疗过程,以期临床提供治疗经验。

1 临床资料

1.1 病例概况 男性,29 岁,身高 168 cm,体质量 72 kg。主诉为癫痫发作 1 月余,家族史个人史无特殊。于 2017 年 2 月收治解放军总医院神经外科。

术前诊断:右颞脑动静脉畸形,继发性癫痫。入院 2 d 后行脑血管造影,6 d 后导航下行右颞动静脉畸形(AVM)切除术。术后病人出现脑室内出血,给予硬膜外引流(术后 0~3 d)。后出现颅内感染、感染性休克,脑脊液病原学检查结果为耐碳青霉烯类的 CRKP,经抗感染药物治疗结合腰大池引流、鞘内注射抗感染药物后好转,形成脑脓肿后给予脓肿腔穿刺引流并继续抗感染治疗后治愈,总疗程约 4 个月。

1.2 治疗经过 病人自术后首日起即发热、头痛,脑脊液检查(白细胞、糖)颅内感染不能排除,给予头孢曲松 2 g,每天 1 次,静脉滴注治疗。术后第 7 天升级抗菌药物为美罗培南 1 g,每 8 小时 1 次,静脉滴注,并给予腰大池引流,后增加美罗培南剂量,经验性加用抗阳性菌药物,当天给予阿米卡星 20 mg 鞘内注射 1 次,病人情况一度好转,诉头痛减轻。术后第 13 天,病人出现感染性休克,高热、昏迷,急查脑脊液、血培养,脑脊液回报为耐碳青霉烯类的 CRKP(连续 4 次阳性)。术后第 17 天病原学确定后,抗感染方案改为替加环素 100 mg,每 12 小时 1 次,静脉滴注(首剂 200 mg),阿米卡星 0.4 g,每 12 小时 1 次,静脉滴注,复方磺胺甲噁唑片 0.96 g,每 12 小时 1 次,口服;鞘内注射阿米卡星 40 mg,每 8 小时 1 次。更换新的腰大池引流装置。术后第 23 天,撤去腰大池引流,改为每天腰穿鞘内注射,病人可下床活动。术后第 32 天,停用鞘内给药,继续静脉抗菌药物治疗。术后第 38 天,CT 和 MRI 显示病人右侧颞部脓肿,给予脓肿腔穿刺引流,脓液培养回报为同一株耐碳青霉烯类的 CRKP。术后第 45 天,拔除引流管,抗感染方案降阶梯为:米诺环素 100 mg,每 12 小时 1 次,口服(首剂 200 mg),阿米卡星 0.4 g,每天 1 次,静脉滴注,复方磺胺甲噁唑片 0.96 g,每 12 小时 1 次,口服。术后第 50 天,病人一般情况好,无发热,CT 复查显示右侧颞部囊肿较前明显缩小,转回地方医院继续治疗。

病人抗感染治疗方案见表 1。

2 结果

术后第 89 天随访,病人病情稳定,一般情况好,无头痛,无癫痫发作,脑脊液检查正常,继续使用口服药物 4 周。目前病人情况良好,生活可基本自理,感染无复发。

3 讨论

3.1 耐碳青霉烯类的 CRKP 颅内感染的药物治疗 CRKP 是重要的条件致病菌和医源性感染菌,近年来,我国多重耐药 CRKP 的检出率急剧上升,特别是

表 1 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌颅内感染 1 例抗感染治疗方案

术后第 N 天	全身抗感染	鞘内注射
0~6	头孢曲松 2 g, 每天 1 次, 静脉滴注	
7~10	美罗培南 1 g, 每 8 小时 1 次	阿米卡星 20 mg, 仅第 7 天注射 1 次
11~13	美罗培南 2 g, 每 8 小时 1 次; 万古霉素 1 g, 每 12 小时 1 次	
14~16	美罗培南 2 g, 每 8 小时 1 次; 利奈唑胺 0.6 g, 每 12 小时 1 次	阿米卡星 20 mg, 每 12 小时 2 次
17~44	替加环素 100 mg, 每 12 小时 1 次; 复方磺胺甲噁唑片 0.96 g, 每 12 小时 1 次; 阿米卡星 0.4 g, 每 12 小时 1 次	第 17~31 天阿米卡星 40 mg, 每 8 小时 1 次, 第 32 天停用
45~89	米诺环素 100 mg, 每 12 小时 1 次; 复方磺胺甲噁唑片 0.96 g, 每 12 小时 1 次; 阿米卡星 0.4 g, 每天 1 次, 静脉滴注	
90~120	米诺环素 100 mg, 每 12 小时 1 次; 复方磺胺甲噁唑片 0.96 g, 每 12 小时 1 次	

注:术后第 0~3 天给予硬膜外引流;术后第 7~22 天给予腰大池引流(第 13 天更换 1 次),第 23~31 天改为腰穿;术后第 38~44 天给予脓肿腔穿刺引流

对美罗培南耐药的 CRKP,不仅检出率上升迅速,而且所致感染的病死率高,美国疾病防治中心细菌耐药威胁报告中将其列为最高级别“紧急威胁”^[4],我国也针对碳青霉烯类耐药等问题颁发了《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》^[5]。CRKP 的治疗方案主要有:以多粘菌素或替加环素为核心的联合治疗方案,可联合的药物包括碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、磷霉素等;如果碳青霉烯类的最小抑菌浓度(MIC)≤8,则联合碳青霉烯类可能带来更好的治疗效果^[6]。新上市的药物中,酶抑制剂阿维巴坦对碳青霉烯酶 KPC-2 和 C 组 β 内酰胺酶抑制作用显著优于其他的酶抑制剂,与头孢菌素或碳青霉烯类抗生素合用时,具有广谱抗菌活性^[7]。

3.2 耐碳青霉烯类 CRKP 颅内感染的治疗 本例病人病原菌为 CRKP,该菌血流感染死亡率超过 50%^[8],颅内感染全世界仅有少数几例成功治疗的个案报道。Sinan Mermer 等^[9]于 2015 年报道首例 CRKP 颅内感染:50 岁小脑梗死女性病人,脑室引流第 3 周后感染,药物治疗方案为多粘菌素 150 mg,每 12 小时 1 次。Amanda Holyk 等^[10]报道使用头孢他啶阿维巴坦联合鞘内注射庆大霉素治疗 1 例蛛网膜下腔出血,脑室引流后第 23 天颅内感染 CRKP 病人。Melike Emiroglu 等^[11]报道使用替加环素、美罗培南联合鞘内注射庆大霉素救治 1 例脑室腹腔分流

术后 CRKP 脑膜炎 5 个月患儿。本例病人 CRKP 药敏结果显示仅对阿米卡星、替加环素(纸片法 23 S)、复方磺胺甲噁唑敏感;碳青霉烯类(亚胺培南) MIC $\geq$ 16,加做纸片法显示美罗培南抑菌圈为 6、完全耐药,磷霉素耐药,米诺环素敏感。由于替加环素、阿米卡星均不透过血脑屏障,多粘菌素、阿维巴坦复合制剂无法获得,米诺环素、复方磺胺甲噁唑为口服药物,重症病人多伴有胃肠道功能障碍,治疗效果不能保证,故采用静脉联合鞘内注射的方案,以期提高脑脊液内的抗菌药物浓度,同时持续引流炎性脑脊液,进行病灶控制。替加环素说明书剂量为首剂 100 mg、50 mg,每 12 小时 1 次,无颅内感染适应证,文献报道该药在治疗多重耐药鲍曼不动杆菌脑膜炎时应采用高剂量(100 mg,每 12 小时 1 次),甚至联合鞘内/脑室内给药^[12-13],用于成人 CRKP 颅内感染未见报道。CRKP 属于高毒力、高度耐药病原菌,故采用高剂量给药,整个治疗过程病人耐受良好。病人共鞘内注射阿米卡星 18 d,鞘内注射第 10 天、即术后第 23 天脑脊液培养转阴。阿米卡星脑室内/鞘内注射为国内外专家共识和指南推荐的颅内感染治疗方法^[1,12],国外多采用脑室内注射,国内多采用鞘内注射。指南推荐脑室内或鞘内注射阿米卡星的成人每日剂量为 10~30 mg,然而本例病人前期鞘内注射阿米卡星(20 mg,每 12 小时 1 次)疗效不佳,考虑是否存在药物浓度不足的问题,由于病人病情危重,可用药物极其有限,故在密切监测的情况下尝试增加剂量至 40 mg,每 8 小时 1 次。氨基糖苷类药物不透过血脑屏障,且具有耳肾毒性,采用鞘内注射的方法可以提高局部的药物浓度,提高治疗效果、减少全身不良反应。本例病人虽采用高剂量的阿米卡星进行鞘内注射,但治疗过程中未出现严重不良反应,仅在治疗末期出现抗生素相关腹泻,停用替加环素并对症治疗后好转。目前病人听力、肾功能、肝功能均无异常,未发生严重不良反应,与病人年轻、既往体健、治疗过程中充分的营养支持等也有一定关系,该剂量能否推广至其他病人,仍需结合病人病情进行个体化治疗。结合文献中的报道,脑室内/鞘内注射氨基糖苷类药物对于 CRKP 颅内感染具有重要价值,该类物质在脑脊液中的药代动力学/药效学(pK/pD)值得进一步研究。

3.3 颅内感染的非药物治疗 感染灶的控制对于治疗颅内感染至关重要,可采取脑室外引流术、腰大池引流术或者反复多次腰椎穿刺术进行炎性脑脊液的引流^[1,14]。腰大池引流有利于炎性脑脊液的排出,且通过该装置鞘内给药可避免反复多次腰穿

给病人带来的痛苦,但是长期留置引流管也是导致感染的重要因素^[15]。本例病人前期腰大池引流有一定效果,出现感染性休克(第 13 天)后立即予以更换新的腰大池引流装置,于第 23 天撤除,且在鞘内注射时严格无菌操作、避免感染。撤去腰大池引流,虽然增加病人腰穿的痛苦,但有助于促进病人活动、减少血栓形成风险、防治肺部感染等,本例病人在撤去引流装置后可下床活动,未出现继发性血栓和坠积性肺炎的情况。在脑脓肿形成后,及时控制颅内压、给予硬膜下持续引流脓液 7~10 d(本例病人为 7 d),是治疗脑脓肿的有效手段^[16]。细菌性脑脓肿一般疗程为 6~8 周,本例病人序贯口服药物后未出现病情反复,治疗效果良好。

4 总结

颅内感染为神经系统重症,选择合理的抗菌药物和给药方式、感染灶的控制、足够的疗程和治疗全程的感控管理至关重要。耐碳青霉烯类 CRKP 感染近年来呈上升趋势,该菌毒力高、感染性强,治疗困难、死亡率高,是医院感染的重要病原菌。结合本例病人及其他成功治疗的报道发现,长疗程的静脉抗菌药物结合足量的鞘内/脑室内氨基糖苷类药物使用和炎性脑脊液持续引流是治疗的关键。当然,抗感染治疗的同时还需要采取加强颅内压控制、预防癫痫发作、减少可能发生的药物不良反应、增加营养支持、增强免疫等综合治疗手段,提高病人的依从性,严格无菌操作和院感防控,才能取得较好的治疗效果。

参考文献

- [1] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志,2017,97(21):1607-1614.
- [2] NI S, LI S, YANG N, et al. Post-neurosurgical meningitis caused by *acinetobacter baumannii*; case series and review of the literature [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21833-21838.
- [3] 胡付品. 2005—2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1):93-99.
- [4] FERRI M, RANUCCI E, ROMAGNOLI P, et al. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(13):2857-2876.
- [5] 王曼莉, 王颖, 张文宝, 等. 夯实抗菌药物临床应用管理势在必行[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(12):1023-1026.
- [6] PITOUT JDD, NORDMANN P, POIREL L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2015, 59(10):5873-5884.
- [7] SHIELDS RK, POTOSKI BA, HAIDAR G, et al. Clinical out-