

血液科G-菌诊治新思考

超级细菌出现，耐药变迁新时代的到来

超级细菌 (Superbugs) \approx PDR

(是指对其有效治疗药物几乎均耐药的细菌)

主要超级细菌菌种:

MRSA、VRE、hVISA、VISA、VRSA

碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌

碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌

碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌 (KPC、IMP、NDM-1)

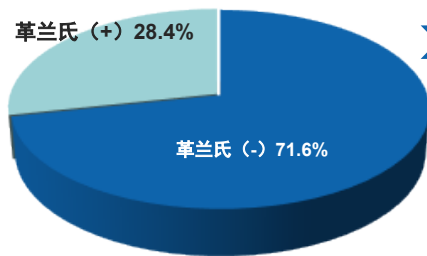
碳青霉烯耐药其它肠杆菌科细菌



全院数据：非发酵菌成为近年临床主要感染致病菌

2010年CHINET监测网（14家）
全院数据

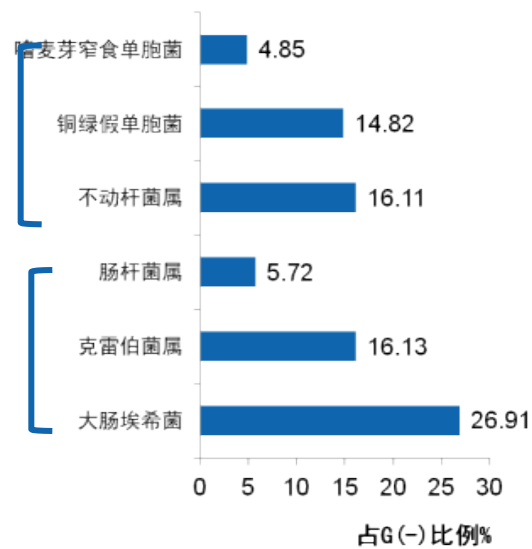
全院分离菌株以革兰氏(-)菌为主



非发酵菌
35.78%

肠杆菌科
48.76%

革兰氏(-)菌感染
以肠杆菌科、非发酵菌为主

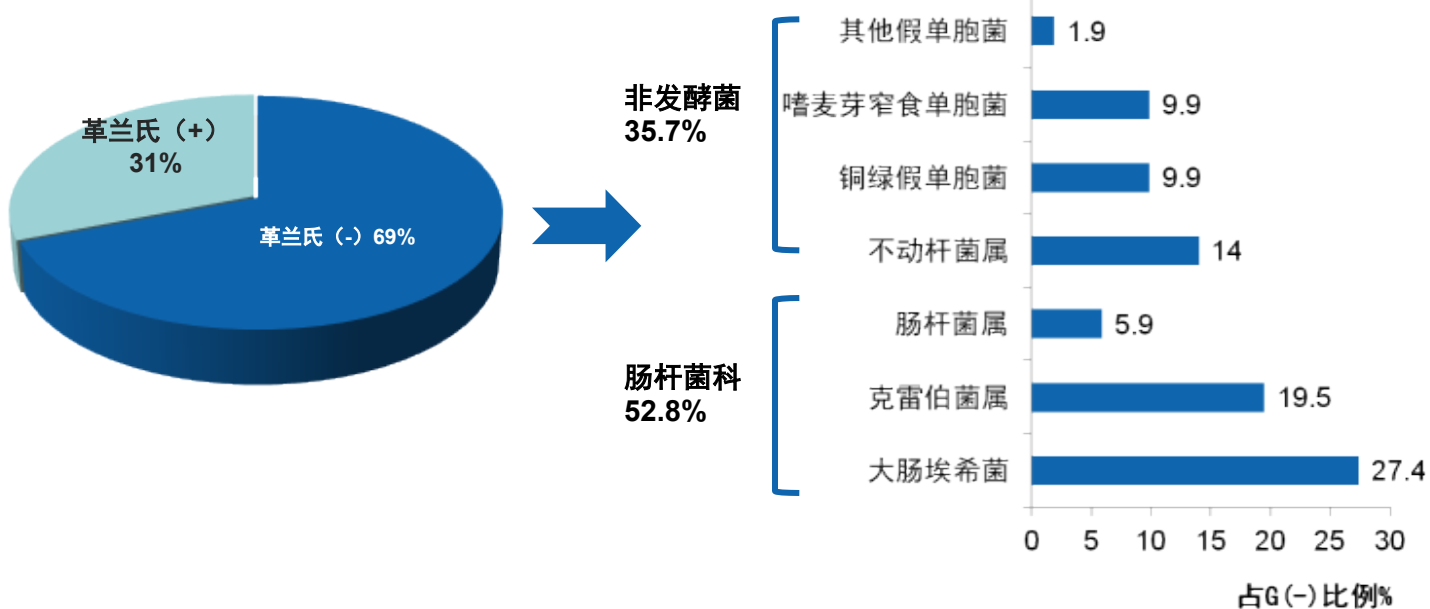


非发酵菌的耐药率不断上升

- **肠杆菌科细菌**（如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等）：
 - ✓碳青霉烯类仍是首选，但是耐药趋势2010年明显上升（>4%）。
 - ✓其次是酶抑制剂复合制剂，如头孢哌酮/舒巴坦，哌拉西林/他唑巴坦，耐药率较低且稳定。
 - ✓头孢类药物（三代、四代）的耐药率快速上升，难以应对产ESBL的菌株。
- **非发酵菌**（如不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽假单胞菌等）：
除头孢哌酮/舒巴坦外，其他药物耐药率均在30%以上。

血液科病原菌分布与全院数据相似

- 2010 CHINET血液科831株临床分离细菌分布与全院数据相似：
 - 感染以革兰氏(-)菌为主，
 - 在革兰氏(-)菌中，以肠杆菌科和非发酵菌为主。



血液科病原菌耐药变迁与时代同步

血液科病原菌与全院数据相似，耐药率逐步上升

血液科病原菌与全院数据相似，耐药率逐步上升

●肠杆菌科细菌（如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等）：

✓碳青霉烯类是首选，但是耐药趋势在上升。

✓其次是酶复合制剂如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦，耐药率较低且稳定。

✓三、四代头孢耐药率总体20-40%之间，位于第三阵营

●非发酵菌（如不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽假单胞菌等）：仅头孢哌酮/舒巴坦总体仍低于10%。

新时代的思考

现状

耐药变迁，超级细菌出现

抗生素 选择原则

← 根据当地病原体的流行病学资料, 以及它们对抗生素敏感性的模式来决定。

治疗对策

- 根据现状，目前的治疗方案该怎样变化顺应时代发展？
- 血液科如何应对？



“碳青霉烯暴露”
(Carbapenem Exposure)
感染界今年加强关注既往使用过碳青霉烯的患者

1
2

既往90天内使用过如下碳青霉烯类抗生素

- 等：
- 亚胺培南
 - 美罗培南
 - 帕尼培南
 - 比阿培南

研究发现，“碳青霉烯暴露”是带来医院生态、个体生态改变的独立危险因素



碳青霉烯暴露对医院生态影响



对单个病房碳青霉烯类抗生素使用后微生物分离率、耐药率影响的文献较少。



有研究显示通过优先运用厄他培南，来减少二代碳青霉素类药物的使用，能够提高铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌的药物敏感性。



另外有烧伤病房研究指出：系统化限制使用亚胺培南，能够减少对烧伤病房细菌生态的影响。



从耐药监测结果看，近年无论非发酵菌、肠杆菌科细菌对碳青霉烯耐药率快速上升。尤其ICU是碳青霉烯使用重点区域、其碳青霉烯耐药菌分离率也颇高。

[Braz J Infect Dis 2011;15\(1\):1-5](#)

[Ronan L Floch et al Burns 31 \(2005\) :866-869](#)

碳青霉烯暴露对患者个体生态影响

既往使用过碳青霉烯，影响患者与菌群的平衡：

肠道菌群

- ✓ 减少：肠杆菌细菌、链球菌、金葡菌
- ✓ 增加：肠球菌、白念珠菌
- ✓ 厌氧菌减少：梭状芽孢杆菌、革兰阴性球菌、拟杆菌属



口咽部菌群

皮肤菌群

阴道菌群



多项新研究显示，既往使用碳青霉烯是诱发高度耐药细菌的独立危险因素：

- CRPA（耐碳青霉烯铜绿假单胞菌）
- CRAB（耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌）
- SM（嗜麦芽窄食单胞菌）

碳青霉烯诱发CRPA（耐碳青霉烯铜绿假单胞菌）

Table 1
Univariate analysis of risk factors for IRPA digestive tract carriage among patients hospitalized in 5 different wards from 2000 to 2002

Variables	IRPA, n (%)	Cor n (%)	OR (95% CI)	Patient with ISPA, n (%)	OR (95% CI)	P
Demographic						
Sex (male)	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Age (years)	58.5 (10.5)	58.5 (10.5)	1.0	58.5 (10.5)	1.0	
Common diseases						
Immunodeficiency	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Pulmonary infection	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Cardiovascular disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Diabetes	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic kidney disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic liver disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic lung disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic hematological disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic neurological disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic psychiatric disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic infectious disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic autoimmune disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic endocrine disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic musculoskeletal disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic skin disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic sensory organ disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic connective tissue disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic congenital disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic acquired disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic idiopathic disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Chronic unknown disease	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
History of surgery	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Transfusion	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Surgical site infection	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Exposure to antibiotics	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Co-amoxiclav	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Imipenem	10 (10)	10 (10)	1.0	10 (10)	1.0	
Third-generation cephalosporin	5 (5)	40 (40)	1.5 (0.3-4.0)	17 (17)	0.4 (0.1-1.9)	0.25
Fluoroquinolone (any)	4 (4)	108 (108)	0.7 (0.2-2.0)	17 (17)	0.6 (0.2-2.3)	0.47

碳青霉烯的使用：

- 增加铜绿假单胞菌肠道定植——导致内源性感染
- 筛选环境耐药菌、克隆播散，增加外源性CRPA（耐碳青霉烯铜绿菌）感染风险

治疗天数 < 1000 患者人数 柱状图

耐碳青霉烯菌同录平匀发生率

OR = odds ratio; IRPA = patients with IRPA gastrointestinal carriage; ISPA = patients with ISPA gastrointestinal carriage.

碳青霉烯诱发CRAB（耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌）

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

鲍曼不动杆菌——碳青霉烯暴露的“高危”细菌
具备碳青霉烯耐药的条件

Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors for Appearance of Imipenem Resistant Strains on Patients Receiving Carbapenem
携带ISAba1, OXA-51基因

- 碳青霉烯使用增加CRAB感染
- 筛选环境耐药菌、克隆播散，增加外源性CRAB(耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌)感染风险

is defined as the controls. Quantified antimicrobial use, demographic data were incorporated for possibility morbidity, and em as the only significant independent risk factor for the appearance of IR-MDRAB (adjusted OR, 1.18; 95% CI, 1.09 to 1.27). With selected cases and controls matched to exclude exogenous source of IR-MDRAB, multivariate analysis still identified carbapenem as the only independent risk factor (adjusted OR, 1.48; 95% CI, 1.14 to 1.92). Case patients had a higher crude mortality rate compared to control patients (57.1% vs. 31.3%, $p=0.001$), and the mortality of case patients was associated with shorter duration of “time at risk”, i.e., faster appearance of IR-MDRAB (adjusted OR, 0.9; 95% CI, 0.83 to 0.98).

Conclusions/Significance: Judicious use of carbapenem with deployment of antibiotic stewardship measures is critical for reducing IR-MDRAB and the associated unfavorable outcome.

Brown S et al. JAC 2006; 57: 1-3
Waltner-Rasmussen et al. JAC 2006; 57: 373-83

碳青霉烯暴露后对个体生态的影响小结

- 患者菌群失衡导致疾病（如二重感染）

筛选诱导出高耐药的菌种如

- CRPA（耐碳青霉烯铜绿假单胞菌）、CRAB（耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌）、SM（嗜麦芽窄食单胞菌）
- 这些高耐药细菌定植，感染，播散，带来严重的危害
- 这10年来耐药变迁正说明了这一点

- 耐药新时代：细菌发生了改变，治疗方案也应因顺作出调整，策略性保护性使用碳青霉烯类。



血液科思考：

考虑耐药变迁，在以下人群中探索新的解决之道？

初始治疗：需要更多个体化临床判断（高危患者，低危患者）

挽救治疗：初治失败后，转向其他治疗（考虑真菌/G+菌/非发酵菌等）

转换治疗：初治有效后，考虑生态问题,而续用其他药物完成治疗

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/845233211310012010>