

准备;术中密切监控患者子宫收缩情况、生命体征等<sup>[7]</sup>防止出现意外。依沙吡啶还存在引起肝肾功能损害、发热的不良反应因此禁用于肝肾功能异常的患者,研究中共 3 例患者出现发热,及时予物理降温处理未影响后续治疗。米非司酮口服后可能会出现胃肠道反应<sup>[13]</sup>,本研究患者恶心呕吐症状轻微,可以耐受,表明联合用药安全性较好。对有需要的患者,术后可以配合益母草膏以加速子宫收缩,降低出血。

### 参 考 文 献

- 1 Hammer A , Bannason J , Lauszus FF. Second trimester rupture in a retroflexed , scarred uterus [J]. *J Obstet Gynaecol* 2013 , 33( 6) : 629-630
- 2 保涇芳 , 李辉. 瘢痕子宫妊娠中晚期不同引产方法的比较 [J]. 中华围产医学杂志 2013 , 16( 3) : 170-172
- 3 雷玲玲 , 刘晓巍. 瘢痕子宫妊娠中晚期引产方法的研究进展 [J]. 中华围产医学杂志 2013 , 16( 3) : 15-17
- 4 Junka A , Bartoszewicz M , Smutnicka D , et al. Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine , octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test [J]. *Int Wound J* 2014 , 11( 6) : 730-734
- 5 Shaw KA , Topp NJ , Shaw JG , et al. Mifepristone-misoprostol dosing

- interval and effect on induction abortion times: a systematic review [J]. *Obstet Gynecol* 2013 , 121( 6) : 1335-1347
- 6 Sun Y , Fang M , Davies H , et al. Mifepristone: a potential clinical agent based on its anti-progesterone and anti-glucocorticoid properties [J]. *Gynecol Endocrinol* 2014 , 30( 3) : 169-173
  - 7 朱慧央. 米非司酮联合米索前列醇治疗子宫内不典型增生 34 例 [J]. 中国药师 2014 , 17( 3) : 453-454
  - 8 龚惠 , 陆文怡 , 赵爱民. 两种方法治疗剖宫产术后子宫瘢痕处妊娠疗效观察 [J]. 中国药师 2014 , 17( 5) : 818-820
  - 9 邹丽颖 , 范玲. 瘢痕子宫孕中晚期引产的方法探讨 [J]. 中华妇产科杂志 2010 , 45( 1) : 17-21
  - 10 孔琳. 妊娠中期瘢痕子宫米非司酮联合利凡诺引产安全性研究 [J]. 河北医学 2013 , 19( 7) : 1060-1061
  - 11 Mei Q , Li X , Liu H , et al. Effectiveness of mifepristone in combination with ethacridine lactate for second trimester pregnancy termination [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* , 2014 , 178: 12-15
  - 12 Zhuang Y , Chen X , Huang L. Mifepristone may shorten the induction-to-abortion time for termination of second-trimester pregnancies by ethacridine lactate [J]. *Contraception* , 2012 , 85( 2) : 211-214
  - 13 Hou SP , Fang AH , Chen QF , et al. Termination of second-trimester pregnancy by mifepristone combined with misoprostol versus intra-amniotic injection of ethacridine lactate ( Rivanol? ) : a systematic review of Chinese trials [J]. *Contraception* 2011 , 84( 3) : 214-223
- ( 2015-03-09 收稿 2015-05-10 修回)

## 临床药师参与 1 例颅脑术后肺部感染患者感染菌与定植菌鉴别及治疗的分析

费燕 张云琛 ( 解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院药学科 福建漳州 363000)

**摘 要** 目的: 小结临床药师参与临床颅脑术后患者肺部感染的治疗。方法: 临床药师协助医师鉴别 1 例颅脑术后肺部感染患者的感染菌与定植菌, 并确立抗感染方案。结果: 临床药师综合感染危险因素、临床与实验室表现、用药史等多方面因素进行分析, 所选抗菌药物有效覆盖感染菌, 及时控制感染。结论: 临床药师利用自身专业知识, 协助医师解读细菌培养及药敏报告, 促进患者用药更安全、及时、有效。

**关键词** 临床药师; 感染; 定植; 抗菌药; 药学干预

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X( 2015) 10-1757-03

### Participation of Clinical Pharmacists in Identification of Infectious Bacteria and Colonization Bacteria and Treatment of One Patient with Pulmonary Infection after Craniocerebral Operation

Fei Yan , Zhang Yunchen [Department of Pharmacy , the 175th Hospital of PLA ( Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University) , Fujian Zhangzhou 363000 , China]

**ABSTRACT Objective:** To summarize the participation of clinical pharmacists in the treatment of patients after craniocerebral operation with pulmonary infection. **Methods:** Clinical pharmacists assisted physicians in identifying infectious bacteria and colonization bacteria of one patient with pulmonary infection after craniocerebral operation and establishing the anti-infection treatment regimen. **Results:** Clinical pharmacists analyzed various factors such as infection risk factors , clinical and laboratory manifestation and medication history , and effectively selected antibacterial drugs covering the infectious bacteria to timely control the infection. **Conclusion:** With pharmaceutical knowledge , clinical pharmacists can assist physicians in the interpretation of bacterial culture and drug susceptibility reports to promote safer , more timely and effective medication for patients.

**KEY WORDS** Clinical pharmacists; Infection; Colonization; Antibacterial agents; Pharmaceutical intervention

颅脑术后患者由于手术创伤大、侵入性操作多、卧床时间长等特点, 医院感染发病率较高, 荟萃分析显示: 术后呼吸道感染占神经外科医院感染的 54%<sup>[1]</sup>。肺部感染患者往往

血培养阳性率较低, 判断感染与否的依据主要来自呼吸道标本, 但许多条件致病菌在呼吸道有较高的定植率, 虽然在呼吸道标本中检出, 却不一定与感染相关, 亦无法单纯依赖培

通讯作者: 费燕 Tel: ( 0596) 2975697 E-mail: feiyanfy@126.com

养鉴定技术确定其是感染菌还是定植菌,这也成为临床抗感染方案制定的难点之一<sup>[2,3]</sup>。临床药师协助医师对1例颅脑术后肺部感染患者的感染菌与定植菌进行鉴别,并确立抗感染方案,收到较好的疗效。

## 1 病例介绍

患者,女,17岁,身高162 cm,体质量52 kg,因“头晕、头痛2年,加重4个月”于2014年8月1日入院。患者2年前无明显诱因出现头晕、头痛,未在意,未经治疗,4个月前疼痛明显加重,遂就诊我院,行头部MR示:右侧桥小脑角区占位性病变,为求手术治疗收入院。既往诉曾有青霉素皮试阳性。入院后术前体检及辅助检查指标均无异常,于8月7日在全麻下行右侧桥小脑角区占位性病变切除术,术前30 min予注射用盐酸万古霉素500 mg预防感染,手术历时约3 h,术中出血约300 ml,术后患者排痰功能差,呼吸道分泌物较多,行经皮气管旋切术,改为注射用克林霉素磷酸酯1.2 g, q12h预防感染,并予脱水降颅压、抑酸、预防癫痫、止血、化痰等治疗。8月11日(术后第5天)患者出现发热(T最高38.8℃),咳黄色黏痰,WBC  $12.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、N 93.8%,胸片示双肺炎性病变,送检痰液,改为注射用美罗培南1 g, q8h+注射用盐酸万古霉素1 g, q12h,换药后患者仍发热(T 38~39℃),WBC  $14.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,痰量较前无明显变化,多次取深部痰涂片(鳞状上皮细胞<10个/低倍视野,多核白细胞>25个/低倍视野)均提示少量G<sup>-</sup>杆菌与G<sup>+</sup>球菌。8月14日痰培养示铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)(+)药敏示美罗培南耐药,头孢他啶敏感,医师又将方案改为注射用头孢他啶3 g, q8h+注射用盐酸万古霉素1 g, q12h,治疗5 d后患者仍持续发热,WBC  $21.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、N 93.2%,较前继续升高。8月18日痰涂片(鳞状上皮细胞<10个/低倍视野,多核白细胞>25个/低倍视野)继续提示少量G<sup>+</sup>球菌(+),药敏结果未归,请临床药师会诊,将方案改为注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠4.5 g, q8h+硫酸阿米卡星注射液0.8 g, qd。换药后,患者T、WBC、N较前下降,痰量较前减少,22日T降至37.5℃,WBC  $14.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、N 88%。8月22日痰培养示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA)、多药敏感的鲍曼不动杆菌,临床药师再次会诊,建议按原方案继续治疗。3 d后,T未再升高,停用阿米卡星,哌拉西林/他唑巴坦继续使用1周后,患者WBC、N降至正常,仅少量稀痰,予停抗菌药物。期间白细胞计数变化趋势及抗感染用药调整见图1及表1。

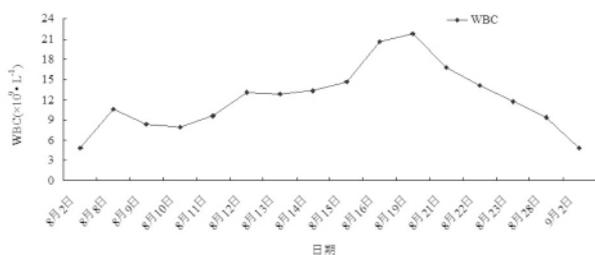


图1 入院后 WBC 变化趋势

表1 患者抗感染治疗方案

医嘱内容	用法用量	给药时间
注射用盐酸万古霉素	500mg once	8月7日术前30min
注射用克林霉素磷酸酯	1.2g q12h	8月8日~8月10日
注射用美罗培南	1g q8h	8月11日~8月14日
注射用盐酸万古霉素	1g q12h	8月11日~8月18日
注射用头孢他啶	3g q8h	8月15日~8月18日
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5g q8h	8月19日~9月2日
硫酸阿米卡星注射液	0.8g qd	8月19日~8月22日

## 2 讨论

### 2.1 感染菌与定植菌的鉴别

2.1.1 鉴别感染菌 临床药师8月19日会诊前患者多次痰涂片未能提示优势菌,仅1次痰培养(8月14日)回报PA,初始方案美罗培南耐药,感染未控制,之后医师结合药敏换用头孢他啶,但效果仍差,鉴于PA在呼吸道的定植极为常见,医师对于PA是否为感染菌向临床药师提出疑问。临床药师会诊后认为PA系感染菌而非定植菌<sup>[4]</sup>:①PA是否目前感染常见病原菌:根据《神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识》(2012) PA系神经外科医院感染常见菌<sup>[1]</sup>,且本例患者存在气管切开、插管、使用抑酸药、曾使用碳青霉烯类药物等多重耐药PA感染的危险因素<sup>[5]</sup>;②痰标本是否可靠,是否为出现下呼吸道感染时第一次呼吸道标本:本例患者痰标本是经气管切口吸出的深部痰,且痰涂片筛选合格,具备一定参考性;8月14日回报的培养结果系8月11日换用美罗培南及万古霉素前的首次呼吸道样本,尽管取样前已先后使用万古霉素和克林霉素等抗菌药物,但主要针对阳性菌,而此类窄谱抗菌药物使用,可能引起优势菌筛选,因此阴性菌培养结果具有一定临床意义;③已采用PA敏感药物,为何效果不佳:8月14日医师依据药敏结果选用了头孢他啶3 g q8h,已满足剂量需要,疗效差的原因一方面为体外药敏与体内疗效可能存在差异:尽管药敏提示头孢他啶敏感,但根据我院1~2季度医院细菌耐药监控报告,头孢他啶的耐药率达30.7%,在抗PA的β-内酰胺类中仅次于亚胺培南(34.0%)、美罗培南(39.9%),而近年来CHINET、Mohnar-in、CARES等多个细菌耐药监测数据也显示PA对头孢他啶的耐药率虽然各家医院有一定差别,但平均也已达25%左右<sup>[6-9]</sup>,此外,有报道碳青霉烯类耐药的PA对头孢他啶的耐药率可达72%<sup>[10]</sup>。我院的细菌药敏实验主要采用K-B纸片扩散法,未提供实际MIC值,从敏感药物中进行选择时,也可能存在实际疗效与药敏结果的差异。另一方面是PA在治疗过程中可能产生急性耐药,该患者之前曾使用过碳青霉烯类抗菌药物,多个研究表明此类药物能够造成PA外膜通道蛋白基因缺失,诱导对头孢他啶耐药<sup>[10-12]</sup>。

2.1.2 鉴别定植菌 8月22日患者痰培养结果报告MRSA、多药敏感的鲍曼不动杆菌,临床药师会诊后认为系定植菌而非感染菌,建议仍使用抗PA方案。主要从以下几个方面分析:①上呼吸道细菌的定植是一个普遍规律<sup>[13]</sup>,任何获得下呼吸道标本的努力都不能避免受到来自上呼吸道定植菌的污染。有研究表明MRSA定植最多的部位是鼻前庭、咽

部,容易造成取痰时的污染,而鲍曼不动杆菌更是广泛分布于医院环境、住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位<sup>[14-16]</sup>。②两种病原菌均系条件致病菌,患者年纪轻,无基础肺部疾病,未予呼吸机辅助通气,未使用免疫抑制剂,无低蛋白血症,机体有一定免疫力,并不一定引起感染,曾有文献报道,所有检测到 MRSA 的患者中定植而非感染的比例达 68%<sup>[17]</sup>。③患者痰标本为 8 月 18 日所取,当时所用药物为万古霉素+美罗培南,药敏提示两种菌对此方案均敏感,与实际治疗效果不符,而此时抗 PA 药物的使用却使患者感染指标持续好转,提示治疗有效,故判定培养菌为定植菌可能性大。

### 2.2 鉴别后用药方案调整与监护

鉴别出感染菌及定植菌后,应当制定适宜的给药方案,否则即使鉴别正确,也可能导致治疗失败。临床药师在明确 PA 为感染菌后,认为前期治疗失败与方案选择不当有关,协助医师拟定了哌拉西林/他唑巴坦联合阿米卡星的给药方案。主要基于以下考虑:①根据《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》(2014 年)<sup>[4]</sup>,对耐药 PA 感染的医院获得性肺炎患者初始治疗应采用联合治疗,该患者前期曾使用头孢他啶,效果差,应选用更为强效的联合治疗方案。②哌拉西林/他唑巴坦是抗 PA 的基础用药之一,我院 1~2 季度医院细菌耐药监控报告及 CHINET 等多个权威细菌耐药性检测结果显示,其敏感率在具有抗 PA 活性的 β-内酰胺类抗菌药物中居首位<sup>[6-9]</sup>。③氨基糖苷类药物对 PA 的敏感性高于 β-内酰胺类、喹诺酮类等其他类具有抗 PA 活性的药物,其中阿米卡星活性最强,耐药率最低,是唯一敏感率超过 80% 的抗菌药物,肾毒性也较低<sup>[6-9]</sup>。④两药药敏均提示敏感,且 β-内酰胺类与氨基糖苷类抗菌药物分别为繁殖期杀菌药及静止期杀菌药,联合后可提高对 PA 的抗菌活性,具有协同作用。

给予针对感染菌 PA 足量、足疗程的治疗后,患者感染得到有效控制,但需注意定植菌的致病性是相对的,细菌定植本身就是感染的危险因素,长期使用抗菌药物,也易导致细菌选择的压力、菌群失调、二重感染等可能,临床药师监护时应密切关注患者感染指标变化及连续性病原学和耐药性监测变化趋势,必要时对方案及时做出调整。

### 3 总结与体会

临床实践中,准确的病原学诊断对医院获得性肺炎的处理非常重要,特别是在呼吸道分泌物多个病原体培养阳性,半定量或定量结果无法显著区分时。如果将定植误诊为感染,会导致过度使用广谱抗菌药物,延长住院时间,增加院内耐药菌株;而将感染误诊为定植,会增加感染扩散概率,抗菌药物使用不恰当,疗程不充分,甚至加重病情。目前,已有学者致力于寻找能够区分细菌感染与定植的有效手段,如白细胞吞噬现象、外毒素监测等<sup>[18,19]</sup>,但准确度不够高,有些还处于试验阶段,临床上还是需要综合感染危险因素、临床与实验室表现、用药史等多方面因素进行鉴别。作为临床药师,不断积累经验,重视日常监护,例如指导患者或家属正确留取痰标本,协助医师慎重经验用药,仔细阅读细菌培养及

药敏报告,都是促进患者用药更安全、及时、有效的切入点。

### 参 考 文 献

- 1 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会重症医学医师分会,中国病理生理学会危重病医学专业委员会. 神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识(2012) [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(5): 322-329
- 2 朱迎钢,瞿介明. 医院感染治疗中的一个难以决策的问题: 定植还是感染? [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(5): 421-423
- 3 李莉霞,张金莲,陈伦. 292 例术后感染病例药学会诊分析 [J]. 中国药师, 2014, 17(1): 116-119
- 4 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15
- 5 温雅婷,沙丽艳,贾岩竹. 开颅术后发生医院感染的相关危险因素分析 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2013, 12(2): 185-186
- 6 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374
- 7 施晓群,孙景勇,倪语星,等. 2011 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 218-221
- 8 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 260-277
- 9 李耘,吕媛,薛峰. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 260-267
- 10 阳志勇,匡艳华,刘双全,等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的药物敏感性与耐药机制研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5181-5183
- 11 陈敏纯,贾艳艳. 非发酵菌感染的耐药机制及抗菌药治疗策略 [J]. 中国药师, 2013, 16(8): 1248-1250
- 12 姜梅杰. 亚胺培南对头孢他啶有诱导作用的铜绿假单胞菌耐药机制研究 [J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(1): 16-19
- 13 刘聚源,蔡虻,李燕明,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染与定植危险因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 28-30
- 14 高炎超,马展成,梁志华,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸道定植与感染的临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 785-786
- 15 Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(6): 776-782
- 16 Munoz-Price LS, Robert AW. Acinetobacter Infection. N Engl J Med, 2008, 358: 1271-1281
- 17 Simor AE, Gilbert NL, Gravel D, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection in Canada: National Surveillance and Changing Epidemiology, 1995-2007. Infect Control Hosp [J]. Epidemiol, 2010, 31: 348-356
- 18 傅玉琼,周伟,熊彬,等. 血液 PEA 检测在鉴别 PA 感染与定植中的作用 [J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(1): 70-74
- 19 王朔,曹兴建,曹照明,等. 下呼吸道多耐药药鲍曼不动杆菌定植与感染诊断方法评价 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(4): 504-508

(2015-02-26 收稿 2015-06-02 修回)