

1 例创伤弧菌感染患者的抗菌药物治疗方案分析

冯丽娟¹, 谢建立², 潘兴³, 唐外姣^{4*} (1. 佛山市顺德区北滘医院药剂科, 广东 佛山 528311; 2. 佛山市高明区人民医院肿瘤科, 广东 佛山 528500; 3. 临沧市人民医院临床药学科, 云南 临沧 677000; 4. 南方医科大学珠江医院药剂科, 广州 510282)

摘要: 目的 针对 1 例创伤弧菌感染患者, 临床药师结合药敏结果、药物特性, 探讨如何合理选择抗菌药物。方法 临床药师参与 1 例创伤弧菌感染患者的治疗, 从抗菌药物选择、抗菌药物特性等方面对治疗方案提供信息和帮助。结果 成功救治了 1 例创伤弧菌感染患者, 为医生的治疗提供了有力的药学技术支持。结论 临床药师要充分了解创伤弧菌的致病特性, 选择抗菌药物时充分考虑抗菌药物的特性, 为临床这类患者制定用药方案提供参考, 体现临床药师的重要价值。

关键词: 临床药师; 创伤弧菌感染; 抗菌药物

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)17-2209-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.018

引用本文: 冯丽娟, 谢建立, 潘兴, 等. 1 例创伤弧菌感染患者的抗菌药物治疗方案分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2209-2212.

Therapy Analysis of Anti-Infective Drug for One Case of Vibrio Wound Infection

FENG Lijuan¹, XIE Jianli², PAN Xing³, TANG Waijiao^{4*} (1. Pharmacy Department, Beijiao Hospital of Shunde District of Foshan, Foshan 528311, China; 2. Oncology Department, People's Hospital of Gao Ming District of Foshan, Foshan 528500, China; 3. Department of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Lincang, Lincang 677000, China; 4. Pharmacy Department, Zhujiang Hospital of South Medical University, Guangzhou 510282, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Based on one case of vibrio vulnificus infection, to explore how to rationally choose antimicrobial agents by clinical pharmacists, combined with drug sensitivity and drug characteristics. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with vibrio vulnificus infection, and provided information and help on the treatment plan from the choice and characteristics of antibacterial agents. **RESULTS** Successfully cured a case of vibrio vulnificus infection by providing a strong clinical pharmaceutical support to the doctor's treatment. **CONCLUSION** To offer references for formulating a medication plan of vibrio infection patients, clinical pharmacists should fully understand the pathogenic mechanisms of vibrio vulnificus and reasonably select antibacterial drugs based on the characteristics, which presents the important value of clinical pharmacists.

KEYWORDS: clinical pharmacists; vibrio vulnificus infection; antibacterials

创伤弧菌是革兰阴性杆菌, 隶属于弧菌属, 可引起严重的伤口感染、败血症和腹泻。败血症常见于有慢性基础疾病的患者, 主要是肝硬化、肝炎等肝病^[1]。由于该病散发, 相关指南和参考文献较少, 国外均为个案报道, 对于创伤弧菌感染后的抗菌药物选择可参考的资料更加有限。针对南方医科大学珠江医院 ICU 的 1 例创伤弧菌感染患者的抗菌药物使用方案, 临床药师通过分析该菌的致病特点, 结合抗菌药物本身的特性, 对该患者抗菌药物使用方案进行合理性分析及建议, 并取得了良好的临床疗效。

1 病史简介

1.1 病史资料

患者, 女, 66 岁, 身高 155 cm, 体质量 60 kg,

体质量指数为 $24.97 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。主因“左手掌肿痛 12 d, 发热 10 d”, 于 2018 年 7 月 27 日收住南方医科大学珠江医院。2018 年 7 月 15 日患者清洗海鲜时左手不慎被刺伤, 手掌出现肿痛、皮肤瘀斑, 未予重视。7 月 17 日出现发热, 体温 $39.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 就诊于当地医院, 测血压 $77/47 \text{ mmHg}$, 予以抗感染、抗休克治疗(具体用药不详)。7 月 18 日 8:00 突发意识障碍, 呼之不应, 血糖 $1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对症处理后转 ICU。7 月 21 日血培养提示创伤弧菌感染, 给予头孢曲松+亚胺培南西司他汀钠抗感染治疗(具体用量不详), 治疗效果欠佳。为求进一步诊治, 入住南方医科大学珠江医院 ICU。本次起病以来患者间有意识模糊, 鼻饲管饮食, 二便未见明显异常, 体质量无明显变化。既往有慢性乙肝病史

作者简介: 冯丽娟, 女, 硕士生, 主管药师 Tel: 13925447496
管药师 Tel: (020)61643555 E-mail: tangwaijiao_2006@126.com

E-mail: 39707489@qq.com *通信作者: 唐外姣, 女, 博士生, 主

多年，未曾服用药物治疗，其余无异常。

1.2 入院体格检查

体温 36.5℃，脉搏每分钟 88 次，呼吸每分钟 17 次，血压 135/81 mm·Hg⁻¹。镇静状态差，强迫仰卧位，经口气管插管，呼吸机辅助呼吸。面色晦暗，表情痛苦。全身皮肤黄染，左手掌、左前臂、左上臂中下段、右上肢远端肿胀，左下肢见皮肤破损，颜色瘀黑，少量渗液，左膝部、左小腿、臂部可见皮下瘀斑。全身组织轻度水肿，全身或局部淋巴结未触及。

7 月 20 日当地医院头颅和胸部 CT：①轻度脑白质病变；②考虑肺部感染、双肺下叶局部实变；③双侧少量胸腔积液；④腹水；⑤腹腔游离气体。7 月 21 日当地医院血培养提示创伤弧菌感染，药敏结果见表 1。APACHE-II 评分为 22 分。

表 1 患者在外院的创伤弧菌药敏结果

Tab. 1 *Vibrio cholera* susceptibility results of patient in other hospital

抗菌药物	MIC/ μg·mL ⁻¹	敏感度	抗菌药物	MIC/ μg·mL ⁻¹	敏感度
青霉素	≥0.5	R	苯唑西林	≥4	R
头孢他啶	≤4	S	左氧氟沙星	≤0.12	S
头孢吡肟	≤2	S	庆大霉素	≤1	S
亚胺培南	≤1	S	妥布霉素	≤1	S
美罗培南	≤1	S	米诺环素	≤16	S
头孢哌酮舒巴坦	≤2	S	多西环素	≤16	S
哌拉西林他唑巴坦	≤4	S	复方新诺明	≤20	S
丁胺卡那霉素	≤2	S	替加环素	0.25	S
环丙沙星	≤0.25	S	头孢西丁	≤8	S

注：R-耐药；S-敏感。

Note: R—drug resistance; S—sensitive.

1.3 入院诊断

左手掌软组织感染；感染性休克；败血症(创伤弧菌)；肺部感染，胸腔积液；代谢性酸中毒；低钾血症；低钙血症；慢性乙型病毒性肝炎。

2 诊疗经过

患者入院即给予气管插管呼吸机辅助呼吸，第 2 日行全麻下左上肢扩大清创术，术后抗感染治疗哌拉西林他唑巴坦钠 4.5 g，q8h，静脉泵入，并同时给予抑酸护胃、护肝、改善凝血功能等对症支持治疗。2 d 后患者情况好转，神志转清，5 d 后成功脱机拔管。8 月 5 日病情突然恶化，出现呼吸急促、神志模糊、当日急查感染指标、胆红素、

转氨酶均较前明显升高，胸部 CT 示感染较前加重。再次气管插管并呼吸机辅助通气，停用哌拉西林他唑巴坦钠，改用美罗培南 2 g，q8h，静脉泵入+替加环素 50 mg，q12h，静脉泵入+丁胺卡那注射液 0.8 g，qd，静脉注射；治疗 7 d 后，8 月 11 日复查胸片肺部感染较前好转，总胆红素及感染指标仍进行性升高，凝血功能未见好转，请临床药师会诊。

临床药师查阅病历后分析，患者第一阶段症状好转，脱机拔管，选用哌拉西林他唑巴坦，虽然药敏结果为“敏感”，但该药并不是治疗创伤弧菌的最好选择。临床药师认为患者感染情况好转可能与手术清创有关，手术清除了绝大部分病原菌。创伤弧菌毒力强，具有鞭毛，可深入到肌肉及深部筋膜层，伤口远端的细菌不能被清除，可能再次繁殖入血，导致病情恶化。

第 2 阶段改用三联抗感染方案，这 3 种药物药敏结果均是“敏感”，但是治疗 7 d 后肺部症状较前好转，胆红素及感染指标均进行性升高，凝血功能未见好转，考虑感染加重，故请临床药师会诊。查阅文献资料后，临床药师认为该阶段选用的药物不适宜，建议更换为头孢曲松 2 g，静脉泵入，qd+替加环素 50 mg，q12h，静脉泵入。同时建议医生再次伤口扩大清创术，2 条意见医生均采纳。第 2 日再次请外科行伤口清创术，清创范围深达肌肉及深筋膜层。治疗 5 d 后患者体温、白细胞降至正常范围，见图 1~2，降钙素原由 17.13 μg·L⁻¹ 降至 1.55 μg·L⁻¹，总胆红素由 96.5 μmol·L⁻¹ 降至 30.4 μmol·L⁻¹，凝血指标也降至正常范围，胸片显示肺部感染较前好转。患者左前臂伤口愈合良好，无水肿、渗液，创面干洁，继续该方案抗感染治疗，同时每日伤口评估换药。

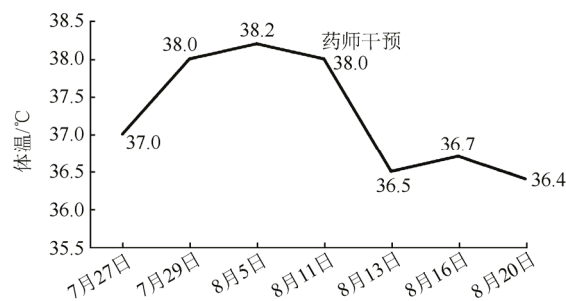


图 1 患者入院期间体温变化情况

Fig. 1 Change of temperature about the patient during the whole treatment

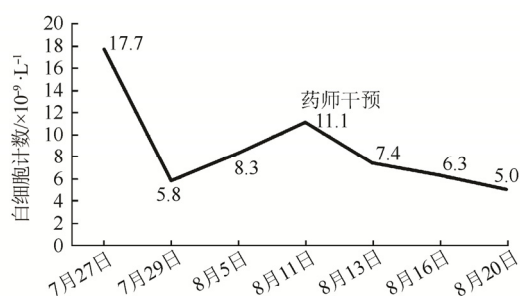


图2 患者入院期间白细胞变化情况

Fig. 2 Change of WBC about the patient during the whole treatment

3 分析和讨论

近年来,创口感染创伤弧菌的病例明显增加。生食被创伤弧菌污染的海产品可能会引起高热、呕吐、腹泻、休克等急性肠胃炎症状;创伤弧菌还可能引起原发性败血症,危及生命,免疫功能低下人群例如慢性肝炎、糖尿病、慢性肾病患者、艾滋病患者以及免疫系统疾病患者感染创伤弧菌后引起败血症的概率更高;创伤弧菌亦可感染暴露的伤口,引起水泡、瘀斑及蜂窝组织炎,严重者可发展为受伤肢体的坏死性筋膜炎,甚至导致截肢^[2]。

该患者有清洗海鲜刺伤手掌的病史,左前臂皮肤溃烂,坏死性筋膜炎,既往有慢性乙型肝炎病史,未曾服用药物治疗,当地医院血培养出创伤弧菌,基本可以确诊为创伤弧菌感染导致的败血症。此时,外科手术联合抗感染治疗是关键。患者入院第2日即行左上肢扩大清创术,清除原发病灶的病原菌。医生选用药敏结果中敏感的哌拉西林他唑巴坦钠,4.5 g, q8h, 静脉泵入,进行抗感染治疗9 d,患者神志转清,血象、PCT、凝血功能均出现好转,证明治疗有效。临床药师分析该阶段患者治疗有效的原因可能是手术清除掉伤口处绝大部分病原菌,出现暂时的好转。创伤弧菌是一种有荚膜和鞭毛的细菌,游走性很强,其荚膜可以逃避机体的免疫吞噬而难以清除。8月5日患者突然病情恶化,考虑感染加重,不排除是机体残余的创伤弧菌再次大量繁殖入血导致,临床药师建议再次清创,必要时可截肢。

第一阶段患者抗感染方案选用的哌拉西林他唑巴坦虽然敏感,但不是治疗该细菌的最优方案。哌拉西林他唑巴坦为 β -内酰胺类抗菌药物,该类抗菌药物为水溶性,其主要分布在组织和体液内,

包括肠黏膜、胆囊、肺、子宫、卵巢及输卵管,皮肤软组织分布浓度不高。在肌肉组织中哌拉西林组织血浆比值范围是0.18~0.29;他唑巴坦组织血浆比值范围是0.18~0.30。故该药用于治疗主要侵袭皮肤软组织和深部肌肉组织的创伤弧菌感染效果不佳。

第二阶段医生更换治疗方案为美罗培南2 g, q8h, 静脉泵入+替加环素50 mg, q12h, 静脉泵入+丁胺卡那注射液0.8 g, qd, 静脉注射,虽然这3种药物均为敏感,但临床药师认为此方案也不合理。此时建议医生再次评估伤口情况,再次扩大清创或者截肢;并且临床药师对抗菌药物方案也进行了调整,医生均采纳。

查阅资料《2014年美国IDSA皮肤软组织感染的诊断与管理指南》中创伤弧菌治疗推荐多西环素100 mg, q12h, iv+头孢曲松1 g, qid, iv或头孢噻肟2 g, tid, iv;《46版热病》推荐治疗方案首选:头孢曲松2 g, iv, qd+多西环素或米诺环素100 mg, iv或po, bid;备选方案:环丙沙星750 mg, po, bid或400 mg, iv, bid。从上述指南来看,创伤弧菌治疗推荐的药物具有脂溶性,组织渗透能力好,在皮肤软组织的浓度相对较高的特点。根据抗菌药物在皮肤及皮肤软组织中的分布特点,一般亲脂性抗菌药物常较亲水性抗菌药物有更高的皮肤及皮肤软组织渗透性,亲水性抗菌药物组织AUC与血浆AUC比值要低于亲脂性药物^[3]。哌拉西林他唑巴坦钠、美罗培南和丁胺卡那均属于水溶性抗菌药物,其皮肤软组织分布浓度要小于血浆中的浓度,组织渗透不如亲脂性药物。

另外,创伤弧菌本身的特点具有鞭毛、菌毛和荚膜,鞭毛增加细菌的游走性;其致病因子荚膜多糖可以逃避宿主的免疫清除。故对于伤口的处理一定要彻底,甚至扩大清创范围,要深达肌肉和深筋膜层,必要时行截肢手术,以彻底清除原发病灶,抑制细菌再次繁殖入血。而选择治疗抗菌药物的时候应针对创伤弧菌的特性,选择穿透荚膜更好的抗菌药物。水溶性抗菌药物有限分布容积不能被动扩散通过真核细胞的质膜,对细胞内病原体不起作用,原型排泄^[4]。

综上分析,该患者入院即应选择脂溶性好,皮肤软组织渗透好的四环素类或者头孢曲松、头孢噻肟,又或者亲脂性的氟喹诺酮类。同时加强伤口手术清创,必要时截肢。

4 总结和体会

对于创伤弧菌感染, 仅仅简单依靠药敏结果选药, 是远远不够的。体外药敏试验只能预测体内治疗效果, 并不等同体内治疗效果。一般来说, 耐药=治疗无效; 敏感≠治疗有效。还要结合细菌本身因素(例如: 诱导耐药, 生物被膜, 创伤弧菌的荚膜, 鞭毛等); 同时结合患者的感染部位与药物 PK/PD 等多种因素来综合考虑。另外, 外科手术, 及时清创, 必要时截肢对于创伤弧菌的治疗亦同样重要。该案例要求临床药师要充分了解致病菌本身的特性, 抗菌药物的性质及 PK/PD, 才能为临床解决实际问题, 体现临床药师的重要价值。

REFERENCES

- [1] JONES M K, OLIVER J D. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis [J]. *Infect Immunity*, 2009, 77(5): 1723-1733.
- [2] 于明明, 张康, 王晓威, 等. 创伤弧菌致病机制、抗生素耐药及污染现状[J]. *社区医学杂志*, 2018, 16(8): 83-86.
- [3] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409-446.
- [4] PEA F, VIALE P, PAVAN F, et al. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(12): 997-1038.

收稿日期: 2018-11-22

(本文责编: 蔡珊珊)