

中图分类号:R969.3;R97 文献标志码:A
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.030

文章编号:1006-4931(2023)04-0127-05



1例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺炎伴肾功能亢进患儿的药学监护*

陶 春,黄 玉,李艳钰,石 敏,肖 溢[△]

(四川省自贡市第四人民医院,四川 自贡 643000)

摘要:目的 促进临床耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)肺炎伴肾功能亢进(ARC)患儿的合理用药。方法 临床药师参与1例以“闭合性颅脑损伤(特重型)”为主诉的CRAB肺炎伴ARC患儿的诊疗过程。入院第10天,因患儿肺部感染控制欠佳,建议调整抗感染方案为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(2g,每6h1次)+硫酸阿米卡星注射液(0.6g,每天1次);入院第15天,肺部感染控制仍欠佳,查阅文献并根据患儿病理生理特征和抗菌药物代谢动力学/药物效应动力学特点,排除颅内感染和尿路感染所致,认为ARC是导致抗感染治疗失败的原因,建议加用注射用替加环素(首剂100mg,维持剂量50mg,每12h1次);入院第18天,患儿体温恢复正常,咳少量稀薄痰,建议停用阿米卡星;入院第24天,认为疗程已够而建议停用其他抗菌药物。**结果** 医师采纳临床药师建议,患儿肺部感染得到控制。**结论** CRAB感染伴ARC的治疗较困难,临床治疗需多方面考虑,及时调整方案,确保用药合理。

关键词:儿童;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;肺炎;肾功能亢进;药学监护

Pharmaceutical Care Practice of Carbapenem – Resistant *Acinetobacter Baumannii* Pneumonia with Augmented Renal Clearance in Children:A Case Report

TAO Chun, HUANG Yu, LI Yanyu, SHI Min, XIAO Yi

(Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643000)

Abstract: Objective To promote the rational use of carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) pneumonia with augmented renal clearance (ARC) in children. **Methods** A clinical pharmacist participated in the diagnosis and treatment of a child with CRAB pneumonia and ARC with "closed craniocerebral injury (especially severe)" as the chief complaint. On the 10th day of admission, due to the poor control of pulmonary infection in the child, the clinical pharmacist suggested adjusting the anti-infection scheme to Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection (2 g, once every 6 h) + Amikacin Sulfate Injection (0.6 g, once a day). On the 15th day of admission, because the control of pulmonary infection in the child was still poor, the clinical pharmacist reviewed the literature and ruled out intracranial infection and urinary tract infection according to the pathophysiological characteristics of the child and the characteristics of the pharmacokinetics / pharmacodynamics of antibacterial drugs, and considered that ARC was the cause of the failure of anti-infection treatment, then he suggested that Tigecycline for Injection should be injected additionally (100 mg for the initial dose, 50 mg for the maintenance dose, once every 12 h). On the 18th day of admission, the child's temperature returned to normal and coughed a small amount of thin sputum, so the clinical pharmacist suggested that amikacin should be stopped. On the 24th day of admission, the clinical pharmacist thought that the course of treatment was enough, and suggested stopping other antibacterial drugs. **Results** The doctor adopted the suggestions of clinical pharmacists, and the pulmonary infection of the child was controlled. **Conclusion** It is difficult to treat CRAB infection with ARC, clinical pharmacists need to consider various reasons and adjust the plan in time to ensure rational drug use.

Key words: children; carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii*; pneumonia; augmented renal clearance; pharmaceutical care

肾功能亢进(ARC)主要发生在创伤、烧伤、脓毒症早期高血流动力学状态、使用活血管药物患者^[1]。近些年,ARC在危重患者中的报道越来越多,其会降低主要经肾脏排泄抗菌药物的血药浓度,导致抗感染治疗失败^[2]。本研究中,临床药师参与1例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)肺炎伴ARC患儿的抗感染治疗过程,根据其感染症状和体征,结合国内外文献分析抗感染治疗失败的原因并及时调整治疗方案,患儿肺部感染治愈。现报道如下。

1 病例资料

患儿,女,12岁,身高155 cm,体质量40 kg,体表面积1.39 m²。因“车祸伤后呼之不应1+ h”于2020年12月2日收入急诊重症监护室。入院前1+ h,患儿不慎被车撞伤,伤后出现呼之不应,伴恶心,无呕吐、肢体抽搐、口角喎斜、大小便失禁。经急救车送入我院,予建立静脉通道、吸氧、颈托固定等处理后,以“闭合性颅脑损伤(特重型)”收入。自患病以来,患儿神志昏迷,未进食,大小便未解。既往史无特殊。

*基金项目:自贡市卫生健康委员会科研课题[21yb053]。

第一作者:陶春,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为抗感染临床药学及药动学/药效学,(电子信箱)825361356@qq.com。

[△]通信作者:肖溢,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理学、临床药理学,(电子信箱)4705700@qq.com。

体格检查:急性面容,平车推入,被动体位,深昏迷。头颅肿胀畸形,右额部可扪及5 cm×5 cm大小头皮血肿,少许挫擦伤,头顶枕部可扪及10 cm×10 cm头皮血肿,左侧瞳孔直径4 mm,对光反射迟钝,右侧瞳孔直径5 mm,对光反射消失。颈托固定在位,颈软无抵抗。双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性罗音。腹壁反射消失,双侧肱二头肌、肱三头肌、膝腱、跟腱反射消失,右侧Babinski征阳性,脑膜刺激征检查不合作。听力、嗅觉、伸舌、胸骨压痛、双侧语音震颤、腹部压痛、反跳痛无法查。余无特殊。

辅助检查:头、颈、胸、腹CT示,1)右额颞顶部、左侧顶部硬膜下出血,右侧较多,最宽处约1.1 cm,中线结构明显左移约1.2 cm;2)蛛网膜下腔出血;3)颅骨未见确切骨折,头皮软组织肿胀明显;4)左侧第4、6、9肋骨骨皮质局部稍皱褶;5)左肺上下叶见散在斑片状磨玻璃密度增高影,挫伤待排除;6)左前下胸壁内侧见少许气体影,胸壁积气可能;7)脾脏实质密度欠均匀,脾脏边缘较模糊,外下缘少许密度增高影,挫伤可能;8)盆腔积液。实验室检查(血气分析):钙离子浓度1.14 mmol/L,标准碱剩余-5.60 mmol/L, pH 7.33,钾离子浓度2.40 mmol/L,乳酸浓度1.80 mmol/L,动脉氧分压195.00 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

入院诊断:闭合性颅脑损伤(特重型);创伤性急性硬膜下出血;创伤性蛛网膜下出血;脑疝;头皮血肿;左侧第4、6、9肋骨骨折可能;左侧肺挫伤;创伤性脾挫伤;水、电解质、酸碱代谢紊乱。

2 主要诊疗过程

入院第1天,予甘露醇250 mL静脉滴注+呋塞米20 mg静脉注射脱水降颅内压、氨甲环酸1 g静脉滴注止血、呼吸机辅助呼吸等对症支持治疗;并在急诊全身麻醉下行神经内镜下右侧额颞顶硬膜下血肿清除术+脑脊液漏修补术+去骨瓣减压术。硬膜外引流、创腔引流管通畅在位,肌酐清除率(CCr)126.89 mL/min。次日,患儿出现发热,最高体温($T_{\max}$)38.5℃,白细胞计数(WBC)13.64×10⁹/L,中性粒细胞比例(NE%)83.7%,降钙素原(PCT)3.32 ng/mL,超敏C反应蛋白(hs-CRP)9.99 mg/L,CCr 136.86 mL/min。临床医师考虑为肺部感染,予头孢他啶抗感染。余治疗同前。

入院第4天,患儿呈镇静状态,呼吸机辅助呼吸。体温呈缓慢升高趋势,波动于38.3~38.7℃。气道内出现较多黏稠痰,双肺呼吸音粗,能闻及湿罗音,右额顶枕部可扪及皮下积液。WBC 9.32×10⁹/L, NE% 75.2%, PCT 1.28 ng/mL, hs-CRP 101.11 mg/L, CCr 138.91 mL/min;肺部影像学提示感染。临床医师考虑抗感染方案效果欠佳,调整为头孢哌酮舒巴坦钠治疗,并送检痰培养和血培养。余治疗同前。

入院第6天,痰涂片(1 d前送检)细菌、真菌,显微

镜检查结果示,革兰阴性杆菌(+++),每低倍视野中,上皮细胞数少于10个,WBC数超过25个。

入院第8天,患儿神志嗜睡,能点头交流,接受简单指令活动,已拔除气管插管,转入神经外科。 $T_{\max}$ 38.4℃,双肺闻及湿罗音,气道内仍有较多黏稠痰,较前变化不大。痰培养+药物敏感性(简称药敏)试验结果(3 d前送检)提示有鲍曼不动杆菌,庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星对其敏感,阿米卡星纸片扩散(KB)法测得抑菌圈直径为17 mm,无最低抑菌浓度(MIC)值;对头孢哌酮舒巴坦钠、氨苄西林舒巴坦中介敏感;其余均耐药,无替加环素药敏结果。经治疗,患儿 $T_{\max}$ 、PCT等炎性指标较前下降,继续当前抗感染治疗并监测感染指标。

入院第10天,患儿出现阵发性发热, $T_{\max}$ 38.9℃,痰量及性状无明显改善,肺部影像学较6 d前渗出增多。患者持续性高热, $T_{\max}$ 呈上升趋势,痰液无明显变化,结合患者肺部影像学资料,临床药师认为肺部感染控制欠佳,并根据痰培养、药敏试验结果及文献资料^[3-5],建议调整抗感染方案为,头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星,临床医师采纳。第11、13天行右额顶枕部皮下积液穿刺术。

入院第14天,痰涂片(1 d前送检)细菌、真菌检查结果示,革兰阴性杆菌(+++),显微镜每低倍视野中,上皮细胞小于10个,WBC超过25个;尿常规示,红细胞计数48.9个/μL,余无明显异常;血培养、脓培养(标本为3 d前送检的右额顶枕部皮下积液)结果为阴性。

入院第15天,患儿仍持续阵发性发热,近期 $T_{\max}$ 达39℃,需使用柴胡注射液、布洛芬混悬液和物理降温。右额顶枕部可扪及皮下积液,较前减少,余无特殊。痰培养结果(3 d前送检)示鲍曼不动杆菌(大量)。当日尿培养+药敏结果(3 d前送检)提示屎肠球菌(菌落计数>1×10⁵ cfu/mL),对万古霉素、利奈唑胺、替加环素敏感;其余均耐药。脑脊液(CSF)常规,血性:颜色,混浊,潘氏球蛋白阳性,红细胞计数15 000个/μL;葡萄糖3.41 mmol/L,血糖6.7 mmol/L,脑脊液糖浓度/血糖浓度=0.51;WBC 2 502个/μL;氯离子105.70 mmol/L;总蛋白3.10 g/L;乳酸脱氢酶437.00 U/L;腺苷脱氨酶9.10 U/L,余无明显异常;脑膜刺激征阴性。感染指标无明显升高。临床医师拟调整抗感染方案为美罗培南+万古霉素以覆盖尿路的屎肠球菌和经验性治疗颅内感染。但临床药师通过查阅文献,结合患儿病理生理特征和抗菌药药物代谢动力学/药物效应动力学特点,认为患儿无明显颅内感染和尿路感染的症状和体征,且该方案不能覆盖CRAB肺炎,患儿ARC是导致治疗CRAB肺炎失败的原因,建议加用主要经肝胆系统排泄的替加环素,临床医师采纳。

入院第16天,患儿仍有发热,但峰值较前降低,频次较前减少;第18天体温恢复正常,咳少量稀薄痰,临

床药师建议停用阿米卡星,余抗感染治疗同前;入院第24天,临床药师认为患儿疗程足够,建议停用抗菌药物,临床医师采纳。患儿肺部感染治愈后,继续行创伤后的康复治疗。

患儿住院期间抗感染治疗方案见表1(注射用替加环素首剂给予100 mg),实验室感染指标及CCr变化情况见表2。

表1 患儿住院期间的抗感染治疗方案

Tab.1 Anti-infection treatment plan for the child during the hospitalization

药名	给药剂量	给药频次	给药途径	用药时间
注射用头孢他啶	1 g	每8 h 1次	静脉滴注	d ₂₋₃
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	2 g	每12 h 1次	静脉滴注	d ₄₋₁₀
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	2 g	每6 h 1次	静脉滴注	d ₁₁₋₂₄
硫酸阿米卡星注射液	0.6 g	每天1次	静脉滴注	d ₁₁₋₁₈
注射用替加环素	50 mg	每12 h 1次	静脉滴注	d ₁₅₋₂₄

表2 患儿住院期间实验室感染指标和CCr变化情况

Tab.2 Changes of laboratory infection indexes and creatinine clearance rate during the hospitalization

入院 时长	T _{max} (℃)	WBC (×10 ⁹ /L)	NE (%)	hs-CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	CCr [mL/(min·1.73 m ²)]
d1	36.3	10.65	0.78			126.89
d2	38.5	13.64	0.87	9.99	3.32	136.86
d3	38.3	9.96	0.82	72.68	1.97	114.75
d4	38.7	9.32	0.75	101.11	1.28	138.91
d5	38.8	6.68	0.80	94.74	0.74	146.23
d6	38.8	8.06	0.86	59.15	1.12	154.35
d7	38.1	6.61	0.73	65.53	1.34	165.48
d8	38.4	8.92	0.86	34.52	1.14	200.07
d9	38.4	8.75	0.76	19.17	0.74	175.96
d10	38.9	7.88	0.78	25.40		
d11	38.9				0.31	183.67
d12	38.5					
d13	38.6	3.77	0.59			
d14	38.6				0.13	
d16	38.3					173.62
d18	37.2	5.23	0.673	12.46	0.09	123.66
d24	36.7					

3 讨论

3.1 ARC发生判定

研究表明,危重患者ARC发生率为20%~65%,但临床常忽视^[6]。ARC会导致经肾脏排泄的抗菌药物疗效降低,识别ARC患者有助于优化抗感染治疗方案^[2,7-9]。本例患儿年龄小,有严重外伤,行大手术,病情危重,具有发生ARC的多项高危因素^[1,10-12]。入院后持续监测肾功能,CCr波动于126.89~200.07 mL/min,且长时间超过130 mL/min,可判定为ARC^[8]。

3.2 抗CRAB感染方案的确定

3.2.1 初始方案选择

2020年中国细菌耐药监测报告^[13]显示,CRAB检出率虽有下降趋势,但仍较高。鲍曼不动杆菌具有强大的获得性耐药及传播能力^[14]。舒巴坦对鲍曼不动杆菌的独特活性已通过体外研究^[15]、动物模型^[16]和临床结果^[17]得到证实。对于CRAB感染的治疗,指南^[4,18-19]主要推荐以大剂量舒巴坦或其复合制剂为基础,联合药敏报告提示敏感的抗菌药物,如替加环素(剂量加倍)、黏菌素、米诺环素、氨基苷类,联合方案无首选和次选之分,但需综合考虑病原菌的敏感性、感染部位及严重程度、患者病理生理状态、抗菌药物作用特点和可获得性。考虑到无黏菌素、米诺环素和替加环素的药敏试验结果,且黏菌素和米诺环素院内不可获得,临床药师据此选择了头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星的初始治疗方案。

3.2.2 高热原因及初始方案治疗失败原因分析

患儿CSF常规示细胞数偏高,尿标本培养出尿肠球菌,头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星不能覆盖颅内感染常见病原菌,也不能治疗尿路培养出的尿肠球菌,临床医师认为是颅内和尿路感染引起的持续性高热,拟使用万古霉素+美罗培南抗感染。

临床药师结合临床表现和实验室检查结果分析。如果神经外科术后或颅脑外伤患者出现新的头痛、发热、脑膜刺激征、癫痫发作和/或意识障碍加重提示颅内感染,发热和意识下降是最一致的临床表现^[20]。有研究表明,几乎全部细菌性脑膜炎患者(95%)至少表现出头痛、发烧、颈强直和精神状态改变4项症状中的2项^[21]。患者仅有发热,对脑膜炎和脑室炎诊断的特异性较低,仅在排除其他感染源引起的发热后,才提示颅内感染可能,而患者存在肺部感染,临床表现与典型的颅内感染不符。

细菌性脑膜炎的诊断依赖于腰椎穿刺后脑脊液的各项检查,典型的异常指标包括CSF糖浓度<1.9 mmol/L,CSF糖浓度/血糖浓度≤0.23,蛋白浓度>2 200 mg/L,WBC>2 000个/μL,或多形核白细胞计数>1 180个/μL^[22]。年龄>2个月的患儿,其CSF糖浓度/血糖浓度≤0.4,诊断为细菌性脑膜炎的敏感性和特异性较高,未给予抗感染治疗的患者,其CSF细菌培养结果阳性率为70%~85%^[23]。患者颅内创伤CSF中WBC可呈假阳性增高^[24],CSF糖浓度/血糖浓度无明显异常,右颞顶枕部皮下积液培养阴性,CSF检查无典型颅内感染特征。

患儿无尿频、尿急、尿痛、肾区叩痛、腹痛、小便混浊,新发夜间遗尿等尿路感染临床症状^[25]。尿常规中白细胞酯酶和亚硝酸盐联合诊断尿路感染具有高度的敏感性和特异性^[26],但该患儿尿常规无明显异常。因此,

患者尿培养出屎肠球菌(菌落计数 $>1 \times 10^5$ cfu / mL)考虑是无症状菌尿,研究表明,对无症状菌尿儿童不需使用抗菌药物治疗,否则可能弊大于利^[27]。患儿颅内感染和尿路感染证据不足,临床药师认为是肺部CRAB感染没有得到控制而引起持续性的高热可能性大。

同时,临床药师分析了头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星治疗失败的原因。首先,两药主要经肾脏排泄,ARC导致药物排泄加快,疗效降低。其次,阿米卡星为水溶性药物,在肺部分布少。最后,2020年美国抗微生物药物敏感试验执行标准指出,针对鲍曼不动杆菌,阿米卡星的KB法抑菌圈直径 ≥ 17 mm为敏感,实测值刚及敏感折点。阿米卡星为浓度依赖性抗菌药物,疗效取决于药物峰浓度($C_{\max}$) / MIC或血药浓度-时间曲线下面积(AUC) / MIC, MIC越高表明疗效越差^[28]。

3.2.3 抗感染方案调整

对于ACR患者,可通过选择主要经非肾途径排泄的抗菌药物、增加给药剂量和频率的方式提高抗感染疗效。如马志超等^[29]选择头孢哌酮舒巴坦成功治愈1例CRAB感染并ARC患者。LIEBCHEN等^[30]使用大剂量替加环素、舒巴坦、美罗培南持续输注的联合方案,成功治愈1例肺移植CRAB感染并ARC患者。李小婷等^[31]选择头孢哌酮舒巴坦和利奈唑胺,成功治愈1例肺炎克雷伯菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌混合感染并ARC患者。头孢哌酮舒巴坦为肝肾双通道排泄药物,给予药品说明书允许的最大剂量和最高给药频次后,有多个感染合并ARC治疗成功的案例,故可沿用。阿米卡星敏感性不高,肺部浓度低,加大剂量可能增加不良反应发生率,静脉联合雾化给药效果不确切^[32]。故需寻找其他药物联合治疗肺部CRAB感染。替加环素主要经肝胆系统排泄,ARC患者疗效不受影响,有CRAB感染并ARC治疗成功的案例,虽无药敏试验结果,但细菌耐药监测报告显示,对鲍曼不动杆菌耐药率低^[13],故推荐加用。本例患儿年龄小,体质量轻,建议给药剂量为首剂100 mg,维持50 mg,每12 h 1次^[28,33]。

3.3 CRAB感染并ARC治疗的难点

首先,大多数患者宿主因素是需机械通气或大面积烧伤,鲍曼不动杆菌主要从呼吸道标本或伤口分泌物中培养出来,需判断是定植菌还是致病菌,如为后者,死亡率较高,导致临床不确定是否需用抗感染药物,且如临床结果差,很难区分是抗生素使用不恰当还是宿主因素引起^[18]。其次,CRAB耐药机制主要是产OX-23型碳青霉烯酶,有可能还会合并产金属 β -内酰胺酶,患者同时合并ARC,抗菌药物选择少^[34],且多黏菌素B、替加环素价格昂贵,患者经济负担重。再次,缺少单药治疗的疗效优先顺序,常用联合方案对CRAB的疗效数据比较也不完整,导致尚无标准治疗方案^[25]。

最后,文献[3-4,18-19]推荐,舒巴坦治疗CRAB感染的日给药剂量为6~9 g,但该剂量安全性数据少。而头孢哌酮舒巴坦药品说明书指出,舒巴坦日剂量不能超过4 g。舒巴坦剂量偏小又同时合并ARC,可能导致使用以头孢哌酮舒巴坦为基础的治疗方案疗效欠佳。

4 结语

危重患者发生ARC的比例较高,但不受临床重视,而ARC会使主要经肾脏排泄的抗菌药物疗效降低,导致抗感染治疗失败。儿科CRAB感染抗菌药物的选择会受到限制,同时合并ARC和其他部位感染的干扰会加大治疗难度。临床药师及时发现本例CRAB肺炎患儿,其伴有ARC,排除了颅内感染和尿路感染检验结果的干扰,找出了头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星治疗失败的原因,并在循证医学证据支持下选择了经肝肾双通道排泄的头孢哌酮舒巴坦以及经肝胆系统排泄的替加环素联合抗感染治疗,临床疗效显著。临床药师从药学与临床结合的角度出发,个体化给药,确保用药安全、有效、合理,为临床类似病例提供了用药参考。

参考文献

- [1] UDY AA, VARGHESE JM, ALTUKRONI M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations[J]. Chest, 2012, 142(1): 30-39.
- [2] DHONT E, VAN DER HEGGEN T, DE JAEGER A, et al. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35: 25-39.
- [3] GARNACHO-MONTERO J, DIMOPOULOS G, POULAKOU G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(12): 2057-2075.
- [4] PIPERAKI ET, TZOUVELEKIS LS, MIRIAGOU V, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(8): 951-957.
- [5] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [6] HOBBS AL, SHEA KM, ROBERTS KM, et al. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(11): 1063-1075.
- [7] 叶超, 王朝晖, 王春江. 肾功能亢进及其对抗菌药物的药物代谢动力学/药物效应动力学影响 [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2019, 12(2): 133-138.
- [8] 丁楠楠, 洪学军. 重症患者肾功能亢进现象及药物剂量调整的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(7): 762-766.
- [9] GOBOOVA M, KUZELOVA M, FAZEKAS T, et al. The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) in optimizing dosage regimens of gentamicin in patients with augmented renal clearance [J].

- International Journal of Clinical Pharmacy, 2016, 38 (2): 596 – 602.
- [10] SIME FB, UDY AA, ROBERTS JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta – lactam dose optimization[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015; 24: 1 – 6.
- [11] AKERS KS, NIECE KL, CHUNG KK, et al. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77 (3 Suppl 2): S163 – S170.
- [12] HIRAI K, IHARA S, KINAE A, et al. Augmented Renal Clearance in Pediatric Patients with Febrile Neutropenia Associated with Vancomycin Clearance[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 393 – 397.
- [13] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377 – 387.
- [14] O'DONNELL JN, PUTRA V, LODISE TP. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii*: How viable are the current options?[J]. Pharmacotherapy, 2021, 41(9): 762 – 780.
- [15] BEGANOVIĆ M, DAFFINEE KE, LUTHER MK, et al. Minocycline Alone and in Combination with Polymyxin B, Meropenem, and Sulbactam against Carbapenem – Susceptible and – Resistant *Acinetobacter baumannii* in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(3): e01680 – 20.
- [16] RODRÍGUEZ – HERNÁNDEZ MJ, CUBEROS L, PICHARDO C, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(4): 479 – 482.
- [17] LIU J, SHU Y, ZHU F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high – dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug – resistant and extensively drug – resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta – analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 24: 136 – 147.
- [18] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β – lactamase – Producing Enterobacterales, Carbapenem – Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(12): 2089 – 2114.
- [19] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by Multidrug – resistant Gram – negative bacilli (endorsed by ESICM – European Society of intensive care Medicine) [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4): 521 – 547.
- [20] VAN DE BEEK D, DRAKE JM, TUNKEL AR. Nosocomial bacterial meningitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(2): 146 – 154.
- [21] VAN DE BEEK D, DE GANS J, SPANJAARD L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis[J]. N Engl J Med, 2004, 351(18): 1849 – 1859.
- [22] VAN DE BEEK D, BROUWER MC, KOEDEL U, et al. Community – acquired bacterial meningitis [J]. Lancet, 2021, 398(10306): 1171 – 1183.
- [23] JOHANSSON KOSTENNIEMI U, NORMAN D, BORGSTRÖM M, et al. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness[J]. Acta Paediatr, 2015, 104(11): 1117 – 1124.
- [24] MONTES K, JENKINSON H, HABIB OB, et al. Corrected white blood cell count, cell index, and validation of a clinical model for the diagnosis of health care – associated ventriculitis and meningitis in adults with intracranial hemorrhage[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 178: 36 – 41.
- [25] FINNELL SM, CARROLL AE, DOWNS SM. Technical report — Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children[J]. Pediatrics, 2011, 128(3): e749 – e770.
- [26] YANG SS, TSAI JD, KANEMATSU A, et al. Asian guidelines for urinary tract infection in children [J]. J Infect Chemother, 2021, 27(11): 1543 – 1554.
- [27] NICOLLE LE, GUPTA K, BRADLEY SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria; 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clinical Infectious Diseases, 2019, 68(10): e83 – e110.
- [28] 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.
- [29] 马志超, 孙弋, 马维娜, 等. 临床药师参与重症感染合并肾功能亢进和低蛋白血症患者的药学实践 [J]. 药品评价, 2020, 17(6): 4.
- [30] LIEBCHEN U, PAAL M, JUNG J, et al. Therapeutic drug monitoring – guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* – A case report [J]. Respir Med Case Rep, 2020, 29: 100966.
- [31] 李小婷, 毛璐. 临床药师参与 1 例肾功能亢进患者抗感染治疗的药学实践 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(5): 308 – 310.
- [32] NIEDERMAN MS, ALDER J, BASSETTI M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard – of – care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram – negative pneumonia (INHALE): a double – blind, randomised, placebo – controlled, phase 3, superiority trial [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(3): 330 – 340.
- [33] YAGHOUBI S, ZEKEY AO, KRUTOVA M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(7): 1003 – 1022.
- [34] VIJAYAKUMAR S, BISWAS I, VEERARAGHAVAN B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter spp.*: an update [J]. Future Sci OA, 2019, 5(6): FSO395.

(收稿日期: 2022 – 02 – 08; 修回日期: 2022 – 08 – 11)