

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)07-0122-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.028



4例脑出血术后耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌颅内感染 病例分析及文献复习

王瑜¹, 刘思达², 贾甜^{1△}

(1. 陕西省第四人民医院, 陕西 西安 710043; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要:目的 探讨脑出血术后耐碳青霉烯类肠杆菌科(CRE)细菌颅内感染的临床特点与治疗策略。方法 回顾性分析陕西省第四人民医院神经外科收治的4例脑出血术后发生CRE细菌颅内感染患者的临床资料,从病因学与病原学、临床特征与诊断两方面分析,并复习国内外近年来治疗CRE细菌颅内感染的相关指南及文献。结果 4例患者均为院内获得性感染,采用去除植入物或留置物后并多药联合治疗方案,其中1例采用静脉联合鞘内注射抗菌药物的治疗方案,3例采用静脉联合或不联合口服给药的治疗方案。最终抗感染治疗均失败,患者死亡。结论 CRE细菌引起的颅内感染临床应以围术期预防感染为主,一旦感染可进行耐药酶型检测,应尽早采用静脉联合鞘内给药的多药联合治疗方法,结合药代动力学/药效动力学原理提高药物的治疗效果。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌;颅内感染;脑出血;鞘内注射

Intracranial Infection Induced by CRE After Cerebral Hemorrhage Surgery: Four Case Reports and Literature Review

WANG Yu¹, LIU Sida², JIA Tian¹

(1. The Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an, Shaanxi, China 710043; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China 712000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and treatment strategies of intracranial infection induced by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) after cerebral hemorrhage surgery. **Methods** The clinical data of four patients with intracranial infection induced by CRE after cerebral hemorrhage surgery admitted to the Department of Neurosurgery in the Fourth People's Hospital of Shaanxi were collected and analyzed retrospectively from etiology, aetiology, clinical characteristics and diagnosis, and the relevant guidelines and literature on the treatment of intracranial infection induced by CRE at home and abroad in recent years were reviewed. **Results** The four patients all had nosocomial infection, and were treated by multi-drug combination after the removal of implant or indwelling. Among them, one patient was treated by intravenous combined with intrathecal injection of antibiotics, while the other three patients were treated by intravenous combined with or without oral administration. Finally, the anti-infection treatment failed and the patients died. **Conclusion** In clinical practice, the prevention of intracranial infection induced by CRE during perioperative period should be given priority. Once the infection occurs, the detection of drug-resistance enzyme type can be carried out, and the multi-drug combination treatment of intravenous combined with intrathecal administration should be adopted as soon as possible to improve the efficacy of drugs based on the principle of pharmacokinetics/pharmacodynamics.

Key words: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; intracranial infection; cerebral hemorrhage; intrathecal injection

神经外科术后并发颅内感染是围术期最严重的并发症,总发生率为4.6%~25.0%,病死率为3%~33%,严重影响临床疗效及预后^[1-4]。临床脑脊液检出样本以凝固酶阴性的葡萄球菌多见,革兰阴性菌检出率为34.32%,以肠杆菌科细菌中肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌最常见^[5-6]。目前,临床指南多推荐万古霉素联合美罗培南用于经验性或目标性治疗神经外科术后的中枢系统感染^[3,7]。近年来,耐碳青霉烯类肠杆菌科(CRE)细菌在脑脊液中的临床检出率呈逐年上升趋势,且死亡率高^[8]。本研究中分析陕西省第四人民医

院收治的4例神经外科脑出血术后颅内感染CRE细菌患者的临床资料,并复习相关文献,以期提高临床对该病的诊断、预防与治疗水平。现报道如下。

1 临床资料

患者1:男,47岁,因“右侧肢体无力7h,伴意识不清6h”入院,既往高血压、肺部纤维化病史,未规律用药,入院监测血压220/114 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。入院诊断:右侧基底节脑出血,高血压。急诊行颅内血肿清除术,常规使用第1代头孢菌素预防感染。术后3d,复查CT示肺部炎性改变,改用头孢哌酮钠舒巴坦3g、

第一作者:王瑜,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)youenwy@126.com。

△通信作者:贾甜,女,硕士,主治医师,研究方向为儿科神经学,(电子信箱)jiatian1127@163.com。

每8 h 1次抗感染。术后5 d,痰培养回报肺炎链球菌(SP),对万古霉素、利奈唑胺、四环素、氧氟沙星敏感,行腰椎穿刺操作后发现黄绿色米汤样浑浊脑脊液,滴速慢,更换美罗培南1 g、每8 h 1次抗感染。期间患者出现躁狂表现,予奥氮平镇静治疗。术后9 d,出现感染性休克,加用万古霉素1 g、每12 h 1次抗感染,脑脊液及痰培养回报耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP),美罗培南最低抑菌浓度(MIC) ≥ 16 mg/L,仅对米诺环素敏感。美罗培南剂量调整为2 g、每8 h 1次,延长3 h输注。之后体温波动于38~40℃,连续多次痰及脑脊液均培养出肺炎克雷伯菌,补充药物敏感性试验(简称药敏试验)后显示仅对米诺环素、替加环素、多黏菌素、多西环素敏感,先后使用利奈唑胺、替加环素、米诺环素、多西环素、多黏菌素、莫西沙星等多药联合治疗,效果不佳,入院20 d后再次开颅行硬脑膜下脓肿清除术+脑室灌洗+脑室外引流术。术后格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分3分,继续使用美罗培南+替加环素+头孢哌酮舒巴坦抗感染,脑室内引流脓液,持续昏迷,1个月后死亡。

患者2:男,60岁,因“意识不清10月,加重伴呼吸困难1天”入院,既往病史2型糖尿病并糖尿病肾病、高血压。10个月前因“脑干出血破入脑室”在外院行“脑室钻孔引流术”,术后气管切开状态,遗留意识、言语及活动受限,GCS评分7分。外院住院期间发生误吸,痰培养回顾“多重耐药铜绿假单胞菌”,给予美罗培南+万古霉素抗感染,随后入住重症监护室(ICU),采用多黏菌素+莫西沙星+伏立康唑抗肺部感染后,血培养回报耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),尿培养回报产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌(ESBLs-EC),脑脊液培养回报CRKP+光滑念珠菌混合感染。末次入院前1个月,因颅内压高伴脑积液在某院行“脑室-腹腔分流术”后入住ICU,经验性使用利奈唑胺+头孢哌酮舒巴坦抗感染,入院脑脊液及痰培养均提示ESBLs-EC,随后行侧脑室置管外引流术,引流液含有白色絮状物,培养结果为CRKP,加用复方新诺明抗感染。本次入院20 d后出现新发侧脑室出血及脑积水,保守治疗5 d后死亡。

患者3:男,57岁,因“突发头痛伴右侧肢体无力2小时”入院,既往高血压10年未治疗,入院时血压148/90 mmHg(硝普钠作用下)。诊断为左侧基底节区脑出血,高血压。急诊行“幕上开颅去骨瓣减压术+颅内血肿清除术”,留置颅内引流及腰大池引流,术后8 d后行腰椎穿刺发现脑脊液成浑浊血性缓慢滴出,培养结果回报CRKP,随后痰培养结果回报CRKP、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB),对多黏菌素敏感,先后使用亚胺培南西司他丁+万古霉素、多黏菌素B+头孢哌酮舒巴坦治疗,并于入院后11 d行多黏菌素B鞘内注射。后

因脑脊液引流不畅行双侧侧脑室置管引流,脑脊液仍浑浊,患者意识无改善,CT示肺部感染加重,18 d后死亡。

患者4:女,65岁,因“突发意识不清3小时”入院,既往病史2型糖尿病、原发性高血压,入院后诊断为蛛网膜下腔出血,急诊行全脑血管造影术+动脉瘤栓塞术,围术期使用第1代头孢菌素预防感染,术后3 d行腰大池置管引流血性脑脊液,第5天出现间断性发热,结合CT影像学及体征考虑颅内感染与误吸导致肺部感染可能,给予头孢哌酮舒巴坦3 g、每8 h 1次抗感染,随后痰及脑脊液培养均提示CRKP,对多西环素、替加环素、多黏菌素敏感,抗菌药物随后升级为美罗培南1 g、每8 h 1次+替加环素100 mg、每12 h 1次(首剂量200 mg)抗感染,痰培养正常,但脑脊液生化仍提示颅内感染,术后20 d死亡。

4例患者的具体用药信息、实验室感染指标检验结果及细菌培养结果见表1。

2 讨论

2.1 病因学与病原学

4例患者中,2例实施开颅手术,有人工硬脑膜植入并留置引流管;1例患者实施钻孔引流术并留置引流管;1例患者实施动脉造影及栓塞手术,术后行腰大池置管引流。3例患者的颅内感染发生于术后1个月内;另1例患者在入院后1个月发生了多重耐药感染,初始病原菌为非发酵菌属,但随着广谱抗菌药物的使用,逐渐出现多种混合的菌株感染,脑脊液培养结果均为阳性。

病因学方面,危险因素如患者自身因素(高龄,糖尿病,低蛋白血症或免疫功能损伤,90 d内接受不少于3种抗菌药物或接受过碳青霉烯类抗菌药物治疗,既往多次或长期入住ICU,有多重耐药菌定植史),手术因素(手术时间长,术中有植入物或大量失血,长期留置引流管,机械通气,肠外营养等),以及合并其他器官感染均是神经外科术后发生感染,尤其是CRE感染的高危因素^[4,9-11]。

病原学方面,围术期颅内感染初始多为革兰阳性球菌引起,但随着住院时间的延长,院内获得性感染概率升高,常见致病菌变为革兰阴性菌,其中铜绿假单胞菌、大肠埃希菌最常见,其次为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等^[4]。多家神经外科中心ICU的脑脊液培养监测数据显示,CRKP及大肠埃希菌的检出率均呈逐年上升趋势^[8],提示颅内感染中的CRE细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的形势极其严峻。

本研究中的4例患者均存在术后基础状态差、血糖及血压控制不佳、血脑屏障破坏、围术期植入或长期引流操作、术后长期卧床或入住ICU及长期使用广谱抗菌

表1 4例患者治疗期间抗感染药物使用情况及实验室指标变化情况
Tab.1 Use of anti-infection drugs and changes of laboratory indicators in four patients during treatment

入院天数	抗感染药物使用情况	实验室指标变化情况					培养结果
		WBC ($\times 10^9/L$)	Neu (%)	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	CSF - Glu (mmol/L)	
患者1	d ₁ - d ₃ 头孢地嗪2g, 每天2次	17.37	85.8				
	d ₃ - d ₅ 头孢哌酮舒巴坦3g, 每天3次	24.85	94.7				痰: 阴性
	d ₅ - d ₉ 美罗培南1g, 每8h 1次	22.70	83.5	0.328	17.1		痰: SP
	d ₉ - d ₁₃ 美罗培南2g, 每8h 1次 + 万古霉素1g, 每12h 1次	34.28	90.1	1.034	192.0	5.65	痰: CRKP + SP
	d ₁₃ - d ₂₀ 美罗培南2g, 每8h 1次 + 利奈唑胺0.6g, 每12h 1次 + 米诺环素0.1g, 每12h 1次	31.91	92.2	0.361	70.7	4.12	脑脊液 + 痰: CRKP
	d ₂₀ - d ₂₅ 美罗培南2g, 每8h 1次 + 多西环素0.1g, 每12h 1次 + 多黏菌素75mg, 每12h 1次	28.75	93.3		99.8	1.34	脑脊液 + 痰 + 血: CRKP
	d ₂₅ - d ₄₀ 美罗培南2g, 每8h 1次 + 替加环素0.1g, 每12h 1次 + 头孢哌酮舒巴坦3g, 每天3次	22.15	90.2	0.936	21.8	1.06	脑脊液 + 痰: CRKP
	d ₄₀ - d ₅₀ 头孢哌酮舒巴坦3g, 每天3次 + 米诺环素0.1g, 每天2次	16.65	91.1	0.177	41.6	1.15	脑脊液 + 痰: CRKP
患者2	d ₁ - d ₁₈ 头孢哌酮舒巴坦3g, 每12h 1次 + 利奈唑胺0.6g, 每12h 1次	18.97	94.1			2.39	痰 + 尿: CRPA + CRKP; 脑脊液: ESBLs - EC
	d ₁₉ - d ₂₅ 头孢哌酮舒巴坦3g, 每12h 1次 + 磺胺甲噁唑0.8g / 甲氧苄啶0.16g, 每12h 1次	7.55	81.2			4.70	痰: CRPA + ESBLs - KP; 脑脊液: CRKP
患者3	d ₁ - d ₄ 哌拉西林舒巴坦5g, 每天2次	13.88	77.1				
	d ₅ - d ₁₀ 亚胺培南西司他丁1g, 每8h 1次 + 万古霉素0.5g, 每8h 1次	16.17	85.3	0.310	85.98	0.07	脑脊液: CRKP
	d ₁₁ - d ₁₈ 头孢哌酮舒巴坦3g, 每8h 1次 + 硫酸多黏菌素B 50万U, 每12h 1次	12.61	89.9			0.21	痰: CRKP + CRAB; 脑脊液: CRKP
	d ₁₄ - d ₁₅ 硫酸多黏菌素B 2万U, 立即执行	9.66	88.6			1.17	
患者4	d ₁ - d ₄ 头孢唑林2g, 每8h 1次	6.17	77.0				
	d ₅ - d ₉ 头孢哌酮舒巴坦3g, 每8h 1次	13.74	12.9				痰 + 脑脊液: CRKP
	d ₉ - d ₂₀ 美罗培南1g, 每8h 1次 + 替加环素100mg, 每12h 1次(首剂量200mg)	27.12	95.9	17.440	79.68	1.88	痰: 阴性; 脑脊液: CRKP

注: WBC 指白细胞计数, Neu 指中性粒细胞计数, PCT 指降钙素原, CRP 指C反应蛋白, CSF - Glu 指脑脊液葡萄糖; CRKP 指耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌, SP 指肺炎链球菌, CRPA 指耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌, ESBLs - EC 指产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌, ESBLs - KP 指产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌, CRAB 指耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌。

Note: WBC is short for white blood cell count, Neu is short for neutrophil count, PCT is short for procalcitonin, CRP is short for C-reactive protein, and CSF - Glu is short for cerebrospinal fluid glucose; CRKP is short for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, SP is short for *Streptococcus pneumoniae*, CRPA is short for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, ESBLs - EC is short for extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli*, ESBLs - KP is short for extended-spectrum β -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae*, and CRAB is short for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

药物等情况,为感染CRE的高风险人群,提示具有此类危险因素的人群应更加关注颅内多重耐药菌感染风险。

2.2 临床特征与诊断

临床特征:神经外科术后CRE细菌颅内感染的临床表现多不典型,与常见的细菌性脑膜炎相似,如发热头痛、呕吐、颅内压升高、颈强直、意识改变(包括精神萎靡或躁狂、癫痫发作)等^[12]。本研究中,4例患者均出现术后发热、颈强直、GCS评分降低,伴有部分神经反射消失、意识障碍等精神改变。4例患者进行腰椎穿刺操作时,均存在不同程度的脑脊液浑浊、絮状物沉积、引流不畅等,提示患者可能存在严重颅内感染。由于患者围术期置管及卧床,出现了痰多、肺部湿罗音等肺部感染表现,患者2继发血流感染和尿路感染。

实验室检查诊断:脑脊液生化 and 常规检查具有一定诊断价值。细菌感染时,脑脊液中白细胞、粒细胞计数升高,乳酸升高,葡萄糖降低,蛋白含量升高^[4,11],但

菌种的鉴定还是依赖于细菌培养结果。脑脊液或脑室引流液培养阳性为诊断颅内细菌感染的重要指标,临床留取脑脊液标本时应选取第2管脑脊液作为细菌学送检标本,引流液应考虑与引流管同时送检培养,标本留取后应常温存放并于2h内送检,以减少环境因素对药敏试验结果的影响^[13]。由于细菌培养通常需要3d,建议早期怀疑颅内感染时增加脑脊液涂片检查,初步判断菌株的特性,为经验性使用抗菌药物提供参考。

2.3 临床治疗与预防

2.3.1 药物治疗方案推荐

根据神经外科术后颅内感染的最常见病原体种类,指南推荐万古霉素联合美罗培南作为经验性治疗^[7],根据药代动力学/药效动力学(PK/PD)的原理,美罗培南采用2g、每8h 1次延长2h输注方案,以增强疗效。指南推荐CRE细菌的全身感染应给予二联(表2)或三联[替加环素 + 多黏菌素 + 碳青霉烯类抗菌药物

(不包括厄他培南,当 $MIC < 8 \text{ mg/L}$ 时方可使用)]抗感染。既往药敏试验结果将 $MIC \geq 16 \text{ mg/L}$ 评定为美罗培南耐药,随着耐药趋势的变化,现已将 CRE 细菌感染定义修订为亚胺培南、美罗培南与多立培南的 $MIC \geq 4 \text{ mg/L}$,或厄他培南 $MIC \geq 2 \text{ mg/L}$,较之前的折点降低^[9],这一变化或将影响碳青霉烯类抗菌药物在联合方案中的应用推荐。建议在临床实践中应重点关注 MIC 值,必要时请专业人员解读数据。

表 2 指南推荐的治疗 CRE 细菌感染的二联方案^[14-16]

Tab. 2 Two-way regimen for treating CRE infection recommended by the guidelines^[14-16]

二联方案	二联方案
以替加环素或多黏菌素为基础	+氨基苄类 ^a
+氟喹诺酮类	以氨基苄类为基础
+磷霉素	+氨基苄类 ^a
+磺胺类	+头孢他啶阿维巴坦

注:a 指指南重点推荐阿米卡星和异帕米星。

Note:a indicates that amikacin and isopamicin are mainly recommended by guidelines.

由于 CRE 细菌感染治疗中可选用的药物种类有限,了解 CRE 菌株的耐药机制在指导治疗决策中至关重要,国内指南与共识推荐联合药敏试验及耐药酶型的鉴别作为日常细菌药敏报道的内容之一^[13,17]。我国临床分离 CRE 细菌中碳青霉烯酶分布特征(935 例)总体以产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)为主(约占 80%),大肠埃希菌主要产新德里(NDM)金属酶,成人株主要产 KPC,肺炎克雷伯菌儿童株产 KPC、NDM 金属酶、OXA-48 型酶,还有膜孔蛋白缺失,外排泵系统过度表达,合并头孢菌素酶(AmpC 酶)、超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)等 β -内酰胺酶高表达等多种耐药机制^[18]。新型 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂的面世,有助于 CRE 细菌引起的肺部感染、腹腔感染、血流感染及尿路感染的治疗^[19-20]。如头孢洛扎/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南/瑞莱巴坦、美罗培南/法硼巴坦可用于产 KPC 酶的 CRE 细菌感染;头孢他啶/阿维巴坦是产 OXA-48 型酶 CRE 细菌感染的首选治疗方法,联合氨基苄或头孢地尔单药可用于产 NDM 金属酶的 CRE 细菌感染。多黏菌素作为一种老药新用的代表,视为 CRE 细菌感染临床治疗的一线联合方案^[21]。但因血脑屏障的存在,许多体外敏感的药物都无法实现治疗中枢感染的目的^[22],如替加环素、多黏菌素、他唑巴坦等;阿维巴坦和法硼巴坦在人体脑脊液中的分布尚缺乏相关研究。指南建议头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、美罗培南/法硼巴坦在中枢的治疗浓度应在 10 倍 MIC 以上^[7]。有研究报道,头孢他啶/阿维巴坦联合鞘内注射阿米卡星成功治疗了 CRKP 颅内感染^[23],但

中枢感染治疗方面的安全性与有效性仍需要进一步的临床实践证实。本研究中,4 例患者使用的新型酶抑制剂化合物尚未在国内上市,且均对氨基苄类抗菌药物耐药,故未采用含新型药物的联合治疗方案。

有研究推荐双碳青霉烯方案用于 CRE 细菌肺部感染^[24],即以厄他培南作为自杀底物率先消耗细菌所产的 AmpC 酶后,再给予美罗培南或多利培南(联合其他体外敏感药物),可加强微生物的清除效果,但该方法在颅内感染方面的应用较少,考虑与厄他培南血脑屏障透过率低有关。

由于药物透过血脑屏障的难易程度不同,故可供多重耐药菌使用的敏感药物有限;同时,静脉全身用药的组织分布和疗效不甚理想,临床使用更多选择局部给药,药物经鞘内注射可快速获得较高的脑脊液浓度,推荐当静脉用药 48~72 h 效果不明显、脑外科术后脑脊液培养结果为 CRE 时,可考虑脑室内注射或经腰穿鞘内注射不含防腐剂成分的抗菌药物^[7,17]。脑室或鞘内注射推荐的抗菌药物及剂量见表 3。其中,庆大霉素的给药方案,根据脑室大小/容积,成人推荐剂量为 2 mg(脑室萎缩),3 mg(正常脑室),4~5 mg(脑室扩大);根据 24 h 脑室外引流输出量,给药频次为每 3 d 1 次($< 50 \text{ mL}$),每隔 1 d 1 次 $50 \sim < 100 \text{ mL}$),每天 1 次($100 \sim < 150 \text{ mL}$),每天 1 次但剂量增加 1 mg($150 \sim < 200 \text{ mL}$),每天 1 次但剂量增加 2 mg($200 \sim < 250 \text{ mL}$)。

表 3 脑室或鞘内注射推荐的抗菌药物及剂量^[11,17]

Tab. 3 Recommended antibiotics and dosages for intraventricular or intrathecal injection^[11,17]

抗菌药物	给药剂量	抗菌药物	给药剂量
阿米卡星	5~50 mg/d,常用 30 mg/d	庆大霉素	4~8 mg/d,儿童 1~2 mg/d
多黏菌素 E	10 mg/d	妥布霉素	5~20 mg/d
多黏菌素 B	5 mg/d,儿童 2 mg/d		

回顾本研究中 4 例患者的治疗,均参照药敏试验及指南,以美罗培南、多黏菌素与替加环素为主要方案,但未能早期联合鞘内给药,考虑治疗失败的原因与碳青霉烯 MIC 高($\geq 16 \text{ mg/L}$)和另 2 种药物脑脊液透过率偏低有关。如患者 4 经验性选用美罗培南 1 g、每 8 h 1 次+替加环素 100 mg、每 12 h 1 次,该方案对肺部感染治疗有效,但因替加环素无法透过血脑屏障,美罗培南剂量不足,导致颅内感染未得到控制。针对患者既往的药敏试验结果,临床药师建议多黏菌素 B 静脉联合鞘内注射给药,并以高剂量时能透过血脑屏障的米诺环素替代替加环素治疗^[7,25],但最终因治疗的安全性与经济性而未被医师采纳。

2.3.2 预防

国内发布的相关防控指南强调对于 CRE 细菌感染

或定植的防控应多管齐下,包括以下4个方面。1)增强医院感染(简称院感)的相关管理,包括手卫生、患者隔离和接触预防措施的落实、环境器械清洁消毒、个人防护及制订有效的院感暴发后的处置措施等策略;2)早监测、多监测,包括高危患者初始定植情况监测、药敏试验及耐药机制和患者免疫及基础功能的监测;3)注重现有治疗方案的联合,如针对性引流、去除植入物等;4)注重多学科会诊,结合影像、检验、药学等多学科的诊疗意见,可在细菌耐药机制的鉴别、抗菌药物PK/PD特性优化给药方案等方面发挥相应作用^[10,16,23]。医院应加强院感预防的宣教管理,采用集束化的措施切实、有效地阻断CRE细菌的筛选及院内传播。

脑出血术后颅内感染为神经外科术后较常见的并发症,CRE细菌引起的颅内感染虽不多见,但由于肠杆菌科细菌在院内获得性感染中占较大比重,且对碳青霉烯类抗菌药物耐药形势严峻,一旦感染,药物选择有限,患者死亡率高。建议对此类患者以围术期预防为主,可考虑入院后常规的肠道筛查,加强院感管理,及时留取脑脊液标本送检,选择敏感、脑脊液浓度高的药物。对于已确诊的CRE细菌颅内感染,指南推荐多药联合方案,结合PK/PD原理采用大剂量延长输注,结合鞘内或脑室内给药的方式治疗。在给予抗感染治疗过程中,建议尽早去除植入物,减少继发感染。众多新型的抗CRE细菌药物治疗颅内感染的报道较少,有效性尚待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 张曼,杨怀,徐艳,等. 信息化技术实时分析神经外科手术患者医院感染临床特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2016,26(18):4259-4261.
- [2] 王彦华. 神经外科医院感染因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008,18(8):1088-1090.
- [3] 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.
- [4] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专业委员会,北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志, 2021,37(1):2-15.
- [5] 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.
- [6] 张树永,王小明,刘家云,等. 2018-2020年多中心脑脊液分离菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021,46(11):994-1001.
- [7] GILBERT DN, CHAMBERS HF, ELIOPOULOS GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial therapy 2018 (48th Edition) [M]. 范洪伟,王焕玲,周宝桐,等,译. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019:7-10.
- [8] 王锦,邵明鑫,王虹,等. 不同专业重症监护病房多重耐药菌医院感染特征[J]. 中国感染控制杂志, 2021,20(12):1126-1132.
- [9] 胡付品,朱德妹. 医疗机构碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染防控指南简介[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018,18(3):331-335.
- [10] 黄勋,邓子德,倪语星,等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015,14(1):1-9.
- [11] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 耐药革兰阴性菌感染诊疗手册(第2版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020:173-177.
- [12] BROWD SR, GOTTFRIED ON, RAGEL BT, et al. Failure of cerebrospinal fluid shunts: Part II: Overdrainage, loculation, and abdominal complications[J]. Pediatr Neurol, 2006,34(3):171-176.
- [13] 喻华,徐雪松,李敏,等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020,20(6):671-680.
- [14] Chinese XDR Consensus Working Group. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. Clin Microbiol Infect, 2016,22(Suppl 1):S15-S22.
- [15] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021,101(36):2850-2860.
- [16] 中华预防医学会医院感染控制分会,中华医学会感染病学分会,中国医院协会医院感染管理专业委员会,等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(13):2075-2080.
- [17] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)[J]. Clin Infect Dis, 2021,72(7):e169-e183.
- [18] WANG Q, WANG XJ, WANG J, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016) [J]. Clin Infect Dis, 2018,67(Suppl 2):S196-S205.
- [19] 俞云松,杜小辛,吕晓菊,等. β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J]. 中华医学杂志, 2020,100(10):738-747.
- [20] TUMBARELLO M, LOSITO AR, GIAMARELLOU H. Opti-