

中西医结合论治多重耐药菌肺部感染：从病例谈起

Integrating Traditional Chinese and Western Medicine to Treat Pulmonary Infection Caused by Multidrug Resistant Bacteria: Starting from Cases

邵明亮 马丽丽 王梅 吴本春 刘景平 (通讯作者)

SHAO Mingliang MA Lili WANG Mei WU Benchun LIU Jingping (corresponding author)

(同济大学附属东方医院胶州医院 山东青岛 266300)

(Jiaozhou Hospital, Shanghai East Hospital, Shandong Qingdao 266300)

摘要：多重耐药菌肺部感染治疗难度大，死亡率高，给临床抗感染带来严峻挑战。现以1例多重耐药菌肺部感染患者为例，探索以宿主导向的诊疗思路为指导，在抗菌药物联合应用的基础上，发挥中医中药抗耐药菌特色，中西医结合抗耐药菌肺部感染的诊疗策略。

Abstract: The treatment of pulmonary infections caused by multidrug-resistant bacteria is difficult and has a high mortality rate, posing a serious challenge to clinical anti-infection. Taking a patient with multidrug-resistant bacterial lung infection as an example, this study explores a host-oriented diagnosis and treatment approach. Based on the combined application of antibiotics, it utilizes the characteristics of traditional Chinese medicine and traditional Chinese medicine in resisting drug-resistant bacteria, and combines traditional Chinese and Western medicine in the diagnosis and treatment of drug-resistant bacterial lung infection.

关键词：多重耐药菌；肺部感染；宿主导向；中西医结合

中图分类号：R197

Keywords: multidrug-resistant bacteria; Pulmonary infection; Host oriented; Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

多重耐药菌 (multi-drug-resistant organism, MDRO) 是指对通常敏感的一类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。近年来 MDRO 肺炎发病率持续增高，治疗难度增大，死亡率增加，给临床抗感染治疗带来严峻挑战，成为影响全球人类健康的重大威胁之一^[1]。

老年患者由于基础疾病众多、免疫功能低下、营养不良、反复使用抗菌药物及各种侵入性操作，成为罹患 MDRO 肺炎的重要人群，探索中西医结合治疗多重耐药菌感染的诊疗策略具有重要意义。

1 病案资料

患者黄某，男，77岁，因“反复咳嗽、咳痰，活动后憋喘10余年，间断发热50天”于2022年03月18日入院。

患者10年来反复咳嗽、咳白痰，未规律治疗，2022年01月31日因发热， $T_{max}39.2^{\circ}C$ ，入院治疗，2022年02月19日患者再次出现发热并休克，由当地急诊收入ICU，后转入保健科治疗1月余；当地诊断为：肺部感染，感染性休克，多脏器功能衰竭，慢性阻塞性肺疾病急性加重，慢性肺源性心脏病。胸部CT示：双肺炎症，少量胸腔积液。选用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(3g tid × 14d)联合头孢哌酮舒巴坦钠(2.25g q8h × 7d)抗感染，患者仍反复发热，体温最高达 $39^{\circ}C$ 。2022年03月07日痰液细菌培养+药敏结果显示多耐药的肺炎克雷伯杆菌，仅对阿米卡星、亚胺培南敏感，流感病毒A型阳性，根据药敏结果调整为亚胺培南西司他汀(500mg q6h × 8d)，同时加用磷酸奥司他韦胶囊(75mg bid × 5d)抗病毒治疗，患者体温有所下降。2022年03月15日痰培养+药敏示：鲍曼氏不动杆菌(MDR)，根据药敏结果调整为替加环素(100mg q12h × 3d)抗感染，

体温仍波动在 $37.6^{\circ}C$ 左右。

3月18日入院症见：嗜睡，咳痰无力，胸闷憋气，鼻饲饮食，查体：双肺呼吸音低，可闻及干罗音，余无明显阳性体征。舌质红，少苔，脉弦细。结合患者入院检查，我们认为对于这样一个既往慢性肺病病史、曾入住ICU、机体基础状态差、感染重的老年患者，肺部感染仍是当前的主要矛盾，致病菌以多重耐药的肺炎克雷伯杆菌和泛耐药的鲍曼不动杆菌为主，但不除外其他细菌、真菌及结核等。入院后予替加环素(50mg q12h × 11d)抗感染，并积极完善相关检查：G试验、GM试验(-)，T-spot(-)。患者入院第二天体温出现波动，最大体温 $38^{\circ}C$ ，2019.03.19再次检出多耐药肺炎克雷伯杆菌肺炎亚种30%，泛耐药鲍曼不动杆菌50%，联用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(3g q8h × 3d, 3g q12h × 10d)，并根据中医辨证配合中药汤剂，予以益气养阴，健脾益肺化痰的生脉散合四君子汤加减，整方如下：西洋参9g，麦冬15g，五味子6g，炒白术15g，茯苓15g，黄芩9g，蜜桑白皮12g，桔梗9g，苦杏仁9g，陈皮9g，薏苡仁18g，山药18g，白扁豆18g，当归12g，丹参18g，炙甘草6g，水煎服，日一剂，早晚两次分服。患者体温入院第三天下午渐趋正常，且未再出现反复，咳嗽减轻，咳痰量减少，神识清晰，2019.03.26复查胸部CT：考虑双肺多发混合感染，部分较前吸收。

2 讨论

2.1 抗菌药物联合应用是基础

此例患者为多重耐药的肺炎克雷伯杆菌和泛耐药的鲍曼不动杆菌双重感染，针对此类复杂性耐药菌感染，使用单一抗生素的治疗效果并不明显，联合用药疗法是治疗“超级细菌”的重要选择。

目前，对于XDR-AB感染的肺炎，可选择的抗生素种类受限。替

加环素是一种新型甘氨酸四环素类抗生素,其抗菌谱广,抗耐药性强,对多种耐药菌具有良好的抗菌活性。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》建议,将替加环素作为耐药鲍曼不动杆菌的基础治疗,并建议联合用药。目前临床中与头孢哌酮舒巴坦的联用最为常见,研究发现,对于多耐药菌肺部感染,替加环素与头孢哌酮舒巴坦联合应用具有较强的协同作用,可以提高细菌清除能力,抑制内毒素产生,减轻炎症反应,改善免疫抑制状态,提高治疗效果,并能改善预后。本个案中前期单用替加环素,感染控制不理想,联用头孢哌酮舒巴坦后临床症状逐渐改善。

2.2 替加环素高剂量个体化应用

有研究发现,对于重症肺部感染患者,较常规剂量(首剂 100mg 负荷,继以 50mg q12h),增加替加环素的剂量(100mg q12h)可提高临床治疗效果,同时亦有增加肝功能损害和胃肠道不良事件的风险,因此,临床上使用高剂量的替加环素在获益的同时存在着争议。该病例中给予患者高剂量替加环素 3 天后,考虑到患者曾出现的肝功能损害,改为常规剂量,后续复查显示感染指标控制的同时未出现肝功能相关指标的异常。因此在临床抗耐药菌感染策略的选择上,除考虑抗菌药物的作用外,还应该考虑机体对于相关抗菌药物的反应,全面衡量药物的有效性和安全性,从而更加个体化、科学化的选择合适的抗菌方案。

2.3 发挥中医中药抗耐药菌特色

肺炎在中医中归为“风温肺热”范畴,多耐药菌肺炎作为一种特殊形式亦不例外,但辨证思想要更为复杂。老年患者体弱多病,气血亏虚,脏腑功能失调,此为老年人患 MDR 肺炎的前提和基础,正所谓“邪之所凑,其气必虚”,老年人多以气阴两虚为主的虚损多见,既是外邪致病的基础,也是致病的结果。在风温肺热病的致病阶段,热毒始终是重要的致病因素,热邪蕴肺,久酿成毒,加重机体的虚损,热灼津液成痰,毒毒致瘀,与病理产物“痰”“瘀”的相互搏结,使病情缠绵难愈,故治当以扶正祛邪。

本例病患为热病后期,易伤津耗气,而见气阴两虚,正虚邪恋,痰瘀胶着。选用益气养阴,健脾化痰的生脉散合四君子汤,兼以活血化痰之品,具体用药方面:用甘苦偏凉清补的西洋参为君,补气养阴的同时润肺生津,其茎叶皂苷可活化巨噬细胞,抑制活性氧的产生,减轻炎症反应,并能产生生物活性物质从而增强机体的免疫功能。臣以麦冬甘寒养阴,与西洋参相伍,益气养阴之力更加显著,同时五味子还可以抗耐药性鲍曼不动杆菌。配以炒白术、茯苓、山药、白扁豆等健脾之品,取其培土生津之意,从生痰之源祛除病理产物,亦有研究表明中药培土生金法治疗肺部多重耐药菌感染,能有效提高细菌清除率,缓解临床症状,改善预后。佐以酸甘敛肺

生津止渴之五味子,助参益气,与麦冬共奏收敛阴津之效,黄芩、蜜桑白皮清肺化痰,清除留恋之热邪,也可以下调炎症水平,减轻炎症反应。桔梗、炒苦杏仁,一宣一降,调理气机。当归、丹参活血行血,改善病变局部微循环,促进炎症局部吸收。炙甘草调和诸药,共奏益气养阴,清肺化痰,活血化痰之效。

近年来,中中医药虽在抗耐药菌感染方面取得了一定的疗效,但尚缺乏统一的辨证及疗效标准,中医药治疗抗耐药菌感染仍需一个较长的探索过程,因此,我们要发挥中医中药抗耐药菌特色,探索中西医结合治疗多耐药菌感染的诊疗策略。

2.4 宿主导向的诊疗思路贯穿始终

宿主导向疗法(Host-directed therapy, HDT)是抗感染领域的一种新兴疗法,是通过干扰病原体作用的宿主而非直接作用于病原体起作用的一种疗法。这与中医“以人为本”的思路不谋而合。《素问·刺法论》中言:“正气存内,邪不可干”,《素问·评热病论》中亦云:“邪之所凑,其气必虚”,肺部耐药菌感染正是一个正邪交争的过程,感染宿主对病原菌的反应应成为我们在治疗过程中应该考量的问题,也是我们在抗感染治疗过程中需要进一步研究的问题。我们设想在进一步的研究过程中,通过基础研究、实验研究和严格设计的临床观察等来进一步丰富宿主导向的诊疗思想,通过扶正以增强机体祛邪的能力,根据临床病人处于疾病的不同阶段,兼顾扶正与祛邪的关系,注意扶正不留邪,祛邪不伤正。

参考文献:

- [1]医院获得性肺炎患者多重耐药菌的分布及其感染的易感因素分析[J].抗感染药学,2019,16(01):80-82.
 - [2]李佳颖,李春霖,王玉莹.鲍曼不动杆菌的单药治疗及其联合使用的研究[J].医学信息,2019,32(5):48-51.
 - [3]王丽靖.替加环素治疗多重耐药菌感染重症肺炎的研究进展[J].中国处方药,2019,17(03):40-41.
 - [4]秦逸辉,李毅,余研,等.替加环素联合头孢哌酮舒巴坦对老年多重耐药不动杆菌肺部感染的临床疗效及血浆中 TLR-4、IV-C 及 MMP-9 表达的影响[J].临床肺科杂志,2019,24(02):312-316.
 - [5]彭坤,杨毅.中药抗耐药性细菌研究文献回顾性分析[J].中国研究,2018,31(12):59-63.
 - [6]虞翔,吴叶鉴,冀磊.宿主导向的抗菌和抗病毒治疗[J].国外医药(抗生素分册),2018,39(06):507-521.
- 作者简介:邵明亮(1975—),男,主治医师,研究方向:呼吸道感染性疾病的临床诊疗。
- 刘景平,男,主治医师,研究方向:呼吸道感染性疾病的临床诊疗及呼吸介入方向。