

临床药师参与肠杆菌科细菌感染患者会诊的实践与分析

张瑞雪^{1,2}, 闫素英¹, 齐晓涟^{1*}

1. 首都医科大学宣武医院 药学部, 北京 100053; 2. 首都医科大学 药学院, 北京 100069

【摘要】目的 探讨临床药师参与肠杆菌科细菌感染治疗的策略和关注点。**方法** 回顾性分析首都医科大学宣武医院2015年11月30日至2019年11月30日期间临床药师参与的肠杆菌科细菌感染患者会诊记录, 包括患者一般情况、感染部位、细菌耐药性、会诊前后用药方案、感染相关指标、营养状况及会诊意见采纳情况等。**结果** 本研究共纳入79例患者, 平均年龄为67岁, 以肺部和泌尿系统感染为主, 主要为肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌感染。抗感染方案以 β -内酰胺类、碳青霉烯类和氨基糖苷类的双联抗感染方案为主, 替加环素等药物的加用利于感染的控制。临床药师根据患者情况提供个性化的抗菌方案、营养方案及水电解质调节方案后, 患者感染指标有所改善, 显效率、有效率分别为67.09%和21.52%。会诊前后患者的肝肾功能、血糖及蛋白等指标差异均无统计学意义。会诊意见采纳率为89.87%。**结论** 肠杆菌科细菌是神经内科患者感染重要的病原菌。应用 β -内酰胺类、碳青霉烯类与氨基糖苷类的双联抗感染方案控制感染效果良好。临床药师参与会诊有利于患者用药的有效性和安全性。

【关键词】 临床药师; 神经内科; 肠杆菌科细菌; 肺炎克雷伯菌; 大肠埃希菌; 抗感染治疗

【中图分类号】 R969.3; R378.2

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1672-3384(2021)09-0065-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.013

Practice and analysis of clinical pharmacists' participation in consultation of patients with *Enterobacteriaceae* infections

ZHANG Rui-xue^{1,2}, YAN Su-ying¹, QI Xiao-lian^{1*}

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 Objective To explore the strategies and concerns of clinical pharmacists in the treatment of *Enterobacteriaceae* bacterial infection. **Methods** The consultation records of patients with bacterial infection of *Enterobacteriaceae* attended by clinical pharmacists in Xuanwu Hospital Capital Medical University from November 30, 2015 to November 30, 2019 were retrospectively analyzed. The information was collected including patients' general information, infected site, bacterial resistance, medication regimen before and after consultation, infection-related indicators, nutritional status and the adoption of consultation advice. **Results** A total of 79 patients with an average age of 67 years were included in this study. Most of the patients were diagnosed with lung and urinary tract infections, mainly caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The main anti-infection regimens were β -lactams, carbapenems and aminoglycosides, and the addition of Tigecycline and other drugs was beneficial to the control of infection. Based on the patients' conditions, clinical pharmacist provided personalized antimicrobial programs, nutrition programs and water and electrolyte regulation programs the infection indexes of patients were improved after pharmacist consultation, the significant efficiency and effective rate were 67.09% and 21.52%, respectively. There were no significant differences in liver and kidney function, blood glucose and protein before and after consultation. The adoption rate of consultation advice was 89.87%. **Conclusion** *Enterobacteriaceae* bacterial is an important pathogen of infection in neurology department of the hospital. The combined anti-infection regimens of β -lactam antibiotics, carbapenems and

*通信作者: 齐晓涟, E-mail: qxlxw@163.com

aminoglycosides were applied to control the infection and obtained good clinical effects. The efficacy and safety of patients' drug use can benefit from the participation of clinical pharmacists in the consultation.

【Key words】clinical pharmacist; department of neurology; *Enterobacteriaceae* infections; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; anti-infective regimen

随着广谱抗菌药物的广泛使用,革兰阴性菌的耐药性逐渐增加,感染治疗难度也随之增加^[1]。根据2019年中国细菌耐药监测网数据报告,来自国内主要地区36所三级医院的抗菌药物敏感性试验发现肠杆菌科细菌占有所有分离菌株的43.1%,主要为大肠埃希菌(44.2%)和肺炎克雷伯菌(33.4%)^[2]。近年来肠杆菌科细菌的耐药性问题日趋严重,特别是肺炎克雷伯菌不仅每年分离率稳步上升,对碳青霉烯类的耐药率更是迅速升高^[3]。对于肠杆菌科细菌,特别是耐碳青霉烯类的菌种,感染的治疗需要结合感染部位和严重程度、耐药菌流行病学特征和药敏试验结果、抗菌药物的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)/药效学(pharmacodynamics, PD)特点等综合考虑^[4-6]。本文对首都医科大学宣武医院神经内科临床药师参与的肠杆菌科细菌感染病例会诊进行回顾性分析,总结肠杆菌科细菌感染的特点、临床药师参与感染治疗的用药特点以及监护患者的相关指标,为临床药师参与肠杆菌科细菌感染的救治和监护提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2015年11月30日至2019年11月30日期间该院临床药师完成的神经内科会诊中,有细菌培养结果且明确培养出肠杆菌科细菌(肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及产酸克雷伯菌)的病例。

1.2 方法

会诊过程中,临床药师根据患者感染情况、肝肾功能采取抗菌药物的品种增减、更换以及剂量的增减等方案,并适时提供化痰方案;并为营养不足、肾前性肾衰竭及电解质紊乱的患者提供营养方案、补水方案以及电解质补充方案。对会诊患者一般情况、感染部位、细菌耐药性、会诊前后用药方案、感染相关指标、营养状况及会诊意见采纳情况进行归纳分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0进行数据处理,计量资料用均

数±标准差表示,计数资料用例数和百分数表示;两组计量资料比较采用配对样本 t 检验,多个样本计量资料均数比较采用单因素方差分析。统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共纳入79例患者,男性54例(68.4%),女性25例(31.6%),平均年龄为(67±18)岁;原发疾病包括急性脑梗死(60例)、脑出血(1例)、颅内感染(4例)、视神经脊髓病变(4例)、自身免疫性脑炎(3例)、多发性硬化(2例)、帕金森病(2例)、格林巴利综合征(1例)、癫痫(1例)及重度肌无力(1例)。

2.2 会诊前后抗菌药物使用情况及会诊意见采纳情况

会诊前使用较多的抗菌药物包括头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林舒巴坦、亚胺培南西司他丁钠及依替米星;会诊后主要为头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林舒巴坦及亚胺培南西司他丁钠。会诊前使用单药抗感染方案的患者有39例、双联方案30例及多药方案4例;会诊后分别为24例、45例和9例;会诊前后未使用抗菌药物的患者分别有6例和1例。临床药师的会诊意见主要包括抗菌药物的品种更换、品种增加和未调整3种,分别为40例、20例及15例(剩余4例为3种意见的组合);其中71例(89.87%)会诊意见得到了临床医师的认可并执行。具体用药方案及会诊意见采纳情况见表1。

2.3 会诊前后感染指标比较

本研究关注的感染相关指标包括体温、白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比(neutrophilic granulocyte percentage, NEUT%)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP);针对感染指标异常的患者,临床药师根据药敏结果、患者状况及肝肾功能进行了抗菌方案的调整。在79例会诊病例中,会诊后体温或炎症指

表1 主要抗感染用药方案在会诊前后使用情况及会诊意见采纳情况

抗感染用药方案	会诊前(例)	会诊后(例)	会诊意见采纳情况[例(%)]
单药治疗方案	39	24	36(92.31)
β-内酰胺类	32	19	31(96.88)
β-内酰胺酶抑制剂合剂	15	5	15(100.00)
β-内酰胺类单剂	8	8	7(87.50)
碳青霉烯类	9	6	9(100.00)
氨基糖苷类	5	2	4(80.00)
喹诺酮类	1	1	1(100.00)
替加环素	1	1	0(0.00)
磷霉素	—	1	—
双联抗感染方案	30	45	24(80.00)
β-内酰胺酶抑制剂合剂+氨基糖苷类/喹诺酮类	12	20	10(83.33)
β-内酰胺酶抑制剂合剂+米诺环素/磷霉素/复方磺胺甲噁唑	2	6	2(100.00)
β-内酰胺酶抑制剂合剂+万古霉素	2	0	2(100.00)
β-内酰胺类单剂+氨基糖苷类	3	6	0(0.00)
β-内酰胺类单剂+复方磺胺甲噁唑	0	1	0(0.00)
替加环素+β-内酰胺类单剂/氨基糖苷/复方磺胺甲噁唑/阿奇霉素	2	4	1(50.00)
碳青霉烯类+复方磺胺甲噁唑/妥布霉素	2	0	2(100.00)
碳青霉烯类+氨基糖苷类/喹诺酮	2	3	2(100.00)
碳青霉烯类+万古霉素/酶抑制剂	3	2	2(100.00)
氨基糖苷类+万古霉素/替考拉宁/阿奇霉素	2	3	2(100.00)

注:—表示无相关数据;含β-内酰胺酶抑制剂的复方制剂包括哌拉西林舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦,不含β-内酰胺酶抑制剂的头孢类和青霉素类包括头孢他啶、头孢曲松、头孢地尼、头孢克肟、阿莫西林,糖肽类包括万古霉素和替考拉宁;会诊前未使用抗菌药物的6例患者中有5例(83.3%,5/6)采纳了药师意见;会诊前使用多药方案4例中有3例(75%,3/4)采纳了药师意见

标下降的有53例,显效率为67.09%;会诊后体温及炎症指标均下降的有17例,有效率为21.52%。会诊前后的体温($P=0.001$)和CRP水平($P=0.032$)差异有统计学意义。见表2。

表2 会诊前后感染指标的变化情况($\bar{x}\pm s$)

时间	体温(°C)	WBC值($\times 10^9/L$)	NEUT%	PCT($\mu g/L$)	CRP(mg/L)
会诊前	37.8±1.0	11.3±5.2	76.7±11.6	0.6±1.4	71.0±85.1
会诊后	37.2±0.9	9.9±3.7	74.1±9.7	0.5±1.0	35.4±29.5
P值	0.001	0.260	0.091	0.328	0.032

注:WBC表示白细胞;NEUT%表示中性粒细胞百分比;PCT表示降钙素原;CRP表示C反应蛋白

2.4 会诊前后其他检验指标比较

本研究还关注患者会诊前后的白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PAB)、肝肾功能、血糖水平的变化情况。临床药师为ALB、PAB异常降低的患者提供了营养方案,主要根据患者体质量、代谢情

况计算每日所需总能量,并根据患者进食情况为患者提供个性化的提供肠内或肠外营养配比。会诊后超过50%的病例营养指标有所升高,同时感染指标也好转;通过补水等措施,会诊后超过50%的患者肾功能不全有所改善;对于肝功能异常的患者,采用了加用保肝药等建议,使丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶升高($>40 \mu/L$)的病例数分别从26例和16例降低到11例和3例。另外,超过50%(23例)的患者会诊后血糖水平有所下降,其中有9例是耐药肠杆菌感染的病例。但由于个别患者病情进展,会诊后丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和血糖水平升幅较高,导致会诊后整体水平升高。具体情况见表3。

3 讨论

3.1 感染一般情况

本研究中患者的感染部位以肺部和泌尿系统为主,符合肠杆菌科细菌感染的分布特点^[2]。致病菌主

表3 会诊前后其他检验指标的变化情况($\bar{x} \pm s$)

时间	ALB(g/L)	PAB(mg/L)	肌酐清除率(mL/min)	ALT(U/L)	AST(U/L)	Glu(mmol/L)
会诊前	30±5	182±98	97±47	41±34	34±19	9±4
会诊后	31±4	191±90	100±51	51±38	40±28	9±5
P值	0.44	0.49	0.81	0.31	0.27	0.88

注:ALB表示白蛋白;PAB表示前白蛋白;ALT表示丙氨酸氨基转移酶;AST表示天冬氨酸氨基转移酶;Glu表示葡萄糖

要为肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,分别为50例(63.3%)和20例(25.3%),其中多重耐药菌分别占40%和30%;肺炎克雷伯菌的分离率、耐药率均高于大肠埃希菌,符合我国细菌耐药性监测趋势^[3],但两者耐药率均高于2019年中国细菌耐药监测网的数据,可能与此次会诊中的患者年龄大、基础疾病多、免疫力低下及长期应用抗菌药物有关^[2,4,7-8]。

3.2 用药合理性

会诊后 β -内酰胺酶抑制剂合剂的使用频次明显升高,符合超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)肠杆菌科细菌的治疗原则^[5];氨基糖苷类特别是依替米星的联合使用较多,是由于安全性较好^[9]。另外会诊后复方磺胺甲噁唑、替加环素、磷霉素和米诺环素等药物的使用也有所增加,上述药物主要用于治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的感染^[5,10]。

大多数产ESBLs细菌的感染仅需单药治疗,仅少数严重感染患者尤其是存在合并非发酵菌感染危险因素的可联合用药^[5]。本研究使用双联抗感染方案的患者中,45%为多种病原体合并感染或多处感染,其中2/3的患者合并铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌及嗜麦芽窄食单胞菌等非发酵菌的感染,联合用药合理。

本研究提示 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂/碳青霉烯类+氨基糖苷类/喹诺酮类是最常用的抗肠杆菌科细菌感染方案;严重感染可以联合较高剂量的抗CRE新药。

3.3 会诊关注的感染指标

会诊前后的感染指标变化提示临床药师会诊后患者感染得到有效控制。临床常用的感染监测指标中WBC易受多种因素影响且特异性低,病原菌培养费时且有时存在假阳性,因而需要特异性更高的感染指标辅助诊断^[11]。PCT用于细菌感染的诊断特异性较好,但不同患者在炎性指标的表达式上存在差异,因

而可以联合敏感型较高的CRP值作为感染的有效性监测指标^[12]。在研究中,PCT和CRP的联合检测率欠佳,临床药师应提醒医师重视PCT和CRP的检测,以更好地判断患者感染状况。

3.4 营养状况、肝肾功能及血糖情况

ALB、PAB是营养状况评价的有效指标^[13],PAB作为肝细胞合成的负急性时相反应蛋白,急性炎症易被消耗,是细菌性感染较为重要的辅助参考指标^[14]。感染控制后机体的消耗减少,ALB升高,同样可以作为感染控制的间接指标^[15]。低蛋白血症会导致抗菌药物蛋白结合率(protein binding, PB)小,游离浓度高,特别是头孢哌酮、替加环素等高PB的药物易引起不良反应^[16],尤其是对于肝肾功能差、代谢慢的老年患者。因而抗感染治疗中也需要关注ALB、PAB的变化。

对于肾功能不全患者,常需要降低抗菌药物用药剂量或延长用药间隔以避免不良反应^[16]。本研究中很少有患者因肾功能下降减少抗菌药物的剂量,对于尿素氮肌酐比值>20的可能为肾前性肾功能衰竭患者,临床药师通过及时补液扩容、增加肾脏灌注来改善患者肾功能,避免用药不足、提高抗感染疗效^[17]。由于肝脏代谢异常时抗菌药物易蓄积而引发不良反应,所以临床药师也需注意患者肝功能状况^[18]。

血糖异常升高是多重耐药菌感染的危险因素^[19],会诊后随着感染控制,血糖值也改善。提醒临床药师在处理感染患者时也需关注血糖的控制。

3.5 会诊依从性

本次研究中会诊意见接受率很高,离不开临床药师在日常临床工作中与医师建立的良好沟通,临床药师需要在临床工作中找准位置,与医师合作共赢,以期为患者提供更加合理、安全、有效、经济的用药方案^[20]。

综上所述,耐药性逐年增加的肠杆菌科细菌作为神经内科患者特别是老年患者感染相关的重要病原菌,及时提供安全且合理的抗菌治疗十分重要。临床药师作为药学专业人员,通过全面分析评估病原体特

点、抗菌药物PK/PD特性以及患者肝肾功能、营养状况等,结合药敏结果,协助医师为患者提供更加安全、有效、合理的抗菌治疗方案,有利于患者健康的恢复。

【参考文献】

- [1] 温晓峥.我院肠杆菌科细菌感染及耐药性分析[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(28):58-60.
- [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
- [3] 田磊,陈中举,孙自镛,等.2005-2014年CHINET肠杆菌属细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2016,16(3):275-283.
- [4] 时黎明.碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染的临床流行病学研究[J].中外医疗,2018,37(20):7-9.
- [5] 周华,李光辉,陈佰义,等.中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(24):1847-1856.
- [6] 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.
- [7] 刘红钊,张保朝.老年脑卒中住院患者肺部感染的危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(8):47-48.
- [8] Lee H S, Moon J, Shin H R, et al. Pneumonia in hospitalized neurologic patients: trends in pathogen distribution and antibiotic susceptibility[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8(1):25-32.
- [9] 谢法红,张新健,李德东,等.1997-2017年依替米星研究的文献计量分析[J].中国药物应用与监测,2018,15(5):303-306.
- [10] 徐鹏鹏,葛瑛.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染治疗研究进展

- [J].中国感染与化疗杂志,2019,19(6):680-686.
- [11] 操金金,崔凡,刘福荣,等.降钙素原、C-反应蛋白、红细胞沉降率与白细胞计数联合检测在呼吸道感染诊断中的应用价值[J].中国医药导报,2020,17(10):161-164.
- [12] 王燕,付雪莹,胡岚,等.血清铁蛋白、降钙素原和C反应蛋白在感染性疾病诊断中的临床意义[J].中国医师杂志,2018,20(5):661-663.
- [13] 王辰,王建安.内科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:696-697,1145-1147.
- [14] 游勇,许昌成.前白蛋白(PA)、C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)联合检测在老年细菌性肺炎诊断中的应用价值研究[J].实验与检验医学,2017,35(3):411-413,424.
- [15] 李湘燕,吕媛.低蛋白血症对危重症患者抗菌药物疗效的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(8):600-603.
- [16] 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.
- [17] Dishart M K, Kellum D J A. An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure[J].Drugs,2000,59(1):79-91.
- [18] 罗继名,徐萍.肝功能不全患者抗菌药物的选择[J].中南药学,2006,4(1):73-74.
- [19] 谢朝云,李耀福,蒙桂鸾,等.老年慢性肺源性心脏病合并肺部多重耐药菌感染相关因素分析[J].解放军医药杂志,2020,32(1):56-59.
- [20] 贺沙沙,王燕萍.临床药师在抗菌药物合理应用中的作用分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(4):176-177.

收稿日期:2021-01-20

本文编辑:任洁