

感染病原鉴定和抗生素精准治疗

广州军区广州总医院 重症医学科



广州军区广州总医院 (陆总)
General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA





提 要

- 病历介绍
 - 细菌耐药问题严峻
 - 抗菌治疗和细菌耐药
 - 经验性治疗策略
 - 精准目标性治疗：病原鉴定
-



一、CRKP血流感染病例介绍



病史

- 赵X，54岁，女，身目黄2年，高热3天，2018年5月22日入院
- 2年前无明显诱因身目黄染，当地医院CT检查示：胆总管下段十二指肠乳头开口占位，ERCP取出胆道结石黄染好转；2月前无明显诱因呕血约400ml，行曲张静脉套扎术；1月前黑便无呕血，胃镜示胃窦重度静脉曲张，后出现3次呕血，2次黑便，第3次呕血出现肝昏迷；5月4日CT示：肝硬化；脾脏增大，食管胃底及脾静脉曲张、门静脉高压，门肾静脉分流；CTA示肝动脉肝内分支纤细；3天前无明显诱因寒战高热
- 既往史：2年前肝硬化，诊断IAH，未系统治疗；反复使用头孢类、酶抑制剂挤感染治疗



入院诊断

- 发热查因
 - 急性胆管炎？
- 肝内多发石并感染
- 自身免疫性肝病
- 失代偿期肝硬化（自身免疫性，胆汁淤积性）



诊疗经过—肝胆外科

- ❑ 肝支持：护肝、退黄、抑酸、补充白蛋白及利尿等治疗
- ❑ 感染综合处理
 - 头孢哌酮舒巴坦+奥硝唑经验性抗感染
 - 前期5-23血培养大肠埃希菌（厄他培南s），更换厄他培南
 - 5月31日始每日畏寒发热1-2次，体温达40℃（弛张热），6月1日抗生素升级为亚胺培南西司他丁+替考拉宁
 - 6月3日始多次血培养提示多重耐药肺炎克雷伯菌（CRKP），亚胺培南西司他丁+替加环素抗感染治疗
- ❑ 肝移植： 6月5日肝移植，术前联合抗感染
 - 适应征：肝硬化失代偿期，感染病灶为肝内，常规无法完全处理
 - 相对禁忌症：血流感染，全身情况稳定

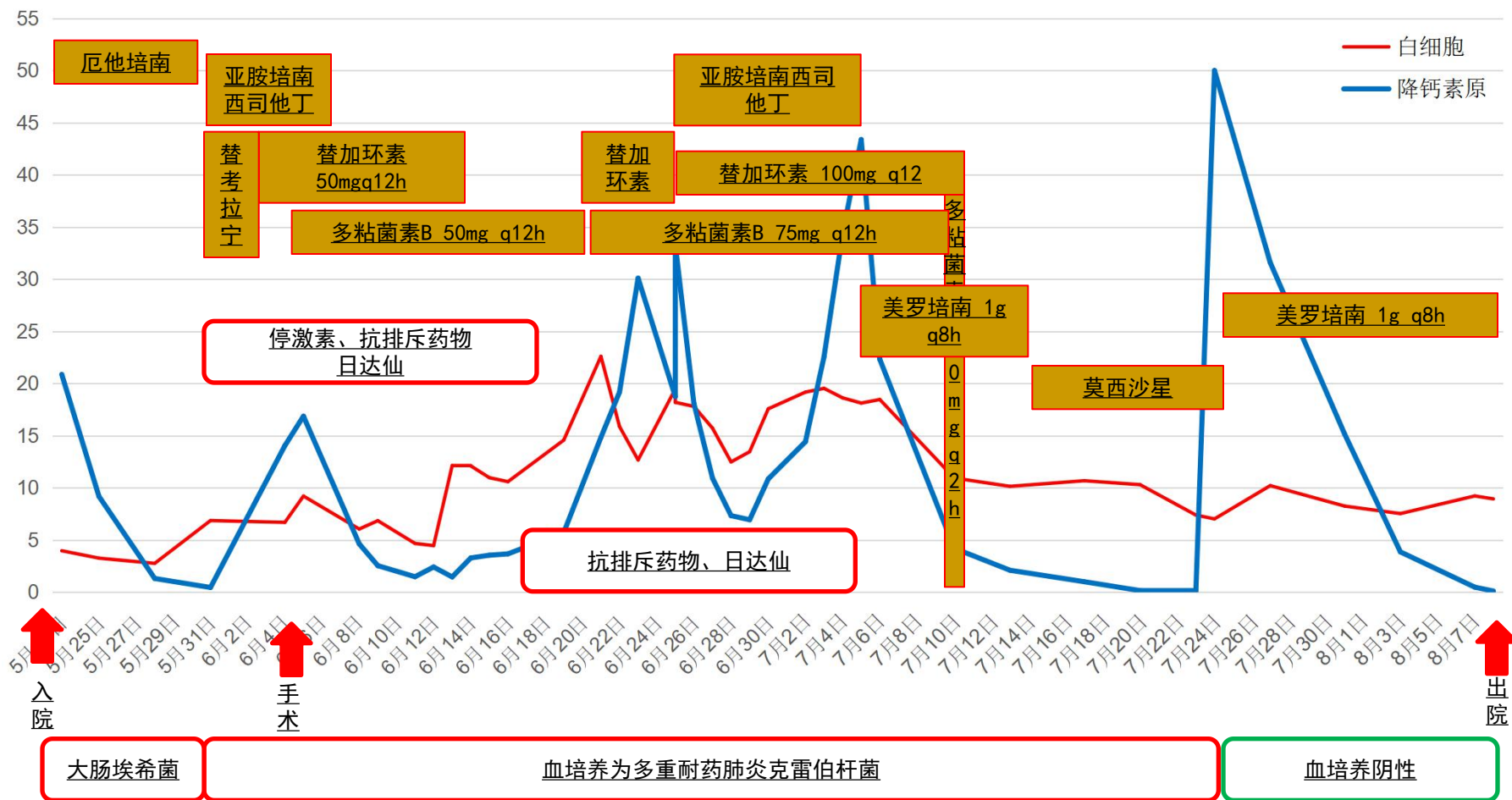


诊疗经过一术后

- 术中：原位肝移植术（经典式），术中出血量大，循环不稳定
- 术后ICU
 - 处理：肝移植常规监测处理；免疫方案调整；替加环素（双倍）+多粘菌素B+卡泊芬净
 - 临床转归：体征平稳，次日拔管，无发热、畏寒，肝功能常态恢复
 - 病原学转归：术后第2天双侧静脉血培养CRPK，PCT无明显升高
- 术后肝胆外科：术后第3天转肝胆外科
 - 抗感染：多粘菌素B 为基础联合治疗
 - 临床转归：全身情况良好，肝肾功能稳定，营养状态改善（8月8日）
 - 病原学转归：多次CRPK阳性，7月25日血培养结果阴性



抗生素使用概况



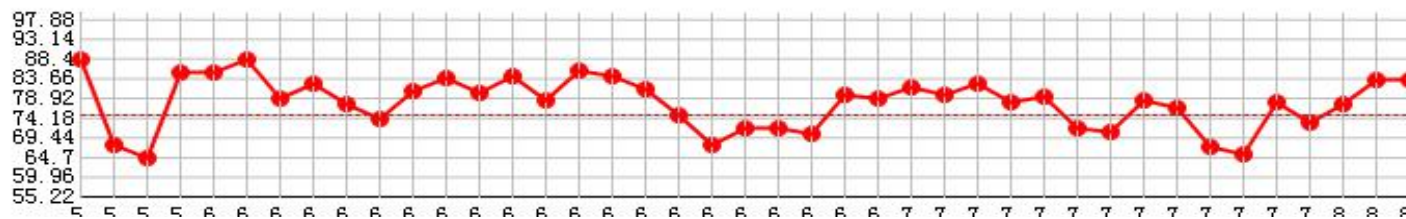


辅助检查--感染指标

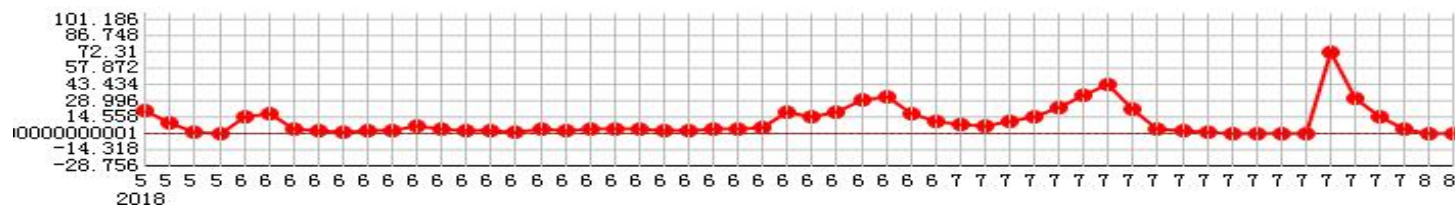
白细胞变化趋势图



中性粒细胞%变化趋势图



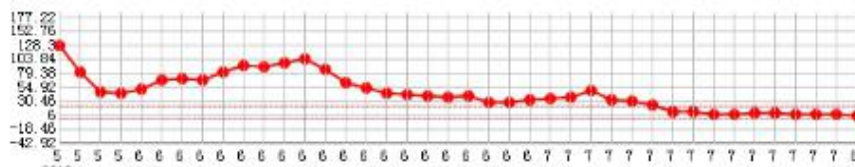
降钙素原变化趋势图



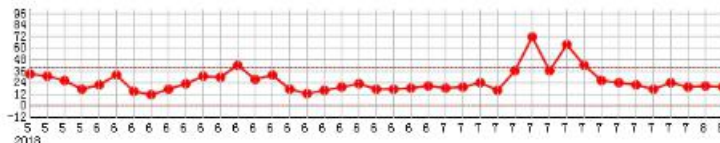


辅助检查--肝肾功能

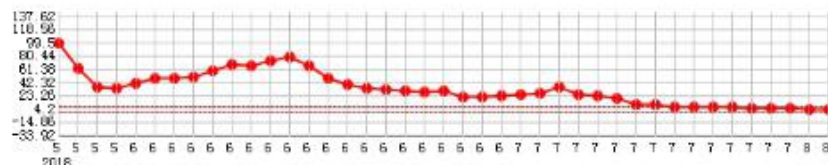
总胆红素变化趋势图



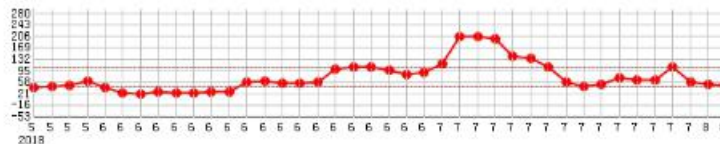
谷草转氨酶变化趋势图



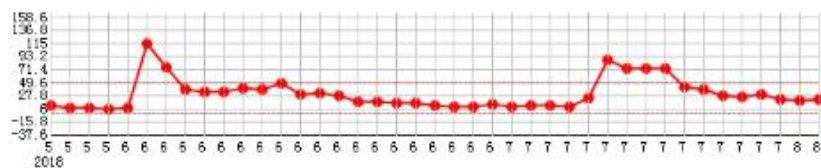
直接胆红素变化趋势图



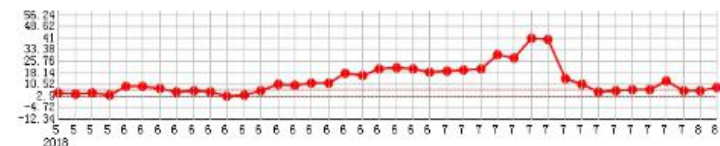
肌酐变化趋势图



谷丙转氨酶变化趋势图



尿素氮变化趋势图

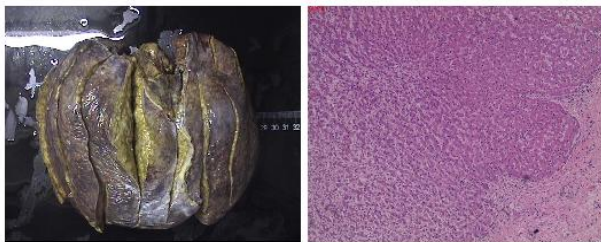




辅助检查

姓名：赵仁香 性别：女 年龄：54岁 籍贯：广州市越秀区 病理号：331715
送检科室：肝胆外科病区 送检医生：郑于剑 申请日期：2018-6-6 门诊号：
住院号 Y0510746

附图：



检查所见：

病肝+胆囊：送检灰褐色肝全切标本一具，大小21cmx15cmx10cm，重1000克，肝组织表面已被临床切开，切面灰黄灰褐色实质性，多结节状，结节直径0.2cm-0.5cm，切面胆管扩张。上附胆囊一枚，大小8cmx4cmx2cm，沿底部剪开，内含墨绿色胆汁及数枚灰褐色结石，结石直径0.1cm-0.6cm，囊内壁光滑，囊壁厚0.2cm-0.4cm。
供肝组织：送检灰粉色小组织一枚，大小0.5cmx0.4cmx0.2cm。

病理诊断：

（病肝及胆囊）小结节性肝硬化，肝小叶及间质多灶片状坏死，肝细胞内广泛淤胆，残存肝细胞脂肪变性，肝窦扩张；汇管区纤维结缔组织增生、胶原化，急性及慢性炎细胞灶性聚集。肝门脉管断端未见特殊。慢性胆囊炎，胆囊结石。
（供肝组织）肝小叶结构保存，个别肝细胞肿胀变性，汇管区少许慢性炎细胞浸润。

检查类型：PETCT 申请医生：郑于剑 申请时间：2018-6-29 8:11:58 报告时间：
检查状态：初步报告 检查医生： 检查时间：2018-6-29 8:42:43 12183835
检查项目：PET/CT全身扫描（）

检查报告

扫描范围：自头至骨盆。扫描范围包括颈部、胸部、腹部、盆腔及下肢。扫描范围与申请单一致。

腰1椎体变扁，放射性摄取未见明显增高；全身骨髓放射性摄取弥漫轻度增高，SUV最大值为2.5，平均值为2.1，CT于上述部位未见明显骨质破坏征象。

印象：

- 1、原位肝移植术后，移植肝周及肝门手术区及腹壁手术切口广泛多发条片状代谢轻度增高影，伴肝周积气、积液，考虑为术后改变伴感染，建议治疗后复查。
- 2、原位肝移植术后，移植肝内胆管少量积气。
- 3、脾大；少量腹水；胆囊术后缺如；胃底静脉曲张术后改变。
- 4、全身骨髓代谢弥漫轻度增高，考虑为反应性增生，请结合临床。
- 5、双侧胸膜局限性增厚、粘连；子宫多发肌瘤伴钙化；左侧乳腺小钙化灶；腰1椎体陈旧性压缩性骨折。
- 6、全身其它部位PET/CT显像未见明显异常。

建议：

无

- 病肝：肝硬化、肝小叶和间质多灶性坏死
- 供肝：肝小叶结构正常，少许肝细胞变性

全身PET-CT示：移植肝积气
积液，肝内胆管少量积气



辅助检查—血培养（术前）

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香

ID 号: Y0510746

标本类型: 静脉血

标本编号: 531205

性别: 女

住院号: 648292

检验日期: 2018/05/31

申请医生: 郑于剑

年龄: 54 岁

科室: 肝胆外科病区

床 号: 2

(检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌肺炎亚种

抗生素	MIC	KB	药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB	药敏	R	I	S
ESBL检测	Neg		-				环丙沙星	4		R			
氨苄西林/舒巴坦	32		R				左氧氟沙星	8		R			

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香

ID 号: Y0510746

标本类型: 静脉血

标本编号: 604214

性别: 女

住院号: 648292

检验日期: 2018/06/04

申请医生: 郑于剑

年龄: 54 岁

科室: 肝胆外科病区

床 号: 2

(检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香

ID 号: Y0510746

标本类型: 静脉血

标本编号: 605227

性别: 女

住院号: 648292

检验日期: 2018/06/05

申请医生: 段鹏凯

年龄: 54 岁

科室: ICU病区

床 号: 1

(检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌

抗生素	MIC	KB	药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB	药敏	R	I	S
哌拉西林/他唑巴坦	128		R				替加环素	0.5		S			
头孢他啶	64		R				粘菌素	0.5		S			
头孢哌酮/舒巴坦	64		R				复方新诺明	320		R			
头孢吡肟	32		R										
氟曲南	64		R										
亚胺培南	16		R										
美罗培南	16		R										
阿米卡星	64		R										
妥布霉素	16		R										
环丙沙星	4		R										
左氧氟沙星	8		R										
多西环素	1		S										
米诺环素	4		S										

(说明: S - 敏感, R - 耐药, I - 中介, 单位: mm)

最终评语: 本菌为产碳青霉烯酶菌株

6月5日

采集时间: 接收时间: 2018/06/05 20:59 报告时间: 2018/06/08 10:20 检验者: 黄光燕 复核者: 陈加丹

肝移植术前血培养结果



辅助检查—血培养（术后）

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香 ID 号: Y0510746 标本类型: 静脉血 标本编号: 611211
性别: 女 住院号: 648292 检验日期: 2018/06/11 申请医生: 郑于剑
年龄: 54 岁 科室: 肝胆外科病区 床号: 38 (检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌

抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S
哌拉西林/他唑巴坦	128	R				替加环素	0.5	S			
头孢他啶	64	R				粘菌素	0.5	S			
头孢哌酮/舒巴坦	64	R				复方新诺明	320	R			
头孢吡肟	32	R									
氯曲南	64	R									
亚胺培南	16	R									
美罗培南	16	R									
阿米卡星	64	R									
妥布霉素	16	R									
环丙沙星	4	R									
左氧氟沙星	8	R									
多西环素	1	S									
米诺环素	4	S									

(说明: S - 敏感, R - 耐药, I - 中介, 单位: mm)

最终评语: 本菌为产碳青霉烯酶菌株

6月11日

采集时间: 接收时间: 2018/06/11 09:00 报告时间: 2018/06/14 09:03 检验者: 黄晓燕 复核者: 黄晓燕

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香 ID 号: Y0510746 标本类型: 静脉血 标本编号: 622203
性别: 女 住院号: 648292 检验日期: 2018/06/22 申请医生: 郑于剑
年龄: 54 岁 科室: 肝胆外科病区 床号: 38 (检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌

抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S
哌拉西林/他唑巴坦	128	R				替加环素	0.5	S			
头孢他啶	64	R				粘菌素	0.5	S			
头孢哌酮/舒巴坦	64	R				复方新诺明	320	R			
头孢吡肟	32	R									
氯曲南	64	R									
亚胺培南	16	R									
美罗培南	16	R									
阿米卡星	64	R									
妥布霉素	16	R									
环丙沙星	4	R									
左氧氟沙星	8	R									
多西环素	1	S									
米诺环素	4	S									

(说明: S - 敏感, R - 耐药, I - 中介, 单位: mm)

6月22日

采集时间: 2018/06/22 07:25 接收时间: 2018/06/22 09:17 报告时间: 2018/06/24 10:51 检验者: 邱政 复核者: 邱政

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香 ID 号: Y0510746 标本类型: 静脉血 标本编号: 613203
性别: 女 住院号: 648292 检验日期: 2018/06/13 申请医生: 蔡庆
年龄: 54 岁 科室: 肝胆外科病区 床号: 38 (检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌

抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S
哌拉西林/他唑巴坦	128	R				替加环素	0.5	S			
头孢他啶	64	R				粘菌素	0.5	S			
头孢哌酮/舒巴坦	64	R				复方新诺明	320	R			
头孢吡肟	32	R									
氯曲南	64	R									
亚胺培南	16	R									
美罗培南	16	R									
阿米卡星	64	R									
妥布霉素	16	R									
环丙沙星	4	R									
左氧氟沙星	8	R									
多西环素	1	S									
米诺环素	4	S									

(说明: S - 敏感, R - 耐药, I - 中介, 单位: mm)

6月13日

采集时间: 接收时间: 2018/06/13 10:05 报告时间: 2018/06/15 08:32 检验者: 陈初 复核者: 李建勋

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单

姓名: 赵仁香 ID 号: Y0510746 标本类型: 痰 标本编号: 626037
性别: 女 住院号: 648292 检验日期: 2018/06/26 申请医生: 郑于剑
年龄: 54 岁 科室: 肝胆外科病区 床号: 38 (检验结果仅对该标本负责)

菌名: 肺炎克雷伯菌 菌落计数: 10^5

抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S
哌拉西林/他唑巴坦	128	R				替加环素	2	S			
头孢他啶	64	R				粘菌素	16	R			
头孢哌酮/舒巴坦	64	R				复方新诺明	320	R			
头孢吡肟	32	R									
氯曲南	64	R									
亚胺培南	16	R									
美罗培南	16	R									
阿米卡星	64	R									
妥布霉素	16	R									
环丙沙星	4	R									
左氧氟沙星	8	R									
多西环素	4	S									
米诺环素	8	I									

(说明: S - 敏感, R - 耐药, I - 中介, 单位: mm)

6月26日

采集时间: 接收时间: 2018/06/26 14:56 报告时间: 2018/06/30 09:01 检验者: 李建勋 复核者: 李建勋



辅助检查一血培养（术后）

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单												
姓名: 赵仁香	ID 号: Y0510746	标本类型: 静脉血		标本编号: 725242								
性别: 女	住院号: 648292	检验日期: 2018/07/25		申请医生: 陆树桐								
年龄: 54 岁	科室: 肝胆外科病区	床号: 38		(检验结果仅对该标本负责)								
菌名: 肺炎克雷伯菌												
抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S	抗生素	MIC	KB 药敏	R	I	S	
哌拉西林/他唑巴坦	128		R			粘菌素	0.5		S			
头孢他啶	64		R			复方新诺明	320		R			
头孢噻肟/舒巴坦	64		R									
头孢吡肟	32		R									
氯曲南	64		R									
亚胺培南	16		R									
美罗培南	16		R									
阿米卡星	64		R									
妥布霉素	16		R									
环丙沙星	4		R									
左氧氟沙星	8		R									
多西环素	8		I									
米诺环素	16		R									
(说明: S - 敏感, R - 耐药, I - 中介, 单位: mm)												
采集时间: 接收时间: 2018/07/25 21:20 报告时间: 2018/07/31 09:35 检验者: 陆树桐 复核者: 陈丽丹												

7月25日

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单												
姓名: 赵仁香	ID 号: Y0510746	类别: 跨省医保		标本编号: 726251								
性别: 女	住院号: 648292	备注:		标本类型: 静脉血								
年龄: 54 岁	科室: 肝胆外科病区	床号: 38										
项目名称												
无厌氧菌生长 Neg												
7月26日												
申请医生: 陆树桐 接收时间: 2018-7-26 21:25:05 检验者: 马丽霞 复核者: 陈丽丹												
采集时间: 报告时间: 2018/08/01 09:33 注: 检验结果仅对该标本负责, 如有疑问, 请立即反馈。												

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单												
姓名: 赵仁香	ID 号: Y0510746	类别: 跨省医保		标本编号: 726252								
性别: 女	住院号: 648292	备注:		标本类型: 静脉血								
年龄: 54 岁	科室: 肝胆外科病区	床号: 38										
项目名称												
无需菌生长 Neg												
7月26日												
申请医生: 陆树桐 接收时间: 2018-7-26 21:25:36 检验者: 马丽霞 复核者: 陈丽丹												
采集时间: 报告时间: 2018/08/01 09:33 注: 检验结果仅对该标本负责, 如有疑问, 请立即反馈。												



辅助检查—免疫功能

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单				
姓名: 赵仁香	I D号: Y0510746	类别: 自费	标本编号: 3	
性别: 女	住院号: 648292	备注:	标本类型: 全血	
年龄: 54岁	科室: 肝胆外科病E/2	诊断: 发热原因待查		
项目名称	结果	单位	参考值	测试方法
T细胞(CD3+)	52.34	%	50 -- 84	流式细胞法
T细胞绝对值(CD3)	139 ↓	个/uI	690 -- 2540	流式细胞法
辅助T细胞(CD4+/3)	42.32	%	27 -- 51	流式细胞法
辅助T细胞绝对值(CD4/3)	112 ↓	个/uI	410 -- 1590	流式细胞法
抑制T细胞(CD8+/3)	8.28 ↓	%	15 -- 41	流式细胞法
抑制T细胞绝对值(CD8/3)	22 ↓	个/uI	190 -- 1140	流式细胞法
CD4+/CD8+比率	5.11 ↑		0.82 -- 2.56	流式细胞法
NK细胞(CD16+/56+/45)	12.88	%	5 -- 27	流式细胞法
NK细胞绝对值(CD16/56/45)	34 ↓	个/uI	90 -- 590	流式细胞法
B细胞(CD19+/45)	33.91 ↑	%	6 -- 25	流式细胞法
B细胞绝对值(CD19/45)	90	个/uI	90 -- 660	流式细胞法

申请医生: 郑于剑 接收时间: 2018/05/23 07:42 检验者: 唐欣萍 复核者: 李敏
采集时间: 2018/05/24 10:38 报告时间: 2018/05/24 10:38 注: 检验结果仅对该标本负责, 如有疑义, 请立即反馈。

5月23日

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单				
姓名: 赵仁香	I D号: Y0510746	类别: 自费	标本编号: 15	
性别: 女	住院号: 648292	备注:	标本类型: 全血	
年龄: 54岁	科室: 肝胆外科病E/38	诊断: 肝移植术后		
项目名称	结果	单位	参考值	测试方法
T细胞(CD3+)	38.82 ↓	%	50 -- 84	流式细胞法
T细胞绝对值(CD3)	349 ↓	个/uI	690 -- 2540	流式细胞法
辅助T细胞(CD4+/3)	31.16	%	27 -- 51	流式细胞法
辅助T细胞绝对值(CD4/3)	281 ↓	个/uI	410 -- 1590	流式细胞法
抑制T细胞(CD8+/3)	6.24 ↓	%	15 -- 41	流式细胞法
抑制T细胞绝对值(CD8/3)	56 ↓	个/uI	190 -- 1140	流式细胞法
CD4+/CD8+比率	4.99 ↑		0.82 -- 2.56	流式细胞法
NK细胞(CD16+/56+/45)	11.78	%	5 -- 27	流式细胞法
NK细胞绝对值(CD16/56/45)	106	个/uI	90 -- 590	流式细胞法
B细胞(CD19+/45)	48.81 ↑	%	6 -- 25	流式细胞法
B细胞绝对值(CD19/45)	439	个/uI	90 -- 660	流式细胞法

申请医生: 郑于剑 接收时间: 2018/06/15 07:47 检验者: 唐欣萍 复核者: 李敏
采集时间: 2018/06/15 07:34 报告时间: 2018/06/15 14:34 注: 检验结果仅对该标本负责, 如有疑义, 请立即反馈。

6月15日

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单				
姓名: 赵仁香	I D号: Y0510746	类别: 跨省医保	标本编号: 17	
性别: 女	住院号: 648292	备注:	标本类型: 全血	
年龄: 54岁	科室: 肝胆外科病E/38	诊断: 肝移植术后		
项目名称	结果	单位	参考值	测试方法
T细胞(CD3+)	49.39 ↓	%	50 -- 84	流式细胞法
T细胞绝对值(CD3)	550 ↓	个/uI	690 -- 2540	流式细胞法
辅助T细胞(CD4+/3)	41.33	%	27 -- 51	流式细胞法
辅助T细胞绝对值(CD4/3)	460	个/uI	410 -- 1590	流式细胞法
抑制T细胞(CD8+/3)	6.33 ↓	%	15 -- 41	流式细胞法
抑制T细胞绝对值(CD8/3)	70 ↓	个/uI	190 -- 1140	流式细胞法
CD4+/CD8+比率	6.53 ↑		0.82 -- 2.56	流式细胞法
NK细胞(CD16+/56+/45)	13.00	%	5 -- 27	流式细胞法
NK细胞绝对值(CD16/56/45)	145	个/uI	90 -- 590	流式细胞法
B细胞(CD19+/45)	36.96 ↑	%	6 -- 25	流式细胞法
B细胞绝对值(CD19/45)	411	个/uI	90 -- 660	流式细胞法

申请医生: 郑于剑 接收时间: 2018/07/17 09:02 检验者: 唐欣萍 复核者: 李敏
采集时间: 2018/07/17 06:18 报告时间: 2018/07/17 14:53 注: 检验结果仅对该标本负责, 如有疑义, 请立即反馈。

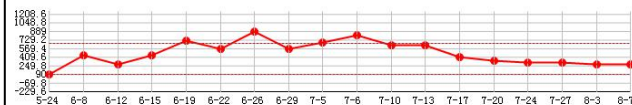
7月17日

中国人民解放军广州军区广州总医院检验报告单				
姓名: 赵仁香	I D号: Y0510746	类别: 跨省医保	标本编号: 19	
性别: 女	住院号: 648292	备注:	标本类型: 全血	
年龄: 54岁	科室: 肝胆外科病E/38	诊断: 肝移植术后		
项目名称	结果	单位	参考值	测试方法
T细胞(CD3+)	52.86	%	50 -- 84	流式细胞法
T细胞绝对值(CD3)	523 ↓	个/uI	690 -- 2540	流式细胞法
辅助T细胞(CD4+/3)	43.00	%	27 -- 51	流式细胞法
辅助T细胞绝对值(CD4/3)	425	个/uI	410 -- 1590	流式细胞法
抑制T细胞(CD8+/3)	8.27 ↓	%	15 -- 41	流式细胞法
抑制T细胞绝对值(CD8/3)	82 ↓	个/uI	190 -- 1140	流式细胞法
CD4+/CD8+比率	5.20 ↑		0.82 -- 2.56	流式细胞法
NK细胞(CD16+/56+/45)	16.95	%	5 -- 27	流式细胞法
NK细胞绝对值(CD16/56/45)	168	个/uI	90 -- 590	流式细胞法
B细胞(CD19+/45)	29.25 ↑	%	6 -- 25	流式细胞法
B细胞绝对值(CD19/45)	289	个/uI	90 -- 660	流式细胞法

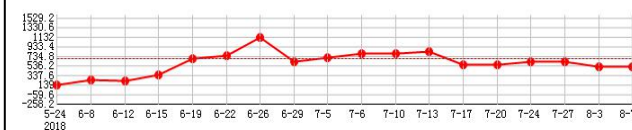
申请医生: 郑于剑 接收时间: 2018/08/03 07:40 检验者: 唐欣萍 复核者: 李敏
采集时间: 2018/08/03 06:54 报告时间: 2018/08/03 15:27 注: 检验结果仅对该标本负责, 如有疑义, 请立即反馈。

8月3日

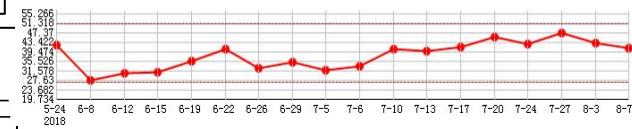
B细胞绝对值(CD19/45)变化趋势图



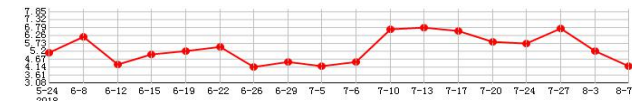
T细胞绝对值(CD3)变化趋势图



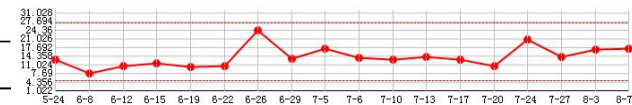
辅助T细胞(CD4+/3)变化趋势图



CD4+/CD8+比率变化趋势图



NK细胞(CD16+/56+/45)变化趋势图

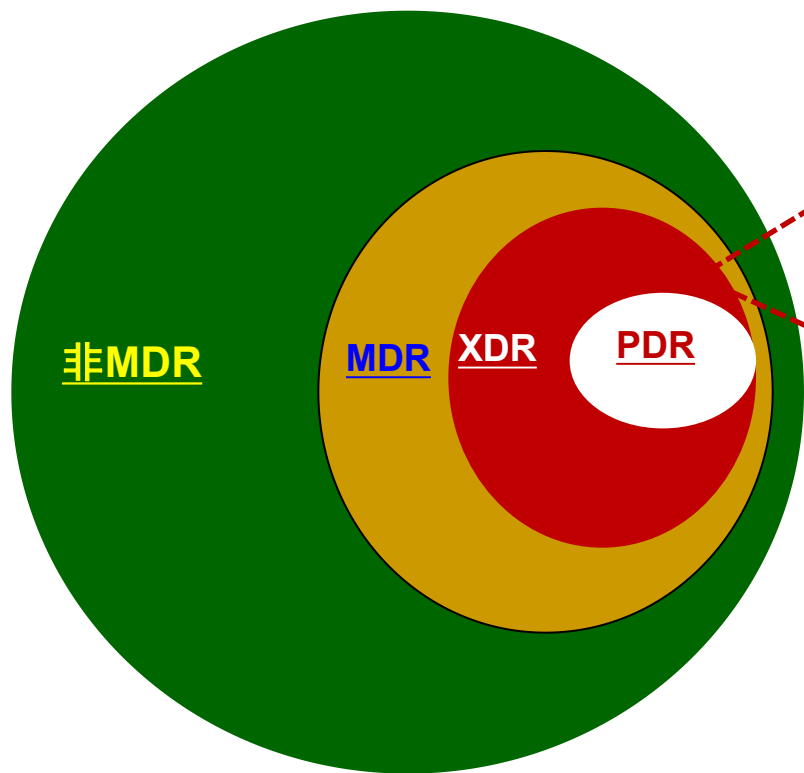




二、细菌耐药问题严峻



MDR致病菌定义



- **MDR (多重耐药)**
 - 对 ≥ 3 类抗生素耐药
- **XDR (广泛耐药)**
 - 对除1或2种(粘菌素或替加环素)外的所有抗生素耐药
- **PDR (泛耐药)**
 - 对所有抗生素耐药



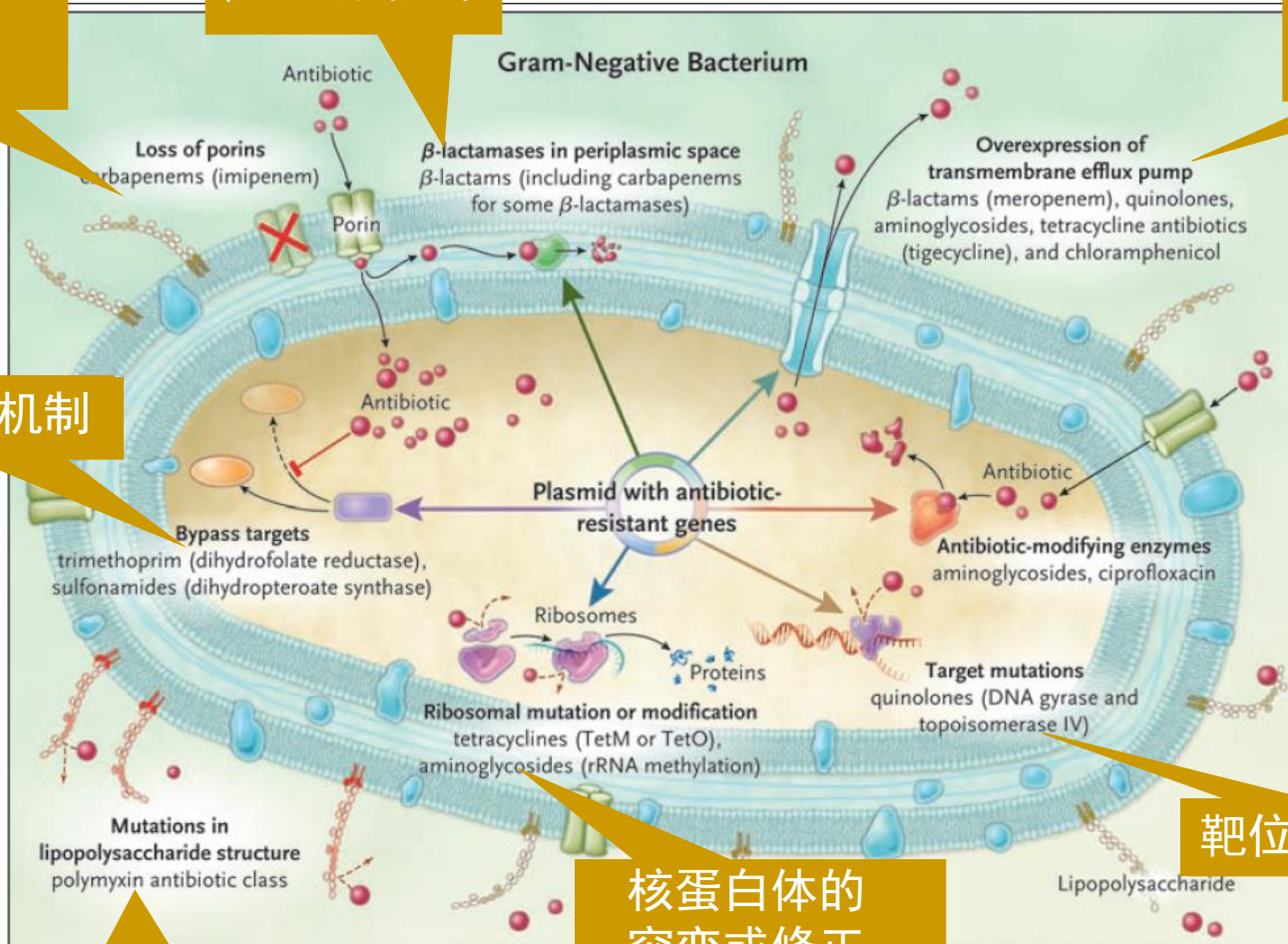
G-杆菌耐药机制

孔蛋白缺失
(碳青霉烯)

β -内酰胺酶

跨膜外排泵
(美罗培南)

代谢旁路机制



靶位点的突变

核蛋白体的
突变或修正

脂多糖的突变



细菌耐药：全球瞩目的社会问题



WHO：2050年，全球将有1000万人死于抗生素耐药！

- WHO：今天不采取行动，明天将无药可用！
- 《Nature》关注末日危机：后抗生素时代即将到来，**普通和轻伤感染**也可能致命
- 杭州G20联合公报：干预抗生素使用，鼓励抗生素开发
- **遏制细菌耐药**国家行动计划（2016-2020年）
- 抗菌药物临床应用指导原则
-



WHO耐药菌优先性列表



World Health
Organization

优先1级 (Priority1) — 危急 (critical)

碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌

碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌

碳青霉烯类耐药肠杆菌科

27 February 2017

优先2级 (Priority2) — 高度 (high)

万古霉素耐药屎肠球菌

甲氧西林耐药、万古霉素中介与耐药金葡菌

克拉霉素耐药幽门螺杆菌

氟喹诺酮类耐药弯曲菌

氟喹诺酮类耐药沙门菌

三代头孢、氟喹诺酮类耐药的淋病奈瑟菌

优先3级 (Priority3) — 中等 (medium)

青霉素不敏感的肺炎链球菌

氨苄西林耐药流感嗜血杆菌

氟喹诺酮类耐药志贺菌



全球行动方案：五大策略性目标

- ❑ Improve awareness and understanding of antimicrobial resistance: 提高抗菌药物**耐药认识与理解**
- ❑ Strengthen surveillance and research: **强化监测**和研究
- ❑ Reduce the incidence of infection: **降低感染**发生率
- ❑ Optimize the use of antimicrobial medicines: **优化抗菌药物使用**
- ❑ Ensure sustainable investment in countering antimicrobial resistance: 抗击细菌耐药的**可持续研究**



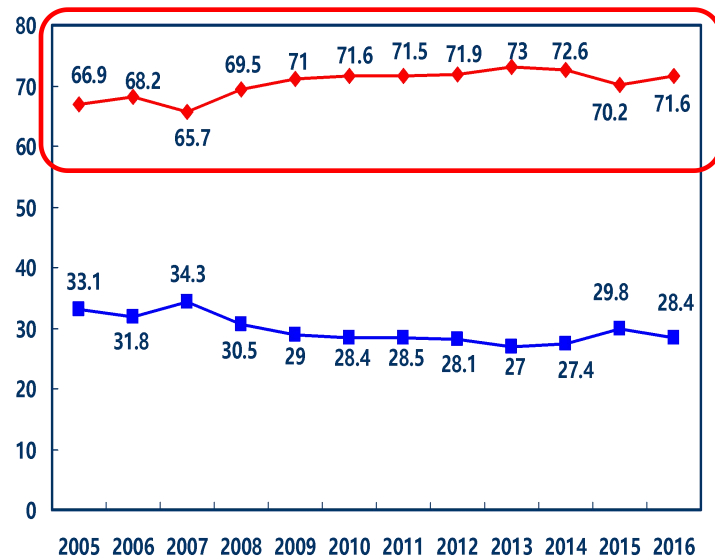
CHINET中国细菌耐药性监测 (2016年)

CHINET中国细菌耐药监测协作组
复旦大学附属华山医院抗生素研究所



历年革兰阴性菌和阳性菌菌株数

年份	医院数	株数	革兰阴性菌	革兰阳性菌
2005年	8	22774	15244	7530
2006年	12	33811	23062	10749
2007年	12	36001	23637	12364
2008年	12	36216	25184	11032
2009年	14	43670	31002	12668
2010年	14	47850	34282	13568
2011年	15	59287	42415	16872
2012年	15	72397	52043	20354
2013年	16	84572	61709	22863
2014年	17	78955	57320	21635
2015年	20	88778	62297	26481
2016年	30	153084	71.6%	28.4%





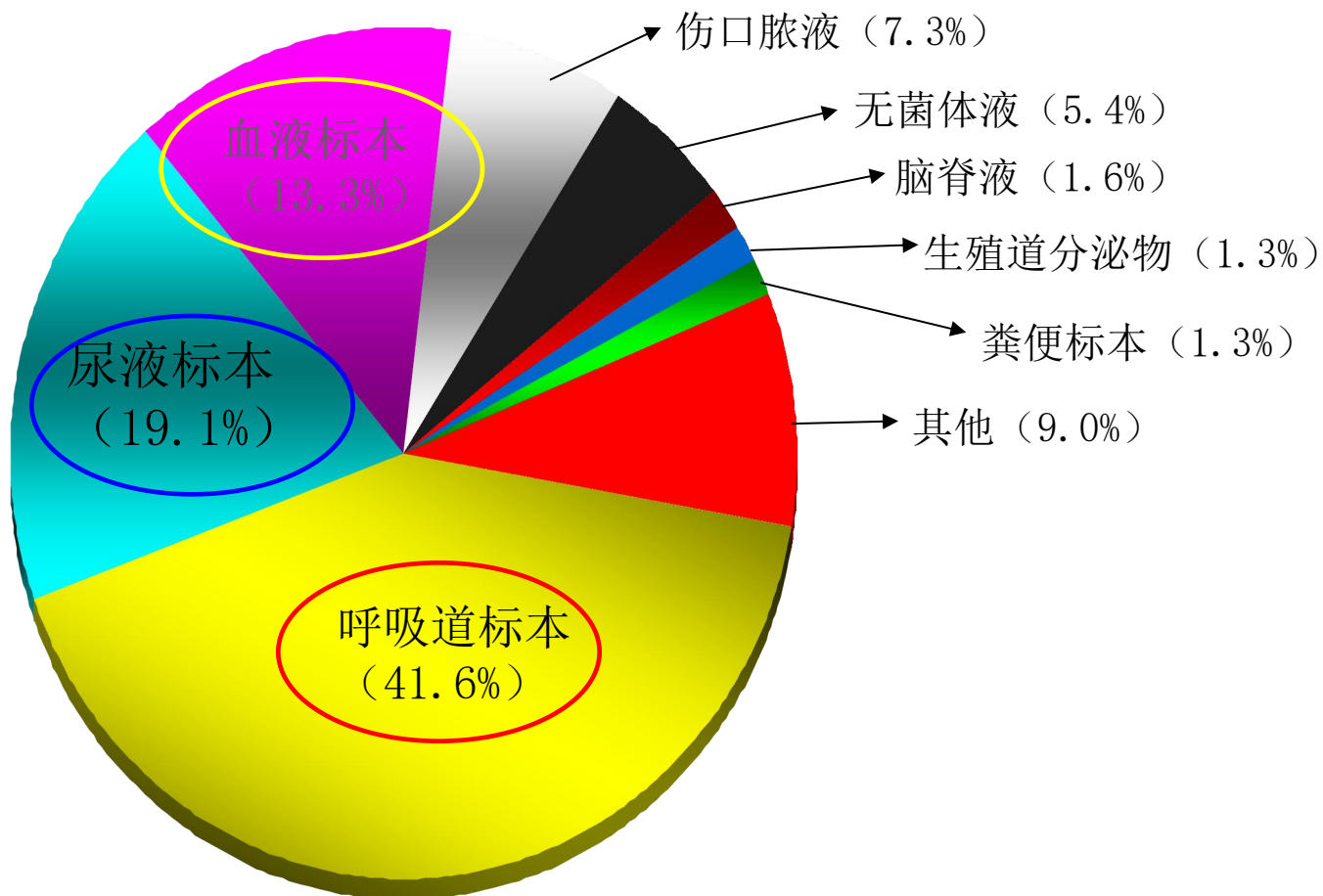
分离菌主要菌种分布

细菌	株数	%	细菌	株数	%
大肠埃希菌	29799	19.47	其他假单胞菌	682	0.45
克雷伯菌属	21141	13.81	气单胞菌属	424	0.28
不动杆菌属	16477	10.76	幽门螺杆菌	408	0.27
金黄色葡萄球菌	13668	8.93	产碱杆菌属	305	0.20
铜绿假单胞菌	13254	8.66	其他嗜血杆菌	269	0.18
肠球菌属	12759	8.33	脑膜炎奈瑟菌	262	0.17
凝固酶阴性葡萄球菌	7351	4.80	金黄杆菌属	258	0.17
肠杆菌属	5737	3.75	拉乌尔菌属	234	0.15
嗜麦芽窄食单胞菌	4775	3.12	弯曲菌属	205	0.13
β -溶血链球菌	4671	3.05	普罗威登菌属	164	0.11
流感嗜血杆菌	4156	2.71	泛菌属	121	0.08
肺炎链球菌	3655	2.39	奈瑟菌属*	104	0.07
变形杆菌属	2715	1.77	罗尔斯顿菌属	100	0.07
沙雷菌属	1782	1.16	无色杆菌属	86	0.06
伯克霍尔德菌属	1726	1.13	丛毛单胞菌属	61	0.04
柠檬酸杆菌属	1224	0.80	微球菌属	50	0.03
卡他莫拉菌	1180	0.77	志贺菌属	46	0.03
草绿色链球菌	1179	0.77	产单核细胞李斯特菌	43	0.03
沙门菌属	1026	0.67	其他	291	0.19
摩根菌属	696	0.45	Total	153084	100

*包括淋病奈瑟菌89株和脑膜炎奈瑟菌15株

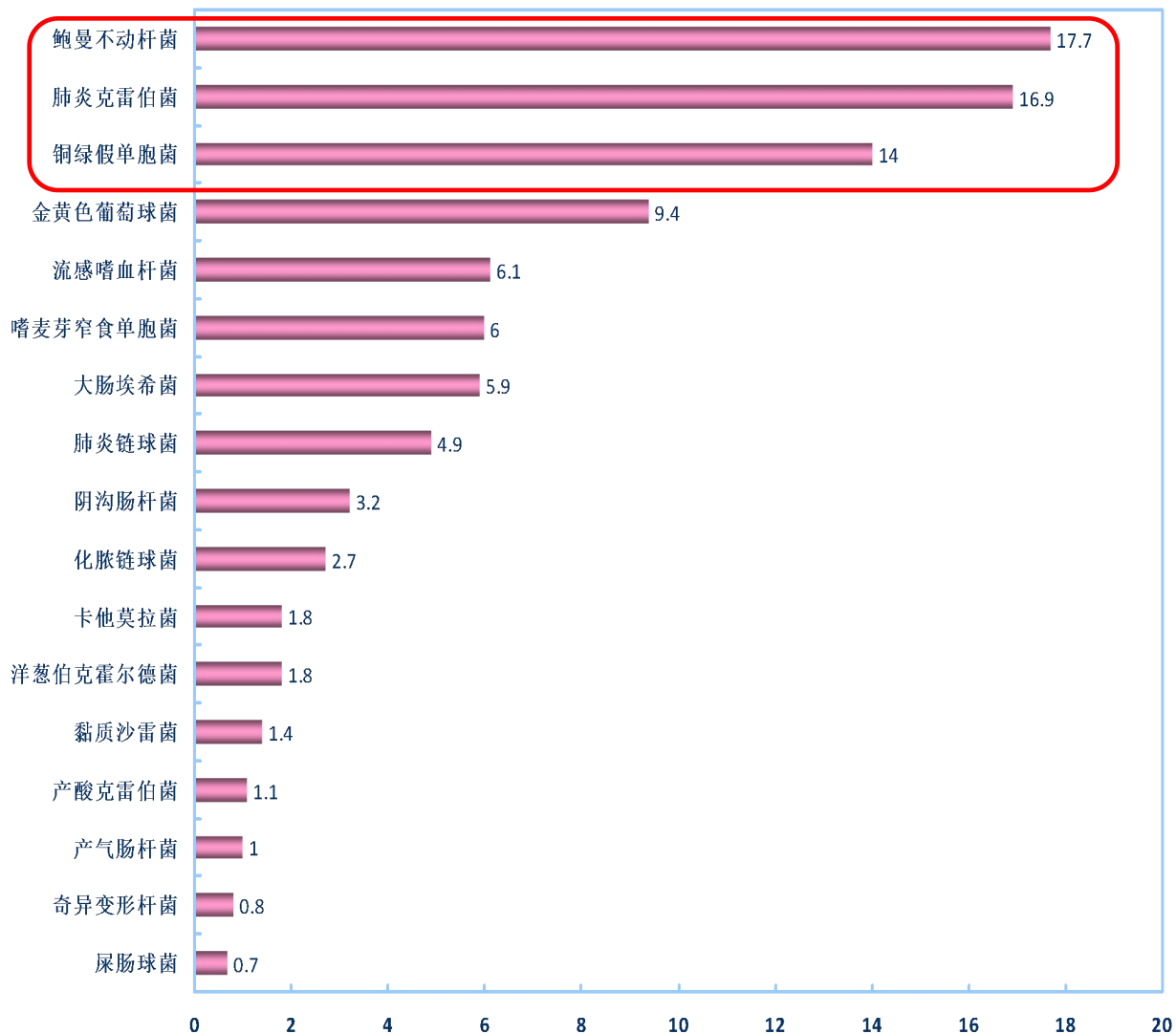


153084株临床分离菌标本分布



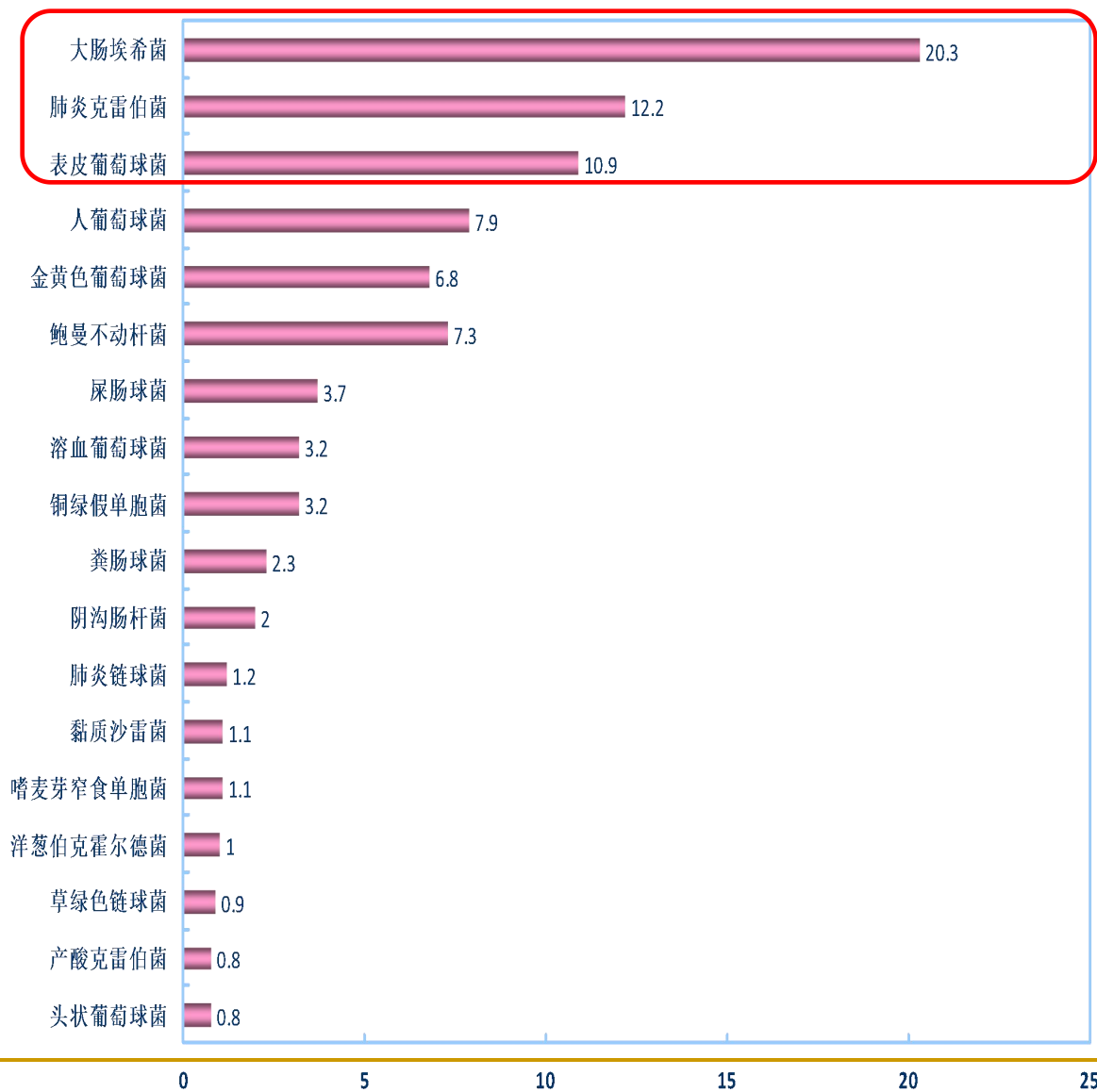


63671株呼吸道主要菌种分布



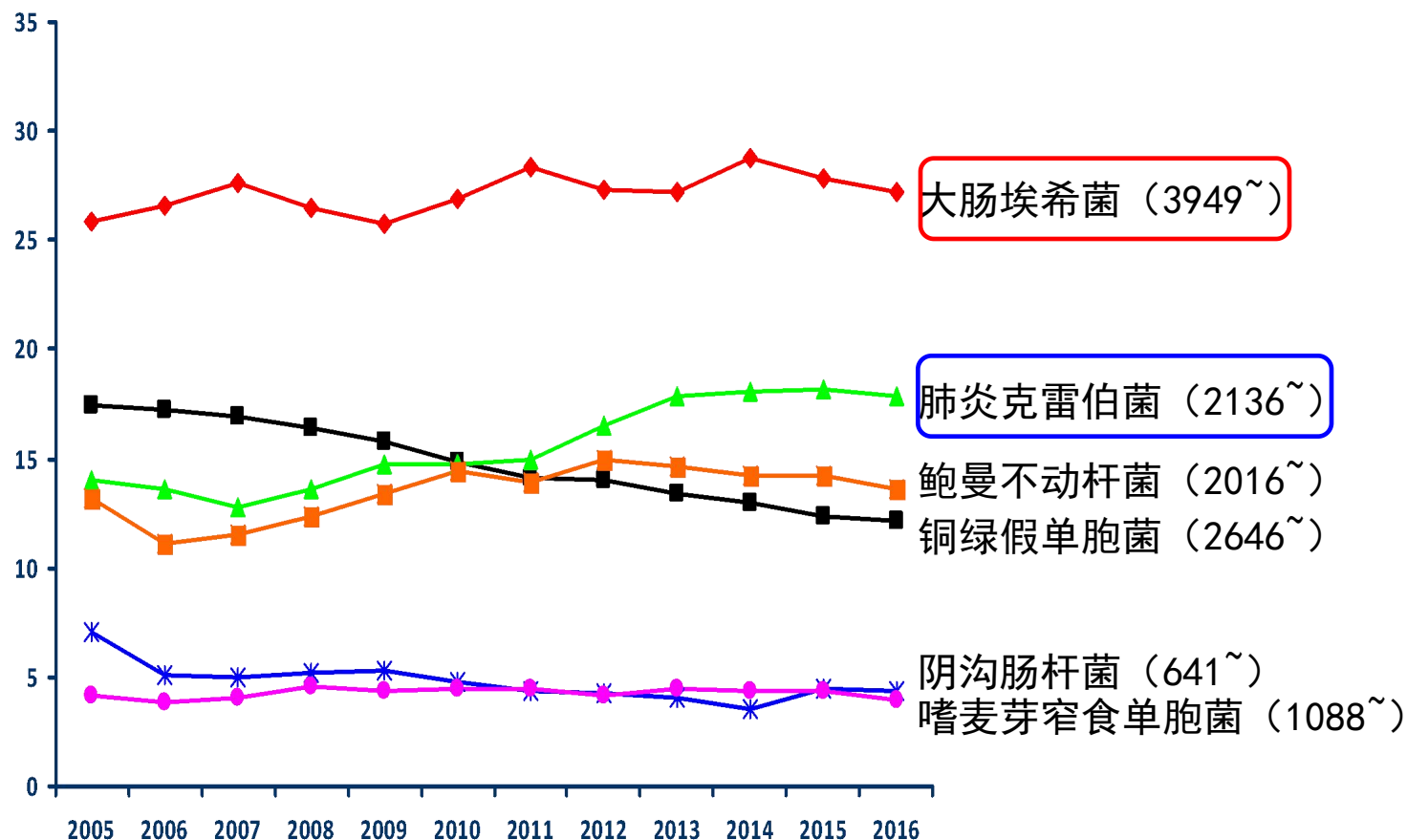


20366株血液标本主要菌种分布





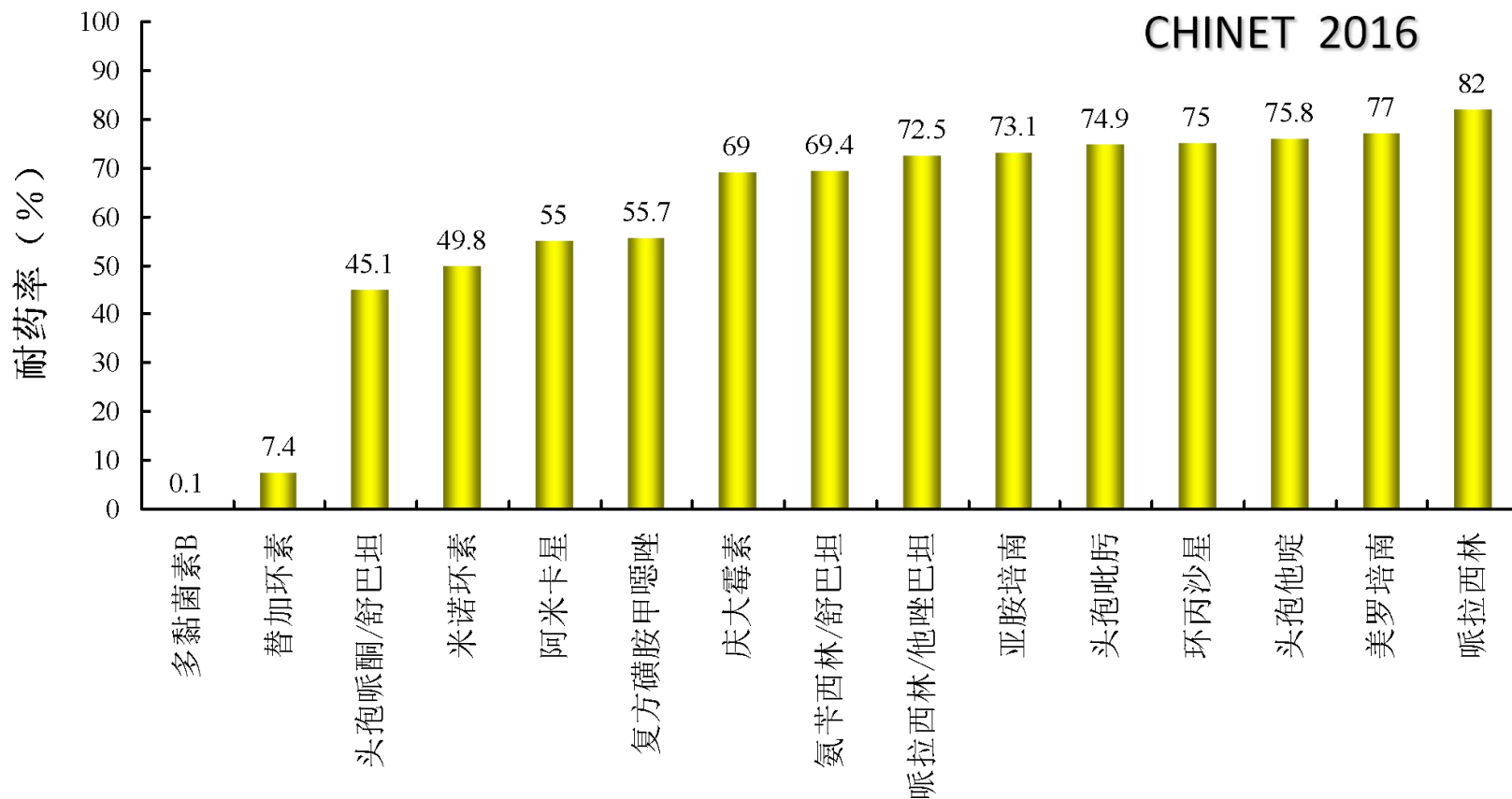
主要革兰阴性杆菌分离率变迁





临床问题：革兰阴性菌耐药严重

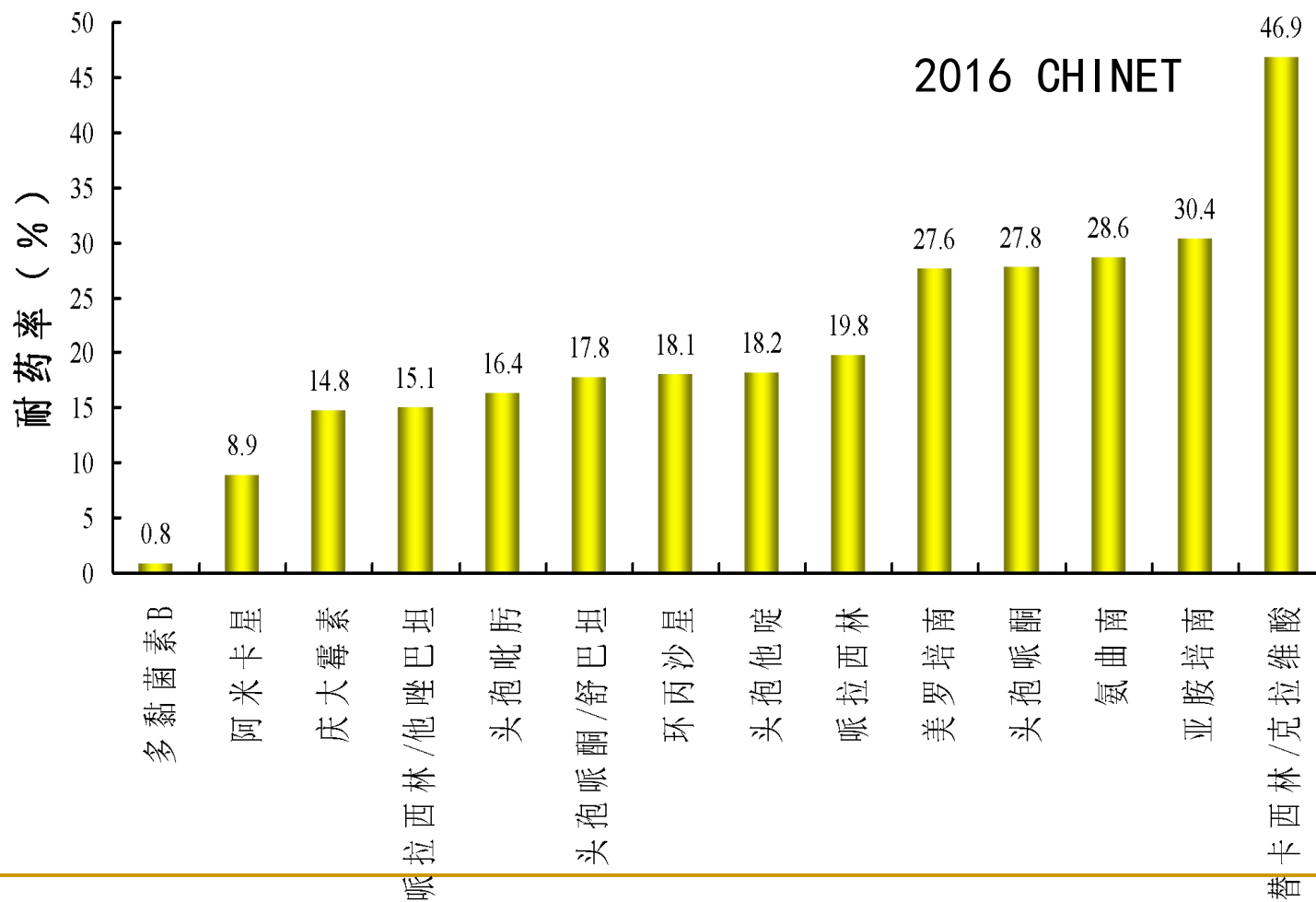
- 不动杆菌属（鲍曼不动90.2%）对抗生素耐药率（n=8060）
- 不动杆菌属对多数抗菌药物耐药率>50%，多黏菌素B高度敏感





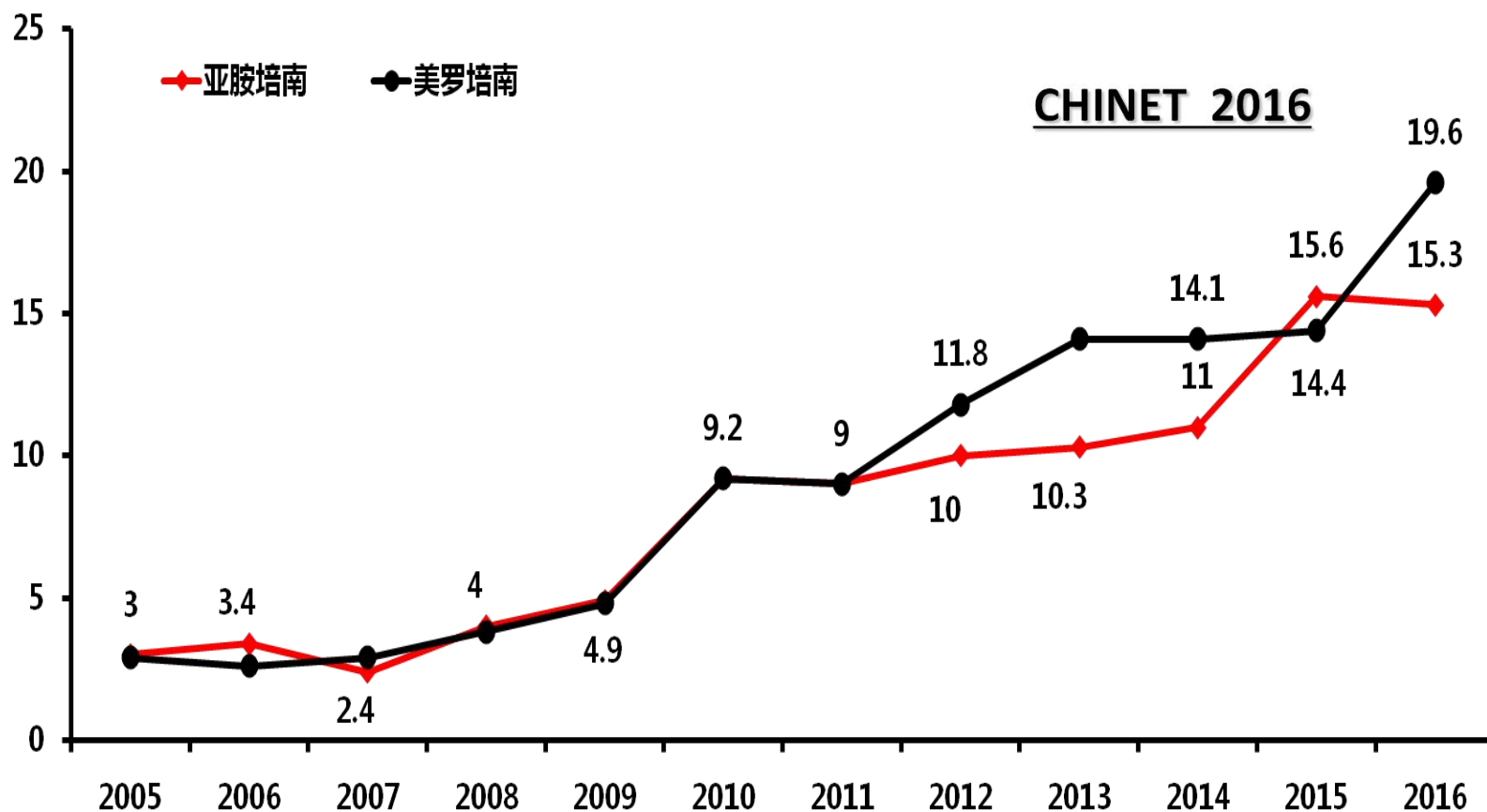
铜绿假单胞菌耐药严重

5831株铜绿假单胞菌对抗菌药的耐药率 (%)





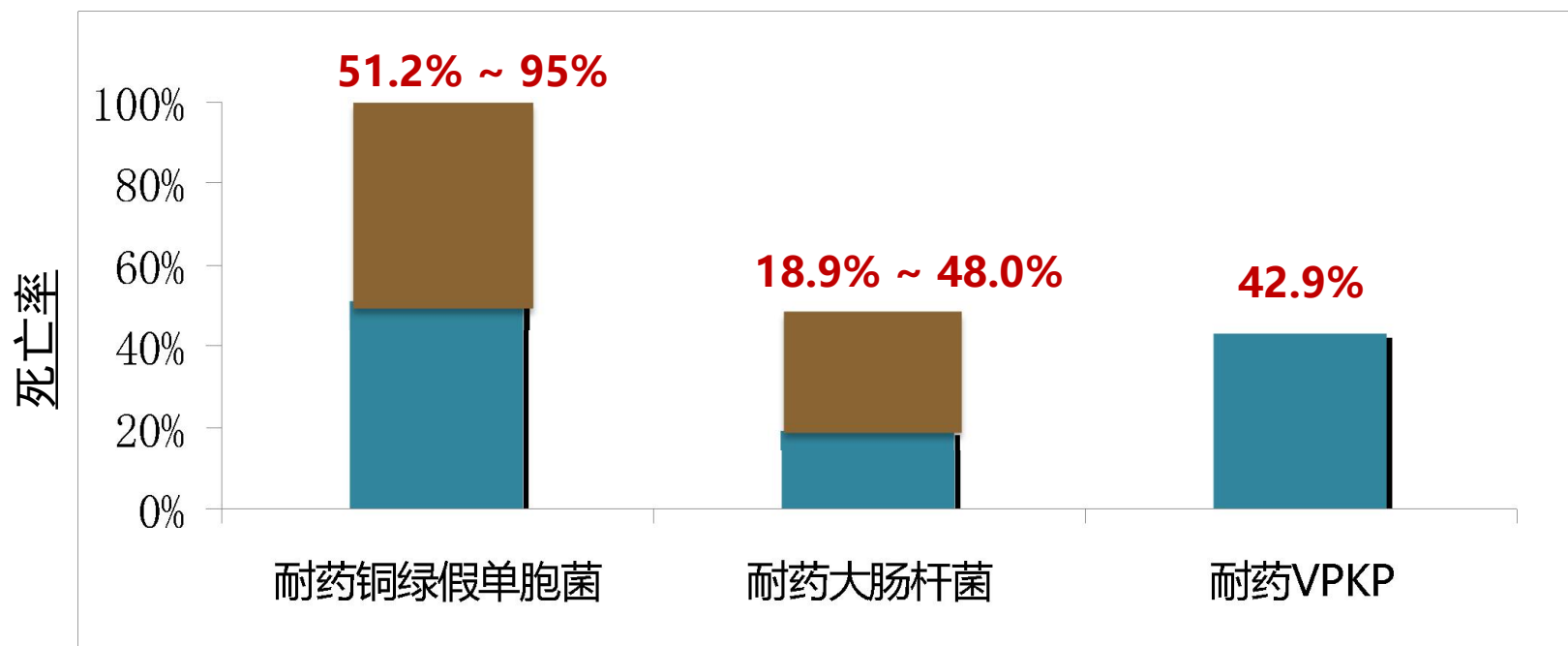
肺炎克雷伯菌 (CRE)





CPGNs感染显著增加死亡率

- ❑ 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染死亡率高达**51.2% ~ 95%**
- ❑ 碳青霉烯类耐药大肠杆菌(CRE)感染死亡率为**18.9% ~ 48.0%**
- ❑ 碳青霉烯类耐药(MIC>4mg/L)VPKP感染14天死亡率(**42.9%**)显著高于碳青霉烯类敏感(MIC≤4mg/L) VPKP感染 (**18.9%**)

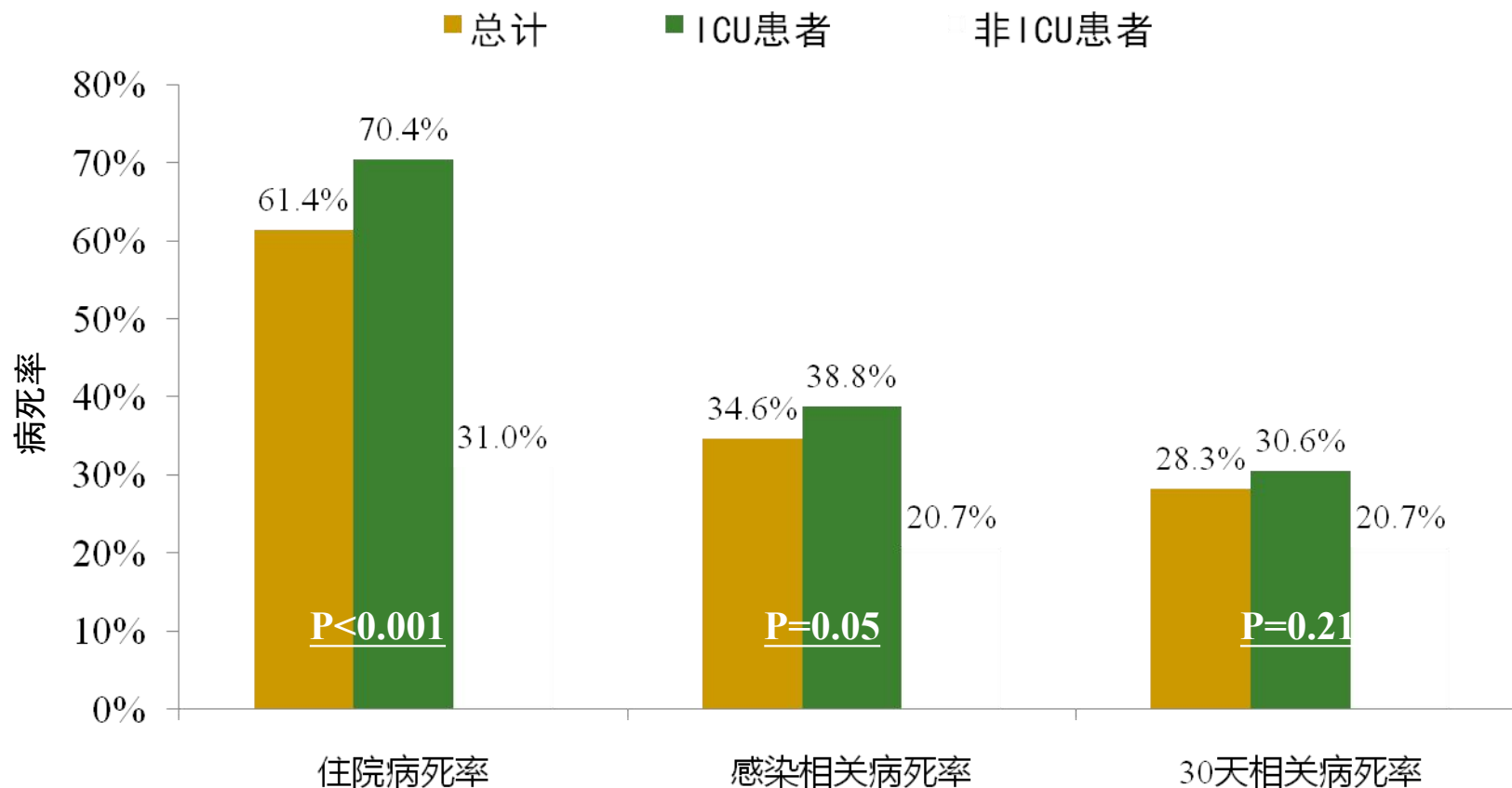


#VPKP: 产VIM-I型酶肺炎克雷伯菌



CRE感染增加住院时间和病死率

CRE感染：显著增加住院时间；病死率高，ICU病死率更显著





三、抗菌治疗和细菌耐药



细菌感染—最大健康威胁之一

2014年全国医院感染横断面调查报告

2013年，我国

235,398人死于各

类感染性疾病^[1]

我国医院感染现患率2.67%
抗菌药物使用率为35%

主要感染部位：

- 呼吸道（47.53%）
- 泌尿道（11.56%）
- 手术部位（10.41%）

前5位病原体：铜绿假单胞菌
大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、
鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌



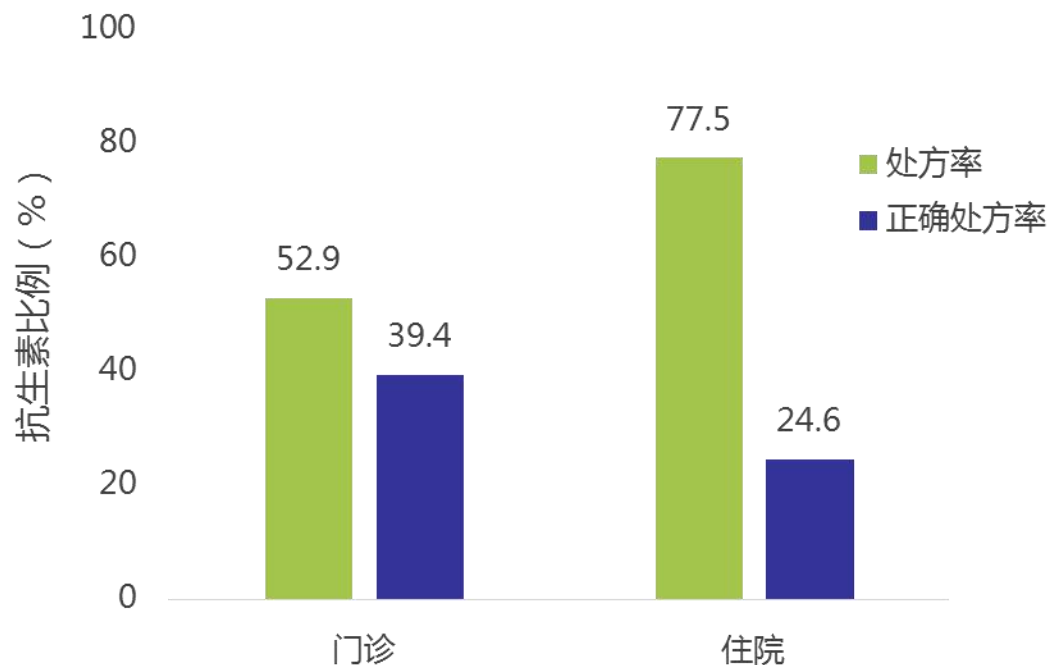
— *The Lancet* 387.10015 (2016): 251-272.

— *中国感染控制杂志*, 2016, 15(2):83-87.



现实—抗菌药物使用 VS. 不恰当应用

抗生素处方比例较高，尤其是住院患者，而不恰当应用普遍存在



*正确处方：基于《抗菌药物临床应用指导原则》制定符合临床表现或病原结果

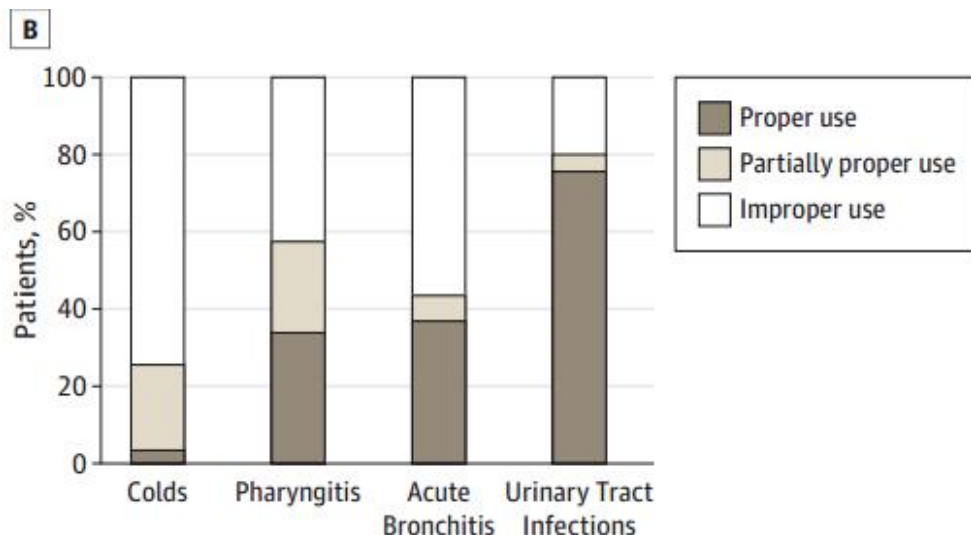
回顾分析：探讨我国初级医疗机构抗生素使用情况；纳入6省48个初级卫生中心7311例门诊和2888例住院患者处方记录，分析抗生素使用模式和不恰当抗生素处方原因

— *JAMA internal medicine* 174.12 (2014): 1914-1920.



经验治疗—大多数不恰当

抗菌药物不当应用比例惊人



不合理使用比例

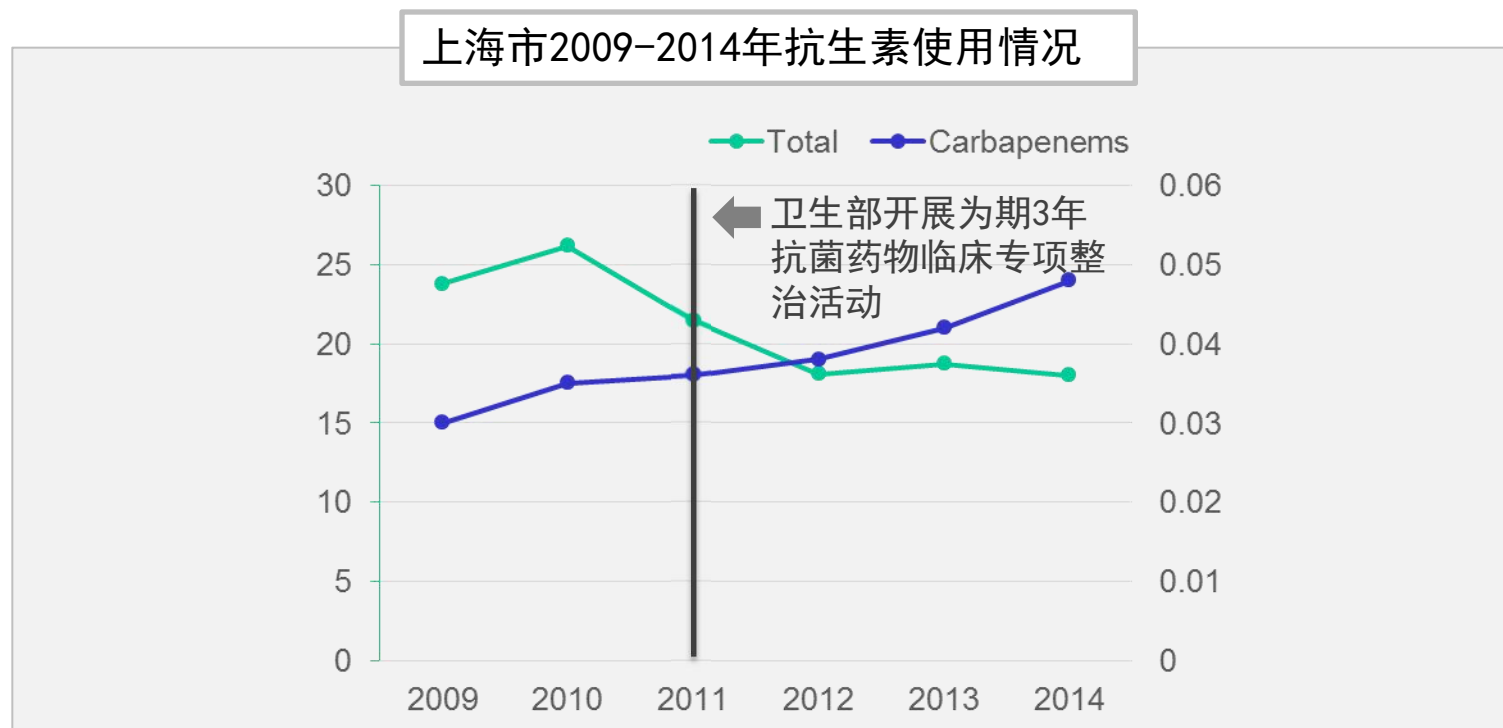
- ❑ 感冒约75%
- ❑ 咽炎约40%
- ❑ 急性支气管炎约60%
- ❑ 尿路感染约20%

回顾分析：探讨我国初级医疗机构抗生素使用情况，纳入6省48个初级卫生中心7311例门诊和2888例住院患者，分析抗生素使用模式和不恰当处方原因



抗生素过度—抗生素使用级别

上海市近年数据显示，高阶抗生素使用仍在增加



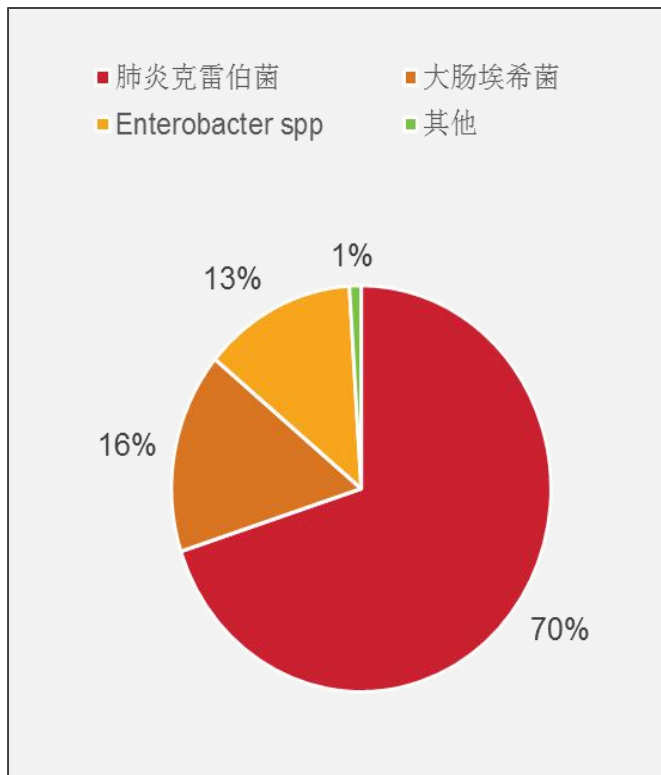
上海2009-2014年抗生素使用：**总体**抗生素量有所降低，但**高阶抗生素**如碳青霉烯类使用量逐年增加

— *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, 71(6): 1723-1729.



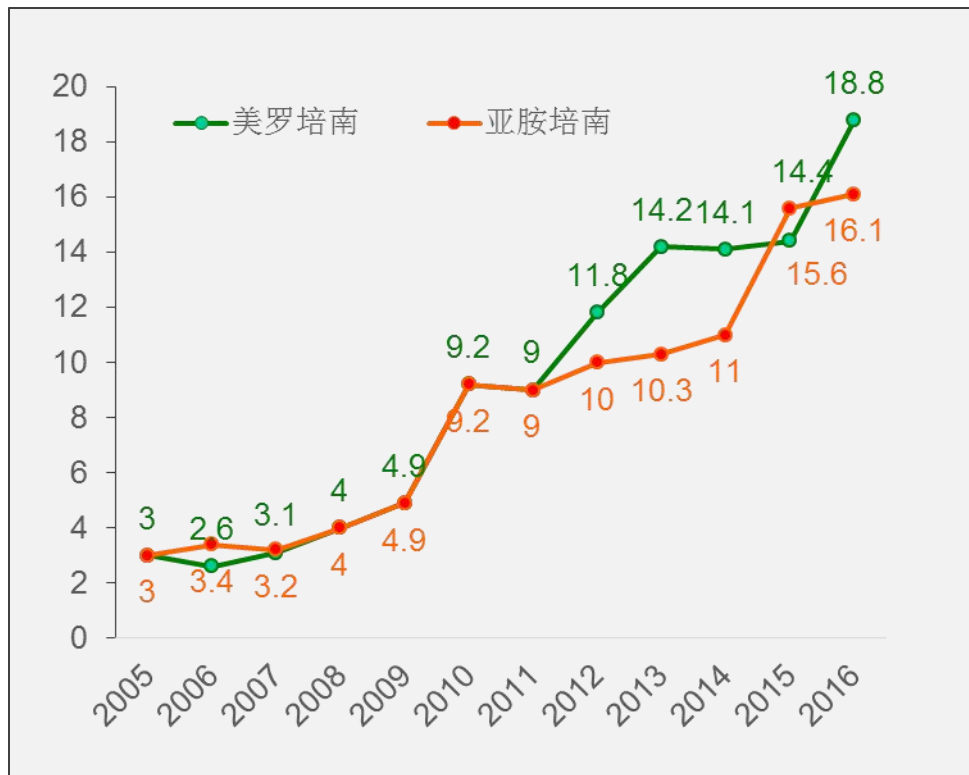
我国多重耐药形势日趋严峻

我国主要CRE：
肺炎克雷伯菌



我国2014-2015年27省999株CRE菌株分析

2016 CHINET 数据：40家医院CRKP平均
检出率高达18.8%，仍在快速增长



2016 CHINET report



关注产碳青霉烯酶G-菌(CPGNs)

- 产碳青霉烯酶菌检出率增加，某些国家地区(欧洲南部、美国东北部、印度)出现过暴发
- CPGNs多为肠杆菌科：大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌，碳青霉烯类耐药率上升，尤以肺炎克雷伯菌更明显

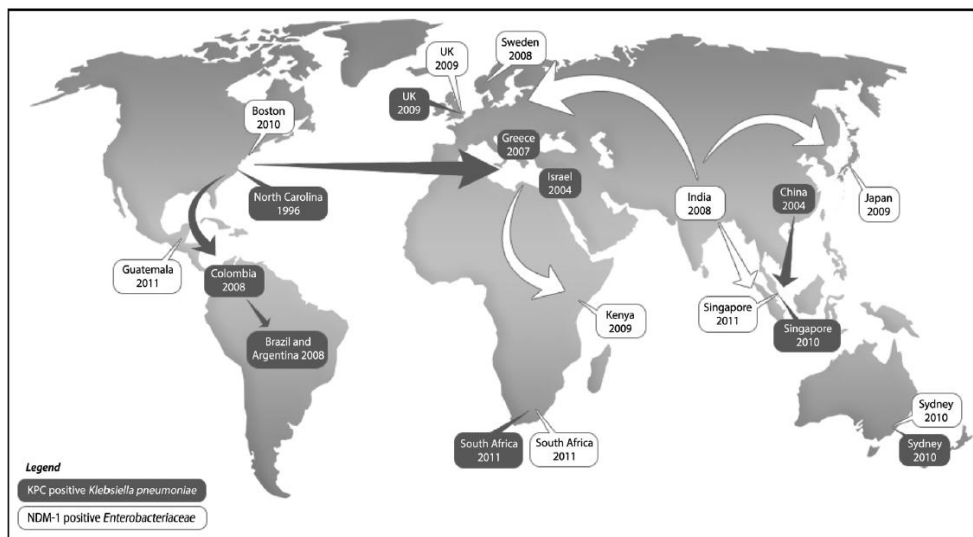


Figure 4. Global dissemination of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing Enterobacteriaceae. The earliest reported cases in each continent are shown. Arrows indicate the significant international movements of these organisms. Abbreviations: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM-1, New Delhi metallo- β -lactamase-1; UK, United Kingdom.

CPGN定植的高危因素

先前抗生素的暴露

喹诺酮类抗生素的使用

恶性肿瘤

基础状况差

非手术的侵入性操作

住院时间过长

入住ICU

入住急诊室

与携带者住同间病房

使用尿布



抗菌药物暴露与CRE

CRE感染的主要高危因素	碳青霉烯 耐药肺炎克雷伯菌感染高危因素
□ 当地流行、爆发CRE □ 年龄>70岁 □ 糖尿病 □ 查尔森指数>3 □ 入住ICU □ 侵入性操作（CVC，内镜） ■ 既往使用头孢菌素类 ■ 既往使用碳青霉烯类 ■ 既往使用氟喹诺酮类	□ 近期接受实体器官或造血干细胞移植 □ 机械通气 □ 长期住院 □ 延长住院时间 □ 既往暴露于碳青霉烯类或头孢菌素类

近期有研究提示关于抗菌药物与CRE感染相关性观点：

- 暴露于抗菌药物的累积剂量与CRE感染具有相关性，而非暴露于某一类抗菌药物



CRE感染风险：抗生素暴露

- non-CR-CPE耐药机制：抗生素暴露细菌基因突变，膜孔蛋白变异，碳青霉烯类进入受阻
- 单变量分析：抗生素暴露是CRE产生的高危因素
- 多变量分析：3、4代头孢菌素、 β 内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类是CRE产生独立危险因素

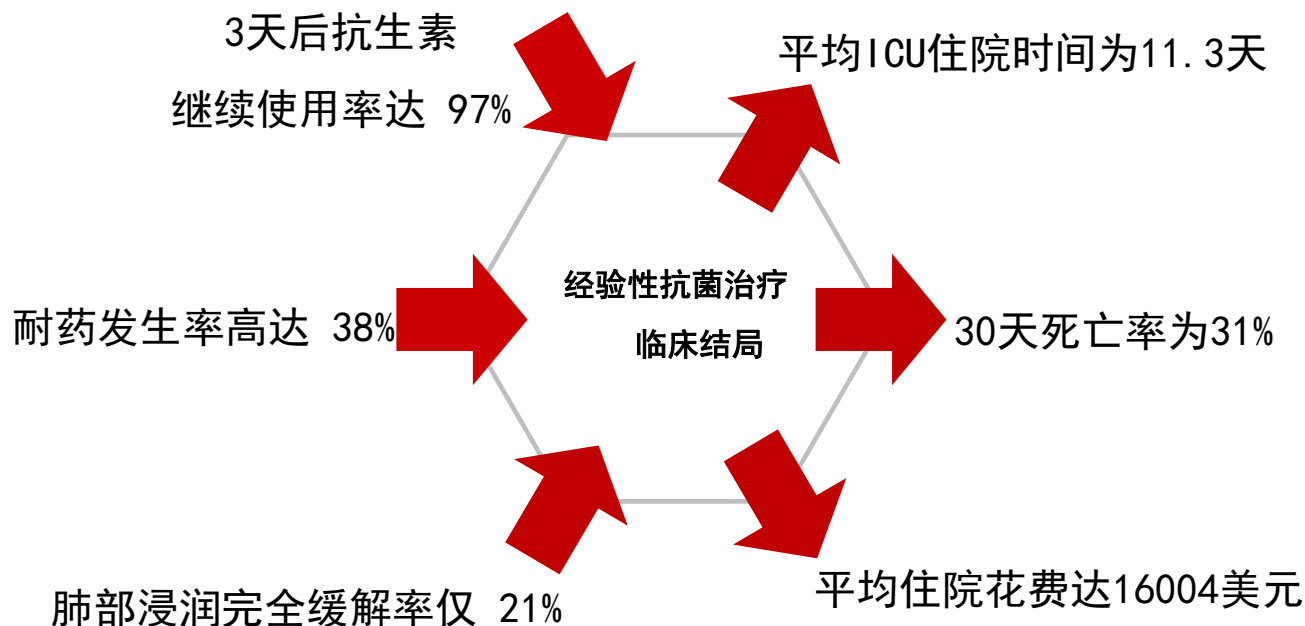
变量	患者百分数（%）		CON (N=93)	比较CRE与CON患者	
				P值 CI)	OR（95% CI)
	肠杆菌科 CRE（N=94）	CSE (N=93)			
第3、4代头孢菌素类	38 (40.4)	17 (18.3)	13 (14)	<0.001	3.883 (1.871–8.06)
碳青霉烯类	58 (61.7)	17 (18.3)	20 (21.5)	<0.001	5.085 (2.615–9.889)
喹诺酮类	36 (38.3)	21 (22.6)	24 (25.8)	0.117	1.67 (0.879–3.172)
β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂	63 (67)	39 (41.9)	42 (45.2)	0.015	2.128 (1.157–3.915)
氨基糖苷类	7 (7.4)	2 (2.2)	4 (4.3)	0.813	1.181 (0.298–4.677)

2010年3月–2014年11月中国2家教学医院病例对照研究，确定CRE院内感染危险因素，评估临床结果，纳入94例CRE感染患者，93例碳青霉烯类敏感肠杆菌科（CSE）感染患者，93例非肠杆菌科感染患者（CON）



经验治疗—局限性（抗生素副损害）

经验治疗：群体概念，对个体不可避免用药错误或滥用，致治疗失败、耐药率上升、医疗资源浪费





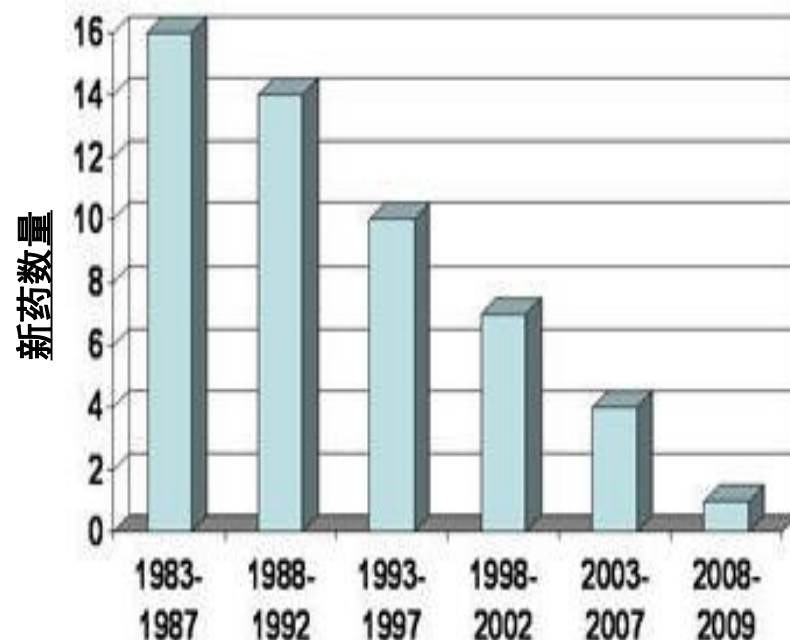
细菌耐药与抗生素研发

全球，“ESKAPE”耐药成为患者发病及死亡的重要原因¹

“ESKAPE”耐药现象日益严重，新型抗菌药物研发减缓，未来可能面临无药可用局面³



DECLINING ANTIBACTERIAL APPROVALS (PAST 25 YEARS)



1. Rice LB et al. The Journal of Infectious Diseases 2008; 197:1079–81
2. <http://www.idsociety.org/badbugsnodrugs.html>; last access Feb 12, 2010
3. Boucher HW et al. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12

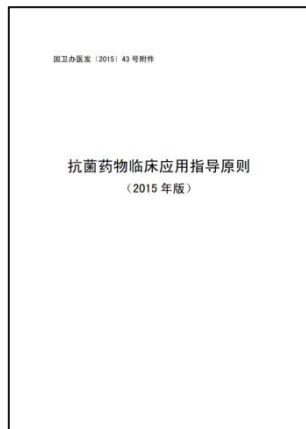


四、经验治疗: 如何实施



正确抗菌治疗：临床挑战

指南：经验性治疗和目标性治疗均有不可取代的作用



目 录	
第一章 抗菌药物临床应用基本原则	1
第一节 抗菌药物临床应用基本原则	1
第二节 抗菌药物临床应用基本原则	2
第三节 抗菌药物临床应用基本原则	3
第四节 抗菌药物临床应用基本原则	4
第五节 抗菌药物临床应用基本原则	5
第六节 抗菌药物临床应用基本原则	6
第七节 抗菌药物临床应用基本原则	7
第八节 抗菌药物临床应用基本原则	8
第九节 抗菌药物临床应用基本原则	9
第十节 抗菌药物临床应用基本原则	10
第十一章 抗菌药物临床应用基本原则	11
第十二章 抗菌药物临床应用基本原则	12
第十三章 抗菌药物临床应用基本原则	13
第十四章 抗菌药物临床应用基本原则	14
第十五章 抗菌药物临床应用基本原则	15
第十六章 抗菌药物临床应用基本原则	16
第十七章 抗菌药物临床应用基本原则	17
第十八章 抗菌药物临床应用基本原则	18
第十九章 抗菌药物临床应用基本原则	19
第二十章 抗菌药物临床应用基本原则	20
第二十一章 抗菌药物临床应用基本原则	21
第二十二章 抗菌药物临床应用基本原则	22
第二十三章 抗菌药物临床应用基本原则	23
第二十四章 抗菌药物临床应用基本原则	24
第二十五章 抗菌药物临床应用基本原则	25
第二十六章 抗菌药物临床应用基本原则	26
第二十七章 抗菌药物临床应用基本原则	27
第二十八章 抗菌药物临床应用基本原则	28
第二十九章 抗菌药物临床应用基本原则	29
第三十章 抗菌药物临床应用基本原则	30
第三十一章 抗菌药物临床应用基本原则	31
第三十二章 抗菌药物临床应用基本原则	32
第三十三章 抗菌药物临床应用基本原则	33
第三十四章 抗菌药物临床应用基本原则	34
第三十五章 抗菌药物临床应用基本原则	35
第三十六章 抗菌药物临床应用基本原则	36
第三十七章 抗菌药物临床应用基本原则	37
第三十八章 抗菌药物临床应用基本原则	38
第三十九章 抗菌药物临床应用基本原则	39
第四十章 抗菌药物临床应用基本原则	40
第四十一章 抗菌药物临床应用基本原则	41
第四十二章 抗菌药物临床应用基本原则	42
第四十三章 抗菌药物临床应用基本原则	43
第四十四章 抗菌药物临床应用基本原则	44
第四十五章 抗菌药物临床应用基本原则	45
第四十六章 抗菌药物临床应用基本原则	46
第四十七章 抗菌药物临床应用基本原则	47
第四十八章 抗菌药物临床应用基本原则	48
第四十九章 抗菌药物临床应用基本原则	49
第五十章 抗菌药物临床应用基本原则	50



经验性治疗

细菌感染：根据病情、当地耐药情况；先**经验治疗**



目标性治疗

病原学检测及药敏结果后，根据结果选择针对性强、窄谱安全**目标性治疗**

卫计委《抗菌药物临床应用指导原则（2015年版）》规范抗菌药使用



合理应用基本原则

- 严格指征
- **正确解读微生物结果**
- 尽早目标性治疗
- PK/PD选择合适抗菌药物



重症感染治疗：重拳猛击一降阶梯

起始经验性广谱治疗

- 包括**治疗适当**和**治疗充分**两个方面
- 充分治疗：正确的抗生素，合理剂量、疗程和给药途径，感染部位较高穿透力，**必要时联合治疗**

定向窄谱治疗

- 获得可靠的细菌培养和药敏结果，及时更换针对性窄谱抗菌药物
- 降阶梯治疗可避免抗菌药物过量使用，减少耐药发生

根据微生物培养结果从广谱治疗转向窄谱治疗



抗感染治疗— 经验和目标结合

□ 抗菌药物使用前采集标本

- 临床疑似感染，先采集标本，再使用抗菌药物
- 尽量送检无菌部位标本，尤其是血培养

□ 尽早开始经验治疗

- 标本采集后立即经验性抗生素治疗
- PK/PD给药

□ 48-72h临床和病原评估，目标治疗

- 病原学检测结果特异性较高：目标性抗菌治疗
- 病原学检测结果特异性不高或阴性，初始治疗有效：继续原方案
- 病原学检测特异性不高或阴性，临床反应不佳：诊断重新评价；侵袭诊断技术获取特异性病原学诊断



脓毒症病原诊断

1. **不显著延迟**抗菌药物使用前提下，建议疑似脓毒症或脓毒症休克**抗菌药物使用前**常规进行合理的**微生物培养（包括血培养）**（BPS）

注：合理的常规微生物培养应至少包括两种类型血培养（**需氧和厌氧**）
【16版指南】

删除了真菌
血清标记物
检测及影像学检查推荐

1. 不明显延迟抗菌药物（**>45分钟**）应用前提下，抗菌治疗前先行合理的微生物培养，至少留取两次血培养（需氧和厌氧），**经皮穿刺及从每个血管内置管中**分别抽1次血，除非导管最近植入（<48h）（1C）

2. 怀疑侵袭性念珠菌病且临床可行时，进行**1、3-β-D-葡聚糖测定、甘露聚糖以及抗甘露聚糖抗体测定**（2B、2C）

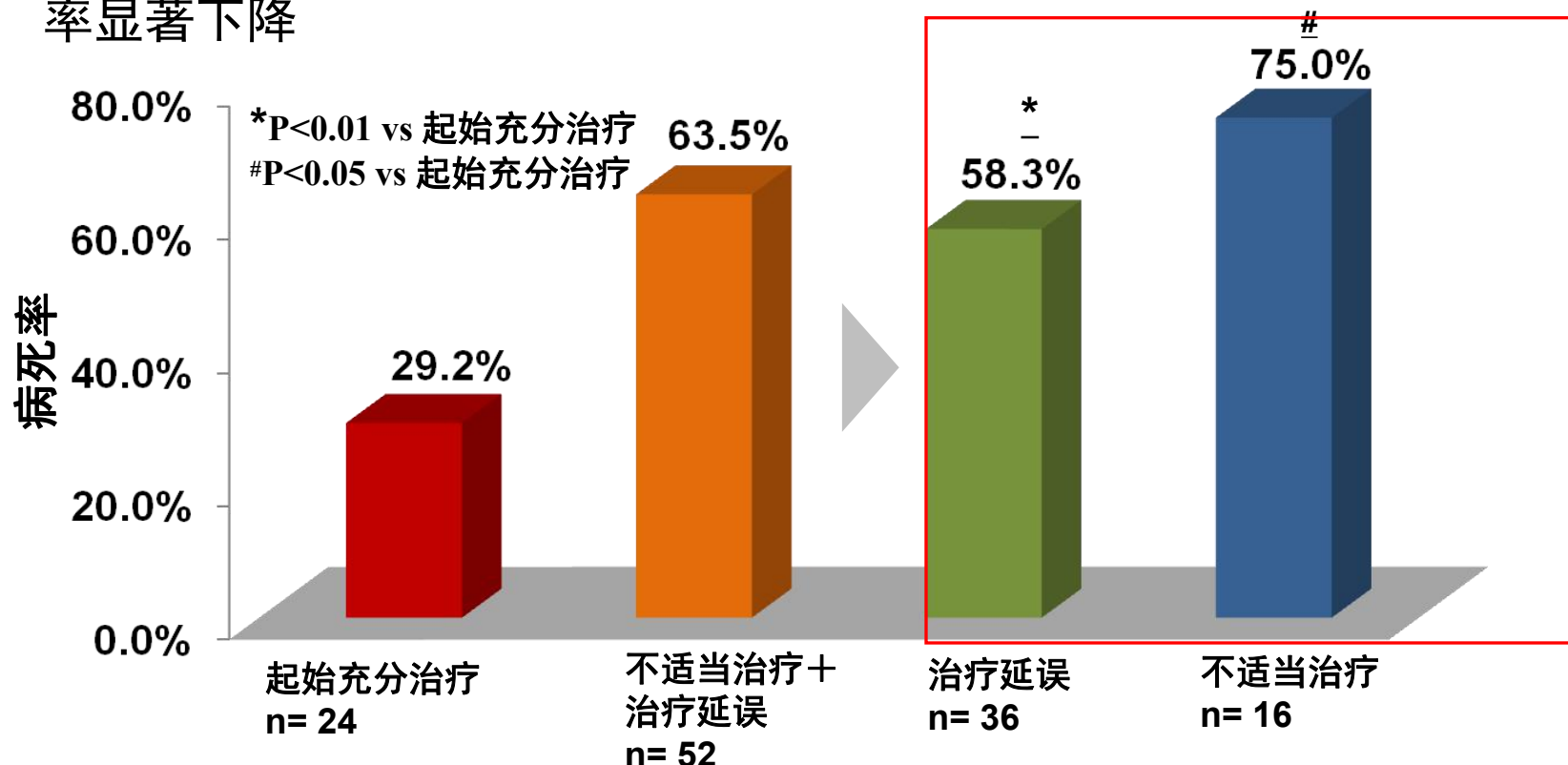
3. 立即行**影像学检查**，确定潜在的感染源（UG）

【12版指南】



起始充分治疗降低病死率

- 研究目的：前瞻性观察性队列研究，1999-2003年6所阿根廷医院76例VAP患者，评估充分经验性抗感染对预后的影响
- 结论：与起始治疗不适当和/或治疗延误相比，起始充分治疗患者病死率显著下降





起始时间

1. 确诊脓毒症或感染性休克后**1小时内**尽快启动**静脉**抗菌药物治疗（强推荐，中级别质量证据）

【16版指南】

1. 确诊脓毒性休克或严重脓毒症**1小时内**静脉注射有效抗菌药作为治疗目标（1B、1C）

【12版指南】



延迟治疗时间越长，存活率越低

Timing

In each patient, the timing of the start of an antibiotic can be considered as emergency, urgent or delayed (Fig. 1). Emergency and urgent are defined by the need for starting antibiotics within 1 h and within 6–8 h after diagnosis, respectively. Delayed antibiotic therapy is defined by the start of antibiotics 8–24 h after diagnosis.¹⁷

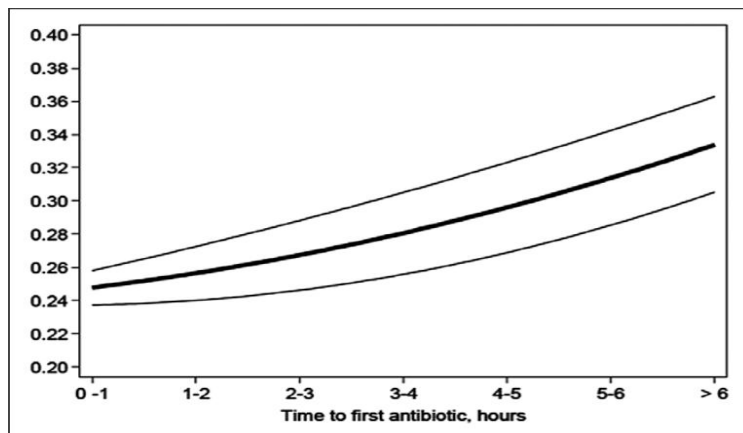
In patients with severe sepsis or septic shock, observational studies have shown that the administration of antibiotics within the first hour after diagnosis is associated with improved survival. Each hour of delay in antibiotic administration after diagnosis is associated with an average decrease in survival of 7.6%; thus, every 10 min, survival is decreased by 1%. Current guidelines recommend prompt antimicrobial therapy in these patients.¹⁸ Several observational studies have confirmed a strong association between prompt introduction of antibiotics and survival.^{19–21} They underline the need to provide appropriate antibiotics within the first hour after sepsis identification.²² Inappropriate initial anti-

- 重症脓毒症及脓毒性休克在诊断后**1h**内给予抗菌治疗能提高患者存活率
- 诊断后抗菌治疗时间**每延迟1h**，患者存活率平均下降**7.6%**；即每延迟**10min**，患者存活率下降**1%**



起始时间—预后

启动抗感染治疗时间与脓毒症死亡率的相关性



Time to Antibiotics (Hr)	OR ^a	95% CI	p
0-1 ^c	1.00		
1-2	1.07	0.97-1.18	0.165
2-3	1.14	1.02-1.26	0.021
3-4	1.19	1.04-1.35	0.009
4-5	1.24	1.06-1.45	0.006
5-6	1.47	1.22-1.76	< 0.001
> 6	1.52	1.36-1.70	< 0.001

- 全球大型多中心回顾性研究：评估**抗生素起始时间（脓毒症诊断后）**对严重脓毒症/感染性休克死亡率影响，欧洲、美国及拉丁美洲165家ICU 17990例患者
- 结果：**总体死亡率29.7%**，校正疾病严重程度、入ICU评分及地区差异后，住院死亡率与启动抗感染时间延迟显著相关，**1小时后死亡率随着每小时的延迟逐渐升高**



起始时间—ICU时间

启动抗感染治疗时间与住ICU时间的相关性

Variable	Point Estimate	95% CI	p
Time to appropriate antibiotic therapy (1-hr increments)	0.095	0.057–0.132	< 0.001
Charlson comorbidity score (1-point increments)	-0.493	-0.769 to -0.218	< 0.001
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (1-point increments)	-0.276	-0.434 to -0.118	0.001
Mechanical ventilation	6.228	4.263–8.193	< 0.001

- 单中心回顾性研究：评估抗感染**启动时间**对脓毒症**住院时间**影响，纳入158例血培养阳性脓毒症/感染性休克患者
- 结果1：
 - 从获取血培养到启动恰当抗感染治疗的平均时间为**6.7h**
 - 校正疾病严重程度及混杂因素，**启动恰当抗感染时间与ICU时间显著相关，每延迟1小时增加0.095天**(95%CI 0.057~0.132天; $p<0.001$)



起始时间—住院时间

启动抗感染治疗时间与住院时间的相关性

Variable	Point Estimate	95% CI	p
Time to appropriate antibiotic therapy (1-hr increments)	0.134	0.074–0.194	< 0.001
Charlson comorbidity score (1-point increments)	–0.674	–1.117 to –0.232	0.003
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (1-point increments)	–0.501	–0.755 to –0.248	< 0.001
Peak WBC count (1-unit increments)	0.122	0.034–0.210	0.007
Mechanical ventilation	8.482	5.319–11.646	< 0.001

- 结果2：校正疾病严重程度及混杂因素后，恰当抗感染启动时间与住院时间显著相关，每延迟1小时增加0.134天（95%CI 0.074~0.194， $p<.001$ ）



经验性治疗—药物选择

经验性抗感染药物选择考虑因素

患者因素	临床状态	当地流行病学	药物
年龄	感染部位典型的病原体分布	常见病原分布（社区、医院）	不耐受
基础疾病	侵入性导管（中心静脉置管、尿管）	常见病原体耐药性	毒性
慢性脏器功能不全 （肝、肾）	免疫抑制状态（粒缺、脾切术后、HIV感染、先天或获得性免疫球蛋白、补体或白细胞功能或产生缺陷）		
近期病原体感染或定植	抗菌药物感染部位穿透性		
获得感染场所（社区、长期护理机构、医院）			
3个月内抗菌药物使用史			



HAP/VAP初始治疗—根据当地流调

HAP/VAP经验治疗方案是否应遵循当地耐药数据？

- 推荐所有医院定期制定和发布**当地抗菌谱**，如有可能最好有针对**重症监护人群的特定数据**
- 推荐经验性治疗方案应根据**当地HAP/VAP病原菌分布情况和药敏试验**

参考价值：

- 不同国家、地区、医院、同一家医院ICU之间及不同标本来源的**微生物种类和耐药情况差异很大**
- 制定当地的药敏谱
- 强烈鼓励临床医师去寻找患者个人及工作环境中有关数据，为每位患者量身定做**“选择经验性治疗方案”**
- 理想的药敏谱应**特别针对重症监护人群**



多重耐药菌的危险因素决定初始治疗

2016 IDSA/ATS

感染耐多药病原体的风险因素

MDR VAP风险因素

- 90天内使用过静脉抗菌药
- VAP同时有脓毒症休克
- VAP前ARDS
- VAP发生前住院时间5天或以上
- VAP发生前有急性肾脏替代治疗

MDR HAP风险因素

- 90天内使用过静脉抗菌药

MRSA VAP/HAP风险因素

- 90天内使用过静脉抗菌药

MDR假单胞菌VAP/HAP风险因素

- 90天内使用过静脉抗菌药物

MEDLIVE.CN

2005 IDSA/ATS

- 以前的 90 天内用过抗菌治疗
- 本次住院 5 天或 5 天以上
- 社区或该医院中的这个病房中抗生素耐药的发生率高
- 有 HCAP 的危险因素：
 - 以前的 90 天内有过 ≥ 2 天的住院
 - 居住在护理院或长期疗养院中
 - 家庭输液治疗（包括抗生素）
 - 30 天内有长期透析
 - 家庭伤口护理
 - 家庭成员携带有多重耐药菌
- 有免疫抑制性疾病和/或采用免疫抑制治疗

- ❑ 新指南涉及的许多临床问题中，耐药性成为其根本问题
- ❑ 抗生素使用史是MDR感染的最重要风险
- ❑ 不强调早发HAP VS. 晚发HAP对MDR感染风险的影响



多重耐药菌危险因素决定初始治疗

新治疗流程：基于MDR危险因素和病情选择经验性治疗

HAP存在

评估病情严重程度及MDR的危险因素
(近期使用抗生素、近期住院、基础功能差、免疫抑制)

重症肺炎 (需要机械通气、入住ICU)

否

是

Group1: 0-1危险因素
按普通CAP治疗:
喹诺酮或 β 内酰胺类
或大环内酯类

Group 2: ≥ 2 危险因素
按HAP治疗, 覆盖MDR
病原体:
抗铜绿 β 内酰胺类
+ 喹诺酮/氨基糖苷类
+ 利奈唑胺/万古霉素
(必要时)

Group3: 0危险因素
按重症CAP治疗
 β 内酰胺类 + 喹诺酮
或大环内酯类

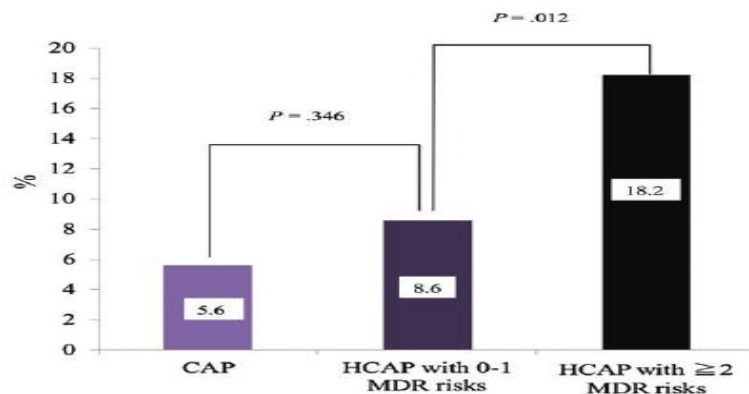
Group 4:
 ≥ 1 危险因素
同Group 2



多重耐药菌的危险因素决定初始治疗

新治疗流程：基于MDR危险因素和病情选择经验性治疗

- ≥ 2 危险因素相对于0~1个危险因素HAP，MDR病原体感染率显著增高 (27.1% vs 2%, $P < 0.001$)
- ≥ 2 危险因素HAP 30天死亡率显著高于0~1个危险因素HAP (8.6% vs 18.2%, $P = 0.012$)
- 0~1个危险因素的HAP患者死亡率与CAP患者无显著差异
- 使用流程只有53%接受经验性广谱治疗，92.9%初始抗生素选择正确
- 结论：新流程治疗可改善预后，减少广谱抗生素使用





经验性治疗—指南建议

社区获得性肺炎

不同人群	常见病原体	初始经验治疗的抗菌药物选择
需入院治疗、但不必收住 ICU 的患者	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染（包括厌氧菌）、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体	第二代头孢菌素单用或联合四环素类、大环内酯类静脉给药；静脉滴注呼吸喹诺酮类；阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦单用或联合四环素类、大环内酯类静脉给药；头孢噻肟、头孢曲松单用或联合四环素类、大环内酯类静脉给药
需入住 ICU 的重症患者		
A 组：无铜绿假单胞菌感染危险因素	肺炎链球菌、需氧革兰阴性杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等	头孢曲松或头孢噻肟联合大环内酯类或喹诺酮类静脉给药；静脉滴注呼吸喹诺酮类联合氨基糖苷类；阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦单用或联合大环内酯类或喹诺酮类静脉给药；厄他培南联合大环内酯类静脉给药
B 组：有铜绿假单胞菌感染危险因素	A 组常见病原体+铜绿假单胞菌	具有抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类抗菌药物（如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南等）联合大环内酯类或环丙沙星，左氧氟沙星静脉给药，必要时还可同时联用氨基糖苷类

*呼吸喹诺酮类包括莫西沙星、左氧氟沙星和吉米沙星。



评估目标治疗

3. 一旦微生物学确认，药敏结果明确和/或临床症状体征充分改善，建议降阶梯窄谱抗菌药物 (BPS)

13. 对脓毒症休克，推荐每日评估是否降级可能 (BPS)
【16版指南】

明确指出
降阶梯的
指征

3. 每天评估抗菌药物治疗方案，如可能就降阶梯 (1B)

【12版指南】



五、精准目标治疗：病原鉴定



目标治疗—基本原则

目标治疗：3R

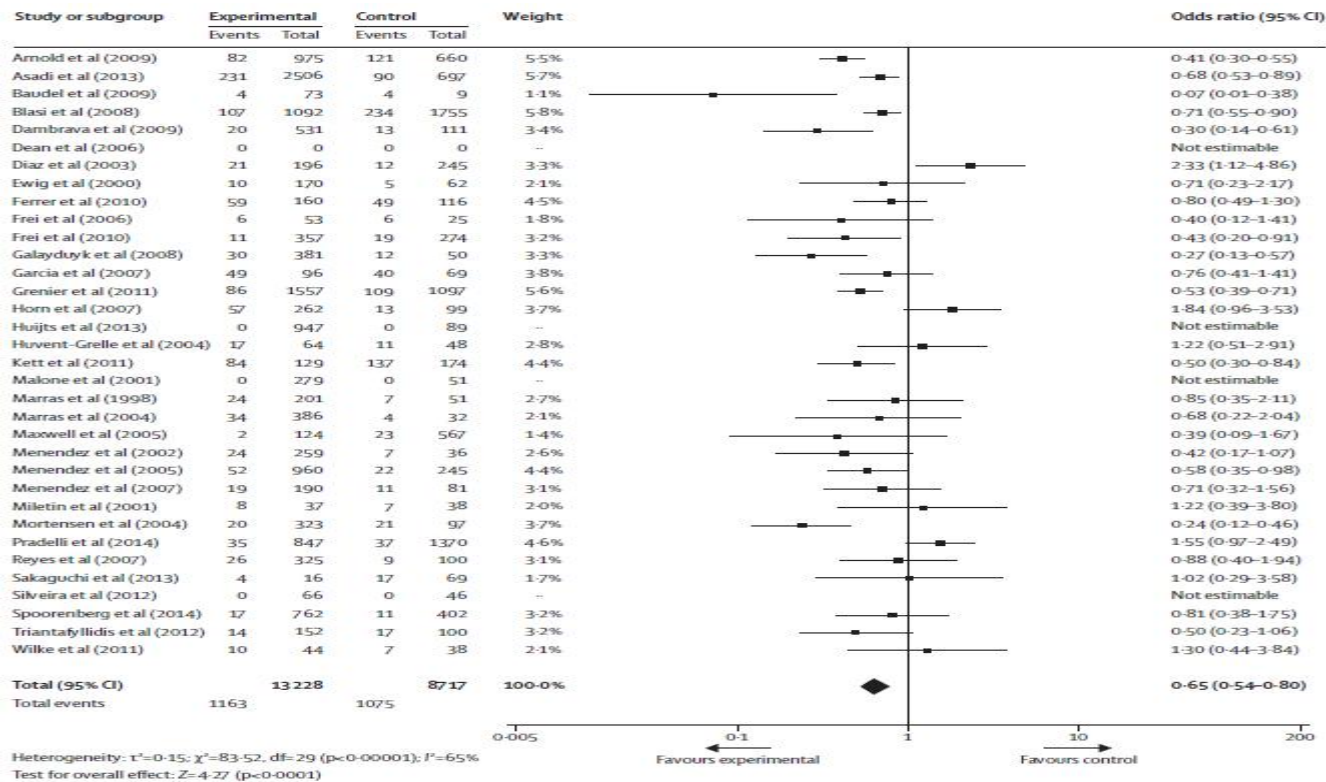
- ❑ R (drug) : 基于明确特定病原体选择性
- ❑ R (dose) : 个体化治疗
- ❑ R (during) : 疗程





基于指南和微生物的抗生素使用

基于指南和微生物检验抗生素使用降低35%死亡风险



2016年Meta分析：纳入145项研究，发现基于指南和微生物检验抗生素用药与死亡风险降低35%，抗生素使用强度降低66%相关

—The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(7): 847-856.



目标治疗核心—基于病原

《抗菌药物临床应用指导原则》

表 4-6 医院获得性肺炎的病原治疗

病原	宜选药物	可选药物	备注
金黄色葡萄球菌			
甲氧西林敏感	苯唑西林、氯唑西林	第一代或第二代头孢菌素	
甲氧西林耐药	糖肽类、利奈唑胺	磷霉素，利福平，SMZ/TMP 与糖肽类联合，不宜单用	
肠杆菌科细菌	第二代或第三代头孢菌素单用或联合氨基糖苷类	氟喹诺酮类， β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂，碳青霉烯类	
铜绿假单胞菌	哌拉西林，头孢他啶，头孢吡肟，环丙沙星、左氧氟沙星，联合氨基糖苷类	具有抗铜绿假单胞菌作用的 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂或碳青霉烯类+氨基糖苷类	通常需联合用药
不动杆菌属	氨苄西林/舒巴坦，头孢哌酮/舒巴坦	碳青霉烯类，多黏菌素，替加环素	我国鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药严重，一般只在 MIC $\leq$ 8 μ g/ml 时使用，建议联合用药
厌氧菌	氨苄西林/舒巴坦，阿莫西林/克拉维酸	甲硝唑，克林霉素	



脓毒症病原诊断—多部位培养

- 只要不明显延迟抗感染治疗，应对**所有可疑感染部位进行**微生物培养，提高获取致病菌概率
- **怀疑导管相关性感染**：至少1份血从导管抽取，同时抽取外周血
 - 导管与外周血培养阳性**时间差（DTP 2小时）**诊断导管相关性感染存在争议
 - 如需立即拔除导管，则不能因为抽取导管血培养而延误
- **怀疑导管外感染灶**：至少1份血外周，另1份血何处抽取，无相关推荐，选择包括
 - 所有血培养从外周抽取
 - 每个血管内置管抽取，但不从同一置管的每个腔抽取
 - 同一血管内置管的每个腔抽取



传统金标准 VS. 快速抗感染

	Verigene	培养+鉴定+药敏 (传统金标准)	PCR 扩增+测序	培养+质谱鉴定
仪器平台	Verigene 系统	VITECT 2 Compact 或 Phoenix™-100	二代测序仪	飞行时间质谱仪
检测时间	细菌液体培养时间 (2-12 小时), 仪器 检测时间 (2 小时), 综合检测时间 (4-14 小时)	细菌培养鉴定 (24-36 小时), 药 敏卡鉴定 (48-72 小 时)	综合检测时间 (48 小时)	细菌液体培养时间 (2-12 小时), 平板菌落培养时间 (12-24), 系统仪器检测时 间 (小于 0.5 小时), 综合 检测时间 (14-36 小时)
收费	3500-5000/份	约 600/份	4500/份	350/份
检测项目	BC-GP: 12 种细菌 +3 种耐药基因; BC-GN: 8 种细菌 +6 种耐药基因。	常见细菌的鉴定和 药敏检测	细菌、真菌、病毒 (约 2700 种)	革兰氏阴性细菌鉴定
优缺点	<u>综合时间最快, 同时 给出细菌鉴定和药 敏基因检测</u>	传统金标准, 阳性率 普遍偏低, 最耗时, <u>与临床诊疗需求严 重脱节</u>	覆盖病原种类最 全, 但 <u>实际使用效 果欠佳, 无药敏基 因检测</u>	细菌鉴定的快速检测方法, <u>无药敏基因检测</u>



脓毒症病原诊断—分子诊断方法

分子诊断快速，作为血培养辅助或替代手段需更多证据

Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM¹; David Brealey, MD²; Nicolas Libert, MD³; Nour Elhouda Abidi, MD⁴; Michael O'Dwyer, MD⁵; Kai Zacharowski, MD⁶; Malgorzata Mikaszewska-Sokolewicz, MD⁷; Jacques Schrenzel, MD⁸; François Simon, MD⁹; Mark Wilks, PhD⁵; Marcus Picard-Maureau, PhD¹⁰; Donald B. Chalfin, MD, MPH¹¹; David J. Ecker, PhD¹¹; Rangarajan Sampath, PhD¹¹; Mervyn Singer, MD²; the Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team

- ❑ 欧洲多中心前瞻性研究（6国家9家ICU）：比较分子诊断方法（PCR/电喷雾质谱）与常规培养感染诊断价值
- ❑ 纳入病例：血流感染616例、肺炎185例、无菌体液及组织感染110例



脓毒症病原诊断—分子诊断方法

PCR/电喷雾质谱诊断血流感染

	Culture				
	+	-	Total		
Polymerase chain reaction/ electrospray ionization-mass spectrometry	+	55	173	228	Sensitivity 81% (95% CI, 70–89%)
	-	13	384	397	Specificity 69% (95% CI, 65–73%)
	Total	68	557	625	Positive predictive value 24% (95% CI, 19–30%)
					Negative predictive value 97% (95% CI, 94–98%)

- ❑ 结果：结果获得平均时间为**6小时**；与血培养相比，诊断血流感染敏感性为81%，特异性为69%，阳性预测值为24%，阴性预测值为97%
- ❑ 结论：PCR/电喷雾质谱诊断血流感染病原体**敏感性高特异性不高**，阴性预测值高利于**排除诊断**



脓毒症病原诊断—Verigene技术

技术优势：时间上最快技术之一，效能可与金标准技术相媲美

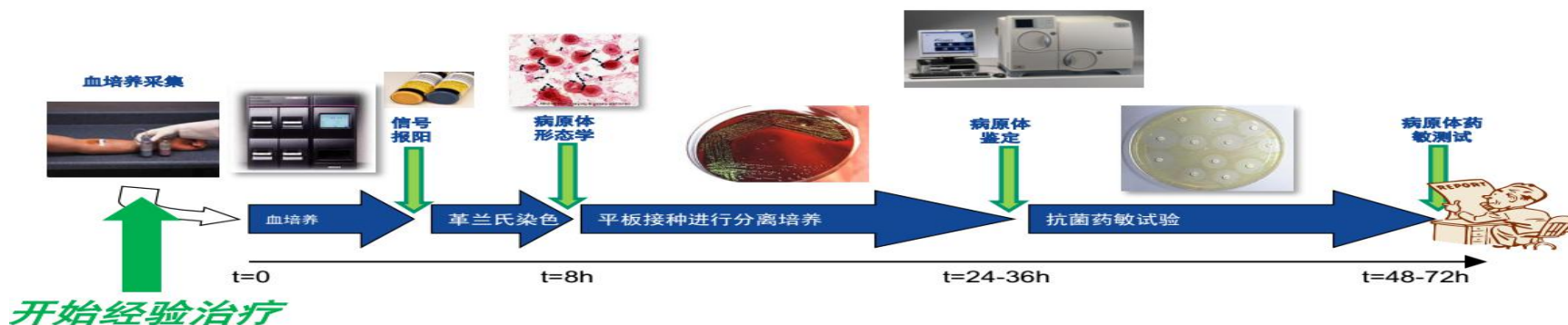
	Verigene	培养+鉴定+药敏 (传统金标准)	PCR 扩增+测序	培养+质谱鉴定
仪器平台	Verigene 系统	VITECT 2 Compact 或 Phoenix™-100	二代测序仪	飞行时间质谱仪
检测时间	细菌液体培养时间 (2-12 小时)，仪器 检测时间 (2 小时)， 综合检测时间 (4-14 小时)	细菌培养鉴定 (24-36 小时)，药 敏卡鉴定 (48-72 小 时)	综合检测时间 (48 小时)	细菌液体培养时间 (2-12 小时)，平板菌落培养时间 (12-24)，系统仪器检测时 间 (小于 0.5 小时)，综合 检测时间 (14-36 小时)
收费	3500-5000/份	约 600/份	4500/份	350/份
检测项目	BC-GP: 12 种细菌 +3 种耐药基因； BC-GN: 8 种细菌 +6 种耐药基因。	常见细菌的鉴定和 药敏检测	细菌、真菌、病毒 (约 2700 种)	革兰氏阴性细菌鉴定
优缺点	<u>综合时间最快,同时 给出细菌鉴定和药 敏基因检测</u>	传统金标准,阳性率 普遍偏低,最耗时, <u>与临床诊疗需求严 重脱节</u>	覆盖病原种类最 全,但 <u>实际使用效 果欠佳,无药敏基 因检测</u>	细菌鉴定的快速检测方法, <u>无药敏基因检测</u>



脓毒症病原诊断—Verigene技术

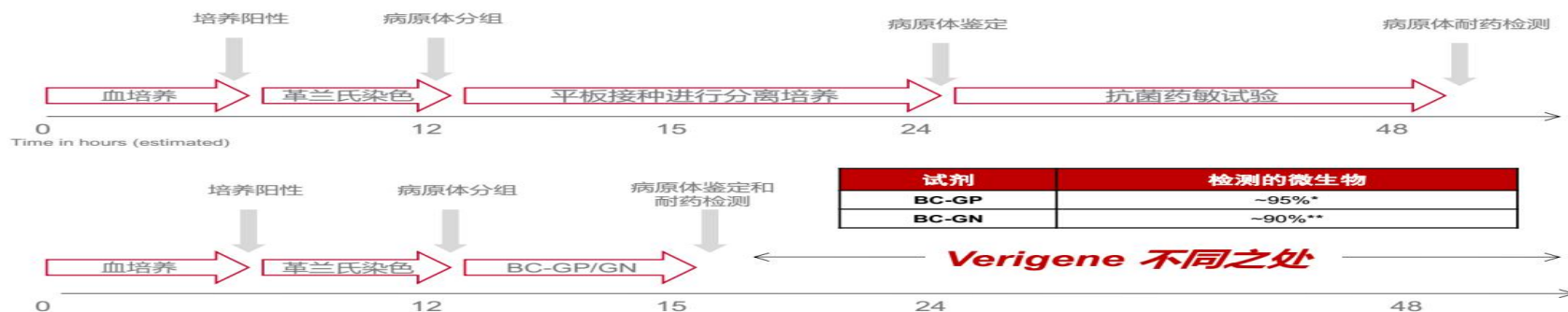
Verigene技术优势—快!

传统血流感染检测流程



Verigene 不同之处

SEPSIS ALLIANCE®





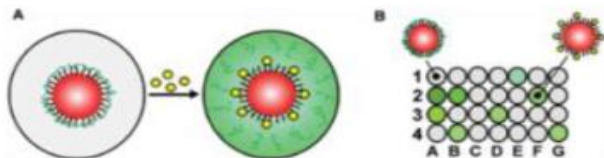
脓毒症病原诊断—Verigene技术

Verigene技术优势一准！

技术概述

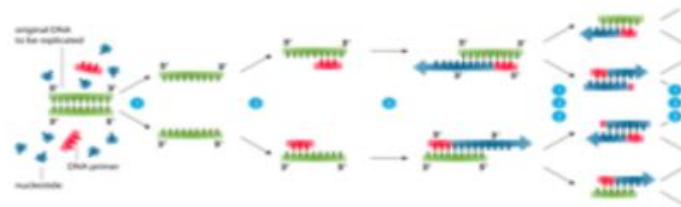
• Signal amplification 信号放大

- 直接检测样本中的目标DNA/RNA或蛋白质，**无需扩增**
- 更多微生物 = 更多检测目标 = 更多信号



• Target amplification 靶标扩增

- 通过PCR 扩增样本中的核酸，然后再进行检测



Test	Extraction	Signal Amplification	Target Amplification	Hybridization
BC-GP	Yes	Yes	No	Yes
BC-GN	Yes	Yes	No	Yes
EP	Yes	Yes	Yes	Yes
CDF	Yes	Yes	Yes	Yes
RP Flex	Yes	Yes	Yes	Yes



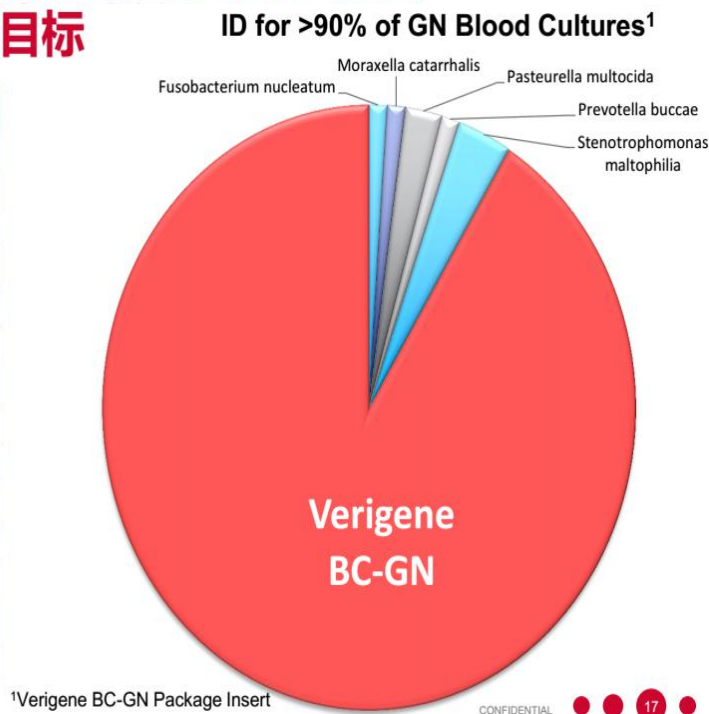
脓毒症病原诊断—Verigene技术

Verigene技术优势—全面！

Verigene BC-GN 检测目标

革兰氏阴性血培养检测试剂盒 (BC-GN)	
细菌	大肠埃希菌
	肺炎克雷伯菌
	产酸克雷伯菌
	铜绿假单胞菌
	不动杆菌属
	柠檬酸杆菌属
	肠杆菌属
	变形杆菌属
耐药基因	CTX-M (ESBL)
	KPC (碳青霉烯酶)
	NDM (碳青霉烯酶)
	VIM (碳青霉烯酶)
	IMP (碳青霉烯酶)
	OXA (碳青霉烯酶)

Luminex © Copyright 2016 Luminex Corporation | complexity simplified.



- CRE
- CR-AB
- XDR-AB
- XDR-PA
- MDR/PDR-PA
- ESBLs
- MDR-TB



临床实践—广州总医院—GN血培养阳性

详细报告

操作员 ID: administrator

Reader 序列号: 17037009

会话 ID: demo_test

参阅应用程序包装内附的有关结果的详细说明。

样本 20180207-491413-gn
检测 BC-GN
试剂盒 02153294
处理完成 02-08-18, 11:01
分析已完成 02-08-18, 11:03

WARNING

"Not Detected" results for antimicrobial resistance genes should not be interpreted as confirming antimicrobial susceptibility of detected organisms. Antimicrobial resistance may be present by mechanisms not detected by BC-GN.

摘要

* K. pneumoniae 检测到 * KPC 检测到

详细信息

Acinetobacter	未检测到	Citrobacter	未检测到
Enterobacter	未检测到	Proteus	未检测到
E. coli	未检测到	P. aeruginosa	未检测到
K. oxytoca	未检测到	* K. pneumoniae	检测到
VIM	未检测到	OXA	未检测到
CTX-M	未检测到	* KPC	检测到
NDM	未检测到	IMP	未检测到

耗材信息

试剂盒	REF 20-006-021	2017-08-17	LOT 021817021A
提取盒	REF 20-009-021	2017-08-17	LOT 021817021B
应用盒	不可用		

Processor 质控状态

Processor 模块	A:1
处理时间	113 分钟
处理温度	38.5 °C
内部对照	通过

体重 60.1001506 男 72

周应宏 491413 男 72

申请日期	报告日期	项目类别	报告项目名称	结果	异常	单位	正常参考值
2018/1/28 09:00	2018/1/28 00:00		肺炎克雷伯菌肺炎亚种		P		
			ESBL 检测	-(MIC Neg)			
			氨苄西林/舒巴坦	R(MIC 32)	R		
			哌拉西林/他唑巴坦	R(MIC 128)	R		
			头孢替坦	R(MIC 64)	R		
			头孢他啶	R(MIC 64)	R		
			头孢曲松	R(MIC 64)	R		
			头孢吡肟	R(MIC 64)	R		
			氨曲南	R(MIC 64)	R		
			厄他培南	R(MIC 8)	R		
			亚胺培南	R(MIC 16)	R		
			阿米卡星	S(MIC 2)	S		
			庆大霉素	S(MIC 1)	S		
			妥布霉素	S(MIC 1)	S		
			环丙沙星	R(MIC 4)	R		
			左氧氟沙星	I(MIC 4)	I		
			复方新诺明	S(MIC 20)	S		



临床实践—广州总医院—GN血培养阳性

详细报告

操作员 ID: administrator

Reader 序列号: 17037009

会话 ID: demo_test

徐明玉 320502 男 88

参阅应用程序包装内附的有关结果的详细说明。

样本 20180207-320502-gp
检测 BC-GP
试剂盒 01890323
处理完成 02 · 07 · 18, 22:58
分析已完成 02 · 07 · 18, 23:00

摘要

* *E. faecium* 0.99 检测到

详细信息

<i>Staphylococcus</i>	未检测到	<i>S. aureus</i>	未检测到
<i>S. epidermidis</i>	未检测到	<i>S. lugdunensis</i>	未检测到
<i>mecA</i>	不适用	<i>Streptococcus</i>	未检测到
<i>S. agalactiae</i>	未检测到	<i>S. pyogenes</i>	未检测到
<i>S. pneumoniae</i>	未检测到	<i>S. anginosus gp.</i>	未检测到
<i>E. faecalis</i>	未检测到	* <i>E. faecium</i>	0.99 检测到
<i>vanA</i>	未检测到	<i>vanB</i>	未检测到
<i>Listeria</i>	未检测到		

耗材信息

试剂盒	REF 20-006-018	2017-08-22	LOT 022317018A
提取盒	REF 20-009-018	2017-08-22	LOT 022317018D
应用盒	不可用		

Processor 质控状态
Processor 模块 A:1
处理时间 142 分钟
处理温度 38.5 °C
内部对照 通过

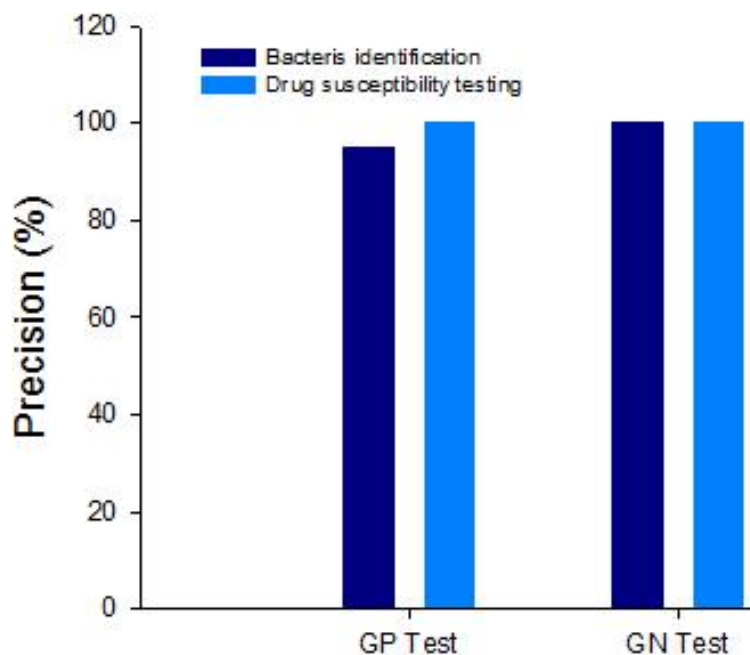
申请日期	报告日期	项目类别	报告项目名称	结果	异常	单位	正常参考值
2018/1/28 11:00	2018/1/30 10:56		屎肠球菌		P		
	2018/1/28 00:00		屎肠球菌		P		
			青霉素	R (MIC 64)	R		
			氨苄西林	R (MIC 32)	R		
			高浓度庆大霉素协同	R (MIC SYN-R)	R		
			高浓度链霉素协同	R (MIC SYN-R)	R		
			环丙沙星	R (MIC 8)	R		
			左氧氟沙星	R (MIC 8)	R		
			莫西沙星	R (MIC 8)	R		
			红霉素	R (MIC 8)	R		
			喹努普汀/达福普汀	S (MIC 0.5)	S		
			利奈唑胺	S (MIC 2)	S		
			万古霉素	S (MIC 1)	S		
			四环素	R (MIC 16)	R		
			替加环素	S (MIC 0.12)	S		



临床实践进展

技术验证

VS. 血培养金标准



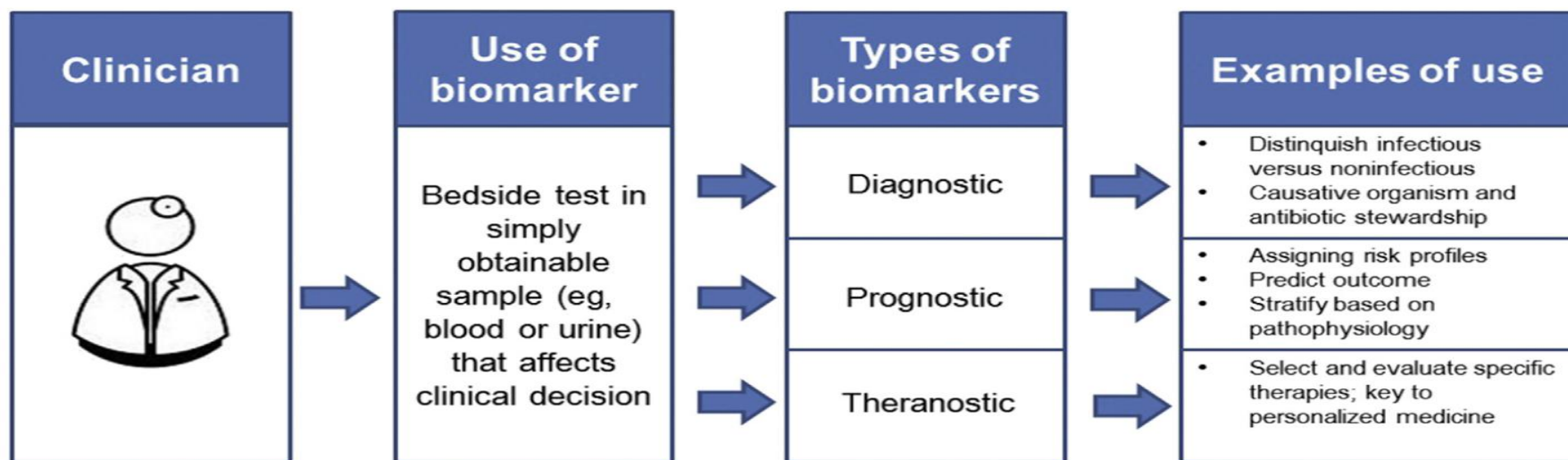
- 三中心60标本：**提前2天**；多个医学团队对结果临床价值充分肯定和高度评价
- BC-GP Test：细菌鉴定和药敏分析**准确率为95%和100%**
- BC-GN Test：细菌鉴定和药敏分析**准确率100%和100%**



感染相关标记物—有助诊断？

目前对感染相关生物标记物的研究集中在

- 在疾病病理生理过程中能够被**特征性识别**
- 在临床上能够协助医生**早期快速决策治疗方案**
- 基因组学为生物标记物的发现提供了**新的方向**
- 简便易测的生物标记物成为将来**脓毒症治疗的关键**





感染相关标记物—有助诊断？

□ 传统细菌感染生物标志物

- 外周血白细胞总数及分类
- 血沉、CRP、LPS
- 中性粒细胞碱性磷酸酶积分

□ 近年临床应用细菌感染生物标志物

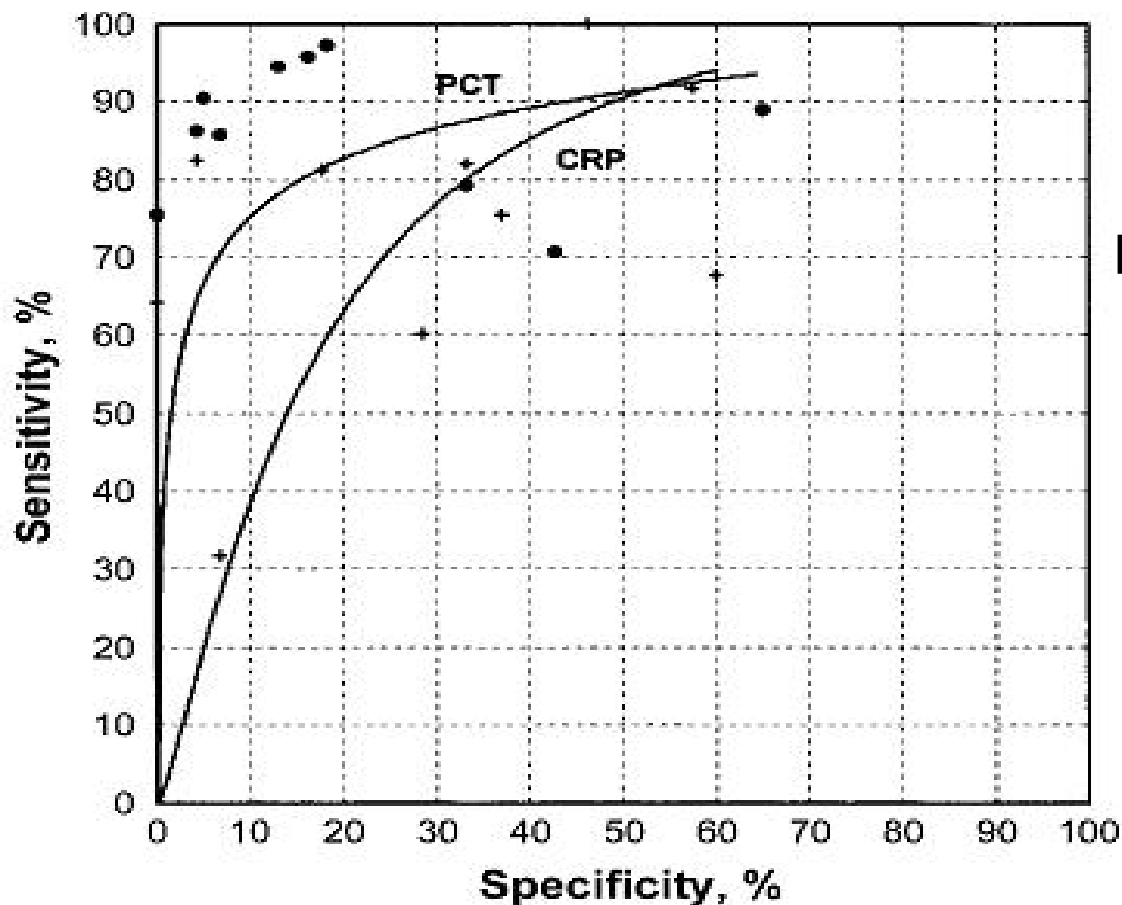
- 降钙素原（PCT）
- IL-6

□ 可能有临床应用价值细菌感染生物标志物

- 可溶性髓系细胞表达触发受体（TREM-1）
- 肾上腺髓质素前体（pro-ADM）
- 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体（suPAR）
- sCD14亚型、脂多糖结合蛋白（LBP）



PCT及CRP对脓毒症的诊断



Meta分析

PCT: 88%敏感性、

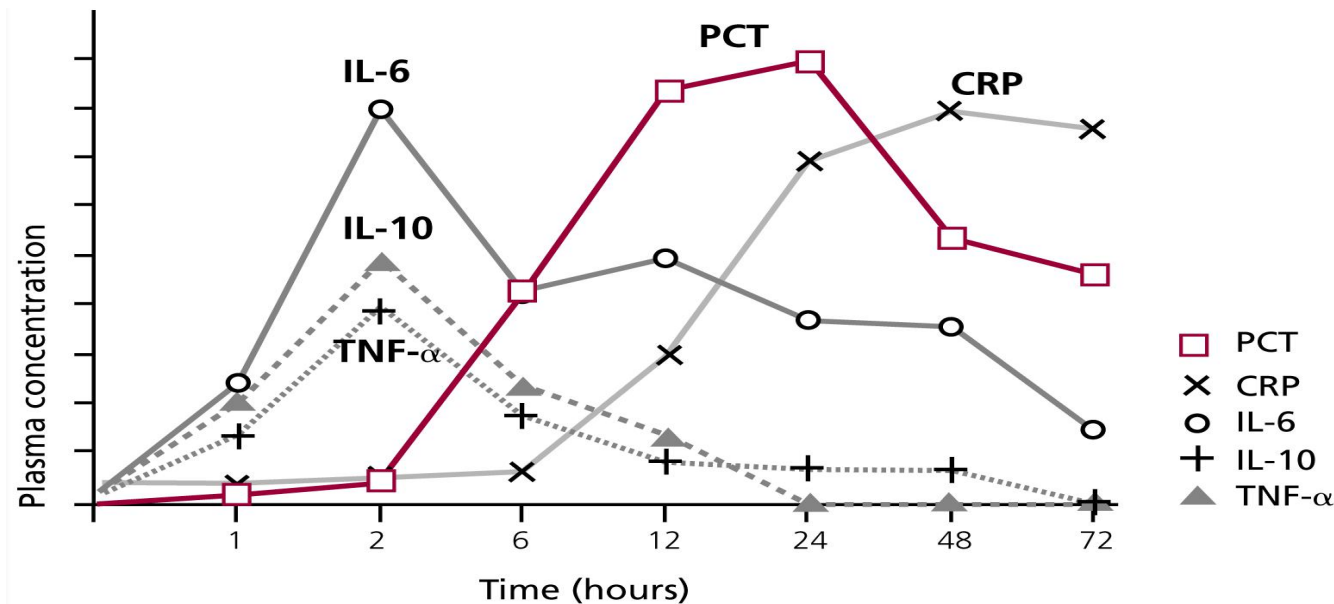
81%特异性

CRP: 75%敏感性

67%特异性



不同标志物动力学变化



- Cytokines (IL-6, IL-10, TNF-α)：快速上升, 下降
- CRP：延迟释放, 下降

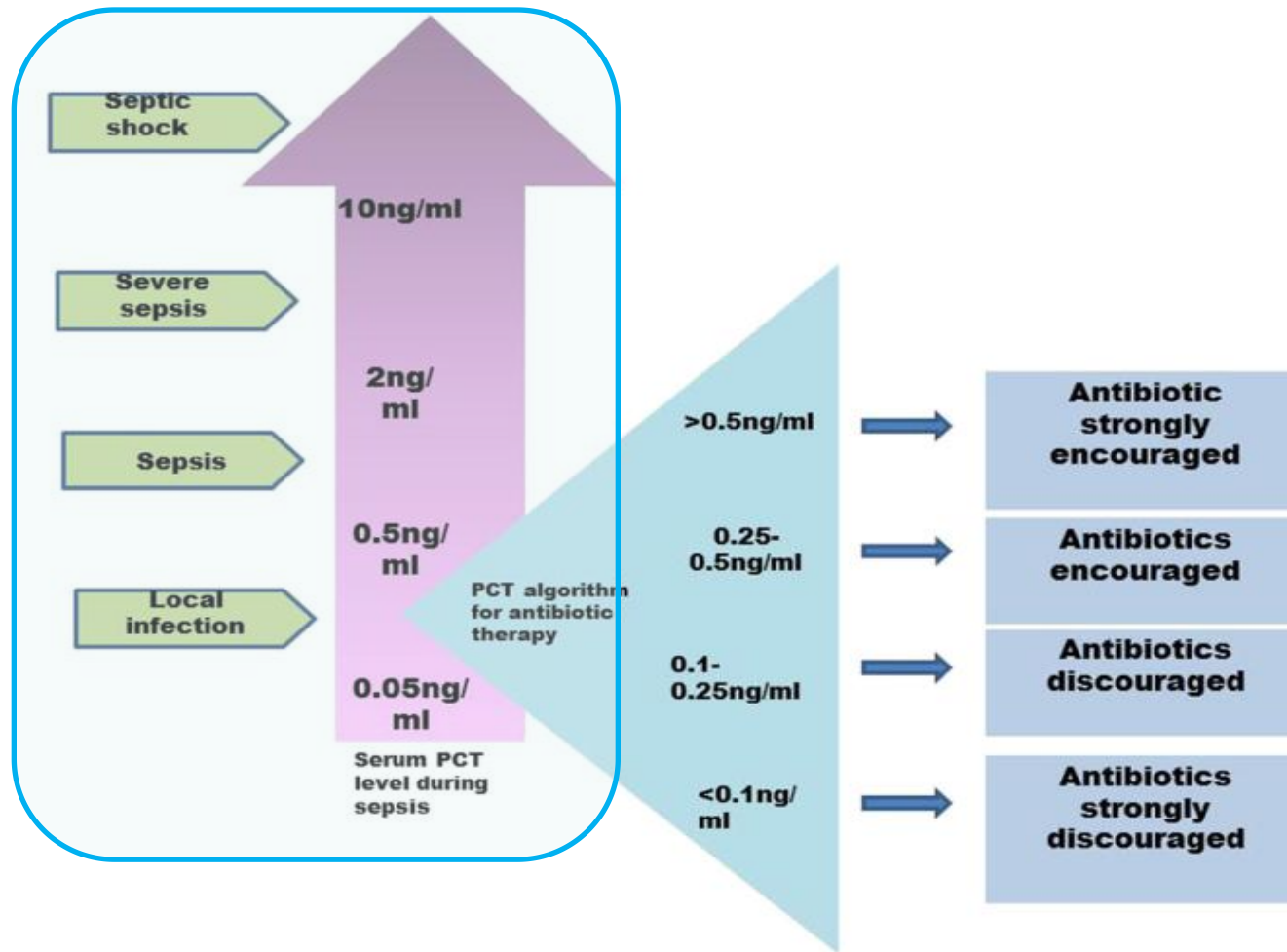
Procalcitonin (PCT)

- 快速上升：3-4 hours
- 快速下降, 半衰期接近24小时
- 快速回馈反应治疗成效
- 每24小时降低50%浓度
- 疗



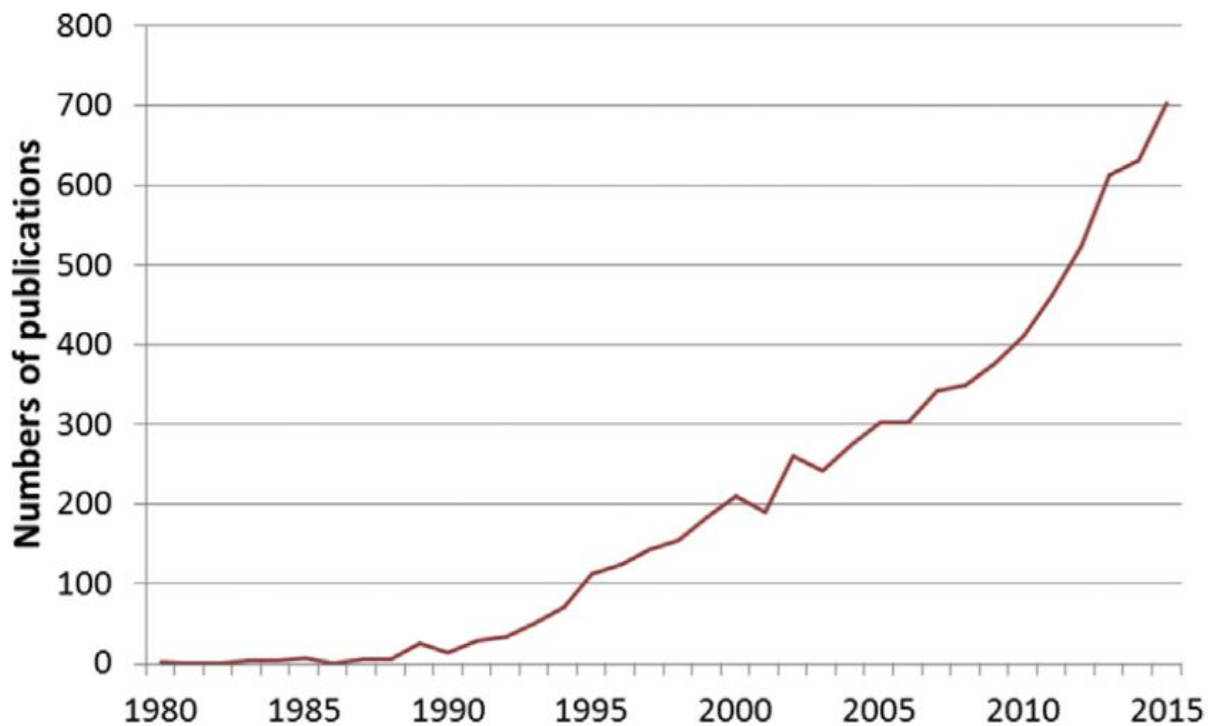
PCT: 病情分级和指导治疗

2012年《PCT急诊临床应用专家共识》





文献报道感染相关生物标记物种类





生物标记物的文献评价

生物标志物	诊断 价值	灵敏度	特异度	预后 监测	灵敏度	特异度
CRP	✓	0.75	0.67	—	81	48.3
PCT	✓	0.77	0.79	✓	0.76	0.64
CD64	✓	0.79	0.91	✓	0.61	0.80
IL-6	✓	0.81	0.61	—	88.1	46.7
Presepsin	✓	0.79	0.62	✓	0.72	0.70
sTREM-1	✓	0.79	0.80	✓	0.86	0.76
suPAR	—	—	—	✓	0.66	0.64
LBP	✓	0.57	0.85	—	—	—
pro-ADM	—	—	—	✓	0.61	0.68
细胞游离 DNA	—	79.31	30.23	✓	0.83	0.79

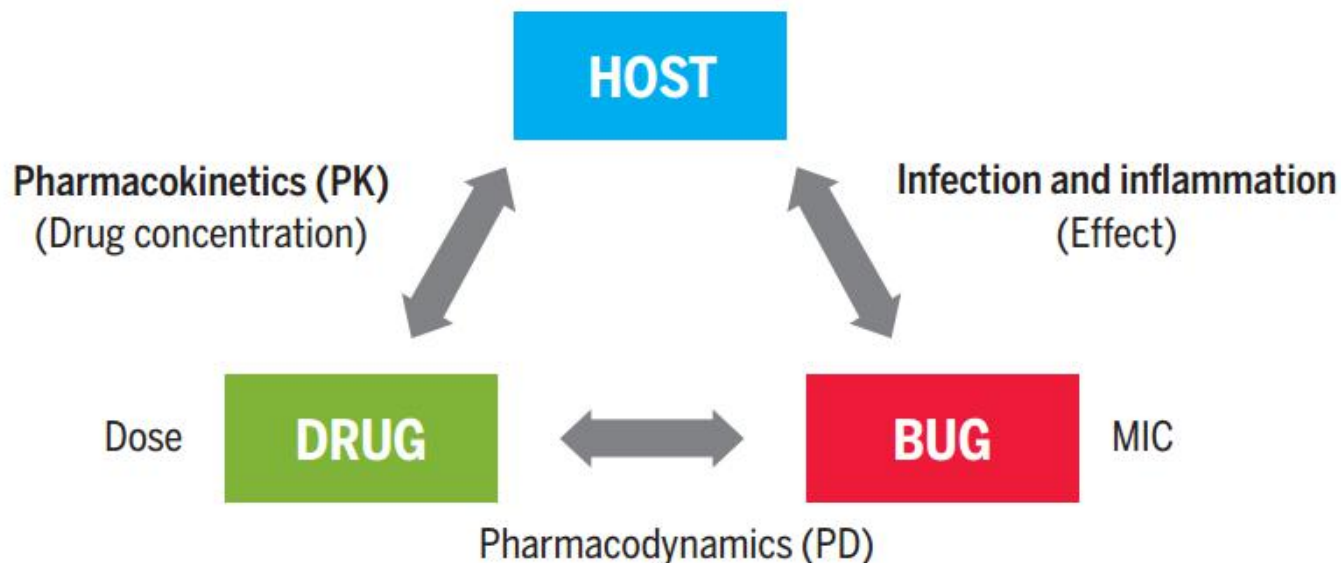
—:价值较小,不宜作为诊断或预后监测使用

目前尚无特异性及敏感性均很高的生物标记物，多个指标的联合检测，可提高对感染性疾病的早期诊断率和预后判断价值



目标治疗一个体化差异

抗菌治疗效果取决于宿主、病原、药物三者相互作用



抗菌药物剂量：患者代谢情况（或生理状况）、抗菌药物活性及化学性质、病原体敏感性（MIC）



精准个体治疗—MIC

什么是MIC?

MIC: 最低抑菌浓度
(Minimal inhibitory concentration)

- 完全抑制细菌生长所需抗菌药最低药物浓度
- 药物活性最基本指标, 一般为血药浓度

MIC可以用来做什么?

预测治疗效果, 选择合适抗菌药物

- MIC低表示病原体对抗菌药敏感性高
- MIC高表示病原体对抗菌药敏感性低, 潜在耐药性

计算PK/PD参数, 指导个体化治疗

- 结合患者PK、药物PD, 制定个体化治疗



MIC临床常用于预测抗菌治疗效果

MIC值越高，临床实践疗效越差，治疗失败率越高

Figure 11: Relationship between MIC and patient outcome

Adapted from Tam V et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46:862-7.

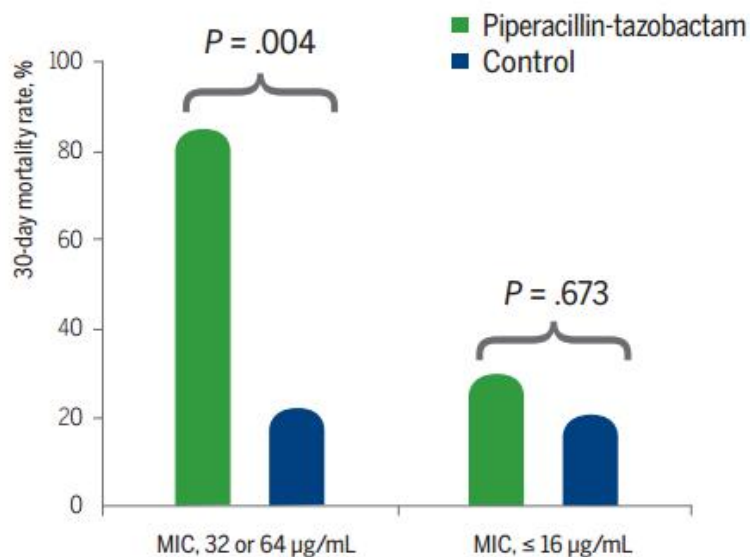


Figure 11 shows the thirty-day mortality rate for patients with bacteremia according to piperacillin-tazobactam MIC. Patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* having a high piperacillin/tazobactam MIC are more likely to have a high mortality after 30 days.

Figure 12: Relationship of MIC to vancomycin treatment failure in patients with MRSA infections.

Adapted from Stevens DL. *Clin Infect Dis*. 2006;42:S51-7.

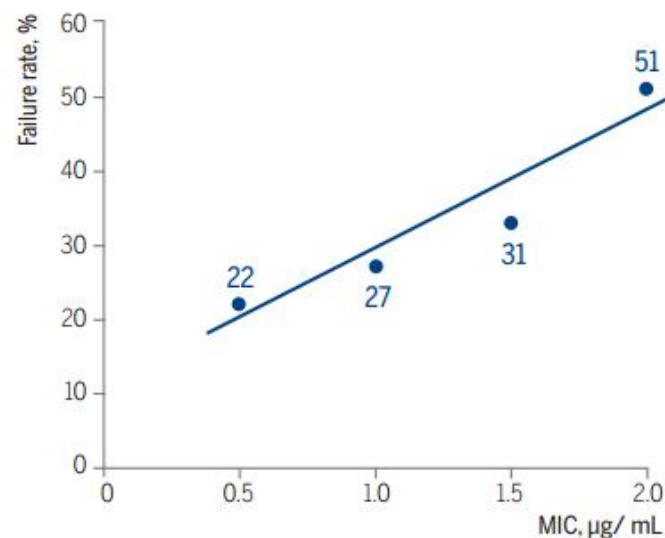


Figure 12 shows a direct relationship between vancomycin MIC and treatment failure rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection.



耐药菌—MIC重要性

尤其对于CRE等XDR，MIC梯度直接影响临床治疗方案

MIC报告范围	实际MIC值	报告MIC值	临床IMP使用	结论
IMP 0.25-8	16	≥ 8	不确定是否可使用IMP	不可用于指导治疗
IMP 0.25-16	16	=16	可考虑使用IMP联合进行治疗，2g q8给药方案，延长滴注时间2-3h	可用于指导治疗

耐药菌尤其是CRE，碳青霉烯类药物MIC值临床助于给药方案



个体化治疗—PK/PD

PK/PD可评估剂量/血药浓度/药效关系，预测治疗效果



PK: 人体对药物的作用



PD: 药物对人体的作用



药代动力学 (PK)：药物吸收，分布、代谢和清除的生理学过程，得到给药剂量与血药浓度的关系

- C_{max} (血药峰浓度)
- C_{min} (血药谷浓度)
- AUC_{0-24}
- $T_{1/2}$
- V_d (表观分布容积)
- CL (清除率)

药效动力学 (PD)：分析血药浓度与疗效的关系。表示可以抑制病原体生长的最低血药浓度

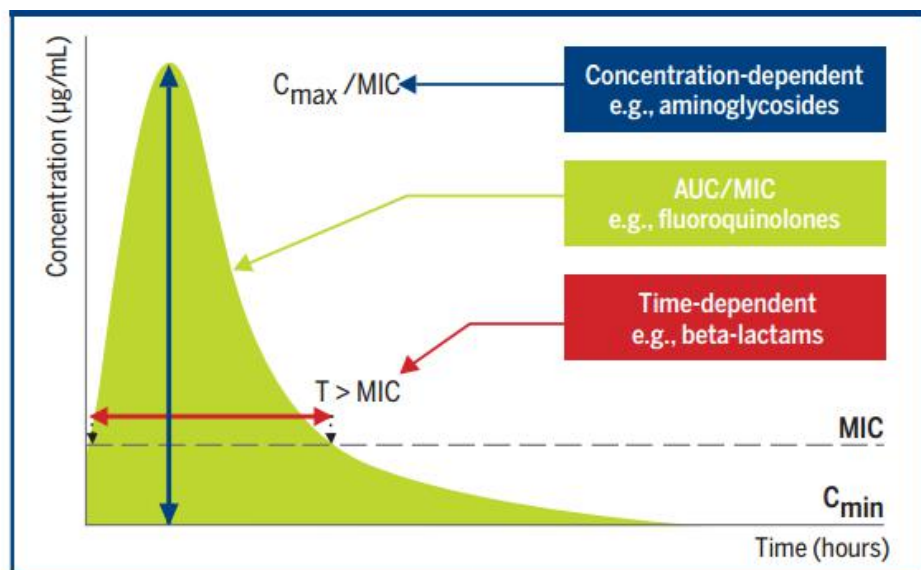
- MIC (最低抑菌浓度)
- PAE (抗生素后效应)





不同抗菌药物PD特性不同

三种PD特性



常见药物的PD特性

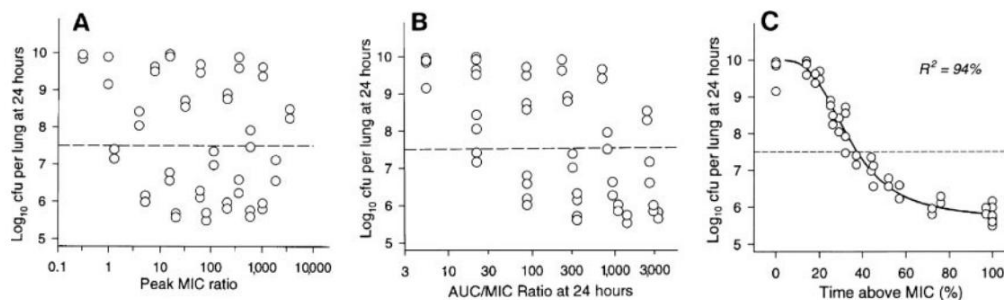
Antibiotics	Beta-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Quinupristin/ dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/ dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD index	$T > MIC$	C_{max} / MIC	AUC_{0-24} / MIC



不同抗菌药物PK/PD目标不同

时间依赖性抗生素

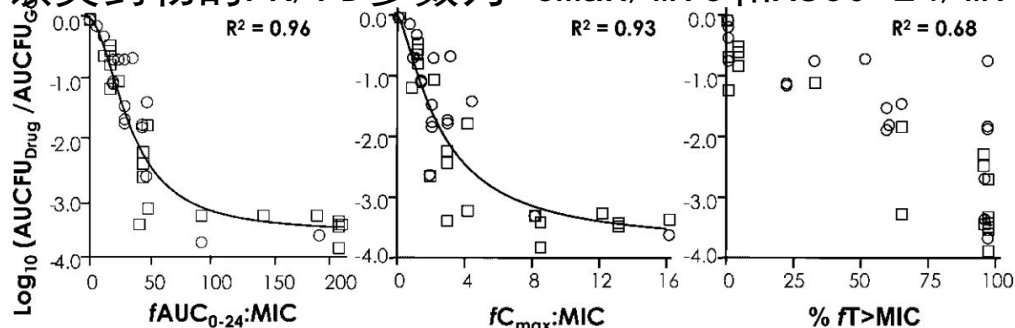
- 抗菌作用与药物在体内浓度 $>MIC$ 的时间相关
- 评价该类药物的PK/PD参数为 $\%T_{>MIC}$



头孢噻肟

浓度依赖性抗生素

- 抗菌作用取决于峰浓度，与作用时间关系不密切
- 评价该类药物的PK/PD参数为 C_{max}/MIC 和 AUC_{0-24}/MIC



加替沙星



目标治疗—PK/PD

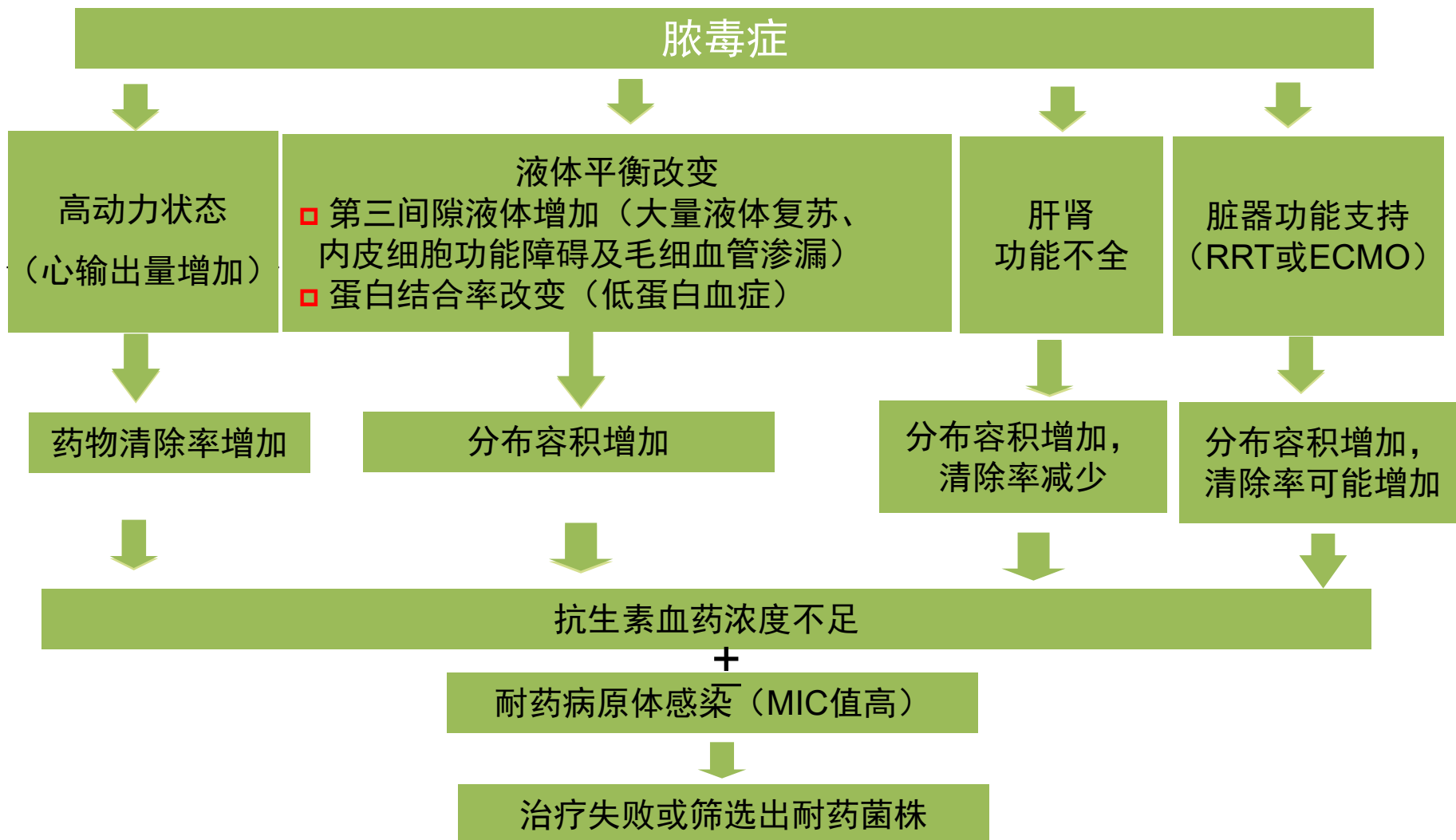
5. 脓毒症或感染性休克抗菌药物使用**剂量**应基于
目前公认的**药效学/药代动力学**原则及每种药物**特
性进行优化** (BPS)

【16版指南】

新增



目标治疗—PK/PD





指南共识—MIC值及PK/PD的重要性

《抗菌药物临床应用指导原则》

结合PK/PD特点选择合适抗菌药物：根据抗菌谱、抗菌活性、药物经济学及药物PK/PD特点等，合理选择抗菌药物品种、剂量、给药间隔、给药途径以及疗程

《多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识》

正确合理地实施个体化抗菌药物给药方案：根据临床微生物检测结果，合理选择抗菌药物，避免因抗菌药物使用不当导致细菌耐药的发生

《广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制：中国专家共识》

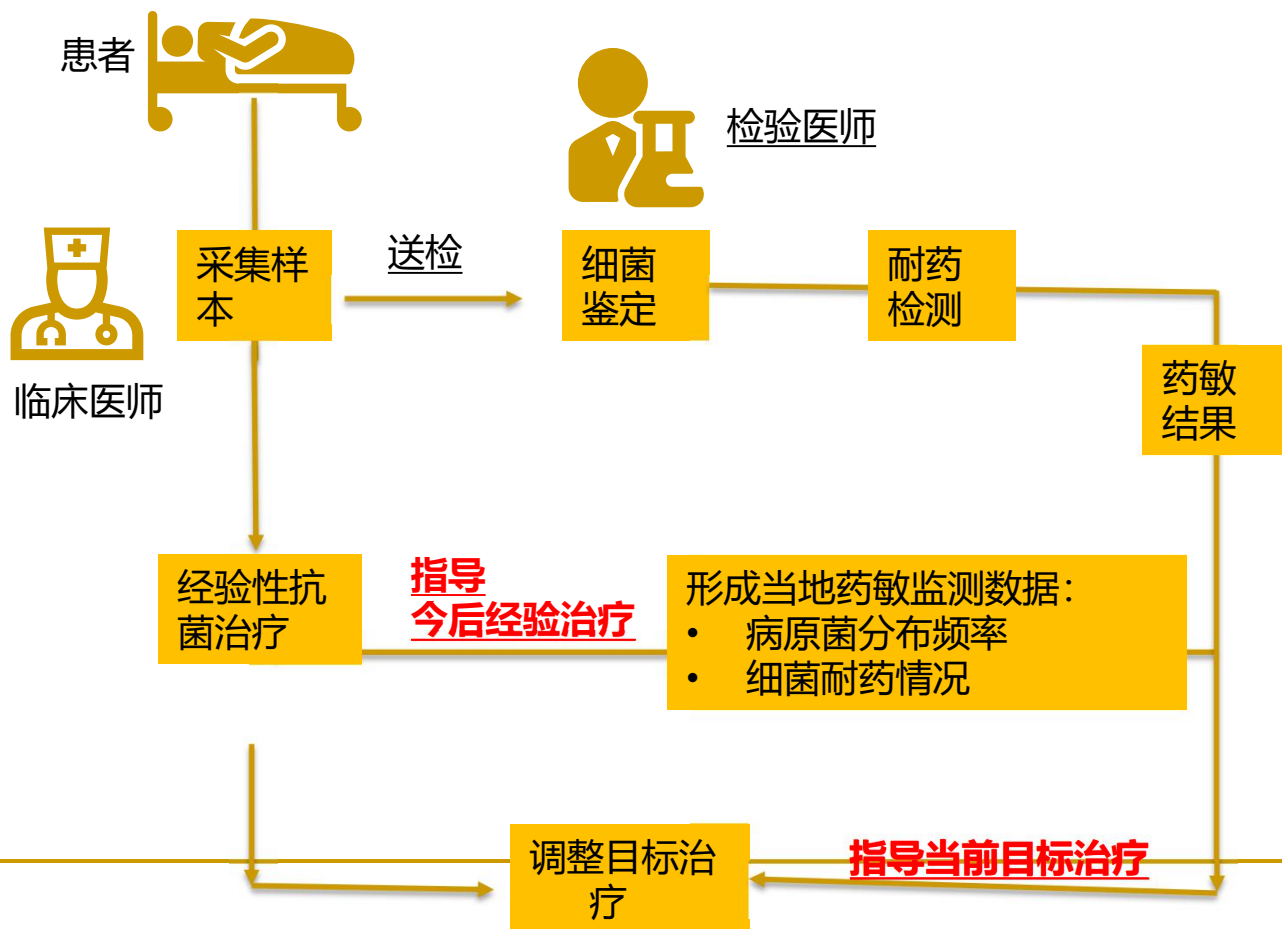
MDRO监测是MDRO医院感染防控措施的重要组成部分，通过细菌耐药性监测，可掌握MDRO现状及变化趋势，发现新的MDRO，评估针对MDRO医院感染干预措施的效果

对于 XDR 菌株，尽可能测定抗菌药物对细菌的 MIC 值或纸片法测量抑菌圈直径，以作为联合抗菌药物选择及剂量确定的依据



药敏检测—经验治疗提供依据

- ❑ 临床医师必须根据病原菌鉴定及药敏监测指导个体化治疗
- ❑ 同时，药敏检测报告对于指导经验治疗亦具有重要意义

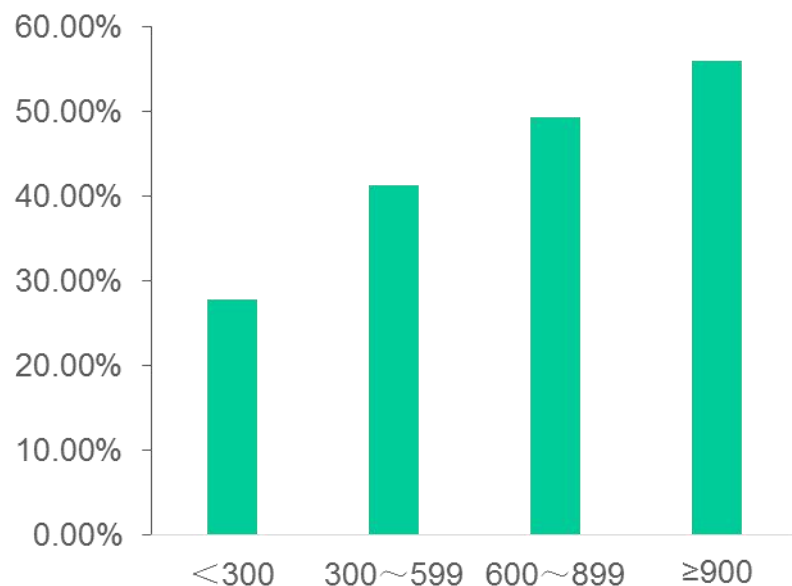




我国临床送检率低，标本质量低

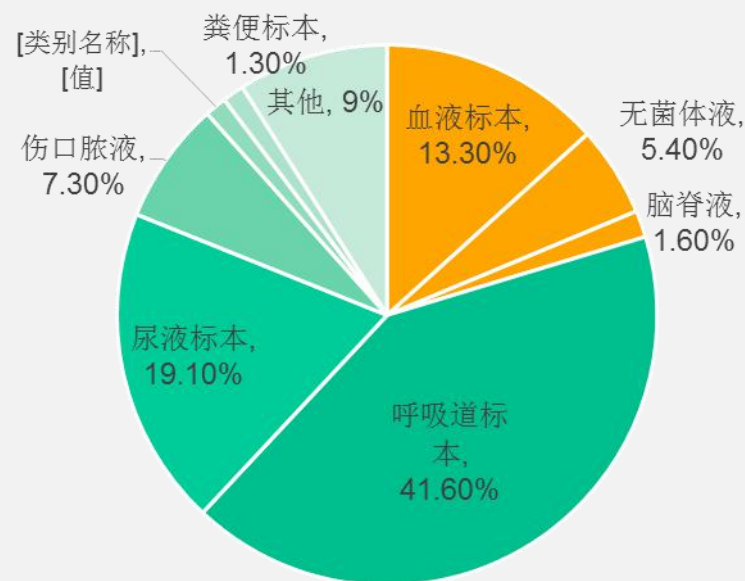
送检率低

2014年全国不同规模医院
治疗性使用抗菌药物患者送细菌培养情况



高质量样本占比低

2016年CHINET标本类型分布





细菌耐药监测多种影响因素

《多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识》

需注意排除影响监测结果的各种因素

感染患者标本送检率高低

影响

监测结果

应用广谱抗菌药物后采集标

影响

MDRO株的检出率

血标本的采集套数和采集量会影响培养阳性率

影响

培养阳性率

培养基的种类、质量和培养方法

影响

MDRO株的检出率

不同药敏试验方法（如纸片法、MIC测定、Etest等）及判定标准

影响

细菌药敏结果



Summary

- ❑ 细菌耐药增加，部分因素与**临床不合理使用抗生素**有关
- ❑ 成功的抗菌治疗是**经验治疗和目标治疗理想结合**
- ❑ **及时充分经验性治疗**是临床实践需求，基于指南的经验治疗需充分结合患者、临床和流调和抗生素多方面因素
- ❑ **多方法的病原检测鉴定技术**对成功进行目标治疗至关重要
- ❑ 基于病原的**精准目标治疗**需充分考虑MIC值，结合PK/PD参数进行



谢 谢！

