

· 论著 ·

# 临床药师参与的颅脑外伤合并碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的诊治体会并文献复习

蔡莉莉\* 吴娜梅 林燕芳 林志强  
福建医科大学附属泉州第一医院(福建 泉州 362000)

**【摘要】目的** 分析颅脑外伤合并碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌肺部感染患者的诊治过程, 为该类患者的抗感染治疗提供参考。**方法** 临床药师通过参与颅脑外伤合并碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌肺部感染病例的治疗, 结合相关文献, 整理循证思路并总结该类感染的抗菌药物治疗选择及药学监护要点。**结果** 临床药师通过分析患者的症状体征及用药经过, 判断痰培养的碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌可能为致病菌, 采用大剂量的头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素进行目标治疗, 患者各项炎症指标好转, 临床症状缓解, 且未监测到相关不良反应。**结论** 临床药师在具备扎实的PK/PD药学知识外, 还应具备一定的临床思维及微生物学知识, 以判断分离菌是定植或感染, 提高治疗的针对性。对于碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌所致肺部感染, 在药敏结果的指导下, 综合患者病理生理特点、PK/PD特点优化药物治疗方案, 采用头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素治疗, 加大头孢哌酮/舒巴坦及替加环素剂量, 延长舒巴坦输注时间等措施提高治疗疗效, 并制定密切的药学监护计划以进一步提高治疗疗效, 保障患者用药安全。

**【关键词】** 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌; 肺部感染; 大剂量; 头孢哌酮/舒巴坦; 舒巴坦; 替加环素

**【中图分类号】** R446.5

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.004

## The Experience of Clinical Pharmacist Participating in the Treatment of Carbapenem-Resistant Acinetobacter Baumannii Pulmonary Infection after Craniocerebral Trauma and Literature Review

CAI Li-li\*, WU Na-mei, LIN Yan-fang, LIN Zhi-qiang.  
Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Abstract: Objective** To analyze the diagnosis and treatment process of pulmonary infection carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) pulmonary infection after craniocerebral trauma for improving clinical treatment. **Methods** Clinical pharmacists participated in treating CRAB pulmonary infection, combined with relevant literature, sorted out evidence-based ideas, and summarized the selection of antibacterial drugs for those patients and the main points of pharmaceutical care. **Results** Clinical pharmacists judged that CRAB cultured from sputum might be the pathogenic bacteria by analyzing the symptoms and signs of the patient and the course of medication. A high dose of cefoperazone/sulbactam combined with tigecycline was used for targeted treatment, and all the inflammatory indexes of patients improved, clinical symptoms were relieved, and no related adverse reactions were monitored. **Conclusion** Clinical pharmacists should have a solid knowledge of PK/PD pharmacy and clinical thinking and microbiology to judge whether the isolated bacteria are colonized or infected to improve the pertinence of treatment. For the pulmonary infection caused by CRAB, under the guidance of drug sensitivity results, the drug treatment scheme was optimized based on the patient's pathophysiological characteristics and PK/PD characteristics. Cefoperazone/sulbactam combined with tigecycline was used to improve the therapeutic effect. A high dose of cefoperazone/sulbactam and tigecycline was used, and the infusion time of sulbactam was prolonged. A close pharmaceutical monitoring plan was formulated to improve the therapeutic effect further and ensure the safety of patients.

**Keywords:** Carbapenem-resistant Acinetobacter Baumannii; Pulmonary Infection; High Dose; Cefoperazone/Sulbactam; Sulbactam; Tigecycline

鲍曼不动杆菌为非发酵革兰阴性杆菌, 广泛存在于自然界, 可定植于皮肤、呼吸道、伤口和胃肠道中, 属于条件致病菌。作为世界范围内引起医院感染的最重要病原体之一, 可引起肺部感染、泌尿道感染、中枢神经系统感染、手术部位感染及血流感染等<sup>[1]</sup>。一项来自10个亚洲国家的73家医院的前瞻性监测研究<sup>[2]</sup>结果显示, 医院获得性肺炎(HAP)分离菌以鲍曼不动杆菌最多(16.2%-35.8%), 对亚胺培南的耐药率达67.3%, 多重耐药率和广泛耐药率分别达82%、51.1%。由于其多药耐药性, 由其所致感染具有不良后果, 并造成很高的经济负担。一项研究<sup>[3]</sup>发现, 相比敏感菌株感染者或未感染者, 多重耐药的不动杆菌感染者的死亡率更高。在随机临床试验中, 没有任何一种药物或联合治疗方案优于其他任何一种<sup>[4]</sup>, 其治疗方案和临床数据有限。基于此, 本研究就临床实践中遇到的1例碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)所致肺部感染的诊治过程和药学监护过程进行分析, 以期该类患者的治疗提供参考。

### 1 临床资料

患者, 男, 56岁, 以“头部外伤致头痛1天, 加重4小时”于2019年2月7日入院。既往有高血压, 规则服药, 控制良好。体格检查: T 36.6°C, P 143次/分, R 20次/分, BP 144/94 mmHg。神志朦胧, 鼻腔及口腔未见出血, 双下肺可闻及湿啰音, 余未发现异常。

2019年2月7日血常规: 白细胞(WBC)20.16×10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞(N%)86.90%, 降钙素原(PCT)1.57 ng/mL, C反应蛋白(CRP)181 mg/L。血气分析提示I型呼吸衰竭。凝血常规示凝血酶原时间(PT)13.4 s, 部分凝血酶原时间(APTT)31.4 s, 国际标准化比值(PT-INR)1.17, 纤维蛋白原(FIB)6.25 g/L。B型钠尿肽测定36 pg/mL, 肌钙蛋白I 0.024 ng/mL。生化示总蛋白58.8 g/L, 白蛋白28.7 g/L, 天门冬氨酸氨基转移酶322 U/L, 丙氨酸氨基转移酶194 U/L, 尿素氮16.42 mmol/L, 肌酐176.9 μmol/L, 钾

**【第一作者】** 蔡莉莉, 女, 主管药师, 主要研究方向: 临床药学。E-mail: caill2022@126.com

**【通讯作者】** 蔡莉莉

4.46 mmol/L, 钠155 mmol/L, 氯116 mmol/L, 总渗透压330 mOsm/L。头、胸部CT: 左侧额颞叶脑出血术后改变, 蛛网膜下腔出血, 左侧小脑半球低密度影、考虑软化灶可能, 枕骨偏左侧骨折, 鼻腔高密度影。双肺炎症, 主动脉硬化, T12椎体骨折。入院诊断: ①急性闭合性颅脑损伤——双侧额叶及左侧颞叶挫裂伤、蛛网膜下腔出血、左颞部硬膜下血肿、枕骨骨折, 左小脑梗死, T12椎体压缩性骨折, 双下肢迟缓性截瘫; ②肺部感染; ③I型呼吸衰竭; ④肝功能不全; ⑤肾功能不全; ⑥高血压病(分级待定)。经验性予以哌拉西林/他唑巴坦4.5 g q8h抗感染治疗, 气管插管接有创呼吸机辅助通气。2019年2月8日在全麻下行左侧额颞顶部开颅颅内血肿清除术、颅骨骨瓣修补术、脑脊液漏修补术。

2019年2月11日患者痰量增多, 发热, 体温最高39℃。WBC 18.23×10<sup>9</sup>/L, N% 87.50%, PCT 2.12 ng/mL, CRP 213 mg/L, 肌酐146.9 μmol/L。脑脊液常规示细胞数4×10<sup>6</sup>/L, 以单核为主。脑脊液生化示李凡他试验: 阴性。脑脊液培养: 阴性。之前已行多次气管镜吸痰送培养, 回报: 肺炎克雷伯菌(+++), 涂片见大量革兰阴性杆菌, 上皮细胞<10个/低倍视野、白细胞>25个/低倍视野), 拉丝试验阳性, 对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星和亚胺培南等均敏感。考虑哌拉西林/他唑巴坦可覆盖, 暂不调整, 继续观察。

2019年2月15日患者痰量仍多, 反复发热, 体温最高39.9℃。WBC 19.02×10<sup>9</sup>/L, N% 89.21%, PCT 3.13 ng/mL, CRP 194 mg/L, 肌酐220.9 μmol/L。床旁胸片提示: 双肺炎症进展。2月12日及2月14日气管灌洗液培养: 肺炎克雷伯菌(+++)(药敏同前)。停哌拉西林/他唑巴坦调整为美罗培南1.0 g q12h。

2019年2月17日患者痰量继续增多, 反复发热, 体温最高40.1℃。WBC 36.36×10<sup>9</sup>/L, N% 86.3%, PCT 4.21 ng/mL, CRP 267.4 mg/L。双肺大量痰鸣音, 呼吸机气道压持续升高, 气管插管接呼吸机辅助通气无法克服痰多阻塞气道。予行气管切开, 气管套管接呼吸机辅助通气治疗, 畅通气道、引流痰液。

2019年2月20日患者痰量仍多, 反复发热, 体温最高39.5℃。WBC 19.50×10<sup>9</sup>/L, N% 84.4%, PCT 1.73 ng/mL, CRP 277.7 mg/L, 肌酐236.8 μmol/L。床旁气管镜灌洗液培养回报: 鲍曼不动杆菌(+++,涂片见中量革兰阴性菌, 上皮细胞<10个/低倍视野、白细胞>25个/低倍视野), 对氨苄西林、哌拉西林、阿莫西林、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、米诺环素、亚胺培南、美罗培南和阿米卡星等均耐药, 对多黏菌素类药物敏感(MIC 1 mg/L), 替加环素敏感(MIC 1 mg/L), 头孢哌酮/舒巴坦中介。气管镜灌洗液真菌培养阴性, 多次血培养均阴性。请临床药师会诊, 建议停用美罗培南, 调整为头孢哌酮/舒巴坦3 g q8h+替加环素100 mg q12h, 替加环素首剂200 mg。密切监测肝肾功能、凝血功能、中枢神经系统及胃肠道不良反应。

2019年2月24日患者痰量渐减少, 体温逐渐下降, 予试撤机成功。2月21日G试验<10 pg/mL, GM试验0.13 S/CO。2月22日气管镜灌洗液培养再次回报: 鲍曼不动杆菌(+++)(药敏同前)。

2019年2月26日患者痰量明显减少, 体温渐降至正常。WBC 15.16×10<sup>9</sup>/L, N% 81.6%, PCT 0.57 ng/mL, CRP 132.5 mg/L。气切套管接氧导管3 L/min流量吸氧下, 血气正常, 血氧饱和度95%以上。复查胸部CT: 双肺炎症较前明显吸收。停用替加环素, 继续头孢哌酮/舒巴坦抗感染治疗, 转入普通病房行肺功能康复及神经功能康复治疗。

## 2 用药分析与药学监护

### 2.1 抗感染治疗方案的调整分析

患者因“头部外伤致头痛1天”入院, 行“额颞顶部开颅颅内血肿清除术”, 入院查血常规、CRP、PCT等相关炎症指标较高, I型呼吸衰竭、胸部CT示双肺炎症, 这类存在意识障碍的患者(入院时神志蒙眬)可能存在误吸, 故吸入性肺炎诊断成立。吸入性肺炎常见病原菌为口腔厌氧菌、革兰阳性球菌、咽峡链球菌及革兰阴性菌等<sup>[5]</sup>。入院时经

验性予以哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗合理。

入院第9天, 在哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗下, 患者仍反复发热、痰量较多, 血常规、CRP、PCT等炎症指标无明显下降且胸片提示双肺炎症进展, 考虑患者入院已9天且存在气管插管, 此前痰培养肺炎克雷伯菌可能不是当前致病菌, 存在院内感染风险, 有呼吸机相关性肺炎可能。我国呼吸机相关性肺炎常见病原菌有鲍曼不动杆菌(分离率高达35.7%~50.0%, 位列第一), 其次为铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌(两者比例相当), 结合我院ICU近年来细菌分离情况、耐药率及患者肌酐清除率, 将抗菌药物给药方案调整为美罗培南1 g q12h合理<sup>[6]</sup>。

入院第14天, 床旁气管镜灌洗液培养回报示CRAB(多黏菌素、替加环素敏感, 头孢哌酮/舒巴坦中介, 余耐药)。判定呼吸道分离的鲍曼不动杆菌为定植菌或致病菌较为困难, 需要结合临床进行综合评定, 包括①患者的临床症状、体征和影像学改变是否与肺炎相符; ②宿主因素, 如基础疾病、免疫状态、抗菌药物用药史、机械通气时长等; ③正接受抗菌药物治疗曾一度好转后加重, 时间上与AB出现相符; ④从标本采集手段、质量、菌落计数及涂片等, 评价培养结果的临床意义; ⑤2次以上痰培养显示AB纯生长或优势生长<sup>[7]</sup>。结合患者症状、体征(痰量多, 反复发热)、影像学结果及炎症指标, 考虑当前抗感染治疗效果欠佳, 鲍曼不动杆菌为致病菌可能性大。我国广泛耐药革兰阴性菌感染诊治专家共识<sup>[8]</sup>及IDSA指南<sup>[9]</sup>推荐对于CRAB所致感染, 应选择体外敏感药物并至少联合2种药物, 如舒巴坦及其合剂联合替加环素/多西环素/碳青霉烯类、替加环素联合碳青霉烯类/多黏菌素类或三药联合等。结合细菌药敏结果, 临床药师选择敏感的替加环素及呈中介的头孢哌酮/舒巴坦联合抗感染治疗。

### 2.2 头孢哌酮/舒巴坦用于CRAB所致下呼吸道感染治疗要点

#### 2.2.1 舒巴坦剂量推荐

含舒巴坦合剂对不动杆菌具有一定抗菌活性。2018年CHINET数据<sup>[10]</sup>提示, 不动杆菌属对头孢哌酮/舒巴坦耐药率为49.7%, 而氨苄西林/舒巴坦耐药率为69.2%。此外, 有体外研究显示, 头孢哌酮与舒巴坦具协同作用<sup>[11]</sup>。目前国内多使用头孢哌酮/舒巴坦治疗多重耐药AB(MDRAB)和泛耐药AB(XDRAB)感染, 而国际上常使用氨苄西林/舒巴坦。通常推荐头孢哌酮/舒巴坦(2:1)剂量为3 g q8h或q6h静脉滴注, 其中舒巴坦推荐剂量为≤4 g/d, 但对于MDRAB和XDRAB感染, 国际上推荐剂量可增加至6 g/d或8 g/d<sup>[7]</sup>, 《热病: 桑福德抗微生物治疗指南》甚至推荐4 g q8h(即12 g/d), 肾功能减退者需调整给药剂量。一项系统性回顾和Meta分析<sup>[12]</sup>结果显示, 治疗鲍曼不动杆菌时, 高剂量舒巴坦(≥9 g/d)明显优于低剂量组(3 g/d)。

#### 2.2.2 肾功能不全患者大剂量舒巴坦剂量调整方案

舒巴坦约84%经肾排泄, 对于肾功能不全患者, 其将在体内蓄积而引起相关不良反应。舒巴坦引起的抗生素相关性脑病(发生率尚无相关统计)常发生于肾功能不全患者, 主要症状为神志不清、抽搐和癫痫样发作等, 大部分发生于用药后2~10天, 通过停药、加强血液净化治疗或抗癫痫治疗3~10天缓解<sup>[13-14]</sup>。然而, 对于肾功能不全患者, 应用大剂量舒巴坦时, 剂量调整方案目前尚无权威推荐。2008年一项前瞻性队列研究<sup>[15]</sup>纳入28名由MDRAB所致VAP重症患者(含肾功能不全患者), 对比分析高剂量氨苄西林/舒巴坦(CLCR>60 mL/min, 9 g q8h; CLCR31-60 mL/min, 9g×75% q8h; CLCR 7-30 mL/min, 9g×50% q12h)与多黏菌素类(CLCR>50 mL/min, 3 MIU q8h; CLCR 20-50 mL/min, 3 MIU×75% q12h; CLCR<20mL/min, 3 MIU×25% qd)治疗有效性及安全性, 结果提示两组相当, 且未发现中枢神经系统相关不良反应, 但该研究样本量少。

#### 2.2.3 延长输注时间比增加剂量能更有效提高抗菌药物达标概率(PTA)

一项关于舒巴坦群体药动学研究<sup>[16]</sup>结果显示, 相比于输注1小时, 随着输注时间延长, PTA越高。对于MIC较高病原菌(MIC 4 mg/L或8 mg/L), 延长输注时间较之增加给药剂量是获得高PTA(≥90%)更为有效的策略, 例如当MIC=4mg/L、靶值%T>MIC为40%时, 舒巴坦2 g q8h延长输注4小时, PTA可达97%, 而给予3 g q8h延长输注3小时, PTA仅34%。对于MIC较高

病原菌(MIC为4 mg/L或8 mg/L),舒巴坦3 g q8h延长输注4小时为最优方案。

因此,临床药师根据该患者药敏结果(头孢哌酮/舒巴坦药敏中介)及患者肾功能(CrCl 28 mL/min),建议给予头孢哌酮/舒巴坦(2:1)3 g q8h(其中舒巴坦为1 g q8h)并延长输注3h以提高其PTA。同时由于该患者经鼻饲高营养可能会出现维生素K缺乏,建议同时给予维生素K1 10 mg/d。并监测凝血酶原时间。用药期间患者肝肾功能、凝血功能、中枢神经系统及胃肠道等未出现相关异常。

**2.3 替加环素用于CRAB所致下呼吸道感染治疗要点** 替加环素为首个甘氨酸环素类抗菌药物,对AB等具有抗菌活性。临床上可用于XDR肠杆菌科细菌、XDRAB所致感染,如呼吸道、皮肤软组织及腹腔感染,常与碳青霉烯类、头孢哌酮/舒巴坦及氨基糖苷类等联合应用<sup>[8]</sup>。2018年CHINET<sup>[10]</sup>数据显示不动杆菌属和肠杆菌属对替加环素耐药率仅为5%和2.2%。

替加环素广泛分布于各组织、体液中,在肺泡上皮细胞衬液、肺泡细胞中药物浓度分别为血药浓度的1.71、20.8,但血药浓度低(0.87 mg/L)<sup>[17-18]</sup>。替加环素为时间依赖性抗菌药物,有较长抗菌药物后效应(PAE)<sup>[19]</sup>。目前,AUC<sub>0-24</sub>/MIC为预测替加环素临床和微生物疗效的PK/PD参数,不同类型感染其靶值不同,复杂性皮肤软组织感染靶值为17.9,复杂性腹腔感染为6.96,而医院获得性肺炎(HAP)为4.5<sup>[17,20]</sup>。

说明书推荐用法用量为首剂100mg,后予以50 mg q12h维持剂量。肾功能不全及轻、中度肝功能不全患者无须调整剂量,重度肝功能不全(Child-Pugh为C级)时,给药方案应为首剂100 mg不变,后维持剂量减至25 mg q12h。

**2.3.1 替加环素治疗HAP剂量推荐** 2010年,基于一些系统性回顾及Meta分析结果,FDA发布一项黑框警告,指出替加环素用于治疗HAP,特别是VAP,患者死亡风险增加。多项PK/PD研究表明,标准剂量疗效不足可能是由于其在血清和肺泡上皮衬液中的浓度低有关<sup>[21-22]</sup>;其治疗HAP死亡风险的增加可能与较高MIC(>2μg/mL)有关<sup>[23]</sup>,一些临床研究也表明提高替加环素剂量可增加其治疗有效性<sup>[24]</sup>。

一项国际多中心的随机双盲试验研究<sup>[25]</sup>结果显示,HAP/VAP患者替加环素高剂量组(100 mg q12h)疗效明显高于中剂量组(75 mg q12h)和亚胺培南组。一项蒙特卡罗模拟研究<sup>[25]</sup>结果显示,当致病菌MIC为0.5 mg/L时,说明书标准剂量下(50 mg q12h)PTA>99%,但当MIC为2 mg/L时,PTA降至10.97%。当致病菌MIC分布为0.125~4 mg/L时,随着替加环素剂量增加,其累积响应百分率(CFR)随之增加,高剂量组(100 mg q12h)CFR为89.86%,而低剂量组(50 mg q12h)为61.62%。

**2.3.2 高剂量替加环素安全性** 替加环素主要不良反应为胃肠道反应(恶心24%~35%、呕吐16%~20%、腹泻12%、腹痛6%)和肝功能损伤等。恶心、呕吐等胃肠道不良反应为治疗终止的最常见原因,延长输注时间或预先予以止吐药物并不能改善,而食物却能提高患者对替加环素的耐受性,胃肠道不良反应似乎也与剂量有关<sup>[17]</sup>。另一项单中心回顾性分析<sup>[22]</sup>结果显示,患者肝损害发生率可能与高剂量替加环素使用无关,但却随着使用时间延长而增加。当长时间应用标准剂量方案(替加环素负荷剂量100 mg,后维持剂量50 mg q12h)时,应警惕肝功能损伤进展(如总胆红素升高),特别是在第10天。虽然胃肠道反应和肝功能损伤是替加环素治疗中主要不良反应事件,但均可在对症处理后缓解。此外,替加环素引起胰腺炎及凝血功能障碍也值得注意<sup>[17]</sup>,虽然目前相关报道并不多,发生率也尚无统计,但一旦发生将可能致命。一项回顾性分析结果显示<sup>[26]</sup>,无论患者接受标准剂量还是大剂量替加环素,延长疗程及肾功能衰竭是其引起低纤维蛋白原血症的主要危险因素。因此,应密切监测患者(特别是使用高剂量及长疗程者)淀粉酶、脂肪酶水平(特别是出现腹痛时应警惕)、FIB、APTT及PT。

因此,综合病原菌的药敏结果(替加环素MIC)、患者肝功能及感染部位(肺部),临床药师建议联合替加环素首剂200 mg,后

予以100 mg q12h维持剂量,以提高治疗的有效性,同时密切监测肝功能、凝血功能及胃肠道等不良反应,未监测到相关不良反应。

综上,临床中XDR特别是CRAB所致VAP很常见,在抗菌治疗原则上除了要注意区分感染还是定植、根据药敏选择敏感药物和联合用药外,还应根据药物PK/PD特点、患者基础情况(如肝、肾功能)等进一步优化给药方案,同时应定期评估疗效,密切监测相关不良反应并及时处理。对于XDRAB或PDRAB感染常需联合用药。本病例临床药师发挥自己药学专业专长的同时,通过其一定的临床思维及微生物学治疗,考虑该CRAB为致病菌,选择替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦进行抗感染治疗,同时结合两者PK/PD特点,通过增加舒巴坦及替加环素给药剂量,延长舒巴坦输注时间以提高其临床治疗成功率。治疗过程中未监测到相关不良反应,并取得良好的临床疗效。此外,面对XDR的威胁,医疗机构还应加强抗菌药物临床应用管理、严格遵守无菌操作和感染控制规范、阻断鲍曼不动杆菌的传播途径等,以降低耐药鲍曼不动杆菌感染的可能性。

## 参考文献

- [1] Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection[J]. The New England Journal of Medicine, 2008, 358 (12): 1271-1281.
- [2] Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia[J]. Am J Resp Crit Care, 2011, 184 (12): 1409-1417.
- [3] Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant acinetobacter infection mortality rate and length of hospitalization[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13 (1): 97-103.
- [4] Bartal C, Rolston KVI, Neshler L. Carbapenem-resistant acinetobacter baumannii: colonization, infection and current treatment options[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11 (2): 683-694.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (4): 253-279.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41 (4): 255-280.
- [7] 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.
- [8] 王明贵. 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[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (1): 82-93.
- [9] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β-lactamase-producing enterobacteriales, carbapenem-resistant acinetobacter baumannii, and stentrophomonas maltophilia infections[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74 (12): 2089-2114.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20 (1): 1-10.
- [11] Turk Dagi H, Kus H, Arslan U, et al. [In vitro synergistic activity of sulbactam in combination with imipenem, meropenem and cefoperazone against carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates][J]. Mikrobiyol Bul, 2014, 48 (2): 311-315.
- [12] Chen H, Liu Q, Chen Z, et al. Efficacy of sulbactam for the treatment of acinetobacter baumannii complex infection: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect Chemother, 2017, 23 (5): 278-285.
- [13] 张果, 于秀琦, 陆石. 头孢哌酮舒巴坦诱发尿毒症患者脑病的临床分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19 (1): 48-50.
- [14] 王雪, 孙敏, 曹原, 等. 可疑舒巴坦蓄积导致终末期肾脏病合并肺部感染患者癫痫1例[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29 (1): 67-68.
- [15] Betrosian A P, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia[J]. The Journal of Infection, 2008, 56 (6): 432-436.
- [16] Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Aeinlang N, et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (7): 3441-3414.
- [17] Yaghoubi S, Zekiy 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.
- [18] Gotfried MH, Horn K, Garrity-Ryan L, et al. Comparison of omadacycline and tigecycline pharmacokinetics in the plasma, epithelial lining fluid, and alveolar cells of healthy adult subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (9): e01135-17.

到ICP升高的患者，并且该方法可以加快降低颅内压所需的行动<sup>[9]</sup>。上述研究均为超声测量ONSD在ICP监测中的应用提供有力支持，但在新生儿中的应用却鲜有报道。可能是由于新生儿颅脑结构复杂，超声图像的解读难度较大，以及新生儿ICP增高的临床表现不典型等因素所致。因此，本研究针对新生儿的特点，开展深入研究，以明确超声测量ONSD在新生儿ICP增高诊断中的效能和局限性。结果可见ICP升高组ONSD值高于ICP正常组，进一步证实ONSD作为ICP增高诊断指标的可靠性；且经Spearman相关性分析，ONSD值与ICP呈正相关，即随着ICP的升高，ONSD值也相应增加；不仅与现有研究相符<sup>[10]</sup>，而且为超声测量ONSD在ICP增高诊断中的应用提供有力的证据。然而，需注意的是，本研究还发现ONSD值与ICP并未呈现直接线性增长关系，具体来说，随着ICP增加，ONSD值并不会持续无限扩大。相反，当ICP达到某一特定水平后，ONSD值的增长速度会减缓，进入一个相对稳定的平台期。在本研究中，观察到的最大ONSD值为6.52mm，这一数值对于临床上判断ICP增高的严重程度具有重要意义。这一发现提示，在临床上不能简单地认为ONSD值与ICP的增高持续成正比，虽然两者之间存在正相关关系，但这种关系并非完全线性。因此，在利用超声测量ONSD评估ICP时，需要考虑到这种非线性关系，并结合其他临床指标进行综合判断。

目前，在临床医学领域，对于超声测量ONSD来判断ICP增高的具体阈值，尚未达成一致的共识。然而，众多学者的研究倾向于将ONSD $\geq$ 5.0 mm作为评估ICP增高的最佳阈值<sup>[11]</sup>。不过，也有研究持不同观点，认为ONSD $\geq$ 4.8 mm才是判断ICP增高的最适宜标准<sup>[12]</sup>。本研究以ICP $\geq$ 20mmHg诊断ICP增高，且对超声测量ONSD最佳临界值为5.14mm，该结果与大部分学者研究认为的ONSD $\geq$ 5.0mm作为判断ICP增高的最佳阈值相近<sup>[11]</sup>，但略高于部分研究中提出的ONSD $\geq$ 4.8mm的标准<sup>[12]</sup>。同时，本研究为评估ONSD为5.14mm的诊断效能，计算其AUC为0.861，95%(CI)0.793-0.928，灵敏度为91.22%，特异度为89.50%，上述数据显示出超声测量ONSD在诊断ICP增高时具有较高的准确性和可靠性。

综上所述，超声测量ONSD在新生儿ICP增高预测中具有一定

的价值，其作为一种无创、便捷的监测手段，有助于临床医生及时发现ICP增高，为早期干预和治疗提供有力支持。然而，在实际应用中，还需要关注其局限性，并不断提高测量技术的准确性和可靠性。未来，随着超声技术的不断发展和完善，相信超声测量ONSD在新生儿ICP预测中将发挥更大的作用，为改善患儿预后做出更大贡献。

### 参考文献

- [1] 吴菲, 陈惠兰, 王伟伟, 等. 151例足月与早产新生儿化脓性脑膜炎的对比分析[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(7): 837-840.
- [2] 丁锦荣, 张寒, 管义祥. 联合监测颅内压力参数ICP、PRx、MWA对高血压脑出血去骨瓣减压术后患者预后的预测价值[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(11): 1457-1462.
- [3] 刘慧, 李月春, 郝喜娃, 等. 超声测量视神经鞘直径与眼球横径比值在颅内微出血穿刺引流中的应用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(12): 718-723.
- [4] 段立彬, 梁啸寒, 汪华学, 等. 超声测量视神经鞘直径在诊断重度子痫前期颅内压增高中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(10): 1330-1334.
- [5] 吴雪海, 胡锦, 高亮, 等. 重症神经外科患者的颅内压监测指征与规范化治疗[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(12): 1321-1323.
- [6] 邱玉, 陆显祯. 重型颅脑损伤后颅内压监测及对治疗的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(68): 73-74, 82.
- [7] 林永娟, 蒋澄, 卞征, 等. 超声测量视盘联合视神经鞘在评估肺瘤软膜转移高颅压中的作用[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(2): 116-122.
- [8] 乔志飞, 刘春艳, 李树铁, 等. 超声参数ONSD对颅脑损伤患者颅内压增高的诊断价值[J]. 中国医疗设备, 2022, 37(6): 72-75.
- [9] Hanafi MG, Verki MM, Parei SN. Ultrasonic assessment of optic nerve sheath to detect increased intracranial pressure[J]. J Med Ultrasound, 2019, 27(2): 69-74.
- [10] 韩韬, 吴云鹰, 柳政, 等. 超声测量视神经鞘直径对创伤性颅脑损伤患者颅内压评估的价值[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(7): 142-146.
- [11] 郑媛媛, 杜朝晖, 甘泉, 等. 超声测量视神经鞘直径与颅内压增高的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(11): 993-996.
- [12] 陈艳, 林相彬, 陈卫挺, 等. 超声测量视神经鞘直径在创伤性颅脑损伤中的应用价值[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(4): 611-612, 615.

(收稿日期: 2024-05-25)

(校对编辑: 韩敏求)

(上接第9页)

- [19] 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): 409-416.
- [20] Xie J, Roberts JA, Alobaid AS, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e00345-17.
- [21] Zha L, Pan L, Guo J, et al. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Advances in Therapy, 2020, 37(3): 1049-1064.
- [22] Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens[J]. Medicine, 2018, 97(38): e12467.
- [23] Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a critical setting: a matched cohort analysis[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 102.

- [24] Sevillano D, Aguilar L, Alou L, et al. Exposure-response analysis of tigecycline in pharmacodynamic simulations using different size inocula of target bacteria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(2): 137-144.
- [25] Ni WT, Liang BB, Cai Y, et al. A pharmacodynamic simulation to evaluate tigecycline in treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 27(3): 463-467.
- [26] Zhang Q, Wang J, Liu H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2020, 45(6): 1434-1441.

(收稿日期: 2024-04-25)

(校对编辑: 韩敏求)