

· 临床药师与用药监护 ·

# 1 例肺炎克雷伯菌肝脓肿伴脑脓肿治疗实践

罗伟伟<sup>1</sup> 金建峰<sup>1</sup> 李丽<sup>1</sup> 阳平<sup>2</sup>

(1. 宁波市第六医院药剂科 浙江宁波 315100; 2. 浙江大学医学院附属第一医院药学部)

**摘要** 临床药师参与 1 例肺炎克雷伯菌肝脓肿伴脑脓肿患者的抗感染治疗,通过回顾相关文献分析国内外肺炎克雷伯菌肝脓肿伴脑脓肿的治疗方法,结合抗菌药物的药动学/药效学(PK/PD),优化患者抗感染方案及不良反应监护,为临床治疗肺炎克雷伯菌肝脓肿伴脑脓肿提供借鉴,促进临床合理使用抗菌药物。

**关键词** 肺炎克雷伯菌;肝脓肿;脑脓肿;抗感染药;药学监护

**中图分类号:**R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)11-0768-04

## Therapeutic Practice in a Patient with *Klebsiella Pneumoniae* Liver Abscess with Brain Abscess: a Case Report

Luo Weiwei<sup>1</sup>, Jin Jianfeng<sup>1</sup>, Li Li<sup>1</sup>, Yang Ping<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Ningbo No. 6 Hospital, Ningbo 315100, Zhejiang, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University

**ABSTRACT** Clinical pharmacist participated in the anti-infective treatment of a *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with brain abscess. We reviewed the reported articles about the treatment of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with brain abscess, combined with the pharmacokinetic and pharmacodynamic of anti-infective agents, then proposed adjustments of anti-infection programs and adverse reaction monitoring. Which could provide a reference for the clinical treatment of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with brain abscess, and promote the safe and rational use of antibacterial drugs in clinical practice.

**KEY WORDS** *Klebsiella pneumoniae*; Liver abscess; Brain abscess; Anti-infective agents; Pharmaceutical care

原发性肺炎克雷伯菌性肝脓肿(*Klebsiella pneumoniae* liver abscess, KLA)<sup>[1]</sup>是在无腹腔内易感因素(如肝胆疾病、结直肠病或腹内手术史、创伤史)的情况下发生的由肺炎克雷伯菌引起的肝脓肿。KLA 患者中约 13% 的患者有肺炎克雷伯菌或中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移<sup>[2]</sup>。其中 KLA 伴脑脓肿的死亡率较高,但国内相关病例报道并不多,本文报道临床药师参与 1 例 KLA 伴发脑脓肿的治疗情况,进行分析并文献复习,以期提高临床对 KLA 伴脑脓肿的认识,为临床个体化给药提供参考。

### 1 病例资料

患者,男,46 岁,身高 175 cm、体重 85 kg,因“反复发热半月,突发意识含糊、言语不能 1 天”于 2019 年 12 月 5 日入住 ICU 治疗。患者既往高血压史(血压控制尚可)、2 型糖尿病史(血糖控制不佳,入院时

空腹血糖 13.5 mmol · L<sup>-1</sup>)、头孢菌素过敏史(表现为全身皮疹)、长期饮酒和吸烟史,无肝病史、手术史。入院检查:血压 80/52 mmHg;WBC 19.9 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>,N 94.7%,Hb 131 g · L<sup>-1</sup>,Plt 248 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>,降钙素原(PCT) > 100 ng · ml<sup>-1</sup>,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 208.1 mg · L<sup>-1</sup>;SCr 352 μmol · L<sup>-1</sup>、BUN 14.35 mmol · L<sup>-1</sup>;ALT 435 U · L<sup>-1</sup>,AST 765 U · L<sup>-1</sup>,总胆红素 18.7 μmol · L<sup>-1</sup>;凝血酶原时间(PT) 19.5 s。全腹 CT 及肝脏 B 超提示右肝约 9.9 cm × 8.6 cm 不规则液性暗区,考虑为肝脓肿继发感染性休克。入院后经气管插管、补液、升压、连续肾脏替代疗法(CRRT)、血糖控制等对症支持治疗,完善血培养后予美罗培南 2 g,ivd,q8h 抗感染,并行肝脓肿引流术,期间两次引流液培养示:肺炎克雷伯菌(超广谱 β 内酰胺酶 ESBL 阴性),血培养阴性,药敏提示对亚胺培南、厄他培南等碳青霉烯类敏感,结果见表 1。未予更改用药。期间头颅磁共振(MRI)提示

双侧侧脑室旁多发梗死灶,未形成脓肿,未予处理。12月16日复查:WBC  $12.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , N 90.4%, PCT  $0.24 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , hs-CRP  $26.90 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,复查肝脏B超未见明显液性暗区,呼吸循环稳定,于12月17日脱机拔管转入感染科病房继续治疗。

表1 肺炎克雷伯菌药敏结果(MIC法)

抗菌药物	MIC( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	敏感度
阿米卡星	$\leq 2$	敏感
亚胺培南	$\leq 0.25$	敏感
左氧氟沙星	$\leq 0.12$	敏感
复方磺胺甲噁唑	$\leq 20$	敏感
头孢他定	$\leq 0.12$	敏感
头孢吡肟	$\leq 0.12$	敏感
哌拉西林/他唑巴坦	$\leq 4$	敏感
头孢哌酮/舒巴坦	$\leq 8$	敏感
替加环素	$\leq 0.5$	敏感
厄他培南	$\leq 0.12$	敏感
头孢曲松	$\leq 0.25$	敏感
替加环素	$\leq 0.5$	敏感
阿莫西林/克拉维酸	$\leq 2$	敏感

注:MIC:最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration)。

## 2 病情变化及主要治疗经过

患者入感染科时体检:T  $37.6^\circ\text{C}$ , R 30次/min, BP 107/52 mmHg;嗜睡、神志淡漠、反应迟钝、言语不能、大小便失禁。实验室检查:WBC  $10.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , N 90.0%, CRP  $32.62 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , PCT  $0.24 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 红细胞沉降率  $42 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ ;糖化血红蛋白(HbA1c)9.2%, PT 18 s, 肝肾功能正常。12月17日引流液培养:肺炎克雷伯菌(药敏同前)。入科后继续肝脓肿引流、胰岛素控制血糖,并予异帕米星注射液  $400 \text{ mg}$ , ivd, qd 联合美罗培南注射液  $1 \text{ g}$ , ivd, q8h 抗感染。12月18日头颅MRI提示两侧侧脑室旁、半卵圆中心及额顶叶、胼胝体多发脑脓肿。结合患者病史,考虑为高毒力肺炎克雷伯菌血行播散引起,且患者目前治疗下仍反复发热,抗感染方案欠佳。由于脑脊液屏障,临床药师建议将美罗培南剂量调整为  $2 \text{ g}$  q8h,同时将亲水性、中枢扩散率低的异帕米星改为中枢浓度高的亲脂性抗菌药莫西沙星注射液  $0.4 \text{ g}$  qd 加强抗感染治疗。医生采纳建议。此后患者体温正常,神志较前好转,并能自行大小便,12月26日复查:WBC  $4.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , N 71.8%, PCT  $0.21 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ;空腹血糖  $10.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;头颅MRI仍提示多发感染灶。考虑患者脑脓肿需要较长疗程的抗感染治疗,莫西沙星长期使用

引起中枢神经系统(CNS)不良反应和血糖紊乱的风险较大,12月27日根据药敏结果改用复方磺胺甲噁唑(1:5制剂)  $1.96 \text{ g}$ , po, q8h, 联合美罗培南  $2 \text{ g}$ , ivd, q8h, 体温未再升高。由于颅内病灶目前无手术指征,患者于12月31日出院。嘱外院按当前抗感染方案继续治疗,并定期复查头颅MRI。出院2个月后电话随访患者家属,诉目前症状基本好转,肝、颅内脓肿消退。

## 3 讨论

### 3.1 KLA 伴脑脓肿的危险因素

肺炎克雷伯菌不同菌株之间毒力有差异,高毒力菌株可引起肝、眼、CNS、腰椎、肺、耳、前列腺等转移性感染,这种菌株多数具有黏液表型,又被称为高黏性肺炎克雷伯菌(Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae*, HMKP)<sup>[3]</sup>。有研究认为HMKP菌血症及侵袭性感染的危险因素为毒力基因 rmpA<sup>[4]</sup>、K1<sup>[4]</sup>、K2<sup>[4]</sup>及癌症<sup>[4]</sup>、糖尿病<sup>[4]</sup>、酒精性肝炎<sup>[5]</sup>,而我国台湾地区的一项回顾性队列研究发现,血清基因型K1是KLA患者发生脓毒性眼病或CNS并发症的唯一重要危险因素,与宿主潜在疾病无关<sup>[2]</sup>。KLA的致病菌来源于胃肠道<sup>[6,7]</sup>,血清基因型K1在亚洲人群肠道中携带率高<sup>[8]</sup>,也意味着亚洲人群更易发生CNS转移。最近日本报道了一例人类T淋巴细胞病毒1携带者因并发慢性类圆线虫病,致肠道黏膜破裂,导致HMKP入血引起脑膜炎和肝脓肿的病例<sup>[7]</sup>,类圆线虫即使在未播散、无症状的情况下也可使HMKP侵入肠道黏膜而引起侵袭性感染,因此寄生虫与肺炎克雷伯菌侵袭性感染之间的关系也需引起重视。

### 3.2 治疗药物分析

3.2.1 初始抗感染方案分析 肝脓肿的经验性治疗应覆盖肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌和脆弱拟杆菌等厌氧菌<sup>[9]</sup>,2017美国外科感染学会(SIS)腹腔内感染诊治指南<sup>[10]</sup>推荐对于社区获得性腹腔感染高危患者,首选使用哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南或头孢吡肟联合甲硝唑作为初始经验治疗。本例患者入ICU时已出现感染性休克,考虑到临床病情危急且微生物学送检结果的时限性,医生根据患者病史及临床特征,先给予美罗培南经验治疗,但之后在致病菌及药敏结果明确的情况下,临床药师从药物安全性、有效性角度出发,提醒医生根据微生物学结果选用抗菌药物,该患者为非产ESBL肺炎克雷伯菌,可降阶梯治疗,以减少耐药风险,但

医生认为目前美罗培南疗效较好,未予更改。文献复习发现某些病例中尽管肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物敏感,但由于体外敏感性并不一定与体内相同,造成治疗失败,使用美罗培南后症状好转<sup>[11]</sup>,因此临床药师在临床中不能一味只关注药敏报告,还需根据临床症状评估感染严重程度。

**3.2.2 抗感染方案的调整及药学监护** 之后患者头颅 MRI 提示多发脑脓肿形成,但因 PT 延长,凝血功能差而未行腰椎穿刺明确病原体。肺炎克雷伯菌 CNS 感染的头颅影像学早期表现为脑梗死、脑出血,后期则有多发脑脓肿形成<sup>[12]</sup>,该患者入住 ICU 期间头颅 MRI 提示多发梗死灶,而入住感染科后出现多发脑脓肿,与文献报道相符。研究显示,肺炎克雷伯菌占成人糖尿病患者社区获得性细菌性脑膜炎致病菌的 60%<sup>[13]</sup>,可能与糖尿病患者血管内膜异常,局部缺氧的环境有利于兼性厌氧菌肺炎克雷伯菌的生长与血源传播有关<sup>[14]</sup>。本病例患者亦为糖尿病患者,HbA1c 为 9.2%,提示血糖控制不佳。结合影像学表现,其脑脓肿考虑为肺炎克雷伯菌血行播散至中枢导致,与肝脓肿的病原菌应为同源性,对于脓肿 >2.5 cm 的脑脓肿患者,无手术禁忌的脑脓肿患者,均建议在 CT 或 MRI 引导下进行手术抽吸治疗<sup>[9]</sup>,但由于该患者脓肿较小且分散,未形成液化无法引流,早期合理的抗菌治疗显的至关重要。

一项研究对 27 例社区获得性肺炎克雷伯菌 CNS 感染患者的分离株进行体外敏感性测试<sup>[15]</sup>,结果所有三、四代头孢菌素、碳青霉烯类、环丙沙星都对其具有良好活性,在碳青霉烯中美罗培南的活性更高,其 MIC<sub>90</sub> 比亚胺培南低 32 倍,三代头孢菌素中头孢曲松和头孢噻肟的 MIC<sub>90</sub> 比头孢他啶低 4~8 倍,头孢吡肟治疗的死亡率低于头孢他啶 (16.7% vs. 38%)。因此美国感染病学学会 (IDSA) 指南<sup>[16]</sup>和相关文献<sup>[15,17]</sup>都推荐使用三代头孢菌素治疗 KLA 引起的 CNS 感染,治愈率可达 78%~94%,也可选用四代头孢菌素如头孢吡肟,其他备选药物包括氨曲南、氟喹诺酮类、美罗培南、复方磺胺甲噁唑<sup>[16]</sup>。不推荐氨基糖苷类、替加环素、多粘菌素等脑膜穿透力低的药物,无其他选择时可考虑上述药物用于脑室内给药<sup>[18]</sup>。

有文献提示脑脓肿与脑膜炎相比可能会使抗菌药物在 CNS 中的扩散降低<sup>[19]</sup>,因此脑脓肿的治疗应选择更高 CNS 扩散率的杀菌药,30%~60% 的脑脓肿患者为需氧菌和厌氧菌的混合感染<sup>[9]</sup>,因此还应覆盖厌氧菌。抗菌药物的 CNS 扩散率与亲脂性、

相对分子质量、药物血浆蛋白结合率等因素有关<sup>[18]</sup>,相对分子质量小、亲脂性高、血浆蛋白结合率低的药物,其 CNS 扩散率高<sup>[19]</sup>。由于该患者有头孢菌素过敏史,入感染科后继续美罗培南 1 g, ivd, q8h 治疗。临床药师查阅了相关抗菌药物的 PK/PD 及脑脓肿时抗菌药物的剂量选择 (见表 2),由于脑脊液屏障,美罗培南 1 g q8h 难以在中枢达到有效治疗浓度,药师建议将剂量调整为 2 g q8h,同时加用莫西沙星 0.4 g, ivd, qd。莫西沙星属于亲脂、小分子杀菌药,易通过血脑屏障,其 CNS 扩散率优于环丙沙星<sup>[20]</sup>,且莫西沙星有成功治疗奴卡菌脑脓肿的案例报道<sup>[21]</sup>,证明其具有良好的 CNS 扩散率。调整抗感染治疗方案后,患者神志逐渐好转,能自行大小便,感染指标也恢复正常。考虑到脑脓肿的治疗至少需 4 周,符合临床治愈标准后还需继续应用抗菌药物治疗 1~2 周<sup>[22]</sup>,疗程较长,脑脓肿患者极易诱发癫痫发作<sup>[22]</sup>,莫西沙星的中枢不良反应可加大患者癫痫发作的风险,且可干扰体内葡萄糖代谢<sup>[23]</sup>,不利于糖尿病患者血糖控制,因此在病情稳定后,又改用在脑膜无炎症时也可达血药浓度 50% 的复方磺胺甲噁唑片继续治疗,并提醒患者需多饮水或服用碳酸氢钠片碱化尿液,避免结晶尿发生。2 个月后患者肝、脑脓肿消退。

表 2 成人肺炎克雷伯菌脑脓肿抗菌治疗的推荐剂量 (肝、肾功能正常者)<sup>[9,16,20]</sup>

抗菌药物	日剂量	给药间隔 (h)
氨曲南	6~8g	6~8
头孢吡肟	6g	8
头孢噻肟	8~12g	4~6
头孢他啶	6g	8
头孢曲松	4g	12~24
环丙沙星	0.8~1.2g	8~12
左氧氟沙星	0.5~0.75g	24
莫西沙星	0.4g	24
美罗培南	6g	8
复方磺胺甲噁唑	10~20mg·kg <sup>-1</sup> (按甲氧苄啶计算)	6~12

#### 4 小结

综上所述,KLA 伴脑脓肿的治疗除了适时的脓肿穿刺引流及必要的营养支持外,早期选用敏感的、足量的、易透过血脑屏障的杀菌剂是成功治疗的关键,临床药师在监护过程中需充分了解抗菌药物的 PK/PD,掌握抗菌药物的各组织浓度分布情况,特别是在转移性感染的患者中,以更好地指导临床合

理用药。本例患者发现肺炎克雷伯菌脑脓肿后在临床药师的建议下及时调整美罗培南剂量,并将水溶性氨基糖苷类抗菌药异帕米星改为亲脂、小分子、易通过血脑屏障的莫西沙星,患者临床症状得到明显改善。考虑到脑脓肿治疗的长疗程,氟喹诺酮类长期使用 CNS 不良反应发生率较高,故在患者病情稳定后根据药敏结果更改为复方磺胺甲噁唑片,继续治疗后患者症状好转,治疗安全有效,体现了临床药师参与临床治疗中的作用。

### 参 考 文 献

- 1 Yang CC, Yen CH, Ho MW, et al. Comparison of pyogenic liver abscess caused by non-*Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2004, 37(3): 176-184
- 2 Fang CT, Lai SY, Yi WC, et al. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 284-293
- 3 郑璐,康海全,赵树龙,等.高黏型肺炎克雷伯菌分子流行病学特点[J].中华医院感染学杂志,2020,30(4):481-486
- 4 Zhang Y, Zhao C, Wang Q, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6115-6120
- 5 Li W, Sun G, Yu Y, et al. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(2): 225-232
- 6 Fung CP, Lin YT, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* in gastrointestinal tract and pyogenic liver abscess [J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(8): 1322-1325
- 7 Tomohiro H, Mitsuo S, Hideki O, et al. Septic meningitis and liver abscess due to hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* complicated with chronic strongyloidiasis in a human T-lymphotropic virus 1 carrier [J]. Intern Med, 2020, 59(1): 129-133
- 8 Lin YT, Siu LK, Lin J, et al. Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries [J]. BMC Microbiology, 2012, 12(1): 13
- 9 汪复,张婴元.实用抗感染药物治疗学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2012:613-624
- 10 Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-

- abdominal infection [J]. Surg Infect (Larchmt), 2017, 18(1): 1-76
- 11 Wang B, Zhang P, Li Y, et al. *Klebsiella pneumoniae*-induced multiple invasive abscesses: A case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39): e17362
- 12 Lin CH, Lu CH, Lui CC, et al. Protean neuroimaging presentations in an adult with *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. Acta Neurol Taiwan, 2010, 19(3): 199-203
- 13 Huang CR, Lu CH, Chang HW, et al. Community-acquired spontaneous bacterial meningitis in adult diabetic patients: an analysis of clinical characteristics and prognostic factors [J]. Infection, 2002, 30(6): 346-350
- 14 Li J, Fu Y, Wang JY, et al. Early diagnosis and therapeutic choice of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess [J]. Front Med China, 2010, 4(3): 308-316
- 15 Lee PY, Chang WN, Lu CH, et al. Clinical features and *in vitro* antimicrobial susceptibilities of community-acquired *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4): 957-962
- 16 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan S, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-1284
- 17 Moore R, Shea DO, Geoghegan T, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe [J]. Infection, 2013, 41(3): 681-686
- 18 Nau R, Seele J, Djukic M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections [J]. Curr Opin Infect Dis, 2017, 31(1): 57-68
- 19 Tattevin P, Solomon T, Brouwer MC. Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials [J]. Intensive Care Medicine, 2019, 45(1): 93-96
- 20 Van Bambeke F, Tulkens PM. Pharmacodynamics of antibiotics in CSF: principles and consequences (predictive factors of efficacy) [J]. Med Mal Infect, 2009, 39(7-8): 483-492
- 21 Fihman V, Bercot B, Mateo J, et al. First successful treatment of *Nocardia farcinica* brain abscess with moxifloxacin [J]. J Infect, 2006, 52(4): e99-e102
- 22 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
- 23 Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2013, 12(4): 497-505

(2020-04-27 收稿 2020-08-03 修回)