

耐药革兰阴性菌感染 诊疗手册

国家卫生计生委合理用药专家委员会 组织编写 ●



人民卫生出版社

耐药革兰阴性菌感染 诊疗手册

国家卫生计生委合理用药专家委员会 组织编写 ●

顾问	张淑芳	何礼贤	倪语星	薛博仁	刘大为
主编	王明贵				
副主编	徐英春	俞云松	黄晓军	邱海波	施毅
秘书	杨帆				
编委	(按姓氏笔画排序)				
	于凯江	王辉	王椿	王睿	王明贵
	吕媛	吕晓菊	任建安	李光辉	杨帆
	邱海波	张雷	陈佰义	陈勇川	陈德昌
	卓超	郑波	胡必杰	俞云松	施毅
	徐英春	黄晓军	曾军	管向东	瞿介明

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

耐药革兰阴性菌感染诊疗手册 / 国家卫生计生委合理用药专家委员会组织编写. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21005-8

I. ①耐… II. ①国… III. ①抗药性 - 革兰氏阴性细菌 - 诊疗 - 手册 IV. ①R37-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 170391 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

耐药革兰阴性菌感染诊疗手册

组织编写: 国家卫生计生委合理用药专家委员会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京中新伟业印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 5.5

字 数: 121 千字

版 次: 2015 年 9 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21005-8/R · 21006

定 价: 19.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

感染性疾病,对于人类健康和生命安全曾经是一个重大的威胁。随着抗感染药物、尤其抗菌药物的出现,人类获得了治疗和战胜感染性疾病的有效武器,挽救了无数人的生命,被国际上公认为 20 世纪最伟大的发明之一。然而,世界万物都是福祸同至、利害为邻。在抗菌药物大量使用的同时,也诱发了各类细菌的耐药性,使一些原有的抗菌药物失去了效用,给人类带来新的威胁,并引起全球的高度关注。2013 年,美国疾病预防控制中心发布了细菌耐药威胁报告,将危害最为严重的 18 种耐药细菌分为紧急威胁、严重威胁和需要引起关注的威胁三个等级。2014 年,世界卫生组织向全球发布了细菌耐药报告,明确指出:耐药细菌造成的疾病负担,呈现出发展中国家高于欧美国家、耐药菌感染造成的劳动力下降等社会支出高于医疗支出的趋势,粗略估计,耐药菌感染将造成全球的 GDP 下降 1.4%~1.6%。2015 年 3 月,美国颁布的抗击耐药细菌国家行动计划提出,以减缓超级耐药细菌出现的速度为战略,防御耐药菌感染的蔓延,并将耐药性感染疾病作为“当今世界面临的最紧迫的公共卫生问题之一”,呼吁“尽一切力量确保抗菌药物的有效性”。美国给联邦政府在 2016 财年预算中,请求国会将对这一威胁的预算拨款在上一财年的基础上翻一番,达到 12 亿美元。

我国是世界上面临细菌耐药性威胁最为严重的国家之一,也是应对细菌耐药性采取措施最多的国家之

一,而最有效的措施就是在各类医疗机构、广大医务人员和亿万民众中,普及合理用药知识,坚持合理用药规则,反对滥用、乱用药物、特别是抗菌药物。为此,2004年原国家卫生部等三部门联合颁发了《抗菌药物临床应用指导原则》,在全国各类医疗机构普遍推行;2012年原国家卫生部发布了《抗菌药物临床应用管理办法》(部长令 84 号),在全国范围内开展“抗菌药物临床应用专项整治活动”,并建立了全国细菌耐药监测网、抗菌药物临床应用监测网及合理用药监测网,为推行抗菌药物的合理使用提供了基本规范、数据评价和技术支撑。同时,近几年在全国推行的医药卫生体制改革,破除“以药补医”机制,取消药品加成政策,对于促进各级医疗机构合理使用抗菌药物,提高感染类疾病的诊治水平,也发挥了一定的积极作用。

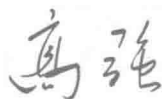
但是,我们也应当看到,我国抗菌药物的合理应用,还存在一些比较突出的问题。不仅人类滥用抗菌药物的现象比较普遍,动物乱用抗菌药物的问题也是触目惊心,直接或间接地推动了细菌耐药的蔓延和升级,使一些过去曾经有效治疗的感染类疾病,在细菌耐药面前失去了有效的手段。导致这些问题屡禁不止的原因是多方面的,既有医务人员特别是基层医务人员医术不精、能力不强,也有广大患者缺乏自我保护意识和合理用药知识,还有医药服务人员与药品销售和使用存在利益链条等,这是一个涉及面广的社会性问题。治理滥用、乱用抗菌药物,也必须采取综合性的措施,多管齐下,统筹解决,这是一项长期、艰巨的任务。其中一项基础性的工作,就是普及合理使用抗菌药物知识和技术规范,提高合理使用抗菌药物能力和水平。

2012年,原国家卫生部医政司委托合理用药专家委员会组织编写了《国家抗微生物治疗指南》,详细推

介有效治疗各类感染病和各类微生物感染抗菌治疗的技术操作规范,深受广大临床医师、药师的欢迎。针对当前革兰阴性菌分离率越来越高、多重耐药菌普遍发生,广泛耐药、全耐药细菌感染不断增多的情况,为抵御细菌感染的主要威胁,增强有效治疗的手段,国家卫生计生委合理用药专家委员会最近又组织临床、临床微生物、临床药理等学科的知名专家,研究编写了《耐药革兰阴性菌感染诊疗手册》,力求解决临床面临最为棘手的“细菌耐药”及“革兰阴性菌”的诊断与治疗问题,以适应临床的迫切需求,期望对细菌感染治疗技术的拓展发挥积极的作用。

参与本手册的编者,均为活跃在感染病诊治一线的国内著名专家学者。为了增强本手册的权威性与可操作性,他们参考了国内外临床案例,查阅了国内外最新研究成果,付出了辛勤的劳动和心血,是集体智慧的结晶。国家卫生计生委合理用药专家委员会对手册的出版表示热烈的祝贺!对各位专家学者的卓越奉献表示衷心的感谢!

希望各类医疗机构和从事诊治感染病的医药工作者,准确把握专家学者们提出的诊断与治疗耐药菌感染的思路和技术要领,应用于临床实践,并总结经验、探索创新,以对人民健康高度负责的精神,不断提高细菌感染性疾病的诊断、治疗和用药的水平。



2015年5月21日

细菌耐药性的迅猛上升是一个全球性问题,其中革兰阴性菌的耐药问题尤为突出,表现在分离率及耐药性的上升。在我国,革兰阴性菌占有所有临床分离菌的比例,已由十年前的约三分之二上升至目前的近四分之三;大肠埃希菌产超广谱 β 内酰胺酶的比例高于 50%,几乎对所有抗菌药物耐药的广泛耐药鲍曼不动杆菌达 20%,耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌上升至 10% 以上。耐药菌所致感染治疗困难,造成大量医疗资源的消耗,导致感染的病死率上升。

近 20 年抗菌药物的研发进入瓶颈状态,新抗菌药物上市少,耐药革兰阴性菌的治疗手段十分有限。细菌耐药性的快速上升让人类措手不及,对于广泛耐药及全耐药细菌的感染甚至面临无药可用的境地,目前临床抗菌治疗多以现有抗菌药的联合用药、增加给药剂量、延长某些药物的滴注时间等方法来解决,一些有明显不良反应的老药如多黏菌素不得不重新用于临床,但这些耐药菌的抗菌治疗方案均缺乏可靠的临床研究资料。

国家卫生计生委合理用药专家委员会组织我国专家编写这本手册是十分必要的,对临床医师提高耐药菌感染的诊断与治疗水平将起着重要的作用。浏览本手册,发现其主要特点有:

1. 以抗菌药物为主线,阐述不同抗菌药物治疗革兰阴性菌感染的用药指征、用药原则及联合用药等临床棘手的问题。

2. 编写阵容强大。参与本手册编写的作者均为活跃在临床一线的与感染病诊治相关的多学科专家,包括临床专家(感染、呼吸、血液、ICU、普外科等)、临床微生物学专家、临床药理学专家。多学科的交融必将产生智慧的火花。

3. 内容新颖实用。编写者查阅了大量的文献,结合各自丰富的临床经验,紧密围绕“耐药”、“革兰阴性菌”两个主题词阐述各自观点,简明扼要。手册是一种受欢迎的载体,方便临床医师携带,以备随时查阅。

感谢作者们为本手册付出的辛勤劳动,期待本手册成为我国临床医师喜爱的参考书籍,能在提高我国感染病诊治水平中起一定的作用。

中国工程院院士
呼吸疾病国家重点实验室主任



2015年5月28日

“三十年河东,三十年河西”。用这句话来描述数十年来感染病领域的变迁是最合适不过了。最常见的感染病病原体包括细菌、病毒及真菌,细菌性感染一直被认为是相对容易处理的感染病,多数细菌感染可用抗菌药在较短的时间内治愈,但近 20 年来情形发生了急剧变化,细菌对抗菌药的耐药率越来越高,对于耐药菌感染可选用的抗菌药越来越少。2015 年美国奥巴马总统签发了抗击耐药细菌国家行动计划,此计划的颁发背景中指出:“细菌耐药性的出现正在逆转过去 80 年的奇迹,许多细菌感染的治疗药物选择变得日益有限和昂贵,某些情况下甚至根本无药可用”。

本手册紧紧围绕着“耐药”与“革兰阴性菌”两个主题词,对临床最为棘手的耐药革兰阴性菌感染的诊断与治疗进行阐述,敏感细菌及革兰阳性菌感染不在此手册的范畴。本手册的内容涉及临床微生物、临床药理学、临床感染病诊治及医院感染控制的多学科内容,包括:革兰阴性菌的耐药性变迁、耐药机制及耐药菌的检测,耐药革兰阴性菌感染的病原治疗及各系统感染的诊断与经验治疗,耐药革兰阴性菌感染的常用抗菌药物及给药方案,医院感染的预防与控制。

本手册力求做到“实用”与“先进”的统一,XDR 及 PDR 细菌感染是近年来临床出现的新现象,这些感染可选的抗菌药有限,抗菌治疗方案不确定性高,临床资料缺乏,本手册尽可能将近年来国内外有关耐药革兰阴性菌感染的新进展展现出来,以供临床实践验证。

编写本手册文献资料的引用遵循“立足国内,放眼全球”的原则,有可靠的国内数据可引用的尽量引用国内数据,以更好地反映国内情况。虽然治疗 XDR、PDR 细菌感染的大规模和(或)前瞻性临床试验资料缺乏,但体外的研究资料、小规模和(或)回顾性临床资料近年来国内外报道较多,写作过程中尽量予以参考、引用。

特别感谢国家卫生计生委合理用药专家委员会为本手册编写所做的大量组织工作,从而保证了手册编写的进度及质量。感谢各位编委的辛勤付出,本手册的编委均为活跃在临床一线的专家,临床医疗工作繁忙,但均以认真负责的态度参与手册的编写,每篇稿件均修改 3~5 次。

最后,希望此手册对临床耐药菌的治疗、抗菌药的合理应用有所帮助。本手册肯定还存在许多不足之处,新的耐药现象不断出现,治疗耐药菌感染的新抗菌药物及治疗方案一直在更新,希望各位读者能多提出宝贵意见。

编者

2015 年 5 月 23 日

第一章 革兰阴性菌耐药性变迁及耐药机制·····	1
第一节 革兰阴性菌耐药性变迁·····	1
一、肠杆菌科细菌·····	1
二、非发酵糖细菌·····	7
第二节 革兰阴性菌耐药机制·····	10
一、药物灭活酶的产生·····	10
二、抗菌药物作用靶位改变·····	14
三、细菌外膜通透性改变·····	15
四、细菌外排系统的作用·····	16
第二章 耐药革兰阴性菌的实验室检测·····	20
第一节 药敏测定·····	20
一、常用药敏测定方法·····	20
二、药敏测定的临床意义·····	23
三、不同菌种药敏测定的抗菌药物选择·····	24
四、依据耐药表型推测可能的耐药机制·····	29
第二节 特殊耐药菌的检测·····	32
一、ESBL 的检测·····	32
二、AmpC 酶的检测·····	33
三、碳青霉烯酶的检测·····	34
第三节 耐药菌的快速检测·····	35
一、显色培养基快速检测 ESBL·····	35
二、分子生物学方法·····	35

三、MALDI-TOF 质谱技术	36
------------------------	----

第三章 耐药革兰阴性菌感染常用抗菌药物及

给药方案	38
------------	----

第一节 总论	38
--------------	----

第二节 常用抗菌药物简介	39
--------------------	----

一、头孢菌素类	39
---------------	----

二、氨基糖苷类	40
---------------	----

三、碳青霉烯类	41
---------------	----

四、 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂	43
-------------------------------	----

五、头霉素类	47
--------------	----

六、氧头孢烯类	48
---------------	----

七、青霉烯类	49
--------------	----

八、氨基糖苷类	50
---------------	----

九、喹诺酮类	52
--------------	----

十、四环素类	54
--------------	----

十一、替加环素	56
---------------	----

十二、多黏菌素	58
---------------	----

十三、磷霉素	61
--------------	----

十四、呋喃妥因	62
---------------	----

十五、复方磺胺甲噁唑	64
------------------	----

第三节 抗菌药 PK/PD 指导耐药革兰阴性

菌感染治疗与优化给药方案	65
--------------------	----

一、抗菌药 PK/PD 分类	65
----------------------	----

二、依据 PK/PD 指导耐药革兰阴性菌

感染抗菌治疗	67
--------------	----

第四节 抗菌药物的联合用药	68
---------------------	----

一、抗菌药物联合应用的意义	68
---------------------	----

二、抗菌药物联合应用的原则·····	69
第四章 耐药革兰阴性菌感染的病原治疗·····	79
第一节 总论·····	79
第二节 肠杆菌科细菌感染的抗菌治疗·····	80
一、产 ESBL 肠杆菌科细菌的抗菌治疗 ·····	80
二、产 AmpC 酶肠杆菌科细菌的抗菌治疗·····	82
三、产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的抗菌 治疗·····	83
第三节 耐药鲍曼不动杆菌感染的病原治疗·····	86
第四节 耐药铜绿假单胞菌感染的病原治疗·····	90
第五节 耐药嗜麦芽窄食单胞菌感染的病原 治疗·····	92
第五章 耐药革兰阴性菌各系统感染的诊断与 治疗·····	98
第一节 总论·····	98
第二节 下呼吸道感染·····	99
一、概述·····	99
二、常见革兰阴性菌及其耐药性·····	100
三、诊断及耐药菌感染的危险因素·····	101
四、治疗·····	103
第三节 血流感染·····	106
一、概述·····	106
二、常见革兰阴性菌及其耐药性·····	107
三、诊断及耐药菌感染的危险因素·····	108
四、治疗·····	110
第四节 腹腔感染·····	112

一、概述.....	112
二、常见革兰阴性菌及其耐药性.....	112
三、诊断及耐药菌感染的危险因素.....	113
四、治疗.....	114
第五节 中性粒细胞缺乏患者感染.....	116
一、概述.....	116
二、病原菌分布及耐药性.....	117
三、诊断及耐药菌感染的高危因素.....	118
四、治疗.....	120
第六节 尿路感染.....	121
一、概述.....	121
二、常见革兰阴性菌及其耐药性.....	122
三、诊断及耐药菌感染的危险因素.....	122
四、治疗.....	124
第七节 皮肤软组织感染.....	126
一、概述.....	126
二、常见革兰阴性菌及其耐药性.....	126
三、诊断及耐药菌感染的危险因素.....	127
四、治疗.....	130
第八节 脑膜炎.....	131
一、概述.....	131
二、常见革兰阴性菌及其耐药性.....	132
三、诊断及耐药菌感染的危险因素.....	133
四、治疗.....	134
第六章 耐药革兰阴性菌医院感染的预防与 控制.....	146
第一节 耐药革兰阴性杆菌感染防控的意义	

和特点.....	146
第二节 耐药革兰阴性杆菌防控主要方法与 应用建议.....	147
一、耐药革兰阴性杆菌防控的主要方法.....	147
二、耐药革兰阴性杆菌防控的应用建议.....	152

第一章 革兰阴性菌耐药性变迁及耐药机制

第一节 革兰阴性菌耐药性变迁

鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性细菌是医院感染的重要致病菌，常表现为对多种抗生素耐药，严重影响抗感染治疗效果及患者的预后。革兰阴性细菌的耐药性变迁主要集中于以头孢噻肟和头孢他啶为代表的第三代头孢菌素、以头孢吡肟为代表的第四代头孢菌素、 β -内酰胺类与酶抑制剂的复合制剂和碳青霉烯类，此外以阿米卡星为代表的氨基糖苷类以及以环丙沙星为代表的喹诺酮药物。掌握这些抗菌药物的耐药动态流行病学数据，对于临床经验性治疗的抗菌药物选择极为重要。本节主要对临床革兰阴性菌包括肠杆菌科细菌及非发酵糖细菌的耐药性变迁进行分析。

一、肠杆菌科细菌

临床常见的肠杆菌科细菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌属、变形杆菌属、沙门菌属等。产 β -内酰胺酶是最主要的耐药机制，尤以产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌、产AmpC酶菌和产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌流行病学颇受临床关注。此部分介绍我国肠杆菌科细菌临床株对各类常用抗菌药的耐药性变迁，同时对产生上述3种 β -内酰胺酶的情况进行分析，并与国际上其他国家进行比较。

(一) 肠杆菌科细菌对抗菌药的耐药性变迁

图 1-1 和图 1-2 显示了连续 9 年大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药性变迁情况。由图可见,大肠埃希菌对头孢噻肟和环丙沙星的耐药率基本维持于 40%~70%,耐药水平居于高位,不宜作为经验用药;大肠埃希菌对阿米卡星、头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 他唑巴坦耐药率在 9 年中都波动于 5% 上下,对亚胺培南耐药率维持于 1% 左右,是临床经验性用药的优选药物。头孢他啶和头孢吡肟的耐药率从 2009 年开始上升,到 2013 年已近 30%。其原因为以产 CTX-M-15 为代表的对头孢他啶具有水解活性的 ESBL 比例上升,特别是 2014 年美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 降低了头孢吡肟对肠杆菌科细菌的敏感折点,使其敏感率进一步降低。2012 年一项全国产 ESBL 的大肠埃希菌流行病学调查,头孢他啶和头孢吡肟的敏感率分别为 33.2% 和 4.7%。

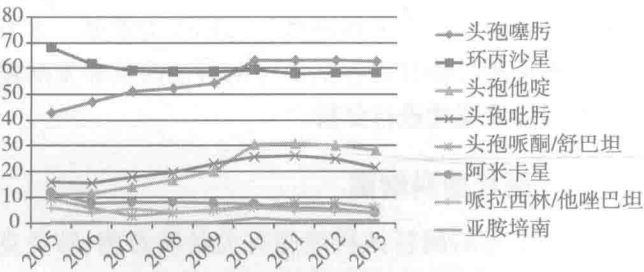


图 1-1 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性变迁

肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药性变迁略不同于大肠埃希菌。除头孢噻肟、头孢他啶和亚胺培南外,对其他抗菌药物耐药率呈平稳略下降趋势。目前环丙沙星、阿米卡星、头孢吡肟、头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 他唑巴坦耐药率都维持波动于 10%~30% 范围内,