

中西医结合治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染伴中度贫血验案 1 则*

李国栋¹ 李改杰² 李丽^{1△}

1. 北京市昌平区中西医结合医院呼吸科, 北京 102208;

2. 山东省济南市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心, 山东 济南 250000

摘要: 此文总结辨病与辨证相结合治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染重症肺炎气管切开伴中度贫血验案 1 则。多重耐药铜绿假单胞菌感染与难治性贫血是西医治疗较为棘手的两大问题, 在西医病理基础以及中医“气为血之帅, 血为气之府”的气血理论指导下, 结合现代药理研究, 辨证使用清热解毒之银翘散及益气补血活血之黄芪当归鸡血藤大枣汤, 使患者由入院之初的抗生素全部耐药转化为对丁胺卡那霉素敏感, 且血红蛋白逐渐稳步上升至正常, 之后随诊并未出现血红蛋白下降, 疗效满意。由此可见, 中药清热解毒药或可减少抗生素耐药情况, 黄芪当归鸡血藤大枣汤加减可用于治疗营养不良等原因所致贫血。

关键词: 多重耐药铜绿假单胞菌感染; 重症肺炎; 中度贫血; 中西医结合疗法

中图分类号: R256.1

文献标志码: A

文章编号: 1003-8914(2025)-17-3778-04

多重耐药铜绿假单胞菌感染(multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)病死率高、治疗难度大, 严重危害人类健康, 临床抗感染治疗效果欠佳。尤其对于气管切开且曾接受有创呼吸机治疗的患者, 长期卧床营养状态较差导致中度贫血, 给临床治疗带来很大的困扰, 常规西医治疗手段效果欠佳, 西医辨病与中医辨证相结合的综合治疗往往能起到协同增效的作用。本文介绍 1 例中西医结合治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染伴中度贫血的经验, 以飨同道。

1 验案介绍

李某, 女, 79 岁。2023 年 7 月 12 日初诊。主诉: 间断咳嗽咳痰 40 余天, 加重 1 天。患者 40 余天前无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 气管切开后状态, 不能自主排痰, 呼吸困难, 曾于外院住院治疗, 诊断为重症肺炎(铜绿假单胞菌 CR-PA、光滑念珠菌感染), 给予抗感染、抗炎、呼吸机辅助通气以及对症止咳化痰治疗后症状缓解, 外院住院期间曾因血红蛋白(58 g/L)较低而输血 3 次。1 天前, 患者因再次出现咳嗽、咳痰, 无法自主排痰, 为求系统治疗, 到笔者医院住院治疗。现症见: 患者神清, 精神状态差, 无法与之交流, 咳嗽、有痰, 无法自主排痰, 气管切开后状态, 留置胃管、尿管均通畅, 睡眠可, 大便偏干, 伸舌不

能, 仅张口呼吸时可见患者舌苔干燥, 脉细数。既往史: 陈旧性脑梗死 3 年, 肢体活动不利后遗症, 现卧床状态; 因进食水呛咳行胃管置入、气管切开后 1 年, 气管切开后气道阻塞(气管黏膜肉芽增生); 高血压病 40 余年; 曾于外院住院期间诊断“急性冠脉综合征、心脏停搏复苏成功、心功能不全、缺铁性贫血、食管狭窄、无法吞咽、慢性萎缩性胃炎伴陈旧性出血、十二指肠溃疡、肠道菌群失调、严重营养不良、电解质紊乱-低钾血症、低钠血症、右肾囊肿、黑色素瘤术后、双侧多发陈旧性肋骨骨折、高胆固醇血症”。否认食物及药物过敏史。入院完善检查, 血常规: 白细胞计数 $7.37 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 76 g/L、血小板数 $228.0 \times 10^9/L$ 。C 反应蛋白(CRP)36.2 mg/L。痰培养(A 级痰): 铜绿假单胞菌多重耐药, 对包括丁胺卡那霉素在内的 10 种(替卡西林+棒酸、头孢他啶、头孢吡酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、丁胺卡那霉素、妥布霉素、环丙沙星、左氧氟沙星)药物耐药。西医诊断: ①重症肺炎(铜绿假单胞菌感染、多重耐药); ②气管切开后气道阻塞; ③缺铁性贫血(中度); ④食管狭窄, 严重营养不良。余诊断同既往史。中医诊断: 肺咳(风热犯肺证), 血虚(气血不足证)。入院后予以阿米卡星[陕西顿斯制药有限公司, 批号: 23002021, 规格: 1 mL:0.1 g(10 万单位)]抗感染、氨溴索(成都倍特药业, 批号: 230101, 规格: 2 mL:15 mg)化痰及异丙托溴铵(四川普锐特药业有限公司, 批号: 230103, 规格: 2 mL:0.5 mg)和乙酰半胱氨酸(海南斯

* 基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目; 北京市中医药管理局薪火传承周平安名医工作站建设项目

△通信作者: E-mail: 709719776@qq.com

达制药有限公司,批号:2211150B,规格:1.5 mL/支)雾化吸入止咳化痰,肠内营养液[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,批号:100686560,规格:1.5 kcal/mL]补充营养等治疗。中医治以清热解毒、宣肺止咳、益气补血。处方:金银花 10 g,连翘 15 g,桑叶 15 g,南沙参 15 g,蜜款冬花 15 g,蜜前胡 10 g,黄芪 15 g,当归 15 g,滇鸡血藤 15 g,大枣 10 g,绞股蓝 10 g,甘草 10 g。6 剂,水煎服,日 1 剂,早晚饭后温服。

2023 年 7 月 18 日二诊:患者咳嗽、有痰,时有痰液从气管切开处流出,间断发热 2 次,尿少,舌脉同前。血红蛋白升至 90 g/L,感染指标较前升高。西医治疗:根据患者痰培养结果提示铜绿假单胞菌感染,多重耐药,但结合药物 MIC 值,在阿米卡星雾化抗感染基础上加用左氧氟沙星注射液[华夏生生药业(北京)有限公司,批号:230121401B,规格:100 mL:0.5 g]加强抗感染。中医在前方基础上去绞股蓝、紫菀、款冬花、蜜前胡,加茯苓 15 g、麸炒白术 15 g、麸炒薏苡仁 15 g 健脾利湿,以绝生痰之源。6 剂,水煎服,日 1 剂,早晚饭后温服。

7 月 25 日三诊:患者咳嗽、有痰,痰液较前减少,未再发热,舌脉同前。血红蛋白 92 g/L。西医治疗方案同前。考虑患者近 2 次复查血红蛋白 90~92 g/L 且有缓慢上升之意,故在前方基础上加枸杞子 6 g、白芍 15 g、生地黄 15 g、熟地黄 15 g,合四物汤之意以增强益气补血之功。6 剂,水煎服,日 1 剂,早晚饭后温服。

随后以此方为基础加减变化,再进 10 剂,水煎服,每日 1 剂,西医治疗方案仍同前,血红蛋白逐渐上升至 110 g/L,白细胞由最高 $15.86 \times 10^9/L$ 降至 $7.94 \times 10^9/L$,CRP 由最高 81.6 mg/L 降至 23.7 mg/L。复查痰培养(A 级痰):铜绿假单胞菌多重耐药(对丁胺卡那霉素敏感)。随访至 2023 年 12 月,患者症状稳定,血红蛋白升至正常,未见明显下降。见图 1。

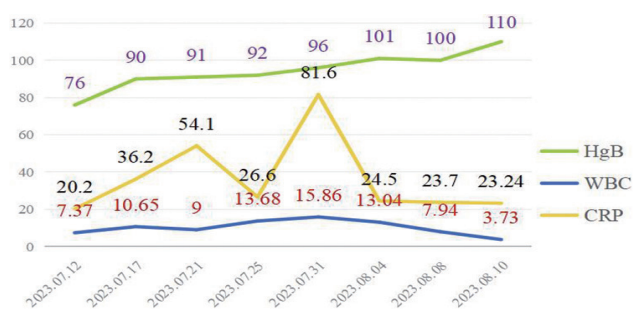


图 1 患者 WBC Hgb CRP 变化趋势

2 分析与讨论

2.1 多重耐药铜绿假单胞菌感染重症肺炎

铜绿假单胞菌感染是呼吸科、ICU 常见的病原菌

之一,一项来自全国细菌耐药监测网成员单位呼吸科送检的患者标本分析表明,铜绿假单胞菌(18.1%)排在第 2 位^[1]。并且国内多项研究表明,铜绿假单胞菌感染发生率 10%~15%,对临床常见抗生素产生不同程度的耐药^[2-4],多重耐药成为呼吸科及 ICU 等科室比较棘手的问题。

目前,除了多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌感染之外,针对其耐药表型提出难治性耐药铜绿假单胞菌的新概念,即对哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、美罗培南、亚胺培南-西司他丁、环丙沙星和左氧氟沙星均不敏感的铜绿假单胞菌^[2]。因此,对其治疗又增加了新难度,针对多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌感染,最常用的联合治疗方案为 β -内酰胺类联合氨基糖苷类或氟喹诺酮类,而对碳青霉烯类耐药尤其是全耐药铜绿假单胞菌肺部感染,国外在上述联合治疗的基础上加多黏菌素。当使用传统联合用药治疗效果不佳时,使用新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂如头孢洛扎/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦或亚胺培南-西司他丁/雷巴坦等及头孢地尔单药治疗优于常规联合治疗方案,然后根据痰培养药敏结果进行升级或降级治疗。

结合该案患者病史,既往气管切开且长期住院、卧床,气道长期处于开放状态,极易合并细菌感染,此次重症肺炎、多重耐药,患者咳嗽、有痰,无法自主排痰,加之胃食管反流的食物误吸而引起吸入性肺炎可能,长期卧床而出现坠积性肺炎可能,因此西医予以积极抗感染治疗,但由于患者留取合格痰标本提示铜绿假单胞菌感染多重耐药且所做 10 种(替卡西林+棒酸、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、丁胺卡那霉素、妥布霉素、环丙沙星、左氧氟沙星)药物全部耐药,给临床治疗造成很大困扰,结合关于多重耐药铜绿假单胞菌感染最新文献研究及院内临床药学科会诊意见,根据药物 MIC 值选择阿米卡星雾化吸入联合左氧氟沙星静脉滴注抗感染,同时予以中药汤剂治疗。动态监测感染指标,经过治疗后,复查痰培养(A 级痰)提示铜绿假单胞菌感染多重耐药,但提示对丁胺卡那霉素敏感,因此,调整抗感染方案为单用阿米卡星雾化吸入治疗,动态复查患者血白细胞、CRP、降钙素原等感染指标,至患者出院时感染指标较前明显好转。

2.2 清热解毒药物或可减少抗生素耐药

中药联合抗生素治疗,或可减少抗生素耐药,而具体机制尚未完全阐明,可能的机制包括消除耐药质粒、抑制耐药相关基因表达、降低耐药相关酶

活性、抑制生物膜合成等^[3]。笔者在跟随周平安教授学习期间发现,周教授在针对感染性疾病时注重因势利导,顺应邪势,达邪外出,尤其强调“透”与“通”^[4]。透法的目的是使气机通畅,表里和解,使邪有出路,选择药物时多选用既辛凉解表,又具有清热解毒功效之品,可佐以辛平或微温之品,增强透散之力,常用金银花、连翘、桑叶、荆芥、薄荷、竹叶等,药理研究表明其具有解热、抑制病原微生物及扩张周围血管、改善循环或兴奋汗腺的功能^[5]。周教授认为,中药亦有耐药的情况,为了减少耐药,常多种清热解毒药物交替使用,比如金银花、菊花、白花蛇舌草、金荞麦、鱼腥草等,选取其中 2 种或 3 种药物,当复诊时适当选取另外 2 种,以避免药物长期重复使用。

此医案中,根据患者症状及脉象,治以清热解毒、宣肺止咳、益气补血,予以银翘散合黄芪当归鸡血藤大枣汤加减,以金银花、连翘清热解毒,桑叶宣肺止咳,南沙参补气化痰,款冬花、前胡止咳化痰,且金银花、连翘、桑叶、南沙参四味药贯穿治疗始终。清热解毒类中药的药性寒凉,能够减轻或消除细菌、病毒等病原微生物感染所引起的热证,应用于临床抗感染治疗具有有效性和合理性。现代药理研究表明,金银花可以干扰铜绿假单胞菌生物膜形成,抑制蛋白酶和绿脓菌素分泌、细菌黏附生长,有助于提高抗菌药物敏感性,最终达到抗铜绿假单胞菌致肺部感染的作用^[6],并且其抗感染效果呈剂量依赖性^[7]。另有研究表明,金银花、连翘对铜绿假单胞菌生物被膜有很强的清除作用,尤其是金银花主要成分绿原酸对铜绿假单胞菌的生物被膜、毒力因子和群体感应系统的主要基因 LasR、RhIR 和 RhII 均有很强的抑制作用^[8]。

经过中西医结合治疗月余,复查痰培养由入院之初的 10 种(替卡西林+棒酸、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、丁胺卡那霉素、妥布霉素、环丙沙星、左氧氟沙星)药物全部耐药变为对丁胺卡那霉素敏感,疗效确切。

2.3 从气血理论治疗贫血

黄芪当归鸡血藤大枣汤是周教授的经验方,由升白汤加减变化而来,用于治疗白细胞减少、贫血,疗效较好。笔者在工作中遇到白细胞减少、贫血患者常以此方为基础方加减变化,无论是化疗后、病毒感染引起的白细胞减少,还是营养不良等其他原因引起的血红蛋白低,均收到良好疗效。

周教授注重中药现代药理与西医病理相结合,他认为无论是白细胞减少,还是其他原因引起贫血

的患者往往存在造血功能异常,因此,他从“气为血之帅,血为气之府”的中医理论出发,结合中药现代药理,制定黄芪当归鸡血藤大枣汤的基本组方。研究表明,黄芪-鸡血藤药对着眼于气血调理,常用于治疗气血两虚证或气虚血瘀证,在治疗气血两虚证时常配伍当归、熟地黄、白术、川芎,取四物汤之意^[9]。同时,黄芪、鸡血藤主要成分槲皮素、山柰酚、儿茶酚、木犀草素、刺芒柄花素等主要成分能直接或间接作用于 PIK3CA、KRAS 等细胞因子,激活机体内造血功能。其中,鸡血藤醇提物和儿茶素具有抗氧化、抗肿瘤以及促进血双调控作用,保护骨髓造血干/祖细胞,减少其凋亡,激活造血因子相关 JAK-STAT 信号通路,促进造血,改善造血微环境^[10,11]。四物汤为益气补血经典名方,现代药理研究表明,主要成分包含芍药苷、川芎嗪、阿魏酸、藁本内酯等^[12],具有补充血容量、活血抗凝、抗炎抗菌、提高免疫功能的作用^[13,14],常用于治疗骨伤科、妇科及肿瘤放疗后等引起的贫血。

此患者曾因血红蛋白 58 g/L 于外院输血 3 次,就诊于北京市昌平区中西医结合医院时血红蛋白 76 g/L,属于中度贫血,患者长期留置胃管,肠内营养液鼻饲,故根据其病证结合舌脉予以黄芪当归鸡血藤大枣汤加减,方中生黄芪补气健脾,当归、鸡血藤、大枣补血养血,与补气药黄芪合用,补气以生血。二诊后,患者血红蛋白在 90~92 g/L 波动,但并未继续上升,因此,在前方基础上加用白芍、生地黄、熟地黄、枸杞子,合四物汤之意,枸杞子取象比类,取其红色化生血液之意,再进 6 剂之后复查血常规提示血红蛋白继续上升,以此为基础加减变化,血红蛋白逐渐升至 110 g/L。患者鼻饲营养液的基础条件并未变化,且未添加其他补血之药、未输血,处之以中药汤剂鼻饲后血红蛋白逐渐上升至正常,家属深感欣慰,出院时仍要求继续带汤药进行鼻饲。

3 结 语

重症肺炎且长期卧床患者在临床中往往比较棘手,因其长期住院及抗生素广泛应用,导致其多重耐药;长期鼻饲且营养不良,肠内营养及肠外营养无法纠正其贫血。这两点是本案患者西医治疗过程中的瓶颈与难点,在辨西医病理的前提下,辨证使用清热解毒之银翘散与益气补血之黄芪当归鸡血藤大枣汤加减,巧化难点,疗效较好。

参考文献

- [1] 全国细菌耐药监测网. 2021 年全国细菌耐药监测网呼吸科细菌

- 耐药监测报告[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(22): 3380-3386.
- [2] 赵娜. 285 例社区获得性肺炎患者下呼吸道分泌物中病原菌的构成及其对抗菌药物的耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(12): 1754-1756.
- [3] 谭善娟, 毕俏杰, 李玲, 等. 成人社区及医院获得性肺炎病原菌及耐药性差异[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(9): 835-842.
- [4] 张文娟, 张登科, 邓雯婷. 某医院社区获得性肺炎患者常见病原菌分布及其耐药性分析[J]. 现代医学, 2020, 48(10): 1319-1321.
- [5] 吕鹏, 张京莉, 赵泓, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌感染治疗药物研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(06): 720-725.
- [6] 陈淑莹, 侯小涛, 黄显婷, 等. 桑叶化学成分、药理作用及应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(4): 207-220.
- [7] 林小静, 张瑞凌, 刘书花, 等. 抑制铜绿假单胞菌耐药菌株中药活性的研究[J]. 食品与药品, 2012, 14(1): 42-44.
- [8] 王文静, 张婷婷. 金银花提取物对 PA 致肺部感染模型大鼠的作用及机制研究[J]. 中医学报, 2023, 38(4): 801-808.
- [9] 羿国娟. 清热解毒中药抗耐药铜绿假单胞菌生物被膜的药效物质及作用机理研究[D]. 成都: 成都大学, 2020.
- [10] 蓝绍航, 李娜娜, 施朝佳, 等. 基于数据挖掘的含鸡血藤-黄芪药对方剂的组方规律分析[J]. 中医药导报, 2022, 28(1): 152-155.
- [11] 谭潇. 基于抗氧化和促造血双重调控作用研究鸡血藤及其活性单体儿茶素的抗辐射机制[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2016.
- [12] 夏涛, 高丽萍. 类黄酮及茶儿茶素生物合成途径及其调控研究进展[J]. 中国农业科学, 2009, 42(8): 2899-2908.
- [13] 房敏, 赵冠宇, 李泉洋, 等. 经典名方四物汤化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 154-161.
- [14] 周大果, 沈子芯, 牟春燕, 等. 四物汤的药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(5): 69-75.

(本文编辑: 李佳丽 收稿日期: 2024-09-06)