

检查指标均明显改善,但患儿贫血及骨髓象粒、红、巨三系病态造血无明显变化,符合 MDS 临床表现。而异基因骨髓移植是目前唯一可能治愈儿童 MDS 的疗法,药物治疗主要包括免疫抑制剂、维生素 B<sub>6</sub> 等<sup>[2,7]</sup>。患儿出院后家长拒绝返院继续治疗,后未规律随访,因此未能观察到该患儿的转归与预后。

综上所述,本例 MDS 伴噬血细胞综合征患儿临床较为少见,因此可为该类患儿的诊疗提供一定借鉴。

## 参考文献

- [1] GALAVERNA F, RUGGERI A, LOCATELLI F. Myelodysplastic syndromes in children[J]. Curr Opin Oncol, 2018, 30(6):402-408.
- [2] 金润铭,张美玲,谢晓恬,等.儿童骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2015 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(11):804-809.
- [3] 叶子君,李安,王娅萍,等.儿童 EB 病毒相关性噬血细胞

综合征 52 例临床特点及预后危险因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(7):1039-1044.

- [4] 杜佳,李钱,李娟,等.肿瘤免疫治疗相关的继发性噬血细胞综合征 1 例诊治分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2):282-285.
- [5] 刘永春,王崇,李彦会.骨髓增生异常综合征伴噬血细胞综合征[J]. 河北医科大学学报, 1998, 19(6):374.
- [6] KIM S H, YI D Y, LEE N M, et al. A rare case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with myelodysplastic syndrome and trisomy 8 in a pediatric patient[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2019, 41(1):e57-e59.
- [7] 谢晓恬.《儿童骨髓异常增生综合征诊治-中国专家共识》的理解与实践[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(15):1125-1128.
- [8] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组.噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 92(2):91-92.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-09-10)

## 重症暴发性心肌炎并发 CR-hvKP 感染 1 例\*

郑茂<sup>1</sup>, 邹玉<sup>2</sup>, 陈宗耀<sup>1</sup>, 王登朝<sup>1</sup>, 鄂建飞<sup>1△</sup>

德阳市人民医院:1. 检验科;2. 输血科, 四川德阳 618000

**关键词:**暴发性心肌炎; 耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌; 毒力

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 01. 0026

**中图法分类号:**R542. 21

**文章编号:**1673-4130(2023)01-0125-04

**文献标志码:**C

暴发性心肌炎(FM)是心肌炎中最为凶险的类型,为罕见的临床综合征,其特征是突发的弥散性心脏炎症,伴有严重的血流动力学异常,病情进展极为迅速,患者常因心源性休克、室性心律失常或多器官衰竭而死亡<sup>[1-2]</sup>。耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌(CR-hvKP)是近年来出现的新型超级细菌,具有高毒力和高耐药特性,极易造成医院内致命性传播,给全球公共卫生带来极大挑战,亦是临床抗感染治疗的研究热点<sup>[3]</sup>。现将本院收治的 1 例重症 FM 患者并发尿路感染 CR-hvKP 的病例报道如下。

### 1 临床资料

患者,女,27 岁,因“腹痛 2<sup>+</sup>d,气紧 1 d”于 2021 年 9 月 3 日 20 时 44 分急诊入院。入院前 2<sup>+</sup>d 患者无明显诱因出现腹痛,无明显加重及缓解因素,性质难以描述,于当地医院就诊考虑“急性肠炎”,予以药物治疗(具体不详)后疗效不佳,于本院急诊就诊,并逐渐出现气紧不适,遂以“急性心力衰竭”收入院。既

往无特殊病史,患病以来精神饮食及睡眠尚可,大小便如常,体质量无明显增减。

主要体征:体温 36.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸 21 次/min,血压 104/67 mm Hg,血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>) 98%,双肺可闻及少许啰音,心律齐,未闻及明显病理性杂音,腹部平软,上腹压痛阳性,无肌紧张及板状腹,双下肢稍水肿,生理反射存在、对称,病理反射未引出。

诊疗经过:入院后完善相关辅助检查,主要实验室检测结果及变化如表 1 所示,患者心肌酶学相关指标急速升高。腹部增强 CT 提示右心功能不全,肝淤血改变。动态监测心脏彩超提示左室明显增大,心脏收缩极弱。患者呼吸状况差,循环不稳定,考虑重症暴发性心肌炎,转入 ICU 诊治,予以呼吸机持续辅助呼吸,补液扩容,纠酸,抗凝,加用哌拉西林他唑巴坦抗细菌、阿昔洛韦抗病毒、甲泼尼龙抗炎、肾上腺素强心、辅酶 Q 改善心脏功能治疗。9 月 4 日,患者循环

\* 基金项目:德阳市科技计划重点研发项目(2020SZZ087)。

△ 通信作者, E-mail: ejianfei@yeah. net.

极不稳定,大剂量血管活性药物仍难以维持血压,心脏彩超提示心脏收缩功能极差,启动体外膜肺氧合(ECMO)、主动脉内球囊反搏术(IABP)支持治疗。9月12日,患者循环逐渐改善,心脏彩超提示左室较前缩小、心脏收缩功能尚可,经评估后停用 ECMO、IABP,拔除气管插管,但患者持续无尿,考虑急性肾衰竭,启动连续肾脏替代治疗(CRRT)。9月14日,患者肺泡灌洗液培养检出多重耐药铜绿假单胞菌,抗菌药物调整为美罗培南 0.5 g q/8 h。9月29日、10月3日,患者尿液培养连续检出肺炎克雷伯菌(菌落计数 $>10^5$  cfu/mL),基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱鉴定分值 2.3 分(可信度高),药敏试验显示对碳青霉烯类在内的绝大部分抗菌药物耐药,见表 2。

该菌株黏液拉丝试验阳性,为高黏液表型,PCR 扩增 aerobactin 毒力基因阳性,根据文献<sup>[4-5]</sup>可判定为 CR-hvKP。进一步采用 PCR 检测 CR-hvKP 常见的荚膜血清型(K1、K2、K20、K54、K57)和碳青霉烯耐药基因(KPC、VIM、IMP、NDM、OXA-48),阳性扩增产物则进行测序分析,并采用多位点序列分型(MLST)检测 ST 分型。结果显示,该 CR-hvKP 菌株为 K1-ST11 型,携带 blaKPC-2 基因,见图 1。通过院内数次多学科协作(MDT)、多种生命支持治疗、反复输血治疗、不断调整抗感染方案、严格的院感防控等手段,患者心脏功能逐渐恢复,呼吸状况可,无咳嗽、咳痰、发热等症状,各项血清学指标基本恢复,于 10 月 19 日顺利出院。出院后患者门诊随访 3 个月,情况恢复良好。

表 1 患者入院后主要实验室检测指标的变化情况

日期	WBC ( $\times 10^9/L$ )	HB (g/L)	PLT ( $\times 10^9/L$ )	PCT (ng/mL)	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	CREA ( $\mu\text{mol/L}$ )	TnI (ng/mL)	CKMB (ng/mL)	BNP (pg/mL)	LAC (mmol/L)
9月3日	7.72	125	187	0.18	369	212	388	92	11.758	40.71	317	—
9月4日	9.92	123	195	0.12	553	414	671	88	15.211	41.22	606	10.6
9月5日	8.20	78	62	1.69	8 490	15 106	18 366	119	26.790	64.22	—	7.3
9月6日	8.23	75	47	1.16	6 643	9 794	9 982	—	19.312	46.47	1 700	3.2
9月7日	10.64	91	38	—	4 379	2 673	1 822	—	9.064	30.33	1 586	2.8
9月8日	11.77	83	47	—	2 519	937	1 086	104	6.315	25.11	3 184	2.3
9月9日	11.53	94	63	0.87	1 606	359	1 052	106	—	—	—	2.6
9月10日	10.27	79	52	—	1 073	190	1 071	101	5.637	14.77	429	2.5
9月11日	9.37	84	33	1.82	440	106	768	97	—	—	—	1.8
9月12日	11.27	73	74	—	325	103	939	89	2.556	2.63	213	1.6
9月13日	9.96	63	43	0.75	176	64	657	107	1.407	3.95	564	1.6
9月15日	9.72	73	57	0.69	202	72	544	112	—	—	—	1.0
9月17日	8.03	87	86	1.73	184	121	477	259	—	—	—	0.7
9月20日	6.51	69	101	1.26	124	73	383	348	—	—	—	1.4
9月22日	7.67	80	132	—	85	77	342	257	—	—	—	1.8
9月24日	6.67	77	146	0.32	57	68	360	577	—	—	—	0.5
9月27日	4.48	73	168	—	31	54	392	651	—	—	—	1.3
10月1日	5.02	70	147	0.16	24	35	373	716	—	—	2 834	2.4
10月3日	5.50	74	154	0.17	—	—	—	439	—	—	1 852	1.8
10月6日	5.94	80	124	—	28	39	374	286	—	—	269	1.4
10月8日	7.27	77	150	0.21	27	41	326	170	—	—	212	1.5

注:WBC为白细胞;HB为血红蛋白;PLT为血小板;PCT为降钙素原;ALT为丙氨酸氨基转移酶;AST为天冬氨酸氨基转移酶;LDH为乳酸脱氢酶;CREA为肌酐;TnI为肌钙蛋白 I;CKMB为肌酸激酶同工酶;BNP为B型钠尿肽;LAC为乳酸;“—”表示无数据。

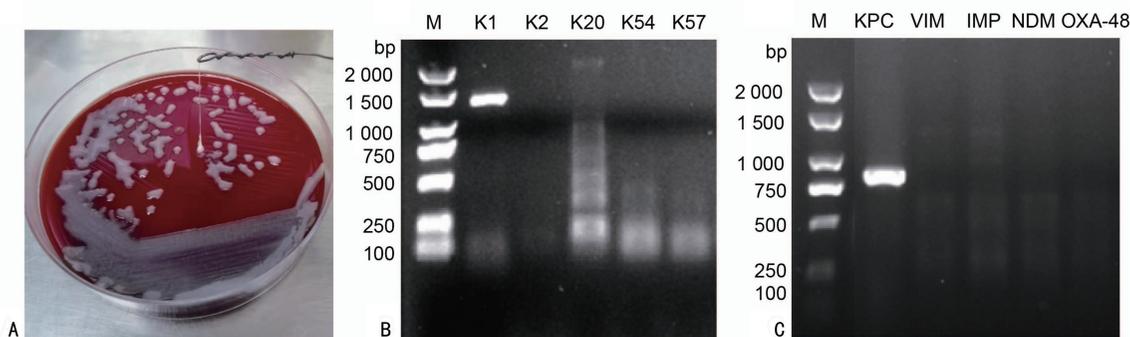
表 2 患者尿液培养出肺炎克雷伯菌的药敏结果

抗菌药物种类	MIC( $\mu\text{g/mL}$ )	药敏结果	抗菌药物种类	MIC( $\mu\text{g/mL}$ )	药敏结果
阿莫西林克拉维酸	$>32/16$	R	环丙沙星	$>4$	R
哌拉西林他唑巴坦	$>64/4$	R	左氧氟沙星	$>8$	R
头孢唑林	$>16$	R	四环素	$>8$	R
头孢他啶	$>32$	R	米诺环素	$>16$	R
头孢曲松	$>32$	R	替加环素	4	I

续表 2 患者尿液培养出肺炎克雷伯菌的药敏结果

抗菌药物种类	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	药敏结果	抗菌药物种类	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	药敏结果
头孢哌酮钠舒巴坦	>32/8	R	头孢呋辛钠	>16	R
头孢吡肟	>16	R	黏菌素	$\leq 1$	I
氨曲南	>32	R	妥布霉素	>8	R
氯霉素	>16	R	诺氟沙星	>8	R
磷霉素	32	S	氨苄西林舒巴坦	>16/8	R
呋喃妥因	>64	R	亚胺培南	>8	R
甲氧苄啶磺胺甲恶唑	>4/76	R	美罗培南	>8	R
庆大霉素	>8	R	厄他培南	>2	R
阿米卡星	>32	R			

注:MIC 为最小抑菌浓度;S 为敏感;R 为耐药;I 为中介。



注:A 为菌株黏液拉丝试验;B 为 PCR 检测荚膜血清型;C 为 PCR 检测碳青霉烯耐药基因。

图 1 菌株的相关检测结果

## 2 讨论

FM 是心肌炎中最为严重和罕见的类型,起病急骤,进展迅速,以突发、严重的局限或弥散性心肌损伤为特征,患者发病后很快出现血流动力学障碍,可伴有多个器官功能衰竭,早期死亡率极高<sup>[2,6]</sup>。感染、药物毒素、自身免疫性疾病等均可诱发 FM,其中病毒感染是最常见的诱因。本例患者发病前 1 d 曾有全身酸痛、精神萎靡、气紧等表现,自行服用药物后缓解,结合患者有明显的感染前驱症状、病史特点及全身表现,考虑为 FM。患者入院后血压、呼吸、心率等指标异常,且心肌酶学相关指标急速升高,提示心肌严重受损,这是 FM 的显著表现。

关于 FM 的随机研究资料极少,尚无规范的救治方案,以生命支持为依托的综合救治方案(LSBCTR)是目前国内临床上 FM 的首选治疗策略<sup>[2]</sup>,主要包括:(1)早期使用生命支持治疗,如呼吸机辅助通气、ECMO、IABP 等,稳定血液循环;(2)使用足够剂量的糖皮质激素和免疫球蛋白,调节免疫;(3)应用神经氨酸酶抑制剂如奥司他韦,减轻心肌损伤。LI 等<sup>[7]</sup>研究表明采取 LSBCTR 方案,可将 FM 患者住院病死率降至 5% 以下。本例患者在联合使用 ECMO 和 IABP 支持治疗后,循环逐渐改善,心脏功能恢复尚可。然而,由于心脏射血分数急剧降低,血流动力学障碍,继而导致体循环和肺循环的衰竭,本例患者持续无尿且

血肌酐升高,提示其并发严重的肾功能衰竭,达到血液净化指征,启动 CRRT 治疗既能通过超滤减轻心脏负荷,又能清除毒性物质和炎症风暴产生的细胞因子,从而降低器官受损程度。因此,早期准确识别 FM 患者,给予积极的生命支持治疗(ECMO、IABP、CRRT 等),将有助于患者度过急性危险期,改善远期预后。

高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)是肺炎克雷伯菌的新变种,携带多种毒力基因,临床致病力强,常引起肝脓肿、脑膜炎、眼内炎、菌血症等严重的侵袭性感染<sup>[8]</sup>。根据荚膜多糖的不同,可将肺炎克雷伯菌分为至少 82 个荚膜血清型,其中 K1、K2、K20、K54 和 K57 携带多种毒力基因,与 hvKP 密切相关<sup>[5]</sup>。以往 hvKP 对氨苄西林除外的常用抗菌药物保持高度敏感,故 hvKP 感染患者临床治愈率高。但近年来,随着广谱抗菌药物泛用和可移动耐药元件传播,集合高毒力、高耐药的 CR-hvKP 出现,打破了这一平衡。2018 年,浙江大学第二附属医院 ICU 内爆发由 CR-hvKP 引起的呼吸机相关肺炎,导致 5 例患者死亡<sup>[9]</sup>。随后,世界范围内多次报道 CR-hvKP 相关的严重院内感染事件<sup>[10-14]</sup>。由 CRE 协作组牵头的流行病学调查显示,CR-hvKP 在中国呈现广泛播散的上升趋势,尤其是产 KPC-2 酶的 ST11 型 CR-hvKP<sup>[15]</sup>。本例患者入住 ICU 时间长,免疫力极差,加之多种生命支持

治疗带来的有创操作和碳青霉烯类抗菌药物的使用,更是增加了感染 CR-hvKP 的机会。从患者尿液标本分离的 CR-hvKP,为 K1-ST11 型,携带 blaKPC-2 基因,这也正是中国最流行的 CR-hvKP 克隆谱系<sup>[16]</sup>。研究显示,携带 blaKPC-2 的质粒具有极强的传播性和稳定性,在没有抗菌药物选择压力的情况下,可以在患者体内的细菌中维持数月不发生变化<sup>[17]</sup>。可能正是源于这种特性,目前 KPC-2 酶已成为中国乃至亚太地区最流行的碳青霉烯酶。

罕见的临床综合征合并高毒力、高耐药的细菌感染,无疑给临床治疗提出了巨大挑战。本研究也是首例重症 FM 患者并发 CR-hvKP 感染的报道,对于这样的危急重症,严密的感染控制措施,全面的流行病学监测,以及降低碳青霉烯类抗菌药物使用率,是减少 CR-hvKP 在患者之间传播的关键。

## 参考文献

- [1] KOCIOL R D, COOPER L T, FANG J C, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(6): e69-e92.
- [2] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组. 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(9): 742-752.
- [3] 郑茂, 邹玉, 刘晓, 等. 耐碳青霉烯类高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(1): 105-110.
- [4] SHANKAR C, BASU S, LAL B, et al. Aerobactin seems to be a promising marker compared with unstable rmpA2 for the identification of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: in silico and in vitro evidence [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 709681.
- [5] 郑茂, 袁成良, 鄂建飞, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌实验室鉴定方法的研究进展[J]. *中国抗菌药物杂志*, 2022, 47(8): 772-778.
- [6] VERONESE G, AMMIRATI E, CIPRIANI M, et al. Fulminant myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(4): 279-286.
- [7] LI S, XU S, LI C, et al. A life support-based comprehensive treatment regimen dramatically lowers the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis: a multiple center study [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 369-380.
- [8] CHOBY J E, HOWARD ANDERSON J, WEISS D S.

Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives [J]. *J Intern Med*, 2019, 287(3): 283-300.

- [9] GU D, DONG N, ZHENG Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1): 37-46.
- [10] ZHAO Y, ZHANG X, TORRES V V L, et al. An outbreak of carbapenem-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit of a major teaching hospital in Wenzhou, China [J]. *Front Public Health*, 2019, 7: 229.
- [11] SOLGI H, SHAHCHERAGHI F, BOLOURCHI N, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant serotype K1 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST11 harbouring blaNDM-1 and blaOXA-48 carbapenemases in Iran [J]. *Microb Pathog*, 2020, 149: 104507.
- [12] SHAO C, JIN Y, WANG W, et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* of K57 capsular serotype in an emergency intensive care unit of a teaching hospital in China [J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 724212.
- [13] BEYROUTHY R, DALMASSO G, BIRER A, et al. Carbapenem resistance conferred by OXA-48 in K2-ST86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(7): 1529-1533.
- [14] MOHAMMAD ALI TABRIZI A, BADMASTI F, SHAHCHERAGHI F, et al. Outbreak of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* harbouring blaVIM-2 among mechanically-ventilated drug-poisoning patients with high mortality rate in Iran [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15: 93-98.
- [15] ZHANG Y, JIN L, OUYANG P, et al. Evolution of hypervirulence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: a multicentre, molecular epidemiological analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(2): 327-336.
- [16] 陈典典, 曹敬荣, 白向荣, 等. 基于二代测序的碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌的分子特征分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(24): 2971-2976.
- [17] CHEN Y, MARIMUTHU K, TEO J, et al. Acquisition of plasmid with carbapenem-resistance gene blaKPC2 in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Singapore [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(3): 549-559.

(收稿日期: 2022-06-21 修回日期: 2022-09-25)