

## · 编译 ·

**编者按:**为指导临床医师正确治疗甲氧西林耐药金葡萄菌(MRSA)感染,美国感染病学会专家组发布了MRSA感染的循证治疗指南。指南着眼于为医务工作者提供成人及儿童MRSA感染的治疗建议。指南对MRSA感染相关的多种临床综合征的治疗进行了讨论,包括皮肤和软组织感染、血流感染和心内膜炎、肺炎、骨关节感染、中枢神经系统感染等。推荐内容涉及万古霉素剂量和监测、万古霉素敏感性降低MRSA菌株感染及万古霉素治疗失败病例的治疗。该指南发表在 *Clinical Infectious Disease*, 2011, 52(3):e18-e55。由于该指南的制订是基于大量的临床证据,因此对指导临床正确合理治疗MRSA感染具有重要参考价值,现将其主要内容编译供参考。

## 美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南

陈春辉, 李光辉

**关键词:** 甲氧西林耐药; 金黄色葡萄球菌; 指南; 美国感染病学会

**中图分类号:** R378.11 **文献标志码:** C **文章编号:** 1009-7708(2011)06-0428-08

### Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children

CHEN Chunhui, LI Guanghui. (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

甲氧西林耐药金葡萄菌(MRSA)是引起医院与社区相关感染的重要病原菌。本文是美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)首次发布的有关MRSA感染治疗指南,其主要目的为针对临床实践中某些在成人及儿童患者中最常见的MRSA感染相关的临床综合征,提供治疗建议(表1),供临床医师参考。指南亦涉及MRSA感染中万古霉素的应用,包括剂量和监测、药敏试验的局限性、万古霉素敏感性降低MRSA感染的治疗及万古霉素治疗失败后的替代治疗等。指南的每一部分均以特定的临床问题开始,继以数项治疗推荐及支持该推荐的证据摘要。建议的关键点在执行摘要部分加以总结,每一部分均在指南主体部分有更详尽的阐述。

关于万古霉素剂量和监测的内容在指南第Ⅷ部分进行了汇总和详细讨论。

一、社区获得性MRSA(CA-MRSA)皮肤软组织感染(SSTI)的治疗

#### (一)SSTI

1. 皮肤脓肿的主要治疗措施是切开引流(A-II)。单纯脓肿或疖仅单纯切开引流即可;在该情况下是否需要抗生素及其作用,尚需更多资料以进一步明确。

2. 抗生素治疗推荐用于:严重或广泛病变(如多部位感染);蜂窝织炎相关全身体征和症状快速进展、伴发并发症或免疫抑制;幼年或老年患者;难以引流部位的脓肿(如面部、手、生殖器);相关的化脓性静脉炎;单纯切开引流无效的脓肿(A-III)。

3. 化脓性蜂窝织炎(即引流液为脓性或未引流的脓肿有脓性分泌物)门诊患者,在获知培养结果前,推荐经验治疗覆盖CA-MRSA。 $\beta$ 溶血性链球菌所致感染通常不推荐经验治疗(A-II)。推荐疗程为5~10d,但应个体化。

**作者单位:** 复旦大学附属华山医院抗生素研究所,上海 200040。

**作者简介:** 陈春辉(1987—),女,硕士研究生,主要从事感染性疾病诊断治疗。

**通信作者:** 李光辉, E-mail: liguanghui@fudan.edu.cn。

表 1 MRSA 感染的治疗建议

临床表现	治疗	成人剂量	儿科剂量	等级	评论
皮肤软组织感染 (SSTIs)					
脓肿、疖、痈	切开引流			A II	对于单纯性脓肿或疖, 切开引流即可。CA-MRSA 所致脓肿切开引流后需用抗生素治疗的情况参见正文
化脓性蜂窝织炎 (伴脓性引流液或渗出液, 而无可引流的脓肿)	克林霉素	300~450 mg tid 口服	10~13 mg/kg q6~8 h 口服, 每日 <40 mg/kg	A II	与其他药物相比, 可能更易发生艰难梭菌相关疾病
	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	1~2 双倍强度片 bid 口服	甲氧苄啶 4~6 mg/kg, 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 20~30 mg/kg q12h 口服	A II	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑属妊娠期分类 C/D 级, 不推荐用于妊娠晚期和 <2 月龄的婴儿
	多西环素	100 mg bid 口服	体重 <45 kg: 2 mg/kg q12h 口服, >45 kg: 成人剂量	A II	不推荐用于 <8 岁儿童, 属妊娠期分类 D 级
	米诺环素	首剂 200 mg, 继以 100 mg bid 口服	首剂 4 mg/kg, 继以 2 mg/kg q12h 口服	A II	
非化脓性蜂窝织炎 (无脓性引流液或渗出液, 无相关脓肿)	利奈唑胺	600 mg bid 口服	10 mg/kg q8h 口服, 每次总剂量 ≤600 mg	A II	较其他药物昂贵
	β 内酰胺类 (如头孢氨苄和双氯西林)	500 mg qid 口服	根据体重调整	A II	推荐经验治疗覆盖 β 溶血性链球菌。对 β 内酰胺类抗生素治疗不敏感或有全身脓毒症的患者应经验性覆盖 CA-MRSA
	克林霉素	300~450 mg tid 口服	10~13 mg/kg q6~8h 口服, 每日不超过 40 mg/kg	A II	抗感染治疗需覆盖 β 溶血性链球菌和 CA-MRSA
复杂性皮肤软组织感染	β 内酰胺类 [如阿莫西林和 (或) 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或四环素]	阿莫西林: 500 mg tid 口服; 参考上述甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或四环素的剂量	根据体重调整, 参考上述甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或四环素的剂量	A II	抗感染治疗需覆盖 β 溶血性链球菌和 CA-MRSA
	利奈唑胺	600 mg bid 口服	10 mg/kg q8h 口服, 总剂量不超过 600 mg	A II	抗感染治疗需覆盖 β 溶血性链球菌和 CA-MRSA
	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	A I / A II	
复杂性皮肤软组织感染	利奈唑胺	600 mg bid 口服/静脉滴注	10 mg/kg q8h 口服, 总剂量不超过 600 mg	A I / A II	≥12 岁的儿童 600 mg bid 口服/静脉滴注。妊娠期分类 C 级
	达托霉素	每日 4 mg/kg 静脉滴注	研究中	A I / ND	正在研究的剂量: 5 mg/kg (12~17 岁), 7 mg/kg (7~11 岁), 9 mg/kg (2~6 岁) 妊娠期分类 B 级
	特拉万星	每日 10 mg/kg 静脉滴注	ND	A I / ND	妊娠期分类 C 级
	克林霉素	600 mg tid 口服或静脉滴注	10~13 mg/kg q6~8 h 口服/静脉滴注, 每日不超过 40 mg/kg	A III / A II	妊娠期分类 C 级

表 1(续)

临床表现	治疗	成人剂量	儿科剂量	等级	评论
血流感染和感染性					
心内膜炎					
血流感染	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	A II	不推荐常规万古霉素加庆大霉素或利福平
	达托霉素	6 mg/kg qd 静脉滴注	6~10 mg/kg qd 静脉滴注	A I / C III	有些专家推荐更大剂量:8~10 mg/kg qd 静脉滴注。妊娠期分类 B 级
自身瓣膜感染性心内膜炎	与菌血症相同				
人工瓣膜感染性心内膜炎	万古霉素、庆大霉素和利福平	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注 1 mg/kg q8h 静脉滴注 300 mg q8h 口服或静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注 1 mg/kg q8h 静脉滴注 5 mg/kg q8h 口服或静脉滴注	B III	
持续性血流感染	参见正文				
肺炎	万古霉素	5~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	A II	
	利奈唑胺	600 mg bid 口服或静脉滴注	10 mg/kg 口服/静脉滴注 q8h, 总剂量不超过 600 mg	A II	≥12 岁的儿童, 600 mg bid 口服/静脉滴注。妊娠期分类 C 级
	克林霉素	600 mg tid 口服或静脉滴注	10~13 mg/kg 口服/静脉滴注, q6~8h 每日不超过 40 mg/kg	B III / A II	妊娠期分类 B 级
骨关节感染					
骨髓炎	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	B II / A II	外科清创和引流是治疗软组织脓肿的主要方法。某些专家推荐加利福平 600 mg qd 或 300~450 mg bid。≥12 岁的儿童, 利奈唑胺 600 mg bid 口服或静脉滴注。单倍和双倍甲氧苄啶-磺胺甲噁唑片分别含甲氧苄啶 80 mg 和 160 mg。80 kg 成人, 2 片双倍甲氧苄啶-磺胺甲噁唑可达到 4 mg/kg 的剂量
	达托霉素	6 mg/kg qd 静脉滴注	6~10 mg/kg qd 静脉滴注	B II / C III	
	利奈唑胺	600 mg bid 口服或静脉滴注	10 mg/kg q8h 口服/静脉滴注, 总剂量不超过 600 mg	B II / C III	
	克林霉素	600 mg tid 口服或静脉滴注	10~13 mg/kg q6~8h 口服/静脉滴注, 每日不超过 40 mg/kg	B III / A II	
	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和利福平	3.5~4.0 mg/kg q8~12h 口服或静脉滴注	暂无数据	B II / 暂无数据	
		600 mg qd 口服	15 mg/kg q6h 静脉滴注		

表 1(续)

临床表现	治疗	成人剂量	儿科剂量	等级	评论
化脓性关节炎	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	B II / A II	应进行关节腔清创引流
	达托霉素	6 mg/kg qd 静脉滴注	6~10 mg/kg qd 静脉滴注	B II / C III	
	利奈唑胺	600 mg bid 口服或静脉滴注	10 mg/kg q8h 口服/静脉滴注,总剂量不超过 600 mg	B II / C III	
	克林霉素	600 mg tid 口服或静脉滴注	10~13 mg/kg q6~8h 口服/静脉滴注,每日不超过 40 mg/kg	B III / A II	
	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	3.5~4.0 mg/kg q8~12h 口服或静脉滴注	暂无数据	B III / 暂无数据	
人工关节、脊柱植入物感染	参见正文				
中枢神经系统感染					
脑膜炎	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	B II	某些专家推荐成人增加利福平 600 mg qd 或 300~450 mg bid, ≥12 岁的儿童加利奈唑胺 600 mg bid
	利奈唑胺	600 mg bid 口服或静脉滴注	10 mg/kg q8h 口服/静脉滴注,总剂量不超过 600 mg	B II	
	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	5 mg/kg q8~12h 口服或静脉滴注	暂无数据	C II / 暂无数据	
脑脓肿、硬脑膜下积脓、脊髓硬膜外脓肿	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	B II	某些专家推荐成人加利福平 600 mg qd 或 300~450 mg bid, ≥12 岁的儿童,则加利奈唑胺 600 mg bid
	利奈唑胺	600 mg bid 口服或静脉滴注	10 mg/kg q8h 口服/静脉滴注,总剂量不超过 600 mg	B II	
	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	5 mg/kg q8~12h 口服或静脉滴注	暂无数据	C II / 暂无数据	
海绵窦或硬脑膜静脉窦的感染性血栓形成	万古霉素	15~20 mg/kg q8~12h 静脉滴注	15 mg/kg q6h 静脉滴注	B II	某些专家推荐成人增加利福平 600 mg qd 或 300~450 mg bid, ≥12 岁的儿童,则加利奈唑胺 600 mg bid
	利奈唑胺	600 mg bid 口服或静脉滴注	10 mg/kg q8h 口服/静脉滴注,总剂量不超过 600 mg	B II	
	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	5 mg/kg q8~12h 口服或静脉滴注	暂无数据	C II / 暂无数据	

4. 非化脓性蜂窝织炎(即引流液或分泌物为非脓性,或无相关脓肿)的门诊患者,推荐针对  $\beta$  溶血性链球菌的经验治疗(A-II)。该类感染中 CA-MRSA 的作用不明确。如  $\beta$  内酰胺类抗生素疗效差或有全身毒血症的患者,建议经验治疗覆盖 CA-MRSA。推荐疗程为 5~10 d,但应个体化。

5. SSTI 门诊患者 CA-MRSA 的经验治疗口服抗生素选用:克林霉素(A-II);甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(A-II);四环素类抗生素(多西环素或米诺环素)(A-II);利奈唑胺(A-II)。如需同时覆盖  $\beta$  溶血性链球菌和 CA-MRSA,可单用克林霉素(A-II);甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或四环素类联合  $\beta$  内酰胺类抗生

素(如阿莫西林)(A-II);利奈唑胺单用(A-II)。

6. 不推荐利福平单用或作为辅助治疗用于 SSTI(A-III)。

7. 复杂性 SSTI(定义为深层软组织感染、手术或创伤创面感染、巨大脓肿、蜂窝织炎及感染溃疡或烧伤)住院患者,应予手术清创和广谱抗生素治疗。在获知培养结果前经验治疗需覆盖 MRSA。复杂性 cSSTI 的抗生素治疗选用:万古霉素静脉滴注(A-I);利奈唑胺 600 mg 每日 2 次口服或静脉滴注(A-I);达托霉素 4 mg/kg 每日 1 次静脉滴注(A-I);特拉万星(telavancin) 10 mg/kg 每日 1 次静脉滴注(A-I);克林霉素 600 mg 静脉滴注或口服每 8 小时 1 次(A-III)。非化脓性蜂窝织炎住院患者,可使用  $\beta$  内酰胺类抗生素(如头孢唑林),如疗效差可调整为抗 MRSA 治疗(A-II)。推荐疗程为 7 ~ 14 d,但应个体化。

8. 对于接受抗生素治疗、严重局部感染或有明显全身症状者、初始治疗疗效差及考虑存在感染暴发时,推荐行脓肿或其他化脓性 SSTI 分泌物培养(A-III)。

#### (二)儿童患者

9. 儿童轻症皮肤感染(如脓疱疮)或皮损继发感染(如湿疹、溃疡或皮肤裂口),推荐局部用 2% 莫匹罗星软膏(A-III)。

10. 四环素类不用于 8 岁以下儿童(A-II)。

11. 复杂性 SSTI 住院儿童患者推荐使用万古霉素(A-II)。如病情稳定,无进展性血流感染或血管内感染迹象,且细菌对克林霉素耐药率 < 10%,推荐经验治疗选用克林霉素静脉滴注, 10 ~ 13 mg/kg 每 6~8 小时 1 次(每日 40 mg/kg);若分离菌株敏感,可改为克林霉素口服(A-II)。替代治疗:12 岁以上儿童,利奈唑胺 600 mg 每日 2 次口服或静脉滴注;12 岁以下儿童,利奈唑胺 10 mg/kg 每 8 小时 1 次口服或静脉滴注(A-II)。

### 二、复发性 MRSA SSTI 的治疗

#### (一)复发性 SSTI

12. 对 SSTI 患者应进行个人卫生及恰当创面护理的预防教育,推荐如下。

(1) 保持引流创面包扎绷带清洁、干燥(A-III)。

(2) 保持良好的个人卫生,定期洗澡,用肥皂和流动水或者含乙醇消毒剂清洁双手,特别是接触感染皮肤或引流创面相关物品后(A-III)。

(3) 避免重复使用或共用接触过感染皮肤的个人物品(如一次性剃须刀、床单、毛巾)(A-III)。

13. 复发性 SSTI 患者所在的社区,应实施环境卫生保护措施。

(1) 清洁重点为皮肤或未包扎感染部位频繁接触的物体表面(即裸露皮肤每日高频度接触的表面,

如柜台、门把手、浴缸、坐便器座圈等)(C-III)。

(2) 根据说明书,选用合适的市售清洁剂或洗涤剂常规清洁表面(C-III)。

14. 如有下述情况应在部分病例考虑去定植治疗。

(1) 虽经恰当的伤口护理和卫生措施,患者仍发生复发性 SSTI(C-III)。

(2) 虽经恰当的伤口护理和卫生措施,家庭成员或其他密切接触者之间仍发生传播(C-III)。

15. 去定植措施应与强化卫生措施同步实施,具体如下。

(1) 莫匹罗星鼻部去定植每日 2 次  $\times$  5 ~ 10 d (C-III)。

(2) 莫匹罗星鼻部去定植每日 2 次  $\times$  5 ~ 10 d; 皮肤消毒剂身体局部去定植 5 ~ 14 d,或稀释的漂白沐浴剂(如氯己定),[漂白沐浴剂的调配比例为,每加仑水加 1 茶匙漂白沐浴剂(每 1/4 桶或 13 加仑水加 1/4 杯漂白沐浴剂)]。建议每周 2 次,每次 15 min,持续约 3 个月(C-III)。

16. 推荐口服抗生素仅用于活动性感染,不推荐常规用于去定植(A-III)。如果采取上述措施,仍有感染复发,如菌株敏感,可考虑口服药物联用利福平去定植。

17. 有家庭成员或人与人之间疑似传播的情况。

(1) 推荐采取患者及接触者的个人与环境卫生措施(A-III)。

(2) 接触者应该进行金葡菌感染的评估:① 有症状的接触者应进行评估与治疗(A-III);治疗活动性感染后可考虑鼻部与身体局部去定植(C-III)。② 无症状的接触者可考虑鼻部与身体局部去定植(C-III)。

18. 治疗复发性 SSTI 患者时进行细菌培养的作用有限。

(1) 若既往史有过至少 1 次 MRSA 感染,不推荐在去定植前进行常规筛查(B-III)。

(2) 无活动性感染迹象时,不推荐去定植后进行常规监测培养(B-III)。

### 三、MRSA 血流感染及感染性心内膜炎的治疗

#### (一)血流感染及自身瓣膜感染性心内膜炎

19. 非复杂性血流感染成年患者应给予至少 2 周万古霉素(A-II)或达托霉素 6 mg/kg 每日 1 次静脉滴注(A-I)。非复杂性血流感染定义为细菌血培养阳性,并符合如下条件:可排除心内膜炎;无植入假体;起始治疗 2 ~ 4 d 后血培养转阴;起始有效治疗 72 h 内发热得到控制;无迁徙病灶。对于复杂性血流感染患者(细菌血培养阳性,不符合上述非

复杂性血流感染的标准),依据感染的严重程度,建议疗程 4~6 周。一些专家建议应用达托霉素 8~10 mg/kg 每日 1 次(B-III)。

20. 对于感染性心内膜炎成人患者,推荐万古霉素(A-II)或达托霉素(A-I)静脉滴注治疗 6 周,后者剂量为 6 mg/kg 每日 1 次。一些专家建议应用达托霉素 8~10 mg/kg 每日 1 次(B-III)。

21. 对于血流感染及自身瓣膜感染性心内膜炎,不推荐在万古霉素治疗基础上加用庆大霉素(A-II)。

22. 对于血流感染及自身瓣膜感染性心内膜炎,不推荐在万古霉素治疗基础上加用利福平(A-I)。

23. 应进行临床评估明确感染源和感染程度,并对其他部位感染进行清除和(或)清创(A-II)。

24. 推荐起始血培养阳性 2~4 d 后再行血培养,而后根据需要进行,以明确血流感染是否清除(A-II)。

25. 推荐对所有血流感染成人患者行超声心动图检查。经食管超声心动图(TEE)优于经胸超声心动图(TTE)(A-II)。

26. 如果赘生物直径>10 mm、治疗 2 周内发生≥1 次血栓事件、严重瓣膜关闭不全、瓣膜穿孔或破裂、失代偿性心力衰竭、瓣周或心肌脓肿、新发传导阻滞及持续发热或血流感染等,推荐进行瓣膜置换术(A-II)。

#### (二)人工瓣膜感染性心内膜炎

27. 推荐万古霉素静脉滴注;联用利福平 300 mg 每 8 小时 1 次口服或静脉滴注,疗程至少 6 周;加用庆大霉素 1 mg/kg 每 8 小时 1 次静脉滴注,疗程 2 周(B-III)。

28. 推荐早期评估瓣膜置换术(A-II)。

#### (三)儿童患者

29. 对于血流感染或感染性心内膜炎儿童患者,推荐万古霉素静脉滴注 15 mg/kg 每 6 小时 1 次(A-II)。依据感染来源、血管内是否存在感染、及有否迁徙病灶等,推荐疗程为 2~6 周。虽然达托霉素 6~10 mg/kg 每日 1 次(C-III)可作为替换治疗,但其在儿童患者安全性和有效性资料有限。克林霉素或利奈唑胺不推荐用于感染性心内膜炎或血管内感染灶的患者,但在血流感染快速清除或无血管内相关性感染灶时可考虑使用(B-III)。

30. 对于血流感染或感染性心内膜炎儿童患者,无足够的资料支持常规联合应用利福平或庆大霉素(C-III),是否联合用药应根据病情个体化调整。

31. 对于先天性心脏病、血流感染持续超过 2~3 d、或出现其他心内膜炎临床迹象的儿童患者,建议行超声心动图检查(A-III)。

## 四、MRSA 肺炎的治疗

### (一)肺炎

32. 对于严重的社区获得性肺炎的住院患者,在获知痰和(或)血培养结果前,推荐经验治疗覆盖 MRSA(A-III)。严重的社区获得性肺炎定义为肺炎伴以下任一情况:① 需入住重症监护病房;② 有坏死或空洞浸润或;③ 伴有脓胸。

33. 对于 HA-MRSA 或 CA-MRSA 肺炎患者,推荐万古霉素静脉滴注(A-II);口服/静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次(A-II);或口服/静脉滴注克林霉素 600 mg 每 8 小时 1 次(B-III)。若菌株敏感,根据感染的程度,推荐疗程 7~21 d。

34. 对于伴有脓胸的 MRSA 肺炎患者,应联用抗 MRSA 治疗和引流(A-III)。

### (二)儿童患者

35. 对于儿童患者,建议万古霉素静脉滴注(A-II)。如患者病情稳定,无血流感染或血管内感染迹象,若细菌对克林霉素耐药率低于 10%,建议经验选择克林霉素静脉滴注 10~13 mg/kg 每 6~8 小时 1 次(每日 40 mg/kg);若细菌敏感可改为口服克林霉素(A-II)。替代治疗:12 岁以上儿童,口服/静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次;12 岁以下儿童,口服/静脉滴注利奈唑胺每剂 10 mg/kg 每 8 小时 1 次(A-II)。

## 五、MRSA 骨关节感染的治疗

### (一)骨髓炎

36. 主要治疗方法为手术清创及软组织脓肿引流,应尽可能实施(A-II)。

37. 抗生素最佳给药途径尚未确定。静脉、口服或先静脉继以口服等给药途径的选择取决于患者的个体情况(A-III)。

38. 抗生素静脉滴注可选用万古霉素(B-II);达托霉素 6 mg/kg 每日 1 次(B-II)。某些抗菌药有静脉滴注和口服 2 种剂型:如甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 4 mg/kg(按甲氧苄啶计)每日 2 次联合利福平 600 mg 每日 1 次(B-II);利奈唑胺 600 mg 每日 2 次(B-II);克林霉素 600 mg 每 8 小时 1 次(B-III)。

39. 一些专家建议在上述抗生素治疗的基础上加用利福平 600 mg 每日 1 次,或 300~450 mg 每日 2 次口服(B-III)。对于合并血流感染患者,清除血流感染后应加用利福平。

40. MRSA 骨髓炎的最佳疗程尚不清楚,推荐至少为 8 周(A-II)。一些专家建议再进行 1~3 个月的治疗(慢性感染或未施行清创术者可能更长),该治疗以口服利福平为基础,联用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、多西环素/米诺环素、克林霉素,或氟喹诺酮类药物,根据细菌药物敏感试验结果选择合用药物(C-III)。

41. 使用钆的磁共振成像是优选的成像模式,尤其是检测早期骨髓炎和相关软组织疾病(A-II)。红细胞沉降率和(或)C 反应蛋白水平检测可能有助于评估治疗后反应(B-III)。

#### (二)化脓性关节炎

42. 应经常实施关节腔引流术或清创术(A-II)。

43. 抗生素选择参照骨髓炎(参见骨髓炎第 37 条),建议疗程为 3 ~ 4 周(A-III)。

#### (三)人工装置相关骨关节感染

44. 对于症状持续时间短且植入物稳定的早发(术后 2 个月内)或急性血源性人工关节感染(3 周内)已行清创术(保留人工装置),推荐初始静脉滴注抗生素(参见骨髓炎)加用利福平 600 mg 每日 1 次,或 300 ~ 450 mg 每日 2 次口服 2 周;髋关节或膝关节感染,可继以利福平为基础,联用氟喹诺酮类、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、四环素类或克林霉素分别治疗 3 个月或 6 个月(A-II)。对于植入物不稳定,出现迟发感染或症状持续 3 周以上者应立即清创,并在恰当的时机去除植入物(A-II)。

45. 脊柱植入物早发感染(术后 30 d 内)或位于活动性感染部位时,推荐初始静脉滴注抗生素联合利福平治疗,其后长期口服抗生素(B-II)。静脉滴注及口服抗生素治疗的最佳疗程不明,但口服抗生素应长期维持直至脊柱融合(B-II)。对于迟发感染(脊椎植入物置换手术后 > 30 d),推荐在恰当时机去除植入物(B-II)。

46. 一些特殊病例(尤其是无法去除植入物者),可考虑长期口服甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、四环素类、氟喹诺酮类药物或克林霉素,联用或不联用利福平。由于细菌对氟喹诺酮类药物潜在的耐药性,应与利福平联用;特别是无法进行充分的外科清创手术时,更应与利福平联用(B-III)。

#### (四)儿童患者

47. 对于儿童急性血源性 MRSA 骨髓炎和化脓性关节炎患者,推荐静脉滴注万古霉素(A-II)。如果患儿病情稳定,无血流感染或血管内感染迹象,细菌对克林霉素耐药率 < 10%,建议经验治疗选择克林霉素静脉滴注 10 ~ 13 mg/kg 每 6 ~ 8 小时 1 次(每日 40 mg/kg);若细菌敏感可改为克林霉素口服(A-II)。确切的疗程应个体化,但化脓性关节炎疗程至少 3 ~ 4 周,骨髓炎至少 4 ~ 6 周。

48. 万古霉素和克林霉素的替代治疗:12 岁以上儿童,达托霉素静脉滴注 6 mg/kg 每日 1 次(C-III),或口服或静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次;12 岁以下儿童,口服/静脉滴注利奈唑胺 10 mg/kg 每 8 小时 1 次(C-III)。

## 六、MRSA 中枢神经系统感染的治疗

### (一)脑膜炎

49. 推荐万古霉素静脉滴注 2 周(B-II);一些专家建议加用利福平 600 mg 每日 1 次,或 300 ~ 450 mg 每日 2 次,口服(B-III)。

50. 替代治疗:口服(或)静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次(B-II);或静脉滴注甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 5 mg/kg 每 8 ~ 12 小时 1 次(C-III)。

51. 对于中枢神经系统分流装置感染,建议拔除分流装置,且直至脑脊液多次培养阴性后方可再次置入分流装置(A-II)。

### (二)脑脓肿、硬脑膜下积脓、脊髓硬膜外脓肿

52. 推荐进行神经外科评估,切开引流(A-II)。

53. 推荐万古霉素静脉滴注 4 ~ 6 周(B-II)。一些专家建议联用利福平 600 mg 每日 1 次,或 300 ~ 450 mg 每日 2 次口服(B-III)。

54. 替代治疗:口服/静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次(B-II);或者静脉滴注甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 5 mg/kg,每 8 ~ 12 小时 1 次(C-III)。

### (三)海绵窦或硬脑膜静脉窦脓毒性栓塞

55. 进行感染部位或脓肿清创或引流评估,如可行即应实施(A-II)。抗凝治疗的作用仍有争议。

56. 推荐万古霉素静脉滴注 4 ~ 6 周(B-II)。一些专家建议联用利福平 600 mg 每日 1 次,或 300 ~ 450 mg 每日 2 次口服(B-III)。

57. 替代治疗:口服/静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次(B-II);或静脉滴注甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 5 mg/kg,每 8 ~ 12 小时 1 次(C-III)。

### (四)儿童患者

58. 推荐万古霉素静脉滴注(A-II)。

## 七、MRSA 感染辅助治疗的效果

59. 蛋白合成抑制剂(如克林霉素和利奈唑胺)及静脉注射免疫球蛋白不推荐作为侵袭性 MRSA 感染的常规辅助治疗(A-III)。一些专家建议在特定情况下可考虑选用这些药物(如坏死性肺炎或严重脓毒症)(C-III)。

## 八、万古霉素剂量的调整及监测

该部分建议是依据美国卫生系统药师协会、感染病学会、感染病药师协会关于万古霉素剂量的共识制订。

### (一)成人

60. 对于肾功能正常患者,推荐 15 ~ 20 mg/kg/次(实际体重)每 8 ~ 12 小时 1 次静脉滴注,每次不超过 2 g(B-III)。

61. 疑似 MRSA 感染的重症患者(如脓毒症、脑膜炎、肺炎、感染性心内膜炎等),可首剂给予 25

~ 30 mg/kg(按实际体重)负荷剂量(考虑到大剂量时红人综合征或发生过敏反应的风险增加,应延长静脉滴注时间至 2 h,或在负荷剂量前给予抗组胺药物)(C-III)。

62. 万古霉素谷浓度是指导剂量调整最精确和最实用的方法(B-II)。应在第 4 剂或第 5 剂之前,达稳态血药浓度时测定万古霉素血药谷浓度。不推荐监测血药峰浓度(B-II)。

63. 对于 MRSA 严重感染,如血流感染、感染性心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎、肺炎、严重 SSTI(如坏死性筋膜炎),推荐万古霉素血药谷浓度应维持在 15 ~ 20 mg/L(B-II)。

64. 对大多数 SSTI 患者,如果肾功能正常、无病理性肥胖,给予常规剂量 1 g 每 12 小时 1 次时无需监测血药谷浓度(B-II)。

65. 严重感染、伴有病理性肥胖、肾功能不全(包括接受透析治疗的患者)、或分布容积有波动的患者,推荐进行万古霉素血药谷浓度监测(A-II)。

66. 不推荐万古霉素持续静脉滴注方案(A-II)。

#### (二) 儿童患者

67. 指导儿童万古霉素剂量调整的资料有限。对于严重或侵袭性感染儿童患者,推荐静脉滴注 15 mg/kg,每 6 小时 1 次(B-III)。

68. 针对儿童万古霉素谷浓度在 15 ~ 20 mg/L 的有效性及安全性评价仍需更多的研究,但对于严重感染,如血流感染、感染性心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎、肺炎、严重 SSTI(如坏死性筋膜炎)儿童患者,可考虑采用该浓度(B-III)。

#### 九、万古霉素药敏试验结果指导治疗

69. 根据美国 CLSI 公布的最低抑菌浓度(MIC)的折点,如果临床分离菌株  $MIC \leq 2$  mg/L,应根据患者对万古霉素的治疗反应而非 MIC 值决定是否继续使用(A-III)。

(1) 如果患者用万古霉素治疗后临床与微生物有良好反应,则继续使用并密切随访。

(2) 即使进行了彻底清创术及其他感染灶清创,如果患者用万古霉素后临床与微生物无良好反应,则不论 MIC 值如何,均应改用替代药物。

70. 如果临床分离菌株的  $MIC > 2$  mg/L[如万古霉素中介(VISA)或耐药(VRSA)],应采用替代药物治疗(A-III)。

十、MRSA 持续性血流感染或万古霉素治疗失败患者的治疗

71. 推荐搜寻并清除其他感染灶,并行引流或清创术(A-III)。

72. 如果分离菌株敏感,可考虑加大达托霉素

剂量(每日 10 mg/kg)联合其他药物(如静脉滴注庆大霉素 1 mg/kg 每 8 小时 1 次;口服/静脉滴注利福平 600 mg 每日 1 次,或 300 ~ 450 mg 每日 2 次;口服/静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次;静脉滴注甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 5 mg/kg 每日 2 次;或  $\beta$  内酰胺类抗生素(B-III)。

73. 如果分离菌株对万古霉素或达托霉素敏感性降低,可选药物有:静脉滴注奎奴普汀/达福普汀 7.5 mg/kg 每 8 小时 1 次;静脉滴注甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 5 mg/kg 每日 2 次;口服(或)静脉滴注利奈唑胺 600 mg 每日 2 次;静脉滴注特拉万星 10 mg/kg 每日 1 次(C-III)。以上药物可以单用或与其他抗生素联用。

#### 十一、新生儿 MRSA 感染的治疗

##### 新生儿脓疱病

74. 对于病灶局限的轻症足月新生儿或婴幼儿,局部用莫匹罗星即可(A-III)。

75. 对于早产儿或低体重新生儿的局部病灶,或病灶广泛的足月儿,起始治疗推荐万古霉素或克林霉素静脉滴注,直至血流感染被排除(A-II)。

##### 新生儿 MRSA 脓毒血症

76. 推荐万古霉素静脉滴注,剂量调整根据日龄及体重(A-II)。

77. 克林霉素和利奈唑胺可作为非血管内感染的替代用药(B-II)。

##### 注意事项

1. 所有 MRSA 感染的治疗应包括尽可能对原发灶和其他感染部位进行评估、清除或(和)清创(如脓肿引流、拔除中心静脉导管、骨髓炎清创术等)。

2. 在 MRSA 血流感染患者中,初始血培养阳性后 2~4 d 应再行血培养,其后根据需要进行血培养,以证实血流感染清除。

3. 成人患者为达到最佳的万古霉素血药谷浓度,应根据患者的实际体重给药(15~20 mg/kg 每 8~12 小时 1 次),每次剂量不超过 2 g。重症 MRSA 感染患者应进行血药谷浓度监测,以达到目标谷浓度 15~20 mg/L,同时确保病态肥胖、肾功能不全或分布容积不稳定的患者达到目标浓度。儿童患者达到目标浓度的安全性和有效性尚需更多研究,但在严重脓毒症和持续血流感染的患儿可以考虑按上述方法给药。

4. 当使用万古霉素替换药物时,应进行药敏试验,并记录在案。

5. 对于 MSSA 感染,应选用  $\beta$  内酰胺类抗生素,除非对该类药物过敏。

## 临床实践指南

作者: [陈春辉, 李光辉, CHEN Chunhui, LI Guanghui](#)  
作者单位: [复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海, 200040](#)  
刊名: [中国感染与化疗杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Infection and Chemotherapy](#)  
年, 卷(期): 2011, 11(6)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgkgrhlzz201106007.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgkgrhlzz201106007.aspx)