

Crit Care Med, 2007, 35: 379-385

- [15] 何礼贤. 控制和避免细菌耐药: 抗菌药物临床应用策略的研究与实践. 中华医学杂志, 2006, 86: 2-3
- [16] Am Thorac Soci/Infect Dis Soci. Am. Guidelines for the management of adults with hospital - acquired, ventilator - associated, and healthcare - associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 388
- [17] 何礼贤. 重症监护室内医院感染的细菌耐药和抗菌治疗的策略性换药. 世界医学杂志, 2002, 6: 23-25

- [18] DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, et al. Bowel colonization with resistant gram - negative bacilli after antimicrobial therapy of intra - abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of carbapenem therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24: 443-449
- [19] 何礼贤. 值得研究和借鉴的短程抗菌 I 策略. 中国感染与化疗杂志, 2005, 5: 318-319
- [20] 何礼贤. 勾画抗菌药物合理应用学术、教育和管理路线图的设想. 中华内科杂志, 2009, 48: 353-355

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0006-03

外科感染研究的某些进展

【作者】 黎沾良

解放军总医院第一附属医院外科 (北京 100037)

【摘要】 本文介绍了外科感染中革兰阳性菌、重症胰腺炎预防继发性感染以及手术抗生素相关性肠炎的研究进展, 对术后抗生素相关性肠炎提出了详细的治疗方案。

【关键词】 外科感染; 抗生素; 进展

【中图分类号】 R619.3

【文献标识码】 A

关于革兰阳性球菌感染

20 世纪 90 年代以来, 革兰阳性 (G^+) 球菌感染卷土重来的趋势引人注目, 尤其是在感染高发病区 (烧伤病房、ICU)。据国家细菌耐药性监测中心统计 (40 379 株细菌), 早在 2002 年葡萄球菌在整个分离细菌中所占的份额 (占 20%) 就已高于过去最常见的大肠埃希菌 (14.2%) 和铜绿假单胞菌 (10.3%)。发达国家一些 ICU 中, G^+ 球菌 (金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄菌、肠球菌) 可达 50% 以上。 G^+ 球菌感染重新增多的可能原因是广谱抗生素 (尤其是第三代头孢菌素) 和喹诺酮类药物的广泛使用。在葡萄球菌中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 所占比例逐渐增多, 有时甚至引起局部暴发流行。卫生部 2006-2007 年全国细菌监测结果, MRSA 在金黄色葡萄球菌中占了 56.1%。据 1997-2000 年报告, 北京、上海、武汉、天津、重庆等地烧伤病

房 MRSA 的检出率分别为 67%、82%、84.6%、87% 和 91%。有调查发现从医务人员手上培养出来的金黄色葡萄球菌中, MRSA 占了 69%。金黄色葡萄球菌 (含 MRSA) 定植于非感染病人的情况也引起关注, 金黄色葡萄球菌鼻腔定植可增加手术后切口感染和疝病复发的机会; 新生儿鼻腔定植可引起新生儿监护室金黄色葡萄球菌感染暴发流行; 导管 (静脉导管、腹腔透析导管) 出口处定植可诱发血流或腹腔内感染。为了及时发现定植的金黄色葡萄球菌特别是 MRSA, 目前已开发出一种快速检测 MRSA 的 Baclite 系统, 利用 AK 等技术, 只需用拭子取鼻孔或腹股沟标本, 5h 便可查出 MRSA 定植。清除金黄色葡萄球菌的方法很简单: 用 2% 莫匹罗星软膏涂抹鼻腔内或导管出口处, bid, 3~5d 便可奏效。近年来, 社区获得性 MRSA (CA-MRSA) 感染引起很大关注, 被媒体热炒为“超级细菌” (superbug), 甚至有人耸人听闻地预言, 不出几年, CA-MRSA 将横行

天下。CA-MRSA 感染多发生于群聚者中,如军营、监狱、运动员团队等,可感染密切接触者如同伴、家人。主要引起皮肤软组织感染,少数情况下也会引起中毒性休克综合征、坏死性出血性肺炎、小肠结肠炎等。CA-MRSA 对所有 β -内酰胺类耐药,但对万古霉素、克林霉素、复方新诺明、利奈唑胺、替加环素、四环素类敏感。“超级细菌”的传闻言过其实,在我国尚无系列报道,但应提高警惕,了解医院以外也可发生 MRSA 感染,对皮肤软组织感染抗生素治疗效果不好的门诊病人,应及时进行细菌培养,防止漏诊。

2 关于预防重症胰腺炎继发感染

继发性感染是重症胰腺炎晚期死亡的最主要原因。在感染发生之前早期应用抗菌药物是否有助于预防感染,一直是长期争论的话题。20 世纪 70、80 年代的早期报告称预防(主要用氨苄西林等)并未收到效果,但那时还没有血-胰屏障的概念。1993-2003 年,事情似乎有了转机,研究者普遍认为,使用能够通过血-胰屏障的抗菌药物预防是有效的。Pederzoli 报告,药物预防使继发感染发生率从 12.2% 下降到 3.3%。Ho 和 Frey 分析 180 例病人,未用抗生素者感染发生率为 76%,不规范使用抗生素者为 45%,规范使用抗生素(亚胺培南)者为 27%;3 组病人的病死率分别为 16%、7% 和 5%。但所有这些临床对照研究质量都不够高,更缺乏双盲研究。Heinrich SH^[1] 分析了 1990-2004 年有关文献,得出以下结论:①预防性使用抗生素可以降低脓毒症发生率及病死率;②亚胺培南同时降低坏死组织感染发生率(8% 对 42%)及死亡率(8% 对 15%);③喹诺酮+甲硝唑虽然都具有很高的胰腺组织穿透力,但不是有效的预防手段;④预防性使用抗生素并不增加真菌感染的发生率。但也有不少临床研究提示预防用药对降低感染风险并无帮助。国际胰腺病协会(IAP)指南提出:对 CT 证实的坏死性胰腺炎,早期预防性使用抗生素可以降低感染发生率,但未必能降低病死率。美国胃肠病学学会实用指南认为:对伴有发热、白细胞增多和

(或)器官衰竭的坏死性胰腺炎患者,早期使用抗生素是合理的。中华医学会消化病学分会胰腺病学组的建议是:对重症胰腺炎应常规使用抗生素,推荐甲硝唑联合喹诺酮类为一线药物。但这一推荐缺乏临床资料的支持。英国胃肠病学会对此问题态度谨慎,认为目前尚无法作出明确结论。2007 年北美、欧洲 32 个医学中心完成的前瞻性随机双盲对照研究提示:急性坏死性胰腺炎早期预防应用抗生素,在继发感染发生率、需手术率和病死率方面的差异均无统计学意义^[2]。在最近国际共识会上,早期预防性应用抗生素未能获得普遍认可。

早期预防性应用抗菌药物的指证是有强化 CT 证实的胰腺坏死灶,坏死范围 $\geq 30\%$ 是明确的适应证。原则是早用(从应激期开始);用广谱、能透过血-胰屏障且杀菌活性高的抗生素,碳青霉烯类抗生素列为首选(亚胺培南、美罗培南、厄他培南);疗程不能太短,应覆盖感染高危期(至少 2 周)。

至于感染性坏死患者是否都必须立即手术,目前普遍认为大部分感染性坏死需要手术治疗,但如果患者一般情况尚可,也可以先强化抗生素治疗,确实无效则必须手术。有学者推测益生菌(双歧杆菌,乳酸杆菌)可能有助于预防感染性并发症,临床上也有应用。但最近 1 项多中心随机双盲对照研究(纳入 295 例重症胰腺炎病例)的结果出人意料,益生菌不但无助于降低感染发生率,反而增加病死率。推测其原因可能与益生菌增加肠道需氧量和降低血供有关,有的病人还会发生致死性肠缺血^[3]。

3 关于手术后抗生素相关性肠炎

外科医生对手术后抗生素相关性肠炎已经不陌生,但近年一些研究进展值得引起注意。难辨梭菌引起的伪膜性肠炎是表现最典型、病情最严重、最具有代表性的抗生素相关性肠炎。从 2000-2001 年起,美国、加拿大的难辨梭菌性腹泻/肠炎病例陡然增多,甚至在不少地方出现暴发流行,这种情况随后又波及到日本、欧洲,引起密切关注。研究发现其原因是部分难辨梭菌发生了毒素

基因变异,出现了新的高毒力株 NAP1/027,使难辨梭菌性腹泻/肠炎的发病率提高了3倍,病死率也明显升高,尤其在高龄患者。

几乎所有抗菌药都有可能诱发腹泻,但机会大小不同。氨基糖苷类抗生素、利福霉素、磺胺类和甲硝唑等很少诱发肠炎;大环内酯类抗生素也较少引起腹泻。容易引起难辨梭菌性肠炎的抗生素是头孢菌素(主要是第二、三代头孢菌素)、广谱青霉素(尤其是氨苄西林)、氟喹诺酮类和林可霉素类抗生素。

难辨梭菌性(伪膜性)肠炎诊断依赖病史和症状,检测粪便中A毒素和B毒素(酶联免疫吸附法)是确定诊断最关键也是最可行的方法。粪便细菌培养实际意义不大,不是诊断难辨梭菌性肠炎的重要依据。

治疗必须采取综合措施。首先要停用原有抗生素。若因病情需要不能完全停止抗生素治疗,应在有效抗难辨梭菌药物保护下谨慎进行。强调支持治疗,注意纠正水、电解质和酸碱失衡,特别是脱水、低钾和代谢性酸中毒。必要时输血浆和白蛋白。

甲硝唑或替硝唑一般是首选药物,对大多数难辨梭菌性肠炎有确定疗效,而且价格低廉,不良反应少。甲硝唑0.4g,口服,q8h或0.2~0.3g,qid,腹泻一般在数天内便能消失,但疗程不能短于10~14d,症状缓解缓慢者还应更长,否则容易复发。因其他部位感染不能中止抗生素治疗者,甲硝唑应维持到停用原有抗生素后至少7~10d。用甲硝唑无效者可用万古霉素(125mg,qid)或替考拉宁(400mg,bid),但必须口服,静脉滴注无效,疗程也是10~14d或更长。易复发是本病的特点之一,发生率可达10%~25%,尤其是抗难辨梭菌药物疗程过短时。症状复发多在停药后3~10d内出现,也有长达1个月以上者。一旦复发,应重新开始抗菌治疗,一般仍然有效。常用的方法是:第一次复发,用甲硝唑500mg,tid,10d。第2次复发,用万古霉素加利福平300mg,bid,口服10d。第3次复发,用抗菌药

物递减疗法,使芽胞转为繁殖体后再予杀灭,具体方法是第1周口服万古霉素125mg,qid;第2周125mg,bid;第3周125mg,qd;第4周125mg,隔日1次;第5、第6周用125mg,隔3日1次。

禁用止泻剂,因其虽能减轻腹泻,但却妨碍毒素的排出。树脂类药物(如考来烯胺)未能证实具有通过离子交换结合毒素的作用,现已不用。人们对微生态制剂曾经寄予厚望,理论上活菌制剂能补充维持肠道定植抗力的专性厌氧菌如双歧杆菌、乳杆菌,有利于纠正已经存在的菌群紊乱,恢复微生态平衡,但长期多项临床研究都未能显示预期的结果,因此目前没有根据推荐使用活菌制剂。

难辨梭菌性肠炎重在预防。合理使用抗生素是最重要的预防措施,要避免滥用,可用可不用时坚决不用。围手术期合理使用抗生素尤其重要,强调手术开始前使用,术后尽早(24h内)停用。有研究证明预防性使用抗生素超过24h者,难辨梭菌毒素的检出率5倍于正确使用抗生素预防者(一次性使用或不超过24h)。

结、直肠手术前常规口服抗菌药物预防感染的做法日益受到质疑,有研究显示手术前口服抗生素者发生难辨梭菌性肠炎的机会比不用药者大2倍。

应用抗生素治疗外科感染时,要加强针对性,减少盲目性。能用窄谱抗生素控制的感染,不要滥用广谱抗生素,尤其尽量避免长时间使用能从肝脏排泄入肠从而容易引起肠道菌群紊乱的抗生素。

【参考文献】

- [1] Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*, 2006, 243: 154-168
- [2] Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*, 2007, 245: 674-683
- [3] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 371 (9613): 651-659