

# SDD/SOD: ICU 感染控制未解决的问题

苏磊 童华生

感染是 ICU 的共性问题, 可使患者的病死率增加, 内源性感染是 ICU 感染的重要形式, 常来源于咽喉和胃肠预先携带或定植的潜在病原微生物。选择性消化道祛污 (selective decontamination of the digestive tract, SDD) 和选择性口咽祛污 (selective oropharyngeal decontamination, SOD) 通过清除胃肠和咽喉携带的潜在病原微生物进而预防 ICU 内源性感染, 循证医学证据表明 SDD/SOD 可有效地预防 ICU 感染, 降低病死率, 减少医疗花费。然而 SDD/SOD 策略仍未在 ICU 广泛采纳和运用, 主要原因是 SDD/SOD 的有效性、安全性、减少或促进抗生素耐药的倾向性和成本效益仍需进一步商榷。

## 1 ICU 获得性感染

感染是 ICU 的突出性问题, 发生率、病死率和费用高<sup>[1,4]</sup>。感染及其相关的脓毒症是 ICU 非心脏疾患死亡的首位原因, 病死率达 60%, 花费占 ICU 总体费用 40%<sup>[1,5]</sup>。重要的是脓毒症发生率正逐年增加必然造成感染相关病死率进一步上升<sup>[3,6]</sup>。

院内获得性感染是 ICU 感染的重要组成部分, 大约发生在 1/4 危重患者, 可倍增患者死亡风险<sup>[7]</sup>。1992 年早期的 EPIC 研究对西欧 17 个国家 ICU 感染发生率、抗菌药物使用、微生物耐药性及感染和死亡高危因素进行流行病学研究<sup>[8]</sup>, 结果发现 4501 例 (44.8%) 患者存在感染, 2064 例 (20.6%) 为 ICU 获得性感染; 肺炎 (46.9%)、下气道感染 (17.8%)、尿路感染 (17.6%) 和血流感染 (12%) 是 ICU 最常见的感染类型。感染最多的病原菌为肠杆菌 (34.4%)、金黄色葡萄球菌 (30.1%)、铜绿假单胞菌 (28.7%), 凝固酶

阴性的葡萄球菌 (19.1%) 和真菌 (17.1%)。ICU 获得性感染 7 大高危因素包括: ICU 停留时间 >48 h、机械通气、创伤, 以及中心静脉、肺动脉与尿路置管和应激性溃疡预防药物使用。2007 年 EPIC II 再次进行了 ICU 感染流行病学调查<sup>[7]</sup>, 发现感染呈增加趋势, 7087 例 (51%) 存在感染, 9084 例 (71%) 接受抗生素治疗。4947 例 (70%) 感染患者微生物培养阳性, 其中革兰阴性菌、革兰阳性菌和真菌分别占 62%、47% 和 19%。ICU 停留时间是感染尤其是耐药葡萄球菌、不动杆菌、假单胞菌和念珠菌感染的高危因素。感染患者和非感染患者 ICU 和住院病死率分别为 25% vs. 11% 和 33% vs. 15%。

ICU 获得性感染的高发生率和病死率更强调采取特殊措施进行感染控制的重要性。由这两项动态性研究发现 ICU 获得感染的主要病原体为健康机体或潜在疾病状态下口咽部和胃肠微生物携带的。SDD/SOD 基于预防性清除胃肠/口咽潜在微生物定植的理念能减少 ICU 获得性感染的发生。

## 2 SDD/SOD 概述

SDD/SOD 作为一种感染预防策略于 1984 年引入 ICU<sup>[9]</sup>。传统 SDD/SOD 定义为胃肠和口咽部预防性使用非吸收型抗生素, 目的是清除潜在病原微生物, 保留常籍厌氧菌, 减少院内感染发生。迄今对于 SDD 如何使患者获益机制认识存在不确定性<sup>[10]</sup>, “SDD” 术语表达可能不十分恰当, SDD 实际上是基于有效抑制胃肠正常和异常菌群过度生长预防感染发生<sup>[11]</sup>。机体常携带多种微生物, 包括: ①健康携带的“正常”菌群: 如咽喉携带的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌与卡他莫拉菌和肠道携带的大肠杆菌及共同携带的金黄色葡萄球菌与白色念珠菌; ②疾病状态下携带的“异常”菌: 如需氧革兰阴性菌 (克雷伯杆菌、肠杆菌属、枸橼酸菌、变形杆菌、沙雷菌属、不动杆菌、摩根氏菌、假单

胞菌) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌<sup>[11]</sup>。此外, 根据每毫升或每克消化道分泌物病原体含量可分为低级别携带 ( $< 10^5$ ) 和高级别携带或过度生长 ( $\geq 10^5$ )<sup>[12]</sup>。重症疾病携带菌群过度生长是 ICU 常见现象<sup>[13]</sup>, 肠道革兰阴性杆菌过度生长是内源性感染的关键性前驱事件, 且是发生抗生素原位耐药的高危因素<sup>[14]</sup>。SDD 可促进“异常”菌群向“正常”菌群或菌群高级别向低级别携带转变, 进而减少 ICU 内源性感染发生<sup>[15]</sup>。

传统的可获得性标本如气道吸引物和尿液仅可作为临床确诊感染或定植而非过度生长的依据, 胃肠和咽喉标本是检测过度生长的唯一标本来源, 因此临床只有 SDD/SOD 方案可供选择。20 世纪 70 年代中期, Bodey 认识到全身使用抗菌药物使肺、血液和膀胱处于无菌状态, 但不能清除咽喉和肠道过度生长的同种病原体<sup>[16]</sup>。全身预防使用氟康唑并不能清除肠道酵母菌过度生长, 然而肠道使用多烯类、制霉菌素和两性霉素 B 可控制真菌过度生长<sup>[11]</sup>。Bodey 首先评估肠道使用多粘菌素 E 和妥布霉素控制革兰阴性杆菌携带的效果, 两者联用是因可覆盖大多异常革兰阴性杆菌且体外显示出协同作用效果<sup>[11]</sup>。20 世纪 80 年代早期, Stoutenbeek 开始制订 SDD 方案, 寻找合适抗菌谱和药代学的肠外抗菌药物, 头孢噻肟是理想的选择: ①抗菌谱包括“正常”和大多“异常”菌; ②唾液和胆汁中高排泌药代学可有效清除菌群过度生长<sup>[17]</sup>。目前经典的 SDD 方案包括两要素: 局部使用非吸收型抗生素, 通常为多粘菌素 E、妥布霉素和两性霉素 B; 前 4 d 肠外使用头孢噻肟预防早期感染尤其是气道共生性细菌的可能性感染<sup>[1]</sup>。SOD 仅口咽部局部使用非吸收型抗生素, 作为 SDD 的替代方案, 主要用于预防呼吸机相关性肺炎 (VAP)<sup>[18]</sup>。

## 2 SDD/SOD 临床获益评价

SDD 最早用于预防机械通气危重患者感染, 可追溯到 1980 年 Stoutenbeek 等有步骤地进行的系列 SDD/SOD 预防院内获得性肺炎研究, 结果发现仅局部使用非吸收型抗生素不能降低肺炎发生率, 而完整的 SDD/SOD 方案即接受胃肠/咽喉非吸收型抗生素同时联合全身使用头孢噻肟, 原发内源性肺部感染完全消失。随后许多 Meta 分析和 RCT 研究进一步发现 SDD/SOD 使 ICU 感染患者获益, 医院获得性肺炎和气道感染尤其是 VAP 减少, ICU

整体病死率减少<sup>[12,18-22]</sup>。意大利循证医学中心发现完整 SDD 方案减少 72% 下气道感染<sup>[23]</sup>、89% 下气道革兰阴性和 48% 革兰阳性菌感染<sup>[19]</sup>。3 个 Meta 研究以血流感染作为观察终点<sup>[24-26]</sup>, 发现 SDD 组革兰阴性杆菌血流感染显著减少, 真菌血症呈下降趋势<sup>[24]</sup>。由于 SDD 抗菌谱主要针对革兰阴性菌, 虽然革兰阳性菌血流感染增加, 但差异并无统计学意义<sup>[26]</sup>。英国 2014 年多中心临床研究比较 250 家 ICU 实施 SDD 对患者预后的影响, 发现 SDD 和非 SDD 的 ICU 病死率差异无统计学意义, 但 SDD 组患者血流感染率显著低于非 SDD 组<sup>[27]</sup>。荷兰 2014 年的临床研究发现 SDD/SOD 组和非 SDD 组 28 d 病死率差异无统计学意义, 但 ICU SDD 组获得性菌血症显著降低<sup>[28]</sup>。

de Jonge 等<sup>[29]</sup>进行了前瞻性随机对照非盲性临床研究, 934 例 ICU 患者随机分为 SDD 组 (466 例) 和对照组 (468 例)。SDD 组和对照组 ICU 死亡分别为 69 例 (15%) 和 107 例 (23%), SDD 和对照组住院死亡分别为 113 例 (24%) 和 146 例 (31%)。de Smet 等<sup>[22]</sup>进行了整群随机对照交互研究, 病例来源于荷兰 13 家 ICU, 纳入 5939 例患者, 其中 1990 例接受标准治疗, 1904 例接受 SOD, 2045 例接受 SDD。标准组、SOD 组和 SDD 组 28 d 粗病死率分别为 27.5%、26.6% 和 26.9%。排除年龄、APACHE II 评分、气管插管等协变量的影响, SDD 组和 SOD 组 28d 绝对和相对病死率分别下降 3.5% 和 13% 及 2.9% 和 11%。SDD 和 SOD 组 ICU 获得性菌血症发生率明显下降, 包括金黄色葡萄球菌、非发酵革兰阴性杆菌 (主要为铜绿假单胞菌) 和肠科杆菌。SDD 组 ICU 获得念珠菌菌血症显示出低于 SOD 组和标准治疗组的趋势。感染率的下降与定植菌减少有关, SDD 组第 3 天、第 8 天和第 14 天直肠拭子革兰阴性菌分离率分别为 56%、25% 和 15%, SDD 组和 SOD 组第 2 天和第 8 天咽拭子革兰阴性菌培养阳性率分别为 18% 与 4% 和 20% 与 7%。国内相关研究较少, 阳晋等<sup>[30]</sup>2013 年发表 Meta 分析, 结果显示 SDD 组和对照组病死率分别为 23.3% 和 25.2%; 下呼吸道感染率分别为 29.5% 和 45.9%; 血流感染率分别为 5.7% 和 10.8%; 尿路感染率分别为 9.4% 和 15.5%。纳入的 9 项研究均未报道重症患者与 SDD 相关的不良反应。研究表明 SDD 能安全有效降低重症监护病房患者病死率及感染发生率。

内毒素在脓毒症发病中发挥重要作用,肠道异常革兰阴性菌群过度生长是机体内毒素的主要来源。SDD 抗生素如多粘菌素/妥布霉素可显著降低粪便中内毒素  $10^4$  负荷量。Conraads 等<sup>[31]</sup>采用多粘菌素 B 和妥布霉素联合 SDD 方案治疗慢性心功能不全患者 8 周,治疗 4 周后和治疗结束 6 周后,粪便中革兰阴性菌和内毒素含量明显减少,同时单核细胞介导的全身性炎症降低。Silvestri 等<sup>[32]</sup>认为 SDD 可通过强化糖皮质激素的抗炎效应进一步控制全身炎症反应,建议进一步展开临床试验进行效应评估。

临床成本效益是 SDD/SOD 另一值得关注的问题。de Smet 等<sup>[22]</sup>对比了 SDD、SOD 和标准治疗组抗生素使用情况,研究发现三组全身抗生素限定日剂量(DDD)中位数分别为 0.72、0.84 和 0.84,尽管总体差异无统计学意义,但 SDD 和 SOD 组抗生素总 DDD 分别下降 11.9% 和 10.1%。相对于标准治疗组,SDD 组广谱青霉素、碳青霉烯和林可霉素分别减少 27.8%、45.7% 和 11.65%。此外,喹诺酮类使用减少 31.4%,全身使用头孢类抗生素增加 86.6%。Jonge 等<sup>[28]</sup>研究发现 SDD 患者 ICU 停留时间减少,抗生素总费用较对照组约下降 11%。Oostdijk 等<sup>[33]</sup>发现相比标准治疗(SC),SDD 和 SOD 产生粗获得生存时间(cLYG)分别为 +0.25 和 +0.04,提示 SDD 和 SOD 成本效益高于 SC。

显然,研究的设计可能降低了 SDD/SOD 获益的比例,如果所有符合纳入标准患者实施完整方案 SDD 可使病死率 OR 值下降 40%<sup>[28]</sup>,由于 RCT 研究设计的需要仅半数患者接受 SDD,病死率 OR 值下降 29%。在已发表的研究中由于方法质控等问题,其结果受到质疑,其中感染率和病死率是重要的争议焦点<sup>[11]</sup>。近来一项关于 SDD 预防金黄色葡萄球菌 VAP 的研究发现,SDD 会增加金黄色葡萄球菌感染,导致较高的 VAP 发生。研究认为 SDD 预防金黄色葡萄球菌所致 VAP 发生的作用需进一步评估<sup>[34]</sup>。Hurley<sup>[35]</sup>对 85 个 VAP 研究进行了分析,结果发现 VAP 总体发生率为 22.3%,采用 SDD 和其他综合预防措施后铜绿假单胞菌 VAP 发生率分别为 20.8% 和 19.6%,表明 SDD 预防铜绿假单胞菌 VAP 并无优势。此外,基于肺炎克雷伯杆菌基因多态性,Herzog 等<sup>[36]</sup>发现呼吸道及消化道的肺炎克雷伯杆菌属不同基因亚组,故 SDD 选

择性杀灭消化道肺炎克雷伯杆菌并不能预防 VAP 的发生。

### 3 SDD/SOD 抗生素耐药评价

促进抗生素耐药病原体产生的潜在可能性是 SDD/SOD 临床运用的主要顾虑之一,尤其考虑到 ICU 已经成为抗生素使用和耐药的集中地<sup>[7]</sup>。肠道革兰阴性杆菌过度生长是发生抗生素原位耐药的高危因素,SDD/SOD 抑制菌群过度生长可能是减少耐药菌产生的重要机制<sup>[22,29]</sup>。众多研究表明在低抗生素耐药微生物分布环境,短期 SDD/SOD 并不增加甚至可减少抗生素耐药的产生。Jonge 等<sup>[29]</sup>研究发现 378 例 SDD 患者和 395 例对照患者中分别有 61 例(16%) 和 104 例(26%) 耐头孢他啶、环丙沙星、亚胺培南、多粘菌素 E 或妥布霉素革兰阴性菌定植,5 例(1%) SDD 患者和 4 例(1%) 对照患者出现耐万古霉素肠球菌定植,两组均未出现耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌。de Smet 等<sup>[22]</sup>研究发现 SDD 组直肠拭子革兰阴性菌对氨基糖苷类、环丙沙星和头孢类抗生素不敏感性低于 SOD 组和标准治疗组。SDD 和 SOD 组呼吸道标本细菌不敏感比例相似,均低于标准治疗组。三组均未出现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,8 例患者直肠拭子出现耐万古霉素的肠球菌:标准治疗组 6 例,SOD 组 2 例。Daneman 等<sup>[37]</sup>Meta 分析 64 个 ICU SDD/SOD 研究,发现 SDD、SOD 和对照组中抗生素耐药的革兰阳性菌包括 MRSA 和 VRE、氨基糖苷类耐药菌及喹诺酮类耐药革兰阴性菌感染或定植无差异;SDD 和 SOD 组多粘菌素耐药和第三代头孢菌素耐药革兰阴性菌感染或定植减少。美国 2011 年发表的单中心临床研究,观察长期使用 SDD 对抗生素耐药的影响。研究发现 5 年耐药菌比例稳定,尽管 ICU 获得的头孢他啶和亚胺培南耐药铜绿假单胞菌增加,但耐药的肠杆菌不变,对妥布霉素、阿米卡星和环丙沙星耐药的铜绿假单胞菌显著减少,因此长期使用 SDD 并不增加耐药菌产生<sup>[38]</sup>。

在针对性研究中发现 SDD 可减少常见耐药菌定植或感染的发生。Oostdijk 等<sup>[39]</sup>发现 SDD 患者出现耐头孢菌素类和氨基糖苷类的大肠杆菌分别有 77 例(15%) 和 50 例(10%),且分别有 56 例(73%) 和 31 例(62%) 患者在离开 ICU 前耐药菌定植消失,研究表明 SDD 可以有效控制头孢菌素耐药的大肠杆菌在肠道定植。2013 年一项研究

对比了 38 个国家 SDD/SOD 对革兰氏阴性杆菌耐药的影响, 其中 17 个 ICU 使用 SDD/SOD 共 859 个月。在留取的 637 份血样本中, 抗生素耐药发生无差异, 但持续使用 SDD/SOD 可减少头孢菌素或环丙沙星耐药发生, 研究表明 SDD/SOD 与抗生素耐药率减低相关<sup>[40]</sup>。

对立观点认为, SDD/SOD 使患者暴露于抗生素耐药病原体产生或增加的获得性环境, 存在细菌生态性灾难的担忧<sup>[41]</sup>: ①SDD 减少耐药悖于直觉; ②多数证据来自于低耐药水平 ICU; ③观察周期短; ④许多耐药潜在病原体并不能被 SDD 药物覆盖。美国专家认为 Oostdijk 等的研究是 SDD 引起耐药的证据<sup>[42]</sup>, Oostdijk 等发现 SDD 期间, 肠道革兰阴性菌对头孢他啶、妥布霉素和环丙沙星的耐药率分别为 5%、7% 和 7%, SDD 干预后相应耐药率升至 15%、13% 和 13%; 而在 SOD/SDD 期间, 呼吸道对以上三种抗生素耐药率均不超过 6%, 但 SOD/SDD 后其耐药率上升至  $\geq 10\%$ , 因此提示 SOD/SDD 可能对 ICU 细菌生态造成显著性影响。然而, 该研究为时点患病率调查, 研究对象包括了所有 ICU 患者, 因此该研究证据级别不高。

Silvestri 认为应理性地看待 SDD 细菌耐药问题<sup>[11]</sup>, 需首先明确的是 ICU 患者对耐药病原体过度生长高度易感, 且耐药主要与肠外使用抗生素后胆汁亚致死量抗生素浓度有关。SDD 肠内抗生素尤其是多粘菌素/妥布霉素可有效清除针对头孢噻肟耐药的细菌从而减少耐药菌的产生。此外一个重要的事实是欧洲 ICU 实施 SDD 措施已愈 20 年, 并未发现 SDD 诱导或增加耐药菌感染爆发。尽管有研究认为在高水平多重耐药革兰阴性菌或 MARS 分布环境, SDD 可能与这些细菌耐药选择性诱导有关。然而, 在评估 SDD 对区域性万古霉素耐药的肠球菌感染中并未发现 SDD 组和对照组间存在差异<sup>[11]</sup>。

#### 4 SDD 和 SOD 综合比较

以病死率作为终点目标, 众多研究表明 SDD 和 SOD 患者病死率无差别, 那么我们需要关注的是两者间感染率、细菌耐药和成本效益的差别。Oostdijk 等<sup>[28]</sup>于 2009 年 8 月至 2013 年 2 月对荷兰 16 家 ICU 进行整群随机交叉试验对比了 5881 例 SOD 和 6116 例 SDD 患者的临床获益差异。尽管 SDD 和 SOD 治疗期间 28 d 病死率分别为 24.1% 和

25.4%, 但 ICU 获得菌血症分别为 4.6% 和 5.9%。SDD 治疗期间肛周超产广谱  $\beta$  内酰胺酶和氨基苷类、环丙沙星与碳青霉烯类耐药革兰阴性菌更少。SDD 和 SOD 治疗期间氨基苷类耐药菌出现率分别为 5.6% 和 11.8%, SDD 和 SOD 治疗期间氨基苷类耐药菌每月上升分别为 7% 和 4%。SDD 和 SOD 治疗期间肛周耐多粘菌素革兰阴性菌和耐万古霉素肠球菌无差别。呼吸道耐药菌显著少于肛周, SDD 和 SOD 治疗期间无差别。研究表明 SDD 在感染控制和抗生素耐药方面似乎优于 SOD。

Oostdijk 等<sup>[33]</sup>对比分析了荷兰 13 家 ICU 标准治疗 (SC)、SDD 和 SOD 治疗的粗获得生存时间 (eLYG) 和增量成本效果比 (ICER) 差异。研究发现 SDD 治疗期间 ICU 全身使用抗生素 DDD 值最低, SC、SOD 和 SDD 治疗期间分别为 33 688、30 299 和 29 663 DDDs。SC、SDD 和 SOD 患者总收费分别为 41 941、40 433 和 41 183 欧元, 其中每患者全身使用抗生素费用分别为 358.29、439.14 和 317.65 欧元, 细菌培养费用为 220.05、317.72 和 287.27 欧元。SC、SDD 和 SOD 治疗期间住院病死率为 31.8%、32.3% 和 30.7%。成本可接受曲线分析提示相对于 SC, 以 0 到 20 000 欧元作为 1 个 LYG 的成本, SDD 和 SOD 成本效益为分别为 89%~93% 和 63%~72%。ICER 分析显示 SOD 可能比 SDD 更具效益成本比。

#### 5 SDD/SOD 临床运用综合评价

SDD 在欧洲实施呈增加趋势, 美国运用却不普遍, 且在指南中罕有被专业组织认可, 其主要原因“偏见过于证据”<sup>[43]</sup>。偏见倡导者基于低水平证据断言 SDD 不带来生存获益, 却可造成耐药生态灾难。此外, 缺乏医药公司的支持造成 SDD 药膏、凝胶或悬液获得困难; SDD 实施需 ICU 医生、微生物学家和药理学家共同参与, 且需对细菌学进行监测培养等易被认为造成劳动负荷增加均是 SDD 推广运用的障碍。2009 年, Canter 等<sup>[27]</sup>对英国 ICU SDD 实施调查, 只有 10 家采用了 SDD, 其主要原因包括质疑 SDD 效果 (51%) 和担心抗生素耐药 (47%)。2013 年 Bastin 等<sup>[44]</sup>再次对英国 250 家综合 ICU 调查, 仅 13 家医院在部分或全部患者中采用 SDD 治疗。

尽管如此, 基于众多研究认为 SDD 可使 VAP 临床获益<sup>[12,18-22]</sup>, 2012 年脓毒症指南建议 SOD 和

SDD 应在各级医疗机构建立作为减少 VAP 发生的预防措施 (2B); 洗必泰漱口可作为 SOD 的一种形式减少 ICU 重症脓毒症 VAP 发生 (2B)<sup>[45]</sup>。鉴于 SDD 的有效性、安全性、抗生耐药问题和成本效益仍存在争议, 且大多数 SDD 有效性研究并非特异地针对脓毒症患者<sup>[12,18-22]</sup>, SDD 临床推荐级别并不高。然而由于 SDD 不良事件发生率低<sup>[11]</sup>, 且考虑到非祛污患者病原体可传播至祛污患者造成外源性感染的潜在可能, 建议对机械通气患者实施 SDD/SOD 处理。

显然, SDD/SOD 运用人群的正确选择是保障其临床获益的首要因素。ICU 肠道菌群过度生长的高危患者, 实施 SDD 可能对感染控制更为有益。肝功能衰竭时肠道菌群紊乱且过度生长, 失去肠源性内毒素血症和肠源性感染的第二水平防护, 机体处于肠源性菌群移位和感染的易感状态, 肝功能衰竭是 SDD 实施的理想对象。魏晓晨等<sup>[46]</sup>对 2012 年 12 月前发表文献进行 Meta 分析, 系统评价 SDD 对肝移植术后感染的影响, 结果发现 SDD 对肝移植病死率无显著影响; SDD 能有效减少肝移植术后革兰阴性菌感染率, 但不能减少细菌总感染率; 在感染部位方面 SDD 能有效减少肝移植术后肺炎发生, 其他部位 (手术切口、腹部、泌尿道、血液) 细菌感染均未减少; SDD 能有效减少肝移植术后真菌感染。研究建议应于肝移植术前  $\geq 3$  d 至术后  $\geq 5$  d 使用 SDD 预防感染发生。Rolando 等<sup>[47]</sup>评价了 SDD/SOD 对急性肝功能衰竭患者院内感染的预防作用, 结果发现 SDD/SOD 组和对照组入院 3 d、7 d 和 14 d 感染率分别为 19% vs. 39%、33% vs. 74% 和 48% vs. 78%, 研究表明 SDD/SOD 能有效预防急性肝功能衰竭感染发生, 且这种感染率的下降主要与肠杆菌感染减少有关。肠道细菌过度生长是 ICU 内源性感染最为常见的原因, 而细菌过度生长除与疾病严重程度有关外, 某些治疗干预均可导致肠道菌群过度生长, 如鸦片制剂、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂和抗菌药物降低肠道动力、升高胃 pH > 4 和抑制正常菌群致拮抗异常菌群定植能力下降<sup>[11]</sup>。因此, 针对性对以上患者实施 SDD/SOD 是值得考虑的。

肠内外联合使用抗生素是制订 SDD/SOD 方案的基石<sup>[19]</sup>, SDD 无法控制外源性感染是其固有缺陷。异常细菌直接进入气道使气管切开患者发生外源性感染, 2000 年 Morar 等首次观察了局部使用抗

菌药物控制外源性感染效果。使用含 2% 多粘菌素 E、妥布霉素和 4% 万古霉素药膏贴于气道造口处控制了外源性感染的发生。为控制外源性感染可考虑在实施完整 SDD/SOD 方案基础上, 于外源性感染入口局部使用 SDD/SOD 药物成分以达到预防外源性感染发生。由于 SDD 前 4 d 需全身使用头孢噻肟, 考虑到诱导抗生素耐药产生的潜在可能性, SOD 似乎更优于 SDD。此外, 在高水平抗生素耐药环境使用非抗生素制剂如洗必泰行口咽祛污可能是另一理想选择<sup>[22]</sup>。然而, 2014 年一项 Meta 分析发现 SDD/SOD 可以改善病死率, 而局部使用洗必泰与增加病死率有关, 故研究认为 SDD/SOD 优于局部使用洗必泰。因此标准 SDD/SOD 方案的改进需进一步的综合评价制订<sup>[48]</sup>。

SDD/SOD 作为一种预防 ICU 感染的措施, 其临床获益、不增加甚至减少抗生素耐药和高成本效益比的证据日益增多, 2012 脓毒症指南的建议性意见预示着临床接受并运用 SDD/SOD 的趋势。然而, 由于 ICU 细菌谱和抗生素耐药的国际和地区差异性, 同时鉴于我国缺乏 SDD/SOD 高质量的 RCT 研究, 我们应审慎对待 SDD/SOD 在我国 ICU 的运用问题。未来在继续开展 SDD/SOD RCT 研究同时, 应重点关注的研究焦点包括: ①基于变化中的 ICU 细菌感染和抗生素耐药的流行病学变化, 评估 SDD/SOD 的有效性和安全性; ②针对肠道菌群过度生长高危患者进行重点 SDD/SOD 研究, 如免疫抑制和肠黏膜屏障受损、肝功能衰竭患者; ③ SDD/SOD 抑制肠道菌群过度生长对全身炎症反应的影响。

## 参 考 文 献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [2] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (2): 344-353.
- [3] Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database [J]. Crit Care, 2006, 10 (2): R42.
- [4] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital

- ward [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (5): 1284-1289.
- [5] Vincent JL, Abraham E, Annane D, et al. Reducing mortality in sepsis; new directions [J]. *Crit Care*, 2002, 6 (suppl 3): S1-S18.
- [6] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (16): 1546-1554.
- [7] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al, the EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [J]. *JAMA*, 2009, 302 (21): 2323-2329.
- [8] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee [J]. *JAMA*, 1995, 274 (8): 639-644.
- [9] Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients [J]. *Intensive Care Med*, 1984, 10 (4): 185-192.
- [10] van Saene HKF, Silvestri L, Taylor N, et al. Selective decontamination and ecology [J]. *Anaerobe*, 2012, 18 (3): 361-362.
- [11] Silvestri L, de la Cal MA, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract; the mechanism of action is control of gut overgrowth [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (11): 1738-1750.
- [12] Silvestri L, van Saene HKF, Zandstra DF, et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (5): 1370-1376.
- [13] Viviani M, Van Saene HK, Pisa F, et al. The role of admission surveillance cultures in patients requiring prolonged mechanical ventilation in the intensive care unit [J]. *Anaesth Intens Care*, 2010, 38 (2): 325-335.
- [14] Petros AJ, Taylor N, van Saene HKF, et al. Gut overgrowth harms the critically ill [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (9): 1560-1562.
- [15] Silvestri L, de la Cal MA, van Saene HKF. Selective decontamination of the digestive tract (SDD): Twenty-five years experience [M] // Gullo A, Besso J, Lumb PD, Williams GF (eds) *Intensive and Critical Care Medicine*. Springer, Italia, 2009: 273-283.
- [16] Garbino J, Lew DP, Romand JA, et al. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 (12): 1708-1717.
- [17] Novick WJ. Levels of cefotaxime in body fluids and tissues: a review [J]. *Rev Infect Dis*, 1982, 4 (Suppl): S346-S353.
- [18] Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (3): R155.
- [19] Liberati AD, Amico R, Pifferi S, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7 (4): CD000022.
- [20] Silvestri L, van Saene HK, Weir I, et al. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen [J]. *J Crit Care*, 2009, 24 (3): e7-14.
- [21] Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials [J]. *J Hosp Infect*, 2007, 65 (3): 187-203.
- [22] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (1): 20-31.
- [23] Silvestri L, van Saene HKF, Casarin AL, et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: systematic review of randomized controlled trials [J]. *Anaesth Intens Care*, 2008, 36 (3): 324-338.
- [24] Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M, et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31 (7): 898-910.
- [25] Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bloodstream infections and mortality in critically ill patients: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *J Hosp Infect*, 2007, 65 (3): 187-203.
- [26] Silvestri L, van Saene HKF, Casarin AL, et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: systematic review of randomized controlled trials [J]. *Anaesth Intens Care*, 2008, 36 (3): 324-338.
- [27] Canter RR, Harvey SE, Harrison DA, et al. Observational study of current use of selective decontamination of the digestive tract in UK critical care units [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113 (4): 610-617.
- [28] Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312 (14): 1429-1437.
- [29] de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9389): 1011-1016.
- [30] 阳晋, 鲁月琴, 董琨, 等. 选择性消化道去污染防治重症感

- 染监护病房医院感染的系统评价 [J]. 中外医学研究, 2013, 11 (34): 138-141.
- [31] Conraads VM, Jorens PG, De Clerk LS, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6 (4): 483-491.
- [32] Silvestri L, Rommes JH, Petros AJ, et al. Selective decontamination of the digestive tract may reinforce the efficacy of corticosteroids [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (3): 344.
- [33] Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, et al. Dutch SOD-SDD Trialists Group. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: a cost-effectiveness analysis [J]. *BMJ Open*, 2013, 3 (3): e002529.
- [34] Hurley JC. The Perfidious effect of topical placebo; calibration of staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia incidence within selective digestive decontamination studies versus the broader evidence base [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (9): 4524-4531.
- [35] Hurley JC. Lack of impact of selective digestive decontamination on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: benchmarking the evidence base [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66 (6): 1365-1373.
- [36] Herzog KA, Schneditz G, Leitner E, et al. Genotypes of *Klebsiella oxytoca* isolates from patients with nosocomial pneumonia are distinct from those of isolates from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52 (5): 1607-1616.
- [37] Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Suddicu Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (4): 328-341.
- [38] Ochoa-Ardila ME, García-Caas A, Gómez-Mediavilla K, et al. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (9): 1458-1465.
- [39] Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, et al. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67 (9): 2250-2253.
- [40] Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, et al. SIS-AR Study Group. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 (3): 797-804.
- [41] Laupland KB, Fisman DN. Selective digestive tract decontamination: a tough pill to swallow [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2009, 20 (1): 9-11.
- [42] Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant Gramnegative bacterial colonisation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181 (5): 452-457.
- [43] Silvestri L, Petros AJ, de la Cal MA, et al. Selective digestive decontamination. Why are intensivists more 'resistant' than microorganisms [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77 (6): 658-659.
- [44] Bastin AJ, Ryanna KB. Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units [J]. *Anaesthesia*, 2009, 64 (1): 46-49.
- [45] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 580-637.
- [46] 魏晓晨, 朱立勤, 王春草. 选择性肠道净化对肝移植术后感染影响的系统评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31 (3): 350-356.
- [47] Rolando N, Wade JJ, Stangou A, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure [J]. *Liver Transpl Surg*, 1996, 2 (1): 8-13.
- [48] Price R, MacLennan G, Glen J, et al. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2014, 348: 2197.

(收稿日期: 2015-01-14)

(本文编辑: 何小军)