

· 述评 ·

难治性感染治疗：不只是抗菌药物

徐领域 王选锭

抗菌药物是把双刃剑，它既是感染治疗的重要手段，也是细菌耐药产生和发展的根源。对于感染性疾病的治疗，抗菌药物绝不是唯一，不能过度依赖抗菌药物已经逐渐被业界认识和重视。近年来，我国抗菌药物临床应用管理力度虽然有所加强，但住院患者抗菌药物使用率、抗菌药物使用强度等指标仍远高于欧美国家，尤其是碳青霉烯类、替加环素等超广谱抗菌药物临床用量仍在快速上升，其中忽视感染的综合处理、过度依赖抗菌药物是一重要因素。

笔者曾在本刊 2016 年第 4 期的述评中对感染抗菌治疗的六个核心问题作了阐述^[1]，包括：(1) 抗菌药物治疗使用前采样是提高病原检查价值的前提；(2) 重视微生物标本采集和运送的规范性，纠正错误送检方法；(3) 专业解读临床微生物检测报告，避免被检验结果误导；(4) 科学解读“降阶梯治疗策略”，避免随意“广覆盖”；(5) 树立正确的合理用药理念和诊疗思路；(6) 时刻关注感染迁延不愈的影响因素，注重综合治疗。

本文拟详细阐述上述第(6)条抗菌效果的常见影响因素及难治性感染的正确处理，以期对各级医生的感染诊治临床实践提供指导，提高治疗效果同时降低对抗菌药物的依赖。

1 有效清除感染源是难治性感染处理的关键

任何感染都有感染源，因此感染诊治的第一步是明确感染和感染部位，寻找感染源。不有效清除感染源就难以彻底治愈，即使在有效抗菌药物使用下，大多数情况也只能缓解全身炎症反应，局部感

染始终难以控制，需要手术等予以清除感染源。例如，胆道梗阻、腹腔空腔脏器穿孔、手术切口漏、植入物、腹腔内异物、支气管内异物、烧伤创面腐死皮、糖尿病足坏疽、阑尾化脓、心脏瓣膜赘生物等所致感染，即使在足够的抗菌治疗下依然难以完全控制，很多时候最终仍需手术等解决。

2 注重感染灶的彻底引流

各类脓肿、脓胸、复杂性腹腔感染等都是临床常见感染，除积极抗菌治疗外，穿刺或手术引流、保持脓液引流通畅至关重要，可大大节省抗菌药物使用，缩短抗菌治疗时间。开颅术后颅内感染是影响预后的最主要因素，如果腰穿脑脊液浑浊或流出缓慢常提示细菌浓度高，并可能存在脑膜脑室粘连，及时充分的腰大池置管持续引流或脑室外引流对于提高抗菌治疗效果帮助很大。慢性骨髓炎的引流、骨关节炎脓性关节液的冲洗与引流极为重要，牙周炎的开髓和牙周袋的冲洗引流是治疗基本原则。笔者时常遇到反复住院的支气管扩张患者，笔者所开医嘱没有抗菌药物，而是要求坚持每天多喝水、多拍背、主动咳嗽和头低臀高的体位引流，保证支气管分泌物得到充分引流不滞留，这样病变支气管内的细菌就难以大量繁殖，很多患者数年不需要就诊，更不需要住院，充分说明感染灶引流的重要性。

3 高度重视吸入性肺炎的综合防控

反复误吸是肺部感染迁延不愈的最常见原因，是病患长期驻留病房、ICU 人满为患的重要因素之一，然而这点并没有引起临床医生，包括 ICU 医生的足够重视。经常遇到脑血管意外、癫痫发作、老年患者或痴呆患者、入住 ICU 等肺部感染患者，经过抗菌等治疗后感染控制但意外再发或反复加重，或者气管插管拔除后短期内又发生呼吸衰竭需重新插管，以上情况常提示再次发生误吸。至少半

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.03.001

基金项目：国家卫生计生委科研基金省部共建项目(WKJ2014-2-011)；浙江省级公益性技术应用研究计划项目(2015C33107)

作者单位：310009 杭州，浙江大学医学院附属第二医院感染管理科

通信作者：王选锭，Email: 0089334@zju.edu.cn

数以上的误吸是隐性的,反流物没有从口腔溢出而直接经声门吸入气道,因此很容易被医务人员及家属忽视^[2]。一项研究报道通过检测肺泡灌洗液胃蛋白酶发现入住 ICU 患者中有 88.9% 至少发生过一次误吸,其中大多数是隐性误吸^[3]。对于反复发生肺部感染的患者,长期依赖抗菌药物、抗菌药物不断升级、多重联合给药的临床现象非常普遍。

口咽部带菌分泌物或反流的胃肠内容物吸入是细菌性肺炎的最常见感染路径之一。健康人群由于喉保护性反射和吞咽的协同作用,液体和异物不易进入下呼吸道,即使误吸少量液体或固体异物,亦可通过咳嗽和气道上皮纤毛清除系统及时排出,通常不会导致肺炎。但在神志不清如全身麻醉、脑血管意外、癫痫发作、醉酒、溺水、阿尔茨海默病、镇静剂后或鼻咽癌放疗后、过度疲劳等时,咳嗽反射减弱或消失、气道上皮纤毛清除系统受损,即使吸入少量口咽部分泌物也可导致肺炎,如果胃内容物反流吸入,大量胃酸和胃内食物、细菌一起可引起严重的化学性肺炎合并细菌性肺炎,病情严重,发展迅速,24~48 h 内即可发生脓毒性休克。此外,各种原因引起的气管食管瘘、贲门失弛缓症、鼻胃管刺激咽部引起呕吐、气管插管或气管切开等影响咽喉功能,抑制正常咽部运动可将呕吐物吸入气道。老年人反应性差,较年轻人更易发生吸入性肺炎。

防止反复误吸、尤其胃内容物大量反流误吸是以上难治性肺炎的最重要措施,抗菌药物只在误吸后 5~7 d 内有必要使用,单纯胃酸吸入导致化学性肺炎早期甚至不需要使用抗菌药物。气管插管拔除后 1~2 d 内、胃肠排空延缓(包括腹胀、肠梗阻、幽门或十二指肠水肿等)、使用对胃黏膜有较明显刺激药物、鼻胃管鼻饲不当等最易发生误吸。对于存在反流误吸风险患者,应指导患者正确咳嗽,多翻身、勤拍背以利于痰液引流,加强吞咽功能锻炼,如喂食须以稠厚食物而非稀薄液体,应鼓励手术后患者(尤其胸部和腹部手术)尽早下床活动,加强口腔护理,应常规将床头抬高 30~45 °C,除非有反指征。对于 ICU 内机械通气患者,还要注意气管插管型号选择和气囊压力的管理,减少气囊上滞留物从气囊与气管壁缝隙的渗入。

错误的鼻饲方式是反复误吸最常见原因之一,亟待改正。患者的胃容量、胃壁张力、幽门排空 24 h 都处于动态变化中,通常禁食时间越久胃容量越小、胃壁张力越高,因此经鼻胃管鼻饲对于手术

后、长期鼻饲、腹胀等患者很容易因为滞留发生严重反流,有时不到 50 mL 营养液注入即可发生反流,更何况迄今大多数鼻饲医嘱是一次不超过 200 mL。吞咽困难患者鼻胃管鼻饲反而较经口进食更容易发生反流吸入性肺炎^[2,4],近年来研究还发现利用重力滴注或微泵方式以固定速度将营养液经鼻胃管注入胃腔的情况,更容易发生反流。因此,纠正经鼻胃管鼻饲,推广鼻空肠管或经皮空肠造瘘的幽门后置管鼻饲减少反流误吸必须予以高度重视^[2],鼻胃管只适用于神志清醒、无误吸危险因素的患者和胃肠减压,这些知识和经验并不是新近研究结果,而是数十年前就已明确的,但我国为何仍然在广泛使用鼻胃管鼻饲,甚至近年还有大量国内发表文章仍错误地把鼻胃管鼻饲作为预防吸入性肺炎的措施,值得深思。笔者调查发现,我国使用鼻胃管多、鼻空肠管少的主要原因居然是绝大多数临床医生不了解鼻胃管鼻饲可增加吸入性肺炎风险,而且对鼻空肠管置管难度存在很深误解,认为幽门后置管多需要胃镜协助。其实根据笔者的临床经验,床旁徒手盲置鼻肠管成功率非常高,只要将鼻肠管固定不短于 75 cm (成人),90% 以上都能通过胃肠蠕动自行进入空肠预定位置,这点迄今已经得到不少国内外文献的证实^[5-6]。

吸入性肺炎的常见病原体是以敏感的肺炎克雷伯菌为主的肠杆菌科细菌和口咽部厌氧菌,非发酵菌如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等则非常少见,金黄色葡萄球菌也不常见。虽然重症患者口咽部往往有多重耐药菌定植,可经分泌物一起吸入远端气道并反复培养检出,但导致肺组织炎症的往往还是敏感的肺炎克雷伯菌和口腔细菌。国内外大量文献错误报道鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等非发酵菌、多重耐药肺炎克雷伯菌、MRSA、大肠埃希菌甚至念珠菌等是吸入性肺炎的主要病原菌,临床实际并非如此,对抗菌药物合理使用存在非常明显的误导!因为迄今发表的病原流行病学数据都是以整个住院期间而非入院后首剂抗菌药物使用前采集标本检出的临床分离菌株(可能剔除了重复菌株)统计的结果,大多数医院还存在非常严重的微生物标本选择性送检现象(重症感染、抗菌药物使用后、反复抗菌效果不好以及 ICU 患者等来源标本为主),晨痰为主(即使是合格痰标本,但送达微生物实验室接种已经超过 4 h,敏感菌早已死亡,污染的耐药菌则已大量繁殖),而且很多入院前已经在家、

社区或门诊使用过抗菌药物,严重影响呼吸道感染敏感菌株的检出,细菌构成比例显著倾向于耐药细菌和环境污染菌,耐药统计数据也严重虚高^[7]。对此我们应透过现象看本质,避免被误导。

对于吸入性肺炎的抗菌治疗,如果误吸量不大,没有广泛渗出实变和脓毒症征象,二、三代头孢菌素,头霉素类, β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂,呼吸喹诺酮类,克林霉素联合氨基曲南等都是很好的选择;严重吸入性肺炎由于感染灶细菌浓度高而出现抗菌药物接种效应^[8],导致体外敏感体内治疗无效,首选单用碳青霉烯,不需要联合抗革兰阳性菌或抗真菌药,3~5 d 感染指标改善后可实施降阶梯治疗。有明显化学性肺炎影像学征象患者,早期可予短疗程激素治疗。

4 导管相关感染

随着医疗技术进步,侵入性操作日趋普遍,带来各种导管相关血流感染、导尿管相关感染的增多。减少导管相关感染,首先要每天评估留置导管的必要性、尽早拔管;其次要选择合适的位置部位和导管等。原则上非必要的导管应尽早拔除、尽可能避免股静脉和皮肤不完整部位穿刺置管,优先选择 PICC 或抗菌导管,严格执行导管相关血流感染防控标准操作规程。一旦发生临床高度疑似或病原确诊的导管相关血流感染,第一要素是立即拔管。如果是细菌经皮下隧道导致导管相关血流感染,拔除导管后通常 24~48 h 内可退热,不需要使用抗菌药物;如存在原发感染灶的继发性导管相关血流感染,则需在拔管前提下予必要的抗菌治疗。

留置导尿管时间过长发生尿菌阳性是必然的,不管尿液培养结果是大肠埃希菌还是念珠菌等,不管尿菌浓度高低,如果尿常规无脓细胞或亚硝酸盐不高,通常也不需要抗菌药物,适当增加液体量,保持每天足够的尿液冲洗、尽早起床恢复自行排尿而减少不必要的留置是导尿管相关尿路感染的处理原则。

5 营养和免疫状态

营养不良降低机体免疫、影响抗菌治疗效果、延缓疾病恢复;长期使用激素、移植后长期使用免疫抑制剂、粒细胞缺乏症等患者,不但容易发生各种机会性感染,而且临床表现不典型、病原

学诊断困难,因此抗菌治疗也更困难。笔者从事肺部感染临床近三十年,对一些营养不良的慢阻肺反复急性加重患者印象尤为深刻,即使抗菌药物不断升阶梯,每天补充蛋白、不定期输血浆等支持治疗,咳痰不畅、呼吸困难依然得不到显著改善,痰标本培养结果不断变迁,后来每天增加 20% 脂肪乳后症状很快改善,痰标本培养结果也更容易转阴,说明保证充足的热卡有时较使用抗菌药物更有效。

6 避免被微生物检验结果误导

微生物标本检出的临床分离菌 (clinical isolates) 不等于感染责任菌 (pathogens)。非无菌部位的微生物标本检验结果,尤其是痰、创面分泌物等,会受到人体内大量正常菌群和条件致病菌 (定植菌和过路菌) 污染,需慎重解读检测结果。然而,无菌标本如血培养、脑脊液 (CSF) 培养等同样会被各种耐药菌污染,尤其在 ICU、老年病区等医疗环境中各种耐药菌常驻科室。由于临床医生高度认可无菌标本培养阳性结果,更容易误用超广谱抗菌药物。血培养的污染除了来源于皮肤定植菌外,更多与采集血标本的方法有关,CSF 标本也是如此。经常发现血或 CSF 培养检出全耐药鲍曼不动杆菌或泛耐药肺炎克雷伯菌等革兰阴性杆菌,没有使用针对性有效抗菌药物,患者转归也较良好,说明采集标本时受到了污染。笔者通过临床跟踪调查发现,经血管内留置针三通肝素帽采样是污染的重要来源,该处潮湿的环境非常适合环境耐药菌生长繁殖,应该避免通过肝素帽采集血标本,也应避免通过腰大池引流管或脑室外引流管放 CSF 送细菌培养。根据笔者经验,对于无菌体液检出高度耐药革兰阴性杆菌病例,立即随同护士一起严格消毒后规范采集外周静脉血或经腰穿留置新鲜 CSF 重新送检,次日如果没有生长即提示之前的培养结果为污染所致,可避免不必要的抗菌药物误用。

无菌吸痰管从气管插管深处吸取分泌物检出的阳性结果常被临床医生认为是感染责任菌。事实上,笔者在 2006 年之前就发现,下呼吸道标本不管如何获取,如果检出泛耐药鲍曼不动杆菌或念珠菌基本上无临床意义,其只不过是感染灶中的伴随菌 (satellite microbe) 而已,真正的感染责任菌常因已使用抗菌药物的影响难以检出,而且发现菌株的耐药性越高,其致病力越弱、越容易在医疗环境中生存 (提示环境适应能力强),以上发现目前已

被越来越多的研究所证实^[9-12]。国内很多报道替加环素治疗所谓的泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染(下呼吸道标本检出该菌株病例)有效,但荟萃分析最终表明替加环素用药与感染转归无明显相关性^[13]。下呼吸道标本检出耐碳青霉烯肠杆菌科菌(CRE)、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍德菌等是否存在相似情况,有待进一步的临床随访和研究证实。

7 注重院感防控

医疗环境常驻的耐药菌随着抗菌药物的选择压力,其耐药性越来越高,对环境的适应能力越来越强。虽然耐药菌的致病力相对于敏感野生菌整体上要弱很多,但一旦侵入无菌部位发生感染,抗菌药物的选择更困难,更不容易治愈,因此医院感染的防控对控制耐药菌的传播非常关键,需要高度重视。

8 其他

影响感染预后和抗菌药物治疗效果的因素还有很多。胸水压迫致肺膨胀不全继发感染患者,胸水持续引流、拍背、复张肺组织是关键;浮肿或少尿时过度利尿会导致细小支气管腔分泌物更加粘稠不易排出,因此液体管理很重要;炎症指标是评估抗菌治疗早期反应的可靠证据,影像学征象表明吸收往往迟后,要避免不必要的升阶梯和抗菌药物疗程过长;及时识别肠腔内艰难梭菌感染(抗生素相关性肠炎),尽早停用广谱抗菌药物是治疗基础;血液透析及连续肾脏替代疗法(CRRT)时得注意抗菌药物的有效药物浓度和给药间隔的调整;阴道感染须注意祛除病因,如停用广谱抗菌药物、控制糖尿病等,治疗期间避免性生活,性传播疾病夫妻同治等。

参 考 文 献

- [1] 杨武,王选锭.正确认识脓毒症抗菌治疗的六个核心问题[J].中华急诊医学杂志,2016,25(4):393-396. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.001.
- [2] Son YG, Shin J, Ryu HG. Pneumonitis and pneumonia after aspiration[J]. J Dent Anesth Pain Med, 2017, 17(1): 1-12. DOI:10.17245/jdapm.2017.17.1.1.
- [3] Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: Frequency, outcomes, and risk factors[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4): 1007-1015. DOI:10.1097/01.CCM.0000206106.65220.59.
- [4] Metheny NA, Schallom ME, Edwards SJ. Effect of gastrointestinal motility and feeding tube site on aspiration risk in critically ill patients: A review[J]. Heart Lung, 2004, 33(3): 131-145. DOI:10.1016/j.hrtlng.2004.02.001.
- [5] Lee AJ, Eve R, Bennett MJ. Evaluation of a technique for blind placement of post-pyloric feeding tubes in intensive care: application in patients with gastric ileus[J]. Intensive Care Med, 2006;32(4): 553-556. DOI:10.1007/s00134-006-0095-8.
- [6] 钟松,杨豪豪,赵哲仁,等. ICU床旁幽门后置入CORFLO胃肠营养管的随机对照研究[J].中华急诊医学杂志,2017,26(7):815-817. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.07.019.
- [7] 韩国丽,李雷清,吴丹梅,等.重症监护病房临床病原微生物送检实证分析[J].中华急诊医学杂志,2015,24(4):363-368. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.04.005.
- [8] Docobo-Pérez F, López-Cerero L, López-Rojas R, et al. Inoculum effect on the efficacies of amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, and imipenem against extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing *Escherichia coli* in an experimental murine sepsis model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2109-2113. DOI:10.1128/AAC.02190-12.
- [9] Collinet-Adler S, Castro CA, Ledonio CGT, et al. *Acinetobacter baumannii* is not associated with osteomyelitis in a rat model: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(1): 274-282. DOI:10.1007/s11999-010-1488-0.
- [10] Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3):219-226. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024.
- [11] Hraiech S, Roch A, Lepidi H, et al. Impaired virulence and fitness of a colistin-resistant clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* in a rat model of pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(10):5120-5121. DOI:10.1128/AAC.00700-13.
- [12] Huang J, Chen EZ, Qu HP, et al. Sources of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and its role in respiratory tract colonization and nosocomial pneumonia in intensive care unit patients[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(10):1826-1831. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122358.
- [13] Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(2):107-116. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011.

(收稿日期:2018-01-13)

(本文编辑:郑辛甜)