

1 例黏液型铜绿假单胞菌感染患者的循证治疗

向荣¹, 要林青¹, 武新安², 闵光宁^{2*} (1.甘肃省第二人民医院药剂科, 兰州 730000; 2.兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000)

摘要: 目的 运用循证医学方法为 1 例黏液型铜绿假单胞菌感染的患者制定抗感染治疗方案。方法 根据患者的具体情况, 提出所需解决的临床问题, 全面检索 Cochrane 图书馆、PubMed 数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库, 查找大环内酯类药物应用于黏液型铜绿假单胞菌感染的相关系统评价、Meta 分析、临床随机对照试验, 并对所获证据进行质量评价, 进而将最佳证据应用于临床实践。结果 低浓度阿奇霉素与抗铜绿假单胞菌抗菌药物联用可清除曾经受到生物膜保护的致病菌。将以上证据提供给临床并结合患者及家属意愿后应用效果良好。结论 应用循证医学的方法可以为临床提供充分的证据, 帮助临床决策, 为患者制定合理的治疗方案, 提高患者治疗效果。

关键词: 铜绿假单胞菌; 生物被膜; 大环内酯; 阿奇霉素; 循证治疗; 支气管扩张

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)11-1236-04

Evidence-based Treatment in a Case of Infection Patient Suffering from Mucoid *Pseudomonas Aeruginosa*

XIANG Rong¹, YAO Linqing¹, WU Xin'an², MIN Guangning^{2*} (1.Department of Pharmacy, Second Provincial People's Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, China; 2.Department of Pharmacy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To formulate an evidence-based treatment plan for a patient with bronchiectasis infected the mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. **METHODS** A search was conducted in the Cochrane Library, PubMed, CNKI and Wanfang Data to obtain and evaluate the relevant systematic reviews, meta-analysis and randomized controlled and finally to apply the best evidence in clinical practice. **RESULTS** The pathogens once protected by the biofilm could be cleared by the low dose of azithromycin associated with anti-*Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial agents. The results was good after the the plan was applied to the patient. **CONCLUSION** To formulate an evidence-based treatment plan can improve the patient curative effect. **KEY WORDS:** *Pseudomonas aeruginosa*; biofilm; macrocyclic lactone; azithromycin; evidence-based treatment; bronchiectasis

铜绿假单胞菌是支气管扩张症患者感染的重要病原体之一^[1], 黏液型铜绿假单胞菌是铜绿假单胞菌的表型之一, 可借助其表面分泌的黏性多糖蛋白复合物聚集在一起并黏附于支气管黏膜表面形成所谓的生物被膜, 使得抗菌药物不易与细菌直接接触, 且生物被膜下的细菌代谢率也降低, 不易被抗菌药物杀灭, 并由此引起细菌潜伏, 感染反复发作^[2-3], 给治疗带来困难。为此笔者将循证医学方法运用到临床实践中, 为临床治疗黏液型铜绿假单胞菌感染的支气管扩张患者提供充分证据, 帮助临床决策。

1 临床资料

患者, 男, 73 岁, 因“反复咳嗽、咳痰、胸闷、气短 50 余年, 加重伴咯血 1 d”入住。患者

50 余年前诊断为支气管扩张并感染, 多次因支气管扩张并感染入住当地医院和笔者所在医院。此次入院前 6 d, 患者咳嗽、咳痰、胸闷、气短再次加重, 并出现咯血, 鲜红色, 约 5 mL, 遂就诊于笔者所在医院急诊科, 给予头孢唑肟 2 g ivgtt q12h 抗感染, 止血芳酸 0.3 g ivgtt qd, 血凝酶 1.0 kU im qd 止血、氨溴索 0.03 g po tid 化痰等治疗, 疗效不佳, 遂以“支气管扩张并感染”入住笔者所在医院。患者既往有高血压, 血压最高达 170/80 mmHg, 平日服用硝苯地平控释片 30 mg po qd, 贝那普利 10 mg po qd 控制, 波动于 120~140/70~80 mmHg。其母死于支气管哮喘, 母亲家族中有家族性支气管哮喘史。体格检查: 生命体征平稳, 口唇无发绀, 桶状胸, 双侧呼吸动度一致, 触觉语颤一致

作者简介: 向荣, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 15117010632
Tel: 13679409168 E-mail: yxss2003@qq.com

E-mail: xiangr04@qq.com *通信作者: 闵光宁, 女, 硕士, 副主任药师

无明显增减，双肺呼吸音清，双肺底可闻及哮鸣音，右上肺可闻及湿啰音。入院血常规、尿常规、血生化、凝血未见异常。血沉：18 mm·h⁻¹。粪常规：潜血阳性++。胸部 CT：右肺支气管扩张并感染；肺气肿。心电图：未见异常。诊断为①支气管扩张症并感染并咯血；②高血压 2 级(中危)。患者入院后予以哌拉西林他唑巴坦 4.5 g ivgtt q8h 抗感染，氨溴索 30 mg ivgtt qd 化痰，止血芳酸 0.4 g ivgtt qd、酚磺乙胺 2 g ivgtt qd 止血等治疗。

2 提出问题

患者入院 3 d 后出现发热，咳嗽、咳痰症状加重，抗感染疗效不佳，痰培养+药敏结果提示为黏液型铜绿假单胞菌，对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星、阿米卡星、美洛培南敏感，对亚胺培南西司他丁耐药，请临床药师会诊。临床药师考虑黏液型铜绿假单胞菌易于形成生物被膜，使得敏感药物不易与细菌直接接触，可能导致体外敏感而体内无效。国内外大量研究表明大环内酯类抗菌药物能透过生物被膜，增加抗假单胞菌药物的疗效。本例面临的问题是如何帮助临床决策，调整抗感染治疗方案。为了提供充分证据给临床，笔者运用循证医学方法，根据 PICO 原

则^[4]，首先将最初的临床问题转换成可以回答的形式，见表 1。

表 1 病例的 PICO 原则要素

Tab 1 PICO principle factor of the case

patients	患者	黏液型铜绿假单胞菌感染患者
intervention	干预措施	加用大环内酯类抗菌药物
comparison	对照措施	单用抗铜绿假单胞菌药物
outcome	结局指标	疗效

3 检索证据

按照循证实践证据检索原则，根据我们目前数据库的可获得性及相关性，首先检索 Cochrane 图书馆(2012 年第 10 期)，然后检索 PubMed(1978 年 1 月—2012 年 10 月)，CNKI(1978 年 1 月—2012 年 10 月)，万方数据库(1990 年 1 月—2012 年 10 月)，并及时调整检索策略提高查全率与查准率，最后确定的证据检索策略及结果见表 2。

对检索到的文献仔细阅读按照牛津循证医学中心标准^[5]进行证据分级。将检索到的文献逐一阅读筛选后共纳入文献 14 篇^[6-19]，其中系统评价 0 篇，Meta 分析 0 篇，单个 RCT 3 篇，自身对照试验 0 篇，其他 11 篇。

表 2 检索策略及结果

Tab 2 Search strategy and results

检索资源	检索策略	检索结果
The Cochrane Library (2012 年第 10 期)	biofilm in Title, Abstract or Keywords and pseudomonas aeruginosa in Title, Abstract or Keywords and macrolides	0
PubMed (1978 年 1 月—2012 年 10 月)	((biofilm[Title/Abstract]) AND pseudomonas aeruginosa [Title/Abstract]) AND macrolides [Title/Abstract]	30
CNKI (1978 年 1 月—2012 年 10 月)	((关键词=生物被膜) 并且 关键词=绿脓杆菌) 并且 关键词=大环内酯类(精确匹配)	0
万方数据库 (1990 年 1 月—2012 年 10 月)	((关键词=生物被膜) 并且 关键词=铜绿假单胞菌) 并且 全文=大环内酯类(精确匹配)	95
	题名或关键词: ("生物被膜") * 题名或关键词: ("绿脓杆菌") * 题名或关键词: (大环内酯类) *	0
	题名或关键词: ("生物被膜") * 题名或关键词: ("铜绿假单胞菌") * 全部: (大环内酯类) *	14

4 评价证据

许多体内和体外研究^[6-9]表明，大环内酯类抗菌药物本身没有抗铜绿假单胞菌作用，但与抗铜绿假单胞菌药物联用，可使细菌生物膜上的藻酸盐和己糖数量减少，从而抑制生物被膜的形成，允许抗假铜绿单胞菌的抗菌药物进入菌体内，清除曾经受到生物膜保护的致病菌，具有协同作用。Abdi-Ali 等^[9]比较了大环内酯类、β-内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类抗菌药物透过铜绿假单胞菌生物被膜的透过率，结果表明大环内酯类为 100%，β-内酰胺类和氟喹诺酮类>75%、氨基糖苷

类是较低的(阿米卡星为 59%，庆大霉素为 73%)。研究认为低浓度的 14, 15 元环大环内酯类药物可抑制细菌生物被膜形成^[11]，而 16 元环大环内酯类则不具此作用^[12-13]。Ichimiya 等^[14]研究表明，大环内酯类抗菌药物中阿奇霉素对铜绿假单胞菌生物被膜的作用最强，对黏液型铜绿假单胞菌和非黏液型铜绿假单胞菌生物膜均具有明显抑制作用。另外，大环内酯类抗菌药物，还可能涉及降低宿主免疫反应，从而降低宿主介导的组织损伤；也可能通过减少细菌负荷，减少了刺激中性粒细胞的炎症反应，或通过减少黏液的形成以及影响

细菌致病毒力治疗支气管扩张症,使患者受益^[15-16]。

唐邦清等^[17]将 79 例铜绿假单胞菌感染患者随机分为 A 组(13 例)、B 组(25 例)、C 组(19 例)、D 组(22 例),均予头孢他啶和环丙沙星治疗。同时 A 组予阿奇霉素 500 mg·次⁻¹,1 次·d⁻¹;B 组予罗红霉素 150 mg·次⁻¹,2 次·d⁻¹;C 组予红霉素 250 mg·次⁻¹,4 次·d⁻¹;D 组不予大环内酯类抗菌药物。观察各组在连续治疗 2 周有效率和连续治疗 2,3,4,5 周的治愈率。部分继续干预,部分患者愈后停止干预,观察半年复发率。结果显示 2 周有效率和 2,3,4,5 各周的治愈率在 A、B、C 各组间无显著性差异($P>0.05$),但均明显比 D 组高($P<0.05\sim 0.01$)。A、B、C 组治疗 4 周治愈率比治疗 2、3 周显著提高($P<0.01$),而治疗 5 周治愈率比治疗 4 周提高有限。愈后继续干预 4 周比愈后停止干预半年复发率明显降低($P<0.05$)。认为大环内酯类抗菌药物干预可显著提高头孢他啶、环丙沙星等抗菌素对铜绿假单胞菌的疗效,但阿奇霉素、罗红霉素、红霉素之间的种类差别对疗效的影响不大;要达最高疗效,最好要干预 4 周,可明显降低半年复发率,愈后最好继续干预 4 周。

杨蓉美等^[18]将 60 例下呼吸道铜绿假单胞菌感染患者随机分为治疗组($n=30$,加用红霉素胶囊 0.25 g,2 次·d⁻¹,疗程 6 个月)和对照组($n=30$,根据药敏结果选用 2 种敏感抗菌药物联用,疗程 3~4 周,并治疗基础疾病),观察用红霉素治疗组以及对照组治疗前后临床表现和细菌清除率。结果显示治疗组临床总有效率 93.3%(28/30),对照组临床

总有效率 60%(18/30),2 组相比差异显著($P<0.05$);治疗组细菌清除率 66.7% (20/30),对照组 20%(6/30),2 组相比差异显著($P<0.01$)。认为小剂量红霉素长疗程治疗可抑制和破坏铜绿假单胞菌形成的生物被膜,有抗炎和免疫调节作用,对氟喹诺酮有增效作用,有利于抗菌药物对铜绿假单胞菌的清除。

李惠萍等^[19]将 37 例下呼吸道铜绿假单胞菌感染患者随机分为红霉素干预组(红组, $n=22$ 加用红霉素 1.0 g·d⁻¹,静脉滴注,1 次·d⁻¹)和常规治疗组(非红组, $n=15$,不加红霉素),观察治疗前及治疗后(10 d)培养细菌藻酸盐含量的变化,电镜观察细菌形态学变化并评价临床疗效。结果:红组在红霉素治疗后,铜绿假单胞菌藻酸盐含量较治疗前明显降低[治疗前为 $(22.5\pm 6.72)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,治疗后为 $(16.8\pm 6.21)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.01$],而非红组含量反而升高[治疗前为 $(25.48\pm 20.76)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;治疗后为 $(51.97\pm 43.41)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$],说明红霉素在体内可以减少铜绿假单胞菌藻酸盐的合成。电镜观察表明,经红霉素配合敏感抗菌药物治疗后,菌体明显肿胀、胞质疏松,核质变淡;菌毛、鞭毛消失,菌体结板成块;而非红组变化则没有红组明显,细菌变形轻微,损伤不似红组明显。认为红霉素在人体下呼吸道铜绿假单胞菌感染的治疗中,作为敏感抗菌药物的辅助用药,可抑制铜绿假单胞菌藻酸盐的合成,减少其生物被膜的形成,帮助药物渗入菌体内,增强杀菌能力。

3 篇 RCT 方法学使用 Jadad 改良法进行质量评价,结果见表 3。

表 3 随机对照试验方法学评价

Tab 3 The methodological quality of the randomized controlled trials

纳入研究	研究设计	方法学质量				质量评价记分	质量等级
		随机方法	分配隐藏	盲法	有无失访		
唐邦清等 ^[17]	RCT	不清楚	不充分	不清楚	无	5	1b
杨蓉美等 ^[18]	RCT	不清楚	不充分	不清楚	无	5	1b
李惠萍等 ^[19]	RCT	清楚	不充分	不清楚	无	6	1b

根据以上证据,可以发现:①体外活性研究结果表明大环内酯类、 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类抗菌药物中,大环内酯类抗菌药物透过铜绿假单胞菌生物被膜的透过率最高。②低浓度的 14、15 元环大环内酯类抗菌药物本身没有抗铜绿假单胞菌作用,但与敏感的抗铜绿假单胞菌药物联用后,可抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形

成,帮助药物渗入菌体内,增强杀菌能力。③大环内酯类抗菌药物中阿奇霉素对铜绿假单胞菌生物被膜的作用最强,而 1 篇 RCT 结果表明,大环内酯类抗菌药物之间的种类差别对疗效的影响不大。④治疗疗程最短为 10 d,最长为 6 月,要达最高疗效,最好干预 4 周,愈后继续干预 4 周,可明显降低半年复发率。但上述证据的临床证据

级别较低, 缺乏大规模多中心的 RCT, 现有 RCT 的质量也较低, 临床应用时应谨慎。

5 应用证据

将检索到的证据提供给临床医生并与患者及家属商讨后, 患者及家属拒绝长程治疗。最后针对该患者制定抗感染治疗方案, 根据药敏结果继续使用哌拉西林他唑巴坦并联合左氧氟沙星 0.3 g ivgtt qd 抗铜绿假单胞菌, 尝试性加用阿奇霉素 0.25 g po qd 辅助治疗, 疗程 10 d。

6 后效评价

治疗期间, 密切观察患者生命体征、症状和体征变化进行安全性疗效监护。治疗 2 d 后患者咳嗽、咳痰逐渐减少, 体温恢复正常未反复; 查体双肺底哮鸣音逐渐减少, 右上肺闻及少量湿啰音, 肺部炎症明显好转。治疗期间未出现不良反应, 临床医生、患者及家属对治疗效果满意, 好转出院。

REFERENCES

- [1] Chinese Medical Association. Clinical Practice Guidelines(临床实践指南) [M]. Pulmonology Volume. Beijing: People's Health Publishing House, 2009: 25.
- [2] OHGAKI N. Bacterial biofilm in chronic airway infection [J]. Kansenshogaku Zasshi, 1994, 68(1): 138-151.
- [3] NAGINO K, KOBAYASHI H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Clin Microbiol Infect, 1997, 3(4): 432-439.
- [4] THE EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice [M]. Chicago: AMA Press, 2002.
- [5] PHILLIPS B, BALL C, SACKETT D, et al. Levels of evidence and grades of recommendation [J]. Available for URL: <http://www.cebm.net>, 2001.
- [6] VRANES J. Effect of subminimal inhibitory concentrations of azithromycin on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to polystyrene [J]. J Chemother, 2000, 14(12): 280-285.
- [7] BUI K Q, BANEVICIUS M A, NIGHTINGALE C H, et al. *In vitro* and *in vivo* influence of adjunct darithromycin on the treatment of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(1): 57-62.
- [8] CAI Y, ZHAO T M, WANG R. Bibliometric analysis of Chinese research papers on biofilm [J]. Chin J Evid-based Med(中国循证医学杂志), 2008, 8(11): 1016-1019.
- [9] ABDI-ALI A, MOHAMMADI-MEHR M, AGHA ALAEI Y. Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(3): 196-200.
- [10] LI Y, XIE Y Y, CHEN R X, et al. Effects of combined treatment with sansanmycin and macrolides on *Pseudomonas aeruginosa* and formation of biofilm [J]. Biomed Environ Sci, 2009, 22(2): 170-177.
- [11] WOZNIAK D J, KEYSER R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Chest, 2004, 125(2 Suppl): 62S-69S.
- [12] NAGINO K, KOBAYASHI H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Clin Microbiol Infect, 1997, 3(4): 432-439.
- [13] CHEN X D, YUE W X. Effects of clarithromycin and acetylspiramycin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2002, (3): 129-132.
- [14] ICHIMIYA T, TAKEOKA K. The influence of azithromycin on the biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro* [J]. Chemotherapy, 1996, 42(3): 186-189.
- [15] PLUSA T. Macrolides in antibiotic therapy of infections of the bronchial tree [J]. Pol Merkur Lekarski, 2011, 31(183): 139-144.
- [16] AMSDEN G W. Anti-inflammatory effects of macrolides an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(1): 10-21.
- [17] TANG B Q, HUANG D M, WEI J L, et al. Study to the best scheme of macrolide antibiotics intervening treatment on pulmonary infection by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2005, (4): 488-490.
- [18] YANG R M, ZHANG Y L. The effect of small dosage of erythromycin on lower respiratory tract infection [J]. Pract Clin Med(实用临床医学), 2003, (3): 48-50.
- [19] LI H P, YU H, HE G J, et al. The effect of erythromycin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in lower respiratory tract infections [J]. Chin J Infect Chemother(中国抗感染化疗杂志), 2003, (4): 206-210.

收稿日期: 2013-01-31

昼夜节律对丙泊酚麻醉深度的影响

朱广球, 杨灵君, 尤匡掌(浙江省台州医院麻醉科, 浙江 临海 317000)

摘要: 目的 研究昼夜节律对丙泊酚全麻诱导时麻醉深度的影响。方法 选择白天组(8: 00~12: 00)和夜间组(22: 00~2: 00)全麻手术患者各 30 例, 年龄 20~45 岁, ASA I 级, 无睡眠障碍。丙泊酚靶控效应室浓度自 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 开始, 每次增加 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 直至 3.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。静注咪唑安定 0.05 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、芬太尼 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、顺式阿曲库铵 0.15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 3 min 后行气管插管。依次记录靶控输注前(T_0)及各效应室浓度平衡 2 min 后(T_1 : 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 T_2 : 1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 T_3 : 2.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 T_4 : 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、

作者简介: 朱广球, 男, 硕士, 副主任医师

Tel: (0576)85199041

E-mail: gq000888@sina.com