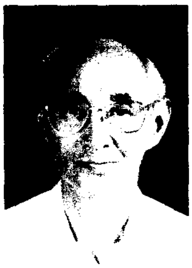
·烧伤医学 50 年·

烧伤创面细菌生态和抗生素治疗

许伟石



Bacterial ecology on burn wound and antibacterial agent therapy

XU Wei-shi. Department of Burns, Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, P. R. China

【Abstract】 The main factors influencing the bacterial ecology on burn wound are the selection of antibacterial agents and systemic antibiotic. Some antibacterial agents more active against P. aeruginosa were developed in 1960s, and the detection rate of P. aeruginosa on burn wound has been declined ,and the detection rate of Enterobacteriaceae species and Acinetobacter SPP. has been raised since then. In 1990s, the third generation Cephalosporin was widely used in burn unit and the detection rate of staphylococcuse aureus showed an increased trend. Especially, the positive rate of MRSA was increased significantly.

Under the selection pressure of antibacterial agent, the resistant strains are rapidly increased and the antibiotics against opportunistic pathogen on burn wound should be selected continuously. Finally, the bacterial ecology pattern on burn wound is changing incessantly. The result is that the prevalence of infection of multi-drug resistance strains and opportunistic pathogen appears on burn wound.

In order to optimize the antibiotic therapy, the bacterial ecology pattern on burn wound has to be investigated, and the dominant pathogen including invasive and currently prevailing strains in the burn unit also should always be surveyed. In addition, we also should know the mechanisms of bacterial resistance. The regular surveillance of antibiotic resistance in the clinical isolates is the most important and valuable for understanding the trend of bacterial resistance. The antibiotic therapy should be decided according to the result of susceptibility tests.

【Key words】 Burns;　Anti-bacterial agent;　Drug resistance;　Bacterial ecology

【关键词】 烧伤；　抗菌药；　抗药性；　细菌生态

随着对烧伤感染认识的深化和早期液体复苏、创面处理、代谢支持等技术的进步，侵袭感染引起的烧伤创面脓毒症发生率已显著下降，但病死率无明显变化，仍是严重烧伤死亡的主要原因。在防治烧伤创面脓毒症中，抗生素仍是有效的武器，但需优化抗生素治疗以到达清除病原菌、控制感染和减少耐药菌株产生的目的。

1　烧伤创面细菌格局

回顾烧伤创面细菌生态变化的历史可知，烧伤创面细菌生态随时代而变迁，其变化反映了治疗方法的改变。影响烧伤创面细菌生态的主要因素是局部抗菌药物和全身抗生素的选择。在 20 世纪 60 年代后期开发了几种对铜绿假单胞菌有效的局部抗菌药物，烧伤创面的铜绿假单胞菌检出率有所下降，而肠杆菌科和不动杆菌属检出率有所增加。20 世纪 90 年代第三代头孢菌素广泛应用，金黄色葡萄球菌检出率呈现增加趋势，甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)显著增加。

各烧伤治疗中心的局部用药和全身抗生素选择并不完全相同，因此烧伤创面细菌生态格局也不一致。在长期应用 1 种局部抗菌药物和以某种抗生素为首选时，或更换一种新的局部抗菌药物和首选抗生素后，烧伤创面细菌生态格局必然出现相应变化。

目前，烧伤创面细菌生态格局呈现如下特点：

(1)革兰阳性球菌检出率呈增加趋势，已接近或超过革兰阴性杆菌。

(2)金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌检出率增加，MRSA 在检出的金黄色葡萄球菌中高达70.0% ~ 80.0%。

(3)革兰阴性杆菌中，铜绿假单胞菌仍占首位。

(4)革兰阴性杆菌呈现 2 种变化趋势。一种为铜绿假单胞菌减少而肠杆菌科和不动杆菌属细菌增加，主要是肠杆菌属、肺炎克雷伯菌和鲍氏不动杆菌；另一种趋势为铜绿假单胞菌呈上升趋势而肠杆菌科细菌无变化或下降。这 2 种变化模式主要决定于：局部抗菌药物对铜绿假单胞菌的有效性和细菌是否已产生耐药性；全身应用的抗生素对铜绿假单胞菌的抗菌活性和肠杆菌科细菌对其耐药程度。

(5)20 世纪 90 年代后期，开始从烧伤创面检出嗜麦芽窄食单胞菌。

瑞金医院烧伤科 20 世纪 70—90 年代烧伤创面细菌生态变化参见文献[1-3]。自 1972 年以来，瑞金医院烧伤科以质量分数 1% 磺胺嘧啶银冷霜作为常规创面用药。20 世纪 80 年代中期，我科经常将第三代头孢菌素，特别是对铜绿假单胞菌有良好抗菌活性的头孢他啶作为首选抗生素，造成 20 世纪 80 年代中期烧伤创面细菌生态格局与 70 年代初比较有显著变化。铜绿假单胞菌比例显著减少，而肠杆菌科细菌比例显著增加，阴沟肠杆菌成为烧伤感

作者单位：200025　上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤科

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

染的重要病原菌。金黄色葡萄球菌检出率虽无变化,但 MRSA 在其中占 73.4%,而同时期内、外科病房中检出的金黄色葡萄球菌中,MRSA 分别占 31.0%和37.0%。在 20 世纪 60 年代后期,不加限制地将苯唑西林作为局部用药,可能是造成 MRSA 流行的主要原因[1]。20 世纪 90 年代,铜绿假单胞菌显著上升,肠杆菌科细菌无变化[2],但阴沟肠杆菌检出率显著增加。金黄色葡萄球菌在 20 世纪 90 年代末检出率增加,MRSA 在其中的比例由 80 年代中期的 73.4% 增至 85.1%[2]。瑞金医院烧伤科从分子生物学水平应用随机扩增多态 DNA 技术,分析 2005 年 12 月分离到的 17 株 MRSA 的同源性,结果为同一型别,表明交叉感染是 MRSA 流行的原因[4]。

在第三代头孢菌素选择压力下,20 世纪 90 年代初革兰阴性杆菌第三代头孢菌素耐药菌株已显著增加,因此在 1993 年后亚胺培南经常作为首选抗生素,而该药对铜绿假单胞菌的抗菌活性不如肠杆菌科细菌,耐药菌株约 20.0%,铜绿假单胞菌头孢他啶耐药菌株也由 20 世纪 80 年代中期的 5.0% 增至 20.0%。20 世纪 90 年代烧伤创面铜绿假单胞菌检出率较 80 年代中期显著增加,可能与此有关。另外,临床应用磺胺嘧啶银已逾 20 年,对铜绿假单胞菌可能已不如以往有效。2000 年以来瑞金医院烧伤科一直可检出铜绿假单胞菌泛耐药(pan drug resistant, PDR)菌株。应用随机扩增多态 DNA 技术分析 28 株 PDR 菌株,基本为同一菌株型别。这表明铜绿假单胞菌 PDR 菌株流行由同一克隆株引起。20 世纪 90 年代末,从烧伤创面检出的革兰阳性球菌比例超过革兰阴性杆菌。金黄色葡萄球菌在检出的菌种中居首位,表皮葡萄球菌和粪肠球菌检出率分别为 11.7% 和 6.6%。这一现象可能与 2 个因素有关。一为将第三代头孢菌素和亚胺培南作为烧伤病房首选抗生素;另一为烧伤病房普遍应用的局部抗菌药物磺胺嘧啶银对革兰阳性球菌的抗菌活性较革兰阴性杆菌为差。随着 20 世纪 90 年代中期亚胺培南在烧伤病房广泛应用,90 年代后期烧伤创面已分离到嗜麦芽窄食单胞菌。

MRSA、多重耐药和铜绿假单胞菌 PDR 菌株出现,在烧伤创面细菌生态格局中,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌继续成为优势菌。肠杆菌科中产 AmpC 酶的阴沟肠杆菌和具有产金属酶能力的不动杆菌属之鲍氏不动杆菌,是值得注意的另一类流行菌株。瑞金医院烧伤科从烧伤创面分离到的鲍氏不动杆菌在 2003 年列第 7 位,而在 2004 年和 2005 年分别列第 4 位和第 3 位。11 株鲍氏不动杆菌 PDR 菌株脉冲场凝胶电泳分型为同一克隆株,均属 B 型,而流行在急症监护室、外科重症监护室等的鲍氏不动杆菌 PDR 菌株属于 A 型。积水潭医院 2003—2005 年的烧伤创面、血液、静脉导管、尿、粪等标本中,鲍氏不动杆菌平均检出率为 9.1%[5]。

在烧伤感染病房中,铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌、鲍氏不动杆菌和 MRSA 是 4 类主要细菌,检出率占 70.0% ~80.0%。检出的肠杆菌科主要是阴沟肠杆菌、产气肠杆菌和肺炎克雷伯菌。烧伤病房必须进行创面细菌生态调查,以了解从烧伤创面分离的常见细菌种类和流行菌种。

2 烧伤抗生素治疗

2.1 "预防性治疗"概念

烧伤病房呈现的细菌耐药模式,通常预示着医院其他病房将出现的细菌耐药模式。烧伤病房严重的细菌耐药性,迫使烧伤外科医师不断选用新抗生素。半合成青霉素、第三代和第四代头孢菌素、碳青霉烯类抗生素、β 内酰胺酶抑制剂复方、万古霉素和去甲万古霉素等,通常是烧伤病房首先使用。20 世纪 80 年代中期,一些烧伤中心开始广泛应用第三代头孢菌素,头孢他啶常为首选。20 世纪 90 年代中期,从烧伤病房分离的细菌对第三代头孢菌素耐药已是普遍现象[6],亚胺培南常为首选抗生素。第三代头孢菌素广泛应用产生的抗生素选择压力不仅与超广谱 β 内酰胺酶产生有关,而且选择出 MRSA,在烧伤病房分离的金黄色葡萄球菌中,MRSA 菌株已占 80.0%[2]。此外,产生 β 内酰胺酶的基因由诱导型变成稳定的、去阻遏的结构型头孢菌素酶突变株,导致永久性产生染色体 Ⅰ 型 β 内酰胺酶(AmpC 酶)的菌株(如高度耐药的阴沟肠杆菌)。

广泛应用碳青霉烯类抗生素如亚胺培南,结果选择出以往在烧伤创面从未分离到的嗜麦芽窄食单胞菌[3]。β 内酰胺酶复方制剂的应用选择出耐酶抑制剂的菌株,烧伤病房分离的细菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药性已有明显增加[7]。降低细菌耐药程度和推迟细菌产生耐药性的时间,是烧伤治疗中必须考虑的问题。缩短严重烧伤患者全身应用抗生素时间,减少烧伤病房抗生素用量和避免在一段时间内专用某种抗生素,均是减轻抗生素选择压力的关键措施。我们有必要探讨除治疗脓毒症和其他感染性并发症外,严重烧伤患者全身应用抗菌药物的指征。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究
Q2xdWRW2XJ2aW9uLQo?

烧伤创面为开放创面，极易污染和定植细菌；局部环境又有利于定植的细菌繁殖，在短时间内菌量迅速增加；严重烧伤后免疫功能损害。这些因素使局部创面感染易发展为脓毒症。全国 26 个烧伤单位 1993—1998 年的临床资料显示，烧伤总面积大于 50% TBSA 的病例，全身感染发生率为 17.7%；而伴有Ⅲ度烧伤者，全身感染发生率为 40.0%[8]。因此，可认为烧伤总面积大于 50% 或Ⅲ度面积大于 30% TBSA 者，是脓毒症的高危对象。这类患者预防性应用抗生素的目的是防止局部创面感染发展成脓毒症，这是烧伤患者预防性应用抗生素的一个主要指征。

一个用哌拉西林/他唑巴坦作预防性治疗的多中心临床试验显示：选择 47 例烧伤总面积为(57 ± 20)% 的患者，有 46 例伴有Ⅲ度烧伤，面积为(43 ± 20)% TBSA，其中 27 例烧伤总面积大于 50%，43 例Ⅲ度面积大于 30% TBSA[9]。结果有 45 例(95.7%)局部创面感染未发展为创面脓毒症。在 27 例烧伤总面积大于 50% TBSA 的患者中，脓毒症发生率为 7.4%。这一项临床研究结果提示，选用对烧伤创面感染的优势菌种敏感的抗生素进行预防性治疗，可降低伤后早期脓毒症发生率。

烧伤患者合理应用抗生素还包括应用时机问题。烧伤创面局部感染有一个发展过程，感染达到一定程度才有发展成脓毒症的潜在危险。伤后早期入院，获得良好液体复苏，创面应用质量分数 1% 磺胺嘧啶银霜剂等有效局部抗菌药物，通常在伤后 4 d 内痂下组织细菌量尚未达到发生创面脓毒症的临界水平(大于或等于 $\geq 10^5$/g组织)。一般情况下，在伤后 4 d 开始全身应用抗生素较为合理。早期去除坏死组织、有效封闭创面是避免脓毒症的根本治疗方法。在术后 2 ~ 3 d 可停用抗生素，使其预防性治疗疗程控制在 5 ~ 7 d。若休克病情不太稳定，在伤后 24 ~ 48 h 内进行切痂手术，必须在此期间全身应用抗生素。

严重烧伤患者即使创面大部分修复，已无脓毒症潜在危险，外周血白细胞总数和体温也不可能立即恢复正常；未封闭的创面即使应用有效的局部抗菌药物，创面细菌培养也通常呈阳性。因此，若无脓毒症临床表现、外周血白细胞总数高、体温高、创面细菌培养阳性，并非全身应用抗生素的指征。

2.2　优化抗生素治疗

根据病原菌药物敏感试验结果选择敏感抗生素，是临床应用抗生素的一个重要原则。脓毒症的早期诊断和抗生素早期有效应用是治疗成功的保证。在脓毒症早期尚未获得创面细菌培养和药物敏感试验结果的情况下，或在已应用抗生素的情况下发生脓毒症，均需经验性应用抗生素，其初始治疗与疗效密切相关。经验性应用抗生素是在了解烧伤感染的优势菌和目前烧伤病房中流行菌种、细菌耐药现状的基础上，结合临床表现，推断最可能的病原菌，优选抗生素。为此，需积累烧伤创面细菌生态调查资料和耐药性情况，并重视积累抗生素治疗的临床经验。

烧伤后早期，革兰阴性杆菌感染概率高于金黄色葡萄球菌，宜选择可覆盖革兰阴性杆菌(包括铜绿假单胞菌)且细菌耐药率最低的抗菌药物。在第三代头孢菌素耐药率超过 20.0% ~ 30.0% 的背景下，应优选碳青霉烯类，其次为第四代头孢菌素。PDR 菌株流行时，可优选多黏菌素 B。在葡萄球菌属中 MRSA 高达 70.0% ~ 80.0% 的背景下，葡萄球菌属感染应优选万古霉素。肠球菌属感染也优选万古霉素。万古霉素中介的葡萄球菌属感染选用万古霉素如未获预期疗效，未能控制感染，可选用利奈唑胺。各种抗生素诱导细菌释放内毒素能力并不相同，在敏感抗生素中，宜选用诱导细菌释放内毒素量少的抗生素。

参考文献

[1] 许伟石，顾希铭，孙珍，等. 烧伤创面细菌生态学变化的调查. 中华整形烧伤外科杂志，1990，6(3)：161-163.

[2] 王文奎，许伟石，孙珍，等. 70 - 90 年代烧伤创面细菌生态学调查. 上海第二医科大学学报，1998，18(2)：138-139.

[3] 王文奎，袁克俭，倪语星，等. 不同时期烧伤创面细菌生态调查. 中华烧伤杂志，2001，17(2)：80-82.

[4] 王文奎，韩立中，杨莉，等. 瑞金医院烧伤中心甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌同源性分析. 中华烧伤杂志，2007，23(2)：97-99.

[5] 黎明，张国安，刘颖. 2003—2005 年积水潭医院烧伤感染常见细菌及耐药性分析. 中华烧伤杂志，2007，23(2)：91-93.

[6] 许伟石，董鹤亮，孙珍，等. 肠道革兰氏阴性杆菌对第三代头孢菌素耐药性. 中国抗生素杂志，1992，17(4)：281-284.

[7] 许小敏，张民权，廖萍华. 烧伤病房细菌耐药性. 中华烧伤杂志，2001，17(2)：83-87.

[8] 黎鳌. 我国烧伤救治研究的过去、现在和未来. 中华烧伤杂志，2001，17(1)：5-7.

[9] 许伟石，邓诗琳，韩春茂，等. 哌拉西林/他唑巴坦防治烧伤感染的多中心临床试验. 中华烧伤杂志，2002，18(2)：75-77.

(收稿日期：2008-03-21)
(本文编辑：罗勤)

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?