

文章编号:1005-6947(2007)05-0488-03

· 文献综述 ·

重症急性胰腺炎的抗菌药物应用

黄勋¹综述 吕新生²审校

(中南大学湘雅医院 1. 感染控制中心 2. 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要:重症急性胰腺炎(SAP)易继发胰腺和胰周感染,并可导致脓毒症,病死率高,是SAP后期死亡的主要原因。合理应用抗菌药物是预防和治疗SAP继发感染的重要措施,笔者就SAP抗菌药物的应用进行综述。
[中国普通外科杂志,2007,16(5):488-490]

关键词: 胰腺炎,急性坏死性/治疗; 抗菌药/治疗应用; 综述文献

中图分类号: R657.51; R453.2

文献标识码: A

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis SAP)发病急,临床表现复杂,合并症多。近年来,虽然对SAP的病理生理进行了深入的研究,治疗上也基本有章可循,但结果远不令人满意,病死率仍可高达20%~30%^[1]。SAP按病程一般分为急性反应期(病程2周以内)、全身感染期(2周~2个月及以上)和残余感染期(晚期并发症及后遗症期,多发生在2个月以后)。目前的综合治疗措施的进步使大多数SAP患者能安全度过急性反应期,而进入全身感染期却常常合并多器官功能不全综合征(MODS),是最主要的死亡原因。据报道,SAP并发胰腺和胰周感染可高达40%~70%,由此发生脓毒症则病死率可超过20%~50%^[2]。本文复习了相关文献,对重症胰腺炎患者抗菌药物的应用进行综述。

1 抗菌药物应用时机及争议

虽然,很早就认识到SAP的早期死亡主要由胰腺的坏死范围和其他脏器受累程度所决定,后期死亡的主要原因是继发性感染,但目前对重症急性胰腺炎预防性使用抗菌药物也是存在争议的。对抗菌药物的选择和治疗持续时间这一问题仍不明确。

收稿日期:2007-04-17;

修订日期:2007-05-07。

作者简介:黄勋,女,湖南长沙人,中南大学湘雅医院副主任医师,主要从事感染性疾病方面的研究。

通讯作者:黄勋 E-mail: huangxun224@126.com

Buchler等^[3]报道86例急性坏死性胰腺炎中,无菌性坏死的病死率为1.8%(1/57),而感染性坏死的病死率为24.1%(7/29)。故使用抗菌药物预防的原理是基于感染性胰腺坏死的病死率比无菌性坏死高这一事实。在发病的第1~3周预防应用抗菌药物可防止感染的发生。Pederzoli等^[4]报道,意大利6个医疗中心随机对照研究的74例SAP患者中,一组为使用亚胺培南连续2周,病期延长则口服用药,另外一组没有使用抗菌药物。使用抗菌药物组坏死性胰腺炎明显减少,没有病例采用外科治疗、没有发生脓毒血症和死亡病例。Bassi等^[5]通过检索文献用随机对照试验(RCTs)来评价抗菌药物治疗SAP的疗效,结果显示,应用抗菌药物组的并发症和病死率明显降低。该作者提出抗菌药物在SAP早期的合理应用可以促进SAP治愈率稳步上升,有效降低病死率。IAP的指南推荐对经CT证实有胰腺坏死的患者,使用广谱抗菌药物1~2周^[2]。Mitchell等^[6](2003)在Lancet上发表论文提出,对急性坏死性胰腺炎患者如果存在胰腺坏死需要接受预防性、广谱抗菌药物的使用。所以,抗菌药物在早期非手术治疗中的地位是肯定的,并已成为SAP预防和治疗继发感染的规范化措施。

但也有专家^[7]对SAP患者预防性应用抗菌药物提出质疑,认为存在促进抗菌药物耐药的潜在危险和发生

机会性真菌感染的危险性,甚至可能由于不合理使用抗菌药物导致病死率增高。Isenmann等^[8]比较了用环丙沙星与甲硝唑联合治疗重症急性胰腺炎患者与安慰剂的区别。结果表明,抗菌药物不能降低感染性坏死的发生率和病死率。但作者也提出按需使用抗菌药物的方针,认为无论是否存在细菌感染,一旦出现新的全身炎症综合征、进行性器官功能衰竭和临床症状恶化都是使用抗菌药物使用的具体指征。

我国2003年制订的《急性胰腺炎诊治指南》提出下列情况应考虑及早应用抗菌药物:(1)胆源性胰腺炎伴有明显的感染征象,如白细胞计数增高、发热,或明显的胆系感染体征;(2)Ranson指标 ≥ 3 项阳性者;(3)需要外科手术治疗者;(4)合并吸入性肺炎和尿路感染者;(5)有腹膜炎征象或疑有腹腔内感染等^[9]。

2 SAP继发感染机制

2.1 SAP继发感染病因及病原学

目前SAP继发感染的病因尚不明确,其发生可能与以下因素有关:(1)基础病情况。据统计,胆源性SAP、术后及创伤性SAP继发感染的发生率高于酒精性SAP;(2)局部和全身情况的变化。正常胰腺组织本身具有抵御细菌生长的能力,但一旦出现水肿、坏死,即成为细菌生长的良好培养基,极大地增加了继发感染的机会;(3)病期及坏死范围。SAP继发

感染发生率与病期的进展和坏死范围的扩大呈正相关改变;(4)其他因素。治疗SAP时各种侵入性操作如引流、灌洗,治疗性连续性静脉血液滤过等措施亦可导致一些不可低估的感染发生。

SAP继发感染多由革兰阴性菌引起,最常见者为大肠埃希菌、克雷伯杆菌和肠球菌,其他致病菌为葡萄球菌、假单胞菌、变形杆菌、链球菌、肠杆菌、类杆菌和厌氧菌。大量资料证实,从SAP感染的胰腺及胰周培养出的细菌多数为大肠和末端回肠常驻菌,依次为大肠埃希杆菌属、变形杆菌属和粪肠球菌属^[10]。真菌感染主要见于长期使用多种抗菌药物的患者,Isenmann等^[11]对77例感染性坏死的病原学检查结果,单菌感染占69%,以大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌居多;多菌感染占31%,以大肠埃希菌、肠球菌联合感染居多。因此抗菌药物治疗中一定要考虑到混合感染的存在。我院和武汉大学中南医院报道286例SAP患者发生感染者124例(43.4%),其中40例(32.3%)合并深部真菌感染。24例有真菌菌谱鉴定其病原学分布为珠菌20例(83.3%);毛霉菌4例(16.7%)^[12]。

2.2 SAP继发感染的发病机制

SAP继发感染是病原微生物、宿主和环境三大因素相互作用的结果,而免疫功能低下和腹腔内存在坏死病灶为其重要原因。且致病菌主要为肠源性条件致病菌,这与SAP存在的机体免疫力下降及肠屏障功能受损而导致肠道菌群移位有关^[13]。肠道黏膜屏障功能受到严重削弱后细菌得以突破肠黏膜而侵入机体,实验证明影响细菌移位的因素有3个:(1)肠道微生态失调,SAP时肠道功能发生改变如肠动力减弱,肠腔积液、积气,肠管扩张等,为肠道内细菌的过度繁殖创造了条件,引起以革兰阴性菌为主的肠道需氧菌过度增殖,而双歧杆菌和乳酸杆菌明显减少,破坏了肠道微生态的平衡;(2)宿主免疫防御功能削弱,胰腺炎患者的全身免疫系统尤其是T淋巴细胞功能下降,巨噬细胞吞噬功能低下,清除细

菌的能力下降;(3)肠黏膜屏障的破坏,SAP时存在着肠道血流减少和缺血再灌注损伤的现象,可直接损伤肠道组织,肠黏膜屏障受到损害,肠道通透性发生。SAP时,细菌及内毒素主要通过肠系膜淋巴结-胸导管-体循环轴途径发生移位,靶器官主要是已经受损的胰腺,从而导致胰腺坏死加重并继发感染。同时,机体产生和释放大量细胞因子及炎症递质,如氧自由基、蛋白酶和细胞因子,作用于肠道而加重肠黏膜损伤,削弱屏障功能。细菌一旦发生移位,可在多个脏器中形成继发性感染,甚至全身脓毒症,细菌和内毒素的协同作用,还将激活吞噬细胞,并释放出一系列具有损伤作用的炎症递质,触发细胞因子瀑布样连锁反应,导致诱发代偿性抗炎反应综合征(CARS)/全身炎症反应综合征(SIRS)失衡,炎症失控、加重并且扩散,发生MODS,危害极大^[14]。

3 抗菌药物应用方法与策略

3.1 SAP抗菌药物应用的原则

由于抗菌药物并不是通过血液途径到达坏死的胰腺组织,而是通过胰管和胰液的弥散,为此选择应用有效抗菌药物须遵循以下原则:(1)能够通过血-胰屏障;(2)能在胰腺组织中达到有效浓度;(3)能有效杀灭或抑制致病菌。在选用抗菌药物时,除了考虑药物能透过血-胰屏障,在胰腺中能到达治疗水平外,还要考虑药物在血液、胆汁及组织液中的浓度,因为感染不仅仅局限于胰腺内,还向周围组织扩散,形成败血症以及在胆道内早就存在感染等情况。

3.2 SAP抗菌药物应用的种类

抗菌药物在透过血-胰屏障时,首先要透过毛细血管内皮细胞层和基底膜,然后透过胰腺腺泡及导管的细胞膜而进入胰液。由于细胞膜含有较多量的脂类,故极性小、脂溶性高的抗菌药物较极性大、水溶性高者更易透过,抗菌药物的血清蛋白结合率、作为载体的结合蛋白分子量大小、抗菌药物的pH值均可影响其进入胰液^[15]。因此,在急性胰腺炎时,炎症影响细胞膜通透性改变,亦影响抗菌药物向胰液的透入。既然胰液中含有抗菌药物,胰组织中也应含有

抗菌药物,但胰液中的抗菌药物浓度能否代表胰组织中的浓度,经实验证明,胰组织和胰液中抗菌药物的浓度是平行的。各抗菌药物的胰组织渗透能力差别较大,姚有贵等^[16]报道8种抗菌药物透入犬胰组织能力的实验研究结果显示:头孢噻肟、氧氟沙星、丁胺卡那霉素、氧哌嗪青霉素、头孢哌酮、氨苄青霉素、甲硝唑和环丙沙星的胰组织渗透率由小到大依次为12%,19%,20%,46%,55%,63%,71%和132%。有学者^[17]发现胰腺部的炎症和感染会影响头孢噻肟的穿透力而不影响亚胺培南的胰组织浓度,后者是SPA继发感染的最有效的抗菌药物。影响抗菌药物在胰液及胰组织浓度的因素可能是:(1)抗菌药物的脂溶性及通过血胰屏障的能力;(2)胰腺坏死的严重程度;(3)抗菌药物与血清蛋白的结合力;(4)抗菌药物的pH值;(5)抗菌药物的血药峰浓度;(6)胰腺的分泌状态。目前已经证实可以透过血胰屏障的抗菌药物主要为第三代头孢菌素、哌拉西林、美洛西林、亚胺培南、喹诺酮类的氧氟沙星、环丙沙星、氯洁霉素、甲硝唑和替硝唑等。有的抗菌药物如四环素、庆大霉素、氨苄青霉素进入胰组织很少,不能形成有效的浓度。

对这些抗菌药物,应用中应该注意:(1)碳青霉烯类能覆盖多数革兰阴性菌、厌氧菌等,广谱、强效,耐药菌极少,但对铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌等敏感率极低;(2)第三代头孢为广谱抗菌药物,但长期应用易诱导产超广谱-内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌的产生头孢三嗪有在胆汁中形成不溶性结晶,并发生AP的报告,宜慎重使用;(3)喹诺酮类抗菌药物在胰腺坏死组织中能达到稳定的药物浓度,对革兰阴性菌抗菌活性较好,但对革兰阳性菌较差,且易致葡萄球菌耐药;(4)甲硝唑或替硝唑能较好地透过血-胰屏障,而且甲硝唑及替硝唑对厌氧菌有效且脂溶性大,目前公认可与(2)(3)类药物联合应用^[18];(5)氯洁霉素能杀革兰阳性及厌氧菌,0.16g,静脉用药,每2小时1次,用药后胰液中浓度达411mg/L,为血清高峰浓度的42%;(6)氟康唑对绝大多数念珠菌有效,可口服、静脉给药,且能通过血-脑屏障和血-胰屏障^[19];必要时可选用

两性霉素 B,两性霉素 B 虽可快速清除真菌,但并不能改善预后。

3.3 SAP 抗菌药物应用的策略

降阶梯治疗是 SAP 最为适宜的抗菌药物治疗策略,由于在发病的初期,对致病菌尚不甚了解,且多为混合感染,故应选择抗菌谱广、杀菌作用强大同时兼顾到厌氧菌的抗菌药物,初始治疗选用抗菌药物要有足够的抗菌覆盖面,通常这种经验性治疗疗程为 1 周,待病原菌检测结果及药敏结果出来后,再根据对病原菌的敏感程度调整抗菌药物的使用,即转入目标性治疗。进一步抗感染应根据病菌培养结果采用针对性治疗^[20],由于过长时间的广谱抗菌会促使真菌感染。有部分学者^[21]不同意用严格的时限来决定停药,他们认为只要患者全身中毒症状减轻,体温正常,即可果断停药;如果进入 SAP 后期,即胰腺脓肿和胰周囊肿及包裹性积液形成,在无继发性感染迹象的前提下,即可停用抗菌药物。

由于 Hayashi 等^[22]研究证实,静脉输入抗菌药物时胰腺局部的药物浓度仅为外周血的 40% 左右,而且下降很快,所以研究新的给药方式,提高胰腺组织内药物浓度成为目前 SAP 非手术治疗中的热点。目前新的给药方案有 Takeda 等(1996)^[23]提出的区域性动脉灌注,局部药物浓度可达静脉途径给药的 6 倍以上,并且保证抗菌药物等药物 100% 作用于靶器官。日本已将这种方法作为治疗 SAP 的标准治疗。成明富等^[24]在 CT 介导下进行穿刺术,通过抽吸、注入一定量抗菌药物治疗获得了成功,另外通过腹腔镜下行腹腔灌洗引流术也是一种新的抗菌药物给药方式。在行腹腔灌洗时,在灌洗液中加入敏感抗菌药物,可增加灌洗疗效。其它辅助性治疗方案尚包括选择性肠道去污染、使用蛋白酶抑制剂、加强营养支持治疗等。

4 结 语

由于 SAP 有 40% ~ 70% 有继发感染,故目前多主张发病初期预防性使用抗菌药物。选用抗菌药物时,需要遵循相应的原则及个体化用药方案,但如何联合使用抗菌药物、用药时间的长短、用药后继发真菌感染及抗菌药物耐药等问题仍需要受到临床医生的高度关注。

参考文献:

- [1] Schmid SW, Uhl W, Friess H, *et al.* The role of infection in acute pancreatitis [J]. *Gut*, 1999, 45 (2):311-316.
- [2] Uhl W, Warshaw A, Imrie C, *et al.* International Association of Pancreatology, IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2002, 2 (6):565-573.
- [3] Buchler MW, Gloor B, Muller CA, *et al.* Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(5):619-626.
- [4] Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, *et al.* A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1993, 176 (5):480-483.
- [5] Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4):CD002941.
- [6] Mitchell RMS, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis [J]. *Lancet*, 2003; 361(9367):1447-1455.
- [7] Bassi C, Falconi M, Talamini G, *et al.* Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(6):1513-1517.
- [8] Beger HG, Rau B, Isenmann R, *et al.* Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2005, 5(1):10-19.
- [9] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案) [J]. *胰腺病学*, 2004, 4(1):35-38.
- [10] Radman I, Kovacevic-MJ, Aurer I, *et al.* Surgical resection in the treatment of primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: retrospective study [J]. *Croat Med J*, 2002, 43 (5):555-560.
- [11] Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup [J]. *Pancreas*, 2001, 22(3):274-278.
- [12] 何跃明,吕新生,黄建华,等.重症急性胰腺炎合并深部真菌感染(附40例报告) [J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(3):135-138.

- [13] Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, *et al.* Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (12):2524-2536.
- [14] Minnen VPA, Timmerman HM, Lutgendorff F, *et al.* Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 2007, 141(4):470-480.
- [15] Brattstrom C, Malmberg AS, Tyde NG. Penetration of clindamycin, cefoxitin, and piperacillin to pancreatic juice in man [J]. *Surgery*, 1988, 103(5):563-567.
- [16] 姚有贵,林琦远,蒋力生,等.8种抗菌药物透入犬胰组织能力的实验研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 1999, 6(2):76-78.
- [17] Foitzik T, Hotz HG, Kinzig M, *et al.* Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis [J]. *Gut*, 1997, 40(4):526-530.
- [18] Gebhardt C. Pancreaticojejunal anastomosis. Indication, technique and results [J]. *Zentralbl Chir*, 2001, 126(Suppl 1):29-31.
- [19] Shrikhande S, Friess H, Issengger C, *et al.* Fluconazole penetration into the pancreas [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(9):2569-2571.
- [20] Hartwig W, Werner J, Muller CA, *et al.* Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(4):429-435.
- [21] Hartwig W, Maksin SM, Foitzik T, *et al.* Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(3):481-487.
- [22] Hayashi J, Kawarada Y, Isaji S, *et al.* Therapeutic effects of continuous intrasplenic antibiotic infusion in experimental acute necrotizing pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1996, 13(2):184-192.
- [23] Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, *et al.* Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Am J Surg*, 1996, 171(4):394-398.
- [24] 成明富,李淑芳,丁涤飞,等. CT 引导下介入治疗胰腺炎 [J]. *放射学实践*, 2000, 15(3):183-184.