

高或吸入高浓度氧气时间太长,可引起氧气对气道的损伤,加重病情。一般给氧应控制在 $<60\%$ 氧浓度才可避免损害气道。潮气量的设置一般为 $10\sim 12\text{ ml/kg}$ 体重。小潮气量通气($6\sim 8\text{ ml/kg}$ 体重)和相应的适度酸中毒被称为允许性高碳酸血症(permissive hypercapnia, PHC),在老年 ARDS 中较少采用。

2.3 呼吸末正压通气(PEEP) PEEP 可以扩张闭合的肺泡、促使渗入肺泡的水分向肺间质分布、增加肺的顺应性、提高氧分压。当吸氧浓度在 60% 而缺氧尚不能纠正时,持续提高吸氧浓度将导致氧中毒,可加用 PEEP。老年患者采用 PEEP 治疗须谨慎,可逐渐增加并密切注意其对动脉血氧张力的改善状态 and 可能的负面反应。ARDS 发生时往往在高浓度给氧情况下动脉血氧分压(PaO_2)很难达到 60 mmHg ,若经过采用 PEEP,初步能使 PaO_2 达到 60 mmHg 可视为合适,其后随着整体病情好转,缺氧将进一步改善。过高的 PEEP 可降低心输出量和其他脏器的血流灌注。

2.4 抗感染治疗 脓毒症、休克和创伤是 3 种常见的 ARDS 的始发基础病,因此感染往往是救治该综合征时必须面对的问题。老年 ARDS 病例给药抗感染尤应注意药物对老年脏器的可能毒副作用。笔者

曾遇到一例老年患者,经治医师按药品说明书给予患者 6 g/d 的第三代头孢类抗生素,不幸的是 2 d 后该患者肾功能严重受损,需要采用透析治疗。及时采取有关标本送检,高热患者在投用抗生素之前,应先期取血标本培养病原体。明确病原体有针对性地根据病原体对抗生素的敏感情况施治将会事半功倍。由于年老患者免疫力低下,有时不为医师注意的肺孢子虫病也会同时在 ARDS 时出现。

2.5 重视老年患者的其他合并症 应视患者情况,及时补液、纠正电解质和酸碱失衡。严重缺氧和呼吸困难常使老年患者发生心肌供血失常或心力衰竭,应及时发现并处理,此外营养支持也不可忽视。感染存在时应确认患者是否兼有糖尿病。

对老年 ARDS 患者,即使有投用糖皮质激素的适应证也应非常慎重,须充分估计该激素的副作用。

总之,ARDS 是临床危重疾病,特别是老年患者更难救治,对于每一个具体病例都应弄清始发基本疾病,明确诊断、及时治疗,以期抢救成功。

参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会.急性呼吸窘迫综合征诊治规范(草案).中华结核和呼吸杂志,2000,23:203.

·专题笔谈·

老年肺部感染常见致病菌耐药现状及防治对策

俞森洋

老年肺部感染的常见致病菌,其中革兰阳性球菌有:肺炎链球菌、葡萄球菌;革兰阴性杆菌有:大肠埃希菌、克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、不动杆菌等。近年对各种抗生素的耐药率均有显著增加,导致了肺部感染的严重危害和抗感染治疗的成功率下降。面对这种严峻形势,我们必须积极寻找防治对策^[1,2]。

1 革兰阳性球菌中主要的耐药菌^[1,3-6]

1.1 耐青霉素的肺炎链球菌 (penicillin resistant

streptococcus pneumoniae, PRSP)^[1,2,5] 1967 年澳大利亚首先发现 PRSP,此后世界各国相继报道,近年尤有增加趋势。2002 年文献报道了肺炎链球菌中 PRSP 在部分国家的发生率:法国 35.8% ,德国 2.4% ,意大利 30.2% ,英国 20.7% ,美国 20.7% ,澳大利亚 33% ,日本 27.8% ,西班牙 55% ,匈牙利高达 58% 。2002~2003 年据北京、上海、广州、武汉、沈阳、浙江等地的 7 个医院 414 例肺炎链球菌的试验结果,高度耐药 (PRSP) 的发生率为 22.7% ,中度耐药 (PISP) 为 23.7% 。

PRSP 的耐药机制主要是细菌青霉素结合蛋白 (penicillin-binding protein, PBP) 的改变所致,与质粒介导的 β 内酰胺酶无关。PRSP 除对青霉素耐药外,还对红霉素、洁霉素、复方新诺明等耐药。针对

收稿日期:2004-04-20

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南楼呼吸科

作者简介:俞森洋,男,1947 年 1 月生,浙江省永康市人,教授,主任医师,博士生导师,科主任。Tel:010-66939623

PRSP 的抗生素治疗,可根据药敏试验的结果来选择。一般可选用第 2、3 代头孢菌素,对高度耐药菌株需选用万古霉素或亚胺培南,对中度耐药菌株也可使用大剂量青霉素。近年已用于临床的奎奴普汀/达福普汀(quinupristin/dalfopristin, synergid)对 PRSP 有良好抗菌作用。

1.2 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase negative staph, MRCNS)^[3,6] MRCNS 通常指表皮葡萄球菌和中间型葡萄球菌等。以前常将凝固酶阴性菌视为污染菌而非真正致病菌。现已证明 MRCNS 作为条件致病菌,其致病力虽较低,但在某些情况下具有重要的临床意义。近年来发现由 MRCNS 引起的感染日渐增多,中国细菌耐药监测研究组于 2003 年报道,表皮葡萄球菌对青霉素 G 的耐药率为 66.2%,对甲氧西林的耐药率为 33.8% (51/151),尤其是院内感染。它对多种抗生素耐药。近年来广泛应用大静脉导管,导致导管相关感染的增多,其致病菌多为 MRCNS。

判断 MRCNS 是否为真正致病菌,应结合患者的具体情况来分析。如果连续 2 次或多次培养有 MRCNS,则污染菌的可能较少。血培养结果比痰培养要可靠。MRCNS 血培养阳性还应有临床感染的证据,如发热,血象增高等。痰菌阳性应与胸部 X 线的改变相结合才能诊断肺炎。治疗首选万古霉素或去甲万古霉素,若非耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE),也可用耐酶青霉素来治疗。

1.3 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin resistant staph aureus, MRSA)^[4,6] 1959 年甲氧西林、苯唑西林等耐青霉素酶的抗生素问世,使金黄色葡萄球菌感染的治疗有了转机,但两年后即有 MRSA 的报道。近 10 年来,MRSA 感染的发生率逐渐增加,已遍布全世界。据李家泰等^[6](代表中国细菌耐药监测研究组)2003 年报道,目前我国 MRSA 检出率为 37.4% (89/238)。

MRSA 的严重性,在于它不仅对甲氧西林耐药,而且对临床上目前使用的大多数抗生素均耐药,如对头孢菌素的耐药率达 40% ~ 70%,对氟喹诺酮类耐药率可达 80%。治疗 MRSA 感染,首选万古霉素,为增强杀菌效果,万古霉素也可与庆大霉素或利福平联合应用。万古霉素有肾毒性,老年人应慎用,应按肌酐清除率来选择剂量,且疗程不宜过长。替考拉宁亦属糖肽类抗生素,其抗菌谱和抗菌活性与万古霉素相似,而不良反应较万古霉素为低,因此对 MRSA 感染,可作为万古霉素的替代用药。此外,奎

奴普汀/达福普汀对 MRSA 也有良好的抗菌活性。

2 革兰阴性杆菌中主要的耐药菌^[3~9]

广东省老年医学研究所对住院老年患者标本分离的 2156 株菌株进行了菌种鉴定和 20 种抗菌药物体外药敏试验。结果显示,革兰阴性杆菌占 69.6%,其中肠杆菌科细菌占 38.5%,主要是大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌和阴沟肠杆菌;非发酵菌占 31.1%,主要是铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌。药敏结果显示,引起老年人感染的这些常见致病菌耐药率均很高。

2.1 产超广谱 β 内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)的肠杆菌科细菌^[6,7,9] ESBLs 最常见于肠杆菌科细菌,如大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌,也可见于变形杆菌属、普罗威登菌属和肠杆菌属细菌。ESBLs 产生株引起医院内感染是一个全球性问题。在国内大多数地区,大肠埃希菌中 ESBLs 的检出率为 15% ~ 40%,肺炎克雷伯杆菌中 ESBLs 的检出率为 20% ~ 50%,少数经济发达地区高达 70%^[5]。ESBLs 产生株可引起医院感染的暴发流行,控制措施包括防止交叉感染和严格限制第 3 代头孢菌素的使用等。近年还发现能水解头孢噻肟的 ESBLs,这类酶可被三唑巴坦所抑制,但舒巴坦、克拉维酸不能抑制。

ESBLs 可水解包括第 3、4 代头孢菌素在内的大多数 β -内酰胺类抗生素,但对碳青霉烯类、头霉素类、氧头孢烯类抗生素通常稳定,克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦等酶抑制剂对其部分有效。

目前尚没有条件检测细菌 ESBLs 的医院,可根据细菌培养及其药敏结果怀疑 ESBLs 的存在:(1)细菌属肠杆菌科,尤其是大肠埃希菌、克雷伯杆菌;(2)对一个或多个 3 代头孢菌素耐药或中介;(3)常伴有对氨基糖苷类、喹诺酮类耐药;(4)对亚胺培南敏感。遇以上耐药特征应高度怀疑细菌产 ESBLs。治疗产 ESBLs 细菌感染,可选用碳青霉烯类(如亚胺培南,美洛培南等)和头霉素类(头孢美唑、头孢西丁)。近年开始应用的 β -内酰胺类/酶抑制剂(如哌拉西林/三唑巴坦,头孢哌酮/舒巴坦等),如果体外试验敏感,也有较好疗效。

2.2 产 AmpC 酶的革兰阴性菌^[1,4,5] AmpC 酶是染色体介导的 β -内酰胺酶,常见于肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙雷菌属、铜绿假单胞菌属和蜂房哈夫尼亚菌。产生 AmpC 酶的细菌对头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松、头孢西丁、头孢替坦等耐药。克拉维酸、舒巴坦、

三唑巴坦等 β -内酰胺酶抑制剂均不能抑制 AmpC 酶。

所有革兰阴性杆菌在抗生素治疗过程中都会诱导产生 AmpC 酶,但产量差异很大。肠杆菌属细菌是高产 AmpC 酶的细菌,会给临床造成危害。国外报道有 30% ~ 50% 肠杆菌属细菌、弗劳地枸橼酸菌、沙雷菌属高产 AmpC 酶。对产 AmpC 酶细菌的治疗,在 β -内酰胺类抗生素中只有碳青霉烯类与第 4 代头孢菌素有效,对氨基糖苷类、氟喹诺酮类的敏感率也在 70% 以上。有学者认为当血中分离出肠杆菌属细菌时,不管其体外试验结果怎样,都应尽量避免使用第 3 代头孢菌素来治疗。其理由是,即使是对第 3 代头孢菌素敏感的细菌,在治疗过程中也会筛选出产 AmpC 酶细菌,导致耐药和治疗失败。对目前临床应用的酶抑制剂(克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦)效果不佳。如果细菌产 AmpC 酶和 ESBLs,则只有选用碳青霉烯类才有较好效果。

2.3 铜绿假单胞菌的耐药与对策^[3,5,9] 据王辉等^[9]代表中国医院内病原菌耐药监测网(NPRS)的报告,全国 32 家医院分离的 4450 株非发酵糖细菌中,铜绿假单胞菌占 46.9%。它对 11 种常用广谱抗生素的敏感性都在下降。亚胺培南、头孢他啶的敏感性从 1994 年的 96.1% 和 92.0% 分别降至 2001 年的 75.0% 和 79.0%。敏感性降低最明显的是替卡西林/克拉维酸,从 1994 年 83.0% 降至 58.0%,其他抗生素的敏感性也降低 2% ~ 10%。

据国内外多项研究显示,铜绿假单胞菌是医院内肺炎,尤其是呼吸机相关肺炎的首位病因,其耐药率的明显增加已成为老年肺炎增加死亡率的严重威胁。铜绿假单胞菌产生耐药机制有多种,如产 β -内酰胺酶,膜通透性改变与主动外排等。防治对策主要有:(1)对于多药耐药菌引起的严重肺炎主张 2 种以上有效抗生素联合应用,如对铜绿假单胞菌敏感的头孢菌素(或广谱青霉素类)加一种氨基糖苷类或喹诺酮类(环丙沙星);(2)对建立人工气道、支气管扩张等,气道有铜绿假单胞菌长期定植者,可给予妥布霉素或庆大霉素的雾化吸入或气管内滴药;(3)慢性铜绿假单胞菌感染易产生生物被膜,从而躲避杀菌剂的作用,给予大环内酯类或某些喹诺酮类抗生素可破坏生物被膜,增强敏感抗生素的杀菌作用。

2.4 嗜麦芽窄食单胞菌的耐药与对策^[1,9] 近年的临床细菌学发现,嗜麦芽窄食单胞菌在医院内感染的病原中占有日益重要的地位。嗜麦芽窄食单胞菌为条件致病菌,该菌产生 β -内酰胺酶,对多种 β -内酰胺类抗生素,包括碳青霉烯类抗生素(亚胺培南)均

耐药,故临床治疗十分困难。临床上常发生于有严重基础疾病,如白血病、免疫功能抑制等的患者,或既往应用广谱抗生素者。北京解放军总医院罗燕平等对该院从临床标本中分离的 131 株嗜麦芽窄食单胞菌耐药性进行了分析,K-B 法测试的 14 种抗生素结果表明:嗜麦芽窄食单胞菌对大多数 β -内酰胺类抗生素耐药,如对青霉素类、头孢曲松、头孢噻肟、亚胺培南几乎 100% 耐药,这与其产金属 β -内酰胺酶和头孢菌素酶有关。这两种酶可被同时诱导,从而表现为对几乎所有 β -内酰胺类抗生素耐药。对庆大霉素、阿米卡星也呈现出较高的耐药性。对环丙沙星耐药率最低,但耐药菌和中度敏感菌数量呈逐年递增趋势;复方新诺明、多西环素是目前首选抗嗜麦芽窄食单胞菌感染的药物,复方新诺明的耐药性在过去几年中无明显变化,一直保持在 25% 左右。

2.5 不动杆菌属的耐药与对策^[1,9] 不动杆菌属是医院内感染的致病菌,尤其在院内肺炎中比较常见。不动杆菌的抗菌药物耐药性近年有增加趋势,细菌发生的耐药机制主要是获得 ESBLs。北京协和医院陈民钧等对 55 株(北京)/99 株(全国)不动杆菌做 5 种强效抗生素的体外抗菌活性试验显示:只有碳青霉烯类抗生素(美洛培南、亚胺培南)高度敏感,敏感率为 92% ~ 96%,可作为经验性治疗的首选药。而对 3 代头孢(头孢他啶)、4 代头孢(头孢吡肟)、酶抑制剂(舒普深)以及氟喹诺酮(环丙沙星)均只有低于 80% 的敏感性,不宜作为经验性治疗的首选药物。

参考文献

- 1 俞森洋.肺部感染常见致病菌耐药现状及防治对策.世界医学杂志,2002,6:5-6.
- 2 Low DE. Trends and significance of antimicrobial resistance in respiratory pathogens. Curr Opin Infect Dis,2000,13:145-153.
- 3 Poutsika DD. Antimicrobial resistance in the chronically critically ill patients. Clin Chest Med,2001,22:87-103.
- 4 张永信.我国抗菌药物临床应用中值得注意的若干问题.中华医学杂志,2003,83:353-354.
- 5 中华医学杂志编辑委员会.第二届全国细菌耐药性与抗感染化疗药物临床应用学术会议纪要.中华医学杂志,2003,83:362-364.
- 6 李家泰,李耘,王进.中国医院和社区获得性感染革兰阳性球菌耐药性监测研究.中华医学杂志,2003,83:365-374.
- 7 林庆安,罗文炯,修清玉,等.上海部分地区肠杆菌科细菌产超广谱 β -内酰胺酶情况及药敏监测.中华结核和呼吸杂志,2000,23:420.

- 8 陈民钧,王辉.中国重症监护病房革兰阴性菌耐药性连续 7 年监测研究.中华医学杂志,2003,83:375-381.
- 9 王辉,陈民钧.1994~2001 年中国重症监护病房非发酵糖细菌的耐药变迁.中华医学杂志,2003,83:385-390.

·专题笔谈·

老年慢性阻塞性肺部疾病诊治的新进展

赵鸣武

老年慢性阻塞性肺部疾病(COPD)是一种常见、严重影响人民群众健康而受到世界范围重视的疾病,它主要发生在老年。据 1965~1998 年监测,美国冠心病、中风的病死率逐年下降(分别降低 59% 及 64%),但 COPD 的病死率却上升达 163%,COPD 已成为美国第 4 位的死亡原因。在亚太地区,根据 COPD 发病率估计模型推算,30 岁以上人口患病率为 6.3%。我国在上世纪 90 年代调查,15 岁以上农村人口 COPD 患病率约为 3%,40 岁以上人口患病率更高。因此 COPD 被认为是一公共卫生问题,需要予以高度重视。

1 定义

虽然 COPD 这一名称已广泛应用,但长期以来 COPD 的定义并不十分明确。通常将慢性支气管炎、肺气肿归于 COPD,也有将支气管哮喘认为属于 COPD 范畴。1995 年以来,澳大利亚、加拿大、美国以及欧洲等先后制定了 COPD 诊治指南,对其定义进一步阐述为:COPD 是具有气流阻塞特征的慢性支气管炎或(和)肺气肿,支气管哮喘不属于 COPD。此后,美国心肺血液研究所(NHLBI)及 WHO 又组织专家委员会制定慢性阻塞性肺部疾病防治全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD),于 2001 年发表。GOLD 提出:COPD 是一种具有气流受限特征的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展,与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。同时还认为,咳嗽、咳痰常先于气流受限多年存在,但不是所有咳嗽、咳痰症状者均会发展为 COPD,这些患者可视为 COPD 高危期。此外,

也有一部分患者仅有气流受限而无咳嗽、咳痰症状。从 GOLD 所提出的定义可以看出,COPD 是以气流受限这一病理生理改变为主要特点的疾病,未出现气流受限而仅有咳嗽、咳痰症状者不属于 COPD,以往文献都称为慢性支气管炎,而在此定为 COPD 的高危期。对于这一新观点,我国呼吸病学界于 2002 年制定的 COPD 诊治指南中得到认同,但同时认为,慢性支气管炎、肺气肿的名称和定义仍可保留。

2 诊断标准及严重程度分级

肺功能是制定气流受限的主要标准,吸入支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 70\%$ 和 $FEV_1\%$ 预计值 $< 80\%$ 为确定气流不完全可逆的指征。

为便于临床评估 COPD 的严重程度,通常以通气功能指标作为参考指征。一秒钟用力呼气容积预计值百分比($FEV_1\%$ 预计值)是判定气流受限程度的一种稳定指标, FEV_1/FVC 是气流受限一个较敏感的检测指标。不同国家(地区)的指南根据 $FEV_1\%$ 预计值提出了自己的 COPD 分级标准,2001 年 GOLD 的分级标准得到我国的认同,对这一分级标准在 2003 年 GOLD 又作了一些修改(表 1)。

$FEV_1\%$ 预计值对 COPD 的诊断具有重要价值,不仅可确定气流受限的程度,而且可预计患者的生存率,反映健康状况、观察治疗效果,但近来除强调其重要意义外,还要注意其他一些指标以更全面的了解 COPD 疾病的进展、治疗效果和预后:吸气量可反映 COPD 通气功能紊乱;CT 肺密度测定发现肺气肿的进展;6 min 步行距离(6MWD)可测定 COPD 患者的耐力;标准健康状况问卷可反映患者症状改善的水平。此外有专家提倡建立多种参数分级系统以全面估计患者的症状、气流阻塞、营养、运动耐力等。

收稿日期:2004-05-14

作者单位:100083 北京市,北京大学第三医院呼吸内科

作者简介:赵鸣武,男,1935 年 11 月生,安徽省芜湖市人,教授。

E-mail:ZhaoMW@bjmu.edu.com