

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9638. 2013. 05. 023

· 综述 ·

预防留置导尿管相关感染研究进展

Research advances in prevention of catheter-associated urinary tract infection

袁展望(YUAN Zhan-wang), 李武平(LI Wu-ping), 刘冰(LIU Bing), 孙惠英(SUN Hui-ying)

(第四军医大学第一附属医院西京医院, 陕西 西安 710032)

(Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[关键词] 留置导尿管; 医院感染; 导尿管相关性泌尿道感染; 危险因素; 感染控制

[中图分类号] R181.3⁺2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2013)05-0397-04

导尿管相关性泌尿道感染(catheter-associated urinary tract infection, CAUTI)是常见的医院感染类型,可导致高发病率和死亡率。每年有超过 100 万患者发生泌尿道感染,占有医院和疗养院感染的 40%,其中 80%是医院感染^[1-3]。其发病率高,治疗费用也很高。在美国,每年平均有 4.24~4.51 亿美元用于治疗此类感染^[4]。导尿管相关性菌血症每例治疗费用大约 2 900 美元^[1]。Kunin 等^[5]对 1 540 所疗养院的调查结果显示,留置导尿管的患者在住院期间发生泌尿道感染的危险性是未留置导尿管患者的 3 倍。留置导尿管时间 < 1 周的患者可避免感染,但对于留置导尿管数月甚至数年的老年人或伤残患者,感染是不可避免的。近年来,国内外学者在感染相关因素等方面进行了大量研究,现总结如下。

1 CAUTI 危险因素

1.1 患者自身因素 由于老年患者身体各系统免疫功能逐渐下降,留置导尿管不仅破坏尿道上皮的正常防御功能,还刺激尿道和膀胱,导致残余尿量增加,使感染概率增高。其中伴有慢性疾病的患者是高度易感人群,如糖尿病、营养不良、肾衰竭等患者。在 65~85 岁人群中,膀胱排空受损多继发于前列腺肥大、中风或糖尿病^[6],残余尿量增多为病原菌生长提供了有利条件。女性患者的尿道生理学特点,使

其更易发生感染。笔者认为,留置导尿时应考虑患者的基础疾病和实际情况,制订出个体化的留置导尿方案。

1.2 闭式导尿系统管腔内因素 腔内感染途径主要来自于导尿管腔、膀胱冲洗和集尿袋。留置导尿管为尿路病原菌提供了黏附表面,病原菌通过细胞分裂,促使更多的浮游细菌附着,并分泌细胞外基质(EPS),形成细菌被膜^[7]。导尿管管腔为生物被膜的生长提供了理想环境,2 周后,管腔可出现细菌定植,随着时间延长还会出现感染症状。

1.2.1 导尿管腔 体外试验证明,大多数生物被膜包含多种菌群,最多可达 5 种,其厚度范围为(105 ± 16)~(246 ± 67) μm^[8],能够引起慢性、持续性、难治性感染。目前,最棘手的是奇异变形杆菌形成的结晶被膜。位于气囊周围和导尿管尖端的被膜能引起膀胱和尿道上皮的损伤,放气时,结晶碎片脱落进入膀胱,易形成结石;附着于导尿管表面的结晶物质可导致导尿管阻塞。英国社区一项前瞻性研究^[9]显示,467 例留置导尿管患者在 6 个月后有 506 例次急诊记录,其中大部分是因导尿管阻塞前来就诊。(1)物理因子:电镜扫描可观察导尿管表面结构和粗糙程度。乳胶导尿管表面较粗糙,存在像火山口或裂隙样的小孔;硅聚酮导尿管表面较前者光滑,但也存在条纹状结构。在实验中,将灌流奇异变形杆菌的导尿管在不同周期从膀胱模型中拔除,在电镜下

[收稿日期] 2012-12-10

[作者简介] 袁展望(1986-),女(汉族),陕西省户县人,护师,主要从事医院感染控制与重症监护研究。

[通讯作者] 李武平 E-mail:liwuping@fmmu.edu.cn

观察,2 h 内,细菌聚集在小孔处生长,随着尿液 pH 值的升高,结晶被膜形成,并不断生长和扩大,常常在小孔处或气囊区域发生堵塞^[10]。(2)化学因子:Brisset 等^[11]指出,疏水细胞更易定植在疏水表面和碱性尿液中。平行板流动细胞实验中,当流动尿培养、光滑度、平整度、聚合物薄膜条件一定时,尿液的 pH 值是决定细菌黏附的主要影响因素^[12]。Mathur 等^[13]一项前瞻性研究显示,泌尿道奇异变形杆菌感染患者导尿管阻塞的时间在 2~98 d。Choong 等^[14]发现,导尿管因结晶被膜阻塞的患者,结晶沉淀 pH 值(尿 pH_n)平均值为 7.58,尿 pH 平均值为 7.85。这说明如果 pH 值高于 pH_n 值,导尿管会有结晶形成。pH_n 值越高,结晶被膜覆盖就越缓慢,导尿管阻塞时间延迟。pH_n 每周的数值是不同的,研究者建议对 pH_n 值进行处理,使 pH_n 值高于 pH 值,可预防导尿管结晶被膜覆盖^[13]。临床实践中,应尽量选择表面光滑的导尿管;对于长期留置导尿管的患者,应定期监测其尿液成分及 pH 值,以便及早发现导尿管阻塞,及时拔除或更换导尿管。

1.2.2 膀胱冲洗 上世纪 70 年代,美国研究^[15]指出,膀胱冲洗对预防感染并无益处,常规不予冲洗,仅在有阻塞的情况下冲洗。孙慧英等^[16]将 120 名长期留置导尿管患者分为 4 组,进行不同频次的膀胱冲洗,结果显示,不冲洗组感染率(13.33%)与 1 次/周组或特殊情况下冲洗组的感染率(13.33%)接近,但较 2 次/d 组(56.67%)、1 次/d 组(36.67%)低。因此,应避免不必要的膀胱冲洗,鼓励患者多喝水,自行排尿,保证尿量达到 50~100 mL/h^[17],起到生理性冲刷作用。必须进行膀胱冲洗时,应严格执行无菌操作。

1.2.3 集尿袋 集尿袋感染主要是由于排空尿袋尿液或更换尿袋时,操作者未正规操作或操作前未洗手引起。应加强操作人员的手卫生意识、勤洗手或在操作时使用一次性手套,防止交叉感染。留取少量尿液检查时,应用消毒剂消毒尿管末端,再用无菌注射器抽吸;留取大量尿液检查时,应从集尿袋中取样^[18]。目前,临床多采用抗反流引流袋,以避免倒流尿液污染,引起感染。

1.3 闭式导尿系统管腔外因素 腔外感染途径主要由于会阴部或尿道口污染,导致细菌从尿道口沿着导尿管、尿道表面上行引起。

1.3.1 导尿操作 导尿时无菌操作不正确或消毒不严格均会导致泌尿系统的感染。Barford 等^[19]研究表明,在插入导尿管时尿管尖端的污染是细菌进

入膀胱的一个可能途径。因此,导尿时严格执行无菌操作,注意尿道口及周围皮肤的消毒,是预防感染最直接有效的方法。

1.3.2 局部护理 冷晓辉等^[20]将 120 例留置导尿管的患者分组,分别采用清水清洁和 0.05%碘伏消毒尿道口,结果显示,两组泌尿道感染发生率差异无统计学意义。李慧^[21]研究显示,尿道口护理使用生理盐水和 0.05%碘伏,对感染没有显著性影响,且清水擦洗提高了患者的舒适度。Jeong 等^[22]选取 97 名重症监护室(ICU)患者,分别采用肥皂水、皮肤清洁剂、碘伏和生理盐水行会阴部护理,结果各组间差异无统计学意义。笔者认为,采用刺激性小的清水或生理盐水保持局部清洁,效果更优于低效消毒剂。

2 病原菌检测

吕冬梅等^[23]对 379 例 CAUTI 患者病原菌进行检测,其中革兰阳性菌占 34.9%,主要为肠球菌属;革兰阴性菌占 31.2%,主要为大肠埃希菌;真菌占 33.9%,主要为白假丝酵母菌。近年来,真菌感染率明显增高,可能与长期应用广谱抗菌药物,不规范用药有关。

Drusano 等^[24]采用 4 项参数测定抗菌药物在人群应用的合理计量:(1)临床分离菌株的最低抑菌浓度;(2)药代动力学分析;(3)药效学分析;(4)抗菌药物的蛋白结合率。后两者是抗菌药物固有的,属于常量。因此,前两者成为用药的决定因素。目前,我们建议合理使用抗菌药物,根据尿培养和药敏结果,结合抗菌药物的药代动力学/药效学(PK/PD),适时调整抗菌药物的剂量和频次,规范使用抗菌药物,达到临床治疗效果。

3 新技术

随着生物被膜的发现和不断研究,各种抑制或者分解生物被膜的新型导尿管不断涌现。

水凝胶是高分子化合物,能在导管表面形成一层薄水膜,是细菌黏附的潜在屏障,降低了革兰阳性菌和革兰阴性菌的黏附力。由于对其使用存在争议,还没有充分的证据支持和推荐使用此类导尿管。鉴于前者未被广泛使用,抗菌药物浸润类导尿管受到青睐,主要有庆大霉素、诺氟沙星和呋喃西林。庆大霉素在体外的抗菌活性可维持 7 d,在体内可维持 5 d,适用于短期留置导尿者^[25]。诺氟沙星是疏水

性抗菌药物,抑菌谱广、时间久(达 10 d),常用于长期留置导尿管者^[26]。呋喃西林在体外对革兰阳性和革兰阴性杆菌均有活性,当留置导尿管时间为 5~7 d 时,使用涂覆有呋喃西林导尿管患者的导尿管相关性感染率显著低于使用普通导尿管的患者^[27]。由于受到抗菌策略和导管材料的限制,这些新型导管也未广泛应用于临床,但却为预防感染提出了新的方向。

Nowatzki 等^[28]研究指出,有释放水杨酸聚合物涂层的导尿管能够抑制 60% 大肠埃希菌和 50% 变形杆菌被膜的生长,前者抑制时间长达 11 d,后者 ≥ 5 d。目前,正通过改变其他因素,如聚合物的成分等,以寻求能够抑制被膜生长(≥ 30 d)的新型导尿管,更好地适用于临床。

除了此类新型导尿管外,国内外均报道其他新技术,如间歇性导尿术、阴茎套尿管、耻骨上导尿管和尿道支架。但由于这些技术适用范围较窄,对预防长期留置导尿管者(> 28 d)的感染,无显著性效果,因此在临床还未广泛应用。

4 展望

综上所述,CAUTI 由多种因素引起,各因素之间密切相关,预防感染最直接有效的措施是避免导尿管插入术或及时拔除导尿管。对于长期留置导尿管者,应严格执行无菌导尿操作,插管前彻底消毒尿道口。膀胱冲洗已不是预防感染的必要操作。国内文献在尿管局部护理、尿管固定、集尿袋更换时间方面无统一标准。

目前,生物被膜成为导管相关性感染研究的热点,通过延缓被膜形成或加速其分解,能够显著降低感染率,缩短住院时间,提高抗菌药物治疗效果。近几年,兴起的抗感染导管材料,已成功应用于中心静脉导管,同时,也不断有留置导尿管方面的研究。在抗菌药物应用方面,应根据药物的 PK/PD,结合尿培养和药敏试验结果慎重用药,预防抗菌药物耐药突变菌株的出现。总之,降低 CAUTI 发生率需要从多方面进行预防,有待进一步探讨系统性的预防、监测措施,尤其是对尿液 pH 值及导尿管生物被膜生长状况的监测。

[参考文献]

[1] Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-

- related bacteriuria[J]. Am J Infect Control, 2000, 28(1): 68-75.
- [2] Tambyah P A, Maki D G. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(5): 678-682.
- [3] Stamm W E, Hooton T M. Management of urinary tract infections in adults[J]. N Engl J Med, 1993, 329(18): 1328-1334.
- [4] Jarvis W R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996, 17(8): 552-557.
- [5] Kunin C M, Douthitt S, Dancing J, et al. The association between the use of urinary catheters and morbidity and mortality among elderly patients in nursing homes[J]. Am J Epidemiol, 1992, 135(3): 291-301.
- [6] Smith P W, Bennett G, Bradley S, et al. SHEA/APIC Guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility[J]. Am J Infect Control, 2008, 36(7): 504-535.
- [7] Pratt L, Kolter R. Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili[J]. Mol Microbiol, 1998, 30(3): 285-293.
- [8] Dohnt K, Sauer M, Müller M, et al. An in vitro urinary tract catheter system to investigate biofilm development in catheter-associated urinary tract infections[J]. J Microbiol Methods, 2011, 87(3): 302-308.
- [9] Kohler-Ockmore J, Feneley R C. Long-term catheterization of the bladder: prevalence and morbidity[J]. Br J Urol, 1996, 77(3): 347-351.
- [10] Stickler D, Young R, Jones G, et al. Why are Foley catheters so vulnerable to encrustation and blockage by crystalline bacterial biofilm? [J]. Urol Res, 2003, 31(5): 306-311.
- [11] Brisset L, Vernet-Garnier V, Carquin J, et al. In vivo and in vitro analysis of the ability of urinary catheter to microbial colonization[J]. Pathol Biol (Paris), 1996, 44(5): 397-404.
- [12] Stickler D J, Lear J C, Morris N S, et al. Observations on the adherence of *Proteus mirabilis* onto polymer surfaces[J]. J Appl Microbiol, 2006, 100(5): 1028-1033.
- [13] Mathur S, Suller M T, Stickler D J, et al. Prospective study of individuals with long-term urinary catheters colonized with *Proteus* species[J]. BJU Int, 2006, 97(1): 121-128.
- [14] Choong S, Wood S, Fry C, et al. Catheter-associated urinary tract infection and encrustation[J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 17(4): 305-310.
- [15] Warren J W, Platt R, Thorns R J, et al. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary tract infections[J]. N Engl J Med, 1978, 299(11): 570-573.
- [16] 孙慧英, 李武平, 宋向阳, 等. 留置导尿管患者膀胱冲洗频率的研究[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(34): 4208-4210.
- [17] Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen T E, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections [J]. J Antimicrob Agents, 2008, 31(1): S68-78.

偶然发现的,其体外稳定性较好,检测快速、方便,具备较高的灵敏度和特异性,在诊断细菌感染方面的特异性、敏感性优于传统诊断指标^[4];且不受标本数量和特殊设备限制,较适合急诊、儿科、ICU 等科室患者的诊断。本院于 2009 年开展 PCT 实验室检测,采用的是半定量胶体金免疫结合法,半定量法检测需要肉眼观察色带,不同操作者判断的结果有可能不同,存在一定的局限性。生理情况下,甲状腺 C 细胞可产生极少量的 PCT,健康人的血清 PCT 水平通常检测不到^[5]。在细菌感染时,除甲状腺外,肝脏的巨噬细胞和单核细胞,肺、肠道组织的淋巴细胞及内分泌细胞都能合成分泌 PCT,此时血清 PCT 水平会明显升高^[6]。而对于无菌性炎症反应、过敏反应、肿瘤或自身免疫性疾病、局部或轻症感染,PCT 仅有轻度反应。血清中的 PCT 非常稳定,收集标本 24 h 后 PCT 浓度在室温下约下降 12%,40℃时下降 6%。Dandona 等^[7]认为细菌内毒素是诱导 PCT 产生的最主要刺激因子,病毒感染时由于病毒不能释放内毒素,PCT 或仅轻度升高。按文献^[2]报道以 PCT \geq 0.5 ng/mL 为阳性阈值,本研究中细菌感染组 98 例患儿有 93 例 PCT 为阳性,敏感性高达 92.86%;非细菌感染组患儿仅有 7 例 PCT 值在 0.5~2.0 ng/mL,无 $>$ 2.0 ng/mL 者。

本研究细菌感染组在 PCT、CRP、WBC 计数及中性粒细胞百分比方面显著高于非细菌感染组 and 对照组 ($P<0.01$),因此上述炎症指标联合应用可为儿科医生对患儿病情的判断提供帮助。而上述各炎

症指标比较,细菌感染组的血清 PCT 检测敏感性、特异性、约登指数比 CRP、WBC 计数、中性粒细胞百分比高,说明 PCT 作为感染性疾病的一种检测指标,其预测效能是最高的。

综上所述,血清 PCT 检测快捷、敏感、准确、经济,非常适合在儿童门诊推广,优于目前临床应用的炎症反应指标,在早期鉴别诊断感染性与非感染性疾病、细菌性与非细菌性感染,鉴别诊断细菌性和病毒性感染及原因不明性发热、合理指导抗菌药物应用等方面均有重要参考价值。本研究中无危重和死亡病例,在感染严重程度和预后方面未进行探讨,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 韩世良. 降钙素原 C-反应蛋白与新生儿感染性疾病早期诊断的相关性研究[J]. 现代医院,2010,10(Suppl):27-28.
- [2] 周银飞. 降钙素原检测对儿科 PICU 感染性疾病预后的评估价值[J]. 医学临床研究,2011,28(7):1260-1262.
- [3] 张莉,王彦欧. 降钙素原对老年患者脓毒症的诊断价值[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):360-361.
- [4] 施冰,林凌,姚瑾,等. 降钙素原和 C-反应蛋白在感染性疾病中的作用[J]. 福建医药杂志,2010,32(6):92-94.
- [5] 陈化禹,蔡钢强. 降钙素原生化特点和临床应用现状[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(10):1092-1094.
- [6] Carrol E D, Thomson A P, Hart C A, *et al.* Procalcitonin as a marker of sepsis[J]. Int J Antimicrob Agents,2002,20(1):1-9.
- [7] Dandona P, Nix D, Wilson M F, *et al.* Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab,1994,79(6):1605-1608.
- [18] Leone M, Garnier F, Avidan M, *et al.* Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units[J]. Microbes Infect,2004,6(11):1026-1032.
- [19] Barford J M, Anson K, Hu Y, *et al.* A model of catheter-associated urinary tract infection initiated by bacterial contamination of the catheter tip[J]. BJU Int, 2008,102(1):67-74.
- [20] 冷晓辉,庄红仙. 留置导尿管患者尿道口护理方法效果比较[J]. 护士进修杂志,2008,23(19):1086-1087.
- [21] 李慧. 生理盐水用于尿道口护理的效果观察[J]. 当代护士(学术版),2010,(09):83-84.
- [22] Jeong I, Park S, Jeong J S, *et al.* Comparison of catheter-associated urinary tract infection rates by perineal care agents in intensive care units[J]. Asian Nurs Res, 2010,4(3):142-150.
- [23] 吕冬梅,王涛,邱述玲,等. 泌尿道医院感染病原菌耐药性及临床的用药分析[J]. 药学与临床研究,2009,17(2):142-145.
- [24] Drusano G L, Preston S L, Hardalo C, *et al.* Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint[J]. Antimicrob Agents Chemother,2001,45(5):13-22.
- [25] Cho Y W, Park J H, Kim S H, *et al.* Gentamicin-releasing urethral catheter for short-term catheterization[J]. J Biomater Sci Polym Ed,2003,14(9):63-72.
- [26] Park J H, Cho Y W, Cho Y H, *et al.* Norfloxacin-releasing urethral catheter for long-term catheterization[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2003,14(9):951-962.
- [27] Lee S J, Kim S W, Cho Y H, *et al.* A comparative multicentre study on the incidence of catheter-associated urinary tract infection between nitrofurazone-coated and silicone catheters[J]. Int J Antimicrob Agents, 2004,24(1):S65-69.
- [28] Nowatzki P J, Koepsel R R, Stoodley P, *et al.* Salicylic acid-releasing polyurethane acrylate polymers as anti-biofilm urological catheter coatings[J]. Acta Biomater, 2012,8(5):1869-1880.

(上接第 399 页)