

表 2 治疗前后两组患者肝功能变化($\bar{x} \pm s$, $n=82$)

Tab 2 Change of hepatic function before and after treatment groups($\bar{x} \pm s$, $n=82$)

组别	ALT		AST		ALB		GLB		TbiL	
	/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	
A 前	126.0 \pm 47.3		97.1 \pm 30.1		31.0 \pm 4.8		35.1 \pm 5.6		20.8 \pm 3.1	
	41.2 \pm 12.4 ^a		32.3 \pm 10.5 ^a		39.2 \pm 3.5 ^{a,b}		26.6 \pm 4.8 ^{a,b}		15.0 \pm 3.0	
B 前	128.3 \pm 41.1		95.4 \pm 29.5		30.8 \pm 4.7		34.7 \pm 6.0		21.2 \pm 3.3	
	45.7 \pm 23.5 ^a		35.8 \pm 11.8 ^a		31.8 \pm 3.9		31.1 \pm 5.7		14.6 \pm 3.5	

注: 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$

HBeAg-HBeAb 血清转换率和肝功能恢复明显提高, 患者从活动期转变为静息期, 但是停药后长期观察患者的稳定性较差, HBV-DNA 复阳率高, 肝功能可以再次异常, 病变再次活动, 分析原因从表 1 中观察 B 组中 HBsAg-HBs 转换率不高, HBsAg 阴转率低。

干扰素和胸腺素 α_1 治疗 CHB HBeAg-HBeAb 血清转换率虽然很高, 但大量研究表明抗-HBe 血清转换后病毒复制未必停止^[1], 只有抗 HBs 出现后, HBsAg 阴转后病毒才彻底被清除, 乙型肝炎才能真正痊愈。

CHB 自身产生抗 HBs 受限与其不能清除感染有关其发生机制可能是由于单核细胞的抗原提呈障碍, 辅助性 T 细胞不能产生 B 细胞生长因子及/或

B 细胞分化因子, CHB 免疫耐受形成可能由于过量的病毒负载导致抗病毒“细胞毒性 T 淋巴细胞”(CTL)麻痹, 或是抗病毒 CTL 由于对抗原过度增值反应而发生凋亡; 或高浓度抗原使特异克隆的 B 细胞耗竭, 产生的少量抗体被大量抗原耗费^[2]。综合分析: 治疗 CHB 过程中如何降低 HBsAg 提高抗 HBs 是治疗焦点, 通过注射人乙型肝炎免疫球蛋白使患者血中 HBsAg 迅速降低而抗 HBs 在血中提高使患者免疫耐受被彻底打破; 抗病毒 CTL 被解除, 同时胸腺素 α_1 和干扰素联合应用使 CHB 细胞免疫和体液免疫增强, HBV-DNA 复制停止, HBsAg-HBsAb 发生转换, HBV 被彻底清除。从表 2 中可以看出 A 组中 HBV-DNA, 肝功能恢复, HBsAg-HBsAb、HBeAg-HBe 转换率比 B 组明显提高, 值得临床中大量推广。

参考文献:

[1] Bonino F, Brunetto MR. Management of anti-HBe positive chronic hepatitis[M]. John Libbey Eumtext, 1993; 1-61.
[2] Jing YOU, Junyan QU. Pathogenesis of long-term asymptomatic HBV infections[J]. World Journal of Infection, 2006, 6: 82-83.

[收稿日期] 2007-08-15

心脏移植术后早期抗感染药物的应用分析

魏国义, 张爱琴 (首都医科大学附属北京安贞医院药剂科, 北京 100029)

[摘要] 目的: 了解心脏移植患者术后住院期间抗感染药物的预防性应用。方法: 回顾性调查心脏移植病历, 筛取有效病例, 对其抗感染药物用药信息进行收集、统计及分析。结果: 抗感染药物品种选择基本考虑到患者个体条件和细菌培养及药敏结果, 但个别病例疗程长, 联合用药多见。结论: 器官移植患者术后近期如何合理的预防性应用抗感染药物, 尚缺少指导性意见, 是非常值得关注的课题, 本资料抗感染药物品种选择基本合理, 但疗程、联合用药等尚待进一步研讨。

[关键词] 抗感染药物; 用药分析; 器官移植; 心脏移植; 感染预防
[中图分类号] R978.1 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2008)04-0288-03

Application of the anti-infective agents to the earlier period of heart transplantation

WEI Guo-yi, ZHANG Ai-qin (Pharmacy of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Science, Beijing 100029, China)

ABSTRACT; OBJECTIVE To investigate the application of the anti-infective agents to the earlier period of heart transplantation in hospital. **METHODS** The case history of heart transplantation patients was reviewed retrospectively, and the information of the use of the anti-infective agents was collected and analyzed. **RESULTS** The categories of the anti-infective agents could be selected according to the results of germiculture and drug sensitivity of bacteria and this selection was almost correct or proper. **CONCLUSION** The selection of the categories of the anti-infective agents was almost reasonable, but the long duration and union administration of the anti-infective agents could be noticed.

KEY WORDS anti-infective agents; drug use analysis; organ transplantation; heart transplantation; infection prevention

感染是心脏移植术后的常见并发症和主要死因之一,约 31% 患者术后早期发生感染,平均每次感染的病死率为 13%^[1]。大量免疫抑制剂的应用使机体对病原微生物的抵抗能力明显下降,感染发生率高且致病微生物的种类及发病特点与一般的术后感染不同^[1-2],造成感染的病原微生物主要包括:细菌、病毒、真菌和原虫动物等^[3]。心脏移植术后早期预防性应用抗感染药物是达到预防为主的一项措施,但若抗感染药物,尤其抗菌药物使用不合理,将导致耐药菌株产生,以及抗生素相关性肠道菌群失调等。本资料对某院心脏移植术后早期抗感染药物应用情况进行统计分析,以了解器官移植术后抗感染药物预防性应用现状。

1 资料与方法

1.1 病例来源 选取某院 2002—2005 年间心脏移植手术病例,筛选有效病例 12 例,男 9 例,女 3 例,年龄 15~69 岁,平均年龄 38.4 岁,其中现存活 11 例,死亡 1 例,该例术后存活 1 年 7 个月。

1.2 资料来源 相关资料来源于原始病历和医院 HIS 系统患者用药查询。

1.3 调查方法 对患者围术期及术后住院期间所使用抗感染药物进行汇总及统计。

2 结果

2.1 术后住院天数 最短 24 d,最长 98 d,平均住院天数为 50.9 d。

2.2 每例使用抗菌药物种数(以通用名计) 最多者 12 种,最少者 3 种,平均 6.2 种。

2.3 术后抗菌药物连续应用时间 最长 62 d,最短 10 d,平均 32.9 d。

2.4 一种抗菌药物持续使用天数 最长 46 d,最短仅用 1 次。

2.5 所涉及抗菌药物类别统计

2.5.1 应用品种及类别(以通用名计) 12 例共涉及使用抗菌药物 21 种,其中头孢菌素类 8 种(一代 1 种、二代 3 种、三代 3 种、四代 1 种);青霉素类 4 种;碳青霉烯类 1 种;喹诺酮类 4 种;大环内酯类 1 种;万古霉素类 1 种;其他类 2 种。

2.5.2 抗菌药物应用频次排序 结果见表 1。

2.6 联合用药情况

2.6.1 联合用药使用比例 见表 2。

2.6.2 联合用药持续时间 最长 13 d,最短 2 d,平均 5.3 d。

表 1 使用频次排序前 8 位

Tab 1 Sequence of the anti-infective agents

品 种	例数	排序
哌拉西林/三唑巴坦	11	1
头孢呋辛	9	2
头孢拉定	7	3
头孢哌酮/舒巴坦	6	4
头孢吡肟	5	5
左氧氟沙星	5	6
头孢曲松	4	
亚胺培南/西司他丁	4	
阿奇霉素	4	7
诺氟沙星片(口服)	3	
万古霉素	3	
莫西沙星	2	
头孢替安	2	

表 2 联合用药情况

Tab 2 The situation of the combined administration

项目	二联 91.7%(11/12)					三联	联合
	1 组	2 组	3 组	4 组	5 组	(仅 1 组)	用药
百分比%(频次)	16.7 (2/12)	16.7 (2/12)	25 (3/12)	25 (3/12)	8.3 (1/12)	8.3 (1/12)	100 (12/12)

表 3 联合用药品种

Tab 3 Categories of the combined administration of the anti-infective agents

序号	联合用药组合情况(连续用药时间)/d	频次/例
1	亚胺培南/西司他丁 iv+ 头孢克洛 po+ 阿奇霉素 po(5)	1
2	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 头孢呋辛 iv(3, 8, 9, 9)	4
3	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 头孢拉定 po(3, 3, 4)	3
4	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 头孢哌酮/舒巴坦 iv(2, 3)	2
5	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 头孢吡肟 iv(4, 7)	2
6	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 头孢他啶 iv(10)	1
7	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 诺氟沙星 po(5)	1
8	哌拉西林/三唑巴坦 iv+ 万古霉素 iv(7)	1
9	头孢吡肟 iv+ 万古霉素 iv(4, 4)	2
10	头孢呋辛 iv+ 万古霉素 iv(3)	1
11	头孢吡肟 iv+ 诺氟沙星 po(2)	1
12	头孢吡肟 iv+ 头孢拉定 po(3)	1
13	头孢拉定 po+ 诺氟沙星 po(6)	1
14	头孢三嗪 iv+ 诺氟沙星 po(5)	1
15	头孢拉定 po+ 克林霉素 iv(5)	1
16	头孢呋辛 po+ 替硝唑 po(5)	1
17	头孢呋辛 po+ 阿奇霉素 po(3)	1
18	头孢克洛 po+ 阿奇霉素 po(13)	1

2.7 抗病毒及抗真菌药物的应用

2.7.1 抗病毒药物用药 起始用药时间为术后第 1~8 天,连续用药天数 3~12 d,平均 7.3 d。12 例中,5 例用更昔洛韦 0.3 g, qd, 静脉滴注;3 例用阿昔洛韦 125 mg, qd, 静脉滴注;3 例先用 1 d 阿昔洛韦,次日继用更昔洛韦。

2.7.2 抗真菌药物用药 12 例均用氟康唑,先静脉

药 4 ~ 61 d, 平均 20.6 d, 其中, 2002 ~ 2004 年, 用药天数平均 37.7 d, 2005 年为 12.1 d, 其中 2 例还用两性霉素 B 雾化吸入, 每日 25 mg 分 4 次使用。

2.8 实验室培养情况

2.8.1 实验室培养阳性情况 8/12 例细菌培养出现过阳性结果, 3/12 例所有送检标本细菌培养结果均为阴性; 12/12 例真菌培养结果均为阴性。

2.8.2 培养阳性的细菌种类 结果见表 4。

表 4 细菌培养结果

Tab 4 The results of germiculture

革兰染色分类	细菌种类	标本及例数	敏感抗菌药物
G ⁺	溶血葡萄球菌	插管 3 例, 血 1 例	万古霉素、利福霉素、四环素
	表皮葡萄球菌	插管 1 例	万古霉素、利福霉素、庆大霉素、四环素
	腐生葡萄球菌	插管 1 例	万古霉素、利福霉素
	铅黄肠球菌	插管 1 例	庆大霉素、四环素、(对万古霉素耐药)
	中间葡萄球菌	痰 1 例	万古霉素、利福霉素、氯洁霉素
G ⁻	阴沟肠杆菌	痰 2 例	亚胺培南/西司他丁、磺胺甲恶唑、甲氧苄啶
	大肠埃希菌	插管 1 例	阿米卡星、头孢替坦、亚胺培南/西司他丁、妥布霉素
	铜绿假单胞菌	咽拭子 1 例	美罗培南、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南/西司他丁、左氧氟沙星、环丙沙星、妥布霉素、阿米卡星、庆大霉素
	产气肠杆菌	痰 1 例	阿米卡星、氯苄西林/舒巴坦、头孢他啶、环丙沙星、头孢曲松、头孢替坦、头孢噻肟、庆大霉素、亚胺培南/西司他丁、左氧氟沙星、哌拉西林、妥布霉素、替卡西林/克拉维酸

3 分析与讨论

3.1 用药时机 心脏移植后感染发生时间有一定阶段性, 这与免疫抑制剂用量有密切关系^[4]。细菌感染在第 1 个月内发生率最高, 但随免疫抑制剂用量的减少迅速下降, 大约在第 5 个月下降到低水平; 霉菌感染易发生在第 2 ~ 6 月; 病毒感染的发生率在第 1 个月内迅速上升, 大约在第 1 ~ 2 个月之间达到最高点, 之后缓慢下降, 在第 8 个月后达到较低水平^[3]。本调查显示, 术中即开始使用抗菌药物, 开始用抗真菌药物于术后 1 ~ 5 d 不等, 抗病毒药始用于术后 1 ~ 8 d 不等。

3.2 用药特点 (1)心脏移植术后早期常规监测要求隔日作痰、血、粪培养及药敏试验, 撤下的各种插管也都要进行细菌培养及药敏试验, 本病例基本根据药敏试验结果调整抗感染药物, 但也有极个别未依据药敏试验结果选用药物的病例。(2)没有使用过氨基糖苷类抗生素, 因器官移植患者所用的免疫抑制剂环孢素有较强肾毒性, 若并用氨基糖苷类抗生素会使肾毒性增强; 喹诺酮类抗菌药也较少使用,

(3)换用药物频繁, 每例几乎都是几种抗菌药接替或交替使用, 平均每例用药 6.25 种, 可能是为了避免耐药性产生, 持续用一种药多在术后 1 个月后, 即 1 个月后退药减少。(4)从微生物培养结果看, 多为院内感染菌种, 在严格控制无菌的条件下, 仍有较高的阳性比例, 感染潜在危险很大, 抗感染药物预防性应用有其必要性。因机体免疫功能受到抑制, 免疫水平较低, 病原菌特别是条件致病菌容易定植, 而造成感染; 同时可见, 其他严格术后消毒隔离措施预防感染更为重要和必要。(5)联合用药非常普遍, 表 3 可见, 大体分两类, ①为了全面覆盖革兰阳性菌和阴性菌而联合用药, 如头孢呋辛(po) + 阿奇霉素(po); 头孢克洛(po) + 阿奇霉素(po)。②联用一种含酶抑制剂的药, 如哌拉西林/三唑巴坦等。

3.3 有待探讨的问题 (1)用药时间过长, 如: 总体用药时间过长, 通常 3 周后不再常规送细菌培养, 经验性维持用药; 1 例阿奇霉素持续用药 13 d; 另 1 例各种培养一直阴性, 却持续应用抗感染药 62 d, 其中口服头孢呋辛长达 46 d; 有报道, 手术当天起预防性应用头孢呋辛 3 g · d⁻¹ 静脉滴注共 2 周, 阿昔洛韦 0.6 g · d⁻¹ 口服 1 个月, 术后仅 2 例(6%)发生感染, 均为巨细胞病毒(CMV)感染, 分别术后 13 个月和 2 个月^[5]。术后应短期预防性应用广谱抗生素及抗病毒药物, 若激素用量不大可无需预防性应用抗真菌药物^[6]。另外联合用药合理性和必要性需注意: 不必要的联合用药, 会导致药物相互作用, 使药物不良反应发生率增加。(2)细菌培养阴性时仍持续使用抗感染药以及长时间抗感染药物预防性用药对体内正常菌群势必会产生影响, 也会增加细菌耐药性的产生。

参考文献:

[1] Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, *et al.* Infection after heart transplantation: a multi-institutional study[J]. Heart Lung Transplant, 1994, 13: 381-393.

[2] Behrendt DM, Billingham ME, Boucek MM, *et al.* Rejection/infection: the limits of heart transplantation success[J]. Heart Lung Transplant, 1991, 10: 841-850.

[3] 董然, 陈宝田, 孟旭 等. 心脏移植围手术期感染的特点及处理[J]. 中华外科杂志, 1998, 36, 增刊: 41-43.

[4] Balk A, Linden M, Meeter K, *et al.* Is there a relation between transplant coronary artery disease and the occurrence of CMV infection[J]. Heart Lung Transplant, 1991, 10: 188-194.

[5] 陈志强, 陈昊. 心脏移植术后早期感染的防治[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(2): 75-76.

[6] Egan JJ, Carroll KB, Yonan N, *et al.* Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplantation: a randomized trial[J]. Heart Lung Transplant, 2002, 21: 460-466.