

· 专家共识 ·

尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)

——复杂性尿路感染

尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组

尿路感染是临床常见的感染性疾病,尤其伴有复杂因素的患者,其尿路感染的发生率较正常者高 12 倍^[1],而近年国内大量抗菌药物的应用也使得尿路感染病原体的分布发生改变,并诱导耐药性的产生。本共识制定的目的是对“泌尿系感染诊断治疗指南”未尽事宜的补充和细化。随着循证医学证据的不断积累,对尿路感染领域研究的不断深入,本共识的内容也将进行相应的更新。

一、定义和流行病学

复杂性尿路感染是指尿路感染同时伴有获得感染或者治疗失败风险的合并疾病^[2],如泌尿生殖道的结构或功能异常,或其他潜在疾病。

诊断复杂性尿路感染有 2 条标准,尿培养阳性以及包括以下至少 1 条合并因素^[2-3]:留置导尿管、支架管或间歇性膀胱导尿;残余尿>100 ml;任何原因引起的梗阻性尿路疾病,如膀胱出口梗阻、神经源性膀胱、结石和肿瘤;膀胱输尿管反流或其他功能异常;尿流改道;化疗或放疗损伤尿路上皮;围手术期和术后尿路感染;肾功能不全、移植肾、糖尿病和免疫缺陷等。

临床上对复杂性尿路感染患者在获得药敏试验结果之前经常采用经验性治疗或不规范的抗菌药物治疗,导致耐药的出现。国内复杂性尿路感染细菌谱的特点是大肠埃希菌感染比例降低,而产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)菌株比例升高,另一个特点是肠球菌感染比例升高^[4]。

二、临床评估

下尿路感染常见症状为尿频、尿急、尿痛等,上尿路感染则以肾区疼痛、发热较为多见。泌尿生殖道结构、功能异常或者其他存在易发感染的原发病所引起的临床症状多种多样。

尿培养:对于复杂性尿路感染,清洁中段尿培养菌落计数女性>10⁵ cfu/ml、男性>10⁴ cfu/ml,或所有患者导尿留取的尿标本细菌菌落计数>10⁴ cfu/ml 具有诊断价值^[2]。

其他相关检查:影像学检查如超声、腹部平片、尿路造影和泌尿系 CT 主要目的是寻找泌尿生殖道结构、功能异常或者其他存在易发感染的疾病。

三、治疗

(一)抗菌药物治疗

推荐根据尿培养和药敏试验结果选择敏感抗菌药物。对于有症状复杂性尿路感染的经验治疗需要了解可能的病原菌谱和当地的耐药情况,还要对基础泌尿系统疾病的严重程度进行评估(包括对肾功能的评估)。抗菌药物的经验性治疗需根据临床反应和尿培养结果及时进行修正。

1. 轻中度患者或初始经验治疗

(1) 氟喹诺酮类:近期末用过氟喹诺酮类可选择左氧氟沙星(500 mg 静脉或口服,每日 1 次)。该药具有高尿液浓度的特点,抗菌谱可以广泛覆盖尿路感染常见病原菌,对铜绿假单胞菌有很强的杀菌效果,同时对于部分 ESBLs 阳性大肠埃希菌、粪肠球菌也有一定的杀菌效果。也可使用环丙沙星(200 mg 静滴,每日 2 次),对大肠埃希菌和铜绿假单胞菌具有很好的杀菌效果。

(2) 头孢菌素(2 代或 3a 代):相比 1 代头孢菌素而言,2 代头孢菌素(如头孢呋辛、头孢替安、头孢孟多)对革兰阴性菌的杀菌活性显著增加,同时保持了对葡萄球菌属较高的杀菌活性。而 3a 代头孢菌素对革兰阴性菌有很高的杀菌活性,对葡萄球菌杀菌活性较弱,药代动力学特征与二代头孢菌素相比区别不大。

(3) 磷霉素氨丁三醇:(3 g,口服隔日 1 次)对复杂性尿路感染的大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌等均有很好的抗菌活性,可用于非发热性尿路

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.04.001

通信作者:陈山,Email: shanchentr001@163.com;郑军华,Email: zhengh0471@sina.com

感染的经验性治疗。

2. 重症患者或初始经验性治疗失败患者

(1) 氟喹诺酮类: 如果未被用于初始治疗。

(2) 氨基青霉素(哌拉西林)+ β 内酰胺酶抑制剂: 可选用哌拉西林/他唑巴坦(3.375~4.5 g, 静脉滴注, 每 6 小时 1 次), 此药具有广谱抗菌活性, 包括大多数铜绿假单胞菌、肠杆菌科、肠球菌, 因为同时带有 β 内酰胺酶抑制剂, 对产 ESBLs 的肠杆菌有很好的抗菌作用。

(3) 头孢菌素(3b 代): 增加了对假单胞菌的抗菌活性, 如头孢他啶(2 g, 静脉滴注, 每 8 小时 1 次) 和头孢吡肟(2 g, 静脉滴注, 每 8 小时 1 次)。

(4) 碳青霉烯类: 如亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南, 可用于敏感菌所致的各类感染, 亚胺培南的剂量为 0.5 g, 静脉滴注, 每 6 小时 1 次或 1 g, 每 8 小时 1 次, 美罗培南为 0.5~1.0 g, 静脉滴注, 每 8 小时 1 次。

3. 如果患者病情严重且尿培养提示革兰阳性球菌, 应经验性选择万古霉素(1 g, 静脉滴注, 每 12 小时 1 次), 但应检测血药浓度, 肾功能不全者根据肌酐清除率调整剂量。

4. 一旦培养结果及药敏结果回报, 应尽可能改为窄谱敏感抗菌药物。

5. 疗程: 治疗至体温正常或合并症情况(如尿路导管或结石)清除后 3~5 d。

(二) 外科手术治疗

积极手术治疗引起或加重尿路感染的尿路梗阻性疾病, 包括结石、肿瘤、狭窄、先天性畸形或神经源性膀胱等。在施行手术前要控制好感染以免手术时继发尿源性脓毒血症。

四、特殊类型的复杂性尿路感染

(一) 合并尿路结石的复杂性尿路感染

1. 分类

(1) 结石合并感染: 结石并发尿路感染, 通常为代谢性结石(含钙结石或非含钙结石)同时合并细菌侵袭出现尿路感染。

(2) 感染性结石: 尿路感染引起的尿路结石, 感染通常由产尿素酶的革兰阴性菌引起, 这些细菌在结石的形成中起到关键作用。感染性结石通常包含鸟粪石和/或碳酸磷灰石和/或尿酸铵。

感染性结石的形成与产尿素酶的细菌(主要是变形杆菌、雷氏普罗威登斯菌和摩氏摩根菌, 尿路感

染常见的大肠埃希菌、肠球菌属和铜绿假单胞菌极少产尿素酶)水解尿素有关, 尿素酶将尿素分解为二氧化碳和氨, 升高尿液 pH 值, 促进了磷酸镁铵和碳酸磷灰石的形成^[5]。

2. 诊断: 需要依据患者的症状、体征及相关实验室和影像学检查进行诊断。与泌尿系结石相关的尿路感染临床表现多样, 可以从单纯的脓尿、尿急、尿频、腰痛、肋脊角压痛、耻骨上疼痛和发热到严重的梗阻性急性肾盂肾炎及严重的尿源性脓毒血症。尿液分析应常规进行, 但要注意, 单纯的尿中白细胞升高对于泌尿系结石患者是否同时存在尿路感染的判断作用有限^[6]; 尿 pH 值测定对感染性结石的判断有意义, 因为对感染性结石来说, 尿 pH 值为 6.8 时碳酸磷灰石开始结晶, 而在尿 pH>7.2 时磷酸镁铵结石开始沉积形成^[2]。尿培养也是常规项目, 但如果患者存在输尿管结石梗阻或肾感染性结石, 同一患者术前膀胱尿培养的结果与术中、术后的肾盂尿培养和结石培养的结果经常不一致^[7]。发热患者应该同时做血培养, 一些感染指标包括 C 反应蛋白、降钙素原均应在检查之列, 还需要根据患者情况进行相应的影像学检查。

3. 治疗

(1) 结石合并感染的治疗包括: ①感染和梗阻性尿石症患者需要即刻的肾脏集合系统减压。如果逆行输尿管插管成功则可以达到和经皮肾造瘘一样的对肾脏集合系统的减压效果^[8]。在引流时需要收集引流的尿液重新进行细菌培养和抗菌药物药敏分析, 并依据药敏试验结果和患者的疗效反应重新评估抗菌药物的应用。②抗菌药物治疗^[2]: 在进行减压后立即开始抗菌药物治疗, 经验性治疗应选择广谱抗菌药物, 目标治疗应根据培养及药敏试验结果。

(2) 感染性结石的治疗包括^[5,9]: ①应用内镜手术或体外冲击波碎石清除所有结石并做结石成分分析。②抗菌药物治疗: 对感染性结石在进行外科干预前后均应进行抗菌药物治疗。术前需要依据药敏结果进行目标性抗菌药物治疗, 但疗程没有确定的方案, 文献报道术前目标性抗菌药物疗程从 1~3 d 到 1~2 周, 术中给以广谱抗菌药物治疗, 术后 1~2 年随访期间的低剂量预防性或抑制性抗菌药物治疗^[10-13]。③预防复发: 措施包括每天至少 2 L 的液体摄入、乙酰氧肟酸等尿素酶抑制剂的应用、溶

肾尿酸溶石治疗以及应用甲硫氨酸 200~500 mg, 1~3 次/d 或氯化铵 1 g, 2~3 次/d 酸化尿液等。

(二) 尿路结石相关手术的术后发热和尿脓毒血症

尿路感染伴发全身炎症反应征象(SIRS)即可诊断为尿源性脓毒血症。脓毒血症性并发症通常发生在结石相关手术术后 6 h 之内^[14]。

术前膀胱尿培养出的各种细菌均有可能成为引起术后发热和脓毒血症的致病菌,常见的有大肠埃希菌、变形杆菌、克雷伯菌属、假单胞菌属和肠球菌属等^[15]。

不论结石成分如何,感染来源皆为结石本身。在进行手术操作时,感染性结石和非感染性结石内高水平的细菌内毒素(脂多糖类)被释放入循环系统,随后触发系统炎症应答反应,因为尿路的梗阻开放了肾盂淋巴和静脉的通路,这一过程被尿路存在的梗阻性疾病放大。

1. 危险因素

(1) 患者状况:糖尿病^[15]、低龄^[15]、女性^[16]和截瘫^[17]。

(2) 尿路解剖异常:神经源性膀胱及尿流改道。

(3) 结石特征:肾盂肾盏扩张和结石负荷较大增加了肾盂尿和结石内存在大量细菌的可能。因此,对此类患者通过术前使用抗菌药物可以减少经皮肾镜碎石术后尿源性脓毒血症的发生^[18]。

(4) 术前:既往同侧的经皮肾镜碎石手术史^[17]、存在肾盂肾盏梗阻扩张^[19]、术前有肾造瘘管^[12,15]。术前尿培养应该常规进行,阳性结果必须给予适当的抗菌药物治疗。需要注意的是,不论阳性还是阴性结果,患者术后均有发生 SIRS 的可能性。

(5) 术中:包括肾盂尿培养阳性^[15,20]、结石培养阳性^[13,15]、多次肾穿刺^[19,20]和输血^[19]。

肾积脓并不预示患者术后出现尿源性脓毒血症^[19],虽然如此,经皮肾镜碎石时如果穿刺入集合系统抽出脓样尿液,建议留置肾造瘘管,直到感染被系统治疗后再二期手术。

2. 术前应用抗菌药物的指征:具有感染高危因素、术前尿培养阳性、结石负荷较大、积水梗阻明显者。术前抗菌药物疗程没有一致的意见,文献报道从术前 1~3 d 至 1~2 周,抗菌药物的选择参照药敏试验结果,尿培养阴性者选用广谱抗菌药物。需要注意,即使术前应用了抗菌药物并且尿液培养无细

菌生长,术后仍有发生尿脓毒血症的可能^[16]。

3. 术后的早期预警:术后 2 h 血常规白细胞的下降是尿脓毒血症的早期预警因子,文献报道^[21]尿路结石术后 2 h 血白细胞降至 $2.85 \times 10^9/L$ 时,出现尿源性感染中毒性休克的敏感性为 95.9%,特异性为 92.7%。可以通过监测血白细胞变化来早期发现并进行积极地早期治疗。

4. 治疗:依据相关指南^[2],进行病因治疗、支持疗法和相应的辅助治疗,需要和重症监护医生配合共同进行治疗。

(三) 尿路导管相关的尿路感染

在泌尿外科及手术后的患者中,40%的医院感染发生在泌尿系统,其中 80%与留置尿管有关^[22]。

大多数短期置管相关菌尿由单一病菌引起,15%可能是多病菌引起,表现为院内流行菌株或社区环境菌株。长期带管的患者每月尿培养显示菌株经常变换,无论是否应用抗菌药物。

1. 诊断:超过 90%的院内导尿管相关感染菌尿是无症状的,无法通过症状确定感染情况。菌尿和脓尿的水平及发展趋势不能预测是否将发展为有症状的尿路感染,因此无需对无症状的置管患者常规进行尿液分析及尿培养检查。

导尿管相关感染中常见的症状是发热,其次为上尿路感染或男性生殖系感染(如附睾炎)的症状。长期带管的患者往往情况较为复杂,出现发热反应,其原因不一定来于泌尿系,应结合其他指标进行综合判定。因此,对于留置尿路导管出现发热的患者必需进行尿培养和血培养。

2. 治疗:大多数无症状者不推荐使用抗菌药物。当出现感染症状时,首先应对导管进行相关处理,移除导管推荐作为治疗的一部分。如没有必要继续留置导管,应不再插管;如果导管无法去除,在取尿样培养前和应用抗菌药物治疗前应更换留置时间超过 7 d 的导管^[23]。抗菌药物的选择与一般的复杂性尿路感染相同。

编写组成员(按单位汉语拼音排序):北京大学第一医院抗感染科(郑波),重庆医科大学第一附属医院泌尿外科(唐伟),东南大学附属中大医院泌尿外科(陈明),广州医科大学附属第一医院泌尿外科(吴文起),华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(杨为民),上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿外科(钟山),上海市第十人民医院泌尿外科(郑军华),首都医科大学附属北京同仁医院泌尿外科(陈山、乔庐东),中国医科大学附属第一医院泌尿外科(王毅)

参 考 文 献

- [1] 陈楠,陈晓农.复杂性尿路感染的诊断与治疗[J].中华全科医师杂志, 2005, 4: 522-523.
- [2] European Association of Urology 2014. Guidelines on Urological Infections [EB/OL]. http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf.
- [3] Wang A, Nizran P, Malone MA, et al. Urinary tract infections [J]. Prim Care Clin Office Pract, 2013, 40: 687-706.
- [4] Qiao LD, Chen S, Yang Y, et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study [J]. BMJ Open, 2013, 3: e004152. doi:10.1136/bmjopen-2013-004152.
- [5] Bichler KH, Eipper E, Naber K, et al. Urinary infection stones [J]. Int J Antimicrob Agents, 2002, 19: 488-498.
- [6] Abrahamian FM, Krishnadasan A, Mower WR. Association of pyuria and clinical characteristics with the presence of urinary tract infection among patients with acute nephrolithiasis [J]. Ann Emerg Med, 2013, 62: 526-533.
- [7] Mariappan P, Loong CW. Midstream urine culture and sensitivity test is a poor predictor of infected urine proximal to the obstructing ureteral stone or infected stones: a prospective clinical study [J]. J Urol, 2004, 171: 2142-2145.
- [8] Mokhmalji H, Braun PM, Martinez Portillo FJ, et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial [J]. J Urol, 2001, 165: 1088-1092.
- [9] Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi [J]. J Urol, 2007, 178: 2418-2434.
- [10] Stroom SB, Yost A, Dolmatch B. Combination "sandwich" therapy for extensive renal calculi in 100 consecutive patients: immediate, long-term and stratified results from a 10-year experience [J]. J Urol, 1997, 158: 342-345.
- [11] Korets R, Graversen JA, Kates M. Post-percutaneous nephrolithotomy systemic inflammatory response: a prospective analysis of preoperative urine, renal pelvic urine and stone cultures [J]. J Urol, 2011, 186: 1899-1903.
- [12] Sharifi AF, Akhavadegan H, Aryanpoor A, et al. Fever after percutaneous nephrolithotomy: contributing factors [J]. Surg Infect (Larchmt), 2006, 7: 367-371.
- [13] Margel D, Ehrlich Y, Brown N, et al. Clinical implication of routine stone culture in percutaneous nephrolithotomy—a prospective study [J]. Urology, 2006, 67: 26-29.
- [14] Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi [J]. J Urol, 2005, 173: 458-462.
- [15] Gutierrez J, Smith A, Geavlete P. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy [J]. World J Urol, 2013, 31: 1135-1140.
- [16] Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, et al. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy [J]. Urol Androl, 2008, 80: 5-12.
- [17] Draga RO, Kok ET, Sorel MR, et al. Percutaneous nephrolithotomy: factors associated with fever after the first postoperative day and systemic inflammatory response syndrome [J]. J Endourol, 2009, 23: 921-927.
- [18] Mariappan P, Smith G, Bariol SV, et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity (C&S) are better than bladder urine as predictors of urosepsis following PCNL: a prospective clinical study [J]. J Urol, 2005, 173: 1610-1614.
- [19] Chen L, Xu QQ, Li JX, et al. Systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy: an assessment of risk factors [J]. Int J Urol, 2008, 15: 1025-1028.
- [20] Korets R, Graversen JA, Kates M. Post-percutaneous nephrolithotomy systemic inflammatory response: a prospective analysis of preoperative urine, renal pelvic urine and stone cultures [J]. J Urol, 2011, 186: 1899-1903.
- [21] Wu H, Zhu S, Yu S, et al. Early drastic decrease in white blood count can predict uroseptic shock induced by upper urinary tract endoscopic lithotripsy: a translational study [J]. J Urol, 2015 Jan 22. pii: S0022-5347 (15) 00160-3. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.071. [Epub ahead of print]
- [22] 吴阶平.吴阶平泌尿外科学[M].济南:山东科学技术出版社, 2009: 558.
- [23] Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection [J]. Drugs Aging, 2005, 22: 627-639.

(收稿日期:2015-03-23)

(本文编辑:霍红梅)