

· 专家共识 ·

尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)

——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型

尿路感染的治疗建议

尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组

抗菌治疗方案包括抗菌药物的选用品种、剂量、给药次数、给药途径、疗程等,需综合考虑病原菌、感染部位、感染程度和患者的生理、病理情况。

一、抗菌药物选择策略

在制定治疗方案时应遵循《抗菌药物临床应用指导原则》,注意以下几点。

(一) 品种选择

抗菌药物品种的选用原则上应根据病原菌种类及病原菌对抗菌药物的敏感性,即细菌药物敏感试验的结果而定。因此有条件的医疗机构,对临床诊断为尿路感染的患者应在开始抗菌治疗前,及时留取合格尿标本,在怀疑存在血流感染时应留取血标本送病原学检测,以尽早明确病原菌和药敏试验结果,并据此调整抗菌药物的治疗方案。

对于临床诊断为细菌性感染患者,在未获知病原菌药敏试验结果前,可根据患者的感染部位(上尿路还是下尿路)、发病情况、发病场所(医院感染还是社区感染)、既往抗菌药物用药史及其治疗反应等推测可能的病原体,并结合当地细菌耐药性监测数据,先给予抗菌药物经验性治疗。待获知病原学检测及药敏试验结果后,结合先前的治疗反应调整用药方案;对培养结果阴性的患者,应根据经验治疗的效果和患者情况采取进一步诊疗措施。

此外,应根据不同药物的代谢动力学特点并结合患者感染部位选择抗菌药物。对于下尿路感染,应选择尿中药物能达到有效浓度的抗菌药物,否则即使体外药敏试验显示为敏感,但尿中药物浓度不足,也不能有效清除尿中病原菌。如卡泊芬净、米卡芬净和伏立康唑,尿标本分离的真菌通常对这些药物有很高的敏感性,但因这些药物尿中浓度低,不能

用于治疗真菌所致尿路感染^[1]。而对于上尿路感染患者,因不能除外血流感染,故所选择抗菌药物不仅需要在尿中有高浓度,血液中也需保证较高浓度。呋喃妥因和磷霉素氨丁三醇等药物可在尿液中具有很高的浓度,但其血药浓度较低,故仅用于治疗下尿路感染,而不能用于治疗上尿路感染^[2]。左氧氟沙星和β-内酰胺类抗菌药物的血药浓度和尿药浓度均高,既可用于治疗下尿路感染,又可用于治疗上尿路感染。

(二) 给药剂量

按各种抗菌药物的治疗剂量范围给药。治疗上尿路感染,尤其是严重感染时,抗菌药物剂量宜较大(治疗剂量范围高限);而治疗单纯性下尿路感染时,由于多数药物尿中药物浓度远高于血药浓度,则可应用较小剂量(治疗剂量范围低限)。同时,要根据肝肾功能情况调整给药剂量。

(三) 给药途径

对于下尿路感染的患者,应予口服治疗,选取口服吸收良好的抗菌药物品种,不必采用静脉或肌肉注射给药。仅在下列情况下可先予以注射给药:①不能口服或不能耐受口服给药的患者(如吞咽困难者);②患者存在可能明显影响口服药物吸收的情况(如呕吐、严重腹泻、胃肠道病变或肠道吸收功能障碍等);③所选药物有合适抗菌谱,但无口服剂型;④患者对治疗的依从性差。

对于上尿路感染,初始治疗多选用静脉用药,病情稳定后可酌情改为口服药物。

抗菌药物的局部应用如前列腺注射和膀胱灌注抗菌药物宜尽量避免。目前有循证医学证据的膀胱灌注给药只有对氟康唑耐药念珠菌导致的膀胱炎,可膀胱灌注两性霉素 B^[3]。

(四) 给药次数

为保证药物在体内能发挥最大药效,杀灭感染

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.04.002

通信作者: 郑军华, Email: zhengjh0471@sina.com; 陈山, Email: shanchentr001@163.com

灶病原菌,应根据药代动力学/药效动力学原理、患者病情严重程度和肝肾功能状况等决定给药次数。抗菌药物分为时间依赖性抗菌药物和浓度依赖性抗菌药物。时间依赖性抗菌药物的浓度达到一定程度后再增加浓度抗菌作用无明显增强,其抗菌效果与药物浓度高于最低抑菌浓度($T > MIC$)相关,即感染部位游离药物浓度高于 MIC 时间越长,抗菌效果越好。这一类药物包括 β -内酰胺类和碳青霉烯类等,除半衰期长的头孢曲松和厄他培南等外,大多一日多次给药。浓度依赖性抗菌药物如喹诺酮类和氨基糖苷类,药物浓度越高抗菌效果越好,因此这类药物大多一日一次给药。

(五) 疗程

抗菌药物疗程因感染不同而异,对于急性单纯性下尿路感染,疗程基本少于 7 d,但上尿路感染,如急性肾盂肾炎疗程一般为 2 周。对于反复发作尿路感染,可根据情况进行长期抑菌治疗^[2]。

二、特殊类型的尿路感染

(一) 无症状菌尿

1. 定义:无症状菌尿又称无症状尿路感染,即尿标本中分离出一定量的细菌,而患者无任何尿路感染的症状或体征。无症状菌尿的诊断标准为^[1]:对无症状女性患者或留置尿路导管的患者,尿培养细菌菌落计数 $\geq 10^5$ CFU/ml;男性患者清洁尿标本培养出 1 种菌株菌落计数 $\geq 10^3$ CFU/ml;男性或女性患者的导尿标本,1 次菌落计数 $\geq 10^2$ CFU/ml。

2. 患病率:健康的绝经前女性无症状菌尿的患病率为 1.0%~5.0%,妊娠期女性为 1.9%~9.5%,绝经后女性(50~70 岁)为 2.8%~8.6%,糖尿病人群女性为 9.0%~27.0%,男性为 0.7%~1.0%,社区老年女性 $>15.0\%$,社区老年男性为 3.6%~19.0%,长期护理的老年女性为 25.0%~50.0%,男性为 15.0%~40.0%,对脊髓损伤人群,间断导尿管导尿者为 23.0%~89.0%,括约肌切开术后者为 57.0%,血液透析人群为 28.0%,短期留置导尿管者为 9.0%~23.0%,长期留置导尿管者达 100.0%^[4]。

3. 无症状菌尿和脓尿的关系:无症状菌尿患者同时伴发脓尿的发生率从年轻女性的 30%^[5]至留置尿路导管患者的 100%,需要指出的是,脓尿不是应用抗菌药物的指征^[6]。

4. 治疗

(1) 不需要筛查和治疗的情况有:绝经前、未孕

女性、糖尿病女性、老年人、脊髓损伤的患者、留置尿管的病人和儿童的无症状菌尿。

(2) 需要筛查和治疗的情况

① 妊娠期女性:无症状菌尿是首个被明确的与围产期不良结局密切相关的亚临床感染之一。无症状菌尿的孕妇产出早产儿或低体重儿的概率是没有菌尿的女性的 20~30 倍^[7]。建议在妊娠前 3 个月每月均行一次尿培养检查^[8]。怀孕期间治疗无症状性菌尿可使孕妇继发肾盂肾炎的风险从 20%~35%降低到 1%~4%,也能改善胎儿的状况,减少产出低体重儿和早产儿的概率^[9-10]。患有无症状菌尿或有症状尿路感染的孕妇应该接受口服抗菌药物治疗并定期复查。

抗菌药物的选择及疗程包括^[1]:阿莫西林 500 mg 口服,每 8 小时 1 次,3~5 d;阿莫西林-克拉维酸钾 500 mg 口服,每 12 小时 1 次,3~5 d;头孢氨苄 500 mg 口服,每 8 小时 1 次,3~5 d 或磷霉素氨丁三醇 3 g 口服,单剂治疗。

② 需要泌尿道手术操作的患者:此类患者术中有黏膜破溃、细菌入血出现菌血症的风险,需要进行筛查和治疗。以前列腺增生为例,术前的无症状菌尿如果不被控制,经尿道前列腺电切术后出现菌血症的概率高达 60%,有 6%~10% 的患者会出现尿源性脓毒血症^[11],而术前适当的抗菌药物治疗可以大大减少这些感染性并发症的发生概率。具体抗菌药物的应用应参照药敏试验结果。应用方案^[6]:术前 1 d 或手术前即刻应用均可,术后如果未留置尿管可以不再使用,如果仍有尿管留置,术后直至尿管拔除方可停用抗菌药物。

(二) 反复发作性尿路感染

反复发作性尿路感染(recurrent urinary tract infections, RUTI)必须符合:尿路感染 6 个月内发作 ≥ 2 次,或 1 年内发作 ≥ 3 次^[12]。即使对于尿路解剖和功能正常的健康成年女性,RUTIs 也是很常见,约 27%的泌尿系感染患者可在 6 个月之内发生再次泌尿系感染,而 6 个月内 3% 的患者感染可超过 3 次^[13]。

1. 分类

(1) 细菌持续存在:由同一种细菌引起,并且在较短的期间内再次复发,患者在使用敏感性抗菌药物治疗 2 周后,尿中仍可培养出同种细菌即可诊断。这种情况常见于合并泌尿系统解剖或功能异常,属

于复杂性尿路感染。

(2)再感染:是指患者由不同种类的微生物引起的再次感染。患者属于非复杂性尿路感染,感染的原因是自身抵抗力低下出现的新的感染而不是首次感染治疗的失败^[14]。

2.诊断:诊断反复发作尿路感染最为重要的是其发病的次数必须满足诊断标准。发作时的症状、体征和实验室检查均与一般尿路感染类似。影像学检查主要包括腹部 X 线平片、静脉尿路造影、膀胱尿道造影、泌尿系 B 超、CT、MRI 等。其目的是发现泌尿系统可能存在的解剖结构异常和/或合并疾病。女性患者要行妇科检查,排除妇科畸形及妇科生殖道感染等疾病。

3.治疗:应区分患者是细菌持续存在还是再感染,如果是细菌持续存在,则患者多为复杂性尿路感染,参照复杂性尿路感染治疗原则,采取外科手术方式去除或治疗感染灶并给予相应的抗菌药物治疗;再感染患者,通常尿路解剖和功能是正常的,治疗主要分为以下两个方面。

(1)急性发作期的治疗:同急性非复杂性膀胱炎的抗菌药物短程疗法。

(2)发作间期的预防:①行为治疗,包括多饮水、性生活后排尿、排便后从前向后擦肛门等;②使用 OM-89(Uro-Vaxom[®])疫苗(大肠埃希菌溶解物)治疗可以明显减少疾病反复发作,但国内目前尚无此药物;③植物药预防,主要指通过口服蔓越莓制品减少尿路感染复发,疗效有争议;④低剂量、长疗程抗菌药物治疗:在急性发作治疗后 1~2 周,尿培养阴性后可以开始此抗菌药物预防疗法。持续预防性使用抗菌药物、性交后 2 h 内单次使用抗菌药物可预防尿路感染的反复发作^[2]。用药方案包括:甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(TMP/SMX) 40~200 mg 口服,每 24 小时或 48 小时 1 次,甲氧苄氨嘧啶 100 mg 口服,每 24 小时 2 次,头孢氨苄 125~250 mg 口服,每日 1 次,头孢克洛 250 mg 口服,每 24 小时 1 次,呋喃妥因 50~100 mg 口服,每 24 小时 1 次或磷霉素氨丁三醇 3 g 口服,每 10 天 1 次,以上所有药物疗程为长期服用 3~6 个月。另一种方案是性生活后单次服用,包括:TMP/SMX 40~200 mg 口服,环丙沙星 125 mg 口服,头孢氨苄 250 mg 口服,诺氟沙星 200 mg 口服,氧氟沙星 100 mg 口服或呋喃妥因 50~100 mg 口服或磷霉素氨丁三醇 3 g 口服。

(三)泌尿生殖系真菌感染

念珠菌属是原发性累及泌尿生殖道最常见的真菌,其中白色念珠菌是最常见的医院内真菌尿路感染病原体^[15]。在美国,念珠菌属在院内获得性菌血症病因中占第 4 位,病死率高达 40%,为所有菌血症中病死率之首^[16]。危险因素和诱因主要有糖尿病、肾移植、高龄、尿路有创操作、女性性生活、伴随细菌尿、长期住院、先天性尿路畸形或结构异常、住 ICU 病房、广谱抗菌药物的使用、尿路内置导管、膀胱功能障碍、尿路梗阻性疾病、肾结石等^[17]。

1.临床评估:膀胱和前列腺真菌感染多无症状,仅 4% 的患者会出现尿频、排尿困难、血尿等症状,膀胱镜检查可发现膀胱壁白色斑片、黏膜水肿和红色斑点等;肾脏是念珠菌血症侵犯的主要靶器官,肾脏念珠菌感染表现为肾盂肾炎的症状,有腰部疼痛和发热,并可能产生输尿管梗阻,形成念珠菌感染性肾周脓肿或脓肾等。

念珠菌尿的诊断主要依据尿液真菌涂片及尿液真菌培养,但标本易污染。B 超和 CT 检查有可能发现集合系统的真菌感染相关变化,并对尿路梗阻进行评估。

2.治疗

(1)抗菌治疗原则及常用抗菌药物

①无症状念珠菌尿的治疗:同无症状菌尿。

②有症状念珠菌尿均需要接受治疗^[18],需要参照标本培养结果和药敏试验结果选择药物。

a.膀胱炎和肾盂肾炎:氟康唑 400 mg 口服,每天 1 次,2~4 周;氟胞嘧啶 25 mg/kg 口服,每天 4 次,7~10 d;两性霉素 B 0.3~1.0 mg/kg,静脉滴注,每天 1 次,1 周。服用免疫抑制剂患者需适当延长治疗疗程。两性霉素 B 膀胱冲洗(5~7 d)对氟康唑耐药的念珠菌属有效,可有效清除念珠菌尿,但很快复发。

b.前列腺炎和睾丸附睾炎:氟康唑 400 mg 口服,每天 1 次,4 周;有脓肿形成需进行外科引流。

c.真菌球:氟康唑 400 mg 口服,每天 1 次,2~4 周;氟胞嘧啶 25 mg/kg,口服,每天 4 次,2~4 周;两性霉素 B 0.3~1.0 mg/kg,静脉滴注,每天 1 次,1~7 d;结合外科引流。

d.多数光滑念珠菌和克柔念珠菌对氟康唑敏感性低,推荐两性霉素 B 治疗;有肾功能不全患者需根据肾小球滤过率和肌酐清除率调整抗真菌药物剂

量,氟康唑可经常规血透清除,需血透后给药或追加剂量,两性霉素 B 不被血透清除^[19]。

(2)手术及外科干预:留置导尿管或肾脏输尿管内支架管患者予以拔除或更换新的导尿管和内支架管,需永久性尿流改道者选择耻骨上膀胱穿刺造瘘;B 超及 CT 等影像学检查明确有泌尿系梗阻性疾病需手术治疗解除梗阻者,有真菌球或局部脓肿形成需手术引流;有先天性畸形或结构异常在感染控制后进行手术矫形。

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] European Association of Urology 2014. Guidelines on Urological Infections [EB/OL]. http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf.
- [2] Lai B, Zheng B, Li Y, et al. In vitro susceptibility of Escherichia coli strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomicin trometamol and other antibiotics: a 9-year surveillance study (2004-2012) [J]. BMC Inf Dis, 2014, 14: 66.
- [3] Tuon FF, Amato VS, Penteado Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection: systematic review with meta-analysis [J]. Int J Infect Dis, 2009, 13: 701-706.
- [4] Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat [J]. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17: 367-394.
- [5] Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women [J]. N Engl J Med, 2000, 343: 992-997.
- [6] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40: 643-654.
- [7] Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy [J]. Lancet, 1965, 191: 395-399.
- [8] Wadland WC, Plante DA. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A decision and cost analysis [J]. J Fam Pract, 1989, 29: 372-376.
- [9] Mittenfior R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria [J]. Clin Infect Dis, 1992, 14: 927-932.
- [10] Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight [J]. Obstet Gynecol, 1989, 73: 576-582.
- [11] Grabe M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection [J]. J Urol, 1987, 138: 245-252.
- [12] Car J. Sheikh A. Recurrent urinary tract infection in women [J]. BMJ, 2003, 327: 1204.
- [13] Gormley EA. Recurrent urinary tract infection in women: emerging concepts regarding etiology and treatment considerations [J]. Curr Urol Rep, 2003, 4: 399-403.
- [14] Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women [J]. Can Urol Assoc J, 2011, 5: 316-322.
- [15] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000, 21: 510-515.
- [16] Edmond MB, Wallace SE, Mcclish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29: 239-244.
- [17] Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, et al. Candida urinary tract infections—treatment [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (Suppl 6): S457-466.
- [18] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38: 161-189.
- [19] 陈楠. 尿路感染的抗真菌治疗 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11: 119-120.

(收稿日期:2015-03-23)

(本文编辑:霍红梅)