

- 17(1):4-6.
- [4] Pacher P, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, et al. Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease therapeutic potential and limitations[J]. *Hypertension*, 2008, 52:601-607.
- [5] Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol[J]. *Chem Biol*, 2007, 14(12): 1347-1356.
- [6] Magriotti V, Naxakis G, Dimitra HL, et al. A novel monoacylglycerol lipase inhibitor with analgesic and anti-inflammatory activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(20): 5424-5427.
- [7] Nomura D, Hudak C, Ward A, et al. Monoacylglycerol lipase regulates 2-arachidonoylglycerol action and arachidonic acid levels[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(22):5875-5878.
- [8] Long J, Nomura D, Cravatt B. Characterization of monoacylglycerol lipase inhibition reveals differences in central and peripheral endocannabinoid metabolism[J]. *Chem Biol*, 2009, 16(7):744-753.
- [9] Viso A, Cisneros JA, Gutierrez SO. The medicinal chemistry of agents targeting monoacylglycerol lipase[J]. *Curr Top Med Chem*, 2008, 8:231-246.
- [10] Saario SM, Palomaki V, Lehtonen M, et al. URB754 has no effect on the hydrolysis or signaling capacity of 2-AG in the rat brain[J]. *Chem Biol*, 2006, 13(8):811-814.
- [11] Burston JJ, Sim-Selley LJ, Harloe JP, et al. N-arachidonyl maleimide potentiates the pharmacological and biochemical effects of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol through inhibition of monoacylglycerol lipase[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(2):546-553.
- [12] Long JZ, Li W, Booker L, et al. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 5(1):37-44.
- [13] Bektas M, Payne SG, Liu H, et al. A novel acylglycerol kinase that produces lysophosphatidic acid modulates cross talk with EGFR in prostate cancer cells[J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(5):801-811.
- [14] Daniel N, Long JZ, Niessen S. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis[J]. *Cell*, 2010, 140(1):49-61.
- [15] Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(2):79-94.
- [16] Bai XM, Zhang W, Liu NB, et al. Focal adhesion kinase: important to prostaglandin E2-mediated adhesion, migration and invasion in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(1):129-136.
- [17] Lin FT, Lai YJ, Makarova N, et al. The lysophosphatidic acid 2 receptor mediates down-regulation of siva-1 to promote cell survival[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282:37759-37769.
- [18] Skill NJ, Scott RE, Wu J. Hepatocellular carcinoma associated lipid metabolism reprogramming[J]. *J Surg Res*, 2011, 169(1):51-56.
- [19] Pellerito O, Calvaruso G, Portanova P, et al. The synthetic cannabinoid WIN sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by activating p8/CHOP/DR5 axis[J]. *Molecular Pharmacology*, 2010, 153:854-863.
- [20] Obo Y, Yamada T, Furukawa M, et al. Frequent mutations of lysophosphatidic acid receptor-1 gene in rat liver tumors[J]. *Mutation Research/Fundamental and Mechanisms of Mutagenesis*, 2009, 660(1):47-50.

(收稿日期:2010-11-20 修回日期:2011-03-10)

抗菌药物降阶梯治疗特点及临床应用

易冬玲¹综述,陈东风²审校

(1. 四川省成都市传染病医院传染儿科 610061; 2. 第三军医大学大坪医院, 重庆 400042)

关键词:降阶梯; 抗菌药物; 特点; 应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)21-2162-03

随着社会科学和医药技术的飞速发展,当今药学与医学互相积极配合,在药物治疗学发展基础上,为防止和减少药物不良反应的发生,做到合理用药,根据药理学理论及产生的效果和实际意义,在治疗上采用了一系列的新的治疗方案和策略。其中抗菌药物降阶梯治疗(de-escalation therapy)就是一种抗感染的经验性治疗方案的总结,这也是中国现在应用优化抗菌药物治疗策略之一^[1],它在临床抗感染治疗中具有独特的优势,发挥了比较好的作用。

1 抗菌药物降阶梯治疗特点

1.1 两阶段有机结合 降阶梯治疗策略是在 2001 年 3 月第 21 届急诊医学和监护医学国际研讨会和 7 月在第 22 届国际

化疗会议上提出的。降阶梯治疗是一种抗感染的经验性治疗方案,具有以下 2 个特性:(1)开始抗感染治疗即选用单一、广谱、强效的抗生素,以尽量覆盖可能导致感染的病菌;(2)48~72 h 后根据微生物学检查药敏结果调整抗生素的使用,使之更具有针对性。它是近年来采用的一种对于严重细菌感染新的治疗策略。该策略包括 2 个阶段:第一阶段使用广谱抗生素的经验性治疗;第二阶段降级使用相对窄谱的抗生素^[2],也就是根据微生物学检查和药敏结果调整相对窄谱、具有针对性的抗生素品种,缩短疗程,最大可能地保障抗感染治疗的最佳疗效。其目的是提高生存率,改善患者预后,减少细菌耐药,避免广谱抗生素的不良反应,也是为了平衡患者个体和社会之间的

需求差异^[3]。“经验性治疗”和“目标性治疗”2 个阶段统一并有机结合组成一个整合的降阶梯治疗方案。

1.2 “经验性治疗”的最佳时间概念 “经验性治疗”的最佳时间概念是强调用药的早期性和及时性。这也是基于目前病原学诊断时间滞后而采取的抗感染治疗 2 个阶段(经验治疗和靶向治疗)设计^[4]。经验性抗菌治疗开始时间应在 4 h 内进行。严重脓毒症和脓毒症休克则应在临床诊断后 1 h 内开始经验性抗菌治疗^[1],以争取足够的时间、降低不适当医疗所导致的死亡率。对于严重感染患者,即使应用了正确的抗生素,如果用药时间晚,患者的病死率也会增加。因此,不仅要正确使用抗生素,还要尽早使用。一旦获得了细菌学检查结果,则应进入降阶梯治疗。

1.3 用药广覆盖原则 对于严重细菌感染患者,开始选择的抗生素应能充分覆盖所有可能的致病菌,避免耐药性的发生,必要时联合用药以起到协同作用。Kollef 等^[5]研究发现,对严重细菌感染,若起始治疗不当,再换用致病菌敏感的抗生素,并不能提高患者的生存率。随着抗生素的大量使用,在耐药菌株不断增加,甚至出现交叉耐药的情况下,在初期阶段使用广谱抗生素不但可提高重症感染患者的存活率,还能防止产生细菌耐药性。所以,对重症感染患者采用抗感染降阶梯治疗应是最佳选择和好的治疗策略。

1.4 降阶梯治疗并不适合所有感染性疾病 降阶梯治疗对呼吸机相关肺炎(VAP)、医院获得性肺炎、血行性感染、重度社区获得性肺炎、脑膜炎以及严重的原发性和自发性腹膜炎、免疫功能缺陷患者等,可快速阻断感染性疾病的发展,以争取足够的时间提高生存率。应强调的是该治疗方法主要适用于细菌性感染,对于非典型和特殊病原体感染者不能套用^[6]。如结核病、麻风病等这些特殊的病原体感染引起的疾病就不适用该治疗方案。对较轻感染患者如用该疗法,不但会增加患者的医疗费用,还可能产生多重耐药菌株。目前,正逐渐扩大应用于其他各系统的严重感染治疗^[6]。

2 抗菌药物降阶梯治疗临床应用优势

2.1 用于严重感染 高伟等^[7]对重症监护室(ICU)重症肺炎患者使用抗菌药物降阶梯治疗获得了良好疗效。降阶梯治疗组使用美罗培南联合替考拉宁治疗方案,传统治疗组依据细菌流行病学资料选用头孢哌酮/舒巴坦治疗方案,降阶梯治疗组与传统治疗组的初始治疗恰当率为 81.37%与 55.07%,治疗有效率为 81.0%与 56.1%,感染控制所需时间为(7.7±2.4)d 与(18.3±5.8)d,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。王昆等^[8]对急诊入院时未静脉用抗生素的重症肺炎组采用亚胺培南/西司他丁作为起始的重火力出击的经验性治疗,确实起到了良好的治疗效果,显示入院前未治疗组总有效率 80%。而对于入院前已经使用抗生素的患者,虽然也使用亚胺培南/西司他丁,但其有效率却仅为 47%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外,张宝民等^[9]和段培锋等^[10]用降阶梯治疗重症获得性下呼吸道感染、重症支原体细菌性肺炎患者取得较好的疗效。

2.2 接受降阶梯治疗患者的二重感染率并不增加 所谓降阶梯治疗,不仅指根据药敏结果选择窄谱抗生素,也指有效控制抗生素治疗的疗程。因为疗程越长,细菌耐药的概率越大。研究显示,VAP 患者抗生素治疗 14 d 减至 7 d,耐药菌导致的二重感染由 24%降至 7.7%^[11]。

2.3 降阶梯治疗方案符合经济学原理 国外报道 ICU 重度感染的危重患者采用抗生素降阶梯治疗其病死率由 47%下降

至 22%^[5]。钟佰强等^[12]对老年慢性阻塞性肺疾病重度下呼吸道感染的抗生素降阶梯治疗研究结果也提示,治疗组(采用抗生素降阶梯治疗)与对照组(常规抗生素治疗)比较,其病死率、ICU 住院时间、平均呼吸支持时间、总住院时间均显著减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗生素降阶梯治疗策略根据病原学结果调整经验治疗方案,采取有针对性地抗生素治疗,不仅降低病死率,而且亦减少总住院时间,优化成本效益比,从而降低住院费用。降阶梯治疗确实是一种费用低、效果显著的经验治疗方法。

2.4 早期经验治疗对严重细菌感染患者采取联合用药具有协同作用 如果危重患者反复感染,并在之前接受过抗生素治疗,应考虑耐药的可能性。如感染的致病菌为多重耐药菌时,经验治疗采取联合用药可以拓宽抗菌谱,充分覆盖所有可能的致病菌,在治疗初期即给予充分治疗。糖尿病患者合并肺部感染 80%以上为革兰阴性杆菌,其中以肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞杆菌、大肠杆菌较多见^[13]。谢翠松^[14]对 30 例糖尿病合并重症肺炎患者,随机分成抗生素降阶梯治疗组,首选抗菌谱宽、耐酶的万古霉素加碳青霉烯类抗生素进行抗感染治疗,72 h 后根据细菌学检查和药敏试验结果有针对性选用窄谱抗生素(A 组 18 例),常规治疗组选择第 3 代头孢类抗生素加苯唑青霉素(B 组 12 例),比较结果 A 组患者抗生素使用疗程、平均住院日较 B 组短($P < 0.05$),抗生素使用 15 d 后病灶吸收率较 B 组高($P < 0.05$),病死率、真菌定植发生率较 B 组低($P < 0.05$)。糖尿病重症肺炎患者在未获得病原学资料以前使用降阶梯疗法联合用药具有控制感染迅速、病死率低、住院时间缩短等优点,具有较好的临床应用价值。这也是降阶梯疗法的优势所在。

3 抗菌药物降阶梯治疗的常用药物及合理应用

碳青霉烯类药物治疗耐药菌感染有很好的优势,如亚胺培南/西司他丁钠(泰能)的抗菌谱最广,能覆盖临床所有主要致病菌,可杀灭院内顽固性感染细菌,亚胺培南对 β -内酰胺酶高度稳定,对某些细菌具有抗生素后效应^[15]。其耐药率最低,与其他 β -内酰胺类抗生素无交叉耐药,可维持较长时间的最低抑菌浓度(MIC),对减少细菌内毒素损害更为有益^[16]。同类药物有美洛培南、帕尼培南/倍他米隆等。亚胺培南优于美罗培南。糖肽类抗生素万古霉素可有效对抗葡萄球菌,包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌以及对甲氧西林具耐药性的菌株。如怀疑高水平耐青霉素肺炎链球菌则当使用万古霉素。目前,利奈唑胺、奎奴普丁/达福普丁可作为糖肽类抗生素的替换用药^[3],用于多重耐药的革兰阳性菌引起的严重感染。如果怀疑某种菌感染,在碳青霉烯类基础上加用对此种菌敏感的抗生素,如可针对性地选择大环内酯类、氟喹酮诺类或氨基糖苷类等药物。有些抗菌药的抗菌谱与致病菌相符,但感染部位浓度低,难以奏效,还可引起致病菌耐药^[17]。所以,在降级用药时,要熟悉掌握每一种抗生素的特点,不仅根据病原菌结果,还要结合抗菌药物对病灶组织是否有较强的穿透力选择抗菌药物,才能保证抗菌药物在感染部位有足够的浓度,获得好的疗效。另外,还可通过危险因素评估来提高经验性抗菌治疗的针对性^[1],避免抗生素使用过度。

4 抗菌药物降阶梯治疗应用现状

目前,大、中城市医院的临床医师,特别是 ICU 临床医师对降阶梯治疗有较充分认识,能及时留取病原体培养标本,抗菌药物合理使用比较规范。但相当一部分临床医师对降阶梯治疗认识不足,有的甚至还没接触到这一概念,在实际应用中,

对适合降阶梯治疗的病例而未采用该疗法,造成病死率、耐药性或药物费用增加。还有部分临床医师对降阶梯治疗这一经验性治疗方案的概念比较模糊,在实际工作中可能已经应用了这种治疗方案,但不能用理论解释。所以,应加强市、区、县医疗机构的临床学术交流,提高对急危重症感染患者使用降阶梯治疗这一抗感染的经验性治疗方案的认识。

参考文献:

- [1] 何礼贤. 优化抗生素治疗: 耐药时代抗菌治疗的必然选择[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(5): 1-6.
- [2] Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU[J]. Chest, 2002, 122(6): 2183-2196.
- [3] 张丽娟, 阎锡新, 田云霞, 等. 呼吸重症监护病房重症下呼吸道感染的抗生素降阶梯治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(11): 817-824.
- [4] Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation[J]. Pediatr Infect Dis, 2003, 22: 982-992.
- [5] Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients[J]. Chest, 1999, 115(2): 462-474.
- [6] 蔡少华. 重症肺炎的抗生素降阶梯治疗策略和国内的临床实践[J]. 中国药物应用与监测, 2007, 21(2): 1-3.
- [7] 高炜, 高景, 邢丽华, 等. 重症肺炎的抗菌药物降阶梯治疗策略与替考拉宁的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(7): 998-1000.

- [8] 王昆, 王瑾, 王珊珊. 亚胺培南/西司他丁对重症肺炎的降阶梯治疗疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(7): 805-807.
- [9] 张宝民, 孙艳, 徐继来, 等. 降阶梯治疗重症获得性下呼吸道感染的应用[J]. 安徽医学, 2009, 30(2): 162-164.
- [10] 段培锋, 贾秀红, 朱淑霞. 重症支原体细菌性肺炎病原菌分析及降阶梯治疗策略[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(2): 210-212.
- [11] 王佳. 降阶梯疗法治疗医院获得性肺炎[J]. 中国医疗前沿, 2006, 11(6): 85-86.
- [12] 钟佰强, 黄宝贤, 胡群英. 老年慢性阻塞性肺疾病重度下呼吸道感染的抗生素降阶梯治疗[J]. 实用老年医学, 2006, 20(3): 213-214.
- [13] 杜伟华, 李曙平, 丁文茂, 等. 老年患者医院获得性肺炎的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(17): 2644-2646.
- [14] 谢翠松. 抗生素降阶梯治疗在糖尿病重症肺炎患者中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(12): 1869-1871.
- [15] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 90-91.
- [16] 沈洪. 急诊危重病合并感染的降阶梯治疗策略[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 451-452.
- [17] 肖琴, 庄俊媛. 我院外科抗菌药物临床应用状况分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(21): 140-141.

(收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-11)

· 综 述 ·

乳腺癌前哨淋巴结活检研究及进展

肖名力¹综述, 吴 勇²审校

(1. 重庆三峡医药高等专科学校附属第一医院普外科, 重庆万州 404000;

2. 重庆三峡医药高等专科学校, 重庆万州 404000)

关键词: 乳腺癌; 前哨淋巴结; 微转移; 活检

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)21-2164-03

10 余年前出现的乳腺癌前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是一种微创且能高度准确检测腋窝淋巴结转移的方法。该技术发展迅速,对传统腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)的理念提出了质疑和挑战。长期以来,因 ALND 术后出现上肢水肿、疼痛及其他功能障碍等并发症,严重影响了患者的生活质量^[1]。通过对前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)状态的检测和判定,能够准确确定腋窝分期,指导对患者有选择性地行 ALND^[2]。当前,SLNB 是乳腺癌的研究热点之一,腋窝淋巴结的转移判断成为乳腺癌分期、预后和辅助治疗最重要的指标^[3],代表了目前乳腺癌外科发展的水平。

1 乳腺癌前哨淋巴结活检

1.1 概念 SLN 从解剖学角度看,是指接纳某器官某区域组织淋巴液的第一站。而从临床角度看,是某器官的某一部位原

发肿瘤转移的第一站区域淋巴结,乳腺癌的 SLN 通常位于腋窝,少数位于腋窝以外^[4]。

1.2 示踪剂 乳腺癌 SLNB 采用的示踪方法有染料法、核素法及联合法。(1)染料法:常用的示踪剂包括亚甲蓝、专利蓝等,亚甲蓝安全、价廉,在国内普遍使用。国外多采用专利蓝,目前其在国内市场供量较少,且价格昂贵^[5]。(2)核素法:常用示踪剂为^{99m}Tc^m,可标记于硫胶体、血清蛋白等,理想的示踪剂应有稳定的特性即局部示踪剂由注射部位的外周淋巴管网进入淋巴系统,快速到达并大量积聚在第 1 站而不继续穿行进入第 2、3 站淋巴结^[6]。因此,其颗粒大小十分重要,使用 40~100 nm 的混合硫胶体颗粒有助于达到理想的示踪效果。核素法显影时间较长,需在术前 2~24 h 注射。其优点是术前即在腋窝探测到“热点”,可以更为准确发现 SLN,在术中探测切除 SLN 以后的同位素计数可以进一步确定 SLN 切除的完整状