

# 应用纳米技术抗微生物喷雾剂来预防低尿路感染：

## 多中心泌尿实验

何玮<sup>1</sup> 王东敏<sup>2</sup> 叶章群<sup>1</sup> 钱卫红<sup>3</sup> 陶燕<sup>3</sup> 史晓凤<sup>3</sup> 刘玲<sup>4</sup> 陈锦<sup>5</sup> 邱玲<sup>6</sup> 万蓬<sup>7</sup> 贾晓君<sup>8</sup> 栗霞<sup>9</sup> 高彩霞<sup>10</sup> 马雪霞<sup>11</sup> 文碧燕<sup>9</sup> 程念珍<sup>12</sup> 李萍<sup>13</sup> 任琤琤<sup>14</sup> 蓝丽<sup>15</sup> 李思逸<sup>16</sup> 左翼<sup>17</sup> 张华<sup>18</sup> 马利名<sup>18</sup> 张跃平<sup>18</sup> 黎智聪<sup>19</sup> 苏为平<sup>20</sup> 杨青<sup>21</sup> 陈庆丽<sup>22</sup> 王雪静<sup>22</sup> 叶珍妮<sup>23</sup> JP Chen<sup>24</sup>, Wings TY Loo<sup>24,25\*</sup>, Louis WC Chow<sup>25</sup>, Adrian YS Yip<sup>25</sup>, Elizabeth LY Ng<sup>25</sup>, Mary NB Cheung<sup>25</sup>, 王志平<sup>2+</sup>

选自癌转译研究组织（OOTR）第七届年会

香港，2011年5月13-14日

### 摘要

**背景：**CAUTI 是常见的院内器械相关感染。现发现导致其感染率居高不下的原因是导尿管表面形成的生物膜阻碍了抗生素对细菌的作用，导致了抗微生物耐药性。在本研究中，我们进行了体外试验来研究生物膜形成的机理，然后转向临床多中心研究，观察应用 JUC，一种纳米技术抗微生物喷雾剂预防 CAUTI 的效果。

**方法：**将硅化乳胶导尿管切割为若干样品片段，并进行高压灭菌。把灭菌后的样品片段随机分为治疗组和对照组，分别喷洒 JUC 和蒸馏水，均干燥后待用。

实验用的大肠杆菌的标准菌株由患者尿液样本中分离获得。在培养 16 小时和 7 天时取出样本以备激光共聚焦显微镜观察。

本临床研究共招募了 1150 名患者。患者根据治疗入选的次序，随机分组，奇数组入选治疗组（JUC），偶数组入选对照组（生理盐水）。

**结果：**经过 16 小时培养，对照组样品片段表面形成细菌生物膜。治疗组样品片段上未观察到细菌生物膜形成。7 天培养后，治疗组未观察到细菌定殖的显著增加。

第 7 天拔管前采集尿液作细菌培养。治疗组和对照组菌尿率有显著差异。(4.52% vs. 13.04%,  $p < 0.001$ )。

**结论：**在本研究中，JUC 在医院环境中预防 CAUTI 的有效性在体外和临床研究中均得到证实。

\*通信: [wtyloo@gmail.com](mailto:wtyloo@gmail.com)

<sup>24</sup> 香港大学中医药学院，香港特别行政区。

全部作者信息见本文结尾。

## 背景

CAUTI 是常见的院内感染，UTI 占院内感染的比例高达 40%，成为院内感染（HAI）的重要原因之一，约 80%的 UTI 与导尿管有关<sup>[1,2]</sup>。在美国，约 95% 的尿路感染与留置导尿管有关<sup>[3]</sup>。医院内短期护理的患者中有 15-25%无法自主排尿的患者需要留置尿管<sup>[4]</sup>。每年只在美国需插管治疗的患者就超过 500 万<sup>[5]</sup>，而患 CAUTI 的患者则有 100 万<sup>[6]</sup>。而欧洲的研究表明，大于 65 岁的老人使用留置尿管比例是 5.4%<sup>[7]</sup>。

CAUTI 是一种常见感染，引起的危害很大，在美国 CAUTI 使住院时间增加 2.4 到 4.5 天<sup>[8]</sup>，但因诊断和治疗 CAUTI 的平均花费为 589 美元（不包括延期出院的费用）<sup>[9]</sup>，加上住院等费用，每人平均增加 2836~3803 美元<sup>[10,11]</sup>。美国疾病预防控制中心（CDC）指出每年美国 UTI 导致超过 13000 位患者死亡<sup>[12]</sup>，因而 CAUTI 对全世界的医疗有巨大的影响。

现发现导致其感染率居高不下的原因是导尿管表面形成的生物膜阻碍了抗生素对细菌的作用<sup>[8,13,14]</sup>。研究表明生物膜是以细胞外基质围绕包裹细菌形成。细菌生物膜为特殊的蜂巢形结构，有非常复杂生态系统。生物膜的放大倍数会在显微镜下显示微菌落<sup>[15-18]</sup>。形成生物膜后细菌可以抵御剪力、pH 变化、抗菌药物，并阻止噬菌作用<sup>[13,19]</sup>。且遗传信息交换的频率远远大于游离细胞<sup>[20]</sup>，因此耐抗菌素的基因和菌株得以传播。一旦生物膜形成，就会保护尿道病原菌对抗抗菌药物和宿主的免疫应答，而从生长的细菌或者成熟的生物膜上脱落的子细胞团，还能入侵其它的地方<sup>[15]</sup>。生物膜阻碍了抗生素对细菌的作用，才导致 CAUTI 难治<sup>[13]</sup>。

现有的研究旨在预防、改变生物膜形成的新方法，其中包括呋喃酮、呋喃西林、含银导尿管等<sup>[21-24]</sup>。Johnson 等人<sup>[21,2]</sup>发现含呋喃西林或含银水凝胶涂层的导尿管在抑制生物膜形成方面有一定效果，但是对铜绿假单胞杆菌则没有作用<sup>[22]</sup>。美国 CDC 的研究指出，表面有银涂层的导管与标准导尿管在预防菌尿症上没有区别<sup>[25]</sup>，银合金导管在留置 1 周内减少菌尿症的作用。而 Burton 等人<sup>[8]</sup>发现新型 N,N-(1,2-亚苯基)双马来酰乙胺加硫酸鱼精蛋白(oPDM-plus-PS)涂层可以抑制铜绿假单胞杆菌和表皮葡萄球菌对导管的粘附<sup>[14]</sup>，但这些带涂层的导管目

前只能在短期导尿管植入中才能起到预防 CAUTI 的作用<sup>[13]</sup>。最近 Stickler 等人<sup>[26]</sup>发现导尿管上的生物膜细菌产生微生物的群体感应信号(quorum-sensing signal)，可控制生物膜形成的基因表达，如果破坏这些信号的产生，就能阻止生物膜形成。例如，不能产生群体感应信号的绿脓杆菌的突变株无法成熟为 3 维结构的生物膜<sup>[27]</sup>。还有人发现一些元素如铁对生物膜形成是必须的营养，而去铁导管也是发展的方向，但是现在还没有临床试验<sup>[13]</sup>。益生菌也是一个研究方向，Trautner 等人发现利用非致病型大肠杆菌可以减少致病菌和 CAUTI 的感染率<sup>[28,29]</sup>。虽然这些方法也有一定的前景，但目前还没有确证，而且在成本-效果方面也有问题。

将 JUC 用于术后患者伤口的传统应用已在医院和门诊环境中被证明是有效的：应用 JUC 不会导致耐药性，也不会引起严重不良反应，并缩短了患者的平均创面愈合时间<sup>[30]</sup>。JUC 采用纳米制造技术，产生具有纳米级分子结构的纳米阳离子，然后制备成水溶性喷雾剂<sup>[31]</sup>。JUC 通过物理机理达到皮肤和伤口表面的抗菌作用，因此可以被视为一个物理抗菌剂<sup>[31]</sup>。应用时，JUC 通过在喷洒表面形成隐形、带正电荷的保护膜来防止细菌生长，隔离和消除带负电荷的病原微生物包括细菌，真菌和病毒<sup>[31,32]</sup>。

由于临床工作中还未出现有效阻止生物膜形成的方法，我们力求在寻找一种革命性的有效阻止生物膜形成的创新方法。首先从由实验室物理抗微生物膜体外细菌生物膜形成的机理，然后转向临床多中心研究，观察其在中国地区临床试验中预防 CAUTI 的效果。

## 方法

### 体外试验

#### 细菌制备

实验用的大肠杆菌的标准菌株由兰州大学第二医院临床尿路感染患者分离获得。将细菌在 LB 培养基中培养<sup>[33]</sup>。制备细菌悬液，并调整菌液浓度至  $7.4 \times 10^9$  CFU/ml。

#### 样品片段制备

将硅化乳胶导尿管切割为若干样品片段，并进行高压灭菌。把灭菌后的样品片段随机分为实验组和对照组各 8 片，实验组表面分别喷洒 JUC 长效抗菌材料

形成物理抗微生物膜，对照组喷洒蒸馏水，均干燥后待用。将大肠杆菌菌液注入 24 孔板，放入样品片段，在 37℃ 恒温箱中孵育，每 48h 更换 PBS 液一次<sup>[34]</sup>。在培养 16 小时和 7 天时取出样本以备激光共聚焦显微镜观察。

### **激光共聚焦显微镜观察**

把培养的样本浸泡于 1mlPBS 液中，加入 50ug/ml 碘化丙锭 4℃ 避光染色 15min 或常温染色 30min 后取出，倒置于载玻片上，通过激光共聚焦显微镜观察生物膜形成情况<sup>[35,36]</sup>。

### **临床试验**

本研究开始于 2010 年 3 月，结束于 2011 年 12 月。进行了泌尿外科手术，需留置导尿管及住院 7 天以上的患者被招募。共计 1150 例患者（其中男 869 例，女 281 例），年龄 2-82 岁。23 家医院参与了此次临床实验，每个医院对照组和治疗组各招募 25 位患者。所有患者因泌尿疾病而进行手术，包括但不限于尿路结石、肿瘤、前列腺增生、肾盂输尿管狭窄和肾积水。对于需住院 7 天以上的病人来说，留置导尿管是必要的。入组时患者中段尿细菌培养<sup>[15-17]</sup>阴性，且排除了长期使用气囊导尿管、自我间歇导尿术、耻骨上经皮穿刺膀胱造瘘术的患者和有 UTI 的患者。患者根据治疗入选的次序，随机分组，奇数组入选治疗组（JUC）575 例，偶数组入选对照组（生理盐水）575 例。两组在年龄、性别、发病原因、地区分布等方面均具可比性，无显著性差异（ $P>0.05$ ）。研究者通过与每位患者或家属谈话，在充分理解的基础上，签订知情同意书。本研究方案由同济医院伦理委员会批准（批准号：2010006D）。

### **研究设计**

#### **治疗组**

手术中留置导尿，导尿前用 JUC 长效抗菌材料喷洒导管外表面，使导管表面形成物理抗微生物膜。手术后在常规护理的基础上，再用 JUC 喷洒尿道口周围皮肤和粘膜、导尿管与引流管连接处，2 次/日，1ml/次（掀压喷头约 10 次），直到第 7 天导尿管拔除。

#### **对照组**

手术中留置导尿，手术后用生理盐水进行常规护理，直到第 7 天导尿管拔除。

所有受试者术后根据实际情况应用抗生素,并按公共机构指南中规定的分级标准,仔细、严格记录抗生素种类及用法用量(表1)。一级抗菌药物应用 521 人次(40.08%),二级抗菌药物使用 572 人次(44%),三级抗菌药物应用 207 人次(15.92%)。一级抗生素非限制使用:经临床长期应用证明安全、有效,对细菌耐药性影响小,价格相对较低的抗菌药物。二级抗生素限制使用:与非限制使用抗菌药物相比较,这类药物在疗效、安全性、对细菌耐药性影响、药品价格等方面存在局限性,不宜作为非限制药物使用。三级抗生素为新上市的抗菌药物;其疗效或安全性任何一方面的临床数据尚较少,已报告不良反应。由于对三级药物安全性的担心,不推荐使用。临床需要加倍保护以免对抗菌药物产生耐药性。三级抗生素在三种抗生素中价格最贵。

每家医院在应用抗菌药物的种类和级别之间有应用的差异,而且有 150 例患者出现抗菌药物联合用药的情况,根据患者情况选用抗生素抗菌药物应用的天数为 0-7 天不等。广州第一人民医院和中山大学附属第一医院应用的抗菌药物中一级抗菌药物各占其使用的 97.92%和 94.12%,而第三军医大学第三附属医院大坪医院应用的抗菌药物中的二级抗菌药物占绝对优势为 97.40%。但是每个医院对对照组和治疗组之间均无统计意义的差异。如西安交通大学第二附属医院治疗组的一级抗菌药物对照组和治疗组均有 10 例使用,二级抗菌药物对照组和治疗组分别有 12 例和 18 例使用,三级抗菌药物对照组和治疗组分别有 8 例和 6 例使用。广州军区广州总医院治疗组的一级抗菌药物对照组和治疗组均有 10 例使用,二级抗菌药物对照组和治疗组分别有 16 例和 13 例使用,三级抗菌药物对照组和治疗组分别有 3 例和 4 例使用。因而虽每个医院应用的抗菌药物种类和等级不同,但具有统计意义。

手术后,每日记录患者的体温、UTI 症状,受试者于导尿管留置的第 7 天拔管前在严格无菌操作下采集尿液并作尿液的细菌培养<sup>[37]</sup>。

### 疗效评定

受试者手术后尿样本定量培养计数,菌落计数 $\geq 10^3$ CFU/ml,判为 CAUTI<sup>[9,38,39]</sup>。

### 统计学方法

研究结果采用配对 T 检验进行差异显著性分析，应用 SPSS14.0 统计软件包进行。

## 结果

### 体外试验结果

经过 16 小时培养，对照组样品片段表面形成生物膜，生物膜被碘化丙锭荧光染料染为红色（见图 1A）。治疗组样品片段上无生物膜形成，显微镜视野中仅见少量游离细菌呈现出红色亮点（见图 1B）。

经过 7 天培养，对照组样品片段表面形成较厚的生物膜，其着色均匀、致密、深染，由于细菌过度繁殖，交联聚集形成细菌团块，样品片段表面粗糙，凹凸不平（见图 2A）。实验组样品片段表面只形成少量微薄的膜状结构，表面光滑、色浅，其余无异常（见图 2B）。

### 临床试验结果

两组受试者在第 7 天拔管前采集尿液作细菌培养，治疗组中有 26 例出现菌尿症，其中 24 例的阳性细菌为大肠杆菌，1 例为粪肠球菌，1 例为光滑念球菌，菌尿率为 4.52%；对照组中有 75 例出现菌尿症，其中 69 例的阳性细菌为大肠杆菌，2 例为粪肠球菌，2 例为阴沟肠球菌，1 例为白色念球菌，1 例为铜绿假单胞杆菌，总菌尿率为 13.04%，详细结果见表 2。在所有共计 101 例感染情况中，大肠杆菌感染占 92.08%，粪肠球菌占 2.97%，阴沟肠球菌占 1.98%。治疗组和对照组菌尿率有显著差异。(4.52% vs. 13.04%,  $p < 0.001$ )。

## 讨论

### 细菌种类

尿路感染是一种主要的院内感染。CAUTI是最常见的细菌性感染之一<sup>[1,2]</sup>；尿道周围区域存在大量的肠道细菌<sup>[3,38]</sup>，大多短期的CAUTI由单一的细菌引起，例如大肠杆菌，奇异变形杆菌，肺炎克雷伯菌，而长期的则有多重微生物引起<sup>[3,40,41]</sup>。尿道致病的大肠杆菌是最常见，由其导致的CAUTI占50%的院内获得性

尿路感染<sup>[3,42]</sup>。在本研究中，我们也看到类似结果，大肠杆菌的感染占绝对优势92.08%，其它细菌有粪肠球菌和阴沟肠球菌等，都占的比例很小。

### 预防导尿管感染的方法

20多年前，美国CDC就明确提出为了预防CAUTI强调采用手部卫生、无菌插管和应用封闭式引流装置的方法<sup>[43,44]</sup>；近期院内感染联合工作组提出了几个框架，包括：对感染的监察，加强教育和培训，采用适当的插入技术，取代留置尿管的方法（如避孕套和间歇导尿），实时移除导尿管等框架来预防CAUTI的发生<sup>[43,45,46]</sup>。

世界卫生组织认为，全身预防性应用抗生素、膀胱冲洗、灌输生理盐水或抗生素、无菌引流袋和其它方法在预防CAUTI的发生上都是无效的<sup>[1]</sup>。抗菌药物的使用、抗菌引流袋和膀胱冲洗只能暂时减少菌尿症的发生<sup>[13]</sup>。而且，有研究证明不论是应用肥皂水、皮肤清洁泡沫、聚维酮碘、生理盐水护理会阴并不影响CAUTI的发生率<sup>[47]</sup>。至于导尿管的材料，涂有硅、聚亚安酯、合成生物材料或水凝胶材料的单一生物表面在预防细菌定殖上被证明是无效的<sup>[5,16]</sup>。

在实验室里，生物膜的形成是起源于少量的细菌。这些细菌聚集在一起，形成了菌落。然后，它们开始形成生物膜。生物膜成熟时就开始萎缩和塌陷<sup>[48,49]</sup>。在体外研究中，观察对照组16小时细菌培养下生物膜形成的初始阶段。7天培养后，观察到细菌团块聚集和样品片段的表面粗糙不均，这说明已经形成成熟的生物膜。但同时治疗组，只观察到少数游离细菌在显微镜下表现为红色小点。观察到薄膜结构处于细菌集落形成和生物膜初步形成之间的阶段。体外研究清楚地表明，JUC形成的物理抗微生物膜可以在应用后7天内预防生物膜形成，这在临床研究中得以验证。临床观察发现治疗组(4.52%)的CAUTI发病率显著低于对照组(13.04%)，这进一步证实了JUC预防的CAUTI的有效性。

### 临床试验之间的对比

术前使用抗菌药物作为预防细菌感染的一种有效方法已被广泛接受<sup>[50]</sup>。在许多临床试验中，预防性应用抗生素常用于导尿患者的感染预防<sup>[5]</sup>。尿路感染率不排除抗生素的使用因素。在Tambyah的研究中<sup>[6]</sup>，抗生素的平均使用率是每

个导尿日 $1.6\pm 1.7$ 个，泌尿科CAUTI的发病率为14.9%。在手术室，1162例患者为术后导尿患者。CAUTI的发病为 $6.4\pm 6$ 个导尿日，发病率为11.9%[6]。在Darouiche的研究中[51]，124例患者在前列腺癌根治术后使用普通硅膀胱导尿管或浸渍有米诺环素和利福平的硅膀胱导尿管插管14天。所有患者均在麻醉前给予单一亲代剂量的1g头孢唑啉作为预防性抗生素。术后7天测得使用普通导尿管和含药导尿管患者的尿路感染率分别为15.2%和39.7%。发病率比我们研究中的治疗组或对照组患者高得多。

与Tambyah等人有关1497例患者CAUTI总发病率14.9%的研究相比[6]，CAUTI发病率高于我们研究中的治疗组(4.52%)，略高于对照组(13.04%)。在Tambyah的研究中，患者使用呋喃西林浸渍的硅导尿管、银聚氨酯水凝胶导尿管或对照导尿管插管，但是含药导尿管和对照导尿管之间在尿路感染的发病率上未观察到有显著差异。尽管Tambyah研究和我们研究之间在抗生素使用操作方面有所不同，但是术后使用抗生素的持续时间和类型似乎与CAUTI的发病率并不相关。然而，在我们的研究中观察到治疗组的CAUTI发病率显著降低，表明使用JUC可以有效地预防生物膜的形成，这对于降低CAUTI的发病率至关重要。

## 结论

在临床试验中，仅4.52%的治疗组患者被确诊有CAUTI，而对照组有13.04%。体外试验也显示，细菌培养7天后，治疗组喷洒JUC后没有明显的生物膜形成情况。对照组培养16小时后生物膜开始形成。临床试验和体外试验的结果证明了JUC可以有效地预防CAUTI和生物膜的形成。

## 致谢

感谢中华医学会泌尿外科学分会的大力支持；感谢华中科技大学同济医学院附属同济医院、兰州大学第二医院、北京大学人民医院、第二军医大学第一附属医院（上海长海医院）、中山大学附属第一医院、中山大学附属第二医院、中山大学附属第三医院、广州中医药大学第二附属医院、南方医科大学第一附属医院（南方医院）、广州医学院第一附属医院、广州军区广州总医院、广州军区武汉总医院、广州第一人民医院、广州中医药大学附属医院(佛山市中医院)、四川大



学附属华西医院、第三军医大学大坪医院、中南大学湘雅医院、西安交通大学医学院第二附属医院、南京医科大学第一附属医院、南京大学医学院附属鼓楼医院、昆明医学院第二附属医院、南京医科大学附属淮安第一医院、南通大学附属医院的积极配合。本文已刊登于《转化医学杂志》2012年卷10增刊1：选自癌转译研究组织（OOTR）第七届年会的文章。增刊所有内容可在线浏览：

<http://www.translationalmedicine.com/supplements/10/S1>

## 作者信息

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院，中国湖北。2 兰州大学第二医院，中国兰州。3 广州军区武汉总医院，中国广州。4 四川大学附属华西医院，中国四川。5 第三军医大学大坪医院，中国重庆。6 广州医学院第一附属医院，中国广州。7 第二军医大学长海医院，中国上海。8 北京大学人民医院，中国北京。9 中山大学附属第三医院，中国广州。10 西安交通大学医学院第二附属医院，中国西安。11 中山大学附属第二医院，中国广州。12 中南大学湘雅医院，中国长沙。13 南京大学医学院附属鼓楼医院，中国南京。14 南京医科大学附属淮安第一医院，中国江苏。15 中山大学附属第一医院，中国广州。16 广州中医药大学第二附属医院，中国广州。17 南方医科大学第一附属医院（南方医院），中国广州。18 南通大学附属医院，中国江苏。19 广州中医药大学附属医院(佛山市中医院)，中国广东。20 广州第一人民医院，中国广州。21 广州军区广州总医院，中国广州。22 南京医科大学第一附属医院，中国江苏。23 昆明医学院第二附属医院，中国云南。24 香港大学中医药学院，香港特别行政区。25 仁康医疗乳腺综合诊治中心，香港特别行政区。

## 作者贡献

QC, NC, JC, JPC, CG, WH, XJ, LL, ZL, SL, XL, PL, LL, XM, LM, WQ, LQ, ZR, XS, WS, YT, PW, XW, DW, ZW, BW, QY, ZY, YZ, HZ, YZ 同样进行了临床试验的设计和执。LWCC, WTYL, MNBC, AYSY 和 ELYN 参与了手稿的撰写。

## 竞争利益

各位作者无竞争利益。

发表：2012年9月19日

### 参考文献

1. Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide. 2nd edition 2002, WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12.
2. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. *AM J Epidemiol* 1985;121:159-67
3. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter associated infections: pathogenesis affects prevention. *Arch Intern Med*, 2004.164:842-850
4. Johnson JR., Kuskowski MA, Wilt.TJ. Systemic review: Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. *Ann Intern Med*. 2006;144:116-26
5. Maki, D. G., and Tambyah P. A.. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg. Infect. Dis*. 2001.7:342–347.
6. Tambyah, P. A., and Maki.D. G. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch. Intern. Med*. 2000.160:678–682.
7. Sorbye LW, Finne-Soveri H, Ljunggren G, Topinkova E, Bernabei R. Indwelling catheter use in home care; elderly, aged 65+, in 11 different countries in Europe. *Age Ageing* 2005; 34: 377–81.
8. Burton E., Gawande P. V., Yakandawala N., et al .Antibiofilm Activity of GlmU Enzyme Inhibitors against Catheter-Associated Uropathogens. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 2006, 50:5:1835–1840
9. Tambyah PA, Knasinski V, Maki DG. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:27-31
10. Saint, S. 2000. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am. J. Infect. Control* 28:68–75

11. Greene L., Marx J., Oriola S. Guide to the Elimination of Catheter-Associated Urinary Tract Infections (CAUTIs) The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) Washington, DC
12. Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) Event. CDC .March, 2009
13. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *AM J Infect Control* 2004;32:177-83
14. Costerton, J.W., P. S. Stewart, and E. P. Greenberg. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318–1322.
15. Donlan, R.M. and Costerton, J.W., Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, 15: 167–193.
16. Donlan, R. M. Biofilms and device-associated infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2001.7:277–281.
17. Schaudinn, C., P. Stoodley, A. Kainovic, T. O'Keefe, B. Costerton, D. Robinson, M. Baum, G. Erlich, and P. Webster. Bacterial biofilms, other structures seen as mainstream concepts. *Microbe* 2007. 2:231-237.
18. Flemming H.-C., Neu T. R., and Wozniak D. J. The EPS Matrix: The "House of Biofilm Cells" *J. Bacteriol.*, 2007; 189(22): 7945 - 7947.
19. Costerton J, Geesey G, Cheng K. How bacteria stick. *Sci Am.*1978;238:86-95.
20. Hausner, M., and S. Wuertz. High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative in situ analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999.65:3710–3713.
21. Johnson JR, Delavari P, Azar M: Activities of a nitrofurazone-containing urinary catheter and a silver hydrogel catheter against multidrug-resistant bacteria characteristic of catheter-associated urinary tract infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999.43:2990–2995.
22. Johnson, J. R., T. Berggren, and A. J. Conway. Activity of a nitrofurazone matrix urinary catheter against catheter-associated uropathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. 37:2033–2036

23. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, et al.; European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections.; Int J Antimicrob Agents; 2008; Vol. 31 Suppl 1; pp. S68-78
24. Kunin CM. Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter: what is new and what is true? Chest. 2001;120:10–12.
25. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009 (CDC) . Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:319-326
26. Stickler D, Morris N, McLean R, Fuqua C. Biofilms on indwelling urethral catheters produce quorum-sensing signal molecules in situ and in vitro. Appl Environ Microbiol 1998;64:3486-90.
27. Davies D, Parsek M, Pearson J, Iglewski B, Costerton J, Greenberg E. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. Science 1998;280:295-8.
28. Trautner B, Hull R, Darouiche R. Escherichia coli 83972 inhibits catheter adherence by a broad spectrum of uropathogens. Urology 2003;61:1059-62.
29. Trautner B, Darouiche R, Hull R, Hull S, Thornby J. Pre-inoculation of urinary catheters with Escherichia coli 83972 inhibits catheter colonization by Enterococcus faecalis. J Urol 2002;167:37
30. Zeng Y, Runzhi Deng R, Yeung BH, Loo WTY, Cheung MN, Chen JP, Zhou B, Fu Y, Huang L, Lu M, Wang M: Application of an antibacterial dressing spray in the prevention of post-operative infection in oral cancer patients: A phase 1 clinical trial. African Journal of Biotechnology 2008, 7:3827-3831.
31. Li W, Ma X, Peng Y, Cao J, Loo TY, Hao L, Cheung MN, Chow LW, Jin L: Application of a nano-antimicrobial film to prevent ventilator-associated pneumonia: A pilot study. African Journal of Biotechnology 2011, 10:1926-193.
32. Wan KA, Ng MY, Wong T: New horizon on community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) skin and soft tissue infection: nanotechnology antimicrobial spray. Hong Kong Journal of Emergency Medicine 2011, 18:432-436.

33. Viana ES, Campos ME, Ponce AR: Biofilm formation and acyl homoserine lactone production in *Hafnia alvei* isolated from raw milk. *Biol Res* 2009, 42:427-436.
34. Pearson MM, Laurence CA, Guinn SE, et al . Biofilm Formation by *Moraxella catarrhalis* In Vitro: Roles of the UspA1 Adhesin and the Hag Hemagglutinin. *INFECTION AND IMMUNITY*, 2006 : 1588–1596
35. Oasgupta MK, Bettcher KB, Ulan RA, et al. Relationship of adherent bacterial biofilms to peritonitis in chronic Ambulatory Peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* , 1987; 7: 168—73
36. Gorman SP, Mawhinney WM, Adair CG, Issoukis M. Confocal laser scanning microscopy of peritoneal catheter surfaces. *J Med Microbiol* 1993; 38: 411-7.
37. Guidelines on Standard Operating Procedures for MICROBIOLOGY -- Chapter 19- Urinary Tract Infection. WHO SEARO. 2006 April
38. Saint S, Lipsky Benjamin A: Preventing Catheter-Related Bacteriuria. Should We? Can We? How? *Arch Intern Med* 1999, 159:800-808.
39. Stensballe J, Treve M, Looms D, et al. Infection risk with nitrofurazone impregnated urinary catheters in trauma patients. *Ann Intern Med.* 2007;147:285-293.
40. Vejborg R. M., Klemm P. Blocking of Bacterial Biofilm Formation by a Fish Protein Coating. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, 2008, 74:11: 3551–3558
41. McTaggart L A, Rigby R C, Elliott T S. The pathogenesis of urinary tract infections associated with *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* and *S. epidermidis*. *J Med Microbiol.* 1990;32:135–141.
42. Jacobsen S. M., Stickler D. J., Mobley H. L. T., Shirtliff M. E. et al. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 2008, 21:1 :26–59
43. Saint S, Meddings JA, Calfee D, et al. Catheter-associated urinary tract infection and the Medicare rule changes. *Ann Intern Med* 2009; 150:877–884.

44. Wong ES. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control*. 1983;11:28-36.
45. Yokoe DS, Mermel LA, Anderson DJ, Arias KM, Burstin H, Calfee DP, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1:S12-21.
46. Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1:S41-50.
47. Jeong, I.; Park, S.; Jeong, J.S.; Kim, D.S., et al. Comparison of Catheter-associated Urinary Tract Infection Rates by Perineal Care Agents in Intensive Care Units. *Asian Nursing Research* 2010;4(3):142–150
48. Douglas L. J. Medical importance of biofilms in *Candida* infections. *Rev. Iberoam. Micol*. 2002. 19:139-143
49. Xi C, Marks D L, Schlachter S, Luo W, Boppart S A. High-resolution three-dimensional imaging of biofilm development using optical coherence tomography *J. Biomed. Opt.* 2006, 11(3):034001-1-134001-6
50. Antibiotic Action Group Aintree Hospitals NHS Trust , Aintree University Hospitals NHS Foundation Trust And The Walton Centre , Guidelines For Antimicrobial Therapy (Eighth Edition) , September 2007
51. Darouiche RO, Smith JA Jr, Hanna H, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated bladder catheters in reducing catheter-associated bacteriuria: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Urology*. 1999 Dec;54(6):976-81.

表 1 试验应用的抗生素分级表

| 分级 | 分级原则   | 抗菌药物  | 种类   | 使用人次 | 使用比例   |
|----|--|---|------|------|--------|
| 一级 | 非限制使用：经临床长期应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响小，价格相对较低的抗菌药物                       | <p>呱拉西林、奈夫西林、美洛西林、阿洛西林、替卡西林、美罗西林、阿莫西林、头孢唑啉、头孢拉定、头孢硫咪、头孢丙烯、头孢克肟、头孢替安、头孢曲松、头孢克洛、头孢尼西钠、头孢孟多酯钠、阿奇霉素、左氧氟沙星、环丙沙星、洛美沙星、依诺沙星、加替沙星、阿米卡星、丁胺卡那霉素、甲砒霉素、克林霉素</p>                                 | 27 种 | 521  | 40.08% |
| 二级 | 限制使用：与非限制使用抗菌药物相比较，这类药物在疗效、安全性、对细菌耐药性影响、药品价格等方面存在局限性，不宜作为非限制药物使用 | <p>氨苄西林/舒巴坦钠、替卡西林/克拉维酸、美罗西林 / 舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、阿莫西林/舒巴坦钠、呱拉西林/舒巴坦钠、头孢呋辛钠、头孢甲肟、头孢噻肟钠、头孢匹胺、头孢米诺、头孢地嗪、头孢泊肟酯、头孢他美酯、头孢地尼、氨曲南、拉氧头孢钠、头孢西丁钠、司帕沙星、莫西沙星、氟罗沙星、盐酸妥沙星、妥舒沙星、依替米星、西索米星、夫西地酸钠、奥硝唑、</p> | 27 种 | 572  | 44%    |

|    |   |      |     |        |
|----|---|------|-----|--------|
| 三级 | <p>不良反应明显，不宜随意使用或临床<br/>需要加倍保护以免细菌过快产生耐<br/>药而导致严重后果的抗菌药物；新上<br/>市的抗菌药物；其疗效或安全性任何<br/>一方面的临床数据尚较少，或并不优<br/>于现用药物者；药品价格昂贵。</p> | 13 种 | 207 | 15.92% |
|----|---|------|-----|--------|

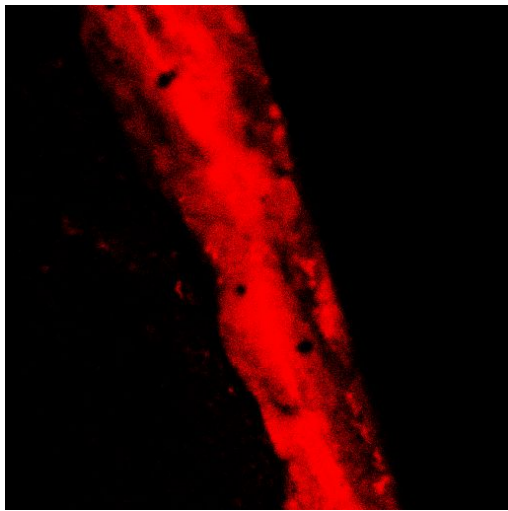


表 2 两组术后尿细菌培养病例数比较

| 组别  | 例数  | 术前 | 第 7 天        | 种类   |      |       |       |       |         |
|-----|-----|----|--------------|------|------|-------|-------|-------|---------|
|     |     |    |              | 大肠杆菌 | 粪肠球菌 | 阴沟肠球菌 | 白色念珠菌 | 光滑念珠菌 | 铜绿假单胞杆菌 |
| 治疗组 | 575 | 0  | 26 (4.52%) * | 24   | 1    | 0     | 0     | 0     | 1       |
| 对照组 | 575 | 0  | 75 (13.04%)  | 69   | 2    | 2     | 1     | 0     | 1       |

\* P<0.001, 差异有显著意义。

A



B

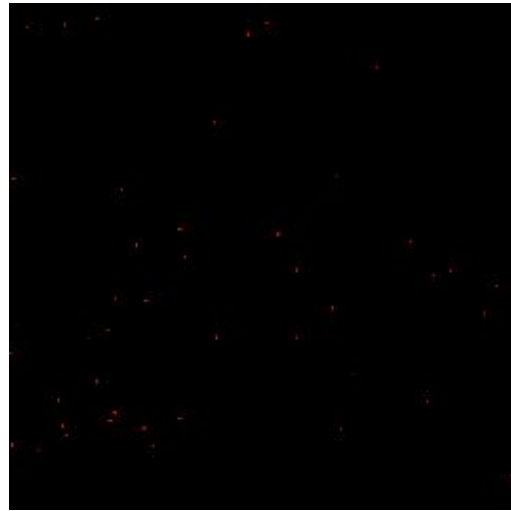
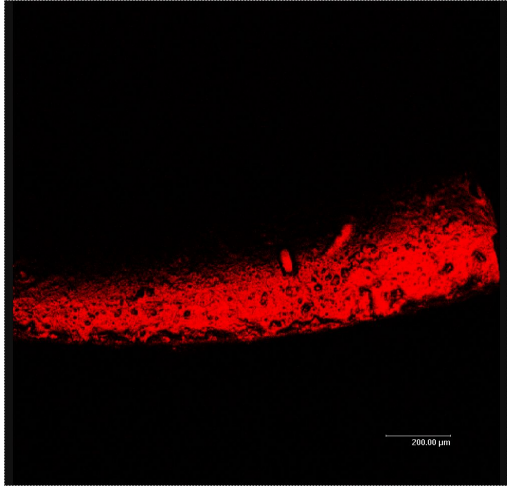


图 1 对照组和 JUC 组 16 小时 A: 对照组 16 小时(CSLM 200X)

B: JUC 组 16 小时 (CSLM 200X)

A



B

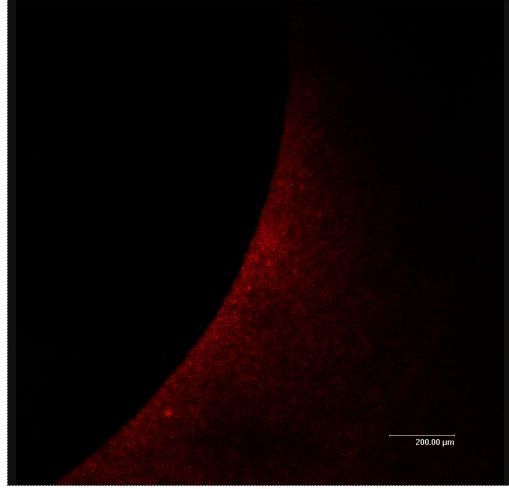


图2 对照组和JUC组7天 A: 对照组7天 (CSLM 200 X)

B: JUC组7天 (CSLM 200X)