

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.12.017

· 综述 ·

选择性消化道去污染新进展

Advances in selective digestive tract decontamination

梁琦强(LIANG Qi-qiang), 黄曼(HUANG Man)

(浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310051)

(The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310051, China)

[关键词] 选择性消化道去污染; 选择性口咽去污染; 微生物预防; 细菌耐药; 成本效益分析

[中图分类号] R181.3⁺2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2018)12-1111-06

肠道菌群是公认的细菌库,是多器官功能障碍综合征(MODS)的“发动机”。在人体内环境紊乱时,细菌暴发性增殖,其内毒素增加肠系膜血管床通透性,导致肠道组织水肿,屏障功能受损,引起脓毒血症和全身性炎症反应(SIRS),加剧急性肾损伤(AKI)及弥散性血管内凝血(DIC)等;肠道细菌产生的炎症因子还能通过肠系膜淋巴管道导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肝衰竭及肝性脑病^[1]。肠道菌群紊乱的危害性推动了选择性消化道去污染及选择口咽去污染(SDD/SOD)的研究。多年来 SDD/SOD 始终是危重症领域探讨的话题,但因存在细菌对抗菌药物耐药的顾虑,目前 SDD/SOD 地位尴尬,其普及率较低。欧洲的重症监护病房(ICU)中 SDD/SOD 普及率仅 17%,集中于荷兰和德国^[2-3],英国普及率仅 5%,国内缺乏相关数据。大量临床研究源自耐药菌不太流行的荷兰,尽管有荟萃分析指出该地区结果与其他区域结果相似^[4],但其结果是否适用于耐药菌泛滥的中国,还需要更多研究证实。

1 选择性去污染方案

SDD/SOD 是指应用难以吸收的抗菌药物去除胃肠道定植的微生物,主要针对机械通气 > 2 d 或居住 ICU 时限 > 3 d 的患者。其中经典的四步法包括:(1)口服多粘菌素 B、妥布霉素、两性霉素,即

PTA 方案;(2)静脉滴注三代头孢菌素;(3)规范无菌操作;(4)咽或肛拭子微生物监测。见表 1。

表 1 选择性去污染方案内容及相关进展

方案	内容	进展
口服抗菌药物	多粘菌素 B+妥布霉素+两性霉素	可替代药物:庆大霉素、新霉素、制霉菌素、环丙沙星、呋喃妥因、利福昔明。 针对性方案:耐药菌(多粘菌素 B+利福昔明); CRE(庆大霉素、庆大霉素+多粘菌素 B); VRE(利奈唑胺+达托霉素)
静脉滴注	三代头孢类	-
抗菌药物	抗菌药物	-
规范无菌操作	医护规范操作	-
细菌定植监测	咽拭子+肛拭子	联用腹股沟拭子

CRE:耐碳青霉烯类肠杆菌;VRE:耐万古霉素肠球菌

目前口服用药种类选择广泛,庆大霉素、新霉素、制霉菌素、环丙沙星、呋喃妥因、利福昔明等均可选择,静脉用药也可选用氟喹诺酮类。同时出现针对性去污染方案,如应用多粘菌素 B 联用利福昔明去除消化道耐药菌定植,协同效应能减少利福昔明最小抑菌浓度 1/2~10/11^[5];根据药敏试验选择单用庆大霉素或联用多粘菌素 B 去除 CRE 定植^[6];应用利奈唑胺与达托霉素五天方案去除 VRE 定植^[7]等。

静脉使用抗菌药物不可或缺,Hurley 等^[8]指出局部口服用药增加菌血症发生率,是菌血症的高危因素之一,但应用静脉抗菌药物作为补充能逆转结

[收稿日期] 2018-01-29

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81271200)

[作者简介] 梁琦强(1993-),男(汉族),浙江省台州市人,医师,主要从事耐药肠杆菌防治研究。

[通信作者] 黄曼 E-mail:huangman@zju.edu.cn

果。目前 SDD/SOD 疗程尚未统一,4 d、7 d、1 个月及长期用药方案均有报道。规范无菌操作包括医生和护士的日常操作,包括吸痰、日常口咽护理、清洁灌肠等相关研究较少。Marshall 等^[9]指出高质量的护理操作是促使 SDD 方案获益的重要因素。咽拭子或肛拭子微生物检测能有效提示去污染成功与否及耐药菌定植情况。监测 CRE 定植方面,Weintrob 等^[10]指出肛拭子敏感度达 67%,如联合腹股沟拭子,敏感度可提升至 100%。

2 选择性去污染的意义

2.1 SDD/SOD 降低患者细菌感染率及病死率

既往研究^[11]已证明,SDD,SOD 可降低呼吸道感染率($OR = 0.28$),降低血流感染率($OR = 0.73$),尤其是革兰阴性(G^-)菌导致的菌血症。Price 等^[4]认为 SDD/SOD 可降低患者病死率($OR = 0.73$ 和 0.85),而局部应用洗必泰却增加患者病死率($OR = 1.25$)。但是,该文献忽略了患者间交叉感染导致的偏倚,放大对照组感染率,从而高估了 SDD 效果。

SDD/SOD 降低感染率及病死率主要是因为抗菌药物抑制肠道菌群过度增殖,降低致病菌和机会致病菌的数量、毒力^[12]。2015 年 Li 等^[13]在烧伤小鼠模型中发现 SDD/SOD 不仅减少肠道细菌增殖,还削弱小鼠对胰岛素的全身耐受性,通过内毒素(LPS)-炎症因子-JNK、IKKbeta 激酶相关途径,削弱炎症瀑布级联反应,削弱 SIRS。国内也有研究指出 SIRS 患者中,SDD/SOD 能降低 LPS、白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子水平^[14]。SDD/SOD 是否通过控制炎症反应减少病死率,目前尚无定论。

2.2 SDD/SOD 对不同微生物的影响

Van 等^[15]发现 SDD/SOD 增加非耐药金黄色葡萄球菌及肠球菌的粪便检出率,但持续 5 年应用却不会增加革兰阳性(G^+)球菌的检出率。Van 等^[16]研究认为 SDD 增加 ICU 中艰难梭菌感染发病率。

2.2.1 耐药肠杆菌

SDD 可减少粪便中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌检出率,但结束 SDD 方案 7 d 后产 ESBLs 肠杆菌出现反弹^[17]。Halaby 等^[18]发现 SDD 导致肺炎克雷伯菌对妥布霉素和多粘菌素的耐药率从 0 迅速增至 70%,菌血症发病率明显增高,但因样本较少,难以排除偏倚,结果缺乏说服力。

CRE 的去污染研究显示,人体能自发清除肠道定植的 CRE,但过程非常缓慢。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)自然转阴平均时间约 387 d^[19]。Oren 等^[6]研究发现 CRE 定植患者中 SDD 组一个月后去污染率达 37.5%~50%,而对照组追踪 140 d 后去污染率仅为 7%。Oostdijk 等^[20]的研究显示,SDD 能使 73% CRE 定植患者成功转阴。同时,SDD 能够降低 ICU 患者 CRKP 检出率,停用 SDD 两周后差异依然明显(16% VS 61%),六周后差异虽存在(33.3% VS 58.5%),但已无统计学意义^[21]。去污染成功的患者病死率较对照组下降(17% VS 49%)^[21]。

Lübbert 等^[22]发现,相比对照组 30% 自然去污染成功率,SDD 能使 43% 患者 CRE 去污染成功,但 CRE 对多粘菌素耐药率增加 19%,对庆大霉素耐药率增加 45%。Brink 等^[23]也发现,SDD 会诱导 CRKP 对多粘菌素耐药。但 Zandstra 等^[24]的研究未提供患者基础信息,也未运用合适的流行病学参数,故结果备受质疑。

2.2.2 假丝酵母菌

既往认为 SDD 能减少真菌感染,但 2015 年汇总的 SDD/SOD 真菌定植数据,纳入 54 篇文献得出真菌感染基准发病率 1.5%,SDD/SOD 组假丝酵母菌血症发病率为 2.4%,SDD 局部应用抗真菌药增加患者假丝酵母菌血症发病率^[25]。ICU 中机械通气患者呼吸机相关性假丝酵母菌肺部感染发病率 1.3%,与假丝酵母菌血症相关。SDD 是呼吸相关性假丝酵母菌感染的危险因素^[26]。

2.3 SDD 与 SOD 的差异

2014 年 Oostdijk 等^[27]研究指出,SDD/SOD 组 28 天病死率分别为 23.8% 和 25.7%, OR 为 0.85,提示 SDD 优于 SOD。SDD 在降低总体病死率、ICU 获得性菌血症及假丝酵母菌血症发病率方面比 SOD 更明显,这主要归功于肠杆菌的控制(该数据及结论为 2017 年 3 月因数据错误更改后的结果,原文中 SDD/SOD 28 天病死率分别为 24.1% 及 25.4%,差异无统计学意义)。2015 年 Zhao 等^[28]荟萃分析显示,在外科患者中,SDD 组在 28 天病死率、ICU 获得性菌血症概率($OR = 1.38$)、耐三代头孢菌素的呼吸道细菌感染率($OR = 2.5$)等均比 SOD 组低。但两组在入住 ICU 时间、总住院率以及机械通气时长上差异均无统计学意义。2017 年 Plantinga 等^[29]荟萃 6 个随机对照试验(RCT)研究分析发现,SDD 病死率低于 SOD($OR =$

0.90, 95%CI: 0.82~0.97), 且均低于对照组。但相比 SDD, SOD 成本更低, 操作更简单, 用药范围更小, 细菌耐药发生率更低, 基于以上优点, 有研究^[28,30]推荐用 SOD 替代 SDD。

2.4 选择性去污染影响患者术后并发症发生率

Roos 等^[31]分析指出, 相较单独静脉应用抗菌药物, 择期胃肠手术术前应用 SDD 能明显减少术后感染的发生(3.3% VS 7.4%)。同年 Abis 等^[32]也获得类似结果, 胃肠道术后应用 SDD 能减少术后并发症(OR = 0.58)、切口感染(OR = 0.44)、吻合口瘘(OR = 0.42)的发生率。Resino 等^[33]认为 SDD 减少肝移植患者 G⁻ 菌感染, 但肠球菌属细菌及金黄色葡萄球菌感染增多。研究^[34-35]均发现 SDD 不会降低肝移植术后患者早期感染率。

SDD/SOD 不良反应鲜有报道, 极少数患者可能因抗菌药物聚集导致胃肠梗阻^[36], 少数不良反应源自胃肠道对妥布霉素的吸收^[37-38]。

2.5 选择性去污染成本效益分析 目前研究存在截然不同的观点, 第一种是 SDD 降低感染率, 减少抗菌药物应用, 缩短住院天数, 从而节约成本; 另一种则认为 SDD 增加住院成本, 因为总体病死率无明显下降, 而静脉及口服抗菌药物较为昂贵。Oostdijk 等^[39]分析了 13 个 ICU, 5 000 多样本的成本效益后发现, SOD 对比标准治疗, 平均生存年限增加 0.25 年, 成本减少 1 500 欧元; SDD 相对于标准治疗组, 平均生存年限增加 0.04 年, 成本减少 757 欧元。研究者认为 SDD/SOD 节省医疗费用, 而且 SOD 优于 SDD。You 等^[40]研究者应用 Markov 模型, 评估筛查后 SDD 和对照未筛查组在 CRE 感染率及病死率、直接成本和质量调整寿命年(QALY)损失的差异, 结果提示 SDD 组虽然直接成本更高(1 102 美元 VS 1 074 美元), 但增加单位质量调整寿命年(QALY), 模拟计算后发现 SDD 组患者较对照组节约 557 美元(59.1%)。

3 选择性去污染与细菌耐药

目前普及 SDD/SOD 最大障碍是细菌耐药问题。2013 年 Daneman 等^[41]分析 47 个 RCT 研究后指出, SDD/SOD 不会增加耐药细菌的发生, 甚至能减少耐多粘菌素(OR = 0.58)及耐三代头孢菌素(OR = 0.33)细菌的出现。可见, 短期内 SDD/SOD 不会导致细菌耐药, 而长期影响缺乏数据支持。当

然, 这篇研究存在一定缺陷, 首先是忽视停用 SDD/SOD 后细菌反跳的事实。其次, 因耐药细菌发生率偏低, 金黄色葡萄球菌耐药发生率约 1%, G⁻ 细菌耐药发生率 < 5%, 在缺乏大样本情况下, 很难真实反映细菌耐药问题。

近年来有许多研究支持 SDD/SOD 不会导致细菌耐药。Houben 等^[42]的研究支持 SDD/SOD 能减少细菌对头孢菌素耐药性的发生, Wittekamp 等^[43]发现应用 SDD/SOD 7 年后, 细菌对妥布霉素耐药性下降, 且未发现对多粘菌素耐药的细菌。有学者认为细菌耐药主要是因为广谱抗菌药物的应用, SDD/SOD 中 PTA 方案及静脉三代头孢菌素的应用降低呼吸道及血流感染, 减少广谱青霉素、碳青霉烯类、林可霉素类的应用, 从而减少耐药菌的产生^[36, 41]。此外, Houben 等^[42]认为, SDD/SOD 能减少细菌的过度增殖, 减少交叉感染, 使细菌耐药的突变率下降。

同时仍有较多研究显示细菌耐药的发生。Oostdijk 等^[44]研究显示, 干预前患者胃肠道中耐头孢他啶 G⁻ 菌比率为 5%, 耐妥布霉素、环丙沙星的比率均为 7%, SDD/SOD 干预后逐渐分别增高至 15%、13%、13%。基础研究显示 SDD/SOD 治疗过程中, 耐氨基糖苷类一个基因产物逐渐增加至原来浓度的 10 倍, 提示耐药性产生^[45]。顽固性定植患者的 G⁻ 菌中对多粘菌素耐药率增加 5 倍, 对妥布霉素耐药率增加 15 倍^[46]。Liu 等^[47]的动物实验发现, 肠道 G⁻ 菌能通过质粒传播产生对多粘菌素耐药性, 已有学者建议 SDD/SOD 中更换多粘菌素 B 方案。

总而言之, SDD/SOD 是否导致细菌耐药的发生, 需要更高质量及更长时间和空间跨度的 RCT 研究证据。

4 正在进行的临床试验

欧洲 9 个国家 15 个 ICU 参与的大型 RCT 目前正在招募阶段, 研究主要比较 SDD/SOD、局部口咽洗必泰治疗、标准治疗方案对于多重耐药 G⁻ 菌血症发病率, 28 天病死率等的影响^[48]。加、英、美、新西兰四国包含 100 个 ICU 的大型 RCT 研究目前也在招募中, 主要比较 SDD 及标准治疗在应用一年后患者病死率、细菌耐药性以及成本效益^[48]。荷兰 5 个 ICU 关于结直肠术前应用 SDD 是否能够减少

术后吻合口瘘,减少菌血症的研究^[49]。希望这些研究能够得到令人满意的结果,为 SDD 在感染率、病

死率、细菌耐药发生率、成本效益分析方面提供更多有价值的证据。见表 2。

表 2 正在进行的 SDD/SOD 临床试验

研究名称	注册号	研究范围	研究对象	分组	研究目的
RGNOSIS 试验	NCT02208154	欧洲 9 个国家的 15 个 ICU	ICU 重症患者	SDD/SOD 组,洗必泰口服组,标准治疗组	评估多重耐药 G ⁻ 菌血症发病率、28 天病死率等
SuDDICU 试验	NCT02389036	加拿大、英国、澳大利亚、新西兰的 100 个 ICU	ICU 重症患者	SDD 组,标准治疗组	评估 1 年内患者病死率、细菌耐药性、成本效益分析等
SELECT 研究	NCT01740947	荷兰 5 家 ICU	结直肠手术患者	SDD 组,标准治疗组	评估术后吻合口瘘发生率、菌血症发病率等

5 总结

SDD/SOD 通过抑制胃肠道细菌过度增殖,减少呼吸道感染及血流感染,减少术后并发症,降低患者住院天数及病死率,降低患者住院成本。目前 SDD/SOD 方案更加多样且针对性更强,主要减少胃肠道 G⁻ 菌定植,对肠杆菌科细菌包括 CRE 作用较强,但可能增加假丝酵母菌感染风险。SDD 与 SOD 之间,前者效果更好,但后者应用范围小,不容易导致耐药。SDD/SOD 短期导致细菌耐药的证据不足,长期效应的研究更为匮乏。目前尚有大型 RCT 正在进行,期待更多证据指导临床应用。

[参考文献]

[1] Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(2): 143 - 148.

[2] Canter RR, Harvey SE, Harrison DA, et al. Observational study of current use of selective decontamination of the digestive tract in UK critical care units[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(4): 610 - 617.

[3] Reis Miranda D, Citerio G, Perner A, et al. Use of selective digestive tract decontamination in European intensive cares: the ifs and whys[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2015, 81(7): 734 - 742.

[4] Price R, Maclennan G, Glen J, et al. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 348: g2197.

[5] Betts JW, Phee LM, Wareham DW. Rifaximin combined with polymyxins: A potential regimen for selective decontamination of multidrug-resistant bacteria in the digestive tract? [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, 4: 11 - 15.

[6] Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, et al. Eradication of car-

bapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial[J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41(12): 1167 - 1172.

[7] Cheng VC, Chen JH, Tai JW, et al. Decolonization of gastrointestinal carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: case series and review of literature[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 514.

[8] Hurley JC. Topical antibiotics as a major contextual hazard toward bacteremia within selective digestive decontamination studies: a meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 714.

[9] Marshall AP, Weisbrodt L, Rose L, et al. Implementing selective digestive tract decontamination in the intensive care unit: A qualitative analysis of nurse-identified considerations[J]. *Heart Lung*, 2014, 43(1): 13 - 18.

[10] Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31(4): 330 - 337.

[11] Cavalcanti AB, Lisboa T, Gales AC. Is selective digestive decontamination useful for critically ill patients? [J]. *Shock*, 2017, 47(1S Suppl 1): 52 - 57.

[12] Silvestri L, de la Cal MA, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: the mechanism of action is control of gut overgrowth[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(11): 1738 - 1750.

[13] Li J, Zhu L, Xu M, et al. Selective decontamination of the digestive tract ameliorates severe burn-induced insulin resistance in rats[J]. *Burns*, 2015, 41(5): 1076 - 1085.

[14] 王幼黎,路树强,高举,等. 肠道去污在全身炎症反应综合征患者炎症反应调节中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 484 - 488.

[15] van der Bij AK, Frensz D, Bonten MJ, et al. Gram-positive cocci in Dutch ICUs with and without selective decontamination of the oropharyngeal and digestive tract: a retrospective database analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(3): 816 - 820.

[16] van Beurden YH, Dekkers OM, Bomers MK, et al. An outbreak of *Clostridium difficile* ribotype 027 associated with

- length of stay in the intensive care unit and use of selective decontamination of the digestive tract: A case control study[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160778.
- [17] Huttner B, Haustein T, Uçkay I, et al. Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(10): 2375–2382.
- [18] Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, et al. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 3224–3229.
- [19] Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, et al. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge[J]. Am J Infect Control, 2013, 41(3): 190–194.
- [20] Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, et al. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(9): 2250–2253.
- [21] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(1): 14–19.
- [22] Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42(6): 565–570.
- [23] Brink AJ, Coetzer J, Corcoran C, et al. Emergence of OXA-48 and OXA-181 carbapenemases among Enterobacteriaceae in South Africa and evidence of in vivo selection of colistin resistance as a consequence of selective decontamination of the gastrointestinal tract[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(1): 369–332.
- [24] Zandstra DF, Rommes JH, de la Cal MA, et al. Colistin resistance during selective digestive tract decontamination is uncommon[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(1): 626.
- [25] Hurley JC. ICU-acquired candidemia within selective digestive decontamination studies: a meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(11): 1877–1885.
- [26] Hurley JC. Impact of selective digestive decontamination on respiratory tract *Candida* among patients with suspected ventilator-associated pneumonia. A meta-analysis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(7): 1121–1135.
- [27] Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(14): 1429–1437.
- [28] Zhao D, Song J, Gao X, et al. Selective oropharyngeal decontamination versus selective digestive decontamination in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 3617–3624.
- [29] Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(5): 505–513.
- [30] Kesecioglu J, Eggimann P. What is new in selective decontamination of the digestive tract? [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(8): 1270–1275.
- [31] Roos D, Dijkstra LM, Tuijssen JG, et al. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery[J]. Br J Surg, 2013, 100(12): 1579–1588.
- [32] Abis GS, Stockmann HB, van Egmond M, et al. Selective decontamination of the digestive tract in gastrointestinal surgery: useful in infection prevention? A systematic review[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(12): 2172–2178.
- [33] Resino E, San-Juan R, Aguado JM. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(26): 5950–5957.
- [34] San-Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2011, 17(8): 896–904.
- [35] Katchman E, Marquez M, Bazerbachi F, et al. A comparative study of the use of selective digestive decontamination prophylaxis in living-donor liver transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(4): 539–547.
- [36] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(1): 20–31.
- [37] Oudemans-van Straaten HM, Endeman H, Bosman RJ, et al. Presence of tobramycin in blood and urine during selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients, a prospective cohort study[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R240.
- [38] Ramnarain D, de Lange DW, Meulenbelt J. Acute renal failure due to tobramycin intoxication during selective digestive tract decontamination[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(8): 1386–1387.
- [39] Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, et al. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: a cost-effectiveness analysis[J]. BMJ Open, 2013, 3(3), pii: e002529.
- [40] You JHS, Li HK, Ip M. Surveillance-guided selective digestive decontamination of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the intensive care unit: A cost-effectiveness analysis[J]. Am J Infect Control, 2018, 46(3): 291–296.

- [41] Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(4): 328 - 341.
- [42] Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, et al. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(3): 797 - 804.
- [43] Wittekamp BH, Oostdijk EA, de Smet AM, et al. Colistin and tobramycin resistance during long-term use of selective decontamination strategies in the intensive care unit: a post hoc analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 113.
- [44] Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(5): 452 - 457.
- [45] Buelow E, Gonzalez TB, Versluis D, et al. Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(8): 2215 - 2223.
- [46] Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, et al. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(4): 653 - 660.
- [47] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 161 - 168.
- [48] Price RJ, Cuthbertson BH, SuDDICU collaboration. Selective decontamination of the digestive tract and oropharynx: after 30 years of debate is the definitive answer in sight? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(2): 161 - 166.
- [49] Abis GS, Oosterling SJ, Stockmann HB, et al. Perioperative selective decontamination of the digestive tract and standard antibiotic prophylaxis versus standard antibiotic prophylaxis alone in elective colorectal cancer patients[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(4): A4695.

(本文编辑:陈玉华)

(上接第 1110 页)

- [11] Cheng VC, Tai JW, Ho SK, et al. Introduction of an electronic monitoring system for monitoring compliance with moments 1 and 4 of the WHO "My 5 moments for hand hygiene" methodology[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 151.
- [12] Sahud AG, Bhanot N, Radhakrishnan A, et al. An electronic hand hygiene surveillance device: a pilot study exploring surrogate markers for hand hygiene compliance[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31(6): 634 - 639.
- [13] Mcardle FI, Lee RJ, Gibb AP, et al. How much time is needed for hand hygiene in intensive care? A prospective trained observer study of rates of contact between healthcare workers and intensive care patients[J]. *J Hosp Infect*, 2006, 62(3): 304 - 310.
- [14] Slekovec C, Denizot V, Vettoretti L, et al. Evaluation of the number of opportunities for hand hygiene in hospital: a new methodological approach[J]. *Int J Nurs Stud*, 2013, 50(3): 413 - 418.
- [15] McGuckin M, Waterman R, Govednik J. Hand hygiene compliance rates in the United States - a one-year multicenter collaboration using product/volume usage measurement and feedback[J]. *Am J Med Qual*, 2009, 24(3): 205 - 213.

(本文编辑:汪要望、左双燕)