

## · 烧伤危重症的基础与临床研究 ·

## 解读美国烧伤协会关于烧伤患者呼吸机相关性肺炎的指南

罗杰 郭光华

呼吸机相关性肺炎(VAP)是指原无肺部感染的患者,在气管切开或气管插管行机械通气治疗 48 h 后,或拔管 48 h 内发生的肺实质感染炎症,是机械通气过程中常见且严重的并发症之一。2009 年,美国烧伤协会颁布《关于烧伤患者呼吸机相关性肺炎的预防、诊断及治疗的实践指南》<sup>[1]</sup>(以下简称《指南》)的目的,在于回顾关于烧伤患者 VAP 的文献资料,并从循证医学的角度,提出关于成年烧伤患者 VAP 的预防、诊断及治疗等方面的建议。本文针对《指南》提出的建议结合国内烧伤患者的情况进行解读及归纳。

### 1 VAP 的发病机制和易感因素

#### 1.1 呼吸道和胃内定植菌误吸

VAP 往往是由吸入气体后,微生物入侵无纤毛的下呼吸道及肺实质引发的,少数是由血液播散或邻近部位感染的直接蔓延所致。有研究对支气管肺泡灌洗液中的细菌 DNA 标本和人体舌头上的有机体进行比较,结果显示口咽是 VAP 潜在的细菌蓄积池<sup>[2,3]</sup>。另外,胃部及鼻窦也是细菌潜在的蓄积池。危重病患者胃部常常定植有大量革兰阴性菌,且肠道革兰阴性菌是从 VAP 患者身上分离出来的常见微生物。由于使用呼吸机的患者常常无法正常进食,留置的胃管削弱了食管下端括约肌功能,导致胃液反流和误吸的概率大大增加,这种反流使得胃部细菌进入肺部引起感染。

#### 1.2 上呼吸道分泌物误吸

由于行插管以及机械通气绕开了声门屏障,患者易将气管导管周围分泌物误吸入下呼吸道,削弱呼吸道正常抵抗感染的能力。行机械通气的患者无法自行清除分泌物,又因为黏膜纤毛的清除能力遭到破坏,尽管有吸痰干预,仍无法避免反复感染。随着呼吸机使用时间的增加,VAP 的发生率也逐渐增加,在机械通气早期,VAP 发病风险增加最快,使用呼吸机的前 5 d 中发生率大约每天增加 3%,5~10 d 每天增加 2%,10 d 后每天增加 1%<sup>[4]</sup>。

#### 1.3 烧伤和吸入性损伤

烧伤是 VAP 的易感因素之一,10%~20% 的烧伤患者合并吸入性损伤,且烧伤面积越大,VAP 发生率越高<sup>[5]</sup>。吸入性损伤意味着长期依赖呼吸机、住院天数增加及死亡可能性增加。在大面积烧伤患者中,毛细血管渗透性升高不仅出现在烧伤部位,还可出现在其他器官中。与烧伤创面的水肿

一样,呼吸道黏膜引发的炎症级联放大反应也会形成水肿。肺部微循环血清蛋白渗出到肺间质及肺泡中,这些渗出物和中性粒细胞及坏死的细胞碎片凝结在一起形成纤维蛋白状物,部分或完全堵塞气道,从而引起支气管狭窄。急性炎症反应引发的蛋白酶和氧化剂释放破坏肺实质,并增加微血管的通透性,更加剧水肿的形成,减弱气体交换。肺表面活性物质被破坏,导致肺泡塌陷、肺顺应性下降。

综上,烧伤合并吸入性损伤的患者很可能发生肺部并发症,包括反应性呼吸疾病、ARDS 以及肺炎。VAP 被认为是 ARDS 的常见并发症:34%~70% 的 ARDS 患者进展成为 VAP<sup>[6]</sup>。尸检表明,多达 73% 诊断为 ARDS 的患者的组织学结果有肺炎征象<sup>[7]</sup>。

#### 1.4 其他易感因素

主要分为:(1)宿主易感因素,包括创伤、有重大疾病、年龄大于或等于 60 岁、ARDS、慢性阻塞性肺疾病、血清蛋白低于 22 g/L、MODS、误吸大量胃内容物、胃内 pH 值升高、鼻窦炎;(2)介入易感因素,包括机械通气时间长于 2 d、反复插管、头部仰卧位、使用肌肉松弛剂及持续静脉注射镇静药物、应用呼气末正压、频繁更换通气管道、输注的血制品大于 4 U、给予 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂及抑酸剂、插鼻胃管、接受过抗生素治疗、从 ICU 转出等。

### 2 VAP 的预防策略

#### 2.1 机械通气的必要性和持续时间

一般而言,应尽量避免不必要的插管及机械通气,因在操作过程中患者进展成 VAP 的风险可增加 6~12 倍。当必须插管时也应尽可能在可掌控的环境下进行,有研究显示在 ICU 插管后 VAP 的发生率低于在急诊科插管,避免意外的气管插管移位和紧急重插管也能降低 VAP 的发生率。为减少反复插管导致的喉头水肿和拔管后喘鸣,将气囊漏气超过 10%~15% 作为简单的筛选标准来判断是否需要重新插管,这对烧伤复苏后头颈部广泛水肿的患者尤其重要。每日唤醒和脱机治疗使患者的拔管率得到提升,且不增加重插管率,是缩短 ICU 患者机械通气时间的主要措施<sup>[8]</sup>。

#### 2.2 专业气管导管的使用

使用专业气管导管能够减少细菌定植,对长期依赖呼吸机的患者有益处。研究表明,具有持续声门下分泌物吸引功能的导管能降低早发型 VAP 的发生率<sup>[9]</sup>。由于银具有广谱抗微生物的活性,含银的气管导管理论上应用价值较高。在北美洲 54 个中心的 9 417 例患者中进行的镀银气管导管应用初期随机试验结果表明,使用后患者进展为 VAP 的相对

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.04.012

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院烧伤科

通信作者:郭光华, Email: guogh2000@hotmail.com, 电话:0791-88692752

风险降低了 35.9%, ICU 中插管超过 24 h 患者的 VAP 发生率由 7.5% 降至 4.8%<sup>[10]</sup>。

### 2.3 减少胃肠道内容物的误吸

给予肠内营养的同时采取仰卧位可增加胃内容物误吸的可能性,由此也大大增加了患者罹患 VAP 的风险<sup>[11]</sup>。研究显示,采取仰卧位的肠内营养患者 VAP 的发生率为 50%,而采取半卧位的肠内营养患者 VAP 的发生率仅为 5%<sup>[12]</sup>。因此,需持续机械通气的烧伤患者最好采取半卧位,特别是同时行肠内营养的患者。

### 2.4 预防性使用抗生素

研究表明,口咽部定植菌的调节能够降低 VAP 的发生率<sup>[13]</sup>。临床上可通过口服抗生素联合或不联合全身性治疗,或通过选择性消化道去污染(SDD)等途径对口咽部定植菌进行调节。在一些 VAP 高发地区,用预防性抗生素治疗来降低 VAP 的发生率的观念和 SDD 相似。研究显示,增效磺胺甲氧基异噁唑的使用能够明显降低大面积烧伤患者 VAP 的发生率<sup>[14]</sup>。但是,由于 ICU 中微生物耐药的普遍性,在 ICU 采用抗生素预防 VAP 的效果不太理想。预防性抗生素的使用大大提高了致病菌的耐药性。因此,虽然预防性使用抗生素能够降低早发型 VAP 发生率,但在一些微生物耐药水平较高的医院,不推荐行常规预防性抗生素治疗。

### 2.5 减少口咽部的细菌定植

氯己定口腔冲洗是一种既简单又经济的 VAP 预防策略,适用于不同情况的患者。Houston 等<sup>[15]</sup>对插管时间大于 24 h 的患者常规给予氯己定口腔冲洗,使肺炎发生率下降了 58%。对危重病、使用呼吸机时间大于 48 h 的患者行氯己定口腔冲洗后,其 VAP 发生率下降了 65%<sup>[16]</sup>。

### 2.6 限制血制品的输注

众所周知,免疫抑制是严重烧伤后的常见并发症,并且常规治疗如输血,可能会使烧伤患者免疫系统抑制的状态恶化。多项研究显示,血液输注使应用呼吸机患者的 VAP 发病风险大大提高<sup>[17-18]</sup>。美国烧伤协会在烧伤总面积大于或等于 20% TBSA 的患者中观察到,每输注 1 U 的血制品患者罹患感染的风险上升 13%,其中 42% 的输血患者进展为 VAP<sup>[18]</sup>。因此,对使用呼吸机的烧伤患者应限制血液输注以减少感染发生。

### 2.7 强化胰岛素治疗

强化胰岛素治疗将血糖控制在 4.4~6.1 mmol/L,可以降低外科 ICU 患者的病死率,该观点由 2001 年发表的一个里程碑式的试验<sup>[19]</sup>得出,但该结果并未在随后的试验中得到证实。Hemmila 等<sup>[20]</sup>采用的强化胰岛素治疗方案(血糖控制在 7.8 mmol/L 以下)虽然降低了烧伤患者 VAP 发生率,但未对病死率产生明显影响。对烧伤患者施行强化胰岛素治疗这一措施,尚需在未来的研究中得到肯定的疗效验证,才能被正式列入推荐治疗方案中。目前对于使用呼吸机的烧伤患者,需根据实际情况选择性实施强化胰岛素治疗。

### 2.8 控制医疗环境感染

医疗环境、医疗设备、医护人员都能成为感染来源。通

气设备回路中细菌的定植也能导致 VAP。近年来,美国军方通过执行积极控制感染的条例,使得在伊拉克的士兵 VAP 发生率明显下降,这些条例包括注意手部卫生、接触隔离预防措施、患者和医护人员群体预防措施、氯己定口腔护理以及缩短外科预防性抗生素使用疗程和使用窄谱抗生素。

## 3 VAP 的诊断

关于 VAP 的诊断标准,学术界尚未达成一致意见。有许多诊断为肺炎的患者,临床检查结果显示并无感染性病因,另临床上有 66% 诊断为 VAP 的患者并未达到微生物感染标准。为了提高临床上诊断 VAP 的能力,学者们创建了评分系统,如美国疾病控制与预防中心标准和临床肺部感染评分(CPIS),结合临床、影像、生理和微生物等结果以提高 VAP 诊断的特异性。对于内科和综合型 ICU 的患者而言,CPIS 起始分数大于 6 分且 3 d 经验治疗后评分仍大于 6 分,即高度怀疑 VAP。然而,CPIS 系统无法区别机体炎症反应是否源于感染,这需要通过分泌物细菌定量培养来鉴别。

与 CPIS 相比,利用支气管肺泡灌洗、保护性标本毛刷或非支气管镜的技术从下呼吸道取得分泌物进行细菌定量培养,是目前诊断 VAP 的更可取策略。定量培养策略能够提高诊断的特异性,并明确鉴定出致病菌,同时也大大减少广谱抗生素在 ICU 中的使用。大多数学者将  $1 \times 10^4$  CFU/mL 作为支气管肺泡灌洗技术诊断 VAP 的阳性阈值。然而,部分关于创伤患者的研究表明,将  $1 \times 10^5$  CFU/mL 作为支气管肺泡灌洗的阈值可避免不必要的全身性抗生素治疗,且 VAP 的发生率无明显差异。另外,支气管肺泡灌洗技术鉴定致病菌的结果并不是 100% 正确,但具有很高的参考价值。

## 4 VAP 的治疗

### 4.1 早期广谱抗生素的使用

研究显示,无论患者是病程早期还是晚期出现 VAP,发生率、治疗费用和病死率的升高都与抗生素治疗的延迟有关<sup>[21]</sup>。因此,一旦患者确诊为 VAP,需立即开始广谱抗生素治疗,可先根据 VAP 发病的时期和当地微生物耐药的模式,推断出患者可能感染的病原菌。应尽可能在使用抗生素前取分泌物标本行细菌定量培养,若在使用抗生素后进行细菌定量培养,诊断阈值也需相应降低。

### 4.2 广谱抗生素的降级治疗

细菌定量培养的结果出来后,应结合药物敏感试验结果调整使用窄谱抗生素,这一过程称为抗生素的降级。ICU 广谱抗生素的降级治疗减少了耐药性 VAP 二次感染,同时也显著缩短了抗生素治疗的总疗程。此外,近年来学者们在国际共识会议上就广谱抗生素使用不超过 48 h 不会引起多耐药菌产生这一观点达成了共识。

### 4.3 抗生素的轮换使用

虽然目前尚未见针对性研究说明抗生素的轮换使用在烧伤科的作用,但已有较多 ICU 的医师采用这种方式。多项评估研究表明,抗生素的轮换使用能使多耐药菌的发生率

和患者的病死率降低。然而,在进一步的研究数据出来之前,抗生素轮换使用只能作为烧伤中心的潜在治疗手段用以缓解多药耐药菌的播散。这一方案需根据当地烧伤中心微生物的耐药模式进行调整。

#### 4.4 抗生素治疗的疗程

虽然目前尚未见针对合并 VAP 的烧伤患者的抗生素治疗持续时间的调查研究,然而针对其他疾病患者的研究显示,一旦临床感染症状得到缓解,就可停止抗生素治疗,这也可以降低多药耐药菌导致的肺炎的发生率。Dennesen 等<sup>[22]</sup>研究表明,肺炎的临床症状在治疗第 6 天大多已得到缓解。法国一个多中心随机试验表明,抗生素治疗 8 d 的患者和治疗 15 d 的患者相比,在病死率、感染复发等方面无明显差异;此外,抗生素治疗 8 d 的患者如果感染复发,其出现多药耐药菌的概率较低;值得注意的是,若引起原发感染的细菌为无乳糖发酵的革兰阴性菌,如铜绿假单胞菌或鲍氏不动杆菌,抗生素治疗 8 d 停药后的肺部感染复发率较高<sup>[23]</sup>。和无乳糖发酵的革兰阴性菌的强毒力相似,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)肺炎也是致命的,患者需使用呼吸机和较长时间 ICU 监护。因此,除了由无乳糖发酵的革兰阴性菌和 MRSA 引起的感染,VAP 的抗生素治疗可持续 15 d 以外,其他细菌导致的 VAP 抗生素治疗最好限制在 8 d 内。

## 5 总结

虽然近年来 VAP 的研究取得了一定进展,但国内外仍缺乏诊断的“金标准”,在发病机制、预防和治疗等方面仍有待进一步研究。《指南》中推荐的策略是基于已发表的关于危重监护和烧伤的文献提出的,虽然大多数研究数据是根据内科、外科及创伤患者的研究得出的,但这些研究结果对需机械通气的烧伤患者同样适用。

## 参考文献

- [1] Mosier MJ, Pham TN. American Burn Association practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients [J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30(6): 910-928.
- [2] DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery [J]. *Chest*, 1996, 109(6): 1556-1561.
- [3] Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, et al. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5): 1514-1519.
- [4] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infection Surveillance System [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(5): 887-892.
- [5] Edelman DA, Khan N, Kempf K, et al. Pneumonia after inhalation injury [J]. *J Burn Care Res*, 2007, 28(2): 241-246.
- [6] Wunderink RG, Waterer GW. Pneumonia complicating the acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2002, 23(5): 443-448.
- [7] Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 1983, 99(3): 293-298.
- [8] Robertson TE, Sona C, Schallom L, et al. Improved extubation rates and earlier liberation from mechanical ventilation with implementation of a daily spontaneous-breathing trial protocol [J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(3): 489-495.
- [9] Ramirez P, Ferrer M, Torres A. Prevention measures for ventilator-associated pneumonia: a new focus on the endotracheal tube [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20(2): 190-197.
- [10] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial [J]. *JAMA*, 2008, 300(7): 805-813.
- [11] 蔡学究, 张德明, 李志斌, 等. 呼吸机相关性肺炎研究进展 [J]. *人民军医*, 2011, 54(1): 62-63.
- [12] Davis K Jr, Jonannigman JA, Campbell RS, et al. The acute effects of body position strategies and respiratory therapy in paralyzed patients with acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2001, 5(2): 81-87.
- [13] Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 382-388.
- [14] Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients [J]. *J Trauma*, 1988, 45(2): 383-387.
- [15] Houston S, Hougland P, Anderson JJ, et al. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery [J]. *Am J Crit Care*, 2002, 11(6): 567-570.
- [16] Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(12): 1348-1355.
- [17] Shorr A, Duh M, Kelly K, et al. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 666-674.
- [18] Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1602-1607.
- [19] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [20] Hemmila MR, Taddonio MA, Arbabi S, et al. Intensive insulin therapy is associated with reduced infectious complications in burn patients [J]. *Surgery*, 2008, 144(4): 629-635.
- [21] Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 2002, 122(1): 262-268.
- [22] Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al. Resolution of infectious parameters after microbial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(6): 1371-1375.
- [23] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(19): 2588-2598.

(收稿日期: 2014-02-09)

(本文编辑: 贾津津)