

· 综述 ·

严重烧伤早期全身预防性使用抗生素研究进展

詹日兴 吴军 彭毅志 罗高兴

Advances in the research of early systemic use of prophylactic antibiotics in severe burns Zhan Rixing, Wu Jun, Peng Yizhi, Luo Gaoxing. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Luo Gaoxing, Email: logxw@hotmail.com

【Abstract】 Infection is the most common complication and the most common cause of death in burn patients. It is very important to employ anti-infection measures reasonably and effectively for victims of major burns. However, a consensus of opinion of how to use systemic antibiotics in prophylaxis of infection in the early stage of burn is still lacking. The indications of the early systemic use of prophylactic antibiotics are discussed in this article.

【Key words】 Burns; Infection; Anti-bacterial agents; Antibiotic prophylaxis

【关键词】 烧伤; 感染; 抗菌药; 抗生素预防

烧伤是一种平/战时均较为常见的损伤,严重烧伤的危害性大,病死率高。感染是烧伤患者最常见的并发症,发生率高达 75%^[1]。严重感染是烧伤患者主要的死亡原因之一,研究显示,70%左右的烧伤死亡病例与感染相关^[2]。在烧伤,尤其是严重烧伤早期,临床上习惯常规全身性使用抗生素预防后续感染的发生。但各救治中心在烧伤早期全身性使用抗生素的种类与强度上各有其特点,目前并无统一的认识与方案。本文就严重烧伤早期应用抗生素预防后续感染的情况作一文献综述,希望对统一烧伤早期全身性使用抗生素的观点与方案有一定帮助。

1 严重烧伤早期全身预防性使用抗生素的必要性

人体皮肤是抵御细菌等微生物入侵机体引发感染的主要防线。烧/创伤后皮肤完整性与屏障功能受损,细菌极易从创面侵入机体。同时,皮肤烧伤后的坏死组织,以及烧伤后由于毛细血管通透性增加渗出至创面的大量血浆样成分,为各种细菌定植、繁殖提供了极佳的条件,从而成为诱发局部感染及全身性感染的重要原因。此外,湿润而又无血管床的烧伤焦痂,更有利于细菌生长。烧伤早期创面检测出的细菌主要是革兰阳性菌,如金黄色葡萄球菌,以及寄生于皮肤汗腺和毛囊的正常菌群。

严重烧伤后出现应激反应、休克及大量创面坏死组织导

致机体免疫功能紊乱,早期主要表现为 SIRS,后期为免疫功能抑制与低下,这成为烧伤患者发生各种感染的内在因素。严重烧伤后炎症反应亢进引起组织损伤,而细胞介导的免疫功能低下使机体对感染的易感性增加,易发生器官功能损伤、肠道细菌入血及创面感染等。

烧伤早期肠道发生缺血缺氧性损害,肠黏膜屏障损伤,肠道内的细菌与毒素极易通过肠道入血,引起全身性感染。肠源性感染的高峰在伤后 6~12 h,与肠道缺血缺氧程度呈正相关。据报道最早在严重烧伤后 3 h 即可出现肠源性感染^[3],主要是肠道正常革兰阴性菌从结肠由肠系膜入血导致,以及严重烧伤后肠道菌群微生态平衡紊乱,导致肠道条件致病菌大量繁殖,细菌和 LPS 通过肠腔入侵引起。

研究表明,严重烧伤后肺部病变表现为肺间质水肿、肺内皮细胞肿胀及功能障碍,呼吸道对细菌的易感性增加^[4],加之气道内皮、肺内皮细胞受热力直接损伤,致肺部感染发生早且发展迅速,从而成为烧伤早期全身性感染的重要感染源。另外,由于合并吸入性损伤或 ARDS 等,患者常需应用呼吸机辅助呼吸,呼吸机相关性肺炎也是严重烧伤患者全身性感染的另一重要原因。

世界各地 ICU 均是医源性多药耐药菌株的滋生地,烧伤 ICU 更是多药耐药菌的暴发源,无论是抗甲氧西林金黄色葡萄球菌,还是多药耐药铜绿假单胞菌或不动杆菌均是首先在烧伤 ICU 被检出,甚至 21 世纪出现的抗万古霉素肠球菌和金黄色葡萄球菌也是首先在烧伤 ICU 被检出的^[5]。而烧伤患者发生医院内感染的概率明显高于其他重症患者。据统计,烧伤患者医源性创面感染发生率达 56%,而医源性全身感染发生率达 19.9%^[6]。调查显示,严重烧伤患者伤后第 1 周的血液感染检出结果多为医源性的多药耐药菌^[7]。

另外,临床医师推崇早期预防性使用广谱高效抗生素的原因主要包括以下几个方面:(1)早期使用抗生素为临床医师治疗提供一个保护期,其间可对深度创面尽早行切削痂植皮,封闭保护创面,去除可能造成感染的焦痂,降低感染率。(2)烧伤中后期深度烧伤创面焦痂形成以及各种原因引起的创面加深后的血管闭塞,使全身性使用的抗生素无法有效到达无血管创面。因此,宜在烧伤早期通过全身性使用广谱高效抗生素使早期血管扩张的创面及痂下形成抗生素屏障。戴飞等^[8]通过家兔实验证实,严重烧伤早期使用抗生素可在创面及痂下水肿液等形成抗生素屏障。后期焦痂创面一旦感染即成为全身性感染源,全身性使用抗生素的效果十分有限,此时仅能通过及时彻底切削痂清创去除感染源,但此时各项处理常伴有多种风险。

因此,合理、正确预防性全身性使用抗生素,在严重烧伤患者早期治疗及防止耐药菌的产生中有着十分重要的意义,需要烧伤同行重视。



DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2015.03.022

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通信作者:罗高兴,Email:logxw@hotmail.com

2 严重烧伤早期全身预防性使用抗生素现状

一般外科感染及污染手术中对如何预防性使用抗生素均已明确的指南^[9]。由于缺少烧伤早期预防性使用抗生素的多中心大样本临床研究等循证医学依据,针对烧伤早期预防性使用抗生素尚无统一的认识,更无相关的使用指南。目前各单位主要依照各自病区相关细菌流行状况,以及医师个人经验决定抗生素使用的级别与种类。

有研究显示,烧伤患者早期应用针对性高效抗生素可明显降低后期全身侵袭性感染的发生率^[10]。对于危重患者而言,感染初期的起始治疗很关键,我国许多学者主张“降阶梯疗法”,即早期使用广谱高效抗生素,后期根据细菌学培养结果调整为针对性窄谱抗生素。2004 年 11 个国际医学组织将抗生素的“降阶梯疗法”列为危重患者抗生素应用原则之一^[11]。目前,我国严重烧伤患者早期预防性使用抗生素较为统一的共识是“早期、广谱、高效、短程”^[12]。有研究报道,在烧伤早期(伤后 3~7 d)使用亚胺培南/西司他丁成功救治重度烧伤患者(烧伤总面积大于 80% TBSA 或 III 度烧伤面积大于 50% TBSA),总有效率 100%^[13]。荣新洲等^[14]通过随机对照研究证明,严重烧伤患者早期短程的广谱高效抗生素冲击治疗,既节省费用,又能有效防治全身性感染。肖光夏^[12,15]认为,危重烧伤患者,特别是延迟复苏伴吸入性损伤者,伤后早期是烧伤感染的易感期,存在巨大肺源性和肠源性感染的威胁,早期应用高效抗生素,可起到“防”和“治”的作用。《烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012 版)》指出,严重烧伤早期经验性选用高效抗生素可以较好地控制水肿回吸收期发生脓毒症的风险及相对减少后期并发症^[16]。一些发展中国家在严重烧伤早期使用抗生素情况与我国极为类似。如 Capoor 等^[17]报道,印度德里 Safdarjung 医院烧伤整形科严重烧伤患者早期使用亚胺培南/西司他丁、万古霉素等预防感染。

目前英国、加拿大一些学者认为,严重烧伤患者早期在没有明确全身性感染时不应全身预防性使用抗生素;由于缺乏早期全身预防性使用抗生素相关证据,如此应用会带来诸多不良反应,如艰难梭状芽孢杆菌引起的结肠炎等二重感染、机会感染、诱导抗生素耐药及给后续感染的治疗带来困难等^[1,18-19]。虽也有少数学者在烧伤早期全身预防性使用抗生素,如氨苄西林、苯唑西林、庆大霉素、头孢菌素、头孢噻肟等,但均认为不应使用亚胺培南/西司他丁、万古霉素等抗菌谱极广的抗生素。如 Kumar^[10]主张烧伤患者使用第三代头孢菌素联合庆大霉素预防全身性感染。

美国迈阿密大学医学院 Namias 等^[20]在外科重症病区进行了 19 个月的前瞻性研究,指出危重患者早期全身预防性使用抗菌谱较窄的抗生素不会导致耐药菌的增加。然而,临床医师为确保控制感染,避免严重烧伤患者感染爆发,常长时期联合使用广谱抗生素,或广谱抗生素相互替换使用^[21-22]。这可能是烧伤 ICU 成为多药耐药菌株重灾区的原因之一^[23]。据报道,这种情况在发展中国家尤为突出^[24-25]。

Avni 等^[2]通过荟萃分析得出,早期全身预防性使用抗生素可以降低严重烧伤患者在伤后 4~14 d 的病死率,降低肺炎发病率和烧伤创面感染率等,对烧伤患者具有积极效果,但其所纳入的较多文献中的方法学及随机对照试验质量

较差。Barajas-Nava 等^[26]指出,全身预防性使用抗生素对预防烧伤创面感染的作用是非常有限的。Mulgrew 等^[19]回顾性分析显示,1 250 例烧伤患儿早期全身预防性使用抗生素与出现感染临床症状后治疗性使用抗生素,在中毒性休克综合征发生率上差异并无统计学意义($P > 0.05$),提倡无需将预防性使用抗生素作为烧伤治疗的常规治疗方法。

3 结语

严重烧伤早期是否全身预防性使用抗生素争议的原因可能在于美国、加拿大及我国各自的烧伤发生率、严重程度以及感染率有所不同;其次是医疗条件的差距,交叉感染率不定。虽然国内外均争论多时,但目前尚无相对统一的结论与方案。美国烧伤学会在《烧伤脓毒症防治指南》中指出,由于烧伤感染发生的必然性,呼吁早期全身预防性使用抗生素^[27]。虽然烧伤早期全身预防性使用抗生素对烧伤病区细菌耐药性有一定影响,但大多数临床医师可能会选择当下对患者最为直接有利的治疗方案,并不一定会有更为全面、长远的考虑。而美国、加拿大一些学者则认为,虽预防性使用抗生素可以降低 50% 的病死率,但仍不推荐全身预防性使用广谱抗生素,建议采用其他综合管理的方法降低感染发生率^[2]。为了进一步明确烧伤早期全身预防性使用抗生素的有效性,筛选合适的烧伤早期全身预防性使用抗生素方案,以及明确烧伤早期全身预防性使用抗生素对烧伤病区细菌耐药性的影响等,有必要尽早进行多中心随机对照临床试验研究。

参考文献

- [1] Church D, Elsayed S, Reid O, et al. Burn wound infections [J]. Clin Microbiol Rev. 2006, 19(2):403-434.
- [2] Avni T, Levkovich A, Ad-El DD, et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2010, 340:c241.
- [3] Lu G, Huang J, Yu J, et al. Influence of early post-burn enteral nutrition on clinical outcomes of patients with extensive burns [J]. J Clin Biochem Nutr, 2011, 48(3):222-225.
- [4] 荣新洲,肖光夏,王德旺,等.严重烧伤早期肺源性感染及全身性播散特点的实验研究[J].中华整形外科杂志,1990,6(1):42-46,77.
- [5] Taneja N, Chari P, Singh M, et al. Evolution of bacterial flora in burn wounds: key role of environmental disinfection in control of infection [J]. Int J Burns Trauma, 2013, 3(2):102-107.
- [6] Oncul O, Ulkur E, Acar A, et al. Prospective analysis of nosocomial infections in a burn care unit, Turkey [J]. Indian J Med Res, 2009, 130(6):758-764.
- [7] Ressler RA, Murray CK, Griffith ME, et al. Outcomes of bacteremia in burn patients involved in combat operations overseas [J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(3):439-444.
- [8] 戴飞,荣新洲,王甲汉,等.亚胺培南在烧伤早期家兔皮下组织液的药理学实验研究[J].解放军药理学学报,2002,18(5):261-264.
- [9] 中华医学会,中华医院管理学会药事管理专业委员会,中国药学会医院药事专业委员会.抗菌药物临床应用指导原则 [J]. 中华医学杂志,2004,84(23):2026-2056.
- [10] Kumar P. Prophylactic antibiotics in burns [J]. Burns, 2006, 32(5):655-656.
- [11] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock

- [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3):858-873.
- [12] 肖光夏. 烧伤感染的控制[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(4):217-219.
- [13] 程金江. 泰能治疗特大面积烧伤感染 24 例[J]. 中原医刊, 2003, 30(9):44-45.
- [14] 荣新洲, 张文振, 任加良, 等. 大面积深度烧伤后广谱高效抗生素早期短程使用的临床疗效[J]. 第一军医大学学报, 2000, 20(6):549-550.
- [15] 肖光夏. 防治烧伤感染还需要新理念新措施[J]. 中华烧伤杂志, 2005, 21(2):83-84.
- [16] 中国医师协会烧伤医师分会《烧伤感染诊治指南》编辑委员会. 烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012 版)[J]. 中华烧伤杂志, 2012, 28(6):401-403.
- [17] Capoor MR, Gupta S, Sarabahi S, et al. Epidemiological and clinico-mycological profile of fungal wound infection from largest burn centre in Asia[J]. Mycoses, 2012, 55(2):181-188.
- [18] Enoch S, Roshan A, Shah M. Emergency and early management of burns and scalds[J]. BMJ, 2009, 338: b1037 [2009-04-08]. <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1037.long>.
- [19] Mulgrew S, Khoo A, Cartwright R, et al. Morbidity in pediatric burns, toxic shock syndrome, and antibiotic prophylaxis: a retrospective comparative study[J]. Ann Plast Surg. 2014, 72(1):34-37.
- [20] Namias N, Samiian L, Nino D, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies[J]. J Trauma, 2000, 49(4):638-645, discussion 645-646.
- [21] Elligsen M, Walker SA, Walker SE, et al. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients[J]. Burns, 2011, 37(3):406-414.
- [22] Le Floch R, Arnould JF, Pilorget A, et al. Antimicrobial blood concentrations in burns. A five years' retrospective survey[J]. Pathol Biol (Paris), 2010, 58(2):137-143.
- [23] Moore EC, Padiglione AA, Wasiak J, et al. Candida in burns: risk factors and outcomes[J]. J Burn Care Res, 2010, 31(2):257-263.
- [24] Thabet L, Zoghalmi A, Boukadida J, et al. Comparative study of antibiotic resistance in bacteria isolated from burned patients during two periods (2005-2008, 2008-2011) and in two hospitals (Hospital Aziza Othmana, Trauma and Burn Center) [J]. Tunis Med, 2013, 91(2):134-138.
- [25] Sewunet T, Demissie Y, Mihret A, et al. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility pattern of isolates among burn patients at Yekatit 12 Hospital Burn Center, Addis Ababa, Ethiopia[J]. Ethiop J Health Sci, 2013, 23(3):209-216.
- [26] Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 6: CD008738 [2013-06-06]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008738.pub2/abstract;jsessionid=83E76EB69F13F6F64AE.F21181A00993B.f02t04>.
- [27] Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns[J]. J Burn Care Res, 2007, 28(6):776-790.

(收稿日期:2014-06-19)

(本文编辑:程林)

烧伤补液 Parkland 公式的研究与应用现状

张东海 柴家科

Current situation of research and application of Parkland formula in burn resuscitation Zhang Donghai, Chai Jiake. Burns Institute, the First Hospital Affiliated to the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: Chai Jiake, Email: cjk304@126.com

[Abstract] Parkland formula is the most widely used resuscitation formula in burn care. However, a growing number of disputes have been raised along with the development of medical technology, among which its total volume and composition of the fluid are the two foci. Firstly, Parkland formula may lead to an untoward phenomenon nicknamed "fluid creep", which may lead to complications such as abdominal compartment syndrome. Secondly, along with the deeper understanding of how permeability of blood vessels changes after burn injury, colloid is recommended to be given after the third 8 h post-burn. Additionally, controversy exists in the choice of different colloid solutions. The safety of different colloid solutions remains to be further elu-

cidated. This article will deal with all of the above-mentioned problems.

[Key words] Burns; Fluid therapy; Parkland formula; Burn-blast combined injuries

[关键词] 烧伤; 补液疗法; Parkland 公式; 烧冲复合伤



液体复苏是治疗烧伤休克的主要手段。补液公式为液体复苏疗法提供了明确的指导,对烧伤休克急救具有重要意义。世界范围内存在许多烧伤补液公式,目前 Parkland 公式应用广泛。虽然我国极少在临床中使用该公式,但国内外的科学研究中涉及该公式的案例并不鲜见。本文旨在综述 Parkland 公式的研究与应用现状。

1 公式内容

Parkland 公式由美国学者 Baxter 等于 1968 年在 Parkland 医学中心总结提出。他们在一系列动物和临床研究中,通过维持尿量 30~50 mL/h,总结出 Parkland 公式补液量约为 $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \% \text{ TBSA}^{-1}$ 。Baxter 认为伤后第 1 天毛细血管通透性过高,细胞外液缺钠缺水严重,必须大量补充钠离子以维持渗透压;而若此时补充胶体,其并不能留在血管内

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.03.023

基金项目:军事医学创新专项计划(13CXZ026)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所

通信作者:柴家科,Email:cjk304@126.com