

· 专家述评 ·

防治烧伤感染还需要新理念新措施

肖光夏

当代,危重烧伤患者的最终死亡原因虽然多数是多器官功能衰竭,但烧伤引发多器官功能衰竭的主要原因仍然是感染。由于强调及时纠正休克、早期切痂植皮,危重患者的治愈率明显提高,但要进一步提高,需要有新理念和新措施。近期国内学术会议和本期杂志发表的有关防治感染的论文值得读者思考。

严重烧伤后机体的应激反应和迅速出现的休克共同构成烧伤后的“第一次打击”,其与“第二次打击(感染)”之间存在密切的内在联系。当前临床上对纠正休克已不遗余力,但对如何减轻应激的不良反应仍然乏术。回溯我国的严重烧伤早期救治措施,上海瑞金医院曾倡导早期使用冬眠合剂,目的是保持内环境的稳定,但因在血容量不足的情况下出现血压下降,冬眠合剂一度少用或不用。本期许伟石^[1]、乔亮等^[2]介绍,在早期液体复苏的同时加用冬眠合剂治疗烧伤大鼠,不但炎症介质的释放有所减少,同时对随后的侵袭性感染还有保护作用。提示人体突遭烧伤后,炎性细胞可能处于“预激状态”,冬眠合剂可能减弱预激的程度,使机体的内环境相对稳定;在血容量充足的情况下,有利于防御接踵而来的侵袭性感染。早期应用冬眠合剂的作用,值得重新评估与思考。

既往我国烧伤专业中对海水的细菌学调查鲜见报道。2004 年于武汉召开的第七届全国烧伤外科学术会议上,东南沿海地区的调查报告提示,近海、远海中均以弧菌为主;其对 16 种抗生素均高度敏感,包括一般的抗生素,如四环素、庆大霉素、氯霉素等,一时给人的印象是似乎弧菌无足轻重、或者较易控制。本期卢才教等^[3]介绍了沿海渔民因海洋生物刺伤肢体感染弧菌后,肢体常出现急性肿胀、蜂窝组织炎乃至筋膜、肌肉坏死,在 24—48 h 即可出现低血压、休克并迅速发展为多器官功能障碍综合征(MODS)。以往他们的救治措施包括应用敏感抗生素、补液扩容、机械通气等,但死亡率仍高达 75%;近年收治伤后 1—2 h 入院的 5 例弧菌感染的患者,对患肢给予多切口切开减张、引流,并注意连续彻底

清创,3 例治愈,2 例截肢。由此说明,弧菌感染不能等闲视之,虽然其致病机制尚不清楚,但在遇及落水的烧伤患者时应多加注意。

在感染引发 MODS 的基础研究方面,我国烧伤医学界同道做了不少研究,从病原菌进而研究其致病分子,包括抗革兰阴性(G⁻)杆菌的内毒素、革兰阳性(G⁺)球菌的外毒素、细菌共有的致病 DNA,以及其所引发的多种炎症介质,并力图予以拮抗或调理。在拮抗和调理炎症介质方面,国内外经 30 年的努力,迄今结果令人失望,这可能与炎症介质的释放是繁杂的“级联反应”有关。从 2004 年于横滨召开的国际烧伤会议交流中获悉,已知的炎症介质已超过二百多种。炎症介质多,抗不胜抗,且有其两面性,适量有保护作用,过量则产生损害,调控中有剂量和时机方面的困难。

目前临床可行的措施除外科干预外,还应着眼于炎症介质失控的启动因素,即及时、有效地杀菌或抑菌,并争取拓宽至拮抗病原菌的致病分子。在杀菌、抑菌方面,目前仍有赖于抗生素,但在抗生素应用中又出现了滥用的问题,烧伤病房和重症监护病房(ICU)成为耐药菌群集的重灾区。面对这种严峻的情况,除适应证外,应着重注意应用的时机和时限。烧伤患者的病情轻重有别,轻者可不用时则不用,重点是处理创面;重者应注意用药的时机和时限,但如何正确执行还需要积累经验。围手术期抗生素应用的改革是很好的一个范例,由以往术前、术后漫长的抗生素应用改变为当前在麻醉开始时静脉滴入和术后即停。这一方案在 20 世纪 80 年代初提出时,外科医生确有疑虑,但经多中心几年的应用后,有说服力地被普遍采用,说明抗生素的应用在时机和时限方面研究的空间很大。就重度烧伤而言,早期的应激反应和休克严重削弱了机体的防御功能,加之广泛的生理屏障被破坏和暴露(包括呼吸道和肠黏膜),烧伤后早期成为全病程中突出的易感期;休克后暴发的败血症,在我国救治大面积烧伤的历史中曾有深刻的记录^[4]。在切痂植皮时机明显提前的今天,早期应用有效的抗生素有可能求得抗生素的早停。

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

2000 年于慕尼黑召开的国际创伤大会上,有关开放性骨折的多中心研究结果强调了外科抗生素应用的时机,提示早期抗生素的“重锤猛击”的效果,用药 1 d 等于随后用药 5 d;结合早期手术,术后即可停药。这种早期、短程用药的新理念值得烧伤同道思考。抗生素的合理应用首先应强调的是“准”,依据细菌学和药物敏感试验结果进行目标用药无疑是科学的,应遵循;但迄今国内外(包括科学发达的国家)最快获得有关报告的时间仍需 2—3 d,这对感染威胁大的危重患者而言,可能会错失抗生素应用的最佳时机;2—3 d 病情有可能发展至不易逆转的失控性炎症反应综合征,为此不得不依靠经验用药。经验用药并不简单,一方面需有本病区的细菌生态和药物敏感的资料,另一方面还要依据病种的特点。外科感染不同于内科感染,内科感染以单菌性为多,外科感染特别是外伤患者复数菌多,所以必须考虑抗生素的覆盖面。因此,如按照常规采用“先窄谱后广谱,一线、二线、三线逐步强化”的阶梯疗法(escalation therapy)是否合适,已受到国际上不少学者的质疑,包括 ICU 的内科学者。较一致的意见是对危重患者而言,感染初期的起始治疗(initial therapy)很关键,国外诸多学者研究证实,起始治疗不及组较之治疗能及组的死亡率约高过 1 倍;即使随后尽快调整,其死亡率仍有差异^[5-7]。因此他们提出,对危重患者的起始抗生素治疗应以覆盖面较广的广谱抗生素代替窄谱抗生素,即“降阶梯疗法”(de-escalation therapy)。他们以往按阶梯疗法治疗,抗生素覆盖面不足者占 73.0%,与 2004 年于屯溪召开的全国烧伤创面处理与脓毒症专题研讨会上安徽医科大学附属第一医院烧伤科近 5 年统计的 75.4% 相近。从医药经济学角度分析,美国霍普金斯大学 Cosgrove 等^[8]的研究结果证实,起始用药正确组和不正确组相比,除死亡率有差别(13%:26%)外,住院日也缩短(19.0 d:29.5 d),总医药费降低(4.0 万美元:7.9 万美元)。

早期经验性应用广谱抗生素 3 d,等待细菌检验结果再予调整,是否会导致耐药菌的增多呢?美国迈阿密大学 Namias 等^[9]在外科重症病区 19 个月的前瞻性研究证实,这一做法不会导致耐药菌的增加。相反,“不准确”的抗生素不但不能抑菌,反易启动细菌的耐药机制,即当改用其他抗生素时,药物易被致病菌泵出。早期、短程、降阶梯疗法是否适用于危重烧伤,值得同道思考,并需在更多的临床实践中加以验证。

关于拮抗病原菌的致病分子方面,本期高宏富等^[10]初步报道了研制中的杀菌性/通透性增加蛋白模拟肽对内毒素/脂多糖所致的小鼠急性肺损伤的保护作用。熊建琼等^[11]报道,髓样分化蛋白 2 在内毒素/脂多糖激活炎性细胞信号转导中与 Toll 样受体有协同作用。彭代智等^[12]与国外学者共同研究了抗生素应用下细菌 DNA 的释放问题,提示抗生素用量如低于最低抑菌浓度(MIC)时,将释放更多致病的 DNA。天然蒙脱石(smectic powder)原为治疗肠道菌群失调的一种常用药(进口商品有“思密达”、国产商品有“肯特灵”),除能扶植肠道益生菌(如双歧杆菌)外,还有增强消化道黏液屏障功能、吸附致病菌的作用,用以探讨防治烧伤后肠源性感染的作用^[13],颇有新意。本期还特约姚咏明等^[14]对 G⁺ 菌的外毒素问题作一较详尽的讲座,值得一读。

参 考 文 献

- 1 许伟石. 关于防治烧伤后早期脓毒症思考. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 81-82.
- 2 乔亮, 杨惠忠, 袁克俭, 等. 抑制应激反应措施对严重烧伤大鼠早期创面侵袭性感染的影响. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 85-88.
- 3 卢才教, 卢中秋, 魏群, 等. 救治创伤弧菌性脓毒症五例. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 139.
- 4 肖光夏. 我国防治烧伤感染的回顾与展望. 中华烧伤杂志, 2000, 16: 69-71.
- 5 Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. *Drugs*, 2003, 63: 2157-2168.
- 6 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections outcomes in the ICU setting. *Chest*, 2000, 118: 146-155.
- 7 Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest*, 2000, 118: 1344-1354.
- 8 Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, et al. Health and economic outcomes of third generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 185-190.
- 9 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 Trauma*, 2000, 49: 638-645.
- 10 高宏富, 袁建成, 肖光夏. 杀菌性/通透性增加蛋白模拟肽对内毒素/脂多糖致小鼠急性肺损伤的保护作用. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 100-103.
- 11 熊建琼, 朱佩芳, 王正国, 等. 髓样分化蛋白 2 在内毒素/脂多糖激活人脐静脉内皮细胞中作用的实验研究. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 97-99.
- 12 彭代智, Guymon CH, McManus AT, 等. 哌拉西林/他唑巴坦体外诱导铜绿假单胞菌释放 DNA 的初步研究. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 93-96.
- 13 苏海涛, 李宜姝, 陆树良, 等. 天然蒙脱石防治烧伤后肠道细菌移位的实验研究. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 89-92.
- 14 姚咏明, 盛志勇. 加强对烧伤后金黄色葡萄球菌外毒素作用的研究. 中华烧伤杂志, 2005, 21: 152-154.

(收稿日期: 2005-01-18)

(本文编辑: 苟学萍)