

呼吸机相关性肺炎

刘 洋, 孟彦苓, 杜 斌

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内科重症监护病房, 北京 100730

通信作者: 杜 斌 电话: 010-65295036, E-mail: dubin98@gmail.com

【关键词】呼吸机相关性肺炎; 医院获得性感染;

【中图分类号】R563.1; R605.973

【文献标志码】A

【文章编号】1674-9081(2010)01-0103-05

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是机械通气患者最主要的医院获得性感染^[1], 其发生与人工气道 (气管插管和气管切开管) 更为相关, 归因病死率约为 30%^[2]。VAP 会延长患者的机械通气时间、重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 住院日及总住院日, 增加医疗费用^[2-3]。近年来有关 VAP 的研究取得了很多进展, 但上述临床状况并未得到明显改善, VAP 的发病率仍处于较高水平。本文对近期发表的有关 VAP 的诊断、预防和治疗的重要文献进行综述。

呼吸机相关性肺炎的诊断

诊断 VAP 的第一步为临床诊断

最常用的 VAP 临床诊断标准包括胸片出现肺部浸润影和以下三条标准中至少两条: 白细胞增多或白细胞缺乏, 脓性呼吸道分泌物, 发热或低体温^[4]。这一诊断标准的敏感性较高, 但缺乏特异性。

诊断 VAP 的第二步为获得下呼吸道标本并进行微生物学检查

对于临床诊断 VAP 的患者, 可以通过有创 (经纤维支气管镜) 或无创 (气管内吸引) 方法取得下呼吸道标本, 并进行定量或半定量培养。有关采用何种方法能够更加准确地诊断 VAP, 仍存在极大争议^[5]。加拿大危重病临床研究协作组发表的一篇文章对上述诊断策略进行了比较^[6]。这项多中心临床试验共入选了 740 例患者, 随机分为支气管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL) 定量培养组和气管内吸取物非定量培养组。研究发现, 两组患者 28 d 病死率差异无统计学意义 (18.9% vs. 18.4%; $P =$

0.94)。

有些作者建议通过有创方法获取下呼吸道标本时, 应对双侧肺同时采样, 以提高 BAL 的准确性。此外, 仅根据单侧肺标本结果指导临床抗生素治疗, 可能导致多达 25% 的 VAP 患者未使用或错误停用抗生素。Jackson 等^[7]发现, 64% 的 VAP 患者双肺标本结果相符合。且 VAP 为多灶性疾病, 常常累及双肺, 如果双肺同时采样, 则在患侧肺经纤维支气管镜采样后, 可能导致感染播散至健侧肺。

目前, 在 ICU 多采用盲目留取下呼吸道标本的方法^[8]。Leo 等^[9]进行的前瞻性研究发现, 采用盲法灌洗及纤维支气管镜指导下 BAL 诊断 VAP 病原学, 25 例患者中仅有 2 例培养结果不一致。这项研究证实, 盲法 BAL 与纤维支气管镜指导下灌洗的诊断价值相同^[10]。

对护理工作的提示

临床诊断 VAP 仅仅是诊断治疗过程的开始。临床医生还需要进一步确证 VAP 诊断, 以免滥用或延误抗生素治疗。根据具体情况, 医生可能选择有创方法取得下呼吸道分泌物标本。在没有条件时, 护士应当及时留取气管内吸取物或盲法采样, 其结果具有相似的诊断价值。

呼吸机相关性肺炎的预防

VAP 发病率很高, 且可显著增加患者的病死率, 因此预防非常重要。在过去数年间, 多项研究对 VAP 的预防措施进行了评价。VAP 预防措施可分为药物性和非药物性, 其中改进气道管理的各项措施由于效果明显、可行性高和费用低廉而得到广泛应

用。

湿化装置

越来越多的ICU开始使用被动湿化器(湿热交换器),但与主动湿化器(加热湿化器)相比,被动湿化器对于VAP的预防效果、住院日和病死率的影响尚无定论^[11]。一项Meta分析总结了13项随机对照临床试验结果,总计入选患者2580例,结果两组患者VAP发生率[比数比(OR)0.85,95%可信区间(CI)0.62~1.16]、病死率(OR0.98)、ICU住院日、机械通气时间或气道梗阻发生率差异均无统计学意义^[12]。尽管如此,由于被动湿化器具有价格便宜、操作简单且管路中没有冷凝水等优点,有些作者仍然推荐用于机械通气患者的气道湿化。如果患者呼吸道分泌物黏稠,或有大量咯血,或者有肺不张的倾向,则建议使用主动湿化器。

气道吸引装置

对于机械通气患者进行气道分泌物吸引时,可以采用开放或密闭气道吸引装置。Meta分析并未发现使用不同的气道吸引装置时,VAP的发生率存在差异(OR0.96,95%CI0.72-1.28),且病死率或ICU住院日亦无差异^[13]。这一结果与既往Cochrane数据库的综述一致^[14]。气道吸引装置对于维持肺容积和肺开放的影响尚有待阐明。既往研究发现,密闭装置可能有助于防止肺泡塌陷^[15],且密闭装置也可用于多重耐药致病菌,如甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)或结核分枝杆菌感染的患者。

声门下分泌物吸引

在VAP的发病过程中,声门下分泌物的误吸是重要机制之一。这些分泌物含有大量细菌,进入肺实质可导致肺炎。为避免上述现象的发生,人们发明了持续或间断声门下分泌物吸引装置^[16]。尽管这一装置能够有效预防早发性VAP,但对于迟发性肺炎没有影响^[17]。同时,人们还研发出新的材料用于气管插管套囊。与聚氯乙烯相比,采用聚氨酯材料制成的套囊更薄,能够避免套囊周围分泌物的误吸^[18-19]。Lorente等^[20]比较了两种气管插管预防VAP的效果,其中一种为聚氨酯套囊且具有声门下分泌物吸引装置,另一种为聚氯乙烯套囊且无声门下分泌物吸引作用。研究入选了280例预期机械通气超过24h的患者,根据气管吸取物定量培养结果诊断VAP,结果表明传统套囊组31例患者(22.1%)发生VAP,聚氨酯套囊和声门下分泌物吸引组11例患

者(7.9%)发生VAP($P=0.001$)。Cox回归分析显示,传统插管是所有VAP[风险比(HR)3.3, $P=0.001$]、早发性VAP(HR3.3, $P=0.02$)和迟发性VAP(HR3.5, $P=0.01$)的危险因素。当然,上述研究尚存在某些局限性及有待解决的问题:(1)新型气管插管的费用昂贵,因此仅适用于高危患者;(2)尚不清楚应当持续抑或间断进行声门下分泌物吸引^[16,21];(3)如果出现吸引气管黏膜或阻塞等情况,将影响吸引装置的效果^[22];(4)同时使用两种气道管理技术可能是有效预防VAP的措施,但是需要其他研究证实。

新型材料

细菌在气管插管内表面定植及生物膜形成也是VAP的危险因素^[23]。对于传统气管插管进行的另一项改进就是将其内表面覆盖银离子,银具有广谱的体外抗菌活性,动物模型显示银离子能够减少细菌黏附、阻碍生物膜形成。Kollef等^[24]进行了一项多中心前瞻性随机对照临床试验,研究银离子包被的气管插管对细菌学证实的VAP的影响。作者将预期机械通气超过24h的2003例患者随机分组,试验组细菌学证实的VAP患病率为4.8%(37/766),对照组为7.5%(56/743)($P=0.03$),试验组相对危险度下降35.9%、绝对危险度下降2.7%;使用银离子包被的气管插管患者VAP发病延迟($P=0.005$)。两组患者气管插管留置时间、ICU住院日、总住院日、病死率及不良反应无显著差异。近年来,表面包被的各种装置在临床上得到广泛应用,能够降低装置相关性感染,如血管内导管相关性感染^[25]。目前推荐VAP极高危人群使用银离子包被的气管插管,但其对于长期机械通气患者的作用尚不清楚。

集束化治疗

预防VAP的集束化措施包括半卧位、使用消毒剂进行口咽部去污染、控制气管插管套囊压力、手部卫生、员工培训、足够的护患比例、微生物学监测和抗生素控制措施、不更换呼吸机管路,以及镇静和脱机的标准化方案。这些措施费用低廉,在ICU中容易实施。上述集束化措施的效果可能在短期内无法显现。有效的预防措施需要坚持实施,其可能增加早期费用,但能够提高医疗质量,最终降低医疗费用。

对护理工作的提示

VAP的预防涉及多项措施。被动湿化器、密闭气道吸引装置以及声门下分泌物吸引均有助于VAP

的预防。此外,不应忽视简单护理措施的重要性,如保持半卧位、口咽部消毒、控制套囊压力等。有理由相信,与单一措施相比,综合措施预防 VAP 的作用更为明显。

呼吸机相关性肺炎的治疗

针对 VAP 最重要的治疗策略即早期开始正确的经验性抗生素治疗,从而显著降低病死率及其并发症^[26-27]。Kuti 等^[28]有关 VAP 研究的 Meta 分析发现,错误的抗生素治疗显著增加死亡风险 (OR 3.03, $P = 0.0292$)。这一研究再次证实了早期正确的经验性抗生素治疗的重要性。如果致病菌为铜绿假单胞菌或多重耐药菌,患者接受错误抗生素治疗的风险将显著增加^[29]。

为了保证早期抗生素治疗的正确性,需要联合应用广谱抗生素。在发生 VAP 前进行培养监测可能有助于预测耐药菌或指导抗生素的应用。但既往培养结果与 VAP 致病菌的符合率仅为 55% ~ 71%,因此依据既往培养结果并不能确保经验性治疗的正确性^[30-31]。同时,上述策略有可能导致抗生素过度使用及抗生素耐药。

降阶梯治疗

降阶梯治疗指根据微生物培养结果,应用窄谱抗生素进行针对性治疗,减少抗生素数量,并限制抗生素疗程,其目的在于减少广谱抗生素的使用,且不影响患者预后。Joffe 等^[32]就 VAP 降阶梯治疗中针对抗生素治疗的安全性进行研究,这是对一项多中心研究 (740 例) VAP 患者资料的后续分析,所有患者均接受了经验性广谱抗生素治疗。共有 412 例患者微生物培养结果阳性,其中 320 例根据培养结果调整抗生素治疗 (TT 组),92 例未调整抗生素 (NoTT 组),结果 TT 组患者未应用抗生素的时间更长 (14.5 vs. 13.2 d, $P = 0.04$);在培养阴性的 327 例患者中,与 NoTT 组相比,TT 组患者确诊 VAP 例数更少 (63.0% vs. 76.3%, $P = 0.02$)、机械通气时间较短、未应用广谱抗生素天数较长、多器官功能障碍评分 (multiple organ dysfunction score, MODS) 较低。如果患者培养阴性或者为非发酵革兰阴性杆菌,如铜绿假单胞菌感染,应当如何进行降阶梯治疗尚有待研究。降阶梯治疗的另一种方法是限制抗生素疗程,多数患者可以缩短至 8 d^[33]。另外,现有证据表明,通过 BAL 采取下呼吸道标本时更容易

进行降阶梯治疗。Giantsou 等^[34]将 143 例患者进行分组,在 81 例留取气管吸取物培养的患者中 17 例进行了降阶梯治疗,其余 62 例留取 BAL 培养的患者中则有 41 例进行了降阶梯治疗。

联合用药

各种治疗指南通常推荐初始经验性抗生素应当联合用药,覆盖耐药革兰阴性杆菌 (铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等)。西班牙的一项多中心研究比较了 VAP 患者单药与联合用药治疗的差异^[35]。研究入选 183 例次铜绿假单胞菌肺炎,单药治疗组 (67 例次) 抗生素治疗错误的比例显著增加 (56.7% vs. 90.5%, $P < 0.001$),但病死率、住院日和抗生素耐药并无差异。Cox 比例风险回归分析显示,在对疾病严重程度进行校正后,正确的单药治疗并不增加病死率。加拿大危重病医学研究协作组进行的另一项研究旨在比较联合用药与广谱抗生素单药治疗对迟发性 VAP 患者的影响,但研究者排除了假单胞菌或 MRSA 定植或感染患者^[36]。最初的经验性治疗分为美罗培南联合环丙沙星或单用美罗培南,两组患者 28 d 病死率没有差异 (相对危险度 = 1.05, $P = 0.74$),ICU 住院日、总住院日、临床疗效、细菌学疗效及抗生素耐药发生率等也没有差异。亚组分析显示,假单胞菌属、不动杆菌属和多重耐药革兰阴性杆菌感染患者 ($n = 56$) 中,联合用药组初始抗生素治疗的正确率 (84.2% vs. 18.8%, $P < 0.001$) 以及细菌学清除率更高 (64.1% vs. 29.4%, $P = 0.05$),但临床预后没有差异。在得到进一步证据之前,建议初始抗生素采用联合用药,需覆盖多重耐药致病菌,尤其是铜绿假单胞菌;治疗 5 d 后可转为单药治疗。

对护理工作的提示

在怀疑或确诊 VAP 后,应当在 1 ~ 3 h 内开始应用广谱抗生素进行经验性治疗,以改善患者预后。应用抗生素前应当留取下呼吸道标本,以提高培养的阳性率。

综上,VAP 是 ICU 患者非常重要的感染,诊断非常困难。新的研究结果提示,通过无创或有创诊断方法进行下呼吸道采样,其诊断价值相似。但是,有关诊断方法的选择不应延误经验性抗生素治疗。与定性培养结果相比,定量培养有助于鉴别定植与感染。近期对多种 VAP 预防措施进行了评价,所有 ICU 均应当实施集束化预防措施以降低 VAP 发生率。对于临床诊断的 VAP 患者,推荐早期开始经验性抗

生素治疗。经验性抗生素治疗正确与否影响 VAP 患者的病死率。因此,应当对 ICU 致病菌的微生物学进行系统监测。降阶梯治疗是限制抗生素使用且保证患者安全的有效策略,建议早期经验性抗生素采用联合用药以针对多重耐药致病菌,尤其是铜绿假单胞菌。

参 考 文 献

- [1] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee [J]. *JAMA*, 1995, 274:639-644.
- [2] Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159:1249-1256.
- [3] Girou E, Stephan F, Novara A, et al. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157:1151-1158.
- [4] Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies [J]. *Thorax*, 1999, 54:867-873.
- [5] Heyland D, Ewig S, Torres A. Pro/con clinical debate: the use of a protected specimen brush in the diagnosis of ventilator associated pneumonia [J]. *Crit Care*, 2002, 6:117-120.
- [6] Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355:2619-2630.
- [7] Jackson SR, Ernst NE, Mueller EW, et al. Utility of bilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill surgical patients [J]. *Am J Surg*, 2008, 195:159-163.
- [8] Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, et al. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30:1319-1326.
- [9] Leo A, Galindo-Galindo J, Folch E, et al. Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia [J]. *Med Intensiva*, 2008, 32:115-120.
- [10] Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using nonbronchoscopic, nondirected lung lavages [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26:20-30.
- [11] Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, et al. Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2006, 10:R116.
- [12] Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, et al. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a metaanalysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35:2843-2851.
- [13] Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100:299-306.
- [14] Subirana M, Sola I, Benito S. Closed tracheal suction systems versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD004581.
- [15] Lindgren S. Regional lung derecruitment after endotracheal suction during volume- or pressure-controlled ventilation: a study using electric impedance tomography [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33:172-180.
- [16] Valleś J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 122:179-186.
- [17] Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis [J]. *Am J Med*, 2005, 118:11-18.
- [18] Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube [J]. *Intens Care Med*, 2003, 29:1849-1853.
- [19] Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, et al. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135:771-776.
- [20] Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, et al. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176:1079-1083.
- [21] Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, et al. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation [J]. *Chest*, 2002, 121:858-862.
- [22] Dragoumanis CK, Vretzakis GI, Papaioannou VE, et al. Investigating the failure to aspirate subglottic secretions with the Evac endotracheal tube [J]. *Anesth Analg*, 2007, 105:1083-1085.

- [23] Inglis TJ, Lim TM, Ng ML, et al. Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation [J]. *Chest*, 1995, 108:1049-1052.
- [24] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, NASCENT Investigation Group. Silvercoated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial [J]. *JAMA*, 2008, 300:805-813.
- [25] Raad I, Darouiche R, Hachem R, et al. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin [J]. *J Infect Dis*, 1996, 173:418-424.
- [26] 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: 262-268.
- [27] Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group [J]. *Intens Care Med*, 1996, 22:387-394.
- [28] Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2008, 23:91-100.
- [29] Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes [J]. *J Crit Care*, 2008, 23:18-26.
- [30] Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial [J]. *J Crit Care*, 2008, 23:58-63.
- [31] Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multi-drug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia [J]. *Intens Care Med*, 2008, 34:675-682.
- [32] Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, et al. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study [J]. *J Crit Care*, 2008, 23:82-90.
- [33] 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: 2588-2598.
- [34] Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate [J]. *Intens Care Med*, 2007, 33:1533-1540.
- [35] Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35:1888-1895.
- [36] Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36:737-744.

(收稿日期: 2010-04-14)