

## · 标准 · 方案 · 指南 ·

## 儿童医院获得性肺炎管理方案(2010 版)

《中华儿科杂志》编辑委员会

中华医学会儿科学分会呼吸学组

中华医学会儿科学分会急救学组

中华医学会儿科学分会免疫学组

## 目 录

- 前言
- 定义
- 流行病学
- 基础疾病与高危因素
- 病原学
- 临床特征
- 实验室检查
- 诊断
- 预防
- 治疗

## 前 言

中华儿科杂志编辑委员会和中华医学会儿科学分会呼吸学组于 2007 年制定了《儿童社区获得性肺炎管理指南》，相对于社区获得性肺炎的是医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)，虽然从病例数量上后者不及前者，但其在儿童医院内感染的主要疾病，也是儿童住院病死的重要原因。医院获得性肺炎病原微生物的复杂性、多变性和高耐药性等给临床诊治带来难点和挑战，并构成医疗安全的基本内容。积极防治医院获得性肺炎，对有效利用儿科医疗资源也将起到推动作用。据此，由中华儿科杂志编辑委员会发起，中华医学会儿科学分会呼吸学组联合急救学组、免疫学组于 2009 年 8 月在陕西省榆林市举办了“小儿医院获得性肺炎学术研讨会”，并决定举三专业专家之力，共同撰写“儿童医院获得性肺炎管理方案”。经过专家对方案各部分起草、综合整理成稿、网上审稿、第一次修改后，编委会组织三专业定稿会集体讨论，根据定稿会意见又第二次、第三次修改，完成终稿。本方案目的在于提高各级儿科医生对医院获得性肺炎的认识，规范并指导对医院获得性肺炎的诊治和预防。

## 定 义

HAP 又称医院内肺炎(nosocomial pneumonia, NP)，是指患儿入院时不存在、也不处于潜伏期而在入院 $\geq 48$  h 发生的

感染性肺炎，这包括在医院内感染而于出院 48 h 内发生的肺炎<sup>[1,2]</sup>。

广义的 HAP 包括呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)。VAP 是指气管内插管 48 h 以上发生的肺炎。如果原本已患 HAP、病情加重需要接受气管内插管者不属于 VAP 范畴，但治疗方案应与 VAP 相同<sup>[1]</sup>。

根据发病时间，HAP 分成早发性和迟发性。早发性 HAP 是指入院 $\geq 48$  h ~ 4 d 内发生的肺炎，其病原菌往往对常用抗菌药物敏感，通常预后良好。晚发性 HAP 则指入院 5 d 以后发生的肺炎，多为耐药细菌所致，预后则相对严峻。

根据致病菌的来源，HAP 分为内源性和外源性。内源性 HAP 又分为原发性和继发性两类。原发性内源性感染是指病原菌原本定植在患儿口咽部或自胃肠道移行至口咽部、随口咽部分泌物或气管插管等操作进入下呼吸道引发肺炎，常见病原菌有肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和肠道革兰阴性杆菌等。继发性内源性感染是指患儿在住院期间，因免疫功能受损或长期使用广谱抗菌药物、糖皮质激素等条件下引致的感染性肺炎，病原菌多为革兰阴性杆菌、厌氧菌和念珠菌等。外源性 HAP 多是接触传播所致，包括患儿相互之间和医患之间的接触传播以及因医疗器械被污染(尤其是留置导管)、消毒灭菌不严或共用医疗器械等操作所致的间接接触传播，也可通过病房内环境空气中的致病菌侵入机体所致。外源性 HAP 主要病原体有铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、革兰阴性肠杆菌、嗜肺军团菌等，此外还有结核杆菌、曲霉菌和呼吸道病毒等<sup>[3,4]</sup>。

## 流行病学

HAP 发病率各家报道的差别较大，儿童 HAP 的流行病学资料有限，国际上报道 HAP 发病率 0.5% ~ 1.0%，位居医院感染的第 2 ~ 4 位，但在 ICU 中，HAP 发病率 15% ~ 20%，接受机械通气的 HAP 患者更高达 18% ~ 60%，病死率超过 50%。我国成人 HAP 居院内感染性疾病首位，其发病率为 1.3% ~ 3.4%<sup>[5]</sup>，占院内感染构成比的 29.5% ~ 45.2%。2008 年 Chawla 发表的亚洲国家统计资料显示<sup>[6]</sup>：中国 HAP 发病率为每 1000 例住院患者有 1 例 HAP，而 VAP 的发病率则高达 41.2%。另有报道：机械通气的成人中 VAP 发病率为 9% ~ 70%，病死率为 50% ~ 69%<sup>[7]</sup>。儿童 VAP 发病率比成人低，Foglia 等<sup>[8]</sup>报道：VAP 是 NICU 和 PICU 第 2 位常

见的院内感染,约 3%~10% 的 PICU 患儿发生 VAP。新生儿 VAP 的发病率与出生体重有关,平均发生概率为 1.4~3.5 次/1000 机械通气日。

### 基础疾病与高危因素

新生儿尤其是低出生体重儿、血流感染者、先天性心脏病患儿、慢性肺部疾患等基础疾病患儿,恶性肿瘤、先天性或后天性免疫功能低下或免疫缺陷者,昏迷和(或)伴有误吸者,长期住院特别是久住 ICU 者,带有各种人工侵入性导管包括动脉导管、静脉导管、导尿管、长期经鼻留置胃管者等,近期胸腹部手术者,90 d 内曾使用抗菌药物、糖皮质激素、细胞毒药物和免疫抑制剂、H<sub>2</sub>-受体阻滞剂和制酸剂等患者。其中联合应用 2 种以上抗菌药物、入住 ICU、留置胃管 > 2 d、心肺等基础疾病都是 HAP 的独立危险因素<sup>[9]</sup>。

VAP 的发生与以下因素有关:(1)气管插管后,呼吸道局部防御功能受损;(2)胃肠道细菌的移位;(3)口咽部细菌的误吸;(4)呼吸机管道的污染;(5)存在基础疾病;(6)医源性感染。

### 病原学<sup>[1-6,9-13]</sup>

小儿 HAP 和 VAP 的主要病原菌有革兰阴性杆菌,包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌尤其是鲍曼不动杆菌;革兰阳性球菌,如葡萄球菌属的金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属的粪肠球菌和屎肠球菌以及肺炎链球菌等,真菌感染在 HAP 和 VAP 中占有一定比例。病毒和非典型微生物多是混合感染的病原体之一。

#### 一、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)

PA 在 HAP 中的感染率 7.4%,VAP 中的感染率 9.8%~11.7%,其引起菌血症性 HAP/VAP 病死率高达 70% 以上。PA 的耐药性呈波动趋势<sup>[14]</sup>,同时呈现多重耐药,尤其对碳青霉烯类抗菌药物耐药率在升高。PA 耐药机制十分复杂,有产超广谱 β 内酰胺酶(extend spectrum β-lactamases, ESBLs)、Amp C 酶和金属酶,还有外膜通透性降低、外膜蛋白 D2 丢失、抗菌药物作用靶位改变和主动外泵机制等,这几乎涉及细菌耐药的所有机制<sup>[15]</sup>。

二、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, K. pn)和大肠埃希菌(*Escherichia coli*, E. coli)

K. pn 在 HAP 中的感染率 6.5%,VAP 中的感染率 15.3%~31.2%,E. coli 则分别为 5.6% 和 7.8%~16.7%。细菌经血流至肺组织,也可经医护人员手接触、或经患儿口咽部或随胃食管反流逆向转移入肺组织<sup>[15]</sup>。产 ESBLs 是耐药的主要机制,此外尚有产 AmpC 酶和金属酶等。细菌可产多种 ESBLs,并对其他类抗菌药物呈多重耐药。儿童临床分离 E. coli 产 ESBLs 率 46.7%,有约 10% K. pn 和 2% E. coli 发现存在质粒介导 AmpC 酶,这两种细菌对第三、四代头孢菌素耐药率呈逐年上升,但对亚胺培南仍敏感<sup>[16-18]</sup>。如果细菌产金属酶,则对碳青霉烯类抗菌药物也耐药。我国

CHINET 连续监测资料提示<sup>[19-21]</sup>:2007~2009 年度 E. coli 产 ESBLs 率达 55%~56.5%,而 K. pn 41.4%~43.6%。至 2009 年产 ESBLs 的 E. coli 耐药率:对头孢吡肟、头孢他啶分别达 36.7% 和 31.2%,阿米卡星 10.1%,亚胺培南、美洛培南、哌拉西林/三唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦则仍有较高的敏感性(耐药率分别仅 0.2%、0.3%、5.0% 和 7.4%)。产 ESBLs 的 K. pn 耐药率:对头孢吡肟、头孢他啶分别达 38.7% 和 49.0%,阿米卡星 23.9%,哌拉西林/三唑巴坦 22.8%、头孢哌酮/舒巴坦 17.6%,而亚胺培南、美洛培南仍有较高的敏感性(耐药率分别仅 2.1%、2.5%)。

#### 三、不动杆菌属(*Acinetobacter* spp)

与铜绿假单胞菌同属不发酵糖革兰阴性杆菌,临床上主要是鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, A. baumannii),其在 HAP 感染率 3.4%、VAP 感染率 6.7%~11.2%。不动杆菌在医护人员手部的带菌率约为 29%。易感者为早产儿和新生儿,手术创伤、严重烧伤、气管切开或插管、行静脉导管和腹膜透析者及广谱抗菌药物或免疫抑制剂应用者。鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率总体呈上升趋势<sup>[22]</sup>。14 岁以下人群中鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药率为 10.2%<sup>[23]</sup>。

#### 四、嗜麦芽寡单胞菌

又称嗜麦芽寡单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*),广泛存在于水、土壤中,也可从正常人口咽部、粪便中检出。该菌为条件致病菌,是重要的医院感染菌,其分离率在不发酵糖革兰阴性杆菌中,仅次于铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。该菌也具有复杂的耐药机制,包括外膜通透性降低、产多种 β 内酰胺酶,尤其金属锌酶,因此对 β 内酰胺类、碳青霉烯类抗生素天然耐药。

#### 五、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)

我国儿童 HAP 中 SA 感染率 10%,VAP 中其感染率 5.1%~7.0%。近年来,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin resistant SA, MRSA)比例迅速上升,我国 CHINET 监测 2007~2009 年度 MRSA 平均分别为 58.0%、55.9% 和 52.7%,但儿科仅 14.8%~22.9%<sup>[19-21]</sup>。MRSA 常引起无明确危险因素的早发 HAP,几乎所有 MRSA 呈多重耐药,对现有的 β 内酰胺类抗菌药物不敏感,仅对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁等敏感。HA-MRSA 中 SCCmec 基因主要为 I~III 型。我国尚未见到万古霉素耐药金黄色葡萄球菌,但异质型万古霉素中介金黄色葡萄球菌(heterogeneous vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*, hVISA)是存在的,所谓 hVISA 是指亲代菌株对万古霉素敏感,但含有对万古霉素中介甚至完全耐药的亚克隆株,出现频率 ≥ 10<sup>-6</sup>,hVISA 的发生率 ≥ 0.75%~16%<sup>[24]</sup>。

六、凝固酶阴性葡萄球菌(*Coagulase Negative Staphylococcus*, CNS)

我国 CNS 的感染率在 HAP 为 4.6%,VAP 为 3.8%~7.5%<sup>[9-11]</sup>,主要为表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌。肿瘤和烧伤患儿、新生儿和接受介入性操作的患儿是 CNS 的高发

人群。单次血培养 CNS 阳性要鉴别菌血症与污染,可以参考细菌生长数量和临床状况等,但尚无单一认可的鉴别方法<sup>[25]</sup>,强调至少 2 次以上血培养阳性才考虑具有临床意义。CNS 可黏附于医疗器械表面并形成保护性生物被膜,使细菌能抵抗宿主的免疫防御机制,并诱导细菌耐药。2009 年 CHINET 监测报告我国甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌 (*methicillin resistant coagulase negative staphylococcus*, MRCNS) 检出率高达 71.7% (45.7% ~ 90.1%), 儿科检出率 45.7% ~ 87.8%, MRCNS 呈多重耐药<sup>[21,26]</sup>。国外报道万古霉素敏感性降低 CNS 分离株的发生率非常低,为 0.03% ~ 5.0%<sup>[27]</sup>, 中国儿童未见报道。

### 七、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, SP)

在 HAP 中也占有一席之地,多是青霉素不敏感肺炎链球菌 (PNSP) 和多重耐药肺炎链球菌 (DRSP)。SP-HAP 多合并脓毒症、化脓性脑膜炎甚至脓毒症休克,SP 也可能是混合性 HAP 病原菌之一。我国儿童 SP 院内感染率 6.9% ~ 8.3%, 3% HAP 为 SP 所致。儿童 PNSP 为 4.0% ~ 64.9%, 并有增多趋势<sup>[28]</sup>。

### 八、肠球菌 (*E. enterococcus*)

儿童 HAP 的粪肠球菌和屎肠球菌感染率达 4.0%, 多见于免疫功能受损和危重患儿。肠球菌是一种共生菌,当正常的宿主共生关系被破坏时,肠球菌可自胃肠道入侵<sup>[29]</sup>。肠球菌不仅对多种抗菌药物呈固有耐药,而且易产生获得性耐药。在肠球菌性 HAP 中,万古霉素耐药尤其引起人们关注。我国儿童菌血症中耐万古霉素肠球菌 (VRE) 为 1.6%<sup>[30]</sup>, 国内尚未见 VRE 引起的儿科暴发流行。

### 九、病毒

有甲型流感病毒、人禽流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、肠道病毒,偶有副流感病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒 (CMV)、EB 病毒、疱疹病毒等,而 SARS 冠状病毒导致传染性极强的 HAP 依然记忆犹新。

### 十、非典型病原微生物

院内感染肺炎支原体肺炎不多见,一旦感染常伴有不同程度的肺外表现<sup>[31]</sup>。上海和北京报道,近年分离的肺炎支原体体外试验对大环内酯类呈高度耐药,这在治疗时应该注意<sup>[32]</sup>。军团菌 (*Legionella*) 性 HAP,病原体存在于医院水供应、中央空调冷却塔中或医院病房的施工污染所致<sup>[1]</sup>。

### 十一、真菌

占院内感染 12.2%<sup>[1]</sup>。正常人真菌带菌率可高达 5% ~ 30%,多在免疫功能低下、新生儿或正常皮肤黏膜屏障功能受损以及长期使用广谱抗菌药物、糖皮质激素等条件下致病。一旦患儿出现下呼吸道真菌感染,病死率明显升高。常见有以下 3 种真菌:①念珠菌属 (*Candida* spp),以白色念珠菌 (*C. albicans*) 为主。侵袭性念珠菌感染已位居 NICU 晚期感染的第 3 位。国外报道在极低出生体重儿的感染率为 2.6% ~ 16.7%,在超低出生体重儿的发生率为 5.5% ~ 20%<sup>[33]</sup>。近年来,非白色念珠菌的近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*) 的感染呈上升趋势,其在亚太地区的发现率为

15.97%<sup>[34]</sup>。近平滑念珠菌可以在完全胃肠外营养液中生存,在导管和植入装置中形成生物膜,可经手部携带导致院内传播;②曲霉菌属 (*Aspergillus* spp) 可通过皮损或呼吸道侵入;③隐球菌属 (*Cryptococcus*),感染者多为严重免疫缺陷患者,尤其 T 细胞功能缺陷 (如人类免疫缺陷病毒所致者)<sup>[35]</sup>;④卡氏肺孢子菌 (*P. carinii*),RNA 种系发育分析提示其属真菌类,主要发生在原发或继发性免疫缺陷的患儿<sup>[36]</sup>。

## 临床特征

### 一、临床征象

HAP 与 CAP 统称为临床肺炎。两者临床各种征象基本类同,可以参考《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)》<sup>[37]</sup>。包括症状、体征、病情轻重分度、病程分类等有所区别的是两者起病场所不同,起病后就治疗的时间不同,HAP 患儿多有基础疾病史、相对住院时间较长、症状体征较复杂、并发症和合并症发生概率高以及病原菌耐药率高,以致病程延长和临床征象多变等。HAP 的临床征象可以概括为呼吸系统征象和呼吸系统之外的征象,严重者可伴有急性肺水肿、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、休克、脑水肿、脑病以及全身炎症反应综合征 (SIRS) 乃至多器官功能障碍 (MODS) 和多器官功能衰竭 (MOF) 等。

### 二、胸部 X 线检查

胸部 X 线检查出现新的阴影或原有的阴影增大是 HAP 的特征性表现,需连续监测胸 X 线片的变化。胸 X 线片可以表现为支气管肺炎型、大叶性肺炎型和混合型,常有胸膜受累,包括胸膜渗出乃至脓胸、脓气胸等。胸部 X 线片所见对 HAP 的病原学有参考价值,但并无确诊的意义。并不是所有 HAP 患儿均出现胸部 X 线变化,如粒细胞缺乏、严重脱水患儿并发 HAP 时胸部 X 线检查可以阴性,卡氏肺孢子虫肺炎有 10% ~ 20% 患儿胸部 X 线检查完全正常。为提高影像学准确性,对没有插管的患儿均应进行正侧位胸 X 线检查,必要时可进行胸部 CT 检查。

## 实验室检查

### 一、下呼吸道分泌物检查

对 HAP 尤其 VAP 患儿强调病原微生物检查,这基于 2 个事实:胞内菌有可能用直接涂片法检出,而定量细菌培养对更换抗菌药物、减少广谱抗菌药物使用是有益的。尽可能在 HAP 诊断后 12 h 内获取下呼吸道分泌物送微生物检查,如人工气道吸引的分泌物 (endotracheal aspirates, ETA)、支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 或支气管镜下防污染毛刷收集的样本 (protected specimen brush samplings, PSB samplings) 进行定量培养。若培养出细菌浓度达阈值浓度以上,则判定为“有意义”;若培养出细菌浓度在阈值浓度以下,则考虑为细菌的寄生或污染。ETA 的诊断参考值为  $\geq 10^5$  cfu/ml; BALF 的诊断参考值为  $\geq 10^4$  ~  $10^5$  cfu/ml, PSB 的诊断参考值为  $\geq 10^3$  cfu/ml。要注意:由于咽喉部寄生菌的污染,呼吸道分泌物培养中分离到的表皮

葡萄球菌、除奴卡菌外的其他革兰阳性细菌、除 b 型流感嗜血杆菌外的嗜血菌属细菌、革兰阴性肠杆菌、肠球菌、肠杆菌、念珠菌属和厌氧菌等临床意义不明确,不能据此就判定为 HAP/VAP 的病原菌而予以治疗。

下呼吸道分泌物培养检查的缺点:(1)为得到可靠标本,采集多需行侵入性操作;(2)培养需要一定的时间,不能即时报告结果;(3)尽管采用多种方法或技术,收集的下呼吸道标本仍不可避免地受到定植于上呼吸道细菌的影响,造成假阳性结果。合格的下呼吸道标本细胞学涂片:鳞状上皮细胞 < 10 个/低倍视野,白细胞 > 25 个/低倍视野;(4)假阴性培养可能导致治疗失败。近期频繁使用或更换广谱抗菌药物,是造成定量培养假阴性结果的最主要因素,标本的采集应尽可能在抗菌药物更改或开始使用之前进行;(5)微生物诊断要求专业实验室技术。

## 二、血培养

采患儿需不同部位血送检血培养至少 2 次。严格无菌操作以减少污染,但血培养敏感性不高,一旦阳性则对病原学诊断具有重要意义。

## 三、胸腔积液检查

有胸腔积液的患儿应常规进行诊断性胸腔穿刺,行胸水常规检查及微生物涂片和培养以协助明确病原。

## 四、感染相关标志物

1. 外周血白细胞计数:细菌感染时外周血白细胞可升高,中性粒细胞比例增加。严重感染者可出现杆状核粒细胞增高(核左移)。

2. C 反应蛋白(CRP),红细胞沉降率(ESR)、前降钙素(PCT)等,但使用这些非特异性的炎症指标去区分细菌、非细菌病原的敏感性和特异性均有争议,关键是怎样得出一个判断的折点标准<sup>[37-38]</sup>。有些病毒特别是腺病毒、流感病毒能引起侵袭性感染,也可以导致这些炎症标记物升高,故要结合临床征象和特点以及其他实验室检查结果去综合分析判断。可以将首次检测值作为基线参考值供复查检测时比较。

## 五、供参考的文献

有关病原学检查中病原体的培养分离、免疫学特异性抗原和抗体检测、聚合酶链反应(PCR)技术的应用等可参考《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(下)》<sup>[38]</sup>。肺部真菌感染的实验室检测可参考《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)》<sup>[39]</sup>。

## 六、支气管镜检查

侵入性下呼吸道分泌物培养可协助明确患儿是否有肺炎及其病原微生物,以指导临床治疗。应用纤维支气管镜技术,可在直视下采样,相当程度上能真实反映病变部位的病原微生物。单纯纤维支气管镜检查采样,标本容易被污染;防污染毛刷采样可明显减少咽喉部寄生菌的污染;防污染支气管肺泡灌洗液检查,可以采集到较多病变部位的标本,提高培养的敏感性和特异性。

## 七、其他

经皮肺穿刺活检或开胸肺活检标本行肺组织学检查、特殊病原体检查和培养,是诊断肺炎的“金标准”,但两者均为创伤性检查,有一定并发症,不作为 HAP 的常规诊断手段<sup>[2]</sup>。

## 诊 断<sup>[1-2,4-9]</sup>

HAP 的诊断在全球尚无统一标准。诊断应包括两层含义,一是确立临床肺炎的诊断,二则尽可能确定该肺炎的病原学诊断。

### 一、HAP 诊断标准

HAP 临床诊断线索:入院 ≥ 48 h。临床征象有发热、咳嗽、气急、肺部湿性啰音等,但往往会被基础疾病的其他征象所掩盖。早期诊断有赖于对 HAP 的高度警惕性:高危人群出现原因不明或持续时间较长的发热;咳嗽咳痰或症状加重、或痰量增加或呈脓性痰;外周血白细胞计数升高(与原基础值比较)或降低(< 4.0 × 10<sup>9</sup>/L);维持正常氧合所需的吸氧浓度增加等,均应怀疑 HAP 可能,如胸部 X 线片呈现炎性浸润或新发病灶,在除外其他疾病的基础上,可考虑 HAP 的临床诊断。应注意排除肺不张、心力衰竭和肺水肿、基础疾病的肺侵犯、药物性肺损伤、肺栓塞和 ARDS 等。

HAP 临床确诊:入院 ≥ 48 h 患儿,胸 X 线片显示新发或加重的肺部浸润影(无法用其他原因解释),咳脓痰或气管内有脓性分泌物,并具有下列任意一项者:(1)BALF 或防污染毛刷采样定量培养阳性;(2)入院 ≥ 48 h,下呼吸道分泌物培养和血培养均阳性,且为同一病原体;(3)胸水和下呼吸道分泌物培养出同一病原体。

### 二、VAP 诊断

VAP 诊断的金标准是肺组织活检或尸检,临床常规应用显然困难。临床诊断 VAP 依据以下 4 点:(1)气管插管机械通气 48 h 以上,直至撤机拔管后 48 h 以内发病者;(2)临床表现;(3)微生物检测;(4)胸部 X 线检查。不同年龄和特殊病原的患儿,诊断标准有一定差别。

VAP 临床诊断线索有:(1)持续发热,多为不规则热型,可伴有畏寒甚至寒战。注意:免疫功能低下者或婴幼儿可不发热或呈体温不升;(2)气管插管内分泌物明显增多,多呈黄绿色黏痰;(3)肺部广泛湿性啰音;(4)胸 X 线片显示肺部斑片状或片状阴影,有新发灶或加重,双下肺多见;(5)外周血白细胞明显增高或降低,中性粒细胞核左移;(6)出现并发症,主要为呼吸衰竭和上消化道出血;(7)表现为难治性肺炎,提示病原为多重耐药菌;(8)反复发作性肺炎,呼吸机撤离困难者。

#### (一)13 岁以上儿童 VAP 诊断标准

1. 机械通气 48 h 以上;
2. 排除其他原因引起的发热(> 38 ℃);
3. 外周血白细胞 < 4 × 10<sup>9</sup>/L 或 ≥ 12 × 10<sup>9</sup>/L 或实测值比原基数值明显增加;
4. 以下指标至少符合 2 项:(1)新出现脓痰或痰性状改变或气道分泌物增加,需增加吸痰次数;(2)新出现咳嗽、呼

吸急促、呼吸困难或这些症状加重；(3)肺部细湿啰音或管状呼吸音；(4)换气功能恶化(动脉血氧饱和度降低)，吸入氧浓度增加，机械通气参数需求增加；(5)实验室检测支持 VAP 诊断；

5. 连续胸部 X 线检查(至少 2 次)，以下条件至少符合 1 项：(1)新的或持续加重的肺部浸润灶；(2)肺部实变；(3)肺部新发空洞。

#### (二) 1~12 岁儿童 VAP 诊断标准

1. 机械通气 48 h 以上；

2. 以下条件至少符合 3 项：(1)排除其他原因引起的发热( $\geq 38.5^\circ\text{C}$ )或低体温( $< 37^\circ\text{C}$ )；(2)外周血白细胞  $< 4 \times 10^9/\text{L}$  或  $\geq 1.5 \times 10^{10}/\text{L}$  或实测值比原基数值明显增加；(3)新出现脓痰或痰性状改变或气道分泌物增加，需增加吸痰次数；(4)新出现咳嗽、呼吸急促、呼吸困难或这些症状加重；(5)肺部细湿啰音或管状呼吸音；(6)换气功能恶化(动脉血氧饱和度降低)，吸入氧浓度增加，机械通气参数需求增加；

3. 连续胸部 X 线检查(至少 2 次)，以下条件至少符合 1 项：(1)新的或持续加重的肺部浸润灶；(2)肺部实变；(3)肺部新发空洞。

#### (三) <12 个月婴儿 VAP 诊断标准

1. 机械通气 48 h 以上；

2. 换气功能恶化(动脉血氧饱和度降低)，吸入氧浓度增加，机械通气参数需求增加；

3. 以下条件至少符合 3 项：(1)体温不稳定，排除其他原因所致；(2)血白细胞  $< 4 \times 10^9/\text{L}$  或  $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$  及杆状核白细胞  $> 10\%$ ；(3)新出现脓痰或痰性状改变或气道分泌物增加，需增加吸痰次数；(4)呼吸暂停，呼吸急促，鼻扇伴有胸凹陷或呻吟；(5)哮鸣音，水泡音或干啰音；(6)咳嗽；(7)心率  $< 100$  次/min，或  $> 170$  次/min；

4. 连续胸部 X 线检查(至少 2 次)，以下条件至少符合 1 项：(1)新的或持续加重的肺部浸润灶；(2)肺部实变；(3)肺部新发空洞或肺大泡。

应注意：12 岁以下小儿机械通气时较少进行纤维支气管镜检查，若进行了 BALF 培养，阳性结果可作为诊断依据之一。上述体温以中心体核温度为准。

## 预 防

HAP 预防主要就是院内感染的预防，包括加强对医护人员相关知识教育、制订相应指南或方案、加强消毒隔离制度和措施、加强医护人员的无菌操作、加强对 HAP 高危人群保护和高危环境的监控、积极治疗原发基础疾病，重视儿童某些营养性疾病，如佝偻病、贫血、营养不良等的防治，减少不必要的抗菌药物和糖皮质激素的使用等。本方案重点描述 VAP 的预防。

### 一、监护室消毒隔离措施

限制监护室人员流动，实行无陪管理。除一般的环境清洁消毒外，为保持室内空气清洁，有条件的 ICU 应配备层流装置和空气消毒机，也可每日用紫外线或电子灭菌灯消毒

2~3 次。监护仪器设备专人管理，定期消毒备用。

### 二、有效洗手

强调对每例患儿在检查、操作和护理前后用肥皂水洗手，尤其是机械通气过程中和每次接触呼吸道分泌物后。戴手套和口罩，严格无菌操作是最有效的预防交叉感染措施。对于不动杆菌属细菌，应该用含有乙醇的凝胶消毒剂清洁手部。

### 三、抬高床头

成人机械通气时，半卧位与仰卧位相比，可显著减少 VAP，可能与减少胃食管反流和误吸有关<sup>[44]</sup>。除患有特殊的心脏疾病和严重脓毒症患儿外，其他有基础疾病者抬高床头对患者无明显不利影响。因此，护理机械通气的患儿，可适当抬高头部。抬高的角度一般为  $30^\circ \sim 45^\circ$ 。为减少胃食管反流引起的误吸，对婴儿进行肠道内营养支持时，可采用幽门后喂饲(post-pyloric feeding)，即置入十二指肠空肠导管<sup>[41]</sup>。

### 四、合理使用镇静剂

成人机械通气时，每天暂停一段时间使用镇静剂(称为“镇静剂暂停期”或“镇静剂假期”)，让患者有机会进行自主呼吸锻炼，有利于减少机械通气时间。机械通气患儿常常存在焦虑及恐惧，易造成气管插管意外脱出等不良后果，因此“镇静剂暂停期”的做法不适用于儿童。但儿童过度使用镇静剂会抑制咳嗽反射，增加胃食管反流物误吸。机械通气小儿使用镇静剂的尺度是既保持患儿清醒又比较安静，并维持有自主呼吸。为了较准确地评估患儿精神状况，可使用相关的评估量表<sup>[45]</sup>，每天对患儿呼吸情况进行评估，以便尽快撤离呼吸机。

### 五、预防应激性溃疡

危重患者特别是需要接受机械通气者和有凝血功能障碍的患者，出现应激性胃肠出血的危险增加。可以使用  $\text{H}_2$  受体拮抗剂，质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂。但制酸药物的应用使胃液的 pH 升高，增加了胃肠道细菌定植，从而增加了 VAP 风险。随机对照研究提示，使用这类药物与否对患儿 VAP 及应激性溃疡出血的发生率和病死率均无显著影响<sup>[46]</sup>。因此，对发生胃肠出血风险性不大的机械通气患儿，不必常规使用药物预防应激性溃疡。

### 六、预防深静脉血栓

缺乏儿童相关资料，药物预防深静脉血栓应根据患儿具体情况选择，不宜作为常规措施，不恰当地使用抗凝药物还可能带来出血倾向之虑。

### 七、密闭式气管内吸引装置

有学者建议用密闭式气管内吸引装置代替普通开放式气管内吸痰，理由是前者可减少环境对导管的污染，从而减低 VAP 的发病率，但密闭式气管内吸引装置本身增加了呼吸道细菌的定植<sup>[47]</sup>。因此，医务人员可继续使用已熟练掌握的开放式吸痰方法。

### 八、注意口腔卫生

成人牙斑可成为病原菌定植点，清洁口腔或用适当的消

毒液漱口,能减少 VAP。这对儿童有借鉴意义,机械通气的患儿应常规护理口腔,使之保持清洁。

### 九、经口还是经鼻气管插管

已经证实鼻窦炎与 VAP 有关,鼻窦可成为病原菌重要定植点。及时诊治患者的鼻窦炎,可以显著降低 VAP 发病率及病死率。经鼻气管插管影响鼻窦引流,可能引起医源性鼻窦炎。但随机对照临床研究显示:无论使用经鼻还是经口气管插管,患者出现医源性鼻窦炎、肺炎、脓毒症等并发症的时间无显著差别,总的病死率也无差别<sup>[48]</sup>。另外,经口气管插管使气道损伤等合并症增加;面部及口腔的医疗操作可能引起吞咽困难;可能使咽部分泌物误吸的发生率升高<sup>[49]</sup>;而经鼻气管插管易于固定,较少引起因。患儿活动造成的气管插管意外脱出。总之,两种方法各有利弊,可以根据患儿具体情况和医护条件等予以灵活选择<sup>[50]</sup>。

### 十、其他预防措施

气管插管气囊上方如有分泌物积聚,随着患儿呼吸运动,可出现一过性气囊压力下降(压力 < 20 cm H<sub>2</sub>O)(1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa)、体位变动和气管管径改变等,使该分泌物漏入下呼吸道导致 VAP 发生。因此声门下分泌物引流对预防 VAP 的发生应该有一定作用。

选择性消化道去污染(SDD)是近年来进展较快和争论较多的问题。应用抗菌药物清除口咽部和肠道内细菌以达到预防 VAP 目的。但 SDD 可增加耐药菌的定植和感染,甚至会导致多重耐药菌的播散。Cochrane 文献回顾表明<sup>[51]</sup>:应用 5 例 SDD 可预防 1 例呼吸道感染,应用 21 例 SDD 可预防 1 例死亡。SDD 益处主要在危重 VAP 患者,对 HAP 的益处尚不清楚,不应常规使用。推荐 SDD 主要针对 ICU 患者,针对革兰阴性杆菌感染,针对预期机械通气 ≥ 48 h 者<sup>[2]</sup>。SDD 选择抗菌药物应根据当地细菌耐药监测资料,推荐选择口服抗菌药物,不推荐单独全身使用抗菌药物。

不必经常更换呼吸机管道。合理的做法是每例新患者使用新的管道,当管道受血液、呕吐物、脓性分泌物污染时应及时更换,加温湿化器则每周更换 1 次。为减少气道细菌定植,应及时清除呼吸机管道中的冷凝水,避免流入气管导管和雾化器<sup>[49]</sup>。不推荐定期更换气管内插管,更换会增加重复感染的概率。

## 治 疗

### 一、一般治疗和对症治疗

可以参考《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)》<sup>[37]</sup>,此处不再赘述。HAP 尤其 VAP 患儿病情重、多存在危险因素、多混合病原感染,病原菌常多重耐药,除积极抗感染治疗外,支持治疗是重要的,以维持机体良好的基础状态。

#### (一) 营养支持治疗

对危重患儿进行营养支持要求安全第一,要考虑以下几方面:患儿是否需要营养支持?营养支持是否会给患儿(特别是 MODS 患儿)带来更大的负担?患儿肠道是否具有一

定功能和安全性?肠内营养能否满足需求?是否需要联合肠外营养等。

1. 临床营养支持的时间:危重患儿,营养支持只有在生命体征稳定(血流动力学、呼吸功能稳定)情况下才能进行。危重患儿存在摄入不足和营养不良风险,更需要营养支持。早期营养支持有助于改善临床结局,所谓早期是指进入 ICU 后 24 h ~ 72 h 就可开始。

2. 营养支持途径:分为肠外营养支持(PN)或肠内营养支持(EN),只要胃肠道解剖与功能允许,应首选 EN。经胃肠道不能达到营养需要量的危重患儿,则考虑 PN 支持或肠内外营养联合支持。

3. 营养支持部位:肠内营养首选经胃途径,对胃内营养具有高风险的危重患儿可选择空肠营养;存在严重胃潴留或胃食管反流者,可辅助应用胃动力药物(多立潘酮等)。短期 PN 者建议经外周静脉输注;PN 支持时间预计超过 10 d 者,建议采用中心静脉置管或外周静脉埋管;中心静脉穿刺部位首选锁骨下静脉。危重病患者急性应激期营养支持总热卡 83.68 ~ 104.6 kJ/(kg·d)[20 ~ 25 kcal/(kg·d)],代谢状态稳定后能量供给量适当增加至 209.20 ~ 251.04 kJ/(kg·d)[50 ~ 60 kcal/(kg·d)]。

#### (二) 静脉注射丙种球蛋白(IVIG)治疗

大剂量 IVIG 具有抗感染功能,可封闭病原体及其产生的毒素、促进溶菌作用,还可通过 IgG Fc 段激活巨噬细胞吞噬功能。IVIG 能迅速提高患儿血清 IgG 水平,增强机体抗感染能力。HAP/VAP 的危重患儿可短期应用。

#### (三) 糖皮质激素治疗

不主张常规使用糖皮质激素<sup>[12]</sup>,仅限于中毒症状明显、伴发中毒性脑病、休克、脓毒症、急性肺损伤或严重全身炎症反应综合征等患儿可短期使用糖皮质激素,剂量:泼尼松/泼尼松龙/甲泼尼松 1 ~ 2 mg/(kg·d)或琥珀酸氢化可的松 5 ~ 10 mg/(kg·d),疗程 3 ~ 5 d。不提倡大剂量糖皮质激素冲击治疗。

#### (四) 胸部物理疗法

无足够证据表明体位引流、拍背等能有效缩短 HAP 发热持续时间、住院时间和病死率等,这种治疗在危重 HAP/VAP 患儿也不适宜,但定期更换体位仍是有益的<sup>[2]</sup>。

#### (五) 重组人活化蛋白 C(recombinant human activated protein C, rhAPC)应用

rhAPC 具有抗炎、抗凝、保护血管内皮细胞等作用,成人研究未独立提供其对 HAP 结局的有益性。小儿临床试验的效果并不理想,且有增加出血之虑,故在儿科不予推荐<sup>[52-53]</sup>。

#### (六) 粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)应用

多项研究提示其对 HAP/VAP 无益处,不予推荐<sup>[54]</sup>。

#### (七) 其他

包括年长儿心理支持、微生态疗法,重要脏器功能支持等。特别要关注 HAP 危重病例与严重全身炎症反应。致病

原(细菌和病毒等)感染机体后,激发适当的免疫应答反应,以清除病原体(保护性免疫反应),但不可避免地会同时发生炎症反应,损伤组织和器官(病理性免疫反应)。保护性免疫反应和病理性免疫反应并不总是一致的,即可能发生剧烈的炎症反应损伤机体,而保护性免疫并不一定相应增强。HAP 重症病例,病原体或创伤刺激机体释放大量的、超常持久的炎症介质,造成正常组织损伤。参与 HAP 危重症和严重全身炎性反应的早期细胞因子来源于受刺激物(缺氧、致病原、C3a C5a 等)激活的单核巨噬细胞(固有免疫),主要为 TNF、IL-1、IL-6、IL-8。此外,单核巨噬细胞过度活化可致吞噬活性异常增强,发生巨噬细胞活化综合征(MAS)和噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症(HLH)。巨噬细胞产生的 IL-12、IL-4、IL-6 和 TGF- $\beta$  诱导初始淋巴细胞分化为淋巴细胞亚群(适应性免疫),进一步激活中性粒细胞、成骨细胞、破骨细胞、肥大细胞、嗜碱细胞,上皮细胞等活化,分泌更多、更强烈的炎症因子,形成细胞因子网络级联效应(细胞因子风暴)<sup>[55-56]</sup>。届时,使用 IVIG、静脉糖皮质激素乃至抗炎因子单克隆抗体或拮抗剂等均已有报道。

## 二、抗病原微生物疗法

国内外有关儿科 HAP/VAP 抗病原微生物治疗的循证医学资料有限,本方案资料多引自成人,应用时需结合各单位临床实际。

### (一) 指征

抗菌药物治疗限于细菌性肺炎、真菌性肺炎和非典型微生物肺炎等,单纯病毒性肺炎是没有使用抗菌药物指征的<sup>[37]</sup>。细菌是 HAP/VAP 的主要病原,但需警惕混合感染的可能性。

### (二) 合理的个体化治疗

具体考虑以下几个方面<sup>[2,40,57]</sup>:(1)对早发性及晚发性 HAP/VAP 的常见病原体要全面考虑,充分评估该患儿可能的病原体,未确定病原微生物前需予初始经验治疗;(2)根据 PK/PD 理论制定抗菌药物正确使用方法的可行性;(3)根据药敏结果选择敏感的抗菌药物,同时要充分考虑 HAP/VAP 病原菌耐药现状,特别是本地区、本医院细菌耐药的流行病学资料;(4)结合患儿的年龄、生理及疾病特点,对药物的安全性、有效性、影响因素等作充分考虑,动态观察并及时调整给药方式、剂量和疗程等。

### (三) 初始恰当治疗的重要性

初始恰当治疗应遵循“不延迟、广覆盖”原则。不恰当的初始治疗是指抗菌药物未能覆盖目标病原体,或目标病原体对所用抗菌药物耐药。影响 HAP 病死率最重要的独立因素是不恰当的初始经验治疗和抗菌药物应用的延迟<sup>[2,40,58-60]</sup>。故一旦诊断细菌性 HAP/VAP 时。即使呼吸道分泌物未发现细菌,也需要立即给予广谱抗菌药物<sup>[40]</sup>。初始经验选择的抗菌药物应覆盖临床可能的常见细菌,治疗并观察至第 3 天,再根据治疗反应而判断是否应续用或更换,一旦明确病原菌就应立即改用敏感的、针对性强的窄谱抗菌药物<sup>[40]</sup>。

### (四) 初始经验治疗依据<sup>[1,2,40,61]</sup>

怀疑 HAP 或 VAP 后,首先要对以下因素进行评估,(1)年龄和发病时间,是早发性还是晚发性;(2)是 HAP 还是 VAP,病情轻重,有无脓毒症或休克或脏器功能衰竭;(3)机体免疫状况:正常抑或低下;(4)可能的细菌种类、有无多重耐药(MDR)的高危因素、当地和本院细菌耐药的流行病学资料;(5)先前以及本次发病以来有无使用抗菌药物。HAP 和 VAP 产生 MDR 病原体的高危因素有:最近 90 d 内曾经接受抗感染治疗;此次住院时间 $\geq 5$  d;所在社区或医院的细菌耐药率较高;患有免疫抑制性疾病或正在接受免疫抑制治疗者。同时,也应识别出低危耐药者,以避免过多地使用广谱抗菌药物。低危患儿的临床特征是:非重症者、非多次反复住院者、以往未应用过广谱抗菌药物、住院 5 d 内发生的肺炎。

### (五) 初始经验治疗的抗菌药物选择

综合国外指南建议<sup>[1,2,61]</sup>、我国 CHINET 耐药监测资料<sup>[19,21]</sup>作如下推荐:

1. 早发性 HAP:病原与 CAP 相似,MDR 病原菌的风险低。常见病原菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)和非耐药的革兰阴性杆菌(主要有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、其他肠杆菌属细菌、变形杆菌属、沙雷菌属)等。对未接受过抗菌药物治疗且无其他危险因素者,可选用阿莫西林或阿莫西林/克拉维酸或氨苄西林/舒巴坦或头孢呋辛;对于应用过抗菌药物和(或)有其他危险因素的早发型 HAP,可选用头孢曲松或头孢噻肟或哌拉西林/三唑巴坦或厄他培南或头孢曲松/头孢噻肟联合大环内酯类。

2. 早发性 VAP:选用头孢他啶或碳青霉烯类或哌拉西林/三唑巴坦 $\pm$ 氟喹诺酮或氨基糖苷类, $\pm$ 糖肽类或利奈唑胺。备选:头孢哌酮/舒巴坦 $\pm$ 氟喹诺酮或氨基糖苷类, $\pm$ 糖肽类或利奈唑胺。氨基糖苷类与头孢菌素类联用后患者的存活率提高,而限制氟喹诺酮的使用可保持其敏感性,因此在联合用药时,常将氨基糖苷类而非氟喹诺酮类与头孢菌素类联用;氨基糖苷类则首选阿米卡星或奈替米星。

3. 晚发性 HAP:MDR 病原菌的风险高,除早发性 HAP 病原菌外,还可能有铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等。推荐联合治疗:头孢他啶或头孢吡肟或碳青霉烯类或哌拉西林/三唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦,联合氟喹诺酮或氨基糖苷类, $\pm$ 糖肽类或利奈唑胺。

4. 晚发性 VAP:晚发性 VAP 病死率极高、致病菌多重耐药,联合治疗应该是晚发性 VAP 的标准治疗。选择碳青霉烯类或哌拉西林/三唑巴坦,或头孢哌酮/舒巴坦,或氨苄西林/舒巴坦,联合氟喹诺酮或氨基糖苷类, $\pm$ 糖肽类或利奈唑胺。也可以选用氟喹诺酮联合氨基糖苷类再联合糖肽类或利奈唑胺<sup>[62]</sup>。

### (六) 抗菌药物单药治疗还是联合治疗

这取决于病情、病程、基础疾病、先前抗菌药物使用情

况、可能的病原菌以及当地细菌耐药的流行状况等。无 MDR 细菌感染者应该单药治疗。联合治疗应该包括不同种类抗菌药物,以避免拮抗作用。联合治疗多用于重症感染,病原菌不明者和明确为混合感染者,例如合并 MP 或 CP 感染可联合大环内酯类,合并霉菌或真菌感染可以联合氟康唑或伏立康唑或伊曲康唑等。目前对疑似或确诊的革兰阴性杆菌 HAP/VAP 多采用联合治疗,联合治疗方案可以取得对铜绿假单胞菌的协同作用。联合治疗增强了抗菌药物的作用,从而更能保证经验治疗的恰当性和降低病死率,延缓耐药产生。

对革兰阳性菌感染者,联合治疗概率不高;对革兰阴性杆菌感染者,联合治疗的协同作用并没有体现在所有患者的临床疗效和细菌学疗效中<sup>[63]</sup>,且联合治疗使医疗费用上升,会增加不必要的抗菌药物接触,使患者更容易处在抗菌药物毒副作用的威胁之下<sup>[2,57]</sup>。

我们推荐对细菌性 HAP 尤其早发性 HAP 者尽量应用单药治疗;对照发性 HAP/VAP 或考虑 MDR 细菌性肺炎或考虑混合感染者,初始可以联合治疗,随病情好转或继之标本培养未发现 MDR 细菌,应降阶梯改为单药治疗。对铜绿假单胞菌性 HAP/VAP 强烈推荐联合治疗。

(七) 抗菌药物的疗程

要考虑以下因素的综合影响,如病原、病情、年龄、免疫功能、有无基础疾病等,要充分考虑机体自身的免疫力和组织修复能力,不能单一依赖抗菌药物并无原则地延长其疗程。疗程延长可能会选择出耐药细菌并进一步复制,进而导致 HAP/VAP 的复发和恶化。

对有细菌学证实的晚发性成人 VAP 作了随机对照研究,比较 8 d 疗程和 15 d 疗程,结果显示两组间在病死率、入住 ICU 天数、主要临床征象的好转(如体温下降、外周血白细胞转为正常、动脉氧合的改善)等方面均无显著差异<sup>[64]</sup>。我们建议:对初始经验治疗临床反应良好、且无不发酵糖细菌感染证据的 HAP/VAP<sup>[1]</sup>。初始经验治疗时间为 7 ~ < 14 d;如果证实存在 MDR 病原体,治疗时间可延长至 ≥ 14 d;铜绿假单胞菌抗菌药物疗程为 14 ~ 21 d<sup>[12,61]</sup>。治疗期间,需要经常评估患者的治疗反应。而 CRP、PCT 的连续监测也有助于决定抗菌药物的疗程<sup>[40]</sup>。由金黄色葡萄球菌尤其 MRSA 引起的 HAP/VAP,或由不发酵糖细菌(如铜绿假单胞菌、鲍曼不动菌属等)引起的肺炎、免疫缺陷病的患者,原始治疗方案未覆盖致病菌、难治性肺炎,以及对初始经验选用抗菌药物治疗反应差的患者,疗程往往需要延长<sup>[40]</sup>。HAP/VAP 患者的抗菌药物治疗何时能从静脉转换为口服,强调因人而异<sup>[2]</sup>。

(八) 抗菌药物的气管内给药

药代动力学研究证实:通过气管内插管滴入或雾化吸入氨基糖苷类,均可在支气管分泌物中达到高浓度。但头孢他啶和亚胺培南只能在滴入途径给药时才能达到高浓度。已有的随机对照研究提示气管内给药治疗 VAP,与安慰剂组比较,细菌清除率有提高,但临床治愈率并无差异,在拔管和耐受性方面也无差异。气道内用药有可能引起支气管痉挛,并

有可能诱导细菌产生耐药<sup>[65]</sup>,因此不予常规推荐,如果因病情需要而必须使用,则推荐滴入法优于雾化吸入法。对 MDR 革兰阴性菌 VAP 在全身抗菌药物治疗不佳时可辅以气管内给予抗菌药物<sup>[1]</sup>。

(九) 抗菌药物的目标治疗

一旦明确病原微生物,即应开始针对性强的病原治疗,详见表 1。

(十) 抗菌药物治疗中应注意的问题

1. 各抗菌药物的剂量和用法可以参考《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(下)》<sup>[38]</sup>;

表 1 病原微生物明确的 HAP/VAP 抗菌药物选择

病原微生物	抗菌药物
肺炎链球菌	
青霉素敏感肺炎链球菌	首选青霉素
青霉素中介肺炎链球菌	首选青霉素,剂量加大;或阿莫西林、氨苄西林
青霉素耐药肺炎链球菌和多重耐药肺炎链球菌	首选头孢曲松、头孢噻肟,备选万古霉素、利奈唑胺
流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌	首选阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦,备选头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟
葡萄球菌	
MSSA	首选苯唑青霉素、氯唑青霉素,备选第 1 或 2 代头孢菌素
MRSA	首选万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁
铜绿假单胞菌	强调联合治疗:头孢菌素类或碳青霉烯类 ± 氨基糖苷类或氟喹诺酮类可选择头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/三唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等,以及氟喹诺酮类
肠杆菌科细菌(大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、变形杆菌等)	
不产 ESBLs 菌	首选头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/三唑巴坦等
产 ESBLs 菌	首选碳青霉烯类、替加环素
厌氧菌	首选氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸,备选甲硝唑、奥硝唑
不动杆菌属	首选头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦、替加环素 备选亚胺培南、美罗培南、多黏菌素
真菌	
念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌	首选氟康唑、两性霉素 B,备选伊曲康唑、卡泊芬净、伏立康唑
曲霉菌	首选伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净
接合菌	首选两性霉素 B
孢子菌	首选复方磺胺甲异噁唑
产碳青霉烯酶细菌	首选替加环素,备选多黏菌素
非典型微生物	首选大环内酯类抗生素,如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素等

2. 指南是总则,必须兼顾个体差异,必须注意细菌耐药的动态变化,要达到最佳抗菌治疗效果,需要有个体化的治



疗方法。鉴于恰当的初始经验治疗对预后有关键影响,应该建立常态化的会诊制度;

3. 抗菌药物在肺组织中浓度是重要的,对非菌血症性肺炎尤其如此,但根据 PK/PD 原则去指导 HAP/VAP 治疗,就目前文献资料多是理论上的动物模型,尚不足以据此去指导临床;

4. 根据《抗菌药物临床应用指导原则》<sup>[62]</sup>,氨基糖苷类抗生素有明显耳、肾毒性,小儿应尽量避免使用。喹诺酮类抗菌药对骨骼发育可能产生不良影响,应避免用于 18 岁以下未成年人。如果病情危重,面对治疗需要又无其他可替代药物供选择,根据挽救生命为先的原则,可以使用这两类药物。使用前应将可能引起的毒副作用告知家长并征得其同意,有条件者应作抗菌药物血浓度监测;

5. 要密切监测患儿的治疗反应。任何时候,一旦选择的治疗方案失败,必须立即对患儿的诊断进行重新评估,必要时可以使用侵入性操作包括支气管镜检查、BALF 等送检培养和血培养。初始经验治疗失败者应考虑:诊断是否正确、用药途径、剂量和方法是否恰当、可能存在合并症和并发症、可能选择的抗菌药物未覆盖致病菌或虽覆盖但细菌对其耐药;

6. 要高度注意病原菌的混合感染,病程较长者要考虑合并真菌或结核菌感染的可能;要明白机体对感染的过强炎症反应同样是有害的,甚至足可致命;

7. 选择抗菌药物治疗时应考虑到药物对肺组织的渗透性,氨基糖苷类药物对肺组织的渗透性只是血浆水平的 30%~40%,β 内酰胺类为 50% 左右,喹诺酮类、大环内酯类药物的细胞内和肺组织中药物浓度往往高于血浆水平;

8. 保证疗效前提下,应尽量缩短疗程,不恰当地延长疗程会增加抗菌药物暴露时间,造成耐药菌被选择的危险。抗菌药物治疗 48~72 h 后要治疗作出首次评估疗程中则应及时多次评估。

总之,HAP/VAP 的治疗必须是全面而综合的,病原菌-机体-抗菌药物,这是一种相互影响的状况,用本方案整体性的理念去制订每个患儿的个性化治疗方案。

(陆权 整理)

参与本指南撰写人员(以汉语拼音为序) 李昌崇 刘春峰 刘恩梅 陆权 尚云晓 沈叙庄 宋国维 杨锡强 杨永弘 赵德育 祝益民

参与本指南审定人员(以汉语拼音为序) 陈慧中 董宗祈 洪建国 胡仪吉 江载芳 李昌崇 刘春峰 刘恩梅 陆权 尚云晓 申昆玲 沈叙庄 宋国维 万莉雅 杨锡强 杨永弘 赵德育 赵顺英 赵晓东 祝益民

参 考 文 献

[1] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171:388-416.

[2] Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK; report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62:5-34.

[3] Patel PJ, Leeper KV Jr, McGowan JE Jr. Epidemiology and microbiology of hospital-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*, 2002, 23:415-425.

[4] Koulenti D, Rello J. Gram-negative bacterial pneumonia: aetiology and management. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12:198-204.

[5] 何礼贤. 医院获得性肺炎的发病机制及防治. *中华全科医师杂志*, 2006, 5:587-589.

[6] Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control*, 2008, 36(4 Suppl):S93-100.

[7] 陈小东. 呼吸机相关肺炎的诊治进展. *世界临床药物*, 2007, 28:538-542.

[8] Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20:409-425.

[9] 侯爱红. 医院获得性肺炎危险因素分析. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12:742-743.

[10] 范焯, 王素萍, 赵启玉. 太原地区儿童医院获得性肺炎流行特征及病原学研究. *中国妇幼保健杂志*, 2008, 23:1079-1083.

[11] 李文静, 刘翠青, 马莉. 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌分析. *中国新生儿科杂志*, 2006, 21:717-718.

[12] 王刚, 陈沅, 匡凤梧, 等. 我院呼吸机与儿童相关性肺炎的病原菌及耐药分析. *药物流行病学杂志*, 2007, 16:220-223.

[13] 谈林华, 朱雄凯, 俞建根, 等. 婴儿先天性心脏病术后呼吸机相关性肺炎致病菌及耐药性分析. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14:225-228.

[14] 王丽, 杨永弘, 陆权, 等. 儿科常见革兰阴性杆菌耐药性现状分析. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8:177-182.

[15] 陆权. 呼吸道感染常见细菌病原的变迁及对策. *临床儿科杂志*, 2008, 26:455-458.

[16] 张国英, 王献民, 何伟, 等. 重症监护病房 2002-2007 年呼吸机相关性肺炎病原菌流行分布和耐药监测. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24:264-267.

[17] 王丽, 杨永弘, 陆权, 等. 儿科产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌耐药的流行特征分析. *中华医学杂志*, 2008, 88:1372-1375.

[18] Ding H, Yang Y, Lu Q, et al. The prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from five children's hospitals in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27:915-921.

[19] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8:325-333.

[20] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2009, 9:321-329.

[21] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10:325-334.

[22] 鲍丽娟, 谢永强, 邓秋连. 儿童感染鲍曼不动杆菌的调查分析. *实用医学杂志*, 2007, 23:3774-3775.

[23] 史俊艳, 张小江, 徐英春, 等. 2007 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2009, 9:579-585.

[24] Wang H, Chen H, Liu Y, et al. Prevalence and characterization of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates from 14 cities in China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53:3642-3649.

[25] Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19:788-802.

[26] 武素梅, 孟晋华, 郑延玲. 凝固酶阴性葡萄球菌所致婴幼儿败血症. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16:1167-1168.

[27] Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in

- staphylococci. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15: 430-438.
- [28] Yao KH, Yang YH. Streptococcus pneumoniae diseases in Chinese children: past, present and future. *Vaccine*, 2008, 26: 4425-4433.
- [29] Butler KM. Enterococcal infection in children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2006, 17: 128-139.
- [30] 董方, 张美和, 甄景慧. 儿童肠球菌菌血症临床特征及致病菌耐药性的探讨. *实用儿科临床杂志*, 2003, 18: 711-712.
- [31] 蔡汝丽, 陈巧丽. 院内感染小儿支原体肺炎的治疗与预防. *河北医学*, 2009, 15: 317-319.
- [32] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 2160-2162.
- [33] Chapman RL. Prevention and treatment of candida infections in neonates. *Semin Perinatol*, 2007, 31: 39-46.
- [34] Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin; six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*, 2008, 46: 150-156.
- [35] 张芳, 王丹. 新生儿侵袭性真菌感染的诊疗进展. *医学综述*, 2008, 14: 2012-2014.
- [36] 黄敬孚. 侵袭性真菌感染及治疗策略. *中国循证儿科杂志*, 2007, 2: 212-219.
- [37] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上). *中华儿科杂志*, 2007, 45: 83-90.
- [38] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(下). *中华儿科杂志*, 2007, 45: 223-230.
- [39] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版). *中华儿科杂志*, 2009, 47: 96-98.
- [40] Torres A, Ewig S, Lode H, et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia; European perspective. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 9-29.
- [41] Curley MA, Schwalenstocker E, Deshpande JK, et al. Tailoring the institute for health care improvement 100000 lives campaign to pediatric settings: the example of ventilator-associated pneumonia. *Pediatr Clin North Am*, 2006, 53: 1231-1251.
- [42] Morrow BM, Argent AC, Jeena PM, et al. Guideline for the diagnosis, prevention and treatment of paediatric ventilator-associated pneumonia. *S Afr Med J*, 2009, 99(4 Pt 2): 255-268.
- [43] 费敏, 王选铤. 铜绿假单胞菌肺炎的研究进展. *国际呼吸杂志*, 2006, 26: 250-252.
- [44] Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia; an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med*, 2003, 138: 494-501.
- [45] Curley MA, Harris SK, Fraser KA, et al. State Behavioral Scale; a sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*, 2006, 7: 107-114.
- [46] Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care*, 2002, 17: 240-245.
- [47] Morrow BM, Argent AC. A comprehensive review of pediatric endotracheal suctioning; effects, indications, and clinical practice. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9: 465-477.
- [48] Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia; results of a prospective randomized clinical trial. *Crit Care Med*, 1993, 21: 1132-1138.
- [49] Amantea SL, Piva JP, Sanches PR, et al. Oropharyngeal aspiration in pediatric patients with endotracheal intubation. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, 5: 152-156.
- [50] 梅小丽, 喻文亮. 呼吸机相关性肺炎防治循证医学指南. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23: 479-480.
- [51] Liberati A, D'Amico R, Pifferi, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, issue 1: CD000022.
- [52] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 699-709.
- [53] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008. *Intensive Care Med*, 2008, 34: 17-60.
- [54] Cheng AC, Stephens DP, Currie BJ. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, CD004400.
- [55] Takahashi H, Tsuda Y, Takeuchi D, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome on host resistance against bacterial infections. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1879-1885.
- [56] Zhao J, Kim KD, Yang X, et al. Hyper innate responses in neonates lead to increased morbidity and mortality after infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 7528-7533.
- [57] Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia; pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am*, 2009, 89: 439-461.
- [58] Dupont H, Mentec H, Sollet JP, et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 355-362.
- [59] Kollef MH. Treatment of ventilator-associated pneumonia; get it right from the start. *Crit Care Med*, 2003, 31: 969-970.
- [60] Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2002, 122: 262-268.
- [61] Song HJ, Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries; first consensus report by the Asian HAP Working Group. *Am J Infect Control*, 2008, 36(4 Suppl): S83-92.
- [62] 中华人民共和国卫生部, 国家中医药管理局, 中国人民解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则. 2004-08-19.
- [63] Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al.  $\beta$ -Lactam monotherapy versus  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients; systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2004, 328: 668.
- [64] 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. *JAMA*, 2003, 290: 2588-2598.
- [65] Badia JR, Soy D, Adrover M, et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54: 508-514.

(收稿日期: 2010-12-17)

(本文编辑: 江澜)