

综 述

体外膜氧合治疗期间呼吸机相关性肺炎的研究进展*

孙孟飞 邢丽华*, 河南郑州 450052

郑州大学第一附属医院呼吸重症监护室

关键词 体外膜氧合; 呼吸机相关性肺炎; 研究进展

中图分类号 R563.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210516

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种生命支持技术,为难治性心源性休克或重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)提供循环和/或呼吸支持^[1,2]。自2009年H1N1流感大流行和一项针对严重成人呼吸衰竭治疗的多中心随机试验取得了较好的效果^[3,4],从而使这一技术的应用越来越广泛^[5,6]。但在ECMO使用过程中,可能会出现各种严重的并发症。医院获得性感染是常见并发症之一,而呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)又是医院获得性感染中最常见的类型^[7]。患者一旦发生VAP,可导致住院和机械通气时间延长、病死率增加、治疗费用增加等^[8]。因此,有效降低ECMO治疗期间VAP的发生率具有十分重要的意义。本文基于目前现有文献对ECMO治疗期间VAP的流行病学、诊断、预防、治疗进行综述。

流行病学

由于目前ECMO治疗期间VAP的诊断仍未统一以及地区、人群差异,导致发病率报道相差甚大。目前ECMO治疗期间VAP的发病率为平均24.4例/1000 ECMO天,而且并发感染的患者死亡风险增加38%~63%^[9]。VAP发病率低的原因可能与ECMO治疗期间预防性抗生素的频繁使用以及样本量太小有关。2012年Schmidt等^[10]发表了迄今为止该领域最大的研究,回顾性分析接受静脉-动脉体外膜氧合(veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)治疗超过48 h的220例患者,发现142例(64%)发生医院获得性感染,其中VAP的发病率为78例(55%)。VAP病原体主要为铜绿假单胞菌26%、肠杆菌属10%、金黄

色葡萄球菌10%。值得注意的是,这些VAP患者中有36%发生感染性休克,说明这种并发症的潜在严重性。Grasselli等^[11]报道92例接受ECMO治疗的患者,发现VAP发病率高达31.0例/1000 ECMO天,并且显著增加死亡率,延长机械通气、ICU住院和ECMO治疗的时间。病原体以革兰阳性杆菌为主,占62.5%,革兰阳性球菌占18.75%,真菌占18.75%。此外,在2018年公布的严重呼吸窘迫综合征的ECMO随机对照试验中,共有124例ARDS患者接受静脉-静脉体外膜氧合(VV-ECMO)治疗,其中39例(31.5%)发生VAP^[12]。最近, Bouglé等^[13]研究表明,共有152例患者接受VA-ECMO治疗超过48 h,其中85例(55.9%)患者发生VAP,每1000 ECMO天为60.6例。病原体以革兰阴性菌为主(70%),其中铜绿假单胞菌39.4%,肠杆菌18.2%。以上病原学研究显示,ECMO治疗期间VAP的病原体以革兰阴性菌为主,多重耐药菌株以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和凝固酶阴性葡萄球菌最为常见^[14]。这与非ECMO患者VAP中发现的病原体相似^[15~17]。因此,可以更好指导临床医生经验性抗生素的选择,避免过度使用广谱抗生素。

危险因素

有关ECMO治疗期间VAP发生的危险因素很少被单独研究,大多数报道的是ECMO相关感染的总体危险因素^[18]。我们总结大量国内外文献发现,ECMO治疗期间发生VAP的危险因素有以下几种类型:自身因素(男性、高龄、严重营养不良、免疫抑制、肠道功能改变、合并其他基础性疾病)、疾病的严重程度、长时间气管插管和镇静、ECMO自身(使用时间、材料、肺部病理生理的影响)以及各种侵入

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82074212)

*通信作者:邢丽华, E-mail: xinglihua95088@163.com, 郑州市二七区建设东路1号

性操作^[19~25]。迄今为止,只有 Bouglé 等^[13]重点探讨了 VA-ECMO 治疗期间 VAP 的危险因素。单因素 logistic 分析中 VAP 的危险因素有:年龄 >65 岁 ($RR = 1.73, 95\% CI: 1.13 \sim 2.63, P = 0.01$)、入院时序器官衰竭评分(SOFA 评分) ($RR = 1.09, 95\% CI: 1.02 \sim 1.17, P = 0.01$)、高血压病史 ($RR = 2.25, 95\% CI: 1.43 \sim 3.53, P = 0.0004$)、吸烟史 ($RR = 1.55, 95\% CI: 0.96 \sim 2.49, P = 0.07$)和慢性阻塞性肺疾病 ($RR = 2.15, 95\% CI: 1.30 \sim 3.55, P = 0.003$),而女性 ($RR = 0.44, 95\% CI: 0.24 \sim 0.81, P = 0.008$)具有保护作用,但该亚组病例数量太少,无法进行多变量分析。针对 ECMO 治疗期间 VAP 的预防,也是基于上述危险因素进行的。

预防

目前对于 VAP 的预防主要采用集束化护理干预措施。它是指利用一系列具有循证医学证据的护理措施和/或基础治疗来改善患者的临床结局的方案,该方案包含每日评估镇静效果、半卧位至少 30°、控制袖带压力 20~30 cmH₂O、使用洗必泰进行口腔护理以及鼓励使用声门下分泌物引流等相关措施来降低 VAP 的发生率^[26]。但是由于 VAP 诊断标准不一,使其难以辨别预防策略的真正效果^[27]。其次,预防应用抗生素。体外生命支持组织感染性疾病工作组不建议在 ECMO 治疗期间常规使用抗菌药物预防感染性并发症^[28]。O'Horo 等^[29]进行的一项荟萃分析表明,预防应用抗生素并未降低 ECMO 治疗期间的感染率。然而,ECMO 治疗期间应用抗生素预防却是大多数医院常见的做法。最后,“清醒 ECMO”可能是未来预防 VAP 发生的发展趋势。Xia 等^[21]对接受“清醒 ECMO”治疗的 12 例重度 ARDS 患者进行研究,“清醒 ECMO”代替有创机械通气可以降低 VAP 发病率而且减少镇静、镇痛药物使用。但是其可行性和安全性仍然需要前瞻性研究进行验证。

诊断

对于 ECMO 治疗期间 VAP 的诊断尚无统一标准。综合现有国内外文献,目前 ECMO 治疗期间 VAP 的常用诊断标准即:接受 ECMO 治疗 24 h 以上或停止使用不超过 48 h 的患者且接受机械通气时间至少 24 h 以上,胸部 X 线或 CT 显示新出现或进展性的浸润影、实变影或磨玻璃影,加上下列 3 种临床症状中的 2 种或以上,可建立临床诊断:①发热,

体温 >38℃;②外周血白细胞计数 >10 × 10⁹/L 或 <4 × 10⁹/L;③脓性气道分泌物^[30]。在临床诊断的基础上,若同时满足以下任一项,可确定病原学诊断:①下呼吸道分泌物培养 ≥ 10⁵ CFU/mL;②支气管镜防污毛刷培养 ≥ 10³ CFU/mL;③支气管肺泡灌洗液培养 ≥ 10⁴ CFU/mL^[31]。但是其已经不适用于 ECMO 治疗期间 VAP 的诊断,主要表现在:①这些临床症状和体征对 VAP 并不特异,通常可以在许多疾病中观察到如:肺水肿、肺挫伤、肺出血、黏液阻塞、肺不张、血栓栓塞疾病;②发热,患者可能不会出现体温升高,这主要是由于 ECMO 回路的热量损失;③胸部 X 射线或 CT 对 VAP 既不敏感也不特异,ECMO 患者常常受到频繁的严重胸部 X 射线的损伤^[32];④在 ECMO 治疗期间,C 反应蛋白、D-二聚体、白细胞、纤维蛋白原减少或血小板减少症的发生很常见,疾病的严重程度以及 ECMO 本身引发的全身性炎症反应综合征可以解释这些生物学改变^[33]。以上原因给 VAP 的诊断带来了挑战性,可能导致延迟治疗或过度使用抗菌药物^[34]。近年来,肺部超声被认为是 VAP 的诊断辅助手段,但其敏感性和特异性尚缺乏相关资料^[35]。另外,C 反应蛋白、降钙素原或血清可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)等生物标志物被认为是 VAP 的诊断标志物,但缺乏准确性,其应用还未被推荐用于 VAP 的诊断^[36~38]。未来基因组学、蛋白质组学和代谢组学等方法,可能有助于提高我们对 VAP 病理生理学的理解,并帮助我们更加快速、准确的诊断 VAP^[39]。

治疗

除诊断问题外,ECMO 治疗期间 VAP 的治疗也具有挑战性。目前多采用非 ECMO 患者 VAP 的指南进行治疗即经验性抗感染治疗和针对病原学抗感染治疗^[30]。但是,具有较高的失败或复发的几率。Bouglé 等^[13]报道,在 ECMO 治疗期间发生 VAP 的复发率为 37.2%,而且 VAP 治疗失败的危险因素是肾脏替代治疗 [$HR = 13.05 (1.73 \sim 98.56), P = 0.013$]和铜绿假单胞菌 [$HR = 2.36 (1.04 \sim 5.35), P = 0.04$]。VAP 治疗失败或者复发的主要原因是药代动力学和药物清除率的改变,其中药代动力学为药物的剂量、浓度关系的研究,描述药物的吸收、分布、代谢和排泄过程。变化主要表现在以下几个方面:①ECMO 本身电路和药物因素,这取决于回路组成材料和药物理化性质。体外研究表明,高脂蛋白结合药物的损失率有所提高^[40]。然而,即使是对同一

药物,损失程度也会受到回路材料的显著影响^[41]。这可能是由于药物的非特异性吸附所致。②增加药物分布容积,主要与 ECMO 回路吸收药物、血液稀释以及疾病的严重程度和病理生理变化有关^[42]。③改变药物清除率,急性肾损伤在 ECMO 治疗患者中常见,发生率高达 30% 以上,但目前原因尚不完全清楚^[43]。肾功能的改变会大大增加肾脏清除药物的暴露量,并使患者面临中毒的风险^[44]。重要的是,50% 的 ECMO 治疗患者可能需要某种形式的肾脏替代疗法,使该人群中使用抗生素剂量复杂化。Hahn 等^[45]使用 ECMO 治疗期间药代动力学的变化进行荟萃分析发现,万古霉素、哌拉西林-他唑巴坦、美罗培南、阿奇霉素、阿米卡星和卡泊芬净的药代动力学无明显变化。但是,亚胺培南、奥司他韦、利福平和伏立康唑的药代动力学有显著变化。因此,迫切需要通过基于人群的临床药代动力学研究来充分阐明抗菌药物在 ECMO 治疗过程中的变化。在此期间,选择低亲脂性和低蛋白质结合的药物,同时进行药物监测将有利于提供最佳抗生素给药浓度,显著改善 VAP 的治愈率^[41]。

参考文献

- Raman L, Dalton HJ. Year in Review 2015: Extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Respir Care*, 2016, 61(7): 986-991.
- 温伟标, 周立新, 方滨, 等. 体外膜肺氧合在严重胸外伤抢救中的应用 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(2): 154-155.
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1) [J]. *JAMA*, 2011, 306(15): 1659-1668.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9698): 1351-1363.
- 王春元. 体外膜肺氧合临床应用现状及并发症防治 [J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18(6): 551-558.
- 汪璐芸, 陈铿铨, 陈鹏, 等. 体外膜肺氧合在救治新型冠状病毒肺炎相关严重急性呼吸窘迫综合征中的应用及预后分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(6): 458-463.
- Thomas G, Hraiech S, Cassir N, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation devices-related colonisations and infections [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 111.
- 刘凤鸣, 覃慧婷, 谢馥懋, 等. ICU 老年重症患者呼吸机相关肺炎的治疗现状及研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2019, 19(34): 21-24.
- Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(1): 9-16.
- Schmidt M, Brecht N, Hariri S, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(12): 1633-1641.
- Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence etiology and impact on patients' outcome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): 1726-1733.
- Combes A. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1965-1975.

- Bouglé A, Bombled C, Margetis D, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients assisted by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: Epidemiology and risk factors of treatment failure [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e194976.
- 何立芸, 牛杰. 成人体外膜肺氧合的应用及并发症 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(3): 1-7.
- Sun H, Ko W, Tsai P, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5): 1125-1132.
- Pieri M, Agracheva N, Fumagalli L, et al. Infections occurring in adult patients receiving mechanical circulatory support: The two-year experience of an Italian National Referral Tertiary Care Center [J]. *Med Intensiva*, 2013, 37(7): 468-475.
- Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(1): 24-30.
- Franchineau G, Luyt CE, Combes A, et al. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(21): 427.
- Austin DE, Kerr SJ, Al-Soufi S, et al. Nosocomial infections acquired by patients treated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Resusc*, 2017, 19(Suppl 1): 68-75.
- Juthani BK, Macfarlan J, Wu J, et al. Incidence of nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Heart Lung*, 2018, 47(6): 626-630.
- Xia J, Gu S, Li M, et al. Spontaneous breathing in patients with severe acute respiratory distress syndrome receiving prolonged extracorporeal membrane oxygenation [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 237.
- Ellouze O, Lamirel J, Perrot J, et al. Extubation of patients undergoing extracorporeal life support. A retrospective study [J]. *Perfusion*, 2018, 34(1): 50-57.
- Bataillard A, Hebrard A, Gaide-Chevronnay L, et al. Extubation in Patients Undergoing Extracorporeal Life Support [J]. *Int J Artif Organs*, 2018, 40(12): 696-700.
- 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(9): 660-684.
- Roumy A, Liaudet L, Rusca M, et al. Pulmonary complications associated with veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: a comprehensive review [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 212.
- Jadot L, Huyghens L, De Jaeger A, et al. Impact of a VAP bundle in Belgian intensive care units [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 65.
- Papazian L, Klompas M, Luyt C. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 888-906.
- Lorusso R, Alexander P, Rycus P, et al. The extracorporeal life support organization registry: update and perspectives [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019, 8(1): 93-98.
- O'Horo JC, Cawcutt KA, De Moraes AG, et al. The evidence base for prophylactic antibiotics in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2016, 62(1): 6-10.
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255-280.
- Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1170-1179.
- Chastre J, Luyt C. Does this patient have VAP? [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(7): 1159-1163.
- Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 387.
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(5): 347-352.

讨 论

急性肠系膜上动脉栓塞可导致肠梗死,病死率约65%,而良好预后依赖于早期诊断和适当的治疗^[1,2]。医务工作者曾尝试过SMA切开取栓术、SMA旁路搭桥术、坏死肠切除术等外科手术治疗方案,但病死率仍很高,约35~100%。尽管溶栓治疗会增加出血风险,且疾病发展为肠坏死阶段不推荐使用,但在疾病早期及时溶栓治疗可取得良好的疗效^[3-7]。最常用的溶栓方案是用于周围动脉闭塞的McNamara方案,高剂量静脉滴注尿激酶^[8]。遗憾的是,这种溶栓治疗方案可能需要长时间的灌注,在此期间可能会持续缺血,导致肠道坏死。近年来,国内有研究尝试SolitaireAB型支架机械取栓在SAME中的应用,结果显示能提高血管再通率,但要求根据血管情况不同选择合适型号的支架^[9]。此次我们尝试采用多功能导管抽吸血栓使动脉再通,尽管未抽出大量新鲜血栓,但患者术中腹痛减轻,抽吸并溶栓10 min后重复血管造影显示SMA体部可见线状血流影,通过留置5F Cobra导管持续局部溶栓治疗,腹痛症状明显减轻,72 h造影清楚地显示血栓向远端移行。因此通过抽吸和溶栓破坏的部分溶解血栓向远端迁移是该方法的缺点之一。本例患者予以血栓抽吸和溶栓作为主要治疗方式,而不是开放手术。原因如下:①患者未新发心房纤颤(半年前住院心电图提示窦性心律),出现症状仅4 h,是有效溶栓的良好人选。②由于小肠有结肠缘动脉提供丰富的侧支循环,我们认为如果肠系膜上动脉的主干能尽早再通,可以降低肠坏死的发生率。

Moriwaki^[10]等建议,5 h以上SMA主要分支开口处闭塞应立即开腹治疗,而不是溶栓治疗。然而在本病例中,SMA和主要分支的近端位置闭塞,体格检查、实验室和CT检查结果未发现肠坏死证据。因此,我们认为对于该类患者,血栓抽吸溶栓比手术治疗更有效、更安全。

综上所述,急诊血管内治疗SMAE是一种安全有效的恢复血流的手段,尤其是对于那些无明显开放手术适应证的SMA主干或主要分支闭塞的患者。但需要提醒的是,血管内治疗SAME需要选择合适病例,密切观察肠坏死情况,做好开放性手术的准备。接下来需要进一步精心设计临床试验观察血管内治疗SAME的临床效果。

参 考 文 献

- 1 Acosta-Merida MA, Marchena-Gomez J, Hemmersbach-Miller M, et al. Identification of risk factors for perioperative mortality in acute mesenteric ischemia[J]. World J Surg, 2006, 30(8):1579-1585.
- 2 Liao G, Chen S, Cao H, et al. Review: Acute superior mesenteric artery embolism: a vascular emergency cannot be ignored by physicians[J]. Medicine, 2019, 98(6):e14446.
- 3 Jamieson AC, Thomas RJ, Cade JF. Lysis of a superior mesenteric artery embolus following local infusion of streptokinase and heparin[J]. Aust N Z J Surg, 1979, 49(3):355-356.
- 4 Hatanaka Y, Takada C, Torashima M, et al. Infusion therapy for acute superior mesenteric artery occlusion[J]. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1993, 53(5):520-525.
- 5 Yerli H, Akpek S, Ilgit E, et al. Case report: selective intraarterial thrombolysis of subacute superior mesenteric artery thromboembolism[J]. Tani Girisim Radyol, 2003, 9(1):87-90.
- 6 Acosta S, Sonesson B, Resch T. Endovascular therapeutic approaches for acute superior mesenteric artery occlusion[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32(5):896-905.
- 7 Badiola CM, Scopetta DJ. Rapid revascularization of an embolic superior mesenteric artery occlusion using pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis with urokinase[J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 169(1):55-57.
- 8 McNamara TO, Fischer JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase[J]. AJR Am J Roentgenol, 1985, 144(4):769-775.
- 9 刘玉玺,尹春辉,王凯. SolitaireAB型支架治疗肠系膜上动脉栓塞[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(8):1273-1275.
- 10 Moriwaki Y, Arata S, Takayama K. A case of acute superior mesenteric arterial occlusion with successful emergency simultaneous side-to-end anastomosis[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2010, 107(6):909-914.

(2019-10-22 收稿 2020-06-01 修回)

《内科急危重症杂志》2022年各期重点号

第1期 消化系统疾病

第2期 血液病及风湿性疾病

第3期 神经及感染性疾病

第4期 肾脏及内分泌疾病

第5期 呼吸系统疾病

第6期 心血管疾病