

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)

中华医学会呼吸病学分会感染学组

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)与呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是我国最常见的医院获得性感染,诊断和治疗较为困难,病死率高。我国于 1999 年发表了“医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)”^[1],迄今已近 20 年,在此期间国内外发表了许多 HAP/VAP 相关指南并历经更新^[2-10]。随着相关研究的日益深入,HAP/VAP 的定义在发生变化,流行病学、病原学、临床诊断和治疗等方面也积累了大量新的研究成果,特别是我国自己的研究证据日渐增多,结果显示我国 HAP/VAP 在病原学分布和耐药率方面与国外有较大差异。因此,需要对原有的指南进行修订,以更好地指导临床实践。

本指南由中华医学会呼吸病学分会感染学组组织修订。经过多次现场工作会议,确定了 HAP/VAP 的整体框架和主要更新内容;在遵循循证医学证据的基础上,经全体学组委员反复讨论,形成统一意见,并广泛征求国内外相关领域专家的意见后,经过多次修改,最终定稿。证据等级和推荐等级参照“中国成人社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)诊断和治疗指南(2016 年版)”^[11]。证据等级是对研究证据质量的评价,推荐等级是对一项干预措施利大于弊的确定程度的评价(表 1)。一般来讲,证据等级越高,推荐等级也越高,但有时证据等级和推荐等级并不完全对应,还需要权衡证据的来源、患者的意愿、价值观和资源消耗等做出判断。我们强调,在同等循证医学证据等级的前提下,优先采纳我国的证据和研究成果。

本指南的适用范围为年龄 ≥ 18 周岁的非免疫缺陷的 HAP/VAP 患者,主体分为 8 个部分及 1 个附件。期望通过本次修订和推广,进一步规范我国 HAP/VAP 的诊断和治疗。

表 1 证据等级和推荐等级

证据等级与推荐等级	说明
证据等级	
等级 I (高等级)	高质量的随机对照临床研究(RCT)、权威指南以及高质量的系统综述和荟萃分析
等级 II (中等级)	有一定研究局限性的 RCT 研究(如无隐蔽分组、未设盲、未报告失访)、队列研究、病例系列研究及病例对照研究
等级 III (低等级)	病例报道、专家意见及无临床资料的抗菌药物体外药敏试验结果
推荐等级	
A (强推荐)	该方案绝大多数患者、医师和政策制定者均会采纳
B (中度推荐)	该方案多数人会采纳,但仍有部分人不采纳,要结合患者具体情况作出体现其价值和意愿的决定
C (弱推荐)	证据不足,需要患者、医师和政策制定者共同讨论决定

一、定义

HAP 是指患者住院期间没有接受有创机械通气、未处于病原感染的潜伏期,而于入院 48 h 后新发生的肺炎。VAP 是指气管插管或气管切开患者接受机械通气 48 h 后发生的肺炎,机械通气撤机、拔管后 48 h 内出现的肺炎也属于 VAP 范畴^[2-3]。

HAP 的早期定义为任何发生在医院内的、由医院环境中存在的病原菌引起的肺实质感染。1999 年我国“医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)”^[1]中 HAP 的定义包括了建立人工气道和机械通气后发生的肺炎。以往国内外众多关于 HAP 的临床研究混杂因素较多,包括了一部分机械通气的患者,但均认为 VAP 是 HAP 的特殊类型。由于 HAP 和 VAP 在临床特征、经验性治疗和预防策略上存在较大的差异,2005 年版美国感染性疾病协会(IDSA)/美国胸科协会(ATS)制定的 HAP/VAP 指南中将原有的广义 HAP 区分为狭义的 HAP 与 VAP 两大类型^[2]。近年来的证据进一步证实 HAP 和 VAP 在经验性治疗和临床预后方面均有明显不同,2016 年版美国 HAP/VAP 指南更新时特别强调 HAP 仅指住院后发生的没有气管插管的、与机械通

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006

通信作者:瞿介明 200025,上海交通大学附属瑞金医院呼吸与危重症医学科,Email:jmqu0906@163.com

气无关的肺炎,而 VAP 则为气管插管及机械通气后发生的肺炎,两者为完全不同的群体^[7]。由于地域与认识之间的差别,目前欧美国家对于 HAP/VAP 的定义仍然存在争议,我们仍然认为 VAP 是 HAP 的特殊类型,正是因其特殊性,本指南在病原学、治疗和预防中将 HAP 与 VAP 分别进行阐述。因病情加重而接受气管插管和机械通气治疗的 HAP 患者仍然属于 HAP,但其处理方式与 VAP 相似。接受无创通气治疗的住院患者发生的肺炎仍归于狭义的 HAP 范围。

二、流行病学

HAP/VAP 属于医院获得性感染,我国大规模的医院感染横断面调查结果显示,住院患者中医院获得性感染的发生率为 3.22% ~ 5.22%,其中医院获得性下呼吸道感染为 1.76% ~ 1.94%^[12-13]。美国的住院患者中医院获得性感染的发生率为 4.0%,其中肺炎占医院获得性感染的 21.8%^[14]。国内外研究结果均显示,包括 HAP/VAP 在内的下呼吸道感染居医院获得性感染构成比之首。

国外的研究结果表明,HAP 的发病率为(5 ~ 10)/1 000 例住院患者,占重症监护病房(intensive care unit, ICU)内感染总数的 25.0%。发生 HAP 后平均住院时间延长 7 ~ 10 d^[15],住院医疗费用大幅度增加;HAP 也是最终导致危重患者死亡的直接原因,由其引起的相关病死率高达 15.5% ~ 38.2%^[16-17]。

中国 13 家大型教学医院的 HAP 临床调查结果显示,在呼吸科病房与呼吸重症监护病房(RICU)中 HAP 的平均发生率为 1.4%,其中 RICU 为 15.3%,普通病房为 0.9%。HAP 平均全因病死率为 22.3%,其中 VAP 为 34.5%。发生 HAP 后平均住院时间达(23.8 ± 20.5) d,较非 HAP 患者延长 10 d,抗感染治疗的疗程平均达(19 ± 17) d,人均住院诊疗费用与非 HAP 住院患者比较增加了 9.0 万余元,其中 6.6 万余元医疗费用发生在 HAP 之后,治疗 HAP 的抗菌药物费用人均达 2.7 万余元^[18]。

国外大规模的研究结果显示,ICU 中 VAP 的发病率为 2.5% ~ 40.0%,或为(1.3 ~ 20.2)/1 000 机械通气日,病死率为 13.0% ~ 25.2%^[19-21]。我国一项调查结果显示,46 所医院的 17 358 例 ICU 住院患者,插管总天数为 91 448 d, VAP 的发病率为 8.9/1 000 机械通气日^[22]。机械通气患者中 VAP 的发病率为 9.7% ~ 48.4%,或为(1.3 ~ 28.9)/1 000 机械通气日,病死率为 21.2% ~ 43.2%^[18, 23-27]。

国内外的研究结果均表明,若病原菌为多重耐药(multi-drug resistance, MDR)或全耐药(pan-drug resistant, PDR)病原菌,归因病死率可高达 38.9% ~ 60.0%。VAP 的病死率与高龄、合并糖尿病或慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)、感染性休克(septic shock, 脓毒症休克)及高耐药病原菌感染等相关^[27-31]。VAP 导致机械通气时间延长 5.4 ~ 21.8 d, ICU 滞留时间延长 6.1 ~ 20.5 d,住院时间延长 11.0 ~ 32.6 d,在美国因发生 VAP 而导致每例患者的平均住院费用增加 4 万美元^[20, 32-34]。由于各项研究采用的诊断标准、研究方案、观察对象和统计学方法等不同,国内外有关 HAP/VAP 发病率和病死率的众多报道差异很大,上述临床数据仅供参考^[15-36]。

三、危险因素和发病机制

(一)危险因素

发生 HAP/VAP 的危险因素涉及各个方面,可分为宿主自身和医疗环境两大类因素,主要危险因素见表 2^[18, 25, 37-39]。患者往往因多种因素同时存在或混杂,导致 HAP/VAP 的发生、发展。因此,改善基础疾病,加强预防与控制感染发生的相关措施十分重要。

表 2 医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎发生的危险因素

分类	危险因素	
宿主自身因素	高龄	
	误吸	
	基础疾病(慢性肺部疾病、糖尿病、恶性肿瘤、心功能不全等)	
	免疫功能受损	
	意识障碍、精神状态失常	
	颅脑等严重创伤	
	电解质紊乱、贫血、营养不良或低蛋白血症	
	长期卧床、肥胖、吸烟、酗酒等	
	医疗环境因素	ICU 滞留时间、有创机械通气时间
		侵袭性操作,特别是呼吸道侵袭性操作
应用提高胃液 pH 值的药物(H ₂ -受体阻断剂、质子泵抑制剂)		
应用镇静剂、麻醉药物		
头颈部、胸部或上腹部手术		
留置胃管		
平卧位		
交叉感染(呼吸器械及手污染)		

(二)发病机制

HAP 和 VAP 的共同发病机制是病原体到达支气管远端和肺泡,突破宿主的防御机制,从而在肺部繁殖并引起侵袭性损害。致病微生物主要通过两种途径进入下呼吸道:(1)误吸(aspiration),住院患者

在抗菌药物暴露、使用制酸剂或留置胃管等危险因素作用下,口腔正常菌群改变,含定植菌的口咽分泌物通过会厌或气管插管进入下呼吸道,为内源性致病微生物导致感染的主要途径^[38-39]; (2) 致病微生物以气溶胶或凝胶微粒等形式通过吸入 (inhalation) 进入下呼吸道,也是导致院内感染暴发的重要原因,其致病微生物多为外源性,如结核分枝杆菌、曲霉和病毒等。此外,HAP/VAP 也有其他感染途径,如感染病原体经血行播散至肺部、邻近组织直接播散或污染器械操作直接感染等。

VAP 的发生机制与 HAP 稍有不同:气管插管使得原来相对无菌的下呼吸道直接暴露于外界,同时增加口腔清洁的困难,口咽部定植菌大量繁殖,含有大量定植菌的口腔分泌物在各种因素 (气囊放气或压力不足、体位变动等) 作用下通过气囊与气管壁之间的缝隙进入下呼吸道^[40];气管插管的存在使得患者无法进行有效咳嗽,干扰了纤毛的清除功能,降低了气道保护能力,使得 VAP 发生风险明显增高;气管插管内外表面容易形成生物被膜,各种原因 (如吸痰等) 导致形成的生物被膜脱落,引起小气道阻塞,导致 VAP^[41]。此外,为缓解患者气管插管的不耐受,需使用镇痛镇静药物,使咳嗽能力受到抑制,从而增加 VAP 的发生风险^[42]。

HAP/VAP 可自局部感染逐步发展到脓毒症 (sepsis),甚至感染性休克。其主要机制是致病微生物进入血液引起机体失控的炎症反应,导致多个器官功能障碍,除呼吸系统外,尚可累及循环、泌尿、神经和凝血系统,导致代谢异常等^[43-44]。

四、病原学

非免疫缺陷患者的 HAP/VAP 通常由细菌感染引起,由病毒或真菌引起者较少,常见病原菌的分布及其耐药性特点随地区、医院等级、患者人群及暴露于抗菌药物的情况不同而异,并且随时间而改变。我国 HAP/VAP 常见的病原菌包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌等。但需要强调的是,了解当地医院的病原学监测数据更为重要,在经验性治疗时应根据及时更新的本地区、本医院甚至特定科室的细菌耐药特点针对性选择抗菌药物。

(一) 病原谱

相对欧美国家而言,我国大规模的 HAP 流行病学数据较少。3 项对大型综合医院 HAP 病原学的调查结果显示,我国 HAP 病原谱的构成与欧美国家有很大差异,主要体现在鲍曼不动杆菌最多,占

16.2% ~ 35.8%; 铜绿假单胞菌占 16.9% ~ 22.0%,金黄色葡萄球菌占 8.9% ~ 16.0%,肺炎克雷伯菌占 8.3% ~ 15.4%^[28]。二级医院铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的比例略低于三级医院,而肺炎克雷伯菌比例高于三级医院^[18,45-46]。≥65 岁的患者是 HAP 的主要群体,约占 70%;铜绿假单胞菌比例高,鲍曼不动杆菌比例稍低^[18,45,47-48] (表 3)。

我国 VAP 患者主要见于 ICU。VAP 病原谱与 HAP 略有不同,其中鲍曼不动杆菌分离率高达 35.7% ~ 50.0%,其次为铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌,两者比例相当 (表 4)。≥65 岁的患者中铜绿假单胞菌的分离率高于其他人群^[18,49-54]。

由于我国二级及以下医院高质量前瞻性的 HAP/VAP 流行病学研究尚不足,目前查到的文献绝大部分为回顾性研究,以上数据仅供参考。

表 3 我国医院获得性肺炎患者常见细菌的分离率 (%)

菌种	三级医院 ^a		二级医院 ^[46]
	≥18 岁 ^b [18,28]	≥65 岁 ^c [45,47-48]	
鲍曼不动杆菌	20.6 ~ 25.7	7.9 ~ 14.6	18.0
铜绿假单胞菌	18.7 ~ 20.0	23.8 ~ 28.3	11.0
肺炎克雷伯菌	8.9 ~ 14.9	5.3 ~ 17.1	21.0
金黄色葡萄球菌	9.8 ~ 12.0	8.6 ~ 15.0	11.0
大肠埃希菌	3.8 ~ 7.4	9.2 ~ 11.8	8.0
阴沟肠杆菌	2.1 ~ 4.3	2.5	无数据
嗜麦芽窄食单胞菌	4.3 ~ 6.0	1.2 ~ 2.6	无数据

注:除文献[18]和[28]为全国多中心前瞻性研究外,其余文献均为单中心或局部地区回顾性研究;^a数据主要来自三级医院,且多为回顾性研究,标本类型大部分为痰标本,因此数据存在一定的局限性;^b≥18 岁人群中包含 65 岁以上人群,文献未对年龄进行分组;^c二级医院数据很少,只查到 1 篇质量较高的文献,此文献中细菌分离率进位到整数

表 4 我国呼吸机相关性肺炎患者常见细菌的分离率 (%)

菌种	≥18 岁 ^[28,49-50,53-54]	≥65 岁 ^[51-52]
鲍曼不动杆菌	12.1 ~ 50.5	10.3 ~ 18.5
铜绿假单胞菌	12.5 ~ 27.5	27.7 ~ 34.6
肺炎克雷伯菌	9.0 ~ 16.1	5.1 ~ 13.9
金黄色葡萄球菌	6.9 ~ 21.4	5.8 ~ 15.4
大肠埃希菌	4.0 ~ 11.5	1.3 ~ 6.2
阴沟肠杆菌	2.0 ~ 3.4	3.1
嗜麦芽窄食单胞菌	1.8 ~ 8.6	4.6 ~ 9.6

注:除文献[28]为全国多中心前瞻性研究外,其余文献均为单中心或局部地区回顾性研究;文献中的数据主要来自三级医院,多为回顾性研究,标本类型大部分为痰标本,因此数据存在一定的局限性

(二) 常见病原菌的耐药性

细菌耐药给 HAP/VAP 的治疗带来了严峻挑战。临床上 MDR 的定义是指对 3 类或 3 类以上抗

菌药物(除天然耐药的抗菌药物)耐药,广泛耐药(extensive drug resistance, XDR)为仅对 1~2 类抗菌药物敏感而对其他抗菌药物耐药, PDR 为对能得到的、在常规抗菌谱范围内的药物均耐药。

HAP/VAP 常见的耐药细菌包括碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)、产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)的肠杆菌科细菌、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(carbapenem resistant enterobacteriaceae, CRE)等。我国多中心细菌耐药监测网中的中国细菌耐药监测网(China surveillance network for bacterial resistance, CHINET)和中国院内感染的抗菌药物耐药监测(Chinese antimicrobial resistance surveillance of nosocomial infection, CARES)数据均显示,在各种标本中(血、尿、痰等)CRAB 的分离率高达 60%~70%, CRPA 的分离率为 20%~40%, 产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的分离率分别为 25%~35% 和 45%~60%, MRSA 的分离率为 35%~40%, CRE 的分离率为 5%~18%^[55-56]。而来自痰标本中的某些耐药菌,如 MRSA 的发生率往往更高。

2007—2013 年 CARES 有关 HAP/VAP 的耐药性数据显示,MDR 鲍曼不动杆菌的分离率呈逐年上升的趋势,而 MDR 铜绿假单胞菌的分离率呈逐年下降的趋势,由 2007 年的 23.0% 下降至 2013 年的 10.3%。除了 CRE(VAP 为 0.7%, HAP 为 1.9%)外, VAP 患者其他 MDR 细菌的分离率高于 HAP,如 CRAB(63.9%, 59.8%)、CRPA(41.0%, 33.4%)、产 ESBLs 的大肠埃希菌(64.7%, 57.3%)、产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌(47.4%, 32.4%)及 MRSA(85.7%, 74.3%)。CRE 呈上升趋势,尤其是肺炎克雷伯菌。2015 年 CARES 的数据显示,来源于我国呼吸科下呼吸道标本中分离的碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)占 4.9%, CRAB 占 52.1%。上述耐药菌的分离率三级医院高于二级医院,分别为 5.2% 和 2.5%、53.5% 和 33.9%。RICU 高于普通病房;产 ESBLs 肠杆菌科细菌的分离率二级医院与三级医院类似甚至更高,以产 ESBLs 的大肠埃希菌最为明显,为 63.9% 和 53.5%^[57]。

CHINET 和 CARES 的数据显示,对鲍曼不动杆菌而言,敏感率较高的抗菌药物为多黏菌素 B(97%~100%)和替加环素(85%~100%)。铜绿假单胞菌对多黏菌素、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、环丙沙星、头孢他啶、美罗培南及亚胺培南的敏感率仍在 70% 以上。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类(82%~98%)、酶抑制剂复合制剂(80%~96%)及阿米卡星(90%~97%)的敏感率较高。嗜麦芽窄食单胞菌对米诺环素(81%~94%)、左氧氟沙星(76%~90%)及磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(67%~92%)的敏感率较高。万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺等对 MRSA 仍保持极高的抗菌活性(100% 敏感)。

应当指出,我国城市大医院(三级医院)与基层医院(二级及以下医院),无论是 HAP/VAP 的致病菌分布还是耐药性均有很大差别,而基层医院相关高质量的研究数据仍十分缺乏。因此,基层医院在确定经验性治疗方案时不能完全参照城市大医院的数据,而应尽量参考当地医院微生物学的资料。

五、诊断与鉴别诊断

(一)临床诊断标准

HAP/VAP 的临床表现及病情严重程度不同,从单一的典型肺炎到快速进展的重症肺炎伴脓毒症、感染性休克均可发生,目前尚无临床诊断的“金标准”。肺炎相关的临床表现满足的条件越多,临床诊断的准确性越高。

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^[58-59],加上下列 3 种临床症候中的 2 种或以上,可建立临床诊断:(1)发热,体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$; (2)脓性气道分泌物; (3)外周血白细胞计数 $>10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$ ^[7]。

影像学是诊断 HAP/VAP 的重要基本手段,应常规行 X 线胸片,尽可能行胸部 CT 检查。对于危重症或无法行胸部 CT 的患者,有条件的单位可考虑床旁肺超声检查^[60-61]。技术熟练的医师操作肺超声有助于判别肺组织通气改变情况,与肺栓塞及肺不张等疾病进行鉴别^[62](I B)。在临床决策中,需根据患者情况选取一种或多种影像学检查技术,以提高早期诊断率。

(二)病原学诊断

在临床诊断的基础上,若同时满足以下任一项,可作为确定致病菌的依据。

1. 合格的下呼吸道分泌物(中性粒细胞数 >25 个/低倍镜视野,上皮细胞数 <10 个/低倍镜视野,或二

者比值 >2.5:1)、经支气管镜防污染毛刷(protected specimen brush, PSB)、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、肺组织或无菌体液培养出病原菌,且与临床表现相符^[5]。

2. 肺组织标本病理学、细胞病理学或直接镜检见到真菌并有组织损害的相关证据^[63-64]。

3. 非典型病原体或病毒的血清 IgM 抗体由阴转阳或急性期和恢复期双份血清特异性 IgG 抗体滴度呈 4 倍或 4 倍以上变化。呼吸道病毒流行期间且有流行病学接触史,呼吸道分泌物相应病毒抗原、核酸检测或病毒培养阳性^[5]。

(三)鉴别诊断

HAP/VAP 的临床表现和影像学缺乏特异性,需要与住院后发生的其他发热伴肺部阴影疾病相鉴别,包括感染性和非感染性疾病^[65]。

1. 其他感染性疾病累及肺部:(1)系统性感染累及肺:如导管相关性血流感染、感染性心内膜炎,可继发多个肺脓肿;(2)局灶性感染累及肺:如膈下脓肿、肝脓肿。鉴别要点是注重病史询问和体检,寻找肺外感染病灶及针对性进行病原学检查。

2. 易与 HAP 相混淆的常见非感染性疾病:(1)急性肺血栓栓塞症伴肺梗死^[66];(2)肺不张;(3)急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[67];(4)肺水肿^[68];(5)其他疾病:如肿瘤、支气管扩张、药源性肺病、结缔组织病及神经源性发热等。鉴别要点是评估基础疾病的控制情况,同时排除感染性发热的可能。

(四)实验室技术在诊疗中的应用价值

临床诊断 HAP/VAP 后,应积极留取标本行微生物学检查。

1. 标本的采集:包括呼吸道、血液及胸腔积液。

呼吸道标本:主要包括痰(气道吸引物)、BALF 和肺组织。标本应尽可能先进行涂片镜检(如革兰染色、抗酸染色,必要时行氢氧化钾浮载剂镜检、六胺银染色等),再做培养、抗原及核酸定量等检测(III C)。呼吸道标本可通过非侵入性或侵入性方法获得。非侵入性方法指经咳嗽痰、鼻咽拭子、鼻咽吸引物或气管导管内吸引(endotracheal aspiration, ETA)收集标本;侵入性方法指经支气管镜留取下呼吸道标本(如 BALF)、经支气管镜或经皮肺穿刺活检留取组织标本等。与非侵入性标本半定量培养相比,侵入性标本定量对判断预后并没有优势^[69-70]。气道分泌物定量培养技术要求高,不一定能改变预后,仅限在必要时、有条件的单位开展。对于 HAP 患

者,建议先通过非侵入性方法留取呼吸道分泌物涂片及半定量培养;经验性治疗无效、疑似特殊病原菌感染或采用常规方法获得的呼吸道标本无法明确致病菌时,再通过侵入性方法采集标本行微生物学检查(III B)。对于 VAP 患者,由于人工气道提供了有利条件,除了常规经气管导管吸取呼吸道分泌物涂片和半定量培养外,可通过侵入性方法采集标本,以明确病原菌;每周 2 次的气道分泌物培养有助于预测 VAP 的病原学^[71];若定量培养结果已转为阴性,有助于判断是否需要及时停用抗菌药物^[72-73](II B)。

血液:血培养是诊断菌血症的重要方法。成人每次应采集 2~3 套,每套从不同穿刺点进行采集。从同一穿刺点采集的血液标本通常分别注入需氧和厌氧培养瓶,每瓶采血量为 8~10 ml,以提高阳性率^[58]。采血应在寒战或发热初起时进行,抗菌药物应用之前采集最佳^[74]。

胸腔积液:HAP/VAP 合并胸腔积液时,可行胸膜腔穿刺抽液送常规、生化、涂片(革兰染色、抗酸染色等)、培养等检测。

2. 病原学结果的判断方法:包括涂片镜检、微生物培养、病原体抗原检测及高通量测序等分子生物学技术。

涂片镜检:对于 VAP 患者,经气管导管吸引分泌物涂片革兰染色,每个高倍镜视野检出 $\geq 2\%$ 的白细胞有微生物吞噬现象^[75],对病原学诊断有一定的参考价值,可作为初始经验性抗感染治疗的依据^[76-81]。

微生物培养:传统观点认为,痰定量培养的细菌浓度 $\geq 10^7$ cfu/ml、经 ETA 细菌培养浓度 $\geq 10^5$ cfu/ml、经 BALF 培养细菌浓度 $\geq 10^4$ cfu/ml 或经 PSB 所取样本培养的细菌浓度 $\geq 10^3$ cfu/ml 为致病菌的可能性较大^[82-84]。机械通气患者的气道和(或)人工气道易有不动杆菌属、假单胞菌属或念珠菌属定植,培养到这些微生物时需鉴别是否为致病菌。建议综合评估以下三方面来判定:(1)宿主情况:免疫状态、基础疾病及目前临床表现等;(2)细菌因素:气道分泌物涂片镜检是否存在白细胞吞噬现象及与培养结果是否一致,分离到的细菌菌落计数;(3)抗菌药物因素:近期抗菌药物的使用情况,针对该病原菌治疗后临床症状是否改善。如果患者无与肺炎相关的临床表现及实验室依据,气道分泌物检出的细菌很可能为定植或污染。虽然血培养对早期明确诊断、针对性选择抗菌药物有重要意义,但即使血培养

阳性,亦不能判定细菌来自于肺内,因仅 10% ~ 37% 的菌血症源自肺部^[83,85-89]。胸腔积液培养阳性有助于明确病原学诊断,标本来源于胸腔穿刺术或首次置管时结果更可靠;而由已留置的胸管直接抽取时则需谨慎解读其结果,注意污染的可能(ⅢC)。呼吸道病毒培养阳性可作为确诊病毒感染的依据。

病原体抗原检测:肺炎链球菌和嗜肺军团菌尿抗原检测及血清隐球菌荚膜多糖抗原检测的敏感度和特异度均很高。血清 1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)、血清或 BALF 半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)连续 2 次(BALF 仅需 1 次)阳性,具有辅助诊断价值。

高通量测序等分子生物学技术:基于测序技术的临床宏基因组学,通过分析临床标本中微生物的 DNA 或 RNA 含量与丰度判断致病菌,显著提高了病原检测的敏感度,缩短了检测时间,对罕见病原菌感染的诊断具有优势,可审慎地用于现有成熟检测技术不能确定的病原体,或经恰当与规范抗感染治疗无效的患者,但检测结果需结合流行病学和临床特征综合评估是否为致病菌。但该技术应用于临床尚需解决许多问题,包括标本中人类基因组的干扰、生物信息学分析、结果判断和解释等,特别是呼吸道本身为非无菌状态,大量定植菌核酸的存在给临床结果的判读带来了挑战^[90-92]。

3. 感染相关生物标志物:C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)是临床上最常用的鉴别感染与否的生物标志物^[93-94]。机体感染时 CRP 明显升高,但特异度较低^[95-96],可作辅助诊断的参考(ⅡC)。PCT 对细菌感染和脓毒症反应迅速^[97-98],是较 CRP 更特异的细菌性感染指标^[93,99]。PCT 数值越高,提示细菌感染越严重,存在细菌性 VAP 及脓毒症的可能性越大^[97,100]。其诊断效率虽受先前抗菌药物暴露的影响,但不受疾病类型及 VAP 发生时间的影响,且是 VAP 患者死亡的重要预测因素^[100]。在病程中动态监测 PCT 水平,有助于指导抗菌药物的疗程^[101-104](ⅡB)。应强调的是:CRP 和 PCT 不能代替微生物学检查;任何与感染相关的生物标志物均需要与临床表现结合,综合判断,其动态变化往往比绝对值参考价值更大^[94]。为了提高治疗的成功率,不要因等待检测结果而延误早期经验性抗菌治疗的时机。

(五)病情严重程度评估

HAP/VAP 病情严重程度评估对于经验性选择抗菌药物和判断预后有重要意义,但目前尚无统

一的标准。常用的病情严重程度评分系统有序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA, 表 5)评分及急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分等。各评分系统预测死亡的效力相当,病死率随着分值的升高而升高^[105]。SOFA 评分侧重于器官功能不全或衰竭的评估,与 VAP 的复发相关^[106-107]。APACHE II > 16 分是 VAP 患者死亡的独立预测因素^[106-109]。有学者建议可使用 SOFA 评分作为判断病情危重程度的标准之一。对于非 ICU 患者,快速 SOFA (qSOFA)评分简单方便,预测住院病死率的效能优于 SOFA 评分^[110]。qSOFA 评分由意识改变、收缩压 ≤ 100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和呼吸频率 ≥ 22 次/min 构成,当 qSOFA 评分 ≥ 2 时,应警惕危重症的发生。

本指南认为, HAP 患者若符合下列任一项标准,可考虑存在高死亡风险,视为危重症患者:(1) 需要气管插管机械通气治疗;(2) 感染性休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。相对于狭义 HAP,一般 VAP 应视为危重症患者,但有些患者因原发疾病不能有效控制,需要长期有创机械通气,若发生 VAP(有时是反复发生)并非均为危重症,可依据 qSOFA 评分或 APACHE II 评分辅助判断。

六、临床诊疗思路

第 1 步:依据症状、体征和影像学征象确定 HAP/VAP 的临床诊断是否成立,与其他发热伴肺部阴影的疾病进行初步鉴别,并评估病情的严重程度(是否合并脓毒症)、可能的病原菌及其耐药危险因素。

第 2 步:尽快采集呼吸道分泌物和血液标本送病原微生物及感染相关生物标志物检测,并立即开始经验性抗感染治疗,根据抗菌药物的理化特性和药代动力学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD)参数确定药物的种类、单药还是联合、负荷剂量和维持剂量。

第 3 步:48 ~ 72 h 后对实验室检测结果和初始抗菌治疗反应进行再评估,按不同情况分别处理:(1) 临床显示早发性治疗反应,病原菌培养获得有意义的阳性结果时,改为目标治疗(降阶梯);(2) 临床病情稳定、无脓毒症或病原菌培养阴性时,试停抗菌药物进行观察;(3) 临床病情无改善、病原菌培养阳性时,应仔细评估阳性结果的临床意义(是否为致病菌,有无复数菌感染)、是否有并发症或其他部位感染,从而调整抗菌药物治疗方案(根据抗

表 5 序贯器官衰竭评分的预测指标与评分标准

病变部位	预测指标	评分标准(分)				
		0	1	2	3	4
呼吸系统	氧合指数 (mmHg)	≥400	300 ~ 399	200 ~ 299	100 ~ 199,呼吸支持	<100,呼吸支持
凝血系统	血小板计数(×10 ⁹ /L)	>150	101 ~ 150	51 ~ 100	21 ~ 50	<21
肝脏系统	胆红素(μmol/L)	<20	20 ~ 32	33 ~ 101	102 ~ 204	>204
心血管系统	平均动脉压(mmHg)	≥70	<70			
	儿茶酚胺类药物剂量(μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)			多巴胺≤5 或多巴酚丁胺(任何剂量)	多巴胺 > 5 或肾上腺素 ≤ 0.1 或去甲肾上腺素 ≤ 0.1	多巴胺 > 15 或肾上腺素 > 0.1 或去甲肾上腺素 > 0.1
中枢神经系统	Glasgow 评分	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	<6
肾脏	肌酐(μmol/L)	<110	110 ~ 170	171 ~ 299	300 ~ 440	>440
	24 h 尿量(ml)				201 ~ 500	<200

注:取 6 项评分指标的总和,每日评估时应取每日最差值;1 mmHg=0.133 kPa

菌谱是否覆盖、有无耐药、体内疗效与体外敏感性是否一致、抗菌药物的 PK/PD 等因素);(4)临床病情无改善、病原菌培养阴性时,需要拓宽诊断思路,进一步完善病原学检测和非感染性病因的检查。

第 4 步:继续动态监测病情,观察感染相关生物标志物水平的变化,评估第 3 步中不同情况的处理结果,并确定抗菌治疗的疗程和其他后续处理。

七、治疗

HAP/VAP 的治疗包括抗感染治疗、呼吸支持技术、器官功能支持治疗、非抗菌药物治疗等综合治疗措施,其中抗感染是最主要的治疗方式,包括经验性抗感染治疗和病原(目标)治疗。

(一)经验性抗感染治疗

1. 经验性抗感染治疗原则:(1)抗感染治疗时的选择:在确立 HAP/VAP 临床诊断并安排病原学检查后,应尽早进行经验性抗感染治疗;如果延迟治疗,即使药物选择恰当,仍可导致病死率增加及住院时间延长^[111-112],因此,HAP 和 VAP 患者应尽早进行抗菌药物的经验性治疗(ⅢA)。(2)正确评估 MDR 菌感染的危险因素:HAP 和 VAP 致病菌的常见耐药菌感染危险因素见表 6。此外,表 7 中列举了几种常见 MDR 菌感染相对特定的危险因素。

2. 初始经验性治疗抗菌药物的选择:HAP/VAP 初始经验性抗菌治疗的策略见图 1 和图 2。应根据患者的病情严重程度、所在医疗机构常见的病原菌、耐药情况及患者耐药危险因素等选择恰当的药物,同时也应兼顾患者的临床特征、基础疾病、器官功能状态、药物的 PK/PD 特性、既往用药情况和药物过敏史等相关因素选择抗菌药物(表 8,9)^[113]。我国不同地区和不同等级医院的病原学及其耐药性差别较大,所以治疗推荐仅仅是原则性的,需要结合患者的具体情况进行选择:(1)有条件的医院应定期制

表 6 HAP 和 VAP 中 MDR 菌感染的危险因素

分类	MDR 菌感染危险因素 ^[114-121]
证据充分的耐药危险因素	
HAP	前 90 d 内曾静脉使用过抗菌药物
VAP	前 90 d 内曾静脉使用过抗菌药物 住院 5 d 以上发生的 VAP 病情危重、合并感染性休克 发生 VAP 前有 ARDS 接受持续肾脏替代治疗等
可能的耐药危险因素	
HAP/VAP	有 MDR 菌感染或定植史 反复或长期住院病史 入住 ICU 存在结构性肺病 重度肺功能减退 接受糖皮质激素,或免疫抑制剂治疗,或存在免疫功能障碍 在耐药菌高发的医疗机构住院 皮肤黏膜屏障破坏(如气管插管、留置胃管或深静脉导管等)

注:MDR:多重耐药;HAP:医院获得性肺炎;VAP:呼吸机相关性肺炎

表 7 常见 MDR 菌感染相对特定的危险因素

耐药菌类别	耐药菌感染相对特定危险因素
产 ESBLs 肠杆菌科细菌	有产 ESBLs 菌感染或定植史,近 90 d 内曾经使用三代头孢菌素 ^[122-125]
MRSA	呼吸道存在 MRSA 定植 ^[126] ,所在医疗单元内 MRSA 分离率高
铜绿假单胞菌	皮肤黏膜屏障破坏,免疫功能低下,慢性结构性肺病,重度肺功能减退等 ^[116-117]
鲍曼不动杆菌	严重基础疾病,鲍曼不动杆菌定植
CRE	CRE 定植,近 90 d 内使用过碳青霉烯类药物、高龄、病情危重、外科手术等 ^[122]

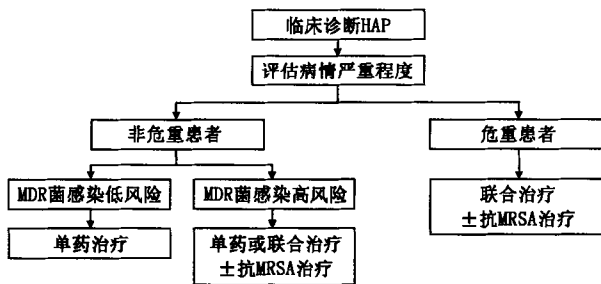
注:ESBLs:超广谱 β-内酰胺酶;MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;CRE:碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌

定并发布 HAP/VAP 致病菌组成及其药敏谱^[127-129];经验性治疗方案应依据所在医院的 HAP/VAP 病原

表 8 HAP(非 VAP) 的初始经验性抗感染治疗建议

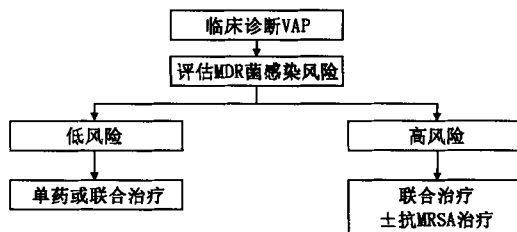
非危重患者		危重患者 ^a
MDR 菌感染低风险	MDR 菌感染高风险	
单药治疗	单药或联合治疗 ^{b,c}	联合治疗 ^{b,c}
抗铜绿假单胞菌青霉素类(哌拉西林等)或 β-内酰胺酶抑制剂合剂(阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等) 或 第三代头孢菌素(头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶等) 或 第四代头孢菌素(头孢吡肟、头孢噻利等) 或 氧头孢烯类(拉氧头孢、氟氧头孢等) 或 喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星等)	抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺酶抑制剂合剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等) 或 抗铜绿假单胞菌头孢菌素类(头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻利等) 或 抗铜绿假单胞菌碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南等) 以上药物单药或联合下列中的一种 抗铜绿假单胞菌喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星等) 或 氨基糖苷类(阿米卡星、异帕米星等) 有 MRSA 感染风险时可联合 糖肽类(万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁等) 或 利奈唑胺	抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺酶抑制剂合剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等) 或 抗铜绿假单胞菌碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南等) 以上药物联合下列中的一种 抗铜绿假单胞菌喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星) 或 氨基糖苷类(阿米卡星、异帕米星等) 有 XDR 阴性菌感染风险时可联合下列药物 多黏菌素(多黏菌素 B、多黏菌素 E) 或 替加环素 有 MRSA 感染风险时可联合 糖肽类(如万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁等) 或 利奈唑胺

注:MDR:多重耐药,XDR:广泛耐药;^a 危重患者包括需要机械通气和感染性休克患者;^b 通常不采用 2 种 β-内酰胺类药物联合治疗;^c 氨基糖苷类药物仅用于联合治疗



注:HAP:医院获得性肺炎;MDR:多重耐药;MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

图 1 HAP 经验性抗菌治疗推荐



注:VAP:呼吸机相关性肺炎;MDR:多重耐药;MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

图 2 VAP 经验性抗菌治疗推荐

普及药敏试验结果制定^[116,130-131](ⅢA)。(2)呼吸道存在 MRSA 定植或住在 MRSA 分离率高的医疗

单元内的患者,建议经验性覆盖 MRSA(ⅢC)。(3)对于具有 MDR 铜绿假单胞菌和其他 MDR 革兰阴性杆菌感染的危险因素或死亡风险较高的 HAP/VAP 患者,建议联合使用两种不同类别的抗菌药物;对于非危重、无 MDR 感染危险因素的 HAP/VAP 患者,经验性治疗时可只使用一种抗菌药物(ⅢA)。(4)建议多黏菌素和替加环素仅用于具有 XDR 革兰阴性菌感染风险的患者。(5)在伴有脓毒症的 HAP/VAP 患者,需要根据抗菌药物的理化特性、PK/PD 特点和器官(特别是肾脏和肝脏)功能障碍程度调整药物的负荷剂量与维持剂量。

(二)HAP/VAP 的病原治疗

病原治疗即目标性(针对性)抗感染治疗,是指针对已经明确的感染病原菌,参照体外药敏试验结果制定相应的抗菌药物治疗方案(窄谱或广谱、单药或联合用药)。HAP/VAP 的病原治疗需注意以下几点。

1. 抗感染治疗前或调整方案前尽可能送检合格的病原学标本,并评估检查结果,排除污染或定植的干扰。
2. 根据检测出的病原菌及其药敏试验结果,在初始经验性治疗疗效评估的基础上酌情调整治疗方案。

表 9 VAP 患者的初始经验性抗感染治疗建议

MDR 菌感染低风险	MDR 菌感染高风险
<p>单药或联合治疗^a</p> <p>抗铜绿假单胞菌青霉素类(哌拉西林等)</p> <p>或</p> <p>抗铜绿假单胞菌的第三四代头孢菌素(头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻利等)</p> <p>或</p> <p>β-内酰胺酶抑制剂合剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等)</p> <p>或</p> <p>抗铜绿假单胞菌碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南等)</p> <p>或</p> <p>喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星等)</p> <p>或</p> <p>氨基糖苷类(阿米卡星、异帕米星等)^b</p>	<p>联合治疗^a</p> <p>抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺酶抑制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等)</p> <p>或</p> <p>抗铜绿假单胞菌第三四代头孢菌素(头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻利等)</p> <p>或</p> <p>氨基曲南</p> <p>或</p> <p>抗铜绿假单胞菌碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南等)</p> <p>或</p> <p>抗假单胞菌喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星等)</p> <p>或</p> <p>氨基糖苷类(阿米卡星、异帕米星等)</p> <p>有 XDR 阴性菌感染风险时可联合下列药物</p> <p>多黏菌素类(多黏菌素 B、多黏菌素 E)</p> <p>或</p> <p>替加环素</p> <p>有 MRSA 感染风险时可联合</p> <p>糖肽类(万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁)</p> <p>或</p> <p>利奈唑胺</p>

注：^a 特殊情况下才使用 2 种 β-内酰胺类药物联合治疗；^b 氨基糖苷类药物仅用于联合治疗

表 10 HAP/VAP 常见耐药菌抗感染治疗方案

病原菌类别	病原菌	推荐药物	备注
革兰阳性球菌	MRSA	糖肽类(万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁)或利奈唑胺	万古霉素等糖肽类和利奈唑胺大致等效 ^[7] 万古霉素谷浓度应维持在 10 ~ 15 mg/L ^[132] ；重症患者应给予 25 ~ 30 mg/kg 的负荷剂量 ^[133] ，谷浓度维持在 10 ~ 20 mg/L ^[132,134] 替考拉宁应给予 6 ~ 12 mg/kg (或 400 ~ 800 mg)，1 次/12 h 的负荷剂量，连续 3 次，再以 400 mg，1 次/d 维持 ^[135-138]
	VRE	利奈唑胺或替考拉宁	VRE 较少引起肺部感染，需排除定植和污染 ^[139] ；VRE 对头孢菌素类等多种抗菌药物天然耐药，应结合药敏试验结果选择 ^[139-141] ；替考拉宁仅用于 VanB 型 VRE 感染 ^[139,142]
肠杆菌科细菌	产 ESBLs 肠杆菌科细菌	轻中度感染：头霉素类(头孢西丁、头孢美唑、头孢米诺)、氧头孢烯类(拉氧头孢、氟氧头孢)、β-内酰胺酶抑制剂合剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦) 中重度感染：碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南)，或联合治疗方案 联合治疗方案：碳青霉烯类 + 喹诺酮类或氨基糖苷类，β-内酰胺酶抑制剂合剂 + 喹诺酮类或氨基糖苷类	方案应结合药敏试验结果及个体因素选择 ^[7] 大部分仅需单药治疗，仅少数严重感染需要联合用药 ^[143]
	CRE	主要治疗药物：多黏菌素类(多黏菌素 B、多黏菌素 E)、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦 联合治疗药物：磷霉素、氨基糖苷类(阿米卡星、异帕米星)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南) 当碳青霉烯类 MIC 为 4 ~ 16 μg/ml 时，需与其他药物联合使用 ^[122,144-145] ；增加给药次数或剂量，延长滴注时间 ^[146] 当碳青霉烯类 MIC > 16 μg/ml 时，应避免使用 ^[122] 当多黏菌素 B 或 E 的 MIC ≤ 2 μg/ml 时可使用，XDR 或 PDR 菌感染时可同时辅助吸入多黏菌素 E ^[147-148] 当多黏菌素 B 或 E MIC > 2 μg/ml，联合使用敏感药物(如磷霉素、替加环素) ^[149-150] 。因缺乏证据，当 MIC > 8 μg/ml 时需慎用 联合治疗方案 含碳青霉烯类方案：碳青霉烯类 + 多黏菌素或替加环素；碳青霉烯类 + 多黏菌素 + 替加环素 不含碳青霉烯类方案：替加环素 + 氨基糖苷类或磷霉素；多黏菌素 + 替加环素或磷霉素；氨基糖苷类 + 磷霉素或氨基曲南	应以早期、足量、联合为原则 ^[151-155] 针对我国流行的碳青霉烯酶(主要是 KPC)：头孢他啶/阿维巴坦 ^[156-158] 多黏菌素 B 剂量可增加至 300 mg/d ^[159-160] ，美罗培南可用至 2 g，1 次/8 h，比阿培南可用至 0.3 ~ 0.6 g，1 次/6 ~ 8 h，均持续静脉滴注 3 h 以上 ^[161-163] 2 种碳青霉烯类联用：厄他培南 + 多利培南，或亚胺培南，或美罗培南 ^[164-167] ；由于体内研究证据较少，需谨慎使用 ^[164,168-169]

续表

病原菌类别	病原菌	推荐药物	备注
非发酵菌	铜绿假单胞菌	<p>具有抗铜绿假单胞菌活性药物: 头孢菌素类(头孢他啶、头孢吡肟、头孢噻肟)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、比阿培南)、β-内酰胺酶抑制剂合剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、氨基糖苷类(阿米卡星、妥布霉素、异帕米星)、氨基糖苷类(多黏菌素 B、多黏菌素 E)</p> <p>单药治疗: 非 MDR 轻症患者且无明显基础疾病时, 可单独应用除氨基糖苷类外的具有抗铜绿假单胞菌活性的抗菌药物</p> <p>联合方案</p> <p>MDR 菌</p> <p>抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺类 + 氨基糖苷类、喹诺酮类、磷霉素</p> <p>多黏菌素 + β-内酰胺类、环丙沙星、磷霉素</p> <p>氨基糖苷类 + 环丙沙星、左氧氟沙星</p> <p>XDR 菌</p> <p>多黏菌素 + β-内酰胺类 + 环丙沙星、磷霉素</p> <p>XDR 或 PDR 菌引起的肺炎: 可在静脉用药的基础上, 雾化吸入氨基糖苷类(如妥布霉素、阿米卡星)^[170-171]、多黏菌素 E^[172]</p> <p>双β-内酰胺类联用: 头孢他啶或氨基曲南 + 哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶 + 头孢哌酮/舒巴坦; 头孢他啶或头孢吡肟 + 氨基曲南^[173-174]</p> <p>对碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌</p> <p>多黏菌素; 多黏菌素 + β-内酰胺类, 或环丙沙星, 或磷霉素, 或碳青霉烯类; β-内酰胺类 + 氨基糖苷类, 或磷霉素; 氨基糖苷类 + 环丙沙星, 或左氧氟沙星</p>	<p>给予充足的剂量: 如哌拉西林/他唑巴坦可用至 4.5 g, 1 次/6 h, 持续滴注 3 h^[175]</p> <p>严重感染时, 可增加剂量、延长滴注时间或持续滴注^[176]</p> <p>双 β-内酰胺类联用可能有效, 但需谨慎</p>
	鲍曼不动杆菌	<p>可供选择的药物: 舒巴坦及其合剂(头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦)、碳青霉烯类(亚胺培南/西司他丁、美罗培南、比阿培南)、多黏菌素类(B 或 E)、替加环素、四环素类(米诺环素、多西环素)、氨基糖苷类(阿米卡星、异帕米星)或喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星)</p> <p>对非 MDR 感染, 可根据药敏结果选用 β-内酰胺类抗菌药物</p> <p>对 XDR 或 PDR, 采用联合方案</p> <p>舒巴坦及其合剂 + 多黏菌素, 或多西环素, 或碳青霉烯类; 多黏菌素 + 碳青霉烯类; 替加环素 + 碳青霉烯类, 或多黏菌素; 舒巴坦及其合剂 + 多西环素 + 碳青霉烯类; 舒巴坦及其合剂 + 替加环素 + 碳青霉烯类; 亚胺培南/西司他丁 + 利福平 + 多黏菌素或妥布霉素</p> <p>对碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌: 多黏菌素、舒巴坦及其合剂、替加环素</p> <p>常用联合方案: 多黏菌素 + 舒巴坦及其合剂, 碳青霉烯类, 利福平, 氨基糖苷类, 或替加环素</p>	<p>对于 MDR 感染, 舒巴坦剂量可增至 6~8 g/d^[177-180], 碳青霉烯类可增加剂量、延长滴注时间^[181-182]</p>
	嗜麦芽窄食单胞菌	<p>可供选择的药物: 磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、β-内酰胺酶抑制剂合剂(头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸)、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星)、替加环素、四环素类(米诺环素、多西环素)、头孢菌素(头孢他啶、头孢吡肟)</p> <p>联合治疗方案</p> <p>磺胺甲噁唑/甲氧苄啶 + 替卡西林/克拉维酸, 或头孢哌酮/舒巴坦, 或氟喹诺酮类, 或四环素类, 或头孢他啶, 或多黏菌素</p> <p>氟喹诺酮类, 或多黏菌素 + 替卡西林/克拉维酸, 或头孢哌酮/舒巴坦, 或头孢他啶</p>	<p>联合用药适用于严重感染、XDR 或 PDR 菌感染等^[183-184]</p> <p>对碳青霉烯类天然耐药, 替加环素的临床经验有限</p>

注: MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; VRE: 耐万古霉素肠球菌; CRE: 对碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌; KPC: 指产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌

3. HAP/VAP 常出现 XDR 或 PDR 菌感染, 应以最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值及 PK/PD 理论, 推算出不同患者的具体给

药剂量、给药方式及给药次数等,以优化抗菌治疗效能^[185-186]。

HAP/VAP 常见耐药菌抗感染治疗方案的推荐意见见表 10。

(三) 抗感染治疗的疗效判断和疗程

HAP/VAP 抗感染疗程一般为 7 d 或以上。

1. 初步疗效判断:经验性治疗 48 ~ 72 h 应进行疗效评估。疗效判断需结合患者的临床症状和体征、影像学改变、感染标志物等实验室检查综合判断。如获得明确的病原学结果后,应尽早转为目标治疗或降阶梯治疗(由联合治疗转为单药治疗,或由广谱抗菌药物转为窄谱抗菌药物)^[187-189](ⅢC)。如治疗无效且病原学不明,需进一步进行病原学检查,并重新评估病原学,调整治疗药物。

2. 抗感染治疗的疗程:需结合患者感染的严重程度、致病菌种类和耐药性及临床疗效等因素决定。如果初始经验性抗感染治疗恰当,单一致病菌感染,对治疗的临床反应好,无肺气肿、囊性纤维化、空洞、坏死性肺炎和肺脓肿且免疫功能正常者,疗程为 7 ~ 8 d^[8]。对于初始抗感染治疗无效、病情危重、XDR 或 PDR 菌感染、肺脓肿或坏死性肺炎者,应酌情延长疗程。

3. 抗菌药物治疗的停药指征:根据患者的临床症状和体征、影像学 and 实验室检查(特别是 PCT)等结果决定停药时机(ⅢB)。

(四) 吸入性抗菌药物的治疗

在同时符合以下情况时,可尝试在全身抗菌治疗的基础上联合吸入性抗菌药物治疗:(1) HAP/VAP 是由 MDR 肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等所致;(2) 单纯全身用药肺炎部位药物分布不足,疗效不佳;(3) 选择的拟吸入的抗菌药物对致病菌敏感^[7,190-191](ⅠC)。可用于吸入的抗菌药物主要为氨基糖苷类(包括妥布霉素和阿米卡星)和多黏菌素^[7,190-193]。

评价吸入性抗菌药物的临床研究大多存在样本量小、观察人群和用药方案差异大等缺陷,静脉联合吸入治疗改善临床转归的临床证据主要集中于多黏菌素,因此,吸入治疗的有效性和安全性还有待进一步观察^[147-148,194-195]。

吸入性抗菌药物的最佳方案尚无定论。多黏菌素 E 推荐 30 ~ 60 mg 基质(相当于 100 ~ 200 万 IU),溶于 2 ~ 4 ml 生理盐水中,1 次/8 ~ 12 h^[196-197]。阿米卡星推荐 400 mg,2 次/d 或 25 mg/kg,1 次/d^[198-200];妥布霉素推荐 300 mg,1 次/12 h^[170]。药物(尤其是

多黏菌素 E) 应现用现配^[197]。疗程为 14 d 或至脱机。对于机械通气患者,应使用合适的雾化装置,根据患者的病理生理特点设置适当的吸氧浓度和通气模式^[191,201]。

吸入治疗的局部不良反应主要为诱发气道痉挛,可表现为咳嗽、喘息和呼吸困难。雾化过程中需监测呼吸道症状和氧饱和度。如发生气道痉挛,轻度可停止雾化,并给予支气管舒张剂,缓解后再进行雾化;如持续或严重,应停用该药物吸入治疗。雾化氨基糖苷类和多黏菌素者应监测肾功能,有条件时可监测血药浓度。如为机械通气患者,尚需监测:(1) 气道峰压,如升高,可能是滤器堵塞或气道痉挛所致;(2) 患者精神状态,低剂量镇静剂可减轻人机对抗,在雾化结束后应及时停药。

(五) 辅助支持治疗

HAP/VAP 患者除经验性和目标性抗感染治疗外,气道分泌物引流、合理氧疗、机械通气、液体管理、血糖控制、营养支持等综合治疗措施也同等重要,尤其对重症感染患者往往可决定其预后,合理应用可使患者获益。

1. 呼吸支持技术:(1) 引流气道分泌物:及时有效地引流气道分泌物,维持呼吸道通畅是 HAP/VAP 抗感染治疗的首要措施,尤其是合并肺脓肿、脓胸或呼吸道廓清能力差的重症患者;卧床患者应定时翻身拍背,积极体位引流,防止误吸并进行积极的呼吸功能锻炼^[202];对于呼吸道廓清能力差、不能充分排痰的患者,可选用排痰机震动排痰、直接经鼻(口)或经人工气道给予刺激咳嗽及吸痰,必要时经支气管镜吸痰;无创机械通气患者分泌物较多时,尽早采用经支气管镜吸痰,有可能降低气管插管率^[203]。(2) 合理氧疗:对低氧血症及重症 HAP 患者应及时进行氧疗,保持动脉血氧饱和度(SaO_2) > 90%,下列情况需持续吸氧:呼吸频率 > 24 次/min、 $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg、休克或存在严重代谢性酸中毒和组织缺氧等;Ⅰ型呼吸衰竭可给予较高浓度吸氧,吸入氧浓度(FiO_2) $\geq 35\%$,使 PaO_2 提升到 60 mmHg 以上或指脉氧饱和度(SpO_2) 达 90% 以上。Ⅱ型呼吸衰竭应常规给予低浓度($\text{FiO}_2 < 35\%$)持续吸氧,维持 $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg 或 $\text{SpO}_2 \geq 90\%$,并避免 PaCO_2 显著升高,若 PaCO_2 显著升高或 PaO_2 不能改善时应考虑其他氧疗方式。氧疗有多种方法,包括传统氧疗(经鼻导管和面罩吸氧)和经鼻高流量氧疗(high-flow nasal oxygen, HFNO)。对于重症 HAP 患者,HFNO 因吸入气体流量高,湿化好,并且可产生一定

水平的呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP),已逐渐成为重要的氧疗手段,同时作为患者脱机拔管后的序贯治疗方式,具有良好的有效性和安全性^[204-206]。(3)机械通气:对于呼吸频率异常(如 >30 次/min或 <12 次/min)、自主呼吸减弱或消失、呼吸节律严重异常伴有意识障碍、动用辅助呼吸肌或胸腹矛盾运动的 HAP 患者,在应用 HFNO 后仍不能纠正低氧血症时,应及时考虑机械通气^[207]。机械通气包括无创机械通气和有创机械通气,无创机械通气主要通过口鼻面罩或鼻罩辅助通气,适用于神志清楚、生命体征和血流动力学相对稳定且痰液较少或可清醒咳嗽的患者,通常采用压力支持通气(pressure support ventilation, PSV)及双水平气道正压通气(bilevel positive airway pressure, BiPAP)等模式,通气治疗效果可通过观察症状和体征变化、人机是否同步、血气分析等监测指标判断。适当应用无创机械通气可减少气管插管及相关并发症的发生率,缩短在 ICU 中停留的时间^[208]。当患者出现明显意识异常、痰液引流不畅、血流动力学异常、血气分析提示呼吸衰竭等临床表现时,应及时更换为有创机械通气。有创机械通气主要通过气管插管(经口或经鼻)或气管切开进行通气,适用于 HAP 合并严重呼吸衰竭和(或)有生命体征异常且具有以下情况者:①不适宜采用无创机械通气,且严重低氧血症和(或)二氧化碳潴留危及生命时($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg);②气道分泌物清除障碍、误吸危险性高(如球麻痹或腹胀、呕吐)、意识障碍;③血流动力学不稳定、多器官功能衰竭;④正确使用无创机械通气仍未达到预期效果或病情恶化者。对于具有明确有创机械通气指征的患者,除非患者拒绝气管插管或气管切开,否则不宜应用无创机械通气替代有创机械通气治疗。(4)体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO):如果充分给予常规机械通气仍不能有效改善病情、纠正低氧血症时,应尽早考虑使用 ECMO^[209]。

2. 器官功能支持治疗:(1)血流动力学监测及液体管理:重症 HAP/VAP 患者早期可能因为发热、进食少、炎症反应等原因导致有效循环血量不足,也可能合并感染性休克,应适时动态评估血流动力学状态,及时进行液体复苏,必要时给予血管活性药物以维持平均动脉压 >65 mmHg;在液体复苏阶段,当需要输注大量晶体液时,可酌情输注白蛋白。(2)控制血糖:参照规范的血糖管理方案,血糖控制的目标是 ≤ 10 mmol/L。(3)预防应激性溃疡:一般不推

荐常规使用抑酸剂预防应激性溃疡,如果患者存在应激性溃疡和消化道出血的危险因素,则需要使用胃黏膜保护剂(如硫糖铝)和抑酸剂,首选质子泵抑制剂,也可选用 H_2 -受体拮抗剂^[210],但应用抑酸剂可能增加患者 HAP/VAP 的发病率^[211]。(4)持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT):HAP/VAP 患者使用 CRRT 的时机、操作模式、设定参数及对患者预后的影响等尚缺乏统一认识。建议 HAP/VAP 患者合并感染性休克、急性肾功能障碍时考虑进行 CRRT,有助于清除机体代谢产物、液体容量管理、纠正水电解质酸碱平衡紊乱、营养支持和清除部分炎症介质^[212]。

3. 非抗菌药物治疗:(1)糖皮质激素:HAP/VAP 患者糖皮质激素的使用时机、种类、剂量及疗程目前尚未达成共识,可借鉴我国 2016 年版 CAP 指南,建议糖皮质激素只适用于合并血流动力学不稳定的重症 HAP/VAP 患者。(2)营养支持:HAP/VAP 合并脓毒症或感染性休克的患者,应尽早启动肠内营养;如果肠内营养支持 7~10 d,摄入的能量与蛋白仍不足目标的 60%,无论患者是否存在营养不良的风险,均应给予肠外营养补充。对于无条件进行早期肠内营养(病程 7 d 内)的患者,如果没有营养不良的风险,营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS-2002) ≤ 3 分,或危重病患者营养风险(nutrition risk in critically ill, NUTRIC)评分 ≤ 5 分,在发病 7 d 后开始进行肠外营养支持;如存在营养不良风险或严重营养不良的患者,应尽早开始肠外营养支持^[213-214]。(3)免疫治疗:由于缺乏临床循证医学证据,HAP/VAP 患者的免疫治疗尚有争议。重症 HAP/VAP 患者在抗感染治疗的基础上,酌情应用免疫球蛋白($0.5 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),可能有助于控制炎症反应。免疫调节剂胸腺肽 $\alpha 1$ 对治疗脓毒症、改善免疫麻痹状态可能有一定作用^[215]。

八、预防

预防 HAP/VAP 的总体策略是尽可能减少和控制各种危险因素。所有医护工作均需遵循医疗卫生机构消毒、灭菌和医院感染控制相关的基本要求和原则,加强员工感染控制的意识教育,提高手卫生的依从性,保障医疗器具消毒灭菌,严格无菌操作,落实目标性监测,合理应用抗菌药物等。

(一)HAP 的预防

1. 预防误吸:采用半卧位(床头抬高 $30^\circ \sim 45^\circ$),床头过高时患者舒适性下降并且发生压疮风

险增加,故一般认为 $\geq 30^\circ$ 即可。合理喂食。

2. 减少上呼吸道和(或)消化道病原菌定植^[216-217]:采用氯己定(洗必泰)进行口腔护理,氯己定擦浴,选择性口咽部去污染(selective oropharyngeal decontamination, SOD),应用益生菌等。

3. 积极治疗基础疾病:加强危重症患者的营养支持治疗,及时纠正水电解质、酸碱失衡、低蛋白及高血糖等罹患感染的危险因素,加强心、肺疾病的治疗和康复,采用呼吸训练、体位引流、手法技术或机械装置等气道廓清技术(airway clearance therapy, ACT)^[218]。关注围手术期(特别是接受胸部及上腹部手术)患者的气道管理,加强呼吸道湿化并保持通畅。鼓励患者手术后早期下床活动,少用镇静剂^[219]。

4. 加强患者管理:对于器官移植、粒细胞减少症等严重免疫功能抑制患者,应进行保护性隔离;对有耐药菌(如 MRSA、CRAB、CRPA 及 CRE 等)感染或定植者,应采取接触隔离措施^[141]。

(二) VAP 的预防

VAP 存在特定的危险因素和发病机制,除上述共同的预防措施外,还需要采取以下针对性的预防措施。

1. 预防误吸:除非有禁忌证,推荐接受有创机械通气的患者床头抬高 $30^\circ \sim 45^\circ$ ^[3, 217, 220](II A),并协助患者翻身拍背及震动排痰。

在气管导管的气囊上方堆积的分泌物是建立人工气道患者误吸物的主要来源,应用装有声门下分泌物吸引管的气管导管,可降低 VAP 的发生率并缩短住 ICU 的时间^[221-224],因此,推荐在预测有创通气时间超过 48 h 或 72 h 的患者使用^[3, 217](I A)。气管导管气囊的充盈压应保持不低于 25 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa)^[40, 217, 225](I A)。在气囊放气或拔出气管插管前尽可能清除气囊上方及口腔内的分泌物。

呼吸机管道中常有冷凝液形成,细菌易在此生长繁殖,既要避免含菌冷凝液直接流入下呼吸道而引起 VAP,也要避免其回流到湿化罐,使湿化的含菌气溶胶吸至下呼吸道,冷凝液收集瓶应始终处于管道最低位置,保持直立并及时清理。湿化罐、雾化器液体应使用灭菌水,每 24 h 倾倒更换。呼吸机外部管道及配件应一人一用一消毒或灭菌,长期使用机械通气的患者,一般推荐每周更换一次呼吸机管道,但在有肉眼可见到污渍或有故障时应及时更换^[217](II A)。

对机械通气的患者尽可能给予肠内营养^[3, 217](II B),早期肠内营养可促进肠道蠕动、刺激胃肠激素分泌、改善肠道血流灌注,有助于维持肠黏膜结构和屏障功能的完整性,减少致病菌定植和细菌移位,优于肠外营养。经鼻肠营养与经鼻胃内营养相比,前者可降低 VAP 的发病率,特别是对于存在误吸高风险的患者,但两者的病死率无差异^[226]。间断喂养和小残留量喂养可减少胃食管反流,降低肺炎的发生风险及其病死率,胃造口术也可降低 VAP 的发生率。对于接受肠内营养的无症状患者,不推荐常规监测胃残余量^[217, 227](II A)。

2. 减少定植:推荐机械通气患者常规进行口腔卫生护理^[217](II A),包括使用生理盐水、氯己定或聚维酮碘含漱液冲洗、用牙刷刷牙齿和舌面等,1 次/6~8 h;有证据提示,应用 0.12% 的氯己定溶液 15 ml, 2 次/d 进行口腔护理至拔管后 24 h,可降低 VAP 的发生率(10%~30%)。

SOD 指在口咽部使用非吸收性抗菌药物,选择性消化道去污染(selective digestive tract decontamination, SDD)指在口咽部使用并口服非吸收性抗菌药物,联合或不联合肠道外抗菌药物,清除患者口咽部及消化道可能引起继发感染的潜在病原菌。研究结果提示^[228], SOD^[229]或 SDD 可降低 HAP/VAP 的发生率及呼吸道耐药菌的定植率,但对缩短机械通气时间、减少住 ICU 时间和病死率证据不足。SDD 可能会增加耐药菌感染的风险,包括艰难梭菌感染,但缺乏长期风险的研究。对机械通气的患者应权衡利弊,谨慎使用 SOD 或 SDD^[3, 217](IIB)。

镀银气管导管可降低 VAP 的发病率,但对机械通气时间、ICU 住院时间及病死率无影响^[230],目前不常规推荐镀银气管导管^[217](II B)。

口服益生菌可降低 VAP 的发生率^[231],但并不降低患者的病死率,对存在免疫缺陷或增加菌群移位风险的胃肠道疾病等患者,应避免使用益生菌。总体上不推荐常规给予益生菌预防 VAP^[3, 217](IIB)。

预防应激性溃疡是 ICU 机械通气患者重要的治疗手段之一,临床主要应用的药物有胃黏膜保护剂(如硫糖铝)、抑酸剂(如 H₂-受体阻断剂)和质子泵抑制剂。胃黏膜保护剂对胃液 pH 值的影响不大,有利于抑制胃内细菌的生长,与抑酸剂相比较可以降低 VAP 的风险,但预防消化道出血的作用较弱。目前认为使用抑酸剂预防应激性溃疡可能增加胃肠道和气道内细菌的定植,但对 VAP 的病死率没有影响,在应用时应注意掌握指征^[232](II B)。

3. 减少使用有创通气:建立人工气道并应用机械通气是发生 VAP 最重要的危险因素,气管插管使肺炎风险增加 6~21 倍^[233],特别是重复插管或插管时间较长、频繁更换呼吸机管道可进一步增加 VAP 的风险^[216,234-235]。尽可能减少有创通气和缩短有创通气时间^[217]对预防 VAP 至关重要(I A)。

严格掌握气管插管或切开的适应证,对需要呼吸机辅助呼吸的患者应优先考虑无创通气;慢阻肺或充血性心力衰竭患者合并高碳酸血症或低氧血症时,应尽早合理应用无创正压通气,可减少气管插管^[236-237],进而减少 VAP 的发生率(I A);经鼻 HFNO 可用于各种病因导致的 I 型呼吸衰竭^[238-239]及部分轻度 II 型呼吸衰竭患者,减少气管插管和再插管率^[240](I A)。应用上述呼吸支持治疗时均需注意避免延误插管时机而加重病情。

有创通气时尽可能减少镇静剂的使用,使用期间应每日评估其使用的必要性,并尽早停用(I A),应特别注意避免使用苯二氮草类镇静剂^[241]。符合条件者应每日唤醒并实施自主呼吸试验,评估是否具备脱机、拔管的条件,以缩短机械通气时间,降低 VAP 的风险^[242](I A)。

4. 组合干预措施:目前研究认为下列核心干预措施可以明显减少接受机械通气患者的平均通气时间和住院天数,降低 VAP 的发病率、病死率和(或)费用^[217,243-252](I A)。主要措施为:(1)尽可能选用

无创呼吸支持治疗技术;(2)每天评估有创机械通气及气管插管的必要性,尽早脱机或拔管;(3)对机械通气患者尽可能避免不必要的深度镇静,确需镇静者应定期唤醒并行自主呼吸训练,每天评估镇静药使用的必要性,尽早停用;(4)给预期机械通气时间超过 48 或 72 h 的患者使用带有声门下分泌物吸引的气管导管;(5)气管导管气囊的充盈压应保持不低于 25 cmH₂O;(6)无禁忌证患者应抬高床头 30°~45°;(7)加强口腔护理,推荐采用氯己定漱口液;(8)加强呼吸机内外管道的清洁消毒,推荐每周更换 1 次呼吸机管道,但在有肉眼可见污渍或有故障时应及时更换;(9)在进行与气道相关的操作时应严格遵守无菌技术操作规程;(10)鼓励并协助机械通气患者早期活动,尽早开展康复训练。

在落实上述核心措施的基础上,各 ICU 可根据自身收治患者的特点及客观条件,选择性采用下列防控措施并注意积累循证医学和预防经济学依据,如对气管插管患者早期气管切开、预防应激性溃疡、SOD/SDD、预防性使用益生菌、选用特殊材质的气管导管(如表面涂有抗菌药物、涂银或超薄聚氨酯气管导管套囊)等。封闭式气管内吸痰对 VAP 的发病率或患者的其他结局无影响^[217],但对经气溶胶或空气传播的呼吸道传染的院内感染防控具有一定的意义。

附件:本指南对 HAP/VAP 其他相关问题的认识与建议

一、医疗护理相关性肺炎

2005 年,美国 IDSA/ATS 首次提出了医疗护理相关性肺炎(healthcare-associated pneumonia, HCAP)的概念^[2],其目的在于从社区发病的肺炎中及时识别耐药菌感染,并通过经验性广谱抗菌药物治疗改善此类耐药菌感染患者的预后,这一概念的临床应用价值早期曾得到美国大型临床研究数据的支持^[253]。但随着相关研究在世界范围内的广泛开展,对 HCAP 这一概念的争议也越来越大。2011 年欧洲下呼吸道感染诊治指南提出,现有的循证医学证据不支持在欧洲采用 HCAP 这一概念^[254]。

争议的焦点主要集中在两个方面:(1)不同 HCAP 的病原学研究结果差异较大,多数研究结果显示,HCAP 的概念并不能准确鉴别 MDR 菌感染^[255]。欧洲和亚洲地区 HCAP 中耐药菌感染的比

例普遍低于美国报道的水平^[256-261]。最近的荟萃分析结果表明,利用 HCAP 定义筛选耐药菌感染的敏感性和特异性并未达到可以临床应用的阈值^[255]。事实上,除了 HCAP 定义所提及的危险因素外,至少还有其他 10 余种可能增加肺炎患者耐药菌感染风险的危险因素,在特定受试人群中,将这些危险因素中的某几种联合起来筛选耐药菌感染,其效果往往优于 HCAP 的定义^[262]。(2)2005 年版美国 HAP/VAP 指南推荐的经验性广谱抗感染治疗方案,并不能有效改善 HCAP 患者的预后。虽然早期的研究结果曾提示 HCAP 较高的病死率可能与初始治疗未能覆盖耐药菌有关^[263-264],但近年来的多数研究结果表明,HCAP 的高病死率主要与高龄、合并症、严重基础疾病和脏器功能低下等因素有关,而与耐药菌感染并无必然联系,按照 2005 年版美国 HAP/VAP

指南建议的广谱抗菌药物治疗方案对 HCAP 进行治疗,并不能缩短 HCAP 患者的住院时间和临床稳定时间^[265]。2016 年版美国 HAP/VAP 指南修订时,全体制定者一致同意不再采用 HCAP 这一概念^[7]。

因我国医疗机构的设置与美国有很大的不同,即使在 HCAP 概念最流行的时期,我国也并没有跟风采用这一概念。本指南建议,在我国不采用 HCAP 这一概念,在肺炎患者的诊治中,应重视致病菌的区域性耐药性特点,强化对所有耐药菌感染危险因素的全面分析,而无需刻意区分患者是否属于 HCAP^[7](IA)。

二、呼吸机相关性气管支气管炎

通常认为呼吸机相关性气管支气管炎(ventilator-associated tracheobronchitis, VAT)是病原微生物在下呼吸道从定植发展到引起 VAP 的中间环节之一^[266-269]。目前对于 VAT 是否是一种独立的疾病还存在争议,也无统一的诊断标准,VAT 与微生物定植、VAP 之间的准确界限仍有待于进一步明确。理论上,与 VAP 相比,VAT 无肺部浸润影,通常较少引起氧合水平的下降,远端气道标本(PSB 或 BAL)定量培养的细菌浓度也低于 VAP^[267-268, 270]。

VAT 的致病菌、发病率及其进展为 VAP 的比例在不同研究、不同医疗机构以及同一医疗机构的不同医疗单元之间存在一定差别^[266-268, 270-275]。罹患 VAT 的不利影响包括延长机械通气时间^[268, 272-277]、延长 ICU 住院时间^[268, 272-277]和总住院时间^[272-273],但对病死率似乎并无显著影响^[266, 271, 273]。近期的多项相关研究和荟萃分析结果显示,VAT 不是增加机械通气患者病死率的独立危险因素^[273],对机械通气患者的归因病死率也没有显著影响^[266]。VAT 是否需要抗感染治疗仍然存在争议^[266, 273, 278]。研究结果表明,恰当的全身抗感染治疗可以降低 VAT 进展为 VAP 的比例^[266, 270, 273],但并不能降低 VAT 的病死率^[266, 273]。有关吸入性抗菌药物治疗 VAT 的临床研究数量少、质量差,依据现有的研究数据尚难以对其临床价值做出准确评价^[279-280]。

2016 年版美国 HAP/VAP 指南建议对 VAT 不必进行抗感染治疗^[7],这在某种程度上使得临床上诊断 VAT 已经失去了实际意义。本指南认为,在目前既无统一的严谨可行的 VAT 诊断标准、也缺乏抗菌药物治疗 VAT 能够有效改善机械通气患者预后的高质量临床证据之前,将 VAT 认定为一种独立疾病可能会进一步增加 ICU 中抗菌药物的使用,不利于

遏制细菌耐药性的发展,也会增加抗菌药物相关不良反应的发生率。所以,本指南建议,在我国临床工作中不采用 VAT 这一诊断,也不主张对 VAT 进行抗感染治疗(II B)。

需要指出的是,对于其他临床征象高度疑似 VAP、病情进行性加重,但因各种原因(如无条件或病情不允许进行胸部 CT 检查,床旁 X 线胸片又无法排除肺炎)导致缺乏影像学依据而无法确诊 VAP 的危重患者,可以在严密监控下审慎地进行经验性抗感染治疗,而不必刻意区分是 VAT 还是已经发展到 VAP。

三、早发 HAP/VAP 与迟发 HAP/VAP

早期的研究结果显示,住院患者的气道定植菌在住院 3~4 d 后会逐渐由社区获得型转变为医院获得型^[281],与这种变化相对应,曾认为 HAP/VAP 的致病菌类型及其抗菌药物耐药情况也会因肺炎发生时的住院时间不同而有所区别^[2]。传统上,通常以住院时间 4 d 为界限,将住院 4 d 以内(≤ 4 d)发生的 HAP/VAP 称为早发(early-onset)HAP/VAP,而住院 5 d 以后(≥ 5 d)发生的 HAP/VAP 称为迟发(late-onset)HAP/VAP^[2]。既往认为,在早发 HAP/VAP 中,如果患者没有 MDR 菌感染的其他危险因素,其致病菌构成与社区获得性肺炎较为相似,而迟发 HAP/VAP 则主要由铜绿假单胞菌、不动杆菌属、MDR 肠杆菌科细菌或 MRSA 等耐药菌引起^[2]。但近年来国内外相继有大样本的临床研究结果发现,早发与迟发 HAP/VAP 的致病菌构成情况和核心致病菌的分离率非常近似^[18, 282],MDR 菌感染在早发 HAP/VAP 中并不少见^[121, 283-284]。

2005 年版美国 HAP/VAP 指南曾经将肺炎发生时的住院时间列为患者分组和确定经验性抗感染治疗方案的重要标准之一^[2],但新的临床研究证据提示,不恰当地强调住院时间长短对 HAP/VAP 病原学的影响,可能会对临床工作产生不利影响。一方面,由于低估了所谓早发 HAP/VAP 中耐药菌感染风险,可能由于治疗不充分而导致此类患者初始经验性抗感染治疗失败的风险增加;另一方面,对于迟发 HAP/VAP,如果仅仅强调发病时间的影响而忽视对其他真正耐药菌感染危险因素的具体分析,也可能导致不必要的过度治疗^[250]。目前,国内外一致认为,发生 HAP/VAP 前 90 天内经静脉注射使用过抗菌药物是导致耐药菌感染最重要的危险因素,而发病时已住院时间的长短对耐药菌感染风险的影响相对较小。

我国 1999 年发布的“医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)”,由于缺乏自己的 HAP/VAP 调查数据,参考当时国外的研究结果将发病时间早晚列为 HAP 病情评价的标准之一^[1],但后来我们自己的流行病学调查结果表明,早发与迟发 HAP/VAP 中各种致病菌的分离率总体上并没有显著的差别^[18]。基于上述原因,本指南建议,在制定 HAP/VAP 的经验性治疗方案时,应重视对各种耐药菌感染危险因素的具体分析,避免单纯根据肺炎发生时已住院时间的长短来确定治疗方案(ⅡB)。

四、免疫功能抑制宿主罹患 HAP/VAP

免疫功能抑制患者罹患 HAP/VAP 与非免疫功能抑制患者有较大差别,其致病原构成、临床及影像学表现、预后转归除了与住院时间、ICU 住院情况、机械通气情况、抗菌药物使用情况等因素有关外,还受到免疫缺陷的类型、严重程度和持续时间的影响^[285-288]。

按照免疫机制受损环节区分,免疫功能抑制可分为粒细胞减少或功能障碍、体液免疫缺陷和细胞免疫缺陷三种类型^[286],某些患者可能同时存在联合免疫抑制^[286]。严重的粒细胞减少或功能障碍、严重的细胞免疫缺陷或联合免疫缺陷患者继发 HAP/VAP 时,致病原除 HAP/VAP 常见致病菌外,真菌(曲霉、肺孢子菌、隐球菌、接合菌等)、病毒(巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒等)、军团菌、诺卡菌等机会性感染较为常见^[285-291],临床上往往具有以下特点^[285-288]:起病隐匿但进展迅速,预后差,病死率高;呼吸困难和呼吸衰竭出现早、发生率高;肺内多发病变、弥漫性病变更多见;肺外突破性感染发生率高。单纯体液免疫缺陷患者中金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌等引起的化脓性感染较为常见,临床上具有反复发作的特点。在细胞免疫缺陷患者中,由结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、诺卡菌、曲霉或隐球菌导致的肺部感染往往呈亚急性或慢性病程,可表现为肺内单个或多个局限性病灶,但此类情况多见于院外感染,在 HAP/VAP 中相对少见。

由于基础疾病及各种治疗措施的干扰,免疫抑制宿主发生肺炎时临床诊断较为困难,常常需要与多种非感染性肺部浸润相鉴别^[290,292]。胸部 CT 检查除可以发现 X 线胸片不能发现的隐匿病变外,还能更加细致地显示肺部病变的影像学特点,为分析推测致病原提供线索,也可用于指导侵入性检查的实施^[290,292-294]。因此,在怀疑免疫抑制宿主罹患

HAP/VAP 时,如病情允许建议尽量安排胸部 CT 检查替代普通 X 线胸片(ⅢC)。

由于免疫功能抑制患者继发肺炎时的致病原构成比免疫功能正常者更为复杂^[285-291],所以应特别重视尽早建立正确的病原学诊断^[285-288,290,292](ⅡB)。常规的呼吸道标本涂片革兰染色镜检和普通细菌培养,往往不能满足此类肺炎病原学诊断的需要,在此基础上,还应根据患者免疫功能缺陷的类型和肺部影像学特点进一步安排针对真菌、病毒、诺卡菌、军团菌、结核分枝杆菌及非结核分枝杆菌等的病原学检查^[286,290,292],必要时可经支气管镜进行肺泡灌洗或组织活检^[295],或进行经皮肺穿刺活检^[296],以帮助明确诊断。由于免疫功能抑制继发感染对快速明确致病原有更高的要求,而且部分机会性致病原分离培养困难,因此,呼吸道标本涂片的各种特殊染色检查、致病原快速抗原检测以及核酸检测具有更为重要的诊断价值^[286,292,297-302](ⅡB)。血清特异性抗体检测无法进行早期诊断,而且在免疫功能抑制患者中假阴性比较多见,对免疫功能抑制患者感染的病原学诊断价值有限^[298,302](ⅢC)。

免疫功能抑制宿主罹患 HAP/VAP 时的初始经验性抗感染治疗应建立在对肺炎严重程度和免疫功能缺陷严重程度准确评价的基础之上。既要避免对重症感染和(或)严重免疫功能缺陷的不良预后估计不足导致治疗不充分或延误治疗,又要避免不加区分地进行“全覆盖式”的过度治疗。在分析推测可能的致病原、选择抗感染药物进行经验性治疗时,除了常规考虑肺炎发生时所在医疗单元 HAP/VAP 致病菌流行病学特点、耐药菌感染风险等因素外,还应兼顾免疫功能缺陷的类型、严重程度、持续时间以及肺部病变的影像学特点^[285-288,290,292,299]。治疗前应积极进行病原学检查,治疗过程中及时进行疗效评估,适时根据病原学检查结果对初始治疗方案进行调整。

重建免疫机制是治疗继发于免疫功能抑制的 HAP/VAP 的重要措施,必须给予足够重视^[286,290,292],具体措施包括促进粒细胞数量恢复、停止或减少使用导致免疫功能抑制的药物、补充外源性免疫活性物质、改善或控制导致免疫功能缺陷的基础疾病等(ⅢC)。

编写组成员:

总负责:瞿介明

总顾问:刘又宁,何礼贤

总执笔:施毅

总协调:黄怡

核心组成员(按拼音排序):曹彬,范红,黄怡,赖国祥,施毅,苏欣,余丹阳,王辉,徐金富,叶枫,张天托,张静,卓越

写作组成员(按拼音排序):陈愉,陈愉生,陈宏斌,程齐俭,方向群,高占成,贺蓓,江梅,李玉苹,李尔然,刘红,马忠森,牟向东,孙铁英,孙坚,沈宁,邵长周,童朝晖,田欣伦,王静,徐峰,许淑云,张湘燕,张伟,张雷,张巧,诸兰艳,占扬清

秘书:苏欣,李培

文献:赵江南

志谢:下列专家为本指南修订提供了宝贵意见,在此一并表示感谢:

药理学专家:王睿,吕媛

感染病学专家:王明贵,胡必杰,刘正印,杨帆

重症医学专家:陈尔真,李建国,瞿洪平,郭凤梅,黄英姿

国外专家:美国胸科学会和美国感染病学会 HAP/VAP 指南(2016 年)共同第一作者 Mark L. Metersky;美国胸科学会和美国感染病学会成人 CAP 指南(2007 年)联合主席 Lionel A. Mandell;日本呼吸学会成人肺炎诊疗指南 2017 编制委员会主席 河野 茂

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4):201-203.
- [2] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
- [3] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗的指南(2013) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.024.
- [4] Dalhoff K, Ewig S. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(38): 634-640. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0634.
- [5] Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2008, 19(1): 19-53. DOI:10.1155/2008/593289.
- [6] 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]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(1): 5-34. DOI: 10.1093/jac/dkn162.
- [7] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [8] Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia [J]. Eur Respir J, 2017, 50(3). pii: 1700582. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017.
- [9] Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, et al. JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy - The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(7): S1-S65. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.12.019.
- [10] 日本呼吸器学会. 成人肺炎診療ガイド2017 作成委員会. 成人肺炎診療ガイド2017 [M]. 日本東京: 日本印刷株式会社, 2017.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [12] 吴安华, 文细毛, 李春辉, 等. 2012 年全国医院感染现患率与横断面抗菌药物使用率调查报告 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 8-15. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2014.01.002.
- [13] 任南, 文细毛, 吴安华. 全国医院感染横断面调查结果的变化趋势研究 [J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(1): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2007.01.005.
- [14] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections [J]. N Engl J Med, 2014, 370(13): 1198-1208. DOI: 10.1056/NEJMoal306801.
- [15] Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: state of the science [J]. Am J Infect Control, 2006, 34(2): 84-93. DOI: 10.1016/j.ajic.2005.07.003.
- [16] Micek ST, Chew B, Hampton N, et al. A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes [J]. Chest, 2016, 150(5): 1008-1014. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.009.
- [17] Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, et al. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(9): 1597-1601. DOI: 10.1007/s00134-010-1941-2.
- [18] 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 739-746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.10.009.
- [19] Rosenthal VD, Hu BJ, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009 [J]. Am J Infect Control, 2012, 40(5): 396-407. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.05.020.
- [20] Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(3): 250-256. DOI: 10.1086/664049.
- [21] Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(8): 665-671. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1.
- [22] 高晓东, 胡必杰, 崔扬文, 等. 中国大陆 46 所医院呼吸机相关肺炎发病率多中心前瞻性监测 [J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(8): 540-543. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.08.008.
- [23] 张冬青, 陈杰, 刘军英, 等. 十年间重症监护病房呼吸机相关性肺炎耐药菌的临床分析 [J]. 上海医学, 2013, (4): 338-341.
- [24] 马坚, 胡必杰, 高晓东, 等. 组合干预措施对 ICU 中呼吸机相关性肺炎发病率影响的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7): 1540-1542.
- [25] 张军艳, 何启强, 周波, 等. ICU 患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(15): 3467-3469. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141920.
- [26] Xie DS, Xiong W, Lai RP, et al. Ventilator-associated pneumonia in intensive care units in Hubei Province, China: a multicentre prospective cohort survey [J]. J Hosp Infect, 2011, 78(4): 284-288. DOI: 10.1016/j.jhin.2011.03.009.
- [27] Lin HC, Lin SM, Kuo CH, et al. Incidence and Outcome of Healthcare-Associated Acinetobacter baumannii in Chronically

- Ventilated Patients in a Tertiary Care Hospital in Taiwan [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341 (5): 361-366. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318206eb7e.
- [28] Chung DR, Song JH, Kim SH, et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant Nonfermenters in Hospital-acquired Pneumonia in Asia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (12): 1409-1417. DOI: 10.1164/rccm.201102-0349OC.
- [29] Kuti JL, Shore E, Palter M, et al. Tackling empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in your ICU: guidance for implementing the guidelines [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30(1): 102-115. DOI: 10.1055/s-0028-1119814.
- [30] Blot S, Kouleenti D, Dimopoulos G, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (3): 601-609. DOI: 10.1097/01.ccm.0000435665.07446.50.
- [31] Makris D, Desrousseau B, Zakyntinos E, et al. The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Respir Med*, 2011, 105(7): 1022-1029. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.03.001.
- [32] Jaimes F, De La Rosa G, Gómez E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a developing country: where is the difference? [J]. *Respir Med*, 2007, 101 (4): 762-767. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.008.
- [33] Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 (Suppl 1): S120-S125. DOI: 10.1086/653060.
- [34] Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: A review [J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21 (5): 360-368. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.006.
- [35] Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (10): 1133-1139. DOI: 10.1164/rccm.201105-0867OC.
- [36] Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(10): 2709-2718. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ab8655.
- [37] 张玉梅, 郑亚安, 郭治国, 等. EICU 呼吸机相关性肺炎临床危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25 (17): 3949-3951. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-144115.
- [38] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(7): 867-903. DOI: 10.1164/rccm.2105078.
- [39] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia [J]. *JAMA*, 2009, 301(20): 2120-2128. DOI: 10.1001/jama.2009.722.
- [40] Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Microaspiration of Gastric Contents in Critically Ill Patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(9): 1041-1047. DOI: 10.1164/rccm.201104-0630OC.
- [41] Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation [J]. *Intensive Care Med*, 1995, 21(4): 365-383. DOI: 10.1007/BF01705418.
- [42] Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9): 2031-2036. DOI: 10.1097/01.ccm.0000282733.83089.4d.
- [43] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016, 353:i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
- [44] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [45] 陈宏斌, 赵春江, 王辉, 等. 2007 - 2013 年医院内获得性肺炎病原菌分布及其耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(1): 1-7. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-162931.
- [46] 张有志, 梁永杰, 秦兴国. 上海市二级医院医院获得性肺炎 150 例临床分析 [J]. *上海医学*, 2011, 34(6): 455-458.
- [47] 刘佳, 刘泽秀, 王伟, 等. 老年患者医院获得性肺炎的病原菌及耐药性探讨 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(10): 2481-2483.
- [48] 肖明生, 宋宁燕. 高龄老年人医院获得性肺炎的病原菌及其耐药性 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30 (23): 3469-3471. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2010.23.020.
- [49] 陈谷霖, 吴红丽, 何耀琴, 等. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药监测 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(6): 1244-1246.
- [50] 何开源, 罗振吉, 王朝辉, 等. 重症监护病房患者呼吸机相关性肺炎病原学及耐药性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22 (1): 138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.01.040.
- [51] 谢映红. 老年患者呼吸机相关性肺炎的危险因素及病原菌分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18 (16): 159-160. DOI: 10.7619/jcmp.201416052.
- [52] 张霞, 杨云桥, 李艳红, 等. 老年患者呼吸机相关性肺炎的病原学以及耐药性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(6): 1124-1125. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2013.06.077.
- [53] 周仲伟, 邹俊. 呼吸机相关性肺炎病原学特点及耐药性分析 [J]. *华西医学*, 2012, (10): 1471-1473.
- [54] 薛菊兰, 蔡新宇, 王向荣. 多中心 ICU 获得性下呼吸道感染监测报告 [J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14 (2): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.02.002.
- [55] 国家卫生和计划生育委员会. 中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告 (2017) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017:12.
- [56] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (Suppl 1): S9-S14. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.001.
- [57] 唐翔, 卓超, 徐英春, 等. 全国多中心呼吸科住院患者下呼吸道和血液分离菌的构成及耐药性分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.007.
- [58] Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(4): 637-657. DOI: 10.1128/CMR.00051-05.
- [59] Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 1992, 101 (2): 458-463. DOI: 10.1378/chest.101.2.458.
- [60] Berlet T. Thoracic ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a meta-analysis [J]. *Resp Res*, 2015, 16:89. DOI: 10.1186/s12931-015-0248-9.
- [61] Chavez MA, Shams N, Ellington LE, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2014, 15 (1): 50. DOI: 10.1186/1465-9921-15-50.
- [62] Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (4): 577-591. DOI: 10.1007/s00134-012-2513-4.
- [63] De-Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections

- Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Co [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.
- [64] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11): 821-834.
- [65] 发热伴肺部阴影鉴别诊断共识专家组. 发热伴肺部阴影鉴别诊断专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3): 169-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.03.006.
- [66] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1): 74-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.026.
- [67] 马晓春, 王辰, 方强, 等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 16(12): 1-6.
- [68] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 3-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [69] Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 10(10): CD006482. DOI: 10.1002/14651858.CD006482.pub4.
- [70] The Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(25): 2619-2630. DOI: 10.1056/NEJMoa052904.
- [71] Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, et al. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(3): 365-375. DOI: 10.1007/s00134-012-2759-x.
- [72] Brunbuisson C, Fartoukh M, Lechapt E, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 2005, 128(2): 533-544. DOI: 10.1378/chest.128.2.533.
- [73] Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, et al. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(7): 1656-1663. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318287f713.
- [74] 中华医学会检验医学分会. 临床微生物学血培养操作规范 [J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(2): 124-126. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2004.02.025.
- [75] Scholte JB, Van Dessel HA, Linssen CF, et al. Endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid analysis: interchangeable diagnostic modalities in suspected ventilator-associated pneumonia? [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(10): 3597-3604. DOI: 10.1128/JCM.01494-14.
- [76] Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial [J]. *J Crit Care*, 2008, 23(1): 74-81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2008.01.004.
- [77] Gottesman T, Yossepowitch O, Lerner E, et al. The accuracy of Gram stain of respiratory specimens in excluding *Staphylococcus aureus* in ventilator-associated pneumonia [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(5): 739-742. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.05.011.
- [78] Hashimoto S, Shime N. Evaluation of semi-quantitative scoring of Gram staining or semi-quantitative culture for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a retrospective comparison with quantitative culture [J]. *J Intensive Care*, 2013, 1(1): 1-5. DOI: 10.1186/2052-0492-1-2.
- [79] O'horo JC, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(4): 551-561. DOI: 10.1093/cid/cis512.
- [80] Seligman R, Seligman BG, Konkewicz L, et al. Accuracy of tracheal aspirate gram stain in predicting *Staphylococcus aureus* infection in ventilator-associated pneumonia [J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 19. DOI: 10.1186/1471-2253-15-19.
- [81] 廖鑫燕, 冉宇, 边士昌, 等. 床旁优化痰涂片检查对呼吸机相关性肺炎早期诊治的价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(12): 879-883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.007.
- [82] Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(8): 621-630. DOI: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004.
- [83] Reaneto A, Youssef NC, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature [J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): 1-14. DOI: 10.1186/cc6877.
- [84] Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(5): 433-435. DOI: 10.1056/NEJMp038219.
- [85] Garroustorgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: areappraisal [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(8): 1118-1126. DOI: 10.1086/500318.
- [86] Lim SJ, Choi JY, Lee SJ, et al. Intensive care unit-acquired blood stream infections: a 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea [J]. *Infection*, 2014, 42(5): 875-881. DOI: 10.1007/s15010-014-0651-z.
- [87] Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 1999, 116(4): 1075. DOI: 10.1378/chest.116.4.1075.
- [88] Mathur P, Varghese P, Tak V, et al. Epidemiology of Blood Stream Infections at a Level-I Trauma Care Center of India [J]. *J Lab Physicians*, 2014, 6(1): 22-27. DOI: 10.4103/0974-2727.129086.
- [89] O'keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, et al. Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(3): 713-719. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182349d14.
- [90] Afshinnekoo E, Chou C, Alexander N, et al. Precision metagenomics: rapid metagenomic analyses for infectious disease diagnostics and public health surveillance [J]. *J Biomol Tech*, 2017, 28(1): 40-45. DOI: 10.7171/jbt.17-2801-007.
- [91] Grumaz S, Stevens P, Grumaz C, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 73. DOI: 10.1186/s13073-016-0326-8.
- [92] Long Y, Zhang Y, Gong Y, et al. Diagnosis of sepsis with cell-free DNA by next-generation sequencing technology in ICU patients [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(5): 365-371. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.08.004.
- [93] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2): 206-217. DOI: 10.1086/421997.
- [94] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 243-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.002.
- [95] Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic

- accuracy studies [J]. *Fam Pract*, 2009, 26(1): 10-21. DOI: 10.1093/fampra/cmn095.
- [96] Lelubre C, Anselin S, Boudjeltia KZ, et al. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 124021. DOI: 10.1155/2013/124021.
- [97] Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, et al. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and meta-analysis [J]. *Med Intensiva*, 2014, 38(6): 337-346. DOI: 10.1016/j.medint.2013.07.001.
- [98] 叶枫, 钟南山. 降钙素原: 指导重症细菌感染诊疗的可靠指标 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(11): 873-876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.11.024.
- [99] Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections [J]. *Chest*, 2012, 141(4): 1063-1073. DOI: 10.1378/chest.11-2430.
- [100] Liu D, Su LX, Guan W, et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respirology*, 2016, 21(2): 280-288. DOI: 10.1111/resp.12704.
- [101] Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 8(10): CD007577. DOI: 10.1002/14651858.CD007577.pub3.
- [102] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(5): 651-662. DOI: 10.1093/cid/cis464.
- [103] Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(6): 1364-1375. DOI: 10.1183/09031936.00053209.
- [104] Zielińska-Borkowska U, Skirecki T, Zlotorowicz M, et al. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia [J]. *J Hosp Infect*, 2012, 81(2): 92-97. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.02.011.
- [105] Larsson J, Itenov TS, Bestle MH. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2017, 37:112-118. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.09.003.
- [106] Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1): 146-154. DOI: 10.1097/01.CCM.0000249826.81273.E4.
- [107] Gursel G, Demirtas S. Value of APACHEII, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Respiration*, 2006, 73(4): 503-508. DOI: 10.1159/000088708.
- [108] Huang KT, Tseng CC, Fang WF, et al. An early predictor of the outcome of patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Chang Gung Med J*, 2010, 33(3): 274-282.
- [109] Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes [J]. *Bmc Infect Dis*, 2012, 12(1): 268. DOI: 10.1186/1471-2334-12-268.
- [110] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
- [111] 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(1): 262-268. DOI: 10.1378/chest.122.1.262.
- [112] Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(1): 158-164. DOI: 10.1183/09031936.06.00049105.
- [113] Sopena N, Sabria M, Grp NS. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients [J]. *Chest*, 2005, 127(1): 213-219. DOI: 10.1378/chest.127.1.213.
- [114] Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital [J]. *J Hosp Infect*, 2012, 80(2): 150-155. DOI: 10.1016/j.jhin.2011.11.013.
- [115] Giunta V, Ferrer M, Esperatti M, et al. ICU-acquired pneumonia with or without etiologic diagnosis: a comparison of outcomes [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): 2133-2143. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a453b.
- [116] Montero M, Sala M, Riu M, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29(3): 335-339. DOI: 10.1007/s10096-009-0850-1.
- [117] 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(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.jcrc.2008.02.001.
- [118] Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7): 1253-1261. DOI: 10.1007/s00134-013-2914-z.
- [119] Swaminathan M, Sharma S, Blash SP, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in the setting of endemicity [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(8): 809-817. DOI: 10.1086/671270.
- [120] Wooten DA, Winston LG. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia [J]. *Respir Med*, 2013, 107(8): 1266-1270. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.006.
- [121] Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(4): 672-681. DOI: 10.1007/s00134-012-2808-5.
- [122] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Curr Opin In Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000314.
- [123] Einhorn AE, Neuhauser MM, Bearden DT, et al. Extended-spectrum beta-lactamases: frequency, risk factors, and outcomes [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(1): 14-20. DOI: 10.1592/phco.22.1.14.33497.
- [124] Malloy AM, Campos JM. Extended-spectrum beta-lactamases: a brief clinical update [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(12): 1092-1093. DOI: 10.1097/INF.0b013e31823c0e9d.
- [125] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(4): 657-686. DOI: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
- [126] Dangerfield B, Chung A, Webb B, et al. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 859-864. DOI: 10.1128/AAC.01805-13.
- [127] Babcock HM, Zack JE, Garrison T, et al. Ventilator-associated

- pneumonia in a multi-hospital system; differences in microbiology by location [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003, 24(11): 853-858. DOI:10.1086/502149.
- [128] Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia [J]. *Chest*, 2006, 130(3): 787-793. DOI:10.1378/chest.130.3.787.
- [129] Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(2): 608-613. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.9812034.
- [130] Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, et al. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29(6): 525-533. DOI:10.1086/588160.
- [131] Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, et al. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(3): 324-329. DOI:10.1086/321893.
- [132] Ye ZK, Chen YL, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3020-3025. DOI:10.1093/jac/dkw254.
- [133] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3): 325-327. DOI:10.1086/600877.
- [134] 翟所迪, 贺蓓, 王睿, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(17): 1633-1636. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.17.026.
- [135] Mimoz O, Rolland D, Adoun M, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(5): 775-779. DOI:10.1007/s00134-006-0136-3.
- [136] Wang JT, Liao HI, Wu LF, et al. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(5): 416-420. DOI:10.1111/j.1742-7843.2012.00862.x.
- [137] 何礼贤, 潘珏, 陈世耀, 等. 替考拉宁治疗革兰阳性球菌感染的临床研究 [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(5): 337-341. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2005.05.007.
- [138] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组. 替考拉宁临床应用剂量专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(7): 500-508. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.07.002.
- [139] 耐万古霉素肠球菌感染防治专家委员会. 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2010, 4(2): 60-64. DOI:10.3969/cma.j.issn.1674-1358.2010.02.022.
- [140] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第 14 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [141] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识 [J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(1): 1-9. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- [142] Rubinstein E, Klynan Y. Vancomycin-resistant enterococci [J]. *Crit Care Clin*, 2013, 29(4): 841-852. DOI:10.1016/j.ccc.2013.06.006.
- [143] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(24): 1847-1856. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.003.
- [144] Rafailidis PI, Falagas ME. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Curr Opin In Infect Dis*, 2014, 27(6): 479-483. DOI:10.1097/QCO.000000000000109.
- [145] Sharma R, Patel S, Abboud C, et al. Polymyxin B in combination with meropenem against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: pharmacodynamics and morphological changes [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2): 224-232. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2016.10.025.
- [146] Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(8): 1135-1141. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x.
- [147] Doshi NM, Cook CH, Mount KL, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2013, 13(1): 45. DOI:10.1186/1471-2253-13-45.
- [148] Tumbarello M, Pascale GD, Trecarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria [J]. *Chest*, 2013, 144(6): 1768-1775. DOI:10.1378/chest.13-1018.
- [149] Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK. Resistance to polymyxins; mechanisms, frequency and treatment options [J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(4-5): 132-138. DOI:10.1016/j.drug.2010.05.002.
- [150] Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, et al. Treatment options for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(2): ofv050. DOI:10.1093/ofid/ofv050.
- [151] Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, et al. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(5): 439-448. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x.
- [152] Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 654-663. DOI:10.1128/AAC.01222-13.
- [153] Lee GC, Burgess DS. Treatment of klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2012, 11(1): 32. DOI:10.1186/1476-0711-11-32.
- [154] Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(7): 2133-2143. DOI:10.1093/jac/dkv086.
- [155] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(9): 862-872. DOI:10.1111/1469-0691.12697.
- [156] Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination [J]. *Drugs*, 2013, 73(2): 159-177. DOI:10.1007/s40265-013-0013-7.
- [157] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): pii: e00883-17. DOI: 10.

- 1128/AAC.00883-17.
- [158] Macvane SH, Crandon JL, Nichols WW, et al. In vivo efficacy of humanized exposures of Cefazidime-Avibactam in comparison with Cefazidime against contemporary Enterobacteriaceae isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6913-6919. DOI: 10.1128/AAC.03267-14.
- [159] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(2): 194-199. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005.
- [160] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): 1720-1726. DOI: 10.1093/cid/cis286.
- [161] Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(2): 272-282. DOI: 10.1093/cid/cis857.
- [162] Levy HG, Gould I, Endimiani A, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group [J]. *J Chemother*, 2013, 25(3): 129-140. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000062.
- [163] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 耐药革兰阴性菌感染诊疗手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [164] Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2900-2901. DOI: 10.1128/AAC.00188-13.
- [165] Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(9): 2305-2309. DOI: 10.1093/jac/dku168.
- [166] Wiskirchen DE, Crandon JL, Nicolau DP. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 582-585. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.015.
- [167] Fredborg M, Sondergaard TE, Wang M. Synergistic activities of meropenem double and triple combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 88(4): 355-360. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.04.015.
- [168] Bulik CC, Nicolau DP. Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3002-3004. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
- [169] Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(5): 2388-2390. DOI: 10.1128/AAC.02399-12.
- [170] Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2007, 8(1): 73-82. DOI: 10.1089/sur.2006.051.
- [171] Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. *Respir Care*, 2012, 57(8): 1226-1233. DOI: 10.4187/respcare.01556.
- [172] Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study [J]. *Respir Med*, 2008, 102(3): 407-412. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.10.011.
- [173] Guan X, He L, Hu B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug resistant gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S15-S25. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.004.
- [174] Dupont H, Marciniak S, Zogheib E, et al. Use of aztreonam in association with cefepime for the treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactams in ICU patients: a pilot study [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34(3): 141-144. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.02.004.
- [175] 吕扬, 闫昭, 王东浩, 等. 吸入西林/他唑巴坦延长输注时间的优化给药方案与传统给药方式用于治疗医院获得性肺炎的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8): 479-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.008.
- [176] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1): 9-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.005.
- [177] Munozprice LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1271-1281. DOI: 10.1056/NEJMra070741.
- [178] Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. *J Infect*, 2008, 56(6): 432-436. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.04.002.
- [179] Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(1): 79-84. DOI: 10.1086/653120.
- [180] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23(4): 332-339. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32833ae38b.
- [181] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. *中国医药科学*, 2012, 92(8): 3-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.
- [182] Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(2): 102-109. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.014.
- [183] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽芽孢单胞菌感染诊治和防控专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(16): 1203-1213. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.16.002.
- [184] Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(4): 471-488. DOI: 10.1586/eri.11.24.
- [185] Lorente L, Jimenez A, Martin MM, et al. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(5): 464-468. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.025.
- [186] Scaglione F, Esposito S, Leone S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(2): 394-400. DOI: 10.1183/09031936.00149508.
- [187] Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial [J].

- Intensive Care Med, 2014, 40 (10): 1399-1408. DOI: 10.1007/s00134-014-3411-8.
- [188] Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia [J]. Crit Care, 2011, 15 (2): R79. DOI: 10.1186/cc10072.
- [189] Kim JW, Chung J, Choi SH, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial [J]. Crit Care, 2012, 16 (1): R28. DOI: 10.1186/cc11197.
- [190] Solé-Lleonart C, Roberts JA, Chastre J, et al. Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (4): 359-364. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.016.
- [191] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (34): 2696-2708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.34.003.
- [192] Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia IASIS Trial [J]. Chest, 2017, 151 (6): 1239-1246. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.026.
- [193] Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, et al. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6 (1): 35. DOI: 10.1186/s13613-016-0140-x.
- [194] Liu D, Zhang J, Liu HX, et al. Intravenous combined with aerosolized polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46 (6): 603-609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011.
- [195] Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6 (1): 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7.
- [196] Lu Q, Luo RB, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa and acinetobacter baumannii [J]. Anesthesiology, 2012, 117 (6): 1335-1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de.
- [197] European Medicines Agency. European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines [J]. 2014, EMA/643444/2014.
- [198] Liu C, Zhang YT, Peng ZY, et al. Aerosolized amikacin as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: a single-center randomized controlled trial [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130 (10): 1196-1201. DOI: 10.4103/0366-6999.205846.
- [199] Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia [J]. Crit Care, 2009, 13 (6): R200. DOI: 10.1186/cc8206.
- [200] Niederman MS, Chastre J, Corkery K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (2): 263-271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0.
- [201] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 机械通气时雾化吸入专家共识 (草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (11): 812-815. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.11.005.
- [202] Fink JB. Positioning versus postural drainage [J]. Respir Care, 2002, 47 (7): 769-777.
- [203] Scala R, Naldi M, Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired-pneumonia [J]. Crit Care, 2010, 14 (2): R80. DOI: 10.1186/cc8993.
- [204] Matthay MA. Saving lives with high-flow nasal oxygen [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (23): 2225-2226. DOI: 10.1056/NEJMe1504852.
- [205] Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 (3): 282-288. DOI: 10.1164/rccm.201402-0364OC.
- [206] Stéphan F, Barrucand B, Petit P, et al. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313 (23): 2331-2339. DOI: 10.1001/jama.2015.5213.
- [207] Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas [J]. J Intensive Care Med, 2003, 18 (4): 175-188. DOI: 10.1177/0885066603254249.
- [208] Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure [J]. N Engl J Med, 1998, 339 (7): 429-435. DOI: 10.1056/NEJM199808133390703.
- [209] Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (20): 1905-1914. DOI: 10.1056/NEJMct1103720.
- [210] Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (11): 2222-2228. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf.
- [211] Lin PC, Chang CH, Hsu PI, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (4): 1197-1205. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d69ccf.
- [212] 血液净化急临床应用专家共识组. 血液净化急临床应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26 (1): 24-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [213] Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003, 27 (5): 355-373. DOI: 10.1177/0148607103027005355.
- [214] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 全科医学临床与教育, 2015, 54 (4): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [215] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.
- [216] Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (6): 1396-1405. DOI: 10.1097/01.CCM.0000128569.09113.FB.
- [217] Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35

- (8): 915-936. DOI: 10.1086/677144.
- [218] Volsko TA. Airway clearance therapy: finding the evidence [J]. *Respir Care*, 2013, 58 (10): 1669-1678. DOI: 10.4187/respcare.02590.
- [219] Clark DE, Lowman JD, Griffin RL, et al. Effectiveness of an early mobilization protocol in a trauma and burns intensive care unit: a retrospective cohort study [J]. *Phys Ther*, 2013, 93 (2): 186-196. DOI: 10.2522/ptj.20110417.
- [220] Wang L, Li X, Yang Z, et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 1 (1): CD009946. DOI: 10.1002/14651858.CD009946.pub2.
- [221] Muscedere J, Rewa O, Mckechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(8): 1985-1991. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318218a4d9.
- [222] Mao Z, Gao L, Wang G, et al. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 353. DOI: 10.1186/s13054-016-1527-7.
- [223] Damas P, Fripiat F, Ancion A, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (1): 22-30. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000674.
- [224] 郭发良, 卜会驹, 阎红霞, 等. 气管导管气囊上滞留物引流预防呼吸功能不全危重患者医院获得性肺炎的研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(5): 371-373. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2008.05.020.
- [225] Nseir S, Lorente L, Ferrer M, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data [J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 43. DOI: 10.1186/s13613-015-0087-3.
- [226] Alkhwaja S, Martin C, Butler RJ, et al. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 4(8): CD008875. DOI: 10.1002/14651858.CD008875.pub2.
- [227] Reignier J, Mercier E, Le GA, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2013, 309 (3): 249-256. DOI: 10.1001/jama.2012.196377.
- [228] Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units [J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R155. DOI: 10.1186/cc10285.
- [229] Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 382-388. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2005003.
- [230] Tokmaji G, Vermeulen H, Muller MC, et al. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 8(8): CD009201. DOI: 10.1002/14651858.CD009201.pub2.
- [231] Bo L, Li J, Tao T, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 25(10): CD009066. DOI: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
- [232] 贺宏丽, 胡淑玲, 陈齐红, 等. 蔗糖铝和抑酸剂预防应激性溃疡对机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎影响的 Meta 分析 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(1): 48-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.01.012.
- [233] Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention [J]. *Am J Infect Control*, 1994, 22 (4): 247-292. DOI: 10.1016/0196-6553(94)90079-5.
- [234] Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(6): 494-501. DOI: 10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00015.
- [235] Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2011, 183(3): 310-319. DOI: 10.1503/cmaj.092129.
- [236] Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(2): 152-159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
- [237] Burns KE, Meade MO, Premji A, et al. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review [J]. *CMAJ*, 2014, 186(3): E112-122. DOI: 10.1503/cmaj.130974.
- [238] Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23): 2185-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326.
- [239] Maitra S, Som A, Bhattacharjee S, et al. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis and systematic review [J]. *J Crit Care*, 2016, 35: 138-144. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.05.013.
- [240] Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(13): 1354-1361. DOI: 10.1001/jama.2016.2711.
- [241] Klompas M, Li L, Szumita P, et al. Associations between different sedatives and ventilator-associated events, length-of-stay, and mortality in patients who were mechanically ventilated. [J]. *Chest*, 2016, 149(6): 1373-1379. DOI: 10.1378/chest.15-1389.
- [242] Klompas M, Anderson D, Trick W, et al. The preventability of ventilator-associated events. The CDC Prevention Epicenters Wake Up and Breathe Collaborative [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(3): 292-301. DOI: 10.1164/rccm.201407-1394OC.
- [243] Eom JS, Lee MS, Chun HK, et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: a multicenter study [J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(1): 34-37. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.06.023.
- [244] Shitrit P, Meirson M, Mendelson G, et al. Intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in individuals on long-term ventilation by introducing a customized bundle [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(10): 2089-2093. DOI: 10.1111/jgs.13646.
- [245] Klompas M, Li L, Kleinman K, et al. Associations between ventilator bundle components and outcomes [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(9): 1277-1283. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2427.
- [246] Ding S, Kilickaya O, Senkal S, et al. Temporal trends of ventilator-associated pneumonia incidence and the effect of

- implementing health-care bundles in a suburban community [J]. *Chest*, 2013, 144(5): 1461-1468. DOI: 10.1378/chest.12-1675.
- [247] Lim KP, Kuo SW, Ko WJ, et al. Efficacy of ventilator-associated pneumonia care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care units of a medical center [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(3): 316-321. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.09.007.
- [248] Rello J, Afonso E, Lisboa T, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(4): 363-369. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03808.x.
- [249] Speck K, Rawat N, Weiner NC, et al. A systematic approach for developing a ventilator-associated pneumonia prevention bundle [J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(6): 652-656. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.12.020.
- [250] Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1): 34-48. DOI: 10.1007/s00134-014-3564-5.
- [251] Kollef MH. Ventilator-Associated Pneumonia Prevention: We Still Have a Long Way to Go! [J]. *Chest*, 2014, 146(4): 873-874. DOI: 10.1378/chest.14-1066.
- [252] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生行业标准-重症监护病房医院感染预防与控制规范 WS/T509-2016 [J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(2): 191-194. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.02.022.
- [253] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia [J]. *Chest*, 2005, 128(6): 3854-3862. DOI: 10.1378/chest.128.6.3854.
- [254] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(Suppl 6): E1-59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- [255] Chalmers JD, Rother C, Salih W, et al. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3): 330-339. DOI: 10.1093/cid/cit734.
- [256] Carratala J, Mykietiuik A, Fernandez-Sabe N, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(13): 1393-1399. DOI: 10.1001/archinte.167.13.1393.
- [257] Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(2): 107-113. DOI: 10.1093/cid/cir274.
- [258] Dobler CC, Waterer G. Healthcare-associated pneumonia: a US disease or relevant to the Asia Pacific, too? [J]. *Respirology*, 2013, 18(6): 923-932. DOI: 10.1111/resp.12132.
- [259] Polverino E, Dambrova P, Cilloniz C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience [J]. *Thorax*, 2010, 65(4): 354-359. DOI: 10.1136/thx.2009.124776.
- [260] Qi F, Zhang GX, She DY, et al. Healthcare-associated Pneumonia: Clinical Features and Retrospective Analysis Over 10 Years [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(20): 2707-2713. DOI: 10.4103/0366-6999.167294.
- [261] Venditti M, Falcone M, Corrao S, et al. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(1): 19-26. DOI: 10.7326/0003-4819-150-1-200901060-00005.
- [262] Webb BJ, Dascomb K, Stenchjem E, et al. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model [J]. *Respir Med*, 2015, 109(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.017.
- [263] Shorr AF, Zilberberg MD. Role for risk-scoring tools in identifying resistant pathogens in pneumonia: reassessing the value of healthcare-associated pneumonia as a concept [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(3): 232-238. DOI: 10.1097/MCP.000000000000159.
- [264] Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, et al. Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience [J]. *Chest*, 2008, 134(5): 963-968. DOI: 10.1378/chest.08-0842.
- [265] Troitino AX, Porhomayon J, El-Solh AA. Guideline-concordant antimicrobial therapy for healthcare-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung*, 2013, 191(3): 229-237. DOI: 10.1007/s00408-013-9462-8.
- [266] Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Med*, 2010, 104(3): 325-336. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.001.
- [267] Craven DE, Hudcova J, Rashid J. Antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis: a standard of care to reduce pneumonia, morbidity and costs? [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(3): 250-259. DOI: 10.1097/MCP.000000000000158.
- [268] Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20(6): 1483-1489. DOI: 10.1183/09031936.02.00012902.
- [269] Nseir S, Povaia P, Salluh J, et al. Is there a continuum between ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia? [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(7): 1190-1192. DOI: 10.1007/s00134-016-4283-x.
- [270] Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R129. DOI: 10.1186/cc13940.
- [271] Dallas J, Skrupky L, Abebe N, et al. Ventilator-Associated Tracheobronchitis in a Mixed Surgical and Medical ICU Population [J]. *Chest*, 2011, 139(3): 513-518. DOI: 10.1378/chest.10-1336.
- [272] Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(8): 800-808. DOI: 10.1086/671274.
- [273] Martin-Loeches I, Povaia P, Rodriguez A, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study [J]. *Lancet Resp Med*, 2015, 3(11): 859-868. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00326-4.
- [274] Simpson VS, Bailey A, Higginson RA, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed medical/surgical pediatric ICU [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 32-38. DOI: 10.1378/chest.12-2343.
- [275] Craven DE, Lei YX, Ruthazer R, et al. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia [J]. *Am J Med*, 2013, 126(6): 542-549. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.12.012.
- [276] Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study [J]. *Infection*, 2004, 32(4): 210-216. DOI: 10.1007/s15010-004-3167-0.
- [277] Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Effect of ventilator-

- associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study [J]. *Crit Care*, 2005, 9(3): R238-R245. DOI: 10.1186/cc3508.
- [278] Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study [J]. *Crit Care*, 2008, 12(3): R62. DOI: 10.1186/cc6890.
- [279] Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(7): 2008-2013. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817c0f9e.
- [280] Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, et al. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16: 40. DOI: 10.1186/s12890-016-0202-8.
- [281] Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(1): 188-198. DOI: 10.1164/ajrccm.159.1.9803097.
- [282] Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(7): 2714-2718. DOI: 10.1128/AAC.01070-08.
- [283] Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(7): 945-952. DOI: 10.1086/651075.
- [284] Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, et al. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies [J]. *Respir Care*, 2013, 58(7): 1220-1225. DOI: 10.4187/respcare.02173.
- [285] 瞿介明. 我国免疫抑制患者肺部感染诊治困惑及其剖析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(8): 685-686.
- [286] Japanese Respiratory Society. Pneumonia in immunocompromised patients [J]. *Respirology*, 2009, 14(Suppl 2): S44-S50. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01576.x.
- [287] Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(3): 272-279. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000051.
- [288] Naccache JM. Pneumonia in the immunocompromised patient [J]. *Rev Prat*, 2011, 61(8): 1095-1101.
- [289] Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(3): 260-271. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000156.
- [290] Shorr AF, Susla GM, O'grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes [J]. *Chest*, 2004, 125(1): 260-271. DOI: 10.1378/chest.125.1.260.
- [291] 徐婷, 董朝晖. 免疫抑制宿主肺炎的病原学构成特点 [J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(16): 1218-1221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.16.006.
- [292] Maschmeyer G, Donnelly JP. How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(2): 179-189. DOI: 10.1111/bjh.13934.
- [293] Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: the radiologist's perspective [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2012, 93(6): 431-440. DOI: 10.1016/j.diii.2012.04.021.
- [294] Godet C, Elsendoorn A, Roblot F. Benefit of CT scanning for assessing pulmonary disease in the immunodepressed patient [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2012, 93(6): 425-430. DOI: 10.1016/j.diii.2012.04.001.
- [295] Brownback KR, Thomas LA, Simpson SQ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(4): 322-328. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000072.
- [296] Haas BM, Clayton JD, Elicker BM, et al. CT-guided percutaneous lung biopsies in patients with suspicion for infection may yield clinically useful information [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(2): 459-463. DOI: 10.2214/AJR.16.16255.
- [297] Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2386-2396. DOI: 10.1093/jac/dkw156.
- [298] Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(Suppl 5): S344-351. DOI: 10.1093/cid/ciu623.
- [299] Godbole G, Gant V. Respiratory tract infections in the immunocompromised [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(3): 244-250. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835f82a9.
- [300] Ljungman P, De La Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(4): 227-240. DOI: 10.1038/bmt.2008.162.
- [301] Mu XD, Wang GF, Su L. A clinical comparative study of polymerase chain reaction assay for diagnosis of pneumocystis pneumonia in non-AIDS patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(17): 2683-2686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.17.021.
- [302] Vakil E, Evans SE. Viral Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(1): 97-111. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.002.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:李文慧)