

中国急诊重症肺炎临床实践专家共识

中国医师协会急诊医师分会

【摘要】 重症肺炎(severe pneumonia, SP)是由肺组织(细支气管、肺泡、间质)炎症发展到一定疾病阶段,恶化加重形成,引起器官功能障碍甚至危及生命。社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)、医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)、健康护理(医疗)相关性肺炎(health care-associated pneumonia, HCAP)和呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)均可引起重症肺炎,重症肺炎病死率高达30%~50%,可导致严重的并发症,加重医疗经济负担。重症肺炎救治的首站多为急诊科,并需要呼吸、监护病房、感染、检验等临床多科室协作才能完成。随着近年来重症肺炎在病原学、病情评估和临床预后等方面研究的不断深入,为更好地指导重症肺炎的治疗,于学忠等制定了本共识,对重症肺炎的诊断、急诊及入院后评估、治疗、治疗后评估及预后等方面进行了阐述。

【关键词】 重症肺炎(SP); 临床实践; 处理流程; 急诊诊治流程; 社区获得性肺炎(CAP); 医院获得性肺炎(HAP)

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.001

因不同病因、不同病原菌、在不同场合所导致的肺组织(细支气管、肺泡、间质)炎症,有着相似或相同的病理生理过程,发展到一定疾病阶段,均可恶化加重成为重症肺炎(severe pneumonia, SP),引起器官功能障碍甚至危及生命。

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)、医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)、健康护理(医疗)相关性肺炎(health care-associated pneumonia, HCAP)和呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)均可引起重症肺炎,重症肺炎的病死率高达30%~50%,可导致严重的并发症,加重医疗经济负担^[1-5]。重症肺炎救治的首站多为急诊科,并需要呼吸、监护病房、感染、检验等临床多科室协作才能完成。随着近年来重症肺炎在病原学、病情评估和临床预后等方面研究的不断深入,为更好地指导重症肺炎的治疗,于学忠等参考中华医学会呼吸病学分会2002年《医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》、2006年《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》、美国IDSA/ATS成人社区获得性肺炎指南^[6]、2014年中国严重脓毒症/感染性休克治疗指南及2015年中华医学会呼吸病分会感染学组起草的《社区获得

性肺炎诊断和治疗指南》,应用循证医学的方法制定了本共识,以期建立一个符合中国国情和临床实际的重症肺炎临床处理路径和抗菌药物治疗方案,对重症肺炎的诊断、急诊及入院后评估、治疗、治疗后评估及预后等方面进行了阐述。

1 重症肺炎的诊断标准、疾病严重程度评价及辅助检查

1.1 重症肺炎的诊断

1.1.1 肺炎(pneumonia) 具备下述前4项中任何1项加上第5项,并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管炎等即可诊断。包括:①新近出现的咳嗽、咯痰或原有呼吸道症状加重,出现脓性痰,伴或不伴胸痛;②发热;③肺实变体征和(或)湿性啰音;④外周血白细胞计数(WBC) $>10 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$,伴或不伴核左移;⑤胸部影像学检查显示新出现片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。

1.1.2 CAP CAP是指在医院外罹患的感染性肺炎,包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎,其重症者称为重症社区获得性肺炎(severe community-acquired pneumonia,

SCAP)。SCAP 目前在国内外无统一的界定标准。英国胸科协会 BTS^[7] 指南提出将 CURB - 65 评分 3 分以上者视为重症。

1.1.3 HAP HAP 是指患者入院时不存在,也不处于感染潜伏期内,而于入院 48 h 后在医院发生的肺炎,其重症者称为重症医院获得性肺炎 (severe hospital - acquired pneumonia, SHAP)。国内 2002 版《医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》^[8] 指出 SHAP 标准同 SCAP 标准,但是 HAP 中晚发性发病(入院 > 5 d、机械通气 > 4 d)和存在高危因素者,即使不完全符合重症肺炎诊断标准,亦视为重症。SCAP 和 SHAP 在致病菌谱、潜在耐药菌和多重耐药菌感染风险、抗菌药物选择等方面存在明显差异。

1.1.4 重症肺炎 目前多采用美国 IDSA/ATS^[6] 制订的重症肺炎判定标准,包括 2 项主要标准和 9 项次要标准。符合下列 1 项主要标准或 ≥ 3 项次要标准者即可诊断。主要标准:①气管插管需要机械通气;②感染性休克积极液体复苏后仍需要血管活性药物。次要标准:①呼吸频率 ≥ 30 次/min;②PaO₂/FiO₂ ≤ 250 mm Hg;③多肺叶浸润;④意识障碍和(或)定向障碍;⑤血尿素氮 ≥ 20 mg/dL;⑥白细胞减少症(WBC < 4 × 10⁹/L);⑦血小板减少症(PLT < 100 × 10⁹/L);⑧体温降低(中心体温 < 36 ℃);⑨低血压需要液体复苏。重症肺炎的诊断标准较为繁琐复杂,近年来国外有学者推荐^[9] 在美国 IDSA/ATS 标准上进行一定的简化,中国 2015 年成人 CAP 指南采用新的简化诊断标准:符合下列 1 项主要标准或 ≥ 3 项次要标准者可诊断为重症肺炎,需密切观察、积极救治,并建议收住监护病房治疗。主要标准:①气管插管需要机械通气;②感染性休克积极液体复苏后仍需要血管活性药物。次要标准:①呼吸频率 ≥ 30 次/min;②PaO₂/FiO₂ ≤ 250 mm Hg;③多肺叶浸润;④意识障碍和(或)定向障碍;⑤血尿素氮 ≥ 7 mmol/L;⑥低血压需要积极的液体复苏。

1.2 病情评估 重症肺炎评估包括肺炎本身严重程度评估和脏器功能受损程度评估两大方面,临床中多采用评分系统进行。

1.2.1 肺炎评分系统 目前,用于评估肺炎病情严重程度的评分标准有很多,最常使用的是 CURB 评分^[10]、临床肺部感染评分(clinical pulmonary in-

fection score, CPIS) 和 PSI (pneumonia severity index) 评分^[11]。英国胸科协会 BTS^[7] 指南采用的是 CURB 评分系统,分值 ≥ 3 分视为高危,需要入住监护病房治疗且患者死亡率明显增加。对于不方便进行生化检测的医疗机构,以及急诊的首诊医生(包括急救人员)在实验室检查报告之前,可使用 CRB - 65 评分对患者病情做出初步判断和处理。CRB - 65 评分中不包含 BUN 项目,余标准同 CURB - 65 评分一致,分值 ≥ 2 分视为高危。相比 CURB 系统,PSI 评分和 CPIS 评分较为细致复杂,均包含血气等实验室检查及 X 片等影像学检查,对收入 ICU 患者评估的敏感度更高^[12-14]。美国 IDSA/ATS 对上述评分均予推荐。其中,CURB - 65 评分更适用于 CAP 的评估,适用于门急诊患者;PSI 评分和 CPIS 评分系统更适于指导急诊留观/病房医生和 ICU 医生对重症患者进行更为精细的诊治。此外,CPIS 评分 ≤ 6 分可考虑停用抗菌药物。见表 1。

1.2.2 脏器功能评分系统 美国 IDSA/ATS 指南推荐,对于重症肺炎患者,需要收入 ICU 治疗,且重症肺炎患者多引起脏器功能不全,故亦须对重症患者进行脏器功能评估以提供客观、量化的指标指导临床诊治及判断预后。临床使用最为广泛的是 MODS 评分、SOFA 评分和 APACHE II 评分。

1.2.2.1 多脏器功能障碍综合征(MODS)评分 MODS 评分由 6 个脏器系统的评分组成,每个脏器系统的分值为 0 ~ 4 分,0 分代表脏器功能基本正常,总分为 0 ~ 24 分。主要指标包括:①呼吸系统:氧合指数(PaO₂/FiO₂);②肾脏系统:血清肌酐浓度;③肝脏系统:血清胆红素浓度;④血液系统:PLT;⑤神经系统:格拉斯哥昏迷评分;⑥心血管系统:压力调整后心率 (pressure - adjusted heart rate, PAHR), PAHR = 心率 × 右房压(或中心静脉压)/平均动脉压。

1.2.2.2 全身性感染相关性功能衰竭评分(sepsis - related organ failure assessment, SOFA) 同 MODS 评分相似,SOFA 评分亦由 6 个脏器系统的评分组成,每一个脏器的分值为 0 (正常) ~ 4 分(最差),每天记录一次最差值。SOFA 评分所采取的变量均为持续性,其目的是描述 MODS 的发生、发展,并评价疗法对脏器功能失常或衰竭进程的影响。

表 1 常用评分系统

评分系统	预测指标和计算方法	风险分层
CURB-65 评分系统	共五项指标,满足 1 项得 1 分: ①意识障碍; ②BUN > 7 mmol/L; ③呼吸频率 ≥ 30 次/min; ④收缩压 < 90 mm Hg 或舒张压 ≤ 60 mm Hg; ⑤年龄 ≥ 65 岁	评估死亡风险 0~1 分:低危; 2 分:中危; 3~5 分:高危
CRB-65 评分系统	共四项指标,满足 1 项得 1 分: ①意识障碍; ②呼吸频率 ≥ 30 次/min; ③收缩压 < 90 mm Hg 或舒张压 ≤ 60 mm Hg; ④年龄 ≥ 65 岁	评估死亡风险 0 分:低危,门诊治疗; 1 分:中危,建议住院或严格随访的院外治疗; 2 分及 2 分以上:高危,应住院治疗
PSI 评分系统	年龄(女性-10)加所有危险因素得分总和: ①居住在养老院(+10); ②基础疾病:肿瘤(+30);肝病(+20);充血性心力衰竭(+10);脑血管疾病(+10);肾病(+10); ③体征:精神状态改变(+20);心率 > 125 次/min(+20);呼吸频率 > 30 次/min(+20);收缩压 < 90 mm Hg(+15);体温 < 35 °C 或 > 40 °C(+10); ④实验室检查:动脉血 pH < 7.35(+30);血 BUN > 30 mg/dL(+20);血钠 < 130 mmol/L(+20);血糖 > 14 mmol/L(+10);HCT < 30%(+10);PaO ₂ < 60 mm Hg(+10); ⑤胸部影像:胸腔积液(+10)	评估死亡风险 低危:Ⅰ级(<50 岁,无基础疾病)、Ⅱ级(≤70 分)和Ⅲ级(71~90 分); 中危:Ⅳ级(91~130 分); 高危:Ⅴ级(>130 分)
CPIS 评分系统	共七项,最高评分 12 分。其中 X 线胸片和肺部浸润影的进展情况一并评分。 ①体温:36~38 °C(0 分),38~39 °C(1 分),>39 °C 或 <36 °C(2 分); ②血 WBC(×10 ⁹ /L):4~11(0 分),11~17(1 分),>17 或 <4(2 分); ③分泌物:无痰或少许(0 分),中大量非脓性(1 分),中大量脓性(2 分); ④氧合指数(kPa):>33(0 分),<33(2 分); ⑤X 胸片浸润影:无(0 分),斑片状(1 分),融合片状(2 分); ⑥气管吸取物培养或痰培养:无致病菌生长(0 分),有致病菌生长(1 分),2 次培养到同一种细菌或革兰染色与培养一致(2 分)	分值越高,病情越严重,≤6 分可以停用抗菌药物

1.2.2.3 急性生理功能和慢性健康状况评分系统 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) APACHE 评分系统是由急性生理学评分(APS)、年龄评分和慢性健康状况评分三部分组成,理论最高分值为 71 分,分值越高病情越重。其中 APACHE II 评分更为简便可靠,临床使用最为广泛。

1.3 实验室检查

1.3.1 血、尿、便常规

1.3.1.1 血常规 重点关注 WBC 及其分类,红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)及红细胞压积(HCT)、血小板(PLT)。意义:①了解感染严重程度;②指导液体复苏。其中血小板进行性下降多提示预后不良。

1.3.1.2 尿常规 重点关注尿 pH、尿比重(SG)、WBC、RBC、亚硝酸盐和酮体。意义:①除外有无泌尿系感染;②了解酸碱度及尿液浓缩情况以辅助液体治疗。

1.3.1.3 便常规 重点关注便潜血试验。意义:警惕并发消化道出血和胃肠功能衰竭等情况。

1.3.2 生化检查 包括乳酸、肝功能(转氨酶、胆红素、白球比)、肾功能(肌酐、尿素氮)、血糖、电解质、白蛋白等监测指标。其中乳酸 ≥ 4 mmol/L 多提示预后不良,而乳酸持续增高较单次测定值更能反映预后,建议连续监测。^[15]

1.3.3 动脉血气分析 重症肺炎患者应第一时间检查并连续多次监测动脉血气分析,同时记录标本采集

时的吸氧浓度。重点关注 pH、PaO₂、PaCO₂、BE、HCO₃⁻。意义:①维持机体酸碱平衡;②改善缺氧、纠正 CO₂ 潴留;③协助机械通气患者呼吸机参数调整。

1.3.4 凝血功能 重症感染及其炎症反应可导致凝血功能障碍、血栓形成及出血风险,严重者可引起弥漫性血管内凝血(DIC)的发生。故凝血四项及 D-二聚体等检查应作为重症肺炎患者的常规检测和监测指标。

1.3.5 C-反应蛋白(CRP)^[16] 可以较好地反映机体的急性炎症状态,敏感性高。但对感染或非感染性疾病的鉴别缺乏足够的特异性,也不能用于细菌性感染和病毒性感染之间的鉴别。CRP > 10 mg/L 提示急性炎症反应,可以用于病情评估和预后判断。

1.3.6 降钙素原(PCT) PCT 是细菌感染早期的一个诊断指标,并与感染的严重程度和预后密切相关。显著升高的 PCT(正常参考值 < 0.05 μg/L)对全身重度感染性疾病具有较好的特异性,可作为重度感染的早期预测指标^[17]。PCT 对临床抗菌药物治疗指导意义如下^[18]:①PCT < 0.25 μg/L 时,可不使用抗菌药物进行治疗;②0.25 μg/L ≤ PCT < 0.5 μg/L 时,考虑可能存在局部感染,建议查找感染源并复查,可以使用抗菌药物治疗;③PCT ≥ 0.5 μg/L 时,强烈考虑存在细菌感染和全身炎症反应,必须严格遵循抗菌药物的使用方法及原则进行治疗;④PCT 2 ~ 10 μg/L 提示脓毒症发生可能,需每日复查并评估目前脓毒症治疗方案;⑤PCT ≥ 10 μg/L 提示严重脓毒症发生可能,死亡风险高。建议将 PCT 及 CRP 作为重症患者的常规检测项目并动态监测以评估病情。

1.4 病原学诊断 重症肺炎患者推荐病原学检查方法包括:痰涂片及培养、血培养、胸腔积液培养、肺泡灌洗、非典型病原体筛查、呼吸道病毒筛查、嗜肺军团菌 1 型尿抗原及肺炎链球菌尿抗原等。

1.4.1 微生物标本检测 应在抗菌药物使用前,同时进行常规血培养和呼吸道标本的病原学检查(痰涂片及痰培养)。凡合并胸腔积液并能够进行穿刺者,均应进行胸水病原检测^[19],插管患者可进行抽取物培养^[7]。目前细菌学的标准为呼吸道分泌物细菌计数 > 10⁵ CFU/mL,肺泡灌洗液 > 10⁴ CFU/mL 及防污染毛刷 > 10³ CFU/mL 即可判定阳性结果。

1.4.1.1 痰标本要求^[19] ①采集:尽量在抗菌药物治疗前采集标本。嘱患者先行漱口,并指导或辅

助其深咳嗽,留取脓性痰送检。无痰患者检查分枝杆菌和肺孢子菌可用高渗盐水雾化吸入导痰。真菌和分枝杆菌检查应收集 3 次清晨痰标本。②送检:尽快送检,不得超过 2 h。延迟送检或待处理标本应置于 4 ℃ 保存,保存的标本应在 24 h 内处理。③实验室处理:挑取脓性部分涂片作 G 染色,镜检筛选合格标本(鳞状上皮细胞 < 10 个/低倍视野,多核白细胞 > 25 个/低倍视野,或二者比例 < 1:2.5)。

1.4.1.2 血培养标本要求 ①采集:尽量在抗菌药物治疗前采集,避免静滴抗菌药物的静脉处采血,不应从留置静脉或动脉导管取血。以正在畏寒、寒颤前 0.5 h 为佳或停用抗菌药物 24 h 后。每例患者采血 2 次/d,间隔 0.5 ~ 1.0 h;必要时次日再做血培养 2 次。采血量要足够,培养基与血液之比 10:1 为宜。②送检:采血后应立即送检(最好 2 h 之内),室温下保存标本。血培养出现阳性结果即考虑有临床意义(除外污染)。

1.4.1.3 肺泡灌洗 对于有条件的医院,还可以用肺泡灌洗液(BALF)进行涂片、培养及分子生物学诊断。对于厌氧菌、肺孢子菌,采用支气管 BALF 标本进行检查的阳性率可能更高。

1.4.1.4 病毒分离 从呼吸道样本中分离出流感病毒为流感实验室检测的“金标准”。在流感流行季节,对于流感样病例快速抗原诊断和免疫荧光法检测阴性的患者建议也做病毒分离^[20-21]。

1.4.1.5 肺炎支原体(MP)分离 培养法 MP 细胞分离培养法一直被认为是 MP 感染诊断的“金标准”,传统的细胞培养法临床已基本不用,多为科研及回顾性诊断。快速培养法是近年来兴起的一种检测手段,利用 MP 生长代谢的酸性产物使培养基液体中指示剂颜色发生改变来判断 MP 生长。24 ~ 48 h 即可出结果,但对于真菌及耐药菌而言,易有假阳性出现。

1.4.1.6 真菌的微生物标本及检测^[22] 标本应为新鲜、合格标本。其检测手段包括真菌涂片、培养技术。气道分泌物(包括经口、气管插管、支气管肺泡灌洗、保护性标本刷等手段获取的标本)直接镜检,细胞学检查有无菌丝、孢子并进行真菌培养。

1.4.2 尿检及血清学检测

1.4.2.1 尿检 推荐 CURB-65 评分 2 分以上肺炎均需进行肺炎链球菌尿抗原检测,3 ~ 5 分患者均需进行军团菌尿抗原检测。推荐所有重症肺炎患者需要检测军团菌尿抗原。国内临床上多应用血清抗

体检测法检测军团菌,由于军团菌抗体通常在发病 2~3 周才产生^[23],且 20%~30% 患者不产生抗体^[24],故尿抗原检测法是诊断军团菌肺炎的一线方法,有助于早期诊断。

1.4.2.2 血清学抗体检测

采集间隔 2~4 周急性期及恢复期的双份血清标本,特异性 IgM 升高对诊断有参考价值,特异性抗体水平恢复期比急性期有 4 倍或以上升高有回顾性诊断意义。主要用于非典型病原体抗体(军团菌、肺炎支原体及肺炎衣原体)或呼吸道病毒特异性抗体滴度的测定^[20-21, 25-27]。

阳性标准如下。①军团菌抗体检测^[28]:通常需急性期及恢复期双份血清,抗体呈 4 倍或以上增长,且效价 $\geq 1:128$;或单份血清抗体效价 $\geq 1:256$ 时,考虑军团菌感染。②MP 检测:MP 抗体检测方法主要包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、颗粒凝集试验、补体结合试验、间接免疫荧光试验等,目前多采用颗粒凝集法测定 IgM 抗体,国内研究显示,颗粒凝集法的敏感度可达 90% 以上,特异度 86% 以上,显著高于 ELISA 和冷凝集试验^[29-30]。采集间隔 2~4 周急性期及恢复期的双份血清标本,抗体滴度呈 4 倍或 4 倍以上变化(增高或降低),同时 MP 抗体滴度(补体结合试验) $\geq 1:160$ 对 MP 感染早期有诊断意义。MP 感染还可检测 MP-IgA 抗体,其出现较 IgM 稍晚,持续时间长,特异度高^[31]。另外,国内临床上仍有使用冷凝集素试验检测 MP,其优点为简单、快速,阳件标准为 $\geq 1:32$ 。但其敏感度、特异度较差。③肺炎支原体(CP)抗体检测和沙眼衣原体(CT)抗体检测^[31]:原理同 MP,确诊 CP 急性感染应强调双份血清(间隔 2 周),恢复期抗体滴度上升 4 倍或下降至原来的 1/4 有诊断价值;单份血清特异度 IgM 抗体滴度持续升高也有诊断价值,这包括 CP-IgG $> 1:512$ 、CT-IgM $> 1:64$ 。④病毒检测^[20]:检测流感病毒特异度 IgM 和 IgG 抗体水平。动态检测的 IgG 抗体水平恢复期比急性期有 4 倍或以上升高有回顾性诊断意义。

1.4.2.3 血清学抗原检测

病毒抗原检测^[20-21]:可作为早期快速诊断的初筛方法,快速抗原检测方法可采用免疫荧光的方法,检测呼吸道样本(咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物中的黏膜上皮细胞),使用单克隆抗体来区分甲、乙型流感,一般可在数小时以内获得结果。其他还

有胶体金试验,一般能在 10~30 min 获得结果。对快速检测结果的解释应结合患者的流行病史和临床症状综合考虑:在非流行期,阳性筛查结果有可能是假阳性;在流行期,阴性的筛选检测结果可能是假阴性;这两种情况均应考虑使用 RT-PCR 或病毒分离培养做进一步确认。

真菌检测^[1-2, 6-8]:G 试验对除隐球菌和接合菌以外的侵袭性真菌感染的诊断有参考价值,血液标本 G 试验连续 2 次阳性具有参照意义。血液或支气管 BALF 隐球菌抗原阳性对于隐球菌感染具有诊断学意义。半乳甘露聚糖抗原对侵袭性曲霉感染的诊断有重要参考价值^[32-36],血液标本 GM 实验(ELISA)连续 2 次吸光度指数(GM I)值 > 0.8 或单次 GM I 值 > 1.5 具有参照意义。

1.4.3 核酸检测等分子诊断学进展

1.4.3.1 病毒^[20-21]PCR 的敏感度和特异度较高,是流感病毒、禽流感病毒、鼻病毒、副流感病毒、偏肺病毒、冠状病毒、腺病毒及呼吸道合胞病毒等呼吸道病毒感染快速诊断的首选方法。以 RT-PCR(最好采用 real time RT-PCR)法检测呼吸道样本(咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物、痰)中的病毒核酸。病毒核酸检测的特异度和敏感度最好,且能快速区分病毒类型和亚型,一般能在 4~6 h 获得结果。有关检测方法可从国家流感中心网站(www.cnic.org.cn)下载相关技术指南,已获国家批准检测试剂的参考产品说明书可从国家食品药品监督管理局网站(www.sfda.gov.cn)查询下载。

1.4.3.2 肺炎支原体及肺炎衣原体^[37]已用于临床,可作为早期快速诊断的重要手段。

1.4.3.3 军团菌^[25]可用于早期诊断,但尚未在临床推广。

1.4.3.4 结核分枝杆菌^[38]商业诊断产品已被 WHO 推荐用于肺内及肺外结核的检测。

1.5 影像学检查 肺炎患者应于入院时常规进行正侧位 X 片检查,对于体位受限及不方便移动的患者可行床旁胸片检查。如条件许可应行胸部 CT 进一步了解肺部情况。对于复查时机,目前国内外并无权威的统一推荐,但对于重症患者,尤其初始治疗无反应甚至加重时,需注意复查影像学并与之前结果进行比较。

重症肺炎的诊断及病情评估,需利用现有的病情及脏器功能评分系统、实验室检查病原学检查及

影像学等综合考虑,以指导临床治疗。

2 重症肺炎的治疗

2.1 抗菌药物使用原则 重症肺炎患者应立即给予恰当的经验性初始抗菌药物治疗,给予抗菌药物治疗前留取病原学检测标本。根据临床和流行病学基础,抗菌药物方案应尽量覆盖可能的致病菌。在重症肺炎致病菌未能明确时,推荐广谱抗菌药物治疗。

2.1.1 抗菌药物种类选择的原则

2.1.1.1 SCAP 及 SHAP 病原学的特殊性

SCAP^[7]:如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、军团菌、G⁻杆菌。对于免疫缺陷患者及特殊流行病学史/旅行史的患者需注意病毒、真菌及特殊致病菌感染。

HCAP、HAP、迟发型 VAP^[39-40]:多为多重耐药菌株,如铜绿假单胞菌、不动杆菌、肠杆菌属(肺炎克雷伯、大肠杆菌)及金黄色葡萄球菌。

我国流行病学的特征^[41]:2015 年国内 CAP 指南指出,需要收住 ICU 的 SCAP 患者中,肺炎链球菌仍是最常见的病原体。

——青壮年、无基础疾病患者:肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感病毒、腺病毒、军团菌

——老年人(年龄 >65 岁)或有基础疾病患者:肺炎链球菌、军团菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科菌、金黄色葡萄球菌、厌氧菌、流感病毒、RSV 病毒

——有结构性肺病患者:铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、军团菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科菌、金黄色葡萄球菌、厌氧菌、流感病毒、RSV 病毒

2.1.1.2 阶梯治疗策略

目前国内外指南指出,对于 SP 患者,经验性初

始治疗多推荐联合用药以覆盖可能的致病菌。综合以下国内外指南及综述,初始性可给予 β-内酰胺类联合阿奇霉素或氟喹诺酮类治疗;对有铜绿假单胞菌危险因素的患者可予抗假单胞的 β-内酰胺 + 阿奇霉素或 β-内酰胺 + 氟喹诺酮治疗。见表 2。

推荐在初始治疗后根据病原体培养结果和患者对初始治疗的临床反应进行评估,以决定是否进行调整(如降阶梯治疗)。

2.1.2 抗菌药物使用细则

2.1.2.1 常用抗菌药物的使用方法

时间依赖性抗菌药物^[43-46]:主要包括半衰期较短的 β-内酰胺类药物、大环内酯类等。其临床疗效与药物和细菌接触时间相关,PK/PD 参数是游离型药物浓度高于最低抑菌浓度(MIC)持续时间占给药间隔百分比($fT > MIC$)。尤其是半衰期较短的抗菌药物,可增加给药频次,延长静脉滴注时间,或采取持续静脉给药可以增加药物与致病菌接触时间。

浓度依赖性抗菌药物^[46]:浓度依赖性药物的杀菌效果、临床疗效与药物峰浓度高低密切相关,主要包括氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类药物。主要 PK/PD 参数 C_{max}/MIC 或血药浓度-时间曲线下面积(AUC)/MIC,其特点具有首剂效应和较长的抗菌药物后效应(PAE)。推荐以最大的无副作用剂量每日单次给药,可获得理想治疗效果和 PK/PD 参数。

时间依赖性且抗菌作用持续较长的抗菌药物:该类抗菌药物主要包括糖肽类药物、碳青霉烯类药物、利奈唑胺、四环素类等,具有较长 PAE。ICU 内连续静脉给药相比间隔给药,其 PK/PD 参数更为优化。

表 2 国内外对于重症肺炎的治疗推荐意见

2007 IDSA ICU 患者	2006 中国 CAP ICU 患者	2014 新英格兰杂志 ^[42] 住院患者
1. 无铜绿假单胞菌危险因素:推荐 β-内酰胺类联合阿奇霉素或呼吸氟喹诺酮类 2. 对于铜绿假单胞菌危险因素:建议 β-内酰胺类联合环丙沙星或左氧氟沙星;β-内酰胺类联合氨基糖苷和阿奇霉素;β-内酰胺类联合氨基糖苷和抗假单胞菌氟喹诺酮	1. 无铜绿假单胞菌感染因素:推荐 β-内酰胺类药物联合阿奇霉素或氟喹诺酮类药物,对青霉素过敏患者,氨基曲可作为 β-内酰胺类的替代选择,并联合呼吸氟喹诺酮 2. 有铜绿假单胞菌感染因素:应使用对肺炎链球菌和假单胞菌都有活性的 β-内酰胺类药物联合环丙沙星或左氧氟沙星(750 mg 剂量),或者上述 β-内酰胺类药物同时联合氨基糖苷类和阿奇霉素,或者上述 β-内酰胺类药物同时联合氨基糖苷类和抗肺炎球菌的氟喹诺酮类(对青霉素过敏患者,用氨基曲替代上述 β-内酰胺类药物)	1. 对于初始经验性治疗:β-内酰胺抗菌药物(头孢曲松钠、头孢噻肟或头孢洛林)联合阿奇霉素;左氧氟沙星及莫西沙星作为可能的替代治疗 2. 如果倾向于流感病毒感染:奥司他韦。如果继发细菌性肺炎:在奥司他韦基础上,给予头孢曲松钠或头孢噻肟联合万古霉素或者利奈唑胺 3. 如果倾向于金黄色葡萄球菌感染:抗菌方案应包括万古霉素或者利奈唑胺 4. 如果倾向于假单胞菌属感染:抗假单胞的 β-内酰胺抗菌药物(哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南、亚胺培南-西司他丁)联合阿奇霉素治疗

在合并危重症及脏器功能不全时,需要结合表观分布容积、蛋白结合率、药物清除率及 PK/PD 参数以优化抗菌治疗。

2.1.2.2 治疗疗程

抗感染治疗^[19]一般可于热退和主要呼吸道症状明显改善后 3~5 d 停药,但疗程视不同病原体、病情严重程度而异,不能把肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征。对于普通细菌性感染,如肺炎链球菌,用药至患者热退后 72 h 即可。对于金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属或厌氧菌等容易导致肺组织坏死的致病菌所致的感染,建议抗菌药物疗程 ≥ 2 周。对于非典型病原体治疗反应较慢者疗程可延长至 10~14 d。军团菌感染的疗程建议为 10~21 d。

虽有研究表明 7 d 及以上的疗程似乎并没有增加临床疗效及改善临床结局,但这些研究多为门诊患者,或者住院患者中对初始治疗快速反应的患者^[7, 47]。对于重症肺炎,尤其初始反应不佳甚至失败的患者,其治疗疗程会显著延长。

2.1.2.3 抗菌药物

疑有吸入因素时应优先选择氨苄西林/舒巴坦钠、阿莫西林/克拉维酸等有抗厌氧菌活性的药物,或联合应用甲硝唑、克林霉素等。

老年有基础疾病患者要考虑到肠杆菌科菌感染可能,由于我国肠杆菌科菌对氟喹诺酮耐药率高、产 ESBL 比例高,经验性治疗可选择哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦或厄他培南等碳青霉烯类。

2.1.2.4 血药浓度的监测及处理

药物浓度的监测对优化治疗方案尤为重要,目前临床上主要监测治疗窗较窄的药物,如氨基糖苷类药物和万古霉素,对无法进行血药浓度监测的药物,临床医生首先要了解抗菌药物的理化性质及全面评估患者疾病状态下药物 PK 变化。如患者症状改善常伴 Vd 降低,此时需降低剂量;而症状恶化可能需增高剂量。其次要明确感染细菌种类、细菌耐药情况及相应 MIC,最后结合患者病情(如肝、肾功能)及抗菌药物 PK/PD 特点进行合理给药方案。

此外,雾化抗菌药物对重症肺炎的治疗价值尚未达成共识,有待进一步研究。能够雾化的抗菌药物有多黏菌素类、氨基糖苷类、万古霉素类等。当静脉给予抗菌药物无效或需要严格控制液体摄入的危重患者及多重耐药菌(MDR)感染的 VAP 患者,可以考虑联合雾化吸入抗菌药物的治疗。

2.2 糖皮质激素

2.2.1 合并感染性休克的 SCAP 患者 荟萃分析^[48-50]表明,糖皮质激素能降低合并感染性休克 CAP 患者的病死率。因此,建议合并感染性休克的 CAP 患者可遵循感染性休克的处理原则,适量短程使用小剂量糖皮质激素。

2.2.2 不合并感染性休克的 SCAP 患者 虽然目前临床实践中激素对重症肺炎的抗炎作用已被部分研究所证实^[51-52],但临床最终受益并不确定。对于不合并感染性休克的重症肺炎患者,不常规建议推荐糖皮质激素的使用。

2.3 丙种球蛋白(IVIG)

有研究表明,静脉注射 IVIG 可以辅助治疗重症肺炎患者^[53],并且有研究^[54-55]表明,其对肺炎或肺损伤动物模型改善预后的效果,以及体外实验中发现抗病毒活性的作用^[56]。虽然国内外并无权威指南推荐,但其临床使用广泛并有一定临床效果,应肯定其对免疫缺陷患者及病毒感染的作用。

细菌感染尚有争论,对于细菌感染的重症肺炎患者的临床疗效有待进一步的循证证据。

2.4 对症支持治疗

2.4.1 白蛋白 目前国内外并无权威指南推荐,但在合并脓毒症尤其需要液体复苏时,可考虑应用白蛋白作为液体复苏的治疗手段之一^[15]。

2.4.2 营养支持 早期肠内营养可维持肠道黏膜完整性,并防止细菌移位和器官功能障碍,但同时亦需注意高分解代谢状态。有证据表明,血流动力学稳定者早期肠内营养(24~48 h)可缩短机械通气时间、ICU 住院时间及总住院时间。同时,也需避免过度喂养,中国严重脓毒症和感染性休克治疗指南^[15]建议低热卡,渐进性喂养的非全量喂养(以 20~25 卡/kg 为目标,蛋白摄入量建议为 1.2~1.5 g/(kg·d), 3~5 d 不低于 50% 目标量,5~7 d 不低于 80% 目标量)可能是比较合适的营养支持策略。接受肠内营养后 3~5 d 仍不能达到 50% 目标量时建议开始补充肠外营养,减少院内感染,且可以改善肠内营养不足的 ICU 患者的临床预后。

2.4.3 非药物治疗

2.4.3.1 监护 如有条件,重症肺炎患者应尽量收入 ICU 治疗。

2.4.3.2 氧疗和辅助呼吸 研究表明,血氧水平评估不及时将增加 SCAP 患者的病死率。重症肺炎患者入院时常规检测血气分析、评估呼吸功能并积极氧疗,给予鼻导管或面罩维持血氧饱和度 94%~98%,但对于有 CO₂ 潴留风险的患者,血氧饱和度

在 90% 上下即可。并且根据血气分析和氧合监测情况,及时判断患者有无呼吸衰竭,掌握无创呼吸机和有创呼吸机辅助呼吸的时机。SCAP 患者如果合并 ARDS 且常规机械通气不能改善,可以使用体外膜肺氧合(ECMO)。

2.4.3.3 引流 注意体位以促呼吸道分泌物的引流,卧床患者应给予定时的翻身拍背,避免呛咳、误吸等情况。

3 重症肺炎治疗后的评估及预后

3.1 治疗评估的内容、时机和频率

3.1.1 临床表现 包括全身症状、体征和呼吸道症状。

3.1.2 生命体征 一般情况、意识、体温、呼吸、心率和血压等。

3.1.3 血液生化指标 对于重症患者,血气及电解质必须保持动态监测以评估呼吸功能及酸碱平衡。其他包括反映感染严重程度的生物标志物如 WBC、CRP、PCT 等指标。建议住院患者 72 h 后复查,ICU 患者必要时每日复查。

3.1.4 微生物学评价 该评价可对能采集到的各种样本进行重复常规微生物学检查,必要时采用分子生物学和血清学方法,积极获取病原学证据。

3.1.5 胸部影像学 胸部影像学改变通常滞后,临床表现恢复好的患者不推荐行胸部影像学复查;症状或体征持续或恶化的患者,应复查胸片或胸部 CT 确定肺部病灶变化。

3.2 治疗疗效的评估及处理

3.2.1 初始治疗有效的定义和处理

3.2.1.1 定义 经治疗后达到临床稳定,可以认定为初始治疗有效,临床稳定标准即体温 $\leq 37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$,心率 $\leq 100\text{ 次/min}$,呼吸频率 $\leq 24\text{ 次/min}$,收缩压 $\geq 90\text{ mm Hg}$,血氧饱和度 $\geq 90\%$ (或 $\text{PaO}_2 \geq 60\text{ mm Hg}$)。

3.2.1.2 处理 经初始治疗后,症状明显改善者可继续原有抗菌药物治疗。

3.2.1.3 对达到临床稳定且能接受口服药物治疗的患者,改用同类或抗菌谱相近、致病菌敏感的口服制剂进行序贯治疗^[7,57]。

3.2.2 初始治疗失败的定义和处理

3.2.2.1 定义 患者对初始治疗反应不良,症状持续无改善,需要更换抗菌药物或一度改善又恶化,病情进展,出现并发症,甚至死亡,认为治疗失败。包括对治疗无反应、进展、出现局部或全身并发症等情况。

3.2.2.2 处理 ①注意与非感染性疾病的鉴别诊断:如肺部肿瘤、间质性肺部疾病、结缔组织疾病和

肺栓塞等疾病。②并发症或合并症因素(免疫状况、脏器功能不全、基础肺部疾病如 COPD、糖尿病、脑血管疾病),并注意排痰障碍、体位及引流、反复误吸等情况。③病原体的因素:需仔细追踪患者的流行病学,采合格标本寻找病原体证据,结合药敏及药动学特性,调整抗菌药物方案。④初始治疗未能覆盖致病病原体。⑤出现二重感染。⑥耐药因素。⑦未能按药物最佳 PK/PD 等药代动力学使用院内感染患者注意定植菌和致病菌的区分。⑧警惕特殊病原体感染,如分枝杆菌、真菌、肺孢子菌、包括 SARS 和人禽流感在内的病毒或地方性感染性疾病。

3.3 预后 重症肺炎往往需要收住 ICU,死亡率高,病情变化快,应根据患者的临床表现,结合肺炎疾病评分、脏器功能评分及相关实验室检查综合评估预后。

3.3.1 肺炎疾病病情评分系统

3.3.1.1 CURB 评分系统(包括 CURB-65 评分和 CRB-65 评分)和 PSI 评分系统直接评估死亡风险。CURB 评分越高,30 天死亡率越高(0 分 = 0.7%, 1 分 = 3.2%, 2 分 = 13%, 3 分 = 17%, 4 分 = 41.5%, 5 分 = 57%)。

3.3.1.2 CURB-65 和 PSI 评分系统在预测病死率方面相当,预测收入 ICU 患者评估的敏感性则 PSI 更佳^[14,58]。

3.3.1.3 常见 ICU 及脏器功能评分系统 APACHE 评分系统、SOFA 评分及 MODS 评分等广泛应用于危重患者尤其脓毒症患者的病情及预后评估。近年来有研究表明,PIRO 系统^[59]能较好预测监护病房中社区获得性肺炎患者的病死率,而且对 APACHE II 评分 >25 分的脓症患者可以提供额外的危险分层^[60]。

3.3.1.4 PIRO 评分在评估收住监护病房的 CAP 患者的 28 天死亡率上优于其他肺炎评分和 APACHE II 评分;该评分越高则风险级别越高,机械通气和 ICU 入住时间越长^[61]。

3.3.2 实验室检查

3.3.2.1 PCT 对于疾病严重程度尤其脓毒症的相关性较好,其动态监测可反映肺炎的病情变化及预后。此外,PCT 对细菌性感染有诊断意义,可以指导抗菌药物的使用。

3.3.2.2 CRP 作为急性相蛋白,被临床广泛应用于感染及炎症性疾病的病情评估指标。国内外均有研究表明,CRP 可与肺炎的预后及死亡率相关,并且与肺炎评分方法似乎可以增加 CAP 分级的准确

率^[62]。

3.3.2.3 D-二聚体 有研究表明,D-二聚体可以作为 30 天死亡率、机械通气及循环支持的预测因子,高水平的 D-二聚体 (>2000 μg/L) 的患者具有较高的死亡率^[63-65]。

3.3.2.4 血管紧张素 II 近来有研究显示,肾素-血管紧张素系统在某些病原体引起的重症肺炎及急性呼吸窘迫综合征中有明显变化^[66]。血管紧张素 II 的动态水平与重症肺炎的严重程度和预后密切相关,在预后方面优于 CRP 和 PaO₂/FiO₂,持续高水平的血管紧张素 II 提示较差的预后^[67]。有条件的单位可进行检测并动态观察血管紧张素 II 的变化以评估病情和预后,并做更深入的研究。

专家共识委员会成员(按姓氏笔画排序):于学忠,王仲,王国兴,邓颖,卢中秋,田英平,白建文,白春学,朱华栋,朱继红,刘晓亮,李勇,李超乾,杨立山,宋元林,张劲松,张茂,张泓,张新超,陈玉国,陈立波,陈锋,商德亚,周荣斌,封启明,赵晓东,赵敏,祝益民,柴艳芬,钱传云,钱素云,徐军,郭伟,郭树彬,曹钰,梁显泉,梁璐,彭鹏,蒋澄宇,楚英杰,詹红,熊辉,黎檀实,潘曙明

通讯作者:于学忠,中国医学科学院北京协和医院急诊科, E-mail: yxz@medmail.com.cn, yxz@pubmch.cn。

参考文献

- [1] Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, et al. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU[J]. Chest, 2008, 133(3): 610-617.
- [2] 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): S120-125.
- [3] Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, et al. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia[J]. Am J Med, 2004, 117(10): 726-731.
- [4] Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality[J]. Chest, 2010, 137(3): 552-557.
- [5] Hraiech S, Alingrin J, Dizier S, et al. Time to intubation is associated with outcome in patients with community-acquired pneumonia[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74937.
- [6] Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009[J]. Thorax, 2009, 64(Suppl 3): iii1-55.
- [7] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(Suppl 2): S27-72.
- [8] 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]. 现代实用医学, 2002, 14(3): 160-161.
- [9] Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data[J]. Eur Respir J, 2014, 43(3): 842-851.
- [10] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study[J]. Thorax, 2003, 58(5): 377-382.
- [11] Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia[J]. Eur Respir J, 2003, 21(4): 695-701.
- [12] Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 375-384.
- [13] Espana PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 1249-1256.
- [14] Abers MS, Musher DM. Clinical prediction rules in community-acquired pneumonia: lies, damn lies and statistics[J]. QJM, 2014, 107(7): 595-596.
- [15] 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]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [16] Silamniku-Dalipi Z, Mehmeti H, Dragidella F, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines and high-sensitivity C-reactive protein in periodontitis patients in Kosovo: A pilot study[J]. Open Journal of Stomatology, 2013, 3: 32-38.
- [17] Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates[J]. Crit Care Med, 2002, 30(4): 757-762.
- [18] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(1): 84-93.
- [19] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-654.
- [20] 卫生部流行性感胃诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感胃诊断与治疗指南(2011年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10): 725-734.
- [21] 2009/9/29: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm UCI dCaPI rfcuoidtdt-is.
- [22] 中华医学会重症医学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 960-966.

- [23] Elverdal PL, Svarrer CW, Jorgensen CS, et al. Development and validation of ELISA for detection of antibodies to Legionella pneumophila serogroup 1, 3 and 6 in human sera [J]. J Microbiol Methods, 2011, 86(3): 298-303.
- [24] Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation [J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(3): 506-526.
- [25] Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging Legionella diagnostics for laboratory and outbreak investigations [J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(1): 95-133.
- [26] Kumar S, Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: current status of diagnostic methods [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4): 568-576.
- [27] Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada) [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(4): 492-503.
- [28] 郑爽,康健. 军团病诊断方法研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(2): 134-138.
- [29] 陈宜. 肺炎支原体检测方法的比较分析 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(16): 2002-2003.
- [30] 王森,关伟. 肺炎支原体实验室常见血清学检测方法的临床评价 [J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(8): 916-917.
- [31] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [32] Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients [J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(6): 846-854.
- [33] Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(3): 490-526.
- [34] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.
- [35] Steinbach WJ, Addison RM, McLaughlin L, et al. Prospective Aspergillus galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Pediatr Infect Dis J, 2007, 26(7): 558-564.
- [36] Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, et al. Evaluation of a (1- β)-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(12): 5957-5962.
- [37] Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a) [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4): e22-121.
- [38] extrapulmonary TB in adults and children. 2011, 2011;http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf. WHOAr - tnaatfrasdottarXRMRaftdopa.
- [39] Torres A, Ewig S, Lode H, et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia; European perspective [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(1): 9-29.
- [40] 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.
- [41] 陈旭岩,于学忠,沈洪. 北京地区三级甲等综合医院急诊科成人重症社区获得性肺炎诊治现状和致病原调查 [J]. 中国急救医学, 2013, 33(4): 511-515.
- [42] Musher DM, Thorer AR. Community-acquired pneumonia [J]. N Engl J Med, 2014, 371(17): 1619-1628.
- [43] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T > MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(4): 345-351.
- [44] Teo J, Liew Y, Lee W, et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of beta-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(5): 403-411.
- [45] Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(2): 236-244.
- [46] 邱秀珍,王睿. 严重脓毒症及脓毒性休克患者抗菌药物 PK/PD 特点和优化治疗 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1435-1437.
- [47] Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(6): 761-763.
- [48] Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313(7): 677-686.
- [49] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(3): 242-248.
- [50] NASE-D. 2011. Pharmacology & Pharmacy Corticosteroids and ICU Course of Community Acquired Pneumonia in Egyptian Settings, 2011: 73-81.
- [51] Cheng M, Pan ZY, Yang J, et al. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis [J]. Respir Care, 2014, 59(4): 557-563.
- [52] Nie W, Zhang Y, Cheng J, et al. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47926.
- [53] Gordon CL, Langan K, Charles PG, et al. Pooled human immu-

- noglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass (IgG2) deficiency [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 422-426.
- [54] Oygucu SE, Ozbudak IH, Akcan AB, et al. Effects of high-dose intravenous immunoglobulin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1): 51-55.
- [55] Weeks JN, Boyd KL, Rajam G, et al. Immunotherapy with a combination of intravenous immune globulin and p4 peptide rescues mice from postinfluenza pneumococcal pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5): 2276-2281.
- [56] Krause I, Wu R, Sherer Y, et al. In vitro antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations - a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases [J]. *Transfus Med*, 2002, 12(2): 133-139.
- [57] Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, et al. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis [J]. *Drugs*, 2008, 68(17): 2469-2481.
- [58] Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(9): 1409-1420.
- [59] Granja C, Pova P, Lobo C, et al. The predisposition, infection, response and organ failure (Piro) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53885.
- [60] Nguyen HB, Van Ginkel C, Batech M, et al. Comparison of pre-disposition, insult/infection, response, and organ dysfunction, acute physiology and chronic health Evaluation II, and mortality in emergency department sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 362-369.
- [61] Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, et al. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 456-462.
- [62] Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia [J]. *Thorax*, 2009, 64(7): 587-591.
- [63] Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia [J]. *Ann Emerg Med*, 2008, 52(1): 48-58.
- [64] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia [J]. *Chest*, 2004, 126(4): 1087-1092.
- [65] Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, et al. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia [J]. *Ann Emerg Med*, 2009, 53(5): 633-638.
- [66] Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3594.
- [67] Huang F, Guo J, Zou Z, et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3595.

[收稿日期: 2016-01-20] [本文编辑: 裴俏]