·指南解读·

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 重症社区获得性肺炎管理指南解读

赵铁梅

（中国人民解放军总医院呼吸与危重症医学部，北京 100091）

[摘要] 虽然多个国家制定了社区获得性肺炎诊治指南，也提到了重症社区获得性肺炎（severe community-acquired pneumonia，sCAP）的重症监护病房入住标准及经验性治疗药物选择，但未对 sCAP 的临床热点问题作具体阐述。2023 年欧洲呼吸学会、欧洲重症监护医学学会、欧洲临床微生物和感染性疾病学会和拉丁美洲胸科协会共同为 sCAP 发布了第一份国际指南，针对 sCAP 诊断、抗感染药物应用、器官支持、生物标志物和辅助治疗中的 8 个临床问题，提出了基于证据的临床实践建议。本文通过解读，为临床医师提供指导。

[关键词] 肺炎；重症；指南解读 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.07.001

[中图分类号] R563.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)07-0745-05

社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia，CAP）是常见的呼吸道感染性疾病，大约 40%的 CAP 患者需要住院治疗，其中 9%～23%需要住重症监护病房（intensive care unit，ICU）[1]。重症社区获得性肺炎（severe community-acquired pneumonia，sCAP）的病死率很高。来自西班牙和美国的两项大型研究显示[1-2]，sCAP 患者 ICU 住院期间的病死率为 17%，30 d 病死率为 22%～27%，1 年病死率高达 47%；合并休克、有创机械通气患者 30 d 病死率分别为 25%、30%，同时出现休克并需要有创机械通气患者的病死率高达 38%。虽然多个国家制定了 CAP 诊治指南，但只覆盖了 sCAP 的某些方面，比如，ICU 入住标准及经验性治疗药物选择，没有单独针对 sCAP 的指南发布。因此，欧洲呼吸学会（European Respiratory Society，ERS）、欧洲重症监护医学学会（European Society of Intensive Care Medicine，ESICM）、欧洲临床微生物和感染性疾病学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases，ESCMID）和拉丁美洲胸科协会（Latin American Thoracic Association，ALAT）成立了一个工作组，为 sCAP 制定了第一份国际指南[3]，针对 sCAP 诊断、抗感染药物应用、器官支持、生物标志物和辅助治疗中的 8 个临床问题，提出了基于证据的临床实践建议，给临床医生提供了指导。同时指出，指南中的 sCAP 为入住 ICU 的患者，主要针对出现休克或需要机械通气的患者，除外合并免疫抑制的人群。下面针对主要内容进行解读。

1 指南的证据质量使用 GRADE 方法进行评估

GRADE（grading of recommendations assessment，development and evaluation）系统最主要应用领域是临床实践指南，可以清楚的呈现纳入证据的质量并明确给出推荐意见分级，受到国内外学者最广泛的认可。本指南也使用了 GRADE 方法评估证据的质量和建议的强度，强烈推荐被表述为“我们推荐”，而有条件的推荐被表述为“我们建议”，给临床医生提供了指导。

2 检测诊断

指南建议：如果技术可行，建议针对 sCAP，在使用非标准治疗的抗生素之前，对下呼吸道标本（痰液或气道内吸引物）进行多重聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR），检测病毒和（或）细菌（有条件的推荐，证据质量非常低）。

初始抗生素的选择对 sCAP 至关重要。研究显示，如果初始经验性抗生素使用不适当，与 CAP 的不良预后相关[4]，尤其是针对铜绿假单胞菌和不动杆菌属所致的感染；过度选择广谱抗生素治疗，又会增加药物毒性、抗生素耐药性、继发二重感染，甚至增加死亡风险，间接增加医疗花费[5]。Webb 等[6]

[收稿日期]2023－06－27

[作者简介]赵铁梅（1972－），女，山西平遥人，中国人民解放军总医院主任医师，医学博士，从事肺部感染性疾病、间质性肺疾病诊治研究。

回顾了在医院急诊科治疗的 CAP 患者 1 995 例，39.7%患者接受了广谱抗生素治疗，而实际应用培养、尿抗原、PCR 检测到的多药耐药菌只有 3%；在 2 个未加权的多变量模型中，广谱抗生素的应用与病死率增加相关[比值比(odds ratio，OR)＝3.8，95%*CI*：2.5～5.9，*P*＜0.001]。

常规细菌培养及药敏试验的检测时间需要48～72 h、病毒和非典型病原体的培养也需要特殊的条件，耗时较长；而 PCR 检测 1 d 甚至数小时即可出结果，有助于致病原的快速检测和恰当抗感染药物的及时选择。回顾既往 CAP 的国内外指南[7-9]，sCAP 大多推荐经验性使用 β-内酰胺类(青霉素类/酶抑制剂复合制剂、三代头孢菌素或其酶抑制剂的复合制剂、碳青霉烯类)联合大环内酯类或氟喹诺酮类，基本已经覆盖了 CAP 常见致病原，当疗效欠佳需要升级抗生素治疗(针对常规治疗未覆盖的病原体)或病情改善需要降级为窄谱抗生素时，多重 PCR 检测可以提供相对精准的指导，如有条件，建议使用。

3 抗感染药物应用

3.1 sCAP 初始经验性联合治疗的建议 指南建议：β-内酰胺类药物联合大环内酯类药物，而不是氟喹诺酮类药物，作为 sCAP 患者的经验性抗生素治疗(有条件的推荐，证据质量非常低)。

大环内酯类或氟喹诺酮类是常用的治疗 CAP 的抗感染药物，常常与 β-内酰胺类联合应用治疗 sCAP。在 2019 年美国胸科学会和美国感染疾病学会(American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America，ATS/IDSA)指南中建议，没有铜绿假单胞菌或甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus，MRSA)感染危险因素的 sCAP 应用 β-内酰胺类(氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、头孢噻肟、头孢洛林)联合大环内酯类或呼吸喹诺酮类(左氧氟沙星或莫西沙星)治疗[8]。观察性研究显示，联合大环内酯类或氟喹诺酮类药物都可以降低患者的病死率。Wilson 等[10]回顾性分析了 65 岁以上入住 ICU 的 CAP 患者 1 989 例，44%患者联合使用 β-内酰胺类和氟喹诺酮类，56%患者联合使用了 β-内酰胺类和大环内酯类，结果显示，β-内酰胺类联合氟喹诺酮类治疗组 30 d 病死率为 27%，β-内酰胺联合大环内酯类治疗组 30 d 病死率为 24%，2 组未经调整的 30 d 病死率差异无统计学意义(*P*＝0.110)；在多水平模型中，β-内酰胺类联合氟喹诺酮类虽然与 30 d 病死率没有显著相关性(OR＝1.05，95%*CI*：0.85～1.30)，但使用 β-内酰胺类联合氟喹诺酮类与平均住院时间增加显著相关(发生率比率＝1.30，95%*CI*：1.27～13.30)。基于此原因，指南建议，sCAP 应用 β-内酰胺类药物联合大环内酯类药物，而不是氟喹诺酮类药物，作为 sCAP 住院患者的经验性抗生素选择。不过，到目前为止，尚无头对头的随机对照试验评估大环内酯类或氟喹诺酮类联合 β-内酰胺类经验性治疗 sCAP 的疗效、安全性，需要在将来设计大样本多中心随机对照试验进行进一步研究。

3.2 应用奥司他韦的建议 指南建议：对经 PCR 证实的流感引起的 sCAP 患者使用奥司他韦(有条件的推荐，证据质量非常低)。当没有条件应用 PCR 确诊流感时，建议在流感季节经验性使用奥司他韦(有条件的推荐，证据质量非常低)。

流感病毒是常见的季节性传染病，可以引起肺炎，部分重症患者最终发展为急性呼吸窘迫综合征，甚至出现多脏器功能衰竭导致死亡，早期使用神经氨酸酶抑制剂可以使患者获益。2014 年发表的一项荟萃分析[11]，纳入了全球范围内 2009 年 1 月 2 日—2011 年 3 月 14 日期间入院患者的 78 项研究中的 29 234 例患者的数据，其中 5 103 例患者为 16 岁以上的甲型 H1N1pdm09 流感肺炎危重型，与未接受治疗的患者比较，接受奥司他韦或扎那米韦治疗的危重患者病死率降低(OR＝0.72，95%*CI*：0.56～0.94，*P*＝0.016)；早期应用神经氨酸酶抑制剂治疗(发病后≤2 d)与较晚应用(＞2 d)或未应用药物者比较，危重患者病死率亦降低(OR＝0.62，95%*CI*：0.49～0.77，*P*＜0.001)。回顾我国 2016 年版的 CAP 指南，也有相同推荐[9]：在流感流行季节，对怀疑流感病毒感染的 CAP 患者，推荐常规进行流感病毒抗原或核酸检查，并应积极应用神经氨酸酶抑制剂抗病毒治疗，不必等待流感病原检查结果，即使发病时间超过 48 h 也推荐应用。

3.3 使用耐药病原菌的预测评分指导经验性抗生素的选择 指南建议：根据当地流行病学和之前病原菌的定植情况，结合感染特定病原菌的危险因素进行临床评分，指导经验性抗生素的选择(有条件的推荐，证据质量中等)。

不充分和不必要的抗生素治疗都与不良预后相关。准确预测哪些患者需要覆盖耐药菌、及时开始抗感染治疗是重症感染初始管理的基石，可以降低不适当治疗的发生率，改善患者预后和降低医疗成本。虽然有不少学者研究了可能感染耐药病原菌的危险因素，ATS/IDSA 的 CAP 指南中也描述了

MRSA或铜绿假单胞菌感染的危险因素(既往分离到MRSA或铜绿假单胞菌、近期住院治疗和在最近90 d内接受过静脉抗生素治疗),但通过创建危险预测模型,可以更准确估计多药耐药(multidrug resistant,MDR)细菌感染的风险。Maruyama等[12]进行了一项包括1 089例患者的前瞻性多中心队列研究,根据疾病的严重程度和是否存在MDR病原菌感染的其他危险因素,将肺炎患者分为4组,严重疾病定义为需要机械通气或入住ICU,MDR病原菌感染的危险因素分别为,①过去180 d应用过抗生素治疗;②功能状态差;③近90 d内住院>2 d;④急症入院≥5 d;⑤血液透析;⑥合并免疫抑制。MDR病原菌感染的危险因素为0～1项的肺炎患者(第1组和第3组)按照CAP治疗方案治疗(β-内酰胺类联合大环内酯类),MDR感染病原菌的危险因素≥2项的肺炎患者(第2组和第4组)按照医院获得性肺炎推荐的方案治疗(具有抗假单胞菌活性的β-内酰胺类联合喹诺酮类或氨基糖苷类药物,根据情况可再联合利奈唑胺或万古霉素);结果显示,MDR病原菌感染的危险因素≥2项的患者比危险因素为0～1项的患者更容易携带MDR病原菌(分别为25.8%和5.3%,$P<0.001$);大约84.8%的CAP患者依据上述分组进行了治疗,其中只有2.9%的患者接受了不适当的治疗,从而避免了过度使用广谱抗生素。因此,可以通过进一步研究,根据患者年龄、基础疾病、病情严重程度、MDR菌定植或感染史、以及先期的抗感染治疗情况及当地流行病学等,制定自己的评分系统,预测耐药病原菌发生的风险,指导经验性抗生素的选择。

3.4　有吸入危险因素的sCAP的抗生素选择　指南建议:有吸入危险因素的sCAP采用标准CAP治疗方案,而不采用针对厌氧菌的特异性治疗(未分级,良好实践证据)。

吸入性肺炎常见于高龄、有合并症的患者,并且随着年龄增长发生率增加,合并症以脑血管病、痴呆、神经肌肉疾病为主,这些患者常常容易发生吞咽障碍,导致误吸。厌氧菌曾被认为是吸入性肺炎的主要致病原,但近年来的研究显示,厌氧菌的比例常常被高估。日本一项研究针对CAP的致病原[13],吸入性肺炎组与非吸入性肺炎组比较:金黄色葡萄球菌、克雷伯菌属和大肠埃希菌检出率较高,肺炎球菌和流感嗜血杆菌检出率较低,拟杆菌属、普雷沃菌属、梭杆菌属等厌氧菌检出率2组均很低且差异无统计学意义。目前针对有合并症的住院患者的大多数标准抗生素方案(β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂的合剂、碳青霉烯类和莫西沙星)都可以同时覆盖厌氧菌,因此不需要特异针对厌氧菌再使用其他抗感染药物。

4　器官支持

指南建议:对于急性低氧性呼吸衰竭不需要立即插管的sCAP患者,使用经鼻高流量湿化氧疗(high-flow nasal oxygen,HFNO)代替常规氧疗(有条件推荐,证据质量非常低);无论是否已经使用HFNO,无创机械通气(non-invasive mechanical ventilation,NIV)可能是某些持续性低氧性呼吸衰竭患者的一种选择(有条件推荐,证据质量低)。

NIV可以改善患者通气和换气功能,解决低氧和高碳酸血症,缓解呼吸肌疲劳,广泛应用于Ⅱ型和Ⅰ型急慢性呼吸衰竭患者,在临床应用时间较长。近年来HFNO作为一种新的呼吸支持技术在临床得到广泛应用,与NIV相比,HFNO通过鼻塞进行氧疗,具有很好的舒适性。通过吸入高流量气体产生一定水平的呼气末正压、冲刷上呼吸道生理死腔、恒温恒湿的气体维持黏液纤毛清除系统功能、降低上气道阻力和呼吸功,改善患者换气和部分通气功能,适用于单纯低氧性呼吸衰竭的患者[14]。2015年发表在《新英格兰医学杂志》的一项多中心、开放标签的随机对照临床试验[15],将没有高碳酸血症的急性低氧性呼吸衰竭的患者随机分配到接受HFNO、应用面罩的标准氧疗和无创机械通气组,结果显示,HFNO的插管率为38%(40/106),标准氧疗组为47%(44/94),无创机械通气组为50%(55/110),$P=0.180$;标准氧疗与HFNO比较90 d时死亡的风险比为2.01(95%*CI*:1.01～3.99,$P=0.046$),使用NIV与HFNO相比死亡的风险比为2.50(95%*CI*:1.31～4.78,$P=0.006$)。虽然上述研究提示HFNO的死亡风险较低,但根据现有证据,sCAP患者选择NIV还是HFNO更优尚不明确。建议主要表现为低氧血症、不需要增加呼吸功的患者使用HFNO;对通气不足或呼吸功增加的患者使用NIV。

5　生物标志物

指南建议:使用降钙素原(procalcitonin,PCT)做指导,从而减少sCAP患者抗生素治疗时间(有条件的推荐,证据质量低)。

抗生素疗程过长不仅导致细菌耐药产生,也增加药物相关不良反应。PCT是细菌感染较为特异的炎症标志物,可用于指导抗菌药物启用和停药,从

而缩短抗菌药物使用时间、降低病死率、减少药物相关不良反应。一项关于下呼吸道感染的 Cochrane 综述研究了 12 个国家/地区的 26 项符合条件的随机对照临床试验，共 6 708 例患者，应用 PCT 指导治疗的病死率与对照组相比显著降低[2 组分别为 8.6%（286/3 336）和 10.0%（336/3 372），$P=0.037$]；PCT 指导组与对照组相比抗生素暴露时间减少了 2.4 d（2 组分别为 5.7 d 和 8.1 d，$P<0.001$），抗生素相关不良反应也明显降低（2 组分别为16.3%和 22.1%，$P<0.001$）[16]。de Jong 等[17]在荷兰 15 家医院进行了一项前瞻性、多中心、随机对照、开放标签干预试验研究，入组了1 575例入住 ICU 的患者，对照组抗生素治疗的中位持续时间为 9.3 d，PCT 指导组为 7.5 d（$P<0.001$）；PCT 指导组病死率较对照组降低（2 组分别为 19.6% 和 25.0%，$P=0.012$）。但指南也指出 PCT 的应用必须结合临床症状是否稳定一起综合考虑，如果临床症状稳定且抗生素治疗时间已经为 5～7 d，可以不再进行 PCT 监测。

6 辅助治疗

指南建议：对于 sCAP 患者，出现休克时建议使用糖皮质激素（有条件的推荐，证据质量低）。该建议不适用于病毒性 sCAP（流感、严重急性呼吸综合征和中东呼吸综合征）、未控制的糖尿病和因其他原因接受糖皮质激素治疗的患者。

宿主的炎症反应是决定重症 CAP 预后的关键因素，可以清除病原微生物控制感染，而过度的炎症反应反过来也会对宿主造成损害，导致死亡。糖皮质激素作为最有效的抗炎药，不仅可以控制过度的炎症反应，还可以改善严重 CAP 引发的肾上腺功能不全，但有发生二重感染、上消化道出血、高血糖等不良反应。因此，全身性糖皮质激素治疗能否改善 sCAP 患者的预后和安全性成为目前最具争议的话题。sCAP 患者是否能从辅助性糖皮质激素治疗中获益一直是一个争论已久的问题，不同文献报道的证据相互矛盾。2019 年的一项荟萃分析，纳入了 2018 年 1 月之前所有糖皮质激素治疗 sCAP 的相关随机对照临床试验，对 10 项临床试验 665 例患者进行了分析，显示糖皮质激素治疗 sCAP 可以降低全因病死率、感染性休克发生率和机械通气需求而不增加不良事件风险；同时亚组分析发现低剂量（≤86 mg）并适当延长维持时间（>5 d）的病死率更低[18]。Meduri 等[19]进行了一项大样本的随机对照临床试验，入组了 584 例 sCAP 患者，应用甲泼尼龙组（40 mg/d 应用 7 d，20 mg/d 应用 7 d，12 mg/d 应用 3 d，4 mg/d 应用 3 d，共 20 d）和对照组相比，60 d 病死率差异无统计学意义（2 组分别为 16% 和 18%；调整后的 OR=0.9，95%*CI*：0.57～1.40，$P=0.630$），结论为延长激素使用时间患者未获益。基于上述研究，指南建议 sCAP 患者出现休克时使用糖皮质激素，并推荐甲泼尼龙剂量为 0.5 mg·kg^{-1}·12 h^{-1}，持续 5 d。但是，糖皮质激素的最佳应用时机、剂量和疗程尚需进一步继续探索。

7 小 结

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 共同发布的 sCAP 管理指南，可以使这些患者从具体建议中获益。因为当前的认知尚存在不足，还有问题需要进一步研究。

[参考文献]

[1] Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, et al. The burden of community-acquired pneumonia requiring admission to ICU in the United States[J]. Chest, 2020, 158(3): 1008－1016.

[2] Ferrer M, Travierso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191721.

[3] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2023, 49(6): 615－632.

[4] Oster G, Berger A, Edelsberg J, et al. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality[J]. J Med Econ, 2013, 16(6): 809－819.

[5] Jones BE, Ying J, Stevens V, et al. Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(4): 552－560.

[6] Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, et al. Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study[J]. Eur Respir J, 2019, 54(1): 1900057.

[7] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Joint taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, (Suppl 6): E1－E59.

[8] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. Am J

Respir Crit Care Med,2019,200(7):e45－e67.

[9] 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.

[10] Wilson BZ,Anzueto A,Restrepo MI,et al. Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia[J]. Crit Care Med,2012,40(8):2310－2314.

[11] Muthuri SG,Venkatesan S,Myles PR,et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data[J]. Lancet Respir Med,2014,2(5):395－404.

[12] Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al. A therapeutic strategy for all pneumonia patients: A 3-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy[J]. Clin Infect Dis,2019,68(7):1080－1088.

[13] Suzuki J,Ikeda R,Kato K,et al. Characteristics of aspiration pneumonia patients in acute care hospitals: A multicenter, retrospective survey in Northern Japan[J]. PLoS One,2021,16(7):e0254261.

[14] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组,中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会.成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(2): 83－91.

[15] 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.

[16] Schuetz P,Wirz Y,Sager R,et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. Cochrane Database Syst Rev,2017,10(10):CD007498.

[17] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled,open-label trial[J]. Lancet Infect Dis, 2016,16(7):819－827.

[18] Jiang S, Liu T, Hu Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(26):e16239.

[19] Meduri GU, Shih MC, Bridges L, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia [J]. Intensive Care Med,2022,48(8):1009－1023.

(本文编辑:赵丽洁)