

重症感染 2023 年研究进展

肖月茗, 刘 娇

上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科, 上海 201800

【摘要】 重症感染是重症医学监护科经久不衰的热点话题。2023 年, 多项大型临床研究在新型冠状病毒、社区获得性肺炎以及脓毒症领域的预防、识别及管理方面都提供了最新的指导意见。本文将从以上三个角度对 2023 年重症感染的最新进展做出总结与分析, 旨在为该领域的临床工作提供紧跟时代发展的实践帮助。

【关键词】 重症感染; 新型冠状病毒感染; 社区获得性肺炎; 脓毒症

【中图分类号】 R563

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)04-0025-04

Research progress on severe infections in 2023 XIAO Yue-ming, LIU Jiao *Department of Intensive Care Medicine, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201800, China*

【Corresponding author】 LIU Jiao

【Abstract】 Severe infections are the long-lasting hot topic in the intensive care unit. In 2023, multiple large clinical trials have provided up-to-date guidances concerning prevention, diagnosis, and management of COVID-19, community-acquired pneumonia and sepsis. This review will summarize and analyze the latest progress in severe infections in 2023 from above three perspectives. It aims to provide practical assistance that keeps pace with the development of the times in clinical work in this field.

【Key words】 Severe infections; Coronavirus infection; Community-acquired pneumonia; Sepsis

重症感染是指感染引起人体内免疫反应失调, 引发器官功能衰竭的临床综合征^[1]。因其高死亡率的特点, 重症感染的预防与治疗尤为重要。典型疾病包括新型冠状病毒肺炎相关感染、社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 以及脓毒症。本文旨在从疾病角度出发, 对 2023 年重症感染领域最新的研究进展进行综述。

1 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 相关感染

COVID-19 是全球重大公共卫生安全事件。国际卫生组织的数据显示, 自首例确诊以来, 截止 2024 年 5 月, 全球报告病例已超过 7.7 亿。在新冠

大流行进入稳定期后, 新型冠状病毒相关感染由此成为了研究热点。

1.1 新型冠状病毒感染相关细菌、病毒感染 一项在巴西开展的病例报告研究发现, 肥胖、心力衰竭、使用机械通气、导尿管及既往 β -内酰胺类药物使用史为新冠合并多重耐药革兰阳性菌 (MDR-GNB) 感染的风险因素; 与对照组相比, 新冠合并耐药革兰氏阴性菌感染患者的死亡率显著上升, 达到 68.6%^[2]。一项在西班牙开展的回顾性研究则发现, 在因感染 COVID-19 住院的 208166 例患者中, 合并细菌感染的发生率为 2.3%, 其主要的风险因

- [3] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11):1181-1247.
- [4] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):18.
- [5] Yu Y, Li Y, Zhang Z, et al. A bibliometric analysis using VOSviewer of publications on COVID-19 [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(13):816.
- [6] Liu YX, Wang LH, Zhu C, et al. A comparative bibliometric analysis of Omicron and Delta variants during the COVID-19 pandemic[J]. *Ann Palliat Med*, 2023, 12(1):60-69.
- [7] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3):e209-e218.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.

- [9] Liu C, Zhou Y, Tu Q, et al. Alpha-linolenic acid pretreatment alleviates NETs-induced alveolar macrophage pyroptosis by inhibiting pyrin inflammasome activation in a mouse model of sepsis-induced ALI/ARDS[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1146612.
- [10] Xiong S, Hong Z, Huang LS, et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7):3684-3698.
- [11] Hariri L, Hardin CC. Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2):182-183.
- [12] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358):1145-1156.
- [13] Zhang Z, Navarese EP, Zheng B, et al. Analytics with artificial intelligence to advance the treatment of acute respiratory distress syndrome[J]. *J Evid Based Med*, 2020, 13(4):301-312.

(收稿日期: 2024-06-02; 修回日期: 2024-06-10)

(本文编辑: 侯晓林)

素包括器衰竭、肥胖及男性;此外,合并细菌感染显著增加了患者的住院死亡率与 ICU 死亡率^[3]。一项系统性 Meta 分析纳入了 148 项研究,在 362976 例新冠患者中,合并细菌感染的患病率达到 5.3%,继发细菌感染的患病率则为 18.4%。而在细菌感染中,60.8% 的病例对抗生素耐药^[4]。同时,该研究还分析了不同菌种的耐药情况。其中假单胞菌属、克雷伯氏菌属、大肠杆菌属、不动杆菌属以及肠杆菌属都表现出对碳青霉烯类抗生素的耐药性,足以体现出新冠病毒感染相关的细菌感染给临床治疗带来了极大的挑战。

1.2 新型冠状病毒感染相关真菌感染

1.2.1 COVID-19 相关性肺曲霉病 (coronavirus-associated pulmonary aspergillosis, CAPA) 除细菌感染外,在新冠患者中真菌感染也十分常见。2021 年 3 月,欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组将重症流感与 COVID-19 划分为定义侵袭性曲霉病的宿主因素之一^[5]。而后欧洲医学真菌学联盟与国际人类和动物真菌学会则提出 CAPA 的定义,即在新型冠状病毒感染后近期内出现的侵袭性肺曲霉病^[6]。同年, Bartoletti 等评估了侵袭性肺曲霉病在重症新冠并行气管插管的患者中的发病情况,发现罹患 CAPA 显著增加了患者入 ICU 后 30 天死亡率^[7]。一项多国家多中心的观察性研究同样发现, CAPA 使 ICU 患者的预估 90 天生存率发生显著改变,在未确诊 CAPA 的病例中为 57%,在确诊病例中则下降为 29%^[8]。

在 CAPA 的诊断上,一项尸检研究指出支气管镜灌洗液中半乳甘露聚糖的检测对病毒相关性肺曲霉病的灵敏性最高;与流感病例相似,其最主要的组织学表现为真菌生长受阻^[9]。

1.2.2 COVID-19 相关肺曲霉病 (COVID-19 associated mucormycosis, CAM) 除了曲霉菌之外, CAM 也值得关注。在第二波新冠疫情期间, CAM 在印度出现异常的高发病率,提示环境因素参与了发病过程^[10]。一项多中心的前瞻性研究纳入了 2567 例新冠患者,其中 47 例确诊为 CAM,死亡 11 例 (23.4%)^[11]。此外, Muthu 等进行的病例对照研究发现累积激素剂量、锌补充、糖尿病、酮症酸中毒

以及居住环境等多种因素与 CAM 的发病有显著关联,强调应在新冠治疗中注意药物合理使用以及血糖控制,做到有效预防^[12]。

2 CAP

CAP 依旧是重症感染的热点话题。一项国家性的 CAP 监测研究在 2009 年 1 月至 2020 年 12 期间纳入了 18807 例 CAP 患者,对不同年龄阶段的患者的感染情况进行了分析^[13]。该研究发现,在重症 CAP (severe community-acquired pneumonia, SCAP) 患者中合并感染占 23.71%,以病毒细菌合并感染为主 (12.33%)。不同年龄组中发病率最高的合并感染也不尽相同:在儿童组中是呼吸道合胞病毒与人类鼻病毒,在青少年与成人组中为肺炎链球菌与流感嗜血杆菌,在老年群体中则为肺炎克雷伯氏菌与铜绿假单胞菌。此外,在新冠流行后病原体检测阳性率也发生了显著变化。除呼吸道合胞病毒外,其余病毒病原体的阳性率均显著降低;细菌中则只有肺炎克雷伯氏菌与铜绿假单胞菌显著上升。这项研究为新冠病毒感染爆发后 CAP 流行病学的改变给予了数据支撑,为临床中不同年龄段的患者 CAP 的预防、诊断与治疗提供了可供参考的方向。

此外,皮质类固醇在 CAP 治疗中的应用也在 2023 年进行了更新。一项 2019 年的 Meta 分析指出,在治疗 SCAP 时,辅助使用皮质类固醇可在不增加不良反应风险的前提下,降低全因死亡率、脓毒性休克发生率和机械通气需求;同时,低剂量 (≤ 86 mg/天)、长期 (>5 天) 的皮质类固醇注射作为维持剂量也可在预防 SCAP 发生中起到保护性作用^[14]。Bergmann 等在 2023 年发表的一项荟萃分析进一步强调了皮质类固醇的治疗优势。相较于对照组,试验组的 30 天全因死亡率显著下降 (6.15% vs 9.06%),且有效降低了急性呼吸窘迫综合征的发生率,缩短了临床稳定所需的时间^[15]。然而,应用皮质类固醇进行辅助治疗将导致高血糖发生的风险升高^[15]。在 2023 年由欧洲呼吸协会、欧洲危重症协会、欧洲临床与感染性疾病协会和拉丁美洲胸科协会共同发布的 SCAP 管理指南中明确了对于出现休克的 SCAP 患者建议使用皮质类固醇进行治疗,但不适用于包括流感、严重急性呼吸综合征和中东呼吸综合征在内的病毒诱发的 SCAP 以及控制不良的糖尿病患者;推荐给药剂量为甲泼尼龙 0.5 mg/kg,每 12 小时,持续给药 5 天^[16]。

3 脓毒症

3.1 脓毒症的预防 多项研究结果提示有 40% 的脓毒症和脓毒性休克是由血流感染引起的^[17],因此,如何预防及管理血流感染是减少脓毒症发病率

【基金项目】国家自然科学基金资助项目 (编号:82172154)

【通讯作者简介】刘娇,女,博士,主任医师,博士生导师。中国医师协会重症医学医师分会青年委员会副主任委员,上海市医学会危重病专科分会/感染与化疗分会委员兼秘书,中华医学会感染与化疗分会青年委员,上海市医师协会重症医学医师分会委员。主要研究方向:脓毒症器官功能障碍损伤与修复。

的有效途径之一。

一项关注成人医院获得性血流感染的前瞻性队列研究指出,最常见的血流感染来源于肺炎与血管内导管,最常见的病原体包括革兰氏阴性菌,碳青霉烯类耐药菌以及其他难治性耐药菌^[18]。抗生素耐药往往延缓了患者获得及时、充分的抗生素治疗,仅有 52.5% 的患者在 24 小时内接受了足量的抗生素治疗。此外,医院获得性血流感染死亡率达到 37.1%,而在出院后 28 天的患者生存率仅为 16.1%^[18]。以上数据足以证明,对于凶险的医院获得性血流感染,需要及时从源头进行管控,通过尽早足量的抗生素治疗改善其预后。

选择性消化道去污 (selective digestive decontamination, SDD) 是指针对具有院内感染风险的患者在进入 ICU 的前 4 天内,在消化道使用局部的、不可吸收的抗菌药物,结合系统性抗生素给药进行预防性治疗^[19]。一项为期 21 年的单中心纵向研究发现, SDD 的应用并未影响 ICU 水平的耐药微生物的阳性率,但随着时间推移,背景耐药率有所上升^[20]。一项纳入了 5982 例患者的随机临床试验发现, SDD 在接受气管插管患者中的应用有降低院内死亡率趋势^[21]。Hammond 等进行的荟萃分析也得出相同结论: 30 项随机临床试验的数据证实,与标准治疗相比, SDD 能够显著降低患者的住院死亡率 (RR = 0.91, 95% CI: 0.82 ~ 0.99); 同时, SDD 与降低呼吸机相关肺炎以及 ICU 获得性菌血症都呈显著正相关^[22]。综上, SDD 可以同时对内源性 & 外源性感染进行预防性控制,在不增加耐药微生物的情况下,能一定程度上降低患者死亡率,是治疗感染的有效措施。

3.2 脓毒症的治疗 除病因控制之外, 2023 年还有多项研究针对脓毒症患者的治疗从药物种类、给药方式的角度上进行了探索。一项在脓毒症患者中美罗培南给药方式的国际性随机临床试验发现,相较于间歇性给药,连续性给药并未改善患者的死亡率以及 28 天出现泛耐药或广泛耐药细菌,两组的 90 天死亡率都达到了 42%^[23]。

维生素 C 是一种强有力的抗氧化剂,并且参与了许多生物合成酶的产生。作为一种易获取、价格低廉的药物,许多学者对其在脓毒症治疗中的作用表现出极大的兴趣,然而近期多项临床试验并未得出积极的结论。在美国进行的一项多中心随机双盲临床试验中发现,在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的患者中,在 96 小时内每 6 小时维生素 C 输注尽管在一定程度上降低了患者的 28 天死亡率,但对于患者的器官功能损伤及炎症和血管内

皮损伤标记物并无显著缓解作用^[24]。随后, Fujii 等开展了一项多中心的随机临床试验,发现在脓毒症休克的患者中,静脉给予维生素 C、氢化可的松与维生素 B1 治疗相较于氢化可的松单药治疗并不能显著改善患者的生存与不使用血管加压素的时间^[25]。同时,三药联合治疗反而对患者长期的认知、心理及社会功能有潜在危害^[26]。一项纳入了 18 项随机临床试验的荟萃分析发现,维生素 C 治疗尽管能够改善患者的 SOFA 评分,减少血管加压素的使用时间,但并不能降低短期死亡率,甚至会导致不良反应发生率的上升^[27]。在接受血管加压素治疗的脓毒症患者中,联合使用维生素 C 反而升高了其死亡以及发生持续性器官衰竭的风险^[28]。

以上几项针对维生素 C 在脓毒症中的疗效展开的大型临床试验在研究人群、干预方式与主要结局的设置上都存在一定差别,但均未得到阳性结论。考虑到脓毒症的病理生理及临床表现都存在较高的异质性,后续的研究应对研究人群进行更进一步的划分。介于维生素 C 抗氧化能力的特性,可以选择炎症反应水平较高或血管内皮损伤情况更为严重的亚组人群作为研究对象,或能得到更好的疗效。

此外,脓毒症患者还是侵袭性念珠菌病的高风险人群。然而 Bloos 等开展的一项多中心随机临床对照试验发现,在脓毒症患者中,由血清 (1→3)- β -D 葡聚糖指导的抗真菌治疗并不能降低其 28 天死亡率^[29]。

综上, 2023 年重症感染领域的重要研究集中在新冠相关性感染,社区获得性肺炎以及脓毒症三个疾病,强调了在新冠稳定期,对于新冠患者需要加强相关合并感染的预防、早期识别及干预;应全面了解新冠疫情后的社区获得性肺炎的病原谱变化,对不同年龄阶段的患者采取不同种类抗生素的治疗,适当联合皮质类固醇改善患者预后;同时,还应注意对于血流感染患者进行早期、足量抗生素治疗,考虑预防性应用 SDD,以期从源头降低脓毒症的发生,提高患者生存率。此外,维生素 C 在脓毒症中的疗效还需进一步研究证实,在临床中应审慎对待。最后,血清 (1→3)- β -D 葡聚糖指导的抗真菌治疗并未获益,因此对于脓毒症患者的经验性抗真菌治疗还需多维度考量。

【参考文献】

- [1] 安爽, 杨见林, 姜丽丽, 等. 重症感染患者发病的免疫机制和免疫靶向治疗策略[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19): 4861-4863.
- [2] De Souza GH de A, De Oliveira AR, Dos Santos Barbosa M, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients with COVID-

- 19: An epidemiological and clinical study[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2023, 16(8): 1184-1192.
- [3] López-Herrero R, Sánchez-de Prada L, Tamayo-Velasco A, et al. Epidemiology of bacterial co-infections and risk factors in COVID-19-hospitalized patients in Spain: a nationwide study[J]. *European Journal of Public Health*, 2023, 33(4): 675-681.
- [4] Langford BJ, So M, Simeonova M, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Microbe*, Elsevier, 2023, 4(3): e179-e191.
- [5] Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases; Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 72(Supplement_2): S121-S127.
- [6] Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, Elsevier, 2021, 21(6): e149-e162.
- [7] Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study [J]. *Clinical Infectious Diseases; An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2021, 73(11): e3606-e3614.
- [8] Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, Elsevier, 2022, 28(4): 580-587.
- [9] Vanderbeke L, Jacobs C, Feys S, et al. A pathology-based case series of influenza and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the proof is in the tissue[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023, 208(3): 301-311.
- [10] Tayabali K, Pothiwalla H, Narayanan S. Epidemiology of COVID-19-associated mucormycosis[J]. *Current Fungal Infection Reports*, 2023: 1-20.
- [11] Selarka L, Sharma S, Saini D, et al. Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India[J]. *Mycoses*, 2021, 64(10): 1253-1260.
- [12] Muthu V, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter case-control study of COVID-19-associated mucormycosis outbreak, India [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2023, 29(1): 8-19.
- [13] Liu YN, Zhang YF, Xu Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study[J]. *The Lancet. Microbe*, 2023, 4(5): e330-e339.
- [14] 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*, 2019, 98(26): e16239.
- [15] Bergmann F, Pracher L, Sawodny R, et al. Efficacy and safety of corticosteroid therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis and meta-regression of randomized, controlled trials[J]. *Clinical Infectious Diseases; An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2023, 77(12): 1704-1713.
- [16] 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 Medicine*, 2023, 49(6): 615-632.
- [17] Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement [J]. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(2): 266-284.
- [18] Alexis T, Niccolò B, Quentin S, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study[J]. *Intensive care medicine*, *Intensive Care Med*, 2023, 49(2): 178-190.
- [19] Plantinga NL, Bonten MJ. Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs[J]. *Critical Care*, 2015, 19(1): 259.
- [20] Buitinck S, Jansen R, Rijkenberg S, et al. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study [J]. *Critical Care (London, England)*, 2019, 23(1): 208.
- [21] SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Myburgh JA, Seppelt IM, et al. Effect of selective decontamination of the digestive tract on hospital mortality in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(19): 1911-1921.
- [22] Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, et al. association between selective decontamination of the digestive tract and in-hospital mortality in intensive care unit patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2022, 328(19): 1922-1934.
- [23] Monti G, Bradic N, Marzaroli M, et al. Continuous vs intermittent meropenem administration in critically ill patients with sepsis: the MERCY randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(2): 141-151.
- [24] Fowler AA III, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin c infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1261-1270.
- [25] Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin c, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(5): 423-431.
- [26] Williams Roberson S, Nwosu S, Collar EM, et al. Association of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone infusion with long-term cognitive, psychological, and functional outcomes in sepsis survivors: a secondary analysis of the vitamin c, thiamine, and steroids in sepsis randomized clinical trial[J]. *JAMA network open*, 2023, 6(2): e230380.
- [27] Liang B, Su J, Shao H, et al. The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Critical Care (London, England)*, 2023, 27(1): 109.
- [28] Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(25): 2387-2398.
- [29] Bloos F, Held J, Kluge S, et al. (1→3)-β-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial [J]. *Intensive Care Medicine*, 2022, 48(7): 865-875.

(收稿日期:2024-05-27;修回日期:2024-06-03)

(本文编辑:侯晓林)