

心内直视术后感染的监测指标进展

唐 宁 综述, 蒋迎九[△]审校(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

【关键词】 心内直视术; 术后感染; 降钙素原; 抗生素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.21.034 文章编号: A 文章编号: 1672-9455(2011)21-2624-03

因为顾虑心内直视术后严重感染并发症的发生, 术后抗生素的预防性使用存在过长时间滥用现象。体外循环(CPB)围术期抗菌素的使用需要更好的感染监测指标作指导。本文对心内直视术围术期感染预测指标研究进展进行综述, 强调以降钙素原(PCT)作为感染监测指标指导 CPB 心内直视术后抗生素的预防性使用, 可以减少抗生素的不恰当应用。

1 心内直视术后感染与抗生素预防性应用现状

尽管心内直视术多为无菌手术, 并且术后均使用抗生素预防感染, 但感染仍为术后最常见的并发症之一, 其发生率高达 0.8%~11%^[1-2]。心内直视术后常见的感染部位包括呼吸道、手术切口及纵隔、心内膜、胃肠道等。与一般的外科手术相比, 心内直视术有引发术后感染的更多危险因素, 如手术环节多、手术时间长、术前肺淤血、CPB 降低机体免疫力、心脏大血管及血液在空气中的暴露、各种人造异物的植入、有创监测管道的留置等。

由于心内直视术后严重感染易致呼吸、循环衰竭, 病死率高, 故术后抗生素的预防性使用一直备受关注^[3-4]。当前对 CPB 心内直视术后抗生素的应用问题争论的不是是否应用, 而是预防性使用的持续时间^[3]。美国卫生药学会《外科感染预防指南》和我国卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》均有明确建议, 即术后抗生素应用不宜超过 72 h, 但若患者存在有明显感染高危因素, 或应用人工植人物, 或术前已发生细菌污染等情况, 应用时间可适当延长; 美国胸科学会推荐的预防用药时间则是术后 24~48 h; 而以循证医学为依据美国胸科医生经验指南更明确推荐心脏术后预防用药应时间为 48 h^[3]。但在临床实际应用中, 很多医生由于担心发生严重感染并发症, 所以在 CPB 心内直视术后趋向于较长时间应用抗生素^[3]。国内景莉等^[5]对 CPB 围术期抗生素应用的调查研究显示术后抗生素应用疗程差异较大, 1~15 d 不等, 但平均仍达 9 d, 其中用药 7 d 以上的占 95%。安毛毛等^[6]所作的相关研究显示 CPB 术后抗生素应用疗程 1~10 d, 7 d 以上的仍占 4.46%。而同样有大量的研究表明, 延长抗生素的预防性应用时间并不会降低体外循环心内直视术后感染的发生率, 反而可能导致二重感染或耐药菌株出现等不良后果^[7-10]。

可见, CPB 心内直视术后不恰当地过长时间使用抗生素预防感染, 在临床上并非极个别现象, 而鉴于术后发生严重感染并发症对患者预后康复的不良影响, 由此导致的医生顾虑也并非毫无道理。由于心内直视术后早期可能并没有直接的细菌学感染证据(明确的感染部位及致病菌), 因此临床医生需要较为敏感特异的感染监测指标, 指导调整 CPB 心内直视术后抗生素的恰当应用, 实现预防感染的目的并避免不良后果的

发生。

2 心内直视术后感染的监测指标

2.1 体温与血常规检查

临床医生延长 CPB 心内直视术后预防性抗生素使用时间的依据是患者术后的异常体温与血常规检查。

心内直视术后发热的原因远较其他外科手术复杂, 除感染因素外, 许多非感染因素亦可导致术后发热且更为多见。最常见的有 CPB 引起的反应性发热、心包切开后综合征、再灌注后综合征及药物热。CPB 引起的反应性发热是心内直视术后早期的一种生理性反应, 是由于术中体外循环转机、血液降温与复温、全身麻醉致体温调节中枢功能紊乱等原因引起, 属于非致热原性被动性体温升高, 有学者研究显示心内直视术后体温于 24 h 内明显升高(38.27 ± 0.99)°C, 随后逐渐恢复正常^[11]。对于此种原因引起的发热, 使用抗生素治疗是无效的, 物理降温才是最有效的治疗选择。心包切开后综合征、再灌注后综合征等非感染性发热的临床特点为: 术后 7~14 d 开始的低-中度发热; 血白细胞计数正常或升高, 但中性粒细胞比例常低于 80%; 全身情况良好, 无感染中毒表现, 缺乏局部或全身感染的客观依据。对于这种发热, 使用抗生素治疗同样是无效的, 使用阿司匹林等解热镇痛药的效果良好。可见, CPB 心内直视术后发热常常可以由非感染因素引起, 而对此类发热, 治疗需考虑选用解热镇痛药或物理降温, 而不是抗生素治疗^[10]。同时亦有研究认为 CPB 术后早期感染与发热之间并无绝对的相关关系^[12]。因此单纯根据体温升高决定心内直视术后是否继续预防性地使用抗生素, 显然是不合理的。

现代医学最重要的发现之一就是感染性疾病可导致血液学检测异常, 细菌和病毒感染是血液系统发生变化的最常见原因。细菌感染时单核-巨噬细胞被激活并释放出集落刺激因子(CSF)和白细胞介素-1(IL-1), 前者能加速骨髓中中性粒细胞的分化与成熟, 后者能动员骨髓中的白细胞进入血液循环中, 故其典型所见为中性粒细胞增多和核左移。病毒感染时患者的单核-巨噬细胞并不释放 IL-1, 其干扰素- γ (IFN- γ)水平的升高反而抑制了 IL-1、CSF 反应的发生, 故病毒感染时粒细胞不增反减, 并常有淋巴细胞增多。感染引发的血液学方面的改变是如此恒定和具有特异性, 以致可以根据血液学表现而确定或怀疑某一感染的存在, 故而今天人们已将血常规作为最常用的感染检验手段。目前临床上也主要以血常规来指导 CPB 心内直视术后抗生素的预防性应用。但很多研究显示, CPB 心内直视术可触发全身炎症反应综合征(SIRS)^[13-14]。在 CPB 炎症反应中中性粒细胞是主要的炎症细胞, CPB 中白细胞会被激活, CPB 后有多种因素可以激活以中性粒细胞为主的炎症细

[△] 通讯作者, E-mail: jiangyinjiu@yahoo.com.cn.

胞,使白细胞及中性粒细胞显著增高并于术后较长时间不能恢复正常。有文献显示白细胞及中性粒细胞于 CPB 术后 2 h 及 24 h 较术前明显升高,术后 7 d 仍未完全恢复正常^[15]。CPB 心内直视术后白细胞及其分类的正常值一直未能确定。由此可见 CPB 心内直视术后白细胞及中性粒细胞明显增多,是在补体介导的免疫或非免疫过程中被激活的结果,并非完全由感染引起,而且术后恢复到正常的时间较长,因此以血常规异常指导 CPB 心内直视术后抗生素的预防性应用,显然会导致术后抗生素预防性应用时间的不恰当延长。

由此可见,单纯因发热或血象升高而延长 CPB 心内直视术后抗生素预防性应用时间,是不恰当的。因此除体温及血常规外,有必要寻找更为理想的感染监测指标来指导 CPB 心内直视术后抗生素的预防性应用。

2.2 C 反应蛋白(CRP) 在急性感染的诊断中,CRP 是除血象以外的另一种最常用的指标。它是一种急性时相反应蛋白,是组织损伤的一种非特异性的反应产物。各种病因,如病毒或细菌感染、创伤、肿瘤、心肌梗死、免疫复合物沉积等因素都可导致组织损伤,在损伤的急性期,肝脏合成的血浆蛋白会明显增加,CRP 便是其中最显著的一种。心内直视术后感染、创伤、心肌缺血、心律失常、心力衰竭及 SIRS 等多种因素均可导致组织损伤,并使 CRP 合成增多^[16-17],因此 CRP 作为 CPB 术后感染的监测指标,特异性较差。

2.3 PCT PCT 是由含 141 个氨基酸残基的 PCT 前体切除头部后转变而来的糖蛋白,它具有 116 个氨基酸、相对分子质量为 13×10^3 。自 1993 年 Assicot 等首次报道血清 PCT 水平与细菌感染有关以来,大量研究表明,PCT 是诊断细菌性感染,预测其病情与预后良好生物标记物^[18-19]。PCT 包含 3 个部分:N 端为含 57 个氨基酸的肽链,称为氨基酸降钙素原;中间部分是含 33 个氨基酸残基的小分子肽段,为不成熟的降钙素;C 端为含 21 个氨基酸,称为降钙素羧基端肽。正常情况下由甲状腺 C 细胞分泌并生成降钙素,在严重细菌感染等引起全身炎症反应时,可由甲状腺外组织产生,细菌内毒素是诱导 PCT 产生的主要原因。迄今为止尚未确定 PCT 排出的特定途径,经肾排出的很少。PCT 无激素活性,半衰期约为 20~24 h,在体内、外稳定性好。

健康成人血清中的 PCT 含量极微小,正常的临床检测值应低于 0.05 ng/mL。血清 PCT 浓度在细菌感染时显著升高。目前有学者认为 PCT 检测值达到 0.5 ng/mL 是感染性疾病诊断的鉴定值,而严重细菌感染及脓毒症时血清 PCT 浓度甚至可升至 500 ng/mL^[20]。2001 年国际脓毒症会议已将 PCT 作为脓毒症诊断指标之一^[21]。

由于外周血白细胞计数和分类的结果受诸多因素影响,对细菌感染诊断的特异性和敏感性都有一定的局限性。国内外许多学者认为血清 PCT 作为细菌感染的诊断指标,其诊断作用优于外周血白细胞计数和分类^[22],而且以 PCT 作为指导抗生素应用的指标,可安全、显著地减少抗生素的滥用^[23]。Mirjam 等^[24]对 PCT 在细菌感染的病情判断和治疗指导中的临床意义问题作了较为深入的研究,其研究设计中根据 PCT 值大小,确定抗生素的使用:当患者血清 PCT 值低于 0.1 ng/mL 时,认为肯定不存在细菌感染,因而此时应禁用抗生素;PCT 值介于 0.1~0.25 ng/mL 之间时,存在细菌感染的机会很小,因而此时亦不主张使用抗生素;PCT 值介于 0.25~0.5 ng/

mL 时则存在细菌感染的机会,此时应建议使用抗生素;PCT 值高于 0.5 ng/mL 时,认为明确的细菌感染已存在,强烈主张使用抗生素。结果显示,以上述所设的 PCT 值标准,指导抗生素的应用,在显著地减少抗生素的滥用的同时,亦能保证患者的安全。

关于 PCT 检测在 CPB 心内直视术中意义的相关研究开展较晚。Aoufi 等的研究显示 CPB 心内直视术对血清 PCT 水平有明显影响,血清 PCT 浓度在术后早期短暂升高,但若高于 5 ng/mL,则术后并发症发生率增高^[24]。Meisner 等^[25]监测了 CPB 下接受冠脉搭桥或瓣膜置换术患者术后血清的 PCT 浓度,并观察各种感染性和非感染性并发症的发生情况。结果发现,PCT 超过 2 ng/mL 这一阈值,心肺功能不全、全身 SIRS 等各种术后并发症的危险性增加,且发现升高的 PCT 与 CPB 术后早期感染等并发症的发生有关。由此可见,围术期血清 PCT 检测对包括感染在内的多种并发症的发生有一定预警作用,因此观察 CPB 心内直视术围术期血清 PCT 水平,对于早期判断和预防术后感染等并发症的发生及指导术后抗生素的预防性应用,具有重要的临床意义。但大量、深入的体内外研究发现体外循环引起肿瘤坏死因子、IL-6、IL-8、IL-10 等促炎症和抗炎症介质瀑布样释放的同时也促发了 PCT 的大量产生,体内炎症细胞因子诱导 PCT 的产生在实验动物模型和临床研究均有报道^[26-28]。有研究显示,CPB 心内直视术后当天即出现血清 PCT 水平升高,术后第 1 天达高峰,并于第 5 天恢复基础水平^[25,29]。因此将 PCT 作为 CPB 心内直视术后感染的监测指标时,应考虑到体外循环非生理搏动性灌注诱发血浆 PCT 水平显著、短暂升高的现象。由此可见,血清 PCT 对细菌性感染诊断的敏感性、特异性均优于传统的外周血白细胞计数和分类,其对 CPB 心内直视术围术期包括感染在内的多种并发症的发生有一定预警作用,且于术后恢复正常水平所需时间较短。因此以血清 PCT 水平指导 CPB 心内直视术后预防性抗生素的使用,可以在一定程度上减少术后抗生素的不恰当应用。

3 结 语

CPB 心内直视术后严重感染易致呼吸、循环衰竭,病死率高,故术后抗生素的预防性应用一直受到高度重视。尽管目前对心内直视术后抗生素的预防性使用时限已经有明确的指导性意见,但在临床实际的应用时间却常常长于指导意见中所规定的时间,其原因可能与临床工作中主要根据体温及血常规决定术后抗生素预防性使用时间有关。除了体温及血常规外,CRP 作为 CPB 心内直视术后感染监测的指标,特异性也不好。PCT 作为一个新的感染监测指标,其敏感度及特异性均优于血常规及 CRP;升高的 PCT 与 CPB 术后早期感染等并发症的发生有关。CPB 可以诱发血浆 PCT 水平显著、短暂的升高,但一般会在术后 5 d 内恢复到正常的基础水平,恢复正常所需时间较血常规短,因此以 PCT 指导 CPB 术后抗生素的使用,可以在一定程度上减少抗生素的不恰当延时滥用。需要指出的是,心内直视术后 PCT 升高并不一定是感染所致,心脏术后血浆 PCT 的正常值尚不确定,未来的研究还应探讨寻找一个可以代表 CPB 术后感染的 PCT 警戒值。

参考文献

[1] Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administra-

- tion for surgical prophylaxis[J]. *Am Surg*, 1997, 63(1): 59-62.
- [2] Braxton JH, Marrin CAS, McGrath PD, et al. 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 16(1): 70-76.
- [3] Fred HE, Richard ME, Peter H, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(2): 397-404.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. National nosocomial infection surveillance system report, data summary from January 1992-April 2000 [J]. *Am J Infect Control*, 2000, 28(6): 429-448.
- [5] 景莉, 曾仁杰, 雍小兰, 等. 体外循环围心脏手术期抗生素应用调查与分析 [J]. *中国药师*, 2005, 8(1): 74-76.
- [6] 安毛毛, 王睿, 蔡芸, 等. 围体外循环心脏手术期预防性应用抗菌药物调查分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2007, 5(1): 8-11.
- [7] Giblin TB, Sinkowitz-Cochran RL, Harris PL, et al. Clinicians' perceptions of the problem of antimicrobial resistance in health care facilities [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(15): 1662-1668.
- [8] Gupta A, Hote MP, Choudhury M, et al. Comparison of 48h and 72h of prophylactic antibiotic therapy in adult cardiac surgery: a randomized double blind controlled trial [J]. *J Antimicrob Hemother*, 2010, 65(5): 1036-1041.
- [9] Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance [J]. *Circulation*, 2000, 101(25): 2916-2921.
- [10] Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(12): 1706-1715.
- [11] 应燕萍, 黄惠桥, 梁伟霞, 等. 心脏不停跳与停跳手术后患者体温的变化 [J]. *护理研究*, 2003, 17(7): 783-784.
- [12] Williams JP. Postoperative management of the cardiac surgical patients [M]. New York: Churchill Livingstone Inc, 1996: 199-221.
- [13] Cremer J, Marlin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(6): 1714-1720.
- [14] Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004, 18(3): 425-438.
- [15] 叶映月, 陈小剑. 体外循环患者围术期血常规的测定 [J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(17): 2054-2055.
- [16] 李建立, 赵砚丽, 景吉林, 等. 体外循环致炎与抗炎反应免疫指标的动态观察 [J]. *中国体外循环杂志*, 2005, 3(2): 70-73.
- [17] Simon L, Gauvin F. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as marks of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2): 206-217.
- [18] Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin [J]. *Physiol Res*, 2000, 49(1): 57-61.
- [19] Whang KT, Steinwad PM, White JC, et al. Serum calcitonin in precursors in sepsis and systemic inflammation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 83(9): 3296-3301.
- [20] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infection [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 265(2): 178-181.
- [21] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [22] 汪明明, 刘天路, 崔速南, 等. 病毒感染与细菌感染患儿血清降钙素原水平比较 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(5): 432-434.
- [23] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9409): 600-607.
- [24] Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(9): 3171-3176.
- [25] Meisner M, Banschmayer C, Schmidt J, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(8): 1094-1120.
- [26] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6): 1605-1608.
- [27] Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Precalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(2): 458-461.
- [28] Oberhofer M, Vogelsang H, Russwurm S, et al. Outcome prediction by traditional and new marks of inflammation in patients with sepsis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 1999, 37(3): 363-366.
- [29] 李亚民, 郭海滨, 邹国锦, 等. 降钙素原在监测小儿心脏手术后早期并发症发生中的临床意义 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2008, 15(5): 399-400.