

# 气道分泌物培养的临床意义

北京协和医院  
杜斌





# Conflicts of Interest

- ❖ Astellas
- ❖ AstraZeneca
- ❖ Bayer
- ❖ Dainippon Sumimoto Pharma
- ❖ Eli Lilly
- ❖ GlaxoWellcome
- ❖ MSD
- ❖ Pfizer (Wyeth)
- ❖ ...

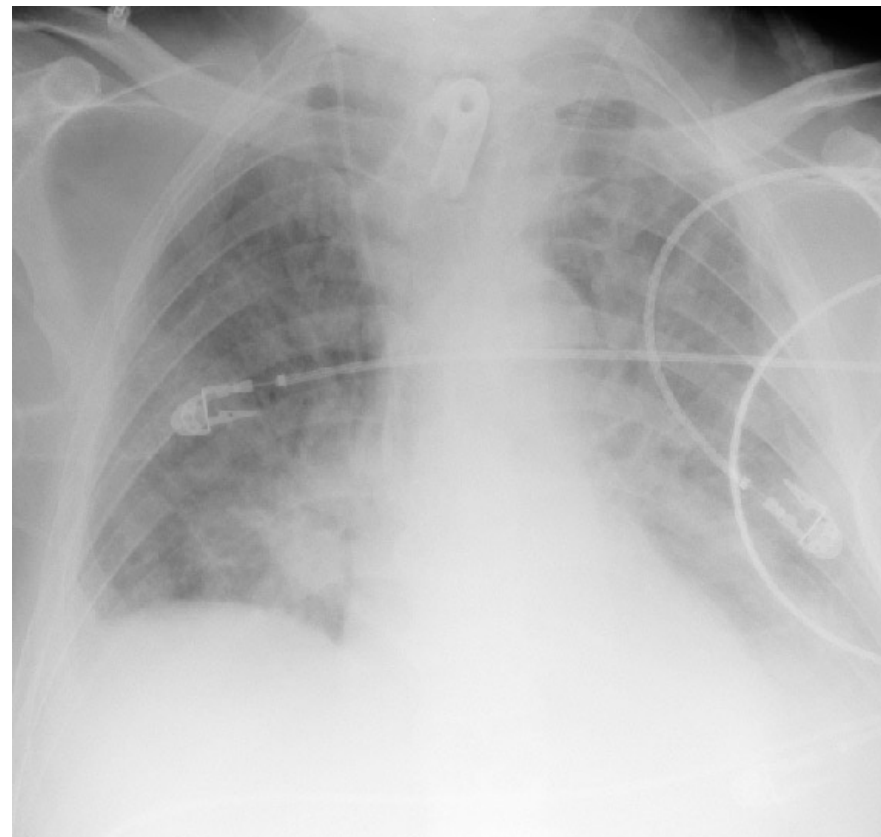
- ❖ M/75 yo
- ❖ PMHx: 无
- ❖ 2010/3/1 结肠癌穿孔
  - 继发性腹膜炎
- ❖ 术后收入ICU
  - 感染性休克
  - 急性肾功能衰竭
  - DIC
- ❖ 住ICU后病情逐渐稳定

## ❖ 2010/3/13 ICU Day 12

- BT 39.8° C ↗
- WCC 16.8 ↗

## ❖ 体格检查

- 双肺湿罗音
- 呼吸机条件升高
  - PEEP 8 ↗ 16
  - FiO<sub>2</sub> 0.4 ↗ 0.6
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 165 ↘ 80



## ❖ 考虑VAP

- 准备应用经验性抗生素

## ❖ 住院医师意见

- 一周前曾留取痰培养
  - 铜绿假单胞菌
- 有助于确定目前致病菌？

## 北京协和医院

检验科细菌室

姓名：XXX

性别：男性

年龄：75

病房：MICU

标本：痰

日期：2010/3/5

铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)

头孢他啶 R

哌拉西林/他唑巴坦 R

头孢哌酮/舒巴坦 R

亚胺培南 S

美罗培南 S



# VAP发生前的微生物学检查

- ❖ 739名可疑VAP患者入选
- ❖ 281名(39%)患者入选前1 – 3日有培养结果
- ❖ 130名(46%)患者培养出致病微生物

Sanders KM, Adhikari NKJ, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. J Crit Care 2008; 23: 58-63



# VAP发生前的微生物学检查

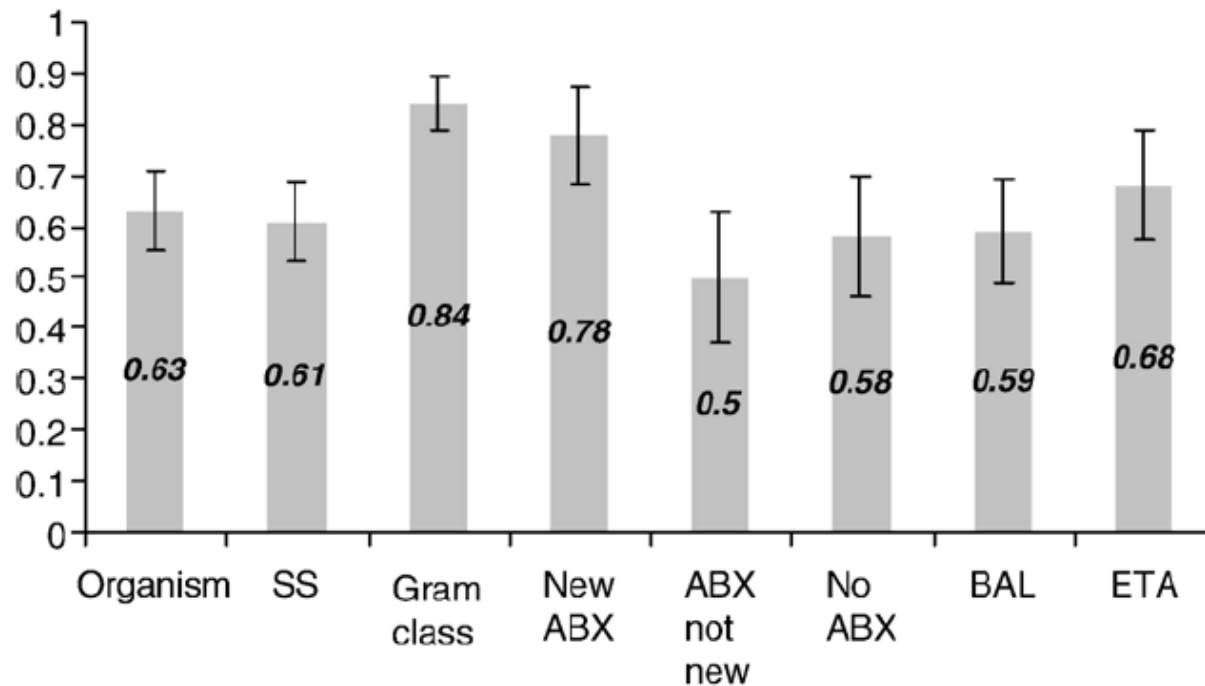
**Table 2** Most frequent organisms grown on culture in patients with positive surveillance cultures

Organism class	Surveillance culture results (n = 130) <sup>a</sup>	Enrollment culture results (n = 130) <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	40 (30.8%)	35 (26.9%)
<i>Hemophilus influenzae</i>	31 (23.8%)	28 (21.5%)
<i>Klebsiella</i> spp	17 (13.1%)	23 (17.7%)
<i>Enterobacter</i> spp	15 (11.5%)	23 (17.7%)
<i>Serratia</i> spp	10 (7.7%)	10 (7.7%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (6.2%)	8 (6.2%)
<i>Acinetobacter</i> spp	6 (4.6%)	2 (1.5%)
<i>Pseudomonas</i> spp	6 (4.6%)	6 (4.6%)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	5 (3.8%)	5 (3.8%)
Other	31 (24%)	22 (16.9%)
No growth	0 (0%)	19 (14.6%)

<sup>a</sup> Columns do not add to 130 because patients may have more than 1 organism in the enrolment and surveillance cultures.

Sanders KM, Adhikari NKJ, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008; 23: 58-63

# VAP发生前的微生物学检查



**Fig. 1** Crude percent agreement and 95% CIs between surveillance and enrollment cultures for different definitions of agreement and patient subgroups.

Sanders KM, Adhikari NKJ, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008; 23: 58-63





# VAP发生前的微生物学检查

## 经验性抗生素错误率

- ❖ 根据革兰染色结果 16% (11 – 33%)
- ❖ 根据分离所有微生物 37% (29 – 45%)
- ❖ 根据药敏结果 39% (31 – 48%)

Sanders KM, Adhikari NKJ, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. J Crit Care 2008; 23: 58-63



# VAP发生前的微生物学检查

- ❖ 目的: 确定微生物学监测对于诊断呼吸机相关肺炎(VAP)及化脓性气管支气管炎(TBX)的价值
- ❖ 患者: 356名心脏手术患者
- ❖ 微生物学监测
  - 方法: PSB + ETA
  - 频率: 心脏手术结束后, 拔除气管插管前, 手术后3天, 以及每周一次
  - 终止时间: 拔除气管插管, 发生VAP或TBX, 死亡



# VAP发生前的微生物学检查

## VAP诊断标准

- ❖ CXR出现新发浸润影或原有浸润影加重
- ❖ 下列标准中2条或2条以上:
  - 发热( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ )或低体温( $< 36^{\circ}\text{C}$ )
  - 白细胞升高( $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ )
  - 脓性气管分泌物
  - 过去48小时内 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 下降 $\geq 15\%$
- ❖ 或CPIS  $> 6$

## TBX诊断标准

- ❖ 脓性气管分泌物
- ❖ CXR没有肺炎导致的浸润影
- ❖ 下列标准中2条或2条以上:
  - 发热( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ )或低体温( $< 36^{\circ}\text{C}$ )
  - 白细胞升高( $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ )
  - 呼吸道分泌物细菌计数明显升高



# VAP发生前的微生物学检查

## ❖ VAP

- 患病率 7.87% (28/356)
- 发病率 34.5例/1,000机械通气日

## ❖ TBX

- 患病率 8.15% (29/356)
- 发病率 31.13例/1,000机械通气日



# VAP发生前的微生物学检查

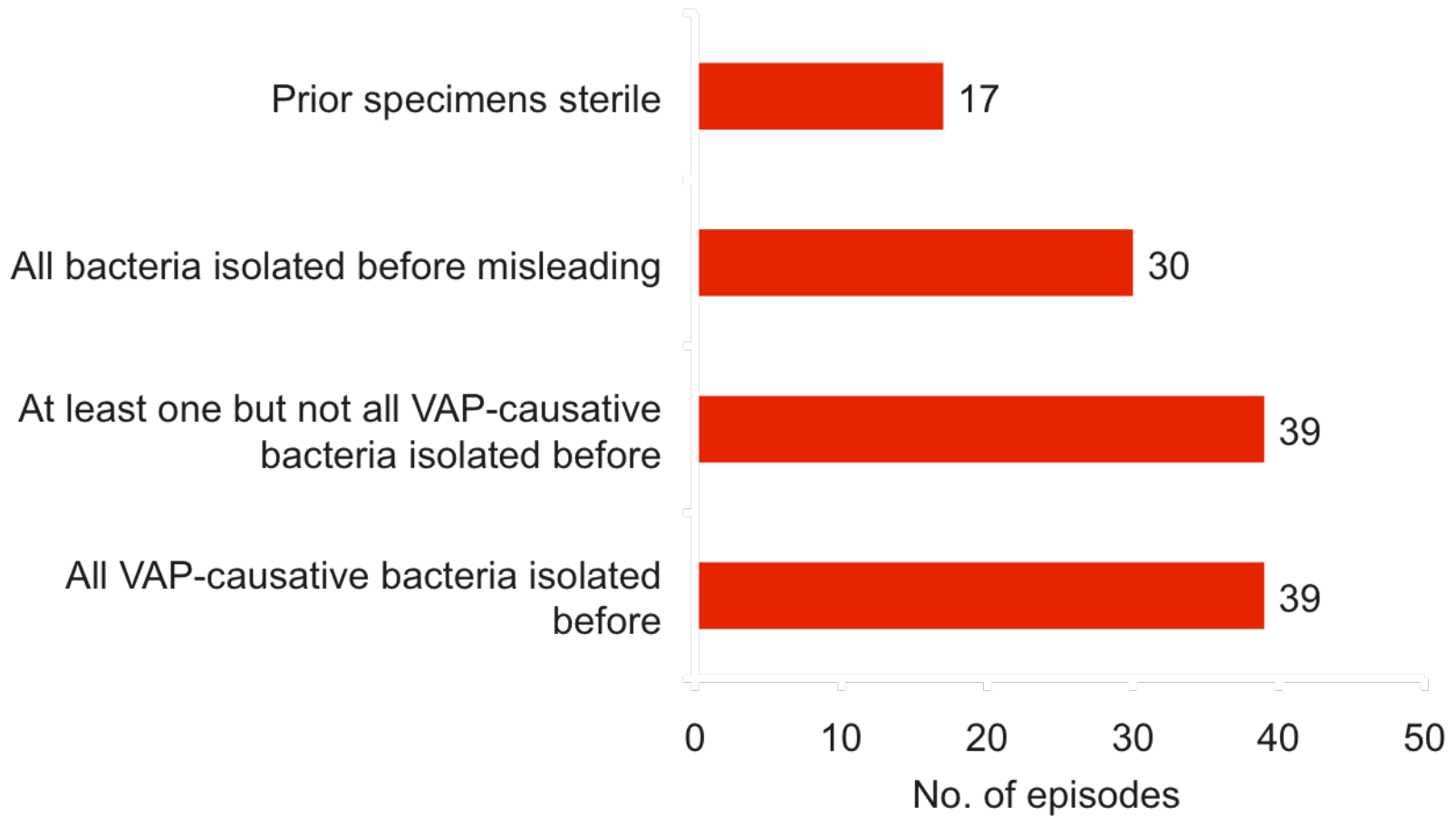
## ❖ 微生物学监测

- 1626个标本
- 平均每名患者 $4.56 \pm 2.8$ 个标本[2 – 30]

## ❖ 预测准确性

- VAP                      1/28
- TBX                        1/29

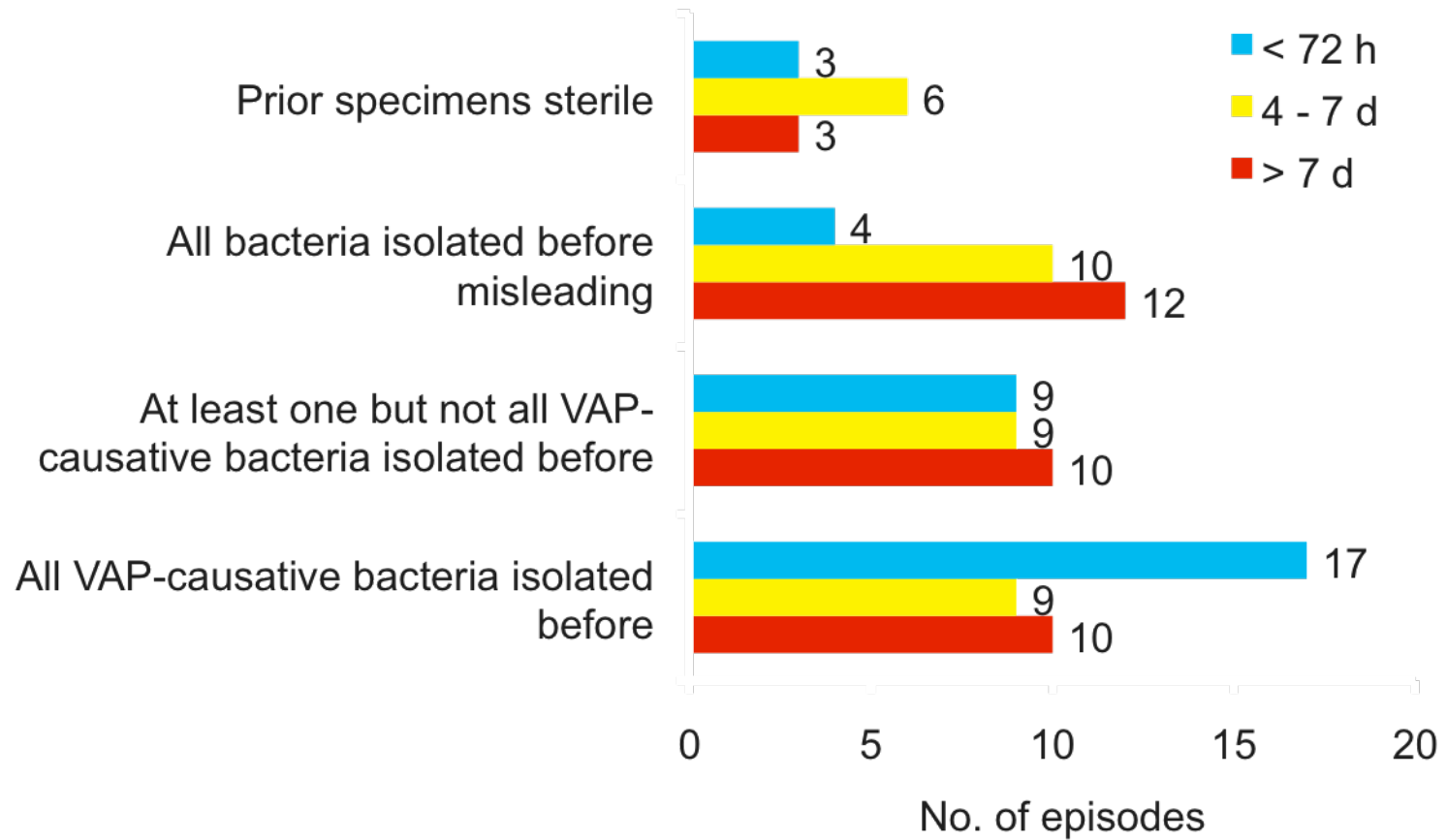
# VAP发生前微生物培养结果



Bouza E, Pérez A, Muñoz P, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med 2003; 31:1964 –1970.



# VAP发生前微生物培养结果



Bouza E, Pérez A, Muñoz P, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med 2003; 31:1964 –1970.



# VAP发生前的微生物学检查

## ❖ 致病菌

- 仅能发现33% (73/220)的致病菌
- 呼吸道分离细菌的阳性预期值
  - < 72 h: 56%
  - $\geq$  72 h: 13%

## ❖ 患者

- 对38% (47/125)的病例完全没有帮助
- 仅31% (39/125)的病例致病菌完全吻合



# VAP发生前的微生物学检查

## 结论

- ❖ VAP发生前常规进行微生物检查仅能发现少量致病菌
  - 由于分离的多数细菌并不参与其后的VAP发病, 因此培养结果常常引起误导
- ❖ 耐药细菌在引发感染前能够分离到
  - 敏感性 < 70%
  - 不能作为经验性抗生素选择的唯一依据
- ❖ 经验性抗生素治疗应当覆盖VAP发生前72小时内呼吸道分离出的细菌



# VAP发生前的微生物学检查

## 结 论

- ❖ 既往培养结果与怀疑VAP时培养结果一致性很差
- ❖ 不应根据既往培养结果指导经验性抗生素治疗

Sanders KM, Adhikari NKJ, Friedrich JO, et al. Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. J Crit Care 2008; 23: 58-63

- ❖ 决定不考虑既往呼吸道分泌物培养结果
- ❖ 经验性抗生素选择
  - ?
- ❖ 主治医师问题
  - 是否等待痰涂片结果?

## 北京协和医院

检验科细菌室

姓名: XXX

性别: 男性

年龄: 75

病房: MICU

标本: 痰

日期: 2010/3/12

镜检结果

上皮细胞

< 10 /LPF

WCC

> 25 /LPF

涂片结果

革兰阴性杆菌

大量

革兰阳性球菌

可见



# VAP治疗 – 革兰染色结果

## Questions

## Answers

---

*In the case of a negative Gram's stain of a respiratory sample of a patient with a suspicion of VAP, would you wait for cultures to start antibiotics?*

No (10/12)

Depending on the patient\* (2/12)

\*Yes if the clinical situation clearly suggestive of pneumonia and if patient at high risk or clinically deteriorating



# VAP治疗 – 革兰染色结果

	完全符合	部分符合	不符合
Allaouchiche (n = 51)	26	20	5
Duflo (n = 67)	26	19	22
Davis (n = 155)	71	54	30
Raghavendran (n = 186)	90	37	50
Albert (n = 705)	389	108	208
总计(n = 1164)	602 (51.7)	238 (20.4)	324 (27.8)

仅有1/2的VAP病例ETA革兰染色结果与培养结果相符

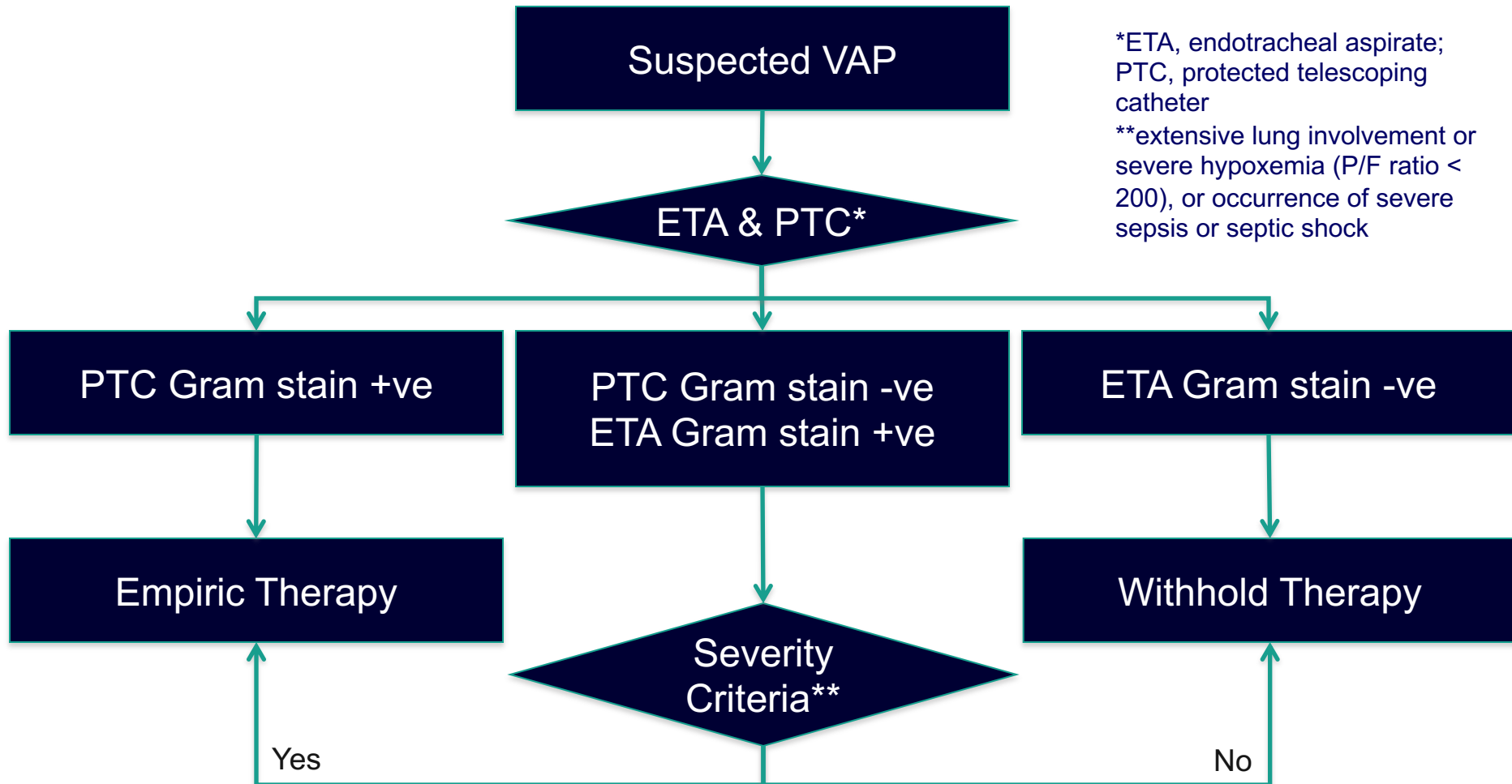
Allaouchiche B, Jaumain H, Chassard D, et al. Gram stain of bronchoalveolar lavage fluid in the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Br J Anaesth 1999; 83: 845-849  
Duflo F, Allaouchiche B, Debon R, et al. An evaluation of the Gram stain in protected bronchoalveolar lavage fluid for the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Anesth Analg 2001; 92: 442-447

Davis KA, Eckert MJ, Reed RL II, et al. Ventilator-associated pneumonia in injured patients: do you trust your Gram stain? J Trauma 2005; 58: 462-466

Raghavendran K, Wang J, Belber C, et al. Predictive value of sputum Gram stain for the determination of appropriate antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia. J Trauma 2007; 62: 1377-1383

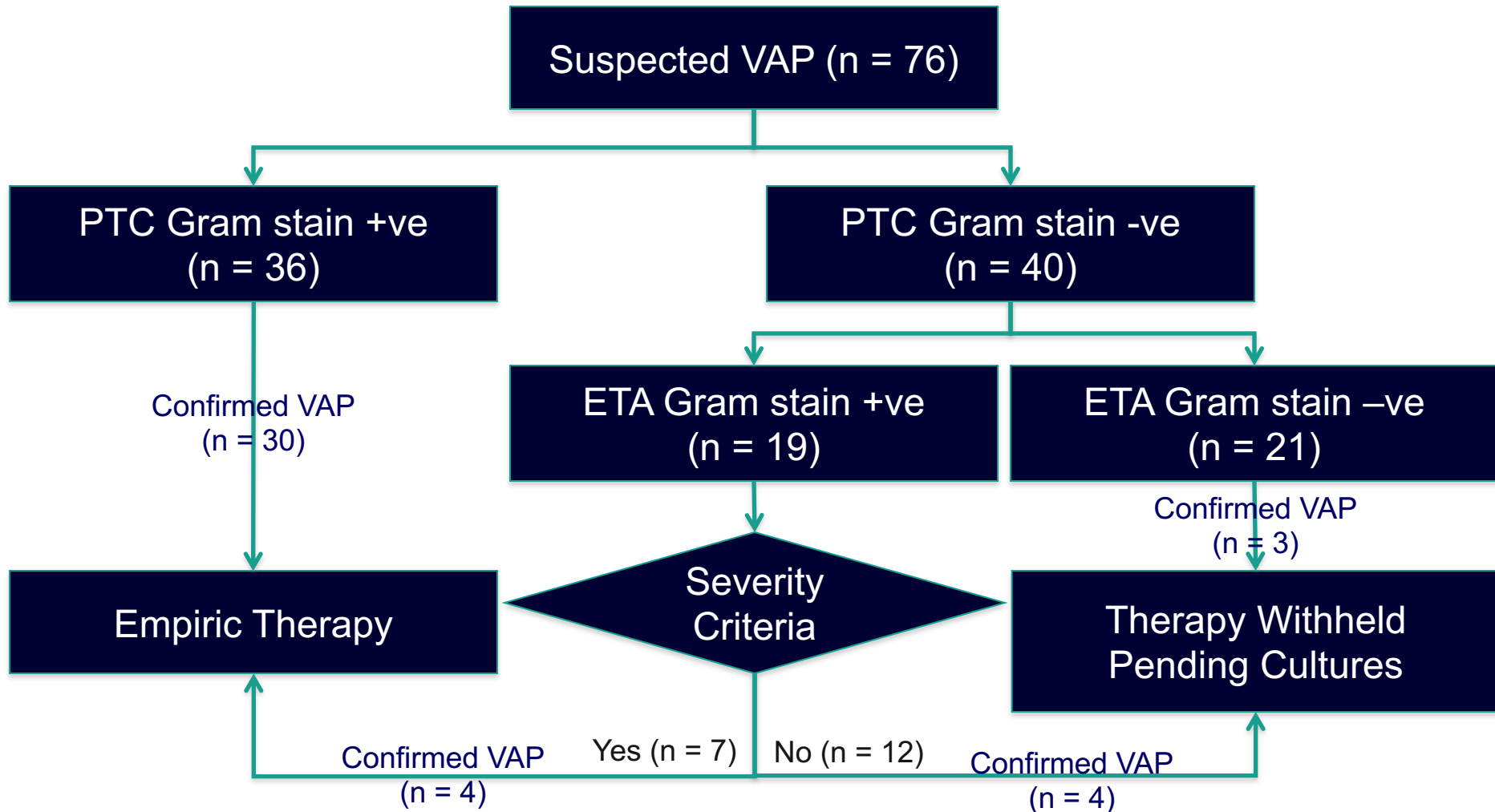
Albert M, Friedrich JO, Adhikari NKJ, et al. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis of a multicenter randomized trial. J Crit Care 2008; 23: 74-81

# VAP治疗 - 革兰染色结果



Veinstein A, Brun-Buisson C, Derrode N, et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 676-683

# VAP治疗 - 革兰染色结果



Veinstein A, Brun-Buisson C, Derrode N, et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 676-683



# VAP治疗 – 革兰染色结果

	Se	Sp	PPV	NPV
Simplified CPIS > 6	32	66	52	45
CPIS ETA-Gram stain > 6	76	40	60	58
CPIS PTC-Gram stain > 6	66	54	63	58
Strategy studies	83	74	79	79

这一治疗策略提示

PTC革兰染色敏感性73%，特异性83%，PPV 83%，NPV 73%，可能漏诊VAP

ETA革兰染色敏感性88%，特异性51%，PPV 68%，NPV 78%，可能误诊VAP

Veinstein A, Brun-Buisson C, Derrode N, et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 676-683



# When to start abx

- ❖ 怀疑VAP后尽早开始
  - 12 h内?
- ❖ 不应等待痰涂片结果
  - 即使痰涂片阴性，也需使用经验性抗生素

## ❖ 经验性抗生素选择

- 亚胺培南
- 米诺环素
- 万古霉素

## ❖ ICU day 15

- 痰培养结果回报

## ❖ 是否根据培养结果更换抗生素？

### 北京协和医院

检验科细菌室

姓名：XXX

性别：男性

年龄：75

病房：MICU

标本：痰

日期：2010/3/12

鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)

头孢他啶	R
哌拉西林/他唑巴坦	R
头孢哌酮/舒巴坦	S
亚胺培南	I
美罗培南	I

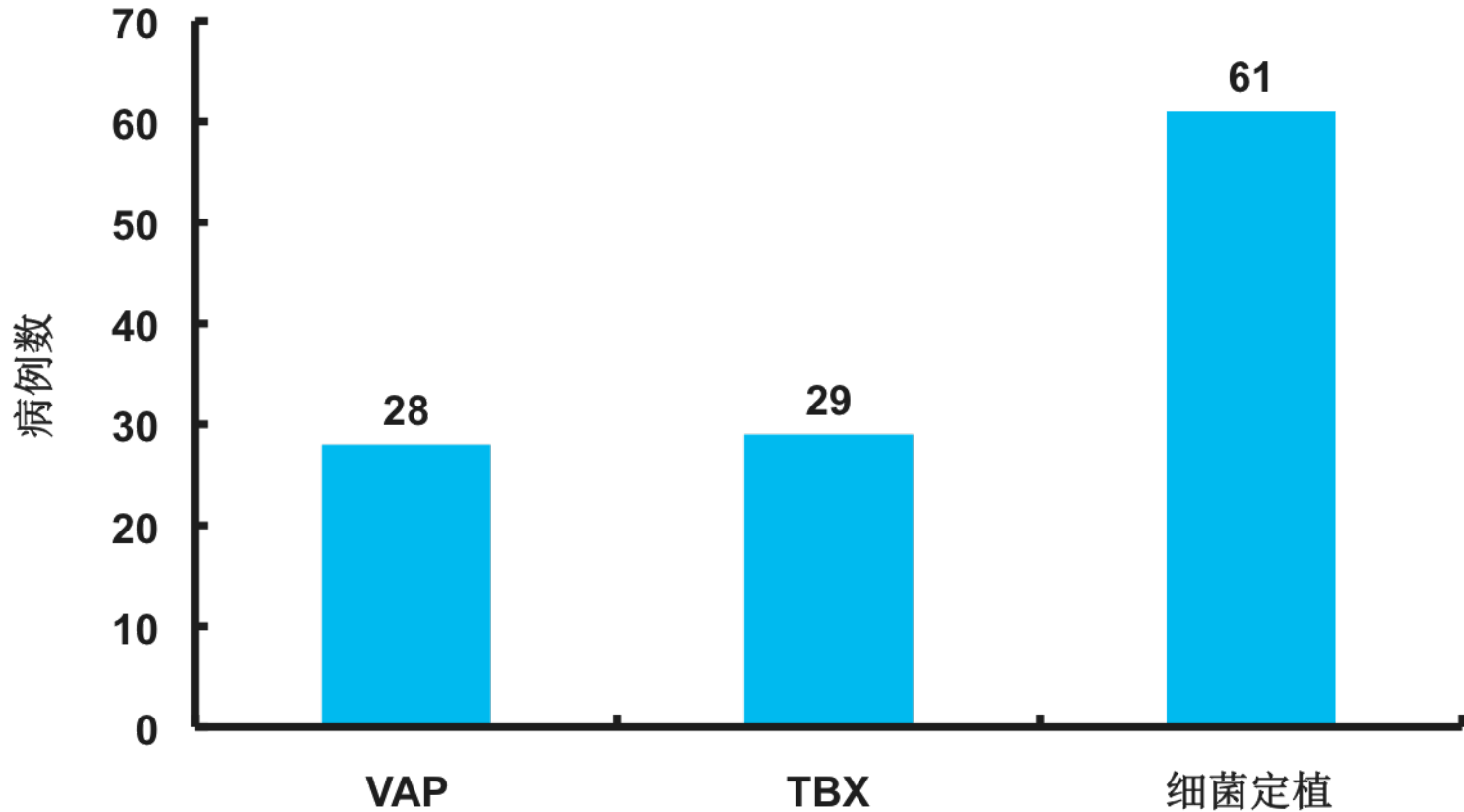




# 长期机械通气患者下呼吸道的细菌定植

- ❖ 目的：检查接受长期机械通气患者肺泡内细菌负荷
- ❖ 背景：大学医院及长期护理院的呼吸监护病房
- ❖ 患者：接受长期机械通气且无肺炎临床表现的**14名**患者
- ❖ 指标：右中叶及舌叶**BALF**的定量培养
- ❖ 结果：在进行检查的**32**个肺叶中的**29**个，至少有一种微生物定量培养  $> 10^4$  cfu/mL. 多数肺叶有多种微生物生长

# 机械通气患者的细菌定植(n = 356)



Bouza E, Pérez A, Muñoz P, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. Crit Care Med 2003; 31:1964 –1970.



# 下呼吸道分离出念珠菌的意义

- ❖ 25名非粒细胞缺乏的机械通气(> 72 h)患者
- ❖ 去世后立即进行肺活检
- ❖ 去世后立即进行下呼吸道采样
  - 气道内吸取物
  - 保护性毛刷 [PSB]
  - 肺泡支气管灌洗 [BAL]
  - 盲目活检 [平均每例患者14块组织]
  - 双侧纤维支气管镜指导下活检 [每例患者2块组织]
- ❖ 肺组织标本的组织学检查
- ❖ 呼吸道标本区分为念珠菌阳性及其他

# 下呼吸道分离出念珠菌的意义

- ❖ 25名非粒细胞缺乏的机械通气患者(> 72 h)
- ❖ 去世后立即进行尸体解剖, 并采取下呼吸道标本

## 肺组织病理检查

- 念珠菌病 8% (2/25)

## 呼吸道标本培养

- 念珠菌 40% (10/25)

VS.



# 下呼吸道分离出念珠菌的意义

## **XIII. What is the significance of Candida isolated from respiratory secretions?**

### **Recommendation**

59. Growth of Candida from respiratory secretions rarely indicates invasive candidiasis and should not be treated with antifungal therapy (A-III)



# 医院获得性肺炎的诊断：痰培养的准确性

## ❖ 敏感性 = 82%

- 肺炎患者培养阳性比例82%
- 肺炎患者培养阴性比例18%

## ❖ 特异性 = 0 – 33%

- 非肺炎患者培养阴性比例0 – 33%
- 非肺炎患者培养阳性比例67 – 100%

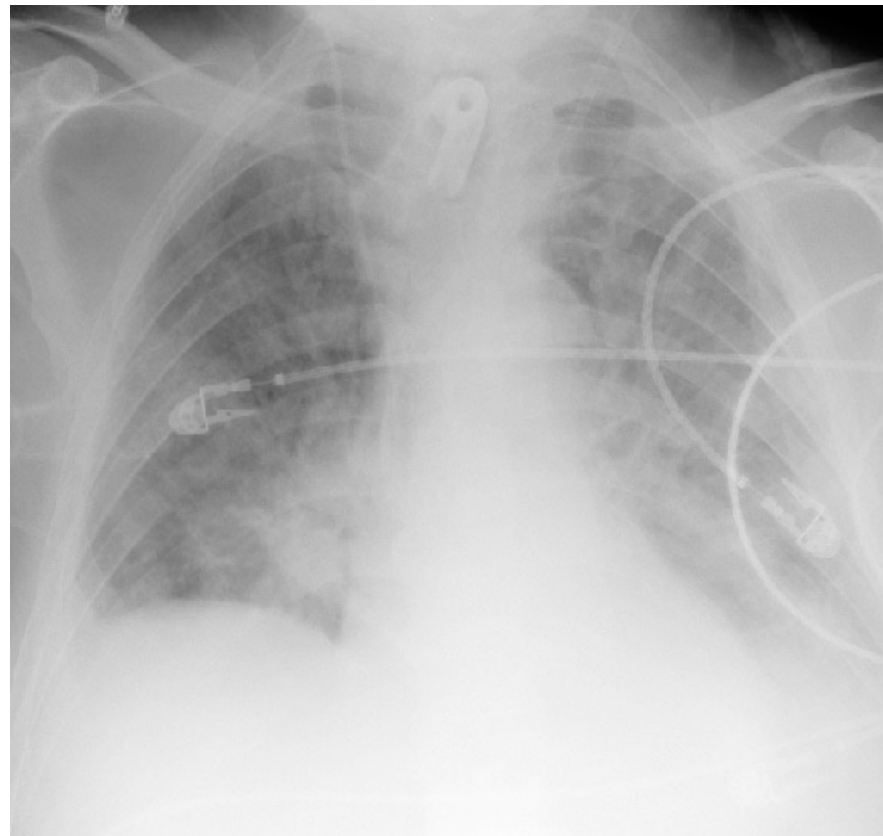
❖ 如果没有痰培养结果，是否仍然考虑肺炎？

❖ 临床表现

- BT 39.8° C ↗, WCC 16.8 ↗
- 呼吸机条件升高(PEEP 8 ↗ 16, FiO<sub>2</sub> 0.4 ↗ 0.6, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 165 ↘ 80)

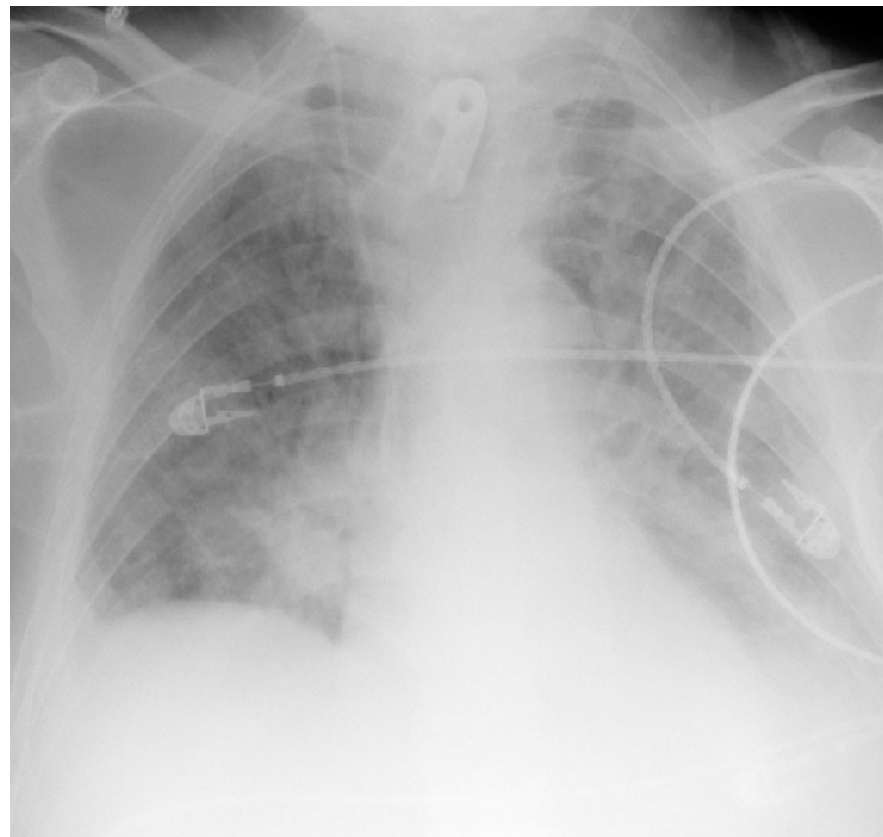
❖ 体格检查

- 双肺湿罗音
- 气道分泌物白色，量少
- 腹腔引流转为脓性
- 腹部出现压痛/反跳痛/肌紧张





- ❖ 如果没有痰培养结果，是否仍然考虑肺炎？
- ❖ 临床表现高度提示肺以外部位感染
  - 腹腔感染明确
  - 尚需除外其他部位感染
- ❖ 肺炎诊断不明确
  - 气道分泌物性状
  - **CXR**对称性改变
  - 痰培养 = 定植



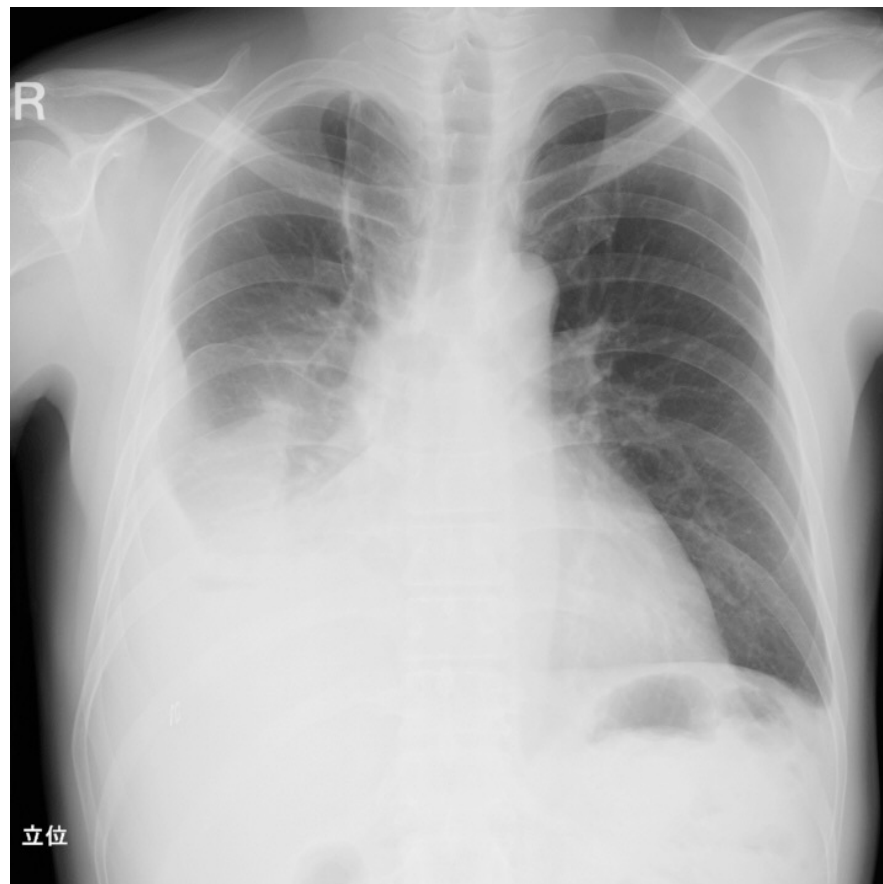
❖ 如果没有痰培养结果，是否仍然考虑肺炎？

❖ 临床表现

- BT 39.8° C ↗, WCC 16.8 ↗
- 呼吸机条件升高(PEEP 8 ↗ 16, FiO<sub>2</sub> 0.4 ↗ 0.6, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 165 ↘ 80)

❖ 体格检查

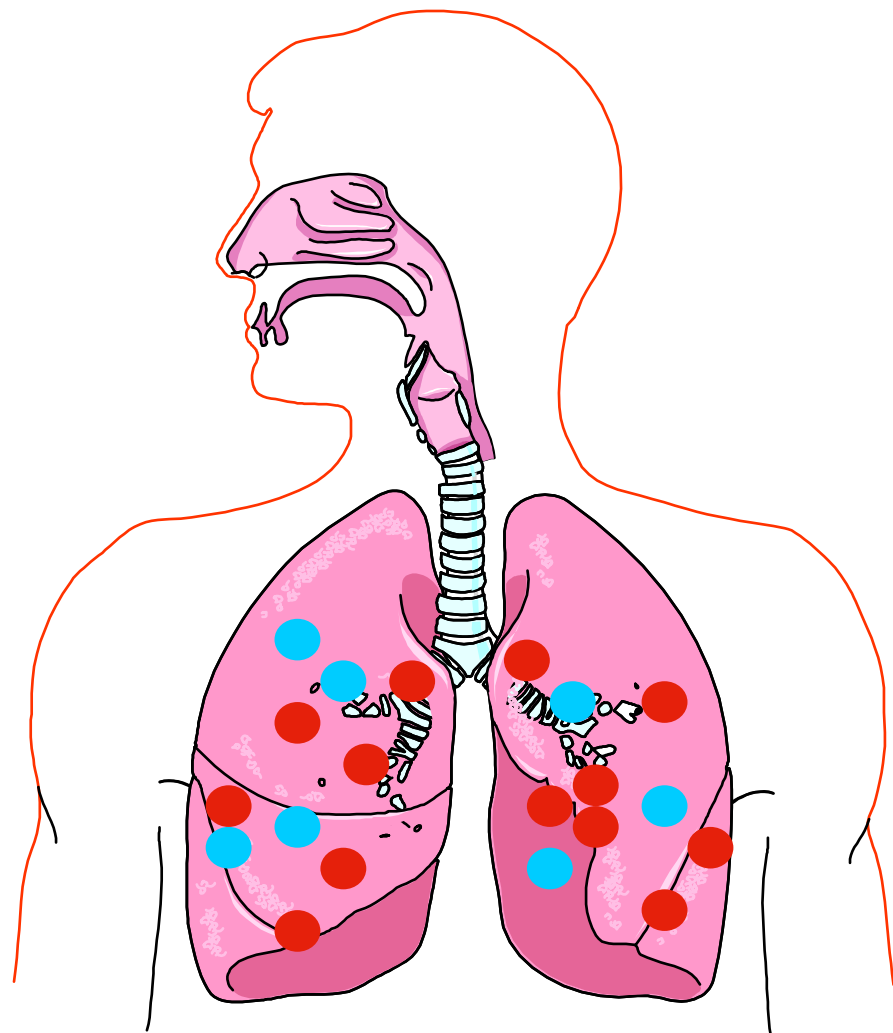
- 双肺大量痰鸣音
- 气道分泌物黄色脓性，大量
- 其他部位无明显感染表现
  - 腹部，泌尿系，静脉导管



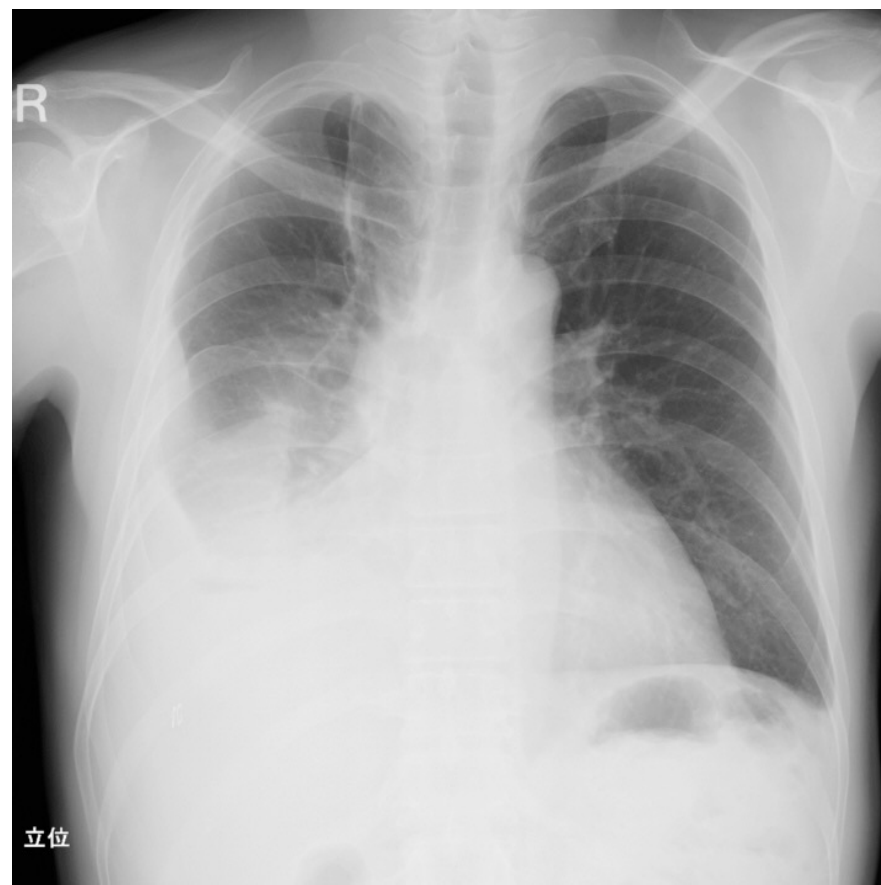
# 气管内吸取物常规培养的诊断价值

❖ 某些致病菌(如铜绿假单胞菌)培养为阴性时, 可以除外其感染

● 致病菌  
● 定植菌



- ❖ 考虑肺部化脓性细菌感染
- ❖ 气道分泌物培养结果
  - 2010/3/12 鲍曼不动杆菌
  - 2010/3/13 MRSA
  - 2010/3/13 铜绿假单胞菌
- ❖ 气道分泌物培养结果不一致
  - 致病菌 = ?
  - 抗生素选择?



❖ 考虑肺部化脓性细菌感染

❖ 气道分泌物培养结果

- 2010/3/12 鲍曼不动杆菌
- 2010/3/13 鲍曼不动杆菌
- 2010/3/13 鲍曼不动杆菌

❖ 气道分泌物培养结果一致

- 提示：不动杆菌 = 致病菌
- 针对性应用抗生素
  - 头孢哌酮/舒巴坦
  - 米诺环素
- 可以考虑停用万古霉素

## 北京协和医院

检验科细菌室

姓名：XXX

性别：男性

年龄：75

病房：MICU

标本：痰

日期：2010/3/12

鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)

头孢他啶 R

哌拉西林/他唑巴坦 R

头孢哌酮/舒巴坦 S

亚胺培南 I

美罗培南 I



# 气管内吸取物常规培养的诊断价值

## 痰培养阴性

- ❖ 致病菌 = 其他菌? (如MRSA)
- ❖ 致病菌 = MRSA = 1 - 敏感性  
= 100% - 82% = 18%
- ❖ 连续三次未培养出致病菌的概率  
= 18% x 18% x 18% = 0.6%



# 临床病例

❖ 2010/3/31

❖ 临床表现

- BT 36.8° C ↓, WCC 10.8 ↓
- 呼吸机条件降低
  - PEEP 4 ↓, FiO<sub>2</sub> 0.35 ↓, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 248 ↑
  - 间断脱机

❖ 体格检查

- 双肺呼吸音明显改善
- 气道分泌物白色，量少
- 其他部位无明显感染表现

❖ 气道分泌物培养

- 结果依然阳性

## 北京协和医院

检验科细菌室

姓名: XXX

性别: 男性

年龄: 75

病房: MICU

标本: 痰

日期: 2010/3/28

鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)

头孢他啶 R

哌拉西林/他唑巴坦 R

头孢哌酮/舒巴坦 S

亚胺培南 I

美罗培南 I





# VAP停用抗生素的临床指标

- ❖ 确认引起肺部浸润影的非感染性因素(如肺不张, 肺水肿)从而无需抗生素治疗
  - ❖ 症状及体征提示感染得到控制
    - 体温 $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$
    - 白细胞计数 $< 10,000/\text{L}$  [ $10 \times 10^9/\text{L}$ ]或较最高值下降 $> 25\%$
    - 胸片表现改善或无进展
    - 脓性痰消失
    - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$
- (停用抗生素时须满足所有上述标准)

# VAP停用抗生素的策略

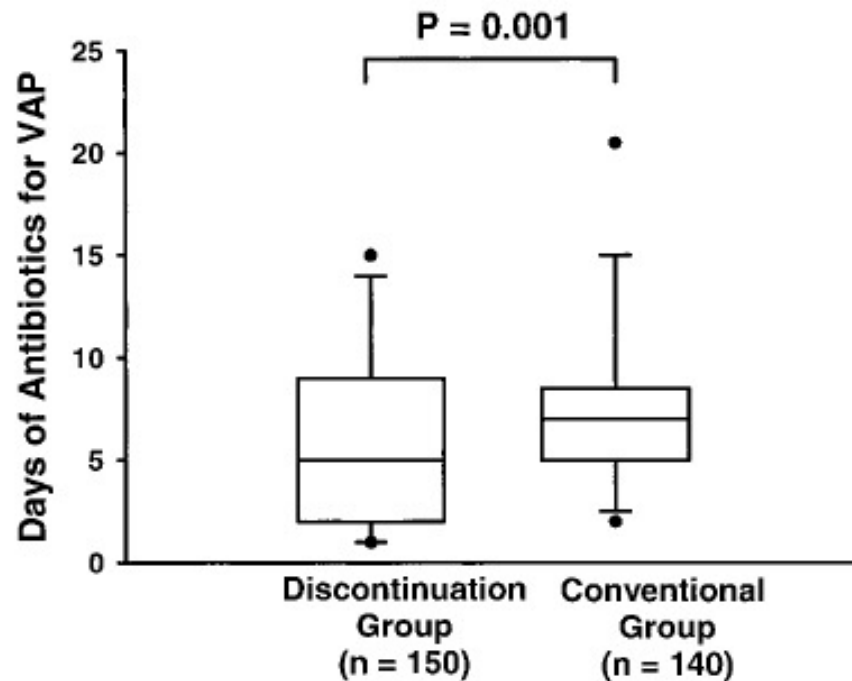



FIGURE 2. Box plots for the days of antibiotic treatment for VAP in each study group. The boxes represent the 25th and 75th percentiles, with the 50th percentile (solid lines) shown within the boxes. The 10th and 19th percentiles are shown as capped bars, with circles marking the 5th and 95th percentiles.

Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A Randomized Controlled Trial of an Antibiotic Discontinuation Policy for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791–1799



# VAP停用抗生素的策略

预后	停用抗生素组 (n = 150)	对照组 (n = 140)	P值
住院病死率	48 (32.0)	52 (37.1)	0.357
住院日(天)	15.7 ± 18.2	15.4 ± 15.9	0.865
ICU住院日(天)	6.8 ± 6.1	7.0 ± 7.3	0.798
机械通气天数	5.4 ± 5.7	5.7 ± 7.1	0.649
继发感染	56 (37.3)	46 (32.9)	0.425

Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A Randomized Controlled Trial of an Antibiotic Discontinuation Policy for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. Chest 2004; 125:1791–1799



# 肺炎患者停用抗生素的考虑

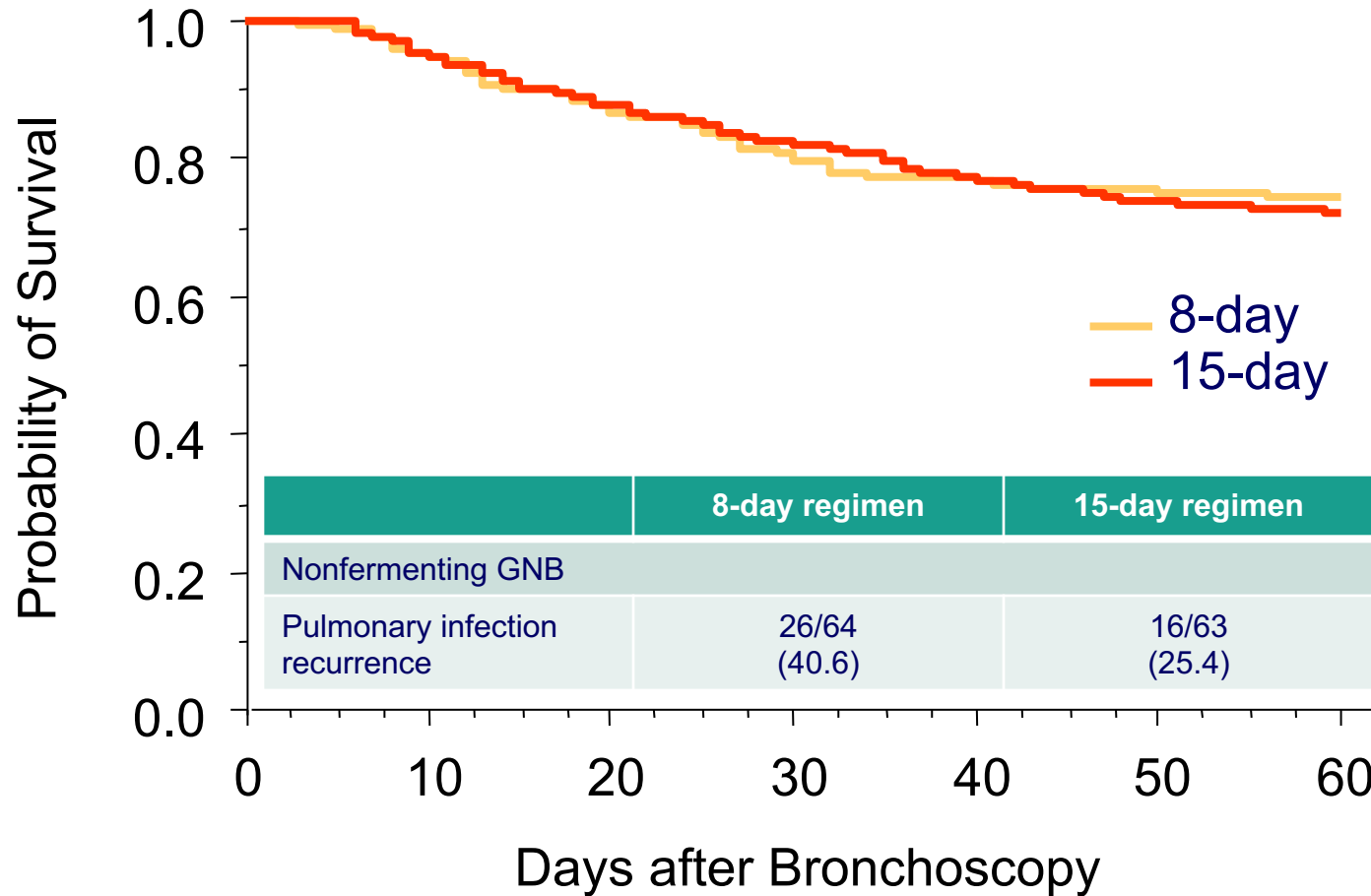
## ❖ 并非细菌学清除

- 肺炎诊断/抗生素使用并不依靠气道分泌物阳性结果
- 致病菌↘定植菌

## ❖ 临床治愈

- 肺炎相关临床表现改善
  - 体温/WCC
  - CXR
  - 气道分泌物性状
  - 机械通气条件
- 疗程?

# HAP/VAP: 抗生素疗程



Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 2003; 290(19): 2588-2598



# 气道分泌物培养结果的临床意义

## ❖ 肺炎临床表现

- 诊断
- 治疗

## ❖ 气道分泌物培养 = 定植菌 or 致病菌

- 除外致病菌

## ❖ 不适用情况

- 无法培养的致病微生物
  - 病毒、PCP、非典型病原体
- 中性粒细胞缺乏
  - 没有脓性分泌物