

前瞻性监测呼吸机相关事件： 8个成人ICU的队列研究

陈文森 刘娟 刘辉 宋燕波 陈华玉 王蓉 张玉萍 蒋伟 李慧芬
李松琴 张苏明 刘波 张翔 张卫红

210029 南京医科大学第一附属医院

通信作者:张卫红, Email: metrischen@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.08.019

【摘要】 目的 前瞻性监测医院重症监护室(ICU)成年患者呼吸机相关事件(VAE)发生情况,探讨VAE与传统监测指标——呼吸机相关肺炎(VAP)的相关性。**方法** 以有创通气>48 h患者为监测队列,前瞻性分析某三甲综合教学医院2015年1月1日至3月31日8个ICU成年患者发生VAE[包括呼吸机相关并发症(VAC)、感染相关并发症(IVAC)和疑诊VAP(PVAP)]的情况。计算VAC相对于VAP的灵敏度和特异度。采用Kappa一致性检验判断,VAE与VAP的一致性。**结果** 该期间8个ICU共收入患者1 014人次,7 977个住院日。其中符合纳入标准197人次,合计3 152个机械通气日(VAC:1 214个机械通气日;非VAC:1 938个机械通气日);VAC为46例次,其中IVAC 22例次(含有PVAP 8例次),相应发生率分别为14.59和6.98每千机械通气日。VAC患者ICU入住时间和机械通气时间均显著长于非VAC患者(均 $P<0.05$)。VAC诊断VAP的灵敏度为36.92%,特异度为83.33%。**结论** VAE诊断流程可以作为ICU可靠的监测方法用于机械通气患者目标监测,但VAC相对于VAP,其灵敏度和特异度均不高。实现自动监测依赖于信息系统的改进和数据采集的严格质量控制。

【关键词】 呼吸机相关事件;灵敏度;特异度

基金项目:江苏省高校优势学科建设工程项目(JX10231801);江苏省卫生厅预防医学课题(Y2013044)

Prospective evaluation on ventilator-associated events: a cohort study from eight intensive care units Chen Wensen, Liu Juan, Liu Hui, Song Yanbo, Chen Huayu, Wang Rong, Zhang Yuping, Jiang Wei, Li Hui fen, Li Songqin, Zhang Suming, Liu Bo, Zhang Xiang, Zhang Weihong
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Zhang Weihong, Email: metrischen@126.com

【Abstract】 Objective The aim of this study was to prospectively investigate the incidence of ventilator associated events (VAEs) in intensive care units (ICUs) among adult patients, and to evaluate the correlation between VAEs and ventilator associated pneumonia (VAP). **Methods** A prospective 3-month cohort study (January 2015 to March 2015) was carried out. VAEs were divided into three groups: with ventilator-associated condition (VAC), with infection related ventilator-associated complication (IVAC) and with possible VAP (PVAP). Sensitivity and specificity of VAEs were evaluated and compared to the traditional VAP. Kappa test was applied to judge the consistency of VAC and VAP. **Results** During Jan. 2015 and Mar. 2015, 1 014 patients were admitted to 8 ICUs, with 7 977 patients per day. In total, 197 patients used the mechanical ventilation installation, with a total number of 3 152 ventilator-days. Finally, 1 214 ventilation days in the VAC group and 1 938 ventilation days in the non-VAC group) that were available for final analysis. 46 VAC cases were identified including 22 classified as IVAC (14.59 and 6.98 per 1 000 ventilation days, respectively). Length of ICU stay and duration on mechanical ventilation for VAC patients were both significantly longer than those for non-VAC patients ($P<0.05$). Sensitivity and specificity of the VAC criteria for the detection of VAP were 36.92% and 83.33%, respectively. **Conclusion** The VAEs surveillance paradigms could be applied to monitor patients on the use of mechanical ventilation installation. However, sensitivity and specificity of VAC were under pool for the diagnosis of VAP. However, automatically surveillance programs was relied on the improvement of auto-information systems.

【Key words】 Ventilator associated events; Sensitivity; Specificity

Fund programs: Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (JX10231801) and Jiangsu Province Projects of Preventive Medicine Research (Y2013044)

机械通气患者易并发呼吸机相关性肺炎(VAP)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺栓塞、气压伤和肺水肿等^[1-2],导致患者机械通气时间、入住重症监护室(ICU)时间延长,医疗成本增加,致残和致死风险增大。目前广泛采用的VAP监测定义其敏感性和特异性均不高^[3-5]。此外一些旨在改善机械通气患者预后的集束化综合干预措施(bundle care),其目的和效果却不局限于VAP预防^[6]。基于此,美国CDC联合医疗保健感染控制咨询委员会(HICPAC)、感染病协会(IDSA)、危重症协会(包括危重症护理护士协会、胸科医师学会、美国胸科协会和美国危重病急救协会)等一起制定了呼吸机相关事件(ventilator-associated events, VAE)监测方案,包括呼吸机相关并发症(VAC)、感染相关并发症(IVAC)和疑诊VAP(PVAP),并由美国CDC在全美进行培训推广并实施监测^[7-8]。为此,本研究拟在某大型教学医院8个重症医学科开展多ICU前瞻性队列研究,探讨VAE的发生率,分析VAE与传统目标性监测VAP的关系。

对象与方法

1. 研究对象:选择某大型教学三级甲等医院2015年1月1日至3月31日8个ICU(包括呼吸科、急诊科ICU、综合治疗科、老年医学、脑外科、普外科、心脏大血管外科和胸外科)所有接受有创机械通气超过2d的患者。

2. 纳入和排除标准:纳入标准(需均满足)为①入住ICU且有创机械通气时长 ≥ 48 h者;②年龄 ≥ 18 岁成人患者。排除标准(满足以下任意1条):①无创机械通气、面罩吸氧或不使用呼吸机仅为套管内吸氧者;②高频通气或使用ECMO者;③病情极度不稳定或濒死者。

3. 诊断及相关定义:VAE诊断包括VAC、IVAC和PVAP, VAC诊断流程包括IVAC和PVAP。患者如在住院期间发生多次VAE,但从第一次VAE出现的14 d内其他再次发生的VAE均不重复计算,如在上一次VAE出现首日起的14 d后再次出现VAE,则计算为新发VAE(“14天法则”)。

VAC定义为患者持续2 d最小呼吸末正压(min PEEP)升高 ≥ 3 cm H₂O或最小吸入氧浓度(FiO₂)升高 $\geq 20\%$ 。IVAC定义为在机械通气2 d后,出现氧合指数下降,且同时符合以下标准:①体温 > 38 °C

或 < 36 °C,或白细胞计数 $\geq 12\ 000/\text{mm}^3$;②使用新的抗菌药物,且连续 ≥ 4 d。PVAP为符合以下标准之一:①气管抽吸物检测阳性($\geq 10^5$ CFU/ml或相应的半定量结果),支气管肺泡灌洗培养阳性($\geq 10^4$ CFU/ml或相应的半定量结果),肺组织培养阳性($\geq 10^4$ CFU/ml或相应的半定量结果),保护性毛刷培养阳性($\geq 10^3$ CFU/ml或相应的半定量结果),而非有“脓性呼吸道分泌物”;②脓性呼吸道分泌物低倍镜每视野中含有 ≥ 25 个白细胞且 ≤ 10 个鳞状上皮细胞,且痰、气管抽吸物、灌洗液、肺组织或保护性毛刷培养为阳性;③以下任一条:胸积液培养阳性,肺组织病理学阳性,军团菌诊断阳性,呼吸道分泌物检测流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、鼻病毒、人偏肺病毒或冠状病毒阳性。VAP诊断定义参考中华医学会重症医学分会《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》,即气管插管或气管切开患者在接受机械通气48 h后发生的肺炎;撤离呼吸机、拔管48 h内出现肺炎,仍属VAP。

4. 菌株鉴定:菌株培养按临床检验操作规程常规方法,经法国生物梅里埃Vitek 2 compact鉴定细菌到种。采用美国临床实验室标准化委员会(CLSI)推荐的Kirby-Bauer法(K-B纸片琼脂扩散法)进行药物敏感试验。药敏纸片由英国OXOID公司提供。

5. 统计学分析:采用EpiData 3.2软件进行数据录入和管理。计算指标包括VAC发生率、机械通气时长、ICU入住时间、住院时长;计算VAC相对于VAP的灵敏度和特异度。先用Q-Q法进行正态分析,若符合正态分布则选用Student *t*检验,否则选择Mann-Whitney *U*检验,且用四分位间距表示,分类变量采用两独立样本 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。所有资料分析均用Stata 11.0(Texas, USA)软件完成。

结果

1. VAE发生率:3个月内8个ICU共收入患者1 014人次,共计7 977个住院日;481例使用呼吸机,其中符合入组标准197例,合计3 152个机械通气日(VAE有1 214个机械通气日)。8个ICU中呼吸科20例、急诊科18例、综合治疗科57例、老年医学44例、脑外科7例、普外科28例、心脏大血管科21例、胸外科2例。本次共监测到VAE 46例次,共发生VAC 46例次(其中IVAC 22例次, PVAP 8例次)。每

千机械通气日, VAC 和 IVAC 的发生率分别为 14.59 和 6.98。VAC 组和非 VAC 组年龄、性别、急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II) 均衡可比(均 $P > 0.05$), 见表 1。VAC 患者 ICU 入住时长和机械通气时长分别为 20(12~25) 和 17(9~25) d, 显著高于非 VAC 患者(P 值分别为 0.007 和 <0.001)。各 ICU 间发生 VAE 的差异均无统计学意义($\chi^2=7.902, P=0.341$)。

表 1 VAC 和非 VAC 组一般情况比较

变 量	VAC 组	非 VAC 组	统计量 ^a	P 值
年龄(岁)	73(62~82)	66(56~81)	-1.464	0.143
性别/男性人数	28	97	0.173	0.728
APACHE II 分数	14(11~16)	12(10~15)	-1.908	0.054
住院时长(d)	29(17~42)	24(14~30)	-1.622	0.105
ICU 入住时长(d)	20(12~25)	14(7~25)	-2.718	0.007
机械通气时长(d)	17(9~25)	8(4~17)	-4.287	<0.001

注:连续性变量用 $P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;^a性别为 χ^2 检验,其他为 t 检验和检验

2. VAC 相对于 VAP 的监测灵敏度和特异度:相对于 VAP, VAC 的灵敏度为 36.92%, 特异度为 83.33%;假阳性率(误诊率)为 16.67%,假阴性率(漏诊率)为 63.08%。说明两指标统计学意义有轻度相关性, $Kappa=0.2$ (表 2)。

表 2 VAC 相对于目标性监测 VAP 的评价

VAC	VAP		合计
	阳性	阴性	
阳性	24(52.2)	22(47.8)	46
阴性	41(27.2)	110(72.8)	151
合计	65	132	197

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

讨 论

VAE 诊断流程客观、准确且易于操作,便于各区域间发生率的比较,也可作为持续质量改进的参考指标,其监测数据可通过信息系统自动获取,形成信息自动监测^[9],从而极大的提高医院感染防控的监测效率。

本次分析显示每千机械通气日 VAC 和 IVAC 发生率分别为 14.59 和 6.98。VAC 患者 ICU 入住时长和机械通气时长均显著大于非 VAC 患者(均 $P < 0.05$)。VAE 相对于 VAP 的灵敏度为 36.92%, 特异度为 83.33%。Bouadma 等^[10]在法国开展的多中心研究验证了 VAE 指标用于机械通气患者目标性监测的价值。Klompas 等分析了 20 356 个机械通气日的患者, VAC 为 5.6%, IVAC 为 2.1%, PVAP 为 0.7% 和

拟诊 VAP(probable VAP)为 0.6%。Klein Klouwenberg 等^[9]在两个医学中心开展了前瞻性研究,发现 VAC、IVAC 和 VAP 每千机械通气日发生率分别为 10.0、4.2 和 8.0。国内外学者开展的前瞻性 VAE 横断面监测显示, VAC 发生率为 4.0%(11.1 每千机械通气日), VAC 的患者机械通气时间、ICU 入住时间均显著延长,抗菌药物使用增多,病死率显著增加^[9,11-12], 与本文报道一致。

VAC 与传统 VAP 监测结果之间是否存在关联,目前尚有争议^[9-10]。本文分析显示, VAC 相对于 VAP 的灵敏度和特异度均不高。其原因可能是不同的研究设计差异(非队列研究),以及混杂因子(如患者人口学资料、危重程度等)所致。

本文也存在不足。首先,VAE 诊断流程的判断依赖于 min PEEP、min FIO₂、白细胞计数、体温、抗菌药物使用时间、病原学定性及定量、半定量等数据,而获取准确的数据,又是准确判断 VAE 的前提。尽管目前监测平台提供了实现自动提取数据的便利^[13],但后台判断 VAE 还不具备条件。其次,部分参数记录需要依靠临床医生和护士的主观判断,如 APACHE II 评分,且需要医务人员有良好的依从性。此外经过 VAC、IVAC 两级筛查后,还需结合病原学结果判断,故真正符合条件的 PVAP 较低,而拟诊 VAP 的判断需要病原学半定量结果,则符合条件者可能更低。而对于 ARDS 患者的救治,有学者建议使用大 PEEP 和小潮气量,改善患者预后,如低氧血症^[14]。在这种情况下,可能会低估一些 VAE 的发生。

综上所述,VAE 监测可作为机械通气患者目标性监测方法,但相对于既往目标性 VAP 监测,其灵敏度和特异度均不高,且实现自动监测以及提高效率有赖于信息系统的改进和数据采集时严格的质控,医疗机构应结合实际情况合理选择监测指标。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kahn JM, Goss CH, Heagerty PJ, et al. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1):41-50. DOI: 10.1056/NEJMsa053993.
- [2] Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States[J]. Crit Care Med, 2010, 38(10):1947-1953. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181ef4460.
- [3] Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia?[J]. JAMA, 2007, 297(14):1583-1593. DOI:10.1001/jama.297.14.1583.
- [4] Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated

pneumonia surveillance[J]. Am J Infect Control, 2010, 38(3): 237-239. DOI:10.1016/j.ajic.2009.10.003.

[5] Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51 Suppl 1: S131-135. DOI:10.1086/653062.

[6] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1874-1882. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9.

[7] Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(12): 1742-1746. DOI:10.1093/cid/cit577.

[8] Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(12): 1239-1243. DOI:10.1086/673463.

[9] Klein Klouwenberg PMC, van Mourik MSM, Ong DSY, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(8): 947-955. DOI: 10.1164/rccm.201307-1376OC.

[10] Bouadma L, Sonneville R, Garrouste-Orgeas M, et al. Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia[J]. Crit Care Med, 2015, 43(9): 1798-1806. DOI:10.1097/CCM.0000000000001091.

[11] Zhu SC, Cai L, Ma CH, et al. The clinical impact of ventilator-associated events: a prospective multi-center surveillance study[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015, 36(12): 1388-1395. DOI:10.1017/ice.2015.200.

[12] Boyer AF, Schoenberg N, Babcock H, et al. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions[J]. Chest, 2015, 147(1): 68-81. DOI:10.1378/chest.14-0544.

[13] 陈文森,李松琴,张苏明,等. 获得性多重耐药菌感染与呼吸机相关肺炎关联性的巢式病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11): 1278-1280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.11.023.

Chen WS, Li SQ, Zhang SM, et al. Multivariate analysis on the association between acquired multi-drug resistant organism infection and ventilator-associated pneumonia: evidence from a nested case-control study of eight ICUs[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(11): 1278-1280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.11.023.

[14] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(6): 637-645. DOI: 10.1001/jama.299.6.637.

(收稿日期:2016-01-21)

(本文编辑:张林东)

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBsAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
P_n	第n百分位数	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
HIV	艾滋病病毒	ALT	丙氨酸氨基转移酶
MSM	男男性行为者	AST	天冬氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	HPV	人乳头瘤病毒
DNA	脱氧核糖核酸	DBP	舒张压
RNA	核糖核酸	SBP	收缩压
PCR	聚合酶链式反应	BMI	体质指数
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	MS	代谢综合征
Ct值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	FPG	空腹血糖
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
PFGE	脉冲场凝胶电泳	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	TC	总胆固醇
A值	吸光度值	TG	甘油三酯
GMT	几何平均滴度	COPD	慢性阻塞性肺疾病
HBV	乙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		