

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.09.003

· 论 著 ·

选择性消化道去污染预防呼吸机相关性肺炎的 Meta 分析

郭亮梅, 王建荣, 王 静

(解放军总医院, 北京 100853)

[摘要] 目的 运用循证医学理论和方法,对选择性消化道去污染(SDD)预防呼吸机相关性肺炎(VAP)的效果进行 Meta 分析。方法 计算机检索 1995—2014 年 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库 CBMdisc、中国学术期刊全文数据库 CNKI、维普中文生物医学期刊数据库,以及 Cochrane library (2014 年第 12 期)共 6 个医学数据库,筛选文献,进行数据资料提取及质量评价,应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。结果 共纳入 13 篇文献(包含 2 676 例患者),Meta 分析结果显示,治疗组和对照组 VAP 发病率分别为 20.68%、35.99%,OR 及 95%CI 为 0.40 (0.28,0.56),两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$);治疗组和对照组机械通气患者病死率分别为 20.60%、20.03%,OR 及 95%CI 为 0.99 (0.81,1.20),两组比较差异无统计学意义($P = 0.91$)。结论 SDD 能降低机械通气患者 VAP 发病率,但尚不能认为 SDD 能降低机械通气患者病死率。

[关键词] 选择性消化道去污染;呼吸机相关性肺炎;Meta 分析;医院感染

[中图分类号] R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)09-0587-06

Selective decontamination of digestive tract for preventing ventilator-associated pneumonia: a Meta-analysis

GUO Liang-mei, WANG Jian-rong, WANG Jing (Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of selective decontamination of digestive tract(SDD) on preventing ventilator-associated pneumonia by Meta-analysis based on theory and method of evidence-based medicine. **Methods**

Six medical databases (PubMed, Excerpta Medica Database [EMBASE], China Biology Medicine disc[CBMdisc], China National Knowledge Infrastructure[CNKI], VIP database, from 1995 to 2014, and Cochrane Library of issue 12,2014) were searched, literatures were selected, data were extracted, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** 13 literatures were included (2 676 patients were involved), Meta-analysis revealed that the incidence of VAP in treatment and control group was 20.68% and 35.99% respectively (OR and 95%CI, 0.40 [0.28, 0.56], $P < 0.001$), the mortality rate of patients with mechanical ventilation in treatment group and control group were 20.60% and 20.03% respectively (OR and 95%CI, 0.99 [0.81, 1.20], $P = 0.91$).

Conclusion SDD can reduce the incidence of VAP in patients with mechanical ventilation, but can't reduce mortality rate.

[Key words] selective decontamination of digestive tract; ventilator-associated pneumonia; Meta-analysis; health-care-associated infection

[Chin Infect Control, 2015, 14(9): 587-592]

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是建立人工气道(气管插管或气管切开)同时接受机械通气 48 h 后,至停用机械通

气和拔出人工气道 48 h 内发生的肺实质感染性炎症^[1]。近年来,国内外对 VAP 的临床研究发现,患者肠道细菌口咽部定植和误吸是导致 VAP 的主要

[收稿日期] 2015-01-08

[作者简介] 郭亮梅(1984-),女(汉族),山西省交口县人,主管护师,主要从事医院感染预防与控制研究。

[通信作者] 王建荣 E-mail:wangjianrong301@163.com

内源性原因。选择性消化道去污染(selective decontamination of digestive tract, SDD),即在口咽部和通过鼻胃管在胃部使用局部的、不吸收的抗菌药物,并联合使用胃肠外抗菌药物,从而降低呼吸消化道内潜在致病菌的负荷,是 Stoutenbeek 根据 Van Der Waaij 提出的“定植抗力”(colonization resistance)和“去污染(或清洁)”(decontamination)学说创建的抗菌药物生态疗法^[2]。不少研究已证实 SDD 预防机械通气肺部感染的疗效,但是很多临床医生仍然对这一措施持怀疑态度。本文旨在通过对 SDD 预防 VAP 相关研究进行 Meta 分析,为临床提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 1995—2014 年 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库 CBMdisc、中国学术期刊全文数据库 CNKI、维普中文生物医学期刊数据库,以及 Cochrane Library (2014 年第 12 期)共 6 个医学数据库,用 Google, Yahoo, Baidu 等搜索引擎在互联网上查找相关的文献,只检索公开发表的文献,不包含未公开出版、发行或刊登的灰色文献。中文检索词:选择性消化道去污染;机械通气;肺部感染;呼吸机相关性肺炎。英文检索词:decontamination; digestive tract; selective decontamination of digestive tract/selective digestive decontamination; respiration, artificial/mechanical * ventilat *; pneumonia/respiratory tract infection * /respiratory infection * /lower airway infection; pneumonia, ventilator-associated。

1.2 纳入标准 纳入文献试验设计类型为 SDD 预防 VAP 的所有随机对照试验,受语种限制,仅纳入中、英文文献;研究对象为接受机械通气 >48 h 的重症监护病房(ICU)患者,年龄 ≥18 岁;干预措施为治疗组行 SDD 治疗,对照组行安慰剂或空白对照。

1.3 排除标准 口咽部去污染预防呼吸机相关性肺炎的研究;研究对象为 ICU 所有患者的研究。

1.4 纳入文献的筛查、资料提取和质量评价 根据纳入排除标准,由两名研究员分别独立筛选文献,根据检索出的引文信息(如题目和摘要)筛除不合格的文献,对不能确定的文献阅读全文后再进行筛选;

对可能合格的文献资料,逐一阅读,以确定是否合格。当出现分歧时,通过讨论或征求第三方的意见解决。资料提取内容包括作者、研究对象的例数、年龄、结局指标、随机方法、分配隐藏、盲法、组间可比性。根据 Cochrane 评价员手册^[3]评价随机对照试验的方法学质量。

1.5 统计分析 应用 Rev Man 5.3 软件进行统计分析。采用 χ^2 检验($P=0.05$)分析各研究间的统计学异质性,若无异质性采用固定效应模型;存在异质性则采用随机效应模型,并进行敏感性分析。敏感性分析:排除小样本和/或低质量试验进行分析;排除干预措施方案差异很大的研究进行分析。发表偏倚分析:绘制漏斗图对纳入的研究进行发表偏倚评价,并使用 State 12.0 软件行 Begg's 检验及 Egger's 检验。

2 结果

2.1 纳入文献 通过电子与手工检索,获得相关文献共 1 324 篇,初筛纳入的文献根据纳入、排除标准进行评价,排除重复文献后,共纳入 13 篇,其中 9 篇为英文文献,4 篇为中文文献。见图 1。

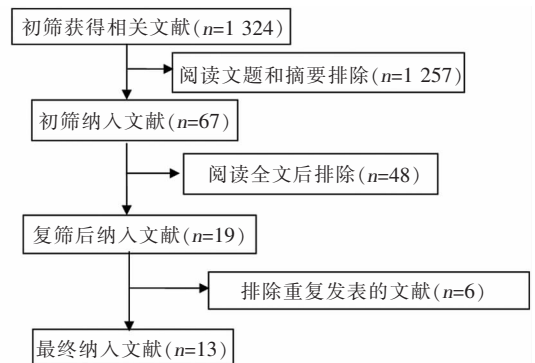


图 1 文献检索流程图

Figure 1 Flow chart of literature retrieval

2.2 纳入文献基本情况及其质量评价 纳入的 13 篇文献研究对象均为机械通气时间 >48 h 的 ICU 患者,共纳入患者数 2 676 例,其中,治疗组 1 431 例,对照组 1 245 例。7 篇文献中采用安慰剂对照,6 篇文献中采用空白对照。所有试验均以肺部感染或临床死亡为观察终点。纳入文献特征见表 1。根据 Cochrane 评价员手册^[3]对纳入研究进行偏倚分析,结果见图 2。

表 1 纳入研究基本情况

Table 1 Characteristics of included studies

第一作者	年份	样本量(例)	对照组	干预措施(治疗组)	效应指标
Aerdt ^[4]	1991	56	空白	多粘菌素 + 两性霉素 B + 诺氟沙星, 应用于肠道	呼吸道感染
Gastinne ^[5]	1992	445	安慰剂	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 妥布霉素, 应用于肠道、口咽部	呼吸道感染、病死率
Hammond ^[6]	1992	239	安慰剂	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 妥布霉素, 应用于肠道、口咽部	呼吸道感染、病死率
Lingnau ^[7] *	1997	310	安慰剂	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 妥布霉素或环丙沙星, 口服及肠道给药	呼吸道感染、病死率
Quinio ^[8]	1995	148	安慰剂	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 庆大霉素, 应用于肠道、口咽部	呼吸道感染、病死率
Rocha ^[9]	1992	101	安慰剂	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 妥布霉素, 应用于肠道、口咽部	呼吸道感染、病死率
Stoutenbeek ^[10]	2007	401	安慰剂	多粘菌素 E + 两性霉素 + 妥布霉素, 应用于肠道、口咽部	呼吸道感染、病死率
Verwaest ^[11] *	1997	578	空白	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 妥布霉素、或两性霉素 B + 氧氟沙星, 应用于肠道、口咽部	呼吸道感染、病死率
Wiener ^[12]	1995	61	安慰剂	多粘菌素 E + 庆大霉素 + 制霉菌素, 应用于肠道去污、口咽部	呼吸道感染、病死率
张敏华 ^[13]	2011	90	空白	多粘菌素 E + 莫沙必利, 用于肠道; 两性霉素 B 喷涂于鼻咽	呼吸道感染、VAP 归因病死亡率
徐金明 ^[14]	2011	108	空白	多潘立酮 + 妥布霉素, 用于肠道; 鼻咽部涂以妥布霉素眼膏	呼吸道感染、VAP 归因病死亡率
林李 ^[15]	2010	75	空白	多粘菌素 E + 两性霉素 B + 妥布霉素, 应用于肠道、鼻咽部	呼吸道感染、VAP 归因病死亡率
鲁月琴 ^[16]	2012	64	空白	多粘菌素 E + 妥布霉素 + 万古霉素 B, 应用于肠道	呼吸道感染

* : 有两个治疗组

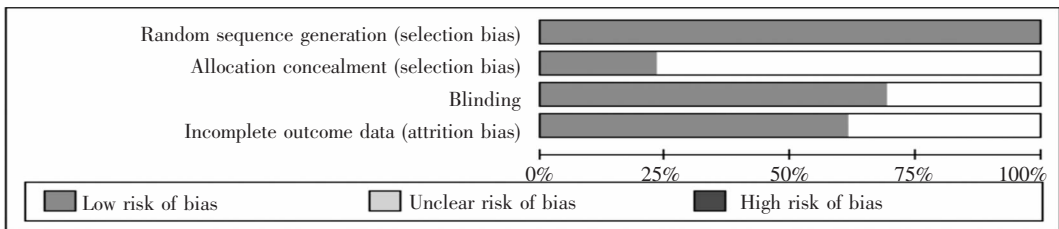


图 2 偏倚分析

Figure 2 Bias analysis

2.3 VAP 发病率 13 篇纳入文献^[4-16], 研究文献间存在异质性($P < 0.0001, I^2 = 69\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 治疗组和对照组 VAP 发病率分别为 20.68%、35.99%, OR 及 95%CI 为 0.40 (0.28, 0.56), SDD 干预能够降低 VAP 发病率。见图 3。其中 7 篇文献治疗组样本含量 < 60 例, 予以排除, 对其他 6 篇大样本量的文献进行分析, 研究文献间无异质性($P = 0.10, I^2 = 41\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 治疗组和对照组 VAP 发病率分别为 21.96%、33.23%, OR 及 95%CI 为 0.58 (0.48, 0.70), SDD 干预能够降低 VAP 发病率。见图 4。7 篇文献采用妥布霉素 + 多粘菌素 E + 两性霉素 B 的方案进行 SDD, 研究文献间存在异质性($P = 0.01, I^2 = 63\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 治疗组和对照组 VAP 发病率分别为 22.31%、33.92%, OR 及 95%CI 为 0.53 (0.36, 0.77), 采用

妥布霉素 + 多粘菌素 + 两性霉素的方案进行 SDD, 能够降低 VAP 的发病率。见图 5。

2.4 机械通气患者病死率 13 篇文献中 8 篇报道了机械通气患者的病死率, 研究文献间无异质性($P = 0.50, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 治疗组和对照组机械通气患者的病死率分别为 20.60%、20.03%, OR 及 95%CI 为 0.99 (0.81, 1.20), 尚不能认为消化道去污能够降低机械通气患者病死率。见图 6。13 篇文献中 3 篇报道了 VAP 的归因病死亡率, 即排除其余病因(非特异性), 归因于 VAP 导致的死亡。研究文献间无异质性($P = 0.28, I^2 = 22\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 治疗组和对照组 VAP 归因病死亡率分别为 2.88%、11.94%, OR 及 95%CI 为 0.24 (0.08, 0.69), SDD 干预能够降低 VAP 归因病死亡率。见图 7。

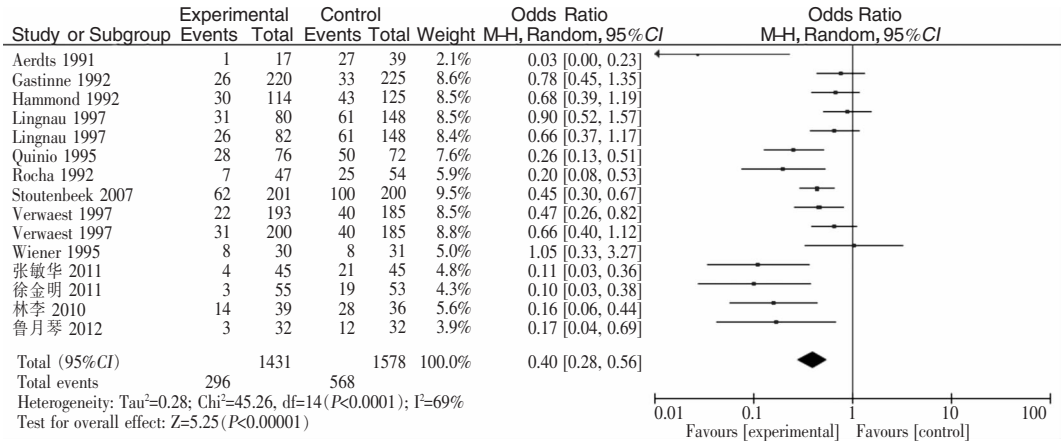


图 3 SDD 降低 VAP 发病率的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis on SDD in reducing incidence of VAP

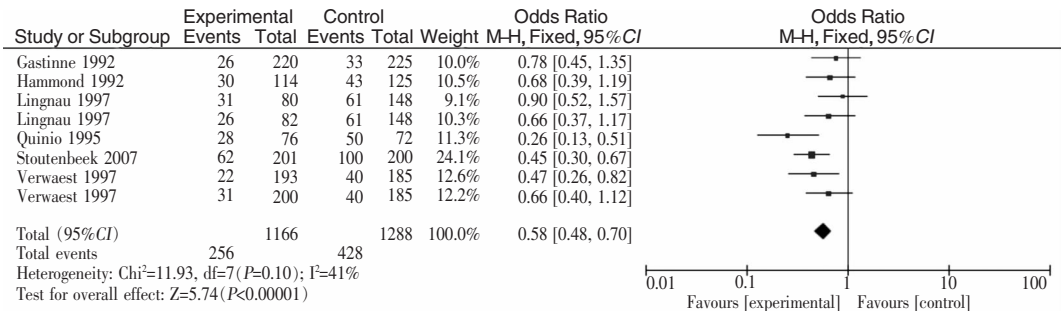


图 4 大样本研究 SDD 降低 VAP 发病率的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis on large sample study about SDD in reducing incidence of VAP

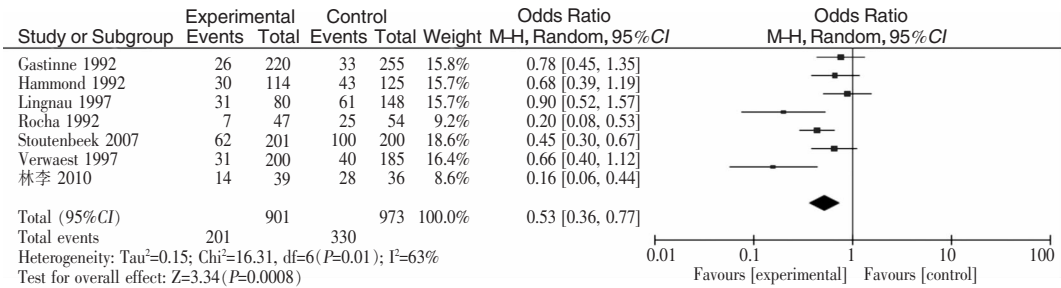


图 5 妥布霉素 + 多粘菌素 + 两性霉素进行 SDD 降低 VAP 发病率的 Meta 分析

Figure 5 Meta-analysis on SDD with tobramycin + polymyxin E + amphotericin B in reducing incidence of VAP

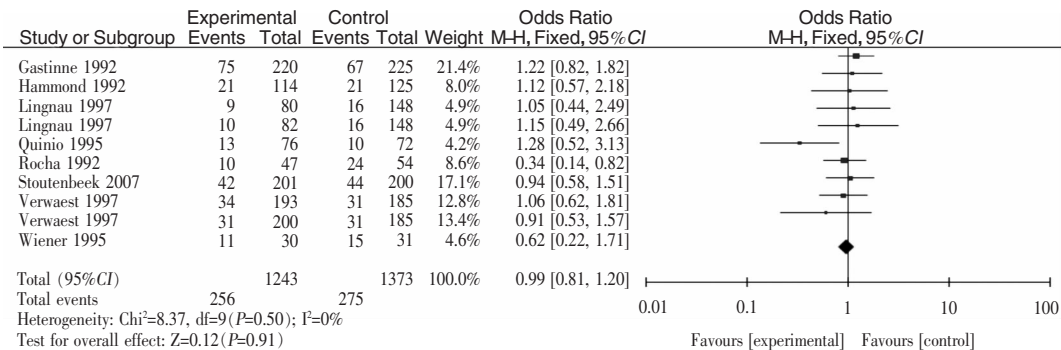


图 6 SDD 降低机械通气患者病死率的 Meta 分析

Figure 6 Meta-analysis on SDD in reducing mortality of patients with mechanical ventilation

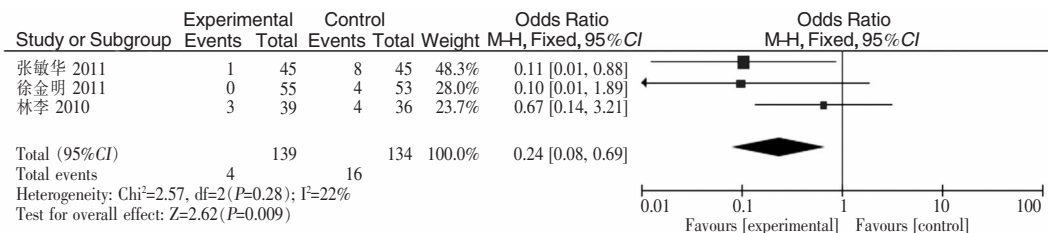


图 7 SDD 降低 VAP 归因病死率的 Meta 分析

Figure 7 Meta-analysis on SDD in reducing attributable mortality of patients with VAP

2.5 发表偏倚 使用漏斗图对纳入文献进行发表偏倚评价,倒置漏斗图基本对称,见图 8。Begg's 检验连续校正的 $P = 0.37$, Egger's 检验 $P = 0.85$, 提示无发表性偏倚或发表偏倚较小。

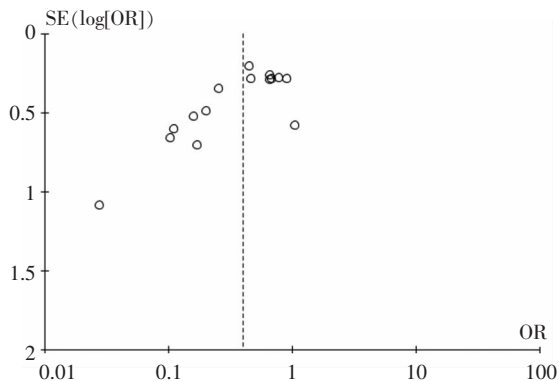


图 8 发表偏倚分析

Figure 8 Publication bias

3 讨论

随着呼吸机在临床的广泛应用,如何预防和降低 VAP 的发生已成为临床研究的热点。目前,胃肠道细菌肺部定植越来越多的学者认为是 VAP 的重要发病机制之一,SDD 通过预防性应用抗菌药物,清除口咽部和消化道的致病微生物,从而达到预防 VAP 的目的。本组 Meta 分析结果显示,SDD 能降低机械通气患者 VAP 发病率[OR 及 95%CI 为 0.40(0.28, 0.56)]。SDD 作为一种预防机械通气患者 VAP 的方案,疗效得到证实。但是,很多临床医生依然对此抱有迟疑的态度。一项针对英国 193 个 ICU 的调查^[17]显示,临床医生对 SDD 临床推广的态度包括担心缺乏证据(51%)、担心抗菌药物耐药(47%),以及得不到药学部门的认可(22%)。SDD 改变了宿主体内菌丛的共生状态,可能会导致细菌的移位和耐药菌的出现。抗菌药物使用不当会

导致多重耐药,一旦耐药产生,将会给治疗带来更大的难题。目前,针对 SDD 预防感染的研究,在药物耐药菌的生态影响方面仍存在不确定性^[18]。今后的研究应重点关注抗菌药物耐药的长期影响。

本组 Meta 分析结果显示,治疗组和对对照组机械通气患者病死率分别为 20.60%、20.03%,OR 及 95%CI 为 0.09(0.81, 1.20),尚不能认为 SDD 能降低机械通气患者病死率。机械通气患者的死亡原因不仅与感染有关,还与患者的年龄、疾病、营养状况等多种因素相关。一项纳入 9 个随机对照试验(包含 13 685 例患者)的 Meta 分析^[19]显示,SDD 能降低 ICU 患者病死率[RR 及 95%CI 为 0.93 (0.86, 0.99)]。一项针对 13 个 ICU(共 5 939 例患者)的随机对照研究^[20]比较应用 SDD 和标准化治疗患者病死率,结果显示,标准化治疗组病死率是 27.5%,SDD 组病死率则下降 3.5%。由于不同研究确认的病死率终点不同,可能得出不同的结论^[18]。本组 Meta 分析结果显示,治疗组和对对照组 VAP 归因病死率分别为 2.88%、11.94%,OR 及 95%CI 为 0.24 (0.08, 0.69),SDD 能降低 VAP 的归因病死率。但是,由于仅纳入 3 篇文献,且都是中文文献,可能存在语言偏倚,结论的可靠性和论证强度仍需进一步证实。

SDD 用于预防机械通气患者发生肺部感染疗效是肯定的,但由于存在抗菌药物耐药、医疗费用高、病死率能否长期获益等多方面的不确定性,在临床实践中,还需要综合考虑患者的病情、微生物流行病学等,不断优化治疗方案,以达到安全有效的治疗目的。

[参考文献]

[1] 王保国,周建新.实用呼吸机治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:18.
 [2] 郑逸.选择性消化道去污染的研究进展[J].中国急救医学,

2003,23(10):704-706.

- [3] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. (2008-02)[2015-04]. <http://www.cochrane.org/resources/handbook>.
- [4] Aerdt SJ, van Dalen R, Clasener HA, et al. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen [J]. *Chest*, 1991, 100(3):783-791.
- [5] Gastinne H, Wolff M, Delatour F, et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(9):594-599.
- [6] Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, et al. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care [J]. *Lancet*, 1992, 340(8810):5-9.
- [7] Lingnau W, Berger J, Javorsky F, et al. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients; prospective, controlled trials [J]. *J Trauma*, 1997, 42(4):687-694.
- [8] Quinio B, Albanèse J, Bues-Charbit M, et al. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective, double blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Chest*, 1996, 109(3):765-772.
- [9] Rocha LA, Martin MJ, Pita S, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. *Intensive Care Med*, 1992, 18(7):398-404.
- [10] Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients; a multicenter randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(2):261-270.
- [11] Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(1):63-71.
- [12] Wiener J, Itokazu G, Nathan C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(4):861-867.
- [13] 张敏华, 应勇, 吴金镛. 消化道去污染预防呼吸机相关性肺炎疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(1):21-22.
- [14] 徐金明, 李锋. 妥布霉素联合多潘立酮消化道去污染预防 VAP 效果观察 [J]. *海峡药学*, 2011, 23(3):110-112.
- [15] 林李, 陈朴, 潘娇. 选择性消化道去污染预防呼吸机相关性肺炎的临床研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2010, 20(12):733-735.
- [16] 鲁月琴. 选择性消化道去污染预防危重脑出血呼吸机相关性肺炎的应用研究 [J]. *国际护理学杂志*, 2012, 31(7):1246-1247.
- [17] Bastin AJ, Ryanna KB. Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units [J]. *Anaesthesia*, 2009, 64(1):46-49.
- [18] 苏玲玲. 重症患者是否能够应用选择性消化道去污染? [J]. *英国医学杂志中文版*, 2013, 16(3):185-187.
- [19] 阳晋, 鲁月琴, 董琨. 选择性消化道去污染防治重症感染监护病房医院感染的系统评价 [J]. *中外医学研究*, 2013, 11(34):138-141.
- [20] de Smet AM, Klynymans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(1):20-31.

(本文编辑:文细毛)