

烧伤感染

SHAOSHANG GANRAN

主审 许伟石

主编 刘 琰 章 雄 张 勤

长江出版传媒

湖北科学技术出版社



烧伤感染

SHAOSHANG GANRAN

主审 许伟石

主编 刘 琰 章 雄 张 勤

长江出版传媒

湖北科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

烧伤感染 / 刘琰等主编.

—武汉: 湖北科学技术出版社, 2014.9

ISBN 978-7-5352-7017-7

I. ①烧… II. ①刘… III. ①烧伤—感染—诊疗
IV. ①R644

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 213695 号

责任编辑 陈兰平

封面设计 王 梅

出版发行 湖北科学技术出版社

地 址 武汉市雄楚大街 268 号湖北出版文化城
B 座 13-14 层

网 址 <http://www.hbstp.com.cn>

电 话 (027) 87679439

邮 编 430070

印 刷 湖北省新华印务有限公司

邮 编 430034

开 本 787×1092 16 开

印 张 20 印张

插 页 4

字 数 480 千字

版 次 2014 年 9 月第 1 版

印 次 2014 年 9 月第 1 次印刷

定 价 200.00 元

(本书如有印装质量问题 可找本社市场部更换)

在编写《烧伤感染》之际，我国烧伤学科开拓者之一，瑞金医院烧伤中心学科团队领军人物，《烧伤治疗》第一版、第二版和 *Treatment of Burns* 第一版主编杨之骏医师永远离开了我们。这三本烧伤专著是编写《烧伤感染》的基础。杨之骏医师，我们会永远铭记在心。

谨以此书献给杨之骏医师。

《烧伤感染》编委会

★主 审 许伟石

★主 编 刘 琰 章 雄 张 勤

★编委会 (按姓氏笔画排序)

王文奎 牛轶雯 刘 健

向 军 汪 新 杨惠忠

张 寅 徐大忠 韩立中

前言

严重烧伤可发生侵袭性感染、肠源性感染和各种感染性并发症，如肺部感染、静脉导管相关性感染、血栓性化脓性静脉炎、尿路感染和艰难梭菌肠炎等，这些是不同性质的感染。烧伤脓毒症源于烧伤创面侵袭性感染，称为烧伤创面脓毒症，这是烧伤特有的一种感染方式。

烧伤脓毒症是在机体严重烧伤后已处于炎症反应和免疫失衡的格局，并在广泛开放创面的基础上发生的脓毒症，病情更复杂、治疗更困难，防治烧伤脓毒症必须注意，不可忽视这一特殊性。

由于严重烧伤创面修复方法的完善，如早期去除坏死组织、适时有效覆盖创面，烧伤脓毒症发生率已显著下降，但治疗尚无特别性进展，仍为严重烧伤死亡主要原因。须致力于：一，在烧伤早期采用有效而适当的干预措施降低烧伤脓毒症发生概率，为此需了解烧伤脓毒症的危险因素；二，以烧伤应激、炎症、免疫和烧伤创面因素为切入点研究烧伤脓毒症的发病机制、临床特点和治疗，了解烧伤脓毒症的真实世界。

确诊烧伤脓毒症必须有细菌学证据。抗菌药物治疗烧伤脓毒症的疗效受初始经验性治疗的抗菌药物的敏感性、泛耐药菌株感染、脓毒症病理生理影响PK/PD数值等影响，因此抗菌药物治疗失败不能否定烧伤脓毒症的诊断，也不能将抗菌药物疗效作为诊断标准。

烧伤脓毒症相关临床症状无特异性，诊断烧伤脓毒症时需进行各个症状的诊断价值的判断，动态比较、组合分析并结合实验室的一些指标有意义的变化，才能提高临床诊断的准确性。

抗菌药物是治疗烧伤脓毒症的首要措施，初始经验性治疗的正确性可提高治疗的成功率。为此，需了解烧伤感染的病原菌、烧伤创面细菌生态、细菌耐药性、抗菌药物的抗菌谱和按照 PK/PD 原则制定抗菌药物治疗方案、优化抗菌药物治疗等内容。

真菌和细菌是两种不同的病原微生物。侵袭性真菌感染的致病机制、危险因素、诊断和抗真菌药物迥异于细菌性脓毒症。本书将设立专章介绍相关内容。

本书各章为独立专题，但关联的章节内容有交叉。从不同角度阐述，内容适当重复，这样可保证该专题内容的系统性。

随着医学的发展，对脓毒症认识的不断深化，要在研究和临床实践中树立烧伤脓毒症具有严重烧伤临床背景的观点。经过不懈努力，拯救脓毒症梦想一定会实现。

许伟石

2014 年 4 月

目 录

第一章 烧伤感染细菌学【章 雄 向 军】

第一节 细菌的结构	001
第二节 细菌的致病性	009
第三节 细菌分类与分型	012
第四节 烧伤感染常见细菌分类	015

第二章 烧伤应激、炎症、免疫【刘 琰 许伟石】

第一节 应激和神经内分泌反应	023
第二节 烧伤早期应激反应	027
第三节 烧伤后炎症反应	031
第四节 烧伤后免疫格局	038
第五节 冬眠合剂、镇静、镇痛对烧伤早期应激反应的影响	044

第三章 烧伤创面细菌生态格局【王文奎 许伟石】

第一节 烧伤创面细菌生态格局变化的历史与现状	057
第二节 常见病原菌的分子流行病学调查	062
第三节 烧伤中心优势菌同源性分析	066

第四章 烧伤中心细菌耐药性【韩立中】

第一节 烧伤常见病原菌耐药性	069
第二节 细菌耐药机制	074
第三节 烧伤感染常见细菌的耐药机制	083

第五章 深度烧伤创面感染【刘 健】

第一节 创面感染	089
第二节 骨关节感染	099
第三节 气性坏疽	101

第六章 烧伤肠源性感染【徐大忠】

第一节 肠器官屏障功能的生物学	105
第二节 肠源性感染的证据	107
第三节 肠源性感染的发生机制	109
第四节 肠源性感染的防治	112

第七章 烧伤脓毒症的危险因素【张 勤】

第一节 广泛 / 深度烧伤创面感染风险和控制	115
第二节 烧伤早期病情——内环境失稳	123
第三节 广泛 / 深度烧伤后代谢障碍	134
第四节 烧伤合并爆震伤和高温水池烫伤	139

第八章 烧伤脓毒症【刘 琰 许伟石】

第一节 烧伤脓毒症的概念	142
第二节 烧伤脓毒症发生机制	143
第三节 脓毒症与脏器功能损害	158
第四节 烧伤脓毒症临床表现及诊断	164
第五节 脓毒症治疗原则和措施	170

第九章 烧伤抗菌药物治疗【许伟石】

第一节 “预防性治疗”概念	182
第二节 优化抗菌药物治疗	183

第三节	抗菌药物治疗方案	186
第四节	抗菌药物选择	187

第十章 烧伤感染性并发症【牛轶雯】

第一节	肺部感染	206
第二节	导管相关性血流感染	218
第三节	烧伤合并泌尿系感染	225
第四节	抗生素相关性肠炎	228

第十一章 烧伤侵袭性真菌感染【杨惠忠 许伟石】

第一节	烧伤真菌感染常见真菌	236
第二节	侵袭性真菌感染的危险因素	239
第三节	侵袭性真菌感染的诊断	240
第四节	侵袭性真菌感染的治疗	245

第十二章 烧伤中心院内感染控制【张寅 汪新 许伟石】

第一节	烧伤患者的感染途径	256
第二节	烧伤中心防治医院内感染基本方法	257
第三节	消毒剂和消毒设备	260
第四节	烧伤中心工作人员手卫生管理	264
第五节	烧伤中心空气净化措施	266
第六节	病室用品处理和消毒制度	271
第七节	导管相关感染的控制和预防制度	274

参考文献	276
索引词	306

► 烧伤感染细菌学

烧伤感染是烧伤病人最常见的并发症，也是最主要的死亡原因。感染不仅会导致创面加深、创面不愈，严重感染还会引起烧伤脓毒症的发生。因此，控制感染始终为烧伤治疗的重要环节。烧伤感染病原微生物既可来源于环境中的外源性细菌，包括医院内感染，也可来源于寄居在人体内的内源性细菌。细菌是属原核生物界的一种单细胞微生物，有广义和狭义两种范畴。广义上是指各类原核细胞型微生物，包括细菌、放线菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体；狭义上则专指其中数量最大、种类最多、具有典型代表性的细菌，它们形体微小，结构简单，具有细胞壁和原始核质，除核糖体外无其他细胞器。本章所描述的细菌均为狭义上的细菌。了解细菌的形态、结构及其生理特性，掌握烧伤感染常见细菌的微生物学特点和致病性，将有助于烧伤外科医生对临床感染的鉴别、诊断并实施相应的防控措施。

【第一节】 细菌的结构

细菌的结构包括基本结构和特殊结构。一般细菌都具有的、生存不可缺少的结构称为基本结构，包括细胞壁、细胞膜、细胞质和核质；而某些细菌在特定条件下所形成的结构称为特殊结构，如荚膜、鞭毛、菌毛、芽孢。按部位可分为：① 表层结构，包括细胞壁、细胞膜、荚膜。② 内部结构，包括细胞质、核糖体、核质、质粒（部分细菌可无），以及某些细菌形成的特殊结构芽孢等。③ 外部结构，包括菌毛和鞭毛。了解细菌的结构对研究细菌的生理活动、致病性和免疫性等均有重要意义^[1]。

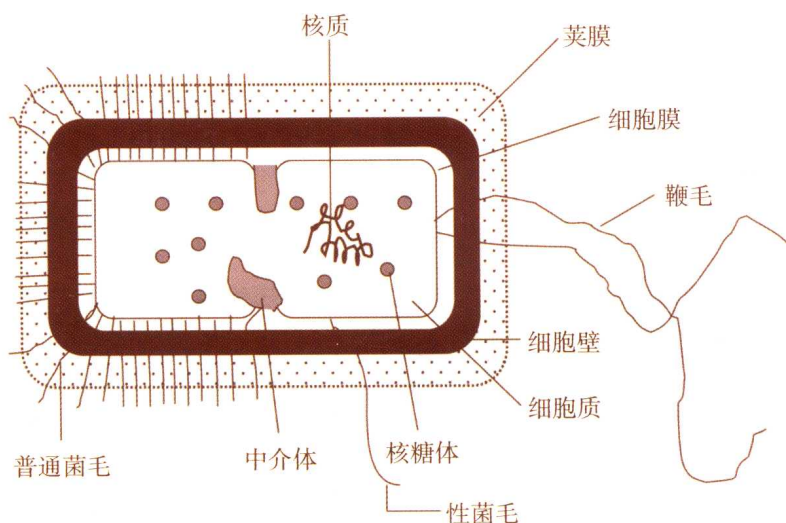


图 1-1 细菌细胞结构模式图

一、细胞壁

细菌在细胞膜的外层存在细胞壁 (cell wall) 结构, 个别细菌缺乏细胞壁。从总体的结构与功能角度, 分为两大基本类型, 即革兰阳性菌细胞壁和革兰阴性菌细胞壁, 经典的细菌革兰染色法可以很好地将之区分开来。两类细菌细胞壁的结构和组成完全不同, 但两者均含有肽聚糖^[1]。

1. 肽聚糖 (peptidoglycan) 肽聚糖是一类复杂的多聚体, 是细菌细胞壁的主要组分, 为原核细胞所特有, 又称为粘肽 (mucopeptide)、糖肽 (glycopeptide) 或胞壁质 (murein)。革兰阳性菌的肽聚糖由聚糖骨架、四肽侧链和五肽交联桥三部分组成 (图 1-2), 革兰阴性菌的肽聚糖仅由聚糖骨架和四肽侧链两部分组成 (图 1-3)。两种细菌细胞壁的聚糖骨架相同, 由 N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetyl glucosamine) 和 N-乙酰胞壁酸 (N-acetylmuramic acid) 交替间隔排列, 经 β -1,4 糖苷键联结而成, 该糖苷键可被溶菌酶 (lysozyme) 水解, 导致肽聚糖结构的解体, 引起细菌死亡。四肽侧链的组成随菌种而异, 且革兰阳性菌相邻的四肽侧链间的交联度远高于革兰阴性菌。细胞壁合成需要细胞膜上的合成酶来完成, 青霉素可以结合一些合成酶使其失活, 抑制肽桥的形成而产生抗菌作用。

2. 革兰阳性菌细胞壁特殊组分 革兰阳性菌的细胞壁厚 20 ~ 80nm, 基本结构由具有三维结构的 15 ~ 50 层肽聚糖分子形成, 占细胞壁组分的 90%。细胞壁的另一主要成分为磷壁酸 (teichoic acid), 多个磷壁酸分子组成长链穿插于肽聚糖层中 (图 1-4)。

大多数革兰阳性菌细胞壁表面有一层蛋白质, 以非共价键如 S 层蛋白 (S-layer protein) 或共价键形式结合在表面。这些蛋白参与细菌与环境或宿主组织间的相互作用, 如金黄色葡萄球菌的 A 蛋白, A 群链球菌的 M 蛋白等; 另一些则为酶。

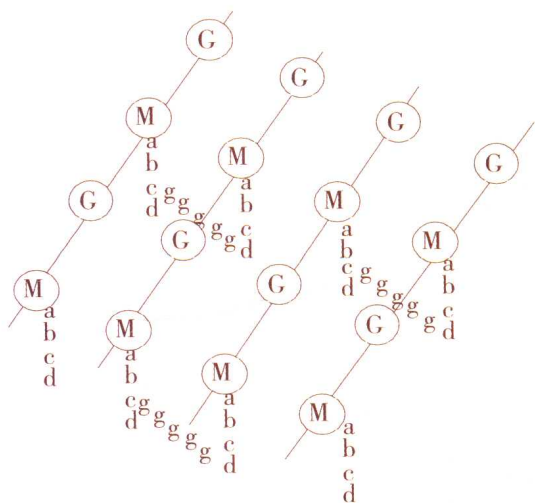


图 1-2 金黄色葡萄球菌 (革兰阳性菌)
细胞壁的肽聚糖结构

G: N-乙酰葡萄糖胺 M: N-乙酰胞壁酸
g: 甘氨酸 a、b、c、d: 氨基酸

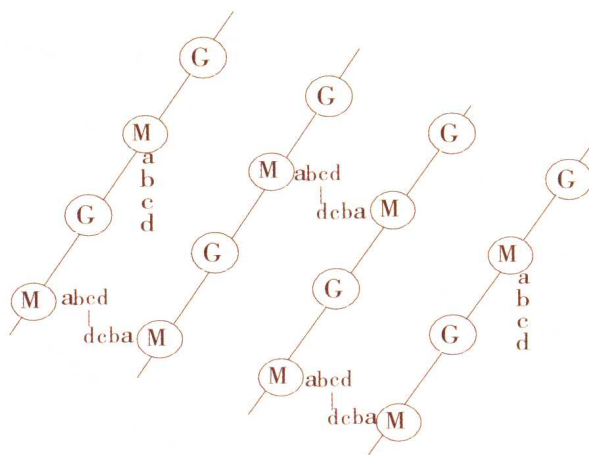


图 1-3 大肠埃希菌 (革兰阴性菌)
细胞壁的肽聚糖结构

G: N-乙酰葡萄糖胺 M: N-乙酰胞壁酸
a、b、c、d: 氨基酸

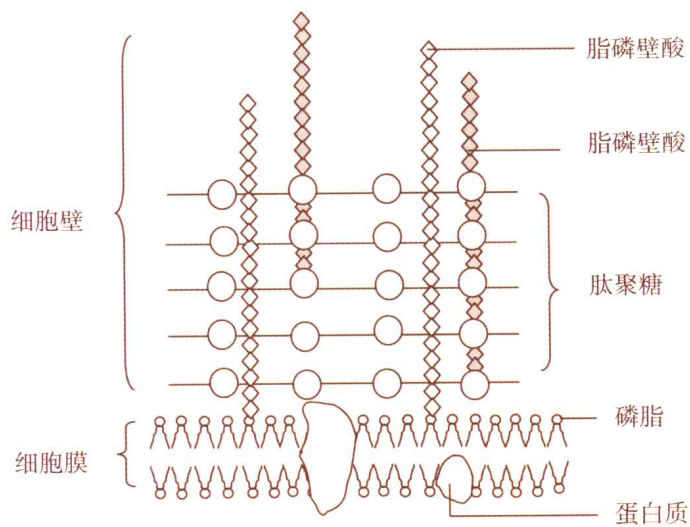


图 1-4 革兰阳性菌细胞壁结构模式图

3. 革兰阴性菌细胞壁特殊组分 革兰阴性菌的细胞壁厚 10~15nm, 含有 1~2 层的肽聚糖, 肽聚糖结构外还有特殊组分外膜。外膜 (outer membrane) 是革兰阴性菌细胞壁最主要的结构 (图 1-5), 约占细胞壁干重的 80%。

外膜的中心是脂质双层, 其内侧含有较丰富的脂蛋白 (lipoprotein), 蛋白质部分与肽聚糖侧链的二氨基庚二酸相连, 脂质成分与脂质双层非共价结合, 使外膜和肽聚糖层构成一个整体。双层内镶嵌着多种蛋白质称为外膜蛋白 (outer membrane protein, OMP), 其中有的为孔蛋白 (porin), 如大肠埃希菌的 OmpF、OmpC, 允许水溶性分子 (分子量 ≤ 600) 通过^[2-4]; 有的为诱导性或去阻遏蛋白质, 参与特殊物质的扩散过程; 有的为噬菌体、性菌毛或细菌素的受体。由脂质双层向细胞外伸出的是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 又称内毒素 (endotoxin)。LPS 由脂质 A、核心多糖和特异多糖三部分组成, 在革兰阴性菌致病机制中起重要作用。

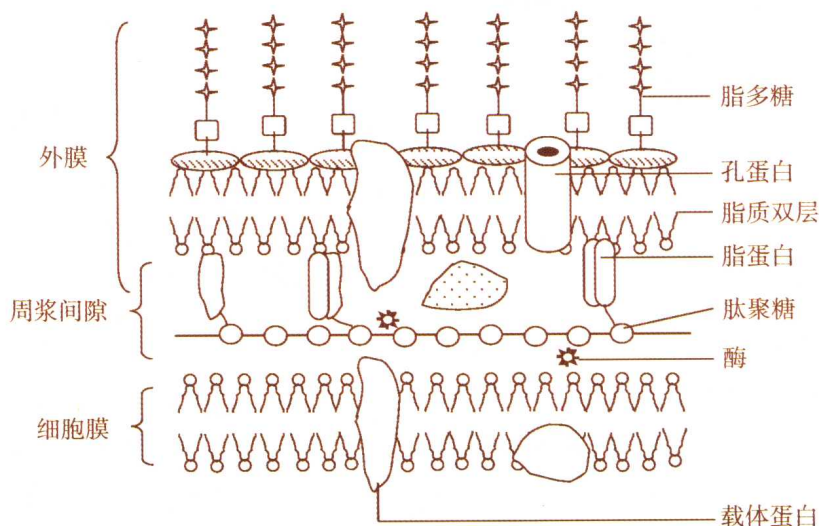


图 1-5 革兰阴性菌细胞壁结构模式图

(1) 脂质 A (lipid A): 为一种糖磷脂, 脂质 A 是内毒素的毒性和生物学活性的主要组分, 无种属特异性, 故不同细菌产生的内毒素的毒性作用均相似。

(2) 核心多糖 (core polysaccharide): 位于脂质 A 的外层, 核心多糖有种属特异性, 同一种属细菌的核心多糖相同。

(3) 特异多糖 (specific polysaccharide): 是脂多糖的最外层, 特异多糖即革兰阴性菌的菌体抗原 (O 抗原), 具有种属特异性。

革兰阴性菌的细胞膜和外膜脂质双层间有一间隙, 称膜壁间隙或称为周浆间隙 (periplasmic space), 占细胞体积的 20%~40%。该间隙含有多种酶类 (如蛋白酶、解毒酶、核酸酶等) 及一些特殊蛋白质, 与细菌获取营养、去除有害物质毒性的作用有关。

革兰阳性和阴性菌细胞壁结构显著不同, 代表两种不同的细胞壁类型, 有利于细菌对不同环境的适应和生存 (表 1-1), 也使这两类细菌在染色性、抗原性、致病性及对药物的敏感性等方面表现出很大差异。

表 1-1 革兰阳性菌与阴性菌细胞壁结构

细胞壁	革兰阳性菌	革兰阴性菌
主要结构	肽聚糖, 磷壁酸	外膜, 肽聚糖
强度	较坚韧	较疏松
厚度	20 ~ 80nm	10 ~ 15nm
肽聚糖结构	含五肽交联桥, 三维立体	直接交联, 二维网状
肽聚糖层数	可多达 50 层	1 ~ 2 层
肽聚糖含量	占细胞壁干重 50%~80%	占细胞壁干重 5% ~ 20%
糖类含量	约 45%	15% ~ 20%
脂类含量	1% ~ 4%	11% ~ 22%
LPS	-	+
孔蛋白	-	+
磷壁酸	+	-
外膜	-	+
周浆间隙	-	+

4. 细胞壁的功能 肽聚糖的结构赋予细菌细胞壁坚韧而富弹性的特征，其主要功能是维持菌体固有的形态，并保护细菌抵抗低渗环境。细胞壁上有许多小孔，参与菌体内外的物质交换。菌体表面带有多种抗原表位，可以诱发机体的免疫应答。

二、细胞膜

细胞膜（cell membrane）或称胞质膜（cytoplasmic membrane），位于细胞壁内侧，紧包着细胞质。厚约 7.5nm，柔韧致密，富有弹性，占细胞干重的 10% ~ 30%。细菌细胞膜的结构与真核细胞生物基本相同，由磷脂（20% ~ 30%）和多种蛋白质（50% ~ 70%）组成，但不含胆固醇（支原体例外）。细菌细胞膜是细菌赖以生存的重要结构之一，其功能也与真核细胞生物类似，主要有物质转运、生物合成、分泌和呼吸、信号传导等作用^[1]。细胞膜上重要的位点如下。

1. 青霉素结合蛋白（penicillin-binding protein, PBP） β- 内酰胺类抗生素穿越细胞壁后，与细胞膜上的一组参与细胞壁肽聚糖合成的蛋白质共价结合，这组蛋白称为青霉素结合蛋白，为青霉素作用的靶点。PBP 与青霉素结合后其酶功能受抑制，影响细胞壁中肽聚糖的合成。PBP 突变可以导致细菌对 β- 内酰胺抗生素产生耐药性，该现象在革兰阳性菌耐药性中比较突出。耐药菌的某些 PBP 发生改变，失去了对 β- 内酰胺抗生素的亲和力；或产生一种低亲和力的 PBP，代替正常 PBP 起作用^[5,6]，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）耐药机制是产生一

种新的低亲和力的 PBP2' 代替正常 PBP2 行使功能^[7,8]。

2. 蛋白分泌系统 目前已知的有五种类型：I 型、II 型、III 型、IV 型和 V 型。其中，I 型分泌系统结构最简单；II 型和 V 型分泌系统是 sec 依赖的分泌系统；III 型和 IV 型分泌系统属于接触依赖性分泌系统。

3. 双组分信号传导系统 基本结构为一个组氨酸蛋白激酶和一个反应调节蛋白，广泛存在于各种原核生物中。主要功能是感应外界环境各种不同的信号，调控菌体内相关基因的表达，以适应不断变化的环境。

三、其他结构

1. 荚膜 (capsule) 荚膜是细菌在其细胞壁外包绕形成的黏液性物质 (图 1-6)，为疏水性多糖或蛋白质的多聚体，用理化方法去除后并不影响细菌的生命活动。大多数细菌的荚膜是多糖，荚膜多糖为高度水合分子，含水量达 95% 以上，与细菌表面的磷脂或脂质 A 共价结合。多糖分子组成和构型的多样化使其结构极为复杂，成为血清学分型的基础。

荚膜具有抵抗宿主吞噬细胞的作用，是病原菌的重要毒力因子；荚膜处于细菌的最外层，保护菌体避免和减少溶菌酶、补体、抗体、抗菌药物等有害物质的损伤作用；荚膜多糖可使细菌彼此之间粘连，也可黏附于组织细胞或无生命物体表面，形成生物膜 (biofilm)，是引起感染的重要因素。荚膜菌株在住院病人的各种导管内黏附定居，是院内感染发生的重要因素。

2. 鞭毛 (flagellum) 弧菌和螺菌，约半数的杆菌和个别球菌，菌体上附有细长并呈波状弯曲的丝状物，称为鞭毛 (图 1-7)。鞭毛自细胞膜长出，游离于菌细胞

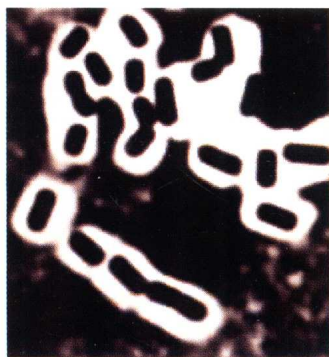


图 1-6 细菌的荚膜 (Wistreich, 1998)
使用荚膜负染法，荚膜在图中显示为菌体周围的空白处

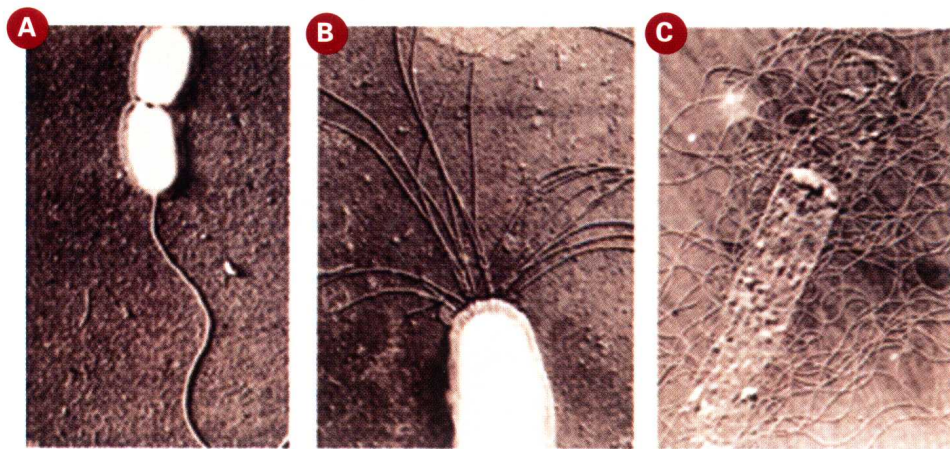


图 1-7 菌体鞭毛电子显微镜观察 (Brooks, et al. 2004)

A. 单鞭毛 (弧菌, $\times 7500$) B. 丛鞭毛 (蛇形螺菌, $\times 9000$) C. 周鞭毛 (变形杆菌, $\times 9000$)

外，由基础小体、钩状体和丝状体三个部分组成。鞭毛为细菌的运动器官，具有鞭毛的细菌在液体环境中能自由游动且速度迅速。细菌鞭毛的运动具有化学趋向性，可以避免对其有害的环境。各菌种的鞭毛蛋白结构不同，具有高度的抗原性，称为鞭毛（H）抗原，可据此利用免疫学方法对某些细菌进行鉴定、分型及分类。少数细菌的鞭毛与致病性有关。

3. 菌毛（pilus） 菌毛是许多革兰阴性菌和少数革兰阳性菌菌体表面遍布比鞭毛更为细、短、直、硬的丝状蛋白附属物，由结构蛋白亚单位菌毛蛋白（pilin）组成。菌毛蛋白具有抗原性，其编码基因位于细菌的染色体或质粒上。根据功能不同，菌毛可分为普通菌毛和性菌毛（图 1-8）两类。普通菌毛和细菌的致病性密切相关，往往构成细菌致病的毒力因子，能与宿主细胞表面的特异性受体结合，定植于宿主组织，启动细菌感染的第一步定植。性菌毛又称为 F 菌毛，仅见于少数革兰阴性菌，是细菌传递遗传物质的一种结构，也是某些噬菌体吸附于菌细胞的受体。

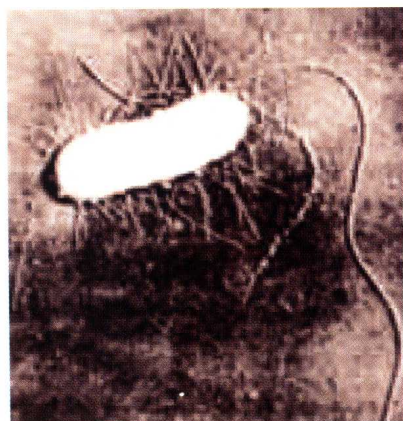


图 1-8 大肠埃希菌的普通菌毛和性菌毛 (Brooks, et al. 2004)

4. 生物膜（biofilm） 细菌生物膜（bacterial biofilm, BF）是细菌分泌的多糖、纤维蛋白和脂蛋白等物质所形成的吸附于物体表面或生物材料、人体腔道表面的膜状物质，是能将细菌自身包裹于其中的膜样复合物。生物膜是单一或多种细菌为适应环境、维持自身生命所发生的群聚变化，从而增强细菌对外界环境的抵抗力。临床上许多顽固性、难治性感染均与细菌生物膜的形成有关。

细菌生物膜的形成是一个动态的过程。首先，游离细菌感受环境变化，通过鞭毛或纤毛等附着结构黏附于物体或机体表面，进行生长、分裂、繁殖；环境中游离细菌继续附着，最终导致该附着位点附近的细菌数量急剧增加，游离细菌通过自分泌反馈信号系统传递信号，细菌群体一边分泌胞外多糖，一边从附着的表面轻轻移动，最后形成蘑菇样或柱样亚单位，多个单位形成具有三维结构的成熟细菌生物膜。

生物膜内的细菌表现出极强的耐药特性，其机制尚未完全阐明。目前有渗透限制（penetration limitation）、营养限制（nutrient limitation）和表型改变（phenotype）等学说。渗透限制学说认为，生物膜内的细菌对抗菌药物不敏感是由于生物膜内细菌分泌的胞外多聚物被膜所形成的屏障，阻止了抗生素的穿入。氟喹诺酮虽易穿透生物膜，但细菌仍对其有耐药性。这一现象表明，生物膜阻止抗菌药物渗透，仅是其耐药机制的一个因素，单纯渗透限制还不足以解释生物膜内细菌的耐药性。营养限制学说认为，生物膜内部分细菌，由于受到营养供给的限制，处于缓慢生长或饥饿状态，从而表现出对抗菌药物不敏感。研究表明，生物膜内细菌的确存在明显的空间不均一性（spatial heterogeneity），只有位于生物膜顶部的细菌具有代谢活性。但该假说还不能对生物膜引起的顽固性难治感染作出满意的解释。生长缓慢并非对所有抗菌药物的耐药性都有协助作用，铜绿假单胞生物膜中细菌生长缓慢可增加对四环素的耐药性，但对妥布霉素的耐药