

迟发型呼吸机相关性肺炎易感因素及其常见病原谱特征

周仲伟 邹俊

【摘要】 目的 探讨呼吸科重症监护病房(RICU)迟发型呼吸机相关性肺炎(VAP)患者的易感因素及其主要致病菌的分布和耐药性。**方法** 收集 2005 年 1 月~2011 年 12 月,本院呼吸科 RICU 收治的 92 例接受机械通气后发生迟发型呼吸机相关性肺炎(VAP)的患者临床资料,对可能影响 VAP 发生的危险因素、主要病原菌分布及其耐药性情况进行回顾性分析。**结果** 本研究中,影响迟发型 VAP 发生的危险因素包括年龄、血清白蛋白水平、合并支气管肺疾病、机械通气时间、糖皮质激素及抗菌药物的使用等。本组 92 例 VAP 患者病原菌以革兰阴性杆菌为主(63/92,68.5%),其中,铜绿假单胞菌(16/63,25.4%)、鲍曼不动杆菌(13/63,20.6%)和肠杆菌科细菌(12/63,19.0%)分别位居前 3 位。其中铜绿假单胞菌多耐药株(PDR-PA)和鲍曼不动杆菌多耐药株(PDR-AB)分别占铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的 12.3%(2/16)和 23.1%(3/13);产 ESBLs 的菌株则占肠杆菌科的 58.3%(7/12)。**结论** RICU 内迟发型 VAP 的发生受多种易感因素影响,其主要病原菌是革兰阴性杆菌;对行有创机械通气的患者应加强下呼吸道分泌物的病原学和抗菌药物耐药性监测。

【关键词】 呼吸机相关性肺炎;迟发型;易感因素;病原谱;耐药性

Predisposing factors and pathogenic spectrum of patients with late-onset ventilator-associated pneumonia ZHOU Zhong-wei, ZOU Jun. Department of Respiratory, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: ZHOU Zhong-wei, Email: zhouzhongwei2008@qq.com

【Abstract】 Objective To study the predisposing factors, distribution and drug resistance of major pathogens in Respiratory Intensive Care Unit (RICU) of patients with late-onset ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods** The clinical data of 92 patients in RICU from January 2005 to December 2011 undergoing mechanical ventilation (MV) were collected and the predisposing factors, distribution and drug resistance of major pathogens for late-onset VAP were analyzed, retrospectively. **Results** The age, nutritional state, serum albumin levels, bronchopulmonary disease, MV duration, the application of glucocorticoids and antibiotics before MV were the predisposing factors for late-onset VAP. The main pathogen among those 92 patients was gram negative bacillus (63/92, 68.5%), which included 25.4% (16/63) of *Pseudomonas aeruginosa* (PA), 20.6% (13/63) of *Acinetobacter baumannii* (AB) and 19.0% (12/63) of *Enterobacteria*. The pan-drug-resistant rate was about 12.3% (2/16) in PA and 23.1% (3/13) in AB. ESBLs (+) strain accounted about 58.3% (7/12) in *Enterobacteria*. **Conclusions** The occurrence of late-onset VAP in RICU is affected by many predisposing factors, with gram-negative bacillus as main pathogen. It is necessary to strengthen the monitoring of pathogens and antibiotic resistance in lower respiratory tract secretions of patients with MV.

【Key words】 Ventilator-associated pneumonia; Late-onset; Predisposing factor; Pathogenic spectrum; Drug resistance

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是机械通气过程中常见并发症,多发生于气管插管或气管切开 48 h 后,常见于呼吸科重症

监护病房(respiratory intensive care unit, RICU),是机械通气患者最常见的并发症^[1-2]。患者一旦发生 VAP,极易造成呼吸机撤机困难,病情严重者甚至可危及生命,病死率高达 38%^[1,3]。由于 VAP 具有较高发病率和病死率,因此,其防治问题也倍受广大医护人员的关注。

根据发病时间的早晚,临床上将 VAP 分为早发

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.021

作者单位:610072 成都市,四川省医学科学院·四川省人民医院呼吸内科

通讯作者:周仲伟,Email:zhouzhongwei2008@163.com

型 VAP 和迟发型 VAP^[3]。早发型 VAP 为机械通气治疗 48 ~ 96 h 内发生的肺部感染,而迟发型 VAP 则为机械通气治疗不少于 5 d 而发生的肺部感染。目前有学者认为,迟发型 VAP 的发生与医疗护理操作过程中的交叉感染相关^[4-6]。因此,深入了解迟发型 VAP 的易感因素,采取有效预防措施,对缩短住院时间、降低治疗费用和降低患者病死率具有重要作用^[7]。而判断导致迟发型 VAP 发生的病原菌对抗感染治疗的应答尤为关键。迟发型 VAP 的病原学分布因地区、感染途径、诊断取材技术及机械通气前抗菌药物使用等不同而有所差异^[8-9]。本文通过回顾性分析可能影响迟发型 VAP 发生的易感因素和病原菌种属,以期有效预防控制 RICU 内迟发型 VAP 的发生提供临床参考。

资料与方法

一、资料来源

收集本院 RICU 病房 2007 年 1 月 ~ 2011 年 12 月收治的机械通气时间不低于 5d 的病例。其中男性 63 例,女性 29 例,共 92 例;患者平均年龄为 72.8 岁;行气管插管者 58 例,行气管切开者 34 例;机械通气时间 5 ~ 103 d,平均为 12.5 d。本研究系回顾性研究,经本单位伦理审查委员会批准,免除患者书面知情同意。

二、迟发型 VAP 的诊断标准

迟发型 VAP 诊断标准为:①使用机械通气 5 d 及以上;②胸部影像学显示新的或进行性增大的肺部浸润性阴影;③肺部实变体征和(或)闻及湿啰音,同时具备下列条件之一:①体温 > 37.5℃;②外周血白细胞总数增高;支气管分泌物培养出病原菌^[3]。

三、痰标本的采集

所有标本的采集均遵循无菌操作原则,采用无

菌吸痰管吸取下呼吸道深部分泌物作为标本,标本在接种前行细胞学筛选,涂片镜下检查每低倍视野鳞状上皮细胞 < 10 个、白细胞 > 25 个,视为合格标本。将分离到的临床合格分泌物标本进行 VAP 病原菌的筛选和鉴定,同一菌株连续 2 次均被培养出者确定为病原菌。

四、细菌鉴定及药敏试验

采用法国生物梅里埃公司生产的全自动微生物分析仪进行菌种鉴定和抗菌药物药敏分析,超广谱-内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)的检测采用双纸片协同试验。质控菌株为粪肠球菌 ATCC29212、大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603。药敏结果按美国临床实验室标准委员会(NCCLS)1999 年制定的标准进行判断。

五、统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用率和百分比表示,两组间计数资料的比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、迟发型 VAP 的易感因素

以同期行机械通气但未发生 VAP 的患者为对照组(103 例),结果显示合并支气管肺疾病者($P = 0.001$)、年龄 ≥ 60 岁者($P < 0.001$)、昏迷者($P = 0.004$)、上机时间 ≥ 7 d 者($P < 0.001$)、气管切开者($P < 0.001$)、使用镇静剂者($P < 0.001$)、低白蛋白血症者($P = 0.004$)、上机前广谱抗菌药物者($P = 0.002$)和使用糖皮质激素者($P = 0.009$)的 VAP 发生率均增加,而患者性别($P = 0.506$)和是否使用 H₂ 受体拮抗剂($P = 0.07$)对迟发型 VAP 的发生无显著影响。

表 1 机械通气患者发生迟发型 VAP 与未发生 VAP 的相关因素(例)

组别	例数	支气管肺疾病 (有/无)	年龄 (< 60 岁/≥60 岁)	性别 (男/女)	昏迷 (是/否)	使用镇静剂 (是/否)	上机时间 (< 7d/≥7d)
迟发型 VAP 组	92	71/21	27/65	63/29	61/31	39/53	28/64
未发生 VAP 组	103	56/47	63/40	75/28	47/56	21/82	85/18
χ^2		11.128	19.795	0.442	8.405	11.044	54.109
P		0.001	<0.001	0.506	0.004	0.001	<0.001

组别	例数	机械通气方式 (插管/切开)	使用 H ₂ 受体拮抗剂 (是/否)	血清白蛋白 (≥28/ <28 g/L)	上机前广谱抗菌 药物使用 >2 d(是/否)	上机前糖皮质激素的使用 (≥1 周/ <1 周)
迟发型 VAP 组	92	37/55	67/25	70/22	37/55	23/69
未发生 VAP 组	103	68/35	86/17	94/9	21/82	11/92
χ^2		13.081	3.273	8.370	9.144	6.923
P		<0.001	0.070	0.004	0.002	0.009

二、病原菌种类分布

本组 92 例迟发型 VAP 患者病原菌以革兰阴性杆菌为主(63/92, 68.5%), 革兰阳性菌感染者 21 例(22.8%), 真菌感染者 8 例(8.7%)。革兰阴性杆菌中出现频率位居前 6 位的依次为铜绿假单胞菌(16/63, 25.4%)、鲍曼不动杆菌(13/63, 20.6%)、肺炎克雷伯菌(7/63, 11.1%)、大肠埃希菌(5/63, 7.9%)、嗜麦芽窄食假单胞菌(4/63, 6.3%)和洋葱伯克霍尔德菌(3/63, 4.8%)。其中, 铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌中多重耐药菌分别占 12.3%(2/16)和 23.1%(3/13); 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌等肠杆菌科细菌则占该菌种的 58.3%(7/12)。

三、耐药性

本组 63 例革兰阴性菌所致的迟发型 VAP 患者中, 共分离出革兰阴性菌 94 株, 其中铜绿假单胞菌 38 株, 鲍曼不动杆菌 24 株, 肺炎克雷伯菌 17 株, 大肠埃希菌 15 株。上述常见革兰阴性菌的耐药情况见表 2, 其中铜绿假单胞菌对头孢曲松、头孢噻肟及哌拉西林等常见抗菌药物耐药明显, 但对环丙沙星、阿米卡星、复方新诺明及哌拉西林/他唑巴坦等相对敏感; 鲍曼不动杆菌对头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟等多种第三、四代头孢菌素耐药, 但对头孢哌酮/舒巴坦相对敏感; 肺炎克雷伯杆菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松等耐药明显, 但对阿米卡星和亚胺培南相对敏感; 大肠埃希菌对哌拉西林、头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟及复方新诺明等抗菌药物耐药明显, 但对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星及亚胺培南等敏感。

讨 论

VAP 是 RICU 病房内行机械通气患者的常见并发症之一^[2], 其病原菌对常规抗菌药物多耐药, 给临床抗感染治疗带来了困难, 严重影响患者的疾病转归。本研究对迟发型 VAP 的易感因素进行分析后发现, 接受机械通气治疗患者中, 合并支气管肺疾病的机械通气患者发生迟发型 VAP 的机率最高, 考虑主要与支气管肺的损伤及感染导致机体呼吸道防御功能减弱有关; 发现高龄(≥ 60 岁)是迟发型 VAP 发生的高危因素之一, 究其原因可能与高龄患者体质较弱且基础疾病多, 对病原菌的清除能力减弱有关。此外, 迟发型 VAP 的易感因素中, 机械通气时间长短与 VAP 发病率有关, 且随着通气时间延长, VAP 发病率显著升高; 此外, 机械通气患者病死率亦随住院时间延长而增高^[10]。因此, 采取包括抗感染治疗在内的多项治疗措施, 对缩短患者机械通气的�时间, 降低 VAP 发生率及患者的病死率具有重要作用。本研究发现患者营养状况差和长期大量应用糖皮质激素以及滥用广谱抗菌药物均为 VAP 发生的危险因素, 这可能与患者的免疫力下降有关。因此, 为降低机械通气后 VAP 的发生率, 患者有必要增强自身免疫力, 临床医师有必要选择合适的抗菌药物及合理应用糖皮质激素。此外, 由于 RICU 病房是一个相对封闭的环境, 患者之间的交叉感染可通过诊疗器械进行传播, 因此, 为尽可能防止 VAP 的发生, 医护人员应重视无菌操作、加强器械及环境消毒等。目前已有报道称, 采用集束化的综合防护措施可有效降低 VAP 的发生率^[11-12]。

表 2 迟发型 VAP 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率 [例(%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n = 38)	鲍曼不动杆菌(n = 24)	肺炎克雷伯菌(n = 17)	大肠埃希菌(n = 15)
米诺环素	-	0 (0) ^b	-	-
阿米卡星	9 (23.7)	9 (37.5)	3 (17.6)	3 (20.0)
庆大霉素	10 (26.3)	14 (58.3)	6 (35.3)	11 (73.3)
妥布霉素	9 (24.3) ^a	11 (45.8)	4 (23.5)	9 (60.0)
头孢噻肟	25 (65.8)	13 (54.2)	7 (41.2)	12 (80.0)
头孢曲松	29 (76.3)	14 (58.3)	7 (41.2)	10 (66.6)
氨苄西林/舒巴坦	-	10 (41.7)	7 (41.2)	-
哌拉西林	18 (47.4)	16 (66.7)	10 (58.8)	11 (73.3)
哌拉西林/他唑巴坦	11 (28.9)	21 (87.5)	5 (29.4)	0 (0)
头孢哌酮/舒巴坦	-	5 (20.8)	-	-
头孢他啶	16 (43.2)	12 (50.0)	8 (47.1)	3 (20.0)
头孢吡肟	12 (32.4)	14 (58.3)	6 (35.3)	13 (86.6)
环丙沙星	7 (18.4)	16 (66.7)	5 (29.4)	4 (26.7)
左氧氟沙星	7 (18.4)	11 (45.8)	4 (23.5)	1 (6.7)
氨基糖苷	12 (31.6)	8 (33.3)	7 (41.2)	-
亚胺培南	13 (34.2)	9 (37.5)	0 (0)	1 (6.7)
复方新诺明	0 (0)	18 (75.0)	6 (35.3)	13 (86.7)
氨苄西林	-	-	15 (88.2)	-
头孢唑啉	-	-	7 (41.2)	-
头孢西丁	-	-	4 (23.5)	-

注:“-”表示无相关数据;“^a”1 例患者未行妥布霉素药敏试验;“^b”6 例患者未行米诺环素药敏试验

本组病例中,革兰阴性杆菌是迟发型 VAP 的主要病原菌,其中铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌分别位居前 4 位。本研究中,铜绿假单胞菌是迟发型 VAP 的首要致病菌,该结果与既往文献报告基本一致^[13]。进一步对本组病例分离到的常见革兰阴性杆菌耐药情况研究发现,其耐药发生率极高,且多重耐药现象较严重,对第三、四代头孢菌素表现出较普遍的耐药性。作为迟发型 VAP 的主要致病菌,铜绿假单胞菌耐药多重耐药问题亦不容忽视。广谱抗菌药物的不合理使用亦是导致耐药菌株产生的重要原因之一^[14],且多种抗菌药物在使用过程中均可能会诱导铜绿假单胞菌产生包括 β -内酰胺酶等在内的多种水解酶,而后者在诱导铜绿假单胞菌出现多重耐药中起重要作用^[15]。因此,临床医生在病原菌培养结果回报后,应根据患者病情及时调整抗菌药物。

总之,临床中密切关注迟发型 VAP 发生易感因素的同时,需要密切监测 RICU 内病原菌分布情况及药物敏感模式,合理使用抗菌药物,对预防 VAP 发生和改善患者预后具有重要作用。

参 考 文 献

- 1 Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia. Arch Intern Med, 2000, 160(13):1926-1936.
- 2 李宇青. 机械通气并发呼吸道感染临床分析. 吉林医学, 2010, 31(8):1024-1025.
- 3 贾意国, 王虹, 唐蓉蓉. 呼吸机相关性肺炎发病机制、诊断及治疗进展研究. 北方药学, 9(6):103-104.
- 4 马杏云, 侯改英, 张玉英. 不同吸痰方式对迟发型呼吸机相关性肺炎的临床研究. 河北医药, 2011, 33(23):3623.
- 5 甘枚, 黄捷敏. 呼吸机相关性肺炎危险因素探讨. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5(3):175-177.
- 6 梁英英, 钱小毛. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎的危险因素分析. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6):799-800.
- 7 Cook D. Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. Intensive Care Med, 2000, 26(Suppl 1):S31-S37.
- 8 韦中盛, 许桂丹, 汤丽霞. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎的病原学调查及耐药分析. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(20):4385-4387.
- 9 蔡少华, 张进川, 俞森洋. 呼吸机相关肺炎的经验性抗生素选择和治疗结果. 中国呼吸与危重监护杂志, 3(5):281-284.
- 10 Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. Intensive care medicine, 2000, 26(1):31-37.
- 11 张志臣, 张秀鑫, 张元媛, 等. 呼吸机管路系统管理与呼吸机相关性肺炎. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(4):422-423.
- 12 环晓锋, 杜娟, 吴春燕. 集束化护理在呼吸机相关性肺炎中的运用研究. 实用临床医药杂志, 2011, 15(22):71-73.
- 13 张彧, 高鲁渤. 铜绿假单胞菌致呼吸机相关性肺炎的临床研究进展. 天津医科大学学报, 2012, 18(1):136-138.
- 14 马季娜, 于日新, 张中和, 等. 机械通气前抗生素应用对呼吸机相关肺炎发病的影响. 中国临床医学, 2002, 9(5):499-450.
- 15 Stamm AM. Ventilator-associated pneumonia and frequency of circuit changes. Am J Infect Control, 1998, 26(1):71-73.

(收稿日期:2012-09-02)

(本文编辑:孙荣华)

周仲伟, 邹俊. 迟发型呼吸机相关性肺炎易感因素及其常见病原谱特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2013, 7(1):96-99.