

综合 ICU 呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性研究

贾晓君, 易玲娴[△], 张长春, 张淑敏(解放军 306 医院重症监护室, 北京 100101)

【摘要】 目的 分析综合重症监护病房(ICU)呼吸机相关性肺炎病原菌的分布及耐药特性,为临床抗菌药物的合理应用提供依据。**方法** 对解放军 306 医院综合 ICU 病房 2012 年 1~12 月进行机械通气大于 48 h 的 122 例患者进行回顾性分析,统计并分析呼吸机相关性肺炎病原菌分布特点及其耐药性。**结果** 122 例机械通气患者确诊为呼吸机相关性肺炎 55 例,发病率为 45.08%。共检出病原菌 122 株,其中革兰阴性菌 78 株(63.93%),前 3 位依次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,其中 4 株肺炎克雷伯菌为产超广谱 β 内酰胺酶(产 ESBL)。革兰阳性菌 19 株(15.57%),主要为金黄色葡萄球菌,检出 1 株耐万古霉素菌株;真菌 25 株(20.49%),主要为白色念珠菌。革兰阴性菌对氨苄西林、环丙沙星、亚胺培南、头孢曲松、优立新耐药明显。与不产 ESBL 菌株相比,产 ESBL 肺炎克雷伯菌对绝大多数常用抗菌药物耐药,而对亚胺培南和哌拉西林/他巴唑相对敏感。**结论** 该院综合 ICU 呼吸机相关性肺炎的主要病原菌为革兰阴性菌,分析其耐药特性可为临床经验性治疗呼吸机相关性肺炎及合理使用抗菌药物提供依据。

【关键词】 呼吸机相关性肺炎; 病原菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0739-03

Study on pathogens and drug resistance of ventilator-associated pneumonia in comprehensive intensive care unit JIA Xiao-jun, YI Ling-xian[△], ZHANG Chang-chun, ZHANG Shu-min (Intensive Care Unit, the 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Objective To determine the distribution and drug resistance characteristic of pathogens in patients of comprehensive intensive care unit (ICU) with ventilator-associated pneumonia (VAP), and to provide evidence for rational suage of antibiotics. **Methods** A total of 122 patients receiving mechanical ventilation over 48 h were selected from January 2012 to December 2012 in this comprehensive ICU and the characteristic of pathogens and their drug resistance were retrospectively analyzed. **Results** Among 122 patients with mechanical ventilation, 55 cases were diagnosed as VAP, accounting for 45.08%. Among 122 strains of pathogens collected, 78 strains were Gram-negative bacteria which accounted for 63.93%. The most three pathogens were *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, with 4 strains of *Klebsiella pneumoniae* were found expressing extended spectrum beta-lactamases (ESBL). 19 strains of Gram-positive bacteria were isolated, accounting for 15.57%. The primary gram-positive bacteria was *Staphylococcus aureus*, in which 1 strain was resistant to vancomycin. 25 strains of fungi were isolated, accounting for 20.49%, mainly of which was *Candida albicans*. The Gram-negative bacteria were resistant to ampicillin, ciprofloxacin, imipenem, ceftriaxone and unasyn obviously. Compared with ESBL negative *Klebsiella pneumoniae*, ESBL positive strains were resistance to the vast majority of antibiotics, but were relatively sensitive to imipenem and piperacillin/methimazole. **Conclusion** The primary pathogens of VAP could be Gram-negative bacteria in this comprehensive ICU. The analysis of pathogen and its drug resistance in VAP could provid evidence for the rational usage of antibiotics for treating VAP.

【Key words】 ventilator-associated pneumonia; pathogen; drug resistance

重症监护病房(ICU)患者病情危重,常出现呼吸困难或呼吸衰竭,呼吸机通过建立人工气道帮助患者呼吸,越来越多地用于临床,但同时呼吸机相关性肺炎(VAP)的发生率随之升高,病死率也逐年上升。国外相关研究报道显示,VAP 的发生率约为 15%,病死率为 35%。而国内相关研究报道显示,VAP 的发生率高达 40%,病死率则为 50%~60%^[1]。VAP 可以分为早发型 VAP(EOP)和迟发型 VAP(LOP)。亚洲国家医院获得性肺炎学组和美国胸科协会 2005 年指南推荐 EOP 与 LOP 的划分时间为 4 d,即机械通气时间小于 4 d 时发生的 VAP 为 EOP,大于 4 d 为 LOP。两种 VAP 的发生机制病原菌和预后均有所不同^[2-3]。EOP 病原菌多属于口咽部正常菌群,如肺炎链球菌等,而 LOP 病原菌主要为革兰阴性菌,具有多重耐药的特点,如铜绿假单胞菌及不动杆菌等。为了解本院综合 ICU 机械通气患者 VAP 的发生特点,分析 VAP 病原菌构成及耐

药性,指导临床合理用药,现对本院综合 ICU 2012 年 1~12 月发生 VAP 的患者进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院综合 ICU 2012 年 1~12 月进行机械通气大于 48 h 的 122 例患者进行回顾性分析,其中男 88 例,女 34 例,年龄 26~92 岁,平均年龄(67.8±17.7)岁。

1.2 VAP 诊断标准 根据 1999 年中华医学会呼吸病学分会制定的《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》,VAP 诊断标准为:使用机械通气 48 h 后,胸部 X 线片检查可见新的或进行性增大的肺部浸润影,肺部实变体征和(或)听诊可闻及湿啰音。同时具备下列条件之一:外周血白细胞(WBC)总数异常(WBC>10.0×10⁹/L 或 WBC<4×10⁹/L,伴或不伴核左移);体温大于 37.5℃;呼吸道脓性分泌物;从支气管分泌物中分离出新的病原菌和(或)血培养阳性,并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性

肺间质疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管炎等,可确立临床诊断^[2]。

1.3 仪器与试剂 采用 VITEK2 全自动微生物分析仪进行细菌鉴定及抗菌药物药敏分析。药敏结果按美国临床和实验室标准化协会(CLSI)1999 年制定的标准进行判断。细菌培养采用麦康凯琼脂及血琼脂平板,均购自郑州市安图绿科生物有限公司;真菌培养采用改良沙保罗氏平板,购自珠海市丽拓发展有限公司。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、铜绿假单胞菌 ATCC27853、大肠埃希菌 ATCC25922。

1.4 方法 机械通气 48 h 后,用一次性无菌集痰器或纤维支气管镜经气管插管或气管切开套管采集深部痰标本,及时送检进行细菌分离鉴定及药敏分析。同一患者数次标本连续培养

出的相同菌株不作重复统计,同一患者的重复菌株只统计第一次分离获得的菌株,并分析该次分离菌株的耐药性。

1.5 统计学处理 采用 WHONET 5.6 统计软件进行分析,百分率之间的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 VAP 发生特点 122 例患者中确诊 VAP 55 例,发病率为 45.08%,其中男性 40 例(72.73%),女性 15 例(27.27%);EOP 检出 2 例(3.64%),LOP 检出 53 例(96.36%)。留置胃管 55 例,应用抑酸药 47 例,应用糖皮质激素 18 例。发生 VAP 的患者住院时间明显延长,平均为(31.4±27.5)d,其病死率为 50.91%,见表 1。

表 1 本院综合 ICU 病房 VAP 发生的临床特点

感染类型	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	留置胃管(<i>n</i>)	应用激素/未应用 激素(<i>n</i> / <i>n</i>)	抑酸药/未应用 抑酸药(<i>n</i> / <i>n</i>)	病死率 [<i>n</i> (%)]	住院时间 ($\bar{x}\pm s$,d)
VAP 组	55	40/15	55	18/37	47/8	28(50.91%)	31.4±27.5
非 VAP 组	67	48/19	67	16/51	63/4	33(49.25%)	15.0±16.8

2.2 VAP 病原菌分布特点 55 例 VAP 患者痰培养共检出 122 株病原菌,其中革兰阴性菌 78 株(63.93%),革兰阳性菌 19 株(15.57%),真菌 25 株(20.49%)。引起 VAP 的病原菌主要为革兰阴性菌,前 3 位依次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌。肺炎克雷伯菌共检出 12 株,其中 4 株为产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)菌株。检出的革兰阳性菌中金黄色葡萄球菌 14 株,占 73.68%。真菌主要为白色念珠菌,占 72.00%。见表 2。

2.3 VAP 病原菌耐药性

2.3.1 革兰阴性菌对本院常用抗菌药物的耐药情况 VAP 病原菌株主要为革兰阴性菌,共检出 78 株,对氨苄西林、环丙沙星、亚胺培南、头孢曲松、氨苄西林钠舒巴坦钠耐药明显,见表 3。本次研究中检出 4 株产 ESBL 肺炎克雷伯菌(33.33%),与不产 ESBL 菌株相比,产 ESBL 肺炎克雷伯菌对绝大部分抗菌药物耐药率较高,而对亚胺培南和哌拉西林/他巴唑相对敏

感,见表 4。

表 2 本院综合 ICU 病房 VAP 病原菌分布特点(株)

病原菌种类	<i>n</i>	病原菌种类	<i>n</i>
革兰阴性菌		革兰阳性菌	
鲍曼不动杆菌	18	金黄色葡萄球菌	14
肺炎克雷伯菌	12(含产 ESBL 菌株 4 株)	表皮葡萄球菌	2
铜绿假单胞菌	9	其他	3
鲍曼复合醋酸钙不动杆菌	7	真菌	
嗜麦芽窄食单胞菌	7	白色念珠菌	18
不动杆菌	5	白色念珠菌生物变种	3
产气肠杆菌	5	其他	4
大肠埃希菌	4		
其他	11		

表 3 革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性[*n*(%)]

抗菌药物	鲍曼不动杆菌 (<i>n</i> =18)	肺炎克雷伯菌 (<i>n</i> =12)	铜绿假单胞菌 (<i>n</i> =9)	鲍曼复合醋酸钙 不动杆菌(<i>n</i> =7)	产气肠杆菌 (<i>n</i> =5)	不动杆菌 (<i>n</i> =5)
氨苄西林	—	12(100.00)	9(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	—
环丙沙星	16(88.89)	6(50.00)	4(44.44)	6(85.71)	4(80.00)	4(80.00)
左氧氟沙星	15(83.33)	6(54.55) ^b	6(66.67)	3(42.86)	4(80.00)	1(20.00)
阿米卡星	14(82.35)	2(16.67)	5(55.56)	2(50.00) ^d	4(80.00)	4(80.00)
庆大霉素	16(94.12) ^a	2(16.67)	6(66.67)	4(57.14)	5(100.00) ^d	4(80.00)
亚胺培南	16(94.12) ^a	5(41.67)	6(66.67)	6(85.71)	4(80.00)	3(60.00)
头孢他啶	17(94.44)	6(54.55) ^b	3(33.33)	6(85.71)	4(80.00)	4(80.00)
头孢曲松	16(88.89)	7(58.33)	9(100.00)	7(100.00)	4(80.00)	4(100.00) ^d
头孢吡肟	15(83.33)	6(60.00) ^c	2(22.22)	6(85.71)	4(80.00)	4(80.00)
哌拉西林/他巴唑	14(77.78)	4(36.36) ^b	6(66.67)	6(85.71)	4(80.00)	5(100.00)
氨苄西林钠舒巴坦钠	8(47.06) ^a	7(58.33)	9(100.00)	7(100.00)	5(100.00)	2(66.67) ^e
复方磺胺甲噁唑	15(83.33)	5(41.67)	9(100.00)	6(85.71)	4(80.00)	3(75.00) ^d

注:—表示无药敏分析;a 表示该分析菌株总数为 17 株;b 表示该分析菌株总数为 11 株;c 表示该分析菌株总数为 10 株;d 表示该分析菌株总数为 4 株,e 表示该分析菌株总数为 3 株。

2.3.2 革兰阳性菌及真菌对抗菌药物的耐药情况 共检出金黄色葡萄球菌 14 株,占革兰阳性菌的 73.68%,其对喹诺酮类、大环内酯类、青霉素类及四环素类抗菌药物表现为高耐药性,而对糖肽类抗菌药物(如万古霉素)相对敏感,只检出 1 株

耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)。检出真菌 25 株,其中白色念珠菌 18 株(72.00%),其对两性霉素、氟康唑、伏立康唑、酮康唑均敏感,而对伊曲康唑相对耐药(11.11%)。

表 4 肺炎克雷伯菌产 ESBL 与不产 ESBL 菌株对常用抗菌药物耐药性比较[n(%)]

病原菌种类	氨苄西林	环丙沙星	左氧氟沙星	阿米卡星	庆大霉素	亚胺培南	头孢他啶	头孢曲松	头孢吡肟	哌拉西林/他巴唑	氨苄西林钠舒巴坦钠	复方磺胺甲噁唑
产 ESBL	4(100.00)	3(75.00)	3(75.00)	2(50.00)	2(50.00)	1(25.00)	3(75.00)	3(75.00)	4(100.00)	1(25.00)	4(100.00)	2(50.00)
不产 ESBL	8(100.00)	3(37.50)	3(42.86)	0(0.00) ^f	0(0.00)	4(50.00)	3(42.86) ^f	4(50.00)	2(33.33) ^g	3(42.86) ^f	3(37.50)	3(37.50)

注：f 表示该分析菌株总数为 7 株；g 表示该分析菌株总数为 6 株。

3 讨 论

应用机械通气可明显改善危重症患者呼吸困难的症状,但随着呼吸机越来越多地应用于临床,VAP 发生呈日益增多的趋势。尽管 VAP 治疗技术及抗菌药物的应用水平都有了明显的提升,但由于病原菌耐药性的改变,加大了临床治疗难度,使得患者预后较差,这些都是引起患者脱机困难和病死率上升的重要因素^[4]。国内研究报道显示,VAP 的发生率高达 40%,而病死率则为 50%~60%^[1]。本院综合 ICU VAP 发生率为 45.08%,病死率为 50.91%,与国内既往报道一致。本次研究中有 96.36% 的 VAP 患者为 LOP,而 EOP 只检出 2 例(3.64%),考虑综合 ICU 患者绝大多数为内科及术后转入患者,直接进入 ICU 的患者只占少数,而从普通病房转入的患者多数已存在肺部感染。然而在原有肺部感染的基础上,在机械通气后发生新的肺部感染才能诊断为 VAP,这可能是导致多数患者诊断为 LOP 的原因。

建立人工气道会影响患者的咳嗽反射,损伤上呼吸道黏膜,降低呼吸道廓清和防御功能,增加病原菌在呼吸道定植和感染的机会^[5]。研究报道,LOP 多与咽部或胃、十二指肠定植菌逆行、误吸和移位有关,病原菌主要以革兰阴性菌为主,主要由医院内病原菌如铜绿假单胞菌、不动杆菌或肠道细菌感染引起,一般对抗菌药物具有多重耐药性^[2]。本研究中 VAP 主要病原菌为革兰阴性菌(63.93%),而革兰阳性菌约占 15.57%,真菌约占 20.49%。革兰阴性菌检出量由高到低依次为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼复合醋酸钙不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、不动杆菌及产气肠杆菌等。鲍曼不动杆菌对绝大部分常用抗菌药物耐药明显,其耐药机制与质粒介导产生 TEM-1、TEM-2 型 β-内酰胺酶,染色体介导产生的 AmpC 酶、氨基修饰酶,青霉素结合蛋白改变和外膜蛋白通透性降低有关^[6-7]。本次研究中检出 4 株产 ESBL 肺炎克雷伯菌,与不产 ESBL 菌株相比,前者对绝大部分抗菌药物耐药明显,但对亚胺培南、哌拉西林/他巴唑相对敏感。这说明碳氢霉烯类及酶抑制剂对产 ESBL 的肺炎克雷伯菌仍有良好的抗菌活性。检出的革兰阳性菌中检出金黄色葡萄球菌最多(73.68%),其对喹诺酮类、大环内酯类、青霉素类及四环素类抗菌药物表现为明显耐药,对糖肽类抗菌药物(如万古霉素)相对敏感,本研究中只检出 1 株 VRSA,提示临床工作者应更加

严格掌握糖肽类抗菌药物的应用指征。检出的真菌主要为白色念珠菌,其对两性霉素、氟康唑、伏立康唑、酮康唑均敏感,对伊曲康唑相对耐药(11.11%)。

既往研究表明影响 VAP 发生的危险因素很多,主要包括患者年龄较大、基础疾病多、病情危重、机体免疫力低下、对病原菌清除能力较弱等^[3,8]。胃液 pH 值大于 4.0 时,60% 的患者可出现革兰阴性菌定植^[8]。本研究中 55 例 VAP 患者 47 例使用抑酸药,导致其胃液 pH 水平升高,为细菌增殖创造了条件。另外,本研究中所有患者均留置胃管,这又增加了细菌吸入或定植的概率^[6]。而应用糖皮质激素及广谱抗菌药物又增加了 VAP 及二重感染的发病风险。因此,临床医师应合理使用糖皮质激素、抑酸药及抗菌药物,减少 VAP 的发生。

参考文献

[1] 曾艳红,孟杰. ICU 呼吸机相关性肺炎临床危险因素研究[J]. 中国药物经济学,2013,20(2):310-311.
[2] 徐建国,吴红梅,徐子琴,等. CICU 和 EICU 早发型呼吸机相关性肺炎患者下呼吸道病原菌分布及多重耐药菌比例研究[J]. 浙江医学,2013,35(3):201-203.
[3] 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]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(1):96-99.
[4] 谭萨萨,沈啸翼,王华,等. 呼吸机相关性肺炎的病原菌及耐药情况研究[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(12):8-9.
[5] 赵志海,黄建安,华文良,等. ICU 呼吸机相关性肺炎的病原菌及高危因素研究[J]. 临床肺科杂志,2013,18(3):468-470.
[6] 张丽华,张润梅. 413 株鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性研究[J]. 中国药物与临床,2013,13(2):224-225.
[7] 余栋栽,余淑芳,吴维珠. 综合医院重症监护病房呼吸机相关性肺炎危险因素分析及防控对策[J]. 当代医学,2013,19(11):163-164.
[8] 宋秋鸣,武道荣,冯开俊,等. 呼吸机相关性肺炎常见病原菌构成及预防策略[J]. 中国医药科学,2013,3(5):60-61.

(收稿日期:2013-07-24 修回日期:2013-11-26)

(上接第 738 页)

[4] 王丽,张葵,顾光煜,等. 自制血清蛋白质电泳质控品用于室内质控的研究[J]. 临床检验杂志,2008,26(1):69-70.
[5] 张红,曹剑鸣. 甲状腺激素质控血清与自制质控血清的比较[J]. 昆明医学院学报,2008,29(1):23-25.
[6] 齐振普,白浩,廖卫,等. 新鲜混合血清在临床化学质控中的应用[J]. 上海医学检验杂志,1998,30(4):238-239.
[7] 牟虹,李强. 自制血清总胆红素质控品研究[J]. 检验医学与临床,2009,6(15):1228-1229.
[8] 陈顺仪,陈武嘉,黄俊杰. 新鲜血清标本重复测定差值法在酶类室内质控中的应用[J]. 现代医院,2011,11(3):

8-9.
[9] 冉景锐. 非定值质控血清的制备及优缺点[J]. 中国医药指南,2013,11(7):693-694.
[10] 刘强,龙学德. 自制生化质控物使用心得[J]. 中国医学创新,2010,7(1):162.
[11] 卢晋英,张淑文,唐雪峰,等. 患者参考样本用于生化自动分析仪室内质控监测的探讨[J]. 检验医学,2010,25(8):661-663.

(收稿日期:2013-07-24 修回日期:2013-11-06)