

• 论 著 •

新生儿呼吸机相关肺炎病原菌及耐药性分析*

罗惠玲,白 波,李广洪,杜小群,黄暖潮,黄惠仪
(广州花都人民医院新生儿科,广东广州 510800)

摘 要:**目的** 了解新生儿重症监护室(NICU)呼吸机相关肺炎(VAP)的病原菌特点、耐药性,探讨相应防治措施,为针对 VAP 的抗菌药物治疗提供依据。**方法** 以该院 NICU 收治的呼吸衰竭并行呼吸机辅助呼吸的 80 例患儿为研究对象,采用回顾性分析方法统计确诊为 VAP 的患儿临床资料、病原菌构成,并对患儿耐药情况进行分析。**结果** 80 例患儿中 VAP 发生率为 43.75%(35/80);共检出 70 株病原菌,以革兰阴性菌所占比例最高,占 81.43%(57/70);其中以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌所占比例较高;革兰阳性菌所占比例为 18.57%(13/70),其中以耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌为主,除对万古霉素敏感外,对其余抗菌药物均耐药。**结论** 新生儿 VAP 致病菌以革兰阴性菌为主,且病原菌均为多重耐药条件致病菌。

关键词:新生儿; 呼吸性相关肺炎; 机械通气; 病原菌; 耐药性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.19.007 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)19-2791-03

Analysis on pathogens and drug resistance of neonatal ventilator associated pneumonia*

Luo Huiling, Bai Bo, Li Guanghong, Du Xiaoqun, Huang Nuanchao, Huang Huiyi

(Department of Neonatology, Huadu People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510800, China)

Abstract:**Objective** To understand the characteristics of pathogenic bacteria and drug resistance of ventilator-associated pneumonia(VAP) in neonatal intensive care unit (NICU), and to explore the corresponding prevention and control measures, and to provide the basis for the VAP antibiotic treatment. **Methods** A total of 80 children with respiratory failure and ventilator assisted breathing were selected from the NICU as objects in this study. The clinical data, pathogenic bacteria and drug resistance were analyzed retrospectively. **Results** In 80 cases, the incidence of VAP was 43.75% (35/80), a total of 70 strains of pathogenic bacteria were isolated, gram negative bacilli accounted for the highest proportion, accounting for 81.43% (57/70). *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* were the most common gram negative bacilli, Gram positive cocci accounted for 18.57% (13/70), which dominated by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, in addition to susceptible to vancomycin, but resistant to the other antibiotics. **Conclusion** Gram negative bacillus are the main bacteria in VAP cases, and which are multiple drug-resistant pathogens.

Key words: newborn; respiratory associated pneumonia; mechanical ventilation; pathogenic bacteria; drug resistance

新生儿各系统均处于不断发育中,对外界环境的适应能力差,机体免疫力低下,易感染各种病原微生物。新生儿急救医学目前处于迅速发展阶段,使救治成功率、存活率、存活质量均有明显提升,对新生儿呼吸衰竭、肺出血、新生儿呼吸窘迫综合征等危重需经机械通气患儿的救治具有重要意义。机械通气也在新生儿重症监护室(NICU)中得到广泛应用,但其所导致的呼吸机相关肺炎(VAP)发生率不断增高,也引起了临床的逐渐重视^[1-2]。VAP 作为机械通气患儿最常见、最严重的并发症之一,也是典型的院内获得性肺炎,不但增加了对原发疾病的治疗难度,延缓患儿的恢复时间,甚至给患儿生命安全也造成了一定威胁。及时给予正确的抗感染救治措施可有效提高危重新生儿救治的成功率。此种趋势下,了解 VAP 的病原菌特点及耐药性,并以此为依据探讨相应防治措施尤为重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 NICU 收治的呼吸衰竭并行呼吸机辅助呼吸的 80 例患儿作为研究对象,其中男 44 例,女 36 例;患儿日龄 1.5~22.0 d,平均(8.35±1.65) d;患儿体质量 980~3 695 g。

1.2 方法

1.2.1 机械通气方法^[3] 所有入选患儿均行经口气管插管,呼吸机为德国西门子生产,操作按照《实用新生儿学》相关标准

进行,通气模式均为间歇性正压通气和呼气末正压通气,按常规调节呼吸机的氧流量、吸气峰压、呼气末压、吸气时间等参数。

1.2.2 VAP 诊断标准 行机械通气治疗 48 h 后或拔管 48 h 以内所发生的肺部炎症均为 VAP。临床表现为发热,通常大于 38℃,伴有呼吸道脓性分泌物。影像检查提示肺部浸润性阴影。实验室检查提示白细胞(WBC)计数增高。

1.2.3 细菌培养鉴定及药敏试验 使用一次性无菌吸痰管经口、气管插管,并连接密闭式吸痰管,吸取下呼吸道深部的痰液 1~2 mL^[4],以此为标本进行细菌分离培养,撤机时常规留取气管插管末端分泌物进行检测。所获得标本均进行涂片革兰染色;严格依照《全国检验操作规程》进行操作,细菌鉴定采用 API 微生物鉴定系统,药敏试验采用纸片扩散(K-B)法,抗菌药物敏感性按美国临床和实验室标准化协会(CLSI) 2009 年 M100-S19 文件标准进行判定。

1.2.4 治疗 出现 VAP 症状但病原菌尚不明确时,给予患儿抗革兰阴性菌,且不良反应较小的抗菌药物进行治疗,如头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦等,根据痰培养及药敏试验结果调整用药,并给予翻身、拍背吸痰、气管内冲洗、纠正水电解质紊乱等处理措施^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计

* 基金项目:广州市科技计划项目(2012Z1-E309)。 作者简介:罗惠玲,女,主治医师,主要从事新生儿疾病诊疗研究。

学分析。

2 结 果

2.1 细菌培养 80 份标本中 35 份标本细菌培养为阳性,符合 VAP 诊断标准。35 份 VAP 患儿标本中发生混合菌感染 30 份,混合菌包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和嗜麦芽窄食单胞菌;5 份为鲍曼不动杆菌的单一菌感染。

2.2 病原学检查 35 份 VAP 患儿呼吸道分泌物共检出病原菌 70 株,57 株为革兰阴性菌(81.42%),其中铜绿假单胞菌 22 株(31.43%)、肺炎克雷伯菌 15 株(21.43%)、鲍曼不动杆菌 9 株(12.86%)、大肠埃希菌 6 株(8.57%)、嗜麦芽窄食单胞菌 5

株(7.14%)。13 株为革兰阳性菌(18.57%),其中表皮葡萄球菌 3 株(4.29%),金黄色葡萄球菌 8 株(11.42%),其他革兰阳性菌 2 株(2.86%)。

2.3 药敏试验 药敏试验结果显示,8 株金黄色葡萄球菌均为耐甲氧西林菌的金黄色葡萄球菌,具有多重耐药性,但对万古霉素敏感。70 株 VAP 病原菌药敏结果显示革兰阴性菌普遍敏感的药物有美罗培南、头孢他啶、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦等,革兰阳性菌对万古霉素敏感,对其他抗菌药物均呈不同程度的耐药。VAP 患儿主要致病菌耐药性分布见表 1。

表 1 VAP 患儿主要致病菌耐药性分布[n(%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=22)	肺炎克雷伯菌 (n=15)	鲍曼不动杆菌 (n=9)	大肠埃希菌 (n=6)	嗜麦芽窄食单 胞菌(n=5)	表皮葡萄球菌 (n=3)	金黄色葡萄菌 球菌(n=8)
复方磺胺甲噁唑	15(68.18)	7(46.70)	6(66.67)	4(66.67)	0(0.00)	2(66.67)	6(75.00)
亚胺培南/西司他丁	5(22.73)	6(40.00)	2(22.22)	0(0.00)	1(20.00)	1(33.33)	3(37.50)
头孢哌酮/舒巴坦	3(13.64)	0(0.00)	2(22.22)	2(33.33)	0(0.00)	2(66.67)	4(50.00)
美罗培南	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(80.00)	2(66.67)	4(50.00)
头孢他啶	4(18.18)	1(6.70)	0(0.00)	1(16.67)	1(20.00)	—	—
庆大霉素	12(54.55)	14(93.30)	5(55.56)	2(33.33)	2(40.00)	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	6(27.23)	3(20.00)	0(0.00)	1(16.67)	2(40.00)	2(66.67)	5(62.50)
环丙沙星	9(40.91)	8(53.30)	1(11.11)	3(50.00)	0(0.00)	1(33.33)	6(75.00)
阿米卡星	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(80.00)	2(66.67)	3(37.50)
左氧氟沙星	5(22.73)	3(20.00)	3(33.33)	2(33.33)	1(20.00)	1(33.33)	5(62.50)
青霉素	13(59.09)	7(46.70)	7(77.78)	4(66.67)	4(80.00)	1(33.33)	7(87.50)
万古霉素	—	—	—	—	2(40.00)	0(0.00)	0(0.00)
四环素	—	—	—	—	0(0.00)	1(33.33)	4(50.00)

—:无数据。

3 讨 论

新生儿尤其是早产儿,由于机体发育尚未成熟,免疫功能低下,受经口或鼻插入气管导管、胃管等因素的影响,会使咽部屏障被破坏,口咽部的细菌聚集在气管内导致肺部感染的发生。VAP 是机械通气使用过程中较为常见的并发症,导致的病死率也较高^[5]。VAP 发生原因较多,如呼吸机导管及救治过程中器械消毒不严格,医护人员手依从性差,广谱抗菌药物的滥用,介入性治疗操作过多等,尤其是气管插管导致机体自然防御机制被破坏,病原菌进入下呼吸道机会增多,同时年龄越小、体质量越轻,免疫功能越差,病原菌进入后扩散更快,发生 VAP 的概率越高。而机械通气患儿一旦发生 VAP,不但脱机困难,还加重了对原发疾病的治疗难度,严重者可对患儿生命造成威胁,故应予以重视。预防 VAP 的发生,合理给予抗菌药物可有效地提高对危重患儿的抢救率。

研究结果显示 NICU 中新生儿 VAP 患儿病原菌以革兰阴性菌为主,占 85%以上,铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌都是常见的致病菌。近年来,院内条件性致病菌耐药的现象较为常见,耐药菌株也在不断增加,给药物在临床的应用造成影响,因此对 VAP 治疗的关键在于根据病原菌和药敏试验选择相应抗菌药物。本研究中分离的病原菌以铜绿假单胞菌所占比例最高,对美罗培南、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶敏感性均较高,其次则为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌。鲍曼不动杆菌对亚胺培南/西司他汀、头孢哌酮/舒巴坦敏感性较高。革兰阴性菌对其他抗菌药物高度耐药,但普遍对美罗培南、阿米

卡星高度敏感。由于阿米卡星等氨基糖苷类抗菌药物具有耳毒性及肾毒性,在新生儿的使用中受到限制,故仅有美罗培南可单独应用。嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物天然不敏感,且对大多数头孢类抗菌药物高度耐药,对本菌敏感性较高的药物包括复方磺胺甲噁唑、四环素、环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦等,其中四环素、环丙沙星具有抗菌谱广、起效快的优势,尤其是环丙沙星对新生儿 VAP 具有较高的治愈率,但存在致关节软骨坏死可能的缺点,但不宜在新生儿中应用。目前,对革兰阴性菌感染推荐用药方式为:若不考虑经济因素且病情危重者可将亚胺培南作为首选;而对经济条件差且病情稳定者则可将头孢哌酮/舒巴坦作为首选。但由于新生儿 VAP 的主要病原为革兰阴性菌,故建议新生儿 VAP 早期宜选择具备抗体细胞活性的第三代头孢菌素,并根据药敏试验结果进行相应调整,以高效广谱抗菌药物为首选。氨基糖苷类抗菌药物虽然对革兰阴性菌存在一定的抗菌活性,但该类药物不良反应较多,在新生儿中应用存在一定的争议。混合感染和多重耐药是新生儿 VAP 的重要临床特征,其中混合感染以革兰阴性菌为主,而对革兰阴性菌普遍敏感的药物包括美罗培南、头孢他啶、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦等,鲍曼不动杆菌引起的感染基本上以单一菌种出现,多不以混合感染形式出现。本次分离的金黄色葡萄球菌均呈多重耐药,但对万古霉素均敏感,故对革兰阳性菌感染耐甲氧西林菌株患儿应首选万古霉素。万古霉素耳毒性和肾脏毒性较大,虽然临床应用中实际发生率很低^[6],但不主张长时间或大剂量给药。真菌感染也是新生儿 VAP 不可忽视的因素,患儿住院治疗时间长、抵抗力下降、侵

袭性操作过多等都可增加真菌感染的机会。虽本研究中尚未发现真菌感染病例,仍建议临床根据所在地以往 VAP 的流行趋势及治疗情况选择性地用药,并同时进行病原学及药敏试验,最终调整为以实验室结果为指导的单一抗菌药物给药^[7]。对于 VAP 患者早期进行经验治疗并同时进行病原学检测,根据药物敏感试验选用相应抗菌药物,可有效地降低预防性抗菌药物的使用率,同时还可规避毫无根据地应用抗菌药物及随意将抗菌药物升级^[8],达到降低 VAP 细菌耐药率的目的。若患者病情需要使用高效广谱抗菌药物,则可适当使用抗真菌药物和调整微生态药物,以预防双重感染。因此应根据药敏结果合理选择抗菌药物,以提高疗效,降低 VAP 病死率^[9-10]。

总之,VAP 的发生大大增加了患儿的治疗难度,给机械通气患儿预后形成重大障碍。由于目前细菌培养及检测方式的局限,导致临床无法在短时间内获得细菌学和药敏试验结果,且不同地区、不同医院,细菌分布及耐药性也存在一定的差异。因此,获悉 NICU 病原菌分布特点,并定期进行耐药性检测及了解其动态变化可为抗菌药物在临床的合理使用提供指导。新生儿 VAP 中致病菌以革兰阴性菌为主,病原菌均为多重耐药条件致病菌,且新生儿 VAP 的发生与气管插管机械通气密切相关。临床医师应针对病原菌及耐药性进行分析,以合理使用抗菌药物,防止抗菌药物滥用,并提高治疗效果。

参考文献

[1] 张展,高子波,韩良荣,等. 新生儿重症监护病房呼吸机相关肺炎

50 例临床分析[J]. 现代医药卫生,2014,30(12):1796-1797.
[2] 杨立颖. 新生儿呼吸机相关肺炎的诊断和治疗进展[J]. 国际儿科学杂志,2011,38(1):13-15.
[3] 贺引,王兴勇. 新生儿呼吸机相关肺炎危险因素及耐药菌谱分析[J]. 重庆医科大学学报,2011,36(9):1107-1110.
[4] 谢锦金. 新生儿重症监护室呼吸机相关肺炎临床分析及预防[J]. 中国医学创新,2014,11(15):83-85.
[5] 周敬华,万兴丽,张德双. 新生儿重症监护病房呼吸机治疗导致呼吸相关性肺炎的护理干预[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2013,9(4):452-455.
[6] 文静,刘玲,胡颢,等. 新生儿呼吸机相关肺炎病原菌的回顾性分析[J]. 贵阳中医学院学报,2013,35(2):107-109.
[7] 姜凯. 新生儿呼吸机相关肺炎病原学特点及药敏分析[J]. 中国现代医生,2011,49(19):40-41.
[8] 杨介梅,宗小敏,苏华英. 新生儿呼吸机相关肺炎的病原菌分析[J]. 中国医药科学,2011,1(18):44-45.
[9] 卓平辉,杨钊. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原学分析[J]. 医药前沿,2013,2(11):100-101.
[10] 杨丽艳,赵磊,唐蕾. 新生儿呼吸机相关性肺炎的预防措施[J]. 中国实用医学,2012,6(5):229.

(收稿日期:2015-07-15)

(上接第 2790 页)

较好的相关性。*Kappa* 分析考虑了机遇因素对诊断实验结果一致性的影响,是可靠的评价指标^[12],可见 ASO、hsCRP 和 RF HP-083/4 特定蛋白分析仪与比对仪器检测结果 $\kappa > 0.8$,表明两者一致性极好,D-D 和 HbA1c HP-083/4 与比对仪器检测结果 κ 值分别为 0.601、0.694 和 0.720。D-D 是纤维蛋白降解产物(FDP)之一,而 FDP 由 X-寡聚体、D-D、中间片段和片段 E 组成,因此其他片段及其稳定性可能干扰检测结果,HP-083/4 和 CA7000 分别利用散射比浊和透射比浊原理,两者方法不同,其参考区间略有差异,可能影响结果的一致性。RF 分为 IgM、IgA、IgG、IgD、IgE 五型,由于 IgM 型 RF 是主要类型,而且具有高凝集的特点,易于沉淀,故临床上主要检测 IgM 型 RF,HP-083/4 特定蛋白分析仪采用颗粒增强免疫散射速率法,而比对仪器采用免疫散射比浊法,2 种方法及参考区间不完全一致可能影响其结果的一致性。此外,RF 与 D-D 两检测项目选择的阴性标本较少,不能很好地代表总体,而待测物浓度较低的阴性标本又难以测得准确的检测值,这给比对试验增加了难度,在后续的比对研究中,需要加大可检测的阴性标本量,以获取更准确的比对结果。虽有上述因素干扰,但 HP-083/4 与比对体系检测结果的 $\kappa > 0.6$,说明两者高度一致,具有可靠性,可满足临床检测的需要。

综上所述,HP-083/4 特定蛋白分析仪与比对仪器所得 2 组数据具有良好的线性关系。HP-083/4 特定蛋白分析仪检测 ASO、hsCRP、D-D、HbA1c、RF 及 mAlb 的临床应用是有效的。

参考文献

[1] 丛玉隆,冯仁丰,陈晓东. 临床实验室管理学[M]. 北京:中国医药

科技出版社,2004:111-114.
[2] 魏吴,丛玉隆. 医学实验室质量管理与认可指南[M]. 北京:中国计量出版社,2004:72-75.
[3] International Organization for Standardization. ISO/IEC17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories[S]. Wayne,PA, Geneva:IOS,1999.
[4] 陈玲,董云华,牛华,等. 两台血细胞分析仪检测结果间的比对分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(10):1242-1243.
[5] 黄民主,刘爱忠. 临床流行病学[M]. 北京:高等教育出版社,2008.
[6] 汪艳,朱敏,张静. 同型号全自动细胞分析仪的比对试验[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(2):166-167.
[7] 李莉,陈保锦,谭谭云,等. 两台全自动生化分析仪部分项目检测结果比对和偏差评估[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(12):1356-1358.
[8] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin(HbA1C) in the diagnosis of diabetes mellitus; abbreviated report of a WHO consultation[M]. Geneva:WHO,2011:1-25.
[9] 王刚. 比对验证国内外两台血细胞分析仪检测结果的一致性[J]. 检验医学与临床,2012,9(16):2066-2068.
[10] 金玉,张颖,崔续玲. 散射比浊法测定尿胱抑素 C 浓度方法学探讨[J]. 徐州医学院学报,2004,24(6):531-533.
[11] 杨铁生,沙亚美,师淑敏,等. 速率散射比浊法测定血清蛋白的分析[J]. 中华医学检验杂志,1996,19(2):125.
[12] 夏邦世,吴金华. Kappa 一致性检验在检验医学研究中的应用[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(1):83-84.

(收稿日期:2015-05-25)