

· 临床研究 ·

新生儿呼吸机相关性肺炎的病原学和高危因素分析

朱绪亮¹, 赵玲², 杨嘉琛¹, 陈晓², 吴星恒²

(1. 东莞市横沥医院儿科, 广东 东莞 523460; 2. 南昌大学第一附属医院儿科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 目的 随着现代儿科急救医学和新生儿医学的发展, 新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)作为 NICU 内主要的医院获得性感染已日益受到重视。由于 VAP 发病机制的复杂性, 目前国内关于 VAP 的高危因素研究较少。该研究旨在初步探讨 VAP 的发病率、病原学和高危因素, 为 VAP 的防治提供一定的理论依据。**方法** 回顾分析 2003 ~ 2005 年南昌大学第一附属医院 NICU 呼吸机治疗的 106 例危重新生儿的临床资料。**结果** VAP 发病率为 41.7%, 单因素分析发现早产儿、低体重、机械通气时间、原发肺部疾患、再插管、有无大剂量使用丙种球蛋白等因素与 VAP 有关($P < 0.05$)。Logistic 回归确定机械通气时间、原发肺部疾患、再插管、有无大剂量使用丙种球蛋白为 VAP 影响因素($P < 0.05$)。病原菌主要是耐药性条件致病菌, 以革兰阴性杆菌为主(76.9%)。**结论** 致病菌主要是耐药性条件致病菌; VAP 的高危因素众多, 其发病机制复杂, 是外部环境与学生内环境因素综合作用的结果, 采取综合防治措施可能是控制 VAP 的最佳策略。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(6): 549 - 552]

[关键词] 呼吸机相关性肺炎; 高危因素; 病原学; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2007)06 - 0549 - 04

Etiology and high risk factors of neonatal ventilator-associated pneumonia

ZHU Xu-Liang, ZHAO Ling, YANG Jia-Chen, CHEN Xiao, WU Xing-Heng. Department of Pediatrics, Hengli Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong 523460, China (Email: xlzhu226@163.com)

Abstract: Objective Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common nosocomial infection and is responsible for a very high mortality in neonatal intensive care unit (NICU) patients. This study was designed to investigate the etiology and high risk factors of neonatal VAP. **Methods** The clinical data of 106 critical neonates who were treated with mechanical ventilator between 2003 and 2005 were studied retrospectively. **Results** Of the 106 neonates, 84 received mechanical ventilation for ≥ 48 hrs. Thirty-five (41.7%) out of the 84 patients developed VAP. Univariate analysis showed that gestational age, duration of mechanical ventilation, reintubation, birth weights, primary lung disease and gamma globulin administration were associated with the development of VAP ($P < 0.05$). Multivariate stepwise logistic regression analysis showed that primary lung disease ($OR = 3.671$, 95% $CI = 1.0 - 13.45$, $P < 0.05$), duration of mechanical ventilation ($OR = 4.945$, $CI = 1.51 - 16.21$, $P < 0.01$), reintubation ($OR = 7.721$, 95% $CI = 2.31 - 25.85$, $P < 0.01$) and high-dose gamma globulin administration ($OR = 5.520$, 95% $CI = 2.08 - 16.26$, $P < 0.01$) were predicted factors for the development of VAP. The detection rate of gram negative bacilli (76.9%) was the highest, followed by gram positive coccus (17.9%) in VAP patients. **Conclusions** Opportunistic drug-resistant bacteria are common pathogens for neonatal VAP. The risk of VAP is multifactorial, including external medical environments and patients' internal agents.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(6): 549 - 552]

Key words: Ventilator-associated pneumonia; High risk factor; Etiology; Neonate

随着现代儿科急救医学和新生儿医学的迅速发展, 呼吸机在新生儿重症监护室(NICU)的应用日益广泛, 新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)也日益增多, 成为影响高危新生儿抢救成功率的重要因素之一。本文回顾分析了近3年南昌大学医学院第一附属医院NICU呼吸机治疗的106例危重新生儿, 以探讨VAP的病原学、高危因素和防治方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

南昌大学第一附属医院NICU 2002年1月至2005年6月应用呼吸机治疗的106例高危新生儿, 其中机械通气(mechanic ventilation, MV) ≥ 48 h 且

[收稿日期] 2007 - 03 - 10; [修回日期] 2007 - 04 - 14
[作者简介] 朱绪亮, 男, 硕士, 主治医师。主攻方向: 新生儿疾病。
[通讯作者] 吴星恒, 教授, 南昌大学第一附属医院儿科, 邮编: 330006。

有系统资料者 84 例。患 VAP 35 例为研究组,未患 VAP 49 例为对照组。

1.2 机械通气方法

全部经鼻插管,使用定时限压恒流型模式,呼吸机型号为 SLE5000 或 Babylog 2000。上机指标:按照《实用新生儿学》标准^[1]。根据原发病及血气分析调节呼吸机参数,维持 SaO₂ 在 85% 以上,PaO₂ > 8.0 kPa,PaCO₂ <6.67 kPa,采用间歇指令通气过渡至持续呼吸道正压通气或直接撤机。气管插管在无菌操作下 30 s 内完成,上机期间加强呼吸道管理,定期更换气管插管和呼吸机管道。

1.3 治疗方法

入院时均给予抗生素治疗,并根据病情应用酚妥拉明或多巴胺、多巴酚丁胺改善循环,痰培养阳性者按药敏结果调整抗生素,全部或部分静脉营养。42 例应用丙种球蛋白,每日 400 mg/kg,连用 3 d。使用万古霉素 1 周后给予酮康唑每日 5 mg/kg,连用 3 d。

1.4 VAP 诊断标准

参考 1990 年医院内获得性支气管-肺感染诊断标准^[2]及 Meduri 提出的呼吸机相关性肺炎的诊断标准^[3],机械通气 48 h 以后符合以下条件:①胸部 X 线片出现新的或进行性肺浸润影;②气道分泌物培养病原菌阳性或出现新的病原菌;③临床出现肺部感染症状或体征(发热、外周血白细胞增多、肺内细啰音增加、气道分泌物性质明显变化)。

1.5 呼吸道分泌物采集方法

机械通气 48 h 后经鼻气管插管用 1 次性吸痰管吸取下呼吸道分泌物行细菌培养及药敏试验。

1.6 影像学检查

均在机械通气前及后每 1~2 d 摄床边胸片。

1.7 统计学处理

对资料进行单因素分析,计算各危险因素的发病率及相对危险度和多因素 Binary logistic 回归分析,计算调整后的优势比。使用 SPSS11.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 VAP 发病率

84 例机械通气≥48 h 的患儿 35 例发生 VAP,发病率为 41.7%。

2.2 单因素分析结果

早产儿、低体重、机械通气时间、原发肺部疾患、再插管、有无大剂量使用丙种球蛋白等因素与 VAP 有关($P < 0.05$)。其中大剂量使用丙种球蛋白为保护因素。在性别、年龄、分娩方式方面两组无差异($P > 0.05$),结果见表 1。

2.3 资料的多元分析结果

对资料进行独立的 Binary logistic 回归,结果机械通气时间、原发肺部疾患、再插管、有无大剂量使用丙种球蛋白为 VAP 影响因素($P < 0.05$),具体结果见表 2。

2.4 检出的病原体

46 份标本检出病原菌株 39 株,阳性率为 80.4%。革兰阴性杆菌 30 例(76.9%)以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主;革兰阳性球菌 7 例(17.9%)。真菌 1 例(2.6%),出现在极低出生体重儿上机超过 7 d 后。结果见表 3。

表 1 VAP 单因素分析结果高危因素

危险因素		VAP	非 VAP	发病率(%)	χ^2 值	P 值	RR	95% CI
性别	男	21	28	42.9	0.069	0.826	1.13	0.47~2.72
	女	14	21	40.0				
体重(g)	<2 500	27	26	50.9	5.085	0.038	2.99	1.13~7.86
	≥2 500	8	23	25.8				
胎龄(周)	<37	28	27	50.9	5.599	0.021	3.26	1.20~8.87
	≥37	7	22	24.1				
分娩方式	剖宫产	19	24	44.2	0.230	0.664	1.24	0.52~2.95
	自然分娩	16	25	39.0				
通气时间(d)	<4	10	32	23.8	11.020	0.002	0.21	0.08~0.54
	≥4	25	17	59.5				
疾病分类	肺内	29	28	50.9	6.189	0.018	3.63	1.27~10.31
	肺外	6	21	22.2				
再插管	是	26	18	59.1	11.542	0.001	4.98	1.92~12.93
	否	9	31	22.5				
大剂量丙种球蛋白	是	10	32	23.8	11.020	0.002	0.21	0.08~0.54
	否	25	17	59.5				

表2 多因素 Binary logistic 回归分析

危险因素		回归系数 <i>P</i> 值		调整 <i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
					Lower	Upper
通气时间(d)	<4	1.598	0.008	4.945	1.51	16.21
	≥4					
疾病分类	肺内	1.301	0.04	3.671	1.00	13.45
	肺外					
再插管	是	2.044	0.001	7.721	2.31	25.85
	否					
大剂量丙种球蛋白	是	1.721	0.004	5.520	2.08	16.26
	否					

2.5 药敏结果

检出的这些细菌耐药性普遍较高,具有医院感染病原菌的显著特征。对革兰阴性杆菌敏感的药物前5位依次为泰能、环丙沙星、哌拉西林+他唑巴坦、丁胺卡那、头孢哌酮+舒巴坦;表皮葡萄球菌依次对万古霉素、环丙沙星敏感,其余大部分抗生素均

耐药。见表4,5。

表3 分离菌株的株数百分比

细菌	菌株	百分比(%)
革兰阴性菌	30	76.9
铜绿假单胞菌	11	28.2
肺炎克雷伯菌	7	17.9
大肠埃希菌	5	12.8
奇异变形杆菌	3	7.7
醋酸不动杆菌	1	2.6
阴沟肠杆菌	2	5.1
产气肠杆菌	1	2.6
革兰阳性菌	7	17.9
表皮葡萄球菌	4	10.3
细球菌	2	5.1
金黄色葡萄球菌	1	2.6
真菌	1	2.6
白色念珠菌	2	5.1

表4 革兰阴性杆菌药敏试验结果

病原菌	株数	头孢呋新	头孢噻肟	头孢他啶	头孢曲松	泰能	环丙沙星	哌拉西林 他唑巴坦	丁胺卡那	头孢哌酮 舒巴坦
铜绿假单胞菌	11	11	10	9	11	0	0	3	5	6
肺炎克雷伯菌	7	7	5	6	7	0	0	2	4	4
大肠埃希菌	5	4	5	3	4	1	2	3	2	2
奇异变形杆菌	3	3	3	2	3	0	1	2	2	2
醋酸不动杆菌	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
阴沟肠杆菌	2	2	2	1	2	0	1	2	2	2
产气肠杆菌	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
合计	30	29	27	23	29	1	3	14	17	18
耐药率(%)		96.7	90.0	76.7	96.7	3.3	10.0	46.7	56.7	60.0

表5 革兰阳性球菌药敏试验结果

病原菌	株数	头孢呋新	头孢噻肟	头孢他啶	头孢曲松	万古霉素	环丙沙星	哌拉西林 他唑巴坦	丁胺卡那	头孢哌酮 舒巴坦
表皮葡萄球菌	4	2	4	3		0	1	3	3	3
细球菌	2	1	1	2		0	1	1	1	2
金黄色葡萄球菌	1	1	1	1		0	0	1	1	1
合计	7	4	6	6		0	2	5	5	6
耐药率(%)		57.1	85.7	85.7		0	25.0	62.5	62.5	85.7

3 讨论

由于呼吸机是一种侵入性治疗手段,破坏了正常呼吸道的屏障功能,加上机械通气的危重新生儿抵抗力低下,VAP为机械通气最常见的并发症。据报道^[4] VAP在ICU的发生率为10%~65%,病死率13%~55%,杨庆南^[5]报道机械通气新生儿VAP发生率为41.8%。本文资料显示VAP发生率41.5%。研究组死亡6例,死亡率17.1%;对照组死亡4例,死亡率9.5%,表明VAP严重影响患儿原发疾病的治疗效果和抢救成功率,同时也是导致治

疗失败的主要原因之一^[6]。

VAP的发病机制复杂,是外部的医疗环境与患者本身的内环境因素综合作用的结果。主要与机体免疫能力减弱及防御功能IgA减少,粘连蛋白层破坏导致细菌在气管上粘附、口咽部寄殖菌的误吸入肺、胃和十二指肠细菌逆行和移位、细菌生物被膜形成等多种因素有关^[7]。

VAP的高危因素可分成两大类:①机体的内在因素如早产儿、极低出生体重儿免疫功能低下,严重的基础疾病等;②医源性因素如气管插管,机械通气,吸痰等各种侵入性治疗和操作及滥用抗生素等。本文资料显示VAP与早产、低体重、机械通气时间、

原发肺部疾患、再插管、有无大剂量使用丙种球蛋白密切相关,与文献报道基本一致^[8~10]。胎龄越小,出生体重越低,VAP的发生率越高,提示免疫功能和肺的成熟度与VAP有较大的关系。最近研究发现,肺表面活性物质相关蛋白A和D对于肺的防御功能起重要作用^[11]。它们可以与病原体表面的糖类结合并调理巨噬细胞的吞噬作用,肺表面活性相关蛋白A和D缺乏的小鼠对于病原体的易感性大大增加^[11,12]。同时早产儿、低体重儿发育不成熟,IgG较低,易于感染。机械通气时间越长,对呼吸道的防御屏障功能损害越重,VAP的发生率越高。MV每增加1d,发生VAP的危险性增加1%~3%^[13]。本文资料肺内疾病研究组发病率50.9%,对照组发病率22.2%,表明肺内疾病由于肺的顺应性和自然抵抗力降低而导致VAP高发。另外,重度缺氧缺血性脑病和颅内出血患儿由于保护性反射消失,易发生胃食管反流而误吸,引起细菌定植发生VAP。大剂量使用丙种球蛋白对VAP具有预防和协同作用。

正常人咽部主要是革兰阳性球菌寄生,而住院病人口咽部寄生菌往往以革兰阴性杆菌为主,原发病越严重,革兰阴性杆菌寄生率越高。VAP的病原菌以革兰阴性杆菌为最高^[14~16]。本次调查前3位病原菌为铜绿假单胞菌28.2%、肺炎克雷伯菌17.9%,大肠杆菌12.8%,表皮葡萄球菌10.3%。另外,在长时间上机的危重儿中,还培养出2株白色念珠菌,可能与长期广泛应用高效广谱抗生素使革兰阳性球菌耐药性增高,菌群失调有关。因此,提倡合理使用抗生素尤其是广谱抗生素对防止VAP的发生至关重要。在病情需要使用高效广谱抗生素如亚胺培南、万古霉素等时,适当使用抗真菌药物和调整微生态药物,以预防双重感染是必要的。细菌培养显示对革兰阴性杆菌敏感的药物前5位依次为泰能、环丙沙星、哌拉西林+他唑巴坦、丁胺卡那、头孢哌酮+舒巴坦;表皮葡萄球菌依次对万古霉素、环丙沙星敏感,其余大部分抗生素均耐药。值得注意的是近年来多种菌种对泰能和第三代头孢的耐药性正在增加;而环丙沙星和丁胺卡那由于在新生儿科使用较少,耐药性较低。

针对VAP高危因素,我们应该采取综合防治措施:①做好围生期保健,降低早产儿、极低出生体重儿的出生率。②积极治疗原发病,及时撤机,尽量缩短机械通气时间。随着治疗技术的发展,如高频通气、肺表面活性物质的使用、NO的吸入等为缩短机械通气时间,降低VAP的发病率提供了物质基础。

③加强NICU管理:做好NICU消毒隔离,接触患儿前后洗手,控制探视;呼吸机管道、雾化器、氧气湿化瓶的消毒灭菌,每天更换呼吸机管道。④加强呼吸道管理:牢固固定导管防止脱管;根据呼吸道分泌物情况定期气道湿化、翻身拍背吸痰防止堵管,所有操作动作要轻柔,严格遵守无菌原则。⑤营养支持治疗:开展全部或部分静脉营养保证热量供应,予血浆、丙种球蛋白增强主动免疫功能,做好口腔护理。⑥根据药敏试验结果选用抗生素,尽量避免经验性、盲目性用药。同时还要注意药物对新生儿的毒副反应,如环丙沙星对软骨发育的影响、克林霉素的严重肝肾损害等,一般不作首选。

[参 考 文 献]

- [1] 金汉珍,黄德珉.官希吉.实用新生儿学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2003,470.
- [2] 中华医学会呼吸系学会.医院内获得性支气管-肺感染诊断标准[J].中华结核和呼吸杂志,1990,13(6):372.
- [3] Meduri GU. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia [J]. Infect Dis Clin North Am, 1993, 7(2):462-470.
- [4] Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial in mechanically ventilated patients [J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 142(3):523-528.
- [5] 杨庆南,朱建新.新生儿呼吸机相关性肺炎的临床分析[J].临床儿科杂志,2002,20(8):475-477.
- [6] Apisathanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes [J]. Pediatrics, 2003, 112(6 Pt 1):1283-1289.
- [7] Mathews PJ, Mathews LM. Reducing the risks of ventilator-associated infections [J]. Dimens Crit Care Nurs, 2000, 19(1):17-21.
- [8] Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients; risk factors and outcomes [J]. Pediatrics, 2002, 109(5):758-764.
- [9] Cordero L, Sananes M, Avers LW. A comparison of two airway suctioning frequencies in mechanically ventilated, very-low-birth weight infants [J]. Respir Care, 2001, 46(8):783-788.
- [10] 魏凌云,彭淑梅,邓群娣. NICU内呼吸机相关性肺炎多因素 logistic 回归分析 [J]. 实用医学杂志, 2004, 20(1):47-49.
- [11] Kishor U, Madan, T, Sarma PU, Sinqh M, Urban BC, Reid KB. Protective roles of pulmonary surfactant proteins, SP-A and SP-D, against lung allergy and infection caused by Aspergillus fumigatus [J]. Immunobiology, 2002, 205(4-5):610-618.
- [12] Khubchandani KR, Snyder JM. Surfactant protein A (SP-A): the alveolus and beyond [J]. FASEB J, 2001, 15(1):59-69.
- [13] Georage DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients [J]. Clin Chest Med, 1995, 16(1):29-44.
- [14] 邓跃林,罗学宏,肖桂林,李子剑,孟新科,肖奇明.呼吸机相关性肺炎的临床高危因素及病原菌的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(12):39-40.
- [15] 王西阁,栾斌,程秀永.新生儿呼吸机相关性肺炎62例临床分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(6):516-518.
- [16] 王莹,罗长缨,许怀琪.儿童呼吸机相关性肺炎的病原菌分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(2):93-95.

(本文编辑:吉耕中)