

论著 · 临床研究

新生儿呼吸机相关性肺炎危险因素及病原菌变迁的分析

应燕芬 陈尚勤 胡小娅 王能里 刘花兰 胡淑英 林振浪

(温州医学院附属育英儿童医院新生儿科,浙江 温州 325027)

[摘要] **目的** 探讨新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)的危险因素及病原菌的变迁。**方法** 选取2008年入院新生儿病房机械通气时间 ≥ 48 h的230例新生儿的临床资料进行回顾性分析,并与8年前进行比较。**结果** 2008年VAP发生比率为25.2%,低于8年前的36.1% ($P < 0.05$)。VAP的发生与胎龄、出生体重呈负相关,与机械通气(MV)时间、住院时间、气管插管次数、胃出血及使用血制品呈正相关 ($P < 0.05$)。病原菌主要是耐药性条件致病菌,以革兰阴性细菌为主(77%),排前3位分别是肺炎克雷伯杆菌(20%),嗜麦芽窄食单胞菌(18%),鲍曼不动杆菌(13%);革兰阳性细菌占23%,以缓症链球菌(14%)为主。而8年前病原菌革兰阴性细菌排前3位分别是克雷伯杆菌属(23%),铜绿假单胞菌(17%),不动杆菌属(16%);革兰阳性细菌占22%,以缓症链球菌(11%)为主;白色念珠菌(1%)。**结论** VAP的发生与胎龄、出生体重、MV时间、住院时间、气管插管次数、是否有胃出血及是否使用血制品密切相关;致病菌主要是耐药性条件致病菌;与8年前比较,嗜麦芽窄食单胞菌感染率增加,而铜绿假单胞菌感染率减少。

[中国当代儿科杂志,2010,12(12):936-939]

[关键词] 呼吸机相关性肺炎;危险因素;病原菌;新生儿
[中图分类号] R722.13⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)12-0936-04

Risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonates and the changes of isolated pathogens

YING Yan-Fen, CHEN Shang-Qin, HU Xiao-Ya, WANG Neng-Li, LIU Hua-Lan, HU Shu-Ying, LIN Zhen-Lang. Department of Neonatology, Yuying Children's Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Chen S-Q, Email: csq5725@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the risk factors for neonatal ventilator-associated pneumonia (VAP) and the changes of isolated pathogens in the last eight years. **Methods** The clinical data of 230 neonates who were admitted into the neonatal intensive care unit (NICU) and received mechanical ventilation for equal to or longer than 48 hrs in 2008 were retrospectively reviewed. The isolated pathogens were compared with those of eight years ago. **Results** The incidence of VAP (25.2%) in the year 2008 was lower than that of eight years ago (36.1%; $P < 0.05$). The development of VAP was negatively correlated with the gestational age and the birth weight, but positively correlated with the duration of mechanical ventilation, intubation times, duration of hospitalization, presence of gastrointestinal bleeding and need for blood products transfusion. The main isolated pathogens were opportunistic antibiotics resistant bacteria, and the majority was gram negative bacilli (77%). The most frequently detected gram negative bacilli were *Klebsiella* (20%), *Stenotrophomonas maltophilia* (18%) and *Acinetobacter* (13%). *Streptococcus mitis* was the most frequently detected gram positive bacilli (14%). The distribution pattern of pathogens isolated in the same NICU eight years ago was somewhat different: *Klebsiella* (23%), *Pseudomonas aeruginosa* (17%), *Acinetobacter* (16%), *Streptococcus mitis* (11%), *Fungi* (1%) and *Candida albicans* (1%). **Conclusions** The incidence of VAP is correlated with gestational age, birth weight, duration of mechanical ventilation and hospitalization, intubation times, presence of gastrointestinal bleeding and need for blood products transfusion. The main isolated pathogens are usually antibiotic resistant opportunistic bacteria. The detection rate of *Stenotrophomonas maltophilia* increased and that of *Pseudomonas aeruginosa* decreased when compared with eight years ago.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (12):936-939]

Key words: Ventilator-associated pneumonia; Risk factor; Pathogen; Neonate

[收稿日期]2010-01-04;[修回日期]2010-05-19
[作者简介]应燕芬,女,硕士研究生。
[通信作者]陈尚勤,副教授。

随着新生儿救治水平的提高,机械通气在临床上应用越来越广泛,但其带来的呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)已成为新生儿重症监护病房主要的院内感染。VAP 指原无肺部感染或原有肺部感染患者,机械通气治疗 48 h 后发生肺部感染或新的肺部感染^[1],是延长住院时间,增加医疗费用及病死率的重要原因。目前关于新生儿 VAP 的发生率及病原菌变迁的文献较少,因此本研究对 2008 年温州医学院附属育英儿童医院新生儿病房机械通气时间 ≥ 48 h 的 230 例新生儿的临床资料进行回顾性研究,了解 VAP 的发病情况及病原菌,并与本科 8 年前(2000 年)进行比较,以了解病原菌的变迁情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 1 月至 12 月入住我院新生儿病房,机械通气时间 ≥ 48 h 的患儿 230 例为研究对象,其中发生 VAP 的 58 例(VAP 组),男 44 例,女 14 例,胎龄 $25^{+5} \sim 43^{+1}$ 周,其中 <32 周 31 例,32 周 ~ 19 例,37 $\sim 43^{+1}$ 周 8 例;出生体重 860 $\sim 4\,500$ g,其中 $<1\,000$ g 6 例,1 000 g ~ 20 例,1 500 g ~ 18 例,2 500 $\sim 4\,500$ g 14 例;入院年龄 0.5 ~ 648 h。原发病中新生儿呼吸窘迫综合症 29 例,重症肺炎 6 例,外科术后及反复呼吸暂停各 5 例,新生儿窒息、吸入性肺炎各 3 例,肺出血、气胸各 2 例,破伤风、先天性心脏病各 1 例,其他 1 例。另外 172 例未发生 VAP 的患儿为对照组。

1.2 VAP 诊断标准

参照 1990 年制订的院内获得性支气管-肺感染诊断标准^[2]。

1.3 标本的采集方法

机械通气超过 72 h 后,吸痰时发现气管导管内出现脓性分泌物时,在无菌操作下用一次性吸痰管吸取下呼吸道分泌物,或撤离呼吸机时留取气管导管末端分泌物送检。标本均采用法国生物梅里埃公司的全自动微生物分析仪 VITEK32 进行细菌鉴定和药敏。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学处理。组间比较采用 *t* 检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAP 发生比率

在 230 例机械通气患儿中,发生 VAP 58 例,比率为 25.2% [29.02/1 000 机械通气天]。而 8 年前 166 例机械通气患儿中,发生 VAP 60 例,发生比率为 36.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 VAP 的高危因素

VAP 的发生与胎龄、出生体重呈负相关,与机械通气时间、住院时间、气管插管次数、是否有胃出血及是否使用血制品呈正相关。见表 1。

表 1 2008 年新生儿 VAP 相关高危因素分析

	例数	VAP(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
胎龄				
<32 周	62	31(50.0)	35.44	<0.05
32 周 ~	70	19(27.1)		
37 ~ 43 ⁺¹ 周	98	8(8.2)		
机械通气时间				
<72 h	35	3(8.6)	35.21	<0.05
72 h ~	104	13(12.5)		
168 ~ 648 h	91	42(46.2)		
住院时间				
<30 d	147	27(18.4)	10.14	<0.05
≥ 30 d	83	31(37.4)		
出生体重				
<1 500 g	62	26(41.9)	13.19	<0.05
1 500 g ~	83	18(21.7)		
2 500 ~ 4 500 g	85	14(16.5)		
气管插管次数				
1 次	126	14(11.1)	29.40	<0.05
≥ 2 次	104	44(42.3)		
胃出血				
有	27	12(44.4)	6.00	<0.05
无	203	46(22.7)		
血制品应用				
有	125	40(32.0)	6.68	<0.05
无	105	18(17.1)		

2.3 VAP 病原学特点

2008 年 58 例发生 VAP 患者的支气管分泌物培养出阳性结果的有 46 例,阳性率为 79%,其中有 10 份标本培养出 2 种细菌,共培养出细菌 56 株,革兰阴性菌 43 株,占 77%,排前 3 位分别是:肺炎克雷伯杆菌 11 株(20%),嗜麦芽窄食单胞菌 10 株(18%),鲍曼不动杆菌 7 株(13%);革兰阳性菌 13 株,占 23%,分别为缓症链球菌 8 株(14%),金黄色

葡萄球菌 3 株(5%),草绿色链球菌及模仿葡萄球菌各 1 株(2%)。而 8 年前 60 例发生 VAP 的患儿中,共培养出细菌 65 株,其中革兰阴性菌 50 株,占 77%,包括肺炎克雷伯杆菌 15 株(23%),铜绿假单胞菌 11 株(17%),不动杆菌属 10 株(16%),肠杆菌 9 株(14%);革兰阳性菌 14 株,占 22%,以缓症链球菌 7 株(11%)为主;白色念珠菌 1 株(1%)。

2.4 药物敏感性情况

2008 年 58 例 VAP 患儿主要病原菌药物敏感试

验提示革兰阴性菌依次对头孢哌酮/舒巴坦,哌拉西林/他唑巴坦,左氧氟沙星,丁胺卡那,亚胺培南敏感,对青霉素类及头孢类抗生素普遍耐药;革兰阳性菌对万古霉素和红霉素敏感。而 2000 年 60 例 VAP 患儿主要病原菌对抗生素敏感试验提示革兰阴性菌依次对头孢哌酮/舒巴坦,哌拉西林/他唑巴坦,泰能,左氧氟沙星,氨苄青霉素及头孢曲松敏感;革兰阳性菌对万古霉素和红霉素敏感。见表 2。

表 2 2000/2008 年病原菌药物敏感试验 [n(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯杆菌		嗜麦芽窄食单胞菌		鲍曼不动杆菌		大肠埃希菌		铜绿假单胞菌		合计		缓症链球菌	
	2000 年 (15 株)	2008 年 (11 株)	2000 年 (0 株)	2008 年 (10 株)	2000 年 (10 株)	2008 年 (7 株)	2000 年 (10 株)	2008 年 (4 株)	2000 年 (11 株)	2008 年 (0 株)	2000 年	2008 年	2000 年 (7 株)	2008 年 (8 株)
丁胺卡那	10(67)	9(82)	-	0(0)	8(80)	7(100)	7(78)	4(100)	8(73)	-	74	70	-	-
氨苄青霉素	14(93)	0(0)	-	0(0)	8(80)	-	6(67)	0(0)	10(91)	-	83	0	-	-
头孢呋辛	10(67)	0(0)	-	-	8(80)	-	7(78)	0(0)	8(73)	-	74	0	-	-
头孢噻肟	8(53)	0(0)	-	-	4(40)	6(86)	7(78)	0(0)	6(55)	-	56	29	0(0)	0(0)
头孢他啶	11(73)	0(0)	-	6(60)	7(70)	7(100)	3(33)	0(0)	10(91)	-	67	40	-	-
头孢曲松	11(73)	0(0)	-	-	10(100)	7(100)	6(67)	0(0)	9(82)	-	80	33	-	-
头孢比肟	10(67)	0(0)	-	1(10)	9(90)	6(86)	5(56)	0(0)	10(91)	-	76	24	-	-
庆大霉素	13(87)	6(55)	-	0(0)	10(100)	6(86)	1(11)	0(0)	4(36)	-	59	35	-	-
左氧氟沙星	15(100)	11(100)	-	10(100)	10(100)	7(100)	7(78)	1(25)	10(100)	-	94	81	5(71)	6(75)
头孢哌酮/舒巴坦	15(100)	-	-	10(100)	10(100)	-	9(100)	-	10(91)	-	98	100	-	-
派拉西林/他唑巴坦	15(100)	11(100)	-	-	10(100)	-	9(100)	3(75)	10(91)	-	98	88	-	-
氯林可霉素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5(71)	5(63)
红霉素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6(86)	7(88)
亚胺培南	15(100)	11(100)	-	1(10)	10(100)	6(86)	8(89)	3(75)	10(91)	-	95	68	-	-
万古霉素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7(100)	8(100)
ESBLs(+)	9(60)	11(100)	-	0(0)	0(0)	0(0)	5(56)	4(100)	-	-	39	50	-	-
MRSA(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注: - 表示未测

2.5 治疗及转归

58 例 VAP 新生儿治愈 45 例,好转 6 例,死亡 7 例,死亡率 12%。172 例对照组新生儿治愈 126 例,好转 43 例,死亡 3 例,死亡率 2%。两组死亡率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.12, P < 0.05$)。

3 讨论

危重新生儿抵抗力低下,接受侵入性的气管插管机械通气时,正常呼吸道的屏障功能易遭到破坏,故易并发 VAP。VAP 发病率报道不一,国外有报道 VAP 发病率为 27%^[3];VAP 的死亡率 55%,而无 VAP 的机械通气病人的死亡率为 38%^[4]。机械通气每增加 1 d,发生肺炎的危险性提高 1%~3%^[5]。国内发生率报道不一,本研究发现 VAP 比率为 25.2%,与张秀勤^[6]报道相似,而与本科 8 年前的 36.1% 相比明显降低,这与本科近年来加强对医务人员院感知识的培训,严格的洗手制度以及吸痰时

不用湿化液等对预防院内感染的重视有关。本研究 VAP 组死亡率显著高于对照组,进一步说明 VAP 可严重影响患儿抢救成功率^[7]。

本研究显示 VAP 的发生与胎龄、出生体重、机械通气时间、住院时间及气管插管次数密切相关。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 的发生有较大的关系。住院时间及机械通气时间越长,VAP 的发生率越高。气管插管≥2 次者 VAP 发生率明显高于插管 1 次者,这与朱绪亮等^[8]报道一致。有研究显示气管内吸引每天≥8 次,可显著增加 VAP 的发生率^[9]。这表明侵入性治疗时间越长、操作越多,呼吸道感染机会越大。本组资料中患儿胃出血与 VAP 发生相关,可能与胃出血患儿使用制酸剂后胃内 pH 值升高导致菌群迁移失调所致。输注血制品者 VAP 发生率高于未输注者,这与美国的研究一致^[10]。有研究报道血制品的输入会降低人体的自身免疫机制,增加术后感染以及肺炎的发生

率^[11-12];亦有报道采用去白细胞的红细胞成分输血可减少院内感染的发生^[13]。

正常人咽部主要是革兰阳性球菌寄生,而重症监护室的病人往往会以革兰阴性杆菌寄生为主,原发病越严重,革兰阴性杆菌寄生率越高,因此 VAP 患儿分离的病原菌以革兰阴性杆菌为主^[8,14]。本研究 VAP 患儿的支气管分泌物培养均为耐药性条件致病菌,以革兰阴性杆菌为主。本研究分析了本科 8 年前后病原菌变迁的特点,发现与 8 年前比较:①仍以革兰阴性菌为主,2008 年占首位的仍是肺炎克雷伯杆菌,且均是产 ESBLs 菌株,其主要耐药机制是随着第三代头孢菌素等广谱抗生素广泛应用,产生 β 内酰胺酶(ESBLs),水解破坏了 β 内酰胺环而使药物失效^[15]。 β 内酰胺酶抑制剂他唑巴坦、舒巴坦对头孢菌素、青霉素类药物有较好的保护作用,明显提高其抗菌活性。本组资料药敏试验提示革兰阴性菌对头孢类完全耐药,而对加用 β 内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的药物如派拉西林/他唑巴坦敏感性达 100%。②2008 年嗜麦芽窄食单胞菌比例升高,占 18%,考虑与感染发生前使用广谱抗菌药、尤其是碳青霉烯类有关,使敏感菌受到抑制,而对其天然耐药的嗜麦芽窄食单胞菌得以生长繁殖而致病。③2008 年未发现有真菌感染,可能与近年抗生素应用较 8 年前合理有关。

本研究还发现,8 年前对青霉素类及头孢类也敏感的革兰阴性菌现在对青霉素类及头孢类耐药性极高,考虑与近年来我科对机械通气患儿常规应用青霉素类及头孢类抗生素如阿洛西林、头孢噻肟等有关。鉴于产 ESBLs 的肺炎克雷伯杆菌及肠杆菌阳性率由 8 年前的 60% 及 56% 均上升到现在的 100%,故普通第三代头孢类抗生素对该类细菌已无效,应避免经验性使用这类抗生素。另外本组资料显示革兰阴性菌对亚胺培南的敏感性仅 68%,这可能与临床上亚胺培南使用的增多以及病原菌中对亚胺培南天然耐药的嗜麦芽窄食单胞菌所占的比例较高有关。

因 VAP 发病率高,一旦发生不仅延长住院时间,增加住院费用,增加患儿及家庭的痛苦,还增加患儿病死率高,故采取积极的预防措施尤为重要,针对 VAP 发生的原因及其高危因素采取相应的措施才能有效预防 VAP 的发生。

[参 考 文 献]

[1] Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(15): 446-451.

[2] 《中华结核与呼吸杂志》编委会. 医院内获得性支气管-肺感染诊断标准[J]. *中华结核与呼吸杂志*, 1990, 13(6): 372.

[3] Gopal Katherason S, Naing L, Jaalam K, Imran Musa K, Nik Mohamad NA, Aiyar S, et al. Ventilator-associated nosocomial pneumonia in intensive care units in Malaysia[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2009, 3(9): 704-710.

[4] Rodrigues PM, Carmo Neto E, Santos LR, Knibel MF. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact on the clinical evolution of ICU patients[J]. *J Bras Pneumol*, 2009, 35(11): 1084-1091.

[5] Minei JP, Nathens AB, West M, Harbrecht BG, Moore EE, Shapiro MB, et al. Inflammation and the Host Response to injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core-standard operating procedures for clinical care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient[J]. *J Trauma*, 2006, 60(5): 1106-1113.

[6] 张秀勤. 新生儿呼吸机相关性肺炎临床分析与防治[J]. *河南预防医学杂志*, 2009, 20(5): 405.

[7] Bigham MT, Amato R, Bondurant P, Fridriksson J, Krawczeski CD, Raake J, et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(4): 582-587.

[8] 朱绪亮, 赵玲, 杨嘉琛, 陈晓, 吴星恒. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原学和高危因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(6): 549-552.

[9] 陈华友, 徐乃军. 早产儿呼吸机相关性肺炎高危因素分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(7): 542-544.

[10] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E. The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill - current clinical practice in the United States[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 39-52.

[11] Taylor RW, O'Brien J, Trotter SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(9): 2302-2308.

[12] Ydy LR, Shessarenko N, de Aguilar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection[J]. *World J Surg*, 2007, 31(10): 2044-2051.

[13] 刘英勋, 于帮旭, 宋雷, 张建国, 刘家宁. 去白细胞输血对危重患者医院内感染发生的影响[J]. *中华现代内科学杂志*, 2007, 4(3): 201-203.

[14] Heininger A, Unertl K. Ventilator-associated pneumonia and multi-resistant bacteria[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2007, 42(2): 122-129.

[15] 李明珠, 韩艳. 新生儿超广谱 β -内酰胺酶细菌感染及防治效果分析[J]. *新生儿科杂志*, 2004, 19(5): 205.

(本文编辑:王庆红)