

# 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌及危险因素分析

张德双 陈超 周伟 陈娟 母得志

(四川大学华西第二医院新生儿科,四川 成都 610041)

**[摘要]** 目的 分析新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)的病原菌、药敏情况及危险因素。方法 对2008年1月至2012年2月入住新生儿重症监护病房(NICU)机械通气时间 $\geq 48$  h的401例患儿的临床资料进行回顾性分析,其中85例患儿发生了VAP。结果 革兰阴性菌为VAP的主要致病菌(97%),前3位致病菌依次为肺炎克雷伯菌(51%)、鲍曼不动杆菌(17%)、大肠埃希菌(12%)。药敏试验显示病原菌对临床常用抗菌药物阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林、头孢他啶、头孢唑林、头孢噻肟等均耐药(药敏率 $< 15\%$ ),且对亚胺培南、美洛培南的药物敏感性明显下降(药敏率 $< 75\%$ )。出生体重( $OR = 1.399, P < 0.05$ )、机械通气时间( $OR = 1.966, P < 0.01$ )、住院时间( $OR = 1.812, P < 0.01$ )、插管次数( $OR = 2.056, P < 0.01$ )、1 min Apgar评分( $OR = 2.146, P < 0.01$ )为新生儿VAP的独立危险因素。结论 新生儿VAP的发生受多种因素的影响,其致病菌以革兰阴性菌为主,临床上应根据药敏试验结果合理使用抗菌药物,同时采取综合防治措施,有效减少VAP的发生。

[中国当代儿科杂志,2013,15(1):14-18]

**[关键词]** 呼吸机相关性肺炎;病原菌;危险因素;新生儿

## Pathogens and risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonates

ZHANG De-Shuang, CHEN Chao, ZHOU Wei, CHEN Juan, MU De-Zhi. Department of Neonatology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Chen J, Email: chenjuan2000@163.com)

**Abstract: Objective** To study the pathogens, drug sensitivity and risk factors for ventilator-associated pneumonia (VAP) in neonates. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 401 neonates who were admitted to the neonatal intensive care unit and received mechanical ventilation for 48 hours or longer from January 2008 to February 2012. Eighty-five of the 401 neonates suffered VAP. **Results** The main pathogens for VAP were Gram-negative bacteria (97%), including *Klebsiella pneumoniae* (51%), *Acinetobacter baumannii* (17%) and *Escherichia coli* (12%) as the three most frequent ones. The drug sensitivity test showed that these pathogens developed resistance to amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin, ceftazidime, cefazolin, and cefotaxime, with a susceptibility rate of below 15%, and demonstrated decreased sensitivity to imipenem and meropenem, with a susceptibility rate of below 75%. The independent risk factors for neonatal VAP included birth weight ( $OR = 1.399, P < 0.05$ ), duration of mechanical ventilation ( $OR = 1.966, P < 0.01$ ), length of hospital stay ( $OR = 1.812, P < 0.01$ ), times of tracheal intubation ( $OR = 2.056, P < 0.01$ ), and 1 min Apgar score ( $OR = 2.146, P < 0.01$ ). **Conclusions** The incidence of neonatal VAP is influenced by many factors. The main pathogens for neonatal VAP are Gram-negative bacteria and antibacterial agents should be properly used according to drug sensitivity test results. Comprehensive prevention and control measures should be taken to reduce the incidence of VAP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(1):14-18]

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

随着新生儿学的迅猛发展及新生儿重症监护技术的提高,机械通气在新生儿领域的应用越来越广泛,与此同时其常见并发症呼吸机相关性肺炎<sup>[1]</sup>(ventilator-associated pneumonia, VAP)的发生率亦逐渐上升,已成为新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)最常见的院内感染,是延长

住院时间,增加医疗费用、抗菌药物使用及患儿死亡的主要原因<sup>[2-4]</sup>。目前,有关新生儿VAP病原菌及其危险因素的研究报道较少。因此,本研究对我院新生儿VAP病例进行回顾性分析,探讨新生儿VAP的常见病原菌、药物敏感情况及其危险因素,为其临床防治提供一定帮助。

[收稿日期]2012-07-06; [修回日期]2012-08-03

[作者简介]张德双,女,硕士研究生。

[通信作者]陈娟,教授。

# 1 资料与方法

## 1.1 研究对象

2008年1月至2012年2月入住我院NICU、机械通气时间 $\geq 48$  h的新生儿401例为研究对象,其中发生VAP 85例(21.2%)作为VAP组,未发生VAP 316例作为对照组。85例VAP患儿中,男59例,女26例;出生体重650~4650 g;胎龄 $27^{+2}$ ~ $40^{+3}$ 周;入院年龄15 min至19 d;机械通气时间48~1790 h;原发疾病包括新生儿呼吸窘迫综合征40例,新生儿肺炎37例,其中吸入性肺炎28例,感染性肺炎9例(机械通气48 h后出现新的病情变化,且病原菌培养与机械通气前培养结果不一致),气胸2例,新生儿持续肺动脉高压2例,脑积水、新生儿缺氧缺血性脑病、颅内出血、消化道出血各1例。

## 1.2 VAP的诊断标准

按照VAP临床诊断标准<sup>[5]</sup>,接受机械通气48 h以后符合下列条件:(1)胸部X线片出现新的或进行性的肺浸润影;(2)发热;(3)血白细胞增多;(4)气管支气管内出现脓性分泌物。除以上4条外还结合病原学检查及气道分泌物培养结果。

## 1.3 病原菌检查

机械通气超过48 h后,采用一次性吸痰管在无菌条件下通过气管导管吸取下呼吸道分泌物,或在更换气管导管及脱管时留取气管导管末端分泌物,置于无

菌管中30 min内送检行细菌培养及药物敏感试验。

## 1.4 统计学分析

使用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,不满足 $\chi^2$ 检验条件的则采用Fisher精确概率法。并应用多因素logistic回归,分析新生儿VAP发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 VAP病原菌种类及药物敏感情况

85例VAP患儿中,痰培养结果阳性者73例(86%),其中有4份标本培养出2种细菌,共培养出致病菌77株。主要致病菌为革兰阴性菌(75株,97%),以肺炎克雷伯菌(51%,39/77)、鲍曼不动杆菌(17%,13/77)、大肠埃希菌(12%,9/77)和阴沟肠杆菌(10%,8/77)为主,另检出产气肠杆菌4株,嗜麦芽寡养单胞菌2株。未检出革兰阳性菌,检出真菌2株,均为近平滑假丝酵母菌。所检出的革兰阴性菌对阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林、替卡西林、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢唑林、头孢噻肟耐药率较高,对哌拉西林/他唑巴坦和头孢吡肟有一定敏感性;对亚胺培南、美洛培南、阿米卡星、环丙沙星、庆大霉素较敏感,见表1。近平滑假丝酵母菌对5-氟胞嘧啶、二性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑均敏感。

表1 75株革兰阴性致病菌对常见抗菌药物敏感试验结果 [例(%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (39株)	鲍曼不动杆菌 (13株)	大肠埃希菌 (9株)	阴沟肠杆菌 (8株)	产气肠杆菌 (4株)	嗜麦芽寡养单胞菌 (2株)	总敏感率
阿莫西林	0(0)	1(7)	0(0)	0(0)	-	0(0)	1(1)
阿莫西林/克拉维酸	4(10)	1(7)	4(44)	0(0)	-	0(0)	9(12)
哌拉西林	0(0)	3(23)	1(11)	0(0)	-	0(0)	4(5)
哌拉西林/他唑巴坦	9(23)	4(31)	5(56)	7(87)	2(50)	2(100)	29(39)
替卡西林	0(0)	1(7)	0(0)	0(0)	-	0(0)	1(1)
替卡西林/克拉维酸	2(5)	1(7)	0(0)	0(0)	-	1(50)	4(5)
头孢他啶	0(0)	3(23)	4(44)	0(0)	0(0)	2(100)	9(12)
头孢唑林	0(0)	0(0)	1(11)	0(0)	0(0)	-	1(1)
头孢吡肟	5(13)	6(46)	2(22)	4(50)	1(25)	0(0)	18(24)
头孢噻肟	0(0)	-	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
阿米卡星	39(100)	12(92)	9(100)	8(100)	4(100)	1(50)	73(97)
环丙沙星	28(72)	11(85)	4(44)	7(87)	3(75)	0(0)	53(71)
亚胺培南	31(79)	7(54)	8(89)	6(75)	1(25)	0(0)	53(71)
美洛培南	31(79)	8(62)	7(78)	7(87)	1(25)	0(0)	54(72)
庆大霉素	33(85)	10(77)	4(44)	7(87)	1(25)	0(0)	55(73)

注: -表示未做药敏试验

## 2.2 VAP发生的危险因素

单因素分析结果显示, VAP 的发生与胎龄、出生体重、机械通气时间、住院时间、插管次数、母亲年龄、1 min Apgar 评分及是否原发病为肺内疾病有关 ( $P < 0.05$ ); 而患儿性别、分娩方式及是否为多胎

在 VAP 组与对照组患儿之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。多因素 logistic 回归分析结果显示, 出生体重、机械通气时间、住院时间、插管次数、1 min Apgar 评分为新生儿 VAP 的独立危险因素, 见表 3。

表 2 VAP 危险因素的单因素分析 [例(%)]

相关因素	例数	对照组	VAP 组	$\chi^2$ 值	P 值
性别					
男	255	196(76.9)	59(23.1)	1.578	0.209
女	146	120(82.2)	26(17.8)		
分娩方式					
顺产	113	87(77.0)	26(23.0)	0.309	0.578
剖宫产	288	229(79.5)	59(20.5)		
单/多胎					
单胎	329	261(79.3)	68(20.7)	0.306	0.580
多胎	72	55(76.4)	17(23.6)		
机械通气时间(d)					
<3	97	92(94.8)	5(5.2)	29.202	<0.001
3~7	213	167(78.4)	46(21.6)		
>7	91	57(62.6)	34(37.4)		
住院时间(周)					
<2	186	163(87.6)	23(12.4)	22.552	<0.001
2~4	149	113(75.8)	36(24.2)		
>4	66	40(60.6)	26(39.4)		
胎龄(周)					
<28	19	11(57.9)	8(42.1)	10.947	0.012
28~34	123	90(73.2)	33(26.8)		
35~37	83	66(79.5)	17(20.5)		
>37	176	149(84.7)	27(15.3)		
出生体重(g)					
<1000	17	10(58.8)	7(41.2)	14.281	0.003
1000~	68	52(76.5)	16(23.5)		
1500~	127	107(84.3)	20(15.7)		
$\geq 2500$	189	168(88.9)	21(11.1)		
插管次数					
1	230	200(87.0)	30(13.0)	24.136	<0.001
2~3	149	104(69.8)	45(30.2)		
>3	22	12(54.5)	10(45.5)		
原发疾病					
肺内	339	260(76.7)	79(23.3)	5.826	0.016
肺外	62	56(90.3)	6(9.7)		
母亲年龄(岁)					
<25	94	79(84.0)	15(16.0)	17.712	0.001
25~30	150	124(82.7)	26(17.3)		
31~35	83	68(81.9)	15(18.1)		
>35	74	45(60.8)	29(39.2)		
1 min Apgar 评分					
<4	48	26(54.2)	22(45.8)	24.199	<0.001
4~7	125	95(76.0)	30(24.0)		
>7	228	195(85.5)	33(14.5)		

表3 多因素 logistic 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
常数项	-3.676	1.185	9.623	0.002	0.025	-	-
机械通气时间	0.676	0.220	9.463	0.002	1.966	1.278	3.024
住院时间	0.594	0.200	8.872	0.003	1.812	1.225	2.679
胎龄	-0.025	0.193	0.017	0.895	0.975	0.668	1.423
出生体重	0.336	0.134	6.291	0.012	1.399	1.076	1.819
插管次数	0.721	0.231	9.714	0.002	2.056	1.307	3.236
原发疾病	0.310	0.206	2.268	0.132	1.363	0.911	2.039
母亲年龄	-0.678	0.500	1.843	0.175	0.336	0.507	1.351
1 min Apgar 评分	0.764	0.236	10.826	<0.001	2.146	1.323	3.671

### 3 讨论

VAP 是新生儿重症监护病房最常见的院内感染,占院内感染的 7.94%<sup>[6]</sup>,具有较高的发生率。国内外研究报道其发生率为 10% ~ 33.5%<sup>[7-9]</sup>。本研究中 VAP 发生率为 21.2%,与文献报道相一致。

有研究表明,低出生体重、插管次数、机械通气时间、住院时间等为新生儿 VAP 的危险因素<sup>[8,10]</sup>。本研究结果亦显示上述因素是新生儿 VAP 发生的独立危险因素。机械通气时间、插管次数与 VAP 的发生密切相关,与文献报道一致<sup>[11-12]</sup>。住院时间越长,VAP 发生率越高,考虑与医院为高危易感环境有关。本研究单因素分析显示出生体重和胎龄对 VAP 的发生均有显著影响,多因素分析显示出生体重是新生儿 VAP 发生的独立危险因素,而胎龄并非 VAP 发生的独立危险因素,这与胎龄的计算受多种因素影响,其准确性不及出生体重有关,同时小于胎龄儿是多种原因所致的宫内发育迟缓,在胎龄相同的条件下,其潜在基础疾病较多,导致 VAP 发生机率增加。另外,本研究结果显示,除出生体重、插管次数、机械通气时间、住院时间等为新生儿 VAP 的危险因素外,生后窒息程度也是新生儿使用呼吸机辅助通气时 VAP 发生的危险因素,考虑与生后窒息所致的呼吸障碍增加了气管插管机械通气的机会有关。

Chawla<sup>[13]</sup>报道,肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌为新生儿 VAP 的主要致病菌,本研究中 VAP 致病菌主要为革兰阴性菌类,居前 3 位的依次是肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌,未检出铜绿假单胞菌及以金黄色葡萄球菌为主的革兰阳性菌类,与文献报道不符<sup>[8,14-15]</sup>,考虑可能与我院加强医务人员手卫生管理,强化无菌操作如气管插管常规戴手套及严格器械消毒有关。目前,VAP 病原菌的耐药性在全世界范围内呈逐年上升趋势。本

研究革兰阴性菌对除哌拉西林/他唑巴坦和头孢吡肟有一定敏感性外,对其他广谱青霉素类及头孢菌素类的耐药率几乎均在 85% 以上,因此在临床上,早期可选择广谱青霉素中的哌拉西林/他唑巴坦和头孢菌素类的头孢吡肟进行抗感染治疗。本研究中 VAP 主要致病菌敏感率最高的前 5 位抗菌药物为阿米卡星(97%)、庆大霉素(73%)、美洛培南(72%)、亚胺培南(71%)、环丙沙星(71%)。其中,阿米卡星的药物敏感性较文献报道<sup>[16-17]</sup>明显升高,亚胺培南、美洛培南药物敏感性则明显下降,其原因与近年来亚胺培南、美洛培南在临床上广泛应用及阿米卡星在儿科临床上的限制使用有关。由于阿米卡星、庆大霉素为氨基糖甙类抗菌药物,具有耳毒性、肾毒性,故在新生儿领域中的应用受到限制,不作为一线用药。环丙沙星属喹诺酮类药物,其抗菌谱广,但实验证明此类药物对幼年动物可引起软骨组织损害,故不宜用于新生儿。亚胺培南、美洛培南为碳青霉烯类抗菌药物,对大多数革兰阳性、阴性需氧菌、厌氧菌及多重耐药菌均有较强的抗菌活性,并对超广谱  $\beta$ -内酰胺酶具有较好的降解能力,但由于近年来其在新生儿领域的应用逐渐增加,其药物敏感性已明显降低,因此应引起临床医生的高度重视。

综上所述,新生儿 VAP 发生受多种因素的影响,其致病菌以革兰阴性菌为主,临床上应根据药敏结果合理使用抗菌药物,同时采取综合防治措施,有效减少 VAP 的发生。

#### [参 考 文 献]

[1] Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(1): 5-34.

[2] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-ac-

- quired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 388-416.
- [3] Ramirez P, Ferrer M, Torres A. Prevention measures for ventilator-associated pneumonia; a new focus on the endotracheal tube[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20(2): 190-197.
- [4] Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, Heine MF, Doufas AG, Rimmel KS, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes[J]. *J Crit Care*, 2011, 26(3): 273-279.
- [5] 曹毅民, 郭在晨. 新生儿呼吸机相关性肺炎的诊断[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(5): 426-428.
- [6] 蔡小狄, 曹云, 陈超, 杨毅, 王传清, 张澜, 等. 新生儿重症监护室医院内感染的调查[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 12(2): 81-84.
- [7] Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(10): 2184-2193.
- [8] Deng C, Li X, Zou Y, Wang J, Wang J, Namba F, et al. Risk factors and pathogen profile of ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit in China[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(3): 332-337.
- [9] 应燕芬, 陈尚勤, 胡小娅, 王能里, 刘花兰, 胡淑英, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎危险因素及病原菌变迁的分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(12): 936-939.
- [10] Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(3): 409-425.
- [11] Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140(2): 302-305.
- [12] Pawar M, Mehta Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, outcome, and microbiology[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(1): 22-28.
- [13] Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(4 Suppl): S93-S100.
- [14] Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(3): 629-643.
- [15] Japanese Respiratory Society. Ventilator-associated pneumonia[J]. *Respirology*, 2009, 14(Suppl 2): S51-S58.
- [16] 游楚明, 傅万海, 张志钢, 张晓, 肖丹夏, 李小娥, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎高危因素及病原学分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2008, 23(5): 296-297.
- [17] 曾力楠, 熊英, 张伶俐. 我院新生儿呼吸机相关性肺炎病因学研究及用药分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(2): 124-127.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

## 《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。中国标准刊号: ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元, 全年144元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

为更好地与读者、作者进行沟通互动, 我刊于2012年2月入驻国内著名医学媒体丁香园博客, 网址: <http://i.dxy.cn/cjcp>。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编: 410008

电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com

网址: <http://www.cjcp.org>