

高原地区儿童重症监护室呼吸机相关肺炎病原学分析

夏燕亮¹ 葛眉² 王珍³

(青海省妇女儿童医院 1. 重症医学科; 2. 院感科; 3. 微生物室, 青海 西宁 810007)

[摘要] **目的** 探讨高原地区气候条件下儿童重症监护室(PICU)呼吸机相关肺炎(VAP)的病原学分布及耐药性, 为防治 VAP 提供临床依据。**方法** 对该院 2011 年 6 月至 2013 年 6 月 PICU 中 94 例 VAP 患儿的下呼吸道分泌物进行细菌培养和药敏试验。**结果** 94 例 VAP 患儿中, 单一细菌感染 22 例(23%), 72 例(77%)为混合感染, 混合感染菌株中以肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌两种细菌最为常见(17 例, 27%)。分离出 178 株病原菌, 其中革兰阴性菌(G⁻菌)139 株(78%), 以肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食假单胞菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌为主。革兰阳性菌(G⁺菌)次之(26 株, 15%), 以金黄色葡萄球菌为主, 真菌感染(13 株, 7%)以白色念珠菌为主。大多数 G⁻菌耐药性较高。铜绿假单胞菌广泛耐药, 鲍曼不动杆菌仅对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南高度敏感。G⁺菌存在多重耐药(耐甲氧西林), 万古霉素对其有效。**结论** 高原地区 VAP 的病原菌多为 G⁻菌, 具有混合感染和耐药性, 这对合理选用抗菌药物、制定 VAP 的重点防控措施具有指导意义。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 787-790]

[关键词] 高原地区; 重症监护室; 呼吸机相关肺炎; 病原菌; 儿童

Pathogenic analysis of ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit in high-altitude areas

XIA Yan-Liang, GE Mei, WANG Zhen. Intensive Care Unit, Qinghai Provincial Women and Children's Hospital, Xining 810007, China (Email: xyl_70@126.com)

Abstract: Objective To investigate the pathogens of ventilator-associated pneumonia (VAP) and their drug resistance in the pediatric intensive care unit (PICU) in high-altitude areas and to provide a clinical basis for the prevention and treatment of VAP. **Methods** A total of 94 children with VAP hospitalized in the PICU in high-altitude areas between June 2011 and June 2013 were recruited. Their lower respiratory tract secretions were collected for bacterial culture and drug sensitivity test. **Results** Of the 94 children with VAP, 22 (23%) had a single bacterial infection, and 72 (77%) had mixed infections, mostly with *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* (17 cases, 27%). Of the 178 isolated strains of pathogens, 139 (78%) were Gram-negative bacteria (G⁻ bacteria), mainly including *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*, 26 (15%) were Gram-positive bacteria (G⁺ bacteria), mainly including *Staphylococcus aureus*, and 13 (7%) were fungi, mainly including *Candida albicans*. Most G⁻ bacteria had a high drug resistance. *Pseudomonas aeruginosa* was extensively drug-resistant. *Acinetobacter baumannii* was only highly sensitive to cefoperazone/sulbactam and imipenem. Multidrug resistance (methicillin resistance) was found in G⁺ bacteria, for which vancomycin was effective. **Conclusions** The pathogens of VAP in high-altitude areas are mostly G⁻ bacteria, which may cause mixed infections and develop drug resistance. This provides guidance for the rational use of antimicrobial drugs and the development of key prevention and control measures for VAP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 787-790]

Key words: High-altitude area; Intensive care unit; Ventilator-associated pneumonia; Pathogen; Child

我院位于海拔 2260 米的高原地区, 气候寒冷干燥, 紫外线强、风沙大。日温差约 15℃~20℃,

空气氧含量约为平原的 70%, 人体处于缺氧代偿状态。呼吸系统疾病发病率较高, 常易并发急、

慢性呼吸衰竭^[1]，机械通气是其关键的急救手段。呼吸机相关性肺炎（ventilator associated pneumonia, VAP）是机械通气过程中常见并发症和重要的致死原因之一，其病原菌对抗生素均有较高的耐药性。病原菌的构成和耐药性的形成可能与高原的特殊气候环境和细菌本身的生物学特性及抗生素的应用有密切关系。本研究以 VAP 患儿作为研究对象，回顾性分析高原地区气候条件下 VAP 病原菌的分布特征与耐药情况，为临床治疗提供依据，并制定相应有效的防治策略，现将结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 6 月至 2013 年 6 月我院儿童重症监护室（PICU）收治的机械通气患儿 364 例，其中发生 VAP 94 例（25.8%）。VAP 患儿中男 58 例，女 36 例，年龄 1~11 月 48 例，1~3 岁 27 例，4~15 岁 19 例。原发疾病：重症肺炎 38 例，急性呼吸窘迫综合征 24 例，格林-巴利综合征 2 例，中枢神经系统感染 18 例，颅内出血 10 例，中毒 2 例。机械通气时间 3~30 d，平均 8 d，症状出现时间分别为机械通气后的 4~25 d。

1.2 VAP 诊断标准

（1）因非肺部感染和原有肺部感染性病变，行机械通气治疗 48 h 后，气管分泌物培养阳性或出现新的病原菌；（2）X 线胸片出现新的浸润阴影，伴有肺部罗音增多；（3）出现发热，外周血白细胞 $>10 \times 10^9/L$ 。符合上述 3 项标准者可诊断 VAP^[2-3]。

1.3 病原菌分离鉴定和药敏试验

使用一次性无菌吸痰管通过气管插管吸取患儿下呼吸道分泌物。在进行接种之前先对本标进行细胞筛选，以涂片镜下低倍视野检查鳞状上皮细胞 <10 个，白细胞 >25 个为合格标本^[4]。连续 2 次培养出同一菌株被确定为病原菌，细菌占总数 60% 以上的优势菌或纯培养的细菌判为阳性菌，API 系统鉴定细菌。药敏测试用纸片扩散法，根据美国临床实验室标准化委员会（NCCLS）制定的药敏实验参考标准进行判断^[5-6]。质控菌株分别为：肺炎克雷伯菌（ATCC700603）、铜绿假单胞菌

（ATCC27853）、大肠埃希菌（ATCC25922）、金黄色葡萄球菌（ATCC25923）、白色念珠菌（ATCC90028）。

2 结果

2.1 病原菌分布情况

94 例 VAP 患儿下呼吸道分泌物中，单一细菌感染 22 例（23%），72 例（77%）为混合感染，63 例（88%）为 2 种菌株感染，混合感染菌株中以肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌最为常见（17 例，27%），9 例（13%）患儿为 3 种或 3 种以上菌株感染。94 例 VAP 患儿共分离出 178 株病原菌。G⁻ 菌 139 株（78%），其中以肺炎克雷伯菌（45 株，25%）、嗜麦芽窄食假单胞菌（34 株，19%）、鲍曼不动杆菌（24 株，13%）、铜绿假单胞菌（16 株，9%）为主。G⁺ 菌 26 株（15%），以金黄色葡萄球菌（11 株，6%）、表皮葡萄球菌（8 株，4%）为主。真菌感染分离出 13 株（7%），主要为白色念珠菌（8 株），其次为光滑念珠菌（4 株）、青霉菌（1 株）。见表 1。

表 1 178 株病原菌分布

菌名	菌株数	百分比 (%)
G ⁻ 菌	139	78
肺炎克雷伯菌	45	25
嗜麦芽窄食假单胞菌	34	19
鲍曼不动杆菌	24	13
铜绿假单胞菌	16	9
大肠埃希菌	9	5
洛非不动杆菌	4	2
阴沟肠杆菌	3	2
产气肠杆菌	2	1
其他	2	1
G ⁺ 菌	26	15
金黄色葡萄球菌	11	6
表皮葡萄球菌	8	4
肺炎链球菌	4	2
溶血葡萄杆菌	2	1
粪肠球菌	1	1
真菌	13	7
白色念珠菌	8	4
光滑念珠菌	4	2
青霉菌	1	1
合计	178	100

2.2 G⁻ 菌耐药率监测情况

药敏结果显示，G⁻ 菌中的肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食假单胞菌对大多数抗生素耐药率均超过 50%，存在严重的多重耐药性。铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌广泛耐药，仅对亚

胺培南和头孢哌酮舒巴坦敏感；肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食假单胞菌、大肠埃希菌对喹诺酮、氨基糖苷类、亚胺培南、美罗培南等抗生素均显示出较高的敏感性。见表 2。

表 2 G⁻ 菌耐药情况 [n (%)]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=45)	嗜麦芽窄食假单胞菌 (n=34)	鲍曼不动杆菌 (n=24)	铜绿假单胞菌 (n=16)	大肠埃希菌 (n=9)
氨苄青霉素	41(91)	31(91)	24(100)	16(100)	7(79)
氧哌嗪青霉素	35(78)	24(70)	22(91)	13(81)	6(67)
氧氟沙星	12(27)	9(26)	22(92)	12(75)	6(67)
头孢曲松	29(64)	27(79)	21(88)	13(81)	7(78)
头孢他定	33(73)	30(88)	22(92)	12(75)	3(33)
氨曲南	28(62)	15(44)	24(100)	13(81)	4(44)
阿米卡星	12(27)	9(26)	22(92)	7(44)	3(33)
亚胺培南	4(9)	4(12)	6(25)	4(25)	0(0)
美洛培南	4(9)	6(18)	13(54)	10(63)	0(0)
庆大霉素	21(47)	18(53)	19(79)	9(56)	3(33)
丁胺卡那霉素	15(33)	15(47)	19(79)	7(44)	3(33)
环丙沙星	10(22)	7(21)	21(88)	6(38)	3(33)
头孢哌酮舒巴坦	3(7)	3(9)	4(17)	3(19)	0(0)
复方新诺明	21(47)	13(38)	19(79)	12(75)	6(67)

2.3 G⁺ 菌耐药率监测情况

分离出 G⁺ 菌 26 株，其中 11 株金黄色葡萄球菌中 5 株耐甲氧西林，8 株表皮葡萄球菌中 4 株耐甲氧西林，且均为多重耐药，但对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁敏感。

2.4 真菌耐药率监测情况

分离所得真菌 13 株，以白色念珠菌为主的真菌 8 株中，2 株对氟康唑耐药，对两性霉素 B 均敏感。

3 讨论

VAP 病原菌分布因地区、感染途径等不同而有所差异^[7]。我院地处高原地区，年平均温湿度远远低于海平面。气候条件呈现高寒、干燥、低氧以及医疗卫生水平相对落后等因素，使得 VAP 病原菌分布、耐药菌特点，与平原地区比较不尽相同。本研究 VAP 病原菌中 G⁻ 菌的构成与平原地区相似，但与多数平原地区报告 VAP 病原菌以铜绿假单胞菌居首位有所不同^[7-8]。94 例 VAP 患儿共分离出 178 株病原菌。G⁻ 菌中铜绿假单胞菌（16 株，9%）居第 4 位；G⁺ 菌 26 株（15%），以金黄色葡萄球

菌（11 株，6%）为主。这可能与高原的特殊气候环境和细菌本身的生物学特性有密切关系。铜绿假单胞菌与水源关系密切，在 4℃潮湿环境中可长期生存，分裂相细胞易发生冷休克而死亡^[9]，而高原地区气候干燥可能成为铜绿假单胞菌并非 G⁻ 菌的主要病原菌的原因之一。金黄色葡萄球菌的营养要求不高，对环境抵抗力强，寒冷的环境中可生存 2 年以上^[9]，这就有可能形成了高原寒冷条件下，金黄色葡萄球菌成为 VAP 中 G⁺ 菌中的主要病原菌。

本研究还发现 VAP 病原菌中的 G⁻ 菌以肺炎克雷伯菌（45 株，25%）为首位，72 例（77%）为混合感染，混合菌株中以肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌混合最为常见（17 例，27%），分析这与高原环境特征性因素有一定的关系。高原小儿正常人体血氧饱和度为 85%，肺泡氧分压为 7.2 kPa。缺氧造成代偿性呼吸频率增加，呼出水分增多，痰液黏稠而不易咯出。这些高原的外环境—干燥、低氧同时也促使血液黏稠、血流缓慢而导致缺氧加剧，血管扩张，小儿呼吸系统屏障功能下降，机械通气时空气及氧气直接进入气管，失去上呼

吸道的湿化、温化、过滤的生理功能,使呼吸道黏膜及纤毛运动功能障碍,加之无菌操作不严、吸痰过频、负压过大、湿化不足、插管等机械性创伤,使呼吸道黏膜屏障功能进一步降低,诸如肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等一些以往被认为无致病力或致病力较弱的条件致病菌对气道黏膜上皮黏附性增强并形成生物膜(biofilm),并导致生物膜病(biofilm disease)而发生 VAP。高原寒冷、缺氧、空气干燥、紫外线强的特殊气候有利于某些细菌的生长繁殖,而使之成为优势菌。因此,控制调整重症监护室的温度、湿度,加强气道湿化,避免过频吸痰应成为高原地区小儿 VAP 防控重点。

本研究发现, G⁻ 菌存在普遍的耐药性,常见致病菌对大多数抗生素的耐药率均超过 50%。由于 PICU 中往往长期大剂量应用广谱抗菌药物,常导致正常菌群发生改变,大量的耐药致病菌在体内定植,分离出的 VAP 菌株具有广泛的多重耐药性,且混合感染(77%)严重,导致临床抗菌药物选择困难。本研究中肺炎克雷伯菌占 25%,在 G⁻ 菌中所占比例最高。肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌是产生 ESBLs 的主要细菌,该酶除可水解青霉素类、第 1、2 代头孢菌素类抗菌药物,还能水解头孢噻肟、头孢他啶等第 3 代头孢菌素和氨曲南等单环 β-内酰胺抗菌药物使之失活,从而产生耐药性^[10]。肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食假单胞菌对于喹诺酮类药物、氨基糖苷类药物等均有较高的敏感性。有报道环丙沙星对革兰阴性杆菌有较高的敏感性^[11],可能是由于此两类抗生素因对小儿毒性作用严重,临床很少应用的结果。鲍曼不动杆菌仅对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南高度敏感,除此以外耐药性均 >50%。以往认为头孢他啶以及亚胺培南是治疗铜绿假单胞菌的高效药物,但是本研究发现其同样具有一定程度的耐药性。G⁺ 菌也存在多重耐药,耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌仅对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁耐药率较低。而以白色念珠菌为主的真菌部

分对氟康唑均产生耐药性,对两性霉素 B 均敏感。这可能与危重患儿抵抗力低以及广谱抗生素的大量应用有关。

综上所述,本研究认为小儿 VAP 的发生是多因素的综合,既有外在的条件如高原地理及气候环境、医疗与护理因素,也有患儿机体内在因素。因此临床医师应分析、掌握 VAP 流行菌株及其耐药性特点,制定 VAP 的重点防控措施,认真执行无菌原则,避免滥用抗生素。而对于已经发生感染的患儿可根据 VAP 流行特点、细菌培养和药敏试验,合理选用敏感抗生素,做到早期、足量及个体化用药。

[参 考 文 献]

- [1] 姚庆镛,卢秀英,韩锦玲,等.高原地区小儿急性呼吸衰竭的临床研究[J].高原医学,1993,3(4):24-26.
- [2] 许峰,罗雁红.呼吸机相关肺炎的诊断及治疗[J].小儿急救医学,2002,9(4):202.
- [3] 肖小六.呼吸机相关肺炎的研究进展[J].临床内科杂志,2012,29(3):209-211.
- [4] 虞燕波,段美丽,李昂,等.VAP 诊疗进展[J].中国全科医学,2007,10(1):72-74.
- [5] Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired, ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy[J]. Eur J Med Res, 2011, 16(7): 315-323.
- [6] Lagamayo EN. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital-acquired pneumonia in Asian countries[J]. Am J Infect Control, 2008, 36(4 Suppl): S101-S108.
- [7] 葛怡.重症监护病房呼吸机相关肺炎的病原菌耐药性分析及防治策略[J].临床肺科杂志,2012,17(12):2271-2272.
- [8] 邓阳彬,武海滨,常文毅.儿童重症监护室呼吸机相关肺炎病原学分析[J].陕西医学杂志,2008,37(1):53-54.
- [9] 王洪斌,何代平,蒋红梅,等.高原地区医院感染的细菌学研究[J].西南军医,2005,7(2):1-2.
- [10] 陈群英,黄明海.大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌超广谱 β 内酰胺酶的临床分布及药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2008,9(8):1000-1002.
- [11] 周北燕,卢光进.环丙沙星治疗新生儿呼吸机相关肺炎的疗效观察[J].中国当代儿科杂志,2002,4(5):407-408.

(本文编辑:王庆红)