

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.06.004

· 论 著 ·

重症医学科多重耐药菌致 HAP 的危险因素及治疗情况分析

韩静静, 徐亚青, 何宇红, 周晨亮, 叶青, 余虹, 周红霞, 成于珈

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

[摘要] **目的** 分析重症监护病房(ICU)多重耐药菌(MDRO)致医院获得性肺炎(HAP)的危险因素及其抗菌药物使用情况,进行风险评估并指导抗菌药物使用。**方法** 对2012年1月—2013年12月ICU HAP患者进行回顾性队列研究,分析发生多重耐药(MDR)-HAP的危险因素,以及抗菌药物使用的合理性。**结果** ICU发生HAP 110例,其中MDR-HAP 63例(占57.27%)。logistic回归分析结果显示,近期住院时间 ≥ 5 d($OR = 19.94$)、直接从其他医疗机构转入($OR = 19.33$)、感染类型为晚发HAP($OR = 7.98$)、近90 d接受抗菌药物治疗($OR = 3.42$)是发生MDR-HAP的独立危险因素。初始经验性抗感染治疗:MDR-HAP组与非MDR-HAP组在临床诊断24 h内给药时机、抗菌药物品种选择合理率比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);MDR-HAP组病原菌覆盖率为73.02%,低于非MDR-HAP组的91.49%($P < 0.05$)。抗菌药物目标性治疗:两组品种选择,剂量、频次合理率比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);MDR-HAP组抗菌药物使用疗程合理率高于非MDR-HAP组,联合用药合理率略低于后者(均 $P < 0.05$)。**结论** ICU应对患者进行MDR-HAP危险因素评估,并制定相应的预防与控制策略,以降低MDR-HAP的发生率,医务人员应以此为依据规范初始经验性抗感染治疗。

[关键词] 医院获得性肺炎;多重耐药菌;危险因素;抗菌药物;重症医学科;重症监护病房

[中图分类号] R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)06-0374-05

Risk factors and treatment of hospital-acquired pneumonia due to multi-drug-resistant organisms in intensive care unit

HAN Jing-jing, XU Ya-qing, HE Yu-hong, ZHOU Chen-liang, YE Qing, YU Hong, ZHOU Hong-xia, CHENG Yu-jia (Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To analyze risk factors and antimicrobial use for hospital-acquired pneumonia (HAP) due to multidrug-resistant organisms (MDROs) in an intensive care unit (ICU), so as to perform risk assessment and guide antimicrobial use. **Methods** From January 2012 to December 2013, HAP patients were conducted retrospective cohort study, risk factors for MDRO-HAP and rationality of antimicrobial use were analyzed. **Results** A total of 110 cases of HAP occurred in ICU, 63 cases (57.27%) were MDR-HAP. Logistic regression analysis revealed that recent hospital stay ≥ 5 days ($OR = 19.94$), transference from other hospitals ($OR = 19.33$), infection type of late-onset HAP ($OR = 7.98$), and antimicrobial use in recent 90 days ($OR = 3.42$) were independent risk factors for MDR-HAP. Initial empirical anti-infective treatment revealed that there were no significant difference in timing of antimicrobial administration within 24 hours after clinical diagnosis was confirmed, and rationality of antimicrobial selection between MDR-HAP group and non-MDR-HAP group (both $P > 0.05$); The isolation rate of pathogens in MDR-HAP group was lower than non-MDR-HAP group (73.02% vs 91.49% $P < 0.05$). Targeted antimicrobial therapy revealed that there were no significant difference in selection, dosage, and frequency of antimicrobial use between two groups (all $P > 0.05$); the rationality rate of therapy course in MDR-HAP group was higher than non-MDR-HAP group, but rationality rate of combination use of antimicrobial agents was slightly lower than the latter

[收稿日期] 2014-09-10

[基金项目] 中华医院感染控制研究基金(ZHYY2014-0017)

[作者简介] 韩静静(1986-),女(汉族),山东省潍坊市人,临床药师,主要从事抗菌药物合理使用及医院感染管理研究。

[通信作者] 成于珈 E-mail: drchengyj@126.com

(both $P < 0.05$). **Conclusion** Patients in ICU should be conducted risk factor assessment, and according prevention and control measures should be formulated, so as to reduce the occurrence of MDR-HAP, health care workers should standardized the initial empirical anti-infective treatment.

[**Key words**] hospital-acquired pneumonia; multidrug-resistant organism; risk factor; antimicrobial agent; intensive care medicine; intensive care unit

[Chin Infect Control, 2015, 14(6): 374-378]

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)指患者入院时不存在也不处于潜伏期,而入院 48 h 后发生的肺炎,在医院感染中发病率最高。2005 年,美国胸科学会与感染病学会发布的《医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎和医疗保健相关性肺炎治疗指南》^[1]指出:所有患者在确诊或怀疑 HAP 时要尽早开始经验性初始抗感染治疗,有无多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)感染危险因素是经验选择抗菌药物的重要影响因素。指南同时指出 MDRO 引起 HAP 的危险因素,但不同科室面临 MDRO 感染的主要危险因素不同。重症监护病房(ICU)重症 HAP 患者多、基础疾病复杂、从外院或其他科室转入患者多、抗菌药物暴露率高等^[2],均是感染的危险因素。本院 ICU 已开展目标性监测多年,以神经外科患者居多,分析该科室多重耐药(MDR)-HAP 主要危险因素,旨在针对性地加强该科 MDR-HAP 感染风险评估^[3],更好地指导 HAP 患者抗菌药物经验使用,具体如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 1 月—2013 年 12 月本院 ICU 确诊为 HAP 且呼吸道标本细菌培养阳性的患者。

1.2 方法 收集患者病历资料,记录患者年龄、性别、住院日数、机械通气情况、感染类型、从其他医疗机构转入情况、近期住院时间、近期接受抗菌药物治疗、应用免疫抑制或接受免疫治疗、是否手术及抗菌药物的应用等。

1.3 诊断标准 HAP 临床诊断及治疗参照美国疾病控制与预防中心 2004 年制定的《医院获得性感染诊断标准》和卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》,此也是开始经验性抗菌药物治疗的临床标准。患者经验性使用抗菌药物前,留取标本行病原学检查,且结合宿主因素、细菌种属和抗菌药物使用情况,综合评估感染、定植及污染情况。早发 HAP 为入院后 48 h~5 d 内发生的肺炎,晚发 HAP

为入院 ≥ 5 d 后发生的肺炎。MDR 的诊断标准参考 2010 年美国、瑞典等制定的《医疗机构耐药菌 MDR、XDR、PDR 的国际标准化定义专家建议(草案)》^[4]。

1.4 抗菌药物应用合理性判定 参照 2005 年美国胸科学会与感染病学会发布的指南^[1]推荐的最佳初始抗菌药物选择及目标性治疗选择。合理是指病原菌对抗菌药物敏感,同时抗菌药物选择最佳剂量、有效联合及合适疗程。以 HAP 发生的时间点为界限,确定 HAP 初始治疗的抗菌药物,推荐在临床诊断 24 h 内开始经验用药。

1.4.1 初始使用的抗菌药物覆盖性 以实际培养出的具体病原菌为标准,判断初始经验治疗选用的抗菌药物抗菌谱是否覆盖了该微生物,将其分为覆盖、未覆盖。

1.4.2 初始使用的抗菌药物品种选择^[1] MDRO 推荐使用广谱抗菌药物:头孢菌素类(如头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟)或碳青霉烯类(如亚胺培南、美罗培南)或 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂(如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦),必要时联用喹诺酮类(如环丙沙星、左氧氟沙星)或氨基糖苷类(如阿米卡星、庆大霉素),有 MRSA 感染危险因素尚需联合利奈唑胺或万古霉素。非 MDRO 推荐使用窄谱抗菌药物:头孢曲松或左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星中 1 种或氨基苄西林/舒巴坦或厄他培南。

1.4.3 疗程 根据患者病情、临床指征、微生物检查及影像学检查进行判断。已接受适当初始治疗、无非发酵革兰阴性杆菌感染证据、且无并发症的 HAP,若治疗效果良好推荐短程治疗(7 d)^[1]。

1.5 标本采集、细菌培养和鉴定,以及药敏试验 清晨清水漱口后,患者咳深部痰置于无菌痰盒,气管插管或切开患者采用一次性无菌集痰管采痰。标本 2 h 内送检,下呼吸道标本在接种前行细胞学筛选,即痰涂片光镜检查每低倍视野鳞状上皮细胞 < 10 个、白细胞 > 25 个或鳞状上皮细胞:白细胞比值 $< 1:2.5$ 为合格标本。按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行微生物培养、分离、鉴定,应用 WHO 推荐的 K-B

纸片扩散法进行药敏试验,均按美国临床实验室标准化协会(CLSI)2012 标准判断结果。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用单因素分析和多因素 logistic 回归进行危险因素的分析,计算各危险因素 OR 值及 95% 置信区间(CI)。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 2012 年 1 月—2013 年 12 月目标性监测发现 ICU HAP 患者 110 例,其中 MDR-HAP 63 例,占 57.27%。男性 73 例,女性 37 例,年

龄 19~84 岁,两组性别比例(男/女):MDR-HAP 组(42/21),非 MDR-HAP 组(31/16),组间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.006, P = 0.938$);年龄 19~84 岁,MDR-HAP 组(56.7 ± 15.6)岁,非 MDR-HAP 组(52.8 ± 13.9)岁,组间比较,差异无统计学意义($P = 0.130$)。病种构成:颅脑外伤 27 例,脑卒中 38 例,肺部感染 8 例,脑部占位性病变 7 例,心血管意外 6 例,多发骨折 6 例,其他 18 例。

2.2 MDR-HAP 危险因素单因素分析 将可能影响 MDR-HAP 发病的 7 项因素^[1,5]进行单因素分析,发现其中 4 项差异存在统计学意义:感染类型,是否直接从其他医疗机构转入、近期住院时间 ≥ 5 d、近 90 d 接受抗菌药物治疗。见表 1。

表 1 ICU MDR 致 HAP 的危险因素单因素分析

Table 1 Univariate analysis on risk factors of MDR-HAP in ICU

危险因素	MDR-HAP 组($n = 63$)		非 MDR-HAP 组($n = 47$)		χ^2	P	
	病例数	构成比(%)	病例数	构成比(%)			
是否机械通气	是	38	60.32	31	65.96	0.37	0.54
	否	25	39.68	16	34.04		
感染类型	早发	14	22.22	36	76.60	32.10	<0.001
	晚发	49	77.78	11	23.40		
直接从其他医疗机构转入	是	32	50.79	6	12.76	17.22	<0.001
	否	31	49.21	41	87.23		
近期住院时间(d)	≥ 5	43	68.25	8	17.02	28.41	<0.001
	< 5	20	31.75	39	82.98		
近 90 d 接受抗菌药物治疗	是	36	57.14	9	19.15	33.74	<0.001
	否	27	42.86	38	80.85		
使用免疫抑制或接受免疫治疗	是	3	4.76	1	2.13	0.05	0.83
	否	60	95.24	46	97.87		
是否接受手术治疗	是	19	30.16	17	36.17	0.44	0.51
	否	44	69.84	30	63.83		

2.3 MDR-HAP 危险因素多因素分析 将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入 logistic 分析,结果显示与 MDR-HAP 高度相关的危险因素为:近

期住院时间 ≥ 5 d、直接从其他医疗机构转入、感染类型、近 90 d 接受抗菌药物治疗,其 OR 值分别为 19.94、19.33、7.98、3.42。见表 2。

表 2 MDR-HAP 危险因素的 logistic 回归分析结果

Table 2 Logistic regression analysis on risk factors of MDR-HAP

入选变量	b	P	OR	OR 95%CI
感染类型	2.08	0.001	7.98	2.34~27.18
近 90 d 接受抗菌药物治疗	1.23	0.04	3.42	0.95~12.39
直接从其他医疗机构转入	2.96	<0.001	19.33	4.23~88.30
近期住院时间 ≥ 5 d	2.99	<0.001	19.94	4.83~82.26

2.4 抗菌药物治疗 (1) 初始经验性抗感染治疗: MDR-HAP 组与非 MDR-HAP 组在给药时机、抗菌药物品种选择合理情况基本一致(均 $P > 0.05$),但 MDR-HAP 组经验用药的病原菌覆盖率低于非 MDR-HAP 组($P < 0.05$),仅占 73.02%。(2) 抗菌

药物目标性治疗(获取病原学结果后调整用药):两组品种选择,剂量、频次合理率基本一致(均 $P > 0.05$)。MDR-HAP 组使用疗程合理率高于非 MDR-HAP 组($P = 0.05$),但联合用药合理率低于后者($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 MDR-HAP 组和非 MDR-HAP 组抗菌药物使用情况(例数,%)

Table 3 Antimicrobial use in MDR-HAP group and non-MDR-HAP group(No. of cases,%)

	初始经验性抗感染治疗			抗菌药物目标性治疗			
	给药时机合理 (临床诊断 24 h 内)	品种选择 规范	抗菌药物 覆盖病原菌	品种选择 规范	剂量、频次 规范	使用疗程 合理	联合用药 合理
MDR-HAP 组(n=63)	57(90.48)	55(87.30)	46(73.02)	61(96.82)	38(60.32)	52(82.54)	51(80.95)
非 MDR-HAP 组(n=47)	45(95.74)	39(82.98)	43(91.49)	42(89.36)	38(80.85)	31(65.96)	45(95.74)
χ^2	0.46	0.40	5.95	1.42	0.01	4.00	5.30
P	0.50	0.52	0.02	0.23	0.94	0.05	0.02

2.5 HAP 病原菌分布 MDR-HAP 组病原菌以鲍曼不动杆菌、醋酸钙不动杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌等为主;非 MDR-HAP 组病原菌以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌等为主。见表 4。

表 4 110 例 HAP 患者病原菌分布

Table 4 Distribution of pathogens from 110 HAP patients

病原菌	MDR-HAP 组		非 MDR-HAP 组		合计	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
鲍曼不动杆菌	30	47.62	0	0.00	30	27.27
醋酸钙不动杆菌	8	12.70	0	0.00	8	7.27
铜绿假单胞菌	5	7.93	9	19.15	14	12.73
金黄色葡萄球菌	8	12.70	5	10.63	13	11.82
肺炎克雷伯菌	3	4.76	13	27.66	16	14.54
大肠埃希菌	7	11.11	2	4.26	9	8.18
产气肠杆菌	0	0.00	4	8.51	4	3.64
阴沟肠杆菌	1	1.59	7	14.89	8	7.27
流感嗜血杆菌	0	0.00	2	4.26	2	1.82
嗜麦芽窄食单胞菌	0	0.00	3	6.38	3	2.73
其他细菌	1	1.59	2	4.26	3	2.73
合计	63	100.00	47	100.00	110	100.00

3 讨论

HAP 是常见的医院感染,其发生多与器械清洁消毒、操作过程、患者基础情况等相关,MDR 导致的感染则与耐药菌的诱导发生及传播相关,因此 HAP 的独立危险因素与 MDR-HAP 的独立危险因素是有差异的。美国指南^[1]及国内相关研究^[6-7]已指出,HAP 的独立危险因素包括基础疾病种类(冠心病、糖尿病等)、侵入性操作(插管和机械通气)、使用抗菌药物、体位和肠道营养等。但是我们需要在诊断或怀疑有 HAP 后、细菌培养结果出来之前,根据有无引起 MDR-HAP 的危险因素尽早确定此时的经验用药类别。因此,需要进一步确定 MDR-HAP 的独立危险因素,以区别非 MDR-HAP 患者。

本研究结果显示,本院 ICU HAP 患者由 MDRO 引起者多见,占 57.27%。本组研究显示,在非 MDR-HAP 组抗菌药物品种选择规范患者仅占 82.98%,即有部分非 MDR-HAP 患者最初经验

治疗中被认定为 MDR 而接受广谱抗菌药物治疗;同时,MDR-HAP 组品种选择规范患者占 87.30%,即有少数 MDR-HAP 患者最初经验治疗中被认定为非 MDR 而接受了窄谱抗菌药物治疗。这说明针对性地分析 ICU MDR-HAP 主要危险因素,进行风险评估是有必要的^[2]。本研究多因素分析结果显示;MDR-HAP 发生的独立危险因素包括近期住院时间 ≥ 5 d、直接从其他医疗机构转入、感染类型、近 90 d 接受抗菌药物治疗,这与美国的相关指南^[1]提到的 MDR-HAP 高危因素^[1]略有不同。具体分析如下:(1)近期住院时间 ≥ 5 d 和直接从其他医疗机构转入这两项变量 OR 值较高,考虑与本院 ICU 患者多从外院转入或从其他科室转入,已经接受了相关治疗有关,特别是抗菌药物使用造成的筛选压力,容易导致 MDR 的产生,且因为基础疾病较重,来自神经外科的昏迷患者较多,易通过接触传播导致医院感染,上述两项因素可能会造成耐药菌的诱导发生及传播,是导致 MDP-HAP 的重要因素。(2)感染类型和近 90 d 接受抗菌药物治疗这两项亦包括

在美国相关指南^[1] MDR-HAP 的高危因素中,且已经得到了很多大型多中心、随机、对照试验的支持,即晚发型 HAP、近 90 d 接受抗菌药物治疗的 HAP 患者 MDRO 感染的危险性较高^[1]。医务人员在初始经验性抗菌药物治疗时应依此为参考,提高 HAP 患者经验治疗选择抗菌药物品种的规范性。

初始经验性抗感染治疗时,MDR-HAP 组病原菌覆盖率略低,这是由于非 MDR-HAP 组部分患者选择了没必要的广谱抗菌治疗,导致病原菌覆盖率高,但这样可能会导致 MDRO 的产生或感染加重等;而 MDR-HAP 组病原菌覆盖率低,是由于在 63 例 MDR-HAP 患者中有 17 例未覆盖病原菌,其中有 12 例铜绿假单胞菌感染的 MDR-HAP 患者,未选用有抗铜绿假单胞菌活性的头孢菌素类(如头孢吡肟、头孢他啶),而是选择了无抗铜绿假单胞菌活性的头孢噻肟。因此,在以后的研究中应针对 MDR 铜绿假单胞菌导致的 HAP 危险因素进行分析,这样既可保证抗菌药物对病原菌的覆盖,又不会为了覆盖病原菌而盲目对具有 MDR-HAP 危险因素的患者使用有抗铜绿假单胞菌活性的抗菌药物,这也是本次研究的缺陷。同时,在以后研究中应按照微生物培养结果,对抗菌药物经验治疗合理和不合理的 HAP 患者预后、抗菌药物疗程、费用进行比较。

研究发现,HAP 患者在临床诊断 24 h 内治疗的比率为 92.73%,MDR-HAP 组为 90.48%,非 MDR-HAP 组为 95.74%,说明本院 ICU 医务人员能较早地开始经验用药。在获取了病原学结果后调整用药,两组的品种选择,剂量、频次的合理率基本一致,但均有待提高,尤其是剂量、频次的使用,未按照指南中相关推荐,主要表现在剂量过低、频次过低,这均会影响治疗效果。MDR-HAP 组使用疗程合理率高,非 MDR-HAP 组使用疗程过长。治疗时间延长会引起抗菌药物耐药菌的定植,而耐药菌定植可能是呼吸机相关性肺炎(VAP)复发的前奏。MDR-HAP 组较非 MDR-HAP 联合用药合理率低,联合用药合理率分别为 80.95%和 95.74%。HAP

治疗中应慎用针对特定病原菌的联合治疗,因为联合治疗往往代价昂贵,使患者暴露于不必要的抗菌药物,增加 MDRO 感染和不良事件的危险性^[8]。如确诊为铜绿假单胞菌感染,建议联合治疗。

本院 ICU 应针对近期住院时间 ≥ 5 d、直接从其他医疗机构转入、感染类型、近 90 d 接受抗菌药物治疗 4 个影响 MDR-HAP 的独立危险因素进行风险评估、管理,制定相应的预防与控制策略,以降低 MDR-HAP 的发生,且医务人员应以此为依据规范初始经验性抗感染治疗。

[参 考 文 献]

- [1] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management for adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.
- [2] 蒋述科, 罗彪峰, 李荣明, 等. 重症监护病房早发与晚发呼吸机相关性肺炎病原体耐药性差异[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(4): 208-211.
- [3] 钟守群, 黄伟霞, 喻明成. 重症监护室住院患者医院感染危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(23): 3120-3121, 3124.
- [4] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pan-drug-resistant (PDR) bacteria in healthcare settings. Expert proposal for a standardized international terminology [EB/OL]. (2010-08)[2015-04]. ECDC Entwurf 2010. www.es-cmid.Org.
- [5] 张越伦, 韩立中, 杨智荣, 等. 多中心多重耐药菌医院感染肺炎危险因素研究[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(9): 513-517, 523.
- [6] 金珍. 医院获得性肺炎危险因素及用药分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(20): 4467-4468.
- [7] 许能奎, 陈愉生, 林明, 等. 综合性医院医院获得性肺炎危险因素病例对照研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(20): 3127-3130.
- [8] 楼翰健, 吴春玲. 无多重耐药危险医院获得性肺炎病原菌分布特点与耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(12): 1404-1408.

(本文编辑:付陈超)