

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.09.018

· 论 著 ·

多重耐药菌所致呼吸机相关肺炎的治疗及预后

陈玉玲, 孙 思, 左丽娜, 张文辉, 卞 宏

(徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221002)

[摘 要] **目的** 探讨多重耐药菌(MDRO)所致的呼吸机相关肺炎(VAP)的治疗情况, 及影响预后的相关因素。**方法** 收集某院 2012 年 1 月—2013 年 12 月住院的 169 例 VAP 病例, 其中 MDRO 感染组 125 例及非 MDRO 感染组 44 例。MDRO 感染组分为 MDR-A 组(对选用抗菌药物均耐药)78 例和 MDR-B 组(对选用抗菌药物至少一种敏感)47 例。分析比较各组间抗菌药物选用及预后情况。**结果** VAP 气道内分泌物共分离病原菌 242 株, 其中 MDRO 173 株(71.49%)。VAP 主要的病原菌有克雷伯菌属(66 株)、铜绿假单胞菌(64 株)、不动杆菌属(60 株)、金黄色葡萄球菌(27 株)、大肠埃希菌(17 株), 其中 MDRO 占各菌的比率为 68.18%、50.00%、91.67%、88.89%、76.47%。MDRO 感染组较非 MDRO 感染组预后差, MDR-A 组预后最差($P < 0.001$)。VAP 患者持续发热、白细胞升高及肺部炎症进展亦提示预后不佳(均 $P < 0.001$); 治疗有效患者发病前、起始和培养后敏感抗菌药物的使用均高于病情恶化的患者(均 $P < 0.001$), 而昏迷、早发 VAP、多种细菌感染对 VAP 患者无预后意义(均 $P > 0.05$)。**结论** VAP 患者 MDRO 感染高发, 使用有效抗菌药物治疗可改善预后。

[关键词] 呼吸机相关肺炎; 多重耐药菌; 抗菌药物; 预后

[中图分类号] R181.3+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)09-0862-04

Therapy and prognosis of ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug-resistant organisms

CHEN Yu-ling, SUN Si, ZUO Li-na, ZHANG Wen-hui, BIAN Hong (Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapy and influencing factors for prognosis of ventilator-associated pneumonia(VAP) caused by multidrug-resistant organisms(MDROs). **Methods** 169 patients with VAP who were admitted to a hospital between January 2012 and December 2013 were included in analysis, 125 were in MDRO infection group and 44 in non-MDRO infection group. MDRO infection group was subdivided into MDR-A group($n = 78$, resistant to selected antimicrobial agents) and MDR-B group ($n = 47$, sensitive to at least one kind of selected antimicrobial agent). Antimicrobial choice and prognosis between each group were analyzed and compared. **Results** 242 strains of pathogenic bacteria were isolated from airway secretion of VAP patients, 173 (71.49%) were MDROs. The major pathogens causing VAP were *Klebsiella spp.* ($n = 66$), *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 64$), *Acinetobacter spp.* ($n = 60$), *Staphylococcus aureus* ($n = 27$), and *Escherichia coli* ($n = 17$), the percentages of MDROs of above pathogens were 68.18%, 50.00%, 91.67%, 88.89%, and 76.47% respectively. The prognosis of MDRO infection group was poorer than that of non-MDRO infection group, MDR-A group had the worst prognosis($P < 0.001$). Persistent fever, leukocytosis, and progress of pulmonary inflammation in VAP patients suggested poor prognosis(all $P < 0.001$); antimicrobial use in patients with effective therapy was higher than those in a worsened condition before onset, at the beginning of onset, and after culture of specimens(all $P < 0.001$), while coma, early-onset VAP and multiple bacterial infection had no prognostic significance in patients with VAP(all $P > 0.05$). **Conclusion** There is high incidence of MDRO infection in patients with VAP, effective antimicrobial therapy can

[收稿日期] 2016-07-27

[作者简介] 陈玉玲(1957-), 女(汉族), 江苏省南京市人, 主任医师, 主要从事呼吸道感染研究。

[通信作者] 陈玉玲 E-mail: pingcyl@126.com

improve the prognosis.

[Key words] ventilator-associated pneumonia; multidrug-resistant organism; antimicrobial agent; prognosis

[Chin J Infect Control, 2017, 16(9): 862-865]

呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指经气管插管或气管切开行机械通气 48 h 后至撤机拔管 48 h 内发生的新的肺实质感染。重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者通常病情较重,需要机械通气,是 VAP 发生的主要科室。VAP 治疗难度大,增加患者的病死率和社会经济负担,特别是感染多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)将使 VAP 的救治更为棘手。为了解综合医院 MDRO 所致的 VAP 发病情况及相关因素,本研究对某院近两年 VAP 发生情况进行分析,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 所有病例均来自于徐州医科大学附属医院 2012 年 1 月—2013 年 12 月的 ICU 住院成人患者。选择气管插管或切开 2 d 以上,并且气道内吸引分泌物连续两次培养分离出同一种细菌的患者共 634 例,其中符合 VAP 诊断标准者 169 例为研究对象。

1.2 调查内容 重点采集患者的临床诊断、气管插管与机械通气时间、基础疾病、病原学结果、影像学资料、抗菌药物使用、预后等信息。持续发热 $>38^{\circ}\text{C}$ 指治疗后体温持续 $>38^{\circ}\text{C}$ 超过 2 周或至出院;持续白细胞 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 是指治疗后多次复查至 2 周以上或出院的外周血白细胞 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.3 研究方法

1.3.1 MDRO 的判断 MDRO 指对常用的 3 类及 3 类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌^[1],具体参照《多重耐药菌暂行标准定义—国际专家建议》^[2]来确定。

1.3.2 VAP 诊断 参考 2013 年中华医学会重症医学分会的 VAP 诊断标准^[3]。早发 VAP:机械通气后 96 h 内发生的肺炎;晚发 VAP:机械通气后 96 h 后发生的肺炎。

1.3.3 VAP 病例分组 多重耐药(MDR)组:至少一种 MDRO 所致的 VAP;MDR 组又分为 MDR-A

组:对治疗选用的抗菌药物均耐药;MDR-B 组:对治疗选用的抗菌药物至少一种为敏感药物;非 MDR 组:非 MDRO 所致的 VAP,治疗选用抗菌药物至少一种为敏感药物。

1.3.4 抗菌药物使用时机的判断 发病前抗菌药物:VAP 发生前 7 d 使用的抗菌药物;起始抗菌药物:VAP 发生 48 h 以内使用的抗菌药物;培养后抗菌药物:呼吸道分泌物培养阳性后选取的抗菌药物。

1.3.5 预后的判断 本研究预后指入院至出院时的治疗转归,具体如下。临床好转:原发病和呼吸道感染均得到控制,临床治愈或好转出院;临床稳定:生命体征平稳,原发病与肺炎临床表现无加重出院;恶化:呼吸道感染和/或原发病加重自动出院;死亡:指医院内死亡。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行单因素方差分析或独立样本 *t* 检验;计数资料用百分比表示,行卡方检验(如理论数 $T < 5$ 但 $T \geq 1$,并且 $n \geq 40$,用连续性校正卡方检验;如理论数 $T < 1$ 或 $n < 40$,则用 Fisher's 检验);等级资料采用非参数 Kruskal-Wallis 检验; $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 符合 VAP 诊断的病例共 169 例。MDR 组 125 例,其中 MDR-A 组 78 例,MDR-B 组 47 例;非 MDR 组 44 例。呼吸道分泌物连续两次分离出同一种致病菌共 242 株,其中 MDRO 173 株,占 71.49%,非 MDRO 69 株,占 28.51%。VAP 患者临床基本特征见表 1。

2.2 抗菌药物选用及病原体耐药情况 VAP 主要的病原菌有克雷伯菌属(66 株)、铜绿假单胞菌(64 株)、不动杆菌属(60 株)、金黄色葡萄球菌(27 株)、大肠埃希菌(17 株),其中 MDRO 占各菌的比率为 68.18%、50.00%、91.67%、88.89%、76.47%。各组抗菌药物选用情况及病原体对该药的耐药情况见表 2。

表 1 169 例 VAP 患者的临床基本特征

Table 1 Clinical characteristics of 169 patients with VAP

基本特征	MDR 组 (n = 125)	非 MDR 组 (n = 44)	χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.5 ± 16.8	49.6 ± 14.8		0.42
男性(例)	89	37	2.851	0.091
原发病(例)				
脑卒中	62	23	0.002	0.094
脑外伤	16	7	0.268	0.605
脑瘤	7	3	0.000	1.000
多发伤	20	9	0.454	0.500
恶性肿瘤	6	0	-	0.341
心脏病	2	0	-	1.000
神经系统疾病	2	2	0.280	0.597
消化系统疾病	5	0	-	0.328
骨折	2	0	-	1.000
心肺复苏术后	5	0	-	0.328
昏迷	80	33	1.777	0.182
基础疾病(例)				
COPD	0	3	-	0.017
糖尿病	13	1	2.829	0.093
慢性心脏病	16	3	0.645	0.422
高血压	37	14	0.076	0.783
肾功能不全	7	0	-	0.192
脑梗死	10	0	-	0.065
癫痫	3	0	-	0.568
早发 VAP(例)	33	13	1.821	0.687
VAP 诊断前 7 d	119	42	0.005	0.945
使用抗菌药物(例)				

- :Fisher's 检验

表 2 各组抗菌药物选用情况及病原体对该药的耐药情况

Table 2 Antimicrobial choice and antimicrobial resistance of pathogens in each group

抗菌药物	MDR 组(n = 125)			非 MDR 组(n = 44)		
	使用例数	耐药例数	耐药比率(%)	使用例数	耐药例数	耐药比率(%)
β -内酰胺酶抑制剂	87	45	51.72	31	3	9.68
第四代头孢菌素类	8	4	50.00	3	1	33.33
第三代头孢菌素类	20	19	95.00	11	9	81.82
氨基糖苷类	33	31	93.94	14	8	57.14
碳青霉烯类	60	30	50.00	13	0	0.00
氨基糖苷类	22	12	54.55	11	1	9.09
万古霉素	45	0	0.00	5	0	0.00
利奈唑胺	2	0	0.00	0	0	-
替加环素	4	0	0.00	0	0	-
喹诺酮类	37	30	81.08	13	2	15.38

2.3 影响预后的相关因素 采用非参数 Kruskal-Wallis 检验,MDR-A 组、MDR-B 组和非 MDR 组患者的预后有所不同($\chi^2 = 35.105, P < 0.001$),三组的秩均值分别为 106.62、74.10、58.33,根据平均秩次推断 MDR-A 组预后最差,见表 3。MDR 组治疗好转 47 例,恶化(包括死亡)55 例。VAP 患者持续

发热、白细胞升高及肺部炎症进展亦提示预后不佳(均 $P < 0.001$);治疗有效患者发病前、起始和培养后敏感抗菌药物的使用均高于病情恶化的患者(均 $P < 0.001$);而昏迷、早发 VAP、多种细菌感染在本研究中无预后意义(均 $P > 0.05$)。见表 4。

表 3 细菌耐药性对 VAP 患者预后的影响(例)

Table 3 Effect of antimicrobial resistance of bacteria on prognosis of patients with VAP(No. of patients)

预后	MDR-A 组(n = 78)	MDR-B 组(n = 47)	非 MDR 组(n = 44)
好转	20	27	34
稳定	15	8	4
恶化	23	9	5
死亡	20	3	1

表 4 多重耐药菌感染 VAP 患者预后的影响因素分析[例(%)]

Table 4 Influencing factors for prognosis of patients with MDRO VAP(No. of patients[%])

因素	恶化 (n = 55)	好转 (n = 47)	χ^2	P
昏迷	34(61.82)	29(61.70)	0.000	0.990
发病时 SpO ₂ < 90%	32(58.18)	14(29.79)	8.253	0.004
持续发热 > 38℃	40(72.73)	2(4.26)	49.055	<0.001
持续 WBC > 12 × 10 ⁹ /L	37(67.27)	5(10.64)	33.56	<0.001
治疗后病灶进展	31(56.36)	2(4.26)	31.442	<0.001
敏感抗菌药物使用				
诊断前 7 d	2(3.64)	16(34.04)	16.123	<0.001
诊断 48 h 内	9(16.36)	27(57.45)	18.73	<0.001
培养结果后	12(21.82)	35(74.47)	28.275	<0.001
早发 VAP	10(18.18)	14(29.79)	1.897	0.168
多种细菌分离	26(47.27)	20(42.55)	0.228	0.633

3 讨论

VAP 是影响危重患者救治成功与否的重要因素,一直以来受到临床和感控部门的重点关注。该院两年中符合 VAP 诊断的患者共 169 例,主要发生场所是内外科和急诊的 ICU。MDRO 是 VAP 常见的病原体^[4],而 MDRO 所致的 VAP 又是棘手的临床问题,对患者预后等均值得进一步深入研究。

从 VAP 患者的基本情况分析,原发疾病以脑卒中、脑外伤及多发伤为主,合并有昏迷的患者多,而 MDR 组与非 MDR 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。基础疾病亦以慢性心脑血管疾病、糖尿病为主,MDR 组与非 MDR 组比较,差异无统计学意义^[5]。神经系统疾病及术后进行气管插管及机械通气治疗者多,伴有排痰能力障碍,易于发生 VAP。集束化 VAP 防控措施^[6],如抬高床头、口腔

清洁护理、预防应激性溃疡、尽早撤除气管导管、间歇性镇静等可防止 VAP 的发生,减少 MDRO 感染。

VAP 患者呼吸道分泌物分离病原菌中 MDRO 占 71.49%,提示综合医院尤其 ICU 患者 VAP MDRO 感染的严重性。本组资料显示,呼吸道感染的 MDRO 主要是不动杆菌属、克雷伯菌属、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌及金黄色葡萄球菌。2013 年 CHINET 监测提示 MDRO 感染也不断增多,并相对集中在 ICU、烧伤病房,以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌发生率高^[7]。MDRO 中的革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率均已超过 50%,包括碳青霉烯类^[8]。可替代的替加环素在该院使用例数尚少,能否提高 MDRO 感染疗效有待进一步评价。VAP 发生前抗菌药物使用对 MDRO 的产生是否有影响,本组病例发病前 7 d 抗菌药物使用率均较高,差异无统计学意义($P > 0.05$);但 Tedja 等^[5]的研究显示,入院前 30 d 内是否使用抗菌药物是感染 MDRO 的高危因素之一。

影响 VAP 的预后因素与细菌的耐药性、敏感抗菌药物的选择和使用时机有关。研究显示 MDR-A 组、MDR-B 组的预后较非 MDR 组差,恶化病死率高。MDR-A 组未使用分离菌敏感的抗菌药物,其恶化病死率高于使用有效抗菌药物的 MDR-B 组。近期 Tedja 等^[5]也报道 MDRO 所致的 VAP 患者病死率高于非 MDRO 感染者。由于 MDRO 感染的发病率较高,给抗菌药物的选择造成困难。起始经验性抗菌药物使用仍然很重要,因此,治疗 VAP 需尽早经验性选择可能覆盖耐药菌的有效抗菌药物。本组资料也发现治疗有效的病例也有未使用或无敏感抗菌药物选择者,提示:(1)药敏试验对抗菌药物选择有普遍指导意义,但与个体体内治疗效果不完全一致;(2)虽然是 MDRO 感染,联合使用足够剂量的抗菌药物可提高疗效。2013 年 CHINET 也推荐针对泛耐药菌的碳青霉素联合治疗方案、磷霉素联合治疗方案^[7]。本研究 MDRO 感染患者近 50%使用了碳青霉烯类联合治疗。(3)分离多种细菌时比较难以确定主要的感染菌,MDRO 也可能是定植菌。除了有效足量抗菌药物是治疗成功的重要因素,发病时病情严重伴有低氧血症,积极治疗

后持续发热,血象持续升高,1~2 周复查肺部病灶进展均提示预后不良,而昏迷、早发或晚发 VAP、多种细菌的分离在本研究中对预后的提示意义不大。有报道不动杆菌属、铜绿假单胞菌感染的 VAP 患者中,肺炎的严重性、并发感染性休克对预后的影响比抗菌药物使用更重要^[9-10],合并菌血症的 VAP 患者病死率也更高^[11]。

[参 考 文 献]

- [1] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [2] 李春辉,吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义—国际专家建议[J].中国感染控制杂志,2014,13(1):62-64.
- [3] 中华医学会重症医学分会.呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J].中华内科杂志,2013,52(6):524-543.
- [4] 陈文森,李松琴,张苏明,等.获得性多重耐药菌感染与呼吸机相关肺炎关联性的巢式病例对照研究[J].中华流行病学杂志,2014,35(11):1278-1280.
- [5] Tedja R, Nowacki A, Fraser T, et al. The impact of multi-drug resistance on outcomes in ventilator-associated pneumonia [J]. Am J Infect Control, 2014, 42(5): 542-545.
- [6] Munro N, Ruggiero M. Ventilator-associated pneumonia bundle: reconstruction for best care [J]. AACN Adv Crit Care, 2014, 25(2): 163-175.
- [7] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.
- [8] 陈玉玲,张文辉,张志亮,等.呼吸道感染中革兰阴性杆菌分布及耐药性变迁[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(1):58-62.
- [9] Chaari A, Mnif B, Bahloul M, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12): e1225-e1228.
- [10] Peña C, Gómez-Zorrilla S, Oriol I, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(3): 413-420.
- [11] O'Keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, et al. Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(3): 713-719.

(本文编辑:周鹏程、陈玉华)