

## 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌变迁及药敏性分析

欧阳颖, 方建培, 麦友刚, 苏浩彬, 吴燕云

(中山大学孙逸仙纪念医院儿科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】探讨新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)病原菌的变迁和耐药情况。【方法】选择本院新生儿区2004年1月至2012年1月入院的机械通气时间 $\geq 48$  h的VAP患儿58例,并将前后4年的病例分成2组,将病原学情况进行比较及分析其耐药情况。【结果】2004年1月至2008年1月从26例VAP患儿中分离出病原菌株数为38株,主要为嗜麦芽窄食单胞菌(8株)、溶血葡萄球菌(5株)、铜绿假单胞菌(4株)、屎肠球菌(4株)、阴沟肠杆菌(3株);2008年1月至2012年1月从32例VAP患儿中分离出42株病原菌。主要病原菌株为表皮葡萄球菌(7株)、肺炎克雷白杆菌(4株)、溶血葡萄球菌(4株)、鲍曼不动杆菌(4株)、屎肠球菌(4株)。嗜麦芽窄食单胞菌仅对左氧氟沙星、替卡西林/棒酸等较敏感,其他的革兰阴性杆菌对碳青霉烯类、左氧氟沙星以及阿米卡星等耐药率较低;革兰阳性球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺无耐药性,对其其他的抗生素有较广泛耐药性。【结论】VAP致病菌耐药形势严峻,以多药耐药的条件致病菌为主,近年来VAP致病菌谱发生显著改变。

**关键词:** 新生儿;呼吸机相关性肺炎;病原菌

中图分类号:RR722.13

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2012)05-0644-05

## Changes and Drug Sensitivity of Pathogenic Bacteria of Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates

OU YANG Ying, FANG Jian-pei, MAI You-gang, SU Hao-bin, WU Yan-yun

(Department of Neonatology, The Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the changes of pathogens and drug sensitivity of pathogenic bacteria of neonatal ventilator-associated pneumonia (VAP). 【Methods】 Retrospective analysis was performed on the clinical data of 58 mechanical ventilated ( $\geq 48$  h) patients who were diagnosed VAP in NICU from January 2004 to January 2012. And they were divided into two groups according to the time of disease occurrence to study the changes of isolated pathogens and drug sensitivity of pathogenic bacteria. 【Results】 38 strains of pathogens were isolated from 26 patients with VAP from January 2004 to January 2008, the main pathogenic bacteria include: 8 strains of *Stenotrophomonas maltophilia*, 5 strains of *Staphylococcus haemolyticus*, 4 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 4 strains of *Enteroloccus faecium*, 3 strains of *Enterobacter cloacae*. 42 strains of pathogens were isolated from 32 patients with VAP from January 2008 to January 2012, the main pathogenic bacteria include: 7 strains of *Staphylococcus epidermidis*, 5 strains of *Klebsiella*, 4 strains of *Staphylococcus haemolyticus*, 4 strains of *Acinetobacter baumannii*, 4 strains of *Enteroloccus faecium*. *Stenotrophomonas maltophilia* were partially sensitive to Levofloxacin and Ticacillin/ca. Other gram-negative bacillus were sensitive to Carbopenem antibiotics, Levofloxacin and Amikacin; Gram-positive bacillus were all sensitive to Vancomycin, Tieceoplanin, and Linezolid. 【conclusion】 The pathogenic bacteria has severe drug resistance. The main isolated pathogens are usually multi-drug resistance opportunistic bacteria. The spectrum of pathogenic bacteria was significantly changed in the past eight year.

**Key words:** neonate; ventilator-associated pneumonia; pathogens

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(5):644-648]

随着新生儿急救技术的不断发展,新生儿机械通气较普遍地应用,新生儿呼吸机相关性肺炎

(ventilator-associated pneumonia, VAP)的发生率日益上升。在新生儿ICU, VAP是仅次于败血症的

收稿日期:2012-02-24

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2010161)

作者简介:欧阳颖,医学博士,主治医师,研究方向:新生儿疾病, E-mail: ooying8888@sina.cn

第二大院内感染性疾病<sup>[1-2]</sup>。其国外报道发生率为3%~28.3%<sup>[3-4]</sup>；国内近年的发生率为42.29%~60.9%<sup>[5-6]</sup>，是造成患儿死亡和住院时间延长的重要原因。VAP的发生率报道不一，病原分布及药敏试验结果各家报道均有所不同，病原菌的构成及耐药性存在明显的地方差异，我国南北地区亦存在较明显的差异。同时病原菌存在明显的时代变迁，本文就本医院新生儿科2004年1月至2012年1月机械通气时间（mechanical ventilation, MV） $\geq$ 48 h的58例患者的临床资料进行统计分析，研究新生儿VAP发生的病原菌的变迁及药敏情况，以指导临床工作。

## 1 材料与方法

### 1.1 对象

收集2004年1月至2012年1月中山大学孙逸仙纪念医院新生儿科MV $\geq$ 48 h诊断为VAP患儿58例的临床资料，按时间顺序分为2组，2004年1月至2008年1月为A组，2008年1月至2012年1月为B组，了解前后4年VAP的病原菌变迁情况及药物敏感性情况。

### 1.2 VAP的诊断标准

参考美国疾病预防控制中心推荐1岁以下患儿VAP的临床诊断标准<sup>[3]</sup>：必备条件有MV时间 $\geq$ 48 h；胸片中有至少2项下列改变：新出现的、渐增多的、持续的渗出性改变；实变；空洞；或肺大泡；无基础心肺疾病时一项；气体交换的恶化，如氧和指数、呼吸机通气需要和（或）需氧量增加，另外至少有以下条件中的3条：除外其他原因引起的体温波动；新出现的脓痰、痰性质的改变、呼吸道分泌物增加或吸痰需求增加；呼吸暂停、呼吸急促、鼻翼扇动和三凹征，或痰响、喘息、干湿啰音；咳嗽；心率改变（ $< 100$ 次/min或 $> 160$ 次/min）；白细胞计数异常。

### 1.3 标本的采集方法

于机械通气48 h、72 h、96 h分别取下呼吸道分泌物培养1次，以后根据临床情况复查痰培养。撤离呼吸机，拔除气管导管的同时，用无菌剪刀剪取气管导管末端（留置于声门下气管内部分）做细菌培养及药物敏感试验。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析，定性指标

的率的差异比较采用卡方检验，不满足卡方检验条件采用Fisher's精确概率法计算P值， $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 新生儿VAP的发生率

158例机械通气患儿中58例符合新生儿VAP的诊断标准，VAP发生率36.70%，2004年1月至2008年1月VAP的发生率为26/52（50%），2008年1月至2012年1月VAP的发生率为32/106（30.18%）， $\chi^2 = 5.893$ ， $P = 0.015$ ，两组差异有统计学意义。

### 2.2 两组VAP患儿的病原菌分布

从58例VAP患儿的下呼吸道分泌物及气管导管末端细菌培养中，共分离出病原菌株80株。14例患儿先后培养出2株细菌，2例患儿同时培养出3种细菌，4例患儿同时培养出一种细菌和真菌。多重菌感染率约为34.5%。肺炎克雷白杆菌5株均产超广谱 $\beta$ 内酰胺酶（ESBL）。2004年1月至2012年1月共培养出革兰阳性球菌37株（占46.25%），革兰阴性杆菌39株（占48.75%），真菌4株（占5%），为白色念珠菌。A、B组两组比较，可见B组嗜麦芽窄食单胞菌明显减少，而表皮葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌较前增多（表1）。

### 2.3 药敏情况

革兰阳性球菌对青霉素钠及头孢菌素及碳青霉烯类均广泛耐药；对四环素、万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺敏感。而屎肠球菌、粪肠球菌仅对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺敏感。嗜麦芽窄食单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/棒酸部分敏感，对左氧氟沙星及复方新诺明敏感性高。其他革兰阴性杆菌对头孢吡肟及亚安培南、阿米卡辛均较敏感。4例真菌均对氟康唑敏感（表2、3）。

### 2.4 疾病转归

VAP患儿58例，死亡4例，病死率6.9%，非VAP患儿100例，死亡2例，病死率2%，P值0.193，无统计学差异。2004年1月至2008年1月VAP患儿死亡4例，病死率为15%，2008年1月至2012年1月VAP患儿死亡1例，病死率为3%，Fisher精确概率P值为0.163，两组差异无统计学意义。

表 1 两组 VAP 患儿病原菌分布  
Table 1 Distribution of pathogenic bacterium between the two groups

Pathogens	Group A (n = 38)		Group B (n = 42)	
	Strains	Percent	Strains	Percent (%)
Gram positive cocci	15	39.47	22	52.38
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	7.89	7	16.67
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	13.16	4	9.52
<i>Enterococcus faecium</i>	3	7.89	4	9.52
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2.63	1	2.38
<i>Streptococcus group c</i>	1	2.63	2	4.76
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	2.63	1	2.38
<i>Staphylococcus Warneri</i>	0	0	2	4.76
<i>Granulicatella adiacens</i>	1	2.63	1	2.38
Gram negative bacilli	20	52.63	19	45.24
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	21.05	2	4.76
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	10.53	3	7.14
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	7.89	4	9.52
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	5.26	4	9.52
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	2.63	4	9.52
<i>Burkholderia Cepacia</i>	1	2.63	1	2.38
<i>Escherichia Coli</i>	0	0	1	2.38
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	2.63	0	0
Fungi	3	7.89	1	2.38

表 2 常见革兰阳性球菌对抗生素的药物敏感情况  
Table 2 The drug sensitivity of comom gram positive cocci (sensitivity strain/ total strain)

Drug	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus group c</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus Warneri</i>
Penicillin	1 / 10	0 / 9	0 / 7	2 / 2	0 / 3	0 / 2	1 / 2
Cefoxitin	1 / 10	0 / 9	0 / 7	1 / 2	0 / 3	0 / 2	1 / 2
Cefotaxime	1 / 10	0 / 9	0 / 7	0 / 2	0 / 3	0 / 2	1 / 2
Ceftriaxone	1 / 10	0 / 9	0 / 7	0 / 2	0 / 3	0 / 2	1 / 2
Imipenem	1 / 10	0 / 9	0 / 7	2 / 2	0 / 3	0 / 2	1 / 2
Clarithromycin	3 / 10	0 / 9	0 / 7	1 / 2	2 / 3	0 / 2	2 / 2
Tetracycline	10 / 10	9 / 9	1 / 7	0 / 2	3 / 3	2 / 2	1 / 2
Trimethoprim/sulfa	10 / 10	2 / 3	0 / 7	0 / 0	0 / 0	0 / 2	2 / 2
Levofloxacin	9 / 10	1 / 9	1 / 7	2 / 2	3 / 3	1 / 2	2 / 2
Amikacin	2 / 10	0 / 9	0 / 7	2 / 2	1 / 3	0 / 2	1 / 2
Vancomycin	10 / 10	9 / 9	7 / 7	2 / 2	3 / 3	2 / 2	2 / 2
Teicoplanin	10 / 10	9 / 9	7 / 7	2 / 2	3 / 3	2 / 2	2 / 2
Linezolid	10 / 10	9 / 9	7 / 7	2 / 2	3 / 3	2 / 2	2 / 2

### 3 讨 论

新生儿尤其是早产儿、极低出生体质量儿,由

于其自身发育特点,免疫力低下,易发生医院内感染。由于气管插管,呼吸道的功能受到了影响,纤毛运动系统受到损害,使其清除异物的能力下降,这就增加了细菌进入气道的机会,进而发展成

表3 常见革兰阴性菌对抗生素的药物敏感情况

Table 3 The drug sensitivity of comom gram negative cocci (sensitivity strain/ total strain)

Antibiotics	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Klebsiella</i>
	<i>maltophilia</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>cloacae</i>	<i>baumannii</i>	<i>pneumoniae</i>
Ampicillin	0 / 10	0 / 7	0 / 7	0 / 6	0 / 5
Amp/sulbactam	1 / 10	0 / 7	0 / 7	4 / 6	2 / 5
Amikacin	0 / 10	7 / 7	7 / 7	5 / 6	3 / 5
Aztreonam	0 / 10	3 / 7	4 / 7	3 / 6	1 / 5
Ceperazone/sulbactam	4 / 10	3 / 7	4 / 7	4 / 6	3 / 5
Levofloxacin	10 / 10	7 / 7	7 / 7	4 / 6	5 / 5
Cefotaxime	0 / 10	0 / 7	2 / 7	0 / 6	0 / 5
Ticacillin/CA	5 / 10	4 / 7	7 / 7	5 / 6	1 / 5
Piperacillin/Tazobacta	3 / 10	6 / 7	7 / 7	4 / 6	3 / 5
Cefotazidime	1 / 10	2 / 7	3 / 7	3 / 6	1 / 5
Cefepime	1 / 10	7 / 7	7 / 7	4 / 6	1 / 5
Nitrofurantoin	0 / 10	0 / 7	5 / 7	0 / 6	3 / 5
Tobramycin	1 / 10	7 / 7	3 / 7	4 / 6	2 / 5
Imipenem	0 / 10	6 / 7	7 / 7	4 / 6	5 / 5
Trimethoprim/sulfa	6 / 10	0 / 7	2 / 7	4 / 6	1 / 5

VAP。新生儿留置的气管导管无气囊,气管与插管间留有缝隙,易导致误吸。Inglis等<sup>[7]</sup>提出污染胃内容物的反流和吸入可能是VAP发生的主要原因。气管导管上生物膜易受气体或医疗操作(吸痰、给药等)影响而进入下呼吸道,引起生物膜播散效应,使其成为下呼吸道感染的重要持续性感染源,导致机械通气者下呼吸道感染的持续存在。当细菌以生物膜形式存在时耐药性明显增强可达浮游细菌的1 000倍<sup>[8]</sup>。

VAP发生的高危因素主要有:患儿本身的因素和医源性因素。前者包括患儿的胎龄、出生体质量、基础疾病及并发症等;医源性因素包括机械通气时间、插管方式和次数、医疗操作、抗生素的应用等。本研究显示VAP发生与机械通气时间、插管次数、住院时间密切相关,文献报道新生儿VAP的主要危险因素为再次插管和呼吸机使用时间等<sup>[9]</sup>。机械通气每增加1 d,发生肺炎的危险性提高1%~3%<sup>[10]</sup>。

本研究显示2008年1月至2012年1月VAP的发生率较前4年有明显降低,考虑与以下因素有关:①近4年来加强了病区的空气消毒管理,同时加强了空气净化管理。②加强手部卫生,实行接触每一个病人前均洗手,同时手部涂抹专人专用的手部消毒液。③缩短气管插管时间,尽快改用

CPAP支持呼吸。

由于地理环境、用药情况、人们生活条件的不同,不同地区的病原菌分布情况、耐药情况有差异。了解VAP患儿病原菌分布情况及耐药情况对早期经验用药有指导意义。国内VAP的致病菌是以革兰阴性杆菌为主<sup>[11]</sup>。国外报道<sup>[12]</sup>金黄色葡萄球菌是NICU中最常见的VAP病原菌,占38%。而我院近4年来主要以革兰阳性球菌占优势,与朱远鹏等报道<sup>[13]</sup>相同,其中表皮葡萄球菌为优势菌。同时有学者认为早期VAP(<4 d)是口腔分泌物吸入所致,致病菌是移位菌,如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等。而晚期VAP(>4 d)多为院内致病菌,如肺炎克雷白杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌<sup>[14]</sup>。而在2008年1月-2012年1月的VAP患者中,多数机械通气时间少于4 d,所以葡萄球菌占优势。

本研究显示,前3年(2006-2008年)VAP致病菌的变化主要是嗜麦芽窄食单胞菌明显减少,表皮葡萄球菌及肺炎克雷白杆菌增多。嗜麦芽窄食单胞菌是非发酵菌,属条件致病菌,体弱、免疫功能低下、插管使用呼吸机、留置胃管等情况下易引起呼吸道感染,且该菌在潮湿环境中易于生长繁殖。由于在近4年来,采取严格消毒隔离措施、及时彻底清洁医疗用水及每周更换呼吸机管道,

已使该菌的感染明显减少。因其仅对左氧氟沙星、复方新诺明敏感,而上述两药禁用于新生儿,对替卡西林/棒酸部分敏感,治疗上较棘手,应以预防为主。

从 VAP 患儿中分离的病原菌以毒力较低的条件致病菌居多,存在多重感染与多重耐药。革兰阳性菌中表皮葡萄球菌及溶血性葡萄球菌及屎肠球菌占优势,对青霉素及头孢西丁基本耐药,对万古霉素、替考拉宁、利奈唑烷均敏感。嗜麦芽窄食单胞菌以外的革兰阴性菌对  $\beta$  内酰胺类抗生素基本耐药,部分菌株对替卡西林/棒酸、头孢哌酮/舒巴坦等  $\beta$  内酰胺酶抑制剂的复合制剂敏感,对碳青霉烯类抗生素较敏感,因此碳青霉烯类抗生素目前仍被列为高效广谱抗生素,对 ESBL 保持高度稳定,对大肠埃希菌、肺炎克雷白杆菌、不动杆菌引起的感染所发挥的治疗作用均属第 1 位,对铜绿假单胞菌也有良好的抗菌活性。

然而其广泛应用导致耐碳青霉烯类抗生素的不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食假单胞菌及真菌的产生,是目前抗感染治疗面临的重大难题和挑战。真菌感染常常合并于细菌感染中,因此对广谱抗生素使用 2 周时常规加用氟康唑预防及治疗真菌感染。

预防 VAP 的发生是控制该病的关键,尽量避免有创性机械通气,缩短上机时间,减少插管次数,加强 NICU 病室应消毒隔离,保持医务人员手的卫生,注意患儿口腔卫生,每 2 h 清理 1 次咽部分泌物,2~4 h 清理一次呼吸环路中的冷凝水,防止其进入下呼吸道;清洁设备,每 3 d 更换 1 次呼吸机管道及附件<sup>[15]</sup>。同时加强营养支持治疗,必要时给予极低出生体质量儿每 2~3 滴周 400 mg/kg 丙种球蛋白静可以缩短病程,有效降低 VAP 的病死率。

#### 参考文献:

- [1] 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 2): 93-100.
- [2] Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabi: a 30-month prospective surveillance[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004, 25(9): 753-738.
- [3] 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.
- [4] Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole [J]. *J Crit Care*, 2002, 17(4): 240-245.
- [5] 余加林. 新生儿机械通气相关性肺炎[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(2): 166-168.
- [6] 朱晓东, 单炯, 周晓苓, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎临床流行病学分析[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(6): 743-744.
- [7] Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ, et al. Gastrointestinal dysfunction and bacterial colonization of the ventilated lung[J]. *Lancet*, 1993, 341(8850): 911-913.
- [8] Barraud N, Hassett DJ, Hwang SH, et al. Involvement of nitric oxide in biofilm dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Bacteriol*, 2006, 188(21): 7344-7353.
- [9] Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients[J]. *J Perinat Med*, 2007, 35(4): 334-338.
- [10] Minei JP, Nathens AB, West M, 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.
- [11] 邹友富, 邓春. 新生儿呼吸机相关性肺炎危险因素及病原菌状况分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(10): 1550-1555.
- [12] Babcock HM, Zack JE, Garrison T, et al. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003, 24(11): 853-858.
- [13] 朱远鹏, 周平, 邓华艳. 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌特点及诊断探讨[J]. *中国新生儿科杂志*, 2007, 22(5): 257-259.
- [14] 曹毅民, 郭在晨. 呼吸机相关性肺炎的诊断技术[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(7): 426-427.
- [15] 张睿, 陈贻骥. 新生儿呼吸机相关性肺炎病因及预防[J]. *儿科药学杂志*, 2010, 16(5): 60-62.

(编辑 刘清海)