

呼吸重症监护病房 HAP 致病菌耐药性及其相关因素分析

郑凌¹ 高磊¹ 叶静¹ 杨雅茹² 赵卉¹

摘要 目的 研究呼吸重症监护病房(RICU)医院获得性肺炎(HAP)的病原菌种类及其耐药性,为HAP经验性抗感染治疗提供参考。方法 统计RICU病区HAP患者的病原菌种类,分析其对抗菌药物的耐药情况及诱发多重耐药菌(MDRO)感染的高危因素。结果 81例HAP患者中,血液和下呼吸道标本共培养出病原菌156株,其中痰培养出病原菌153株(剔除重复菌株);其中,革兰阴性菌99株(63.46%),革兰阳性菌7株(4.49%),真菌50株(32.05%);其中48例(59.26%)患者的血液或痰培养出MDRO共75株(剔除重复菌株),占细菌总数的48.08%,包括革兰阴性菌共72株(96.00%),革兰阳性菌共3株(4.00%)。MDRO感染与非MDRO感染患者相比在入住RICU时间、有创机械通气时间、使用抗菌药物时间、使用质子泵抑制剂(PPI)时间、留置中心静脉导管情况、气管切开状态上有显著性差异,差异有统计学意义($P < 0.05$);而在患者年龄、合并多脏器功能衰竭综合征(MODS)、糖尿病上差异无统计学意义。结论 HAP患者MDRO感染率较高,选择初始抗感染方案时应充分考虑到MDRO感染的可能性,合理使用抗菌药物并及时撤离机械通气,避免PPI的长期使用。

关键词 医院获得性感染; 耐药性; 多重耐药菌

2020-09-28 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81670060)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院¹ 呼吸与危重症医学科、² 药物临床试验研究中心, 合肥 230601

作者简介: 郑凌,女,副主任医师;

赵卉,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,

E-mail: zhaohuichenxi@126.com

中图分类号 R 563.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)01-0134-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.026

在我国最常见的医院获得性感染是医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)和呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP),且治疗相对比较困难,病死率较高^[1]。VAP定义为患者气管插管或气管切开接受机械通气后发生的肺炎,拔管后出现的肺炎也属于VAP^[2]。在1999年我国医院获得性肺炎诊疗指南中明确了HAP包括建立人工气道和机械性通气后发生的肺炎^[3],且2018年版指南中仍认为VAP属于HAP的特殊类型,因此VAP属于广义HAP的范畴^[1]。在HAP/VAP的高危因素中,患者自身因素包括高龄、多脏器功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、基础疾病(慢性阻塞性肺疾病和糖尿病)等;医源性因素主要包括有创机械通气、深静脉置管等侵袭性操作、重症病房住院时间、提高胃液PH值的药物比如质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)等。而对致病菌的耐药性研究可进一步指导经验性抗菌药物的选择,该研究旨在对该院呼吸重症监护病房(respiratory intensive care unit, RICU)HAP/VAP患者的病原菌分布及细菌耐药性进行分析,研究多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)感染的危险因素,以期为HAP/VAP抗菌药物的合理选择提供参考。

itching and dryness, and most of the lesions occurred in winter while the least occurred in summer. Female patients had a greater proportion of family history ($P = 0.025$). The family history of both sexes was mostly at first grade. Associated diseases were mainly hypertension and dyslipidemia. Male patients were more educated than females ($P = 0.002$), and there was no significant difference in other clinical characteristics. The proportion of men who were overweight or obesity, drinking and smoking was higher ($P < 0.01$). **Conclusion** There are more men than women in psoriasis vulgaris patients. Females have an earlier first-onset age and long course of disease. Most patients get sick before the age of 40. There are many cases in winter, and itching and dryness are the main feelings. Associated diseases are mainly hypertension and dyslipidemia. Overweight or obesity, alcohol consumption, and smoking are more important risk factors for male patients.

Key words psoriasis; gender difference; risk factors

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第二附属医院 RICU 病区 2018 年 3 月—2019 年 4 月入院,根据《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》诊断标准,诊断“医院获得性肺炎”的患者,并排除年龄 ≤ 18 岁患者。经过初步筛选,符合纳入标准的病例 81 例,男 58 例,女 23 例,年龄 56 ~ 90(75.30 ± 9.01) 岁,其中 47 例好转出院或转入普通病房继续治疗,34 例死亡或未愈自动出院。

1.2 方法 系统统计入组患者的年龄、性别、入院时间、入住 RICU 时间、是否存在 MODS,同时记录患者有创机械通气时间、留置中心静脉导管时间、抗菌药物和 PPI 使用时间,并对患者血液、下呼吸道痰标本培养结果进行统计(剔除培养的重复菌株)。

1.3 细菌培养及药敏 细菌培养和药敏分析采用法国生物梅里埃公司 VITAK-2 全自动微生物分析仪,药敏解读采用美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 标准。MDRO 定义为对通常敏感的常用的 3 类或 3 类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌^[4]。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相关性研究采用 Pearson 相关分析,两组之间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌种类 81 例入组患者血液和下呼吸道痰标本共培养出病原菌 156 株,其中痰培养出病原菌 153 株(剔除重复菌株)。其中革兰阴性菌 99 株,革兰阳性菌 7 株,真菌 50 株。见表 1。

2.2 病原菌耐药性 81 例入组患者中,共有 48 例(59.26%) 患者的血液或痰培养出 MDRO 共 75 株(剔除重复菌株),占细菌总数的 48.08%,其中包括革兰阴性菌共 72 株(96.00%),革兰阳性菌共 3 株(4.00%)。见表 2。

2.3 MDRO 感染相关性分析 依据血液、痰是否检出 MDRO 将病人分为 MDRO 感染组(48 例)和非 MDRO 感染组(33 例),MDRO 感染组和非 MDRO 感染组分别有 23 例和 11 例患者死亡或自动出院。对上述患者的临床特征进行组间比较,结果提示:两组患者在入住 RICU 时间、有创机械通气时间、使用抗菌药物时间、使用 PPI 时间、留置中心静脉导管和

气管切开状态上有显著差异,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。而在患者年龄、合并 MODS、糖尿病上差异无统计学意义。见表 3。

表 1 患者病原学结果

| 病原菌名称 | 下呼吸道痰 | 血液检出 | 共计[n(%)] |
|--------------|---------|-------|------------|
| | 检出株数(n) | 株数(n) | |
| 革兰阴性菌 | 96 | 3 | 99(63.46%) |
| 鲍曼不动杆菌 | 31 | 1 | 32(20.51%) |
| 肺炎克雷伯菌 | 25 | 1 | 26(16.67%) |
| 铜绿假单胞菌 | 15 | 1 | 16(10.26%) |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 12 | 0 | 12(7.69%) |
| 大肠埃希菌 | 5 | 0 | 5(3.21%) |
| 流感嗜血杆菌 | 2 | 0 | 2(1.28%) |
| 洋葱伯克霍尔德氏菌 | 3 | 0 | 3(1.92%) |
| 阴沟肠杆菌 | 1 | 0 | 1(0.67%) |
| 产酸克雷伯氏菌 | 1 | 0 | 1(0.64%) |
| 产气肠杆菌 | 1 | 0 | 1(0.64%) |
| 革兰阳性菌 | 6 | 1 | 7(4.49%) |
| 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 | 2 | 1 | 3(1.92%) |
| 金黄色葡萄球菌 | 3 | 0 | 3(1.92%) |
| 溶血葡萄球菌 | 1 | 0 | 1(0.64%) |
| 真菌 | 50 | 0 | 50(32.05%) |
| 白色念珠菌 | 25 | 0 | 25(16.03%) |
| 光滑念珠菌 | 12 | 0 | 12(7.69%) |
| 热带念珠菌 | 4 | 0 | 4(2.56%) |
| 克柔念珠菌 | 1 | 0 | 1(0.64%) |
| 近平滑假丝酵母菌 | 1 | 0 | 1(0.64%) |
| 阿沙丝孢酵母菌 | 2 | 0 | 2(1.28%) |
| 根霉菌 | 1 | 0 | 1(0.64%) |
| 曲霉菌 | 4 | 0 | 4(2.56%) |

表 2 细菌耐药情况

| 细菌 | MDRO(n) | 占比(%) |
|--------------|---------|--------|
| 鲍曼不动杆菌 | 31 | 41.33% |
| 肺炎克雷伯菌 | 17 | 22.67% |
| 铜绿假单胞菌 | 8 | 10.67% |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 9 | 12.00% |
| 大肠埃希菌 | 3 | 4.00% |
| 洋葱伯克霍尔德氏菌 | 4 | 5.33% |
| 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 | 3 | 4.00% |

表 3 两组患者临床特征参数比较($\bar{x} \pm s$)

| 临床特征 | MDRO 组 | 非 MDRO 组 | 统计量 | P 值 |
|-----------------|---------------|--------------|--------|-------|
| | (n=48) | (n=33) | | |
| 年龄(岁) | 75.19 ± 9.13 | 75.45 ± 8.97 | 0.059 | 0.897 |
| 入住 RICU 时间(d) | 20.23 ± 20.04 | 9.03 ± 5.80 | 8.808 | 0.003 |
| 有创机械通气时间(d) | 7.48 ± 9.35 | 2.42 ± 3.19 | 15.556 | 0.004 |
| 抗菌药物使用时间(d) | 27.67 ± 18.85 | 15.27 ± 8.75 | 11.436 | 0.001 |
| PPI 使用时间(d) | 16.27 ± 14.26 | 4.61 ± 5.94 | 13.180 | 0.000 |
| 留置中心静脉导管[n(%)] | 23(47.92%) | 8(24.24%) | 4.639 | 0.031 |
| 合并 MODS 病[n(%)] | 13(27.08%) | 5(15.15%) | 1.611 | 0.204 |
| 糖尿病[n(%)] | 24(50.00%) | 18(54.55%) | 0.162 | 0.687 |
| 气管切开病[n(%)] | 36(75.00%) | 17(51.52%) | 4.769 | 0.029 |

3 讨论

国内最新指南明确界定,VAP属于广义HAP的范畴。美国感染病学会和胸科学会制定的《2016年成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南》^[5]中指出,近年来美国和加拿大的HAP发病率为0.5%~1%,在院内感染中排第2位;ICU内发生的HAP约占总发病率的25%。特别是RICU病房,HAP患者大多存在气道侵袭性操作和有创机械通气,且高龄合并多种基础疾病,易发生MDRO感染,导致病死率高^[6]。如何识别并去除MDRO感染的高危因素成为治疗HAP的重要手段之一,临床医生和药师需要加强关注。

需氧革兰阴性杆菌占据HAP病原菌的首位,包括肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、肠杆菌属,这些菌属的分离率约35%~80%;革兰阳性球菌包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等,在HAP/VAP中感染比例仅约9%~46%^[7]。美国胸科协会(ATS)相关指南给出了HAP常见致病菌和推荐治疗方案,很大程度上指导临床治疗。但在临床实践中还应结合本院病原菌分布特点,特别是MDRO的耐药性分析,给出个体化抗感染治疗指导方案。该研究分离出的病原菌分布特点主要表现在:①致病菌以革兰阴性杆菌为主(63.46%),其中鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌多以多重耐药、泛耐药形式出现,MDRO成为“主力军”,给临床抗感染治疗增加了困难。②在分离出的菌株中,真菌比例占到32.05%,提示RICU的患者以高龄、合并多种基础疾病、免疫功能受损严重及长期卧床者居多,这些高危因素势必增加继发真菌感染的风险。

随着MDRO在HAP/VAP患者中分离率的逐年上升,对MDRO感染的高危因素分析成为解决问题的关键点。本研究显示,从该院RICU诊断HAP/VAP 81例患者中分离出的75株MDRO,占细菌总数的48.08%,排名前四的分别为鲍曼不动杆菌(41.33%)、肺炎克雷伯菌(22.67%)、铜绿假单胞菌(10.67%)和嗜麦芽窄食单胞菌(12.00%),与文献^[8-9]报道的结果类似。因此,多重耐药的革兰阴性杆菌成为HAP/VAP的主要致病菌,且表现出多重耐药、高耐药、易继发真菌感染等特性,故在合理选择抗菌药物的同时,更要关注如何去除诱发MDRO感染的高危因素。

对HAP患者经验性使用广谱抗菌药物,可增加

致病菌的选择性压力,促其产生耐药。RICU患者MDRO感染的难治性又造成了碳青霉烯类、替加环素、万古霉素等特殊限制级抗菌药物的使用,同时也延长患者入住RICU的时间。MDRO感染与入住RICU和抗菌药物使用时间上互为因果,形成恶性循环。本研究显示MDRO感染和非MDRO感染的患者在RICU入住时间($P=0.003$)、有创机械通气时间($P=0.004$)和抗菌药物使用时间($P=0.001$)上差异有统计学意义,与国内的研究^[10]类似。

呼吸道侵袭性操作(如人工气道的建立)和有创机械通气均可能破坏气道黏膜完整性,使其屏障功能丧失,增加细菌定植和移位的风险。同时呼吸机管道中细菌容易滋生繁殖,随冷凝液流入下呼吸道诱发VAP。因此严格把握气管插管和气管切开的适应症,尽可能避免有创通气和缩短机械通气时间对预防VAP发生至关重要。PPI会减少患者的胃酸分泌,提高胃内pH值,可能会促使细菌生长过度,随之进入血液和淋巴结。近期一项对865名肝硬化腹水患者的研究^[11]提示,与非PPI使用者相比,PPI的使用与肝性脑病和自发性腹膜炎的风险增加相关,认为PPI会增加肠道多形拟杆菌繁殖。此外长时间留置中心静脉导管也可能造成血流/导管相关性感染的发生。本研究结果显示,MDRO感染组与非感染组相比PPI使用时间($P<0.001$)明显延长,气管切开状态($P=0.029$)和留置中心静脉导管($P=0.031$)者比例明显升高,差异有统计学意义;提示临床治疗时应避免长时间留置中心静脉导管和使用PPI,撤离机械通气后应尽早拔除气管套管,避免长期气管切开状态。

此外,国外有报道^[12],高龄、合并糖尿病或慢性肺部疾病(如慢性阻塞性肺疾病)与MDRO感染率呈现相关性,其原因可能与机体免疫力低下有关。在该研究中,对这部分患者进行亚组分析结果显示MDRO感染组与非MDRO感染组相比,高龄($P=0.897$)、合并MODS($P=0.204$)、糖尿病($P=0.687$)3种因素组间的差异无统计学意义。其原因可能与该研究纳入的样本量不足有关,由此造成结果有所偏移。

HAP/VAP病情凶险,死亡率高,合理选择抗感染治疗方案尤为重要。而广谱抗菌药物的应用,增加细菌的选择压力,促使MDRO感染的发生率增加。临床在进行初始抗感染方案时应充分考虑到MDRO感染的可能性,去除易感危险因素,合理使用抗菌药物,同时避免PPI的不合理使用。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-80.
- [2] 李培, 施毅. 医院获得性肺炎及呼吸机相关性肺炎诊治指南解读[J]. *Chin J Evid-based Med* 2015, 15(7): 772-6.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201-3.
- [4] 黄勋, 邓子德, 倪宇星, 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.
- [5] 曹江红, 李光辉. 美国感染病学会和美国胸科学会2016年成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2): 209-14.
- [6] 王春艳, 周树生, 曹晓光, 等. 普通科室分离菌与ICU分离菌分布及耐药性的对比性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(3): 337-41.
- [7] Enne V I, Personne Y, Grgic L, et al. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(3): 252-8.
- [8] 章珊, 李维民, 张梅. 2011-2015年我院神经外科医院获得性肺炎患者的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2771-3.
- [9] 喻昌利, 安庆丽, 郭霞, 等. 174例医院获得性肺炎患者病原学特点及耐药性分析[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2015, 17(6): 176-9.
- [10] Feng D Y, Zhou Y Q, Zou X L, et al. Differences in microbial etiology between hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a single-center retrospective study in Guang Zhou[J]. *Infect Drug Resist* 2019, 12: 993-1000.
- [11] Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. PPIs increase risk for hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1265-72.
- [12] Blot S, Kouleli D, Dimopoulos G, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged and very old critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 601-9.

Analysis of drug resistance and related factors of pathogenic bacteria of HAP in RICU

Zheng Ling, Gao Lei, Ye Jing, et al

(¹Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To study the pathogen types and drug resistance of hospital acquired pneumonia (HAP) in the respiratory intensive care unit (RICU), and to provide a reference for the empirical anti-infection treatment of HAP. **Methods** The pathogen types of HAP patients in RICU ward were statistically analyzed, and their resistance to antimicrobial agents and risk factors of MDRO infection were analyzed. **Results** A total of 156 pathogenic bacteria were cultured from blood and sputum samples of lower respiratory tract of 81 HAP patients, among which 153 pathogenic bacteria were cultured from sputum. Among them, 99 (63.46%) gram-negative bacteria, 7 (4.49%) gram-positive bacteria and 50 (32.05%) fungi were found. A total of 75 strains of MDRO (excluding duplicate strains), accounting for 48.08% of the total bacteria, including 72 strains of gram-negative bacteria (96.00%) and 3 strains of gram-positive bacteria (4.00%), were cultured from the blood or sputum of 48 patients (59.26%). There were significant differences in the days of stay at RICU, days of invasive mechanical ventilation, days of antibiotic use and days of PPI, indwelling central venous catheter, tracheotomy status between MDRO infection and non-MDRO infection ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in patients' age, complicated MODS, diabetes mellitus. **Conclusion** The MDRO infection rate in HAP patients is high, so the possibility of MDRO infection should be fully taken into account when choosing the initial anti-infection regimen, antimicrobial agents should be reasonably used and mechanical ventilation should be withdrawn in time to avoid the long-term use of PPI.

Key words hospital acquired infection; drug resistance; multi-drug resistant organism