论著

文章编号:1000-5404(2011)19-2040-03

呼吸重症监护病房铜绿假单胞菌肺部感染临床分析

罗 莉,张明周,刘双林,杨 丽,李 琦,王长征 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 探讨呼吸重症监护病房(Respiratory intensive care unit, RICU)铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)肺部感染对治疗及预后的影响。**方法** 对2008年1-12月入住我院RICU的PA感染组(21例)和非PA感染组(42例)患者的性别、年龄、吸烟史、基础疾病、病原菌分布、药敏试验结果、住院时间、住院费用、侵袭性操作及预后情况进行回顾性研究。**结果** PA感染组对亚胺培南的耐药率高达71.4%。PA感染组气管插管或气管切开、有创机械通气率明显高于非PA感染组($P<0.01$)。PA感染组的平均住院日延长,人均住院费用增加,好转率降低($P<0.01$)。**结论** 有创机械通气是RICU患者合并PA肺部感染的危险因素。

[关键词] 呼吸重症监护病房;铜绿假单胞菌;机械通气;预后
[中图法分类号] R181.34; R197.3; R563.1 [文献标志码] A

A clinical analysis of *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection in respiratory intensive care unit

Luo Li, Zhang Mingzhou, Liu Shuanglin, Yang Li, Li Qi, Wang Changzheng (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) pulmonary infection on the treatment and prognosis of patients in respiratory intensive care unit (RICU). **Methods** A retrospective case-control study was conducted on 21 patients with PA infections (PA infection group) and 42 patients with non-PA infection (control group). The patients' clinical indices including sex, age, smoking history, underlying disease, pathogenic bacteria distribution, drug sensitive test result, hospitalization time, hospitalization expense, invasive operation and prognosis were analyzed respectively. **Results** The resistance rate of PA to Imipenem accounted for 71.4% in PA infection group. The incidences of endotracheal intubation, tracheostomy and invasive mechanical ventilation of the PA infection group were obviously higher than those of the control group ($P<0.01$). As compared with the control group, patients of the PA infection group had longer hospitalization time, higher hospitalization expenses and lower improvement rate ($P<0.01$). **Conclusion** Invasive mechanical ventilation is a risk factor for patients complicated with PA pulmonary infection in RICU.

[**Key words**] respiratory intensive care unit; *Pseudomonas aeruginosa*; mechanical ventilation; prognosis

Corresponding author: Wang Changzheng, E-mail: czwang@netease.com

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是一种临床上最常见的引起严重院内获得性感染的条件致病菌。我国全国性革兰阴性菌耐药监测(nosocomial pathogen resistance suroveillance, NPRS)数据显示:1994-2001年,PA在所有院内感染革兰阴性菌中居第1位[1],尤其成为重症监护病房(intensive care unit, ICU)发生医院感染的重要致病菌[2]。因其感染宿主多为免疫功能低下和接受侵袭性操作者,且该菌具有易定植、变异、天然耐药和耐药机制复杂等特征,可能造成医院感染的流行甚至暴发流行,使其成为临床治疗中亟待解决的难题。过去对院内PA感染的耐药情况报道较多,但关于PA肺部感染对治疗及预后影响的研究并不多。因此,本研究旨在探讨呼吸重症监护病房(respiratory intensive care unit, RICU)患者PA肺部感染的诊疗及预后情况,对减少PA感染的发生,改善患者预后有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2008年1-12月入住我院RICU 48 h后,呼吸道分泌物培养结果为铜绿假单胞菌者为PA感染组(21例),以同期入住RICU为匹配因素,按1:2比例随机抽取呼吸道分泌物培养

[通信作者] 王长征,E-mail: czwang@netease.com

结果为其他病原菌者为非PA感染组(42例)。

1.2 细菌学标本采集

有创机械通气患者采用一次性封闭无菌吸痰管经气管导管行深部吸痰,或经纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavarge,BAL)留取BAL液送检。无创机械通气或未进行机械通气患者晨起漱口后咳深部痰送检。标本送检时间不超过30 min。

1.3 菌株鉴定及药敏试验

采用常规法鉴定[3],必要时用API系统及Vitek系统(Biomeriux,法国)补充鉴定。药敏试验采用纸片扩散法,耐药的判定折点取自美国临床实验室标准化委员会(national committee of clinical laboratory standards, NCCLs)2002年文件M100-S12版[4]。

1.4 院内感染诊断标准

参照美国疾病控制与预防中心(centers for disease control and prevention, CDC)关于院内感染的定义[5]。

1.5 疗效标准

依据卫生部2000年颁布的《抗菌药物临床指导原则》进行疗效判断。按照痊愈、显效、进步、无效4级评定,前3级预后合计为好转,无效者计为恶化。痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查4项均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;进步:用药后病情有所好转,但不够明显;无效:用药72 h后病情无明显进步或有加重者。

1.6 研究方法

对患者的性别、年龄、吸烟史、基础疾病、病原菌分布、药敏试验结果、住院时间、住院费用、肺部感染发生前接受的侵袭性操作(气管插管或气管切开、机械通气、留置胃管、尿管、深静脉置管)及预后情况进行回顾性研究。

1.7 统计学方法

应用SPSS 13.0统计软件,组间定量资料比较采用t检验,分类资料采用χ^2检验。

2 结果

2.1 一般情况

PA感染组共21例,其中男性15例,女性6例,年龄41~83(69±2)岁,吸烟者16例,占76.2%,吸烟指数(19.25±4.32)包年。非PA感染组分离出如下病原菌:鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、白色念珠菌等。非PA感染组共42例,其中男性36例,女性6例,年龄39~94岁(72±2)岁,吸烟者34例,占80.9%,吸烟指数(38.17±2.78)包年。2组年龄、性别比及吸烟情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组患者一般情况比较

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	吸烟率(例,%)	吸烟指数(包年)	基础疾病(例,%)
PA感染组	21	69±2	15/6	16(76.2%)	19.25±4.32	19(90.5%)
非PA感染组	42	72±2	36/6	34(80.9%)	38.17±2.78	39(92.9%)
P值		0.133	0.25	0.9	0.988	0.175

基础疾病:PA感染组共19例(90.5%)合并有基础疾病,其中慢性阻塞性肺疾病9例,结构性肺疾病(支气管扩张症、陈旧性肺结核)3例,糖尿病3例,心血管疾病11例,脑血管疾病2例,慢性肾脏疾病2例,慢性消化道疾病2例。非PA感染组共39例(92.9%)合并有基础疾病,其中慢性阻塞性肺疾病27例,结构性肺疾病6例,肺癌2例,糖尿病8例,心血管疾病20例。见表1。

2.2 PA感染组对抗菌药物的药物敏感试验结果

试验结果见表2。

表2 铜绿假单胞菌感染组对抗菌药物的药敏试验结果

抗菌药物	敏感	中介	耐药	耐药率(%)
亚胺培南	4	2	15	71.40%
头孢他啶	10	2	9	42.90%
头孢吡肟	9	4	8	38.10%
哌拉西林/他唑巴坦	17	0	4	19.05%
环丙沙星	11	0	10	47.62%
阿米卡星	14	1	6	28.57%

2.3 侵袭性操作

本研究中侵袭性操作均是在肺部感染发生之前进行的。PA感染组气管插管或气管切开、有创机械通气率高于非PA感染组,差异有统计学意义($P<0.01$)。而2组留置胃管、尿管及深静脉置管率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 2组患者侵袭性操作比较(例,%)

组别	n	气管插管或气管切开	有创机械通气	留置尿管	留置鼻胃管	深静脉置管
PA感染组	21	13(61.9%)	12(57.1%)	19(90.5%)	17(81%)	11(52.4%)
非PA感染组	42	4(9.5%)	4(9.5%)	29(69%)	23(54.8%)	13(31%)
P值		<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 预后及卫生经济学指标

PA感染组住院日(28.2±6.16)d,人均住院费用(70 838.3±1 580.41)元,预后情况:好转11例(52.4%),恶化10例,其中死亡3例(14.3%)。非PA感染组住院日(12.4±0.92)d,人均住院费用(19929.06±1587.6)元,好转35例(83.3%),恶化7例,其中死亡1例(2.4%)。2组平均住院时间、治疗费用及好转率差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 预后及卫生经济学指标比较

组别	n	住院时间(d)	住院费用(元)	预后[例(%)]	
				好转	恶化
PA感染组	21	28.2±6.16	70 838.3±1 580.41	11(52.4%)	10(47.6%)
非PA感染组	42	12.4±0.92	19 929.06±1 587.6	35(83.3%)	7(16.7%)
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

RICU患者多合并严重肺部基础疾病,常发生严重病理生理紊乱,机体细胞和体液免疫功能低下,加之长期卧床、接受侵袭性诊疗操作较多,容易成为各种院内感染的对象,以下呼吸道感染最为常见[6-8]。其中PA一直是院内感染菌中检出率最高的[6],临床治疗难度极大。

本研究中PA感染组共21例,男性15例,占71.4%,年龄(69±2)岁,吸烟者16例,占76.2%,吸烟指数(19.25±4.32)包年,共19例(90.5%)合并有基础疾病。与非PA感染组相比较,2组年龄、性别比、

吸烟情况及基础疾病差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明2组配对情况好。有研究表明,吸烟可增强PA感染诱发的炎症反应[9],提示吸烟可能是PA肺部感染的危险因素之一。而严重基础疾病往往导致机体微生态失衡,免疫功能不全、营养不良,容易发生条件致病菌的感染。但本研究中2组患者均为入住RICU患者,多合并有严重肺部基础疾病,故2组吸烟情况及基础疾病无明显差异。

PA感染组对抗菌药物的药敏试验结果显示,对PA活性较强而耐药率<30%的抗菌药物只有哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星。而亚胺培南的耐药率高达71.4%。亚胺培南作为PA院内感染的重要临床危险因素已被公认,从PA对亚胺培南的耐药机制分析,既可以是诱导产生,又可以是耐受产生。Carmeli等[10]的研究发现对PA产生耐药的危险系数依次为:亚胺培南(44);环丙沙星(9.2);头孢他啶(0.8)。因此,在限制碳青酶烯类抗生素使用的同时,应尽可能根据药物敏感试验的结果,在合适的时机选择合适的抗生素,尽量避免选择容易诱导耐药的抗生素。

机械通气特别是有创机械通气是RICU抢救危重症患者的重要措施之一,其相关的下呼吸道院内感染一旦发生,治疗难度大、费用高。而铜绿假单胞菌(PA)是机械通气患者下呼吸道院内感染的重要和棘手的致病菌之一[2]。本研究中PA感染组气管插管或气管切开、有创机械通气率明显高于非PA感染组。我们认为有创机械通气患者容易发生PA肺部感染的原因有以下3个方面:①人工气道的建立导致上呼吸道防御功能降低,气管导管内壁及气囊周围淤积的含大量PA的"黏液糊"极易流入下呼吸道,导致铜绿假单胞菌呼吸机相关性肺炎(*Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia, PA-VAP)。②细菌生物被膜(biofilm, BF)。有研究发现73%气管导管中含有BF[11],而机械通气患者气管导管内的气体、液体流动和吸痰等均可导致BF移动或脱落至下呼吸道,从而引起呼吸机相关肺炎反复发生。③呼吸机管路内的PA污染定植与患者口咽部、气道及下呼吸道内PA互为因果、互相促进,形成恶性循环,导致PA-VAP反复发作,迁延不愈。

本研究中,PA感染组的平均住院日延长,人均住院费用增加,好转率降低。提示RICU患者PA肺部感染的临床治疗难度大,预后差,社会经济负担重,已成为一个重要的公共卫生问题。究其原因,有以下3点:①RICU患者多系免疫功能低下,T淋巴细胞数量减少,在受抗原刺激时其细胞分裂、增殖能力减弱,白细胞介素等细胞因子对T细胞的反应性降低,从而导致机体抵抗力下降。②RICU患者常接受侵袭性操作,如气管插管、气管切开、机械通气等,而PA在医院环境中广泛分布,特别是湿化器、气管导管、呼吸机活瓣和管道等物品表面。随着住院时间延长,患者与医院环境中的PA接触机会越多,就增加了PA感染的风险。③与PA的自身特点有关。PA能将进入菌体的抗生素主动泵出形成自我保护。细菌生物被膜能与人体长期"共存状态",并间歇性释放无菌膜的裸菌,使PA感染表现为迁延性、反复发作性和难治性[12]。

因PA肺部感染的难治性、高病死率,致医疗资源消耗增加,故临床工作应以预防为主,特别是加强RICU病区环境微生物监测,建立细菌耐药监控体系;对医务人员的手及RICU各种器械正确消毒;选择低诱导耐药的抗生素;通过改善患者营养状况,增强抵抗力,缩短住院时间,以减少PA在呼吸道的定植与感染机会,降低PA感染率和病死率,改善预后。

参考文献:

[1] 王辉, 陈民钧. 1994-2001年中国重症监护病房非发酵糖细菌的耐药变迁[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 385-390.

[2] 周立新, 张秀平, 方滨, 等. 重症监护病房感染患者铜绿假单胞菌的分离与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(7): 807-808.

[3] Murray P R, Baron E J, Jorgensen J H, *et al*. Manual of Clinical Microbiology[M]. 8th ed. Washington DC, USA: ASMPress, 2003: 185-207.

[4] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 9th information supplement[C]. Wayne, Pa: NCCLS, 2002.

[5] Garner J S, Jarvis W R, Emori T G, *et al*. CDC definitions for nosocomial infections[J]. Am J Infect Control, 1988, 16(3): 128-140.

[6] 彭涛, 胡筱梅. ICU患者细菌感染分布和耐药性分析[J]. 微循环学杂志, 2006, 16(1): 72-73, 75.

[7] 季海生, 朱德全. 重症监护病房病原菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1): 103-106.

[8] 吴利先, 王国富, 卓超, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌的耐药性分析及其耐氟喹诺酮的分子机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(4): 371-373.

[9] Drannik A G, Pouladi M A, Robbins C S, *et al*. Impact of cigarette smoke on clearance and inflammation after Pseudomonas aeruginosa infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(11): 1164-1171.

[10] Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos G M, *et al*. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(6): 1379-1382.

[11] Francioli P, Chastre J, Langer M, *et al*. Ventilator associated pneumonia--understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy[J]. Clin Microbiol Infect, 1997, 3(Suppl 1): S61-S76.

[12] 赵舰, 陈旭. 老年人院内感染铜绿假单胞菌耐药的危险因素及预后因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(5): 460-461.

(**收稿**:2011-05-03;**修回**:2011-07-10)

(编辑 邓强庭)