临床研究 文章编号:0253-3626(2011)09-1107-04

新生儿呼吸机相关肺炎危险因素及耐药菌谱分析

贺 引,王兴勇
(重庆医科大学附属儿童医院急诊科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨新生儿呼吸机相关性肺炎(Ventilator associated pneumonia,VAP)的危险因素、病原菌、耐药性及预防措施。方法:回顾分析 2008 年 1 月-2010 年 1 月我院新生儿重症监护室(Neonatal intensive care unit,NICU)中使用呼吸机机械通气 127 例危重新生儿临床资料。其中 43 例发生 VAP。利用统计分析 VAP 发生与患儿胎龄、出身体重、基础疾病关系。收集深部痰液样本分离病原菌并进行耐药分析。结果:胎龄(<28 周)、低出生体重(<2 000 g)、感染性基础疾病为 VAP 发生的危险因素,不同时间 VAP 患儿的发生率及死亡率差别有统计学意义 ($P<0.005$)。分离培养病原菌发现主要病原菌为革兰阴性杆菌,占 80.3%,其中以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌最多见,且多为耐药菌。结论:NICU 中 VAP 发生与患儿胎龄、体重及基础疾病密切相关,其病原菌以革兰阴性杆菌为主,对美罗培南、亚胺培南最为敏感,治疗中应根据细菌培养结果正确合理选择抗生素,提高机械通气的效率。

【关键词】新生儿;呼吸机相关肺炎;危险因素;耐药性
【中国图书分类法分类号】R722 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-05-30

The risk factor and drug-resistance analysis of ventilator-associated pneumonia in NICU department

HE Yin, WANG Xing-yong
(*Department of Emergency, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the morbidity, risk factor, etiology characteristics, and drug resistance spectrum of ventilatorassociated pneumonia (VAP) and provide reasonable ways for VAP prevention. *Methods*: A retrospective study was conducted in 127 neonatal intensive care unit(NICU) patients admitted to the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2008 to January 2010. 43 patients developed VAP. Statistical analysis was carried out to investigate the correlation between VAP incidence and gestational age, birth weight and primary disease.The sputum samples were used for drug resistance analysis. *Results*: Statistical analysis showed that gestational age, low birth weight, and primary infection disease were risk factors associated with the development of VAP. The morbidity and mortality of VAP at different time points had statistically significant difference ($P<0.005$).The proportion of gram negative bacilli was the highest(80.3%).The most common gram-negative organisms were klebsiella pneumoniae, pseudomonas aeruginosa, escherichia coli and the drug resistance was high in NICU. *Conclusion*: VAP is related to gestational age, birth weight and primary disease.The most common causative bacteria of VAP are gram-negative organisms, which are highly sensitive to meropenem, imipenem.It is reasonable to choose antibiotic based on the bacterium identified so as to improve the efficiency of mechanical ventilation.

【Key words】neonate; ventilator associated pneumonia; risk factor; drug resistance

新生儿呼吸机相关性肺炎(Ventilator associated pneumonia,VAP)是机械通气患者最主要的并发症之一,也是儿童及新生儿重症监护室(Neonatal intensive care unit,NICU)院内获得感染主要原因之一[1]。新生儿 VAP 具有病死率高、住院时间长、住院费用高等特点[2]。了解新生儿 VAP 发生的相关因素及感染的病原学特点对于防治 NICU 中 VAP 发生,提高抢救成功率具有重要意义。本研究通过对我院 NICU 行机械通气治疗并发 VAP 患者的临床资料、痰培养及药敏结果进行回顾性分析,总结新生儿VAP 发生的可能危险因素,为 VAP 的经验性抗生素治疗提供科学依据。

作者介绍:贺 引(1980-),女,主治医师,硕士,研究方向:危重病基础与临床。
通信作者:王兴勇,男,教授,Email:wxy9918@vip.sina.com。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2008 年 1 月-2010 年 1 月 NICU 中接受治疗的新生患儿 289 例,其中机械通气患儿 127 例,发生 VAP 43 例,未发生 VAP 84 例。进行机械通气治疗的原发疾病包括

有：肺透明膜病 20 例，吸人性肺炎22 例，感染性肺炎 18 例，缺氧缺血性脑病 20 例，先天性心脏病 15 例，败血症 10 例，外科手术后 22 例。入院时日龄 40 min~10 d。男 75 例，女 52 例。体重 980~3 080 g，平均体重(2 120±310) g。

1.2 诊断标准

按照 VAP 临床诊断标准：接受机械通气 48 h 以后只要满足下列 3 点即可确诊：①插管 48 h 后发热、脓性痰或气管、支气管分泌物涂片染色可见细菌；②X 线胸片提示肺部出现新的或进展中的浸润病灶；③气管吸出物定量培养阳性，菌落计数大于 10^6 个/ml，若痰培养作为细菌学检验标本，则必须低倍镜视野下白细胞大于 25 个，鳞状上皮细胞小于 10 个。不满足上述要求病例则不纳入研究。

1.3 统计学方法

以 SPSS13.0 统计软件进行分析，采用多元 *Logistic* 回归分析 VAP 发生危险因素。采用趋势 χ^2 检验分析插管时间长短对 VAP 死亡率影响，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 病原菌培养与药敏试验

所有标本采集均遵循无菌操作原则，治疗超过 48 h 以上的患儿，每隔 1~2 d 以一次性无菌吸痰管经气管导管至下呼吸道采集呼吸道分泌物，及撤机时气管导管末端分泌物培养标本进行细菌培养等病原学检查。所有细菌的培养和鉴定均由我院细菌室完成。将标本接种血平板、中国蓝平板，置 36℃ 孵育 16~24 h，连续 2 次培养出同一优势菌确定为致病菌。采用法国生物梅里埃公司 ATB 全自动细菌鉴定及药敏分析仪进行鉴定及药敏试验。质控菌株为铜绿假单胞菌(ATCC 27853)、金黄色葡萄球菌(ATCC 5923)、大肠埃希菌(ATCC 25922)，药敏判断均按美国临床实验室标准化委员会(CLSI)标准判定。

2 结 果

2.1 NICU 中 VAP 发病相关危险因素分析

本研究对新生儿胎龄、出生体重、原发疾病、性别等因素与 VAP 发生率进行分析，赋值情况见表 1，VAP 的发生与患儿胎龄、体重等密切相关，而与患儿性别关系不大。胎龄<28 周、出生体重<2 000 g、插管时间 与 VAP 发生密切相关，而胎儿性别与 VAP 发生关系不大(表 2)。研究同时发现，小胎龄、低出生体重以及基础疾病及插管时间为 VAP 死亡的危险因素(表 3)。总的来说，不同时间 VAP 患儿的发生率及死亡率差别有统计学意义($P<0.005$)(表 4)。

表 1 变量赋值

变量因素	赋值情况
胎龄	1 <28 周，2≥28 周
性别	1= 男，2= 女
出生体重	1 <2 000 g，2≥2 000 g
基础疾病	1= 感染性疾病，2= 非感染性疾病
插管时间	1 <15 d，2≥15 d

2.2 NICU 中 VAP 病原菌分析

送检 198 份痰标本，同一患者标本连续 3 次送检，以 2 次培养出同 1 种优势菌确定为致病菌，减少造成培养结果假阳性或假阴性的出现。送检 198 份痰标本中，培养阳性 163 份，阳性率 81.5%，其中同时培养出 2 种菌的阳性标本 23 份(11.6%)，共培养分离出病原菌 125 株，革兰阴性杆菌 98 株，列前 4 位分别为肺炎克雷伯杆菌 30 株、铜绿假单胞菌 27 株、鲍曼不动杆菌 20 株、大肠埃希菌 15 株，革兰阳性球菌 24 株、真菌 3 株(表 5)。

表 2 VAP 发生相关因素的 *Logistic* 回归分析结果

纳入方程因素	*b*	*SE(b)*	*Wald*	*P*	*OR*	*OR* 95% *CI*	
						Lower	Upper
胎龄	0.085	0.036	5.541	0.019	0.453	0.015	0.978
性别	0.606	0.472	1.647	0.199	1.832	0.727	4.621
出生体重	2.312	1.042	4.929	0.012	4.523	1.332	15.312
基础疾病	1.63	0.68	5.75	0.035	2.263	1.320	3.654
插管时间	1.621	0.552	8.621	0.003	0.565	1.714	14.915

表 3 VAP 死亡危险因素因素的 *Logistic* 回归分析结果

纳入方程因素	*b*	*SE(b)*	*Wald*	*P*	*OR*	*OR* 95% *CI*	
						Lower	Upper
胎龄	1.079	0.410	6.905	0.021	3.235	1.412	7.410
性别	0.172	0.097	3.258	0.086	1.189	0.984	1.436
出生体重	0.714	0.262	7.523	0.018	3.190	1.547	6.578
基础疾病	0.515	0.204	6.409	0.009	5.962	1.027	17.629
插管时间	1.007	0.223	10.161	0.002	2.736	1.764	4.246

表 4 插管时间与 VAP 发生及死亡率比较

插管时间	≤5 d	6~10 d	11 ~ 15 d	>15 d	χ^2	*P*
VAP发生率(%)	6.9	23.2	44.1	25.5	25.69	<0.005
死亡率(%)	7.6	15.3	46.2	30.7	18.11	0.018

表 5 VAP 患儿分离菌株与构成比分析

G^- 菌	数量（n）	构成比（%）	G^+ 菌	数量	构成比（%）
肺炎克雷伯杆菌	30	30.61	表表皮葡萄球菌	12	50.00
铜绿假单胞菌	27	27.55	金黄色葡萄球菌	8	33.33
鲍曼不动杆菌	20	20.41	溶血性链球菌	4	16.67
大肠埃希菌	15	15.31			
阴沟杆菌	4	4.08			
产气杆菌	2	2.04			
合计	98	100.00	合计	24	100.00

表 6 VAP 主要感染菌及耐药分析

菌种	G^- 菌				G^+ 菌	
耐药率（%）	铜绿假单胞菌	肺炎克雷伯杆菌	大肠埃希菌	鲍曼不动杆菌	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌
青霉素	-	-	-	-	100.0	100.0
头孢呋辛	61.3	68.9	59.2	70.3	55.3	58.5
头孢他啶	48.8	59.3	67.7	57.4	44.3	48.2
头孢曲松	50.8	58.2	66.1	69.2	47.8	46.3
头孢哌酮/舒巴坦	42.1	38.7	33.6	46.3	27.6	21.4
亚胺培南	30.4	28.5	27.7	32.3	29.8	20.6
美罗培南	17.9	22.8	12.4	16.8	10.3	8.9
万古霉素	-	-	-	-	1.2	0.0
阿米卡星	35.3	28.1	23.7	22.5	17.4	19.9

2.3 主要病原菌对抗生素的耐药分析

分离得到的病原菌对头孢他啶等 9 种常用抗生素耐药性监测结果分析发现，G^-杆菌对亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦敏感，而对其他二、三代头孢出现不同程度的耐药。G^+感染以金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等耐苯唑西林葡萄球菌为主，这类药物对青霉素类抗生素耐药，而对万古霉素敏感（表 6）。

2.4 治疗及转归

所有病例均按原发病常规治疗，对于使用呼吸机患儿经验性应用广谱抗生素。当怀疑患者发生 VAP 时，立即采集深部痰液送检，待有药敏结果后改用敏感抗生素。有 12 例在痰培养结果出来之后由于疗效显著没有更换抗生素。治愈 30 例，治愈率 80.9%；住院期间死亡 7 例，其中败血症 4 例、弥散性血管内凝血（Disseminated intravascular coagulation，DIC）2例、颅内出血及肺出血各 1 例；6 例自动出院后死亡。未发生 VAP 组患儿死亡 10 例。

3 讨 论

新生儿由于免疫系统发育不成熟、皮肤黏膜渗透性高，对病原体屏障作用不全、粒细胞异常迁移、补体水平低下使新生儿 VAP 发生率及死亡率远远高于成人。有研究发现，VAP 占 NICU 中肺炎的 6.8%~32.8%，比成人高 15%~30%[3]。引起 VAP 发生因素众多，本研究发现患儿出生体重、胎龄与 VAP 发生关系密切，出生体重低于 2 000 g 患儿更易患 VAP，同时患儿估算胎龄（Estimated gestational age，EGA）小于 28 周，VAP 发生率也相对较高。其原因可能是这类患儿未从母体获得足够的免疫球蛋白，因而使患儿抵抗力降低有关。有报道发现 VAP 患儿早期使用大剂量丙种球蛋白能降低 VAP 发生率及病死率[4]。本研究还发现 VAP 发生与患儿基础疾病关系密切，基础疾病为感染性疾病的患儿在插管期间更容易发生VAP及出现细菌耐药，并且随着插管时间延长，患儿 VAP 发生率明显提高。该结果与欧洲一多中心试验研究结果类似，研究者发现原有感染性疾病的患儿其 VAP 住院时间及死亡率均高于非感染组。其中，原有感染性疾病 VAP 患儿住院时间平均为 27 d，死亡率为 20%，而非感染组 VAP 患儿住院时间平均为 6 d，死亡率为 7%[5]。感染患儿更容易出现多种耐药菌，对抗生素不敏感是出现上述结果的主要原因。由于研究仅局限于本院近年收治的资料，因此需要与国内其他儿童医院所研究结果进一步比较映证。

本组资料显示新生儿呼吸相关性肺炎的病原主要为革兰阴性杆菌（80.3%），与文献报道一致[6]。其中以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主，而革兰阳性菌以表皮葡萄球菌及金黄色葡萄球菌为主。药敏实验显示：革兰阴性杆菌对头孢类抗生素广谱耐药，敏感性位于前几位的抗生素依次为美罗培南、亚胺培南、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦。近年来对泰能及三、四代头孢耐药的菌种逐年增加，这与抗生素滥用关系密切；而阿米卡星因毒性较大，在新生儿应用少，耐药率低。对于革兰阳性球菌，敏感抗生素仍然为万古霉素。

VAP 治疗有一定困难而且病死率较高，常导致机械通气治疗的失败，加强预防措施是减少VAP发生的关键，对于VAP 的预防应做到以下几点：①做好围生期保键，降低早产儿、极低出生体重儿的出生率；②减少上呼吸机时间，在原发病得到控制下，病情稳定时需及时拔管撤机，以缩短机械通气的时间；③根据药敏试验选择抗生素治疗，尽量避免经验性、盲目性；④加强支持治疗，保证足够热卡，提高患儿机体的抵抗力；

临床研究 文章编号：0253-3626（2011）09-1110-03

超选择性动脉灌注化疗在口腔鳞状细胞癌新辅助化疗中的应用

陈 睿，张劲松，杨 凯，刘丹柯，李志刚
（重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨应用数字减影血管造影技术（Digital subtraction angiography，DSA）进行超选择性动脉灌注化疗在口腔鳞状细胞癌（Oral squamous cell carcinoma，OSCC）新辅助化疗中的应用。方法：选择 2010 年 1 月至 2011 年 2 月间重庆医科大学附属第一医院颌面外科收治的 6 例 T_3 或 T_4 的口腔舌鳞癌患者，均为颞浅动脉逆行插管失败的病例，原因为颈外动脉变异导致导管逆行插入颌外动脉或颌内动脉内而不能到达舌动脉水平。在局麻下经皮股动脉穿刺超选择性将 STD125-26S 导管置于舌动脉内 5~6 cm，术后第 2 天起选择“卡铂+氟尿嘧啶”舌动脉灌注化疗 1 疗程，观察原发灶的变化、术后并发症、化疗的毒副作用。结果：6 例患者中 2 例原发灶消失，经活检、病理连续切片证实未见癌细胞；4 例原发灶缩小均大于 50%；未见明显术后血管意外并发症或伤口感染；化疗毒副作用少。结论：超选择性动脉灌注化疗应用于 OSCC 的新辅助化疗，操作简单，并发症少，毒副反应轻，特别适合因血管变异导致颞浅动脉泵植入失败的病例。

【关键词】数字减影血管造影技术；超选择；灌注化疗；口腔鳞状细胞癌；新辅助化疗
【中国图书分类法分类号】R782.05 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-04-08

Application of super-selective intra-arterial infusion chemotherapy in the neoadjuvant chemotherapy for oral squamous cell carcinoma

CHEN Rui, ZHANG Jing-song, YANG Kai, LIU Dan-ke, LI Zhi-gang
(*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the application of digital subtraction angiography (DSA) in the super-selective intra-arterial infusion as the neoadjuvant chemotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Methods*: From January 2010 to February 2011, 6 patients with T_3 or T_4 oral squamous cell carcinoma of the tongue in our department were chosen to undergo super-selective intra-arterial chemotherapy through the superficial temporal artery. However, failure of all cases were noticed. The reason for this was the external carotid artery variation causing the inverted insertation of catheter into the internal maxillary artery or the external maxillary artery without reaching lingual artery. Under local anesthesia STD125-26S microcatheter was super-selectively posted into lingual artery about 5~6 cm by via per cutem femoral artery puncture using DSA. The next day's carboplatin plus 5-fluorouracil' lingual arterial infusion chemotherapy was started, and change of the primary foci, the postoperative complications, the toxic side effects of chemotherapy were observed. *Results*: In six patients, foci in 2 patients disappeared, and cancer cells were not found by biopsy or pathologic serial section cutting. Primary foci in other 4 patiens shrank more than 50% of their original sizes. No noticeable postoperative vascular

作者介绍：陈 睿（1975-），男，主治医师，硕士，研究方向：口腔颌面肿瘤的诊治。
通信作者：杨 凯，男，教授，Email：cqfyyk@yahoo.com.cn。

⑤医护人员严格洗手，保持病房清洁无菌，呼吸机定期消毒。

参 考 文 献

[1] Gaynes R P, Edwards J R, Jarvis W R, et al. Martone, and the national nosocomial infection surveillance system. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States[J]. Pediatrics, 1996, 98(3): 357-361.

[2] Almuneef M, Memish Z A, Balkhy H H, et al. Ventilator -associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30-month prospective surveillance[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004, 25(9): 753-758.

[3] Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo M I, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia[J]. J Crit Care, 2006, 21(1): 56-65.

[4] 段泓宇，王 华. 新生儿呼吸机相关性肺炎临床分析[J]. 四川医学，2009，30(11)：1701-1704.

[5] Slonim A D, Kurtines H C, Sprague B M, et al. The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit[J]. Pediatr Crit Care Med, 2001, 2(2): 170-174.

[6] 王自财，张小莉，江明荣，等. NICU 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用医技杂志，2007，14(22)：2941-2945.

（责任编辑：冉明会）