

新生儿重症监护病房呼吸机相关肺炎病原菌分布及耐药性分析

南玲¹ 王豪¹ 刘丁¹

[摘要] 目的:了解新生儿重症监护病房(NICU)呼吸机相关肺炎(VAP)病原菌分布及其耐药性发展趋势,为临床抗菌药物合理使用提供参考依据。**方法:**通过前瞻性目标监测,对 2015-01—2017-12 期间入住 NICU 实施机械通气治疗的患儿发生 VAP 病原菌进行监测和药敏试验结果分析。**结果:**纳入监测的 884 例患儿中,发生 VAP116 例,发生率为 13.12%;共分离病原菌 120 株,其中革兰阴性杆菌 106 株(88.33%),革兰阳性球菌 8 株(6.67%),真菌 6 株(5.00%);检出致病菌居前 3 位分别为鲍曼不动杆菌(49.17%)、肺炎克雷伯菌(22.50%)和铜绿假单胞菌(8.33%)。鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌对亚胺培南和美洛培南的耐药率分别是 96.61%、18.52%和 40.00%;凝固酶阴性葡萄球菌均为甲氧西林耐药株。**结论:**建立多重耐药预警监测机制,及时掌握 NICU 呼吸机相关肺炎病原菌的临床分布及耐药特点,合理使用抗菌药物,减少耐药菌的产生。

[关键词] 新生儿重症监护病房;呼吸机相关肺炎;病原菌;耐药性
doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.005
[中图分类号] R473 **[文献标识码]** A

Analysis of drug resistance and distribution of pathogenic bacteria of ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit

NAN Ling WANG Hao LIU Ding

(Daping Hospital,the Infection Control Division of Field Surgery Institute,the Third Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing,400042,China)

Corresponding author:LIU Ding,E-mail:liudingcq@sohu.com

Abstract Objective:To understand the distribution of pathogenic bacteria and the development trend of drug resistance in neonatal intensive care unit(NICU)ventilator associated pneumonia(VAP),providing a reference for the rational use of antibacterial drugs. **Method:**Through prospective target monitoring,the results of monitoring and drug sensitivity test were analyzed for the patients who were admitted to NICU from January 2015 to December 2017 for the implementation of mechanical ventilation treatment. **Result:**Among 884 cases of monitoring newborn,116 had VAP,with the morbidity rate 13.12%;A total of 120 strains of pathogens were isolated,gram-negative bacteria for 88.33%(106/120),gram-positive bacteria 6.67%(8/120),and fungi 5.00%(6/120). The top three pathogens were Acinetobacterbaumannii(49.17%),klebsiellapneumoniae(22.50%)and Pseudomonas aeruginosa(8.33%). Antimicrobial resistance rates of Acinetobacterbaumannii,klebsiellapneumoniae and Pseudomonas aeruginosa to imipenem and meropenem were 96.61%,18.52% and 40.00% respectively;coagulase negative staphylococcus are all methicillin-resistant. **Conclusion:**Establishment of multi-drug resistance warning monitoring mechanism,it is necessary to understand the distribution and antibiotic resistance of the Ventilator Associated Pneumonia in NICU for better control and prevention of such infections,which promotes rational use of antimicrobial agents, reduces the production of resistant bacteria.

Key words neonatal intensive care unit;ventilator associated pneumonia;pathogen;drug resistance

新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit,NICU)是早产儿、极低体重儿、急/危重症患儿救治的场所,也是医院内感染的高发科室。呼吸机相关肺炎(ventilator associated pneumonia,VAP)是机械通气最常见的医院获得性感染之一,随着呼吸机辅助通气技术在 NICU 治疗领域的广泛应用,其引发的 VAP 患儿日渐增多,在 NICU 中

VAP 发生率居第二,仅次于新生儿败血症^[1]。因不同地区和不同医院之间 VAP 病原菌分布特点及其耐药性存在一定的差异^[2],为及时了解本院 NICU 患儿 VAP 病原菌分布及其耐药性变化趋势情况,对 2015-01—2017-12 期间进行了前瞻性目标监测,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015-01—2017-12 期间入住 NICU 并接受机械通气≥48 h 至撤机拔管 48 h 内的患儿 884

¹陆军军医大学第三附属医院野战外科研究所感染控制科(重庆,400042)
通信作者:刘丁,E-mail:liudingcq@sohu.com

例。发生 VAP116 例,发生率为 13.12%;其中男 79 例,女 37 例,入住年龄 1~26 d。

纳入标准:①排除入住 NICU 后 48 h 内转出、死亡或放弃治疗的患儿;②排除入住 NICU 时已发生 VAP 的患儿;③同一患者同一部位在 1 周内检出的相同病原菌视为同一菌株,不计入菌株总数。

1.2 监测方法

医院感染信息系统自动预警病例,感染控制科专职人员每日床旁填写前瞻性目标监测表,根据患者临床症状体征及实验室检查(微生物学检测)结果与临床医师共同诊断是否为 VAP,观察至撤机 48 h 后完善相关置管信息与感染信息。

1.3 医院感染诊断标准

参照美国疾病预防控制中心推荐《1 岁以下患儿 VAP 临床诊断标准》以及中华医学会儿科学分会制定的《医院获得性肺炎诊断和治疗标准》^[3-4]。

1.4 细菌鉴定及药敏试验

由临床医师自气管插管内深部采集痰标本,痰涂片镜检观察白细胞>25 个/低倍视野,且上皮细胞<10 个/低倍视野,或白细胞/上皮细胞>2.5 时为合格痰标本,标本接种分纯严格按照《全国临床检验操作规程》进行。使用法国生物梅里埃公司生产的 VITEK II 全自动微生物鉴定仪及配套试剂进行细菌的鉴定及药敏试验。鉴定卡 GN、药敏卡 AST-GN04 及 AST-GN13、质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、表皮葡萄球菌 ATCC1228 和白色念珠菌 ATCC90028。药敏试验结果分为耐药(R)、中介(I)及敏感(S)三类,本研究进行数据分析时将中介归为耐药。

1.5 统计学方法

所有数据录入 Excel 表格,应用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 病原菌分布

116 例 VAP 患儿标本中共检出病原菌 120 株,其中革兰阴性菌 106 株,占 88.33%;革兰阳性菌 8 株,占 6.67%;真菌 6 株,占 5.00%;前 3 位的致病菌分别为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌。具体病原菌分布及构成比见表 1。

2.2 VAP 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药率

药敏试验结果发现革兰阴性菌中鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美洛培南的耐药率为 96.61%,对哌拉西林、头孢噻肟、头孢吡辛钠等耐药率达到 100.00%;肺炎克雷伯菌对亚胺培南、厄他培南和美洛培南的耐药率为 18.52%,未发现对阿米卡星、左氧氟沙星耐药;铜绿假单胞菌对亚胺培南和

美洛培南的耐药率为 40.00%;对哌拉西林、氨曲南、阿米卡星等药物较敏感,对头孢曲松、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢噻肟、头孢替坦的耐药率达 100.00%。主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率见表 2。

2.3 VAP 革兰阳性球菌对常用抗菌药物耐药率

VAP 常见的革兰阳性菌中以凝固酶阴性葡萄球菌为主,其对甲氧西林耐药率为 100%,对青霉素类、大环内酯类、第二代头孢类、第三代头孢类均 100%耐药,对喹诺酮类耐药率在 80%以上,尚未发现耐万古霉素、替加环素、利奈唑胺的凝固酶阴性葡萄球菌。见表 3。

2.4 VAP 真菌对常用抗菌药物耐药率

真菌感染中以白色念珠菌为主,其药敏结果显示对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B 常见抗真菌药物敏感,对伊曲康唑的耐药率为 66.67%。见表 4。

表 1 VAP 病原菌分布及构成比

病原菌	株数	构成比/%
革兰阴性菌	106	88.33
鲍曼不动杆菌	59	49.17
肺炎克雷伯菌	27	22.50
铜绿假单胞菌	10	8.33
嗜麦芽窄食单胞菌	5	4.17
脑膜炎败血伊丽莎白白菌	2	1.67
大肠埃希菌	1	0.83
阴沟肠杆菌	1	0.83
解甘露醇罗尔斯顿菌	1	0.83
革兰阳性菌	8	6.67
凝固酶阴性葡萄球菌	4	3.33
表皮葡萄球菌	1	0.83
粪肠球菌	1	0.83
缓症链球菌	1	0.83
溶血葡萄球菌	1	0.83
真菌	6	5.00
白色念珠菌	3	2.50
近平滑念珠菌	2	1.67
高里假丝酵母菌	1	0.83
合计	120	100.00

3 讨论

VAP 是 NICU 机械通气患儿最常见的并发症,是呼吸机辅助治疗失败的一个主要原因。相关研究显示,国外 NICU 患儿 VAP 的发病率为 7%~40%^[5],国内文献报道 NICU 中 VAP 发病率为 0~52.78%^[6-7],本次研究结果显示,NICU 机械通气患儿 VAP 的发病率为 13.12%,感染率的不同,可能与医院条件、设施设备、病区环境清洁卫

表 2 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	鲍曼不动杆菌(<i>n</i> = 59)		肺炎克雷伯菌(<i>n</i> = 27)		铜绿假单胞菌(<i>n</i> = 10)	
	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%
头孢哌酮/舒巴坦	52	88.14	17	62.96	3	30.00
头孢曲松	56	94.92	27	100.00	10	100.00
复方新诺明	12	20.34	4	14.81	10	100.00
妥布霉素	50	84.75	4	14.81	2	20.00
厄他培南	—	—	5	18.52	—	—
氨苄西林/舒巴坦	52	88.14	27	100.00	10	100.00
氨苄西林	59	100.00	27	100.00	3	30.00
头孢呋辛钠	59	100.00	—	—	3	30.00
哌拉西林	59	100.00	19	70.37	2	20.00
庆大霉素	49	83.05	4	14.81	3	30.00
阿米卡星	—	—	0	0	2	20.00
头孢唑林	59	100.00	27	100.00	10	100.00
美洛培南	57	96.61	5	18.52	4	40.00
头孢他啶	57	96.61	17	62.96	3	30.00
头孢噻肟	59	100.00	27	100.00	10	100.00
头孢替坦	59	100.00	9	33.33	10	100.00
米诺环素	50	84.75	9	33.33	—	—
左氧氟沙星	50	84.75	0	0	3	30.00
环丙沙星	50	84.75	8	29.63	3	30.00
氨曲南	59	100.00	26	96.30	2	20.00
头孢吡肟	57	96.61	9	33.33	3	30.00
哌拉西林/他唑巴坦	56	94.92	4	14.81	2	20.00
亚胺培南	57	96.61	5	18.52	4	40.00

注:—,未做药敏试验。

表 3 革兰阳性球菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌(<i>n</i> = 4)		粪肠球菌(<i>n</i> = 1)		缓症链球菌(<i>n</i> = 1)	
	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%
青霉素	4	100.00	0	0	0	0
苯唑西林	4	100.00	—	—	—	—
头孢西丁	4	100.00	—	—	—	—
头孢克洛	4	100.00	1	100.00	—	—
头孢呋辛钠	4	100.00	1	100.00	—	—
头孢唑肟	4	100.00	1	100.00	—	—
头孢曲松	4	100.00	1	100.00	0	0
左氧氟沙星	4	100.00	0	0	0	0
莫西沙星	4	100.00	1	100.00	0	0
环丙沙星	4	83.05	1	100.00	0	0
克林霉素	4	100.00	1	100.00	—	—
万古霉素	0	0	0	0	0	0
替加环素	0	0	0	0	—	—
红霉素	4	100.00	1	100.00	1	100.00
四环素	2	50.00	1	100.00	1	100.00
阿奇霉素	4	100.00	—	—	—	—
利福平	4	100.00	—	—	—	—
复方新诺明	2	50.00	—	—	1	100.00
利奈唑胺	0	0	0	0	0	0
喹奴普汀/达福普汀	0	0	1	100.00	—	—

注:—,未做药敏试验。

表 4 真菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	白色念珠菌(<i>n</i> =3)		近平滑念球菌(<i>n</i> =2)		高里假丝酵母菌(<i>n</i> =1)	
	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%
5-氟胞嘧啶	0	0	0	0	0	0
氟康唑	0	0	0	0	0	0
伏立康唑	0	0	0	0	0	0
两性霉素 B	0	0	0	0	0	0
伊曲康唑	2	66.67	0	0	1	100.00

生、医护人员技术操作水平及新生儿疾病不同有一定关系。我院 NICU 中 VAP 患儿感染的病原菌中革兰阴性菌所占比例最高为 88.33%，与国内外文献报道一致^[8-10]，而革兰阳性菌和真菌较少，仅占 6.67%和 5.00%；居前 3 位的致病菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌，分别占病原菌的 49.17%、22.50%及 8.33%。

由于 NICU 中患儿大多为早产儿、低体重儿，其免疫功能低下、基础疾病多、各种介入导管使用较高及广谱抗菌药物的长时间应用等是造成耐药菌株不断增强的主要原因。本研究显示，鲍曼不动杆菌几乎对所有可用的抗菌药物耐药，对亚胺培南和美洛培南的耐药率均超过 96.00%，其耐药机制可能与产碳青霉烯酶、青霉素结合蛋白的改变、外膜孔蛋白减少有关^[11]；对哌拉西林、头孢噻肟、头孢吡辛钠等的耐药率达到 100%，远远高于文献报道^[12]。鲍曼不动杆菌形成生物膜的能力很强，尤其是下呼吸道的鲍曼不动杆菌，生物膜一旦形成对其起到一种保护作用，生物膜形成能力越强耐药性越高，导致抗菌药物治疗失效^[13]，因此导致鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物产生不同程度的耐药，对临床患儿的治疗造成极大的困难。本研究显示，肺炎克雷伯菌对亚胺培南、厄他培南和美洛培南的耐药率在 20.00%以下，未发现对阿米卡星、左氧氟沙星耐药，提示我院目前碳青霉烯类抗菌药物对治疗 NICU 中医院获得性肺炎克雷伯杆菌感染的患儿仍有效。另外，铜绿假单胞菌由于耐药机制异常复杂对多种抗菌药物的耐药性也较高，本研究显示，对头孢曲松、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢噻肟、头孢替坦和复方新诺明耐药率达 100.00%，对亚胺培南和美洛培南的耐药率在 40.00%。因此，在治疗此菌感染的患儿时应根据药敏结果合理选择抗菌物。

凝固酶阴性葡萄球菌被认为是人体皮肤粘膜的正常菌群，临床标本中既是分离出也常作为污染菌来考虑。然而，近年来文献报道^[14]由凝固酶阴性葡萄球菌引发的医院感染越来越多，已成为医院感染的重要致病菌。在监测的发现革兰阳性菌中以凝固酶阴性葡萄球菌为主，药敏结果显示其对甲

氧西林耐药率为 100%，对青霉素类、大环内酯类、第二代、第三代头孢类均 100%耐药，对喹诺酮类耐药率在 80%以上，因此，以上类抗菌药物不应做为临床经验治疗的首选药物，本院尚未发现耐万古霉素、替加环素、利奈唑胺的凝固酶阴性葡萄球菌。由于 NICU 患儿抵抗力低、侵入性操作多、抗菌药物使用时间长，真菌感染也在逐渐增加，本次监测中真菌的感染率为 5.00%，主要致病菌为白色念珠菌。白色念珠菌生物膜形成是引起医疗植入物感染及耐药菌产生的主要因素^[15]，药敏结果显示白色念珠菌对伊曲康唑的耐药率为 66.67%，对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B 常见抗真菌药物均敏感。因此，在治疗真菌感染时应科学合理使用抗菌药物，减少耐药菌株的产生。

总之，为了提高抗菌药物治疗效果，应加强细菌耐药监测，建立多重耐药菌预警监测机制，及时分析反馈、院内公示医院细菌感染及耐药特点；临床医师不仅要具备扎实的基础理论知识，还应及时了解医院、乃至本地区新生儿感染的病原菌分布和耐药性，才能对患儿疾病做出正确的诊断和及时的治疗，根据细菌药敏结果合理选择抗菌药物，每日评估各种置管的必要性，减少侵入性操作及缩短置管的时间，是预防和控制新生儿感染的关键。

参考文献

[1] 赵季欣,封成芳,许全珍. NICU 呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 北方药学,2015,12(4): 163—164.

[2] 陈彦香,陈少峰,吴瑛,等. 2007—2010 年 NICU 中细菌分布及耐药变迁的分析[J]. 中国抗生素杂志, 2013,38(3):227—238.

[3] Kollef M H, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial[J]. JAMA,2008,300:805—813.

[4] Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, et al. Incidence of healthcare associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants[J]. J Hosp Infect, 2008, 68: 2014—224.

[5] Foglia E, Meier M D, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care u-

nit patients[J]. Clin Mircobiol Rev, 2007, 20: 409—425.

[6] 景建军,何光辉,李晓峰. 监护室使用呼吸机发生相关性肺炎的危险因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(11): 838—841.

[7] 张燕,朱保锋,陈建荣. 卒中相关性肺炎相关危险因素的研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(11): 825—828.

[8] 吕华,吴秀英,王燕儿. NICU 呼吸机相关性肺炎的病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(1): 182—184.

[9] 随素敏,云磊,魏广友,等. NICU 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(5): 1138—1140.

[10] Tekin R, Dal T, Pirincioglu H, et al. A 4-year surveillance of device-associated nosocomial infections in a neonatal intensive care unit [J]. Pediatr Neonatol, 2013, 54, 303—308.

[11] 王丹,许颖. 鲍曼不动杆菌的分布特征及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 361—363.

[12] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481—491.

[13] 孙珊,张莉萍. 鲍曼不动杆菌临床菌株生物膜形成能力的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(12): 1107—1109.

[14] 吕春兰,杭国琴,许云,等. 重症监护病房导管相关血流感染的病原菌分布与耐药分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(60): 564—568.

[15] 孟玲宁,刘锦燕,李文静,等. 白念珠菌与生物膜相关的耐药机制[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(2): 124—127.

(收稿日期:2018-02-09)

数字使用中的注意事项

数字使用中的注意事项:①尾数“0”多的 5 位以上数字,可以改写为以万和亿为单位的数。一般情况下不得以十、百、千、十万、百万、千万、十亿、千亿等作单位(百、千、兆等词头除外)。如 1800 000 可写成 180 万;142 500 可写成 14. 25 万,不能写成 14 万 2 千 5 百;5 000 字不能写 5 千字。②纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。数值有效位数末尾的“0”也不能省略,即应全部写出。如“1. 500、1. 750、2. 000”不能写作“1. 5、1. 7、2”。③数值的修约不能简单地采用“四舍五入”,应按照 GB 8170-87 的规则修约,其简明口诀为“4 舍 6 入 5 看齐,5 后有数进上去,尾数为零向左看,左数奇进偶舍弃”。如:修约到一位小数,12. 149 修约为 12. 1;16. 169 修约为 16. 2;12. 150 修约为 12. 2,12. 250 修约为 12. 2。④附带长度单位的数值相乘,每个数值后单位不能省略。例如:50 cm×80 cm×100 cm,不能写成 50 ×80× 100 cm 或 50× 80 ×100 cm³。⑤一系列数值的计量单位相同时,可以仅在最末一个数字后写出单位符号。例如:60、80、100 mmol/L,不必写作 60 mmol/L、80 mmol/L、100 mmol/L。⑥“大约”、“多”、“余”、“左右”、“上下”等均可表示概数的词,不要与表示范围的数据重叠使用。例如:3~5 cm 不要写成 3~5 cm 左右、约 3~5 cm、或 3~5 cm 多等等。