

# ICU 呼吸机相关性肺炎病原菌检测及耐药分析

孙来芳 应斌宇 李向阳

在重症监护病房 (ICU), 随着呼吸机机械通气治疗呼吸衰竭的广泛应用, 呼吸机相关性肺炎 (VAP) 已成为一个重要问题。由于 ICU 收治的患者病情严重, 免疫功能低下, 侵入性医疗手段应用增加, 引起院内感染的可能性增大。VAP 是机械通气治疗过程中的一种常见并发症, 为了解 VAP 病原菌分布、感染状况及耐药特点, 提高防治水平, 现将本科 2 年半来收治的 156 例 VAP 患者情况报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 1999 年 1 月 ~ 2001 年 5 月本院 ICU 收治患者 682 例, 行呼吸机机械通气 263 例, 临床资料完整的 VAP 病例 156 例, 感染率 59.3%, 符合中华医学会呼吸病学分会所制定的《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》VAP 诊断标准<sup>[1]</sup>。其中男 95 例, 女 61 例, 年龄 17 ~ 83 岁。机械通气时经口插管 153 例次, 经口插管后改气管切开 42 例次, 改经鼻插管 8 例次; 直接经鼻插管 3 例次。通气模式多为 SIMV + PSV 或 + PEEP, 病情改善后逐渐减少指令通气频率, 过度为 PSV 后撤机, 机械通气时间 4 ~ 20d (2 例为 37 ~ 65d), 平均 6.5d。VAP 早发性发病 35 例次, 晚发性发病 121 例次。基础疾病: 脑外伤 34 例, 颈椎损伤伴高位截瘫 9 例, 多发伤伴多发肋骨骨折、肺挫裂伤 15 例, 复合伤、多发伤伴失血性休克 8 例, 出血坏死性胰腺炎 6 例, 胃肠穿孔腹膜炎 2 例, 骨折并发脂肪栓塞 2 例; 急性有机磷中毒呼吸衰竭 18 例, CO 中毒、毒蛇咬伤各 1 例, 破伤风 7 例; 产后 DIC 3 例, 并发肝衰竭 2 例; 心肺复苏后 19 例 (含电击伤 3 例、溺水 2 例), 脑血管意外 11 例, 神经肌肉疾病 4 例, 重症哮喘发作 3 例, COPD 5 例, 肿瘤化疗 2 例, 其它有内科基础疾病 4 例。全部留置胃管、留置尿管, 绝大多数应用 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂或制酸剂, 深静脉穿刺留置管。156 例次均出现气管中痰液脓性分泌物增多, 发热 > 38 °C 124 例次 (79.5%), 肺部干、湿啰音或痰鸣音 135 例次 (86.5%), 白细胞 > 10 × 10<sup>9</sup>/L 147 例次 (94.2%)。胸部 CT、X 线检查 128 均示肺部片状斑片状浸润阴影, 合并胸腔积液 (血) 34 例次, 气胸 12 例, 纵隔气肿 2 例。

1.2 痰培养检查方法 气管插管或切开放取痰标本 273 份, 高热患者同期取血液标本 35 份, 分别分离培养。采用法国生物梅里埃公司全自动微生物分析仪 WTEK32 进行细菌鉴定和药敏试验。

## 2 结果

2.1 细菌检出率及分类 本组 156 例, 共取痰样 273 次, 结果培养阳性 232 次, 阳性率 85.0%, 检出病原菌 189 株, 其

中 26 份标本同时培养出 2 种细菌。G<sup>-</sup> 杆菌 129 株 (76.3%), G<sup>+</sup> 球菌 48 株 (25.4%), 真菌 12 株 (白色念珠菌 5 株、酵母菌 7 株, 占 6.3%); 二种或以上 26 例次 (13.7%)。其中醋酸不动杆菌、耐甲氧西林葡萄球菌 (MRS) 为主要病原菌, 其次大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌也是常见的病原菌。同期 35 份血液标本中 7 份分别培养出醋酸不动杆菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、白色念珠菌 (2 例)、酵母菌 (2 例)。

2.2 G<sup>-</sup> 杆菌分布与耐药试验结果 见表 1。由表 1 中可见醋酸不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌、嗜麦芽假单胞菌、脑膜败血黄色杆菌是主要 G<sup>-</sup> 病原菌 (96.1%); 其它有产吲哚黄色杆菌 1 例, 产气杆菌 1 例, 摩氏摩根菌 2 例, 柠檬酸杆菌 1 例。病原菌的耐药试验分析显示 VAP 菌株耐药率极高, 对头孢霉素类、哌拉西林、优力新、特美汀等耐药率高达 75% 以上, 对丁胺卡那、环丙沙星的耐药率也在 60% 以上; 泰能最为敏感, 耐药率仅 19.4%; 舒普深次之, 但耐药率也达 41.1%。

2.3 G<sup>+</sup> 球菌分布与耐药试验结果 见表 2。由表 2 中可见: 48 株 G<sup>+</sup> 球菌, MRS 占 34 株, 占 70.8%, 其中 MRSA、MRCNS 各占 52.1% 和 18.8%。- 内酰胺酶测定结果: MRSA、MRCNS 的产 - 内酰胺酶率分别为 84.0% (21/25 株) 和 66.7% (6/9 株); 球菌的耐药试验结果: 未发现耐万古霉素的葡萄球菌; 对利福平、SMZco 的耐药率较低, 而对其余 8 种抗生素的耐药率均高于 75.0%。

2.4 2 年来 VAP 病原菌分布比较 见表 3。由表 3 中可见: 醋酸不动杆菌、MRSA 及其它葡萄球菌、假丝酵母菌感染较上一年有明显增加。

2.5 治疗与转归 本组 156 例次 93 例次经治疗好转, 成功脱机, 转院 3 例, 死亡 38 例 (病死率 24.4%), 自动出院 18 例 (11.5%)。死亡原因与肺部感染直接有关 13 例。VAP 发生前及病原菌培养、耐药试验结果报告前选用较多的药物为氟喹诺酮类、头孢噻肟、先锋美他醇、头孢曲松、哌拉西林、舒氨西林; 根据病原菌耐药 (药敏) 试验结果选用泰能、氟喹诺酮类、舒普深或万古霉素、利福平、SMZco 等或用大扶康、大蒜素抗真菌感染, 大多数在治疗 5 ~ 10d 后感染控制, 但真菌 (假丝酵母菌) 感染者疗效较差。

## 3 讨论

VAP 是在气管插管或气管切开后机械通过程中发生的院内感染性肺炎, 病人主要为 ICU 或呼吸科监护室患者。本组资料 4d 内 VAP 早发性发病为 22.4%, 而晚发性发病则高达 77.6%, 提示呼吸机机械通气时间越长, 感染率越

表 1 VAP 患者 G<sup>-</sup> 杆菌分布及耐药试验结果(株)

病原菌	株数	耐药菌株数及耐药率(%)									
		亚胺培南	丁胺卡那	特美汀	优力新	派拉西林	环丙沙星	舒普深	头孢呋新	头孢噻肟	头孢他定
醋酸不动杆菌	63	13(20.6)	51(80.1)	56(88.9)	53(84.1)	53(84.1)	49(77.8)	26(41.2)	63(100)	58(92.1)	60(95.2)
大肠埃希菌	19	0	11(57.9)	11(57.9)	15(78.9)	17(89.5)	13(68.4)	10(52.6)	16(84.2)	9(47.4)	17(89.5)
肺炎克雷伯杆菌	14	0	9(64.2)	14(100)	12(85.7)	13(92.8)	6(42.8)	6(42.8)	14(100)	11(78.6)	14(100)
铜绿假单胞菌	11	1(9.1)	2(18.2)	8(72.7)	11(100)	5(45.5)	4(36.4)	5(45.4)	11(100)	9(81.8)	3(27.3)
阴沟肠杆菌	7	0	4(57.1)	7(100)	7(100)	5(71.4)	3(42.8)	4(57.1)	7(100)	7(100)	7(100)
嗜麦芽假单胞菌	5	5(100)	2(40)	0	0	3(60)	1(20)	0	5(100)	2(40)	1(20)
脑膜败血黄色杆菌	5	5(100)	1(20)	0	1(20)	2(40)	2(40)	1(20)	5(100)	1(20)	1(20)
其它	5	1(20)	2(40)	1(20)	2(40)	1(20)	3(60)	1(20)	4(80)	3(60)	3(60)
合计	129	25	82	97	101	99	81	53	125	100	106
耐药率(%)		19.4	63.6	75.2	78.3	76.7	62.8	41.1	96.9	77.5	82.2

表 2 VAP 患者 G<sup>+</sup> 球菌分布及耐药试验结果(株)

病原菌	株数	耐药菌株数及耐药率(%)										
		青霉素	苯唑青霉素	优力新	头孢噻吩	环丙沙星	克林霉素	红霉素	四环素	SMZ	RFP	万古霉素
(MRSA)	25	25(100)	25(100)	25(100)	25(100)	25(100)	23(92)	25(100)	22(88)	3(12)	1/8(12.5)	0
(MRCNS)	9	9(100)	9(100)	9(100)	9(100)	8(88.9)	9(100)	9(100)	8(88.9)	4(44.4)	0/3(0)	0
金黄色葡萄球菌	5	5(100)	0	1(20)	3(60)	3(60)	1(20)	3(60)	0	0	-	0
表皮葡萄球菌	4	4(100)	2(50)	3(75)	4(100)	4(100)	3(75)	4(100)	3(75)	1(25)	-	0
溶血性葡萄球菌	3	3(100)	1(33.3)	3(100)	3(100)	2(67.7)	3(100)	2(66.7)	1(33.3)	2(66.7)	-	0
耳葡萄球菌	2	2(100)	1(50)	2(100)	2(100)	1(50)	2(100)	2(100)	2(100)	0	-	0
合计	48	48	38	43	46	43	41	45	36	10	1/12	0
耐药率(%)		100	79.2	89.6	95.8	89.6	85.4	93.8	75.0	20.8	9.1	0

注:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA);耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)

表 3 1999 年 1 月~2000 年 2 月与 2000 年 3 月~2001 年 4 月 VAP 病原菌分布比较(例)

病原菌	醋酸不动杆菌	MRSA	MRCNS	其它 G <sup>+</sup> 菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯杆菌	铜绿假单胞菌	其它 G <sup>-</sup> 菌	酵母菌
1999.1-2000.2	19	8	5	5	12	11	7	15	1
2000.3-2001.4	44	17	4	9	7	3	4	7	6

高; VAP 感染发生率 59.3%, 病死率达 35.9%, 与文献报道基本一致<sup>[1]</sup>, 本组感染率较高可能与本科收治严重的多发伤尤其颅脑外伤患者有关。

从本组细菌培养及耐药(药敏)结果可见, 醋酸不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌是主要 G<sup>-</sup> 致病菌, 除泰能、舒普深外, 对病房中常用的头孢菌素类、哌拉西林、优力新、特美汀等耐药率高达 75% 以上, 对丁胺卡那、环丙沙星的耐药率也在 60% 以上, 这可能与本院常规应用上述抗生素有关。醋酸不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽假单胞菌、脑膜败血黄色杆菌为非发酵菌, 广泛存在于自然界尤其医院环境中, 近年来发生率呈增加趋势, 在院内感染中占有重要的地位<sup>[2,3]</sup>。本组资料显示非发酵菌 VAP 占 G<sup>-</sup> 菌的 65.1% (84/129), 尤其不动杆菌 VAP 高达 48.8% (63/129), 占 VAP 病原菌的第一位, 且为多重耐药菌株。其耐药机制<sup>[2]</sup>为: 抗生素改变肠道菌群导致耐药菌的定居; 抗生素的使用有利于选择产生诱导型 - 内酰胺酶的 G<sup>-</sup> 菌。为减少 VAP 细菌的耐药率应避免预防性用药。泰能具有强力抑制细胞壁合成能力及对抗细菌产生的 - 内酰胺酶的降解能力, 对假单胞菌属、肠杆菌、不动杆菌等有强烈杀菌作用, 尽管其 MIC 有所增加, 但泰能仍是最敏感的药物, 常用剂量为每次 0.5~1g, 3~4 次/d, 总剂量 < 3g/d, 感染大部分

于 1 周内控制, 未发现明显毒副作用。本组资料显示病原菌对三代头孢菌素耐药率较高, 可能与三代头孢菌素近年来广泛使用有关。氟喹诺酮类具有抗菌谱广、快速杀菌的效果和优良的药代动力学性质, 且价格低廉, 可根据细菌的药敏试验结果选用, 但近年来耐药率已明显增加。

目前耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)、MRSA、MRCNS 已成为医院感染的重要病原菌<sup>[4]</sup>, 史氏报道<sup>[5]</sup> MRS 产 - 内酰胺酶率高达 63.1%~74.2%, 除万古霉素、利福平外, 对其余 11 种抗生素耐药率达 46.7%~100%。本组资料显示 MRSA 及其它葡萄球菌所致 VAP 感染较上一年有明显增加, 球菌的耐药试验显示除万古霉素外, 对利福平、SMZco 的耐药率较低, 而对其余 8 种抗生素的耐药率均高于 75.0%, 应引起临床高度重视。由于 MRS 对临床上广泛应用的多种抗生素耐药, 治疗困难, 目前万古霉素是治疗 MRS 感染最有效的抗生素, 但已有对万古霉素敏感性降低菌株的报道。虽然利福平对 MRS 具有较强的抗菌活性, 但单独使用时短期内即可有耐药菌株出现, 因此宜与其他药物联合使用来治疗 MRS 的感染<sup>[5]</sup>, 本科对经济困难者采用利福平和 SMZco 治疗 MRS 感染疗效良好。对 MRS 感染的预防与控制的关键是加强监测工作, 及时选用万古霉素或利福平、SMZco 控制感染者, 控制医护人员带菌及加强消毒隔离等措施。

长期使用广谱高效抗生素,易诱导菌株耐药、菌群移位及真菌感染。本组资料显示醋酸不动杆菌、葡萄球菌是 VAP 的主要病原体,目前真菌感染率较低,但真菌尤其酵母菌感染也有上升趋势且预后较差,病死率高。本组资料中并发 VAP 真菌感染及真菌性败血症的 4 例患者均死亡,另外 8 例并发 VAP 真菌二重感染者 5 例自动出院。有创操作、大量广谱抗生素的应用使得真菌的感染率升高,应注意对真菌的监测,防止全身真菌感染。

人工气道、肠道细菌移位及病室环境等是 VAP 的重要原因。积极治疗基础疾病,增强机体营养及免疫抵抗力,缩短机械通气时间,合理使用抗生素,加强危重患者保护性隔离,加强人工气道管理,增强医护人员无菌观念及提高无菌

技术操作水平,保证消毒工作质量等对降低 VAP 发生率均十分重要。

#### 参考文献

- 1 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). 中华结核和呼吸杂志,1999,22:201~202.
- 2 杜斌. 医院获得性感染与抗生素. 见:刘大为主编. 危重病学分册. 北京:中国协和医科大学出版社,2000. 286~337.
- 3 穆新林,何礼贤. 葡萄糖非发酵菌感染. 中国实用内科杂志,1999,19:67~69.
- 4 马纪平,苏建荣,靳景图. 耐甲氧苯青霉素葡萄球菌. 中华医学检验杂志,1996,19:186~188.
- 5 史伟峰,陈菊茂,姜庆波,等. 重症监护病房中耐甲氧西林葡萄球菌感染的调查分析. 中华传染病杂志,2000,18:126~127.

## 甲亢合并妊娠 42 例诊疗分析

王丽君

甲状腺机能亢进(甲亢)合并妊娠,因抗甲状腺药物(ATD)的副作用,在治疗中医生及患者都存在着不同的顾虑。作者收集了 1995~2002 年资料较为完整的甲亢合并妊娠者 42 例,分析其对孕妇及患儿的影响。

### 1 临床资料

1.1 一般资料 42 例患者均符合甲亢合并妊娠的诊断,22~25 岁 24 人,26~30 岁 12 人,31~36 岁 6 人,平均 26 岁。妊娠前甲亢 24 例,妊娠 1~2 个月后发现甲亢 18 例。42 例中,9 例未服用 ATD,33 例予 ATD 治疗,其中 3 例从妊娠至分娩一直服用丙基硫氧嘧啶(PTU)200~300mg/d,30 例多数用维持量。33 例中,12 例服用 1~3 个月,21 例孕期坚持服药。分娩时 15 例甲亢症状已消失,甲状腺激素略高于正常或正常,TSH 低于正常,21 例甲亢症状消失且甲状腺功能正常。

1.2 结果 42 例中,36 例孕妇妊娠过程顺利;6 例因甲亢控制不满意于妊娠 2~3 月时先兆流产;9 例在妊娠后期出现妊娠中毒症状(3 例中度,6 例轻度);9 例因过期妊娠行剖腹产,均无心脏病、心脏扩大、甲亢危象及产后感染等并发症。36 例新生儿均存活,男婴 21 例,女婴 15 例,无 1 例畸形或新生儿窒息,平均体重(3021±530)g,33 例婴儿出生后无特殊临床表现,仅 3 例出生后多汗、爱闹、皮肤红、不爱睡,3d 后平稳。33 例新生儿有 9 例测血甲状腺功能均正常。

### 2 讨论

甲亢病人可合并排卵障碍,受孕率低,但因某些轻型患者在非应激情况下症状不明显或已治疗控制者,仍可妊娠。在妊娠妇女中其发病率为 0.1%~0.2%,未控制的甲

亢,可使孕妇早产、流产、妊毒症、畸胎及死胎的发病率增高,本组 6 例甲亢未控制孕妇出现早产,因此治疗应全面顾及母、儿的特殊情况,在治疗方案的选择及药物剂量大小等方面,既要使母亲的甲亢基本控制,又要确保胎儿的正常发育。妊娠期治疗甲亢的原则是首选 ATD,严格注意药物通过胎盘及乳汁<sup>[1]</sup>。

在 ATD 中,因他巴唑有致畸胎作用,患者妊娠期治疗时需终止妊娠而难于接受。但 PTU 不易通过胎盘且在血中的半衰期很短,服用数小时即可以从血中排泄完,体内不会出现蓄积过量而影响母婴健康,因此 PTU 可以作为孕期女性甲亢患者的首选药物,用最小有效量(如每日 100~200mg,分 2~3 次口服)控制甲亢症状后,尽快减至维持量,维持甲状腺功能在稍高于正常水平,避免治疗过度导致母体和胎儿甲状腺功能减退或胎儿甲肿<sup>[2]</sup>,本组在妊娠期间均予 PTU 治疗,未见新生儿异常。另外,许多资料表明,PTU 进入乳汁的量极少(24h 排入乳汁的量仅是用药量的 0.077%),若用量不大,则不会影响婴儿的甲状腺功能,故可以哺乳<sup>[3]</sup>。

本组资料说明,孕妇的甲亢得到满意控制,对胎儿的致畸率、存活率无明显影响,作者不主张甲亢治疗期怀孕,若一旦怀孕,在征得病人与家属的理解与合适的 ATD 药物治疗下,可考虑继续妊娠及产后哺乳。

#### 参考文献

- 1 金世鑫主编. 内分泌代谢病诊治精要. 郑州:郑州大学出版社,2001. 352.
- 2 秦云霞,李永锋. 丙基硫氧嘧啶治疗甲亢 90 例体会. 中国实用内科杂志,2001,10(10):621
- 3 冯凭主编. 甲状腺疾病. 天津:天津科技翻译出版公司,1996. 157.