

临床相关因素对呼吸机相关性肺炎预后的影响

周畔 何红 刘敬东 吴晓虹

【摘要】 目的 确定临床相关因素对呼吸机相关性肺炎(VAP)预后的影响。方法 前瞻性临床研究 120 例连续性发生的 VAP。病原学诊断是根据气管内吸出物、防污染毛刷和肺泡灌洗采集标本定量培养结果。用软件统计包(SPSS)中的逐步 logistic 回归模型分析影响 VAP 预后的流行病学和临床相关因素。结果 VAP 患者总病死率为 17%(20/120),与 VAP 相关病死率为 14%(17/120)。单因素分析中年龄超过 45 岁、致命性基础疾病、先前使用抗生素、使用激素、住院日期超过 9 天、休克、有慢性阻塞性肺病史与 VAP 病死率有显著相关性。进一步逐步 logistic 回归分析显示只有先前使用抗生素($P < 0.000 1$, $OR = 9.2$)是影响 VAP 患者病死率的独立相关因素。将 VAP 病原菌作为一项自变量,重复作逐步 logistic 回归分析,先前使用抗生素因素被“高危”病原菌因素所替代。结论 VAP 患者先前使用抗生素与病死率增高密切相关主要是由于抗生素的使用导致耐药菌产生。因此为减少 VAP 患者死亡危险性,应严格管理机械通气患者抗生素的使用。

【关键词】 肺通气机;肺炎;病原菌;病死率;相关因素

Impact clinically related factors on the outcomes of ventilator-associated pneumonia ZHOU Pan*, HE Hong, LIU Jing-dong, WU Xiao-hong. *Department of Pulmonary, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang, Hangzhou 310016, China

【Abstract】 Objective To define the influence clinically related factors in the prognosis of ventilated pneumonia(VAP). **Methods** A prospective clinical study involving 120 patients with VAP was carried out. Etiologic diagnosis was established under quantitative culture of endotracheal aspiration, a protected specimen brush and bronchoalveolar lavage. Prognostic using a statistical software package(SPSS) factors were examined for univariate and multivariate analyses. **Results** Case fatality directly related to the infection was 14 percent. From univariate analysis, variables that significantly associated with attributable mortality were age older than 45 years, use of corticosteroids, presence of shock, in-hospital days of VAP over as follows 9, antecedent chronic obstructive pulmonary disease and a prior antibiotic use. Through step-forward logistic regression analysis, only prior antibiotic use($P < 0.000 1$, $OR = 9.2$) was defined as a significant factor influencing the risk of death from VAP. The same result was obtained when severity was included in the model. However, prior antibiotic use entirely dropped out as a significant risk factor when the etiologic agent was included in the regression equation. **Conclusions** Distribution of microorganisms that responsible for VAP shoven different in patients who had received prior antimicrobial therapy, and this factor caused higher mortality rate. We suggested a restrictive antibiotic use strategy among mechanically ventilated patients to reduce the risk of death from VAP.

【Key words】 Pulmonary ventilators; Pneumonia; Bacteria; Mortality; Relative factors

呼吸机相关性肺炎(ventilation-associated pneumonia, VAP)是指气管插管、使用机械通气 48 h 后发生的肺炎。气管插管使用呼吸机 VAP 患病率、病死率高^[1]。我们用逐步 logistic 回归模型前瞻性研究分析 120 例连续性发生 VAP 的患者,以探讨临床相关因素与 VAP 预后的相关性,以便预防和治疗

VAP,改善患者的预后。

对象与方法

1. 研究对象:为 1998 年 3 月到 2001 年 12 月连续收住本院 ICU、诊断为 VAP 的患者 120 例。均符合下述标准。

(1)入选标准 按 Johanson 等^[2]临床标准即上呼吸机 48 h 后胸部 X 线片上出现新的或原有病灶阴影增大,并至少包括下列中的二条:① 体温 \geq

作者单位 310016 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院(周畔、何红、吴晓虹),浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科(刘敬东)

38.3℃或 < 35℃; ②血白细胞数增多($\geq 12 \times 10^9/L$)或减少($< 4 \times 10^9/L$)或③脓性呼吸道分泌物,拟诊 VAP 后 12 h 内作气管内吸出物或防污染毛刷,支气管肺泡灌洗定量培养,且至少培养出一个以上培养阳性的病原菌,QEA $\geq 10^5$ cfu/ml 或 PSB $\geq 10^3$ cfu/ml 或 BAL $\geq 10^4$ cfu/ml。

(2)剔除标准:因口咽部、气管等外伤或手术的患者及使用呼吸机前曾用过气管插管、免疫抑制的患者(AIDS、移植、癌症化疗、血液系统肿瘤)细菌性肺炎合并呼吸衰竭的患者。

为分析可能影响预后的因素,记录下列自变量:年龄、性别、基础医学状况严重程度^[3]、手术和创伤史、基础疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)^[4]、糖尿病、肾功能衰竭、心脏疾病、上机期间持续昏迷的时间、住院时间、上机至并发 VAP 时间、使用激素、休克。先前使用抗生素指 VAP 发生前 10 天内抗生素使用超过 48 h 的患者。VAP 总病死率包括 ICU 中所有并发 VAP 的死亡患者。VAP 相关病死率为原发病基础上并发的 VAP 导致死亡的人数。

2. 微生物学检查:首先用 J05029 一次性痰液收集器,经气管插管插入约 24~30 cm,插入过程中不作吸引,到达深部后,不用生理盐水直接吸出分泌物。然后在持续使用呼吸机情况下,充分镇静和箭毒化(肌松药)几分钟后,纤支镜(Olympus CV-240)通过专门接头插入气管插管内,不使用局麻药,在相应于胸片异常,支气管内炎症最明显部位,用防污染毛刷(Olympus disposable cytology brush with sheath BC-15C)经纤支镜取样。取样后纤支镜嵌入 PSB 取样部位的支气管亚段,作支气管肺泡灌洗,分别 7 次,每次 20 ml 无菌生理盐水注入和吸收,前二次丢弃,平均获得 45 ml \pm 20 ml。气管内吸出物、防污染毛刷标本、支气管肺泡灌洗液作定量培养,所有分离出的微生物用标准实验室方法证明^[5]。判断下呼吸道病原菌标准^[6,7]:QEA $\geq 10^5$ cfu/ml,PSB $\geq 10^3$ cfu/ml, BAL $\geq 10^4$ cfu/ml。

3. 统计学分析:可能性表用双尾 χ^2 检验。多因素分析用 SPSS 软件统计包(a software package 8.0)中的逐步 logistic 回归模型分析。用 0.05 作为取舍自变量界限。差异比值(odds ratios, OR)用标准计算方法计算。

结 果

共收集患者 120 例,其中男性 85 例,女性 35

例,平均年龄 54 岁 \pm 17 岁。50 例发生 VAP 前 10 天内使用抗生素时间超过 48 h。总病死率 17%(20/120)。与 VAP 相关病死率 14%(17/120)。与 VAP 相关的死亡患者临床资料见表 1。用 QEA、PSB、BAL 方法定量培养分离出 140 株病原菌,其中 20 例患者为混合病原菌感染。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)占未用抗生素组分离菌的 3%(2/73),而占用过抗生素组分离菌 16%(11/67),两组相比 $P < 0.05$ 。用过抗生素组中革兰阳性菌占 16%(11/67),而革兰阴性菌占 70%(47/67), $P < 0.05$ 。用过抗生素组中最多分离出的病原菌为醋酸钙不动杆菌,占 31%(21/67),而与未用抗生素组 1%(1/73)相比, $P < 0.01$ 。该菌占与 VAP 相关的死亡病人分离出的病原菌的 47%(8/17),见表 2。

表 1 与 VAP 相关的死亡患者临床资料

年龄(岁) 性别	诊断	使用 抗生素	病原菌
57/男	多发性创伤	用	铜绿假单胞菌
67/男	重型头颅外伤	未用	MRSA、铜绿假单胞菌
57/男	多发性创伤、脑外伤	用	MRSA
82/男	COPD、呼吸衰竭	用	阴沟肠杆菌、白色念珠菌
71/女	胆囊炎、胆石症(术后)	用	MRSA、醋酸钙不动杆菌
56/男	社区获得性肺炎	用	白色念珠菌
53/男	多发性创伤	用	MRSA、醋酸钙不动杆菌
50/男	胆囊炎、胆石症(术后)	用	醋酸钙不动杆菌
67/女	重症肺炎	用	洋葱伯克霍尔德菌
43/男	COPD	用	醋酸钙不动杆菌、白色念珠菌
58/男	胆囊炎、胆石症(术后)	用	洋葱伯克霍尔德菌
78/男	COPD	用	醋酸钙不动杆菌
67/男	肺癌(Ⅳ期)	用	产黄菌属
43/男	COPD	用	醋酸钙不动杆菌
68/男	肺癌(Ⅲ期)	用	醋酸钙不动杆菌
18/女	先天性心脏病	未用	醋酸钙不动杆菌
41/男	心脏骤停	未用	MRSA

本研究中 15 个用作单因素分析的临床相关因素自变量列于表 3。设定每一项中最低病死率组死亡危险相关性为 1。单因素分析中年龄超过 45 岁,致命性基础疾病、先前使用抗生素、使用激素、住院日期超过 9 天、休克、有 COPD 史这些自变量与病死率有显著相关性。相比较,其他 8 项自变量与 VAP 无显著相关性。进一步作逐步 logistic 回归分析,应变量是 VAP 相关病死率,自变量是用单因素分析有显著意义的变量,调整混淆因素后表明只有先前使用抗生素($P < 0.000 1$, OR = 9.2)是影响 VAP 患者

预后的独立相关因素。把疾病严重程度引进为自主变量之一,其分析结果同前。将 VAP 病原菌作为一项自变量,重复作逐步 logistic 回归,结果显示,作为与预后相关的显著性因素,先前使用抗生素因素被“高危”病原菌因素所替代。当病原菌促进患者死亡时,归类到“高危”病原菌是醋酸钙不动杆菌、MRSA、铜绿假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、白色念珠菌。

表 2 120 例 VAP 患者分离出的病原菌分布

病原菌	抗生素		合计
	使用	未使用	
革兰阳性菌			
耐甲氧西林敏感金葡菌		10	10
MRSA*	11	2	13(5)
肺炎链球菌		8	8
粪肠球菌		12	12
革兰阴性菌			
铜绿假单胞菌*	8	1	9(2)
粘质沙雷菌	1		1
醋酸钙不动杆菌*	21	1	22(8)
嗜麦芽假单胞菌	5		5
产黄菌属	1		1(1)
洋葱伯克霍尔德菌	2		2(2)
肺炎克雷伯杆菌		2	2
阴沟肠杆菌	6		6(1)
发酵菌属		1	1
流感嗜血杆菌		4	4
副流感杆菌		1	1
大肠埃希菌		3	3
紫色杆菌	1		1
施氏假单胞菌	2		2
真菌			
白色念珠菌*	8	1	9(3)
不明细菌	1	27	28
合计	67	73	140(22)

* P < 0.05, 括号内数据为 VAP 相关的死亡例数(其中 5 例分离到 2 株病原菌)

讨 论

VAP 是患者使用机械通气 48 h 后产生的院内获得性肺炎,其发病率为 10% ~ 65%,病死率 > 20%^[1]。诊断 VAP 的金标准^[6]是用肺组织病理学和肺组织定量细菌培养。本研究中,由于客观条件限制,无法采用“金标准”诊断 VAP。经研究用细菌集落菌数 ≥ 10⁵ cfu/ml 作诊断阈值时 QEA 敏感性 70%,特异性 72%^[7]。PSB、BAL 诊断 VAP 病原菌特异性、敏感性高,与 VAP 患者死亡后即刻肺部尸

表 3 VAP 预后因素、单因素分析

变 量	VAP 例数 (%) [*]	与 VAP 相关死亡例数 (%)	OR 值 ^{**}	P 值
年龄(岁)				
≤45	45(37.5)	3(6.4)	1	0.05
>45	75(62.5)	14(18.6)	3.5	
性别				
男	85(70.8)	14(16.5)	2.3	NS
女	35(29.2)	3(8.6)	1	
基础疾病				
非致命	20(17.0)	1(5.0)	1	0.05
致命/快速致命	100(83.3)	16(16.0)	3.9	
严重程度[△]				
代码 A,B,C	59(49.1)	6(10.2)	1	NS
代码 D,E	61(50.8)	11(18.0)	1.4	
创伤				
有	41(34.2)	3(7.3)	1	NS
无	79(65.8)	14(16.5)	2.9	
手术史				
有	56(47.2)	6(11.5)	1	NS
无	64(53.3)	11(17.2)	1.4	
先前使用抗生素				
用	50(41.8)	14(27.8)	9.2	0.000 1
否	70(58.3)	3(4.3)	1	
激素				
用	24(20.0)	7(29.2)	3.0	0.03
否	96(80.0)	10(10.4)	1	
住院时间(d)				
≤9	61(50.8)	4(6.6)	1	0.008
>9	59(49.2)	13(22.0)	4.4	
糖尿病				
有	5(4.2)	1(20.0)	1.5	NS
无	115(95.8)	16(13.9)	1	
肾功能衰竭				
有	13(10.8)	4(30.8)	2.8	NS
无	107(89.2)	13(12.2)	1	
休克				
有	14(11.7)	5(35.7)	3.8	0.02
无	106(88.3)	12(11.3)	1	
昏迷				
有	55(45.8)	5(9.1)	1	NS
无	65(54.2)	12(18.6)	2.4	
心脏病				
有	18(15.0)	3(16.6)	1.1	NS
无	102(85.0)	14(13.7)	1	
COPD				
有	22(18.3)	7(31.8)	3.0	0.002
无	98(81.7)	10(9.2)	1	

* 构成比; ** 每一项目中最低病死率组死亡危险相关性为 1; △ 按美国院内感染调查系统标准^[1]

检“金标准”相比,PSB、BAL 敏感性分别为 82%、92%,特异性分别为 89%、78%^[6]。所以采用按临床标准拟诊 VAP 后,先取气管内吸出物,再经纤支镜作 PSB、BAL 取样作定量培养的结果来诊断 VAP。本研究结果表明,年龄 > 45 岁、致命性基础疾病、先前使用抗生素、使用激素、住院日期超过 9 天、休克、COPD 史与病死率有显著相关性。两次多元回归分析表明先前使用抗生素是唯一影响 VAP 相关病死率的独立相关因素。提示发生 VAP 前使用抗生素可能对预后产生不良影响。但在逐步 logistic 回归分析中包括病原菌因素时,先前使用抗生素退出显著危险因素,这表明病死率增加与先前使用抗生素密切相关可能主要是由于抗生素的使用导致耐药菌产生。本研究中,未使用抗生素组致病菌多为抗生素敏感菌如大肠埃希菌、流感嗜血杆菌,而使用过抗生素组多为耐药菌如醋酸钙不动杆菌、MRSA、阴沟肠杆菌及铜绿假单胞菌引起,可能是抗生素抑制了敏感菌群生长,继之导致耐药菌的产生。Fagon 等^[8]也报道 31 例用过抗生素的 VAP 患者铜绿假单胞菌或阴沟肠杆菌感染率高(65% vs 19%, $P < 0.01$)提示抗生素使用对院内获得性肺炎病原菌种可能起决定性作用。

本研究中与 VAP 相关的死亡患者的 VAP 由多种耐药的革兰阴性杆菌、MRSA、白色念珠菌引起,其中醋酸钙不动杆菌占 47%(8/17)。相反其他对药物敏感菌引起的 VAP 预后较好,可以解释 VAP 患者病死率高与先前使用抗生素密切相关的原因。

抗生素治疗对病原菌种有很大的影响。通常 ICU 中大多数患者使用高效广谱抗生素,可能改变其病原菌种,导致气道定植菌,最终引起多种耐药菌、真菌感染^[9]。抗生素不仅改变了咽喉部、消化道的定植菌,同时也可能削弱了宿主对感染的免疫反应。上呼吸机的患者出现发热后,某些医生滥用抗生素,甚至预防用药,导致了耐药菌群的产生。我们同意 Johanson^[10]的观点,滥用抗生素价格昂贵,可引起不可避免的副作用,干扰了以后发生感染的病原菌正确诊断。本研究结果进一步表明这种用药方法与 VAP 病人病死率高有关,直接关系到引起 VAP 的

病原菌种。

因此我们认为有必要制订 ICU 感染中使用抗生素的特殊指征及在限制使用广谱抗生素基础上制订控制抗生素使用政策。我们支持一些学者^[7]的观点,危重病人使用抗生素,需由抗生素应用、控制感染经验丰富的感染科医生调查和制订抗生素使用计划。我院已开展了这方面的工作,并取得了一定的成效。我们的观点,避免使用不必要的抗生素是治疗上呼吸机患者首荐的方法之一。

参 考 文 献

- 1 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 1711-1725.
- 2 Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infection with gram-negative bacilli. The significance of colonization of tract. *Ann Intern Med*, 1972, 77: 701-706.
- 3 Emori CT, Culver DH, Horan TC, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control*, 1991, 19: 19-35.
- 4 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20: 199-203.
- 5 张秀珍, 主编. 当代细菌检验与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 326-330.
- 6 Chastre J, Fagon JY, Bomet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152: 231-240.
- 7 El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148: 1552-1557.
- 8 Fagon JY, Chastre J, Domar Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 139: 877-884.
- 9 Flaherty JP, Weinstein RA. Infection control and pneumonia prophylaxis strategies in the intensive care unit. *Semin Respir Infect*, 1990, 5: 191-203.
- 10 Johanson WG. Ventilator-associated pneumonia: light at the end of the tunnel. *Chest*, 1990, 97: 1026-1027.

(收稿日期 2002-07-08)

(本文编辑: 张林东)