

• 临床流行病学 •

肺机械通气患者醋酸钙不动杆菌引起的
呼吸机相关性肺炎危险因素的分析

周畔 陈恩国

【摘要】 目的 调查呼吸机相关性肺炎(VAP)患者醋酸钙不动杆菌感染的流行病学特点。方法 前瞻性临床研究分析邵逸夫医院重症监护病房 176 例连续性发生 VAP 的病原学诊断结果。分成醋酸钙不动杆菌组 and 对照组(其他致病菌),用多元 logistic 回归法分析醋酸钙不动杆菌引起 VAP 的危险因素。结果 醋酸钙不动杆菌组 26 例(26/176, 14.7%),对照组 150 例(85.2%)。统计学分析表明,头颅外伤($OR=4.20, 95\%CI: 2.72\sim 6.48$)、外科手术($OR=2.88, 95\%CI: 1.78\sim 4.66$)、成人呼吸窘迫征($OR=2.81, 95\%CI: 1.19\sim 6.64$)、大量肺误吸($OR=6.71, 95\%CI: 3.91\sim 11.50$)是患者并发醋酸钙不动杆菌 VAP 的高危因素。结论 使用呼吸机的患者感染醋酸钙不动杆菌引起 VAP, 其流行病学特点不同于其他致病菌, 高危因素可能是气道护理时的交叉感染。

【关键词】 肺炎; 肺机械通气; 病原菌; 危险因素

A prospective study on the risk factors of Acinetobacter baumannii bacteremia infection in incubated patients with nosocomial pneumonia ZHOU Pan, CHEN En-guo. Department of Pulmonary, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang, Hangzhou 310016, China

【Abstract】 Objective To study the epidemiology of Acinetobacter baumannii infection in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods** Prospective clinical study was carried out with 176 episodes of VAP with etiologic diagnosis being followed in two groups. **Results** Twenty-six episodes were caused by Acinetobacter baumannii and one hundred-fifty episodes were caused by "other" organisms. Using logistic regression analysis, the risk of VAP due to Acinetobacter baumannii was found to be high in patients with head trauma [odds ratio(OR) = 4.20, 95% confidence interval (CI): 2.72 to 6.48], surgery ($OR=2.88, 95\%CI: 1.78$ to 4.66), acute respiratory distress syndrome ($OR=2.81, 95\%CI: 1.19$ to 6.64), and large-volume pulmonary aspiration ($OR=6.71, 95\%CI: 3.91$ to 11.50). **Conclusions** Acinetobacter baumannii pulmonary infection in incubated patients had an epidemiological pattern that different from "other" organisms. Patients with high risk identified in our study might mark the existence of cross-infection during airway manipulation.

【Key words】 Pneumonia; Pulmonary ventilators; Bacteria; Risk factors

20 世纪初人们才发现醋酸钙不动杆菌是细菌成员之一,但人们一直认为它是一种条件致病菌。80 年代起醋酸钙不动杆菌感染流行,同时它已成为抗生素耐药菌之一,是一种院内感染重要致病菌,导致临床治疗失败。本研究前瞻性分析研究邵逸夫医院重症监护病房 176 例连续发生的呼吸机相关性肺炎(VAP)病原学诊断结果,采用多元回归分析法,比较醋酸钙不动杆菌和其他致病菌引起 VAP 的临床因素,探讨醋酸钙不动杆菌引起 VAP 的流行病学特点和危险因素。

对象与方法

1. 研究对象:为 1998 年 3 月至 2003 年 11 月连续收住重症监护病房(ICU)诊断为 VAP 的患者。

(1)入选标准:按 Johanson 等^[1]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 $\geq 38.3^{\circ}C$ 或 $< 35^{\circ}C$; 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 12 h 后作气管内吸出物或纤维支气管镜防污染毛刷、支气管肺泡灌洗液定量培养,且至少培养出 1 个以上阳性的病原菌, $QEA \geq 10^5$ cfu/ml 或 $PSB \geq 10^3$ cfu/ml 或 $BAL \geq 10^4$ cfu/ml。当收集的标本中分离到醋酸钙不动杆菌,并达到上述标准时,

诊断为醋酸钙不动杆菌引起的 VAP, 并归入到醋酸钙不动杆菌组, 其他致病菌则归入对照组。

超级肺部感染定义为反复发热, 血白细胞计数增高, 临床诊断 VAP 后感染症状和体征加重及胸部 X 线片上病灶有进展。

(2) 剔除标准: 未检测到阳性致病菌的患者。

为分析醋酸钙不动杆菌引起 VAP 的危险因素, 需记录下列自变量: 年龄、性别、入住 ICU 后最初 24 h 急性生理学 and 既往健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)^[2]、手术和创伤史、心脏病史、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)^[3]、肿瘤、糖尿病、头颅外伤、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、血液透析、大量肺误吸史、呼吸机期间持续昏迷时间、VAP 前呼吸机持续时间、激素使用、前抗生素使用、中心静脉管留置及流置时间、H₂-受体阻滞剂、硫糖铝使用。ARDS 诊断标准: ① 有发病的高危因素; ② 急性起病, 呼吸频率和 (或) 呼吸窘迫; ③ 低氧血症, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$); ④ 胸部 X 线检查两肺浸润阴影; ⑤ 肺毛细血管楔压 $\leq 18 \text{ mm Hg}$ 或临床上能除外心源性肺水肿。先前使用抗生素指 VAP 发生前 10 天内抗生素使用超过 48 h。大量肺误吸指临床上误吸入食物或胃内容物。

2. 微生物学检查: 首先用 JO5029 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, 充分镇静和肌松 (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 2 次丢弃, 平均获得 $45 \text{ ml} \pm 20 \text{ ml}$ 。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^[4]。判断下呼吸道病原菌标准^[5,6]: $\text{QEA} \geq 10^5 \text{ cfu/ml}$, $\text{PSB} \geq 10^3 \text{ cfu/ml}$, $\text{BAL} \geq 10^4 \text{ cfu/ml}$ 。

3. 统计学分析: 对两组变量结果进行单因素方差分析。所有检验方法显著性用双尾表示。正态分布的持续变量用 Student's *t* 检验, 非正态分布用 Wilcoxon's rank-sum 检验。分类变量用 χ^2 检验或 Fisher's Exact 检验。多因素分析采用 SPSS 统计软

件进行多元 logistic 回归分析。用 0.05 作为取舍自变量界限。用校正差异比值 (adjusted odds ratios) 和 95% 可信区间 (CI) 表示多元 logistic 回归分析结果。

结 果

研究期间 701 例患者需用呼吸机 48 h, 其中 206 例 (29.3%) 并发院内获得性肺炎。30 例 (14.6%) 因病原菌无法确定而剔除。根据病原学诊断结果分成两组。醋酸钙不动杆菌组 26 例, 平均年龄 70.5 岁 ± 11.6 岁, 男性 14 例, 女性 12 例; 对照组 150 例, 平均年龄 69.1 岁 ± 13.5 岁, 男 77 例, 女 73 例。超级肺部感染 18 例, 仅有 2 例分离出醋酸钙不动杆菌。醋酸钙不动杆菌组中 1 例血培养阳性, 3 例合并其他病原菌感染 (2 例铜绿假单胞菌, 1 例为金黄色葡萄球菌)。26 例患者中 17 例死亡在 ICU。9 例 (34.6%) 死于醋酸钙不动杆菌感染。药敏试验提示抗生素中只有泰能和舒巴坦钠-头孢哌钠对所有分离得到的醋酸钙不动杆菌株敏感。多数醋酸钙不动杆菌菌株对其他抗生素耐药, 5 株对喹诺酮类敏感, 2 株对多粘菌素敏感, 仅 1 株对丁胺卡那敏感。此外, 除 26 例并发醋酸钙不动杆菌呼吸机相关性肺炎外, 同期在 ICU 44 例非插管患者取得 78 份标本中检得多重耐药的醋酸钙不动杆菌 (气道分泌物 40 例, 导管例头 11, 创口分泌物 8 例, 尿液 8 例, 腹腔渗出液 3 例, 血标本 1 例, 其他部分 7 例)。

单因素分析显示醋酸钙不动杆菌引起的 VAP 的危险因素见表 1。两组病例在性别、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、APACHE II、心脏病史、COPD、肿瘤、糖尿病、呼吸机期间持续昏迷时间、先前抗生素使用、H₂-受体阻滞剂、硫糖铝使用无显著差异。进一步作多因素分析, 证明头颅外伤、外科手术、ARDS、大量肺误吸是发生醋酸钙不动杆菌 VAP 的高危因素 (表 2)。

讨 论

并发 VAP 的主要危险因素是呼吸机持续使用的时间, 先前使用抗生素, 尤其是先前使用高效广谱抗生素^[7]。多为内源性致病菌。而引起患者之间传播有关的危险因素主要是外源性致病菌的定植和感染。研究证明这些特殊致病菌感染的危险因素不仅有利于科研, 更重要的是有利于患者最初的治疗和预防。本研究分析表明醋酸钙不动杆菌 VAP 高危因素如头颅外伤、外科手术、ARDS 和大量肺误吸不同于前面报道的危险因素^[7], 而 VAP 常见的危险

因素两组相比差异无显著性($P>0.05$)^[7]。出于方法学方面的考虑,本研究在解释这些发现时,要说明下列几点。首先,这些高危因素并不是 VAP 中原因、结果的必然关系;其次本研究注重分析比较醋酸钙不动杆菌和其他致病菌引起的 VAP 危险因素的不同,而不是醋酸钙不动杆菌 VAP 的患病率。

表1 单因素分析醋酸钙不动杆菌 VAP 的相关因素

相关因素	对照组 (n=150)	醋酸钙 不动杆菌组 (n=26)	P 值
激素使用	57(38.0)	16(61.5)	<0.001
头颅外伤	25(16.7)	15(57.7)	<0.001
外科手术	17(11.3)	11(42.3)	<0.001
ARDS	5(3.3)	2(7.6)	0.055
血液透析	15(10.0)	6(23.1)	<0.001
大量肺误吸	7(4.7)	10(38.5)	<0.001
VAP 发生前平均上机时间(d,s)	4.3(5.2)	21.8(18~80)	0.001
中心静脉管留置	83(55.3)	21(80.8)	<0.001
中心静脉管留置(d,s)	8.5(8.2)	23.3(17~30)	0.001
H ₂ 受体阻滞剂	92(61.3)	19(73.0)	0.024
蔗糖铝	18(12.0)	8(30.7)	<0.001

注:除具体标明外,括号内数据为百分比(%),括号外数据为例数

表2 多因素分析醋酸钙不动杆菌 VAP 的相关因素

相关因素	OR 值(95%CI)	P 值
头颅外伤	4.20(2.72~6.48)	<0.001
外科手术	2.88(1.98~4.66)	<0.001
ARDS	2.81(1.19~6.64)	<0.001
大量肺误吸	6.71(3.91~11.50)	<0.001

醋酸钙不动杆菌易生长在潮湿的环境,是一种广泛存在非住院的健康成人皮肤、咽部的微生物。当患者收住 ICU 超过 1 周时,约 71% 病例肠道内醋酸钙不动杆菌定植,最常见的定植部位是呼吸道。感染源可能来自皮肤、冰块、人员接触、多种抗生素治疗、呼吸机循环道路的反复使用、血液透析,使用呼吸机的病例更易感染醋酸钙不动杆菌引起的院内感染^[8]。本研究多因素分析的高危因素多与气道分泌物增多,或常需人工护理如气管内吸痰的因素有关。我们假定这些危险因素在 ICU 中常见人工健康护理的指征,醋酸钙不动杆菌感染危险性的增加是因健康护理人员的接触、交叉感染所致。

本研究中,铜绿假单胞菌引起的 VAP 危险因

素(如先前的 COPD、气管插管>8 天、长期使用抗生素)在此并无重要作用^[9],且同时分离到醋酸钙不动杆菌和铜绿假单胞菌并不常见(2/31),支持了两种细菌获得的机制和危险因素不同的观察。此外,铜绿假单胞菌常为在超级肺部感染中分离到的致病菌,而且是反复发作的常见病因。但本研究中超级肺部感染中分离到的醋酸钙不动杆菌只占 15%。

总之,气管插管、使用呼吸机的患者,醋酸钙不动杆菌引起的 VAP 其流行病学形式不同于铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌等致病菌引起的 VAP。其高危病例的标志是气道护理时的交叉感染。因此 ICU 护理人员注意手部卫生、患者接触隔离,有助于控制多重耐药的醋酸钙不动杆菌的感染和传播。

参 考 文 献

- 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.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wanger DP, et al. APACHE II : a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13 : 818.
- 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.
- 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.
- 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.
- El - Ebiary M, Torres A, Gonzakz J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148 : 1552-1557.
- Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am Respir Crit Care Med*, 1998, 157 : 531-539.
- Cox TR, Roland WE, Dolan ME. Ventilator-related *Acinetobacter* outbreak in an intensive care unit. *Mil Med*, 1998, 163 : 389-391.
- Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 1994, 20 : 193-198.

(收稿日期: 2003-12-25)

(本文编辑: 张林东)