

双歧杆菌预防新生儿呼吸机相关性肺炎的效果

吴香兰, 马丽亚, 李月凤, 缪小佟, 吴丽娟

(深圳市宝安区妇幼保健院, 广东 深圳 518133)

[摘要] 目的 探讨阻断新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)胃-肺感染途径的方法,降低 VAP 发生率。方法 将机械通气新生儿随机分为 2 组,实验组(38 例)鼻饲双歧杆菌,对照组(43 例)不干预,前瞻性观察 2 组患儿 VAP 发生率、胃液 pH 值、胃细菌定植及其与 VAP 病原学的同源性等。结果 实验组和对照组 VAP 发生率分别为 13.16%(5/38)和 46.51%(20/43),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.52, P < 0.01$)。实验组 VAP 发生时间为机械通气第(5.40 ± 2.07)d,晚于对照组的(4.25 ± 1.00)d($t = 3.24, P < 0.01$)。第 7 天,实验组新生儿胃液 pH ≤ 3 的比率(84.21%)高于对照组(46.51%)($\chi^2 = 12.47, P < 0.01$);而胃细菌定植比率(31.58%)低于对照组(74.42%)($\chi^2 = 14.92, P < 0.01$)。实验组 VAP 病原菌与胃定植菌同源率(40.00%)低于对照组(75.00%)($\chi^2 = 8.00, P < 0.01$)。对 VAP 危险因素进行单因素分析,使用双歧杆菌及胃液 pH ≤ 3 是保护因素,胃内细菌定植是危险因素,OR 值及 95%CI 均有统计学意义。结论 双歧杆菌能降低新生儿胃液 pH 值,抑制胃内细菌定植,延迟 VAP 发生时间,有效降低早发性 VAP 的发生率。

[关键词] 呼吸机相关性肺炎;机械通气;新生儿;双歧杆菌;危险因素;病原菌;细菌定植;胃;医院感染

[中图分类号] R722.13⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)03-0170-05

Efficacy of *Bifidobacteria* on preventing ventilator-associated pneumonia in neonates

WU Xiang-lan, MA Li-ya, LI Yue-feng, MIAO Xiao-tong, WU Li-juan (Bao'an District of Shenzhen Maternity and Child Health Hospital, Shenzhen 518133, China)

[Abstract] **Objective** To explore the method that can block the infection route from stomach to lung so as to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) in neonates. **Methods** Neonates with mechanical ventilation were randomly divided into two groups, the experimental group (38 cases) were given *Bifidobacteria* by nasogastric feeding, control group (43 cases) were given nothing, prospective survey was performed on the incidence of VAP, gastric juice PH, gastric bacterial colonization, the homology between gastric bacterial colonization and VAP pathogen. **Results** The VAP incidence of experimental group and control group was 13.16 % (5/38) and 46.51 % (20/43) respectively, there was significant difference between two groups ($\chi^2 = 10.52, P < 0.01$). The onset time of VAP in experimental group (5.4 ± 2.07d) was later than that of control group (4.25 ± 1.00d) ($t = 3.24, P < 0.01$). The ratio of experimental group that gastric juice dropped to pH ≤ 3 was higher than that of control group (46.51%) ($\chi^2 = 12.47, P < 0.01$); and the ratio of gastric bacterial colonization in experimental group (31.58%) was lower than that in control group (74.42%) ($\chi^2 = 14.42, P < 0.01$). The homology ratio between VAP pathogen and colonization bacteria in experimental group (40.00%) was lower than that in control group (75.00%) ($\chi^2 = 8.00, P < 0.01$). The univariate analysis of risk factors showed that *Bifidobacterium* use and gastric bacteria juice PH ≤ 3 were protective factors, but gastric bacterial colonization was the risk factor. OR and 95% CI were statistically significant. **Conclusion** *Bifidobacterium* can reduce gastric juice PH of neonates and inhibit gastric bacterial colonization. The onset time of VAP can be delayed, the incidence of early-onset of VAP can be reduced effectively.

[Key words] ventilator-associated pneumonia; mechanical ventilation; neonate; *Bifidobacterium*; risk factor;

[收稿日期] 2010-12-20

[基金项目] 深圳市宝安区科技计划项目(2008148)

[作者简介] 吴香兰(1965-),女(朝鲜族),吉林省吉林市人,副主任医师,主要从事新生儿感染控制研究。

[通讯作者] 吴香兰 E-mail: szwuxl2008@sina.com

pathogen; bacterial colonization, stomach; nosocomial infection

[Chin Infect Control, 2011, 10(3): 170-174]

随着围产医学的发展,存活未成熟儿胎龄越来越小,机械通气技术在新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)的应用日益增多,呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)也随之成为医院感染控制的重点和难点^[1-2]。VAP的发病机制非常复杂,危险因素也很多,我们采取了综合的预防措施,但是对于内源性感染仍难以控制。为此,我们开展本研究,探讨进一步降低内源性 VAP 发生率的有效方法。

1 资料与方法

1.1 临床病例选择 选择 2009 年 1 月—2010 年 11 月,在出生 24 h 内进行气管插管机械通气、基础疾病无感染的新生儿。

1.2 实验方法 将入选病例随机分为 2 组,即实验组:机械通气第 2 天起(足 24 h)补充双歧杆菌单一活菌制剂(丽珠肠乐:冻干粉 2℃~8℃避光保存) 0.5 亿个/d,分 2 次给药,连用 7 d;对照组:除不给丽珠肠乐外,其余均不干预。对 2 组进行同步、随机对照的前瞻性观察。

1.3 观察内容 机械通气第 1、3、5、7 天喂奶前的胃液 pH 值、胃定植菌。若发生 VAP 即同时送痰及

胃液培养,鉴定细菌并比较其药敏表型,以判断细菌的同源性。

1.4 采样方法 (1)胃液标本:用一次性无菌注射器在喂奶前 30 min 内(每天定时鼻饲,胃液将随之被稀释, pH 值增高)经胃管取胃液标本;(2)痰标本:经气管导管取下呼吸道分泌物置无菌容器中送检。

1.5 VAP 诊断标准 参照《实用新生儿学》^[3]、《医院感染诊断标准(试行)》^[4]及《临床医院感染学》^[5]进行诊断。

1.6 主要仪器与试剂 采用美国 DADE BEH-RING、MicroScan-Walkaway 40 全自动细菌分析仪进行细菌鉴定和药敏试验;pH 值测试,采用上海三爱思试剂有限公司的 pH 试纸。

1.7 统计学分析 应用 SPSS12.0 软件进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验和 *t* 检验,危险因素行单因素分析。

2 结果

2.1 病例基本情况及可比性 观察的 81 例患儿中,实验组 38 例,对照组 43 例。2 组患儿胎龄、体重、性别、基础疾病、预防使用抗菌药物持续时间及种类等,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 病例基本情况(例)

Table 1 Basic conditions of patients (case)

观察项目	实验组(<i>n</i> = 38)	对照组(<i>n</i> = 43)	χ^2	<i>P</i>
胎龄				
早产儿(含极低体重儿)	28(17)	31(19)	0.03	>0.05
足月儿	10	12	(0.00)	
体重				
低出生体重(含极低体重)	27(10)	29(10)	0.12	>0.05
足月正常出生体重	11	14	(0.10)	
性别				
男	31	31	1.01	>0.05
女	7	12		
基础疾病				
呼吸系统疾病	34	41	1.02	>0.05
中枢神经系统疾病	4	2		
预防使用抗菌药物种类				
第三代头孢菌素	15	18	0.05	>0.05
其他抗菌药物	23	25		
预防使用抗菌药物持续时间				
<7 d	20	18	0.94	>0.05
≥7 d	18	25		

早产儿:胎龄<37周;低出生体重:出生体重<2 500 g;极低体重儿:胎龄<32周,出生体重<1 500 g

2.2 调查结果分析

2.2.1 VAP 发生率 81 例患儿中发生 VAP 25 例,其中实验组 5 例,对照组 20 例;实验组 VAP 发生率(13.16%)明显低于对照组(46.51%),差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.2.2 胃液 pH 值与胃定植菌 实验组新生儿第

3 天、第 5 天与第 7 天的胃液 pH 值 ≤ 3 的比率分别为 42.11%、68.42%、84.21%,均高于对照组(分别为 13.95%、20.93%、41.51%);同时其第 5 天与第 7 天胃细菌定植比率(分别为 39.47%、31.58%)低于对照组(分别为 72.09%、74.42%),上述比较之差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),详见表 2。

表 2 观察结果分析(例)
Table 2 Surveyed result analysis(case)

观察项目	实验组(n=38)	对照组(n=43)	χ^2	P
发生 VAP				
是	5	20	10.52	<0.01
否	33	23		
胃液 pH 值 ≤ 3				
第 3 天				
是	16	6	8.08	<0.01
否	22	37		
第 5 天				
是	26	9	18.54	<0.01
否	12	34		
第 7 天				
是	32	20	12.47	<0.01
否	6	23		
胃定植细菌				
第 3 天				
有	8	16	2.53	>0.05
无	30	27		
第 5 天				
有	15	31	8.75	<0.01
无	23	12		
第 7 天				
有	12	32	14.92	<0.01
无	26	11		
VAP 病原菌与胃内同种定植菌疑似同源				
是	2	15	8.00	<0.01
否	3	5		

2.2.3 持续通气时间及 VAP 发生时间 实验组机械通气时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其 VAP 发生时间晚于对照组,差异亦有统计学意义($P < 0.01$),详见表 3。

2.2.4 VAP 病原菌 肠杆菌科细菌达 56.00% (14/25)。病原菌分离居前 3 位者依次为肺炎克雷伯菌(11 株)、大肠埃希菌(3 株)、铜绿假单胞菌(3 株)。25 例发生 VAP 者中,与胃定植菌疑似同源率为 68.00%,对照组同源率(75.00%)显著高于实验组(40.00%)($P < 0.01$),详见表 2。

2.2.5 单因素分析 实验组 VAP 发生率低于对照组;机械通气第 5 天与第 7 天,胃液 pH 值 ≤ 3 者 VAP 发生率均低于 pH 值 > 3 者,差异均有统计学意义,为保护性因素(其中有 8 例随着 pH 值下降至

≤ 3 以后,胃定植菌转为阴性)。而第 5 天、第 7 天胃内细菌定植者 VAP 发生率均高于无细菌定植者,差异均有统计学意义,为危险因素。第 3 天胃液 pH 值及胃细菌定植情况,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。抗菌药物持续时间及种类无影响,详见表 4。

表 3 持续机械通气时间与 VAP 的发生时间
Table 3 Duration of mechanical ventilation and onset time of VAP

组别	机械通气持续时间(d)	发生 VAP 的时间(d)
实验组(n=38)	3.68 ± 0.63	5.40 ± 2.07
对照组(n=43)	4.11 ± 1.05	4.25 ± 1.00
t	2.20	3.24
P	<0.05	<0.01

表 4 VAP 的单因素分析
Table 4 Univariate analysis of VAP

影响因素	VAP 组 (n=25, 例)	非 VAP 组 (n=56, 例)	VAP 发生率 (%)	OR	95%CI	χ^2	P
给予双歧杆菌							
是	5	33	13.16	0.17	0.06~0.50	10.39	<0.01
否	20	23	46.51				
胃液 pH 值							
第 3 天							
pH \leq 3	5	17	22.73	0.57	0.18~1.78	0.93	>0.05
pH>3	20	39	33.90				
第 5 天							
pH \leq 3	6	29	17.14	0.29	0.10~0.83	5.37	<0.05
pH>3	19	27	41.30				
第 7 天							
pH \leq 3	9	34	20.93	0.36	0.14~0.96	4.19	<0.05
pH>3	16	22	42.11				
胃细菌定植							
第 3 天							
有	9	16	36.00	1.41	0.51~3.84	0.44	>0.05
无	16	40	28.57				
第 5 天							
有	19	27	41.30	3.40	1.21~9.58	5.37	<0.05
无	6	29	17.14				
第 7 天							
有	20	24	45.45	5.33	1.84~15.47	9.49	<0.01
无	5	32	13.51				
持续使用抗菌药物时间							
<7 d	14	30	31.82	1.10	0.42~2.86	0.04	>0.05
\geq 7 d	11	26	29.73				
预防使用抗菌药物种类							
第三代头孢菌素	5	15	25.00	0.68	0.22~2.15	0.42	>0.05
其他抗菌药物	20	41	32.79				

3 讨论

研究结果显示,实验组 VAP 发生时间晚于对照组,其 VAP 发生率也显著低于对照组;根据药敏表型初步判断(在后续研究中进行分子生物学分型)病原菌与胃定植菌同源率也显著低于对照组。提示使用双歧杆菌制剂有助于减少胃定植菌及其移位,能延迟 VAP 的发生时间,降低早发性 VAP 的发生率。因对照组 VAP 发生率显著高于实验组,导致撤机困难,从而使机械通气持续时间略长于实验组。对 VAP 危险因素进行单因素分析发现,使用双歧杆菌及胃液 pH 值 \leq 3,为保护性因素;而胃细菌定植为危险因素。VAP 病例第 3 天的胃液 pH 值及胃定植菌与未发病者差异无统计学意义,可能与活菌定植时间短,数量不足,尚未引起胃液 pH 变化,以及新生儿早期胃肠道细菌侵入少有关。

本组 VAP 病原菌中,肠杆菌科细菌占 56.00%,

主要为肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌,与胃定植菌同源率为 68.00%,提示以内源性感染为主。张庆玲等^[6]研究证实,下呼吸道 G⁻ 菌 20%~40%源于胃,提出胃定植菌是 VAP 病原菌主要来源之一,并有很高的同源性^[7]。笔者曾调查本院新生儿科医院感染病原菌中 G⁻ 菌占 61.3%(80.9%为下呼吸道感染),其中 47.7%为肠杆菌科细菌^[8]。有学者发现胃液 pH 值和胃内细菌有着直接的关系:当 pH<2 时,65%的患者胃内保持无菌状态;当 pH>4 时,则有至少 60%的患者胃内有 G⁻ 菌存在,多种因素可使机械通气患者的胃液 pH 升高,使胃内定植菌和 VAP 发生的危险性相应增加^[9]。也有学者发现胃液 pH 值与 VAP 发生呈直线相关,pH<3.4 时 VAP 发生率为 40.6%,pH>5.0 时则达 69.2%^[10]。

机械通气新生儿需经鼻饲胃肠道营养,胃管减弱了食管下端括约肌功能,增加胃食管反流机会;同时,新生儿出生时胃酸分泌不足,细菌易于胃内定植,而气管插管破坏了呼吸道黏膜屏障,为肠道细菌

经胃一下呼吸道移位创造了条件。

胎儿肠道内无细菌,新生儿出生后,细菌很快侵入胃肠道。其定植特点及免疫功能不完善,是造成新生儿期细菌移位的重要原因。新生儿早期细菌移位是一种普遍存在的现象,生理情况下呈现为“一过性”,程度较轻,持续时间短,在免疫功能不受影响时不引起机体发病。如果受外来因素影响,如:不合理应用抗菌药物及免疫抑制剂、早产或疾病等,可降低免疫功能,促发细菌移位而引起内源性感染^[11]。20 世纪 80 年代,Wells 等^[12]发现新生儿早期细菌移位与肠道厌氧菌数量不足有关,厌氧菌在抑制细菌移位中起重要作用。Berg 等^[13]也发现肠道厌氧菌有对抗细菌移位作用。新生儿早期细菌移位主要来自肠道定植菌,移位能力依次为: G^- 肠杆菌(主要是兼性厌氧菌) $>$ 革兰阳性(G^+)球菌 $>$ 厌氧菌^[14]。Duffy 等^[15]发现添加双歧杆菌制剂的乳鼠不发生细菌移位;Locascio 等^[16]也发现,口服双歧杆菌制剂的新生鼠细菌移位发生率降低。

双歧杆菌在人肠道正常菌群中约占 99%,而肠道其他常见菌占 0.1%~1%^[14]。双歧杆菌对人体具有生物拮抗作用(生物屏障、产生有机酸降低胃肠道 pH 值、促进肠蠕动、产生抗菌物质等)、营养作用、免疫作用(刺激干扰素的产生、促进 SIgA 和免疫球蛋白分泌、抗肿瘤),抑制内毒素释放等重要生理功能。它是人体肠道内压倒多数的有益菌,是唯一不产生内毒素和外毒素的无致病性菌株^[17],目前尚无引起医源性感染的报道。双歧杆菌是一种较为安全且临床应用广泛的益生菌制剂,近年来也常用于新生儿腹泻及高胆红素血症的防治中。

我们可以利用双歧杆菌的生物作用,间接阻断胃一下呼吸道的感染途径,有效预防内源性 VAP^[18]。本研究通过降低新生儿胃液 pH 值,抑制胃内细菌定植,延迟 VAP 发生时间,降低了早发性 VAP 发生率。因此,在做好综合预防措施的基础上,尽早给机械通气新生儿补充双歧杆菌有助于预防 VAP,此措施简便易行,易于推广。

[参 考 文 献]

- [1] 吴香兰,陈朝红,张印兰,等. 手卫生在呼吸机相关肺炎预防中的作用[J]. 中国感染控制杂志,2009,8(1):18-20.
- [2] 周小光,肖昕,农绍汉,等. 新生儿机械通气治疗学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2004:223-232.
- [3] 金汉珍,黄德珉,官希吉,等. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:384.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. 北京,2001.
- [5] 徐秀华. 临床医院感染学[M]. 修订版. 长沙:湖南科学技术出版社,2005:377-384.
- [6] 张庆玲,刘明华,王仙园,等. 呼吸机相关性肺炎的预防和治疗[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(8):958-960.
- [7] 张庆玲,刘明华,刘玉馥,等. 呼吸机相关性肺炎胃源致病因子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(1):38-41.
- [8] 吴香兰,陈朝红,李月凤,等. 6395 例住院新生儿医院感染情况调查[J]. 中华临床感染病杂志,2008,1(5):271-273.
- [9] 余巍巍. 重症监护室呼吸机相关肺炎预防研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2010,1(9):101-103.
- [10] 王炜,左泽兰. 呼吸机相关性肺炎胃肺逆行感染途径的研究现状[J]. 护士进修杂志,2007,22(3):209-211.
- [11] 张琳,梁庆红,黄丽华,等. 新生乳鼠细菌移位与影响因素研究[J]. 临床儿科杂志,2007,25(12):1025-1029.
- [12] Wells C L, Maddaus M A, Reynolds C M, *et al.* Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria[J]. Infect Immun, 1987, 55(11):2689-2694.
- [13] Berg R P, Owens W E. Inhibition of translocation of viable *Escherichia coli* from gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism [J]. Infect Immun, 1979, 25(3):820-827.
- [14] 张琳,梁庆红. 新生儿肠道细菌移位现象剖析[J]. 临床儿科杂志,2006,24(4):333-335.
- [15] Duffy L C, Zielezny M A, Reipenhoff-Talty M, *et al.* Reduction of virus shedding by *B. bifidum* in experimentally induced MRV infection[J]. Dig Dis Sci, 1994, 39(11):2334-2340.
- [16] Locascio M, Hplgado A P, Perdigon G, *et al.* Insolation from human infants and challenge studies in mice[J]. Can J Microbiol, 2001, 47(11):1048-1052.
- [17] 区惠红,杨琳琳. 双歧杆菌对新生儿食道 pH 值的影响及临床意义[J]. 现代医院,2007, 7(7):30-31.
- [18] 吴香兰,缪小佟,马丽亚,等. 新生儿呼吸机相关肺炎与肠道微生态[J]. 中国微生态学杂志,2009, 21(7):670-671.

欢 迎 订 阅

欢 迎 赐 稿