

抗菌药物阶梯疗法对极低出生体质量儿院内感染的疗效分析^{*}

李宛卫¹, 宋 瑶¹, 马 娟¹, 吴 芳¹, 陈 晟², 赵锦宁¹, 史 源¹, 胡章雪^{1△} (1. 第三军医大学第三附属医院儿科, 重庆 400042; 2. 第三军医大学军事预防医学院, 重庆 400038)

【摘要】 目的 统计第三军医大学第三附属医院极低出生体质量儿(VLBWI)的抗菌药物使用情况,以及院内感染发生率、转归、抗菌药物使用相关并发症,分析抗菌药物阶梯疗法对 VLBWI 院内感染的防治效果,指导临床正确使用抗菌药物,从而减少院内感染发生率。**方法** 选择 96 例第三军医大学第三附属医院新生儿重症监护病房收治的 VLBWI,抗菌药物降阶梯治疗为治疗组(20 例重症患儿),升阶梯治疗为对照组(43 例轻症患儿),回顾性调查两组患儿的临床资料,记录出生时胎龄、性别、体质量、母孕期状况、抗菌药物使用情况、院内感染发生情况、住院时间、总费用、抗菌药物使用相关并发症、转归等。**结果** 96 例 VLBWI 入院时感染者 83 例(发生率 86.45%),合并胎膜早破者感染发生率 96.15%,机械通气者感染发生率 95.65%,Apgar 评分低者感染发生率 90.63%。治疗组院内感染 4 例(20%),对照组院内感染 4 例(9.3%)($P>0.05$);上机时间治疗组(平均 6.65 d)于对照组(平均 5.07 d),住院时间治疗组(平均 31.9 d)于对照组(平均 27.37 d),住院费用治疗组(平均 57 911 元)于对照组(平均 46 443 元),差异均无统计学意义($P>0.05$);抗菌药物使用相关并发症(真菌感染)治疗组 4 例(发生率 20%),对照组 3 例(发生率 6.98%)($P>0.05$),而肝肾损害、腹泻等无发生;治疗组死亡 5 例(病死率 25%),对照组死亡 8 例(病死率 18.6%)($P>0.05$)。**结论** VLBWI 感染发生率较高,感染进展迅速,主要为肺部感染,胎膜早破、机械通气、Apgar 评分低等是 VLBWI 感染的主要因素,早期使用降阶梯疗法可显著阻断重症患儿病情进展,挽救生命,缩短住院时间,提高成本效益比,而且不会显著增加院内感染率及抗菌药物使用相关并发症(真菌感染)发生率。

【关键词】 抗菌药物阶梯疗法; 极低出生体质量儿; 院内感染; 治疗效果
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)14-1987-03

Analysis on effect of antibacterial agent ladder therapy for treating nosocomial infections in very low birth weight infants^{*} LI Wan-wei¹, SONG Yao¹, MA Juan¹, WU Fang¹, CHEN Sheng², ZHAO Jin-ning¹, SHI Yuan¹, HU Zhang-xue^{1△} (1. Department of Pediatrics, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Objective To conduct the statistics on the use of antibacterial agents in very low birth weight infant(VLBWI), the incidence of nosocomial infections, outcomes and the complications related to the use of antibacterial agents, to analyze of the control effect of the antibacterial agent ladder therapy on nosocomial infections in VLBWI for guiding correctly using antibacterial agents in clinic, thus reducing the incidence of nosocomial infections. **Methods** 96 cases of VLBWI treated in NICU of the third affiliated hospital of Third Military Medical University were selected. The antibacterial agent down-regulating therapy served as the treatment group (20 severe cases) and the antibacterial agent up-regulating therapy as the control group (43 mild cases). The clinical data in these two groups were retrospectively investigated. The gestational age, sex, body weight, the maternal condition during pregnancy, use situation of antibacterial agents, occurrence situation of nosocomial infections, length of hospital stay, total cost and antibacterial agent use related complications and outcomes were recorded. **Results** Among 96 cases of VLBWI, 83 cases (86.45%) had infection at admission to hospital. The infection occurrence rate in VLBWI complicating premature rupture of membranes was 96.15%, which in using mechanical ventilation was 95.65% and which in low Apgar score was 90.63%. The treatment group had 4 cases (20%) of nosocomial infection and the control group also had 4 cases (9.3%) of nosocomial infection ($P>0.05$). The use time of mechanical ventilation was mean 6.65 d in the treatment group and mean 5.07 d in the control group, the length of hospital stay was mean 31.9 d in the treatment group and mean 27.37 d in the control group, the total cost was average 57 911 Yuan in the treatment group and average 46 443 Yuan in the control group ($P>0.05$). The antibacterial agent use related complication: 4 cases (20%) in the treatment group were fungal infection and 3 cases (6.98%) in the control group ($P>0.05$), no liver and kidney damage and diarrhea occurred. 5 cases (25%) in the treatment group died and 8 cases (18.6%) in the control group died

^{*} 基金项目:全军医学科技青年培育项目(13QNPI19)。
作者简介:李宛卫,女,硕士研究生,主要从事儿科工作。 △ 通讯作者, E-mail: huzxl@163.com。

($P>0.05$)。 **Conclusion** VLBWI have higher incidence of infection, infection progresses rapidly, which is mainly lung infection, premature rupture of membranes, mechanical ventilation, low Apgar score, etc. are the main factors of VLBWI infections, early using the antibacterial agent down-regulating therapy can significantly interrupt the severe illness progress, saves lives, shortens the length of hospital stay, improves the cost-effectiveness ratio, and will not significantly increase the nosocomial infection rate and the incidence of antibacterial agent use related complications (fungal infection).

【Key words】 antibacterial agent ladder therapy; very low birth weight infant; nosocomial infection; treatment effect

极低出生体质量儿(VLBWI)由于各器官发育不成熟,免疫功能发育不完善,体质量小,在出生后的不同时期会出现不同的并发症,病死率极高。其中呼吸窘迫综合征、新生儿感染等是 VLBWI 的常见问题。因此如何管理好 VLBWI,特别是如何早期控制感染对降低其病死率及致残率,提高生存质量至关重要。初始抗菌药物选用是否合理会导致不良后果,而合理、有效地选用抗菌药物是控制新生儿感染的关键。抗菌药物阶梯疗法是近年来针对急重症患者细菌感染合理使用抗菌药物的用药策略^[1]。本文对第三军医大学第三附属医院 2013 年 6 月至 2014 年 5 月收治的 96 例 VLBWI 使用抗菌药物情况及院内感染发生率、转归、抗菌药物使用相关并发症等进行分组比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2014 年 5 月 96 例第三军医大学第三附属医院新生儿重症监护病房收治的 VLBWI。其中男 48 例,女 48 例。再选取其中诊断为重症感染的 20 例患儿(治疗组)和诊断为普通感染的 43 例患儿(对照组)为主要观察对象,重症感染包括败血症、化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎和重症肺炎,该组患儿生后 Apgar 评分低,给予呼吸机辅助呼吸,且入院时血感染指标白细胞计数在 $10\times10^9/L$ 以下和 $25\times10^9/L$ 以上。普通感染包括普通肺炎及轻症坏死性小肠结肠炎,该组患儿生后 Apgar 评分基本正常,未给予呼吸机支持或仅给予无创呼吸机支持,入院时血感染指标白细胞数值 $(1\sim2)\times10^9/L$ 。败血症诊断标准参照 2003 年昆明会议《新生儿败血症诊疗方案》;化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、肺炎诊断标准参照第 4 版《实用新生儿学》。

1.2 方法 治疗组(20 例)按照抗菌药物使用等级,首先使用广谱抗菌药物控制感染,病情稳定或获得微生物培养结果后再换用敏感的窄谱抗菌药物治疗为降阶梯治疗,本文选取的 20 例重症感染患儿为降阶梯治疗;对照组(43 例)首先按照经验使用窄谱抗菌药物,待获得微生物培养结果或感染控制不佳后再换用更广谱抗菌药物治疗为升阶梯疗法,43 例普通感染患儿为升阶梯治疗。回顾性调查两组患儿的临床资料,记录出生时胎龄、性别、体质量、母孕期状况、抗菌药物使用情况、院内感染发生情况、感染特征、住院时间、总费用、感染指标控制情况、抗菌药物使用相关并发症、转归等。

1.3 疗效评价标准 依据《抗生素临床研究指导原则》,以治愈、显效、进步、无效进行评定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 96 例住院患儿一般情况分析 96 例患儿入院时感染者

83 例(发生率 86.45%),未感染者 13 例(发生率 13.55%)。其中合并产前高危因素中,胎膜早破 26 例(占 27.08%);产前子痫 22 例(占 22.91%);多胎妊娠 13 例(占 13.54%);妊娠胆汁淤积症 6 例(占 6.25%);妊娠糖尿病 5 例(占 5.21%);前置胎盘患 4 例(占 4.17%)。其中 26 例合并有胎膜早破者有感染 25 例(发生率 96.15%);46 例机械通气者有感染 44 例(发生率 95.65%),且均为肺部感染;32 例 Apgar 评分低者有感染 29 例(90.63%)。

2.2 两组患儿院内感染发生情况比较 治疗组院内感染 4 例(发生率 20%),均为呼吸机相关性肺炎,痰培养 2 例为鲍曼不动杆菌,1 例为金黄色葡萄球菌,1 例为葡萄球菌。对照组院内感染 4 例(9.3%),2 例为呼吸机相关性肺炎,2 例为导管感染,其中痰培养和导管培养各有 1 例为鲍曼不动杆菌,另 1 例痰培养为溶血性葡萄球菌,导管培养为放射根培菌。两组院内感染发生比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患儿上机时间、总住院时间、住院费用比较 两组上机时间、总住院时间、住院费用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组上机时间、总住院时间、住院费用比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	上机时间(d)	总住院时间(d)	住院费用(元)
治疗组	20	6.65±3.9	31.9±23.1	57 911±32 690
对照组	43	5.07±4.8	27.37±21.5	46 443±26 709

2.4 两组患儿抗菌药物使用相关并发症比较 抗菌药物使用最常见并发症包括:抗菌药物相关性腹泻、真菌感染及肝肾功损害等。治疗组和对照组未发现明显抗菌药物相关性腹泻患儿,且使用抗菌药物后无肝肾功损害病例。而真菌感染治疗组 4 例(20%),对照组 3 例(6.98%),两组真菌感染发生比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 两组患儿转归比较 住院期间治疗组治愈 7 例,显效 6 例,进步 2 例,总有效 15 例(80%),死亡 5 例(20%,其中 4 例为放弃治疗后死亡)。对照组治愈 15 例,显效 6 例,进步 14 例,总有效 35 例(84.4%),死亡 8 例(18.6%,其中 6 例为放弃治疗后死亡)。两组病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

VLBWI 是指出生体质量为 1 000~1 499 g 的新生儿,我国 VLBWI 的发生率约为 0.7%。本研究结果显示,胎膜早破(26/96,27.08%)是导致 VLBWI 的高危因素,其次为产前子痫、多胎妊娠等,而胎膜早破又是引起新生儿感染的重要高危因素,所以新生儿感染是 VLBWI 常见的并发症。VLBWI 由于其解剖生理特点,各器官结构发育不完善,功能发育不成熟,特别是免疫功能发育不成熟,且体质量轻,离开母体后需适应

外界环境而将出现一系列病理生理变化,极易发生各种并发症,且容易出现病情发展快,病死率高。胎龄越小,体质量越低,并发症发生率就越高^[2]。呼吸窘迫综合征、新生儿感染、血糖异常、颅内出血、呼吸暂停、病理性黄疸等为 VLBWI 的常见问题。近年来,国外 VLBWI 存活率达 93%~98%,国内文献报道,体质量 1 000~1 500 g 的早产儿存活率为 89.5%。呼吸窘迫综合征、新生儿感染是死亡的重要原因^[3]。

感染性疾病是新生儿期重要疾病之一,也是引起新生儿死亡的主要原因。目前我国感染性疾病的发生率及病死率仍占新生儿疾病首位。细菌和病毒是最常见的病原体。对于 VLBWI,由于其先天免疫功能发育不完善、抵抗力差,一旦细菌感染后,容易入血,引起脓毒血症或败血症,致病情进展迅速,出现感染性休克、弥漫性血管内凝血、多器官功能衰竭等一系列严重并发症,甚至导致死亡。重症感染 VLBWI 救治成功的关键在于,面对危重 VLBWI 的严重细菌感染,应在早期清除致病菌,减轻中毒症状,控制感染蔓延,阻断疾病进展。是否选用恰当的抗菌药物往往对感染患儿的预后起着决定作用。

第 21 届急诊医学及加强监护国际研讨会以及第 22 届国际化疗会议上,有专家提出了抗菌药物选择的降阶梯疗法。该疗法彻底打破传统观念,并以大量实践证明了降阶梯疗法策略中抗菌药物选择的合理性和重要性,为严重细菌感染治疗提供了最佳方案。降阶梯疗法策略由 2 个阶段组成:(1)广谱抗菌药物的经验性治疗;(2)降级使用相对窄谱的抗菌药物,即为了最大限度地保证抗感染治疗效果,根据微生物学检查和药敏结果,调整相对窄谱、具有针对性的抗菌药物种类^[4]。Kollef 等^[5]报道,针对严重细菌感染,若一开始选用的抗菌药物不恰当,即使换为致病菌敏感的抗菌药物,对患者生存率的提高也没有用处。近年临床实践证明,采用降阶梯治疗对小儿重症肺炎疗效好,不仅能避免长期使用广谱抗菌药物所产生的不良反应,还能提高治疗效果^[6]。唐建平^[7]针对新生儿预防呼吸机相关性肺炎进行了抗菌药物降阶梯疗法,研究表明,抗菌药物降阶梯疗法对 VAP 具有良好疗效。苗萍^[8]在研究中也证实了小儿重症肺炎采用抗菌药物降阶梯治疗取得较好的治疗效果。

根据临床经验,重症感染患儿的病死率、上机时间、住院时间、住院费用均明显高于轻症感染患儿。本研究中发现,治疗组的重症患儿采用抗菌药物降阶梯治疗,治疗有效率达到 80.0%,病死率 20.0%,相对于对照组的轻症感染患儿,治疗后两组患儿的病死率差异无统计学意义($P>0.05$),也就是说采取重拳出击、一步到位的降阶梯治疗降低了重症感染患儿的病死率。同时上机时间、住院时间和住院费用相对于对照组比较差异也均无统计学意义($P>0.05$),这充分说明抗菌药物降阶梯治疗的优越性,既可以缩短重症感染患儿的上机时间、住院时间和节省住院费用,在一定程度上减少了患儿的致残率,提高患儿的生存质量。

本研究表明,治疗组(采用抗菌药物降阶梯治疗)与对照组(采用抗菌药物升阶梯治疗)中,未发现抗菌药物相关性腹泻病例,可能与患儿常规使用益生菌调节肠道菌群有关。也均未发现抗菌药物的不良反应(如肝肾损害等)。比较两组患儿的院内感染及真菌感染发生率,发现两组患儿院内感染及真菌感染发生率差异无统计学意义($P>0.05$),也就是说降阶梯治

疗并不会增加院内感染率和真菌感染发生率。而且在治疗组中由于缩短了广谱抗菌药物的使用时间,从而减少了耐药性的产生。

传统采用抗菌药物升阶梯治疗,首先采用窄谱抗菌药物进行治疗,但当病情加重或者毫无改善时,变更为高级抗菌药物,当病情未见改善或有所加重时再更换为高级抗菌药物。此种疗法因不能及时、有效地控制感染,导致机体代谢紊乱,病情加重,免疫功能逐渐下降,炎症反应加重^[9]。而抗菌药物降阶梯治疗策略是初始使用广谱抗菌药物经验性治疗,然后,根据病原学结果调整经验治疗策略,从而有针对性地使用抗菌药物进行治疗。本研究结果显示,其不仅能降低重症感染患儿病死率,亦减少重症感染患儿上机时间、总住院时间,且不增加院内感染率,优化成本效益比,从而降低住院费用,减轻患儿家属的经济负担。随着广泛使用抗菌药物,耐药菌株数量增加、交叉感染出现,因此,初始阶段采用广谱抗菌药物不但可以防止产生耐药性,还能够提高重症感染患者的存活率^[10],由此可见,采用抗感染降阶梯治疗对于重症感染患者应是最佳的治疗策略。

综上所述,合理使用抗菌药物,加强 VLBWI 出生后早期的感染控制,消除致病菌,阻断感染病程进展,提高生存率;同时应减少对患儿的侵入性操作,加强围生期保健,预防新生儿感染,降低早产发生率。

参考文献

[1] 王辰,代华平.临床呼吸病学[M].北京:科学技术文献出版社,2009:67.

[2] 张文英,顾敏贞.极低出生体重儿 50 例临床分析[J].中国医药,2013,3(22):177.

[3] 陈惠金.实用新生儿学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2004:200-202.

[4] Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a deescalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU[J]. Chest, 2002, 122(6): 2183-2196.

[5] Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infection: a risk factor for hospital mortality among critically ill patient[J]. Chest, 1999, 115(2):462.

[6] 李萍. 抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2014, 34(18): 113-114.

[7] 唐建平, 郑莉, 陈东晓, 等. 新生儿呼吸机相关肺炎抗生素降阶梯治疗的疗效观察[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2003, 9(5): 431.

[8] 苗萍. 抗生素降阶梯治疗小儿重症肺炎的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2014, 9(10): 162-163.

[9] 温海鸿, 李庆忠. PICU 中应用抗生素治疗新进展—降阶梯疗法[J]. 海南医学, 2004, 15(6): 105-106.

[10] 易冬玲, 陈东风. 抗菌药物降阶梯治疗特点及临床应用[J]. 重庆医学, 2011, 40(21): 2062-2164.