

论著 · 临床研究

益生菌对机械通气新生儿呼吸道 致病菌定植的影响

李学超 王建忠 刘元辉

(秦皇岛市妇幼保健院儿科,河北 秦皇岛 066000)

〔摘要〕 **目的** 研究口饲益生菌对机械通气的新生儿口咽、下呼吸道致病菌定植的影响。**方法** 采用随机对照的方法,将使用机械通气的新生儿分为益生菌组($n=82$)和对照组($n=83$)。对照组给予常规治疗,益生菌组在常规治疗的基础上口饲益生菌,观察两组定植于口咽、下呼吸道的致病菌及呼吸机相关性肺炎(VAP)病原菌菌株数,并观察致病菌定植时间及 VAP 发生的时间。**结果** 益生菌组口咽部致病菌的菌株定植率低于对照组(35% vs 51%, $P<0.05$);益生菌组口咽部、下呼吸道致病菌定植时间及 VAP 发生时间均较对照组晚,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);在临床观察过程中未见益生菌的不良反应。**结论** 益生菌用于机械通气新生儿可以减少口咽部致病菌定植,并延迟口咽部、下呼吸道致病菌定植及 VAP 发生时间。

[中国当代儿科杂志,2012,14(6):406-408]

〔关键词〕 益生菌;机械通气;致病菌;定植;新生儿

〔中图分类号〕 R722.1 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2012)06-0406-03

Effect of probiotics on respiratory tract pathogen colonization in neonates undergoing mechanical ventilation

LI Xue-Chao, WANG Jian-Zhong, LIU Yuan-Hui. Department of Pediatrics, Maternity and Child Care Center of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China (Email: lxc1996mail@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of mouth-fed probiotics on pathogenic bacteria colonization of the oropharynx and lower respiratory tract in neonates undergoing mechanical ventilation. **Methods** Randomized control method was employed to divide the neonates undergoing mechanical ventilation into probiotics ($n=82$) and control groups ($n=83$). The control group received routine treatment. The probiotics group was administered with oral probiotics in addition to routine treatment. The number of pathogenic bacteria colonized on the oropharynx and lower respiratory tract, and the number of the bacterial strain of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the two groups were examined. The timing of the bacteria colonization and VAP occurrence were also examined. **Results** The probiotics group presented a lower bacterial strain colonization rate of the oropharynx pathogenic bacteria than the control group (35% vs 51%; $P<0.05$). The colonization time of pathogenic bacteria of the oropharynx and lower respiratory tract, and the time of VAP occurrence lagged behind in the probiotics group compared with that the control group ($P<0.05$). No adverse reaction caused by probiotics was found. **Conclusions** Probiotics administration is effective in decreasing pathogenic bacteria colonization on the oropharynx, in postponing the pathogenic bacteria colonization on the oropharynx and lower respiratory tract and in delaying the occurrence of VAP in neonates undergoing mechanical ventilation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6):406-408]

Key words: Probiotics; Mechanical ventilation; Pathogenic bacteria; Colonization; Neonate

呼吸机相关性肺炎(VAP)是呼吸机使用过程中中的重要并发症,国内报道新生儿 VAP 的发病率为 20.1%~58.1%^[1],并已出现多重耐药甚至全耐药细菌。口腔内致病菌定植与 VAP 发生具有关联性,新生儿易发生胃食管反流导致微误吸及增加口咽部的致病菌定植^[2],从而增加 VAP 的发生率。益生菌可以减少消化道有害细菌的定植及生长,有研究认为益生菌也可以减少上呼吸道细菌定植进而减少 VAP 的发生,但目前对这一结论尚有争议^[3]。本研究主要通过临床随机对照的方法研究口饲益生菌对于两组机械通气新生儿呼吸道致病菌定植的影响,并观察口饲益生菌是否产生不良反应。现将结果报道如下。

[收稿日期]2011-11-15;[修回日期]2011-12-26
[作者简介]李学超,女,硕士,主治医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2008年10月至2011年10月新生儿重症监护病房经口气管插管机械通气的165例新生儿作为研究对象,随机分为对照组($n=83$)及益生菌组($n=82$)。

纳入标准:(1)经口气管插管,并经口留置胃管;(2)机械通气时间 ≥ 48 h;(3)经口气管插管前无呼吸道感染;(4)经口气管插管前48 h内无使用大量肾上腺皮质激素及免疫抑制剂病史,无免疫缺陷性疾病。排除标准:(1)存在消化道疾病需长期禁食;(2)机械通气48 h内出现肺部感染者;(3)监

护人拒绝参加此项临床研究;(4)研究期间中途退出或放弃治疗者。

165例患儿中,原发病以呼吸系统疾患为主,其中新生儿呼吸窘迫综合征78例,重症肺炎18例,吸入性肺炎18例,反复呼吸暂停12例,窒息10例,肺出血9例,外科术后6例,先天性心脏病6例,气胸5例,其他3例。出生体重 <1000 g 31例,1000 g~53例,1500 g~66例,2500~4100 g 15例。早产儿共149例,其中对照组76例,益生菌组73例。胎龄 <28 周35例,28周~86例,34~36⁺⁶周28例。165例均部分或全部胃肠外静脉营养。两组间胎龄、出生体重、性别、基础疾病、开始微量喂养时间的差异均无统计学意义。见表1。

表1 两组新生儿临床一般资料比较 [例(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	性别		出生体重(g)	胎龄(周)	微量喂养开始日龄(d)	基础疾病	
		男	女				呼吸系统	其他
对照组	83	41(49)	42(51)	2019 $\pm$ 89	32.3 $\pm$ 1.5	3.2 $\pm$ 0.5	61(73)	22(27)
益生菌组	82	51(62)	31(38)	1958 $\pm$ 96	31.6 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 0.7	67(76)	15(24)
$\iota(\chi^2)$ 值		(2.739)		3.044	2.402	1.94	(1.600)	
P值		0.118		0.403	0.105	0.175	0.206	

1.2 研究方法

所有患儿均经口气管插管,使用呼吸机为 Infant Star、Bird、熊750,采用肺保护性通气策略,序贯疗法逐步撤机。医务人员在操作呼吸机及接触患儿前后均清洁双手。在进行原发病治疗的同时,益生菌组在开始微量喂养后加服益生菌(双歧三联活菌散剂,上海信谊制药),剂量为0.33 g/d,持续至研究结束;对照组给予基础治疗。如发生喂养不耐受,立即禁食并停止口饲益生菌,再次开奶时继续给予口饲益生菌。累计口饲益生菌3 d后进行血细菌培养。

1.3 监测指标

记录入组新生儿的胎龄、性别、出生体重、微量喂养开始日龄、原发病、口腔及下呼吸道定植致病菌、VAP病原菌、定植菌及病原菌培养阳性时间、血细菌培养结果。

细菌定植定义:从患者体内分离出致病菌但无感染的临床症状^[4]。

VAP的诊断需符合下述3项标准^[4]:(1)因非肺部感染性病变和原有肺部感染性病变形机械通气,治疗48 h后,气道分泌物培养阳性或出现新的病原菌;(2)X线胸片出现新的浸润阴影,伴有肺部罗音增多;(3)临床出现发热,WBC $>10.0\times 10^9/L$ 。

1.4 实验室分析

1.4.1 口腔和下呼吸道标本采样方法 患儿气管插管机械通气4 h内采取口腔样本,此后每隔24 h采样1次直至研究结束。在每日的例行口腔护理之前取标本,采样部位统一为颊部。用无菌棉签蘸灭菌生理盐水清洁口腔后,以无菌咽拭子擦拭颊部数次置于1 mL灭菌生理盐水中,30 min内送检。如为夜间采集,至于4℃冰箱保存。患儿发生VAP后不再进行口腔标本采样。

下呼吸道标本与口腔标本采样时间间隔一致(机械通气后4 h内,此后每隔24 h采集样本一次),采用一次性灭菌吸痰管插入气管导管进行采样,吸取下呼吸道分泌物1 mL立即送检;当怀疑为VAP时,通过支气管肺泡灌洗(bronehoalveolar lavage,BAL)技术取得下呼吸道灌洗液标本1 mL,取得标本后首先进行镜检,白细胞/上皮细胞的比例 >2.5 为合格,如不符合上述标准,重新取样。

1.4.2 微生物培养及鉴定 采用VITEK Ams2cc4,(法国,梅里埃)系统及配套鉴定卡进行菌株鉴定。采用改良Kirby2Bauer纸片法对分离菌株进行药物敏感试验,药敏卡均为法国梅里埃公司提供。

1.5 统计学分析

采用SPSS 12.0软件对数据进行统计学分析,

计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间的比较采用成组 t 检验;率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAP 发生率、定植致病菌、VAP 病原菌分析

益生菌组 VAP 发生率明显低于对照组 (29% vs 45%), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.912, P = 0.048$)。益生菌组、对照组分别自口咽部分离出细菌 29 株、42 株, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组下呼吸道培养定植菌和 VAP 病原菌阳性率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。益生菌组、口咽部细菌定植时间、下呼吸道病原菌定植时间及 VAP 发生时间均晚于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组致病菌定植及 VAP 病原菌阳性率的比较 [例(%)]

组别	例数	口咽部定植菌	下呼吸道定植菌	VAP 病原菌
对照组	83	42(51)	26(31)	24(29)
益生菌组	82	29(35)	18(22)	17(21)
χ^2 值		3.906	1.854	1.479
P 值		0.048	0.173	0.224

表 3 两组致病菌定植及 VAP 发生时间的比较 ($\bar{x} \pm s, h$)

组别	例数	口咽部致病菌 定植时间	下呼吸道致病菌 定植时间	VAP 发生时间
对照组	83	72.0 ± 2.1	82 ± 13	108 ± 25
益生菌组	82	87.6 ± 14.6	99 ± 20	127 ± 33
t 值		6.300	3.976	3.089
P 值		0.015	0.025	0.041

2.2 益生菌的安全性

益生菌组患儿在研究过程中血细菌培养有 1 例肺炎克雷伯菌生长, 2 例大肠埃希菌生长; 对照组血细菌培养有耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌 2 例, 肺炎克雷伯菌 1 例, 铜绿假单胞菌 1 例, 未见双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌生长。

3 讨论

在 VAP 的发病机制中, 胃食管反流导致口咽部致病菌定植增加, 进而通过微误吸进入下呼吸道是导致新生儿 VAP 发病的重要机制之一, 有研究证实通过新生儿头位抬高 15° ~ 30° 可以减少胃食管反流的发生, 进而减少 VAP 的发生^[5]。Morrow 等^[3]通过临床研究证实喂养益生菌可以减少上消化道及

上呼吸道的有害细菌生长进而降低 VAP 的发生率, 但 Bailey 等^[6]对此有不同的观点, 认为益生菌并不能降低 VAP 的发生, 上述两种不同观点可能与所用益生菌不同及使用时间的差异有关。本研究证实给予机械通气新生儿口饲益生菌可以降低新生儿 VAP 的发生率, 减少口咽部细菌定植, 并延迟口咽部、下呼吸道致病菌定植及延迟 VAP 发生, 考虑其机制可能有如下几点: (1) 益生菌可以改善新生儿的消化道症状, 促进新生儿免疫功能的成熟和发展^[7]。(2) 益生菌作用于口腔的微生态环境, 与致病菌共同竞争黏合部位和底物。黏附是致病机制的第一步, 益生菌与口腔黏膜表面的黏附抑制了致病菌的定植, 改变口腔中常住的微生物群落, 使致病菌不易定植^[8]。(3) 益生菌可降低胃及肠道内 pH 值, 抑制胃肠内革兰阴性菌繁殖, 改善早产儿的胃肠动力, 减少胃食管反流, 进而减少口咽部细菌定植向下呼吸道发展^[5,9]。本研究中益生菌组下呼吸道定植菌及 VAP 病原菌的阳性率低于对照组, 但差异未达统计学意义, 这可能与样本量偏少有关。

综上, 益生菌的使用可以降低口腔致病菌的定植, 并延迟口腔、下呼吸道致病菌定植及 VAP 的发生, 且使用是安全的。

[参 考 文 献]

[1] 史源. 中国新生儿呼吸机相关性肺炎的临床现状与研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(22): 1691-1693.

[2] 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.

[3] Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8): 1058-1064.

[4] 杨军, 赵宏, 封志纯. 机械通气早产儿下呼吸道定植细菌和呼吸机相关性肺炎的病原菌及耐药性分析[J]. 中国小儿急救医学, 2007, 14(5): 390-393.

[5] Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 409-425.

[6] Bailey JL, Yeung SY. Probiotic for disease prevention: a focus on ventilator-associated pneumonia[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(11): 1425-1432.

[7] 朱海娟, 蔡燕. 口服双歧杆菌对极低出生体重儿免疫功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 944-946.

[8] Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2001, 8(2): 293-296.

[9] 吴香兰, 马丽亚, 李月凤, 缪小佟, 吴丽娟. 双歧杆菌预防新生儿呼吸机相关性肺炎的效果[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(3): 170-174.

(本文编辑: 王庆红)