

静脉营养液中加入小剂量肝素 预防新生儿中心静脉置管相关感染

唐军,李熙鸿,王华,熊英,母得志

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 经外周导入中心静脉置管(PICC)是危重新生儿长期静脉营养的有效途径之一,但导管相关性感染(CRI)是其常见并发症。本研究对全合一静脉营养液中加入微量肝素持续输注对PICC相关感染的预防作用进行观察,探讨减少CRI的有效措施。**方法** 83例行PICC置管的患儿分为两组,肝素组($n=43$)在营养液中加入肝素 0.5 U/mL ,对照组($n=40$)不加肝素,观察两组CRI的发生情况。**结果** 肝素组发生导管堵塞2例(5%),对照组8例(20%);肝素组导管内细菌定植1例(2%),对照组7例(18%);肝素组无一例发生导管相关血流感染,对照组5例(13%),两组相比差异均有显著性($P<0.05$)。**结论** 静脉营养液中加入小剂量肝素可减少PICC堵管,预防CRI的发生。

[中国当代儿科杂志,2009,11(12):983-985]

[关键词] 经外周导入中心静脉置管;导管相关感染;肝素;全合一静脉营养液;新生儿
[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)12-0983-03

Administration of low-dose heparin in total nutrient admixture prevents central venous catheter-related infections in neonates

TANG Jun, LI Xi-Hong, WANG Hua, XIONG Ying, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Mu D-Z, Email: dezhi.mu@ucsf.edu)

Abstract: Objective Peripherally inserted central catheter (PICC) is widely used to provide a long-term access for the administration of total parenteral nutrition and medications. Catheter-related infections (CRI) are common complications of PICC. The purpose of this retrospective study was to investigate the role of low-dose heparin added to the total nutrient admixture (CTNA) in the prevention of CRI. **Methods** Eighty-three neonates who underwent PICC received TNA with (heparin group, $n=43$) or without heparin (0.5 U/mL) (control group, $n=40$). The incidence of CRI was compared between the two groups. **Results** The incidences of catheter obstruction (5% vs 20%) and the catheter-tip colonization (2% vs 18%) in the heparin group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). None of the neonates in the heparin group had clinical evidence of catheter-related bloodstream infection, but 5 cases in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** The administration of low-dose heparin in TNA may decrease the incidences of catheter obstruction and CRI.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (12):983-985]

Key words: Peripherally inserted central catheter; Catheter-related infection; Heparin; Total parenteral nutrition; Neonate

经外周导入中心静脉置管(peripherally inserted central catheter,PICC)近年来广泛应用于临床,因其穿刺创伤小、保留时间长,并可避免因多次穿刺或输高渗液对血管的损害^[1],已成为危重新生儿特别是极低出生体重儿长期静脉营养的有效途径之一。但PICC也可能会带来感染和其他的相关并发症,如堵管、导管移位、血栓形成等,其中导管相关感染(catheter-related infection,CRI)是常见的并发症之

一,如细菌或真菌感染所导致的导管相关性败血症发生率 $5.7\% \sim 45\%$ ^[2-5],很大程度上影响患儿的治疗和预后。因此,减少或避免PICC相关感染已成为目前PICC临床应用中亟待解决的问题。

肝素是临床上广泛应用于防止血栓形成的一种抗凝剂^[6]。研究发现,CRI的发生与导管内血栓形成有关,应用肝素冲管可以减少CRI的发生^[7]。然而,在全合一静脉营养液(total nutrient admixture,

[收稿日期]2009-06-16;[修回日期]2009-08-05
[基金项目]国家自然科学基金资助(编号30825039,30770748)。
[作者简介]唐军,女,博士,副教授。主攻方向:新生儿疾病。
[通讯作者]母得志,男,教授,四川大学华西第二医院儿科,邮编:610041。

TNA) 中加入肝素是否可以减少 CRI 的发生, 目前未见报道。为了研究其是否能降低 CRI 的发生, 本研究对我院 2007 年 5 月至 2008 年 5 月的相关临床资料进行回顾性分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析我院新生儿重症监护室(NICU)行 PICC 治疗的患儿 83 例, 其中在 TNA 中加入肝素 0.5 U/mL 43 例, 不加肝素 40 例, 以不加肝素组为对照, 进行对比分析。两组病例均未接受其他抗凝药物治疗。使用的肝素均为中国江苏常州千红生化制药股份有限公司生产的“肝素钠注射液”, 剂型均为 2 mL/12 500 单位, 批号: H32022088。使用前家属均签署知情同意书。伦理批准号: 医学研究 2007 年(025)号。

1.2 CRI 的诊断标准

诊断标准依据 2009 年美国感染学会、美国危重医学学会、美国医院流行病学学会共同制定的《血管内导管相关感染处理指南》^[8]。导管细菌定植: 导管头端、皮下导管部分或导管腔培养阳性, 有微生物生长但血培养阴性; 导管相关血流感染(CRBSI): PICC 置管至少 24 h 或拔管 24 h 内有感染的临床表现及无明显的其他感染源, 外周血标本至少有 1 次阳性结果, 至少有 1 次导管尖端培养阳性, 且两者分离出的微生物相同。

1.3 置管与拔管

两组病例全部使用美国 BD 公司型号为 1.9 F 的 PICC 导管。置管时首选双上肢贵要静脉, 其次依次选择肘部头静脉、腋静脉等。置管后穿刺处及外露导管用 3 M 公司的无菌透明塑料覆盖, 次日常规更换敷料, 以后每周更换敷料 3 次, 每 8 h 用 100 U/mL 的肝素钠 1 mL 冲管 1 次, 每周更换肝素帽 1 次。拔管原因包括治疗结束、患儿出院、临床怀疑感染、堵管不能再通等。

1.4 微生物学检查

当临床高度怀疑 CRI 时, 拔出导管, 取导管尖端约 5 cm 作细菌及真菌培养; 同时在其他部位抽血作细菌及真菌培养。其余病例均在治疗结束拔管时常规取导管尖端作细菌及真菌培养。

1.5 TNA 的配制

TPN 的配制均参照 2006 年中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组及中华医学会小儿外科学分会新生儿学

组共同制定的《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[9]。肝素组在营养液中加入 0.5 U/mL 的肝素钠, 对照组不加肝素, 加入等量的生理盐水。

1.6 其他观察指标

两组定期检查凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。同时密切观察两组临床有无出血症状: 如置管前后颅内出血的变化情况(每周 1 次头颅 B 超检查)、消化道出血及其他部位的出血情况等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 统计学分析软件。计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组病人的临床资料比较

两组病人在例数、性别、孕周、出生体重等方面统计学分析差异无显著性。另外, 两组开始置管的日龄差异也无显著性(6.0 d vs 7.0 d, *t* = 9.86, *P* = 0.327)。对照组和肝素组平均置管时间分别为 20.3 d 和 20.6 d, 差异无显著性。

2.2 CRI 发生情况

肝素组发生过导管堵塞 2 例(5%), 对照组 8 例(20%), 两组比较, 差异有显著性(*P* < 0.05)。两组中堵管的病例经肝素或尿激酶冲管后均得以再通继续使用。肝素组无 1 例发生 CRBSI, 而对照组 40 例中有 5 例发生(13%), 分别为假丝酵母菌 4 例, 金黄色葡萄球菌 1 例, 两组比较, 差异有显著性(*P* < 0.05)。肝素组发生导管内细菌定植 1 例(2%), 为表皮葡萄球菌, 对照组有 7 例(18%), 分别为白色念珠菌 1 例, 假丝酵母菌 4 例, 金黄色葡萄球菌 1 例, 肺炎克雷伯菌 1 例, 两组比较差异有显著性(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 肝素组和对照组发生 PICC 并发症的比较 例(%)				
组别	例数	导管堵塞	导管尖端细菌定植	CRBSI
对照组	40	8(20)	7(18)	5(13)
肝素组	43	2(5)	1(2)	0
χ^2 值		4.607	5.479	5.720
<i>P</i> 值		0.044	0.026	0.023

2.3 凝血功能及出血情况

两组在置管后第 2、7、14 和 21 天中监测 PT 和 APTT。肝素组有 1 例在第 2 天出现 APTT 较正常值

延长,7 d 时出现 PT 和 APTT 延长的有 3 例,14 d 时有 4 例,21 d 时有 3 例。对照组 7 d 时出现 PT 和 APTT 延长的有 2 例,14 d 时有 2 例,21 d 时有 2 例,两组相比差异无显著性。头颅 B 超监测中颅内出血加重的在对照组有 2 例,肝素组 3 例,两组相比差异无显著性。对照组与肝素组各 3 例出现消化道出血,对照组有 1 例出现肺出血,肝素组无肺出血病例。

3 讨论

上世纪 80 年代以来,PICC 技术率先在美国开展,我国亦早在 1996 年将 PICC 应用于危重新生儿。因其操作简单、耐高渗、可在体内保留较长时间等优点,为早产儿特别是极低出生体重儿和一些肠道术后的新生儿提供了一条从外周静脉营养到肠道内营养过渡的安全通道。因此在临床得以日益广泛应用。但 PICC 相关感染特别是 CRBSI 一直是其严重并发症之一,将导致住院时间延长或影响病人预后,发生率 5.7% ~ 45%^[3-6]。本研究结果表明,在 PICC 营养液中加入 0.5 U/mL 的肝素可明显降低堵管的发生,并且导管内细菌定植及 CRBSI 的发生率较对照组显著降低。

在 NICU 病房,新生儿常用的 PICC 管道内径一般为 1.9 F,即 0.3 mm,管腔细,再加上 TNA 中一般配有脂肪乳,在使用的过程中极易沉积在导管中,引起堵管。而一旦发生堵管,导管原有的光滑性便会遭到损坏,导致细菌易停留与繁殖。而 TNA 又是细菌生长良好的培养基。因此,如何在应用 TNA 的过程中保持导管的通畅是防止 CRI 的一个重要环节。

本研究中,引起 CRI 的病原菌均为条件致病菌。在对照组 5 例 CRBSI 中,4 例为真菌感染,且均为假丝酵母菌。其原因除了与广谱抗生素的应用及患儿自身免疫功能低下有关以外,与假丝酵母菌的生物学特性也有很大关系。该菌具有很强的黏附能力,极易定植在 PICC 导管表面,通过导管输入的高营养液又促进其生长。同时它还能在导管表面形成生物膜,逃避宿主的免疫反应及抗真菌药物的作用^[10],因此,一旦发现假丝酵母菌血症就应拔管,才能有效控制感染。

本研究结果表明,在 TNA 中加入 0.5 U/mL 的肝素,与对照组相比,可以有效减少堵管的发生,降低 CRI 发生率,同时并不增加出血倾向。本研究结果与 Garland 等^[11]所报道的结果不同。他们的研究发现在肝素化的液体中加入万古霉素才能有效降低

CRI。不同的结果可能源于实验的设计。Garland 等^[11]着重于研究万古霉素,而本研究旨在探讨肝素在降低 CRI 发生中的作用。本研究中,肝素组 2 例发生导管堵塞,1 例发生导管尖端细菌定植,无 1 例发生 CRBSI,肝素组 PICC 并发症的发生显著低于对照组。同时,两组的 PT 和 APTT 时间,及临床出血的表现差异均无显著性。提示 TNA 中加入小剂量肝素不会导致严重出血。以上结果表明,在 TNA 中加入 0.5 U/mL 的肝素是减少 PICC 堵管,预防 CRI 发生的安全有效的方法。

[参 考 文 献]

[1] Wang D, Amesur N, Shukla G, Bayless A, Weiser D, Scharl A, et al. Peripherally inserted central catheter placement with the sonic flashlight: initial clinical trial by nurses[J]. J Ultrasound Med, 2009, 28(5):651-656.

[2] James MT, Conley J, Tonelli M, Manns BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(8):596-605.

[3] Yap YS, Karapetis C, Leroise S, Iyer S, Koczwar B. Reducing the risk of peripherally inserted central catheter line complications in the oncology setting[J]. Eur J Cancer Care, 2006, 15(4):342-347.

[4] Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates[J]. J Infect Dis, 1993, 167(2):487-490.

[5] Chien LY, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(6):505-511.

[6] Langer E, Ziemer S. Established anticoagulants in secondary haemostasis-Vitamin K antagonists, heparins[J]. Hamostaseologie, 2009, 29(3):241-246.

[7] Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(2):233-241.

[8] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection:2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1):1-45.

[9] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组,中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(5):352-356.

[10] Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*[J]. J Med Microbiol, 2002, 51(4):344-349.

[11] Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial[J]. Pediatrics, 2005, 116(2):e198-205.

(本文编辑:王庆红)