

· 综述 ·

新生儿血管内导管相关性并发症及防治

伍金林 综述,母得志 审核

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)06-0500-05

随着现代新生儿医学技术的飞速发展和进步,血管内导管已成为新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)必不可少的治疗手段,也是最常用的有创性操作。几乎所有危重新生儿在住院期间都会使用血管内导管,包括中心血管和外周动静脉置管,以动态监测血压、采集血液标本、复苏抢救、输入药物和营养液等。近年来由于导管材料和大小的不断改进,早产儿和极低出生体重儿使用血管内导管逐渐普及,为提高其存活率发挥了重要作用。但由此引起导管相关性并发症如感染、血栓形成和栓塞、静脉炎、出血、渗漏等的增加,也引起医务人员的高度关注,本文就对常见的新生儿血管内导管相关性并发症的发病情况、临床表现、预防和治疗方法进行综述。

1 导管相关性感染

1.1 概况

诊断导管相关性感染(catheter-related infection, CRI)的金标准为:安放血管内导管患者的菌血症或真菌血症,至少外周血标本有1次阳性结果,有感染的临床表现及无明显的其他感染源,还必须包括1次半定量或定量导管培养阳性,从导管头端和外周血培养中分离出相同的微生物。新生儿CRI的发病率为2~49/1 000导管日^[1-3],所有血管内导管都是引起感染的高危因素,尤其是中心静脉导管。其他相关因素还包括小胎龄、置管时间长、输注血液制品和营养液等。CRI最常见的病原菌是凝固酶阴性的葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci, CoNS),其次为凝固酶阴性杆菌和霉菌。CoNS感染后的表现常呈隐匿性或非特异性,如表现为喂养不耐受、对氧的需求增加、反应差或嗜睡等,但预后一

般较好,存活率可在90%以上^[4]。相反,凝固酶阴性杆菌和霉菌感染后病情危重,即使在拔除导管后仍可发生感染且不易控制,一旦引起暴发性感染则预后更差,死亡率可高达50%~80%^[5]。血管内导管置管时间越长,发生CRI的危险性越高,通过科学严格的导管管理可延长导管开放时间,若一旦发生CRI,则应立即拔出导管。

1.2 导管相关性血源性感染

导管相关性血源性感染(catheter-related bloodstream infection, CRBSI)是NICU中最常见的院内感染之一,其发病的危险因素包括低出生体重、早产、免疫功能低下、皮肤和胃肠道屏障的完整性受损、皮质激素或抗生素的使用等;另外导管的类型、置管的部位、对导管的频繁操作也是潜在的危险因素^[5-7]。

不同的病原菌可通过不同的途径在血管内导管定植:(1)表皮葡萄球菌和白色念珠菌多在置管时通过穿刺部位进入导管内,然后沿导管在体内蔓延;(2)病原菌通过污染全静脉营养液(total parenteral nutrition, TPN)进入导管;(3)其他部位的病原菌通过血液循环移行并定植于导管。如发生坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的新生儿,其血管导管上常定植有经肠道移行来的细菌,如大肠杆菌、肠球菌和克雷伯氏菌等。CRBSI的确诊金标准是从导管尖端采集的标本和身体其他部位采集的血液标本中培养获得相同的病原菌。

Garland等^[8]研究了在经外周中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)新生儿中发生CRBSI的病原学情况,发现大多数CRBSI是源于导管内CoNS感染所致,多为耐甲氧西林的葡萄球菌,其次为溶血性葡萄球菌和瓦氏葡萄球菌。同时由于中心静脉置管(central venous catheters, CVC)的广泛使用和NEC发病的增多,肠球菌CRBSI

[收稿日期]2009-12-11;[修回日期]2010-01-21
[作者简介]伍金林,女,博士,讲师。

的发生率也呈显著增加的趋势^[9]。近年来,霉菌性 CRBSI 的报道也有所增加,白色念珠菌仍是最主要的菌种^[10-11],CVC 和脂肪乳的使用与白色念珠菌感染尤为相关,同时非白色念珠菌属也逐渐成为 CRBSI 重要的致病原,如曲霉菌、毛孢子菌属和酿酒酵母等^[12-13]。

1.3 CRI 的预防

传统认为预防性使用抗生素是减少病原菌在导管内定植的重要辅助手段,但随之也会增加医疗花费、药物副作用及抗生素耐药性等负面效应。Lodha 等^[14]系统性回顾了 PICC 早产儿中预防性使用抗生素对 CRI 的防治作用,纳入的 3 个研究中两个采用万古霉素,一个采用阿莫西林作为实验组,对照组均不使用任何抗生素的干预。Meta 分析显示:万古霉素能显著减少 CRI 的发生率(从 23% 降至 2.4%);阿莫西林虽然对降低 CRBSI 的发病率没有显著作用,但实验组导管内病原菌的定植率却显著低于对照组;另外 NEC、颅内出血、血栓形成和死亡率在万古霉素和阿莫西林组之间没有统计学差异,故而认为在早产儿中预防性使用万古霉素能更有效地预防 CRI。Jardine 等^[15]也认为对 CVC 新生儿预防性使用静脉抗生素能降低导管相关性败血症的发生率。虽然以上的结果比较乐观,但由此产生的抗生素耐药性问题不容忽视,因此目前尚不能把预防性全身使用抗生素作为对血管内置管新生儿的治疗常规。

对于长期血管内置管的新生儿是否需要预防性抗霉菌治疗现在仍然没有统一的意见。Austin 等^[16]分析了预防性口服 3 种不同抗霉菌药物(制霉菌素、咪康唑和氟康唑)对新生儿全身性念珠菌属感染的防治效果,结果发现这些药物的使用对于降低真菌感染率、死亡率和缩短住院时间等并无显著作用,故不推荐对长期置管新生儿预防性使用抗霉菌治疗。Kaufman 等^[17]的研究却提出在极低出生体重儿预防性静脉使用氟康唑对预防霉菌感染有益,但目前尚缺乏足够的多中心随机对照试验的证据来支持此结论。

特殊封管液的使用也可减少细菌在导管表面的定植,从而降低 CRI 的发生率。Filippi 等^[18]在意大利进行了一个前瞻性随机对照试验,研究在以葡萄球菌感染为主的 NICU 中使用夫西地酸(4 μg/mL)-肝素(10 U/ml)封管液预防 CRI,发现使用此封管液后不仅可显著降低 CRBSI 的发生率,而且没有任何新生儿因为置管而继发葡萄球菌感染。Garland 等^[19]在美国进行的另一项前瞻性随机对照试验中,

使用万古霉素-肝素封管液来研究对预防 PICC 新生儿发生 CRBSI 的作用,结果显示在万古霉素封管液组,仅有 5% 婴儿发生 CRBSI,而对照组的发病率却高达 30%,故认为使用万古霉素-肝素封管液可显著降低长期中心血管内置管新生儿 CRBSI 的发生率,并且不会产生万古霉素耐药性。但选择以何种抗生素作为封管液成分必须基于当地 CRBSI 的流行病学基础。

2 血栓形成和栓塞

血栓形成和栓塞常发生于动脉和中心静脉导管,尤其是长期使用脐动脉和脐静脉导管的患儿。新生儿由于其血管直径小,溶栓系统不成熟以及因窒息、脱水或先天性心脏病等各种原因引起的凝血机能失衡^[20],使其极易发生血栓及栓塞。同时,导管对血管的机械刺激和损伤、长期输入静脉营养液等也可加剧血管内皮受损和血栓形成^[21]。血栓栓塞性疾病的临床表现因受累血管不同而各异,确诊的金标准是依靠血管造影术或多普勒超声^[22],治疗时也必须严格依据受累血管的不同而采用相应的方法。

Shah 等^[23]对 PICC 新生儿在输入液体中加入每小时 0.5 IU/kg 的肝素持续性滴入以预防血栓形成和导管阻塞,结果显示肝素的使用可明显减少堵塞的发生率,使更多的 PICC 能完成预期的置管时间,但同时要密切监测肝素可能发生的副作用(如局部出血)。溶栓药物如链激酶、尿激酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂等在新born 儿中的使用还缺乏足够的证据^[24-26]。Hartmann 等^[27]报道了一个为期 6 年的用重组组织纤维蛋白溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)治疗新生儿血栓栓塞的研究结果:对 14 名因置管发生血栓的新生儿用 rt-PA 进行治疗,11 例完全溶栓,2 例部分溶栓,有效率为 94%;有 2 例发生局部出血,其中 1 例需要补充抗凝血酶Ⅲ,除此之外没有出现其他的严重并发症,因而认为在密切的临床监护、血液学实验检查和动态超声监测下,使用 rt-PA 对新生儿进行溶栓治疗是安全有效的,但目前仍需更多的循证医学证据来进一步验证此结论。

若因置管而导致血栓形成或栓塞,原则上应立即拔出导管,除非导管需用于紧急溶栓治疗。一旦发生了肢端坏疽或肠段坏死,则应立即请外科协助手术取栓或切除坏死组织。

3 血管痉挛

血管痉挛是指由于动脉采血或置管操作诱发的暂时性、可逆性的动脉收缩,其特征是受累肢体颜色一过性苍白、青紫或皮肤花斑、肢体变冷、动脉搏动减弱甚至消失。长期动脉置管是发生血管痉挛的危险因素,尤其是脐动脉导管,其发生率为11%。血管痉挛和血栓栓塞的临床表现比较相似,但前者通常发生在置管后数分钟或数小时之内,后者却是在置管后数天或数周之内方出现。

若发生了血管痉挛,可将受累肢体在适中温度下保持水平位,同时适度加热对侧肢体以诱导产生反射性舒血管效应从而缓解痉挛,但不可对受累肢体过度加热。对极低出生体重儿,可局部使用2%硝酸甘油软膏,以4 ml/kg的剂量涂成薄层,每8 h重复一次,在一定程度上能改善缺血状态^[28-29]。血管痉挛若没有经过正确治疗,重者会发生坏疽,若以上方法不能改善受累部位的循环,肢体颜色进行性苍白则应立即拔管。

4 静脉炎

静脉炎的发生是因为在导管周围受损的内膜部位形成了纤维蛋白鞘,细菌在鞘周入侵并聚集从而引起炎症,可呈局部或全身感染的表现,如红肿、胀痛、静脉内可扪及束状或结状物、局部化脓、皮温升高,甚至发生败血症。静脉炎发病的危险因素包括塑料导管的使用、输入血管刺激性药物和反复多次尝试插管。Foster等^[30]报道,周围血管导管静脉炎的发生率为6.6%,新生儿比其他年龄组儿童还高出5倍,PICC静脉炎的发病率从4%到23%不等。Barria等^[31]认为10.8%的新生儿静脉炎归因于导管的机械刺激而不是感染,采用聚四氟乙烯导管优于塑料导管,可显著减少对血管的刺激性^[32]。

输入液体中的异物也会促使静脉炎的发生,因此很多医疗机构常规采用0.22 μm的滤膜对静脉营养液先行过滤再输入,以确保其安全性。另Tripathi等^[33]发现用肝素冲管、选择在手腕部置管、使用小口径导管都会增加静脉炎的发生率;若使用简易小夹板在穿刺部位对导管加以适当固定,则可显著减少静脉炎的发生。在NICU中,外周静脉导管发生静脉炎的机率比PICC高出4倍,因此应推广PICC在新生儿中的使用,不仅可减少静脉穿刺的次数,还可减少静脉炎的发生,减轻患儿的痛苦。

对疑诊静脉炎的处理,可进行局部湿热疗法,每4 h一次,持续1~2 d,因为加热产生的扩血管效应有利于解除痉挛和缓解肿痛。静脉炎一旦确诊,则应立即拔管以防止败血症及其他相关并发症的发生。

5 渗漏

渗漏是指液体从血管内漏出到周围组织中,因外渗产生的局部压力增加和化学刺激作用而造成组织损伤。渗漏严重病例,液体从中心血管外渗,可导致胸腔积液或心包积液。新生儿自身存在很多发生血管渗漏的高危因素,如:皮下组织疏松,液体容易扩散;极低出生体重儿或合并感染婴儿的血管壁完整性往往有不同程度受损;周围循环相对较差,增加了药物聚集和组织损伤的危险性等。新生儿外周静脉渗漏率可高达57%~70%,但严重的外渗性损伤(如局部坏死或蜂窝组织炎)却很少发生,PICC的渗漏率为1%~16%,而因PICC和脐静脉导管发生胸腔积液或心包积液的不足1%^[34-35]。

检查置管部位的完整性可用0.5~1 mL生理盐水定时冲管观察是否通畅,同时仔细触诊观察局部是否有水肿等渗漏表现。即使在拔管后,渗漏严重时,也可能发生蜂窝组织炎、疤痕形成、功能丧失、神经损伤和永久性挛缩等。玻璃酸酶可用于几乎所有的渗漏情况,每次15 U在渗漏周围皮下注射,每日3~4次。一旦发生胸腔积液或心包积液等紧急情况,必须立即停止输液并拔出导管。

6 出血

出血常是由于在穿刺置管或进行导管操作时发生血管穿孔所致,多为动脉穿孔。CVC出血的发生率为12%,其中仅有0.5%~1%的病例临床表现严重。预防出血最基本的措施就是保证导管所有的接头部位紧密连接,特别是动脉导管。同时为了避免高压血流的形成,在输入液体时应使用输液泵控制流速,一旦发生出血,应立即拔出导管。

7 其他少见并发症

7.1 空气栓塞

新生儿因为体重小,特别容易发生空气栓塞,即使是极少量的空气进入循环系统都可对其造成极为严重的影响。Levy等^[36]报道一例新生儿,从

周围静脉导管中进入12 mL空气(3.5 mL/kg),引起心肺功能衰竭。对空气栓塞最基本的预防方法就是在操作过程中,确保整个导管系统的完整性,以避免空气的进入。

7.2 心律失常

若置管位置不当,血管内导管的尖端位于右心房较低的位置,导管对心房局部组织的刺激可使不成熟的心房组织发生非节律性收缩而产生心律失常,最常见的是室上性心动过速。心律失常在CVC中的发生率为0.01%,而早产儿因其上腔静脉和心房之间的距离短,CVC则更易于向右心房发生迁移,所以相对于足月儿更易出现。一旦明确诊断,则需在超声心动图和心电图等辅助下,重新安放导管的位置,一般而言这类心律失常比较容易纠正。

7.3 滞管

滞管是指导管不能从血管内顺利取出,在动脉或静脉导管均可发生,尤为CVC。造成滞管的原因很多,包括在导管和血管内膜之间形成了纤维蛋白桥、血管痉挛和感染等^[37]。影响滞管的因素包括导管内CoNS的定植、菌血症的发生和长期置管,8%滞管的CVC都伴有导管内表皮葡萄球菌的感染。

血管内导管在新生儿治疗和监护中有着广泛的应用,是危重新生儿必不可少的生命线。但是目前仍存在很多血管相关性并发症可对新生儿造成近期或远期的严重影响,只有充分认识这些潜在的危险,采用科学的置管技术,及时识别置管后的异常表现并掌握正确有效的处理方法,才能最大程度地发挥血管内导管的积极作用。

[参 考 文 献]

- [1] Cartwright DW. Central venous lines in neonates: a study of 2186 catheters[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(6): 504-508.
- [2] Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late onset health care-associated blood stream infections in patients in neonatal intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(3): 177-182.
- [3] Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities[J]. Pediatrics, 2005, 115(6): 1513-1518.
- [4] Maayan-Metzger A, Linder N, Marom D, Vishne T, Ashkenazi S, Sirota L. Clinical and laboratory impact of coagulase negative staphylococci bacteremia in preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2000, 89(6): 690-693.
- [5] Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants[J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(3): 638-180.
- [6] Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(3): 177-182.
- [7] Apostolopoulou E, Lambridou M, Lambadaridis I. Nosocomial bloodstream infections in a neonatal intensive care unit[J]. Br J Nurs, 2004, 13(13): 806-812.
- [8] Garland JS, Alex CP, Sevallius JM, Murphy DM, Good MJ, Volberding AM, et al. Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(3): 243-249.
- [9] McNeely DF, Saint-Louis F, Noel GJ. Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens[J]. Pediatr Infect Dis, 1996, 15(9): 800-805.
- [10] Carter JE, Laurini JA, Evans TN, Estrada B. Neonatal Candida parapsilosis meningitis and empyema related to epidural migration of a central venous catheter[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110(6): 614-618.
- [11] Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal Candida glabrata sepsis: clinical and laboratory features compared with other Candida species[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(1): 39-43.
- [12] Chapman RL, Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: an overview[J]. Semin Perinatol, 2003, 27(5): 352-356.
- [13] Belet N, Dalgıç N, Oncel S, Ciftçi E, Ince E, Güriz H, et al. Catheter-related fungemia caused by Saccharomyces cerevisiae in a newborn[J]. Pediatr Infect Dis, 2005, 24(12): 1125.
- [14] Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM. Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review[J]. J Perinatol, 2008, 28(8): 526-533.
- [15] Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 23(1): CD006179.
- [16] Austin NC, Darlow B. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 4: CD003478.
- [17] Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2001, 345(23): 1660-1666.
- [18] Filippi L, Pezzati M, Di Amario S, Poggi C, Pecile P. Fusidic acid and heparin lock solution for the prevention of catheter-related bloodstream infections in critically ill neonates: a retrospective study and a prospective, randomized trial[J]. Pediatr Crit Care Med, 2007, 8(6): 556-562.
- [19] Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. 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.
- [20] Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood[J]. Semin Thromb Hemost, 2003, 29(4): 329-337.
- [21] Ramasethu J. Management of vascular thrombosis and spasm in the newborn[J]. NeoReviews, 2005, 6(6): e298-311.
- [22] Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B. Accuracy of Doppler ultrasonography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters[J]. J Pediatr, 2002, 140(1): 131-134.
- [23] Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent throm-

bosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 16(2):CD002772.

[24] Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children[J]. *J Pediatr*, 2001, 139(5):682-688.

[25] Svoboda P, Barton RP, Barbarash OL, Butylin AA, Jacobs BR, Lata J, et al. Recombinant urokinase is safe and effective in restoring catheter patency to occluded central venous devices: a multicenter, international trial[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(10):1990-1996.

[26] Kerner JA Jr, Garcia-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of catheter occlusion in pediatric patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006, 30(1 Suppl):S73-81.

[27] Hartmann J, Hussein A, Trowitzsch E, Becker J, Hennecke KH. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 85(1):F18-22.

[28] Vasquez P, Burd A, Mehta R, Hiatt M, Hegyi T. Resolution of peripheral artery catheter induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerine ointment in a newborn: a case report[J]. *J Perinatol*, 2003, 23(4):348-350.

[29] Baserga MC, Puri A, Sola A. The use of topical nitroglycerine ointment to treat peripheral tissue ischemia secondary to arterial line complications in neonates[J]. *J Perinatol*, 2002, 22(5):416-419.

[30] Foster L, Wallis M, Paterson B, James H. A descriptive study of peripheral intravenous catheters in patients admitted to a pediatric unit in one Australian hospital[J]. *J Infus Nurs*, 2002, 25(3):159-167.

[31] Barrfa RM, Lorca P, Munoz S. Randomized controlled trial of vascular access in newborns in the neonatal intensive care unit[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2007, 36(5):450-456.

[32] Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 1998, 1:CD000949.

[33] Tripathi S, Kaushik V, Singh V. Peripheral IVs: factors affecting complications and patency – a randomized controlled trial[J]. *J Infus Nurs*, 2008, 31(3):182-188.

[34] Keeney SE, Richardson CJ. Extravascular extravasation of fluid as a complication of central venous lines in the neonate[J]. *J Perinatol*, 1995, 15(4):284-288.

[35] Chang LY, Horng YC, Chou YH, Tsou KI. Umbilical venous line related pericardial effusion in a premature neonate: report of a case[J]. *J Formos Med Assoc*, 1995, 94(6):355-357.

[36] Levy I, Mosseri R, Garty B. Peripheral intravenous infusion – another cause of air embolism[J]. *Acta Paediatr*, 1996, 85(3):385-386.

[37] Serrano M, Garcia-Alix A, Lopez JC, Pérez J, Quero J. Retained central venous lines in the newborn: report of one case and systematic review of the literature[J]. *Neonatal Netw*, 2007, 26(2):105-110.

(本文编辑:王庆红)