

呼吸机相关性肺炎——胃肺感染路径的前瞻性研究

张庆玲 刘明华 刘玉馥 王仙园 府伟灵

【摘要】 目的 探讨胃肺感染路径在呼吸机相关性肺炎(VAP)发生中的作用,为预防和治疗 VAP 提供科学依据。方法 选择 43 例接受机械通气(MV)的患者,采用随机自身前后对照法,用 ^{99m}Tc -DTPA 标记胃内容物后,测定患者平卧或半卧位时口咽分泌物及深部气管吸出物的放射性水平。留取口咽部、气管吸出物和胃液作培养,1 次/2 d。可疑 VAP 者取支气管肺泡灌洗液(BALF)作细菌定量培养。采用稀有限制区聚合酶链反应(IRS-PCR)法对同一 VAP 患者胃内定植菌与 VAP 致病菌进行细菌同源性鉴定。测定 BALF 中分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)含量。结果 MV 患者胃食管返流率较高(89.7%),误吸率相对较低(28.5%)。患者误吸率和深部气管吸出物的放射性水平,平卧位时均显著高于半卧位($P < 0.01$);胃内定植菌与 VAP 致病菌有较高的同源性(55.8%);VAP 患者 BALF 中 sIgA 含量显著低于非 VAP 患者($P < 0.01$)。结论 MV 患者普遍存在胃、食管返流和误吸;胃内定植菌是 VAP 病原菌的重要来源之一;BALF 中 sIgA 含量降低是 MV 患者发生 VAP 的危险因素。

【关键词】 胃食管反流; 体位; 胃肺感染; 呼吸机相关性肺炎

Prospective study on the gastro-pulmonary infection route of ventilator-associated pneumonia ZHANG Qing-ling, LIU Ming-hua, LIU Yu-fu, WANG Xian-yuan, FU Wei-ling. Nursing Department, Xinqiao Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400037, P. R. China

【Abstract】 Objective To explore the role of gastro-pulmonary infection route in the development of ventilator-associated pneumonia (VAP), so as to improve the management of VAP. Methods Forty-three patients who received mechanical ventilation (MV) were enrolled in the study. Intra-gastric contents were labeled with ^{99m}Tc -DTPA. Randomized two-period crossover trial was employed to determine the radioactive level in the oropharyngeal and bronchial secretion when patients were in supine or semi-reclining position. Gastric juice, oropharyngeal secretion and tracheal lavage fluid were collected for bacterial culture every other day. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was harvested from those suspected of VAP for quantitative bacterial culture. Infrequent-restriction site amplification (IRS-PCR) was employed in the identification of the identity of the bacteria from intra-gastric colonization with those causing VAP. The sIgA content in the BALF was determined. Results The gastroesophageal regurgitation rate was higher (89.7%) with lower aspiration rate (28.5%) in patients receiving MV. Moreover, the aspiration rate and the radioactivity of deep tracheal aspirates in patients in supine position were significantly higher than those in semi-reclining position ($P < 0.01$). There was high homology of the bacteria isolated from intra-gastric colonization with that causing VAP (55.8%). The sIgA content in BALF in VAP patients was evidently lower than that in non-VAP patients ($P < 0.01$). Conclusion Regurgitation and aspiration of stomach contents are very common in patients receiving MV. Intra-gastric colonized bacteria might be one of the important origins causing VAP. The lowering of sIgA in BALF in patients with MV could be a risk factor for VAP.

【Key words】 Gastroesophageal reflux; Position; Gastropulmonary infection; Ventilator-associated pneumonia

呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)是患者接受机械通气(machinery ventilated, MV) 48 h 后所并发的肺实质感染,是 MV 过程中常见的严重并发症之一。目前, VAP 胃肺感染路径的研究报道较少。笔者为探讨胃肺感染路径在 VAP 发生中的作用,对 43 例 MV 患者进行了前瞻

性研究,旨在为预防和治疗 VAP 提供依据。

资料与方法

1. 入选病例:选择 2002 年 3 ~ 10 月第三军医大学西南医院重症监护病房(ICU)收治的接受 MV > 48 h, 48 h 内无肺部感染的患者 43 例,其中 20 例接受返流吸入研究。

2. 检测指标及方法:(1)胃内容物返流和吸入的测定:采用自身前后对照法,用胃不吸收的放射性标记物 ^{99m}Tc -DTPA (74 MBq 在 20

作者单位:400037 重庆,第三军医大学新桥医院护理部(张庆玲、刘玉馥);第三军医大学西南医院重症监护病房(刘明华),检验科(府伟灵);中国人民解放军总后勤部卫生部医疗局(王仙园)

ml 温开水中混匀,从胃管注入 20 ml; 另用 20 ml 温开水冲洗胃管并将患者置于平卧或半卧位; 所有患者均在 MV 第 2、4 天接受检测。标记胃内容物后 1、2、3、4、5 h 分别抽取患者静脉血 2 ml, 同时收集口咽分泌物和深部气管吸出物进行放射性水平测定。

(2) 胃内定植菌与 VAP 致病菌的同源性测定: 使用呼吸机 24 h 内, 同时取患者口咽分泌物、气管吸出物和胃液作培养, 隔日 1 次, 直到患者脱机。可疑 VAP 者在 12 h 内留取支气管肺泡灌洗液 (BALF) 作细菌定量培养^[1]。如同一 VAP 患者胃内细菌定植先于口咽部和呼吸道, 且常规细菌鉴定与 VAP 致病菌为同种细菌, 则采用稀有限制区聚合酶链反应 (IRS-PCR) 法鉴定细菌同源性。IRS-PCR 参照 Mazurek 等^[2]报道的方法, 扩增产物用质量浓度 8% 聚丙烯酰胺进行电泳, EB 染色后用凝胶自动成像仪 (美国 Biorad 公司) 成像并观察结果。

(3) 机体防御功能因素的测定: 测定 BALF 中分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 与 VAP 的关系: 使用呼吸机的患者 24 h 内留取 BALF, 经冻融, 离心半径 1.02 cm, 4000 r/min 离心 20 min 后取上清置 -70℃ 冰箱待检, 采用中国原子能科学研究院同位素研究所生产的 sIgA 试剂盒进行测定。

3. 相关定义和标准: 一次返流阳性: 任意时相点单位体积口咽分泌物每分钟放射性荧光闪烁计数 (cpm) 大于同时间点血液的 cpm。一次吸入阳性: 任意时相点深部气管吸出物 cpm 大于同时间点血液 cpm。胃内细菌定植: 在任何一次胃液标本中检测出任意量的细菌。VAP 诊断标准: 使用呼吸机 48 h 后胸部 X 线检查, 出现新的或进行性浸润阴影和下述 3 项中的任意 2 项^[3]: (1) 体温 > 38.3℃ 或 < 36.0℃; (2) 脓性呼吸道分泌物; (3) 血液白细胞计数 $\geq 12 \times 10^9/L$ 。病原学检查 BALF 定量培养 $\geq 1 \times 10^4$ 集落生成单位 (CFU)/ml。

4. 统计学处理: 计量资料采用 Mann-Whitney 检验和 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1. 在被研究的 20 例患者中, 有 7 例只经历了第 2 天的试验。17 例次患者经历了平卧位、16 例次患者经历了半卧位试验的全过程。

2. 胃食管返流: 平卧位试验的患者中, 有 16 例次发生了 4 次或 5 次返流; 半卧位试验中, 有 15 例次发生了 4 次或 5 次返流。在 33 例次试验中, 总计发生返流 148 次, 发生率为 89.7%, 平卧位时患者

的返流次数、口咽部分泌物的放射性水平与半卧位比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。见图 1。

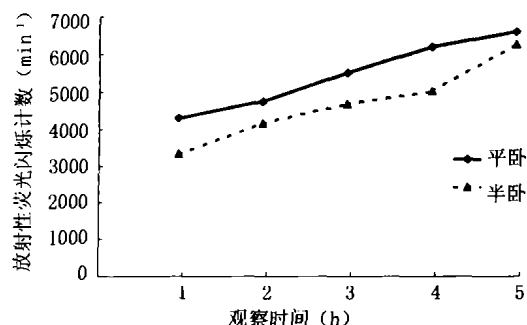


图 1 两种体位下患者口咽分泌物放射性水平

Fig 1 Radioactivity level of oropharyngeal secretion in two positions

3. 肺微吸入: 平卧位试验的患者中, 有 10 例次发生了 2 次或 2 次以上吸入; 半卧位试验的患者中, 有 5 例次发生了 1 次或 1 次以上吸入。在 33 例次患者的试验中, 共计发生吸入 47 例次, 平均发生率为 28.5%, 平卧位时患者的吸入次数比半卧位时多, 支气管吸出物的放射性水平也比半卧位时高, 两者比较差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。见图 2。

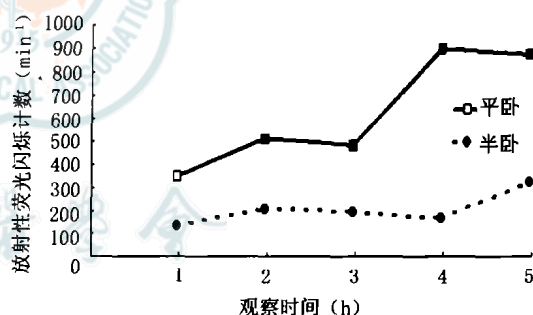
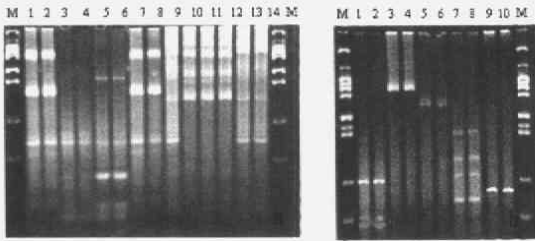


图 2 两种体位下患者深部气管吸出物放射性水平

Fig 2 Radioactivity level of deep tracheal aspirate in two positions

4. 胃内定植细菌与致病菌的同源性: 在被研究的 43 例患者中, 胃内细菌定植 27 例, VAP 24 例, VAP 发生率为 55.8%。在胃内细菌定植的 27 例患者中, 19 例发生了 VAP, 与胃内定植菌相关的有 11 例, 占 VAP 患者的 45.8%。在 16 例胃内无定植的患者中, 5 例发生了 VAP。胃内细菌定植者与胃内细菌无定植者 VAP 发生率比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。在发生 VAP 的 24 例患者中, 16 例患者 BALF 培养只检出 1 种细菌, 其余均为 2 种或 2 种以上细菌。与胃液中细菌相同的有 11 例, 这 11 例患者的胃液分离的 12 株细菌与 BALF 分离的 12 株细菌进行 IRS-PCR 分型, 结果有 11 株为同种同型细菌, 同型率为 91.7% (图 3)。



注：“M”代表 Marker，为 100 bp 的梯度，单数标记为胃内定植菌，双数为呼吸道感染菌，每 2 个编号为来源于同一患者、同种细菌的 IRS-PCR 产物。图 3a 中 1~8 为铜绿假单胞菌，9~14 为鲍曼不动杆菌；图 3b 中 1、2 为嗜麦芽黄单胞菌，3~6 为肺炎克雷伯菌，7、8 为阴沟肠杆菌，9、10 为大肠杆菌

图 3 支气管肺泡灌洗液细菌 IRS-PCR 分型电泳

Fig 3 Bacterial quantification of BALF by IRS-PCR

5. BALF 中 sIgA 与 VAP 的关系:43 例患者中，有 24 例患者发生 VAP，BALF 中 sIgA 值为(14.40 ± 12.41) μg/ml；19 例未发生 VAP 的患者，BALF 中 sIgA 值为(57.42 ± 45.29) μg/ml，VAP 与非 VAP 患者 BALF 中 sIgA 含量比较，差异有非常显著性意义 (P < 0.01)。

讨 论

胃肺感染路径包括以下几个环节：胃内细菌定植；胃内容物返流和吸入；进入肺内的细菌逃避或超越机体的防御功能。胃内容物的返流和吸入可能是肺炎发生的重要原因。MV 患者存在许多易导致胃食管返流和误吸的因素，如：插管本身可抑制吞咽活动，削弱食管对返流胃内容物的清除功能；气管导管气囊压迫食管上段括约肌也可能影响食管吞咽及防止返流的功能；大量使用镇静剂也容易导致胃内容物返流和吸入^[4]。通过放射性同位素标记胃内容物，笔者观察到返流是普遍存在的，无论是平卧位还是半卧位，返流的发生率都很高，吸入的发生率相对较低。平卧位时吸入的发生率与半卧位时比较虽有显著差异，但不能解释为什么返流和吸入的发生率相差如此之大。笔者分析可能与气管套囊有利于返流而不利于吸入有关，也可能与患者的口咽部吸痰间隔时间较短有关。这给临床工作带来一定启示：加强口咽部吸痰可能有利于减少吸入的发生。临床

医护人员对 MV 患者，往往更多地是从气管吸痰而不注意从口咽部吸痰，这一点应引起足够重视。

在发生 VAP 的 24 例患者中，有 16 例进行了 BALF 培养，仅 1 例患者检出 1 种细菌，其余均为 2 种或 2 种以上细菌。BALF 与胃液有同种细菌的患者有 11 例，占 45.8%，有 5 例为单纯胃源性致病菌感染。另外，因患者入院后即开始接受抗生素治疗，可能对细菌生态有一定影响，这可能也是本研究分离的致病菌中肺炎链球菌、嗜血流杆菌等敏感菌较少而革兰阴性杆菌较多的原因。IRS-PCR 基因分型有 91.7% 的同型率，充分说明了胃内定植细菌在肺部感染中的重要作用。当然，在重视胃内定植菌作用的同时，也不应忽视其他路径的细菌，因为在 VAP 的发生中，胃内定植菌有时会独立发挥作用，有时则与其他路径的细菌协同发挥作用。VAP 是一种局部感染，在 VAP 的防御机制中黏膜免疫应当起着重要作用。sIgA 是黏膜表面抗病毒和细菌的一道防线，具有杀菌、抑菌、阻止细菌黏附、破坏及中和毒素等保护作用^[5]。本研究中，发生 VAP 患者的 sIgA 值明显低于未发生 VAP 患者的 sIgA 值。

胃肺感染路径在 VAP 的发生中起着重要的作用，对胃肺感染路径的各个环节进行有效监控，可减少 VAP 的发生率。

参 考 文 献

- 1 Gauvin F, Lacroix J, Guertin MC, et al. Reproducibility of blind protected bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1618 - 1623.
- 2 Mazurek GH, Reddy V, Marston BJ, et al. DNA fingerprinting by infrequent-restriction site amplification. *J Clin Microbiol*, 1996, 34: 2386 - 2390.
- 3 Santiago E, Antoni T, Mustafa E, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159:188 - 198.
- 4 Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA*, 1998, 279:1605 - 1608.
- 5 Chen LW, Hsu CM, Huang JK, et al. Effects of bombesin on gut mucosal immunity in rats after thermal injury. *J Formos Med Assoc*, 2000, 99:491 - 498.

(收稿日期:2003 - 07 - 09)
(本文编辑:张 红)

· 消息 ·

《中华烧伤杂志》近年相关统计信息公布

影响因子 2002 年为 0.210,2003 年为 0.668;总被引频次 2002 年为 60,2003 年为 176;所发表的论著全部被 Medline 收录。