

· 临床研究 ·

体外膜肺氧合支持患者合并院内感染的相关因素研究

王剑荣 胡炜 朱英 蔡学英

[摘要] 目的 探索体外膜肺氧合(ECMO)支持的患者发生院内感染的流行病学、危险因素及预后情况。方法 收集浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院从2012年1月到2018年12月的47例因为心肺功能衰竭行ECMO支持的患者,按照是否发生院内感染,分成感染组和未感染组,分析ECMO支持患者发生院内感染的危险因素及预后,并且分析ECMO支持期间分离的主要病原菌。结果 47例患者中,18例(38.30%)患者发生了32次院内感染,ECMO支持期间分离的主要病原菌为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、白色念珠菌。ECMO撤离前机械通气时间是ECMO支持患者发生院内感染的危险因素($OR=1.43, 95\% CI 1.18 \sim 1.73, P<0.05$)。结论 ECMO支持患者院内感染发生率高,病原菌以常见革兰氏阴性菌为主。ECMO撤离前机械通气时间是ECMO支持患者院内感染发生的危险因素,因此,缩短患者的机械通气时间可能是降低ECMO相关感染的方法之一。

[关键词] 体外膜肺氧合; 院内感染; 机械通气

Risk factors of nosocomial infections in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation support
WANG Jianrong, HU Wei, ZHU Ying, et al. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China.

[Abstract] Objective To explore the epidemiology, risk factors, and prognosis of nosocomial infections (NIs) during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) treatment. **Methods** Totally 47 cases of patients receiving ECMO treatment due to cardiopulmonary failure from January 2012 to December 2018 in Hangzhou First People's Hospital, affiliated to Zhejiang University were retrospectively analyzed. Patients were divided into infected group and uninfected group according to whether there was a nosocomial infections, the risk factors and prognosis of nosocomial infection during ECMO support were analyzed, and the primary pathogens separated during the ECMO support period were described.

Results Of 47 patients, 32 nosocomial infections occurred in 18 patients (38.30%). The primary pathogens separated during the ECMO support period were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, and *Candida albicans*. Ventilator support duration before ECMO weaning was a risk factor of nosocomial infections during ECMO support ($OR=1.43, 95\% CI 1.18 \sim 1.73, P<0.05$). **Conclusion** The incidence rate of nosocomial infections in patients undergoing ECMO support was high, and NIs during ECMO therapy frequently involve Gram-negative bacteria. Ventilator support duration before ECMO weaning is associated with NIs in patients undergoing ECMO support. Therefore, reducing mechanical ventilation duration may reduce ECMO related infections.

[Key words] extracorporeal membrane oxygenation; nosocomial infection; mechanical ventilation

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是治疗严重心肺功能衰竭的重要手段之一。近十多年来,全球成人ECMO应用数量快速

增加^[1]。尽管临床医师对应用ECMO治疗的经验逐渐积累,但在ECMO治疗过程中仍很难避免并发症发生,其中院内感染最为常见。国内外ECMO支持患者的基础状况、置管材料及环境、管理技术不同,流行病学数据差异比较大,同时国内ECMO相关院内感染发生率数据不多。因此,本次研究分析本院ECMO支持患者相关院内感染的流行病学、危险因

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.010.010

作者单位: 310006 浙江杭州, 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院危重症医学科

通讯作者: 胡炜, Email: paolohu929@zju.edu.cn

素及预后情况,以利于未来有针对性地采取防控措施,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院2012年1月至2018年12月收治的53例ECMO支持患者,排除年龄小于18岁、ECMO支持时间小于48 h、在ECMO置管前确诊有细菌性感染的患者,最终纳入47例因为心肺功能衰竭行ECMO支持的患者。其中中心肌炎27例、冠状动脉粥样硬化性心脏病8例、病毒性肺炎6例、肺动脉高压2例、曲霉菌肺炎1例、肺癌合并气道梗阻1例、主动脉夹层1例、过敏性休克1例;平均年龄(39.19±15.89)岁;男性27例、女性20例;应用静脉-动脉模式40例,静脉-静脉模式7例。ECMO相关院内感染定义为ECMO置管开始24 h后至ECMO撤离后48 h内发生的感染^[2]。根据患者在ECMO治疗期间是否发生院内感染,分成感染组18例(38.30%)和未感染组29例(61.70%)。

1.2 方法 回顾性收集ECMO支持患者的以下资料:年龄、性别、体重、吸烟状况、原发疾病;ECMO支持前的常规实验室检查(ECMO置管前6 h内)、ECMO支持前参数[心肺复苏、ECMO类型、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、机械通气时间、格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)]、ECMO支持期间参数[主动脉内球囊反搏泵、连续肾脏替代(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗、ECMO运行时间]、ECMO撤离前的机械通气时间、总住院时间、撤离ECMO的成功率和生存率的数据。收集并分析ECMO支持患者发生院内感染的病原菌情况并探索ECMO相关院内感染的危险因素。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0进行数据分析,计数资料表示为频率和百分比,采用 χ^2 检验;正态分布计量资料表示为均数±标准差($\bar{x}\pm s$),采用 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数(四分位数)表示,采用Mann-Whitney U 检验;采用logistic回归模型进行多因素分析。设 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 院内感染发生率及病原菌分布情况见表1

由表1可见,18例(38.30%)的ECMO支持患者发生了32次院内感染,其中呼吸机相关性肺炎11次(34.38%),血流感染12次(37.50%),尿路感染9次

(28.13%)。ECMO相关院内感染的发生率为80.77次/1000 ECMO日;导致ECMO支持期间院内感染的主要病原菌为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、白色念珠菌。

表1 ECMO相关感染的病原菌分布/株

病原菌	呼吸机相关性肺炎(n=11)	血流感染(n=12)	尿路感染(n=9)	总计
革兰氏阴性菌				
肺炎克雷伯菌	3	4	1	8
鲍曼不动杆菌	3	1	3	7
洋葱伯克霍尔德菌	2	1	0	3
铜绿假单胞菌	1	0	0	1
大肠杆菌	1	0	1	2
阴沟肠杆菌	0	1	0	1
粘质沙雷氏菌	0	1	0	1
产气肠杆菌	1	0	0	1
革兰氏阳性菌				
头状葡萄球菌	0	1	0	1
表皮葡萄球菌	0	1	0	1
真菌				
白色念珠菌	0	1	2	3
近平滑念珠菌	0	1	1	2
光滑念珠菌	0	0	1	1

2.2 两组ECMO相关院内感染的相关因素及预后比较见表2

由表2可见,两组患者年龄、体重、白细胞计数、血红蛋白、肌酐、ECMO支持前SOFA评分、ECMO支持前APACHE II评分、ECMO支持前GCS评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.54、0.42、0.11、-0.65、0.45、1.88、1.58、-0.66, P 均 >0.05)。两组患者性别、吸烟史、心肌炎、呼吸衰竭、冠心病、ECMO支持前心肺复苏、静脉-动脉ECMO、ECMO支持前机械通气时间 >1 d、ECMO支持期间球囊反搏、ECMO支持期间CRRT治疗的比例比较,差异亦无统计学意义(χ^2 分别=0.66、0.74、0.66、0.56、0.00、0.65、3.82、2.74、0.31、3.31, P 均 >0.05)。两组EMCO支持前血小板、乳酸、胆红素、C反应蛋白比较,差异均无统计学意义(Z 分别=-1.77、0.66、0.87、0.92, P 均 >0.05)。与未感染组比较,感染组患者ECMO运行时间更长、ECMO撤离前机械通气时间更长、总住院时间更长,患者ECMO撤机成功

率更低,存活率更低(t 分别=3.44、4.11、2.85, χ^2 分别=7.34、4.39, P 均 <0.05)。

表2 两组临床资料及预后比较

指标	未感染组 ($n=29$)	感染组 ($n=18$)
年龄/岁	36.41 ± 16.47	43.67 ± 14.20
性别(男/女)	17/12	10/8
体重/kg	63.78 ± 17.78	66.15 ± 14.60
吸烟史/例(%)	5(17.24)	5(27.78)
原发疾病/例(%)		
心肌炎	18(62.07)	9(50.00)
呼吸衰竭	4(13.79)	4(22.22)
冠心病	5(17.24)	3(16.67)
其他	2(6.90)	2(11.11)
ECMO支持前实验室检查		
白细胞/ $\times 10^3/\text{mm}^3$	11.80 ± 5.91	12.04 ± 8.70
血红蛋白/g/L	119.96 ± 25.52	114.94 ± 26.38
血小板/ $\times 10^3/\text{mm}^3$	174.00(125.50, 238.00)	131.00(91.00, 180.75)
乳酸/mmol/L	3.90(1.75, 8.75)	4.40(1.38, 10.63)
胆红素/mg/dl	14.40(9.15, 27.75)	15.30(12.10, 37.15)
肌酐/mmol/L	106.07 ± 50.46	113.76 ± 63.77
C-反应蛋白/mg/dl	26.00(7.50, 89.50)	38.50(14.50, 151.75)
ECMO支持前参数		
心肺复苏/例(%)	8(27.59)	7(38.89)
静脉-动脉ECMO/例(%)	27(93.10)	13(72.22)
SOFA评分/分	7.58 ± 4.69	10.28 ± 4.91
APACHE II评分/分	17.48 ± 10.88	22.00 ± 6.79
机械通气时间 $>1\text{d}$ /例(%)	5(17.24)	7(38.89)
GCS评分/分	12.24 ± 4.80	11.28 ± 4.99
ECMO支持期间参数		
球囊反搏/例(%)	6(20.69)	5(27.78)
CRRT/例(%)	7(24.14)	9(50.00)
ECMO运行时间/d	6.40 ± 5.00	11.71 ± 6.22*
ECMO支持撤离前参数		
机械通气时间/d	4.79 ± 3.90	15.06 ± 7.07*
预后		
ECMO撤机成功/例(%)	27(93.10)	11(61.11)*
总住院时间/d	18.86 ± 8.43	26.28 ± 9.03*
存活/例(%)	23(79.31)	9(50.00)*

注: * : 与未感染组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 ECMO相关院内感染危险因素的logistic回归分析 ECMO撤离前机械通气时间是ECMO支持者发生院内感染的危险因素($OR=1.43, 95\% CI 1.18 \sim 1.73, P < 0.05$)。

3 讨论

ICU患者应用ECMO治疗使其医院内感染的风险增加,ECMO置管、气管插管、中心静脉导管、导尿管、外科切口、医务人员的手都是感染的各种来源。根据Vogel等^[3]和Bizarro等^[4]对体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)登记的患者进行的两次调查:ECMO支持期间新生儿和儿童的医院获得性感染的患病率为10%~12%,而成人亚组的感染率为21%。然而,一些小样本的研究比ELSO登记数据更高,如Matthieu等^[5]研究的患者感染发生率为64%,其中呼吸机相关肺炎最常见(55%),其次是血流感染(18%),纵隔感染(11%),导管感染(10%),总感染率为75.5次/1000 ECMO日。国内李晖等^[6]报道,心脏手术后ECMO支持治疗患者的医院感染发生率为40.8%,我院ECMO相关院内感染的发生率为38.30%,结果与国内外其他医院报道基本一致,一般认为院内感染发生率高可能与ICU隔离条件差、有创操作多有关,本研究的患者均是在急诊和ICU床旁条件下进行的ECMO置管手术,可能是造成院内感染发生率高的原因之一。因此需要进一步改善病区环境,加强有创操作的管理,降低院内感染的发生。

本次研究发现,肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、白色念珠菌是ECMO相关院内感染最常见的病原菌,感染的病原菌主要是革兰氏阴性菌,与周晔等^[7]研究相似。

ECMO相关的感染性并发症影响患者的预后,国外报道医院感染增加了38%~63%的ECMO患者的死亡风险^[3,4]。本次研究也发现感染组ECMO撤机成功率、生存率更低、住院时间更长,提示合并感染的患者预后更差,需要加强感染的预防,减少相关损害。ECMO支持治疗的患者医院内感染的高危因素较多,如病情严重程度^[8]、基础疾病^[9]、ECMO支持模式和置管方法^[3,9,10]、ECMO支持的原因^[11,12]等。Burket等^[2]报道了ECMO支持持续的时间与血流感染的发生率有关。ECMO支持持续3~10 d,血流感染的发生率为9.5次/1000ECMO日,ECMO支持持续11~20 d、21~30 d的患者,血流感染的发生率分别为27.2次/1000ECMO日、64.5次/1000ECMO日。

本次研究也发现感染组 ECMO 支持的时间更长。值得注意的是院内感染和 ECMO 支持时间可能是相互影响的,感染的发生可能导致 ECMO 撤离的延迟,较长的 ECMO 疗程也可能会增加感染的风险。Bataillard 等^[13]研究了 196 名接受 ECMO 支持的患者,提示早期拔管患者呼吸机相关肺炎发生率较低,其他研究也得到了类似的发现^[14-16]。本次研究发现 ECMO 撤离前机械通气时间与 ECMO 支持期间感染有关,是危险因素。因此如果患者条件允许,在 ECMO 使用期间可停用镇静,撤离、缩短呼吸机使用时间,这些可能是减少院内感染的有效途径之一。

本次研究局限性在于本次研究为单中心的回顾性研究,病例数量少。

综上所述,ECMO 支持患者院内感染的发生率高,院内感染患者的致病菌以革兰氏阴性菌为主,院内感染导致 ECMO 撤机成功率、存活率下降、住院时间延长,ECMO 支持期间的院内感染与 ECMO 撤离前机械通气时间有关,为减少感染,根据患者的情况合理地减少有创操作、缩短机械通气时间可能是减少院内感染的有效措施之一。

参考文献

- Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 163-172.
- Burket JS, Bartlett RH, Kristi VH, et al. Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(4): 828-833.
- Vogel AM, Lew DF, Kao LS, et al. Defining risk for infectious complications on extracorporeal life support[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(12): 2260-2264.
- Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, et al. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(3): 277-281.
- Matthieu S, Nicolas B, Sarah H, et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(12): 1633-1641.
- 李晖, 贾明, 侯晓彤, 等. 心脏术后机械循环辅助患者医院感染调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(13): 2697-2699.
- 周晔, 李呈龙, 王晓存, 等. 体外膜肺氧合辅助患者医院感染病原菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(22): 5097-5099.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710.
- Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5): 1125-1132.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for disease control and prevention[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2002, 51(RR-10): 1-29.
- O'Neill J, Schutze G, Heulitt M, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(8): 1247-1253.
- Brown KL, Ridout DA, Shaw M, et al. Healthcare-associated infection in pediatric patients on extracorporeal life support: The role of multidisciplinary surveillance[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2006, 7(6): 546-550.
- Bataillard A, Hebrard A, Gaide-Chevronnay L, et al. Extubation in patients undergoing extracorporeal life support[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(12): 696-700.
- Omar E, Julie L, Justine P, et al. Extubation of patients undergoing extracorporeal life support. A retrospective study[J]. *Perfusion*, 2019, 34(1): 50-57.
- Li BF, Sun GQ, Cheng Z, et al. Analysis of Nosocomial infections in post-cardiac surgery extracorporeal membrane oxygenation support therapy[J]. *Heart Surg Forum*, 2018, 21(5): E387-E391.
- Ayyildiz P, Kasar T, Ozturk E, et al. The evaluation of nosocomial infections in pediatric patients with extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2017, 32(6): 468-474.

(收稿日期 2020-07-28)

(本文编辑 蔡华波)