

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200428.1020.004.html\(2020-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200428.1020.004.html(2020-04-28))

# 初乳口腔免疫预防早产儿呼吸机相关性肺炎的临床随机对照研究\*

何丽,肖静,温恩懿<sup>△</sup>

(陆军军医大学第二附属医院儿科,重庆 400037)

**[摘要]** **目的** 探讨初乳口腔免疫预防早产儿呼吸机相关性肺炎(VAP)的效果。**方法** 选择2017年3月至2018年2月该院儿科NICU行经气管插管机械通气早产儿58例,分为试验组(初乳口腔免疫)和对照组(生理盐水口腔免疫)。比较两组早产儿机械通气时VAP发生率、口腔感染发生率、机械通气时间和口腔分泌物细菌培养情况。**结果** 试验组VAP发生率和口腔感染发生率显著小于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其中试验组3例VAP早产儿气管导管内痰培养为革兰阴性菌,口腔分泌物细菌培养没有检出相同细菌;对照组11例VAP早产儿导管内痰培养与口腔分泌物细菌培养有7例检出相同细菌;两组早产儿机械通气时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 初乳口腔免疫能有效预防早产儿VAP的发生。

**[关键词]** 初乳;婴儿,早产;口腔免疫;通气机,机械;肺炎,呼吸机相关性

**[中图分类号]** R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)16-2751-04

## Clinical randomized controlled study of colostrum oral immune therapy to prevent ventilator-associated pneumonia in premature infants\*

HE Li, XIAO Jing, WEN Enyi<sup>△</sup>

(Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of colostrum oral immune therapy on prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) in premature infants. **Methods** Fifty-eight cases of mechanically ventilated preterm infants from NICU from March 2017 to February 2018 were randomly divided into two groups: the experimental group (colostrum for oral immune) and the control group (normal saline for oral immune). The incidence of VAP, mechanical ventilation time, incidence of oral infection, bacterial culture of oral secretions and endotracheal tube sputum were compared between the two groups of preterm infants. **Results** The occurrence of VAP and oral infection in the experimental group was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). 3 cases of VAP in the experimental group were cultured as Gram-negative bacteria in the endotracheal tube, and the same bacteria were not detected in the oral culture, while in the control group, 7 cases were found to have the same bacteria in endotracheal sputum culture and oral secretion bacteria culture. The mechanical ventilation time between the two groups of premature infants was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Colostrum oral immunization can effectively reduce the incidence of VAP in premature infants.

**[Key words]** colostrum; infants, premature; oral immune therapy; ventilators, mechanical; pneumonia, ventilator-associated

随着医疗技术的发展,呼吸机广泛应用于早产儿救护中,由于早产儿口腔黏膜薄嫩,唾液腺未发育完善,口腔黏膜干燥易受损伤和发生局部感染,很容易发生呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)。VAP是指气管插管或气管切开患者在接受机械通气48 h后或撤机、拔管48 h内发生的

肺炎<sup>[1]</sup>,是机械通气患儿发生医院感染、死亡率增高、撤机时间延长和治疗费用增加的重要原因<sup>[2]</sup>。许素环等<sup>[3]</sup>的Meta分析中指出早产儿使用初乳进行口腔免疫可以降低早产儿医院感染概率,但尚少见使用初乳对机械通气早产儿进行口腔免疫的相关报道。2017年3月至2018年2月,笔者观察了初乳口腔免

\* 基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2017shmsA130013)。

作者简介:何丽(1986—),主管护师,本科,主要从事

新生儿护理研究。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: medwey@163.com。

表 1 试验组和对照组母婴儿一般情况比较

项目	试验组( $n=28$ )	对照组( $n=29$ )	$t/\chi^2$	$P$
早产儿因素				
胎龄( $\bar{x}\pm s$ ,周)	30.73 $\pm$ 1.84	30.77 $\pm$ 2.00	-0.085	0.932
出生体重( $\bar{x}\pm s$ ,g)	1 551.07 $\pm$ 438.61	1 611.03 $\pm$ 552.12	-0.455	0.651
男/女( $n$ )	16/12	14/15	0.449	0.503
顺产/剖宫产( $n/n$ )	10/18	13/16	0.492	0.483
1 min Apgar 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	6.1 $\pm$ 1.9	6.3 $\pm$ 2.1	-0.522	0.714
5 min Apgar 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	7.9 $\pm$ 1.3	8.0 $\pm$ 1.1	-0.483	0.696
母亲因素				
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	27.34 $\pm$ 6.62	29.23 $\pm$ 4.31	-1.326	0.576
妊娠期高血压[ $n$ (%)]	5(17.9)	4(13.8)	0.177	0.674
妊娠期糖尿病[ $n$ (%)]	7(25.0)	5(17.2)	0.516	0.473
绒毛膜羊膜炎[ $n$ (%)]	4(14.3)	8(27.6)	1.516	0.218
产前激素使用[ $n$ (%)]	15(53.6)	20(69.0)	1.424	0.233
产前抗菌药物使用[ $n$ (%)]	7(25.0)	8(27.6)	0.049	0.825

疫预防早产儿 VAP 的效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月入住本院儿科 NICU 58 例行经口气管插管机械通气早产儿为研究对象。纳入标准:(1)胎龄小于 37 周需要气管插管的早产儿;(2)机械通气时间大于或等于 48 h;(3)早产儿插管前无呼吸道感染;(4)早产儿口腔黏膜无损伤、感染;(5)母亲能提供初乳。排除标准:(1)胎龄大于或等于 37 周的足月儿或胎龄小于 37 周不需要气管插管的早产儿;(2)插管前已有呼吸道感染;(3)早产儿机械通气 48 h 内出现肺部感染者;(4)早产儿口腔黏膜有损伤、感染;(5)母亲吸毒或 HIV 感染的患儿;(6)未获得患儿监护人知情同意。所有早产儿分为试验组和对照组,每组 29 例,均采用家属每天运送的初乳进行喂养;其中试验组使用一部分初乳进行口腔免疫,对照组使用生理盐水进行口腔免疫。研究过程中,试验组有 1 例早产儿家属放弃治疗,自动出院,最终试验组有 28 例纳入研究,平均胎龄(30.73 $\pm$ 1.84)周,平均出生体重(1 551.07 $\pm$ 438.61)g。对照组 29 例,平均胎龄(30.77 $\pm$ 2.00)周,平均出生体重(1 611.03 $\pm$ 552.12)g。两组间早产儿的胎龄、出生体重、性别、分娩方式、1 min 和 5 min Apgar 评分,以及母亲年龄、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、绒毛膜羊膜炎、产前激素和抗菌药物使用情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究通过本院伦理委员会的批准及获得监护人或授权委托人的知情同意,并签署了知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 口腔免疫方法

口腔免疫步骤包括:(1)洗手;(2)准备无菌棉签;(3)护理人员用无菌棉签蘸取初乳(试验组)或生理盐

水(对照组),每次约 0.1 mL;(4)将一根蘸取了护理液的棉签插入早产儿的口腔一侧,擦拭颊黏膜和嘴唇,用另一根蘸取了护理液的棉签擦拭另一侧,直到口腔清洁为止。每 4 小时护理 1 次,动作要轻柔,保持口腔黏膜的完整性,防止棉签脱落在患儿口腔引起呛咳或窒息。

#### 1.2.2 观察指标

观察两组 VAP 的发生率、机械通气时间、口腔感染发生率、口腔和气管导管细菌培养情况。其中新生儿 VAP 诊断标准<sup>[4-5]</sup>:机械通气 48 h 后,(1)胸片显示有进行性肺改变;(2)发热,体温大于 37.5℃;(3)外周血白细胞计数大于 20 $\times$ 10<sup>9</sup>/L 或 C-反应蛋白大于 8 mg/L;(4)气管导管内痰培养阳性,其中胸片改变为诊断必要条件,加上其他 3 项中 2 项即可诊断。口腔感染诊断标准<sup>[6]</sup>:口腔黏膜出现水肿、破溃、鹅口疮。口腔分泌物细菌培养采用无菌原则,取无菌咽拭子擦拭咽喉部,撤机时,留取导管尖端做细菌培养,标本采集后立即送检。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以频数和百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验,其中当理论频数  $T$  为 1~<5 时,两组间比较采用校正 $\chi^2$  检验;当理论频数  $T<1$  时,两组间比较采用 Fisher 精确检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 VAP 发生例数、口腔感染发生例数比较

试验组发生 VAP 有 3 例,对照组有 11 例,两组 VAP、口腔感染发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.2 两组机械通气时间比较

试验组早产儿的机械通气时间是(104.89 $\pm$

38.99)h,对照组早产儿的机械通气时间是(110.86±49.66)h,两组比较差异无统计学意义( $t = -0.508$ ,  $P > 0.05$ )。

表 2 两组 VAP、口腔感染发生情况比较[n(%)]

组别	n	VAP	口腔感染
试验组	28	3(10.7)	0
对照组	29	11(37.9)	7(12.3)
$\chi^2$		4.321	7.57
P		0.038	0.006

### 2.3 两组口腔和气管导管细菌培养统计结果

试验组中 3 例 VAP 早产儿气管导管内痰培养为革兰阴性菌,其中肺炎克雷伯菌 2 例、铜绿假单胞菌 1 例;口腔分泌物细菌培养没有检出相同细菌。对照组有 11 例 VAP 早产儿气管导管内痰培养为阳性,分别是肺炎克雷伯菌 4 例、金黄色葡萄球菌 3 例、大肠埃希菌 2 例、铜绿假单胞菌 1 例、粘质沙雷杆菌 1 例;口腔分泌物细菌培养有 7 例检出相同细菌,分别是肺炎克雷伯菌 3 例、金黄色葡萄球菌 3 例、大肠埃希菌 1 例。

## 3 讨论

### 3.1 初乳进行口腔免疫的安全性

初乳是产妇在孕后期及分娩 4~5 d 内乳腺上皮细胞紧密连接蛋白开放时分泌的乳汁,较过渡乳、成熟乳含有更高浓度的分泌型 IgA、乳铁蛋白等免疫性物质,有助于肠道正常菌群的建立,如在早期喂养,可促进新生儿胃肠道成熟。越来越多的研究表明早产儿使用初乳进行口腔免疫是一项安全、可行的操作<sup>[7-10]</sup>。初乳口腔免疫不但可以改善早产儿的喂养状况,减少喂养中断的发生,同时还能降低院内感染、败血症、高胆红素血症的发生率。

### 3.2 初乳对早产儿口腔感染的影响

口腔内唾液淀粉酶和溶菌酶具有杀菌作用,可以维持口腔内菌群相互平衡。由于早产儿唾液腺发育不够完善,唾液分泌量少,机械通气时患儿口腔处于开放状态,导致口唇黏膜干燥、口咽部黏液分泌增多,这增加病菌在口腔定植的概率。初乳中保护因子含量与妊娠时间长短呈负相关关系,早产产妇的初乳中含有更多免疫因子,各方面调节机制不完善的早产儿自身需要吸收初乳中更多的免疫物质来增加自身对外界抵抗力,预防感染<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,试验组早产儿口腔感染发生率显著低于使用对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),此结果与 SOHN 等<sup>[12]</sup>研究中对早产儿进行初乳口腔免疫后,减少早产儿口腔感染概率的结论相一致。虽然生理盐水也有清洁口腔作用<sup>[13]</sup>,但预防感染作用很弱,同时当水分蒸发后局部容易呈高渗状态,氯化钠沉留在口腔内,更容易发生口干、黏膜破溃及口腔炎等并发症。RODRIGUEZ 等<sup>[14]</sup>和 LEE 等<sup>[15]</sup>研究中将纳入的早产儿随机分为初乳组和生理盐水对照组,每 2 小时进行 1 次口腔免

疫并持续 48 h,干预后 6 h 定量检测唾液中 sIgA、乳铁蛋白及其他免疫物质水平,检测出的各指标水平在初乳涂抹口腔后都有所增加,说明口腔黏膜可以吸收初乳中 sIgA 和乳铁蛋白等保护性因子,形成一层保护膜,让细菌无法黏附在早产儿的呼吸道黏膜,防止细菌定植。

### 3.3 初乳进行口腔免疫在预防早产儿 VAP 中的作用

机械通气是抢救早产儿呼吸衰竭的主要方式,但 VAP 是机械通气的并发症之一,也是早产儿因严重感染而导致死亡的主要原因<sup>[16]</sup>。本研究结果显示试验组早产儿 VAP 发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与张玉玲等<sup>[17]</sup>的研究结论一致。VAP 的发生与口咽部革兰阴性菌定植有关<sup>[18-23]</sup>。本次研究中试验组 3 例 VAP 早产儿中气管导管内痰培养为革兰阴性菌,与口腔分泌物细菌培养没有检出相同细菌,可能与气管导管感染、呼吸机回路冷凝水等有关;对照组 11 例 VAP 早产儿中气管导管内痰培养与口腔分泌物细菌培养有 7 例检出相同细菌,说明口腔细菌定植与 VAP 的发生有关。VAP 的发生是多种因素导致,与早产儿胎龄、出生体重、病情变化、营养、吸痰频次及感染等多方面有关<sup>[22]</sup>。机械通气的早产儿口腔环境好坏与 VAP 的发生有直接关系,从本研究可以看出对照组口腔感染发生率增加,导致 VAP 发生率增加,同时试验组口腔感染发生率减少,VAP 发生率也在下降;此外已有多项研究证实,初乳口腔免疫可以降低早产儿医院感染及败血症的发病率<sup>[24-25]</sup>。使用初乳进行口腔免疫,细胞因子刺激口咽相关的淋巴组织,激活 T 细胞,不仅防止细菌定植,还可阻止到达下呼吸道引起 VAP 的发生。另外,本研究结果显示试验组与对照组早产儿在机械通气时间方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),考虑可能与本研究样本量较小有关。

### 3.4 早产儿使用初乳口腔免疫可以减轻母婴分离期间母亲焦虑

本研究发现 28 例签署母乳知情同意书的家属中,母乳健康宣教的家属通常为患儿父亲,需要由患儿父亲将收集初乳方法转告给患儿母亲。为了防止感染,笔者所在团队还进行电话随访,及时解答母亲的疑虑,同时对母亲进行宣教,母亲可以在奶袋上写下对患儿的鼓励话语,以表达内心的情感,医生每天也会将患儿情况转达给母亲,效果较好,母亲每天坚持挤初乳,送奶量也不断增加,这样可以明显减轻母亲因为母婴分离而产生的焦虑,从而增加初乳量。

综上所述,使用初乳进行早产儿口腔免疫,可有效清洁口腔,减少口腔感染和口腔内细菌的定植,降低 VAP 的发生率,但本研究为单中心研究,样本量较少,且未对早产儿喂养进程和体重增长速率进行研究,在今后笔者将扩大样本量,且对初乳口腔干预频率及母婴分离期间减少母亲焦虑等内容进行深入探讨。

## 参考文献

- [1] CHASTRE J, LUYT C E, TROUILLET J L, et al. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(5):446-451.
- [2] 白媛, 马阳, 卫晓慧. 新生儿呼吸机相关性肺炎的临床分析及护理干预效果[J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(15):1917-1919.
- [3] 许素环, 张巧梅, 但鑫, 等. 口腔免疫疗法对早产儿干预效果的 Meta 分析[J]. *中国护理管理*, 2018, 18(10):1340-1346.
- [4] 彭仙丽, 谢云清, 陈敏. 探讨改进口腔护理法在预防新生儿 VAP 中的应用效果[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(15):103-104.
- [5] 张琴, 胡晓静, 芦玮玮. 新生儿气管插管口腔护理研究进展[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(15):22-24.
- [6] RODRIGUEZ N A, GROER M W, ZELLER J M, et al. A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life[J]. *Neonatal Intensive Care*, 2011, 24(4):31-35.
- [7] 沈婷, 聂玲, 曹清, 等. 初乳口腔涂抹在极低出生体质量儿中的应用[J]. *中西医结合护理(中英文)*, 2019, 5(2):11-13.
- [8] 温景莲, 张春丽, 陈彩云, 等. 母乳护理口腔防治新生儿呼吸机相关性肺炎的研究[J]. *哈尔滨医药*, 2018, 38(3):292-293.
- [9] BASHIR T, REDDY K V, KIRAN S, et al. Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study[J]. *Sudan J Paediatr*, 2019, 19(1):19-24.
- [10] RODRIGUEZ N A, MEIER P P, GROER M W, et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants[J]. *Adv Neonatal Care*, 2010, 10(4):206-212.
- [11] 张学颖. 使用母乳行口腔护理预防新生儿呼吸机相关性肺炎的研究进展[J]. *天津护理*, 2018, 26(1):124-126.
- [12] SOHN K, KALANETRA K M, MILLS D A, et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(2):106-111.
- [13] 黄利娟. 改进新生儿口腔护理方法预防呼吸机相关性肺炎的效果观察[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2018, 25(7):78-79.
- [14] RODRIGUEZ N A, MEIER P P, GROER M W, et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants[J]. *Adv Neonatal Care*, 2010, 10(4):206-212.
- [15] LEE J, KIM H S, JUNG Y H, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT [J]. *Pediatrics*, 2015, 135(2):E357-366.
- [16] 郎少磊, 翟炳辉. 某院新生儿重症监护病房呼吸机相关性肺炎的病原菌检测及耐药情况[J]. *江苏预防医学*, 2019, 30(3):293-295.
- [17] 张玉玲, 李敬凤, 蒋丽, 等. 口腔免疫使用母乳预防新生儿呼吸机相关性肺炎的效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2015, 8(15):1805-1807.
- [18] 严文康, 饶红萍, 张坤尧, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌分布与耐药性分析[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(15):23-25.
- [19] 南玲, 王豪, 刘丁. 新生儿重症监护病房呼吸机相关肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(4):225-229.
- [20] AZAB S A, SHERBINY H S, SALEH S H, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit using VAP prevention bundle: a cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15(1):314.
- [21] 张雅静, 许津莉, 袁二伟, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原菌分布与耐药性及影响因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(15):2375-2378, 2391.
- [22] 杨莹, 周勤, 姜善雨, 等. 初乳口腔免疫治疗对降低极低出生体重早产儿医院感染发生率的临床意义[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2019, 15(5):535-540.
- [23] 李晶晶, 王思思. 母乳联合碳酸氢钠口腔护理预防新生儿呼吸机相关性肺炎的效果研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(29):128-129.
- [24] 林娟娟, 牛迪, 闵惠玉. 新生儿呼吸机相关性肺炎的感染及集束化干预对 VAP 发生率与机械通气时间的影响[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(15):106-108.
- [25] 张学颖. 使用母乳行口腔护理预防新生儿呼吸机相关性肺炎的研究进展[J]. *天津护理*, 2018, 26(1):124-126.