

院观察,应告知住院期间是否有家长陪伴。当儿童能做出同意参加研究的决定时,知情同意的签字部分要留有儿童签字处,签署知情同意的场所和语言应适应儿童特点,应留有足够的时间让受试儿童和家长思考。(3)尊重儿童拒绝参加的意愿,即使父母知情同意,儿童拒绝参见或拒绝继续参加试验的意见应得到尊重,除非参加试验是为儿童提供唯一的治疗且试验干预措施预示有治疗效果。

4 结语

儿童作为特殊人群接受药物临床试验,尤其需要研究者严格按照 GCP 规范,从保护弱势群体的角度开展试验,严格控制风险与效益比,尤其要关注导致儿童受试者无法预见的风险以及对未来成长的远期影响。只有采取科学的态度,客观地进行评价,才能保证受试儿童的利益,促进儿童用药的研发,提高儿童用药的合理性,降低药物不良事件的发生率,保障儿童享有健康生命权。

参考文献:

- [1] 赵文静. 儿童药物临床试验的伦理思考和建议[J]. 中国医学伦理学, 2014, 27(1): 88-91.
- [2] 张伶俐, 李幼平, 梁毅. 全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 176-178.
- [3] 吴惠珍, 董占军. 儿科住院医嘱超说明书用药调查分析[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(2): 34-37.
- [4] 张伶俐, 李幼平, 胡蝶, 等. 我国儿童药物短缺的现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(10): 1159-1164.
- [5] 郭志刚, 吴彬, 管晓东, 等. 中国儿童用药研发现状存在问题分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2602-2606.
- [6] 张华吉, 李秀记, 孙承媛, 等. 我国儿童药物临床试验机构认定基本情况分析[J]. 儿科药理学杂志, 2014, 20(10): 34-38.
- [7] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1696-1700.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-07-28 修回日期:2015-09-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.005

· 论著 ·

儿科重症监护病房呼吸机相关性肺炎感染的危险因素分析及防治

孙悦霖, 符跃强, 马宏图, 刘成军, 许峰 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 目的:分析儿科重症监护病房(PICU)感染呼吸机相关性肺炎(VAP)的发病率及相关危险因素,为临床机械通过程中VAP的防治提供参考依据。方法:选取2013年1月至2014年12月在PICU住院治疗且行机械通气时间超过48h的419例患儿进行回顾性分析,根据是否发生VAP将其分为VAP组与非VAP组,对VAP发生的相关危险因素进行 χ^2 检验及logistic回归分析。结果:419例机械通气时间超过48h的患儿中,63例发生VAP,VAP的发病率为15.04%;单因素分析发现两组在基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU住院时间、APACHE II评分、留置胃管及是否使用激素等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic回归分析显示,白蛋白水平($OR = 1.356, P < 0.05$)、机械通气时间($OR = 2.135, P < 0.01$)、插管次数($OR = 1.892, P < 0.05$)、PICU住院时间($OR = 1.683, P < 0.05$)、APACHE II评分($OR = 2.642, P < 0.05$)、留置胃管($OR = 1.869, P < 0.01$)为PICU患儿VAP发生的独立危险因素。结论:PICU患儿VAP的发生受多种危险因素的影响,临床上应针对相关危险因素采取预防措施,有效降低VAP的发生。

[关键词] 儿科重症监护病房;呼吸机相关性肺炎;发病率;危险因素

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)02-0013-04

Risk Factors Analysis, Prophylaxis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit

Sun Yuelin, Fu Yueqiang, Ma Hongtu, Liu Chengjun, Xu Feng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia (VAP) in pediatric intensive care unit (PICU), so as to provide the basic theory for VAP treatment. **Methods:** The retrospective analysis was studied base on the clinical

基金项目:“十二五”国家重大科技支撑资助项目,编号:国科2012BA104B01-05。

作者简介:孙悦霖(1990.09~),女,硕士,主要从事呼吸机相关性肺炎的研究,E-mail:syl8339@163.com。

通讯作者:许峰(1963.06~),男,博士,教授,主要从事小儿急性肺损伤相关研究,E-mail:xufeng9897@163.com。

data of 419 children with mechanical ventilation for 48 hours or longer in PICU from January 2013 to December 2014. The children were divided into VAP group and non-VAP group. χ^2 test and logistic regression analysis were performed on potential risk factors for VAP.

Results: Totally 63 children developed VAP, and the incidence was 15.04%. Single factor analysis showed that primary disease, albumin levels, duration of mechanical ventilation, tracheal intubation numbers, length of hospital stay, APACHE II scores, indwelling tube and the use of hormones were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The Logistic regression showed that albumin levels ($OR = 1.356, P < 0.05$), duration of mechanical ventilation ($OR = 2.135, P < 0.01$), tracheal intubation numbers ($OR = 1.892, P < 0.05$), length of hospital stay ($OR = 1.683, P < 0.05$), APACHE II scores ($OR = 2.642, P < 0.05$), indwelling tube ($OR = 1.869, P < 0.01$) were independent risk factors for VAP in PICU. **Conclusion:** The incidence of VAP in PICU is affected by many factors, which should be taken effective measures against the risk factors to reduce the incidence of VAP.

[**Keywords**] pediatric intensive care unit; ventilator-associated pneumonia; incidence; risk factor

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 指接受呼吸机辅助呼吸 48 h 以后或脱离呼吸机 48 h 以内发生的肺部感染。随着机械通气在重症医学领域的广泛应用, VAP 成为了儿科重症监护病房 (PICU) 的主要医院感染之一, 严重威胁患儿的生命^[1]。近年来, VAP 的防治成为了临床研究的热点, 但由于 PICU 收治的患儿原发疾病危重、自身免疫力下降, 另外侵入性操作较多、气道管理困难等诸多原因造成了 VAP 的发病率呈逐年上升趋势^[2-3]。本研究选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于我院 PICU 病房行机械通气时间超过 48 h 的 419 例患儿病例资料进行回顾性分析, 了解 PICU 患儿 VAP 发生的危险因素, 为临床对其进行有效防治提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 30 日在 PICU 住院治疗且行机械通气时间超过 48 h 的 419 例患儿, 根据是否发生 VAP 将其分为 VAP 组与非 VAP 组。其中, VAP 组 63 例, 男 37 例, 女 26 例, 入院年龄 6 个月 ~ 12 岁, 体质量 4.68 ~ 47.00 (16.59 ± 3.78) kg; 非 VAP 组 356 例, 男 230 例, 女 126 例, 年龄 0.6 ~ 11.4 岁, 体质量 4.74 ~ 45.60 (15.64 ± 4.69) kg。原发疾病主要包括: 呼吸窘迫综合征、吸入性肺炎、重症感染性肺炎、先天性心脏病、肺动脉高压及反复呼吸暂停等。两组患儿在年龄、体质量及原发性疾病等方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 呼吸机相关性肺炎诊断标准

参考中华医学会 2013 年制定的《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治理指南》^[4]。(1) 上机 ≥ 48 h, 或脱机 ≤ 48 h; (2) 临床表现: 发热或体温升高, 脓性呼吸道分泌物; (3) 体征: 肺部可闻及湿啰音或原有肺部体征加重; (4) 辅助检查: 外周血象白细胞、中性粒细胞比例增加, 胸部 X 线片提示肺部有新发病灶或原有浸润性阴影扩大; (5) 微生物学检查: 下呼吸道分泌物分离培养出新的致病菌。

1.3 观察指标

采取回顾性分析的方法, 收集两组患儿流行病学及住院临床资料, 包括性别、基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE II 评分、留置胃管、是否使用激素及静脉营养等因素, 并比较两

组间的差异。

1.4 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验及 logistic 回归分析相关危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAP 的发生率

419 例机械通气时间超过 48 h 的患儿中, 63 例发生 VAP, VAP 的发生率为 15.04%。

2.2 VAP 发生的相关因素分析

本研究选取性别、基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE II 评分、留置胃管、是否使用激素及静脉营养等作为可能的危险因素, 将 VAP 组与非 VAP 组进行单因素 χ^2 检验, 结果提示, 两组在基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE II 评分、留置胃管、是否使用激素方面比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而两组在性别、是否使用静脉营养方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 VAP 发生危险因素单因素分析

相关因素	非 VAP 组 (n=356)		VAP 组 (n=63)		χ^2	P
	例数	构成比/%	例数	构成比/%		
性别	男	230	64.6	37	58.7	1.783 >0.05
	女	126	35.4	26	41.3	
基础疾病	有	194	54.5	48	76.2	5.834 <0.05
	无	162	45.5	15	23.8	
白蛋白水平	≤35 g/L	165	46.3	50	79.4	10.536 <0.01
	>35 g/L	191	53.7	13	20.6	
机械通气时间	≤7 d	205	57.6	11	17.5	18.537 <0.01
	>7 d	151	39.6	52	82.5	
气管插管次数	≤3 次	198	55.6	21	33.3	6.082 <0.05
	>3 次	158	44.4	42	66.7	
住院时间	≤14 d	243	68.3	32	50.8	4.345 <0.05
	>14 d	113	31.7	31	49.2	
静脉营养	有	201	56.5	38	60.3	0.893 >0.05
	无	155	43.5	25	39.7	
APACHE II 评分	≤10 分	210	59.0	30	47.6	4.893 <0.05
	>10 分	146	41.0	33	52.4	
留置胃管	有	135	37.9	45	71.4	13.646 <0.01
	无	221	62.1	18	28.6	
使用激素	有	63	17.7	28	44.4	8.673 <0.05
	无	293	82.3	35	55.6	

2.3 VAP 危险因素 logistic 回归分析

以 VAP 为因变量,8 个差异具有统计学意义的危险因素为自变量,进行 logistic 回归分析,结果显示白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE 评分、留置胃管为 PICU 患儿发生 VAP 的独立危险因素,而患儿有无基础疾病及是否使用激素不是 VAP 发生的独立危险因素。见表 2。

表 2 PICU 患儿发生 VAP 危险因素 logistic 回归分析

自变量	β	P	OR	95% CI
常数项	-4.285	0.003	0.028	-
基础疾病	-0.084	0.442	0.943	0.525, 1.834
白蛋白水平	0.245	0.015	1.356	1.034, 2.106
机械通气时间	0.364	0.003	2.135	1.324, 2.894
气管插管次数	0.823	0.018	1.892	1.102, 2.742
住院天数	0.652	0.028	1.683	1.251, 2.568
APACHE II 评分	0.467	0.014	2.642	1.249, 3.414
留置胃管	0.525	0.002	1.869	1.123, 2.769
使用激素	-0.692	0.185	0.682	0.865, 1.236

2.4 治疗与转归

63 例 VAP 患儿治愈 48 例,好转 8 例,死亡 7 例,病死率为 11.1%。356 例机械通气的非 VAP 患儿治愈 297 例,好转 42 例,死亡 17 例,病死率为 4.8%。两组病死率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.24, P < 0.05$)。

3 讨论

机械通气在临床的广泛应用极大地提高了危重患儿的存活机率,而呼吸机相关性肺炎(VAP)作为机械通气的常见并发症,是延长上机时间、增加病死率及住院费用的主要原因之一,也是近年来医院获得性肺炎的主要疾病之一^[5]。VAP 的发生不仅增加了 PICU 病房患儿的病死率,而且显著延长了住院时间,同时增加了住院费用,给患儿家庭及社会带来严重的经济负担。探寻 PICU 病房 VAP 患儿的相关危险因素,对于其防治和降低病死率具有重要的临床意义。本研究以 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于 PICU 行机械通气时间超过 48 h 的 419 例患儿为研究对象,其中 63 例发生 VAP,发生率为 15.04%,与目前国内报道的 VAP 发生率情况类似^[6-7]。

本研究选取性别、基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE 评分、留置胃管、是否使用激素及静脉营养等作为 VAP 可能危险因素进行分析,结果提示 VAP 的发生与基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE 评分、留置胃管及是否使用激素具有显著的相关性,而与性别、是否使用静脉营养无明显相关性。通过对危险因素进行 logistic 回归分析发现,患儿白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU 住院时间、APACHE 评分及留置胃管是 PICU 患儿 VAP 发生的独立危险因

素。相关研究显示,小儿 VAP 的发生与性别有一定的相关性,女性患儿更容易发生 VAP^[8]。而本研究显示, PICU 病房 VAP 的发生与患儿性别无相关性,这可能与不同地区、不同病房患儿群体差异有关,但需要扩大样本量、多中心联合进一步进行相关研究予以证实。有研究报道,营养不良患儿,体内白蛋白水平明显降低,免疫及防御功能显著下降,易发生 VAP^[7]。气管插管时间及次数是小儿发生 VAP 的独立危险因素^[9]。本研究表明,气管插管时间 > 7 d 及插管次数 > 3 次的患儿 VAP 的发生率显著升高。气管插管属于侵入性操作,容易破坏气道的生理防御屏障,使上呼吸道失去滤过功能,从而使寄植于口咽部的细菌极易经气道进入肺内繁殖,促使 VAP 的发生^[10]。住院时间往往与 VAP 的发生呈正相关,其住院时间越长, VAP 的发生率越高。本研究表明,患儿在 PICU 住院时间越长,特别是住院时间 > 14 d,其发生 VAP 的风险越高。此外, APACHE 评分及留置胃管亦是 VAP 发生的独立危险因素^[10]。 APACHE 评分越高,表明病情越危重,患儿对细菌的易感性增加。留置胃管容易导致胃内容物误吸及反流,通过逆向感染的方式进入下呼吸道,也可能是造成 VAP 发生率增加的重要原因。因此,对于 VAP 患儿需加强全身营养支持治疗,监测患儿感染指标,加强呼吸道管理,避免反复插管,尽早结束机械通气,恢复自主呼吸。

综上所述, PICU 患儿 VAP 的发生受多种因素的影响,我们应针对危险因素采用综合的防治措施:加强营养支持,提高患儿免疫力;积极有效地治疗原发疾病,缩短机械通气时间及次数;严格无菌操作,降低院内感染的发生;减少胃管留置时间,防止胃内容物的返流及吸入等,从而有效地降低 PICU 患儿 VAP 的发生率。

参考文献:

- [1] GUPTA S, BOVILLE B M, BLANTON R, et al. A multicentered prospective analysis of diagnosis, risk factors, and outcomes associated with pediatric ventilator-associated pneumonia [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(3): e65-e73.
- [2] 兰婷婷, 王兴勇. 危重病人呼吸机相关性肺炎危险因素分析与对策[J]. *儿科药理学杂志*, 2012, 18(12): 53-56.
- [3] LIU B, LI S Q, ZHANG S M, et al. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(4): 525-531.
- [4] 管向东, 刘紫钰. 2013《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》——目标性治疗的解读[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(5): 333-334.
- [5] RANJAN N, CHAUDHARY U, CHAUDRY D, et al. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care intensive care unit: Analysis of incidence, risk factors and mortality [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(4): 200-204.
- [6] GNANAGURU V, KABRA S K, LODHA R. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(11): 1145-1146.

[7] 张德双, 陈超, 周伟, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 14-18.

[8] MISHRA S B, AZIM A, MUZZAFAR S N. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated association [J]. Crit Care Med, 2015, 43(11): e527-e528.

[9] AWASTHI S, TAHAZZUL M, AMBAST A, et al. Longer duration of mechanical ventilation was found to be associated with ventilator-associated pneumonia in children aged 1 month to 12 years in India [J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(1): 62-66.

[10] CARRON M, ROSSI S, CAROLLO C, et al. Comparison of invasive and noninvasive positive pressure ventilation delivered by means of a helmet for weaning of patients from mechanical ventilation [J]. J Crit Care, 2014, 29(4): 580-585.

[11] WILLSON D F. Outcomes and risk factors in pediatric ventilator-associated pneumonia: guilt by association [J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(3): 299-301.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-04-20 修回日期:2015-06-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.006

• 论著 •

孟鲁司特与维生素 D 联合治疗婴幼儿喘息性疾病临床研究

祝雪萍 (浙江省宁海县妇幼保健院, 浙江宁波 315600)

[摘要] 目的:探讨孟鲁司特与维生素 D 联合治疗婴幼儿喘息性疾病的临床效果。方法:选取婴幼儿喘息性疾病患儿 140 例,采用随机数字表法分为对照组和试验组各 70 例,两组患儿均给予常规对症支持治疗,对照组患儿同时给予孟鲁司特治疗,试验组患儿同时给予孟鲁司特联合维生素 D 治疗,比较两组患儿临床疗效、症状体征消失时间、住院时间、随访复发率,检测治疗前后血清碱性磷酸酶、25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 及 IgA 水平。结果:试验组患儿总有效率 92.86%, 显著高于对照组的 72.86% ($P < 0.05$); 试验组患儿症状体征消失时间和住院时间短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 试验组患儿随访 3 个月和 6 个月复发率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 试验组患儿治疗后血清碱性磷酸酶、25-(OH)D₃ 及 IgA 水平均显著高于对照组和治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论:孟鲁司特与维生素 D 联合治疗婴幼儿喘息性疾病可显著缓解患儿症状和体征, 促进病情恢复, 并有助于降低复发率和改善实验室指标。

[关键词] 孟鲁司特; 维生素 D; 婴幼儿; 喘息性疾病

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0016-04

Clinical Study of Montelukast Combined with Vitamin D in the Treatment of Infants with Asthmatic Diseases

Zhu Xueping (Ninghai County Maternal and Child Health Hospital, Zhejiang Ningbo 315600, China)

[Abstract] Objective: To investigate clinical effects of montelukast combined with vitamin D in the treatment of infants with asthmatic diseases. **Methods:** One hundred and forty infants with asthmatic diseases were chosen and randomly divided into two groups, including control group (70 cases) with montelukast used alone and treatment group (70 cases) with montelukast combined with vitamin D on the basis of routine symptomatic intervention. The clinical efficacy, disappeared time of symptoms and signs, hospitalization time, recurrence rate, the levels of alkaline phosphatase, 25-(OH)D₃ and IgA before and after treatment of both groups were compared. **Results:** The clinical efficacy of treatment group (92.86%) was significantly better than control group (72.86%, $P < 0.05$). The disappeared time of symptoms and signs and hospitalization time of treatment group were significantly shorter than control group ($P < 0.05$). The recurrence rate of treatment group was significantly lower than control group follow-up after 3 months and 6 months ($P < 0.05$). The levels of alkaline phosphatase, 25-(OH)D₃ and IgA after treatment of treatment group were significantly better than control group and before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Montelukast combined with vitamin D in the treatment of infants with asthmatic diseases can efficiently relieve the symptoms and signs, promote the recovery process of disease. It is helpful to reduce recurrence risk and improve laboratory index.

[Keywords] montelukast; vitamin D; infants; asthmatic diseases

婴幼儿喘息性疾病是儿科常见病与多发病之一。流行病学研究显示,我国 3 岁以下儿童中超过 40% 出现过喘息症状,而 6 岁以下发生率可增加至 50%^[1-2], 患儿

以咳嗽、气喘及肺部喘鸣音为主要临床表现,如不及时治疗可导致呼吸及心力衰竭,严重威胁婴幼儿生命安全。目前《全球哮喘防治创议》方案未制订统一的婴儿

作者简介:祝雪萍(1981.11~),女,大学本科,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病临床工作,E-mail: 41089052@qq.com。