**院内心脏骤停ECPR患者的院内感染**

翻译：万丽丽 华中科技大学同济医学院附属同济医院

审校：周荣华 四川大学华西医院

**摘要**

**背景**：人们对于接受体外心肺复苏（ECPR）的院内心脏骤停患者的院内感染（NI）知之甚少。本研究旨在调查院内心脏骤停接受ECPR患者院内感染的临床表现，以及院内感染与临床结局的关系。

**方法**：为了分析院内心脏骤停接受ECPR的患者的院内感染发病率和临床特征，我们于2010年1月至2018年12月在一家三级转诊中心进行了一项回顾性队列研究。本研究纳入了因院内心脏骤停接受ECPR的成年患者，排除了院外心脏骤停或ECMO植入失败的患者。我们比较了NI和非NI患者，多重耐药（MDR）和非MDR患者的临床特征和转归。采用多因素logistic回归模型分析与NIs相关的独立危险因素。

**结果**：35例（23.3%）患者发生了NI。其中革兰氏阴性（G-）感染21例、革兰氏阳性（G+）细菌感染12例，真菌感染2例。肺炎是NI最常见的类型，其次是导管相关感染。NI组和非NI组的住院死亡率和出院时的神经系统并发症没有差异。10例（28.6%）检出多重耐药（MDR）病原菌。多重耐药NI患者的ICU死亡率高于非多重耐药NI患者（80%比32%，p=0.028）。经多变量校正后，体重指数(校正后的OR 0.87，95%CI，0.77-0.97，p=0.016)和心肺复苏到ECMO启动的时间（校正后的OR 1.04，95%CI，1.01~1.06，p=0.001）是NI发生的独立预测因素。

**结论**：在接受ECPR的患者中，NI与院内死亡率的增加无关。然而，携带多重耐药菌的NIs增加了院内死亡的风险。低体重指数和较长的低流量时间是NI发生的重要预测因素。

**引言**

对于难治性心脏骤停的体外心肺复苏术(ECPR)，除了标准的复苏措施外，还包括静脉-动脉 体外膜肺氧合(ECMO)。ECMO用于ECPR时，快速插管在减少缺氧性脑损伤方面起着至关重要的作用，它可以缩短ECPR期间的低流量时间。然而，在紧急ECPR实践中，很难快速完成无菌程序。此外，用于静脉-动脉ECMO（V-A ECMO）的留置导管也是院内感染（NI）发生的危险因素。NI仍然是重症监护室（ICU）中高并发症和死亡率的主要原因。患有免疫功能低下的ECPR患者以及使用其他留置医疗设备（如中心导管、、动脉导管、肾脏替代治疗和有创机械通气）的患者发生NIs的风险可能会不可避免地增加。然而，到目前为止，只有少数研究分析了需要静脉-静脉ECMO（V-V ECMO）长期支持的急性呼吸窘迫综合征患者NIs的发生率、危险因素、微生物病原学和抗生素耐药模式。目前还没有关于ECPR患者NIs临床特征和结局的数据。因此，我们试图研究接受ECPR的院内心脏骤停（IHCA）患者NIs的发病率、微生物病原学、耐药模式、危险因素以及NIs与临床转归之间的关系。

**材料和方法**

**研究人群**

这是一项回顾性、单中心、观察性研究，研究对象为2010年1月至2018年12月期间接受ECPR的IHCA成年患者。该研究获得了三星医疗中心机构审查委员会的批准(编号：2019-10-119)。鉴于该研究的回顾性性质，其知情同意的要求被免除。临床和实验室数据由经过培训的研究员使用标准化的病例报告表收集。连续筛选出所有接受ECPR的18岁以上患者纳入研究。排除因院外心脏骤停而接受ECPR或ECMO植入失败的患者。

**标准治疗**

I三级医疗中心的ICU采用了基于指南的感染控制和预防方法。以下是呼吸机相关肺炎的集束化预防措施：1）抬高床头；2） 预防应激性溃疡；3） 每8小时进行一次疼痛评估和镇静评分。建议早期肠内营养。不预防性或选择性使用抗生素。每天检查导管和插管部位，并常规使用透明敷料。我们使用无针密闭系统进行药物输注和血液抽取。无拔除留置导管计划。对感染控制措施进行监测。用酒精完成手卫生。入院时就开始实行严格的个人接触预防措施和病人群组隔离措施，直到排除多重耐药（MDR）细菌的定植和/或感染。入院时，患者接受会阴拭子监测，以检测耐万古霉素肠球菌和耐碳青霉烯类肠杆菌，但不进行常规的气道、血液或尿液培养。我们根据国际公认的指南管理脓毒症患者，不使用抗生素处方协议。相反，我们使用计算机化的方案，并遵循美国感染疾病协会的NIS诊断和治疗指南。特别值得一提的是，在与微生物实验室沟通后，专门的传染病专家和临床药剂师会每天修订抗生素方案。

**定义和结局指标**

ECPR被定义为：在心脏骤停有指征的患者中，在胸外心脏按压的情况下，成功地植入V-A ECMO，并启动ECMO泵。复苏过程与我们之前研究描述的方法相同。推迟进行ECPR的病例包括预期寿命短（<6几个月）、恶性肿瘤晚期、无目击昏倒、身体活动受限、气道未受保护，或者在最初接触时已经进行心肺复苏超过60分钟。年龄本身并不是心肺复苏的禁忌。如果自主循环在ECMO插管期间恢复，操作者通常不会取出插入的导管或停止ECMO。ECMO泵启动是指在ECMO成功植入和启动后、停止胸部按压的状态。此时，ECMO流量逐渐增加，直到患者的呼吸和血流动力学状态稳定下来。心肺复苏到ECMO泵启动时间是指从开始胸外按压到ECMO启动的时间。

我们回顾性分析了从ECMO支持开始后24小时至拔管后48小时内获得的所有阳性微生物培养。这些数据是基于现有的临床、实验室和放射学数据，遵循国际指南获得的。诊断出以下NIs：肺炎、导管相关尿路感染、血流感染和导管相关血液感染（CRBSI）（S1表）。本研究仅包括每位患者的第一次NI。当出现以下所有情况时，可诊断为ECMO插管部位感染：1）局部红斑和脓性引流；2）除常见皮肤污染物外的化脓性分泌物微生物培养阳性。MDR病原体的定义与疾病控制中心的定义一致。

我们分析了NIs的发病率和临床特征，并比较了NI和非NI患者或 MDR和非MDR患者的临床结果。临床结果包括ICU住院时间、ICU死亡率、住院死亡率、ECMO相关并发症以及出院时的神经系统功能评分。此外，我们还分析了与NIs发生相关的独立危险因素。

**数据分析**

连续变量数据用中位数和四分位数范围（IQR）表示，分类变量数据用数字（百分比）表示。比较NI组和非NI组的基线特征和感兴趣的结局指标。曼惠特尼U检验用于比较连续变量，而卡方检验或者费舍尔(氏)精确检验用于比较分类变量。所有的检验都是双侧的，P值<0.05被认为具有统计学意义。在校正了年龄、恶性肿瘤和单变量分析中P<0.2的因素后，我们进行了多变量逻辑回归分析，以评估这些因素是否与ECMO期间的NI相关。所有数据分析均采用R统计软件进行。(版本3.2.5；奥地利维也纳R统计计算基金会)。

**结果**

**研究人群**

2010年1月至2018年12月期间，213名患者接受了ECPR。我们最终分析了150名使用ECMO超过24小时的患者。患者年龄中位数为60岁，74.7%的患者为男性。96名（64%）患者在入院后2天内接受了ECPR。复苏的详细特征是根据S2表中的Utstein模板描述的。在这些患者中，35名（23.3%）在ECMO过程中出现了NI，而115名（76.7%）没有出现。首次NI的发病率为每1000个ECMO小时1.7例感染。患者的特征、合并症和ECPR当天的实验室数据汇总如表1所示。除NI组中有经皮冠状动脉介入治疗史和较低体重指数（BMI）外，两组之间无差异。

**操作特征**

心脏骤停的特点和最初的处理也在表1中描述。心脏骤停的患者中，85例（56.7%）因缺血原因停搏，65例（43.3%）在ECMO启动前恢复自主循环。两组患者在ECPR期间的程序特征相似。然而，NI组从CPR至泵入的时间明显长于非NI组（36分钟比28分钟，P<0.03）。大多数患者（98.7%）使用Seldinger技术进行外周插管。在ECPR当天，124名（82.7%）患者接受了预防性抗生素治疗。122名（81.3%）患者使用了机械通气，79名（52.7%）患者开始了肾脏替代治疗，133名（96.4%）患者需要使用血管升压药。NI组的ECMO持续时间明显长于非NI组（122小时比71小时，p = 0.006）。

**院内感染**

院内感染的类型和致病微生物列于S2表。其中21例为革兰氏阴性（G-）感染，12例为革兰氏阳性（G+）感染，2例为真菌感染。肺炎是最常见的NI类型，其次是CRBSI。19例肺炎患者中，3例诊断为医院获得性肺炎，16例诊断为呼吸机相关性肺炎。9名(6.0%)患者发生了细菌CRBSI，均为葡萄球菌感染。2名患者发生了白色念珠菌CRBSI。7名（4.7%）患者被诊断为原发性菌血症，1名（0.7%）患者被诊断为尿路感染。10例（28.6%）检出了MDR。大多数NIs（57.1%）在ECPR后3天内发生。与非多重耐药NIs相比，多重耐药NIs更常见于G+感染（20.0% vs.70.0%）和CRBSI（12.0% vs.60.0%）。

7名患者在ECMO导管拔除后被诊断为插管部位感染。革兰氏阴性菌是ECMO插管部位感染的常见病原菌（85.7%，肺炎克雷伯菌2例，产酸克雷伯菌2例，肠杆菌1例，绿脓杆菌1例，表皮葡萄球菌1例）。

**临床结果**

两组在住院死亡率、ICU死亡率、神经系统预后方面没有差异。此外，住院死亡率没有根据院内感染类型的不同而有所不同。NI组的ICU住院时间明显长于非NI组（13天vs.8天）。在ECMO开始3天后出现NI的患者的MDR感染率明显高于ECMO 开始3天内出现NI的患者的MDR感染率（46.6% vs.20.0%）。与非MDR患者相比，MDR患者的ICU死亡率（32% vs.80%）和住院死亡率（46% vs.82%）显著增高。

**与院内感染增加的相关因素** 在单变量分析中，以下参数是NI的预测因素。BMI、CPR到（ECMO）开泵的时间、ECMO持续时间和潜在的恶性肿瘤。以下的多变量校正是NIs的独立预测因素：BMI(校正后的OR 0.87，95%CI，0.77~0.97，p=0.016)和CPR到（ECMO）开泵的时间(校正后的OR 1.04，95%CI，1.01~1.06，p=0.001)。

**讨论**

在这项研究中，我们研究了接受ECPR的IHCA患者的发病率、微生物病原学、危险因素以及NI对临床结局的影响。本研究的主要发现如下：（1）大部分ECPR患者患有NIs，包括肺炎、导管相关尿路感染、原发性菌血症和CRBSIs；（2） NIs并未增加接受ECPR的IHCA患者的住院死亡率；（3） 然而，与非MDR相比，MDR感染增加了ICU死亡率；（4） NI的发生与较低的BMI和较长的CPR到ECMO泵启动时间有关。

随着危重病人越来越多地使用有创设备，ICU中NIs的发病率显著增加。特别是ECPR患者，由于需要进行各种侵入性操作，更容易受到感染，例如用大尺寸留置导管进行ECMO插管。以前的研究报告显示，在那些使用ECMO的患者中，NI发病率范围很广，从21.4%到64.0%不等。追踪国际ECMO数据的体外生命支持组织报告称，成人的院内感染率为20.5%。虽然我们研究中ECMO维持时间较短的患者的NI率为23.3%，与之前的研究相似，但这似乎相对较高，因为之前的研究评估了不同登记处的NI，包括相当一部分ECMO持续时间较长的V-V ECMO患者。因此，无论ECMO的维持时间长短，都必须仔细监测ECPR患者院内感染的发生情况。

以前的V-V ECMO研究报告称，V-V ECMO中CBSRI的发生率高达35%，ECMO设备相关血流感染的发生率高达6.8%。在我们的研究中，观察到有9%的患者发生了CBSRI，这一结果可能与ECMO的持续时间有关。ECPR中的ECMO 时间（75[IQR 48-140]小时）比我们之前研究中的静脉ECMO 时间（14[IQR 7-26]天）要短。

在本研究中，MDR感染是NI患者ICU死亡的重要危险因素。MDR感染与严重的死亡率和ICU的费用增加有关。MDR病原体通常可以在使用多种抗菌素的环境中生存。重症监护病房的患者特别容易发生MDR感染，那里经常使用长期的联合抗生素疗法。在我们的研究中，随着ECMO持续时间的延长，MDR病原体在NIs中出现的频率越来越高。因此，在这种情况下，当在ECPR后（ECMO）长期维持过程中发生NI时，医生必须仔细考虑MDR感染的可能性。

先前研究表明，年龄、自身免疫性合并症、较高的器官衰竭评分和ECMO持续时间是ECMO使用期间NI的预测因素。与之前的研究相比，我们发现在接受ECPR的IHCA患者中，低BMI和较长的CPR到ECMO泵启动时间与NIs相关。CPR到ECMO泵启动时间是ECPR结果的重要可改变预后因素之一。此外，CPR到ECMO泵启动时间越长，无菌程序的无菌性可能越差，因为CPR时间取决于医生插管的速度和ECMO启动时的病情严重程度。然而，由于ECPR是一项劳动密集型的程序，资源有限，如果没有一个组织良好的ECMO团队，很难减少CPR以按时泵入。然而，鉴于ECPR是一项资源有限，劳动强度大的操作，如果没有一个组织良好的ECMO团队，就很难减少CPR到ECMO泵启动时间。 因此，我们需要一个组织良好的ECMO团队，不仅是为了改善临床结果，也是为了减少感染的发生。在这项研究中，较低的BMI是NI的重要预测因子。研究人群包括9名体重不足（6.0%）、77名正常体重（51.3%）、50名超重（33.3%）和14名肥胖（9.3%）患者。尽管低BMI与NIs之间关系的机制尚不清楚，但我们猜测低BMI可能发生在患有潜在慢性病或营养不良易受感染的患者中。本研究结果与以前的研究结果一致。

**结论**

在接受体外心肺复苏（ECPR）的院内心脏骤停（IHCA）患者中，尽管多重耐药（MDR）感染确实增加了院内死亡率，院内感染（NIs）与院内死亡率的增加无关。较低的BMI和较长的CPR到ECMO泵启动时间是ECPR患者发生NI的重要预测因素