

· 临床研究 ·

高龄老年人医院获得性肺炎合并脓毒症的高危因素及预后分析

连敏, 隗玮, 田海军*

(中国人民解放军中部战区总医院干部病房五科, 武汉 430010)

【摘要】目的 分析高龄医院获得性肺炎(HAP)患者合并脓毒症的比例、危险因素及预后情况。**方法** 选取2017年1月至2020年12月于中国人民解放军中部战区总医院住院的156例高龄HAP患者,分为脓毒症组(72例)和非脓毒症组(84例),临床结局为住院期间病死率、28 d病死率及30 d再住院率。使用SPSS 22.0软件对数据进行分析。根据数据类型,组间比较分别采用*t*检验、Fisher检验及 χ^2 检验。危险因素采用logistic回归分析。**结果** 营养不良($OR=2.419, 95\%CI\ 1.151\sim5.084; P=0.020$)、糖尿病($OR=2.335, 95\%CI\ 1.007\sim5.415; P=0.048$)、慢性肾脏病($OR=7.602, 95\%CI\ 2.365\sim24.429; P=0.001$)是脓毒症的独立危险因素。脓毒症组住院期间病死率、28 d病死率显著高于非脓毒症组[18例(25.0%)和8例(9.5%), 21例(29.2%)和8例(9.5%), 均 $P<0.05$], 2组患者的30 d再住院率无明显差异。营养不良($OR=3.331, 95\%CI\ 1.010\sim10.851; P=0.020$)、慢性心力衰竭($OR=5.904, 95\%CI\ 1.947\sim17.903; P=0.048$)、慢性肾脏病($OR=1.973, 95\%CI\ 1.243\sim13.619; P=0.001$)为住院期间病死率的独立危险因素。**结论** 高龄HAP患者并发脓毒症可能与营养不良、糖尿病、慢性肾脏病相关,合并脓毒症后死亡率明显升高。

【关键词】 高龄; 医院获得性肺炎; 脓毒症; 病死率; 再住院率

【中图分类号】 R563.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.07.112

Risk factors and prognosis of hospital-acquired pneumonia complicated with sepsis in very old patients

LIAN Min, WEI Wei, TIAN Hai-Jun*

(Fifth Department of Cadre's Ward, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan 430010, China)

【Abstract】Objective To investigate the ratio, risk factors and prognosis of very old patients suffering from hospital-acquired pneumonia (HAP) complicated with sepsis. **Methods** A total of 156 very old HAP patients (≥ 80 years old) admitted in our hospital from January 2017 to December 2020 were recruited in this study. They were divided into sepsis group ($n=72$) and non-sepsis group ($n=84$). The clinical outcomes were observed, with the indicators such as in-hospital mortality, 28-day mortality and 30-day readmission rates after discharge. SPSS 22.0 software was used for data analysis. Data comparison between two groups was performed using *t* test, Fisher test or χ^2 test depending on data type. Logistic regression analysis was adopted to analyze the risk factors. **Results** Malnutrition ($OR=2.419, 95\%CI\ 1.151\sim5.084, P=0.020$), diabetes mellitus ($OR=2.335, 95\%CI\ 1.007\sim5.415, P=0.048$) and chronic renal disease ($OR=7.602, 95\%CI\ 2.365\sim24.429, P=0.001$) were independent risk factors for sepsis. There was no difference in 30-day readmission rate between the 2 groups, while the in-hospital and 28-day mortalities were significantly higher in the sepsis group than the non-sepsis group [18(25.0%) vs 8(9.5%), 21(29.2%) vs 8(9.5%), both $P<0.05$]. The independent risk factors of in-hospital mortality were malnutrition ($OR=3.331, 95\%CI\ 1.010\sim10.851, P=0.020$), chronic heart failure ($OR=5.904, 95\%CI\ 1.947\sim17.903, P=0.048$) and chronic renal disease ($OR=1.973, 95\%CI\ 1.243\sim13.619, P=0.001$). **Conclusion** Malnutrition, diabetes mellitus and chronic renal disease may be associated with the occurrence of sepsis in the very old HAP patients, and the complication greatly increases the mortality in the population.

【Key words】 the very old; hospital-acquired pneumonia; sepsis; mortality; hospital readmission rates

Corresponding author: TIAN Hai-Jun, E-mail: haijunt161@163.com

随着我国老龄化程度加剧,高龄老年人所占比例越来越高,由于其生理功能退化及免疫力低下等更易发生肺炎^[1]。脓毒症是肺炎常见的并发症^[2],是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,约37%~50%高龄医院获得性肺炎(hospital-

acquired pneumonia, HAP)患者合并脓毒症^[3,4],增加了住院时间及住院费用,且病死率高,给个人及家庭带来沉重的经济负担^[5]。在脓毒症早期及时治疗可显著降低病死率^[2],故早期识别其高危因素并及时采取治疗措施至关重要。针对高龄老年人HAP合

收稿日期: 2021-10-01; 接受日期: 2022-01-21

通信作者: 田海军, E-mail: haijunt161@163.com

并脓毒症的研究报道较少,基于此,本研究对高龄 HAP 患者合并脓毒症的相关高危因素及预后进行探讨,旨在为高龄脓毒症的防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于中国人民解放军中部战区总医院老年病科、呼吸内科、神经内科等科室诊断的 156 例高龄(≥ 80 岁)HAP 患者的临床资料,其中男性 145 例,女性 11 例,年龄(88.1 ± 3.5)岁。根据是否合并脓毒症,分为脓毒症组(72 例)和非脓毒症组(84 例)。

纳入标准:HAP 的诊断根据中华医学会呼吸病学感染学组织修订的《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》诊断标准;参照 2016 年第 45 届危重病医学年会美国重症医学会与欧洲重症医学会联合发布脓毒症 3.0 定义及诊断标准^[6],采用序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA),SOFA >2 分时,诊断为脓毒症。排除标准:(1)免疫缺陷或口服糖皮质激素;(2)长期气管切开,需要靠呼吸机维持生命;(3)治疗中断或资料不全;(4)可能合并其他感染,如胆囊炎、泌尿系感染、血流感染及皮肤软组织感染等。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 (1)一般资料:年龄、性别及基础疾病等;(2)实验室检查:血常规、血生化、血浆白蛋白(albumin, ALB)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)及血气分析等;(3)治疗方法:是否给予血管活性药物。

1.2.2 老年综合评估 (1)营养风险评估:采用简易营养状态评估量表(mini-nutritional assessment, MNA),MNA >3 分为营养不良;(2)口腔卫生评估:采用改良版 Beck 口腔评估表对患者口腔卫生状况进行评估,16~20 分为口腔卫生差。

1.2.3 研究指标及随访 (1)主要终点事件:住院期间病死率;(2)次要终点事件:28 d 病死率、30 d 再住院率。出院患者采用电话随访或门诊随访。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验(理论频数 ≥ 5),及 Fisher 确切概率检验(理论频数 <5)。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。危险因素分析采用 logistic 回归法,并计算受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下面积进行评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较

2 组患者年龄、卧床情况、鼻饲情况以及合并神经系统、慢性胃病、慢性肝病的比例比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);脓毒症组被评估为营养不良及口腔卫生差的患者比例,合并慢性心力衰竭、慢性肺病、慢性肾脏病及糖尿病的比例以及 CRP、PCT、血肌酐(creatinine, CRE)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、随机血糖(glucose, GLU)、BNP 水平均显著高于非脓毒症组,ALB 水平明显低于非脓毒症组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$;表 1)。

表 1 2 组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

Item	Sepsis group (<i>n</i> = 72)	Non-sepsis group (<i>n</i> = 84)	<i>P</i> value
Demographic characteristics			
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	88.2 $\pm$ 3.4	87.9 $\pm$ 3.6	>0.05
Bedfast status[<i>n</i> (%)]	47(65.0)	51(61.0)	>0.05
Tube feeding[<i>n</i> (%)]	48(66.7)	50(59.7)	>0.05
Comprehensive geriatric assessment[<i>n</i> (%)]			
Malnutrition	48(66.7)	30(35.7)	<0.001
Poor oral hygiene	53(73.6)	49(58.3)	<0.05
Comorbidity[<i>n</i> (%)]			
Neurologic chronic disease	44(61.1)	58(69.0)	>0.05
Chronic heart failure	25(34.7)	13(15.5)	<0.05
Chronic respiratory disease	12(16.7)	4(4.8)	<0.05
Chronic gastric disease	22(30.6)	18(21.4)	>0.05
Chronic liver disease	4(5.6)	3(3.5)	>0.05
Chronic renal disease	25(34.7)	3(3.6)	<0.05
Diabetes mellitus	39(54.2)	28(33.3)	<0.05
Hematological examination ($\bar{x}\pm s$)			
CRP(mg/L)	49.0 $\pm$ 5.3	34.3 $\pm$ 3.1	<0.05
PCT(ng/ml)	1.6 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.1	<0.05
ALB(g/L)	31.5 $\pm$ 0.4	33.1 $\pm$ 0.50	<0.05
CRE(μ mol/L)	106.1 $\pm$ 10.2	69.2 $\pm$ 2.4	<0.05
BUN(mmol/L)	11.7 $\pm$ 0.9	7.8 $\pm$ 0.4	<0.05
GLU(mmol/L)	9.3 $\pm$ 0.6	7.3 $\pm$ 0.4	<0.05
BNP(pg/ml)	433.0 $\pm$ 79.2	196.2 $\pm$ 38.8	<0.05

CRP: c-reactive protein; PCT: procalcitonin; ALB: albumin; CRE: creatinine; BUN: blood urea nitrogen; GLU: glucose; BNP: B-type natriuretic peptide.

2.2 脓毒症的危险因素

单因素 logistic 回归分析结果显示,营养不良、慢性心力衰竭、慢性肺病、糖尿病、肾脏病与 HAP 合并脓毒症的发病相关($P<0.05$),而与神经系统疾病、慢性胃病、慢性肝病无关($P>0.05$);多因素 logistic 回归分析显示,营养不良、糖尿病、慢性肾脏病是 HAP 合并脓毒症发生的独立危险因素(表 2)。在脓毒症危险因素的预测模型中,ROC 曲线下面积为 0.757(95%CI 0.681~0.833;图 1)。

表 2 脓毒症危险因素 logistic 回归分析
Table 2 Logistic regression analysis of risk factors of sepsis

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Malnutrition	3.720	1.826–7.580	<0.001	2.419	1.151–5.084	0.020
Neurologic disease	0.669	0.329–1.360	0.266	–	–	–
Chronic heart failure	2.800	1.243–6.306	0.011	–	–	–
Chronic gastric disease	1.696	0.783–3.675	0.178	–	–	–
Chronic liver disease	1.259	0.245–6.469	0.990	–	–	–
Chronic respiratory disease	3.529	1.049–11.880	0.033	–	–	–
Diabetes mellitus	2.469	1.237–4.927	0.010	2.335	1.007–5.415	0.048
Chronic renal disease	12.278	3.589–45.475	<0.001	7.602	2.365–24.429	0.001

–: no datum.

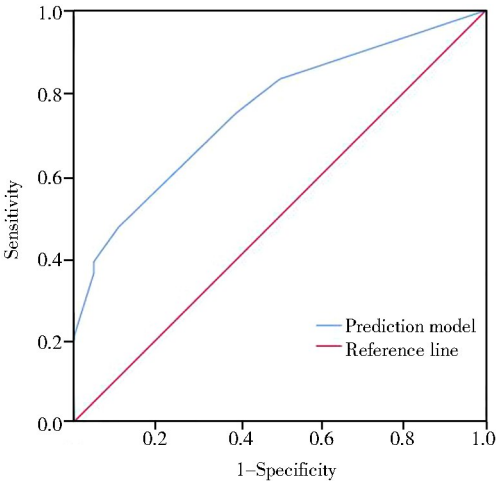


图 1 脓毒症危险因素预测的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve in predicting risk factors of sepsis
ROC: receiver operating characteristic.

2.3 2 组患者临床预后分析

脓毒症组住院期间病死率、28 d 病死率显著高于非脓毒症组 [18 例 (25.0%) 和 8 例 (9.5%)，21 例 (29.2%) 和 8 例 (9.5%)，均 $P<0.05$]；脓毒症组和非脓毒症组患者 30 d 再住院患者分别为 11 例 (20.4%)、14 例 (18.4%)，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

高龄 HAP 患者住院期间死亡原因主要与肺炎相关，其中脓毒症组和非脓毒症组中分别有 7 例 (38.9%)、4 例 (50.0%)。其他导致住院期间死亡原因还包括心脏相关性疾病 (如心力衰竭、心律失常)、肾衰竭、肠梗阻及其他 (如主动脉瘤破裂、脑出血；表 3)。

2.4 影响脓毒症组患者住院期间病死率的相关因素

多因素 logistic 回归分析结果示，营养不良、慢性心力衰竭、慢性肾脏病是住院期间死亡的独立危险因素 (表 4)。ROC 曲线下面积为 0.726 (95%CI 0.624~0.828；图 2)。

表 3 2 组患者住院期间死亡原因

Table 3 Reasons for in-hospital mortality in two groups
[n (%)]

Item	Sepsis group ($n=18$)	Non-sepsis group ($n=8$)
Pneumonia-related	7 (38.9)	4 (50.0)
Heart disease	4 (22.2)	1 (12.5)
Renal failure	4 (22.2)	2 (25.0)
Intestinal obstruction	2 (11.1)	0 (0.0)
Others	1 (5.6)	1 (12.5)

3 讨 论

本研究中，有 46.1% 的高龄 HAP 患者合并脓毒症，与既往报道^[3,4]相一致，因研究中大多数高龄患者合并神经系统疾病，意识状态差，依据 Spsis 3.0 诊断标准其发病率可能被低估。脓毒症发病机制复杂^[2,6]，涉及炎症、免疫等多个环节，至今尚未完全清楚，研究结果也不尽相同。有研究报道^[7-10]，重症肺炎发展成为脓毒症常与合并糖尿病、慢性心力衰竭、冠心病以及痴呆相关。本研究结果显示，营养不良、糖尿病、慢性肾脏病是高龄 HAP 患者合并脓毒症的独立危险因素。

营养不良对感染继发脓毒症的影响途径主要包括免疫改变、炎症途径、肠病和微生物群等^[11]。HAP 患者可因分解代谢增加使营养状况恶化，并加重炎症状态、肠蠕动下降及吸收不良等。此外，营养不良常伴有免疫功能低下，增加感染的风险，形成恶性循环^[12]。因此，临床上应重视老年营养风险评估，如有可能，尽快开启肠内营养，以降低感染风险。

糖尿病与感染和脓毒症的易感性增加相关。高血糖通过多种途径损伤机体的免疫功能^[7]，可抑制白细胞的黏附、趋化和吞噬功能，促进白细胞的凋亡，使巨噬细胞和中性粒细胞对病原菌的清除作用下降；高血糖还可作为病原菌的培养基，增加致病菌的定植率，促进微生物繁殖，使感染难以控制^[13]。由此可见，临床上优化血糖控制是预防和管理感染的重要内容。

表 4 住院期间死亡相关危险因素 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors associated with in-hospital mortality

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Malnutrition	4.331	1.540–12.182	0.030	3.331	1.010–10.851	0.020
Neurologic disease	1.934	1.385–2.266	0.008	1.344	0.366–4.938	0.656
Chronic heart failure	3.643	1.518–8.740	0.003	5.904	1.947–17.903	0.048
Chronic respiratory disease	1.636	0.488–5.486	0.421	–	–	–
Diabetes mellitus	0.729	0.308–0.727	0.047	0.665	0.244–1.809	0.424
Chronic renal disease	2.463	1.977–6.211	0.031	1.937	1.243–13.619	0.001

–: no datum.

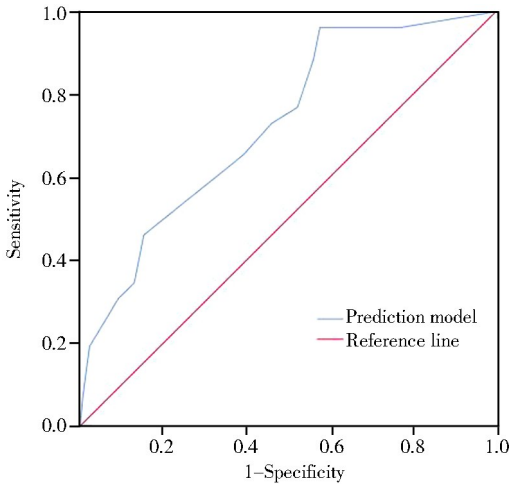


图 2 住院期间死亡相关危险因素预测的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve in predicting risk factors associated with in-hospital mortality
ROC: receiver operating characteristic

慢性肾脏病患者的先天性和获得性免疫功能均存在不同程度的障碍^[14,15],主要表现在中性粒细胞杀菌能力下降、T 细胞反应受损、B 淋巴细胞减少、诱导性 T 和 B 细胞凋亡激活,且慢性免疫激活可导致促炎环境,使体内 CRP、白细胞介素-10 等细胞因子水平升高。此外,慢性肾脏病患者常发生营养不良,且大多合并糖尿病。因此,临床医师需关注患者肾功能和营养状况,监测血肌酐、尿素氮,避免使用加重肾损伤的药物。

本研究发现,脓毒症组 30 d 再入院率高于非脓毒症组,但二者无统计学差异,这与既往报道的约 20% 相一致^[16]。脓毒症组住院期间、28 d 全因死亡率分别为 25%、29.2%,肺炎为主要死亡原因,显著高于非脓毒症组,也高于 Rhee 等^[17]的研究结果(16%);而在 Kaukonen 等^[18]的研究中,年龄>85 岁的老年患者死亡率高达 30%~40%。上述数据的差异可能与研究对象、样本量、地区、基础病及感染源不同有关。

高龄 HAP 患者常合并营养不良、慢性心力衰竭、脑梗死、慢性肾病、慢性肺病、糖尿病等多种基础病,不仅与脓毒症易感性相关^[8–10],还可增加其死亡率^[11,15]。本研究显示,营养不良、慢性心力衰竭、慢性肾病是死亡的独立危险因素,尚未得出神经系统、呼吸系统疾病增加死亡的结果,其原因可能是 2 组患者的神经系统疾病发病率均高且未进行疾病种类的亚组分析;同时,本研究排除了使用激素及气管切开患者,而这些患者多有慢性阻塞性肺病等基础病。至于糖尿病与脓毒症死亡率的相关性,目前尚存在争议^[7,10,19]。

综上,高龄 HAP 患者并发脓毒症可能与营养不良、糖尿病、慢性肾脏病等基础病相关,合并脓毒症后死亡率明显升高。因此,临床医师在对高龄 HAP 患者抗感染的同时,需注意保护心肾等重要器官,需行营养风险评估,采用合理氧疗、营养支持、血糖管理、液体管理等综合治疗。未来,老年人疾病管理可能需要由医师、呼吸治疗师、营养师等组成的管理小组共同参与,制定个体化诊疗方案,从而改善预后。

本研究为回顾性分析,只初筛了危险因素,未探讨各危险因素之间的交互效应,且样本量有限,数据来源于单一医院,不能推测不同地区、不同医院患者的结果,未来需要开展前瞻性、大样本及多中心的临床研究进一步来验证。

【参考文献】

- [1] Niederman MS. Natural enemy or friend? Pneumonia in the very elderly critically ill patient [J]. Eur Respir Rev, 2020, 29 (155): 200031. DOI: 10.1183/16000617.0031-2020.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

- [3] Aydogdu M, Gursel G. Predictive factors for septic shock in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. South Med J, 2008, 101(12): 1222–1226. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181827891.
- [4] Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, *et al.* A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(11): 1981–1988. DOI: 10.1007/s00134-003-2008-4.
- [5] Shi Y, Huang Y, Zhang TT, *et al.* Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 edition) [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(6): 2581–2616. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.09.
- [6] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [7] Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, *et al.* Diabetes and the risk of infection: a national cohort study[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(6): 804–814. DOI: 10.4093/dmj.2019.0071.
- [8] Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, *et al.* Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(2): 183–194. DOI: 10.1007/s10741-019-09816-y.
- [9] Sinapidis D, Kosmas V, Vittoros V, *et al.* Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 242. DOI: 10.1186/s12879-018-3156-z.
- [10] Cillóniz C, Dominedò C, Ielpo A, *et al.* Risk and prognostic factors in very old patients with sepsis secondary to community-acquired pneumonia[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 961–972. DOI: 10.3390/jcm8070961.
- [11] Abugroun A, Nayyar A, Abdel-Rahman M, *et al.* Impact of malnutrition on hospitalization outcomes for older adults admitted for sepsis[J]. Am J Med, 2021, 134(2): 221–226. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.06.044.
- [12] McLaughlin J, Chowdhury N, Djurkovic S, *et al.* Clinical outcomes and financial impacts of malnutrition in sepsis[J]. Nutr Health, 2020, 26(3): 175–178. DOI: 10.1177/0260106020930145.
- [13] Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, *et al.* Diabetes and the risk of infection: a national cohort study[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(6): 804–814. DOI: 10.4093/dmj.2019.0071.
- [14] Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(1): 8–15. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.01.004.
- [15] Mihai S, Codrici E, Popescu ID, *et al.* Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome[J]. J Immunol Res, 2018, 2018:1–16. DOI: 10.1155/2018/2180373.
- [16] Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J, *et al.* Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(4): 619–636. DOI: 10.1007/s00134-019-05908-3.
- [17] Rhee C, Dantes R, Epstein L, *et al.* Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical *vs* claims data, 2009–2014[J]. JAMA, 2017, 318(13): 1241–1249. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.
- [18] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, *et al.* Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012 [J]. JAMA, 2014, 311(13): 1308–1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
- [19] Fang M, Ishigami J, Echouffo-Tcheugui JB, *et al.* Diabetes and the risk of hospitalisation for infection: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Diabetologia, 2021, 64(11): 2458–2465. DOI: 10.1007/s00125-021-05522-3.

(编辑: 温玲玲)