

· 临床研究 ·

老年急性缺血性脑卒中合并重症肺炎患者病原菌分布与 T 细胞亚群改变及预后

于蕾, 姜薇薇, 李吉明*

(新疆医科大学第一附属医院急救中心重症监护室, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 研究老年急性缺血性脑卒中合并重症肺炎 (SP) 者病原菌分布特点、T 淋巴亚群改变及预后分析。**方法** 将 2021 年 3 月至 2023 年 3 月新疆医科大学第一附属医院急救中心收治的 150 例老年急性缺血性脑卒中合并肺炎患者纳入研究对象, 根据肺炎严重程度将其分为 SP 组与非 SP (NSP) 组, 统计其临床资料、病原菌培养与药敏试验结果、外周血 T 淋巴细胞亚群占比以及患者 28 d 死亡率。采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用 *t* 检验及 χ^2 检验。**结果** SP 组患者平均年龄、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患病率、意识障碍发生率均高于 NSP 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) ; 两组卒中部位比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。70 例 SP 患者中共培养出病原菌 68 株, 其中革兰阴性菌占比 88.24% (60/68), 革兰阳性菌占比 11.76% (8/68) ; 检出率最高的三种病原菌分别为鲍氏不动杆菌 (47.06%, 32/68)、铜绿假单胞菌 (14.71%, 10/68) 及肺炎克雷伯菌 (13.24%, 9/68)。鲍曼不动杆菌对复方新诺明及头孢哌酮/舒巴坦相对敏感。铜绿假单胞菌对妥布霉素及阿米卡星的灵敏性较高, 对庆大霉素及喹诺酮类抗菌素相对灵敏, 肺炎克雷伯菌对阿米卡星及亚胺培南的灵敏性最高。SP 组患者 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 水平低于存活组, CD8⁺ 高于 NSP 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) 。SP 组 28 d 死亡率为 45.71% (32/70), 高于 NSP 组的 6.25% (5/80) ($\chi^2 = 31.290$; $P < 0.05$) 。死亡者 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 水平低于存活组, CD8⁺ 高于存活者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) 。**结论** 缺血性脑卒中合并 SP 将增加患者死亡风险, 年龄、NIHSS 评分、合并 COPD 及意识障碍可能是促进缺血性脑卒中一般肺炎向 SP 发展的相关因素, 且免疫失衡还可能参与缺血性脑卒中 SP 发生相关机制, 并增加患者死亡风险。

【关键词】 老年人; 重症肺炎; 病原菌; T 淋巴亚群; 预后分析

【中图分类号】 R563.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.09.145

Pathogenic bacteria distribution, changes in T-cell subsets and prognosis in elderly patients with acute ischemic stroke complicated with severe pneumonia

Yu Lei, Jiang Weiwei, Li Jiming*

(Intensive Care Unit at Emergency Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

【Abstract】Objective To investigate the distribution characteristics of pathogenic bacteria, changes in the T-lymphocyte (T-cell) subsets and prognosis in the elderly patients with acute ischemic stroke complicated with severe pneumonia (SP). **Methods** A total of 150 elderly patients with acute ischemic stroke complicated with pneumonia at the Emergency Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from March 2021 to March 2023 were enrolled as the study subjects. According to the severity of pneumonia, the patients were divided into the SP group and the non-SP (NSP) group. Clinical data, pathogenic bacteria culture and drug sensitivity test results, proportions of T-cell subsets in peripheral blood and 28-d mortality rate of patients were collected. SPSS 22.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using *t* test or χ^2 test depending on data type. **Results** The mean age, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and incidence of consciousness disorder in the SP group were higher than those in the NSP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The difference in the stroke site between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). In 70 SP patients, 68 strains of pathogenic bacteria were cultured, including 60 (88.24%) *Gram-negative bacteria* and 8 (11.76%) *Gram-positive bacteria*. The three pathogenic bacteria with the top three detection rates were *Acinetobacter baumannii* (47.06%, 32/68), *Pseudomonas aeruginosa*

收稿日期: 2023-08-31; 接受日期: 2023-09-26

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2021D01C455)

通信作者: 李吉明, E-mail: lijiming1982121@163.com

(14.71%, 10/68) and *Klebsiella pneumoniae* (13.24%, 9/68). *Acinetobacter baumannii* was relatively sensitive to cotrimoxazole and cefoperazone/sulbactam. *Pseudomonas aeruginosa* was highly sensitive to tobramycin and amikacin and relatively sensitive to gentamicin and quinolones. *Klebsiella pneumoniae* was most sensitive to amikacin and imipenem. The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the SP group were lower than those in the NSP group, and the CD8⁺ was higher than that in NSP group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The 28-d mortality rate in the SP group was 45.71% (32/70), which was higher than 6.25% (5/80) in NSP group ($\chi^2=31.290$; $P<0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the deceased were lower than those in the survivors in the NSP group; CD8⁺ level was higher than that in the survivors; the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Ischemic stroke with SP will increase the risk of death in patients. Age, NIHSS score, complication of CODP and disturbance of consciousness may be factors contributing to the progression of general pneumonia to SP in ischemic stroke. In addition, immune imbalance may also be involved in the mechanism of SP occurrence in ischemic stroke and increase the risk of death in patients.

【Key words】 aged; severe pneumonia; pathogenic bacteria; T-lymphocyte subsets; prognosis analysis

This work was supported by Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C455).

Corresponding author: Li Jiming, E-mail: lijiming1982121@163.com

急性缺血性脑卒中是临床常见的危急症,卒中相关并发症是导致患者预后不良的重要原因^[1]。其中肺部感染是卒中后常见并发症,将增加患者治疗痛苦与治疗开销,而一旦发展为重症肺炎(severe pneumonia, SP),将危及患者生命健康^[2]。积极进行抗感染治疗,控制 SP 病情发展,是改善老年缺血性脑卒中合并 SP 患者预后的关键。此外,探究可能引起老年缺血性脑卒中并发 SP 的相关机制,在指导临床治疗,进一步改善患者预后中也十分重要。有研究表明,脑卒中患者免疫功能下降可能与卒中相关感染相关,但其中的具体机制尚处于研究阶段^[3]。本研究对老年缺血性脑卒中合并 SP 患者的病原菌分布特点与耐药性以及免疫功能进行讨论,为临床老年缺血性脑卒中合并 SP 患者的治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将 2021 年 3 月至 2023 年 3 月新疆医科大学第一附属医院急救中心收治的 150 例老年急性缺血性脑卒中合并肺炎患者纳为研究对象,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)重症肺炎治疗指南^[4]及《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》^[5],将其分为 SP 组与非 SP(non-severe pneumonia, NSP)组(一般肺炎)。其中急性缺血性脑卒中诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊断指南》^[6]相关标准。

纳入标准:年龄 ≥ 60 岁;符合急性缺血性脑卒中相关标准,均经头颅 CT 或磁共振成像等影像学检查确诊;首次发病;发病 24 h 内入院,并在神经内科治疗 72 h 以上;入院 72 h 之后发生肺炎诊断为医院获得性肺炎;观察组同时符合 SP 诊断标准。排除标准:入院时已经合并肺部感染;入院 72 h 前感

染肺炎(社区获得性肺炎);发病前 3 个月内有慢性细菌感染性基础疾病;入院治疗 72 h 内死亡;临床资料缺失;合并恶性肿瘤、严重血液性疾病以及自身免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 病原菌检测及耐药性分析 患者入组后,采集其痰液标本,参照《全国临床检验操作规程》进行操作,采用全自动微生物分析仪(VITEK-2)与纸片扩散法对阳性致病菌进行药敏试验,按照美国临床实验室标准委员会自制的相关规定判定细菌培养结果与药敏试验结果。

1.2.2 外周血 T 细胞亚群检测 患者入组后,采集其外周静脉血 5 ml,全血采用乙二胺四乙酸二钾抗凝,轻摇混匀,采用美国 BD 公司的流式细胞仪分离细胞,采用仪器自带的 SimulSET 软件计算各 T 细胞亚群百分比,抗体购自美国 Immunote 公司。

1.2.3 随访及分组 随访 28 d,统计患者预后,根据患者 28 d 后存活情况将其分为存活组及死亡组。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SP 组及 NSP 组患者临床资料比较

SP 组患者平均年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患病率、意识障碍发生率均高于 NSP 组,两组卒中部位比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);其他指标比较,差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 SP 组与 NSP 组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between SP group and NSP group

Group	<i>n</i>	Male/ female(<i>n</i>)	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	NIHSS score (points, $\bar{x}\pm s$)	Underlying disease[<i>n</i> (%)]				Dysphagia [<i>n</i> (%)]	Disturbance of consciousness [<i>n</i> (%)]	Stroke site[<i>n</i> (%)]	
						Hypertension	COPD	Coronary heart disease	Diabetes mellitus			Cerebral hemisphere	Cerebellum/ brainstem
SP	70	37/33	71.15±8.45	23.41±2.36	15.46±3.25	38(54.29)	29(41.43)	33(47.14)	25(35.71)	31(44.29)	34(48.57)	50(71.43)	20(28.57)
NSP	80	46/34	65.37±7.74	22.96±3.02	9.65±2.84	44(55.00)	15(18.75)	39(48.75)	29(36.25)	25(31.25)	19(23.75)	74(92.50)	6(7.50)
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		0.326	4.372	1.006	11.685	0.008	9.263	0.039	0.005	2.712	10.067		11.568
<i>P</i> value		0.568	<0.001	0.316	<0.001	0.930	0.002	0.844	0.946	0.100	0.002		<0.001

BMI: body mass index; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; SP: severe pneumonia; NSP: non-severe pneumonia.

2.2 SP 组患者病原菌培养结果与药敏试验

70 例 SP 组患者中共培养出病原菌 68 株,其中革兰阴性菌占比 88.24%(60/68),革兰阳性菌占比 11.76%(8/68),其中检出率最高的三种病原菌分别为鲍氏不动杆菌(47.06%,32/68)、铜绿假单胞菌(14.71%,10/68)及肺炎克雷伯菌(13.24%,9/68)。

2.3 主要病原菌耐药情况分析

药敏试验提示,主要革兰阴性菌鲍曼不动杆菌对常用抗菌药包括青霉素,第一、二、三、四代头孢菌素类药物,庆大霉素,阿米卡星等的耐药率均超过 50%,对复方新诺明及头孢哌酮/舒巴坦相对敏感,耐药率均低于 30%。

铜绿假单胞菌对妥布霉素及阿米卡星的灵敏性较高,耐药率均低于 20%;对庆大霉素及喹诺酮类抗菌素相对灵敏,耐药率低于 30%;对青霉素、复方新诺明、第一代头孢菌素的耐药率均超过 90%。

肺炎克雷伯菌对阿米卡星及亚胺培南的灵敏性最高,敏感率均超过 90%;对庆大霉素、喹诺酮类抗菌素、头孢哌酮/舒巴坦相对敏感,耐药率约 30%;对氨苄西林/舒巴坦、第一、二、三代头孢菌素的耐药率均在 50%~70%;氨苄西林的耐药率高达 90%以上。

2.4 SP 组与 NSP 组患者外周血 T 细胞亚群比较

SP 组患者 CD3⁺、CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平低于 NSP 组,CD8⁺高于 NSP 组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05;表 2)。

表 2 SP 组与 NSP 组患者外周血 T 细胞亚群比较

Table 2 Comparison of peripheral blood T cell subsets between SP group and NSP group (% , $\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
SP	70	53.15±7.58	36.58±4.59	29.41±3.69	1.24±0.26
NSP	80	59.14±8.43	42.03±5.16	25.84±3.78	1.63±0.32
<i>t</i>		4.549	6.792	5.835	8.117
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SP: severe pneumonia; NSP: non-severe pneumonia.

2.5 SP 组及 NSP 组患者预后比较

SP 组 28 d 死亡率为 45.71%(32/70),高于 NSP 组的 6.25%(5/80),差异有统计学意义(*χ*²=31.290;*P*<0.05)。

2.6 死亡组与存活组外周血 T 细胞亚群比较

死亡组 CD3⁺CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平低于存活组,CD8⁺高于存活组,差异均有统计学意义(*P*<0.05;表 3)。

表 3 死亡组与存活组外周血 T 细胞亚群比较

Table 3 Comparison of peripheral blood T cell subsets between deceased and survivors (% , $\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Deceased	113	58.25±8.47	41.18±5.14	26.59±3.59	1.55±0.26
Survivor	37	50.50±7.96	34.32±4.69	30.33±3.38	1.13±0.22
<i>t</i>		4.901	7.194	3.841	8.839
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SP: severe pneumonia.

3 讨论

并发肺炎将延长卒中患者住院时间,增加治疗开销,有研究数据显示,10%的脑卒中患者最终死于卒中后肺部感染,而肺炎一旦进展为 SP,病死率将进一步升高^[7,8]。本研究发现,老年缺血性脑卒中后并发一般肺炎者病死率为 6.25%,而并发 SP 者死亡率为 45.71%,与既往研究结论一致^[8]。进一步分析发现,与老年缺血性脑卒中后并发一般肺炎的患者相比,并发 SP 者的平均年龄、NIHSS 评分、COPD 患病率及意识障碍发生率均更高,且其卒中部位分布在小脑/脑干中的占比更高。提示以上因素均可能加重肺炎严重程度,促使 SP 的发生,临床应注重具有以上特征者的肺部感染预防与治疗,避免发展为 SP。

准确应用抗菌药物,在控制 SP 病情,降低病死率中至关重要。而这一切的前提均依赖于细菌培养结果与药敏分析。本研究结果显示,老年缺血性脑卒中

合并 SP 者痰液标本中检出率最高的三种病原菌分别为鲍氏不动杆菌 (47.06%)、铜绿假单胞菌 (14.71%) 及肺炎克雷伯菌 (13.24%), 并对其进行药敏试验, 这在指导临床经验性用药中具有一定价值。

目前, 有研究认为免疫功能异常可能促进呼吸系统疾病^[9,10]。且有研究证实, 免疫功能被抑制可能增加卒中后肺部感染风险^[11,12]。T 淋巴细胞是细胞免疫的重要效应细胞, 其中 CD4⁺ 及 CD8⁺ 是 T 淋巴细胞免疫的核心, T 淋巴细胞亚群分布在反映机体细胞免疫功能中具有良好价值, 正常人外周血 T 淋巴细胞中 CD4⁺ 占 T 淋巴细胞总数的 65%, CD8⁺ 占比 35%。而 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对数减少或丢失, CD8⁺ T 淋巴细胞数量增加, CD4⁺ 及 CD8⁺ 比例失衡, 是免疫系统受损的主要表现^[13,14]。本研究发现, 与急性缺血性脑卒中后并发普通肺炎的 NSP 组相比, SP 组患者外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 水平明显降低, CD8⁺ 水平明显升高。且 SP 组中死亡者外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 水平较存活者进一步降低, CD8⁺ 水平较存活者进一步升高。提示免疫功能失衡可能参与普通肺炎发展为 SP 的相关机制, 并增加老年急性缺血性脑卒中患者死亡风险。

综上, 缺血性脑卒中合并 SP 将增加患者死亡风险, 年龄、NIHSS 评分、合并 COPD 及意识障碍可能是促进缺血性脑卒中一般肺炎向 SP 发展的相关因素。此外, 免疫失衡还可能参与缺血性脑卒中 SP 发生相关机制, 并增加患者死亡风险。

【参考文献】

- [1] Ghelani DP, Kim HA, Zhang SR, *et al.* Ischemic stroke and infection: a brief update on mechanisms and potential therapies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114768. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114768.
- [2] 赵舒, 许丽, 陈燕楠, 等. 高龄脑梗死患者并发肺炎的危险因素及其对预后的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2023, 22(12): 886-889. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.12.187.
- [3] Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2777-2788. DOI: 10.1172/JCI135530.
- [4] Madhi SA, Albrich W. WHO guidelines for treatment of severe pneumonia[J]. *Lancet*, 2007, 370(9585): 386-387. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61188-X.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 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 (2018 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [7] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, *et al.* China Stroke Statistics 2019; a report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239. DOI: 10.1136/svn-2020-000457.
- [8] Zhang RX, Zhang WW, Luo YT, *et al.* An mNUTRIC-based nomogram for predicting the in-hospital death risk in patients with acute stroke [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(10): 1464-1469. DOI: 10.1038/s41430-022-01127-0.
- [9] Zhang H, Huang Y, Li X, *et al.* Dynamic process of secondary pulmonary infection in mice with intracerebral hemorrhage [J]. *Front Immunol*, 2021, 19(12): 767155. DOI: 10.3389/fimmu.2021.767155.
- [10] 考吾沙尔·巴合提江, 夏宇, 穆坎代斯·吐尔迪. 宏基因组二代测序技术在免疫功能低下肺部感染患者诊断中的应用研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(5): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.05.025.
- [11] Liu DD, Chu SF, Chen C, *et al.* Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome (SIDS) and stroke-associated pneumonia (SAP) [J]. *Neurochem Int*, 2018, 114: 42-54. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.01.002.
- [12] Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, *et al.* Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 127. DOI: 10.1186/s12974-021-02177-0.
- [13] Xiao J, Qiu QW, Qin C, *et al.* Dynamic changes of peripheral blood lymphocyte subsets in acute ischemic stroke and prognostic value [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1): 01919. DOI: 10.1002/brb3.1919.
- [14] Zhou C, Rao W, Zhou X, *et al.* Alteration of circulating unconventional T cells in cerebral ischemia: an observational study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10078. DOI: 10.1038/s41598-022-14343-2.

(编辑: 温玲玲)