

文章编号 1006-8147(2020)02-0138-04

论著

卒中相关性肺炎病原菌分布、耐药情况及危险因素分析

高伟,傅强

(天津医科大学第四中心临床学院,天津 300140)

摘要 目的:研究本地区卒中相关性肺炎(SAP)病原菌分布、耐药情况及导致该疾病产生的主要危险因素。方法:回顾性研究天津市第四中心医院ICU、中国人民解放军第四六四医院ICU、天津医科大学总医院空港医院SAP患者资料,根据1995年全国第四届脑血管病会议修订的脑卒中诊断标准,并经头颅CT或MRI证实,包括缺血性卒中(脑梗死)和出血性卒中(脑出血)分为SAP组276例和非SAP组234例,分析病原菌分布情况及抗生素耐药情况,同时评估多项相关危险因素。结果:革兰阴性杆菌是导致SAP发病的主要菌群,主要有铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌等;革兰阳性球菌有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌等。SAP发病与高龄、卒中病史、高血压、糖尿病、吸烟史等有关。结论:SAP病原菌以革兰阴性杆菌为主,且存在不同程度耐药性,与医院获得性肺炎的病原菌大致相同,危险因素包括高龄、卒中病史、高血压、糖尿病、吸烟史等。

关键词 脑卒中;肺炎;病原菌;耐药性;危险因素

中图分类号 R563.1

文献标志码 A

Distribution, drug resistance and risk factors of pathogenic bacteria in patients with stroke-associated pneumonia

GAO Wei, FU Qiang

(The Fourth Center Clinical Medical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China)

Abstract Objective: To investigate the distribution and drug resistance of stroke-associated pneumonia (SAP) pathogens and the main risk factors leading to the disease. **Methods:** Data of the patients of the ICU in the Fourth Central Hospital of Tianjin, the ICU in the 464th Hospital of the People's Liberation Army, and the stroke-related pneumonia in the Tianjin General Hospital of Tianjin Medical University Airport Hospital was retrospectively studied. According to the revised diagnostic criteria for stroke in the Fourth National Conference on Cerebrovascular Diseases in 1995, and confirmed by head CT or MRI, patients with ischemic stroke (cerebral infarction) and hemorrhagic stroke (cerebral hemorrhage) were divided into SAP group (276 cases) and non-SAP group (234 cases). The distribution of pathogens and antibiotic resistance were analyzed. Meanwhile, a number of relevant risk factors were assessed. **Results:** Gram-negative bacilli were the main bacteria leading to the onset of SAP, mainly including *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, etc. Gram-positive cocci included *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and so on. The incidence of SAP was related to advanced age, history of stroke, hypertension, diabetes, history of smoking, etc. **Conclusion:** The pathogens of SAP are mainly Gram-negative bacilli with different degrees of drug resistance, which are almost the same as that of hospital-acquired pneumonia. Risk factors include advanced age, history of stroke, hypertension, diabetes, and history of smoking.

Key words stroke; pneumonia; pathogen; resistance drug; risk factors

卒中后肺炎的发生率为7%~22%,是卒中死亡的重要危险因素之一,并导致医疗费用急剧增加^[1-3]。Katzan等^[4]研究表明,发生肺炎的卒中患者,其30d病死率及1年病死率均最高,分别为24.9%及50.9%。据美国俄亥俄州29家医院统计,每年仅发生卒中相关性肺炎(SAP)的医疗费用就高达45 900万美元,并且SAP患者住院费较非SAP患

者住院费提高200%^[5]。2003年德国科隆大学附属医院Hilker等^[6]提出了SAP的概念。卒中在我国发病率亦是居高不下,已成为危害我国人民生命健康的主要疾病之一,并且成为导致死亡最主要的原因^[7]。2010年SAP诊治中国专家共识组发表了SAP诊治中国专家共识^[8]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集天津市第四中心医院ICU、解放军第四六四医院ICU、天津医科大学总医院空港医院2015年8月-2018年8月的急性卒中患者

基金项目 天津市卫生行业重点攻关项目(15KG121)

作者简介 高伟(1985-),男,硕士在读;研究方向:中西医结合临床;
通信作者:傅强,E-mail:13920864938@163.com。

共计 512 例的临床资料。卒中患者年龄 21~93 岁,平均 65.55 岁;男 301 例,女 209 例;脑梗死 273 例,脑出血 237 例。根据 1995 年全国第四届脑血管病会议修订的脑卒中诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 证实,包括缺血性卒中(脑梗死)和出血性卒中(脑出血)^[9]分为 SAP 组 276 例和非 SAP 组 234 例(非机械通气患者 7 d 内新出现的肺炎统称为 SAP^[10]),其中 SAP 组患者入组的诊断标准:1.临床诊断:卒中发生后胸部影像学检测发现新出现或进展性肺部浸润性病变,同时合并 2 个以上临床感染症状:(1)发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$;(2)新出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重,伴或不伴胸痛;(3)肺实变体征,和(或)湿啰音;(4)外周血白细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$, 伴或不伴核左移。同时排除某些与肺炎临床表现相近的疾病如肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质病、肺水肿、肺不张、肺栓塞等^[11]。2.病原学诊断:临床通常应用气管内吸引、肺泡灌洗、保护性毛刷采集下呼吸道标本,并进行细菌定量培养。

1.2 研究方法 记录两组患者的一般资料(住院号、年龄、性别、诊断、住院天数、既往病史、入院时意识状态等相关基础情况)、实验室检验及影像学检查(记录患者的卒中类型、部位、胸部 CT 结果,其中卒中部位记录引起患者出现的主要临床症状的病变部位,记录患者入院后第一次及异常时外周静脉血白细胞及中性粒细胞百分比、血浆白蛋白水平、痰培养结果大于等于 2 次为同一病原菌)、治疗及侵袭性操作(记录患者在 SAP 发病前是否应用抑酸剂、脱水剂及抗生素等药物,是否行留置胃管、尿管、人工气道建立等操作)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 对数据进行整理和统计学处理,对 SAP 组和非 SAP 组中的计量资料分别进行正态性检验,对符合正态分布的计量资料用均数及标准差表示,进行独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距)表示,进行秩和检验,对计数资料采取 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。运用 ROC 曲线,选取年龄、住院天数及入院时 NIHSS 评分的最佳截断点,将此 3 种数据转换为二分类资料。选择 $P < 0.05$ 的所有因素进行二分类 Logistic 回归分析,探讨 SAP 的危险因素,以及分析 SAP 患者痰培养病原学特点及耐药性情况。

2 结果

2.1 SAP 分离病原菌的分布情况 276 例发生肺炎的卒中患者行痰培养检查,共培养病原菌 244 株,其

中各病原菌所占致病菌比例分析结果表明,革兰阴性杆菌是导致 SAP 发病的主要菌群,主要有肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌等;革兰阳性球菌为金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌;真菌为白假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌,见表 1。

表 1 SAP 分离病原菌的分布情况

Tab 1 Distribution of pathogens isolated from SAP

病原菌种类	培养阳性数	所占比例/%
革兰阴性杆菌	184	75.4
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	64	26.2
大肠埃希菌	56	23.0
铜绿假单胞菌	22	9.0
鲍曼不动杆菌	13	5.3
阴沟肠杆菌阴沟亚种	6	2.5
革兰阳性球菌	44	18.0
金黄色葡萄球菌	24	9.8
溶血葡萄球菌	11	4.5
表皮葡萄球菌	9	3.7
真菌	16	6.6
白假丝酵母菌	9	3.7
光滑假丝酵母菌	7	2.9

2.2 分离的主要病原菌对常用抗生素的耐药情况 革兰阴性杆菌是导致 SAP 发病的主要菌群,分离的主要病原菌对常用抗生素的耐药情况见表 2;革兰阳性球菌分离的主要病原菌对常用抗生素的耐药情况见表 3;真菌为白假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌。肺炎克雷伯菌肺炎亚种多重耐药率为 65.6%,泛耐药率为 20.3%;大肠埃希菌多重耐药率为 87.5%,泛耐药率为 67.9%;铜绿假单胞菌多重耐药率为 100%,泛耐药率为 90.9%;鲍曼不动杆菌多重耐药率为 100%,泛耐药率为 100%。金黄色葡萄球菌多重耐药率为 70.8%,泛耐药率为 33.3%;表皮葡萄球菌多重耐药率为 81.8%,泛耐药率为 63.6%;溶血葡萄球菌多重耐药率为 77.8%,泛耐药率为 77.8%。革兰阳性菌对喹努普汀、替加环素、万古霉素及利奈唑胺均敏感,其他各类抗生素均存在不同程度耐药。

2.3 SAP 发病的危险因素分析 根据统计分析结果 SAP 发病与高龄、卒中病史、高血压、糖尿病、吸烟史等有关($P < 0.05$),同时对上述相关因素进行二元 Logistic 回归分析,见表 4,外周静脉血白细胞及中性粒细胞百分比、血浆白蛋白水平等与 SAP 发病无明显关系($P > 0.05$)。

表 2 SAP 患者痰标本分离出的主要革兰阴性菌对常见抗菌药的耐药情况

Tab 2 Resistance to common antimicrobial agents of the major Gram-negative isolated from sputum specimens of patients with SAP

抗菌药物	肺炎克雷伯菌肺炎亚种(n=64)		大肠埃希菌(n=56)		铜绿假单胞菌(n=22)		鲍曼不动杆菌(n=13)	
	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%
替加环素	0	0.0	0	0.0	-	-	0	0.0
氨苄西林	59	92.2	56	100.0	22	100.0	13	100.0
阿莫西林	36	56.3	29	51.8	22	100.0	13	100.0
哌拉西林他唑巴坦	5	7.8	3	5.3	0	0.0	0	0.0
头孢唑林	6	9.4	-	-	-	-	13	100.0
头孢曲松	34	53.1	53	94.6	11	50.0	9	69.2
头孢西丁	11	17.2	33	58.9	17	77.3	12	92.3
头孢吡肟	31	48.4	31	58.5	0	0.0	5	38.5
氨曲南	41	64.1	56	100.0	13	59.1	11	84.6
阿米卡星	9	14.1	8	14.3	0	0.0	6	46.2
妥布霉素	33	51.6	7	12.5	4	18.2	8	61.5
庆大霉素	56	87.5	8	14.3	0	0.0	11	84.6
亚胺培南	1	1.6	0	0.0	10	45.5	5	38.5
美罗培南	2	3.1	0	0.0	12	54.5	4	30.8
厄他培南	0	0.0	0	0.0	20	90.9	4	30.8
环丙沙星	12	18.7	47	83.9	0	0.0	6	46.2
左氧氟沙星	16	25.0	41	73.2	0	0.0	3	23.1
复方新诺明	26	40.6	56	100.0	-	-	10	76.9
呋喃妥因	23	35.9	26	46.4	-	-	12	92.3

注:-为天然耐药;分离的革兰阴性菌中产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-actamases, SBLs)菌:肺炎克雷伯菌肺炎亚种 26 株,大肠埃希菌 31 株

表 3 SAP 患者痰标本分离出的主要革兰阳性菌对常见抗菌药的耐药情况

Tab 3 Resistance of major Gram-positive bacteria isolated from sputum specimens of patients with SAP to common antimicrobial agents

抗菌药物	肺炎克雷伯菌肺炎亚种(n=64)		大肠埃希菌(n=56)		铜绿假单胞菌(n=22)	
	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%
喹努普汀	0	0.0	0	0.0	0	0.0
替加环素	0	0.0	0	0.0	0	0.0
苯唑西林	24	100.0	7	63.6	9	100.0
青霉素	24	100.0	6	54.5	7	77.8
庆大霉素	6	25.0	6	54.5	6	66.7
莫西沙星	4	16.7	2	18.2	2	22.2
环丙沙星	7	29.2	3	27.3	4	44.4
左氧氟沙星	7	29.2	3	27.3	4	44.4
红霉素	13	54.2	11	100.0	5	55.6
四环素	11	45.8	4	36.4	7	77.8
利福平	8	33.3	5	45.5	5	55.6
复方新诺明	16	66.7	6	54.5	8	88.9
万古霉素	0	0.0	0	0.0	0	0.0
克林霉素	15	62.5	8	72.7	5	55.6
利奈唑胺	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呋喃妥因	8	33.3	6	54.5	7	77.8

注:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 5 株。甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, MRCNS):表皮葡萄球菌 7 株,溶血葡萄球菌 7 株

表 4 SAP 发病的危险因素分析

Tab 4 Analysis of risk factors of SAP

	b	标准误	OR	95%CI	P
年龄	1.368	0.075	3.208	3.064~3.358	<0.001
卒中病史	0.762	0.049	1.997	1.904~2.095	<0.001
高血压	0.221	0.071	1.409	1.277~1.554	<0.001
糖尿病	0.125	0.055	1.195	1.091~1.308	<0.001
冠心病	0.737	0.036	0.782	0.715~0.856	<0.001
吸烟史	0.165	0.030	0.716	0.659~0.777	<0.001

3 讨论

SAP 是卒中最常见的并发症之一,是卒中死亡的重要危险因素之一,并导致医疗费用急剧增加,本研究发现,发生 SAP 患者病死率为 8.7%,未发生 SAP 的患者病死率为 0%。目前医疗条件下,卒中发病后一般均可较快送至医院救治,部分患者出现呕吐、误吸等症状均出现在医院内。既往国外社区获得性肺炎的病原菌相关文献报道以肺炎链球菌多见,其次为流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等^[12-13]。本研究的数据表明:SAP 的病原菌与社区获得性肺炎的常见病原菌截然不同,与院内获得性肺炎的病原菌基本一致,且存在不同程度的耐药性,两组数据存在显著差异。2017 年全国细菌耐药监测报告显示天津地区 MRSA 病原菌检出率为 21.6%,MRCNS 病原菌检出率为 74.2%,与本次研究结果基本一致。SAP 痰培

养结果表明:排名前5位的病原菌为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌。本研究显示,SAP以革兰阴性菌为主,约占所有病原菌的75.4%,这与国内外相关研究结果相似^[14-16]。大肠埃希菌较肺炎克雷伯菌耐药情况严重,考虑其耐药性较强与ESBLs菌株数量较多有关。ESBLs是一类由质粒介导的 β -内酰胺酶,能水解青霉素类和头孢类抗生素(包括第三代、第四代头孢菌素但不包括头霉素)及单环酰胺类氨基曲南^[17]。除铜绿假单胞菌对替加环素天然耐药外,余革兰阴性菌对替加环素均敏感,均未产生耐药性,但考虑到替加环素为新一代广谱抗菌药物,对革兰阴性菌及革兰阳性菌均有较强抗菌作用,药价昂贵、抗菌谱广,为避免耐药性过早出现,不宜作为经验性用药首选药物。肺炎克雷伯菌肺炎亚种对碳青霉烯及哌拉西林他唑巴坦、头孢类抗菌素均较为敏感,对氨基糖苷类、喹诺酮类、半合成青霉素不同程度耐药;大肠埃希菌对碳青霉烯及哌拉西林他唑巴坦、氨基糖苷类均较为敏感,对头孢类抗生素、喹诺酮类及半合成青霉素基本耐药;铜绿假单胞菌对哌拉西林他唑巴坦、氨基糖苷类及喹诺酮类均较为敏感,对头孢类抗生素、碳青霉烯及半合成青霉素耐药程度较高;鲍曼不动杆菌除对哌拉西林他唑巴坦较为敏感外,对其他各类抗生素耐药程度均较高。哌拉西林他唑巴坦钠对各种革兰阴性菌耐药程度均较低,可作为经验性用药首选药物。除上述病原菌外,SAP组中还培养出弗氏柠檬酸杆菌、少动鞘氨醇单胞菌、植生拉乌尔菌及嗜麦芽寡养单胞菌,但由于例数较少,无统计学意义,未予列出。上述主要菌株广泛存在于医院环境当中,当患者发生卒中后,结合单因素分析结果,高龄、卒中病史、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史等与SAP的发病有关,与国内有关研究结果基本一致^[18-19],可能因为脑卒中后由于应激反应引起的肺损伤和神经功能缺失引起的呼吸功能障碍,使得年龄越大、存在吸烟史或心肺基础疾病的患者更容易并发肺部感染^[20]。糖尿病患者血糖过高可抑制白细胞的吞噬功能,其本身红细胞携氧能力和变形能力降低又进一步加重微循环障碍,使其易并发肺感染;卒中部位和面积均可影响患者的意识状态和吞咽功能或影响植物神经中枢,从而增加肺炎的发生率^[21]。在以上各种因素的影响下,卒中患者更容易被院内存在的病原菌侵入呼吸道,造成SAP的发生。

综上,通过本次研究找到本地区SAP的常见病原菌,有利于早期规避高危因素,指导经验性抗生素合理有效的使用,提高其治疗效果,降低病死率。

参考文献:

- [1] Emsley H C, Hopkins S J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(2): 341
- [2] Katzan I L, Cebul R D, Husak S H, et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke[J]. *Neurology*, 2003, 60(4): 620
- [3] Katzan I L, Dawson N, Thomas C L, et al. The cost of pneumonia after acute stroke[J]. *Neurology*, 2007, 68(10): 1938
- [4] Katzan I L, Dawson N V, Thomas C L, et al. The cost of pneumonia after acute stroke[J]. *Neurology*, 2006, 68(22): 1938
- [5] Finlayson O, Kapur M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2011, 77(14): 1338
- [6] Hilker R, Poatner C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine[J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 975
- [8] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(12): 1075
- [7] Zhou M G, Wang H D, Zeng X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 9(394): 1145
- [9] 单凯, 贾冬梅. 卒中相关性肺炎的诊断—卒中并发肺炎研究组专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 12(24): 1327
- [10] Urrea X, Obach V, Chamorro A. Stroke induced immunodepression syndrome: from bench to bedside[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(2): 195
- [11] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 388
- [12] Bartlett J G, Mundy L M. Community-acquired pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 333(24): 1 618
- [13] Niedeman M S, Mandell L A, Annueto A, et al. Guidelines for the management of adults with Community-acquired pneumonia, diagnosis assessment severity, antimicrobial therapy, and prevention[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 163(7): 1730
- [14] Bousbia S, Papazian L, Saux P, et al. Repertoire of intensive care unit pneumonia microbiota[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32486
- [15] 陈玉琨, 李建设, 孙倩, 等. 急性脑卒中患者肺部感染的病原菌特点及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1407
- [16] Edmiaston J, Connor L, Steger-May K, et al. A simple bedside stroke dysphagia screen, validated against video fluoroscopy, detects dysphagia and aspiration with high sensitivity[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(4): 712
- [17] 俞云松. 超广谱 β 内酰胺酶研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(9): 641
- [18] 邓毫斌, 伍大华. 急性脑卒中相关性肺炎危险因素分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 10(5): 583
- [19] 杨兰, 张霞, 杨霞, 等. 急性脑出血患者卒中相关性肺炎发病的危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(14): 97
- [20] Marik P E, Kaealan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly[J]. *Chest*, 2003, 124(1): 328
- [21] Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, et al. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit[J]. *J Neurol*, 2007, 254(10): 1323