

缺血性脑卒中并机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎危险因素及预后分析

安媛¹ 周大伟² 石广志²

【摘要】目的 探讨影响入住重症监护室(ICU)的缺血性脑卒中并机械通气患者预后的相关因素及发生呼吸机相关性肺炎(VAP)的危险因素。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集重症监护数据库(MIMIC-IV)中入住美国波士顿贝斯以色列女执事医疗中心ICU的2013年1月至2018年12月使用有创机械通气且出院第一诊断为缺血性脑卒中的患者。暴露因素为VAP发生与否,根据入组患者出院诊断记录中是否诊断为VAP分为VAP组(31例)和非VAP组(238例)。收集患者年龄、性别、体重指数、缺血性脑卒中分型、临床并发症(高血压病、糖尿病、慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全、恶性肿瘤病史及心房颤动)、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、咽反射及咳嗽反射、机械通气当日血常规等。结局指标为机械通气时间、ICU入住及住院时间、ICU及院内病死率等。采用多因素Logistic回归分析探讨影响缺血性脑卒中并机械通气患者预后的相关因素及发生VAP的危险因素。**结果** 共纳入269例入住ICU并使用机械通气的缺血性脑卒中患者,其中31例(11.5%)患者发生VAP。VAP组患者机械通气时间[234(178, 327) h vs. 82(59, 149) h, $Z = 6.519$, $P < 0.001$], ICU入住时间[13.0(10.0, 17.5) d vs. 5.0(3.0, 9.0) d, $Z = 5.988$, $P < 0.001$]和住院时间[18.0(11.5, 25.0) d vs. 10.0(5.0, 17.0) d, $Z = 3.936$, $P < 0.001$]均显著高于非VAP组患者,差异均有统计学意义。多因素回归分析显示:机械通气时间[优势比(OR) = 1.13、95%可信区间(CI): 1.06~1.24, $P = 0.005$]、体重指数(OR = 1.14, 95%CI: 1.05~1.26, $P = 0.004$)和淋巴细胞计数(OR = 0.27, 95%CI: 0.11~0.61, $P = 0.002$)均为发生VAP的危险因素;年龄(OR = 1.04, 95%CI: 1.01~1.08, $P = 0.009$)、GCS评分(OR = 0.88, 95%CI: 0.78~0.97, $P = 0.017$)和机械通气时间(OR = 1.08, 95%CI: 1.01~1.17, $P = 0.048$)均为影响缺血性脑卒中并机械通气患者预后的因素。VAP的发生(OR = 1.01, 95%CI: 0.31~3.09, $P = 0.967$)并非影响患者预后的危险因素。**结论** 机械通气时间、体重指数及淋巴细胞计数是缺血性脑卒中患者发生VAP的危险因素;VAP的发生并非影响患者预后的危险因素。

【关键词】 缺血性脑卒中;呼吸机相关性肺炎;危险因素;病死率

Risk factors of ventilator associated pneumonia and prognosis analysis of cerebral stroke patients with mechanical ventilation An Yuan¹, Zhou Dawei², Shi Guangzhi². ¹Department of Neurology, ²Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Shi Guangzhi, Email: shigzh@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the prognosis of ischemic stroke patients with mechanical ventilation who were admitted to intensive care unit (ICU) and the risk factors of ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods** This retrospective cohort study included adult ischemic stroke patients with mechanical ventilation who were admitted to ICU from January 2013 to December 2018 in MIMIC-IV database of Beth Israel Deaconess Medical Center in America. The exposure was VAP. Age, gender, body mass index, ischemic stroke classification, disease history (hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal insufficiency, history of malignancy and atrial fibrillation), Glasgow coma score (GCS), sequential organ failure score (SOFA), gag reflex and cough reflex, blood routine on the day of mechanical ventilation were collected. The outcome indexes were duration of mechanical

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.03.004

基金项目:北京市科技计划课题(No. Z201100005520039)

作者单位:100070 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经内科¹、重症医学科²

通信作者:石广志, Email: shigzh@aliyun.com

ventilation, ICU and hospital duration, ICU and hospital mortality. Risk factors of VAP and the prognosis of ischemic stroke patients with mechanical ventilation were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Total of 269 patients with ischemic stroke and mechanical ventilation were enrolled, among whom, 31 (11.5%) had VAP. Compared with non-VAP patients, the duration of mechanical ventilation [234 (178, 327) hours vs. 82 (59, 149) hours; $Z = 6.519, P < 0.001$], ICU duration (13.0 (10.0, 17.5) days vs. 5.0 (3.0, 9.0) days, $Z = 5.988, P < 0.001$) and hospital duration [18.0 (11.5, 25.0) days vs. 10.0 (5.0, 17.0) days, $Z = 3.936, P < 0.001$] were all significantly longer than those of VAP patients, with significant differences. Multivariate regression analysis showed that duration of mechanical ventilation [odds ratio (OR) = 1.13, 95% confidence interval (CI): 1.06-1.24, $P = 0.005$], body mass index (OR = 1.14, 95%CI: 1.05-1.26, $P = 0.004$) and lymphocyte count (OR = 0.27, 95%CI: 0.11-0.61, $P = 0.002$) were all risk factors for VAP; age (OR = 1.04, 95%CI: 1.01-1.08, $P = 0.009$), GCS score (OR = 0.88, 95%CI: 0.78-0.97, $P = 0.017$) and duration of mechanical ventilation (OR = 1.08, 95%CI: 1.01-1.17, $P = 0.048$) were risk factors for the prognosis of ischemic stroke patients with mechanical ventilation, but VAP was not the risk factor (OR = 1.01, 95%CI: 0.31-3.09, $P = 0.967$). **Conclusions** The duration of mechanical ventilation, body mass index and lymphocyte count were risk factors for VAP. VAP was not the risk factor for the prognosis of ischemic stroke patients with mechanical ventilation.

【Key words】 Ischemic stroke; Ventilator-associated pneumonia; Risk factors; Mortality

缺血性脑卒中是威胁人类健康的主要疾病之一,具有高致残率及高病死率^[1-2]。部分缺血性脑卒中患者因神经系统损伤、脑肺交互作用及肺部并发症而需要创机械通气^[3-5]。呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)为使用机械通气患者常见的感染性疾病之一^[6-7];既往研究显示,VAP的发生显著增加了使用机械通气患者的病死率及疾病负担^[8-9]。

与此同时,卒中相关性肺炎是缺血性脑卒中患者常见的并发症^[10-11]。然而,卒中相关性肺炎的诊断一般将使用机械通气的患者排除在外^[12]。缺血性脑卒中VAP的发生具备卒中和机械通气双重危险因素,其危险因素及对疾病的影响或许与卒中相关性肺炎不同^[3, 13-15]。本研究旨在探索缺血性脑卒中患者并发VAP的危险因素及VAP的发生对院内病死率的影响,从而为早期识别、早期干预相关危险因素,以期降低VAP发生、降低病死率提供依据,现报道如下。

资料和方法

一、研究数据

本研究数据来源于重症监护数据库(Medical Information Mart for Intensive Care, MIMIC-IV)。该数据库是麻省理工大学下属管理的一个公共临床数据库,对全世界研究人员免费开放(mimic-iv.mit.edu)。MIMIC-IV在MIMIC-III的基础上发展而来,更新了2013年1月至2018年12月来自于贝斯以

色列女执事医学中心的住院患者及入住ICU患者临床数据,包括患者人口统计特征、医疗处置记录、护理记录、实验室检测记录等。该数据库的详细介绍见文献^[16]。

MIMIC-IV数据库的建立与使用得到了贝斯以色列女执事医疗中心及麻省理工学院实验室伦理委员会的批准(伦理批号:1031219-2)。本研究为回顾性观察性研究,免除了患者知情同意的签署。在完成规定的伦理测试后,本文作者被批准使用该数据库(批准号:28795067)。

二、研究方法

本研究数据来源于MIMIC-IV数据库,纳入2013年1月至2018年12月出院第一诊断为缺血性脑卒中(ICD 10:I63)且需要呼吸机辅助呼吸的患者。多次入院患者只取首次入院记录。入选标准:①急诊入院患者;②机械通气时间>48 h。排除标准:①签署DNR(拒绝心肺复苏)患者;②年龄<18周岁;③使用呼吸机前或48 h内存在肺部感染者。

本研究暴露因素为VAP,其诊断来源于出院诊断(ICD 10:J95851)。根据患者出院诊断记录有无VAP分为VAP组(31例)和非VAP组(238例);根据是否发生院内死亡将入组患者分为存活组(161例)和死亡组(108例)。主要结局事件为机械通气时间、ICU入住时间、总住院时间、ICU病死率和院内病死率。

其他变量指标为人口统计学特征,包括年龄、性别、体重指数;临床并发症,包括高血压病、

糖尿病、慢性充血性心力衰竭、心房颤动、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全及恶性肿瘤病史；缺血性脑卒中分型，包括大动脉粥样硬化型、心源性栓塞、小动脉闭塞以及其他明确病因和不明原因^[17]；疾病危险程度评分，包括格拉斯哥昏迷指数（glasgow coma scale, GCS）和序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment, SOFA）^[18]；临床体征评价包括咽反射及咳嗽反射；机械通气当日血常规检查包括白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数及血红蛋白水平等。

三、统计学处理

采用R统计软件（3.5.1）对数据进行统计学分析，计量资料中年龄、体重指数和血红蛋白呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；GCS评分、SOFA评分、白细胞、淋巴细胞、血小板计数、机械通气时间、ICU入住时间和住院时间为非正态分布计量资料，以中位数（四分位数）表示，组间比较采用Mann-Whitney U 检验；计数资料（性别、缺血性脑卒中分型、临床并发症、咽反射异常、咳嗽反射异常、入住ICU和院内病死率）以例数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验（其中临床并发症中慢性阻塞性肺疾病及恶性肿瘤病史采用连续校正 χ^2 检验）。单因素分析 $P < 0.2$ 或有显著临床意义的变量纳入多因素分析，采用向后逐步选择法选择最终变量。采用多因素Logistic回归分析影响入住ICU的缺血性脑卒中并机械通气患者预后的相关因素及发生VAP的危险因素。采用生存分析方法描述VAP与院内生存时间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者的临床资料

本研究共纳入269例使用机械通气时间 > 48 h的缺血性脑卒中患者，平均年龄为（69.4 \pm 14.9）岁，149例（55.4%）患者为男性，平均体重指数为（29.1 \pm 6.6） kg/m^2 ；其中31例（11.5%）患者发生VAP。VAP患者体重指数显著高于非VAP患者，差异有统计学意义[（32.3 \pm 5.9） kg/m^2 vs. （28.5 \pm 6.6） kg/m^2 ， $t = 2.783$ 、 $P = 0.009$]，但年龄和性别差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

入组患者主要缺血性脑卒中病因分型为大动脉粥样硬化型（93例、34.6%）和心源性栓塞型

（105例、39.0%），无小动脉闭塞型，其他原因及不明原因71例（26.4%）。VAP组与非VAP组患者脑卒中分型差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.907$ 、 $P = 0.385$ ）。超过半数（56.5%）患者伴高血压病，49.8%患者伴心房颤动，伴慢性阻塞性肺疾病比例较低（8.6%），VAP组与非VAP组患者并发症发生率差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

本研究纳入的患者平均GCS评分为7.0分，平均SOFA评分为3.0分，175例（152例、65.1%）患者出现咽反射异常，128例（48.9%）患者出现咳嗽反射异常。VAP与非VAP组患者的GCS评分、SOFA评分、咽反射和咳嗽反射异常发生率差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。机械通气当日血常规显示，VAP患者的血淋巴细胞计数显著低于非VAP患者（ $P = 0.005$ ），白细胞计数、血小板计数和血红蛋白水平差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

二、VAP组与非VAP组缺血性脑卒中患者的生存曲线

VAP患者的机械通气时间、ICU入住时间及住院时间显著长于非VAP患者，两组患者的ICU病死率和院内病死率差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）（表1）。生存曲线显示VAP组与非VAP组患者脑卒中发生后30 d内生存时间差异无统计学意义（ $P = 0.29$ ），见图1。

三、发生VAP的多因素回归分析

ICU入住时间和住院时间与机械通气时间具有高度共线性，且通常认为VAP的发生可增加ICU入住时间和住院时间，故未将其纳入VAP危险因素的多因素回归分析；GCS评分及咽反射异常被认为是缺血性脑卒中合并肺炎的危险因素，从而将其纳入多因素回归分析。最终结果显示，机械通气时间、体重指数和淋巴细胞计数与VAP发生显著相关。机械通气时间每增加1天，VAP发生的优势比增加13%；体重指数每增加1 kg/m^2 ，VAP发生的优势比增加14%；血淋巴细胞计数每增加 10^9 ，VAP发生的优势比降低73%。GCS评分及咽反射异常与VAP的发生无显著相关性（ P 均 > 0.05 ），见表2。

四、缺血性脑卒中并机械通气患者中死亡组和存活组的临床资料

269例患者中院内死亡患者108例（40.1%），死亡组患者年龄显著高于存活组患者（ $t = 5.921$ 、 $P < 0.001$ ）；体重指数低于存活组患者（ $t =$

表1 VAP组和非VAP组患者的临床资料

基本资料	合计 (269例)	非VAP组 (238例)	VAP组 (31例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.4 ± 14.9	70.0 ± 14.7	64.9 ± 15.6	$t = 1.722$	0.093
男性 [例 (%)]	149 (55.4)	129 (54.2)	20 (64.5)	$\chi^2 = 0.800$	0.371 ^a
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	29.1 ± 6.6	28.5 ± 6.6	32.3 ± 5.9	$t = 2.783$	0.009
缺血性脑卒中分型 [例 (%)]				$\chi^2 = 1.907$	0.385 ^a
大动脉粥样硬化型	93 (34.6)	79 (33.2)	14 (45.2)		
心源性栓塞	105 (39.0)	94 (39.5)	11 (35.5)		
其他	71 (26.4)	65 (27.3)	6 (19.4)		
并发症 [例 (%)]					
高血压病	152 (56.5)	136 (57.1)	16 (51.6)	$\chi^2 = 0.153$	0.695 ^a
糖尿病	99 (36.8)	86 (36.1)	13 (41.9)	$\chi^2 = 0.187$	0.666 ^a
充血性心力衰竭	57 (21.2)	52 (21.8)	5 (16.1)	$\chi^2 = 0.249$	0.618 ^a
慢性阻塞性肺疾病	23 (8.6)	20 (8.4)	3 (9.7)	$\chi^2 = 0.000$	1.000 ^b
慢性肾功能不全	51 (19.0)	44 (18.5)	7 (22.6)	$\chi^2 = 0.092$	0.762 ^a
恶性肿瘤	28 (10.4)	27 (11.3)	1 (3.2)	$\chi^2 = 1.166$	0.280 ^b
心房颤动	134 (49.8)	117 (49.2)	17 (54.8)	$\chi^2 = 0.163$	0.686 ^a
GCS评分 [M (P25, P75)]	7.0 (6.0, 10.0)	7.0 (5.0, 10.0)	7.0 (6.0, 11.0)	$Z = 1.479$	0.141
SOFA评分 [M (P25, P75)]	3.0 (2.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)	4.0 (2.0, 5.5)	$Z = 1.026$	0.314
咽反射异常	175 (65.1)	152 (63.9)	23 (74.2)	$\chi^2 = 0.873$	0.350 ^a
咳嗽反射异常	128 (48.9)	110 (47.6)	18 (58.1)	$\chi^2 = 0.812$	0.368 ^a
白细胞计数 [M (P25, P75), × 10 ⁹]	12.2 (9.8, 15.6)	12.2 (9.8, 15.6)	12.1 (10.0, 14.7)	$Z = 0.701$	0.483
淋巴细胞计数 [M (P25, P75), × 10 ⁹]	1.3 (0.8, 2.0)	1.3 (0.9, 2.1)	1.1 (0.7, 1.4)	$Z = 2.811$	0.005
血小板计数 [M (P25, P75), × 10 ⁹]	212 (171, 266)	214 (169, 266)	202 (179, 263)	$Z = 0.319$	0.187
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	117.1 ± 21.8	116.4 ± 21.9	122.9 ± 21.2	$t = 1.574$	0.124
机械通气时间 [M (P25, P75), h]	92 (63, 178)	82 (59, 149)	234 (178, 327)	$Z = 6.519$	< 0.001
ICU入住时间 [M (P25, P75), d]	6.0 (3.0, 11.0)	5.0 (3.0, 9.0)	13.0 (10.0, 17.5)	$Z = 5.988$	< 0.001
住院时间 [M (P25, P75), d]	11.0 (6.0, 18.0)	10.0 (5.0, 17.0)	18.0 (11.5, 25.0)	$Z = 3.936$	< 0.001
ICU病死率 [例 (%)]	68 (25.3)	62 (26.1)	6 (19.4)	$\chi^2 = 0.345$	0.557 ^a
院内病死率 [例 (%)]	108 (40.1)	95 (39.9)	13 (41.9)	$\chi^2 = 0.005$	0.983 ^a

注: ^a: Pearson 卡方检验, ^b: 连续校正 χ^2 检验; GCS: 格拉斯哥昏迷指数评分, SOFA: 序贯器官衰竭评分, ICU: 重症监护病房

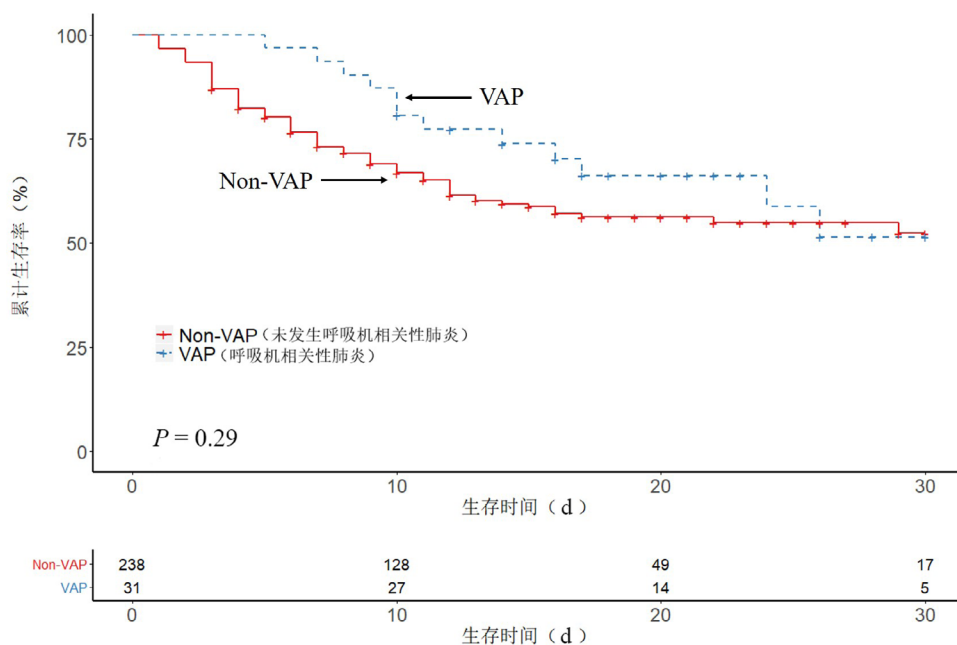


图1 VAP组与非VAP组缺血性脑卒中患者的生存曲线

2.572、 $P = 0.012$)；心房颤动占比高于存活组患者 ($\chi^2 = 4.685$ 、 $P = 0.03$)，其他并发症差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)；入院时GCS评分低于存活组患者 ($Z = 3.372$ 、 $P < 0.001$)；ICU入住时间 ($Z = 2.847$ 、 $P = 0.005$)和总住院时间 ($Z = 8.6$ 、 $P < 0.001$)均短于存活组患者，但机械通气时间长于存活组患者 ($Z = 2.453$ 、 $P = 0.007$)；两组患者缺血性脑卒中分型差异亦有统计学意义 ($\chi^2 = 10.521$ 、 $P = 0.005$)；存活患者与死亡患者VAP发

生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.005$ 、 $P = 0.983$)；两组患者咽反射及咳嗽反射异常比例差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表3。

五、缺血性脑卒中并机械通气患者院内死亡危险因素的多因素回归分析

采用向后逐步选择法选择变量，最终将年龄、体重指数、GCS评分及机械通气时间等因素纳入缺血性脑卒中并机械通气患者临床结局的Logistic回归分析，而缺血性脑卒中分型及心房颤

表2 发生VAP的多因素Logistic回归分析

危险因素	β 值	标准误	优势比 (OR)	95%可信区间 (CI)	Wald值	P值
淋巴细胞计数	-1.33	0.45	0.27	0.11~0.61	-2.934	0.002
体重指数	0.13	0.05	1.14	1.05~1.26	2.849	0.004
机械通气时间	0.13	0.04	1.13	1.06~1.24	2.908	0.005
GCS评分	0.10	0.07	1.11	0.96~1.28	1.414	0.154
咽反射异常	0.49	0.58	1.66	0.55~5.44	0.851	0.382

注：体重指数为每增加1 kg/m²，机械通气时间为每增加1 d

表3 缺血性脑卒中并机械通气患者中死亡组和存活组的临床资料

基本资料	合计 (269例)	存活组 (161例)	死亡组 (108例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.4 ± 14.9	65.6 ± 16.1	75.2 ± 10.7	$t = 5.921$	< 0.001
男性 [例 (%)]	149 (55.4)	91 (56.5)	58 (53.7)	$\chi^2 = 0.109$	0.741
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	29.1 ± 6.6	30.1 ± 6.7	27.2 ± 6.2	$t = 2.572$	0.012
缺血性脑卒中分型 [例 (%)]				$\chi^2 = 10.521$	0.005
大动脉粥样硬化型	93 (34.6)	61 (37.9)	32 (29.6)		
心源性栓塞	105 (39.0)	69 (42.9)	36 (33.3)		
其他	71 (26.4)	31 (19.3)	40 (37.0)		
并发症 [例 (%)]					
高血压病	152 (56.5)	91 (56.5)	61 (56.5)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
糖尿病	99 (36.8)	60 (37.3)	39 (36.1)	$\chi^2 = 0.004$	0.949
充血性心力衰竭	57 (21.2)	28 (17.4)	29 (26.9)	$\chi^2 = 2.921$	0.087
慢性阻塞性肺疾病	23 (8.6)	16 (9.9)	7 (6.5)	$\chi^2 = 0.595$	0.440
慢性肾功能不全	51 (19.0)	26 (16.1)	25 (23.1)	$\chi^2 = 1.631$	0.202
恶性肿瘤	28 (10.4)	13 (8.1)	15 (13.9)	$\chi^2 = 1.761$	0.184
心房颤动	134 (49.8)	71 (44.1)	63 (58.3)	$\chi^2 = 4.685$	0.030
GCS评分 [M (P25, P75)]	7.0 (6.0, 10.0)	7.0 (6.0, 10.0)	6.0 (5.0, 7.3)	$Z = 3.372$	< 0.001
SOFA评分 [M (P25, P75)]	3.0 (2.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)	3.0 (2.0, 6.0)	$Z = 1.452$	0.148
咽反射异常	175 (65.1)	99 (61.5)	76 (70.4)	$\chi^2 = 1.868$	0.172
咳嗽反射异常	128 (48.9)	70 (45.2)	58 (54.2)	$\chi^2 = 1.726$	0.189
白细胞计数 [M (P25, P75), × 10 ⁹]	12.2 (9.8, 15.6)	11.8 (9.9, 14.9)	12.6 (9.8, 16.3)	$Z = 1.589$	0.114
淋巴细胞计数 [M (P25, P75), × 10 ⁹]	1.3 (0.8, 2.0)	1.4 (0.9, 2.0)	1.1 (0.8, 1.9)	$Z = 0.257$	0.798
血小板计数 [M (P25, P75), × 10 ⁹]	212 (171, 266)	216 (176, 269)	209 (166, 259)	$Z = 1.022$	0.308
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	117.1 ± 21.8	116.9 ± 22.0	117.5 ± 21.7	$t = 0.23$	0.818
机械通气时间 [M (P25, P75), h]	92 (63, 178)	79 (58, 184)	106 (77, 174)	$Z = 2.453$	0.007
ICU入住时间 [M (P25, P75), d]	6.0 (3.0, 11.0)	7.0 (3.0, 12.0)	5.0 (3.0, 8.0)	$Z = 2.847$	0.005
住院时间 [M (P25, P75), d]	11.0 (6.0, 18.0)	15.0 (10.0, 23.0)	6.0 (3.0, 11.0)	$Z = 8.6$	< 0.001
VAP [例 (%)]	31 (11.5)	18 (11.2)	13 (12.0)	$\chi^2 = 0.005$	0.983

注：计数资料统计学分析采用 Pearson 卡方检验，GCS：格拉斯哥昏迷指数评分，SOFA：序贯器官衰竭评分，ICU：重症监护病房，VAP呼吸机相关性肺炎

表4 缺血性脑卒中并机械通气患者院内死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	标准误	优势比 (OR)	95%可信区间 (CI)	Wald值	P值
年龄	0.04	0.02	1.04	1.01~1.08	2.607	0.009
体重指数	-0.07	0.03	0.94	0.87~1.00	-1.927	0.054
机械通气时间	0.07	0.04	1.08	1.01~1.17	1.975	0.048
GCS评分	-0.13	0.05	0.88	0.78~0.97	-2.396	0.017
VAP	0.01	0.58	1.01	0.31~3.09	0.001	0.967

注: 体重指数为每增加 1 kg/m², 机械通气时间为每增加 1 d

动未纳入; ICU入住时间和住院时间与机械通气时间具有高度共线性, 故未将其纳入Logistic回归分析。为探讨VAP是否为影响缺血性脑卒中并机械通气患者临床结局的危险因素, 将其纳入Logistic回归分析。结果显示年龄、GCS评分和机械通气时间均为缺血性脑卒中并机械通气患者院内死亡的危险因素。年龄每增加1岁, 患者院内死亡风险优势比增加4%; GCS评分每下降1分, 患者院内死亡风险优势比增加12%; 机械通气时间每增加1天, 患者院内死亡风险优势比增加8%。体重指数非缺血性脑卒中并机械通气患者院内死亡的危险因素 (OR = 0.94、P = 0.054); VAP非院内死亡的危险因素 (OR = 1.01、P = 0.967), 见表4。

讨 论

既往研究显示, 缺血性脑卒中患者约5.6%并发肺炎, 而误吸为主要致病原因; 意识障碍、吞咽困难、呕吐和卧床等均为误吸的主要危险因素^[1]。既往研究中卒中相关性肺炎的诊断定义为非机械通气的卒中患者在发病7日内新出现的肺炎, 该诊断排除使用机械通气的卒中患者^[12]。一项观察性研究显示, 约7.9%的缺血性卒中患者接受机械通气治疗^[4]。VAP为机械通气患者的常见感染性疾病, 发生率为5%~52%, 可导致病死率及疾病负担增加^[8-9]。脑卒中患者易出现意识障碍和吞咽困难等危险因素, 更易出现VAP。本研究纳入的缺血性脑卒中患者VAP发生率(11.5%)相对以往文献报道较低^[8-9], 可能原因有: ①有效的VAP预防, 包括精细的气道管理、床头抬高、口腔护理、每日自主呼吸试验及尽量缩短机械通气时间等措施; 一项干预性研究显示集束化机械通气管理可降低高达50%的VAP发生率^[19]。通过采用循证护理方式(包括体位护理、营养支持、气囊管理、分泌物管理、声门下吸引、呼吸机管路管理、湿化雾化管理、镇静管理、卫生管理等9方面)

亦有助于减少重症脑卒中患者VAP的发生^[20]。②入组患者合并慢性阻塞性肺疾病的比例相对较低, 肺部基础条件可能较好。③纳入患者的选择性偏倚和VAP诊断标准可能与以往研究不完全一致。

缺血性脑卒中并发VAP的危险因素有慢性肺疾病、神经系统受损程度以及出血性转化等^[13]。本研究显示, VAP的发生主要与机械通气时间、体重指数和淋巴细胞计数相关, 而与GCS评分和咽反射异常无显著相关性。与既往研究^[21]报道机械通气时间与VAP的发生显著相关一致。沈萍等^[22]发现机械通气时间 ≥ 5 d为重症脑卒中患者VAP发生的独立危险因素。肥胖可显著增加机械通气患者的肺部并发症, 如肺不张等, 从而导致VAP发生率升高^[23]。既往研究显示脑卒中诱发的免疫抑制是卒中相关性肺炎的重要发病机制; 而淋巴细胞计数被认为是免疫状态的重要生物标记物^[10]。王俊红等^[24]发现大面积脑卒中合并VAP患者免疫功能严重下降, VAP患者CD4⁺T、CD8⁺T和CD4⁺/CD8⁺T水平较非感染患者低。本研究显示淋巴细胞计数的降低与VAP发生相关, 与以往研究一致^[25]。多因素回归分析提示GCS评分、咽反射与VAP的发生无显著相关性, 可能与禁止经口进食、床头抬高等措施减少了误吸有关。

既往研究发现, VAP的发生可显著增加使用机械通气患者的院内病死率和疾病负担^[8]。本研究结果显示, VAP患者的机械通气时间、ICU入住时间和住院时间显著高于非VAP患者。然而, VAP的发生与ICU病死率、院内病死率无显著相关性, 与以往研究一致: Josephson等^[21]发现VAP的发生与神经科ICU患者的病死率无显著相关性。Montmollin等^[26]研究结果亦显示使用机械通气的缺血性脑卒中患者, 肺炎的发生与30 d内病死率无显著相关性; 但与长期预后(1年病死率)相关。Kasuya等^[13]也发现重度脑卒中患者VAP与机械通气时间、ICU入住时间相关, 但与院内病死率无显著相关性。这可能提示早期的死亡风险主要与缺血性脑卒中的严重程

度相关, GCS评分是院内病死率危险因素也提示这一点。本研究发发现机械通气时间既是VAP发生的独立危险因素, 也是院内死亡风险增加的危险因素。该结果提示缩短机械通气时间在改善预后方面可能有重要作用。

同时, 本研究尚存在不足: 首先, 本研究为单中心的回顾性研究, 仅选取了入住ICU中使用机械通气的缺血性脑卒中患者, 存在明显选择偏倚; 其次, VAP的诊断来自于出院记录, 缺乏必要的影像和微生物学证据, 无明确的VAP诊断标准, 而VAP诊断标准异质性很高^[27]; 再次, 该数据库缺乏吞咽困难的评估, 咽反射不能代表吞咽困难; 最后, 相对较低的VAP发生例数限制了混杂因素的校正, 其他混杂因素可影响结果的判定, 故本研究存在一定的局限性。

综上, 缺血性脑卒中患者机械通气时间、体重指数和淋巴细胞计数是VAP发生的危险因素; 而咽反射异常和GCS评分非VAP发生的危险因素。年龄、机械通气时间和GCS评分是院内死亡的危险因素; 而VAP的发生非院内死亡的危险因素。该结果提示在临床中尽量缩短机械通气时间或是预防呼吸机相关性肺炎, 提高使用机械通气的缺血性脑卒中患者生存率的重要措施。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet (London, England), 2017, 389(10069):641-654.
- [3] Robba C, Bonatti G, Battaglini D, et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice[J]. Crit Care, 2019, 23(1):388.
- [4] Lahiri S, Mayer SA, Fink ME, et al. Mechanical ventilation for acute stroke: A multi-state population-based study[J]. Neurocrit Care, 2015, 23(1):28-32.
- [5] Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients[J]. Crit Care Med, 2011, 39(6):1482-1492.
- [6] Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU[J]. Crit Care, 2014, 18(2):208.
- [7] Wu VKS, Fong C, Walters AM, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes related to ventilator-associated events in neurocritically ill patients[J]. Neurocrit Care, 2020, 33(2):499-507.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断, 预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6):524-543.
- [9] Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(5):888-906.
- [10] Hannawi Y, Hannawi B, Rao CPV, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(5):430-443.
- [11] Patel UK, Kodumuri N, Dave M, et al. Stroke-associated pneumonia: A retrospective study of risk factors and outcomes[J]. Neurologist, 2020, 25(3):39-48.
- [12] 王拥军, 陈玉国, 吕传柱, 等. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019更新版)[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(12):1251-1262.
- [13] Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes[J]. J Crit Care, 2011, 26(3):273-279.
- [14] Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke[J]. Stroke, 2003, 34(4):975-981.
- [15] 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):1323-1329.
- [16] Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database[J]. Sci Data, 2016, 3:160035.
- [17] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1):35-41.
- [18] Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. Crit Care Med, 1998, 26(11):1793-1800.
- [19] Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia: The multimodal approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" Program[J]. Crit Care Med, 2018, 46(2):181-188.
- [20] 朱明丽, 杨湘英, 林瑶, 等. 循证护理在重症脑卒中患者呼吸机相关性肺炎中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14):2231-2235.
- [21] Josephson SA, Moheet AM, Gropper MA, et al. Ventilator-associated pneumonia in a neurologic intensive care unit does not lead to increased mortality[J]. Neurocrit Care, 2010, 12(2):155-158.
- [22] 沈萍, 翟盼盼, 刘畅, 等. 重症脑卒中患者呼吸机肺炎发生相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3):340-343.
- [23] Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(6):757-769.
- [24] 王俊红, 王锋, 朱泉, 等. 大面积脑卒中患者VAP临床特点及免疫功能分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7):1045-1048.
- [25] Ceccato A, Panagiotarakou M, Ranzani OT, et al. Lymphocytopenia as a predictor of mortality in patients with ICU-acquired pneumonia[J]. J Clin Med, 2019, 8(6):863.
- [26] de Montmollin E, Ruckly S, Schwebel C, et al. Pneumonia in acute ischemic stroke patients requiring invasive ventilation: Impact on short and long-term outcomes[J]. J Infect, 2019, 79(3):220-227.
- [27] Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-associated pneumonia: New definitions[J]. Crit Care Clin, 2017, 33(2):277-292.

(收稿日期: 2020-11-02)

(本文编辑: 孙荣华)

安媛, 周大伟, 石广志. 缺血性脑卒中并机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎危险因素及预后分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(3):164-170.