

重症颅脑损伤患者发生呼吸机相关性肺炎及其预后的危险因素分析

林庆华¹ 郭会莉² 曲琳¹ 齐连振¹

¹ 邢台医学高等专科学校第二附属医院重症医学科, 河北邢台 054000; ² 邢台市人民医院重症医学科, 河北邢台 054001

通信作者: 齐连振, Email: qiliz5767@126.com

【摘要】 目的 分析重症颅脑损伤患者发生呼吸机相关性肺炎(VAP)及其预后的危险因素。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,选择2020年1月至2022年12月邢台医学高等专科学校第二附属医院收治的重症颅脑损伤患者作为研究对象。根据VAP发生情况将重症颅脑损伤患者分为VAP组和非VAP组;再根据序贯器官衰竭评分(SOFA)将VAP患者分为低危组(0~5分)、中危组(6~8分)和高危组(≥ 9 分)。观察并比较各组患者的一般资料、血清学指标[白细胞介素(IL-6、IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、信号转导及转录激活因子3(STAT3)]和入院28 d预后情况,终点事件为患者入院28 d内死亡。采用多因素Logistic分析重症颅脑损伤患者发生VAP及其28 d死亡的危险因素;采用线性回归方法分析各危险因素与重症颅脑损伤患者发生VAP及其28 d死亡的相关性。**结果** 共纳入140例重症颅脑损伤患者,其中,VAP组49例,非VAP组91例;受伤原因以交通事故伤为主,其次为高处坠落、重物砸伤。VAP患者中,28 d存活38例,死亡11例;低危组112例,中危组25例,高危组12例。不同VAP发生情况重症颅脑损伤患者以及不同28 d预后和不同病情严重程度亚组重症颅脑损伤发生VAP患者的年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症、住院时间、机械通气时间、血清蛋白水平、吸痰次数等一般资料比较差异均有统计学意义。血清学指标方面,VAP组患者的IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、STAT3 mRNA表达水平均显著高于非VAP组;死亡组VAP患者的IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、STAT3 mRNA水平均显著高于生存组;低危组、中危组和高危组VAP患者的IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、STAT3 mRNA表达水平逐渐升高,差异均有统计学意义。多因素Logistic分析显示,年龄[优势比(OR)分别为0.328、0.318]、BMI(OR分别为0.340、0.268)、高血压(OR分别为0.275、0.245)、糖尿病(OR分别为0.319、0.307)、高脂血症(OR分别为0.228、0.235)、吸烟史(OR分别为0.255、0.240)、住院时间(OR分别为0.306、0.230)、机械通气时间(OR分别为0.247、0.219)、吸痰次数(OR分别为0.325、0.228)、IL-1 β (OR分别为0.231、0.259)、TNF- α (OR分别为0.308、0.235)、IL-6(OR分别为0.298、0.277)、STAT3(OR分别为0.259、0.265)均是重症颅脑损伤患者发生VAP以及VAP患者28 d死亡的危险因素(均 $P < 0.05$)。相关性分析显示,血清蛋白水平与重症颅脑损伤患者发生VAP以及VAP患者28 d死亡呈显著负相关(均 $P < 0.01$),其余危险因素均与重症颅脑损伤患者发生VAP以及VAP患者28 d死亡呈显著正相关(均 $P < 0.01$)。**结论** 年龄、BMI、住院时间、机械通气时间、吸痰次数、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、IL-1 β 、TNF- α 以及IL-6/STAT3信号通路表达与重症颅脑损伤患者发生VAP及其不良预后呈显著相关性,可作为临床特异性治疗的科学依据。

【关键词】 白细胞介素-6/信号转导及转录激活因子3信号通路;呼吸机相关性肺炎;颅脑损伤;危险因素

基金项目: 河北省邢台市重点研发计划项目(2022ZC183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240419-00358

Analysis of risk factors for ventilator-associated pneumonia and its prognosis in patients with severe craniocerebral injury

Lin Qinghua¹, Guo Huili², Qu Lin¹, Qi Lianzhen¹

¹Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei, China;

²Critical Care Medicine, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China

Corresponding author: Qi Lianzhen, Email: qiliz5767@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors for ventilator-associated pneumonia (VAP) and its prognosis in patients with severe craniocerebral injury. **Methods** A prospective observational study was conducted. Patients with severe craniocerebral injury admitted to the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from January 2020 to December 2022 were enrolled as the study subjects. Patients were divided into VAP group and non-VAP group based on the occurrence of VAP. VAP patients were further stratified into low-risk group [sequential organ failure assessment (SOFA) score 0–5], moderate-risk group (SOFA score 6–8), and high-risk group (SOFA score ≥ 9). General data, serological indicators [interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)], and 28-day prognosis (with mortality as the endpoint

event) were compared. Multivariate Logistic regression was used to identify risk factors for VAP and 28-day mortality. Linear regression was applied to analyze the correlations between risk factors and outcomes. **Results** A total of 140 patients with severe craniocerebral injury were enrolled, including 49 in the VAP group and 91 in the non-VAP group. The primary cause of injury was traffic accidents, followed by falls and heavy object impacts. Among VAP patients, 38 survived and 11 died within 28 days; 112 were classified as low-risk, 25 as moderate-risk, and 12 as high-risk. Significant differences were observed in age, body mass index (BMI), smoking history, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation, serum albumin levels, and frequency of sputum suction among different subgroups. Serologically, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and STAT3 mRNA expression levels in the VAP group were significantly higher than those in the non-VAP group. Deceased VAP patients exhibited higher IL-1 β , TNF- α , IL-6, and STAT3 mRNA levels compared to survivors. These biomarkers progressively increased from low-risk to high-risk subgroups. Multivariate Logistic regression identified age [odds ratio (OR) were 0.328 and 0.318], BMI (OR were 0.340 and 0.268), hypertension (OR were 0.275 and 0.245), diabetes (OR were 0.319 and 0.307), hyperlipidemia (OR were 0.228 and 0.235), smoking history (OR were 0.255 and 0.240), length of hospital stay (OR were 0.306 and 0.230), duration of mechanical ventilation (OR were 0.247 and 0.219), frequency of sputum suction (OR were 0.325 and 0.228), IL-1 β (OR were 0.231 and 0.259), TNF- α (OR were 0.308 and 0.235), IL-6 (OR were 0.298 and 0.277), and STAT3 (OR were 0.259 and 0.265) as independent risk factors for both VAP occurrence and 28-day mortality (all $P < 0.05$). Correlation analysis revealed that serum albumin levels were negatively correlated with VAP occurrence and mortality (all $P < 0.01$), while other factors showed positive correlations (all $P < 0.01$). **Conclusions** Age, BMI, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation, frequency of sputum suction, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking history, IL-1 β , TNF- α , and IL-6/STAT3 signaling pathway activation are significantly associated with VAP development and poor prognosis in patients with severe craniocerebral injury, providing a scientific basis for targeted clinical interventions.

【Key words】 Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway; Ventilator-associated pneumonia; Craniocerebral injury; Risk factor

Fund program: Key Research and Development Plan Project of Xingtai City, Hebei Province (2022ZC183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240419-00358

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)主要是接受机械通气的患者治疗 48 h 至拔管后 48 h 发生的肺部感染^[1]。有研究报道, VAP 在重症监护病房(intensive care unit, ICU)中具有较高的死亡风险^[2]。国外研究指出,发生 VAP 的机械通气患者病死率可高达 46%;而我国研究指出,发生 VAP 的 ICU 机械通气患者病死率为 6%~57%^[3]。即时评估患者病情及分析预后,及时采用治疗措施进行干预,对于患者生命质量的改善具有积极意义。白细胞介素-6/信号转导及转录激活因子 3(interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3, IL-6/STAT3)信号通路可进一步调控机体细胞膜表面受体的结合能力,进而影响患者预后^[4]。有研究报道, IL-6/STAT3 信号通路与机体的炎症反应和免疫应答有显著相关性,通过对机体免疫功能和局部炎症反应的生物学功能及效应的调控,进而影响疾病的严重程度^[5]。在颅脑损伤患者中,由于较高的氧化应激反应,机体细胞产生大量炎症因子,造成机体脑细胞和神经元细胞的凋亡异常,也是造成重症肺炎合并 VAP 不良预后的重要原因^[6]。本研究主要通过分析重症颅脑损伤患者发生 VAP 及其预后的影响因素,以期为临床诊断及治疗效果提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组:采用前瞻性观察性研究方法,选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月邢台医学高等专科学校第二附属医院 ICU 收治的重症颅脑损伤患者作为研究对象。

1.1.1 诊断标准:VAP 诊断符合指南中 VAP 的诊断标准^[7]。

1.1.2 纳入标准:①机械通气时间>48 h;②临床资料较为完整,研究对象或者家属对该研究的目的明确。

1.1.3 排除标准:①院内感染;②入组前 3 个月内存在糖皮质激素使用史;③心脏等重要器官存在先天性畸形。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,并获得邢台医学高等专科学校第二附属医院医学伦理委员会论证通过(审批号:2019036),所有研究对象或家属均签署知情同意书。

1.2 研究分组:根据 VAP 发生情况将重症颅脑损伤患者分为 VAP 组和非 VAP 组;根据序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)将 VAP 患者分为低危组(0~5 分)、中危组(6~8 分)和高危组(≥ 9 分)。

1.3 观察指标:①一般资料:收集入组患者的性

别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、基础疾病、吸烟史、住院时间、机械通气时间、血清蛋白水平、吸痰次数。② 血清学指标: 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平; 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测患者 STAT3 mRNA 水平。③ 预后指标: 观察患者入院 28 d 预后情况, 终点事件为患者入院 28 d 死亡。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量资料均为正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 计数资料以例数 (百分数) 表示, 采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 分析重症颅脑损伤患者发生 VAP 及其 28 d 死亡的危险因素; 采用线性回归方法分析各危险因素与重症颅脑损伤患者发生 VAP 及其 28 d 死亡的相关性。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 患者纳入情况 (表 1): 共纳入 140 例重症颅脑损伤患者, 受伤原因以交通事故伤为主 (89 例), 其次为高处坠落 (29 例)、重物砸伤 (22 例)。其中,

VAP 组 49 例, 非 VAP 组 91 例; 28 d 存活 38 例, 死亡 11 例。VAP 患者中, 低危组 12 例, 中危组 25 例, 高危组 12 例。

2.2 患者一般资料

2.2.1 VAP 组与非 VAP 组比较 (表 1): 两组患者的年龄、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、住院时间、机械通气时间、血清蛋白水平、吸痰次数比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2.2 不同 28 d 预后两组 VAP 患者比较 (表 2): 两组患者的年龄、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、住院时间、机械通气时间、血清蛋白水平、吸痰次数比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2.3 不同病情严重程度各组 VAP 患者比较 (表 3): 低危组、中危组和高危组患者的年龄、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、住院时间、机械通气时间、血清蛋白水平、吸痰次数比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 血清学指标

2.3.1 VAP 组与非 VAP 组比较 (表 4): VAP 组患者的 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、STAT3 mRNA 表达水平均显著高于非 VAP 组 (均 $P < 0.05$)。

表 1 是否发生 VAP 两组重症颅脑损伤患者的一般资料比较													
组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	血清蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	吸痰次数 (次, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性										
VAP 组	49	30	19	52.54 ± 5.17	26.83 ± 7.22	40(81.63)	20(40.82)	30(61.22)	32(65.31)	12.54 ± 2.17	10.94 ± 1.11	23.41 ± 1.32	15.76 ± 1.35
非 VAP 组	91	59	32	46.87 ± 3.34	23.54 ± 5.22	9(9.89)	12(13.19)	13(14.29)	15(16.48)	10.87 ± 1.34	8.82 ± 1.32	32.57 ± 1.17	13.31 ± 1.42
χ^2/t 值		0.179		6.937	2.818	72.058	13.789	32.975	34.043	4.907	10.073	40.720	10.057
<i>P</i> 值		0.672		0.000	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质量指数

表 2 不同 28 d 预后两组重症颅脑损伤发生 VAP 患者的一般资料比较													
组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	血清蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	吸痰次数 (次, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性										
生存组	38	22	16	48.56±2.45	24.11±3.16	35(92.11)	9(23.68)	20(52.63)	22(57.89)	10.77±2.76	8.55±2.44	28.69±3.01	14.25±2.54
死亡组	11	8	3	57.45±3.87	31.09±3.82	5(45.45)	11(100.00)	10(90.91)	10(90.91)	16.05±3.75	15.89±3.11	19.45±3.07	17.15±3.51
χ^2/t 值		0.791		7.212	5.537	12.382	20.557	5.265	4.104	4.342	7.211	8.829	2.554
P 值		0.374		0.000	0.000	0.000	0.000	0.028	0.043	0.000	0.000	0.000	0.014

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质量指数

表 3 不同病情严重程度各组重症颅脑损伤发生 VAP 患者的一般资料比较													
组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 〔例 (%)〕	糖尿病 〔例 (%)〕	高脂血症 〔例 (%)〕	吸烟史 〔例 (%)〕	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	血清蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	吸痰次数 (次, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性										
低危组	12	6	6	50.12±3.74	24.36±3.36	5 (41.67)	4 (33.33)	4 (33.33)	4 (33.33)	10.03±3.91	8.55±2.74	20.22±2.99	12.36±3.38
中危组	25	16	9	52.06±3.57	25.59±3.72	24 (96.00)	6 (24.00)	11 (44.00)	6 (24.00)	12.11±2.90	10.55±2.62	23.45±3.16	15.66±3.21
高危组	12	8	4	55.96±2.50	31.88±2.46	11 (91.67)	10 (83.33)	15 (125.00)	12 (100.00)	15.94±2.77	14.14±3.47	26.51±3.01	19.36±2.65
χ^2/t 值		0.868		78.333	12.502	17.031	12.181	27.616	19.789	13.526	14.598	15.784	15.941
P 值		0.648		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 低危组为序贯器官衰竭评分 (SOFA) 0 ~ 5 分组, 中危组为 SOFA 评分 6 ~ 8 分组, 高危组为 SOFA 评分 ≥ 9 分组; VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质量指数

表 4 是否发生 VAP 两组重症颅脑损伤患者的血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)	STAT3 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
VAP 组	49	49.64 $\pm$ 3.94	57.05 $\pm$ 3.93	24.23 $\pm$ 3.11	1.87 $\pm$ 0.25
非 VAP 组	91	41.41 $\pm$ 3.52	52.01 $\pm$ 3.84	20.26 $\pm$ 2.56	1.25 $\pm$ 0.14
<i>t</i> 值		12.228	7.296	7.649	16.057
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3

2.3.2 不同 28 d 预后两组 VAP 患者比较(表 5): 死亡组患者的 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、STAT3 mRNA 表达水平均显著高于生存组(均 $P < 0.05$)。

表 5 不同 28 d 预后两组重症颅脑损伤发生 VAP 患者的血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)	STAT3 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
生存组	38	44.36 $\pm$ 2.81	52.33 $\pm$ 3.62	20.25 $\pm$ 3.96	1.41 $\pm$ 0.15
死亡组	11	55.04 $\pm$ 3.22	65.50 $\pm$ 2.57	31.78 $\pm$ 3.61	2.49 $\pm$ 0.11
<i>t</i> 值		9.958	13.546	9.123	26.255
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3

2.3.3 不同病情严重程度各组 VAP 患者比较(表 6): 低危组、中危组和高危组 VAP 患者的 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、STAT3 mRNA 表达水平逐渐升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 6 不同病情严重程度各组重症颅脑损伤发生 VAP 患者的血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)	STAT3 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
低危组	12	45.26 $\pm$ 2.90	54.33 $\pm$ 2.44	21.36 $\pm$ 2.46	1.66 $\pm$ 0.16
中危组	25	49.74 $\pm$ 3.94	57.25 $\pm$ 2.72	24.36 $\pm$ 3.19	1.88 $\pm$ 0.21
高危组	12	53.81 $\pm$ 3.11	59.35 $\pm$ 3.40	26.82 $\pm$ 3.47	2.06 $\pm$ 0.13
<i>F</i> 值		17.595	14.595	18.654	19.210
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3

2.4 危险因素分析: 重症颅脑损伤患者发生 VAP 及 VAP 患者死亡相关影响因素的赋值情况见表 7。多因素 Logistic 分析显示, 年龄、BMI、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟史、住院时间、机械通气时间、吸痰次数、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、STAT3 均是重症颅脑损伤患者发生 VAP 的危险因素(均 $P < 0.05$; 表 8), 上述指标也是 VAP 患者 28 d 死亡的危险因素(均 $P < 0.05$; 表 9)。

表 7 重症颅脑损伤患者发生 VAP 及 VAP 患者死亡相关影响因素的赋值情况

指标	赋值	指标	赋值
年龄	实际值	机械通气时间	实际值
BMI	实际值	血清蛋白	实际值
高血压	否=0, 是=1	吸痰次数	实际值
糖尿病	否=0, 是=1	IL-6	实际值
高血脂症	否=0, 是=1	IL-1 β	实际值
吸烟史	否=0, 是=1	TNF- α	实际值
住院时间	实际值	STAT3	实际值

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质指数, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3

表 8 重症颅脑损伤患者发生 VAP 的多因素 Logistic 分析

自变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
年龄	-1.116	0.189	34.866	0.328	0.226 ~ 0.474	0.000
BMI	-1.079	0.161	44.915	0.340	0.248 ~ 0.466	0.000
高血压	-1.290	0.650	3.939	0.275	0.077 ~ 0.984	0.047
糖尿病	-1.142	0.396	8.317	0.319	0.147 ~ 0.694	0.004
高血脂症	-1.479	0.318	21.631	0.228	0.122 ~ 0.425	0.000
吸烟史	-1.368	0.132	107.405	0.255	0.197 ~ 0.330	0.000
住院时间	-1.184	0.563	4.423	0.306	0.102 ~ 0.923	0.035
机械通气时间	-1.400	0.395	12.562	0.247	0.114 ~ 0.535	0.000
血清蛋白	-1.205	0.147	67.195	0.300	0.225 ~ 0.400	0.000
吸痰次数	-1.124	0.374	9.032	0.325	0.156 ~ 0.676	0.003
IL-6	-1.211	0.256	22.377	0.298	0.180 ~ 0.492	0.000
IL-1 β	-1.465	0.428	11.716	0.231	0.100 ~ 0.535	0.001
TNF- α	-1.179	0.498	5.605	0.308	0.116 ~ 0.816	0.018
STAT3	-1.351	0.332	16.559	0.259	0.135 ~ 0.496	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质指数, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

表 9 VAP 组重症颅脑损伤患者 28 d 死亡的多因素 Logistic 分析

自变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
年龄	-1.147	0.414	7.676	0.318	0.141 ~ 0.715	0.006
BMI	-1.316	0.145	82.371	0.268	0.202 ~ 0.356	0.000
高血压	-1.405	0.407	11.917	0.245	0.111 ~ 0.545	0.001
糖尿病	-1.180	0.264	19.978	0.307	0.183 ~ 0.516	0.000
高血脂症	-1.447	0.332	18.996	0.235	0.123 ~ 0.451	0.000
吸烟史	-1.428	0.407	12.310	0.240	0.108 ~ 0.532	0.000
住院时间	-1.469	0.252	33.981	0.230	0.140 ~ 0.377	0.000
机械通气时间	-1.519	0.252	36.334	0.219	0.134 ~ 0.359	0.000
血清蛋白	-1.518	0.125	147.477	0.219	0.172 ~ 0.280	0.000
吸痰次数	-1.480	0.457	10.488	0.228	0.093 ~ 0.558	0.001
IL-6	-1.283	0.388	10.934	0.277	0.130 ~ 0.593	0.001
IL-1 β	-1.350	0.634	4.534	0.259	0.075 ~ 0.898	0.033
TNF- α	-1.448	0.441	10.781	0.235	0.099 ~ 0.558	0.001
STAT3	-1.328	0.452	8.632	0.265	0.109 ~ 0.643	0.003

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质指数, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.5 相关性分析(表 10~11):相关性分析显示,血清蛋白水平与重症颅脑损伤患者发生 VAP 以及 VAP 患者 28 d 死亡呈显著负相关(均 $P<0.05$),其余危险因素均与重症颅脑损伤患者发生 VAP 以及 VAP 患者 28 d 死亡呈显著正相关(均 $P<0.05$)。

表 10 各危险因素与重症颅脑损伤患者发生 VAP 的相关性分析

自变量	r 值	P 值	自变量	r 值	P 值
年龄	0.431	0.000	机械通气时间	0.344	0.000
BMI	0.539	0.000	血清蛋白	-0.761	0.000
高血压	0.887	0.000	吸痰次数	0.383	0.000
糖尿病	0.671	0.000	IL-6	0.652	0.000
高脂血症	0.564	0.000	IL-1 β	0.431	0.000
吸烟史	0.479	0.000	TNF- α	0.333	0.000
住院时间	0.398	0.000	STAT3	0.338	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质指数, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3

表 11 各危险因素与重症颅脑损伤发生 VAP 患者 28 d 死亡的相关性分析

自变量	r 值	P 值	自变量	r 值	P 值
年龄	0.558	0.000	机械通气时间	0.677	0.000
BMI	0.499	0.000	血清蛋白	-0.768	0.000
高血压	0.393	0.000	吸痰次数	0.438	0.000
糖尿病	0.684	0.000	IL-6	0.639	0.000
高脂血症	0.783	0.000	IL-1 β	0.835	0.000
吸烟史	0.421	0.000	TNF- α	0.470	0.000
住院时间	0.817	0.000	STAT3	0.342	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质指数, IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β , TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , STAT3 为信号转导及转录激活因子 3

3 讨论

创伤性颅脑损伤是临床较为常见的神经外科疾病。流行病学调查显示,随着交通方式的不断变化,机体发生创伤性颅脑损伤的风险显著提升^[8]。临床主要表现为嗜睡、头晕、恶心呕吐等,如果临床不及时针对患者的上述症状进行有效干预,极易造成患者死亡^[9-10]。在手术治疗过程中,早期去除病灶部位的出血灶和坏死组织,行去骨瓣减压术,可降低局部氧化应激水平,改善患者的预后^[11]。多数患者需采取机械通气措施进行治疗,而在此阶段,由于局部病灶部位的氧化应激反应以及炎症反应,患者发生 VAP 的风险相对较高。有研究指出,当机体的炎症反应以及抗炎因子之间的平衡被打破时,促炎因子与抗炎因子相互交织、相互作用,极易导致免疫失衡,最终引发多器官衰竭,甚至死亡^[12-13]。

本研究的危险因素分析显示,年龄、BMI、高血

压、糖尿病、高血压、吸烟史、住院时间、机械通气时间、吸痰次数均是造成重症颅脑损伤患者发生 VAP 以及 VAP 患者死亡的危险因素。分析认为,年龄越高的患者器官衰竭风险越高,同时机体的免疫功能下降,长时间插管后发生呼吸道感染的风险升高。较高的 BMI 会进一步加大患者的心肺功能负荷,随着患者心肺功能的下降,机体 VAP 发生率升高^[14]。住院时间和机械通气时间延长、吸痰次数增多、在环境中暴露风险升高,也是造成机体预后不良的重要原因^[15]。同时在对患者气管插管过程中,由于导管需要经过患者的口腔、鼻腔以及气管等,会造成一定黏膜损伤,同时随着插管次数的增多,病原微生物会随着导管向下呼吸道延伸^[16]。同时,在吸痰处置过程中,患者的肺部压力升高,压力环境的改变也会造成局部内皮功能紊乱,也在一定程度上增加了肺炎的发生风险。王云等^[17]通过分析 VAP 危险因素指出,患者较高的年龄、长时间的机械通气、意识障碍以及胃管流质均是造成护理过程中发生 VAP 的危险因素,所以在临床治疗过程中,建议对以上因素进行有效干预,通过护理干预降低患者感染风险,改善预后。上述研究结果可与本研究相互印证。

本研究对不同预后患者血清学指标进行分析,结果显示,随着患者病情的加重,炎症指标及 STAT3 mRNA 表达水平呈明显升高趋势。分析认为,在肺部炎症反应过程中,随着 IL-6 的协同作用, IL-1 β 、TNF- α 共同诱导炎症因子激活 STAT3 通路,进而影响患者的免疫细胞,通过对维甲酸相关核受体的活化作用,将 Th17 细胞转化为诱导性 Th17 细胞^[18]。IL-6 可以促进 T 细胞活化、B 细胞分化和抗体产生等免疫反应,并通过 IL 家族成员表达、核转录因子激活等途径调节炎症反应^[19]。在颅脑损伤患者中,由于脑组织受损以及患者免疫功能下降,机体的免疫反应和炎症反应均受到影响。同时随着免疫细胞的转变,细胞分泌 IL-6 水平显著升高,也是造成患者不良预后的重要原因。既往研究指出, IL-6 可以通过激活 STAT3 通路导致局部炎症反应和氧化应激反应水平显著升高^[20-23]。IL-6 还可以通过激活 STAT3 通路加剧肺泡上皮细胞凋亡、黏液分泌增加等肺部损伤反应,从而促进 VAP 进展^[24]。王盛等^[25]发现,在治疗新生儿肺炎患者过程中,随着患者病情好转,其肺功能、IL-6 和 STAT3 mRNA 表达水平均得到显著改善,与本研究结果一致。

综上所述,年龄、BMI、住院时间、机械通气时间、吸痰次数、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、IL-1 β 、TNF- α 以及 IL-6/STAT3 信号通路表达与重症颅脑损伤患者发生 VAP 及其不良预后呈显著相关性,可作为临床特异性治疗的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张舒,郑静,刘先锋,等. HFMEA 模式在人工气道患者气囊压力管理中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (3): 269–273. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220830-00800.
- [2] 吴玉丹,梁梅兰,吴美景,等. 呼吸阶梯化管理在感染性休克合并急性肺损伤患者中的应用分析[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (3): 334–337. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201019-00678.
- [3] 李志刚,袁媛,郑太祖,等. 呼吸康复训练联合针灸治疗在呼吸衰竭患者脱机治疗中的临床意义探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (6): 672–675. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.006.
- [4] 张华东,蔡佳吟,陈卫挺,等. 肠内营养量对慢性阻塞性肺疾病急性加重机械通气患者膈肌厚度及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (1): 83–87. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.023.
- [5] Semet C. The ongoing challenge of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, prevention, and risk factors for mortality in a secondary care hospital intensive care unit [J]. Infect Prev Pract, 2023, 5 (4): 100320. DOI: 10.1016/j.infpip.2023.100320.
- [6] Song Y, Gu J, Yang J. Risk factors for ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. Asian J Surg, 2024, 47 (2): 1279–1280. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.11.064.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.024.
- [8] 邵欣,王霞,刘晨霞,等. 194 所三级医院 ICU 呼吸机相关性肺炎护理实践现状与对策[J]. 中华护理杂志, 2023, 58 (21): 2617–2623. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2023.21.008.
- [9] Robinson CP. Moderate and severe traumatic brain injury [J]. Continuum (Minneapolis), 2021, 27 (5): 1278–1300. DOI: 10.1212/CON.0000000000001036.
- [10] 赵琰,韩雯雯,赵琳,等. ICU 机械通气患者呼吸机相关性肺炎的危险因素及 WISP1/TLR4/整合素 β 5 通路基因变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33 (23): 3557–3561. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-230492.
- [11] British Neurosurgical Trainee Research Collaborative, NIHR Global Health Research Group on Acquired Brain and Spine Injury, and RESCUE-ASDH Trial Collaborators, et al. Decompressive craniectomy versus craniotomy for acute subdural hematoma [J]. N Engl J Med, 2023, 388 (24): 2219–2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2214172.
- [12] Alam A, Singh T, Kayhanian S, et al. Modeling the inflammatory response of traumatic brain injury using human induced pluripotent stem cell derived microglia [J]. J Neurotrauma, 2023, 40 (19–20): 2164–2173. DOI: 10.1089/neu.2022.0508.
- [13] 姚欢,方金燕,傅蓉,等. 机械通气患者误吸预防的循证实践研究[J]. 中华急危重症护理杂志, 2023, 4 (9): 785–791. DOI: 10.3761/j.issn.2096-7446.2023.09.003.
- [14] 姜梦玲,夏金花,曹亚. 医疗失效与效应分析干预模式对 ICU 机械通气患者 VAP 的预防效果[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29 (13): 124–127. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2023.13.039.
- [15] Hu JN, Hu SQ, Li ZL, et al. Risk factors of multidrug-resistant bacteria infection in patients with ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect Chemother, 2023, 29 (10): 942–947. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.06.008.
- [16] Gunalan A, Sastry AS, Ramanathan V, et al. Early- vs late-onset ventilator-associated pneumonia in critically ill adults: comparison of risk factors, outcome, and microbial profile [J]. Indian J Crit Care Med, 2023, 27 (6): 411–415. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24465.
- [17] 王云,李艳红,赖永辉,等. 机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析与应对策略[J]. 抗感染药学, 2023, 20 (9): 947–950. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2023.09-014.
- [18] 陈悦,刘小煜. 血清 PCT、NLR、PLR 及 CPIS 评分对危重症患者呼吸机相关性肺炎诊断及短期预后的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33 (13): 1935–1939. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-221452.
- [19] Chen S, Gao GC, Xia Y, et al. Incidence rate and risk factors of ventilator-associated pneumonia in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. J Thorac Dis, 2023, 15 (4): 2068–2078. DOI: 10.21037/jtd-23-425.
- [20] 陈梦佳,刘斌,刘辉成,等. 儿童下呼吸道感染细菌的流行特征及耐药性分析[J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15 (4): 405–409. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.04.017.
- [21] Villamil A, Han L, Eloy P, et al. Risk factors of second ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a retrospective cohort study [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2023, 49 (4): 1981–1988. DOI: 10.1007/s00068-023-02269-x.
- [22] Bhattacharya P, Kumar A, Kumar Ghosh S, et al. Ventilator-associated pneumonia in paediatric intensive care unit patients: microbiological profile, risk factors, and outcome [J]. Cureus, 2023, 15 (4): e38189. DOI: 10.7759/cureus.38189.
- [23] 贾枕枕. ICU 患者呼吸机相关性肺炎临床危险因素与病原学分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [24] Rosenthal VD, Jin Z, Memish ZA, et al. Multinational prospective cohort study of rates and risk factors for ventilator-associated pneumonia over 24 years in 42 countries of Asia, Africa, Eastern Europe, Latin America, and the Middle East: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) [J]. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol, 2023, 3 (1): e6. DOI: 10.1017/ash.2022.339.
- [25] 王盛,刘巧荣,王星. 氨溴索联合多巴胺对新生儿感染性肺炎患儿肺功能及 IL-6/STAT3 的影响[J]. 医学理论与实践, 2024, 37 (2): 271–273. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2024.02.033.

(收稿日期: 2024-04-19)

(责任编辑: 张耘菲)

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号,这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

(中华医学会杂志社)