

# 感染与缺血性脑卒中发生发展的相关性

于敏敏(综述) 石向群(审校)

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)02-0225-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.029

脑卒中是世界成年人残疾的主要原因。在中国每年约 250 万人新发脑卒中,有 750 万脑卒中幸存者,其中 15%~30% 的患者遗留终生残疾<sup>[1]</sup>,且这些患者对医疗保健系统造成巨大的经济负担。临床观察及实验室研究发现感染与脑卒中的发生发展密切相关,本研究就感染与脑卒中在发生、发展中的作用作一综述。

## 1 脑卒中前感染

脑卒中流行病学表明约三分之一的脑卒中患者病因不明确<sup>[2]</sup>,且目前已知的脑卒中危险因素(高血压病、糖尿病、吸烟、高脂血症等)长期稳定存在,无法解释脑卒中急性发作,提示存在未知的危险因素诱导急性脑卒中发生。研究表明,25% 的缺血性脑卒中(Ischemic Strokes, IS)患者发病前 4 周内多有感染史<sup>[3]</sup>,提示脑卒中前的近期感染与脑卒中的急性发生存在一定相关性。Smeeth 等<sup>[4]</sup> 人一项关于 19 063 例首次发生脑卒中的患者与急性感染的研究结果发现,在呼吸道(IR=3.19 [95% CI=2.81~3.62])、泌尿系(2.72 [2.32~3.20])感染后的前 3 d 脑卒中发生风险最高,随后脑卒中发生的风险性逐渐减低,提示近期感染可能是诱导脑卒中发生的原因之一。Syrjanen<sup>[5]</sup> 研究了 54 例 50 岁以下的急性脑卒中患者,提出近期感染是中、青年脑梗死发生的重要危险因素之一。而 Grau<sup>[6]</sup> 对 197 例 18~80 岁 IS 患者的研究显示,近期感染是任何年龄段脑梗死发生的重要危险因素。一项 358 例近期感染与急性脑卒中关系的病例对照研究表明<sup>[7]</sup>,近期感染是 IS 的独立危险因素(OR=2.36 [95% CI=1.344~4.787]),以呼吸系统、消化系统和泌尿系统感染为主,且脑卒中前 1 周内感染比例占近期感染总例数的 77.59% (45/58),提示脑卒中发生前 1 周内的感染显著提高了脑梗死的危险性。

也有研究表示长期慢性炎症和脑卒中之间存在一定关系<sup>[8-11]</sup>。一项基础研究认为慢性系统性炎症反应会驱动不可逆的神经炎症改变,导致脑卒中发生前脑组织已经处于炎症环境,且当高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化、高脂血症等危险因素存在时,感染仍是诱发脑卒中发生的独立危险因素<sup>[8]</sup>。Grau 等<sup>[9]</sup> 应用多重 Logistic 回归分析发现慢性支气管炎和牙源性感染可以明显增加 IS 发病风险。Uza<sup>[10]</sup> 的一组病例对照研究表明脑缺血患者组发生菌尿(68%)明显高于对照组(12%),且病例组血清循环免疫复合物水平升高,

提示尿路感染也可诱发 IS。Mkraud<sup>[11]</sup> 发现幽门螺旋杆菌阳性患者大血管病与腔隙性脑梗死的发生明显高于对照组。

有观察研究显示疫苗接种预防感染能减少 IS 的发生。一组前瞻性队列研究发现,在没有先前脑卒中史的 25 176 例患者中 8 366 例接种疫苗的人员中有 13 例发生缺血性脑卒中(1.6/1 000 人年),而在 16 810 例未接种人员(3.6/1 000 人年)中为 60 例<sup>[12]</sup>;指出接种疫苗的受试者缺血性脑卒中风险显著降低,使用多变量分析证实了这种关联(HR 0.46 [95% CI=0.25~0.85, P=0.013])。目前认为感染导致脑卒中的主要机制为(1)感染刺激炎症反应产生,诱导炎症瀑布级联反应促进动脉粥样硬化形成、斑块破裂、血栓形成;(2)病原体直接入侵血管病导致血管平滑肌增殖,细胞因子增加;(3)感染可能会驱使远隔区域继发感染,继发性损害动脉壁;(4)感染后血小板聚集导致高凝状态、血管舒张功能失调<sup>[13]</sup>。

## 2 脑卒中后感染

急性脑卒中后感染是指脑卒中发生 48 h 后发生的感染,有学者将其定义为脑卒中相关感染(Stroke-associated infection SAI)。SAI 是脑卒中患者最常见的并发症,占 15%~65%<sup>[14,19]</sup>,主要是由于试验设计方案、抽样人群、诊断标准等不同所致,评估脑卒中相关感染的研究、长期观察性研究、ICU 病房等研究中 SAI 发生率较高。一项纳入了 87 个研究中心包括 137 817 例患者 SAI 的 meta 分析表示,SAI 发生率为 30% (95% CI=0.24~0.36),其中 ICU 人群占 45%,非 ICU 人群占 28%,ICU 患者以肺部感染为主,非 ICU 患者则以尿路感染多见<sup>[15]</sup>。

急性脑卒中患者最常见的感染类型为呼吸道感染,达 7%~22%,其次为泌尿系感染、重叠感染、口腔感染和胃肠道感染<sup>[16-18]</sup>,其中脑卒中急性期、神经 ICU 病房内的患者以呼吸感染为主,住院期间处于脑卒中亚急性期及康复期的患者多泌尿系感染多见<sup>[16]</sup>,提示尿路感染多是院内感染。近年来留置尿管、深静脉置管等导管相关性感染报道较少,考虑与护理上无菌要求日益严格有关。一项关于 545 例急性脑卒中后感染的研究显示,脑卒中后感染发生率为 18.5%,主要为呼吸系统(12.3%)、泌尿系感染(9.5%)<sup>[17]</sup>,提示急性脑卒中患者是医院内感染的高危人群,且以呼吸道感染为主。Boe 等<sup>[19]</sup> 观察研究表示,SAI 组脑卒中 1 年病死率明显高于非 SAI 组(46.9% vs 8.8%),且仍以肺部感染为主,其次为尿路感染,提示 SAI 可以影响脑卒中的远期病死率。荷兰一项关于 SAI 与预后的研究表明,SAI 是脑卒中后出院

时( $OR = 2.6$  [ $95\%CI = 1.0 \sim 6.7$ ])和 1 年时( $OR = 3.8$  [ $95\%CI = 1.8 \sim 8.9$ ])转归不良的独立预测因素<sup>[20]</sup>。

目前针对脑卒中患者入院后预防性给予抗生素治疗来降低 SAI 发生率仍存在争议。一项前瞻性研究表明,预防性给予 36 h 内脑卒中患者头孢曲松治疗,结果第 7(11.4% vs 36.8%)、14 d(14.3% vs 39.5%)病例组脑卒中相关肺炎发病率显著低于安慰剂组,3 和 7 d 血清 C 反应蛋白水平亦显著低于安慰剂组,提示预防性抗生素使用可以降低患者脑卒中相关肺炎的发生率,但该试验样本量较小,未采用双盲试验方案,未涉及其他类型感染<sup>[21]</sup>。另一个临床随机对照试验<sup>[16]</sup>( $n = 136$ )发现,脑卒中后 24 h 内给予左氧氟沙星(500 mg/d)连续 3 d 并不能有效降低患者 SAI 发生率( $P = 0.70$ )及改善患者的 90 d 预后( $P = 0.12$ )。

目前认为 SAI 是脑卒中后全身炎症反应所介导的,容易出现发热、谵妄、神经功能恶化、精神状态变化和多器官功能障碍或死亡的风险。由于长期服药、误吸、免疫力低下、长期卧床、高龄等多种因素致脑卒中患者容易发生感染,SAI 可明显增加住院费用和病死率,住院期间任何时间点的感染都可以延长住院天数,增加病死率,影响预后<sup>[22]</sup>。有学者认为是脑卒中后的一过性免疫抑制状态导致的感染,即 stroke-induced immunodepression syndrome (SIIS)。已经认为 SIIS 可能代表了机体发生脑缺血诱发炎症反应的适应性反应,脑卒中早期促炎反应活跃时 SIIS 可以保护脑细胞,但它能同时提高由于炎症驱动减少引起感染的发生率。脑卒中诱导的免疫抑制的特征是淋巴细胞凋亡,淋巴细胞减少,白细胞中改变的细胞因子产生,单核细胞失活和淋巴器官的萎缩<sup>[23]</sup>,但是 SIIS 详细机制尚未完全了解。另外,自主神经系统的过度活化与固有性和适应性免疫的系统性变化以及脑缺血后细菌感染的发展有关<sup>[21]</sup>,脑卒中后病灶直接损伤或者远隔功能障碍等均可能影响到蓝斑神经元、下丘脑系统,交感神经过度激活诱发免疫抑制,增加了脑卒中相关感染的易感性。

### 3 感染与脑卒中后早期神经功能恶化

目前脑卒中后早期神经功能恶化(Early Neurological Deterioration END)定义、评分标准、时间界限尚无统一,故各研究对脑卒中患者入院后 END 的发生率不尽相同,即 9.8%~40%不等<sup>[24]</sup>。缺血性脑卒中患者急性期中可出现脑卒中早期神经功能恶化,增加了致残及死亡的风险,近期和远期预后较差。

有关 END 的病因分析表明脑卒中后的感染可以加重脑卒中急性期神经功能缺损症状<sup>[25-27]</sup>,导致 END 发生,提示脑卒中后感染是 END 的危险因素之一。关于一项感染与缺血性脑卒中 END 单因素研究表明,感染组 END 的发生率显著高于非感染组( $P < 0.001$ ),肺部感染组较非肺部感染组( $P = 0.004$ )END 的发生率显著增高,提示感染可能是 END 发生的危险因素之一,且肺部感染时 END 更容易发生<sup>[25]</sup>,该试验研究的是脑卒中后感染与 END,未涉及脑卒中前的近期感染及感染类型。

相关研究表明人疱疹病毒与脑卒中 END 有一定相关

性,最常见的为单纯疱疹病毒(HSV)、巨细胞病毒(HCMV)。高玉林等<sup>[26]</sup>通过检测 HCMV-pp65 报道了数 10 例 HCMV 相关动脉粥样硬化性脑卒中早期神经功能恶化,提出了 HCMV 激活感染与脑梗死相关,且可能是 END 的启动因素。李明林等<sup>[27]</sup>对 47 例常规治疗不能控制的缺血性脑卒中 END 者进行了相关病毒 IgM 检测,END 组 HSV-1(13.64% vs 3.63%)、HCMV(45.45% vs 10.36%) IgM 阳性率显著高于对照组,且用膦甲酸钠抗病毒治疗 END 组 45 例患者后 43 例 2~5 d 病情停止进展且好转,提示动脉粥样硬化性 END 与 HCMV 感染密切相关,且抗病毒治疗可以延缓病毒复制,控制其活动性感染来改善病情。但针对该研究目前无前瞻性、随机双盲对照研究。

感染主要以炎症反应来加重神经功能缺损<sup>[28]</sup>,缺血半暗带中炎性细胞渗透产生兴奋毒性作用于神经元,诱导其死亡。另外,炎性细胞可以激活补体系统、促进凝血及血栓形成、加重血管内膜的不可逆损害诱导脑卒中进展;病毒感染主要通过病毒激活感染来促进斑块形成,且增加其不稳定性、产生糖蛋白及黏附分子导致促凝状态等机制诱导脑卒中进展。

综上所述,感染可贯穿于脑卒中的病程中,可能与脑卒中之间存在互为因果的关系,感染可能诱导脑卒中发生,脑卒中后机体容易发生感染,且脑卒中后的感染可诱发原有的神经功能缺损症状加重,延长住院天数,影响近期及远期预后。提示临床医师需重视感染在脑卒中病程中的地位,明确病原体后需早期抗感染治疗。

### 参 考 文 献

- [1] Qiu H, Wang M, Mi D, et al. Vitamin D status and the risk of recurrent stroke and mortality in ischemic stroke patients: Data from a 24-month follow-up study in China[J]. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 2017, 21(7): 766-771.
- [2] Finsterer J. Management of cryptogenic stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2010, 110(2): 135-147.
- [3] Hsu CS. Infectious causes of stroke[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2015, 15(6): 631-632.
- [4] Smeeth L, Thomas SL. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination[J]. *ACC Curr J Rev*, 2005, 14(3): 12-13.
- [5] Yrjänä J, Valtonen VV. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients[J]. *Br Med J*, 1988, 296(6630): 1156-1160.
- [6] Grau AJ, Bugge F. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia[J]. *Stroke*, 1995, 26(3): 373.
- [7] 赵红领, 杜素川. 近期感染与急性脑梗死关系的临床研究[J]. *中原医刊*, 2008, 35(6): 29-31.
- [8] Drake C, Boutin H, Jones MS, et al. Brain inflammation is induced by co-morbidities and risk factors for stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(6): 1113-1122.
- [9] Grau AJ, Bugge F. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection[J]. *Stroke*, 1997, 28(9): 1724-1729.
- [10] Uza G. Is urinary infection a risk factor for ischemic cerebrovascular disease[J]. *Med Hypotheses*, 1987, 23(2): 219.

(上接第 226 页)

- [11] Markus HS, Mendall MA. Helicobacter pylori infection; a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma[J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 1998, 64(1): 104.
- [12] Van De Beek D, Wijdicks EF, Vermeij FH, et al. Preventive antibiotics for infections in acute stroke; a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Neurol, 2009, 66(9): 1076-1081.
- [13] Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke[J]. Stroke, 2010, 41(10, 1): S3-S8.
- [14] Grau AJ, Preusch MR, Palm F, et al. Association of symptoms of chronic bronchitis and frequent Flu-Like illnesses with stroke[J]. Stroke, 2009, 40(10): 3206-3210.
- [15] Roquer J, Cuadrado-Godia E, Giralte-Steinhilber EA, et al. Pre-virus infection and stroke; a prospective study[J]. Cerebrovascular Diseases, 2012, 33(4): 310-315.
- [16] Vermeij FH, Scholte Op Reimer WJ, De Man P, et al. Stroke-associated infection is an Independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke; data from the Netherlands Stroke Survey[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(5): 465-471.
- [17] Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J, et al. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis [J]. BMC Neurol, 2011, 11(1): 110.
- [18] Stott DJ, Falconer A, Miller H, et al. Urinary tract infection after stroke [J]. QJM-An International Journal of Medicine, 2009, 102(4): 243-249.
- [19] 郝俊杰, 张新志, 唐春雷, 等. 急性卒中后感染调查与病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2822-2824.
- [20] Chen Y, Li S, Sun F, et al. Monitoring of medical complications after acute ischemic stroke in a neurological intensive care unit [J]. Eur Neurol, 2011, 66(4): 204-209.
- [21] Boehme AK, Kumar AD. Infections present on admission compared with hospital-acquired infections in acute ischemic stroke patients[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2013, 22(8): 582-589.
- [22] 陈晓彬. 预防性抗生素治疗对急性缺血性卒中病人肺炎发病率的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(24): 2964-2966.
- [23] Chamorro A, Horcajada JP. The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: a randomized clinical trial [J]. Stroke, 2005, 36(7): 1495-1500.
- [24] Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(7): 401-410.
- [25] Urra X, Laredo C, Zhao Y, et al. Neuroanatomical correlates of stroke-associated infection and stroke-induced immunodepression[J]. Brain Behav Immun, 2017, 60(2): 142-150.
- [26] Barber M, Stott DJ, Langhorne P. An internationally agreed definition of progressing stroke[J]. Cerebrovascular Diseases, 2004, 18(3): 255-256.
- [27] 付海龙, 孙强, 刘逾前, 等. 发热及感染与进展性缺血性脑卒中相关性的单因素分层研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(4): 346-348.
- [28] 高玉林, 李明林, 李冬梅, 等. 膦甲酸钠治疗进展性卒中的临床体会[J]. 脑与神经疾病杂志, 2002, 10(4): 236-238, 241.

(2017-09-20 收稿)