

# 卒中相关性肺炎的诊断

## ——卒中并发肺炎专家组共识

单凯 贾东梅 郭伟编译自 *Stroke*, 2015, 46: 2335-2340

感染作为卒中常见的并发症,严重影响患者预后,延长住院时间,增加医疗费用。卒中并发的 LRTI 往往被冠以各种不同术语(如胸腔感染、SAP、吸入性肺炎或卒中后肺炎等),且诊断标准不一。卒中急性期并发肺炎的诊断面临极大挑战,而胸部影像学检查在肺炎初期的诊断价值有限。尽管社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)、医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)、呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)都有各自的诊断标准,但目前尚缺乏国际公认的术语或诊断“金标准”来界定卒中急性期所并发的 LRTI。诊断标准不一有可能导致抗生素治疗的延迟或不合理使用,已经成为相关临床和科研工作者普遍关注的问题。为了解决这些问题,我们成立了一个由多学科专家组成的卒中并发肺炎共识(Pneumonia in Stroke Consensus, PISCES)研究组,旨在以共识为基础,为临床实践与科研工作制定规范化的术语及实用的诊断标准。

## 1 研究方法

### 1.1 PISCES 研究组成员构成及研究方案

来自英国卒中与血管研究中心的 Smith 教授担任该研究组主席,研究组成员由 16 名来自 SAP、肺炎、呼吸病学、生物标志物、卒中单元管理、系统评价、生物医学统计以及临床指南等相关领域的专家组成。研究方案由研究组主席起草,并提交全体成员审议,最终确定研究目标、研究方法以及共识意见。

### 1.2 系统评价

共识制定的依据主要来源于两部分系统评价。首先,搜集整理目前文献报道的各种关于卒中合并肺炎的术语和诊断标准。其次,运用预先设定的检索条件和检索词对多个电子数据库进行文献检索。通过分析研究标题和摘要, Kishore 和 Smith 分别对截至 2014 年 3 月 1 日发表的成人缺血性卒中和(或)出血性卒中住院患者研究中,所有有关生物学标志物对肺炎诊断准确性或预测价值的研究进行筛

选。同时,正在进行中的实验或研究也在筛选范围之内。此外,由 Smith 对参考文献进行人工检索,研究组其他成员也可对文献进行补充。对于随访内容不含肺炎或感染相关信息、仅观察气管插管和机械通气病例以及卒中发病前已存在肺炎的研究予以剔除。Kishore 和 Smith 负责对研究入选标准和信息采集工作进行把关,并通过讨论解决研究过程中产生的分歧。信息资料采集包括:研究设计、卒中亚型、样本量、平均年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分平均值、生物学标志物水平、肺炎诊断标准、临床环境、国家、肺炎发病率以及对提高诊断准确率或预测价值有益的项目。

### 1.3 共识制定流程

共识报告以及基于系统评价的证据审查资料,均呈递给研究组的每一位成员进行审阅。在此之后,专家组成员通过电子邮件进行两轮内部协商,由专家组主席对相关意见进行整理汇总。最终,全体专家组成员于 2014 年 9 月 24 日至 25 日在英国曼彻斯特举行特别会议,共同制定共识。PISCES 研究组成员各自对共识意见推荐强度进行分级,并且进行充分讨论。专家共识的制定采用改良的 Delphi 方法,由 75% 以上成员赞成的意见方被确定为共识。

## 2 结果

PISCES 研究组专家共识的主要内容见表 1。

表 1 PISCES 研究组专家共识概要

- ① 建议将非机械通气的卒中患者在发病 7 d 内新出现的肺炎统称为 SAP。
- ② 住院的卒中患者在发病 7 d 后新出现的肺炎应归于 HAP 的范畴。接受机械通气的患者新出现的肺炎,建议采用现有的 VAP 诊断标准。
- ③ 临床症状(如咳嗽、脓痰)、体征(如发热、呼吸急促)或实验室检查(如 WBC、CRP)对于诊断 SAP 均缺乏特异性。由于尚无明确的临床或实验室检查诊断标准,故建议采用改良的 CDC 标准作为 SAP 的诊断标准。
- ④ 根据有无典型的胸部影像学表现,将符合改良 CDC 标准中其他项目的患者分为确诊病例和疑似病例。对于初期缺乏典型胸部影像学表现的疑似病例,需在疑似 2 d 后再次进行胸部影像学检查。
- ⑤ 用于判定 SAP 确诊病例和疑似病例的改良 CDC 标准,尚需高质量的前瞻性研究验证。临床表现、肺部超声和生物学标志物检测对于 SAP 的诊断价值,以及它们对于抗生素治疗启动时机的判定及改善预后的价值,也有待于进一步研究验证。

## 2.1 共识的适用范围

研究组认为,该共识可适用于临床实践和科研工作中非机械通气患者 SAP 的诊断。由于缺乏卒中单元环境中的相关证据支持,该共识意见并未涉及 SAP 治疗方面的内容(如抗生素治疗启动时机及方案选择等)。

## 2.2 卒中并发的 LRTI: 术语的选用及时机

卒中所并发的一系列 LRTI 通常 CXR 伴有典型的肺炎表现,故多采用肺炎这个术语来表示。值得注意的是,其中部分病例也许并不符合肺炎的影像学诊断标准,甚至是由非感染性的因素所致(例如吸入性肺炎)。然而,鉴于肺炎的概念在全球范围内已被普遍接受和熟悉,本共识建议将 SAP 作为卒中患者急性期所并发的肺部感染初始术语,而不建议采用卒中相关性胸腔感染、卒中相关性 LRTI 以及卒中相关性急性呼吸综合征等其他术语。

肺炎最常发生于卒中发病后 1 周内,原因可能与吞咽困难、肢体瘫痪、意识障碍和免疫抑制等危险因素在此阶段表现较为突出有关。专家一致认为,在此阶段确定 SAP 的诊断至为关键。因此,在确定 SAP 定义时,为充分考虑到时限性因素,共识主张将 SAP 的发病时间段限定在卒中发病后的 7 天内。然而,与 CAP 和 HAP 的定义不同的是,由于缺乏充分研究证据,SAP 定义中的时间界限并不是基于病理学或微生物学依据而设定的,也不能用于指导抗生素治疗方案的制定。

### 推荐意见:

采用 SAP 作为标准术语,以指代卒中患者在发病后 1 周内并发的 LRTI。住院的卒中患者在发病 7 天后新出现的 LRTI 应归于 HAP 的范畴。

## 2.3 CXR 在 SAP 诊断中的作用

### 疑诊病例和确诊病例

许多 CAP 和 HAP 病例的早期 CXR 通常是正常的。疑诊 SAP 病例中,CXR 具有典型肺炎表现者仅占 36%。因此,是否应该将 CXR 具有典型肺炎表现作为诊断 SAP 的必要条件值得商榷。临床疑诊肺炎患者 CXR 缺乏典型肺炎表现可能为以下几种情况:(1)其他临床或病理型的 LRTI 综合征;(2)CXR 表现不典型;(3)CXR 检查时间过早,而肺部尚未形成典型肺炎表现;(4)早期抗生素治疗避免了病变进展,故无典型影像学表现。因此,专家共识认为不应将 CXR 具有典型肺炎表现作为诊断 SAP 的必要条件。但在其他影像学检查(如肺部超声、CT)尚无法常规应用的情况下,CXR 可作为区分疑诊患者和确诊患者的重要依据。

### 推荐意见:

依据 CXR 是否具有典型肺炎表现,将 SAP 分为确诊病例和疑诊病例。

## 2.4 生物学标记物对 SAP 的诊断价值

研究组对 5 项针对急性缺血性卒中患者的相关研究[1106 例患者,年龄(71.0 ± 1.4)岁,NIHSS 分值为

(9.4 ± 3.9)]进行了系统性评价,涉及多个炎症/应激性生物学标记物,如 WBC、CRP、PCT、白细胞介素-6(IL-6)、血糖、和肽素(copeptin)、mHLA-DRII 表达因子、甲氧基去甲肾上腺素以及间甲肾上腺素等指标。大部分病例在卒中发病 24 h 内进行首次检测,并在 5 天内完成了至少 2 次检测。但上述研究并未评估临床疑诊 SAP 时生物学标记物的诊断价值,以及对于临床决策(如抗生素治疗的启动时机)的影响。某些生物学标记物(如 CRP、IL-6、PCT)可能与肺炎的发生独立相关,但各项研究结果并不一致。一项整合了多个生物学标记物的研究表明,传统炎症标记物(WBC、CRP)与和肽素或 PCT 组合均有助于肺炎发生的预测(AUC 值分别为 0.92 和 0.90)。在共识的制定过程中,研究组还对 5 项尚在进行中或刚完成(尚未发表)的关于生物学标记物对肺炎诊断或预测价值的临床试验(PRED-SEP、PRECAST、PREDICT、STRAWINSKI、CoRisk 研究)进行了评价。

### 推荐意见:

WBC 和 CRP 对于 SAP 的诊断价值有限。目前也没有充分证据支持其他生物学标记物应用于 SAP 的诊断。

## 2.5 SAP 诊断标准的选择

SAP 的诊断尚缺乏确定的临床标准。研究组在制定 SAP 诊断标准专家共识时对以下 3 种方案进行了讨论:(1)提出新的诊断标准;(2)套用现有的肺炎诊断标准(如 CDC 或 Mann 氏标准);(3)改良现有的诊断标准。最终,研究组专家认为任何症状、体征或生物学标记物对于 SAP 诊断的一致性效度均无法确定,现有的证据也不足以制定一套全新的 SAP 诊断标准。

### 推荐意见:

现有的研究证据尚不足以制定全新的 SAP 疑诊病例或确诊病例诊断标准。

在共识的初期讨论中,研究组对 CDC 和 Mann 氏标准进行了评价。二者之间存在部分相似之处,重要的差异在于以下几点:(1)Mann 氏标准中每个项目的权重都是相同的(至少满足其中任意 3 项即可),而 CDC 标准中症状、体征或辅助检查项目的权重存在差异;(2)CDC 标准中,CXR 具有典型的肺炎表现是诊断的必备条件,而 Mann 氏标准未作为硬性指标;(3)CDC 标准中包括 WBC 及意识状态改变,而 Mann 氏标准未涉及相关内容;(4)Mann 氏标准中包括病原学检查的内容,而 CDC 标准无此项。在讨论选用 CDC 标准还是 Mann 氏标准作为 SAP 的实用诊断标准时,研究组专家最终决定采用改良的 CDC 标准(表 2)。改良的 CDC 标准采用 CXR 作为鉴别 SAP 疑诊病例和确诊病例的依据,并删除了 CDC 标准里气体交换障碍项目中有关机械通气支持需求增加的相关内容。

### 推荐意见:

建议采用改良的 CDC 标准作为 SAP 的诊断标准:

## 2.6 SAP 疑诊病例

初始和重复多次 CXR 检查始终缺乏典型的肺炎表现

(或未能进行 CXR 检查), 但符合改良 CDC 标准中的其他项目, 并且可排除其他疾病所致。

### SAP 确诊病例

符合改良 CDC 标准中的所有项目, 并且至少 1 次 CXR 检查具有典型的肺炎表现。

**表 2 非机械通气的卒中患者 SAP 诊断标准 (改良的 CDC 标准)**

至少符合下列标准中任意 1 项:
1. 无其他明确原因出现发热 (体温 >38 °C)
2. 白细胞减少 (<4000 WBC/mm <sup>3</sup> ) 或白细胞增多 (>12000 WBC/mm <sup>3</sup> )
3. 年龄 ≥70 岁老人, 无其他明确原因出现意识状态改变
并且至少符合下列标准中任意 2 项:
1. 新出现的脓痰, 或 24 小时内出现痰液性状改变或呼吸道分泌物增加或需吸痰次数增加
2. 新出现或加重的咳嗽或呼吸困难或呼吸急促 (呼吸频率 >25 次/分钟)
3. 肺部听诊发现啰音或爆裂音或支气管呼吸音
4. 气体交换障碍 [如低氧血症 (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤240), 需氧量增加]
并且 ≥2 次连续胸片至少具有下列表现中任意 1 项:
新出现或进展的持续性浸润性病变、实变或空洞形成
备注: 既往无心肺基础疾病患者, 单次胸片具有上述表现中任意 1 项即可

## 3 讨论

本共识关于 SAP 术语和诊断标准的建议旨在作为院内临床实践和研究的起始点。由于目前缺乏公认的 SAP 诊断标准, 研究组对 CDC 标准进行了改良。然而, CDC 标准制定的初衷是用于诊断 HAP。因此, 当把改良的 CDC 标准应用于 SAP 诊断时, 诸多方面尚需要进一步的讨论和验证。

首先, CDC 标准建议对于既往有心肺基础疾病的患者, 应在最初评估的第 2 天和第 7 天后复查 CXR。然而, 在许多医疗单位的临床实践中并不会常规进行连续性 CXR 检查, 尤其是仅仅为了验证肺炎诊断。此外, CXR 的解读也往往因人或单位而异, 故建议 CXR 报告必须由专业的影像科医生出具。

第二, 基于目前研究证据尚无法确定体温和 WBC 对于 SAP 的诊断阈值。这可能与患者急性期应激反应的个体差异有关, 例如卒中严重程度、检测时机对所测数值均有影响。此外, 卒中急性期广泛应用解热药 (阿司匹林和扑热息痛) 可能会掩盖发热的症状。然而, 临床工作者仍然非常重视 WBC、发热和 CRP 水平对于 SAP 诊断的价值。由于相关证据不足, 研究组决定借鉴 CDC 标准中体温和 WBC 的诊断阈值。

第三, 意识模糊、谵妄或神经功能恶化对于 SAP 的诊断价值尚未明确。因此, 研究组并未采用 CDC 标准中有关意识状态改变的规定。

第四, 单个呼吸参数或多个呼吸参数的组合对于 SAP 的诊断价值尚未明确。由于缺乏专门针对卒中患者的研究证据支持, 研究组决定借鉴 CDC 标准中呼吸频率和气体交

换障碍的相关诊断阈值 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 标准仍可适用于未接受机械通气的患者)。

最后, 由于非机械通气 SAP 患者的痰培养阴性率 (31.4%-81.3%) 和血培养阴性率 (94.1%) 通常都比较高, 因此研究组在制定 SAP 诊断标准时摒弃了病原学方面的规定。这点与 Mann 氏标准不同, 而与 CDC 标准类似。

基于潜在致病微生物的不同特点, 学者提出了 CAP 和 HAP 的概念。此外, 医疗机构相关性肺炎 (healthcare-associated pneumonia, HCAP) 则主要包括下列肺炎患者: 有近期住院史; 居住在疗养院或长期护理机构; 近期接受过静脉抗生素治疗、化疗或伤口护理; 在医院或门诊部接受透析治疗者。本共识将 SAP 的发病时间限定在卒中起病 7 天之内, 并没有特定的病理学或病原微生物学意义。患者从社区或护理机构入住卒中单元后, 口咽部或鼻咽部的菌群改变及非机械通气患者病原学特点, 均尚未明确。许多患者在发生卒中之前 (特别是 3 天前) 已存在 LRTI, 而在卒中起病时或之后数天才出现症状。非机械通气卒中患者起病后 7 天内的痰培养或气管分泌物培养研究结果显示, 其主要病原菌既包括肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌等 HAP 常见致病菌, 也包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等 CAP 常见致病菌 (尤其是发病时间为入院 48 小时之内者)。

本共识所提出的诊断标准在临床实践及研究中的实用价值, 尚需要高质量的研究进一步证实。和制定所有类型的肺炎 (即便是病原学标本相对容易获取的 VAP) 诊断标准一样, “金标准”的选择是研究者面临的一大挑战。对于非机械通气的卒中患者而言, 临床上通常难以获取高质量的病原学标本 (如肺泡灌洗液)。CDC 标准所建议的应用连续性 CXR 检查发现肺部浸润性病变, 可能具有一定价值。诸如胸部 CT、肺部超声等其他影像学技术, 在许多情况下有助于肺炎的诊断。但目前为止, 有关其在 SAP 诊断中的应用研究非常有限。一项研究对疑诊 SAP 患者同时进行 CXR 和肺部超声检查, 当两种检查结果不一致时, 则行胸部 CT 检查以进一步明确。研究结果表明, 肺部超声可检出部分 CXR 正常的假阴性患者, 有助于增加影像学检查的敏感性。

## 4 结论

基于 CDC 标准, 本共识提出了实用的 SAP 定义、疑诊和确诊标准。然而, 其可靠性、有效性以及对于指导临床诊疗行为 (包括抗生素应用) 和改善预后的价值, 尚有待于进一步的前瞻性研究验证。

(收稿日期: 2015-11-07)

(本文编辑: 何小军)