• 临床研究 •

急性脑梗死患者合并肺部感染的病原学特征及影响因素分析[*]

王静悦[1**]，孙博[2]，张江[1]，彭延波[1]，范海燕[1]，安艳秋[1]

（1.华北理工大学附属医院，河北唐山 063000；2.唐山市第二医院）

【摘要】　目的　分析急性脑梗死患者合并肺部感染的病原学特征及相关影响因素。　方法　选取 168 例于本院治疗的急性脑梗死合并肺部感染患者为研究对象。对入院介入治疗 48 h 后疑似肺部感染患者，进行痰液标本采集，然后接种于不同培养基培养后进行病原菌鉴定。抽血患者静脉血后，使用全自动生化分析仪检测患者细胞炎性因子水平。对分离到的 19 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌，采用聚合酶链式反应（PCR）检测毒力基因的携带情况。对比合并肺部感染患者与未感染对照组患者临床资料及相关病史，分析合并肺部感染影响因素。　结果　共检出病原菌 168 株。革兰阴性菌 123 株，肺炎克雷伯菌 47 株（27.98％）、铜绿假单胞菌 28 株（16.67％）、大肠埃希菌 17 株（10.12％）、鲍曼不动杆菌 12 株（7.14％）。革兰阳性菌 35 株，主要为肺炎链球菌 12 株（7.14％）、金黄色葡萄球菌 10 株（5.95％）。真菌 10 株，主要为白假丝酵母菌（8 株，4.76％）。肺部感染组患者 TNF-α、IL-6 水平均高于对照组。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 19 株，占 40.43％（19/47），均携带 fimH，ecpC，fepA，pulD 毒力基因，ecpD，fyuA，ybtS，irp1，irp2，mrkD 毒力基因的携带率分别为 89.47％、78.95％、73.68％、68.42％、68.42％ 和 63.16％。感染组和未感染组年龄、吸烟史、住院时间、入院时 NIHSS 评分、既往肺部疾病史、是否伴糖尿病、吞咽困难、大面积脑梗死、侵入性操作、是否实施机械通气等差异均有统计学意义（均 $P<0.05$），性别、有无卒中史、是否伴高血压、两组患者差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。二元 Logistic 分析显示，有吸烟史、入院时 NIHSS 评分＞14 分、入院时意识障碍、伴糖尿病、吞咽困难、大面积脑梗死、有侵入性操作是急性脑梗死患者合并肺部感染的危险因素（均 $P<0.05$）。　结论　合并肺部感染患者以革兰阴性菌为主，TNF-α、IL-6 水平显著高于未感染者，检出的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌携带多种毒力基因。临床诊疗中，应结合肺部感染的危险因素，采取有效干预措施，降低患者感染风险。

【关键词】　急性脑梗死；肺部感染；病原菌；危险因素

【中图分类号】　R378　　　【文献标识码】　A　　　【文章编号】　1673-5234（2023）08-0970-04

Pathogenic characteristics and influencing factors of pulmonary infection in patients with acute cerebral infarction

WANG Jingyue[1]，SUN Bo[2]，ZHANG Jiang[1]，PENG Yanbo[1]，FAN Haiyan[1]，AN Yanqiu[1]　（1. North China University of Science and Technology Hospital，Tangshan 063000，Hebei，China；2. The Second Hospital of Tangshan）[***]

【Abstract】　Objective　To analyze the pathogenic characteristics and related influencing factors of pulmonary infection in patients with acute cerebral infarction.　Methods　168 patients with acute cerebral infarction combined with pulmonary infection treated in our hospital were selected as the study subjects. Sputum samples were collected from patients suspected of pulmonary infection 48 hours after admission for interventional treatment，and then inoculated into different culture media for pathogen identification. After the venous blood of the patient was drawn，the level of inflammatory factors of the patient's cells was detected by automatic biochemical analyzer. The virulence genes were detected by polymerase chain reaction（PCR）for 19 strains of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae. Comparing the clinical data and related medical history of patients with acute cerebral infarction combined with pulmonary infection with those without infection in the control group，and the relevant influencing factors of acute cerebral infarction combined with pulmonary infection were analyzed.　Results　A total of 168 strains of pathogenic bacteria were detected. 123 strains of Gram negative bacteria，47strains of K. pneumoniae（27.98％），28strains of Pseudomonas aeruginosa（16.67％），17strains of Esche-

---

richia coli（10. 12％），and 12 strains of *Acinetobacter baumannii*（7. 14％）. 35 strains of Gram positive bacteria，12strains of *Streptococcus pneumoniae*（7. 14％）and 10 strains of *Staphylococcus aureus*（5. 95％）. 10 fungi，mainly *Candida albicans*（8strains，4. 76％）. The levels of the TNF-α and IL-6 in pulmonary infection group was higher than that in the uninfected control group. In this study，19 strains of carbapenem resistant *K. pneumoniae* were detected accounting for 40. 43％（19/47），and all carried fimH，ecpC，fepA，and pulD virulence genes，while the carrying rates of ecpD，fyuA，ybtS，irp1，irp2，and mrkD virulence genes were 89. 47％，78. 95％，73. 68％，68. 42％，68. 42％，and 63. 16％，respectively. There was a statistically significant difference between the infection group and the uninfected group，in terms of age，smoking history，hospital stay，NIHSS score at admission，previous pulmonary disease history，whether with diabetes，dysphagia，massive cerebral infarction，invasive operation，and whether to implement mechanical ventilation（all $P <$ 0. 05），and there was no statistically significant difference in gender，history of stroke，and presence of hypertension between the two groups of patients（all $P > 0. 05$）. Further binary logistic analysis showed that smoking history，NIHSS score＞14 at admission，disturbance of consciousness at admission，diabetes，dysphagia，massive cerebral infarction，and invasive operation were the risk factors for acute cerebral infarction patients with pulmonary infection（$P < 0. 05$）. **Conclusion** The pathogenic bacteria in patients with acute cerebral infarction combined with pulmonary infection were mainly Gram negative bacteria，and The level of TNF-α and IL-6 were significantly higher than patients without infection. The detected carbapenem resistant *K. pneumoniae* carries multiple virulence genes. In clinical diagnosis and treatment，effective intervention measures should be taken in conjunction with the risk factors of lung infection to reduce the risk of infection for patients.

【Key words】　acute cerebral infarction；pulmonary infection；pathogenic bacteria；risk factors

急性脑梗死（Acutecerebralinfarction，ACI）是临床常见神经系统疾病之一，主要由缺血、缺氧引发血流障碍致使脑组织发生不可逆性损害，尤其在中老年患者中具有致残率、复发率高等特点，严重危害中老年患者生命健康，给家庭及社会带来沉重负担[1-2]。急性脑梗死患者发病后需要长期卧床，多数患者合并多种基础疾病且伴意识障碍，导致患者排痰功能下降、呼吸防御屏障功能减弱，容易导致肺部感染[3-4]。合并肺部感染作为急性脑梗死患者主要并发症之一，可加快患者病情恶化，加大治疗难度，对患者预后造成不良影响，也是的导致患者病死率高的主要原因之一[5]。

本研究对比分析本院治疗的急性脑梗死合并肺部感染与未发生肺部感染的患者资料，分析肺部感染的病原学特征及相关影响因素，结果报告如下。

材料与方法

1　研究对象

选取于华北理工大学附属医院治疗的 168 例急性脑梗死合并肺部感染患者为研究对象。纳入标准：①均为首次发病且临床资料完整；②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中关于急性脑梗死的诊断标准并经头颅 CT、MRI 诊断确诊[6]；③入院前无肺部感染，入院后发生肺部感染，符合肺部感染诊断标准[7]；④参与本次研究者均已签署知情同意书。排除标准：①年龄＞80 岁；②拒绝参与本次研究者；③合并恶性肿瘤者或重要器官功能障碍者；④合并其他部位感染者。随机选取同期急性脑梗死未并发肺部感染患者80 例为对照组。

本研究获本院伦理委员会审核批准。

2　标本采集及病原菌鉴定

对入院介入治疗 48 h 后出现咳嗽、胸闷、呼吸困难症状，体温持续≥38. 5 ℃，影像学可观察到明显肺部炎性改变的疑似肺部感染患者，进行标本采集。嘱患者采用生理盐水漱口后，进行深咳，使用无菌标本瓶收集患者痰液标本。参照《全国临床检验操作规程》，将标本接种于不同培养基中，于 35～37 ℃条件下培养24～48 h，选取饱满群落采用 VITEK-2-COMPACT 全自动微生物鉴定仪（法国梅里埃）进行病原菌鉴定。

3　细胞炎性因子水平检测

于清晨患者空腹状态下抽血静脉血 3～5 mL，1 500 r/min（离心半径 7. 8 cm）离心 10 min，分离血清。采用迈瑞 Mindray 全自动生化分析仪 BS-280（中国深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产）检测肿瘤坏死因子（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）水平。

4　耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌毒力基因检测

4. 1　DNA 模板提取　采用煮沸裂解法制备细菌总DNA，将 19 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌接种于血琼脂平板上，CO_2 恒温条件下过夜培养。挑取 3～5 株饱满菌落置于 EP 管内，加入 300 μL 无菌蒸馏水，振荡摇匀。加热 10 min（100 ℃）后冷却处理（冰上 5 min），12 000 r/min（离心半径 7. 8 cm）离心 10 min，取上清液保存于-20 ℃。

4. 2　毒力基因检测

4. 2. 1　引物设计及反应条件　引物设计及反应条件参照文献[8]，由上海生工生物工程技术服务有限公司

合成。

4.2.2　反应体系　DNA 模板 2 μL，上下引物各 1 μL，2×Reaction Mix 12.5 μL，加入灭菌双蒸馏水补足总体系至 25 μL。

4.2.3　琼脂糖凝胶电泳　电泳缓冲液倒入电泳槽中后，加入 1%琼脂糖凝胶，取 5 μL PCR 产物，于 110 V 电压下，电泳 30 min。结束后，采用紫外成像仪进行成像观察结果，并拍照留存。

5　观察指标

对比急性脑梗死合并肺部感染组患者与未感染对照组患者临床资料及相关病史，包括年龄、性别、吸烟史、住院时间、入院时美国国立卫生院神经功能缺损评分（National Institutes of Health stroke scale score，NIHSS 评分）、入院时意识障碍、有无卒中史、既往肺部疾病史、是否伴糖尿病、是否伴高血压、吞咽困难、大面积脑梗死、侵入性操作、是否实施机械通气。

6　统计分析

采用 SPSS 26.0 统计学分析软件对本次研究数据进行处理分析，计量资料采用"$\bar{x}\pm s$"表示，计数资料以例数或株数或百分率（%）表示，组间对比采用 t 检验或 χ^2 检验，单因素分析具有统计学意义的指标纳入多因素分析，多因素分析采用二元 Logistic 回归，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　病原菌分布情况

共检出病原菌 168 株。革兰阴性菌 123 株（73.21%），其中，肺炎克雷伯菌 47 株（27.98%），铜绿假单胞菌 28 株（16.67%），大肠埃希菌 17 株（10.12%），鲍曼不动杆菌 12 株（7.14%），阴沟肠杆菌 10 株（5.95%），流感嗜血杆菌 6 株（3.57%），嗜麦芽寡养单胞菌 3 株（1.79%）。革兰阳性菌 35 株（20.83%），其中，肺炎链球菌 12 株（7.14%），金黄色葡萄球菌 10 株（5.95%），表皮葡萄球菌 8 株（4.76%），粪肠球菌 5 株（2.98%）。真菌 10 株（5.95%），其中，白假丝酵母菌 8 株（4.76%），热带假丝酵母菌 2 株（1.19%）。

2　不同分组患者细胞炎性因子水平对比

对比急性脑梗死合并肺部感染患者与对照组患者的细胞炎性因子水平，结果显示，肺部感染组患者 TNF-α 水平为（19.32±1.24）pg/mL，IL-6 水平为（38.09±1.48）μg/mL，未感染对照组患者 TNF-α 水平为（6.55±0.52）pg/mL，IL-6 水平为（16.11±0.99）μg/mL，两组患者 TNF-α、IL-6 水平差异均有统计学意义（t=113.635，120.399，均 $P<0.05$）。

3　耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌毒力基因分布情况

本研究中 47 株肺炎克雷伯菌检出耐碳青霉烯类菌株 19 株，检出率 40.43%。19 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌，fimH、ecpC、fepA、pulD 毒力基因的携带率为 100%，17 株携带 ecpD 毒力基因（89.47%），15 株携带 fyuA 毒力基因（78.95%），14 株携带 ybtS 毒力基因（73.68%），13 株携带 irp1 毒力基因（68.42%），13 株携带 irp2 毒力基因（68.42%），12 株携带 mrkD 毒力基因（63.16%）。

4　急性脑梗死患者合并肺部感染的影响因素分析

4.1　急性脑梗死患者合并肺部感染的单因素分析

对比肺部感染组患者与未感染对照组患者临床资料，结果显示，年龄、吸烟史、住院时间、入院时 NIHSS 评分、既往肺部疾病史、是否伴糖尿病、吞咽困难、大面积脑梗死、侵入性操作、是否实施机械通气，两组患者差异均有统计学意义（$P<0.05$），性别、有无卒中史、是否伴高血压，两组患者差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

表 1　急性脑梗死患者合并肺部感染的单因素分析
Table 1　Univariate analysis of pulmonary infection in patients with acute cerebral infarction

相关因素 Factors		感染组 （n=168） Infection group	对照组 （n=80） Control group	χ^2	P 值
年龄（岁）	≤60	48	42	13.421	0.000
	>60	120	38		
性别	男	93	45	0.018	0.895
	女	75	35		
吸烟史	无	50	62	49.868	0.000
	有	118	18		
住院时间	≤3 周	67	47	7.769	0.005
	>3 周	101	33		
入院时 NIHSS 评分	≤14	86	78	51.888	0.000
	>14	82	2		
入院时意识障碍	否	66	73	59.405	0.000
	是	102	7		
有无卒中史	否	118	57	0.027	0.870
	是	50	23		
既往肺部疾病史	无	143	77	3.797	0.010
	有	25	3		
是否伴糖尿病	否	31	61	77.582	0.000
	是	137	19		
是否伴高血压	否	73	39	0.614	0.433
	是	95	41		
吞咽困难	否	83	71	35.644	0.000
	是	85	9		
大面积脑梗死	否	65	77	73.365	0.000
	是	103	3		
侵入性操作	无	41	59	54.838	0.000
	有	127	21		
是否实施机械通气	否	70	50	9.418	0.002
	是	98	30		

4.2　急性脑梗死患者合并肺部感染的多因素分析

以是否合并肺部感染为因变量,进行二元 Logistic 分析,结果显示,有吸烟史、入院时 NIHSS 评分＞14 分、入院时意识障碍、伴糖尿病、吞咽困难、大面积脑梗死、有侵入性操作是急性脑梗死患者合并肺部感染的危险因素(均 P＜0.05)。见表 2。

表 2　急性脑梗死患者合并肺部感染的多因素分析
Table 2　Multivariate analysis of pulmonary infection in patients with acute cerebral infarction

相关因素 Factors	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟史	1.855	0.905	4.200	0.040	6.390	(1.084～37.661)
入院时 NIHSS 评分	5.290	1.365	15.018	0.000	198.341	(13.660～2879.777)
入院时意识障碍	4.571	1.334	11.739	0.001	96.593	(7.071～1319.49)
是否伴糖尿病	4.065	1.248	10.607	0.001	58.257	(5.046～672.561)
吞咽困难	2.997	1.099	7.437	0.006	20.028	(2.323～172.644)
大面积脑梗死	5.925	1.432	17.118	0.000	374.329	(22.607～6198.2)
侵入性操作	2.303	0.974	5.587	0.018	10.000	(1.482～67.488)

讨　论

急性脑梗死患者由于中枢神经受损、颅内压升高,可导致神经源性肺水肿,全身缺氧后容易合并肺部感染,严重甚至可导致患者死亡[9]。同时,急性脑梗死患者机体免疫力降低,同时具有住院时间长、抢救时侵入性操作、吞咽困难、意识障碍等特点,因此合并肺部感染的发病率较高[10]。

本次研究共检出病原菌 168 株,其中,革兰阴性菌主要为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌,革兰阳性菌主要为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌,真菌主要为白假丝酵母菌。张淑琴等[11]研究发现,革兰阴性菌占 71.53%,主要以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌。与本次研究结果一致。急性脑梗死合并肺部感染患者病原菌主要为内源性条件致病菌,主要由于患者年龄偏大,机体免疫力下单,肺部功能受损更适合多种条件病原菌繁殖生长,同时长期药物治疗破坏患者机体微生态平衡,多种菌群发展受到不同程度的抑制。

通过对比急性脑梗死合并肺部感染患者与未感染对照组患者的细胞炎性因子水平,感染组患者的 TNF-α、IL-6 水平均高于对照组患者,对比差异具有统计学意义(P＜0.05)。与童文琴等[12]研究结果一致。IL-6 是具有多种生物活性细胞因子之一,具有诱导外周单核细胞分泌和激活作用,TNF-α 作为由活化巨噬细胞分泌的多功能细胞因子,参与机体炎症及免疫防御过程[13]。研究结果提示免疫功能低下患者更易并发肺部感染,临床可通过提升患者免疫力,降低感染的发生。

本次研究中 47 株肺炎克雷伯菌中,检出耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 19 株。19 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌均携带 fimH、ecpC、fepA、pulD 毒力基因,ecpD、fyuA、ybtS、irp1、irp2、mrkD 毒力基因的携带率均高于 60%。由于耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌携带大量毒力基因,使其能穿透和黏附于患者的各类腔道,同时形成生物膜对其进行保护。使其免受宿主的杀伤,促进菌落的形成和定植,导致宿主感染[14]。

本次研究通过对比肺部感染组患者与未感染对照组患者临床资料发现,年龄、吸烟史、住院时间、入院时 NIHSS 评分、既往肺部疾病史、是否伴糖尿病、吞咽困难、大面积脑梗死、侵入性操作、是否实施机械通气,两组患者对比差异具有统计学意义(P＜0.05)。进一步进行二元 Logistic 分析显示,有吸烟史、入院时 NIHSS 评分＞14 分、入院时意识障碍、伴糖尿病、吞咽困难、大面积脑梗死、有侵入性操作是急性脑梗死患者合并肺部感染的危险因素。与周鹏等[15]研究结果一致。

急性脑梗死合并肺部感染患者病原菌主要为革兰阴性菌,细胞炎性因子水平显著升高,多种危险因素可导致肺部感染。临床上应根据相关影响因素采取有效防御措施,降低感染的发生,一旦发生感染后,应针对患者病原菌培养结果,采用个性化用药方案,提高临床疗效。

【参考文献】

[1]　Lin Y Y，Guo S J，Quan H，et al. Donepezil improves gait performance in patients with an acute cerebral infarction：a prospective observational cohort study[J]. Curr Neurovasc Res，2020，17(3)：304-311.

[2]　Kao C N，Liu Y W. Acute cerebral infarction caused by atrial Thrombus originating from left upper pulmonary vein stump after left upper lobe trisegmentectomy[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg，2020，68(2)：206-207.

[3]　Chakir M，El Jamili M，Boudhar Z，et al. Simultaneous acute myocardial infarction，bilateral pulmonary embolism，and acute ischaemic cerebral stroke，a delayed complication in a patient with COVID-19 infection：case report[J]. Eur Heart J CaseRep，2021，5(6)：ytab218.

[4]　Liu Y X，Cao Q M，Ma B C. Pathogens distribution and drug resistance in patients with acute cerebral infarction complicated with diabetes and nosocomial pulmonary infection[J]. BMC Infect Dis，2019，19(1)：603.

[5]　Johnson P A，Novel understandings of host cell mechanisms involved in chronic lung infection：*Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrotic lung[J]. J Infect Public Health，2019，12(2)：242-246.

[6]　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.

[7]　单凯,贾冬梅,郭伟. 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，2015，24(12)：1346-1348.

combinant *Vaccinia virus* containing the *Lassa Virus* glycoproteins gene[J]. PNAS,1989,86(2):317-321.

[25] Auperin DD,Esposito JJ,Lange JV,et al. Construction of a recombinant *Vaccinia virus* expressing the *Lassa virus* glycoprotein gene and protection of guinea pigs from a lethal Lassa virus infection[J]. Virus Res,1988,9(2):233-248.

[26] Cross RW,Woolsey C,Prasad AN,et al. A recombinant VSV-vectored vaccine rapidly protects nonhuman primates against heterologous lethal lassa fever[J]. Cell Rep,2022,40:111094.

[27] Mebatsion T,Schnell M,Cox JH,et al. Highly stable expression of a foreign gene from *Rabies virus* vectors[J]. PNAS,1996,93(14):7310-7314.

[28] Nakagawa K,Ito N,Masatani T,et al. Generation of a live rabies vaccine strain attenuated by multiple mutations and evaluation of its safety and efficacy[J]. Vaccine,2012,30(19):3610-3617.

[29] Abreu-Mota T,Hagen KR,Cooper K,et al. Non-neutralizing antibodies elicited by recombinant lassa-rabies vaccine are critical for protection against lassa fever[J]. Nat Commun,2018,9:4223.

[30] Kurup D,Fischer CR,Scher G,et al. Tetravalent rabies-vectored filovirus and lassa fever vaccine induces long-term immunity in nonhuman primates[J]. J Infect Dis,2021,224(5):995-1004.

[31] Tatsis N,Ertl HC. *Adenoviruses* as vaccine vectors[J]. Mol Ther,2004,10(4):616-629.

[32] Souza APD,Haut L,Sandoval AR,et al. Recombinant viruses as vaccines against viral diseases[J]. Braz J Med Bio Res,2005,38(3):509-522.

[33] Dicks MDJ,Spencer AJ,Edwards NJ,et al. A novel *Chimpanzee adenovirus* vector with low human seroprevalence:improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity[J]. PloS One,2012,7(7):e40385.

[34] Maruyama J,Mateer EJ,Manning JTG,et al. Adenoviral vector-based vaccine is fully protective against lethal lassa fever challenge in Hartley guinea pigs[J]. Vaccine,2019,9:030.

[35] Wang MR,Li RH,Li YH,et al. Construction and immunological evaluation of an adenoviral vector-based vaccine candidate for lassa fever[J]. Viruses,2021,13:484.

[36] Fischer RJ,Purushotham JN,van Doremalen N,et al. ChAd0x1-vectored lasa fever vaccine elicits a robust cellular and humoral immune response and protects guinea pigs against lethal *Lassa virus* challenge[J]. NPJ Vaccine,2021,6:32.

[37] Lukashevich IS. Generation of reassortants between African Arenaviruses[J]. Virol,1992,188(3):600-605.

[38] Lukashevich IS,Vasiuchkov AD,Stelmakh TA,et al. The isolation and characteristics of reassortants between the *Lassa and Mopeia arenaviruses*[J]. Vopr Virusol,1991,36(2):146-150.

[39] Moshkoff DA,Salvato MS,Lukashevich IS,et al. Molecular characterization of a reassortants virus derived from *Lassa and Mopeia viruses*[J]. Virus Genes,2007,34(1):169-176.

[40] Johnson DM,Gubitt B,Pfeffer TL,et al. *Lassa virus* vaccine candidate ML29 generates truncated viral RNAs which contribute to interfering activity and attenuation[J]. Viruses,2021,13:214.

[41] Lukashevich IS,Patterson J,Carrion R,et al. A live attenuated vaccine for lassa fever made by reassortment of *Lassa and Mopeia virus*[J]. J Virol,2005,79(22):13934-13942.

[42] Rayner JO,Dryga SA,Kamrud KI. *Alphavirus* vectors and vaccination[J]. Rev Med Virol,2002,12(5):279-296.

[43] Wang M,Jokinen J,Tretyakova I,et al. *Alphavirus* vector-based replication particles expressing multivalent cross-protective *Lassa virus* glycoprotein[J]. Vaccine,2017,12:46.

[44] Ailor E,Betenbaugh MJ. Modifying secretion and post-translational processing in insect cells[J]. Curr Opin Biotech,1999,10(2):142-145.

[45] Dai X,Hajqs JP,Joosten NN,et al. Isolation of a *Spodoptera exigua baculovirus* recombinant with a 10. 6kbp genome deletion that retains biological activity[J]. J Gen Virol,2000,81(10):2545-2554.

[46] Hummel KB,Martin ML,Auperin DP. *Baculovirus* expression of the glycoprotein gene of *Lassa virus* and characterization of the recombinant protein[J]. Virus Res,1992,25(1):79-90.

[47] Schodel F. Recombinant avirulent *Salmonellae* as oral vaccine carriers[J]. Infection,1992,20(1):1-8.

[48] Darji A,Zurlage S,Garbe AI,et al. Oral delivery of DNA vaccines using attenuated *Salmonella typhimurium* as carrier[J]. FEMS Immunol Med Microbiol,2000,27(4):341-349.

[49] Djavani M,Yin CL,Xia L,et al. Murine immune responses to mucosally delivered *Salmonella* expressing *Lassa fever virus* nucleoprotein[J]. Vaccine,2000,18(9):1543-1554.

[50] Djavani M,Yin CL,Lukashevich IS,et al. Mucosal immunization with *Salmonella typhimurium* expressing Lassa virus nucleocapsid protein cross-protects mice from lethal challenge with *Lymphocytic choriomeningitis virus*[J]. J Hum Virol,2001,4(2):103-108.

[8] Russo TA,Olson R,Fang CT,et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *Klebsiella pneumonia*[J]. J Clin Microbiol,2018,56(9):1-12.

[9] 刘焕，田海娃，李国会，等. 老年脑梗死并发肺部感染病原菌耐药性与影响因素[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(3):44-47.

[10] Bao Y,Li X,Wang K,et al. Central retinal artery occlusion and cerebral infarction associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in children[J]. BMC Pediatr,2019,16(1):210.

[11] 张淑琴，杨卫萍，殷燕. 387 例急性脑梗死合并肺部感染患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(11):1272-1275.

[12] 童文琴，余华彬，郑溢声，等. 急性脑梗死肺部感染患者外周血细胞因子变化及其与预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(21):3229-3233.

[13] Zhang W T,Niu J Y,He C. Associations of OSAHS complicated by cerebral infarction with intestinal flora,inflammatory factors,homocysteine and adiponectin expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(24):12993-12999.

[14] 谢强，徐添天，谢瑞玉，等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌毒力基因型及分子流行病学研究[J]. 热带医学杂志,2023,23(3):327-330.

[15] 周鹏，赵亚敏，李红金，等. 急性脑梗死患者合并肺部感染的影响因素分析及对预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(2):212-214.