

# 缺血性脑卒中后免疫反应与肺部感染之间相互作用的研究进展

简志宏 王雷 金桐 古丽娟 熊晓星

【中图分类号】 R743    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2016)05-0386-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.024

缺血性脑卒中是病死率和致残率较高的中枢神经系统疾病之一。脑卒中后局部及全身免疫系统的改变对脑卒中患者预后的影响日渐受到重视。脑卒中后存在免疫激活和免疫抑制,炎症反应可以清除坏死组织,但过度的炎症反应会导致继发性损伤;免疫抑制可能具有神经保护作用,但增加了感染的机会<sup>[1]</sup>。Prass等<sup>[2]</sup>认为脑卒中诱导的免疫抑制综合征(stroke-induced immunodeficiency syndrome, SIDS)是指脑卒中发生后激活交感肾上腺髓质系统,导致快速持久的细胞免疫功能抑制。交感神经系统过度兴奋所致 SIDS,在脑卒中后肺部感染的发生中发挥着重要作用。本研究的

目的是探讨缺血性脑卒中后交感神经系统兴奋和肺部感染之间的关系。

## 1 缺血性脑卒中患者的免疫反应

缺血性脑卒中是由脑组织局部血流量的短暂或永久减少所引起的一个复杂变化过程,该过程包括神经递质的释放和免疫系统的激活。近来,参与脑损伤的发病机制和大脑修复机制(即神经可塑性)的炎症机制受到了广泛的关注<sup>[3]</sup>。多项证据显示,炎症反应的程度与脑卒中病灶大小和严重程度有关,从而影响患者预后。脑卒中后免疫系统的应答是双相的,早期的免疫激活可以持续24 h,随后是全身性的免疫抑制,即所谓的大脑相关的免疫抑制<sup>[4]</sup>。

大脑的巨噬细胞-小胶质细胞在脑缺血发作的几分钟之

基金项目:国家自然科学基金(项目编号为:81571147)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经外科2科[简志宏  
王雷 金桐 古丽娟 熊晓星(通信作者)]

- [20] Karadağ YS, Karadağ O, Çiçekli E, et al. Severity of carpal tunnel syndrome assessed with high frequency ultrasonography [J]. Rheumatol Int, 2010, 30(6): 761-765.
- [21] Cutts S. Cubital tunnel syndrome [J]. Postgrad Med J, 2007, 83(975): 28-31.
- [22] Assmus H AG, Cubital T, other. Rarer nerve compression syndromes [J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(1/2): 14-25.
- [23] Robertson C, Saratsiotis J. A review of compressive ulnar neuropathy at the elbow [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2005, 28(5): 345.
- [24] Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review [J]. Muscle Nerve, 2011, 43(5): 627-635.
- [25] Omejec G, Podnar S. Normative values for short-segment nerve conduction studies and ultrasonography of the ulnar nerve at the elbow [J]. Muscle Nerve, 2015, 51(3): 370-377.
- [26] Simon NG, Ralph JW, Poncelet AN, et al. A comparison of ultrasonographic and electrophysiologic 'inching' in ulnar neuropathy at the elbow [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(2): 391-398.
- [27] Ellegaard HR, Fuglsang-Frederiksen A, Hess A, et al. High-resolution ultrasound in ulnar neuropathy at the elbow: A prospective study [J]. Muscle Nerve, 2015, 52(5): 759-766.
- [28] Garg R, Singh Arora K, Bansal N, et al. Footdrop in the farmers in Punjab: a retrospective electrodiagnostic study [J]. J Clin Diagn Res, 2012, 6(10): 1653-1657.
- [29] Tsur A. Common peroneal neuropathy in patients after first-time stroke [J]. Isr Med Assoc J, 2007, 9(12): 866-869.
- [30] Prasad AR, Steck JK, Dellon AL. Zone of traction injury of the common peroneal nerve [J]. Ann Plast Surg, 2007, 59(3): 302-306.
- [31] Masakado Y, Kawakami M, Suzuki K, et al. Clinical neurophysiology in the diagnosis of peroneal nerve palsy [J]. Keio J Med, 2008, 57(2): 84-89.
- [32] Spinner RJ, Atkinson JL, Tiel RL. Peroneal intraneural gangliona: the importance of the articular branch. A unifying theory [J]. J Neurosurg, 2003, 99(2): 330-343.
- [33] Kang PB, Preston DC, Raynor EM. Involvement of superficial peroneal sensory nerve in common peroneal neuropathy [J]. Muscle Nerve, 2005, 31(6): 725-729.
- [34] Visser LH, Hens V, Soethout M, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in common fibular neuropathy at the fibular head [J]. Muscle Nerve, 2013, 48(2): 171-178.
- [35] Tsukamoto H, Granata G, Coraci D, et al. Ultrasound and neurophysiological correlation in common fibular nerve conduction block at fibular head [J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(7): 1491-1495.
- [36] Kanaan N, Sawaya RA. Carpal tunnel syndrome: modern diagnostic and management techniques [J]. Br J Gen Pract, 2001, 51(465): 311-314.
- [37] Kerasnoudis A, Pitarokoli K, Behrendt V, et al. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. J Neuroimaging, 2015, 25(2): 207-216.

内被激活,他们产生大量的促炎介质,包括活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ <sup>[5]</sup>,这些介质进一步加剧了组织损伤。小胶质细胞在血-脑屏障通透性的增加以及初期循环白细胞浸润进入脑组织的过程中起着重要作用<sup>[6]</sup>。与小胶质细胞的快速反应相比,血源性的白细胞通常要延迟数小时到数天才聚集到脑组织中。第一批浸润到缺血脑组织的白细胞是中性粒细胞,其在局灶性脑缺血后 30 min 至几小时入脑,高峰期持续 24~72 h,而后迅速下降<sup>[7]</sup>。究其原因可能是由于交感神经系统激活后诱导脾脏收缩和缺血性脑卒中后血脑屏障破坏,促进它们向受损脑组织的迁移。然而,中性粒细胞在缺血性脑卒中发病过程中的确切作用及机制仍远未阐明。T 淋巴细胞是炎症反应持续进展的重要环节,并在缺血脑组织再灌注几小时内不断聚集<sup>[8]</sup>。T 细胞可能通过几个潜在的机制导致脑损伤,即辅助性 T 细胞(Helper T cell, TH)和细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T cell, TC)释放的细胞因子和趋化因子(如 IL-12、IL-17 和 IL-23)可能会加剧脑卒中后的炎症反应并使梗死面积增大<sup>[9]</sup>。此外,这些细胞因子和趋化因子可能会促使血管细胞粘附分子表达增加,并吸引其他免疫细胞进入脑组织引起广泛的细胞凋亡<sup>[10]</sup>。TC 细胞通过细胞毒素的释放或 Fas 受体的激活直接诱导细胞坏死和凋亡<sup>[11]</sup>。因此,T 细胞被认为是脑卒中后脑组织中促炎症细胞因子的主要来源。Offiner 等<sup>[12]</sup>研究显示,与对照组小鼠相比,脑卒中后 6 h 和 22 h,试验组小鼠脾脏分泌的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6,单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和 IL-2 显著增加,而且这些动物在脑卒中 6 h 后脾脏细胞高表达趋化因子和趋化因子受体(CCR),包括巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2),CCR2,CCR7 和 CCR8;22 h 高表达 MIP-2,IFN- $\gamma$  诱导的蛋白 10(IP-10),CCR1 和 CCR2。

在脑缺血患者中 T、B 和自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞在循环系统中的数量迅速减少,这可能是一种脑组织减轻局部炎症反应的内源性保护机制<sup>[10]</sup>。机体在脑卒中后 12 h 内就开始出现全身性的免疫抑制并持续达数周之久<sup>[2]</sup>,此机制可能是由于 SNS 和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary axis, HPA)亢进所致<sup>[13]</sup>。脑卒中相关的 SNS 激活分别通过  $\beta$ 2 肾上腺素受体( $\beta$ 2 adrenoceptor,  $\beta$ 2-AR)和  $\beta$ 3 肾上腺素受体( $\beta$ 3 adrenoceptor,  $\beta$ 3-AR)信号通路,促使调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)在骨髓中活化并进入循环系统<sup>[14]</sup>,Tregs 介导的免疫抑制和细菌感染的易感性增加,均是由吞噬细胞活化不足,分泌 IFN- $\gamma$  缺乏所致<sup>[14]</sup>。

缺血性脑卒中后 72 h 内的细胞免疫抑制(如淋巴细胞和单核细胞的失活,Th1 向 Th2 型细胞因子的转化等)与自发的菌血症和肺部感染有关<sup>[2]</sup>。Prass 等<sup>[2]</sup>的研究表明,IFN- $\gamma$  分泌减少,NK 细胞和 T 细胞应答受损是脑卒中时防御细菌失败的关键因素。另外一些动物实验显示,当 IL-1 $\beta$  进入脑

细胞后由内毒素刺激引起的全血细胞释放 IL-10 减少,该结果是由 HPA 和交感-肾上腺髓质轴激活引起的。Wong 等<sup>[15]</sup>报道在实验性动物缺血性脑卒中后去神经支配的肝脏内 iNK T 细胞的功能改变,由分泌 IFN- $\gamma$  转变为分泌 IL-10,引起全身性免疫抑制。通过  $\beta$  受体阻滞剂普萘洛尔阻断肾上腺素能神经末梢可增强免疫反应,此过程是由于 NK T 细胞过度分泌 IFN- $\gamma$  所致;相反地向肝脏注射去甲肾上腺素能减弱 NK T 细胞的功能,进而抑制全身免疫机制<sup>[15]</sup>。

## 2 缺血性脑卒中患者免疫反应与肺部感染

脑卒中后急性免疫应激在急性脑损伤中发挥主要作用<sup>[3]</sup>,随后免疫抑制增加了脑卒中后感染特别是肺部感染的风险,而感染是影响脑卒中患者恢复的 1 个重要因素。

### 2.1 急性脑损伤所致的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)

急性肺损伤(ALI)是以低氧血症、非心源性肺水肿、低肺顺应性和广泛的毛细血管渗漏为特点的特异性弥漫性肺损害<sup>[16]</sup>。业已证实大约三分之一的急性脑损伤患者会出现 ALI,合并 ALI 的患者预后更差。ALI 的发病机制包括神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)、中性粒细胞的激活、炎症介质的释放、肺泡/毛细血管屏障破坏、凝血系统的活化、表面活性剂的消耗以及感染<sup>[14]</sup>。脑损伤可能通过增加肺部受到后续有害机制损伤的易感性或缺血再灌注损伤,从而增加呼吸衰竭的风险<sup>[17]</sup>。

神经源性肺水肿(NPE)是一个公认的中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤的并发症<sup>[18]</sup>。NPE 可能的机制包括严重颅脑损伤后大量神经系统放电引起肺泡/毛细血管屏障受损、蛋白质丰富的水肿液在肺泡内积聚、出血和肺不张。据推测,中枢神经系统损伤后大量的交感神经系统放电直接通过  $\alpha$ -AR 和  $\beta$ -AR 影响肺部血管床,导致肺微静脉血管收缩和/或内皮细胞损伤。该理论称为“肺微静脉肾上腺素过敏”理论,可以解释神经系统对肺血管内皮细胞的直接影响,而不需通过血流动力学变化介导<sup>[18]</sup>。

越来越多的证据表明全身炎症反应在颅脑创伤或蛛网膜下腔出血后肺通气功能障碍的进展中起重要作用<sup>[19]</sup>。由交感神经系统发出的神经刺激可以在肺部引起一连串的反应,包括内皮细胞功能障碍以及中性粒细胞和细胞因子释放的全身性炎症反应<sup>[20]</sup>。脑出血使脑组织和肺部细胞内粘附分子的表达增加,导致中性粒细胞逐渐聚集到肺间质和肺泡腔并引起肺泡结构破坏<sup>[20]</sup>。此外,实验证实儿茶酚胺可激活巨噬细胞中的 NF- $\kappa$ B,并促使肺部炎症细胞因子(IL-6, TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ )以剂量依赖的方式分泌。经由  $\alpha$ 2-ARs 的吞噬细胞应答的上调促进了急性炎症反应的进展<sup>[21]</sup>。

在大鼠实验中由严重脑损伤引起的 NPE 以促炎症细胞因子的分泌为特征,更重要的是支气管肺泡灌洗液中 IL-6 和免疫细胞的聚集<sup>[22-23]</sup>。有研究表明,输注去甲肾上腺素能增强促炎症细胞因子如 IL-6、IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  在肺组织和支

气管肺泡灌洗液中的表达<sup>[24]</sup>。儿茶酚胺增多促使肺部巨噬细胞通过  $\beta_2$ -ARs 途径分泌 IL-6, 进而导致机体呈现高凝状态。Avlonitis 等<sup>[22]</sup>研究表明,  $\alpha$  肾上腺素拮抗剂能减少全身炎症反应、维护毛细血管肺泡细胞膜的完整性, 进而预防炎症性肺损伤。由此表明 SNS 激活引起儿茶酚胺分泌增加, 通过  $\alpha$ -ARs 和  $\beta$ -ARs 信号通路来促进肺局部炎症反应, 导致毛细血管肺泡膜完整性的损害。

## 2.2 缺血性脑卒中后免疫抑制与肺部感染

据统计, 缺血性脑卒中患者发病后第1 d 出现肺部和尿路感染的概率高达三分之一<sup>[25-26]</sup>。一项关于急性缺血性脑卒中患者的调查显示, 合并肺部感染患者的30 d 病死率为27%, 而无严重呼吸道感染的病死率仅为4% ( $P < 0.001$ )<sup>[27]</sup>。吞咽困难是1个公认的缺血性脑卒中后肺部感染的危险因素, 也是一项临床上需鼻饲管进食的常见指征, 有人预测通过改善吞咽困难可以预防脑卒中后肺部感染, 然而实际效果有限<sup>[28]</sup>。因此, 有必要重新识别引起呼吸道损伤的机制, 这其中就包括脑卒中相关的全身系统免疫反应<sup>[26]</sup>。有研究证实阻断  $\beta$ -ARs 能够预防肺部感染, 提示交感神经系统兴奋引起的免疫抑制, 且这与吸入相关性肺部感染的发生相关<sup>[29]</sup>。

近来, 多项实验和临床研究试图解释脑卒中后肺部感染和交感神经系统兴奋引起的免疫抑制之间的关系<sup>[30-33]</sup>。程明霞等<sup>[24]</sup>对636例脑卒中患者进行分析发现, 感染组患者入院时T淋巴细胞计数低于对照组, 其表达的CD3、CD4均较对照组低, 并有显著差异, 说明脑卒中患者免疫功能下降, 对细菌的易感性增加。缺血性脑卒中使交感神经系统兴奋和儿茶酚胺分泌增加<sup>[29, 34]</sup>。一级(骨髓和胸腺)和二级(脾脏和淋巴结)淋巴器官主要被植物神经所支配, 这些植物神经主要是交感神经。交感神经系统的主要神经递质—去甲肾上腺素被释放到淋巴组织中, 可以调节免疫细胞的功能<sup>[35]</sup>。有研究认为, 脑卒中相关的交感神经系统兴奋能引起淋巴细胞减少, 单核细胞功能受损, 使Th1向Th2型细胞因子转化, 促进淋巴细胞凋亡<sup>[36]</sup>。实验性脑卒中诱导的免疫功能抑制是通过HPA和SNS起作用的, 其中SNS起着关键性作用。研究显示通过 $\beta$ 受体阻滞剂抑制外周交感神经系统的兴奋性, 可以减轻免疫抑制<sup>[2]</sup>。

## 2.3 肺部感染与自身免疫反应

缺血性脑卒中后免疫抑制可以防止针对自身的适应性免疫应答。缺血性脑卒中后由于血脑屏障的破坏, 淋巴细胞浸润到缺血脑组织, 进而与各种中枢神经系统抗原接触, 这些抗原包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。另外, 试验中还观察到一些抗原表达增加, 如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP), 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE), S-100和神经胶质纤维酸性蛋白(gli-fibrillary acidic protein, GFAP)。周围免疫系统可以识别这些因子, 并有研究证实脑卒中发病几天内在颈部淋巴结有抗原递呈过程<sup>[37]</sup>。

关于严重缺血性脑卒中患者的研究显示, 如果没有合并感染, Th1细胞较少对MBP做出应答。脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可以增加Th1细胞对MBP应答的趋势, 且脂多糖是缺血性脑卒中后诱导全身炎症反应的介质<sup>[38]</sup>。在人体中缺血性脑卒中后的前15 d 肺部感染增加了Th1细胞对MBP和GFAP应答的机会<sup>[39]</sup>。对MBP较强的应答以及对GFAP较低程度的应答与患者的不良预后相关<sup>[40]</sup>。Planas的研究证实颈部淋巴结对脑源性抗原的反应增强与预后不良相关<sup>[37]</sup>。主要由革兰氏阳性细菌引起的肺部感染与Th1细胞反应相关, 也与缺血性脑卒中后致死结果一致。与此相反, 主要由革兰氏阴性细菌引起的尿路感染并不引起Th1细胞反应, 患者预后也相对较好<sup>[38]</sup>。尽管由于免疫抑制, 不管是在外周淋巴器官或是在脑组织中肺部感染仍能引发足够强的针对脑源性抗原的免疫反应<sup>[39]</sup>。

## 3 结束语

目前的证据表明, 免疫-交感神经系统交互作用理论对于理解缺血性脑卒中后动态内环境的变化起着关键作用。在此交互作用过程中肺部不仅受到严重影响, 也在主动参与这一过程。最初的交感神经系统兴奋直接影响肺部(第1次打击), 接着免疫抑制间接地使肺部更容易受到感染(第2次打击)。免疫抑制使免疫应答从Th1细胞转向Th2细胞, 保护脑组织免受适应性免疫反应的损害。但肺部感染能够抑制这种转变, 并重新启动Th1细胞针对中枢神经系统抗原的自身免疫反应。

本研究总结了当前关于免疫-交感神经系统交互作用的研究进展, 并强调在此过程中肺部和脑组织的相互影响。在将来的研究中只有将神经和免疫的交互作用作为一个系统, 才能更好地阐明缺血性脑卒中与其他机体系统的关系。

## 参 考 文 献

- [1] 李立, 吴世政, 张淑坤. 缺血性脑卒中后相关免疫学研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 219-221.
- [2] Prass K, Meisel C, Höflich C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation[J]. J Exp Med, 2003, 198(5): 725-736.
- [3] Famakin BM. The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: a focused review[J]. Aging Dis, 2014, 5(5): 307-326.
- [4] Chang LL, Chen YT, Li J, et al. Cocaine and amphetamine-regulated transcript modulates peripheral immunity and protects against brain injury in experimental stroke[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(2): 260-269.
- [5] Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: activation and their significance in the central nervous system[J]. J Biochem, 2001, 130(2): 169-175.
- [6] Pun PB, Lu J, Mochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction[J]. Free Radic Res, 2009, 43(4): 348-364.
- [7] Cuenca-Lopez MD, Brea D, Galindo MF, et al. Inflammatory re-

- sponse during ischaemic processes; adhesion molecules and immunomodulation[J]. *Rev Neurol*,2010,51(1):30-40.
- [8] Seifert HA, Pennypacker KR. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury [J]. *Transl Stroke Res*, 2014,5(5):543-553.
- [9] Konoeda F, Shichita T, Yoshida H, et al. Therapeutic effect of IL-12/23 and their signaling pathway blockade on brain ischemia model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,402(3):500-506.
- [10] Brait VH, Arumugam TV, Drummond GR. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*,2012,32(4):598-611.
- [11] Brait VH, Jackman KA, Walduck AK, et al. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived superoxide[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*,2010,30(7):1306-1317.
- [12] Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*,2006,26(5):654-665.
- [13] Mracsko E, Liesz A, Karcher S, et al. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke[J]. *Brain Behav Immun*,2014,41:200-209.
- [14] Wang JP, Yu L, Jiang C, et al. Cerebral ischemia increases bone marrow CD4(+) CD25(+) FoxP3(+) regulatory T cells in mice via signals from sympathetic nervous system[J]. *Brain Behav Immun*,2015,43:172-183.
- [15] Wong CH, Jenne CN, Lee WY, et al. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke[J]. *Science*,2011,334(652):101-105.
- [16] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson B, et al. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition[J]. *JAMA*,2012,307(23):2526-2533.
- [17] López-Aguilar J, Villagr A, Bernab F, et al. Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury[J]. *Crit Care Med*,2005,33(5):1077-1083.
- [18] Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema[J]. *Critical Care*,2012,16(2):212.
- [19] Cobelens PM, Tiebosch IA, Dijkhuizen RM, et al. Interferon-beta attenuates lung inflammation following experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Critical Care*,2010,14(4):R157.
- [20] Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model[J]. *Neurocrit Care*,2009,11(3):417-426.
- [21] Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, et al. Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response[J]. *PLoS One*,2009,4(2):e4414.
- [22] Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, et al. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor[J]. *American Journal of Transplantation*,2005,5(4):684-693.
- [23] Sammani S, Park KS, Zaidi SR, et al. A sphingosine 1-phosphate 1 receptor agonist modulates brain death-induced neurogenic pulmonary injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2011,45(5):1022-1027.
- [24] 程明霞,蒋坤,蔡静,等. 脑卒中患者免疫功能与医院感染的调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2014,24(8):1926-1930.
- [25] Ostroumova OD, Bondarets OV. Secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular complications after ischemic stroke[J]. *Kardiologia*,2014,54(5):80-87.
- [26] Lord AS, Langefeld CD, Sekar P, et al. Infection after intracerebral hemorrhage: risk factors and association with outcomes in the ethnic/racial variations of intracerebral hemorrhage study[J]. *Stroke*,2014,45(12):3535-3542.
- [27] Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke [J]. *Neurology*,2003,60(4):620-625.
- [28] Warusevitane A, Karunatilake D, Sim J, et al. Safety and effect of metoclopramide to prevent pneumonia in patients with stroke fed via nasogastric tubes trial[J]. *Stroke*,2015,46(2):454-460.
- [29] Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013,35(5):430-443.
- [30] Yan FL, Zhang JH. Role of the sympathetic nervous system and spleen in experimental Stroke-Induced immunodepression [J]. *Medical Science Monitor*,2014,20:2489-2496.
- [31] Klehmet J, Harms H, Richter M, et al. STROKE-INDUCED IMMUNODEPRESSION AND POST-STROKE INFECTIONS: LESSONS FROM THE PREVENTIVE ANTIBACTERIAL THERAPY IN STROKE TRIAL[J]. *Neuroscience*, 2009,158(3):1184-1193.
- [32] Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression [J]. *Stroke*,2007,38(3):1097-1103.
- [33] Jin R, Zhu XL, Liu L, et al. Simvastatin attenuates stroke-induced splenic atrophy and lung susceptibility to spontaneous bacterial infection in mice[J]. *Stroke*,2013,44(4):1135.
- [34] Prass K, Braun JS, Dirnagl U, et al. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia[J]. *Stroke*,2006,37(10):2607-2612.
- [35] Xu FF, Huang Y, Wang XQ, et al. Modulation of immune function by glutamatergic neurons in the cerebellar interposed nucleus via hypothalamic and sympathetic pathways[J]. *Brain Behav Immun*,2014,38:263-271.
- [36] Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, et al. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression[J]. *European Journal of Neurology*,2013,20(1):153-159.
- [37] Planas AM, Gomez-Choco M, Urra X, et al. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke[J]. *J Immunol*,2012,188(5):2156-2163.
- [38] Zierath D, Thullberg M, Hadwin J, et al. CNS immune responses following experimental stroke[J]. *Neurocrit Care*,2010,12(2):274-284.
- [39] Becker KJ, Kalil AJ, Tanzi P, et al. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome[J]. *Stroke*,2011,42(10):U133-2763.
- [40] Tanzi P, Cain K, Kalil A, et al. Post-Stroke infection: a role for IL-1ra? [J]. *Neurocrit Care*,2011,14(2):244-252.