

# 脑卒中相关性肺炎的研究进展

张洋洋 莫延红 张兆辉

【中图分类号】 R743.3 R563.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0259-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.031

最新研究表明全球脑卒中发病率虽下降缓慢,但病死率有大幅降低,而我国脑卒中发病率不降反升,病死率甚至超过心血管系统、恶性肿瘤等疾病,成为我国城乡居民死亡的首要原因<sup>[1-2]</sup>。其中脑卒中相关感染(stroke-associated infection, SAI)尤其是肺部感染是导致患者病死率升高的主要危险因素之一,这可能与导致脑卒中进展、恶化功能预后等有关<sup>[3]</sup>。本研究现主要就脑卒中相关肺部感染的危险因素、病理生理机制等方面的新进展做一综述。

## 1 基本情况

### 1.1 定义及诊断

截至目前,国际上对脑卒中相关肺部感染的定义及诊断尚未达成共识。2003 年 Hilker 等人首次提出脑卒中相关肺炎(stroke-associated pneumonia, SAP)的概念<sup>[4]</sup>。2010 年我国专家建议将 SAP 定义为原无明确肺部感染的脑卒中患者入院后发生于肺实质(含肺泡壁)的炎症<sup>[5]</sup>。2015 年 Craig J. Smith 等人把脑卒中发病 1 周内并发的下呼吸道感染定义为脑卒中相关肺炎,超过 1 周发生的诊断为医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)<sup>[6]</sup>。近年来多数临床研究以 48h(或 72h)为分界线,其中脑卒中患者入院后 48 h(或 72 h)以内发生的肺炎为早发型肺炎,以后发生的为晚发型肺炎,而后者医院获得可能性大。关于如何界定此时间节点仍需要未来大样本数据的支持。

我国专家共识诊断 SAP 主要分为病原学诊断及临床诊断两个方面,同时为尽可能提高准确性,推荐积极采用病原学诊断方法<sup>[5]</sup>。上呼吸道细菌定植、是否接受机械通气、气道分泌物或痰液采集方法等均会影响病原学培养阳性率。2015 年 Smith 等建议采用改良疾病预防控制中心(centers for Disease Control and Prevention, CDC)的肺炎诊断标准,其中要诊断下呼吸道感染的肺炎必须要有影像学证据,并依据胸部 X 线或 CT 是否具有典型肺部感染表现如斑片状或大片状浸润性病变分为确诊患者和疑诊患者,而当出现一些提示存在肺部感染的临床表现如发热、脓痰、白细胞增多或减少、低氧血症等,但同时影像学检查阴性,可考虑诊断为气管支气管炎<sup>[6]</sup>。总之,胸部影像学检查为诊断脑卒中后肺部感染不可或缺的一部分,同时由于脑卒中相关性肺炎发生的危险因素及发病机制决定其细菌培养结果与医院获得性肺炎有所不同,故病原学检查或许可为鉴别诊断 SAP 或 HAP

提供依据。

### 1.2 病原学特点及流行病学特征

国外大规模临床研究报道, SAP 发病率逐年上升,高达 30%~60%。多项临床研究均表明 SAP 最常见病原体依次为 G<sup>-</sup> 杆菌、G<sup>+</sup> 球菌及混合感染等,其中 G<sup>-</sup> 杆菌中以肺炎克雷伯菌居首位,而 G<sup>+</sup> 球菌中以金黄色葡萄球菌居多<sup>[7]</sup>。也有学者发现 SAP 病原谱中真菌感染率逐渐升高,尤其是白色念珠菌,推测可能与高龄脑卒中患者长期卧床及广谱抗生素的大量反复使用有关<sup>[8-9]</sup>。SAP 发生率升高的同时,病原菌的耐药性也普遍升高, Yan 等人研究发现大肠杆菌对头孢曲松和替卡西林的耐药率为 100%,铜绿假单胞菌对头孢曲松的耐药率为 100%,而金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素、苯唑西林和环丙沙星完全耐药<sup>[10]</sup>。老年脑卒中患者因其自身特点,合并 SAP 时多难控制,易进展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),显著增加病死率。因此,我们应高度重视 SAP 病原菌分布及耐药情况,在病原学培养结果出来之前更好地指导临床医生经验性用药。

## 2 危险因素

### 2.1 自身内在因素

2.1.1 年龄与性别 高龄患者常伴有生理性免疫力低下及吞咽功能减退,同时伴随多种危险因素,故一旦发病就更易并发 SAP。Colbert 等人发现在各个年龄段中女性脑卒中患者患肺部感染或败血症几率显著低于男性,这可能与雌激素产生的神经保护作用有关<sup>[11]</sup>。但一般而言,绝经期后女性雌激素水平与男性相差不大,故性别对脑卒中后感染发生率的影响机制仍需进一步研究。

2.1.2 脑卒中部位、类型及严重程度等 特定部位梗死如脑干或大面积梗死常合并意识障碍、吞咽进食受累等<sup>[12]</sup>,同时急性期应激状态出现负氮平衡,均会导致低蛋白血症、各种淋巴细胞计数、抗体及补体含量显著下降,同时影响细胞免疫和体液免疫,抵抗病原体入侵能力下降<sup>[13]</sup>。脑卒中类型如出血性脑卒中较缺血性脑卒中更易并发 SAP,而脑卒中严重程度也与 SAP 密切相关,研究表明 NIHSS 评分越高, SAP 发生率越高,这可能由于严重脑卒中多影响意识、吞咽及呼吸。

### 2.2 医源性因素

2.2.1 医疗操作 入住 NICU 的重症患者常需要接受气管插管、机械通气等侵入性治疗,呼吸道直接暴露在外环境中,黏膜屏障被破坏、纤毛运动及咽喉咳嗽反射受抑制,误吸

和感染风险显著升高<sup>[14]</sup>。有进食困难的患者需鼻饲置管进行肠内营养,影响胃食管下括约肌功能并升高胃内 pH 值,使口腔分泌物和胃内容物潴留,细菌定植、返流误吸风险相应增高。同样长期卧床患者需留置导尿也会增加泌尿道感染风险。这就突出了及时积极的采取护理干预措施对降低 SAP 发生率的重要性,如加强患者口腔卫生、强化呼吸道及消化道等基础护理、严格遵循无菌原则等。

**2.2.2 药物使用** 临床上通常应用抑酸剂如质子泵抑制剂来预防应激性溃疡或治疗消化道出血,但抑酸剂使用会改变胃肠道甚至是下呼吸道 pH 值,影响原有菌群平衡,并且特定条件下抑酸剂影响下括约肌功能,可能会增加胃肠道细菌向口咽部的逆行播散,从而导致肺部感染的发生<sup>[15]</sup>。另一种抑酸剂 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂与 SAP 发生的关系并未得到证实,故临床医生在充分评估风险与获益后或可酌情使用抑酸剂。同时脑出血或者大面积脑梗死等重症脑卒中患者使用甘露醇等脱水剂改善脑水肿、降低脑疝发生风险,但易造成呼吸道分泌物黏稠不易咳出。躁动不安者应用镇静剂会导致呼吸抑制、反射减弱、自主排痰能力减弱,镇静剂还会抑制胃肠蠕动,进一步增加 SAP 发生风险。

### 2.3 合并基础疾病

**2.3.1 肺部疾病** 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者粘液腺肥大、纤毛运动减退、杯状细胞增生、巨噬细胞吞噬功能降低削弱呼吸道屏障功能,清除细菌能力下降,易造成条件致病菌定植,增加 SAP 易感性<sup>[16]</sup>。长期慢阻肺病史最后发展为肺动脉高压、肺心病,肺出现慢性淤血水肿,抵抗外界病原体入侵能力减低。

**2.3.2 糖尿病** 糖尿病患者易发生 SAP 可能与以下机制有关:高血糖是细菌生长繁殖良好的培养基;糖尿病患者白细胞吞噬功能低下导致抵抗病原体入侵能力减弱;糖尿病常并发微血管结构及功能改变,促进异常血流、微循环停滞以及乳酸产生<sup>[17-18]</sup>。脑卒中急性期机体处于应激状态,容易出现血糖大幅波动,而血糖控制不佳会导致早期神经功能恶化。

**2.3.3 心脏疾病** 有研究表明心房颤动与 SAP 发生率呈正相关,这可能与房颤患者本身易形成血栓,脱落随血运行并同时累及前后循环,造成严重脑卒中有关。长期高血压以及脑卒中早期交感系统过度激活,释放儿茶酚胺,引起血压急剧升高,肺循环阻力增加,造成肺淤血水肿。同时慢性心功能不全易造成肺及胃肠道淤血,削弱双肺和胃肠道屏障,增加感染易感性。

随着对 SAP 危险因素研究的逐渐深入,学者们提出了一些预测量表,目前常用的有 A2DS2, AIS-APS, PAN-THERIS, ISAN 等,多项研究表明在预测准确性方面 AIS-APS 及 A2DS2 量表似乎优于 ISAN、PANTHERIS,具有更高的效度及临床应用价值<sup>[19-20]</sup>。除上述预测量表以外,一些血清学指标如降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)及 T 细胞亚群(CD4、CD8)等也可预测 SAP 发生风险<sup>[21-23]</sup>。因此,临床医师联合上述预测量表及相关指标可在一定程度上提高对 SAP 的认识及诊断准确度,及时采取相应处理措施,改善脑卒中预后。

## 3 病理生理机制

### 3.1 脑卒中中介的免疫缺陷综合征(SIDS)与 SAP

尽管重症脑卒中引起吞咽、误吸等是脑卒中相关性肺炎发生的重要危险因素,但近年来大量研究证实脑卒中中介的免疫缺陷综合征(stroke-induced immunodepression syndrome, SIDS)可能与脑卒中后 SAP 发生率居高不下密切相关<sup>[24-25]</sup>。主要与交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)以及副交感神经系统(parasympathetic nervous system, PNS)三条通路激活有关<sup>[24]</sup>。

Huan Wang 等在 MCAO 处理组小鼠血清中发现肾上腺素(metanephrine, MN)和去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)水平在 72h 内逐渐升高并达顶峰,证实脑卒中后交感-肾上腺髓质系统被激活,随后其水平虽然会下降但仍高于假手术组。使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)及去甲肾上腺素(norepinephrine, NA)联合处理 THP-1 细胞,模拟脑卒中后 SNS 激活,可抑制 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  等促炎因子分泌、单核细胞上 HLA-DR 的表达以及促进抗炎因子 IL-10 产生<sup>[26]</sup>,并进一步阐明上述改变可能通过  $\beta$ -arrestin2-IkBa-NF-kB 通路引起,使用非选择性  $\beta$  肾上腺素能受体拮抗剂-普萘洛尔可逆转上述改变。Deng 等还发现 cAMP-PKA-NF-kB 通路同样导致 NK-kB 下调,抑制促炎细胞因子基因转录<sup>[27]</sup>。儿茶酚胺还抑制 T 细胞上 CTLA-4 表达,影响 NK 细胞数量及活性,导致细胞凋亡、IFN- $\gamma$  生成减少。外周免疫器官脾脏接受交感节后纤维支配,脑卒中后 SNS 激活使边缘带(marginal zone, MZ)中的 B 细胞数量减少、捕获及提呈抗原能力减弱、IgM 抗体产生少,削弱体液免疫, SAP 易感性增加<sup>[28]</sup>。临床脑卒中患者中儿茶酚胺及其代谢产物水平高者并发感染率高。总之,脑卒中后 SNS 激活导致快速而持久的免疫功能抑制,使循环中淋巴细胞数量减少、功能活性下降及细胞因子水平改变,从而削弱对抗病原体能力,引起 SAP 发生,这与 Zuo 等人的研究结果一致<sup>[29]</sup>。

一直以来,胆碱能抗炎通路的激活可能是一种保护性负反馈机制,通过副交感传出纤维释放 Ach,与巨噬细胞等免疫细胞上的  $\alpha 7n$ -AChR 结合,抑制促炎因子的产生,限制在细菌感染等条件下炎症反应过度激活引起组织损伤等不良反应<sup>[30]</sup>。Lafargue 等在野生型及  $\alpha 7n$ -AChR 缺陷小鼠中构建脑卒中模型,并分别接种铜绿假单胞菌,发现后者肺组织损伤程度、细菌负荷及小鼠病死率明显低于前者<sup>[31]</sup>。Engel 等人在小鼠 MCAO 模型中发现心率变异性及压力反射敏感性增加,进一步证实脑卒中后副交感神经系统的激活,并通过分离提取小鼠肺组织中的巨噬细胞及肺泡上皮细胞,观察其分泌的 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子水平明显低于经过单侧迷走神经切断术处理的脑卒中小鼠<sup>[32]</sup>。这或许提示在脑卒中等急性中枢神经系统损伤条件下 PNS 激活可能不恰当的抑制肺脏局部抗菌第一道防线,增加急性 CNS 损伤后感染性并发症的易感性;同时有研究发现脑缺血后激活的 PNS 大量释放 Ach,与脑组织局部的小胶质细胞及外周血巨噬细

胞上的  $\alpha 7n$ -AChR 结合,通过  $\alpha 7n$ -AChR 介导的 NF- $\kappa$ B 通路抑制脑实质局部及全身炎症反应,影响 SAP 的发生发展。Qiang Liu 等还证明脑缺血后 PNS 的激活,通过 ACh- $\beta 2n$ -AChR-RUNX3 通路来导致维持 NK 细胞功能的重要转录因子 RUNX3 表达减少,引起 NK 细胞功能缺陷、IFN- $\gamma$  产生减少,抗感染能力减弱<sup>[24]</sup>。

Mracsko 等人发现激活的 HPA 轴分泌大量糖皮质激素、导致淋巴细胞减少,破坏促炎-抗炎介质平衡,降低机体免疫防御能力,增加 SAP 发生风险。泼尼松龙还可下调淋巴细胞上  $\beta 2$ -肾上腺素能受体表达,降低血清中儿茶酚胺水平<sup>[33]</sup>。Kumar 等人的临床研究还发现合并感染的脑卒中患者尿皮质醇水平更高<sup>[34]</sup>。有人发现相对于单一拮抗 SNS 或 HPA 轴,利用  $\beta$  受体阻滞剂及糖皮质激素受体拮抗剂的双重拮抗可防止脑卒中后脾脏、胸腺等免疫器官的萎缩及 NK 细胞死亡,这似乎提示脑卒中后 SNS 及 HPA 轴的同步激活是导致 SAP 发生的关键。但 HPA 轴导致 SIDS 的具体机制仍需进一步实验研究。

### 3.2 肠道菌群与 SAP

近年来,各国研究者广泛关注肠道菌群与人体疾病的关系,尤其是脑-肠轴等概念的提出充分证实了中枢神经系统与肠道之间密切的双向联系。肠道菌群可能通过增加体内三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)等代谢产物的水平,影响动脉粥样硬化斑块的形成及稳定性,进而参与缺血性脑卒中的发病。急性脑卒中后自主神经功能失调、应激性溃疡及长期卧床等因素导致患者便秘或腹泻,破坏肠道菌群平衡。Dragana Stanley 等采用在完全无菌(germ-free, GF)及无特定病原体(specific-pathogen-free, SPF)环境下培养的小鼠并使用微生物来源追踪技术证实,脑卒中后感染动物肺、脾等组织内检测到的病原体多来自肝脏和小肠等宿主自身器官,而非外源性微生物入侵,这或许进一步解释了为什么预防性抗生素治疗 SAP 无效<sup>[7]</sup>。

肠道黏膜受内源性的黏膜下或者肌间神经丛和外源性的自主神经纤维高度支配,控制着肠蠕动、分泌等功能。脑卒中后 SNS 激活导致回肠黏膜下神经元大量丢失,引起肠道通透性增加、损伤宿主及肠屏障抗菌能力,促进共生菌的迁移及播散至肠道外其他组织器官。同时在实验性脑卒中模型中可观察到急性脑缺血后肠道绒毛顶部上皮细胞坏死脱落,且坏死脱落的细胞数量随缺血时间延长而增多,逐渐暴露肠道固有层,这可能与过度分泌的儿茶酚胺引起肠黏膜血管过度收缩有关<sup>[35]</sup>。急性缺血期过度激活的 HPA 轴释放大皮质醇,引起肠内神经丛分泌肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),激活肥大细胞,降低肠道紧密连接蛋白的表达,导致肠黏膜上皮通透性增加、屏障完整性被破坏,促使肠道细菌移位。在肠道黏膜相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)尤其是肠道集合淋巴结(peyer patch)中 T、B 淋巴细胞数量显著减少。肠道菌群失调后肠道各种免疫细胞及其分泌的相关促炎、抗炎细胞因子比例失衡,尤其是调节性 T 细胞、Th1 与  $\gamma\delta$ T 细胞以及 IL-17 与 IFN- $\gamma$  等,进一步加速黏膜损伤,有害因子进入血液循环扩散至大脑,导致脑卒中后慢性炎症

状态及延迟恶化反应。急性缺血性脑卒中后肠黏膜屏障损伤是多种致病机制相互作用的结果,引起肠道菌群失衡、播散易位至包括肺脏在内的其他器官,导致脑卒中后感染,尤其是 SAP 的发生<sup>[36]</sup>。但目前关于肠道微生物菌群导致 SAP 发生的具体机制仍不清楚,故基于保护脑卒中后肠道屏障的完整性、恢复肠道菌群稳态等措施来防治 SAP 仍需要进一步证据证明。

## 4 预防与治疗

我国 2010 年专家共识指出诸多方法均有助于预防 SAP,多为针对相关危险因素而采取的相应对症处理措施。其中重点强调脑卒中急性期进行吞咽功能的早期评估、筛查及康复可减少 SAP 发生,同时有研究指出延迟评估吞咽功能会增加 SAP 发生风险,延迟 1 d,风险增加约 1%<sup>[37]</sup>。脑卒中相关性肺炎的治疗措施主要包括以下几个方面:

### 4.1 预防性抗生素治疗(preventive antibiotic therapy, PAT)

动物实验表明 PAT 可降低脑卒中后肺部感染发生率甚至改善预后,但 STROKE-INF 及 PASS 两项大型临床研究结果认为预防性抗生素并不能显著降低 SAP 发生率、病死率或者改善神经功能缺损,这与 Liu 等人的 Meta 分析结果一致<sup>[38-40]</sup>。Dannielle Zierath 等人还发现氟喹诺酮类抗生素会恶化实验脑卒中动物的预后,这可能与脑组织缺血缺氧影响外流机制,梗死周围区域药物浓度升高,从而增加抗生素的 CNS 毒性有关<sup>[41]</sup>。同时多项实验表明氟喹诺酮类抗生素可抑制单核细胞释放 TNF- $\alpha$ 、升高 IL-10,影响脑卒中后免疫,间接恶化脑卒中预后。但也有研究证实头孢曲松、米诺环素等可改善实验性脑卒中预后。因此,对于临床医生而言,不恰当的抗生素治疗或许会恶化脑卒中,必要时应更加谨慎地选择抗生素类型。此外, PAT 还会产生一些不良反应,诸如多重耐药菌产生、肠屏障通透性增加导致菌群易位等。因此,目前各国指南和专家共识均未推荐脑卒中后预防性应用抗生素。我国专家共识建议初始经验性抗生素治疗应覆盖常见病原菌,并根据严重程度、危险因素等进行个体化选择,同时积极进行病原学培养以行针对性治疗。

### 4.2 免疫调节治疗

在脑卒中动物模型中使用  $\beta$  受体阻滞剂-普萘洛尔阻断 SNS 以及糖皮质激素受体拮抗剂-米非司酮阻断 HPA 轴,可减少梗死体积、促进感染恢复并改善长期预后。Odilo Engel 等人通过切断迷走神经或使用  $\alpha 7n$ -AChR 缺陷小鼠,模拟抑制胆碱能通路,发现可逆转双肺局部受影响的免疫反应,并预防 SAP 发生<sup>[32]</sup>。一些免疫调节剂的药物研究已经进行到二期或三期临床试验如 IL-1 受体拮抗剂、多奈哌齐、环孢菌素 A、那他珠单抗等,可防止 Th1 向 Th2 转变(或诱导 Th2 转变为 Th1)。同时 Sykora 等人进行的一项大型非随机对照研究证明  $\beta$  受体阻滞剂可降低医院获得性肺炎发病率及脑卒中病死率<sup>[42]</sup>。同样有研究发现  $\beta$  受体阻滞剂虽可显著降低尿路感染的发生,但却并不会降低 SAP 发生风险。但脑卒中后血脑屏障破坏,特异性抗原暴露引起血液循环中诸多免疫细胞及细胞因子迁移至中枢神经系统,引起急性期

组织损伤及慢性期组织修复,因此有人认为脑卒中后适当的免疫抑制或可减轻组织损伤等潜在不良反应。故基于神经-免疫-内分泌网络的免疫调节治疗策略必须考虑维持逆转 SIDS 与保留其神经保护作用之间的平衡。

#### 4.3 其他:干细胞移植、FMT 等

干细胞移植主要通过抑制促炎因子及增加抗炎因子的基因及蛋白表达、刺激血管神经再生、调节突触可塑性及免疫调节等机制,在缺血性脑卒中急性期减轻脑水肿及梗死体积,慢性期促进组织修复、改善神经功能预后,因此也是一项颇具临床应用前景的治疗策略<sup>[43]</sup>。但关于移植干细胞的类型、时机、剂量以及移植后存活率等问题仍需要大型临床研究给出进一步证据支持,目前 MASTERS, SB623 及 PISCE 等临床试验正在进行中。

过去数年利用粪便微生物移植技术(fecal microbiota transplantation, FMT)来治疗难辨梭状芽孢杆菌感染逐渐兴起并取得较好的治疗效果。随着对肠道菌群与各系统疾病关系研究的逐渐深入,冻粪胶囊等新型 FMT 实施形式或许可以用来恢复失调的肠道菌群并改善预后。人体微生物菌群基因的高度异质性以及生活方式、饮食等方面均存在差异,各个领域的菌群治疗仍处在起步阶段,故 FMT 治疗的安全性、有效性及相关不良反应仍需要进一步研究。

Shinohara 等学者在亚洲人群中进行的一项荟萃分析发现,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可显著降低 SAP 的发生率<sup>[44]</sup>,这可能与 ACEI 抑制缓激肽、P 物质等降解,提高机体咳嗽反射水平、降低误吸风险有关。Jin, Zhu 等人通过大鼠局灶脑缺血实验证明,辛伐他汀可调节 IFN- $\gamma$  表达、减轻脾脏萎缩,改善脑卒中引起的外周免疫抑制<sup>[45]</sup>。但吴婷等人发现他汀类药物虽可促进 SAP 恢复但无益于脑卒中预后<sup>[46]</sup>。我国台北地区 Lam, Chen 等学者的研究发现静脉接种流感疫苗或有益于降低老年 SAP 患者病死率<sup>[47]</sup>。此外,我国部分学者还认为特定部位的针刺疗法、中药汤剂以及床边纤支镜吸痰和肺泡灌洗可减少 SAP 发生,但仍需要大规模临床研究进一步证实。

#### 5 未来展望

SAP 是脑卒中后病死率增加的独立危险因素,应引起临床工作者的高度重视,这对于早期发现并诊治、改善长期预后、缩短住院时间、减轻国家医疗负担等有着极其重要的意义。但目前关于 SAP 发病的准确机制尚需要进一步阐明。同时在治疗上如预防性抗生素使用、调节神经-免疫-内分泌网络及针对肠道菌群的有效干预措施等治疗措施仍需要大规模临床随机对照研究,以提供高级别临床证据。

#### 参 考 文 献

- [1] Global, regional. And National burden of stroke[J]. a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [2] 涂雪松. 缺血性脑卒中的流行病学研究[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24(5): 594-599.
- [3] Teh WH, Smith CJ, Barlas RS, et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(4): 293-300.
- [4] Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine[J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 975-981.
- [5] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(12): 1075-1078.
- [6] Smith CJ, Kishore AK, Vail A, et al. Diagnosis of Stroke-Associated pneumonia: recommendations from the pneumonia in stroke consensus group[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2335-2340.
- [7] Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1277-1284.
- [8] 王岑立, 康志浩, 陈利斌, 等. 急性脑卒中相关性肺炎的病原菌分布及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(7): 1614-1616.
- [9] 成祥林, 熊勤波, 夏烈新, 等. 脑卒中相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(10): 2214-2216.
- [10] Yan L, Qing Y, Xingyi J, et al. Etiologic diagnosis and clinical treatment of multiple drug-resistant bacteria infection in elderly patients with stroke-associated pneumonia after neurosurgery[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 731-734.
- [11] Colbert JF, Traystman RJ, Poisson SN, et al. Sex-Related differences in the risk of Hospital-Acquired sepsis and pneumonia post acute ischemic stroke[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(10): 2399-2404.
- [12] Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morway AA, et al. Dysphagia in acute stroke: incidence, burden and impact on clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148424.
- [13] Sui R, Zhang L. Risk factors of stroke-associated pneumonia in Chinese patients[J]. *Neurol Res*, 2011, 33(5): 508-513.
- [14] De Montmollin E, Ruckly S, Schwebel CA, et al. Pneumonia in acute ischemic stroke patients requiring invasive ventilation: Impact on short and long-term outcomes[J]. *Journal of Infection*, 2019, 79(3): 220-227.
- [15] Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H-2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216750.
- [16] Lin CS, Shih CC, Yeh CC, et al. Risk of stroke and Post-Stroke adverse events in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169429.
- [17] Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015, 21(2): S27-S32.
- [18] Liao CC, Shih CC, Yeh CC, et al. Impact of diabetes on stroke risk and outcomes: two nationwide retrospective cohort studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52): e2282.
- [19] Tu TM, Phua SS, Acharyya S, et al. Predicting pneumonia in acute ischaemic stroke: comparison of five prediction scoring models[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2017, 46(6): 237-244.

- [20] Zapata-Arriaza Z, E. External validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS scores for predicting Stroke-Associated pneumonia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3): 673-676.
- [21] Nam KW, Kim TJ, Lee JS, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts Stroke-Associated pneumonia[J]. *Stroke*, 2018, 49(8): 1886-1892.
- [22] Feng HX, Cheng Y, Zhu W, et al. T-lymphocyte subsets as a predictive biomarker for stroke-associated pneumonia[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4367-4375.
- [23] Warusevitane A, Karunatilake D, Sim J, et al. Early diagnosis of pneumonia in severe stroke: clinical features and the diagnostic role of C-Reactive protein[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150269.
- [24] Liu Q, Jin WN, Liu Y, et al. Brain ischemia suppresses immunity in the periphery and brain via different neurogenic innervations[J]. *Immunity*, 2017, 46(3): 474-487.
- [25] Al-Khaled A, M. The multifactorial etiology of stroke-associated pneumonia[Z], 2019: 30-31.
- [26] Wang H, Yan FL, Cunningham M, et al. Potential specific immunological indicators for stroke associated infection are partly modulated by sympathetic pathway activation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52404-52415.
- [27] Deng, W Q. Blocking sympathetic nervous system reverses partially Stroke-Induced immunosuppression but does not aggravate functional outcome after experimental stroke in rats[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(8): 1877-1886.
- [28] Liu, D D. Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome(SIDS) and stroke-associated pneumonia(SAP). *Neurochem Int*[Z], 2018: 42-54.
- [29] Zuo LS, F. Yan, the reciprocal interaction of sympathetic nervous system and cAMP-PKA-NF-kB pathway in immune suppression after experimental stroke[Z], 2016: 205-210.
- [30] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- [31] Lafargue M, Xu LJ, Carles M, et al. Stroke-induced activation of the alpha 7 nicotinic receptor increases *Pseudomonas aeruginosa* lung injury[J]. *FASEB Journal*, 2012, 26(7): 2919-2929.
- [32] Engel O, Akyüz L, Da Costa Goncalves AC, et al. Cholinergic pathway suppresses pulmonary innate immunity facilitating pneumonia after stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3232-3240.
- [33] 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.
- [34] Kumar D, Rasool R, Masoodi KZ, et al. Stroke-induced immune depression-a randomized case control study in kashmiri population of north india[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(8): 2041-2046.
- [35] Liu, Y. Ischemic stroke damages the intestinal mucosa and induces alteration of the intestinal lymphocytes and CCL19 mRNA in rats[Z], 2017: 165-170.
- [36] Shim R, Wong C. Complex interplay of multiple biological systems that contribute to post-stroke infections[Z], 2018: 10-20.
- [37] Lopes M, Freitas E, Oliveira M, et al. Impact of the systematic use of the Gugging Swallowing Screen in patients with acute ischaemic stroke[J]. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(5): 722-726.
- [38] Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(16): 1835-1844.
- [39] Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, et al. The preventive antibiotics in stroke study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9977): 1519-1526.
- [40] Liu, L. The efficacy of prophylactic antibiotics on Post-Stroke infections: an updated systematic review and Meta-Analysis [Z], 2016: 36656.
- [41] Zierath D, Kunze A, Fecteau L, et al. Effect of antibiotic class on stroke outcome[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2287-2292.
- [42] Sykora MS, Diedler J. Beta-blockers, pneumonia, and outcome after ischemic stroke; evidence from virtual international stroke trials archive[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1269-1274.
- [43] Boshuizen MC, Steinberg GK. Stem Cell-Based immunomodulation after stroke: effects on brain repair processes [J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1563-1570.
- [44] Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(10): 900-912.
- [45] 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.
- [46] 吴婷. 他汀类药物可促进卒中后肺炎恢复但不影响卒中转归: 回顾性病例系列研究[J]. *国际脑血管病杂志*, 2012, 20(10): 727-731.
- [47] Lam, F. Protective effect of influenza vaccination on outcomes in geriatric stroke patients: A nationwide matched cohort study [Z], 2019: 85-90.

(2019-09-28 收稿)