

• 综述 •

卒中相关性肺炎的临床研究进展

方芳 舒怡 肖志杰

中南大学湘雅二医院神经内科, 长沙 410011

通信作者: 舒怡, Email: shuyi_2015@csu.edu.cn

【摘要】 卒中相关性肺炎(SAP)是指脑卒中发生 7 d 内非机械通气患者合并出现的肺部感染疾病谱。SAP 是脑卒中后最常见的并发症之一,发病率为 7%~38%,与脑卒中的不良预后显著相关。卒中诱导的免疫抑制(SIDS)是 SAP 的主要发病机制之一,与自身免疫、交感神经系统(SNS)、下丘脑-垂体-肾上腺素轴(HPA 轴)、副交感神经系统(PNS)、损伤相关分子模式(DAMPs)等密切相关。而在 SAP 的发生发展过程中肺部与大脑如何相互作用目前尚不清楚。临床研究表明,人类单核细胞白细胞 DR 抗原(mHLA-DR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、心率变异性(HRV)等可作为预测 SAP 发生的临床指标。老年人、男性、患有糖尿病等是目前普遍认为的 SAP 危险因素。据此,研究者制定了 A2DS2 评分表(年龄、心房颤动、吞咽困难、性别和卒中严重程度)、急性缺血性脑卒中预防性抗菌治疗(PANTHERIS)评分表、急性缺血性脑卒中肺炎评分表(AIS-APS)、ISAN 评分表(卒中前独立程度、性别、年龄和卒中严重程度)等多种 SAP 风险预测工具。根据 2015 年卒中肺炎共识小组的意见,推荐使用改良美国疾病预防控制中心(CDC)肺炎临床诊断标准来诊断 SAP。预防 SAP 发生是临床诊疗工作中最为重要的环节。不推荐预防性使用抗菌药物,一旦发生 SAP,应依据抗菌药物使用策略进行治疗,神经保护和抗炎治疗的方法仍在研究中。

【关键词】 脑卒中; 卒中相关性肺炎; 卒中诱导的免疫抑制; 评分表; 抗菌药物

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划课题项目(C2019159)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.023

Clinical research progress in stroke-associated pneumonia

Fang Fang, Shu Yi, Xiao Zhijie

Department of Neurology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan, China

Corresponding author: Shu Yi, Email: shuyi_2015@csu.edu.cn

【Abstract】 Stroke-associated pneumonia (SAP) is a spectrum of pulmonary infections in non-mechanical ventilation patients within 7 days of stroke. SAP is one of the most common complications after stroke, with an incidence of 7%–38%, which is significantly associated with poor prognosis of stroke. Stroke-induced immune-depression syndrome (SIDS) is one of the main pathogenesis of SAP, which is closely related to autoimmune, sympathetic nervous system (SNS), hypothalamic-pituitary-adrenalin axis (HPA axis), parasympathetic nervous system (PNS), and damage-related molecular patterns (DAMPs). It is unclear how the lungs and brain interact during the development of SAP. Some clinical studies have found that some clinical indicators such as monocyte human leukocyte antigen-DR (mHLA-DR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and heart rate variability (HRV) can be used to predict SAP occurrence. Old age, male, and diabetes are currently considered risk factors for SAP. Furthermore, a variety of SAP risk scales such as A2DS2 scale (age, atrial fibrillation, dysphagia, gender and stroke severity), preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke (PANTHERIS) scale, acute ischemic stroke-associated pneumonia scale (AIS-APS), and ISAN scale (pre-stroke independence, gender, age, and stroke severity) have been developed. According to the opinion of Pneumonia in Stroke Consensus in 2015, it is recommended to use the modified Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pneumonia clinical diagnostic criteria for the diagnosis of SAP. Prevention of SAP is the most important part of clinical practice. Preventive antibiotics are not recommended, and once SAP is diagnosed, the antibiotic strategies should be followed. Neuroprotective and anti-inflammatory treatments are still being studied.

【Key words】 Stroke; Stroke-associated pneumonia; Stroke-induced immune-depression syndrome; Scale; Antibiotics

Fund program: Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (C2019159)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.023

随着人口老龄化加剧,脑卒中发生率逐年上升。卒中相关性肺炎(SAP)是脑卒中后常见并可能预防的并发症,与卒中不良预后显著相关^[1]。SAP 是指脑卒中发生 7 d 内非机械通气患者合并出现的肺部感染疾病谱。对于脑卒中发病超过 7 d 的肺炎,则推荐称为医院获得性肺炎(HAP)^[2]。SAP 发病率为 7%~38%^[3-4],神经内科重症患者约 21%^[5],

鼻胃管营养患者约 44%^[6]。SAP 是脑卒中患者病死率最高的并发症,占卒中相关死亡人数的 31.2%^[7]。一项大型队列研究显示, SAP 可使脑卒中患者 30 d 死亡风险增加 3 倍^[3]。此外, SAP 会延长住院时间,增加治疗费用,提高严重残疾的发生率^[3, 8-10]。早期识别 SAP 高危患者可能有助于加强个体化监测和实施具有针对性的有效预防措施^[11]。

1 SAP 的发病机制

1.1 卒中诱导的免疫抑制(SIDS): SAP 传统上被认为是继发于由吞咽功能受损及其他多方面因素如意识水平下降、卧床、机械通气等引起的误吸和吞咽困难^[12]。然而,与仅有吞咽困难或意识障碍的患者相比,脑卒中患者 SAP 高发率提示其发病机制可能涉及其他免疫学机制^[11, 13-14]。SIDS 是缺血性脑卒中大脑损伤后特异性的免疫应答,在脑卒中 24 h 内迅速发生并持续数周^[15]。人体其他器官损伤后一般引起中枢神经系统(CNS)发出强有力的抗炎信号;而在缺血性脑卒中发生过程中却产生针对受损脑组织的局部和全身免疫抑制,抑制炎症反应。大脑具有免疫豁免的特性,血脑屏障(BBB)在其中起到关键作用。缺血性脑卒中发生后 BBB 完整性被破坏,渗透性增加,各种免疫细胞(CNS 固有的免疫细胞和循环中的免疫细胞)被募集到受损脑组织,受损局部的免疫表型暴露,产生免疫反应对抗 CNS 自身抗原,加重脑损伤^[16]。SIDS 可阻止自身免疫,减轻脑损伤^[17];但同时又会引起循环中的免疫细胞减少,增加感染并发症的风险^[18]。

1.1.1 自身免疫: 脑卒中发生后,机体的后天免疫可识别受全身免疫系统保护的自身表位并产生应答,称为自身免疫。SIDS 被认为是一种后天免疫,可抑制自身免疫对抗 CNS 抗原,有助于阻止脑损伤加重^[16]。当脑卒中患者发生感染时,可导致全身炎症,使患者更易对 CNS 抗原产生自身免疫^[19]。有研究表明,脑卒中大鼠注射内毒素后发生感染,可增加辅助性 T 细胞 1(Th1)介导的免疫应答和大鼠死亡率^[20]。此外,获得性感染的脑卒中患者可产生对髓磷脂碱性蛋白和胶质纤维酸性蛋白的免疫应答,与无感染的脑卒中患者相比,其预后更差^[21]。

1.1.2 交感神经系统(SNS): SNS 在神经系统和免疫系统之间的联系中起着至关重要的作用。SNS 过度激活肾上腺素能神经元引起 SIDS。过度活化的肾上腺素能神经元末梢可诱导 SNS 进一步活化,从而引起肾上腺髓质和周围器官的神经末梢分泌儿茶酚胺^[22]。儿茶酚胺通过 β -受体作用于免疫细胞减少促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和增加抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)的释放。 β -受体拮抗剂可减少脑卒中小鼠细菌并发症发生率和死亡率,提示儿茶酚胺在 SIDS 中具有重要作用^[18]。

1.1.3 下丘脑-垂体-肾上腺素轴(HPA 轴): SIDS 与 HPA 轴的糖皮质激素分泌过量有关。下丘脑通过感知脑卒中产生的炎症标志物激活 HPA 轴;然后肾上腺的束状带分泌过量的糖皮质激素,减少淋巴细胞数量并打破促炎/抗炎因子平衡^[23]。糖皮质激素具有抗炎作用,而过量的糖皮质激素会抑制人体的防御能力并导致免疫抑制。入院前使用全身性糖皮质激素与脑卒中后短期死亡风险增加有关^[24]。

1.1.4 副交感神经系统(PNS): PNS 主要通过由迷走神经的传出纤维构成的胆碱能抗炎通路来调节大脑和全身的炎症反应^[25]。胆碱能抗炎通路作用于烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$)。脑卒中可通过刺激 nAChR $\alpha 7$ 调节大脑中的小胶质细胞,减轻炎症反应,保护神经细胞免受氧化应激和改

善功能恢复^[26]。此外,脑卒中后机体的肾上腺皮质可调节胆碱能抗炎通路并下调 TNF- α 表达^[27]。

1.1.5 损伤相关分子模式(DAMPs): 脑卒中可导致脑组织内大量神经元、神经胶质细胞和血管损伤,这些结构受损可通过释放 DAMPs 来触发炎症小体和激活先天免疫^[22]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、热休克蛋白(HSP)、三磷酸腺苷(ATP)、S100B 蛋白、硫酸肝素、DNA、RNA、氧化低密度脂蛋白、 β 淀粉样蛋白和透明质酸等都是由非凋亡性死亡的细胞(或免疫系统细胞)释放的内源性 DAMPs,其目的是触发无菌性免疫反应以及维持组织稳态。脑卒中发生后,脑血流低灌注区细胞出现坏死,释放 HMGB1,从而诱导单核细胞亚群扩增和促进机体在脑卒中亚急性期出现免疫抑制状态,使患者易患肺炎^[28]。一项实验研究表明,在脑卒中亚急性期,采用药物或基因工程的方法阻断 HMGB1 和晚期糖基化终产物受体介导的模式识别受体信号通路,可减轻细胞的免疫抑制并恢复淋巴细胞的活化状态^[29]。

1.2 肺-脑相互作用: 在 SAP 的发生发展过程中,肺部与大脑如何相互作用目前尚不清楚。但有研究表明,抑制胆碱能抗炎途径以及释放糖皮质激素、儿茶酚胺和 DAMPs 可能参与其中^[16]。P 物质(SP)是参与咳嗽和吞咽反射的重要物质。药物阻滞多巴胺 D1 受体可以抑制吞咽反射,并减少 SP 释放^[30]。老年吸入性肺炎患者血清 SP 下降,而血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)可增加血清 SP 浓度,降低吸入性肺炎发生率^[4]。卒中后口腔菌群谱迅速发生改变,革兰阴性菌定植较非脑卒中患者更为常见,可能也是 SAP 发生机制之一^[31]。目前已从脑卒中患者的痰液中分离出肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌等多种细菌^[32]。但分析既往研究成果发现,即便在 95% 的脑卒中小鼠血和肺组织培养中发现大肠埃希菌^[20],在后续大规模脑卒中人群验证研究中仍不能确定其就是致病菌^[33]。因此,阐明 SAP 发病机制和明确其致病菌对于发现特异性治疗手段以减少脑卒中后细菌并发症非常关键。

2 SAP 的预测指标

2.1 人类单核细胞白细胞 DR 抗原(mHLA-DR): SIDS 的特征为全身细胞免疫应答下调,表现为外周血淋巴细胞亚群的快速减少和单核细胞的功能性失活,导致 SAP 的易感性增加^[18, 34-38]。mHLA-DR 表达降低提示免疫功能受抑制^[37-38]。2017 年发表的 SAP 独立预测因素研究(PREDICT 研究)表明, mHLA-DR 作为 SIDS 的独立预测指标,是 SAP 风险的独立预测因子^[39], mHLA-DR 表达量与 SAP 发病率呈正相关,正常 mHLA-DR 患者不会发生 SAP。

2.2 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR): NLR 是全身炎症和感染的标志物。NLR 比传统细菌感染标志物白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、超敏 C-反应蛋白具有更好的预测价值^[40-43];并且 NLR 的高低与肺炎严重程度关系密切, NLR 越高,提示肺炎越严重^[44]。NLR 指标简单,获取方便,有助于尽早筛选 SAP 高风险患者并予以及时干预,也是一种观察抗菌药物治疗效果的临床指标。

2.3 心率变异性(HRV):HRV 可反映脑卒中后免疫调节和感染相关的自主神经系统活动, IL-6 和 C-反应蛋白表达增高时, HRV 也增加^[45]。HRV 指标包括:极低频范围内的功率(VLF)、低频范围内的功率(LF)、高频范围内的功率(HF)、标准化 LF、标准化 HF。LF 反映交感神经活性, HF 反映副交感神经活性。一项前瞻性研究表明,采用动态心电图观察显示,发病 48 h 内的脑卒中患者急性期若无感染证据(WBC 和 C-反应蛋白),但出现下述 HRV 改变则提示随后的感染风险增加:标准化 HF 增加,标准化 LF 减少,白天 LF/HF 比例降低,夜间 LF 和 VLF 下降^[46]。

3 SAP 的危险因素及 SAP 风险预测量表

3.1 SAP 的危险因素:目前普遍认为 SAP 的危险因素包括高龄(年龄>65 岁)、男性、糖尿病、高血压、心房颤动(房颤)、充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、卒中前独立程度[改良 Rankin 评分(mRS)]、卒中严重程度[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分]、脑卒中亚型[牛津郡社区卒中研究(OCSP)分型]、吞咽困难、误吸、机械通气、预防性使用抗菌药物、使用抑酸剂、口腔卫生及菌群移位、住院时间长(>20 d)等^[47]。

3.2 SAP 风险预测量表:近年来多中心的临床研究促使研究者对 SAP 的危险因素进行系统分析,制作出多种 SAP 风险预测评估表,对脑卒中患者进行 SAP 危险分层并预测 SAP 发生,在脑卒中患者个体化管理、制定治疗方案和预后评估等方面有着重要意义。

3.2.1 A2DS2 评分表(年龄、房颤、吞咽困难、性别、卒中严重程度):A2DS2 评分表由 Hoffmann 等^[11]于 2012 年在 *Stroke* 杂志发表(表 1)。数据来源为 2007 至 2009 年柏林卒中登记中心 15 335 例缺血性脑卒中患者。该评分表由 5 个项目组成(总分 10 分):年龄、是否房颤、是否吞咽困难、性别(男性)、卒中严重程度(NIHSS 评分)。若 A2DS2 评分≥4 分,其预测 SAP 的敏感度为 91%,特异度为 57%;若 A2DS2 评分≥5 分,其预测 SAP 的敏感度为 83%,特异度为 72%。这些阈值有助于识别需要严密监测或开始预防性抗菌药物治疗的高危患者^[11]。

3.2.2 急性缺血性脑卒中预防性抗菌治疗(PANTHERIS)评分表:PANTHERIS 评分表由 Harms 等^[15]于 2013 年在 *Acta Neurol Scand* 杂志发表(表 1)。数据来源为 2003 至 2010 年

德国一所大学附属医院神经内科的 335 例重症急性大脑中动脉梗死患者。该量表由 4 个大项组成(总分 12 分):年龄、意识障碍程度[格拉斯哥昏迷评分(GCS)]、WBC 绝对值、入院 24 h 内收缩压是否>200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。若 PANTHERIS 评分≥5 分,其预测 SAP 的敏感度为 78%,特异度为 84%。该量表首次综合了 SAP 危险因素(如年龄和意识水平)、感染生物标志物(如白细胞增多)和交感神经过度激活标志物(入院 24 h 内收缩压>200 mmHg)。但也存在不足之处,如纳入样本量较小,未记录卒中严重程度,也未将明确的吞咽困难这一危险因素考虑其中等^[15]。

3.2.3 急性缺血性脑卒中相关性肺炎评分表(AIS-APS):AIS-APS 评分表由北京天坛医院王拥军教授团队^[47]于 2013 年在 *Stroke* 杂志发表(表 1)。数据来源为 2007 年 9 月至 2008 年 8 月中国国家卒中中心登记的 14 702 例急性缺血性脑卒中患者。该量表评估 8 个方面(总分 34 分):年龄、病史或合并症(房颤、充血性心力衰竭、COPD、吸烟)、卒中前独立程度(mRS 评分)、入院卒中严重程度(NIHSS 评分)、意识障碍程度(GCS 评分)、是否吞咽困难、卒中亚型(OCSP 分型)、入院血糖。该量表的中位评分为 8 分,其预测 SAP 的敏感度为 79%,特异度为 77%。AIS-APS 评分表中的评分项目全面,涵盖了 SAP 的主要危险因素。但也存在一些不足之处:其一是研究纳入对象仅为住院患者,而在急诊室或入院短时间内死亡的患者以及在门诊接受治疗的脑卒中患者未包括在内;其二是仅适用于急性缺血性脑卒中患者,尚未包括出血性脑卒中患者^[47]。

3.2.4 ISAN 评分表(年龄、性别、卒中严重程度、卒中前独立程度):ISAN 评分表由 Smith 等^[48]于 2015 年发表在 *J Am Heart Assoc* 杂志(表 1)。数据来源为 2013 年 1 月至 9 月英国 SSNAP 数据库登记的 23 199 例缺血性脑卒中或出血性脑卒中患者。该量表共包括年龄、性别、卒中严重程度(NIHSS 评分)、卒中前独立程度(mRS 评分)4 项内容,总分 22 分。当 ISAN 评分为 0 分时, SAP 的发病率为 1.3%;当 ISAN 评分>18 分时, SAP 的发病率上升至 30%。此评分表适用于缺血性脑卒中和出血性脑卒中患者 SAP 的预测,简单易行,入院时即可评估并进行危险分层(低危组:0~5 分;中危组:6~10 分;高危组:11~14 分;极高危组:≥15 分)。该评分表存在的不足之处:其一是由于基线数据不完整, SSNAP 数

表 1 SAP 风险预测评分表

评分表	发表年份 (年)	评分项目	总分 (分)	阈值 (分)	敏感度 (%)	特异度 (%)
A2DS2	2012	年龄、房颤、吞咽困难、性别、卒中严重程度(NIHSS 评分)	10	5	83	72
PANTHERIS	2013	年龄、意识障碍程度(GCS 评分)、WBC 绝对值、入院 24 h 内收缩压	12	5	78	84
AIS-APS	2013	年龄、病史或合并症 ^a 、卒中前独立程度(mRS 评分)、NIHSS 评分、意识障碍程度(GCS 评分)、吞咽困难、卒中亚型(OCSP 分型)、入院血糖	34	8	79	77
ISAN	2015	年龄、性别、卒中严重程度(NIHSS 评分)、卒中前独立程度(mRS 评分)	22	10 ^b		

注:A2DS2 为年龄、心房颤动(房颤)、吞咽困难、性别、卒中严重程度评分表, PANTHERIS 为急性缺血性脑卒中预防性抗菌治疗评分表, AIS-APS 为急性缺血性脑卒中相关性肺炎评分表, ISAN 为年龄、性别、卒中严重程度、卒中前独立程度评分表, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, WBC 为白细胞计数, mRS 为改良 Rankin 评分, OCSP 为牛津郡社区卒中研究分型;a 代表病史或合并症包括房颤、充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、吸烟;b 代表阈值为中危组(6~10 分)与高危组(11~14 分)临界值;空白代表无此项

据库近 1/3 的患者被排除在分析之外,这可能会低估 SAP 发病率;其二是 SAP 的定义基于临床医生的诊断,而不是使用标准化的诊断标准^[48]。

Kwon 等^[49]于 2006 年在 *Am J Infect Control* 杂志发表的肺炎评分表和 Chumbler 等^[50]于 2010 年在 *Neuroepidemiology* 杂志发表的临床评分系统量表,由于人群样本量小且仅为回顾性研究等,较上述量表缺乏通用性。

4 SAP 的诊断

目前 SAP 的诊断仍以美国疾病预防控制中心(CDC)制定的标准最为常用,约占 75%^[51]。2015 年卒中肺炎共识小组推荐使用改良 CDC 肺炎临床诊断标准诊断 SAP(表 2)^[52]。

5 SAP 的预防和治疗

5.1 预防方法:古语曰“上医治未病”,预防 SAP 发生是临床诊疗工作中最重要的环节。脑卒中患者应加强基础护理,注意无菌操作、消毒隔离,防止交叉感染;同时应加强口腔护理,注意口腔清洁,对重症脑卒中患者可实施选择性口咽部净化或选择性消化道净化治疗。若病情允许,脑卒中患者行肠内营养时床头至少抬高 30°~45°,并在鼻饲后半小时内保持半卧位,并定期监测胃内容物残留量。鼻胃管喂养时应注意检查患者鼻胃管的位置,避免鼻胃管错位,X 线检查是“金标准”。对于误吸风险高的脑卒中患者最好采用幽门后置管(鼻空肠管)的方式进行喂养。

入院时对患者进行吞咽困难评估是预防 SAP 发生的极为重要的方法。给予吞咽困难的急性脑梗死患者建立常规的筛选流程对于有效降低吸入性肺炎的发生率非常有效,同时可根据情况适当行吞咽功能的康复治疗。对于应激性溃疡或应激性胃炎低风险的患者,应避免使用胃酸抑制剂。对急性脑卒中患者不推荐预防性使用抗菌药物。如有条件,可对脑卒中患者进行流感疫苗、肺炎球菌疫苗等疫苗接种。ACEI 可以抑制 SP 的降解,而 SP 是咳嗽反射的重要调控介质。但使用 ACEI 与 SAP 发生的关系目前尚不清楚。在日本老年脑卒中患者中发现,ACEI 可以有效降低吸入性肺炎的发生率^[53]。而一项多国随机对照试验(RCT)的事后分析结果显示,短暂性脑缺血发作(TIA)或有脑卒中史的患者,其肺炎发生率下降与使用 ACEI 无显著关系^[54]。

5.2 治疗方法

5.2.1 不推荐预防性使用抗菌药物:近期关于针对急性脑

卒中后吞咽困难患者预防性抗菌治疗研究(STROKE-INF 研究)^[55]、卒中预防性抗菌药物研究(PASS 研究)^[56]的两项大型临床试验表明,预防性使用 SAP 经验性治疗的抗菌药物时,既不能降低肺炎的发生率,也不会改善脑卒中的预后。更为重要的发现是,两项研究结果均表明抗菌药物使用组与非预防性抗菌药物治疗对照组在严重不良事件、难辨梭状芽孢杆菌阳性腹泻和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)定植的发生率等方面差异无统计学意义。这一发现也是对“使用抗菌药物预防感染被认为是导致细菌抗菌药物耐药性的主要问题之一”的反证^[55-56]。

5.2.2 有感染证据时抗菌药物使用策略:广谱青霉素/ β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂是经验性治疗 SAP 的常用药物,重症患者可选择碳青霉烯类抗菌药物,入院后再根据病原学检查结果采取针对性治疗策略。

5.2.3 神经保护治疗

5.2.3.1 抗交感/HPA 轴治疗和胆碱能抗炎通路:研究证明,用 β -受体阻滞剂普萘洛尔抑制 SNS 和用糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮抑制 HPA 轴双重阻断,可显著减小脑卒中小鼠的脑梗死面积,改善长期存活并促进感染恢复^[57]。

胆碱能抗炎途径主要包括迷走神经、nAChR $\alpha 7$ 以及脾脏^[58]。活化的 PNS 分泌乙酰胆碱,而乙酰胆碱可抑制外周炎症细胞因子释放,发挥抗炎作用。nAChR $\alpha 7$ 的高亲和力和激动剂伐伦克林延迟给药可减轻脑卒中小鼠的大脑炎症及改善其运动功能^[59]。因此,改善胆碱能抗炎通路的策略为预防和治疗 SAP 提供了新的思路。

5.2.3.2 他汀类药物:他汀类药物具有神经保护作用,可减少损伤,促进康复,预防脑卒中早期复发。因此,他汀类药物被认为对缺血性脑卒中的急性期有潜在的积极作用^[60]。此外,辛伐他汀已被证明可以通过减轻脾脏萎缩和肺部细菌感染改善 SIDS^[61]。

5.2.3.3 亚低温治疗:低体温可显著减小脑梗死面积,短暂的缺血区亚低温可通过减小梗死面积改善免疫抑制状态^[62]。然而也有研究表明,低体温虽刺激 T 细胞释放抗炎细胞因子,在脑缺血区发挥神经保护作用,但可加重免疫抑制,增加感染易感性^[63]。启动低体温时间窗、低体温持续时间和深度、间歇性还是持续性使用亚低温治疗、全身降温还是选择性头部降温、复温速度和复温终点温度均能影响免疫状态。

表 2 卒中肺炎共识小组对 SAP 诊断的推荐意见^[52]

推荐序号	推荐内容
推荐 1	推荐 SAP 作为非机械通气脑卒中患者发病 7 d 内合并肺炎的专业术语。
推荐 2	在脑卒中发病 7 d 后,住院患者应遵循医院获得性肺炎的现有诊断标准,机械通气患者应遵循呼吸机相关性肺炎的现有诊断标准。
推荐 3	目前缺乏足够的研究证据表明临床症状(例如咳嗽、脓性痰)、体征(例如发热、呼吸急促)或实验室检查(例如白细胞计数、C-反应蛋白)用于 SAP 诊断的准确性。急性脑卒中患者在缺乏经过验证的临床或实验室标准的情况下,推荐采用改良 CDC 肺炎临床诊断标准进行 SAP 诊断。
推荐 4	当符合 CDC 的其他标准时,推荐根据胸部 X 线检查是否存在明确病变分为确诊的或很可能的 SAP。很可能的 SAP 患者的初始胸部 X 线检查为阴性或不明确,需 2 d 后复查胸部 X 线。
推荐 5	改良 CDC 诊断标准用于很可能的和确诊的 SAP 诊断需经过严格的前瞻性验证。临床指标、肺部超声和生物学标志物(常规或新型)用于 SAP 诊断的准确性及其在指导抗菌治疗启动和预后评估方面的价值同样需要进一步研究。

注:SAP 为卒中相关性肺炎,CDC 为美国疾病预防控制中心

因此亚低温治疗是否对 SAP 有益目前仍存在争议^[64-65]。

5.2.3.4 干细胞疗法:急性脑梗死的动物实验表明,干细胞治疗可减轻缺血后炎症损伤和改善动物的机体功能^[66]。一些临床试验也提示脑卒中后的干细胞治疗(间充质干细胞、骨髓单个核细胞和神经干/祖细胞)是可行和安全的,但由于患者特征差异、治疗时机选择和干细胞类型与剂量不同,干细胞治疗效果一直存在争议^[67]。

5.2.3.5 抗炎和免疫调节治疗:越来越多的研究证据表明,靶向抗炎及调节免疫反应可能是挽救缺血脑组织和改善脑卒中预后的可行方法。一些特异性调节炎症或免疫通路的药物已经开始进行Ⅱ期或Ⅲ期临床试验,例如 IL-1 受体拮抗剂 Anakinra、他汀类药物、芬戈莫德、西酞普兰、多奈哌齐、环孢霉素 A、尿酸、纳他利珠单抗、人参皂苷-Rd、依达拉奉等^[68]。动物实验表明,新型天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)抑制剂 Q-VD-OPH 可改善脑损伤,增强抗菌防御能力,减少实验性脑卒中后自发性细菌感染的发生^[69]。

6 展望

SAP 在临床上是脑卒中急性期常见的并发症。根据多中心的临床研究结果制定更能双重满足临床和科研的诊断标准,对于转化医学更有意义。预测 SAP 发生的临床评分具有很强的实践价值,但为了临床实践中更优化地选择患者进行针对性管理,需要对危险因素进行细化分层,提出不同危险分层下不同的 SAP 预防和治疗策略。如何将 SAP 的治疗时间窗提前至脑卒中发生的超早期和明确增加 SAP 风险的药物,是目前临床和科研亟待解决的重要问题,对临床实际工作具有很强的指导意义。优化 SAP 的抗菌药物治疗用药是全球“细菌耐药性”大环境下对临床医务工作者提出的重要要求。针对急性脑卒中先天和获得性免疫功能受损,研制新型的免疫调节治疗药物可能是减少感染易感性的基础。有针对性地开发改善吞咽功能、上消化道运动的药物对预防 SAP 具有一定价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1212/01.wnl.0000046586.38284.60.
- [2] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009617.
- [3] Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2011, 77 (14): 1338-1345. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823152b1.
- [4] Sui R, Zhang L. Risk factors of stroke-associated pneumonia in Chinese patients [J]. *Neurol Res*, 2011, 33 (5): 508-513. DOI: 10.1179/016164111X13007856084205.
- [5] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000063373.70993.CD.
- [6] Dziewas R, Ritter M, Schilling M, et al. Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75 (6): 852-856. DOI: 10.1136/jnnp.2003.019075.
- [7] Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164 (16): 1761-1768. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1761.
- [8] Meisel A, Smith CJ. Stroke: preventive antibiotics for stroke-associated pneumonia [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11 (12): 672-673. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.220.
- [9] Li L, Zhang LH, Xu WP, et al. Risk assessment of ischemic stroke associated pneumonia [J]. *World J Emerg Med*, 2014, 5 (3): 209-213. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2014.03.009.
- [10] Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35 (5): 430-443. DOI: 10.1159/000350199.
- [11] Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43 (10): 2617-2623. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.653055.
- [12] Huang JY, Zhang DY, Yao Y, et al. Training in swallowing prevents aspiration pneumonia in stroke patients with dysphagia [J]. *J Int Med Res*, 2006, 34 (3): 303-306. DOI: 10.1177/147323000603400310.
- [13] Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression [J]. *Stroke*, 2007, 38 (3): 1097-1103. DOI: 10.1161/01.STR.00000258346.68966.9d.
- [14] Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, et al. Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke [J]. *Neurology*, 2003, 61 (11): 1625-1626. DOI: 10.1212/01.wnl.0000096395.80826.23.
- [15] Harms H, Grittner U, Dröge H, et al. Predicting post-stroke pneumonia: the PANTHERIS score [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128 (3): 178-184. DOI: 10.1111/ane.12095.
- [16] Santos SC, Pelosi P, Leme SP, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 391. DOI: 10.1186/s13054-016-1573-1.
- [17] Kamel H, Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69 (5): 576-581. DOI: 10.1001/archneurol.2011.3590.
- [18] 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. DOI: 10.1084/jem.20021098.
- [19] Becker K. Autoimmune responses to brain following stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3 (3): 310-317. DOI: 10.1007/s12975-012-0154-0.
- [20] Dénes A, Ferenczi S, Kovács KJ. Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood-brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 164. DOI: 10.1186/1742-2094-8-164.
- [21] 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): 2763-2769. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.619593.
- [22] Wong CH, Jenne CN, Lee WY, et al. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke [J]. *Science*, 2011, 334 (6052): 101-105. DOI: 10.1126/science.1210301.
- [23] 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.015.
- [24] Sundbøll J, Horváth-Puhó E, Schmidt M, et al. Preadmission use of glucocorticoids and 30-day mortality after stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47 (3): 829-835. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012231.
- [25] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (2): 289-296. DOI: 10.1172/JCI30555.
- [26] Cai PY, Bodhit A, Derequito R, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle [J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 107. DOI: 10.3389/fneur.2014.00107.
- [27] Ottani A, Giuliani D, Mioni C, et al. Vagus nerve mediates the protective effects of melanocortins against cerebral and systemic damage after ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29 (3): 512-523. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.140.
- [28] Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, et al. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit [J]. *J Neurol*, 2007, 254 (10): 1323-1329. DOI: 10.1007/s00415-007-0520-0.
- [29] Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (2): 583-598. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.

- 2439–14.2015.
- [30] Delamare M, Maugeudre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients [J]. *Diabet Med*, 1997, 14 (1): 29–34. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V.
 - [31] Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists and risk of pneumonia in patients with acute stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (5): 1035–1040. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.018.
 - [32] Ho SW, Hsieh MJ, Yang SF, et al. Risk of stroke-associated pneumonia with acid-suppressive drugs: a population-based cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (29): e1227. DOI: 10.1097/MD.0000000000001227.
 - [33] Jia YX, Sekizawa K, Ohnui T, et al. Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274 (1): R76–80. DOI: 10.1152/ajpregu.1998.274.1.R76.
 - [34] Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance [J]. *Stroke*, 2007, 38 (2 Suppl): 770–773. DOI: 10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc.
 - [35] 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. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.044.
 - [36] Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (7): 401–410. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.98.
 - [37] Urrea X, Cervera A, Obach V, et al. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40 (4): 1262–1268. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532085.
 - [38] Zhang DP, Yan FL, Xu HQ, et al. A decrease of human leucocyte antigen-DR expression on monocytes in peripheral blood predicts stroke-associated infection in critically-ill patients with acute stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16 (4): 498–505. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02512.x.
 - [39] Hoffmann S, Harms H, Ulm L, et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia: the PREDICT study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37 (12): 3671–3682. DOI: 10.1177/0271678X.16671964.
 - [40] Curbelo J, Luquero BS, Galván-Román JM, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173947. DOI: 10.1371/journal.pone.0173947.
 - [41] de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e46561. DOI: 10.1371/journal.pone.0046561.
 - [42] Holub M, Beran O, Kaspříková N, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections [J]. *Open Med*, 2012, 7: 258–261. DOI: 10.2478/s11536-012-0002-3.
 - [43] Liu X, Shen Y, Wang H, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8191254. DOI: 10.1155/2016/8191254.
 - [44] Nam KW, Kim TJ, Lee JS, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia [J]. *Stroke*, 2018, 49 (8): 1886–1892. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021228.
 - [45] Brämer D, Hoyer H, Günther A, et al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 9. DOI: 10.1186/1471-2377-14-9.
 - [46] Günther A, Salzmann I, Nowack S, et al. Heart rate variability: a potential early marker of sub-acute post-stroke infections [J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126 (3): 189–196. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01626.x.
 - [47] Ji R, Shen H, Pan Y, et al. Novel risk score to predict pneumonia after acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2013, 44 (5): 1303–1309. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000598.
 - [48] Smith CJ, Bray BD, Hoffman A, et al. Can a novel clinical risk score improve pneumonia prediction in acute stroke care? A UK multicenter cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (1): e001307. DOI: 10.1161/JAHA.114.001307.
 - [49] Kwon HM, Jeong SW, Lee SH, et al. The pneumonia score: a simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke [J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34 (2): 64–68. DOI: 10.1016/j.ajic.2005.06.011.
 - [50] Chumbler NR, Williams LS, Wells CK, et al. Derivation and validation of a clinical system for predicting pneumonia in acute stroke [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34 (4): 193–199. DOI: 10.1159/000289350.
 - [51] Kishore AK, Vail A, Chamorro A, et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46 (5): 1202–1209. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007843.
 - [52] Smith CJ, Kishore AK, Vail A, 等. 卒中相关性肺炎的诊断卒中肺炎共识小组的推荐意见 [J]. 范琳琳, 宿英英, 译. 国际脑血管病杂志, 2016, 24 (2): 97–102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.02.001.
 - [53] Smith CJ, Kishore AK, Vail A, et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group [J]. *Fan LL, Su YY, trans. Int J Cerebrovasc Dis*, 2016, 24 (2): 97–102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.02.001.
 - [54] Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, and pneumonia in elderly hypertensive patients with stroke [J]. *Chest*, 2001, 119 (2): 660–661. DOI: 10.1378/chest.119.2.660.
 - [55] Ohkubo T, Chapman N, Neal B, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169 (9): 1041–1045. DOI: 10.1164/rccm.200309-1219OC.
 - [56] 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 (10006): 1835–1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00126-9.
 - [57] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62456-9.
 - [58] Liu DD, Chu SF, Chen C, et al. Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome (SIDS) and stroke-associated pneumonia (SAP) [J]. *Neurochem Int*, 2018, 114: 42–54. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.01.002.
 - [59] Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review [J]. *Auton Neurosci*, 2014, 182: 65–69. DOI: 10.1016/j.autneu.2013.12.007.
 - [60] Chen S, Bennet L, McGregor AL. Delayed varenicline administration reduces inflammation and improves forelimb use following experimental stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (12): 2778–2787. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.051.
 - [61] Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, et al. Impact of early statin therapy in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129 (1): 41–48. DOI: 10.1111/ane.12143.
 - [62] Jin R, Zhu X, Liu L, et al. Simvastatin attenuates stroke-induced splenic atrophy and lung susceptibility to spontaneous bacterial infection in mice [J]. *Stroke*, 2013, 44 (4): 1135–1143. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000633.
 - [63] Gu LJ, Xiong XX, Ito T, et al. Moderate hypothermia inhibits brain inflammation and attenuates stroke-induced immunodepression in rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20 (1): 67–75. DOI: 10.1111/cns.12160.
 - [64] Lee SL, Battistella FD, Go K. Hypothermia induces T-cell production of immunosuppressive cytokines [J]. *J Surg Res*, 2001, 100 (2): 150–153. DOI: 10.1006/jsre.2001.6230.
 - [65] Han Z, Liu X, Luo Y, et al. Therapeutic hypothermia for stroke: where to go? [J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 67–77. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.06.006.
 - [66] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (3): 1101–1120. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181962ad5.
 - [67] Giraldo-Guimardes A, Rezende-Lima M, Bruno FP, et al. Treatment with bone marrow mononuclear cells induces functional recovery and decreases neurodegeneration after sensorimotor cortical ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2009, 1266: 108–120. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.01.062.
 - [68] Chen L, Zhang G, Khan AA, et al. Clinical efficacy and meta-analysis of stem cell therapies for patients with brain ischemia [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 6129579. DOI: 10.1155/2016/6129579.
 - [69] Smith CJ, Denes A, Tyrrell PJ, et al. Phase II anti-inflammatory and immune-modulating drugs for acute ischaemic stroke [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24 (5): 623–643. DOI: 10.1517/13543784.2015.1020110.
 - [70] Braun JS, Prass K, Dirnagl U, et al. Protection from brain damage and bacterial infection in murine stroke by the novel caspase-inhibitor Q-VD-OPH [J]. *Exp Neurol*, 2007, 206 (2): 183–191. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.03.032.