

# 卒中后肺炎的研究进展

梁 圆<sup>1</sup>, 宋 莉<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

## 摘 要

当下国内卒中后肺炎(stroke-associated pneumonia, SAP)发病率以及死亡率逐渐增长, 且SAP是缺血性中风的严重并发症之一, 将进一步增加死亡率。随着科研人员的研究进展逐渐加深, 临床专家对SAP的风险预测、危险因素、发病机理以及预防等获得了更加完善的进展。将对SAP的相关研究进展状况进行综述, 以便医师进一步了解SAP, 为SAP的临床诊治提供更多有用的信息和思路, 预防以及使发病率与死亡率降低。

## 关键词

卒中后肺炎, 病理机制, 危险因素, 预防, 研究进展

# The Research Progress on Post-Stroke Pneumonia

Yuan Liang<sup>1</sup>, Li Song<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

At present, the incidence rate and mortality of stroke associated pneumonia (SAP) in China are gradually increasing, and SAP is one of the serious complications of ischemic stroke, which will further increase the mortality. With the gradual deepening of research progress of scientific researchers, clinical experts have made more perfect progress in risk prediction, risk factors, pathogenesis and prevention of SAP. This article will review the relevant research progress of SAP,

\*通讯作者。

文章引用: 梁圆, 宋莉. 卒中后肺炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1808-1814.

DOI: 10.12677/acm.2024.141257

so that doctors can further understand SAP, provide more useful information and ideas for clinical diagnosis and treatment of SAP, prevent and reduce incidence rate and mortality.

## Keywords

Pneumonia after Stroke, Pathological Mechanism, Risk Factors, Prevention, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

卒中相关性肺炎(stroke-associated pneumonia, SAP)的概念由 Hilker [1]等人于 2003 年首先提出, 定义为原无肺部感染的卒中患者 72 小时罹患感染性肺实质的肺炎。是卒中后致死的重要危险因素之一, 并且增加了住院时间及医疗费用, 给家庭和社会带来了严重的负担。近年来, 经过科研人员的反复探索与学习, 于 2015 年由英国共识小组发表 SAP 的共识: 卒中相关肺炎(SAP)是卒中患者发病后 7 天内新出现的肺炎[2]。其发病群体多为卒中后患者, 与卒中后机体各项功能障碍有很大的关系。SAP 多与死亡联系在一起, 发病率从 7%到 38%不等, 研究表明, SAP 影响急性卒中的早期和晚期死亡率[3]。就卒中相关性肺炎的相关危险因素及其病理机制进行分析及综述, 以期对卒中相关性肺炎的防治起到指导作用。

## 2. 卒中后肺炎危险因素与病理机制

### 2.1. SAP 的危险因素

早期的研究主要在 SAP 的危险因素上, 主要包括患者使用质子泵抑制剂和 H2 受体拮抗剂治疗、患者本身的年龄、口腔健康状况、是否具有吞咽困难、神经功能缺失、合并某些慢性疾病, 如糖尿病、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)等[4]。

#### 2.1.1. 使用质子泵抑制剂和 H2 受体拮抗剂

Tae-Jin Song [5]等人通过 8319 例急性缺血性脑卒中患者进行回顾性队列研究发现, 卒中后质子泵抑制剂、H2 受体拮抗剂和黏液保护剂, 如利巴吡特、替普雷内、伊索 gladine、卡布、polaprezinc、sofalcone、硫胺醇和米索前列醇等药物的使用是根据处方记录确定的, 并将其作为时间依赖变量。主要结果是卒中后肺炎的发展过程, 卒中后平均随访 4 年, 其中 2035 例实验患者出现肺炎, 发病率约为 24.5%。在多变量时间依赖 Cox 回归分析, 校正风险比为 95%置信区间时, 使用质子泵抑制剂和 H2 受体拮抗剂的肺炎发病率明显上升。与质子泵抑制剂和 H2 受体拮抗剂相比, 使用粘膜保护剂并没有使肺炎出现的风险增加。

Momosaki [6]等人对 77,890 例脑卒中患者进行倾向评分匹配分析, 对比分析了质子泵抑制剂(PPI)使用者和组胺-2 受体拮抗剂(H2RA)使用者之间的结果。结果表明, 在 63,980 例使用 H2RAs 处方的患者与 13,910 例使用处方 PPIs 的患者中, 最终有 6401 例(10.0%)接受 H2RAs 的患者和 1490 例(10.7%)接受 PPIs 的患者卒中后发生肺炎。倾向评分匹配后表明急性脑卒中后 PPIs 与 H2RAs 患者的肺炎发生率无显著差异。

上述研究表明, 质子泵抑制剂和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂治疗与 SAP 风险增加相关。治疗易患 SAP 的病人时, 临床医师应慎重使用抑酸性药物。

### 2.1.2. 口腔健康状况

Fabian Cieplik [7]等人研究了临床上被忽视的口腔健康和 SAP 发生率之间的关系, 发现 SAP 与较高的吞咽困难、更大的卒中严重程度、栓塞切除、鼻胃管和较高的基线 C 反应蛋白(CRP)显著相关, 且缺牙越多、口腔卫生越差的患者 SAP 发生率越高。治疗易患 SAP 的病人时, 医院应让这些患者队列进行调查, 并在卒中单位实施口腔卫生计划, 可进一步降低 SAP 的发生率[8]。一项研究发现, SAP 是脑卒中后最常见的并发症之一, 占据了脑卒中患者住院期间感染的近一半, 口腔细菌被认为是 SAP 的重要病原体[9]。

### 2.1.3. 吞咽困难

Dziewas [10]等人提出了吞咽困难是急性脑卒中的重要并发症。不正常的唇闭合, 舌协调不协调, 以及延迟或无触发吞咽反射可能导致口腔和咽阶段的吞咽困难。经常遇到的后果是不完全的口腔清除, 咽池, 反流和误吸。大多数患者的吞咽困难症状在一周到一个月内消失, 只有少数患者持续超过 6 个月。吸入性肺炎可能是吞咽困难最重要的急性并发症, 影响多达三分之一的吞咽困难患者[11]。卒中患者出现吞咽困难的频率很高(59%~76%)。Pacheco [12]等人同时将吞咽困难和肺炎患者分层, 卒中和吞咽困难患者的肺炎相对风险增加了 8.4 (95% CI: 2.1, 34.4)。因此, 卒中后早期识别吞咽功能障碍能够为营养管理提供决策依据, 早期吞咽功能训练可以减少肺部并发症。

### 2.1.4. 老龄

随着越来越多的人活到极限年龄, 研究预计到 2050 年, 患有肺炎风险的人群将接近 20 亿, 其中发生 SAP 的风险将有较大比例, 许多与年龄相关的肺部变化是老年人肺炎发病率增加的原因, 老年人的炎症在感染前会增加风险[13] [14]。年龄相关性炎症增强了肺部细菌配体的表达, 增加了细菌附着和入侵宿主细胞的能力。随着年龄的增长, 免疫记忆表现出明显的缺陷, 虽然在青年时期产生的免疫记忆在老年时功能良好, 但在晚年产生的免疫记忆功能较差, CD4<sup>+</sup> T 细胞同源辅助功能的年龄相关缺陷可能会影响体液和细胞介导的免疫记忆的发展, 这种身体机制的下降最终导致老年人对感染和接种疫苗的反应降低, 会提高老年人患肺炎的概率[15]。

### 2.1.5. 神经功能缺失

Finlayson [16]等人发现美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)可以反映 SAP 的严重程度, 目前也是预测 SAP 的重要指标之一, 发生 SAP 的患者 NIHSS 评分高于未发生 SAP 的患者, 且其评分越高, SAP 的发生率以及病死率越高。

## 2.2. SAP 的病理机制

近日有研究表明卒中后意识障碍、吞咽功能障碍造成的误吸及卒中引起的免疫抑制被认为是 SAP 最主要的病理机制[17] [18]。

### 2.2.1. 卒中引起的免疫抑制

Meisel [19] [20]等人提出的卒中诱导免疫抑制(Stroke-induced immunosuppression, SIIS)是 SAP 发生的重要病理机制, 对神经功能恢复的影响最大。急性卒中后系统性免疫反应能够避免进一步的炎症刺激, 从而保护脑组织[21]。但是会造成免疫抑制, 引起全身细胞免疫反应下调, 即外周血淋巴细胞亚群数量迅速减少, 单核细胞功能失活, 导致 SAP 易感性增加。即卒中导致脑损伤后释放免疫调节介质 IL-6 与 SAP 的发病密切相关[22]。之前探讨了 SAP 患者中的各种细胞因子, 并评估了 IL-10、IL-13 和 IFN- $\gamma$  可作为

SAP 独立预测因子的作用[23] [24]。IL-10、TNF- $\alpha$  与 SAP 的病情严重程度呈正相关性[13]。近日, Schweizer 等人[25]提出血清淀粉样蛋白 A 是卒中相关感染的新预测因子。Bustamante 等人[26]在评估各种经典脓毒症生物标志物作为 SAP 预测因子时, 首次探索了中区肾上腺髓质素原(Mid-regional pro-adrenomedullin, MR-proADM)和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)与 SAP 的关系, suPAR 和 MR-proADM 均被发现是 SAP 的早期独立预测因子。外周血单核细胞上人类白细胞抗原 DR (human leucocyte antigen-DR, HLADR)的表达也被研究为 SAP 的预测因子, 发现 HLADR 是卒中后第 1 天吞咽困难时 SAP 的独立预测因子[27]。通过抑制 CD147, Jin 等人[28]观察到小鼠肺损伤的减轻, 减少了小鼠细菌性肺部感染和死亡率。近日, 分化簇(CD) 200-CD200R1 信号轴在 SIIS 中的作用被确定, CD200R1 是一种在髓系细胞中表达的抑制性免疫受体, 已观察到抑制 CD200R1 的小鼠更易引起自发性细菌性肺部感染, 以及淋巴细胞减少和功能结果恶化等影响[29]。多个候选者已被研究作为预测 SAP 的可能生物标记物, 但没有一个被证明具有足够的预测价值, 可用于临床实践。这可能是由于这些研究的一些局限性。通常, 患者在中风后的最初 2~3 天内会出现 SAP, 因此需要在最初的几个小时内进行早期检测, 以预测感染的发生, 并能够制定预防感染的治疗方法。尽管所提出的候选药物本身无法转化为临床实践, 但结合具有高灵敏度和高特异性的生物标记物可以为研究人员开辟新的可能性。

### 2.2.2. 卒中引起的交感 - 肾上腺系统过度兴奋, 儿茶酚胺释放增加

Mracsko [30] [31]等人探索了局灶性脑缺血诱导大量的淋巴细胞消亡丧失, 释放的免疫调节介质作用于血管、肾上腺、神经末梢, 启动应激反应, 激活交感神经系统和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴, 使这些部位释放去甲肾上腺素、糖皮质激素、乙酰胆碱, 这 3 种物质作用于中性粒细胞、自然杀伤细胞、Th1 细胞、Th2 细胞、巨噬细胞等免疫细胞上相应的受体, 从而产生全身免疫抑制, 易于发生感染, 从而证明儿茶酚胺介导的早期淋巴细胞活化缺陷是中风后抗细菌免疫反应受损的重要因素。

### 2.2.3. 意识障碍、吞咽功能障碍造成的误吸

有研究表明, 肺炎的病理机制是吞咽困难相关的微吸入性和明显的吸入性, 40%~70%的卒中患者会出现意识水平下降、吞咽障碍、保护性反射减弱、食管下段括约肌功能下降、呼吸运动与吞咽运动的协调性下降、咳嗽反射减弱等, 因此易使鼻咽部、口咽部分泌物及胃内容物被误吸至肺内而发生 SAP [17]。卒中后早期识别吞咽功能障碍能够为营养管理提供决策依据, 早期吞咽功能训练可以减少肺部并发症。

### 2.2.4. 肠道屏障的破坏, 易于细菌迁移播散

有研究表明卒中导致的长期卧床, 导致气管内分泌物坠积于肺底, 肠道屏障破坏, 细菌易于迁移播散[32]。由于卒中后肠道通透性受损, 预防性抗生素治疗可能会促进中风患者肺炎的出现, 肠道菌群向肺部的移位[33]。因此, 对 SAP 的替代预防疗法的需求至关重要, 目前正在这一领域进行深入研究。

## 3. SAP 的预防

### 3.1. 病理机制的防治

研究表明肺炎的病理机制是吞咽困难相关的微吸入性和明显的吸入性, 而肺炎的预防与治疗方案目前推荐患者服用适当的抗生素, 研究者已经认真研究了治疗 SAP 的药理学和非药理学方法, 表明提高 P 物质水平、完善口腔护理和吞咽康复护理对于改善卒中后患者的机体功能是十分关键的, 利用上述方法从而降低 SAP 的致病率[34]。而其免疫机制的预防是切断交感神经系统或 HPA 轴, 如使用  $\beta$  肾上腺素受体阻滞剂普萘洛尔可降低 SAP 死亡率, 或给予糖皮质激素受体拮抗剂如美服培酮(Ru486)可阻断 HPA 轴, 引起糖皮质激素分泌减少, 动物实验发现可改善淋巴细胞减少症及单核细胞功能紊乱, 从而治疗免疫机制的防治, 可以降低 SAP 的发病率[35]。然而, Maier 等人[36]进行了一项前瞻性临床试验, 并没有观察

到接受卒中后  $\beta$  受体阻滞剂治疗的患者与未接受治疗的患者之间 SAP 比率的差异, 还研究了  $\beta$ -受体阻滞剂对严重中风患者的影响, 它们并没有降低这类患者的 SAP 发生率。综上所述, 对于免疫机制的防治, 可以通过降低免疫系统对脑组织的免疫反应来实现保护大脑的目的, 以免疫抑制为切入点可能提供有效的治疗靶点和药物开发策略, 对于开发新的治疗策略和提高 SAP 的病理生理机制的理解以及以改善中风患者的预后至关重要。需要在这一领域进行更多的研究, 以找到一种生物标记物或其组合, 用于制定预防性治疗的管理决策。

### 3.2. 积极治疗危险因素

年龄是无法控制的危险因素, 在临床治疗中医师在积极控制慢性阻塞性肺疾病及糖尿病等慢性病的同时, 应同时处理吞咽困难、意识障碍等卒中并发症。针对吞咽困难的预防, 大多数患者在中风发作后的第二或第三天获得肺炎, 肺炎患者比非肺炎患者更需要气管插管和机械通气, 鼻胃管是治疗吞咽困难的有效方法, 仅对急性脑卒中吞咽困难患者吸入性肺炎提供有限的保护[10]。对肺炎合并中风的抗生素治疗的共识建议被提出, 然而, 对于肺炎合并中风的特定抗生素类别的选择, 尚无足够的证据达成共识, 卒中相关性肺炎的循证治疗还需要进一步的研究, 包括抗生素的随机试验和候选生物标志物的验证[37]。最近的两项临床试验表明, 如果以预防的方式使用抗生素, 用于治疗 SAP, 既不能降低肺炎的发生率, 也不能改善中风后的预后[18]。近期有研究表明住院期间用大剂量维生素 E 比使用低剂量维生素 E 预后效果更好, 得出维生素 E 对 SAP 可能有辅助治疗作用[38]。有专家指出仅使用抗生素治疗不足以治愈 SAP, 吞咽功能恢复策略是必要的治疗和预防卒中后肺炎, 使用西洛他唑和 ACE 抑制剂增加气道和大脑中的 P 物质水平可能是未来 5 年治疗和预防卒中后肺炎的基本方法, 卒中后吞咽困难可能是降低死亡率和改善患者日常活动的中心靶点, 未来 5 年内可能会开发出针对吞咽困难的治疗药物[39]。

## 4. 结论

越来越多的脑卒中病人被抢救出来, 卒中后的并发症也可能越来越多。SAP 是卒中后慢性期死亡最重要的危险因素, 其卒中后意识障碍、吞咽功能障碍造成的误吸及卒中引起的免疫抑制被认为是 SAP 最主要的病理机制, 同时, 质子泵抑制剂和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂治疗、口腔健康状况、老龄、神经功能缺失、吞咽困难、合并某些慢性疾病和侵入性手术等危险因素促进了卒中相关性肺炎的发生与发展。免疫机制与 SAP 密切相关, 以免疫抑制为切入点可能提供有效的治疗靶点和药物开发策略。但是 SAP 的危险因素也不应该忽视, 吞咽功能的保护也是必要的治疗和预防卒中后肺炎, 提高 P 物质水平、口腔护理和吞咽康复对于改善卒中后患者的吞咽功能是必要的, 从而降低卒中后慢性肺炎的发生率。

## 参考文献

- [1] Hilker, R., Poetter, C., Findeisen, N., *et al.* (2003) Nosocomial Pneumonia after Acute Stroke: Implications for Neurological Intensive Care Medicine. *Stroke*, **34**, 975-981. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000063373.70993.CD>
- [2] Smith, C.J., Kishore, A.K., Vail, A., Chamorro, A., Garau, J., Hopkins, S.J., *et al.* (2015) Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke*, **46**, 2335-2340. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009617>
- [3] Westendorp, W.F., *et al.* (2022) Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*, **53**, 1438-1448. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038867>
- [4] Sellars, C., Bowie, L., Bagg, J., *et al.* (2007) Risk Factors for Chest Infection in Acute Stroke: A Prospective Cohort Study. *Stroke*, **38**, 2284-2291. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478156>
- [5] Song, T.J. and Kim, J. (2019) Risk of Post-Stroke Pneumonia with Proton Pump Inhibitors, H<sub>2</sub> Receptor Antagonists and Mucoprotective Agents: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *PLOS ONE*, **14**, e0216750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216750>

- [6] Momosaki, R., Yasunaga, H., Matsui, H., Fushimi, K. and Abo, M. (2016) Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Pneumonia in Patients with Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, 1035-1040. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.018>
- [7] Cieplik, F., Wiedenhofer, A.M., Pietsch, V., *et al.* (2020) Oral Health, Oral Microbiota, and Incidence of Stroke-Associated Pneumonia—A Prospective Observational Study. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 528056. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.528056>
- [8] Qaryouti, D. and Greene-Chandos, D. (2023) Neurocritical Care Aspects of Ischemic Stroke Management. *Critical Care Clinics*, **39**, 55-70. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.07.005>
- [9] Curtin, C., *et al.* (2023) Exploring Facilitators and Barriers Associated with Oral Care for Inpatients with Dysphagia Post-Stroke. *Gerodontology*.
- [10] Wei, J., Huang, Z., Feng, Y.-Y., *et al.* (2020) A Comparative Study of Two Tube Feeding Methods in Patients with Dysphagia after Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104602. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104602>
- [11] Labeit, B., *et al.* (2023) Diagnostics and Treatment of Post-Stroke Dysphagia. *Der Nervenarzt*, **94**, 676-683. <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01483-7>
- [12] Pacheco-Castilho, A.C., Vanin, G.M., Dantas, R.O., Pontes-Neto, O.M. and Martino, R. (2019) Dysphagia and Associated Pneumonia in Stroke Patients from Brazil: A Systematic Review. *Dysphagia*, **34**, 499-520. <https://doi.org/10.1007/s00455-019-10021-0>
- [13] Zawiah, M., *et al.* (2023) Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Monocyte-Lymphocyte Ratio, and Platelet-Lymphocyte Ratio in Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Medical Research and Opinion*, **39**, 475-482. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2174327>
- [14] Labeit, B., *et al.* (2023) The Assessment of Dysphagia after Stroke: State of the Art and Future Directions. *The Lancet Neurology*, **22**, 858-870. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00153-9)
- [15] Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A. and Angeli, F. (2020) The Pivotal Link between ACE2 Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *European Journal of Internal Medicine*, **76**, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- [16] Finlayson, O., Kapral, M., Hall, R., *et al.* (2011) Risk Factors, Inpatient Care, and Outcomes of Pneumonia after Ischemic Stroke. *Neurology*, **77**, 1338-1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823152b1>
- [17] Eltringham, S.A., Kilner, K., Gee, M., *et al.* (2018) Impact of Dysphagia Assessment and Management on Risk of Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Cerebrovascular Diseases*, **46**, 99-107. <https://doi.org/10.1159/000492730>
- [18] Eltringham, S.A., Kilner, K., Gee, M., *et al.* (2020) Factors Associated with Risk of Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Dysphagia: A Systematic Review. *Dysphagia*, **35**, 735-744. <https://doi.org/10.1007/s00455-019-10061-6>
- [19] Zhao, D., Zhu, J. and Hu, K. (2020) Stroke Associated Pneumonia and Stroke Induced Immunosuppression. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **59**, 395-399.
- [20] Meisel, C., Schwab, J.M., Prass, K., *et al.* (2005) Central Nervous System Injury-Induced Immune Deficiency Syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, **6**, 775-786. <https://doi.org/10.1038/nrn1765>
- [21] Liu, D.D., Chu, S.F., Chen, C., Yang, P.F., Chen, N.H. and He, X. (2018) Research Progress in Stroke-Induced Immunodepression Syndrome (SIDS) and Stroke-Associated Pneumonia (SAP). *Neurochemistry International*, **114**, 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.01.002>
- [22] Patel, U.K., Kodumuri, N., Dave, M., *et al.* (2020) Stroke-Associated Pneumonia: A Retrospective Study of Risk Factors and Outcomes. *Neurologist*, **25**, 39-48. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000269>
- [23] Sung, K.-L., *et al.* (2023) High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts One-Year Risk of Pneumonia Post-Stroke Discharge. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, **52**, 567-574. <https://doi.org/10.1159/000529531>
- [24] Wang, R.-H., *et al.* (2023) The Clinical Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Predicting the Occurrence and Severity of Pneumonia in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1115031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1115031>
- [25] Schweizer, J., Bustamante, A., Lapierre-Fétau, V., *et al.* (2020) SAA (Serum Amyloid A): A Novel Predictor of Stroke-Associated Infections. *Stroke*, **51**, 3523-3530. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030064>
- [26] Bustamante, A., García-Berrocó, T., Penalba, A., *et al.* (2017) Sepsis Biomarkers Reprofile to Predict Stroke-Associated Infections. *Journal of Neuroimmunology*, **312**, 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.08.012>
- [27] Hoffmann, S., Harms, H., Ulm, L., *et al.* (2017) Stroke-Induced Immunodepression and Dysphagia Independently Predict Stroke-Associated Pneumonia—The PREDICT Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **37**, 3671-3682. <https://doi.org/10.1177/0271678X16671964>

- [28] Jin, R., Liu, S., Wang, M., Zhong, W. and Li, G. (2019) Inhibition of CD147 Attenuates Stroke-Associated Pneumonia through Modulating Lung Immune Response in Mice. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 853. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00853>
- [29] Ritzel, R.M., Al Mamun, A., Crapser, J., *et al.* (2019) CD200-CD200R1 Inhibitory Signaling Prevents Spontaneous Bacterial Infection and Promotes Resolution of Neuroinflammation and Recovery after Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1426-3>
- [30] Dirnagl, U., Klehmet, J., Braun, J.S., *et al.* (2007) Stroke-Induced Immunodepression: Experimental Evidence and Clinical Relevance. *Stroke*, **38**, 770-773. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc>
- [31] Mracsko, E., Liesz, A., Karcher, S., Zorn, M., Bari, F. and Veltkamp, R. (2014) Differential Effects of Sympathetic Nervous System and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis on Systemic Immune Cells after Severe Experimental Stroke. *Brain, Behavior, and Immunity*, **41**, 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.05.015>
- [32] Kim, H.S. (2021) Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity? *mBio*, **12**, e03022-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03022-20>
- [33] Stanley, D., Mason, L.J., Mackin, K.E., *et al.* (2016) Translocation and Dissemination of Commensal Bacteria in Post-Stroke Infection. *Nature Medicine*, **22**, 1277-1284. <https://doi.org/10.1038/nm.4194>
- [34] Li, D.Z., *et al.* (2023) Association between Malnutrition and Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Ischemic Stroke. *BMC Neurology*, **23**, Article No. 290. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03340-1>
- [35] Prass, K., Meisel, C., Höflich, C., *et al.* (2003) Stroke-Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-Like Immunostimulation. *Journal of Experimental Medicine*, **198**, 725-736. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>
- [36] Maier, I.L., Karch, A., Mikolajczyk, R., Bähr, M. and Liman, J. (2015) Effect of Beta-Blocker Therapy on the Risk of Infections and Death after Acute Stroke—A Historical Cohort Study [Published Correction Appears in PLOS ONE. 2015; 10(3): e0121940]. *PLOS ONE*, **10**, e0116836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116836>
- [37] Kishore, A.K., Jeans, A.R., Garau, J., *et al.* (2019) Antibiotic Treatment for Pneumonia Complicating Stroke: Recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus (PISCES) Group. *European Stroke Journal*, **4**, 318-328. <https://doi.org/10.1177/2396987319851335>
- [38] Shen, H. and Zhan, B. (2020) Effect of Vitamin E on Stroke-Associated Pneumonia. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520949657>
- [39] Huang, Y.-W., *et al.* (2023) Systemic Inflammation Response Index as a Clinical Outcome Evaluating Tool and Prognostic Indicator for Hospitalized Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 474. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01446-3>