

他汀类药物对缺血性脑卒中相关性肺炎的预防作用

南京医科大学附属南京医院 张素花 赵红东 李秀华*, 南京 210006

摘要 目的:调查他汀类药物对急性缺血性脑卒中患者并发卒中相关性肺炎(SAP)的预防作用。方法:回顾性分析 3492 例急性缺血性脑卒中患者的临床资料,并采用 logistic 回归分析预测发生 SAP 的危险因素。结果:97 例患者死亡,489 例患者发生 SAP,使用他汀类药物的患者 SAP 发生率显著低于未使用该药物的患者(12.0% vs 17.2%, $P < 0.01$),多因素分析显示,年龄、改良 Rankin 量表(mRS)评分、国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、吞咽困难、合并心源性栓塞和未采用他汀类药物治疗是 SAP 发生的危险因素;在调整其他危险因素后,吞咽困难 OR 值最高($OR = 3.71$, 95% $CI: 2.7 \sim 5.1$)。多因素 logistic 回归分析显示未接受他汀类药物治疗、mRS 评分和不明原因的诊断会影响病死率,发生 SAP 的 OR 值最高($OR: 5.62$, 95% $CI: 3.40 \sim 9.29$)。结论:SAP 是患者死亡的主要危险因素,他汀类药物能预防急性缺血性脑卒中患者 SAP 的发生,并可改善患者的预后。

关键词 急性缺血性脑卒中;卒中相关性肺炎;他汀类药物;吞咽困难;危险因素

中图分类号 R743.3;R563.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180406

Preventive effects of statins on acute ischemic stroke-associated pneumonia ZHANG Su-hua, ZHAO Hong-dong, LI Xiu-hua*. Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Abstract Objective: To investigate the preventive effects of statins on patients with acute ischemic stroke complicated with stroke-associated pneumonia (SAP). Methods: Data from 3492 patients with acute ischemic stroke were retrospectively analyzed, and logistic regression analyses were used to predict the risk factors for SAP. Results: 489 patients had SAP and there were 97 deaths. The incidence of SAP was significantly lower in patients with statin treatment than in those without statin treatment (12.0% vs 17.2%, $P < 0.01$). A multivariate logistic regression indicated that increasing age, modified Rankin scale (mRS) score, National Institutes of Health Stroke Scale score, dysphagia, diagnosis of cardiac embolism, and lack of statins treatment were significant predictors of SAP occurrence. Dysphagia had the highest odds ratio ($OR = 3.71$, 95% $CI: 2.7 \sim 5.1$) following adjustment for other predictors. Only SAP without statin treatment, the mRS score, and a diagnosis of undetermined etiology influenced mortality according to the multivariate logistic regression. The SAP occurrence had the highest OR ($OR: 5.62$, 95% $CI: 3.40 \sim 9.29$). Conclusions: SAP was a risk factor for mortality of acute ischemic stroke. Statin treatment can prevent SAP occurrence in patients with acute ischemic stroke and improve the prognosis of acute ischemic stroke.

Key words Acute ischemic stroke; Stroke-associated pneumonia; Statins; Dysphagia; Risk factor

卒中相关性肺炎(stroke-associated pneumonia, SAP)是一种严重的脑卒中相关的并发症,其发病率为 7%~22%^[1,2],住院患者中约 10% 的患者可能死于此病^[3]。SAP 的发生机制与卒中相关的神经功能缺损有关,例如吞咽困难和瘫痪,另外,由卒中诱导的免疫系统损害也是导致卒中患者发生肺炎的重要原因之一^[4,5]。

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂,广泛应用于治疗心血管疾病,能降低患者低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平,具有抗炎和抗血栓形成的特性^[6]。有文献表明他汀类药物还

有助于降低患者肺炎和脓毒血症的发生率^[7,8],提高肺炎患者的生存率^[9]。本研究探讨他汀类药物在治疗急性缺血性卒中时对 SAP 的发病率及其预后的影响。

资料与方法

一般资料 收集南京医科大学附属南京医院 2008 年 1 月~2015 年 5 月收治的急性缺血性脑卒中患者,发病时间 < 48 h,年龄 > 18 岁,排除不可逆的脑损伤、入院时即患有肺炎、入院 24 h 内死亡、及数据不完整的病例。肺炎的诊断依据美国疾病控制和预防中心的标准来确定,除外胸部 X 线检查显示肺部的渗出性改变,还必须满足以下①中的至少一个标准和②中的至少 2 个标准。①白细胞增多

* 通信作者:李秀华, E-mail: lxh-1968@hotmail.com

($>12\,000/\text{mm}^3$)或白细胞减少($<4\,000/\text{mm}^3$),发热($>38^\circ\text{C}$),或 ≥ 70 岁患者新发的、无法解释的意识障碍;②新出现的或逐渐加重的咳嗽、呼吸困难、呼吸急促、两肺呼吸音异常,新出现的脓痰或转变为脓痰,或气体交换障碍^[10]。

方法

分组:所有卒中患者在入院后根据是否接受他汀类药物治疗分成2组,即接受他汀类药物治疗组(statin group, SG)和非他汀类药物治疗组(non-statin group, NSG),2010以前收治的患者归属到NSG组,2010年中国的卒中治疗指南公布后^[11],排除他汀类药物使用的禁忌证,其余患者均按照治疗指南给予他汀类药物治疗:20 mg,每晚口服1次;所有缺血性脑卒中患者均使用抗血小板药物,如阿司匹林或氯吡格雷;此外,发病在4.5 h之内的急性缺血性卒中患者给予组织型纤溶酶原激活剂(0.9 mg/kg,最大剂量90 mg)或6 h内的患者给予尿激酶(100万~150万 IU)行溶栓治疗。

观察指标:记录患者发病年龄、性别、是否发生吞咽困难,根据改良Rankin量表评估脑卒中患者发病前生活自理情况;检测患者入院后第一天血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)和LDL的水平;根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)确定患者入院时脑卒中神经缺损程度,按TOAST对脑卒中进行分类,包括大动脉粥样硬化型,小动脉闭塞型,心源性栓塞型,其他病因明确型和不明原因型。观察住院过程中2组患者肺炎发生情况,病情加重收治重症监护病房发生率和住院期间的病死率。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,使用方差分析(ANOVA)或Wilcoxon秩和检验,计数资料采用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。通过单因素分析确定SAP的危险因素,进入多因素logistic回归分析,95%可信区间(CI)用来计算调整和未经调整的比值比(OR),变量间的多重线性用方差膨胀因子进行评价,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 3,492例急性缺血性脑卒中患者中,97名死亡,SG组2146例,NSG组1346例,NSG组患者吞咽困难的发生率、住院时间、SAP的发生率及病死率均高于SG组,见表1。

无SAP与SAP患者的比较 与无SAP患者相比,SAP组患者年龄更大,入院时NIHSS评分更高,住院时间更长,病死率更高(均 $P < 0.01$);另外,既往未接受他汀类药物治疗、有吞咽困难的病史,mRS >2 分的患者更易感染SAP($P < 0.01$);2组中的丙氨酸转氨酶(ALT)、TC、TG、HDL和LDL的水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

SAP的预测 多因素分析表明,他汀类药物治疗能显著预防SAP的发生($OR = 0.66, P = 0.0003$);此外,随着年龄的增加肺炎发生的可能性增大($OR = 1.04, P < 0.0001$),吞咽困难和mRS评分 >2 分是肺炎的最重要的危险因素(调整后OR值分别是3.71和2.02)。心源性栓塞患者在入院后肺炎的风险增加(调整后 $OR = 1.72, P = 0.001$),在控制相关因素后,性别不再是肺炎的影响因素($P = 0.4503$),见表3。

表1 患者的一般资料

组别	例	年龄 (岁)	性别[例(%)]		吞咽困难 [例(%)]	NIHSS评分(分) 中位数(四分位数)	住院时间(d) 中位数(四分位数)	
			男	女				
NSG组	1346	69.7 (12.4)	824 (61.2)	522 (38.8)	154 (11.4)*	4 (5)	10 (6)*	
SG组	2146	69.5 (12.2)	1343 (62.6)	803 (37.4)	112 (5.2)	4 (4)	11 (5)	
组别	例	mRS评分(分)		脑卒中原因分型[例(%)]				
		≤ 2	> 2	大动脉粥样 硬化型	小动脉 闭塞型	心源性 栓塞型	病因不 明型	其他病因 明确型
NSG组	1346	954 (70.9)	392 (29.1)	701 (52.1)	266 (19.8)	171 (12.7)	193 (14.3)	15 (1.1)
SG组	2146	1701 (79.3)	445 (20.7)	1458 (67.9)	382 (17.8)	157 (7.3)	130 (6.1)	19 (0.9)
组别	例	SAP发生率 [例(%)]	入住ICU [例(%)]	病死率 [例(%)]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
NSG组	1346	232 (17.2)*	7 (0.5)	73 (5.4)*	4.5 (1.0)	1.5 (1.1)	1.1 (0.3)	2.8 (0.9)
SG组	2146	257 (12.0)	5 (0.2)	24 (1.1)	4.5 (1.1)	1.5 (0.9)	1.1 (0.3)	2.8 (0.9)

注:与SG组比较,* $P < 0.01$

表 2 无 SAP 与 SAP 患者的比较

组别	例	年龄(岁)	性别[例(%)]		吞咽困难 [例(%)]	mRS 评分(分)		NIHSS 评分 (分)中位数 (四分位数)	住院时间 (d)中位数 (四分位数)
			男	女		≤2	>2		
无 SAP	3003	68.7 (12.3) *	1903 (63.4) *	1100 (36.6)	138 (4.6) *	2440(81.3) *	563 (18.7)	0.89 (2.9) *	10 (6.0) *
SAP	489	74.8 (10.9)	264 (54.0)	225 (46.0)	128 (26.2)	215 (44.0)	274 (56.0)	6.94 (20.9)	13 (10.0)

组别	例	他汀类 药物组	非他汀类 药物组	脑卒中原因分型 [例(%)]				
				大动脉粥样 硬化型	小动脉 闭塞型	心源性 栓塞型	病因不 明型	其他病因 明确型
无 SAP	3003	1089 (36.3) *	1914 (63.7)	1901 (63.3) *	605 (20.1)	209 (7.0)	258 (8.6)	30 (1.0)
SAP	489	257 (52.6)	232 (47.4)	258 (52.8)	43 (8.8)	119 (24.3)	65 (13.3)	4 (0.8)

组别	例	病死率[例(%)]	ALT(U/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
无 SAP	3003	34 (1.1) *	18.9 (11.7)	4.5 (1.1)	1.5 (1.0)	1.1 (0.3)	2.9 (0.9)
SAP	489	63 (12.9)	19.2(15.6)	4.5 (1.2)	1.5 (0.8)	1.1 (0.3)	2.8 (1.0)

注:与 SAP 患者比较,* $P<0.01$

表 3 脑卒中中相关性肺炎的预测

变量	OR 值 (95%可信区间)	P 值	调整后 OR 值 (95%可信区间)	调整后 P 值
性别(女/男)	1.48(1.22,1.79)	<0.0001	0.92(0.73,1.15)	0.4503
年龄	1.05(1.04,1.06)	<0.0001	1.04(1.03,1.05)	<0.0001
吞咽困难(是/否)	7.36(5.65,9.59)	<0.0001	3.71(2.71,5.09)	<0.0001
NIHSS 评分	1.19(1.17,1.21)	<0.0001	1.09(1.06,1.12)	<0.0001
mRS 评分(>2/≤2)	5.52(4.52,6.75)	<0.0001	2.02(1.49,2.73)	<0.0001
脑卒中病因分型(大动脉粥样硬化型)				
小动脉闭塞型	0.52(0.37,0.73)	0.0002	0.83(0.58,1.18)	0.2889
心源性栓塞型	4.20(3.24,5.44)	<0.0001	1.72(1.25,2.36)	0.001
病因不明型	1.86(1.37,2.51)	<0.0001	1.10(0.77,1.56)	0.6088
其他病因明确型	0.98(0.34,2.81)	0.9736	1.04(0.33,3.35)	0.943
他汀类药物治疗(是/否)	0.51(0.42,0.62)	<0.0001	0.66(0.53,0.83)	0.0003
ALT	1.00(0.99,1.01)	0.6134		
TC	1.01(0.92,1.11)	0.8342		
TG	0.99(0.90,1.09)	0.8246		
HDL	0.85(0.60,1.20)	0.3516		
LDL	1.04(1.03,1.05)	0.0786		

脑卒中患者病死率的预测 除 ALT、TC、TG、HDL 和 LDL 水平外,几乎所有的变量在死亡组和非死亡组之间差异显著,然而,在调整其他变量后,只有未接受他汀类药物组且感染肺炎、病因不明确和较高的 mRS 评分是病死率的重要预测因素,年龄、性别、吞咽困难、NIHSS 评分不再是死亡的危险因素,见表 4。

讨 论

本文回顾性调查研究证实,SAP 是影响患者预后的重要危险因素,他汀类药物可降低 SAP 的发病率,并可改善卒中患者的预后。

SAP 发生的原因之一与卒中导致的免疫抑制有关,大量的实验和临床证据表明急性缺血性脑卒中后

交感神经激活导致外周淋巴细胞减少症和促炎 Th1 应答向抗炎 Th2 应答的免疫学转换^[5],因此,提高患者免疫功能可降低 SAP 的发生率。

他汀类药物[(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMGCoA)还原酶抑制剂)]被广泛用于降低血脂和稳定动脉粥样硬化斑块。有文献报道他汀类药物还具有抗炎、抗氧化、维持内皮细胞稳定和免疫调节作用^[12]。这些作用主要是由于应对炎症反应细胞信号传导的几类异戊二烯的前体甲羟戊酸的合成被阻断所致^[13]。因此治疗指南提倡尽早对缺血性脑卒中患者早使用他汀类药物^[14]。

有文献证实他汀类药物可降低需氧革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌感染的病死率^[15],而且能提高肺炎和呼吸机相关性肺炎患者的存活率^[16,17],在一

表 4 脑卒中患者病死率的预测

变量	OR 值 (95% 可信区间)	P 值	调整后 OR 值 (95% 可信区间)	调整后 P 值
性别(女/男)	1.77 (1.18,2.65)	0.0057	1.21 (0.77,1.90)	0.4179
年龄	1.03 (1.01,1.05)	0.0029	1.00 (0.98,1.02)	0.9576
吞咽困难(是/否)	7.00 (4.50,10.87)	<0.0001	1.48 (0.85,2.57)	0.1627
NIHSS 评分	1.16 (1.13,1.19)	<0.0001	1.04 (1.00,1.08)	0.0727
mRS 评分(>2/≤2)	7.26 (4.70,11.20)	<0.0001	1.94 (1.04,3.61)	0.0372
脑卒中病因分型				
小动脉闭塞型/大动脉粥样硬化型	0.78 (0.36,1.70)	0.5325	1.23 (0.55,2.77)	0.6107
心源性栓塞型/大动脉粥样硬化型	6.06 (3.64,10.10)	<0.0001	1.66 (0.92,3.00)	0.0938
病因不明型/大动脉粥样硬化型	5.26 (3.10,8.94)	<0.0001	2.68 (1.49,4.80)	0.0009
其他病因明确型/大动脉粥样硬化型	1.89 (0.25,14.25)	0.5351	1.49 (0.17,12.88)	0.7168
他汀类药物治疗(是/否)	0.20 (0.12,0.32)	<0.0001	0.33 (0.20,0.54)	<0.0001
ALT	1.01 (0.99,1.02)	0.5562		
TC	1.15 (0.96,1.39)	0.1333		
TG	0.92 (0.73,1.18)	0.5212		
HDL	1.17 (0.57,2.41)	0.6603		
LDL	1.03 (0.81,1.30)	0.8181		
肺炎	12.91 (8.40,19.83)	<0.0001	5.62 (3.40,9.29)	<0.0001

项前瞻性随机对照研究中,研究者在 3~12 h 内给予出现急性缺血性脑卒中症状的患者辛伐他汀 40 mg/d 的初始剂量,1 周后辛伐他汀剂量降为 20 mg/d,直到 90 d,结果发生卒中后感染的患者在辛伐他汀组的比例较高^[18];在另一项对 2 045 例缺血性脑卒中回顾性观察研究中,脑卒中患者在接受他汀类药物治疗后,并没有减少院内感染的发生^[19],Scheitz 等^[20]对因缺血性脑卒中入院的 481 例接受溶栓治疗的患者进行分析发现,在入院前使用过并在入院后持续使用他汀类药物,可以降低卒中后肺炎的发生,这与我们的调查结果类似。

至今为止,许多 SAP 发生的危险因素已被确定^[21]。用于衡量卒中严重程度的 NIHSS 评分或者 mRS 评分是 SAP 发生的主要独立危险因素,已有很多报道指出吞咽困难、年龄的增加和呼吸状况也是 SAP 发生的危险因素^[22],其他的危险因素还包括机械通气、APACHEII 评分以及器官的功能状态^[23]。本研究调查显示,年龄、NIHSS 评分、mRS 评分>2 分、心源性栓塞及吞咽困难与肺炎的发生率成正相关,与前人的研究结果一致^[24]。

参考文献

- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study[J]. *Stroke*, 2000, 31(6): 1223-1229.
- 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.
- Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit[J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 965-972.
- Prass K, Meisel C, Hoflich 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.
- Haeusler KG, Schmidt WU, Fohring F, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(1-2): 50-58.
- Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation[J]. *Circulation*, 2001, 103(18): 2248-2253.
- Hackam DG, Mamdani M, Li P, et al. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis[J]. *Lancet*, 2006, 367(9508): 413-418.
- van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, et al. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes[J]. *Thorax*, 2006, 61(11): 957-961.
- Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 342(7801): 810.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(5): 309-332.
- Ming L, Suming Zh, Mingli R, et al. 2010 Chinese Guidelines for the Management of Patients With Acute Ischemic Stroke[J]. *Chin J Neurol*, 2010, 43(2): 146-153.

(下转第 288 页)

- 6 Litmanovich D, Boisselle PM, Bankier AA, et al. CT of pulmonary emphysema--current status, challenges, and future directions [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(3):537-551.
- 7 盛海燕, 孙永昌, 李然, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺气肿表型的气道炎症观察[J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(21):1617-1621.
- 8 Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD[J]. *Chest*, 2010, 138(3):635-640.
- 9 阎超群, 张攀, 史达, 等. 基于高分辨率 CT 对慢性阻塞性肺疾病的定量测量与临床肺功能对照研究[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(8):1258-1261.
- 10 Mishima M. Improvement of awareness and diagnosis for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by general physician. Topics: III. Pathogenesis and Treatment of COPD; 6. Prognosis of COPD[J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2016, 104(6):1115-1121.
- 11 Johannessen A, Skorge TD, Bottai M, et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(6):602-608.
- 12 杨士芳, 高兴林, 吴健, 等. 多层螺旋 CT 肺气肿指数在预测 COPD 急性加重风险中的应用[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2013, 42(6):676-680.
- 13 张攀, 于化鹏, 樊慧珍, 等. 高分辨率 CT 肺气肿定量与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(13):2187-2190.
- 14 Chierakul N, Phanphongsiri S, Chuaychoo B, et al. Relationship between emphysema quantification and COPD severity[J]. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(12):1290-1295.
- 15 Kloth C, Thaiss WM, Ditt H, et al. Segmental bronchi collapsibility: computed tomography-based quantification in patients with chronic obstructive pulmonary disease and correlation with emphysema phenotype, corresponding lung volume changes and clinical parameters[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(12):3521-3529.

(2017-10-18 收稿 2018-03-15 修回)

(上接第 284 页)

- 12 Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(5):358-368.
- 13 Mach F. Statins as novel immunomodulators; from cell to potential clinical benefit[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(4):607-610.
- 14 Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2008, 39(5):1647-1652.
- 15 Liapis AP, Kan VL, Rochester CG, et al. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(8):1352-1357.
- 16 Cheng HH, Tang TT, He Q, et al. Beneficial effects of statins on outcomes in pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(16):2294-2305.
- 17 Bruyere R, Vigneron C, Prin S, et al. Impact of prior statin therapy on the outcome of patients with suspected ventilator-associated pneumonia: an observational study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(2):R83.
- 18 Montaner J, Chacón P, Krupinski J, et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(1):82-90.
- 19 Rodriguez de Antonio LA, Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez MM, et al. Previous statins treatment and risk of post-stroke infections[J]. *Neurología*, 2011, 26(3):150-156.
- 20 Scheitz JF, Endres M, Heuschmann PU, et al. Reduced risk of post-stroke pneumonia in thrombolysed stroke patients with continued statin treatment[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(1):61-66.
- 21 Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(5):430-443.
- 22 Yeh SJ, Huang KY, Wang TG, et al. Dysphagia screening decreases pneumonia in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 306(1-2):38-41.
- 23 Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes[J]. *J Crit Care*, 2011, 26(3):273-279.
- 24 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.

(2016-11-15 收稿 2017-06-06 修回)