

预防性使用抗菌药物预防急性脑卒中后感染有效性的Meta分析[△]

柯义君^{1,2*},王 威³,金 涌²,居 靖^{4#}(1.安徽医科大学附属安庆医院药剂科,安徽 安庆 246003;2.安徽医科大学药学院,合肥 230032;3.安徽医科大学附属安庆医院消化内科,安徽 安庆 246003;4.安徽医科大学附属安庆医院质控办,安徽 安庆 246003)

中图分类号 R978.1;R743.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)13-1640-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.18

摘要 目的:系统评价预防性使用抗菌药物预防急性脑卒中后感染的有效性,为急性脑卒中后感染的预防提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库以及Central等临床试验注册平台,检索时限为各数据库建库或平台自建立起至2019年12月。收集预防性使用抗菌药物(试验组)对比安慰剂或未预防性使用抗菌药物(对照组)预防急性脑卒中后感染有效性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的文献进行资料提取后,采用Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0和改良的Jadad量表进行文献质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析,并采用GRADE系统对Meta分析结果进行分析。结果:共纳入7项RCT,合计4 310例患者。Meta分析结果显示,两组患者病死率[RR=1.05, 95%CI(0.92, 1.20), $P=0.47$]、肺炎发生率[RR=0.92, 95%CI(0.77, 1.11), $P=0.40$]比较,差异均无统计学意义。试验组患者总感染率[RR=0.69, 95%CI(0.57, 0.85), $P=0.000 3$]、尿路感染发生率[RR=0.38, 95%CI(0.29, 0.49), $P<0.000 01$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。GRADE评价显示各结局指标等级均为高质量。结论:预防性使用抗菌药物可降低急性脑卒中后总感染率和尿路感染发生率,但不能显著影响病死率和肺炎发生率。

关键词 抗菌药物;预防性使用;有效性;急性脑卒中;感染;肺炎;尿路感染;Meta分析

Effectiveness of Prophylactic Use of Antibiotics for Preventing Infection after Acute Stroke: A Meta-analysis

KE Yijun^{1, 2}, WANG Wei³, JIN Yong², JU Jing⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Anqing 246003, China; 2. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Dept. of Digestive Medicine, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Anqing 246003, China; 4. Dept. of Quality Control, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Anqing 246003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness of prophylactic use of antibiotics for infection after acute stroke, and to provide evidence-based reference for clinical treatment for infection after acute stroke. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, CJFD, VIP, Wanfang database and trial registration platforms such as Central, randomized controlled trials (RCTs) about the effectiveness of prophylactic use of antibiotics (trial group) versus placebo or non-prophylactic use of antibiotics (control group) in the prevention of infection after acute stroke were collected during the inception to Dec. 2019. After data extraction, the quality of included literatures were evaluated with Cochrane bias risk assessment tool 5.1.0 and modified Jadad scale. Meta-analysis was carried out by using Rev Man 5.3 statistical software. GRADE system was used to analysis the result of Meta-analysis. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 4 310 patients. The results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in the mortality of patients [RR=1.05, 95%CI(0.92, 1.20), $P=0.47$] or the incidence of pneumonia [RR=0.92, 95%CI(0.77, 1.11), $P=0.40$] between 2 groups. The total infection rate [RR=0.69, 95%CI(0.57, 0.85), $P=0.000 3$] and the incidence of urinary tract infection [RR=0.38, 95%CI(0.29, 0.49), $P<0.000 01$] in the trial group were significantly lower than control group, and the difference was statistically significant. Result of GRADE showed the outcomes were in high-quality grade. CONCLUSIONS: Prophylactic use of antibiotics can reduce the total infection rate and the incidence of urinary tract infection after acute stroke, but can not significantly affect the mortality and the incidence of pneumonia.

KEYWORDS Antibiotics; Prophylactic use; Effectiveness; Acute stroke; Infection; Pneumonia; Urinary tract infection; Meta-analysis

[△] 基金项目:安徽省科技厅公益性技术应用研究联动计划项目(No.1604f0804033)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0556-5223660。E-mail:Jltx20140312@126.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药理学。电话:0556-5506019。E-mail:ju051205@126.com

脑卒中(Stroke)又称中风或脑血管意外(Cerebral vascular accident, CVA),是指由于急性脑循环障碍所致的局限或全面性脑功能缺损综合征,包括脑梗死、脑出血和蛛网膜下腔出血。据估计,2015年全球有4 200万人发生脑卒中,其中超过600万人因此死亡^[1]。急性脑

卒中已逐渐成为威胁中老年人群健康的主要疾病,具有发病率、致死率、致残率、复发率均较高的特点^[2]。卒中相关性感染是急性脑卒中患者死亡的主要原因,发生率约为23%~65%^[3],其中以脑卒中相关性肺炎和尿路感染最为常见^[4]。有研究表明,脑卒中后感染的发生与不良功能结局和死亡密切相关^[5-6]。因此,临床常采用不同的干预措施预防卒中后感染的发生,例如吞咽困难的老年人由专职护士进行护理^[7]、避免使用导尿管等,但这些措施的效果有限。有研究表明,预防性使用抗菌药物可显著降低急性脑卒中后感染的发生率,但对其是否可作为脑卒中患者的常规治疗措施,仍存在争议^[8-10]。为了确定预防性使用抗菌药物在预防急性脑卒中后感染中的作用,近年来国内外进行了多项大规模随机对照试验(RCT),但结果不尽相同。基于此,本研究采用Meta分析方法,系统评价预防性使用抗菌药物预防急性脑卒中后感染的有效性,以期急性脑卒中后感染的临床防治策略的制订提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法或分配隐藏均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合《中国脑血管病临床管理指南》(2019版)或美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)制定的脑卒中诊断标准中经CT或核磁共振成像确诊为脑卒中的患者,包括缺血性、出血性脑卒中;患者年龄≥18岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 卒中发作后早期,对照组患者进行常规治疗,同时使用安慰剂或不加用其他药物;试验组在常规治疗的基础上预防性使用抗菌药物。两组给药剂量、途径和疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①总感染率;②病死率;③尿路感染发生率;④肺炎发生率。

1.1.5 排除标准 ①临床非RCT、综述、病例报告、回顾性研究或专家评述型文献;②重复发表或数据重复的文献;③质量差、不能获取全文或数据无法利用或错误的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库以及Central、The ISRCTN Registry、The Stroke Trials Registry、The WHO Registry Platform等临床试验注册平台,并在此基础上进行手工检索及追查纳入文献的参考文献。检索时限为各数据库、各试验注册平台建立起至2019年12月。检索方式采取主题词与自由词结合的方式进行检索。英文检索词包括“Stroke”“Antibiotics”“In-

fection”“Haemorrhage”“Prophylaxis”等;中文检索词包括“卒中”“中风”“预防”“抗菌药物”“肺炎”等。以Central临床试验注册平台为例,检索式见图1。

Stroke AND Antibiotics	Haemorrhage AND Prophylaxis
Haemorrhage AND Antibiotics	Stroke AND Infection
Stroke AND Prophylaxis	Haemorrhage AND Infection

图1 Central临床试验注册平台检索式示例

Fig 1 Searching method example of Central clinical trial registration platform

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准分别独立进行文献筛选、资料提取和质量评价,并交叉核对研究结果,对有分歧的研究通过讨论或咨询第三位研究者后决定。资料提取包括第一作者及发表年份、样本量、干预措施、结局指标等。按照Cochrane偏倚风险评估工具5.1.0评价纳入文献的RCT质量^[11-12],包括:随机序列生成;分配隐藏;受试者及研究人员的盲法;结果评价人员的盲法;结局数据的完整性;选择性报告研究结果;其他偏倚。评价结果分别以“偏倚低风险”“偏倚风险未知”“偏倚高风险”来表示。同时采用改良后的Jadad量表进行文献质量评分,总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。效应量以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验、 I^2 定量分析各研究结果间的统计学异质性,若各研究结果间异质性较小($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间异质性具有统计学意义($P < 0.10, I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行Meta分析。对于异质性较大的数据,进行亚组或敏感性分析;不能合并的数据,进行定性描述分析。采用国际上通用的证据质量分级和推荐强度(GRADE)系统对Meta分析结果进行评价。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初选得到相关文献4 930篇,经过筛选,最终纳入7篇(项)RCT^[13-19],其中6篇为英文文献、1篇为中文文献;共计4 310例患者,其中对照组2 154例、试验组2 156例。文献筛选流程见图2。

2.2 纳入研究的基本信息

纳入研究的基本信息见表1。

2.3 方法学质量评价结果

7项RCT中有6项研究^[13-15, 17-19]提到了具体的随机分组方法,1项研究^[16]的随机分组方法不清楚;有6项研究^[13-15, 17-19]提到了对研究者和受试者采用信封或计算机

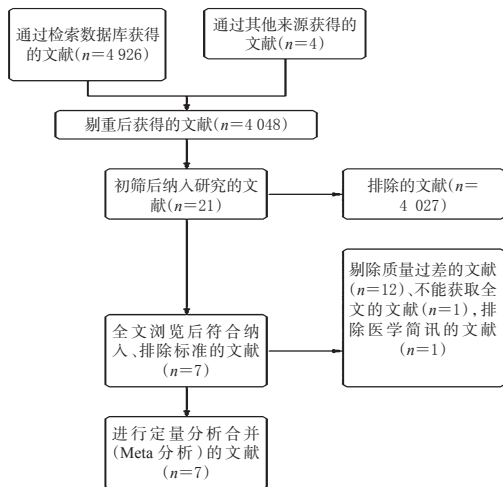


图2 文献筛选流程图

Fig 2 Literature screening process

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发表年份)	样本例数 (试验组/对照组)	干预措施		疗程,d	结局指标
		对照组	试验组		
Charmorro A(2005) ^[13]	67/69	0.9%生理性血清	在对照组基础上加用左氧氟沙星(500 mg,qd,静脉滴注)	3	①②③④
Harms H(2008) ^[14]	39/40	0.9%氯化钠注射液	在对照组基础上加用莫西沙星(400 mg,qd,静脉滴注)	5	①②③④
Kalra L(2015) ^[15]	615/602	常规治疗	在对照组基础上加用抗菌药物(种类不限)	0~7	①②③④
LampI Y(2007) ^[16]	74/77	安慰剂(未具体说明品种)	在对照组基础上加用米诺环素(200 mg,qd,口服)	5	②
Schwarz S(2008) ^[17]	30/30	常规治疗	在对照组基础上加用美洛西林(2 g)+舒巴坦(1 g),q8 h,静脉滴注	4	①②③④
Westendorp WF(2015) ^[18]	1 268/1 270	常规治疗	在对照组基础上加用头孢曲松钠(2 g,qd,静脉滴注)	4	①②③④
王强(2012) ^[19]	83/82	常规治疗	在对照组基础上加用头孢吡肟(3 g,bid,静脉滴注)+甲硝唑(0.5 g,bid,静脉滴注); 如对头孢菌素类抗菌药物过敏,选用莫西沙星(0.4 g,qd,静脉滴注)	7	①②

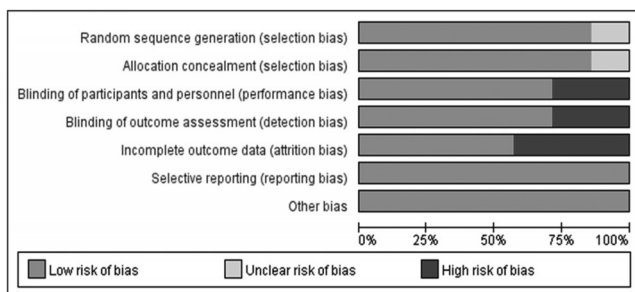


图3 偏倚风险条图

Fig 3 Bias risk bar graph of included studies

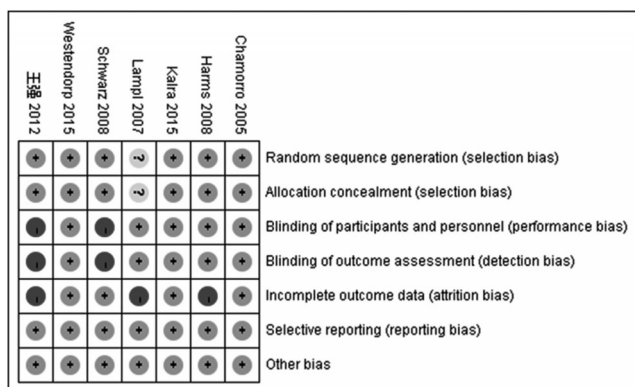


图4 偏倚风险总图

Fig 4 Bias risk graph of included studies

进行分配隐藏。7项RCT研究的评分均高于4分,为高质量文献。纳入研究的风险评估见图3、图4。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总感染率 6项研究^[13-15,17-19](4 195例患者)报道了急性卒中后总感染率,各研究间有统计学异质性($P=0.07, I^2=51%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者总感染率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.69, 95% CI(0.57, 0.85), $P=0.0003$],详见图5。

2.4.2 病死率 7项研究^[13-19](4 310例患者)报道了急性卒中后病死率,各研究间无统计学异质性($P=0.30, I^2=17%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者病死率比较,差异无统计学意义[RR=1.05, 95% CI(0.92, 1.20), $P=0.47$],详见图6。

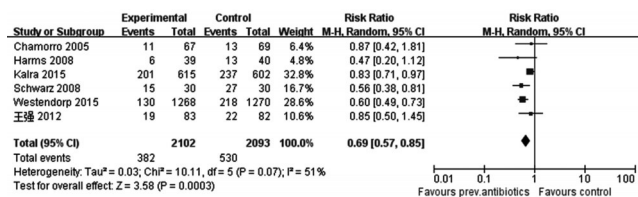


图5 总感染率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the total infection rate

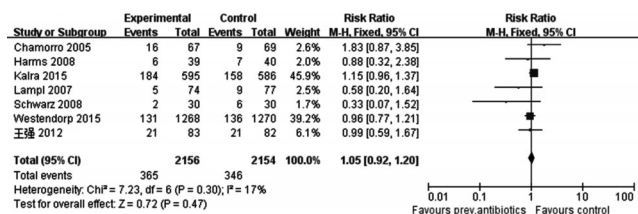


图6 病死率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the mortality rate

2.4.3 尿路感染发生率 5项研究^[13-15,17-18](4 030例患者)报道了急性卒中后尿路感染的发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者尿路感染发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=

0.38, 95% CI(0.29, 0.49), $P < 0.000 01$], 详见图7。

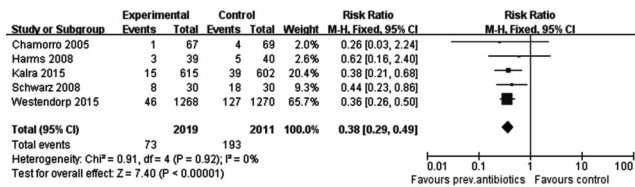


图7 尿路感染发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of incidence of urinary tract infection

2.4.4 肺炎发生率 5项研究^[13-15, 17-18](4 030例患者)报道了急性卒中后肺炎的发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.35, I^2=10%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者肺炎发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.92, 95% CI(0.77, 1.11)],

预防性使用抗菌药物与安慰剂或未预防性使用抗菌药物的常规方案预防急性卒中并发感染的比较

患者:急性出血性或者缺血性脑卒中

背景:急性脑卒中的管理

试验组:预防性使用抗菌药物,任何品种、剂量和疗程

对照组:安慰剂或未预防性使用抗菌药物的常规治疗

结局指标	风险比较		RR(95%CI)	参与研究的患者数 (涉及的研究数)	证据等级 (GRADE)
	基础风险	相对风险(范围)			
	安慰剂或未预防性使用抗菌药物的常规治疗	预防性使用抗菌药物,任何品种、剂量和疗程			
病死率	161 per 1 000	169 per 1 000(148~193)	1.05(0.92, 1.20)	4 310(7)	⊕⊕⊕⊕高质量
总感染率	253 per 1 000	175 per 1 000(144~215)	0.69(0.57, 0.85)	4 195(6)	⊕⊕⊕⊕高质量
尿路感染发生率	96 per 1 000	36 per 1 000(28~47)	0.38(0.29, 0.49)	4 030(5)	⊕⊕⊕⊕高质量
肺炎发生率	101 per 1 000	93 per 1 000(78~112)	0.92(0.77, 1.11)	4 030(5)	⊕⊕⊕⊕高质量

* 基础风险:各研究中对照组的中位风险;相对风险:基于对照组基础风险的相对干预效果

GRADE的证据等级

高质量:进一步的研究不太可能改变我们对效果估计的信心

中等质量:进一步的研究可能会对我们对效果估计的信心产生重要影响,并可能改变估计

低质量:进一步的研究很可能对我们对效果估计的信心产生重要的影响,可能改变估计

极低质量:我们对这个效果估计很不确定

图9 Meta分析的GRADE分级

Fig 9 GRADE classification of Meta-analysis

3 讨论

本文的分析结果与 Vermeij JD等^[20]的研究结果一致:预防性使用抗菌药物不会影响急性卒中后的病死率,但可显著降低急性卒中后总感染率和尿路感染发生率,对卒中后肺炎无显著影响。即使随着未来大型试验的完成,上述结果也可能不会发生改变,因为与之前 Westendorp WF等^[21]的Meta分析结果相比,本研究点估计值相似,置信区间变得更小,研究质量对病死率的影响也变小。

脑卒中相关性肺炎似乎是脑卒中相关所有感染类型中与不良结局或病死率具有最强关联的一种。本次Meta分析结果显示,预防性使用抗菌药物不会显著影响脑卒中后肺炎的发生率,但可降低尿路感染的发生。对于此种现象的一种解释是脑卒中相关性肺炎不仅仅是细菌感染,而是化学和免疫学改变的共同结果,导致抗菌药物无法显著影响肺炎的发生^[20]。脑卒中对两种系

$P=0.40$], 详见图8。

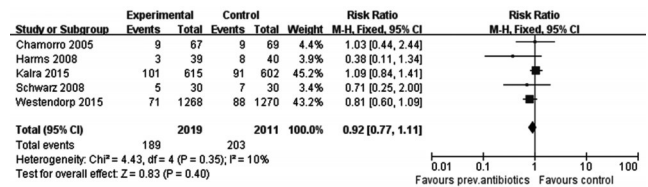


图8 肺炎发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of pneumonia

2.5 GRADE系统评价结果

采用GRADE系统对Meta分析结果进行分析。结果显示,研究中的4个结局指标(病死率、总感染率、尿路感染发生率、肺炎发生率)等级均为高质量,具体结果见图9。

统,即神经系统(脑部炎症)和免疫系统(免疫抑制)的平衡产生了巨大而复杂的影响,例如局灶性脑出血可诱导淋巴细胞的凋亡、促使T辅助细胞1(Th1)向Th2产生转化而使宿主易受感染^[22]。同时有研究表明,中枢神经系统的损伤会扰乱正常的大脑免疫系统而出现免疫抑制状态^[23-24]。Elhousseini N等^[25]研究发现,卒中引起交感神经髓质系统兴奋时,释放到血液中的儿茶酚胺可诱导淋巴细胞的凋亡。脑卒中后 β 受体阻滞剂的使用可抑制儿茶酚胺的免疫抑制特性,可能改善卒中后病死率或总感染率^[25]。一项涉及5 212例脑卒中患者的研究发现, β 受体阻滞剂治疗与脑卒中患者的病死率降低相关,且脑卒中前后使用 β 受体阻滞剂均可降低肺炎发生率^[26]。另外,张素花等^[27]的研究表明,因他汀类药物具有抗炎、抗氧化及免疫调节作用,故能预防急性缺血性脑卒中患者肺炎的发生,并可改善患者预后。可以预见,未来的研究可能会将改善脑卒中后结局的治疗方案延伸至免疫学。

本研究与之前的 Meta 分析研究^[21,28]遇到的情况一致:纳入研究的设计方案、预防性抗菌药物的治疗方案(抗菌药物的种类、给药剂量、途径和疗程)、感染的定义、脑卒中的类型以及疾病的严重程度均有所不同。本文纳入的研究中有 5 项研究^[13-14,17-19]预防性使用了广谱抗菌药物,可覆盖脑卒中后肺部感染和尿路感染的常见致病菌,1 项研究^[15]预防性使用任何种类的抗菌药物,1 项研究^[16]使用米诺环素来研究其可能的神经保护作用^[15]。Westendorp WF 等^[18]的研究使用了对 β -内酰胺酶稳定的广谱抗菌药物头孢曲松,但对于脑卒中相关性肺炎常见致病菌之一的葡萄球菌,头孢曲松并不是最优选择^[29]。另外有 2 项研究^[13-14]都使用了氟喹诺酮类抗菌药物,分别为左氧氟沙星和莫西沙星,但这两种药物对于脑卒中后总感染率、病死率等的影响不同,莫西沙星对于脑卒中患者的主要结局优于左氧氟沙星。原因之一是相比于莫西沙星,左氧氟沙星的治疗时间相对较早且短(治疗时间为脑卒中后 24 h 之内,持续 3 d),而大多数脑卒中相关性感染发生在脑卒中后 5 d 之内^[30],莫西沙星研究中的预防性抗菌药物治疗脑卒中的 PANTHERIS (Preventive Antibacterial Therapy in Acute Ischemic Stroke) 试验刚好覆盖这一关键时期(治疗时间为 5 d)。再者,吸入性肺炎需要考虑厌氧菌感染^[31],而莫西沙星对厌氧菌的体外抗菌活性优于左氧氟沙星^[32]。此外,纳入的 7 项研究中使用了不同的定义来诊断感染,不严格的定义可能会导致对感染数量的高估。对于未来的研究,标准化定义更可取,尤其是开放标签试验。本文因数据的限制,无法区分缺血性卒中和出血性脑卒中,更不用说卒中患者的亚组分析,有研究表明,预防性使用抗菌药物对溶栓患者是有益的^[33]。因此,本领域可能的另一研究方向是需要确定最有可能从预防性使用抗菌药物治疗中受益的患者群体。

本研究的局限性包括:(1)纳入的 7 项研究中只有 1 项中文 RCT;(2)未纳入灰色文献;(3)研究对象、干预措施以及试验设计和质量等方面的差异,导致存在一定的临床和方法学异质性;(4)因纳入研究的局限性,本研究未对脑卒中后其他不良功能结局指标进行系统评价,如美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,改良 Rankin 评分量表(mRS)评分、Barthel 指数、住院时间等。

综上所述,目前证据表明,预防性使用抗菌药物可显著降低急性脑卒中后总感染率和尿路感染发生率,但对病死率和肺炎发生率无显著影响,因此预防性使用抗菌药物不宜列入所有脑卒中患者的常规治疗管理。但仍需更多研究,尤其是亚洲人群的大样本、高质量的临床研究来验证本研究的结论,同时应进一步探索预防性

使用抗菌药物最有可能的获益人群和治疗方案,为脑卒中中的规范化治疗提供循证参考。

参考文献

- [1] ROTH GA, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1):1-25.
- [2] ZHANG HM, LI XY. Correlation between inflammatory factors and post-stroke pneumonia in diabetic patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1):105-108.
- [3] BUSTAMANTE A, VILAR-BERGUA A, GUETTIER S, et al. C-reactive protein in the detection of post-stroke infections: systematic review and individual participant data analysis[J]. *Neurochemistry*, 2017, 141(2):305-314.
- [4] WESTENDORP WF, NEDERKOOIJ PJ, VERMEIJ JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurology*, 2011. DOI:10.1186/1471-2377-11-110.
- [5] 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.
- [6] POPOVIC N, STEFANOVIC-BUDIMKIC M, MITROVIC N, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4):424-429.
- [7] CARNABY G, HANKEY GJ, PIZZI J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1):31-37.
- [8] MEISEL C, PRASS K, BRAUN J, et al. Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke[J]. *Stroke*, 2004, 35(1):2-6.
- [9] DE FALCO FA, SANTANGELO R, MAJELLO L, et al. Antimicrobial prophylaxis in the management of ischemic stroke[J]. *Riv Neurobiolo*, 1998, 44(1):63-67.
- [10] MAJKOWSKI J, KUNICKA J, SZABELSKA K, et al. Prophylactic use of penicillin G and ampicillin in stroke: I: clinical observations[J]. *Neurologia Neurochir Pol*, 1982, 16(4):261-267.
- [11] GREEN S, HIGGINS JPT, ALDERSON P, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL]. [2019-01-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [12] 习元堂, 曾媛媛, 袁丽宜, 等. 稳心颗粒辅助治疗不稳定型心绞痛疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(22):3158-3165.
- [13] CHAMORRO A, HORCA JADA JP, OBACH V, et al. The early systemic prophylaxis of infection after stroke

- study: a randomized clinical trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1495-1500.
- [14] HARMS H, PRASS K, MEISEL C, et al. Preventive anti-bacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0002158.
- [15] KALRA L, IRSHAD S, HODSOLL J, et al. Prophylactic antibiotics after acute 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.
- [16] LAMPL Y, BOAZ M, GILAD R, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study[J]. *Neurology*, 2007, 69(14): 1404-1410.
- [17] SCHWARZ S, AL-SHAJLAWI F, SICK C, et al. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim Infection in Stroke Study(MISS)[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1220-1227.
- [18] WESTENDORP WF, VERMEIJ JD, ZOCC 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.
- [19] 王强, 马刺芳, 左鹰, 等. 预防性抗菌药物应用对重症脑卒中急性期感染和预后的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(5): 444-447.
- [20] VERMEIJ JD, WESTENDORP WF, DIPPEL DW, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD008530.pub3.
- [21] WESTENDORP WF, VERMEIJ JD, VERMEIJ F, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in patients with acute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD008530.pub2.
- [22] DIRNAGL U, KLEHMET J, BRAUN JS, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance[J]. *Stroke*, 2007, 38(2): 770-773.
- [23] CHAMORRO A, MEISE M, PLANAS AM, et al. The immunology of acute stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(7): 401-410.
- [24] CHAMORRO A, URRRA X, PLANAS AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1097-1103.
- [25] ELHUSSEINI N, LASKOWITZ DT. The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(2): 217-232.
- [26] SYKORA M, SIARNIK P, DIEDLER J, et al. β -blockers, pneumonia, and outcome after ischemic stroke evidence from virtual international stroke trials archive[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1269-1274.
- [27] 张素花, 赵红东, 李秀华. 他汀类药物对缺血性脑卒中相关性肺炎的预防作用[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(4): 281-284, 288.
- [28] VAN DE BEEK D, WIJDECKS EF, et al. Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(9): 1076-1081.
- [29] WESTENDORP WF, NEDERKOORN PJ, VERMEIJ JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2011. DOI: 10.1186/1471-2377-11-110.
- [30] DZIEWAS R, RITTER M, SCHILLING M, et al. Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 75(6): 852-856.
- [31] SOLH AE, OKADA M, BHAT A, et al. Swallowing disorders post orotracheal intubation in the elderly[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(9): 1451-1455.
- [32] SCHAUMANN R, ACKERMANN G, PLESS B, et al. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against obligately anaerobic bacteria[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16(3): 225-232.
- [33] VERMEIJ JD, WESTENDORP WF, ROOS YB, et al. Preventive ceftriaxone in patients with stroke treated with intravenous thrombolysis: post hoc analysis of the preventive antibiotics in stroke study[J]. *Cerebrovascular Dis*, 2016, 42(5/6): 361-369.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-04-30)

(编辑: 刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅