

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.014

血清炎症因子在急性缺血性脑卒中后感染患者中的变化

王 毅¹, 欧阳玥², 康绍军¹, 何利平^{3△}

重庆市大渡口区重钢总医院:1. 神经外科;2. 检验科;3. 内分泌科, 重庆 400081

摘要:目的 探讨血清炎症因子及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对急性缺血性脑卒中后感染早期诊断的临床价值。方法 招募 46 例急性缺血性脑卒中发生后 6 h 内入院且无明显感染的患者为研究对象,其中 19 例患者入院后 1 周内发生明显的感染纳入感染组,27 例未发生感染者纳入无感染组,收集患者入院后 6 h、12 h、24 h、3 d 和 7 d 的血液标本测定脂多糖结合蛋白(LBP)、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 C 反应蛋白(CRP)水平,并观察 NIHSS 评分的变化。结果 LBP、IL-6、IL-10 和 CRP 在感染组与无感染组具有明显不同。Logistic 回归分析显示入院后 6 h 时 NIHSS、LBP 和 CRP 水平为是否发生感染的独立预测因子($P=0.014$ 、 0.041 、 0.002)。受试者工作特征曲线分析显示,入院后 6 h NIHSS 的 AUC 为 $0.97(P<0.0001)$,LBP 的 AUC 为 $0.71(P=0.02)$,CRP 的 AUC 为 $0.96(P<0.0001)$ 。结论 血清炎症因子水平与 NIHSS 评分可用于急性缺血性脑卒中后感染的早期监测指标。

关键词:急性缺血性脑卒中; 脂多糖结合蛋白; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10; C 反应蛋白; NIHSS 评分

中图法分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)01-0054-05

Serum inflammatory cytokines levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection

WANG Yi¹, OUYANG Yue², KANG Shaojun¹, HE Liping^{3△}

1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Endocrinology, Chonggang General Hospital, Chongqing 400081, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of serum inflammatory cytokines and NIHSS score in early phase of acute cerebral infarction associated infection. **Methods** A total of 46 patients with acute ischemic stroke who presented within 6 hours after symptom onset and who were free of detectable infection on admission were included in the study. Among them, 19 cases developed early infection during the first week were recruited into infection group, 27 cases without infection were recruited into no-infection group. Blood samples were taken at 6, 12, and 24 hours and at 3 and 7 days after admission, and levels of lipopolysaccharide binding protein (LBP), interleukin (IL)-6, IL-10 and C-reactive protein (CRP), as well as NIHSS were measured and compared. **Results** The levels of LBP, IL-6, IL-10 and CRP were significant different between infection group and no-infection group. In the Logistic regression analysis, NIHSS and LBP, CRP at 6 hours admission were identified as independent predictors of infection ($P=0.014$, $P=0.041$, $P=0.002$). ROC curves analysis showed that the AUC was $0.97(P<0.0001)$ for NIHSS, $0.71(P=0.02)$ for LBP, and $0.96(P<0.0001)$ for CRP. **Conclusion** Serum levels of inflammatory cytokines and NIHSS scores could be used as early predictors of acute ischemic associated infection.

Key words: acute ischemic stroke; lipopolysaccharide binding protein; interleukin-6; interleukin-10; C-reactive protein; NIHSS score

脑卒中为全球第二大死亡原因及成人病残首要原因,给社会和家庭带来了沉重的负担^[1]。在急性缺血性脑卒中后 1 周内发生的尿路感染或肺部感染被认为是脑卒中相关感染,发病率较高,并可影响预后^[2]。一方面,脑卒中导致的神经功能缺损可以加重

感染的发生;另一方面,严重的感染使得神经功能受损更加严重,两者之间形成恶性循环^[3]。由于脑卒中后感染严重影响预后,所以早期应用抗菌药物进行抗感染治疗也不断地被探讨,到目前为止存在不少有争议的结果。一项临床 Meta 分析结果显示,抗菌药物

并不能降低脑卒中后感染的病死率^[4]。然而,早期通过血清标志物识别有感染风险的患者,可能提高脑卒中后感染的诊断准确性,从而及早进行预防性抗感染治疗,提高治疗效果。本研究对急性缺血性脑卒中患者早期炎症因子——脂多糖结合蛋白(LBP)、白细胞介素(IL)-6 和 C 反应蛋白(CRP),以及抗炎因子——IL-10 进行分析,评价以上指标作为早期急性缺血性脑卒中后感染标志物的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月至 2018 年 9 月在重庆市大渡口区重钢总医院神经内科、外科住院的 46 例急性缺血性脑卒中患者为研究对象,其中男 29 例,

女 17 例;年龄 47~80 岁,平均(60.50±10.40)岁。诊断符合 1995 年第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准,发病 6 h 内入院,并经过 CT 或 MRI 确诊。排除合并恶性肿瘤、入院前有呼吸系统或其他系统感染、出血性脑卒中,以及服用免疫抑制剂的患者。所有研究对象根据入院确诊后 1 周内是否发生脑卒中后感染分为感染组 19 例(41.3%)和无感染组 27 例(58.7%)。两组患者在年龄、性别构成比、高血压、高血脂、糖尿病及吸烟等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究符合本院医学伦理委员会的伦理学标准,并在被批准后进行,向患者及家属告知相关临床试验内容及步骤,并签订知情同意书。

表 1 感染组与无感染组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女[<i>n</i> / <i>n</i> (%/%)]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	高血压[<i>n</i> (%)]	高血脂[<i>n</i> (%)]	糖尿病[<i>n</i> (%)]	吸烟[<i>n</i> (%)]
感染组	19	10/9(52.6/47.4)	59.9±10.2	15(78.9)	6(31.6)	8(42.1)	5(26.3)
无感染组	27	19/8(70.4/29.6)	56.3±10.4	21(77.8)	13(48.1)	12(44.4)	9(33.3)
<i>P</i>		0.352	0.251	1.000	0.364	1.000	0.749

1.2 方法 所有患者入院后收集包括姓名、年龄、性别、心血管危险因素(高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等)等一般资料,并进行一系列包括临床、实验室和影像学检查。入院后使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者进行第一次脑卒中严重程度评估,出院后 3 个月,通过随访对患者再次进行 NIHSS 评估。脑卒中感染定义为入院确诊后 1 周内发生的感染,患者有明显的感染迹象,例如发热、咳嗽、呼吸急促、排尿困难等。

1.2.1 炎症细胞因子检测 分别于患者入院后 6 h、12 h、24 h、3 d、7 d 采集患者晨起空腹肘静脉血 3~5 mL,1 600×g 离心 15 min,分离血清,-70 ℃保存待测。血清 IL-6 和 IL-10 检测采用双抗体夹心 ELISA(上海森雄科技实验有限公司提供试剂盒);血清 CRP 检测采用胶乳增强免疫比浊法(广东捷基生物技术公司提供试剂盒);LBP 应用美国 R&D 公司的人 LBP 检测试剂盒(上海西唐生物科技有限公司提供试剂盒)以 ELISA 检测。

1.2.2 神经功能 NIHSS 评分 分别于患者入院 6 h 和随访 3 个月后(出院后 3 个月)对患者进行 NIHSS 评分,共 15 项检测内容,包含每种主要脑动脉病变可能需要进行的神经系统检查项目,以及受试者精神状态、感觉功能、瞳孔反应和足底反射项。神经功能缺损程度分为:轻度,NIHSS 评分<7 分;中度,NIHSS 评分 7~15 分;重度,NIHSS 评分>15 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间

比较采用非配对双尾 *t* 检验进行分析;计数资料比较采用 χ^2 检验,风险因素为自变量进行 Logistic 单因素分析($P<0.10$),计算出各因素的相对危险度(OR)和 95%可信区间(CI)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对 Logistic 单因素分析有意义的指标进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,以是否发生感染为判断标准,特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,分别绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)。在 $AUC>0.5$ 的情况下,AUC 越接近于 1,说明诊断效果越好。AUC 在 0.5~0.7 时有较低准确性,AUC 在 0.7~0.9 时有一定准确性,AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。

2 结果

2.1 两组患者 NIHSS 评分比较 感染组及无感染组入院 6 h 的 NIHSS 评分分别为(12.3±3.6)、(5.0±2.6)分,感染组明显高于无感染组,差异有统计学意义($P<0.001$);出院后 3 个月,感染组及无感染组的 NIHSS 评分分别为(3.1±2.0)、(2.0±0.9)分,差异无统计学意义($P=0.024$)。

2.2 血清炎症因子水平变化 感染组患者血清 LBP 在入院后第 1 天内逐渐升高,然后逐渐下降,在入院后 6、12、24 h 与无感染组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);感染组患者的血清 IL-6 入院时就较无感染组患者高,然后逐渐下降,在入院后 6 h、12 h、24 h、3 d 和 7 d 与无感染组比较,差异均有统计学意义($P<0.001$);感染组患者的 IL-10 也呈逐渐下降的趋势,在入院后 6 h、12 h、24 h 和 3 d 与无感染组比较,

差异均有统计学意义($P<0.05$);感染组患者的 CRP 水平入院后检查逐渐升高,在第 3 天达到高峰,然后下降,在入院后 6 h、12 h、24 h、3 d 和 7 d 与无感染组比较,差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 2,图 1。

表 2 两组患者血清炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LBP($\mu\text{g/mL}$)					IL-6 (ng/L)				
		6 h	12 h	24 h	3 d	7 d	6 h	12 h	24 h	3 d	7 d
感染组	19	8.9 $\pm$ 5.4	13.9 $\pm$ 6.2	15.7 $\pm$ 5.7	7.2 $\pm$ 6.0	7.4 $\pm$ 4.3	23.0 $\pm$ 3.8	21.0 $\pm$ 3.5	18.4 $\pm$ 3.0	16.5 $\pm$ 4.6	15.1 $\pm$ 2.2
无感染组	27	5.6 $\pm$ 1.0	6.2 $\pm$ 2.7	7.2 $\pm$ 6.0	9.6 $\pm$ 6.5	6.6 $\pm$ 4.0	6.1 $\pm$ 1.3	6.2 $\pm$ 1.4	6.5 $\pm$ 1.4	6.6 $\pm$ 1.6	6.4 $\pm$ 4.0
P		0.003	<0.001	<0.001	0.841	0.542	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	IL-10(pg/mL)					CRP(mg/L)				
		6 h	12 h	24 h	3 d	7 d	6 h	12 h	24 h	3 d	7 d
感染组	19	6.0 $\pm$ 1.0	5.5 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 1.2	3.7 $\pm$ 0.7	3.7 $\pm$ 1.6	5.2 $\pm$ 1.3	7.9 $\pm$ 3.2	20.0 $\pm$ 7.4	26.5 $\pm$ 13.8	10.1 $\pm$ 1.9
无感染组	27	2.1 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 1.1	2.6 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.4	3.1 $\pm$ 1.0	2.9 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 1.4
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.017	0.154	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

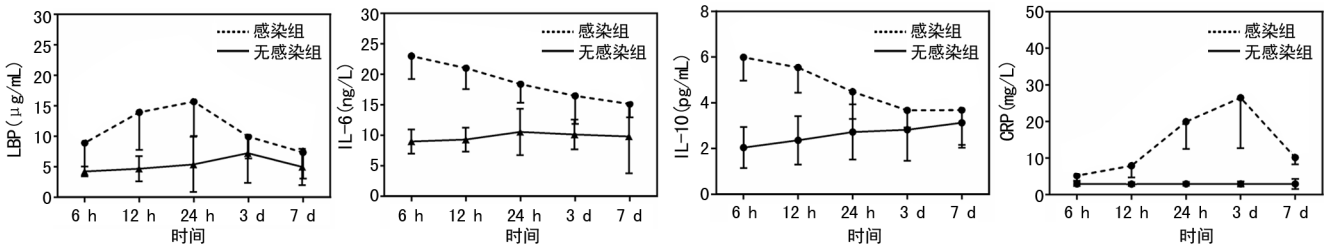


图 1 两组患者血清炎症因子随时间的变化趋势

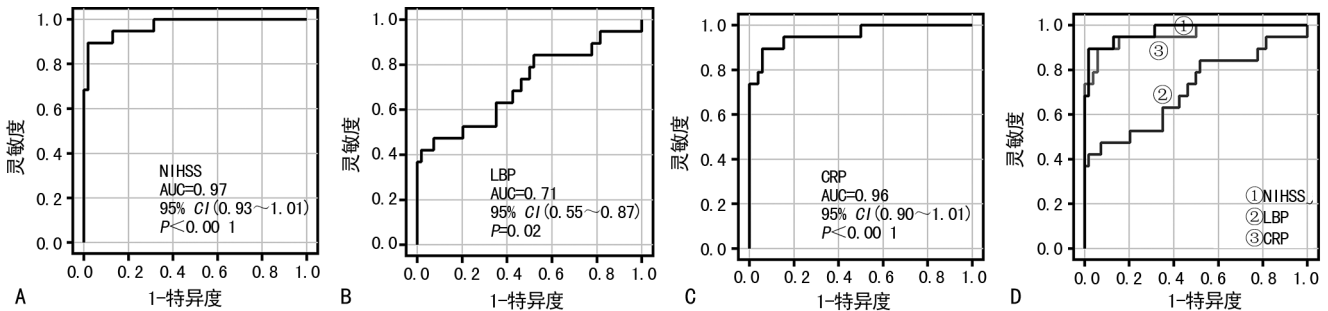
2.3 急性缺血性脑卒中后感染的独立危险因素 二元 Logistic 回归分析结果显示入院后 6 h 的 NIHSS 评分($P=0.014$)、LBP($P=0.041$)和 CRP($P=0.002$)为急性缺血性脑卒中后感染的独立危险因素。见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 对入院 6 h 后的 NIHSS、LBP 和 CRP 进行 ROC 曲线分析显示,NIHSS 的 AUC 为 0.97(95%CI:0.93~1.01; $P<0.0001$);LBP 的

AUC 为 0.71(95%CI:0.55~0.87; $P=0.02$);CRP 的 AUC 为 0.96(95%CI:0.90~1.01; $P<0.0001$)。见图 2。

表 3 急性缺血性脑卒中后感染的独立危险因素

变量	β	S.E.	Wald	P	比值比(95%CI)
NIHSS	1.82	0.74	6.03	0.014	6.19(1.44~26.52)
LBP	0.36	0.18	4.19	0.041	1.43(1.02~2.02)
CRP	2.96	0.98	9.22	0.002	19.30(2.86~130.45)



注:A、B、C、D 分别为入院 6 h 后 NIHSS、LBP、CRP 及 3 项指标共同对诊断急性缺血性脑卒中后感染的 ROC 曲线分析。

图 2 ROC 曲线分析

3 讨论

急性缺血性脑卒中为常见人类致残致死性疾病之一,致使患者不同程度丧失劳动能力和生活自理能力,给患者健康和生命造成极大的威胁^[1]。急性缺血

性脑卒中后,包括巨噬细胞在内的炎症细胞分泌的炎症因子如 IL-6、TNF- α 等可促进 CRP 产生,并可影响脑基质金属蛋白酶的生成,后者可使血-脑脊液屏障通透性增加、促进炎症反应^[5]。在缺血性脑卒中急性

期,强大的抗炎反应抑制免疫系统,使患者更易被感染^[6],例如误吸性肺炎和尿路感染。IL-10 是抑制炎症的主要因子。

近年研究表明,炎症在急性缺血性脑卒中的发病机制中起重要作用,它与脑血管病之间的关系越来越受到关注。但有研究显示,缺血性脑卒中后,明显的抗炎反应可以通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经系统和迷走神经系统引起机体免疫抑制^[3,6]。因此,脑卒中患者更加容易发生感染。临床研究也发现在脑卒中患者发生感染后,抗炎细胞因子 IL-10 水平升高。而 IL-6 和 CRP 等前炎症介质随着感染的加重而升高^[7-8]。另外,LBP 是机体对细菌表面的脂多糖做出反应必不可少的急性期反应蛋白,可以诱发急性炎症反应。LBP 水平在脑卒中患者感染后有明显的升高^[9-10]。本研究结果显示,感染组患者血清 IL-6 和 IL-10 水平均明显高于无感染组,CPR 逐渐升高,在第 3 天达到高峰,然后逐渐下降。LBP 作为一种急性期蛋白在有感染的患者中逐渐升高。

血清高水平 IL-6 与脑卒中严重程度和患者预后明显相关。可以说 IL-6 可以作为梗死灶部位炎症程度的一项预测指标。研究显示,急性缺血性脑卒中患者入院时 NIHSS 评分与血清 IL-6 和 CRP 水平呈正相关,表明急性缺血性脑卒中患者血清 IL-6 和 CRP 水平越高,其神经功能缺损程度越严重^[11]。急性缺血性脑卒中患者经药物治疗 1 周后,随着 NIHSS 评分的下降至接近轻度损伤上限值时,血清中上述 3 种炎症因子水平也明显下降。由此可见,在缺血性脑卒中急性期监测 IL-6 和 CRP 等炎症因子的变化有助于病情严重程度的评估。

一些临床试验研究表明,预防性抗感染治疗不仅能降低感染率,同时也可改善临床预后。预防性的抗感染治疗的机制可能为能够降低机体感染发生时高热、低血压及低氧对神经系统神经元的潜在不利影响^[12]。研究显示,对严重缺血性脑卒中卧床不起的患者在 24 h 之内预防性使用美洛西林和舒巴坦进行抗感染治疗,可以达到改善患者临床结局及预后的效果^[13]。在发病 24 h 之内使用米诺环素的急性缺血性脑卒中患者,在发病 30 d 后与使用安慰剂患者比较,其预后明显改善^[14]。PADMA 等^[15]的研究也证实了米诺环素对脑卒中患者预后有利。但是,另外一些临床试验显示预防性抗感染药物治疗没有降低感染发生率,也未能改善预后^[16-17]。

综上所述,在急性缺血性脑卒中急性期,NIHSS 评分、血清 LBP 和 CRP 变化可用于急性缺血性脑卒中后感染的早期监测,为临床早期进行干预提供依据。

参考文献

- [1] DALAL P M, BHATTACHARJEE M A, VAIRALE J Y, et al. WHO-global stroke initiative-Mumbai stroke registry:a report on incidence of first-ever-stroke during re-survey 2009[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(6):E3.
- [2] ASLANYAN S, WEIR C J, DIENER H C, et al. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke:a tertiary analysis of the GAIN International trial [J]. *Eur J Paediatr Neuro*, 2004, 11(11):49-53.
- [3] WORTHMANN H, TRYC A B, DEB M, et al. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke[J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2010, 1207:116-122.
- [4] WESTENDORP W F, VERMEIJ J D. Antibiotic therapy for preventing infections in patients with acute stroke[J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2012, 1:CD008530.
- [5] ISAHAYA K, YAMADA K, YAMATOKU M, et al. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2012, 21(2):102-107.
- [6] CHAMORRO A, URRÁ X, PLANAS A M. Infection after acute ischemic stroke:a manifestation of brain-induced immunodepression[J]. *Stroke*, 2007, 38(3):1097-1103.
- [7] CHAMORRO Á, AMARO S, VARGAS M, et al. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosur Ps*, 2006, 77(11):1279-1281.
- [8] SALAT D, PENALBA A, GARCÍABERROCOSO T, et al. Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(3):220-227.
- [9] WARTENBERG K E, STOLL A, FUNK A, et al. Infection after acute ischemic stroke:risk factors, biomarkers, and outcome [J]. *Transl Stroke Res*, 2011, 2011(2):830641.
- [10] WORTHMANN H, TRYC A B, DIRKS M, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection[J]. *J Neuroinflamm*, 2015, 12(1):1-9.
- [11] WHITELEY W, WARDLAW J, DENNIS M, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(1):86-91.
- [12] ROCCO A, PASQUINI M, CECCONI E, et al. Monitoring after the acute stage of stroke:a prospective study [J]. *Stroke*, 2007, 38(4):1225-1228.
- [13] SCHWARZ S, AL-SHAJLAWI F, SICK C, et al. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of (下转第 61 页)

环境,保证其血液灌注、营养供应和神经损伤修复在黄金时期顺利进行,而且避免了二次手术所造成的创伤和感染风险,从而减少相关并发症的发生^[12-13]。同期手术在操作过程中应注意以下问题:(1)尽量在颅骨修复同侧侧脑室角进行分流管的置入,一方面可以避免手术过程中变换体位,以降低术区暴露和手术操作时间,另一方面置管后放置钛网,可通过分流管缓慢放出适量脑脊液,术中对脑膨出的处理精准方便,是非同侧设计不能达到的^[14];(2)确保在组织间隙分离皮瓣,术前根据 CT 精确地找出穿刺骨性标志、路径、深度,从穿刺点锐性切开到皮层,打开蛛网膜,以上操作可以减少术中出血^[15];(3)体位摆放应一次到位,要以脑室-腹腔分流术操作方便为主,尤其是要利于建立皮下隧道,以免术中多次调整增加感染机会。

综上所述,同期颅骨修补及脑室-腹腔分流术治疗颅脑损伤后交通性脑积水的效果优于分期处理,主要体现在降颅内压效率高和手术并发症少。分期处理两种手术的操作顺序对疗效和安全性的影响不大。

参考文献

- [1] 汪翔,卢乐年,彭永东,等.不同时期颅骨修补联合脑室-腹腔分流术对脑外伤并发脑积水患者的影响[J].白求恩医学杂志,2017,15(1):6-8.
- [2] FERNANDO C G P, MATHEUS F O. Laparoscopy for ventriculoperitoneal shunt implantation and revision surgery[J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(9): 415-418.
- [3] LEE Y Y, HSIEH Y W, WU C Y, et al. Proximal Fugl-Meyer assessment scores predict clinically important upper limb improvement after 3 stroke rehabilitative interventions[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(12): 2137-2144.
- [4] LIU W, UNICK J, GALIK E, et al. Barthel index of activ-

ities of daily living[J]. Nurs Res, 2015, 64(2): 88-99.

- [5] 王煜,高洋,史建军,等.脑室腹腔分流手术在脑创伤合并脑积水患者中的应用效果及对生活质量的影响研究[J].中国药物与临床,2019,19(8):1328-1330.
- [6] 赵林.同期脑室-腹腔分流联合颅骨修补治疗重型颅脑损伤术后颅骨缺损伴脑积水的临床疗效分析[J].中国医药指南,2019,17(7):12-13.
- [7] 匡柏成,钱晟,刘宗霖,等.同期腰大池-腹腔分流术联合颅骨成形术治疗去骨瓣减压术后交通性脑积水[J].中国临床神经外科杂志,2018,23(9):615-617.
- [8] 庞鸣琰.手术时机与手术方式的选择在去骨瓣减压术后脑积水治疗中的应用[J].贵州医药,2018,42(9):1077-1079.
- [9] 吕学明,赵振宇,王天助,等.创伤性颅脑损伤行大骨瓣减压术并发脑积水的临床诊疗[J/CD].中华神经创伤外科电子杂志,2018,4(4):205-208.
- [10] 张宏兵,苏宝艳,王晓峰,等.去骨瓣减压并发脑积水的同期同侧手术治疗体会[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2018,31(1):54-55.
- [11] 王占君,李国京,吴春玲,等.颅骨缺损并脑积水致脑膨出同期手术前后颅内压变化及与术后并发症的相关性分析[J].检验医学与临床,2015,12(2):241-242.
- [12] 肖华明,颜明布,邹积典,等.早期脑室-腹腔分流术及颅骨修补术治疗去骨瓣减压术后脑积水 30 例[J].中国临床神经外科杂志,2017,22(2):107-108.
- [13] 王雪松.重型颅脑创伤去骨瓣减压外科治疗后脑积水处理方法研究[J].检验医学与临床,2016,13(24):3531-3532.
- [14] 冷晓磊,李旭琴,金点石,等.去骨瓣减压术后脑积水的诊疗体会[J].航空航天医学杂志,2016,27(9):1139-1140.
- [15] 张宏兵,刘百军,王晓峰,等.重型颅脑损伤去骨瓣减压术后并发脑积水的早期预防[J].临床医学研究与实践,2016,1(7):9-12.

(收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-09-30)

(上接第 57 页)

- fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study(MISS)[J]. Stroke, 2008, 39(4): 1220-1227.
- [14] LAMPL Y, BOAZ M, GILAD R, LORBERBOYM M, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study [J]. Neurology, 2007, 69(18): 1461.
- [15] PADMA S M, BHASIN A, BHATIA R, et al. Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: a single-blinded, placebo-controlled trial[J]. Neurology India, 2012, 60(1):

23-28.

- [16] CHAMORRO A, HORCAJADA J P, OBACH V, et al. The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: a randomized clinical trial[J]. Stroke, 2005, 36(7): 1495-1500.
- [17] HARMS H, PRASS K, MEISEL C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2008, 3(5): e2158.

(收稿日期:2019-04-15 修回日期:2019-08-10)