

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后发生卒中相关性肺炎的预测模型

王子君¹, 李洛^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛市市立医院神经外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月10日

摘要

背景: 卒中相关性肺炎(SAP)是动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者常见但可以预防的并发症, 已被证实与aSAH患者的不良预后和较长的住院时间有关。本研究旨在探讨aSAH患者SAP的危险因素并建立预测模型。方法: 回顾性的收集318例在青岛市市立医院神经外科接受治疗的aSAH患者的临床资料。采用单因素分析和多因素logistic回归分析探讨SAP的危险因素。并使用logistic回归方法建立SAP的预测模型。通过计算ROC曲线下面积(AUC)来评价模型的准确性, 并通过Bootstrap自助采样法进行模型内部验证。结果: 63例aSAH患者发生SAP, 发生率19.8%。多因素Logistic回归分析显示, 年龄 > 65岁(OR = 3.17, P = 0.002)、吸烟史(OR = 2.824, P = 0.026)、世界神经外科学会联合会(WFNS)分级 ≥ 4 (OR = 2.465, P = 0.029)、改良Fisher分级 ≥ 3(OR = 3.114, P = 0.01)、白细胞(OR = 1.176, P < 0.001)是aSAH患者SAP的独立危险因素。由这5个因素组成的模型AUC为0.856, 内部验证中该模型的平均AUC为0.856, 95%置信区间为: 0.854~0.858。结论: 高龄、有吸烟史、高WFNS分级、高改良Fisher分级、入院时白细胞升高是aSAH患者SAP的独立危险因素。结合这5个因素的新预测模型有利于临床医生在入院时评估患者发生SAP的风险, 并及时调整治疗策略以预防aSAH患者SAP的发生。

关键词

蛛网膜下腔出血, 卒中相关性肺炎, 白细胞, 预测模型

A Prediction Model for Predicting Stroke-Associated Pneumonia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients

Zijun Wang¹, Luo Li^{2*}

*通讯作者。

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurosurgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Mar. 5th, 2023; accepted: Mar. 29th, 2023; published: Apr. 10th, 2023

Abstract

Background: Stroke-associated pneumonia (SAP) is a common but preventable complication in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). It has been proved to be related to the poor prognosis and long hospital stay of aSAH patients. The purpose of this study was to explore the risk factors of SAP in patients with aSAH and establish a predictive model. **Methods:** The clinical data of 318 patients with aSAH treated in the Department of Neurosurgery of Qingdao Municipal Hospital were collected retrospectively. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to explore the risk factors of SAP. The logistic regression method was used to establish the prediction model of SAP. The accuracy of the model is evaluated by calculating the area under the ROC curve (AUC), and the internal verification of the model is carried out by Bootstrap Method. **Results:** 63 aSAH patients developed SAP with incidence of 19.8%. Multivariate logistic regression analysis showed age > 65 (OR = 3.17, P = 0.002), smoking history (OR = 2.824, P = 0.026), World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) score \geq 4 (OR = 2.465, P = 0.029), the modified fisher scale \geq 3 (OR = 3.114, P = 0.01) and white blood cell count (OR = 1.176, P < 0.001) were independent risk factors of pneumonia in aSAH patients. Consisted of these five factors, the constructed model was valuable in predicting SAP with AUC of 0.856 and 95% CI is 0.854~0.858. **Conclusion:** Advanced age, smoking history, high WFNS score, high modified Fisher scale and white blood cell count are independent risk factors for SAP in patients with aSAH. The new predictive model combined with these five factors is helpful for clinicians to evaluate the risk of SAP on admission and adjust treatment strategies in time to prevent the occurrence of SAP in patients with aSAH.

Keywords

Subarachnoid Hemorrhage, Stroke-Associated Pneumonia, Leukocyte, Predictive Model

Copyright © 2023 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

蛛网膜下腔出血(Subarachnoid Hemorrhage, SAH)作为神经外科临床工作中常见的急重症,虽然发病率仅占所有脑卒中的5%~10% [1],但其对患者预后的严重危害依然引起了医生和研究者的广泛关注。据报道,SAH每年8人/10万人发病[2],死亡率为8.3%~66.7% [3]。颅内动脉瘤破裂是SAH的主要病因[4]。不同于常见的脑梗死和脑出血,动脉瘤性蛛网膜下腔出血(Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, aSAH)发病年龄更早(中位年龄为55岁),导致损失了更多的工作寿命[5]。因此评估aSAH患者颅脑损伤的严重程度,探讨并发症的危险因素,不但有助于神经外科医生预测并发症的发生并及时采取合适的个体化的治疗策略改善患者预后,同时也可以减轻整个社会的负担。目前,用来评估aSAH严重程度的评分系统主要有WFNS分级、Hunt-Hess评分和改良Fisher分级等。而在临床实践以及现有的研究中,除了最初的脑损伤严重程度外,脑血管痉挛、迟发性脑缺血、急性脑积水、癫痫发作等神经系统并发症和肺炎、

电解质紊乱、脓毒血症、心功能衰竭等非神经系统并发症都与 aSAH 患者的不良预后独立相关[3] [6] [7]。

Hilker 等人在 2003 年首次提出了卒中相关性肺炎(Stroke-Associated Pneumonia, SAP)的概念[8]。并于 2015 年由卒中肺炎共识(PISCES)小组将 SAP 定义为卒中发病后头 7 天内的下呼吸道感染[9]。SAP 作为卒中后死亡的主要原因之一,显著增加了患者的死亡率、住院时间和经济负担,严重影像患者的预后[10] [11]。国外的调查显示 SAP 发病率在 5%~30%之间[11] [12]。根据中国的流行病学调查统计,我国缺血性卒中患者中 SAP 发病率为 11.4%, 出血性卒中患者中发病率为 16.9% [13]。因此,早期识别 SAP 高危人群并及时制定合适的医疗方案,以预防 SAP 的发生,从而改善 aSAH 患者预后就显得尤为重要。

目前对于缺血性卒中患者 SAP 的风险评分已经被广泛的开发和应用,如:中国的急性缺血性卒中相关肺炎评分(AIS-APS) [12]、德国的 A2DS2 评分(包括年龄、房颤、吞咽困难、性别、卒中严重程度) [14]、英国的 ISAN 评分(包括卒中前独立性、性别、年龄、美国国立卫生研究院卒中评分) [15]。不同于缺血性卒中, aSAH 患者 SAP 的风险评分仍然较少。当前的研究仍主要是探讨 SAP 的相关危险因素,包括高龄、男性、高 WFNS 分级、高改良 Fisher 分级、周末入院、治疗方式以及白细胞、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、乳酸脱氢酶(LDH)等实验室检查结果[3] [16] [17] [18]。但是这些因素对于 aSAH 患者 SAP 的真正影响仍需要进一步的分析验证。因此我们设计这项研究来构建一个用来预测 aSAH 患者 SAP 的预测模型,为 SAP 的预防和临床治疗提供帮助,以期能够改善 aSAH 患者的预后。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象

回顾性的收集了 2016 年 6 月至 2021 年 12 月在青岛市市立医院神经外科住院治疗 aSAH 患者的住院信息。aSAH 的诊断由数字减影血管造影(DSA)或计算机断层血管造影(CTA)确定。排除标准为: 1) 脑血管畸形、烟雾病、外伤等其他原因所致的 SAH; 2) 行开颅动脉瘤夹闭手术或保守治疗的 SAH 患者; 3) 首次发病至入院的时间 > 72 小时; 4) 年龄 < 18 岁; 5) 既往有恶性肿瘤病史; 6) 缺乏纳入变量记录。纳入的所有病例均已在入院及手术时签署知情同意。

SAP 诊断标准[9]: 1) 至少符合下列标准中的任意一项: a) 无其他明确原因出现发热(体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$); b) 外周血白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$; 3) 年龄 ≥ 70 岁的老人无其他原因出现意识状态改变。2) 并至少符合下列标准中任意 2 项: a) 新出现的脓痰,或 24 小时内出现痰液性状改变或呼吸道分泌物增加或需吸痰次数增加; b) 新出现或加重的咳嗽或呼吸困难或呼吸急促(呼吸频率 > 25 次/分); c) 肺部听诊发现啰音或爆裂音或支气管呼吸音; d) 气体交换障碍(如低氧血症 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$); e) 胸部 CT 检查新出现或进展性肺部浸润影、实变影或毛玻璃影。

2.2. 数据收集

本研究包括以下变量: 1) 患者入院时基线资料及生命体征; 2) 并存疾病(高血压、糖尿病、冠心病); 3) 入院时临床评分(包括 Hunt-Hess 评分、GCS、WFNS 分级、改良 Fisher 分级); 4) 入院时患者外周血实验室检查结果(包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、NLR、红细胞、血红蛋白、血小板、葡萄糖、血尿素氮、血肌酐、钾、钠、氯)。研究终点为住院期间发生 SAP。

2.3. 统计学方法

连续变量采用 Shapiro-Wilk 检验确定其正态性。符合正态分布的变量以均值 \pm 标准差表示,并使用独立样本 t 检验比较两组数据的分布。非正态分布变量以中位数(四分位数间范围)表示,使用 Mann-Whitney U 检验比较其分布。分类变量表示为数字(百分比),采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析两

组分类变量之间的差异。用方差膨胀因子(VIF)和耐受性检验单因素分析中与SAP相关变量($P < 0.10$)间的多重共线性, 并通过二元 Logistic 回归建立预测模型。绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)反映模型的识别能力。通过 Hosmer-Lemeshow 检验评估新模型的拟合程度, 并绘制校正曲线。然后使用通过 Bootstrap 重采样法进行 1000 次的模型内部验证。最后绘制出该预测模型相应的列线图, 以供临床医生直观地评估发生肺炎的概率。

3. 结果

3.1. aSAH 患者基线资料特征

根据纳入排除标准(图 1), 本研究共纳入 318 例 aSAH 患者(表 1), 其中 63 例患者发生了 SAP, 发生率为 19.8%。平均年龄 59.35 ± 12.09 岁, 女性 217 例(62.2%)。在并存疾病方面, 合并有高血压的 aSAH 患者占 59.7%, 患有糖尿病和冠心病的分别有 25 例(7.9%)和 32 例(10.1%)。有吸烟史的患者占 12.3%。

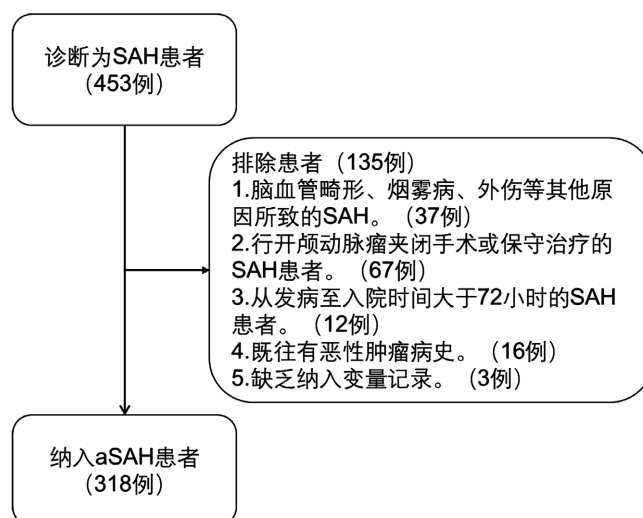


Figure 1. Flow chart of aSAH patients included in this study
图 1. aSAH 患者纳入本研究的流程图

Table 1. The baseline data of 318 patients with aSAH
表 1. 318 例 aSAH 患者的基线资料

指标	合计 (318 例)	非肺炎组 (255 例, 80.2%)	肺炎组 (63 例, 19.8%)	P 值
女性	217 (62.2%)	178 (69.8%)	39 (61.9%)	0.228
年龄(岁)	59.35 ± 12.09	58.13 ± 11.59	64.27 ± 12.89	<0.001
年龄 > 65 岁	99 (31.1%)	64 (25.1%)	35 (55.6%)	<0.001
高血压	190 (59.7%)	147 (57.6%)	43 (68.3%)	0.124
糖尿病	25 (7.9%)	17 (6.7%)	8 (12.7%)	0.12
冠心病	32 (10.1%)	27 (10.6%)	5 (7.9%)	0.531
吸烟史	39 (12.3%)	27 (10.6%)	12 (19.0%)	0.067
住院时间(天)	17 (14~23)	17 (14~21)	23 (15~33)	<0.001

Continued

入院收缩压(mmHg)	144 (130~160)	142 (130~160)	150 (131~165)	0.2
入院舒张压(mmHg)	80 (75~90)	80 (76~90)	80 (75~95)	0.37
平均动脉压(mmHg)	103.33 (94.00~113.67)	102.67 (94.00~112.67)	103 (93.67~118.33)	0.266
Hunt-Hess 评分 ≥ 3	174 (54.7%)	122 (47.8%)	52 (82.5%)	<0.001
WFNS 评分 ≥ 4	111 (34.9%)	65 (25.5%)	46 (73.0%)	<0.001
改良 Fisheries 分级 ≥ 3	131 (41.2%)	80 (31.4%)	51 (81.0%)	<0.001
出院 mRS 评分 ≥ 4	151 (47.5%)	100 (39.2%)	51 (81.0%)	<0.001
院内死亡	20 (6.3%)	12 (4.7%)	8 (12.7%)	0.037
多发动脉瘤	52 (16.4%)	41 (16.1%)	11 (17.5%)	0.791
白细胞($\times 10^9/L$)	11.11 (8.43~14.29)	10.20 (8.14~13.27)	14.19 (12.34~17.62)	<0.001
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	8.82 (5.82~11.99)	8.31 (5.69~11.28)	11.92 (7.75~15.18)	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.26 (0.82~1.90)	1.20 (0.80~1.82)	1.41 (1.03~2.36)	0.01
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.49 (0.33~0.68)	0.45 (0.29~0.63)	0.66 (0.49~0.94)	<0.001
NLR	7.58 (3.60~12.94)	7.21 (3.73~12.47)	9.04 (2.33~15.64)	0.39
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.48 \pm 0.56	4.46 \pm 0.55	4.58 \pm 0.61	0.115
血红蛋白(g/L)	135 (123~146)	134 (122~144)	139 (126~150)	0.079
血小板($\times 10^9/L$)	222 (191~259)	217 (188~259)	232 (205~262)	0.063
葡萄糖(mmol/L)	8.04 (6.70~9.92)	7.80 (6.49~9.30)	9.65 (7.74~11.28)	<0.001
尿素氮(mmol/L)	5.04 (4.15~6.46)	5.01 (4.09~6.30)	5.05 (4.27~6.63)	0.424
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	60.38 (49.25~74.53)	59.51 (48.97~72.46)	66.27 (52.68~83.40)	0.012
钾(mmol/L)	3.50 (3.19~3.81)	3.52 \pm 0.44	3.42 \pm 0.49	0.146
钠(mmol/L)	138 (136.86~140.00)	138.00 (136.43~140.00)	138.88 (136.83~140.10)	0.413
氯(mmol/L)	102 (100~104)	102 (100~104)	102 (100~105)	0.759

注: aSAH 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; WFNS 世界神经外科联盟。

3.2. aSAH 患者 SAP 相关因素分析

单因素分析显示, 与非 SAP 相比, SAP 组患者的年龄、WFNS 分级、改良 Fisher 分级、Hunt-Hess 评分更高。实验室检查中, SAP 组白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血糖、血肌酐均高于非肺炎组。差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 详见表 1。选择单因素分析中可能与 SAP 相关的因素($P < 0.1$), 同时结合临床经验最终确定纳入的因素, 并使用多因素 logistic 回归进行混杂效应校正。在 logistic 回归之前对纳入因素进行共线性分析, 纳入的所有因素的容忍度均 > 0.5 、方差膨胀因子(VIF)均 < 10 , 表明这些因素之间无共线性。多因素分析结果(表 2)仅有年龄 > 65 岁($OR = 3.17, P = 0.002$)、吸烟史($OR = 2.824, P = 0.026$)、WFNS 分级 ≥ 4 ($OR = 2.465, P = 0.029$)、改良 Fisher 分级 ≥ 3 ($OR = 3.114, P = 0.01$)、白细胞($OR = 1.176, P < 0.001$)与 SAP 独立相关。

Table 2. Multi-factor logistic regression analysis of SAP in patients with aSAH
表 2. aSAH 患者 SAP 多因素 Logistic 回归分析

	β	P 值	OR	95% 置信区间
年龄 > 65 岁	1.154	0.002	3.17	1.529~6.573
有吸烟史	1.038	0.026	2.824	1.134~7.031
WFNS 分级 ≥ 4	0.902	0.029	2.465	1.097~5.54
改良 Fisheries 分级 ≥ 3	1.136	0.01	3.114	1.312~7.388
入院时白细胞	0.162	<0.001	1.176	1.087~1.273
常量	-5.185	0	0.006	

注: aSAH 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; SAP 卒中相关性肺炎; WFNS 世界神经外科联盟。

3.3. 构建 SAP 新预测模型

使用多因素 logistic 回归(表 2)构建的新模型结合了年龄、吸烟史、WFNS 分级、改良 Fisher 分级、入院时白细胞来预测 SAP 的 AUC 值为 0.856 (表 3) (图 2)。单个入院白细胞、WFNS 分级、Hunt-Hess 评分、改良 Fisher 分级和 NLR 的 AUC 值分别为 0.741、0.744、0.746、0.748 和 0.535。然后以列线图(图 3)的形式实现了该模型的可视化。Hosmer-Lemeshow 检验结果表明模型的预测值和实际观察之间并无明显差异($P = 0.993$), 同时绘制了 SAP 预测模型的校正图(图 4), 表明了该模型良好的预测准确性。通过 1000 次的 Bootstrap 自主抽样法进行了内部验证, 新模型的平均 AUC 为 0.856, AUC 的 95% 置信区间为: 0.854~0.858, 展现了模型较好的内部稳定性。

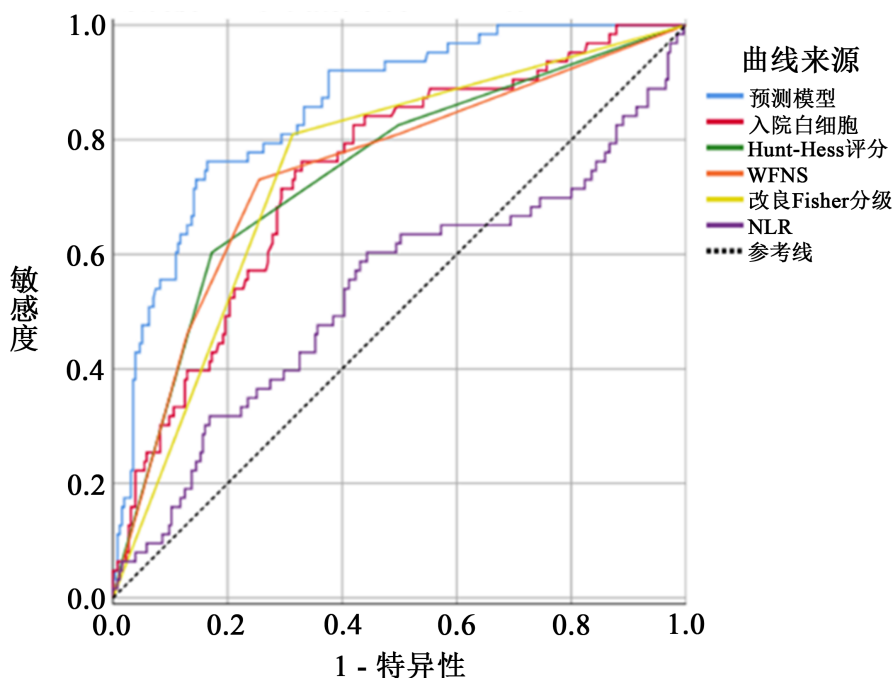
4. 讨论

本研究中, aSAH 患者发生 SAP 的发病率为 19.8%, 与先前研究报道相似[11] [12] [13]。单因素分析证明 SAP 与患者更长的住院时间和医院内死亡有关($P < 0.05$)。同时本研究发现了 SAP 的 5 个独立危险因素, 包括年龄、吸烟史、WFNS 分级、改良 Fisher 分级、住院时白细胞。纳入的这些变量皆可以在患者入院时简单直接的获得, 使用这些危险因素构建的预测模型 AUC 值为 0.856, 表明此模型可有效的帮助临床医生评估 SAP 的发生。

Table 3. The predictive value of the constructed predicted model and single index for predicting SAP in patients with aSAH
表 3. 构建的预测模型及单个指标对预测 aSAH 患者 SAP 的预测价值

	AUC	95% 可信区间	截断值	灵敏度	特异度
预测概率	0.856	0.807~0.904	0.2547	0.762	0.835
入院白细胞	0.741	0.675~0.807	12.18	0.762	0.671
Hunt~Hess 评分	0.744	0.673~0.815	4	0.603	0.827
WFNS 分级	0.746	0.674~0.818	3	0.73	0.745
改良 Fisheries 分级	0.748	0.682~0.814	3	0.81	0.686
NLR	0.535	0.447~0.623	7.93	0.603	0.557

注: aSAH 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; SAP 卒中相关性肺炎; AUCROC 曲线下面积; WFNS 世界神经外科联盟; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。



注: aSAH: 动脉瘤性蛛网膜下腔初学; SAP: 卒中相关性肺炎; WFNS: 时间神经外科联盟; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值

Figure 2. The predicted model and single index predict the ROC curve of SAP in patients with aSAH
图 2. 构建的预测模型及单个指标预测 aSAH 患者 SAP 的 ROC 曲线

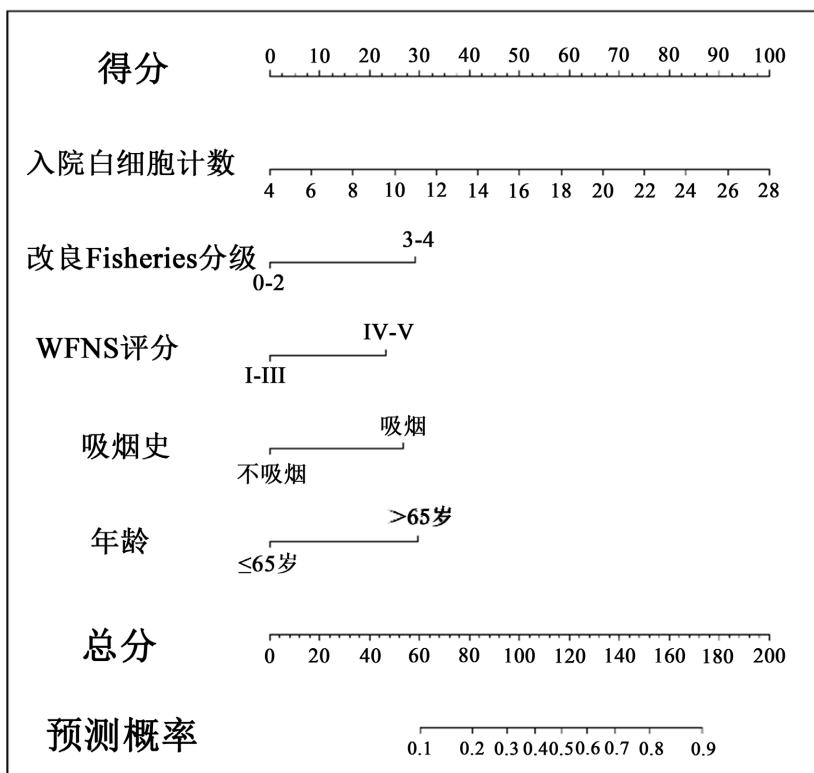


Figure 3. The nomogram of the SAP predicted model
图 3. 新构建的 SAP 预测模型的列线图

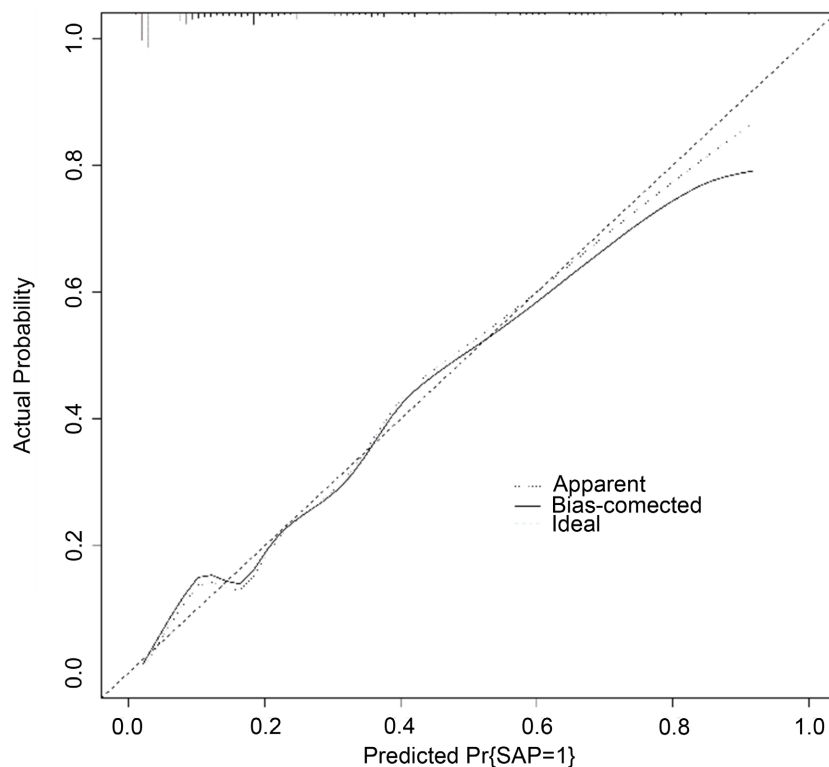


Figure 4. The correction curve between the SAP predicted model and actual observation
图 4. SAP 预测模型与实际观察之间的校正曲线

本研究显示, aSAH 患者入院时外周血白细胞计数升高是 SAP 的独立危险因素。目前已有多项研究发现, 缺血性卒中患者中性粒细胞增加与肺炎相关[19]。白细胞作为炎症的主要参与部分, 不仅可以直接有效的杀伤病原体, 还能通过分泌细胞因子调节整个炎症反应的过程, 保证正常的机体抗感染能力。现有的研究证实, 在卒中后的短时间内, 外周血白细胞计数可呈指数增加, 其中主要是中性粒细胞的升高, 同时循环中的淋巴细胞水平可显著降低[19] [20]。这些免疫细胞会在脑损伤后向损伤区域聚集, 其中中性粒细胞是最先通过被破坏的血脑屏障被募集到损伤区域。随着炎症反应的进展, 脑组织水肿的程度会进一步加重, 从而可能会抑制免疫系统的功能[21]。同时过度激活的全身炎症反应最终也会导致免疫系统的抑制, 这可能会是诱发 SAP 的主要原因之一。

在已有的一些研究中, NLR 预测 aSAH 患者术后肺炎的 AUC 分别为 0.707 [17]和 0.671 [3], 明显高于本研究的结果。在缺血性卒中患者 SAP 的研究中同样发现了 NLR 与 SAP 的强相关性[22] [23]。造成这一结果的原因可能有很多, 例如患者合并其他疾病的不同、采取治疗策略的差异以及脑损伤程度的区别等。在未来的研究中或许需要更大规模的前瞻研究来进一步确定 NLR 对于 aSAH 患者 SAP 的价值。

在这项的研究中, SAP 组 WFNS 分级 ≥ 4 以及改良 Fisher 分级 ≥ 3 的患者占比明显高于非 SAP 组。这与已有的研究结果一致, 在 aSAH 患者中, 高 WFNS 分级及高改良 Fisher 分级与发生肺炎的风险增加相关[3] [18]。更高的 WFNS 分级和改良 Fisher 分级代表颅脑损伤的程度更严重, 所引起的全身炎症往往也更加剧烈, 进一步导致的心肺功能受损更加严重, 从而接受的更多的治疗。同时严重颅脑损伤的患者多伴有意识障碍, 也会使得发生反流误吸的概率更高。这些因素会协同增加 SAH 后肺部感染的风险。

本研究存在以下几个局限性。首先, 只从一家医院纳入 aSAH 患者, 不可避免的存在选择偏差, 仍需验证新建立的预测模型在外部环境的预测能力。因此后续的研究应纳入更多不同地区的医疗机构, 并对预测模型进行外部验证, 以明确其在一般 aSAH 患者中的价值。其次, 本研究没有收集已有的预测脑

卒中患者肺炎的风险评分, 无法对比新建模型与已有模型的预测价值。第三, 本研究只收集了行介入栓塞治疗的 aSAH 患者, 缺少对于行开颅动脉瘤夹闭手术和保守治疗患者的分析研究。

5. 结论

高龄、有吸烟史、高 WFNS 分级、高改良 Fisher 分级、入院时白细胞升高是 aSAH 患者 SAP 的独立危险因素。结合这 5 个因素的新预测模型有利于临床医生在入院时评估患者发生 SAP 的风险, 并及时调整治疗策略以预防 aSAH 患者 SAP 的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021.
- [2] Etminan, N., Chang, H.-S., Hackenberg, K., *et al.* (2019) Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, **76**, 588-597. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>
- [3] Wang, R., Zhang, J., He, M. and Xu, J. (2022) A Novel Risk Score for Predicting Hospital Acquired Pneumonia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *International Immunopharmacology*, **108**, Article ID: 108845. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108845>
- [4] Neifert, S.N., Chapman, E.K., Martini, M.L., *et al.* (2021) Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The Last Decade. *Translational Stroke Research*, **12**, 428-446. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00867-0>
- [5] Jaja, B.N.R., Saposnik, G., Lingsma, H.F., *et al.* (2018) Development and Validation of Outcome Prediction Models for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: The SAHIT Multinational Cohort Study. *BMJ*, **360**, Article No. j5745. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5745>
- [6] Hammer, A., Erbguth, F., Hohenhaus, M., *et al.* (2021) Neurocritical Care Complications and Interventions Influence the Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02054-6>
- [7] Zhao, B., Yang, H., Zheng, K., *et al.* (2017) Preoperative and Postoperative Predictors of Long-Term Outcome after Endovascular Treatment of Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, **126**, 1764-1771. <https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS152587>
- [8] 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>
- [9] Smith, C.J., Kishore, A.K., Vail, A., *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>
- [10] Li, J., Zhang, P., Wu, S., *et al.* (2019) Stroke-Related Complications in Large Hemisphere Infarction: Incidence and Influence on Unfavorable Outcome. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **12**, Article ID: 1756286419873264. <https://doi.org/10.1177/1756286419873264>
- [11] de Jonge, J.C., van de Beek, D., Lyden, P., *et al.* (2022) Temporal Profile of Pneumonia after Stroke. *Stroke*, **53**, 53-60. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032787>
- [12] Ji, R., Shen, H., Pan, Y., *et al.* (2013) Novel Risk Score To Predict Pneumonia after Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **44**, 1303-1309. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000598>
- [13] Ji, R., Shen, H., Pan, Y., *et al.* (2014) Risk Score to Predict Hospital-Acquired Pneumonia after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **45**, 2620-2628. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005023>
- [14] Hoffmann, S., Malzahn, U., Harms, H., *et al.* (2012) Development of a Clinical Score (A²DS²) to Predict Pneumonia in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **43**, 2617-2623. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.653055>
- [15] Smith, C.J., Bray, B.D., Hoffman, A., *et al.* (2015) Can a Novel Clinical Risk Score Improve Pneumonia Prediction in Acute Stroke Care? A UK Multicenter Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e001307. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001307>
- [16] Ding, C.-Y., Peng, L., Lin, Y.-X., *et al.* (2019) Elevated Lactate Dehydrogenase Level Predicts Postoperative Pneumonia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, **129**, e821-e830. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.041>
- [17] Chen, Y., Lian, B.-Q., Peng, L., *et al.* (2020) Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is a Prognosis Factor for Post-Operative Pneumonia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Chinese Medical Journal*, **134**, 682-689.

- <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001304>
- [18] Meng, N., Ye, Z., Liu, Y., Qin, C. and Su, Y. (2021) Impact of the ‘Weekend Effect’ on Hospital-Acquired Pneumonia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Postgraduate Medicine*, **133**, 974-978. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1959936>
- [19] Cao, F., Wan, Y., Lei, C., *et al.* (2021) Monocyte-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke-Associated Pneumonia: A Retrospective Study-Based Investigation. *Brain and Behavior*, **11**, e02141. <https://doi.org/10.1002/brb3.2141>
- [20] Gill, D., Sivakumaran, P., Aravind, A., *et al.* (2018) Temporal Trends in the Levels of Peripherally Circulating Leukocyte Subtypes in the Hours after Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 198-202. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.023>
- [21] Santos Samary, C., Pelosi, P., Leme Silva, P. and Rocco, P.R.M. (2016) Immunomodulation after Ischemic Stroke: Potential Mechanisms and Implications for Therapy. *Critical Care*, **20**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1573-1>
- [22] Zhang, P., Zhang, W., Shi, W., *et al.* (2022) Swallowing Function after Acute Ischemic Stroke: Development and Validation of a Novel Clinical Prognostic Model. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 970253. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.970253>
- [23] Wang, Q., Liu, Y., Han, L., *et al.* (2021) Risk Factors for Acute Stroke-Associated Pneumonia and Prediction of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios. *The American Journal of Emergency Medicine*, **41**, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.036>