

- [16] Dorn F, Kuntze-Soderqvist A, Popp S, et al. Early venous drainage after successful endovascular recanalization in ischemic stroke-a predictor for final infarct volume? *Neuroradiology*, 2012, 54(7): 745-751.
- [17] Heiss WD, Graf R, Löttgen J, et al. Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17(4): 388-400.
- [18] 毛森林, 马翊竝, 姚海乾, 等. 急性脑梗死患者动脉溶栓中静脉充盈早现与脑出血发生的关系研究. *疑难病杂志*, 2014, 13(9): 900-903.
- [19] Sakamoto Y, Ouchi T, Okubo S, et al. Thrombolysis, Complete Recanalization, Diffusion Reversal, and Luxury Perfusion in Hyperacute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(1): 238-239.

中性粒细胞 - 淋巴细胞比值评价急性脑梗死临床预后的研究进展

王钦鹏, 苏丹丹, 张燕菊, 王国娟 综述 梁成 审校
兰州大学第二医院神经重症监护科, 甘肃省兰州市 730030

摘要: 炎性反应与急性脑梗死的病程进展密切相关。近年来外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值作为一种新的炎性标记物, 在脑血管疾病中的研究日益增多, 多项研究显示中性粒细胞与淋巴细胞比值与急性脑梗死的发生、严重程度和不良预后密切相关。此文就中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性脑梗死的发生及临床预后评估作一综述。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 中性粒细胞; 淋巴细胞; 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值; 临床预后

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.025

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 又称急性脑梗死 (acute cerebral infarction), 是最常见的卒中类型, 约占全部脑卒中的 60% ~ 80%^[1]。尽管卒中后脑缺血部位的病理损伤涉及多种机制, 但越多证据支持神经炎性反应与卒中后病变进程及预后密切相关^[2]。研究认为, 外周血白细胞在脑实质浸润和内源性免疫细胞 (主要是小胶质细胞) 的激活介导了脑缺血部位的神经炎性反应。小胶质细胞被激活后, 分泌多种细胞因子, 诱导脑血管内皮细胞及外周血白细胞表面黏附分子表达, 进而促进白细胞黏附至血管壁并逐渐向脑缺血区迁移聚集。被激活的小胶质细胞和白细胞分泌大量金属基质蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 及具有细胞毒性的炎性介质^[3], 导致血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 破坏、脑水肿、颅内高压, 最终加剧神

经元死亡。外周血中性粒细胞 - 淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 作为一种新的炎性标记物, 已发现其与多种心血管疾病的发生、严重程度和预后评估密切相关。近年来关于 NLR 在脑血管疾病的研究日益增多, 多项研究显示 NLR 与急性脑梗死的发生、梗死面积的预测、神经功能缺损及早期不良预后的评估方面具有较高的敏感性和特异性。

1 NLR 与急性缺血性脑卒中

1.1 中性粒细胞参与急性缺血性脑卒中的机制

研究显示, 缺血性脑卒中发病 30 min 至数小时, 外周血中性粒细胞开始向受损脑组织浸润, 1 ~ 3 d 达高峰, 后逐渐降低^[4], 这表明急性脑梗死发生后, 中性粒细胞是第一个迁移至损伤区域的外周免疫细胞。现认为活化的中性粒细胞可能是通过分泌有害物质及炎性介质直接或间接级联放大

收稿日期: 2016-06-20; 修回日期: 2016-10-10

作者简介: 王钦鹏 (1987-), 男, 硕士研究生, 主要从事缺血性脑血管病方面的研究。

通讯作者: 梁成 (1973-), 男, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病、颅内感染、癫痫持续状态等疾病方面的研究。
E-mail: hongyan200107@126.com。

缺血部位的炎症反应,导致血脑屏障破坏、脑水肿、颅内高压,最终加剧神经元死亡。这些物质包括:细胞因子(主要为 IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、趋化因子(主要为 MCP-1、MIP-1a、IL-8)、细胞黏附因子(cellular adhesion molecules, CAMs)、活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)(主要为 MMP-9)、一氧化氮(nitric oxide, NO)^[5]等。

其中整合素(integrin)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1)、选择素(P-selectin, E-selectin)等细胞黏附因子在白细胞向脑实质浸润过程中起关键作用。黏附分子表达上调促进缺血部位的炎症反应,加重缺血性脑损伤。相关动物实验发现,给予相应抗体或拮抗剂抑制黏附分子后,可明显减轻脑水肿、降低神经功能缺损症状及死亡率^[4]。临床研究亦表明中性粒细胞向梗死区的迁移和浸润程度与梗死严重性及卒中不良预后密切相关^[6]。这表明中性粒细胞在脑缺血后炎症反应中起重要作用。

1.2 淋巴细胞参与急性缺血性脑卒中的机制

在脑损伤的免疫应答中,淋巴细胞同样重要。研究显示,T淋巴细胞浸润发生在梗死后较晚一段时间。Jander等^[7]用免疫组化法分析光化学介导脑缺血模型,发现梗死后第3天大量T淋巴细胞浸润,第7天逐渐达到峰值,且浸润细胞主要存在梗死周边区。关于梗死后淋巴细胞如何介导脑损伤机制,研究表明不同T细胞亚型所起的作用各不相同。

1.2.1 CD4⁺和CD8⁺T细胞 最新一项动物实验证实CD4⁺和CD8⁺T细胞是介导脑缺血损伤部位炎症反应的主要淋巴细胞。该研究用活体显微镜分别观察缺乏淋巴细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和IFN- γ 小鼠急性缺血后的炎症反应,与正常野生型小鼠比较,梗死区白细胞和血小板黏附明显减少^[8]。另有研究证实CD4⁺TH1细胞通过释放致炎因子(包括IL-2、IL-12、IFN- γ 和TNF- α)在缺血后脑损伤的发病机制中起关键作用,CD4⁺TH2细胞则通过分泌抗炎因子(如IL-4、IL-5、IL-10和IL-13)而发挥保护作用^[9]。众所周知,其中一些细胞因子(尤其是IFN- γ)在预防感染中非常关键。感染是导致卒中患者死亡的诱因之一,尤其是处于脑梗死急性期的患者,而感染的发生与卒中后外周血T细胞和NK细胞消耗后所致的免疫抑制相关^[10]。因此,

在考虑针对T细胞的临床治疗策略时,应根据不同T细胞亚群及T细胞相关的细胞因子对缺血区作用不同,尽量减少损伤性作用而增加保护性作用。

1.2.2 Treg细胞 研究显示,调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)主要通过协调效应T细胞的功能和分泌抗炎因子(IL-10、TGF- β),而在机体生理或病理状态下的免疫应答中起调控作用^[11]。Liesz等^[12]研究小鼠卒中模型发现,Treg细胞通过调控缺血部位的淋巴细胞浸润、神经胶质细胞活化和拮抗过量促炎因子,阻止梗死面积进一步扩大,从而介导了保护性免疫调节机制。另有动物研究显示,Treg细胞耗竭会显著增加迟发性脑损害并且会阻碍卒中后神经功能恢复。这主要与Treg细胞诱导IL-10可以抑制促炎因子TNF- α 、IFN- γ 的产生有关,而Treg细胞本身也可以拮抗过量的TNF- α 、IFN- γ 来调节脑保护^[13]。

综上所述,中性粒细胞增多促进缺血部位炎症反应的发生,加剧脑水肿和神经细胞死亡,淋巴细胞减少可抑制机体对脑缺血部位的免疫反应,NLR升高提示缺血部位的炎症反应较强和机体免疫应答抑制,预示脑卒中预后不良。

2 NLR与急性缺血性脑卒中

2.1 NLR对急性缺血性脑卒中的诊断价值

Akil等^[14]研究心外膜脂肪厚度及NLR与缺血性卒中发生的关系,共纳入38名卒中患者和47名性别、年龄相匹配的健康人群,结果显示,与对照组相比,IS组的平均NLR显著增高。Gökhan等^[15]将868名患者分为急性缺血性卒中组,急性出血性卒中组及短暂性脑缺血发作组,结果显示,急性缺血性卒中组和急性出血性卒中组的NLR显著高于TIA组,且NLR在动脉粥样硬化型脑梗死组显著高于其他亚型。这表明NLR增高与急性缺血性卒中的发生相关,尤其与动脉粥样硬化型脑梗死。金磊等^[16]利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价NLR和血小板-单核细胞聚集物(PMA)在急性缺血性卒中的诊断价值,结果显示NLR的敏感性、Youden指数均高于PMA,NLR的ROC曲线下面积(0.941)高于PMA(0.848),NLR诊断临界值为2.94,敏感度为95%,特异度为72.2%。这说明,在辅助诊断急性脑梗死中,NLR比PMA具有更高价值。

2.2 NLR对大面积脑梗死的预测价值

影响脑梗死预后的危险因素除病因、年龄、神

经功能缺损的严重程度外,与梗死面积密切相关,梗死面积是影响缺血性脑卒中预后的独立危险因素^[17]。在NLR与急性脑梗死面积的相关性被研究之前,Buck等^[6]就曾发现急性脑梗死患者外周白细胞计数及中性粒细胞计数显著增高,且与梗死面积呈正相关。

姜红等^[18]将113例入院前24h内首发前循环脑梗死患者,依据头颅CT或MRI的梗死面积分为腔隙性脑梗死组(梗死灶最大层面直径<1.5cm)、中等面积脑梗死组(1.5~5.0cm)和大面积脑梗死组(>5.0cm),对3组间的白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和NLR进行比较,显示差异有统计学意义,且大面积梗死组的NLR与其他两组分别比较,差异有统计学意义,这说明NLR对大面积脑梗死具有一定的预测价值,Tokgoz等^[19]的研究同样证实与小面积脑梗死组和中等面积脑梗死组相比,NLR在大面积脑梗死组差异性更大。研究进一步显示白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和NLR对大面积脑梗死预测的曲线下面积分别是0.669、0.740、0.744、0.802,NLR、中性粒细胞绝对值的曲线下面积与白细胞计数比较,差异有统计学意义,且NLR预测大面积脑梗死的曲线下面积大于中性粒细胞计数,这说明NLR对大面积脑梗死具有更高的预测价值。NLR预测大面积脑梗死最佳界值为3.940,敏感性和特异性分别为80.6%和78.0%。

2.3 NLR对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损及早期不良预后的预测价值

赵玲玲等^[20]通过对635例急性脑梗死患者入院NIHSS评分、入院第3天NIHSS评分、出院mRS评分与白细胞分类计数及NLR的相关性研究发现。入院NIHSS评分、入院第3天NIHSS评分与NLR显著相关,且NLR是出院预后不良(出院时mRS评分>2分)的独立危险因素。ROC曲线中,NLR预测出院预后不良(出院时mRS评分>2分)的最佳界值为2.59(曲线下面积0.709,特异性为70.81%,敏感性为62.84%)。Tokgoz等^[19,22]同样证实了NLR与NIHSS评分呈高度线性相关。高巍等^[21]回顾性分析了60例急性脑梗死患者与61例健康个体白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数和NLR检测结果,分析结果显示这些指标与出院mRS评分均有相关性,其中NLR的相关系数最大。

2.4 NLR对急性缺血性脑卒中患者梗死后短期死亡率的预测价值

Tokgoz等^[19]对151例24小时内首发脑梗死患者的梗死面积、短期(30d)死亡率、NLR进行统计学分析,结果显示,纳入的151名患者在梗死后30d内有20人死亡,死亡组的NLR值远高于存活组。多元线性回归分析表明梗死面积、NLR值、NIHSS评分是脑梗死患者短期死亡的独立危险因素,NLR预测短期死亡率的最佳界值为4.81。Tokgoz等^[22]的另一项研究,纳入255例24h内首发脑梗死患者,其中梗死后60d内有36人死亡,死亡组的NLR值同样显著高于存活组。多元线性回归分析结果显示NLR>5.0和NIHSS评分是短期死亡率(60d)的独立危险因素。其中NLR>5预测短期死亡率的敏感性和特异性分别是83.10%、62.00%。Celikbilek等^[23]对70例首发急性缺血性脑卒中患者,50例短暂性脑缺血发作患者及70名健康人群间的白细胞计数、NLR、C反应蛋白、谷氨酰移换酶、同型半胱氨酸、平均血小板体积进行比较,发现与健康对照组相比,急性缺血性卒中组的白细胞计数、C-反应蛋白、同型半胱氨酸、NLR均显著增高。白细胞计数和NLR在死亡组显著增高,NLR预测死亡率的临界值为4.1,敏感性为66.7%,特异性为74.1%。

3 展望

NLR在临床中是一项容易获得、检测方便且能被广泛使用的炎性指标。研究显示外周血NLR增高与缺血性脑卒中的发生、脑卒中患者的梗死面积、神经功能缺损及死亡率呈正相关。在以后的研究中,关于NLR在卒中患者中的临床意义及分界值需要大样本、多中心及前瞻性研究进一步确定和验证。另外,关于应用抗炎药物减轻全身炎症反应对改善卒中患者不良预后和短期死亡率的研究较少,故将抗炎药物作为卒中治疗的新方向也有可能成为今后研究的热点。

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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014.中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [2] Herminawati L, Wijaya A, Arief M, et al. The Association of Plasma Fractalkine and Inflammation After Ischemic Stroke, 2016, 8(2):109-114.
- [3] 顾悦华,尤晓欣,裴建.基质金属蛋白酶:一个缺血性

脑卒中急性期的治疗靶点. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(3): 266-270.

- [4] Yilmaz G, Granger DN. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. *Neurol Res*, 2008, 30(8): 783-793.
- [5] Amantea D, Nappi G, Bernardi G, et al. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J*, 2009, 276(1): 13-26.
- [6] Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*, 2008, 39(2): 355-360.
- [7] Jander S, Kraemer M, Schroeter M, et al. Lymphocytic infiltration and expression of intercellular adhesion molecule-1 in photochemically induced ischemia of the rat cortex. *Cereb Blood Flow Metab*, 1995, 15(1): 42-51.
- [8] Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, et al. Role of T lymphocytes and interferon- γ in ischemic stroke. *Circulation*, 2006, 113(17): 2105-2112.
- [9] Arumugam TV, Granger DN, Mattson MP. Stroke and T-cells. *Neuromolecular Med*, 2005, 7(3): 229-242.
- [10] Prass K, Meisel C, Ho \ddot{u} fllich 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. *Exp Med*, 2003, 198(5): 725-736.
- [11] O' Connor RA, Anderton SM. Foxp3 + regulatory T cells in the control of experimental CNS autoimmune disease. *Neuroimmunol*, 2008, 193(1-2): 1-11.
- [12] Liesz A, Suri-Payer EC, Doerr H, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*, 2009, 15(2): 192-199.
- [13] Lambertsen KL, Gregersen R, Meldgaard M, et al. A role for interferon- γ in focal cerebral ischemia in mice. *Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(9): 942-955.
- [14] Akıl E, Akıl MA, Varol S, et al. Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Are Novel Inflammatory Predictors of Cerebral Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(9): 2328-2334.
- [15] Gökhan S, Ozhasenekler A, Mansur D H, et al. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(5): 653-657.
- [16] 金磊, 方美群. 应用 ROC 曲线评价 NLR 和 PMA 对急性脑梗死的诊断价值. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(1): 67-69.
- [17] Silva VL, Lima FO, Camargo EC, et al. Gender differences in outcomes after ischemic stroke: role of ischemic lesion volume and intracranial large-artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30: 470-475.
- [18] 姜红, 黄文凤, 陈玉珍, 等. 早期中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死面积的预测价值. *中华老年心血管病杂志*, 2015, 17(8): 847-850.
- [19] Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, et al. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Short-term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume? *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8): 2163-2168.
- [20] 赵玲玲, 陈响亮, 徐晓萌, 等. 白细胞分类计数对急性脑梗死患者的临床预测价值. *医学研究生学报*, 2015, 28(11): 1148-1151.
- [21] 高巍, 韩志君, 杜永胜, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性缺血性脑梗塞预后的关系. *临床与病理杂志*, 2014, 34(5): 509-513.
- [22] Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 1169-1174.
- [23] Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(1): 27-31.