



电子、语音版

· 论 著 ·

## 中性粒细胞脱颗粒因子及中性粒细胞与淋巴细胞的比值 对大面积脑梗死脑疝的预测价值及短期预后的影响

黄红丽, 陈建, 王化强, 林炜, 杨照国

河南科技大学附属许昌市中心医院重症医学科, 河南 许昌 461000

**摘要:**目的 检测大面积脑梗死(massive cerebral infarction, MCI)患者外周血中中性粒细胞脱颗粒因子[髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、细胞纤连蛋白(cellular fibronectin, cFn)、尿激酶纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)]及中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)的水平,分析其对MCI患者发生脑疝的预测价值及短期预后的影响。方法 收集2018年1月至2021年12月住院治疗的MCI患者95例,根据MCI发病5 d内是否合并脑疝将患者分为非脑疝组(32例)和脑疝组(63例)。随访期间失访8例。根据随访时改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分将患者分为预后良好组(18例, mRS评分 $\leq 2$ 分)和预后不良组(69例, mRS评分 $> 2$ 分)。分析美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分与NLR、MPO和NE水平的相关性。采用多因素Logistic回归分析探讨MCI患者发生脑疝的危险因素。采用受试者操作特征曲线评估NLR和MPO预测脑疝发生的临床价值。比较预后良好组和预后不良组NLR和MPO水平。结果 脑疝组与非脑疝组相比,去骨瓣减压术患者比例、白细胞计数、中性粒细胞计数及NLR、MPO、NE、cFn和uPAR水平之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NIHSS评分与NLR、MPO和NE均呈正相关(分别 $r = 6.524$ 、 $6.895$ 、 $7.236$ , 均 $P < 0.05$ )。NLR和MPO为影响MCI患者发生脑疝的危险因素( $OR = 2.361$ ,  $P = 0.007$ ;  $OR = 2.955$ ,  $P = 0.014$ )。NLR预测MCI患者发生脑疝的曲线下面积为 $0.914$ (95%CI:  $0.875 \sim 0.921$ ),高于MPO预测MCI患者发生脑疝的曲线下面积 $[0.817$ (95%CI:  $0.802 \sim 0.856$ );  $Z = 4.201$ ,  $P = 0.008$ ]。预后良好组的NLR和MPO水平均低于预后不良组( $P < 0.001$ )。结论 MCI患者入院时NLR和MPO的水平为影响脑疝发生的危险因素;NLR预测MCI患者发生脑疝的临床价值高于MPO;NLR和MPO水平与MCI患者预后有关。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 23-28]

**关键词:**大面积脑梗死;脑疝;中性粒细胞脱颗粒;髓过氧化物酶;中性粒细胞与淋巴细胞的比值

中图分类号: R743.33

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.005

## Value of neutrophil degranulation factors and neutrophil - to - lymphocyte ratio in predicting brain herniation in massive cerebral infarction and their influence on short-term prognosis

HUANG Hongli, CHEN Jian, WANG Huaqiang, LIN Wei, YANG Zhaoguo

Department of Critical Medicine, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang, Henan 461000, China

Corresponding author: HUANG Hongli, Email: hhllovebanana@126.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the levels of neutrophil degranulation factors [myeloperoxidase (MPO), neutrophil elastase (NE), cellular fibronectin (cFn), and urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)] and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood of patients with massive cerebral infarction (MCI), as well as their value in predicting brain herniation and their influence on short-term prognosis. **Methods** A total of 95 MCI hospitalized patients from January 2018 to December 2021 were enrolled. According to whether they developed brain herniation within 5 days after the onset of MCI, they were divided into a non-brain herniation group with 32 patients and

收稿日期: 2022-05-26; 修回日期: 2023-01-02

通信作者: 黄红丽(1987—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事重症医学的研究。Email: hhllovebanana@126.com。

a brain herniation group with 63 patients. Eight patients were lost to follow-up. According to the modified Rankin Scale (mRS) score at the time of follow-up, the patients were divided into a good prognosis group with 18 patients (mRS score  $\leq 2$  points) and a poor prognosis group with 69 patients (mRS score  $> 2$  points). The correlation of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score with NLR, MPO, and NE levels was analyzed. The multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for the development of brain herniation. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the clinical value of NLR and MPO in predicting brain herniation. The levels of NLR and MPO were compared between the good prognosis group and the poor prognosis group. **Results** There were significant differences between the brain herniation group and the non-brain herniation group in the proportion of patients undergoing decompressive craniectomy, white blood cell count, neutrophil count and NLR, MPO, NE, cFn, and uPAR levels ( $P < 0.05$ ). NIHSS score was positively correlated with NLR, MPO, and NE levels ( $r = 6.524, 6.895, 7.236$  respectively,  $P < 0.05$ ). NLR ( $OR = 2.361, P = 0.007$ ) and MPO ( $OR = 2.955, P = 0.014$ ) were risk factors for the development of brain herniation in patients with MCI. NLR had an area under the ROC curve (AUC) of 0.914 (95%CI: 0.875-0.921) in predicting brain herniation in patients with MCI, while MPO had an AUC of 0.817 (95%CI: 0.802-0.856), suggesting that NLR had a significantly larger AUC than MPO ( $Z = 4.201, P = 0.008$ ). The good prognosis group had significantly lower levels of NLR and MPO than the poor prognosis group ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** The levels of NLR and MPO on admission are risk factors for brain herniation in patients with MCI. NLR has a higher clinical value than MPO in predicting the development of brain herniation in patients with MCI. NLR and MPO levels are associated with prognosis in patients with MCI.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 23-28]

**Keywords:** massive cerebral infarction; brain herniation; neutrophil degranulation; myeloperoxidase; neutrophil-to-lymphocyte ratio

大面积脑梗死(massive cerebral infarction, MCI)是常见的严重的脑血管疾病,发病后1周内可能导致脑疝[1]。然而目前脑疝的诊断仍依赖于医学影像学,时效性存在一定局限性。此外,即使确诊后及时治疗,仍有70%~80%的MCI患者在1年内死于脑疝<sup>[2-3]</sup>。早期预测脑疝的发生,对改善患者预后可能具有一定帮助。

缺血性脑梗死尤其是MCI,可引起局部炎症反应,诱导多个免疫细胞有序地聚集到脑实质<sup>[4]</sup>。中性粒细胞是第一个出现在缺血性脑卒中缺血区域的白细胞亚群,可在再灌注后15~60 min内检测到。据报道,中性粒细胞的早期浸润可能是脑缺血性损伤的标志<sup>[5]</sup>。中性粒细胞脱颗粒的毒性产物被认为是急性和慢性炎症疾病的有害反应,不同的中性粒细胞产物,如中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),储存在不同的中性粒细胞颗粒中,易于按需释放<sup>[6-7]</sup>。中性粒细胞脱颗粒产物一旦释放和激活,中性粒细胞释放的酶将进一步参与脑缺血的病理过程,这对脑缺血的进展和预后至关重要<sup>[8]</sup>。另外,中性粒细胞脱颗粒可能导致纤溶系统激活,导致血脑屏障(blood brain barrier, BBB)受损,加重脑水肿。中性粒细胞与淋巴细胞的比值(ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)代表炎症细胞中中性粒细胞的比例,NE和MPO的释放代表中性粒细胞的活化。细胞纤连蛋白

(cytofibrinectin, cFn)是BBB的成分之一,尿激酶纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)是纤溶系统的一个因子,在MCI患者中亦能被检测到。本研究通过检测中性粒细胞的脱颗粒因子的水平,分析其预测MCI患者脑疝的发生及对MCI患者的短期预后的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集2018年1月至2021年12月在我院接受治疗的MCI患者95例,其中男65例,女30例;年龄28~74岁,平均( $58.8 \pm 12.7$ )岁。

纳入标准:①大面积脑梗死:经颅脑计算机断层成像(computerized tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实为MCI,且单侧脑梗死面积 $> 2/3$ 大脑中动脉供血区域;②MCI诊断标准符合《大面积脑梗死治疗指南(2015)》<sup>[9]</sup>;③发病时间 $\leq 24$  h。

排除标准:①有严重出血倾向、活动性出血或存在血液系统疾病;②严重感染;③恶性肿瘤、肾或肝功能衰竭。

本研究经河南科技大学附属许昌市中心医院医学伦理委员会批准(批准号:20182104)。所有患者知情同意。

### 1.2 脑疝诊断及患者分组

当颅内某一分腔有占位性病变时,该分腔的压力比邻近分腔的压力高,脑组织从高压区向低压区移位,导

致脑组织、血管及神经等重要结构受压和移位,有时被挤入硬脑膜的间隙或孔道中,从而引起一系列严重临床症状和体征,称为脑疝。脑疝的诊断由两位医师根据颅脑CT或MRI、瞳孔改变、意识改变等综合评估,判断标准如下:①患者存在意识障碍加重、双侧瞳孔不等大等脑疝临床表现;②颅脑CT或MRI提示严重脑水肿并出现脑室受压,中线结构及脑组织移位。

根据MCI患者发病5 d内是否合并脑疝将患者分为非脑疝组(32例)和脑疝组(63例)。

### 1.3 基线资料收集

患者入院后立即记录基线数据,包括人口统计学特征(年龄、性别)、危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心房颤动、心力衰竭、脑卒中、吸烟和饮酒)、临床特征[美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、发病至就诊时间、治疗情况、头痛、呕吐、双眼影视和意识障碍]等。

### 1.4 实验室检查指标

患者入院后收集肘静脉血10 mL,采用3 000 r/min的离心机(离心半径11.63 cm),离心10 min,收集上清待用。采用全自动生化分析仪(型号:KDC-2046,购于西门子公司)检测白细胞、淋巴细胞和中性粒细胞计数。采用酶法检测总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白;采用HK法检测空腹血糖;采用TroponinI试剂盒检测高敏肌钙蛋白、N-末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NTproBNP);采用ELISA检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平;采用亲和色谱测定糖化血红蛋白水平。血液中加入一定量的抗凝剂,吸入特制的沉降测定管中,在限定时间内记录红细胞下沉的毫米数即为红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

### 1.5 中性粒细胞脱颗粒因子检测

患者入院后收集肘静脉血5 mL,采用3 000 r/min的离心机(离心半径11.63 cm),离心10 min,收集上清待用。中性粒细胞脱颗粒因子包括血浆中的NE、MPO、uPAR、cFn,均采用酶联免疫吸附反应试剂盒进行检测。

### 1.6 随访

出院后第3个月对患者进行电话随访,并对患者进行改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评估。随访期间失访8例。根据随访时mRS评分将患者分为预后良好组(18例, mRS≤2分为预后良好)和预后不良组(69例, mRS>2分为预后不良)。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 21.0软件行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用成组 $t$ 检验;非正态分布资料以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。采用皮尔逊相关系数评估2个连续变量的相关性。采用多因素Logistic回归分析影响脑疝的危险因素。采用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)评估NLR和MPO预测MCI患者发生脑疝的临床价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脑疝组和非脑疝组临床资料比较

脑疝组与非脑疝组相比去骨瓣减压术患者比例、白细胞计数、中性粒细胞计数及NLR、MPO、NE、cFn和uPAR水平之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其他因素比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 影响MCI患者发生脑疝的单因素分析

指标	非脑疝组( $n=32$ )	脑疝组( $n=63$ )	$t/Z/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄/岁; $(\bar{x} \pm s)$	57.3±9.3	59.5±10.7	2.121	0.086
性别 $[n(\%)]$			0.783	0.376
男	20(62.5)	45(71.4)		
女	12(37.5)	18(28.6)		
危险因素 $[n(\%)]$				
高血压	20(62.5)	40(63.5)	0.009	0.925
糖尿病	7(21.9)	17(27.0)	0.293	0.588
高脂血症	18(56.3)	37(58.7)	0.054	0.817
冠心病史	5(15.6)	13(20.6)	1.036	0.309
心房颤动史	9(28.1)	23(36.5)	0.668	0.414
心力衰竭史	1(3.1)	7(11.1)	1.321	0.250
脑卒中史	3(9.4)	10(15.9)	0.759	0.384
吸烟	14(43.8)	35(55.6)	1.184	0.276
饮酒	15(46.9)	37(58.7)	1.204	0.273
NIHSS评分/分; $[M(P_{25}, P_{75})]$	16(11, 40)	22(12, 37)	2.306	0.074
发病至治疗时间/h; $[M(P_{25}, P_{75})]$	5.6(3.2, 10.5)	6.2(3.0, 11.9)	1.568	0.125

续表 1				
指标	非脑疝组 (n=32)	脑疝组 (n=63)	t/Z/ $\chi^2$ 值	P 值
治疗情况[n(%)]				
溶栓治疗	4(12. 5)	10(15. 9)	0. 192	0. 661
取栓治疗	2(6. 3)	6(9. 5)	0. 295	0. 587
去骨瓣减压术	6(18. 8)	2(3. 2)	6. 675	0. 010
实验室数据( $\bar{x}\pm s$ )				
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	10. 5 $\pm$ 3. 2	14. 8 $\pm$ 4. 1	4. 251	0. 025
中性粒细胞计数/个	9. 3 $\pm$ 2. 5	13. 6 $\pm$ 3. 1	3. 958	0. 029
NLR	8. 7 $\pm$ 1. 5	18. 4 $\pm$ 4. 2	5. 362	<0. 001
总胆固醇/(mmol/L)	4. 5 $\pm$ 1. 8	4. 2 $\pm$ 1. 3	1. 526	0. 099
甘油三酯/(mmol/L)	4. 8 $\pm$ 1. 0	4. 9 $\pm$ 1. 5	0. 586	0. 425
空腹血糖/(mmol/L)	7. 6 $\pm$ 2. 5	7. 4 $\pm$ 3. 0	0. 866	0. 120
高敏肌钙蛋白/(ng/L)	8. 6 $\pm$ 1. 8	9. 3 $\pm$ 1. 4	3. 025	0. 063
NTproBNP /(ng/L)	95. 3 $\pm$ 10. 4	97. 0 $\pm$ 11. 7	1. 052	0. 114
CRP/(mg/L)	15. 2 $\pm$ 3. 6	16. 8 $\pm$ 2. 5	2. 032	0. 091
ESR/(mm/60 min)	18. 6 $\pm$ 2. 8	19. 0 $\pm$ 3. 1	1. 506	0. 098
PCT(ng/mL)	0. 4 $\pm$ 0. 1	0. 4 $\pm$ 0. 1	0. 526	0. 415
糖化血红蛋白/%	5. 8 $\pm$ 1. 4	5. 9 $\pm$ 2. 6	0. 362	0. 685
高密度脂蛋白/(mmol/L)	0. 8 $\pm$ 0. 2	0. 7 $\pm$ 0. 2	0. 962	0. 141
低密度脂蛋白/(mmol/L)	4. 8 $\pm$ 0. 5	4. 7 $\pm$ 0. 3	0. 885	0. 254
头痛[n(%)]	5(15. 6)	12(19. 0)	0. 169	0. 681
呕吐[n(%)]	12(37. 5)	15(23. 8)	1. 955	0. 162
双眼凝视[n(%)]	18(56. 3)	37(58. 7)	0. 064	0. 817
意识障碍[n(%)]	23(71. 9)	49(77. 8)	0. 403	0. 526
MPO/(U/L)	10. 7 $\pm$ 2. 0	21. 3 $\pm$ 4. 1	4. 526	0. 004
NE/(mg/L)	112. 0 $\pm$ 16. 3	176. 2 $\pm$ 16. 4	8. 326	<0. 001
cFn/( $\mu$ g/L)	78. 3 $\pm$ 6. 5	83. 6 $\pm$ 12. 1	6. 302	<0. 001
uPAR /(ng/L)	2. 6 $\pm$ 0. 6	0. 8 $\pm$ 0. 2	5. 256	<0. 001

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;NLR=中性粒细胞与淋巴细胞的比值;NTproBNP= N-末端脑钠肽前体;CRP=C 反应蛋白;ESR=红细胞沉降率;PCT=降钙素原;MPO=髓过氧化物酶;NE=中性粒细胞弹性蛋白酶;cFn=细胞纤连蛋白;uPAR=尿激酶纤溶酶原激活物受体。

2.2 NIHSS 评分与 NLR、MPO 和 NE 的相关性分析  
NIHSS 评分与 NLR、MPO 和 NE 均呈正相关(分别  $r=6.524、6.895、7.236$ ,均  $P<0.05$ )。

2.3 Logistic 多因素回归分析分析影响 MCI 患者发生脑疝的因素  
多因素回归分析显示,NLR 和 MPO 为影响 MCI 合并脑疝的危险因素( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析分析影响 MCI 患者发生脑疝的因素

因素	b 值	S <sub>b</sub> 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95%CI)值	P 值
去骨瓣减压术	-0. 526	0. 412	1. 629	0. 958(0. 914~1. 052)	0. 085
白细胞计数	1. 526	0. 854	3. 192	1. 203(0. 996~1. 425)	0. 105
中性粒细胞计数	1. 203	0. 749	2. 579	1. 063(0. 859~1. 104)	0. 231
NLR	2. 625	1. 528	2. 951	2. 361(1. 207~4. 251)	0. 007
MPO	2. 065	1. 036	3. 973	2. 955(1. 632~3. 962)	0. 014
NE	1. 021	0. 611	2. 792	1. 006(0. 896~1. 118)	0. 326
cFn	-0. 958	0. 762	1. 580	0. 965(0. 817~1. 106)	0. 109
uPAR	-1. 208	0. 854	2. 000	0. 869(0. 814~1. 521)	0. 635

注:NLR=中性粒细胞与淋巴细胞的比值;MPO=髓过氧化物酶;NE=中性粒细胞弹性蛋白酶;cFn=细胞纤连蛋白;uPAR=尿激酶纤溶酶原激活物受体。

2.4 ROC 检测 NLR 和 MPO 预测 MCI 患者发生脑疝的临床价值

NLR 预测 MCI 患者发生脑疝的敏感度为 0.869,特异度为 0.715,截断值为 18.4,曲线下面积(95%CI)为 0.914(0.875~0.921)。MPO 预测 MCI 患者发生脑疝的敏感度为 0.815,特异度为 0.703,截断值为 14.7 U/L,曲线下面积(95%CI)为 0.817(0.802~0.856)。NLR 预测 MCI 患者发生脑疝的临床价值高于 MPO( $Z=4.201,P=0.008$ )。见图 1。

2.5 NLR 和 MPO 对 MCI 患者预后的影响  
预后良好组 NLR 和 MPO 水平分别为 10.6 $\pm$ 3.8、(12.1 $\pm$ 3.6) U/L,均低于预后不良组[分别为 19.3 $\pm$ 4.2、(23.5 $\pm$ 5.6)U/L;分别  $t=6.265、8.392$ ,均  $P<0.001$ ]。



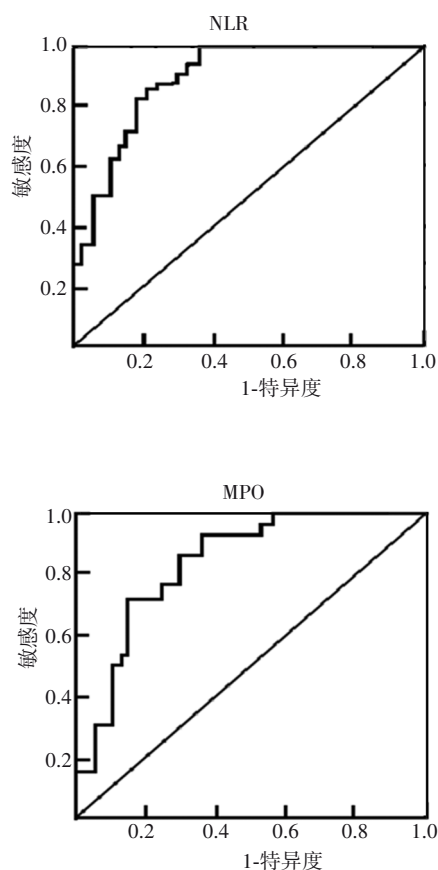


图1 NLR和MPO预测MCI患者发生脑疝的ROC曲线

### 3 讨论

脑疝为MCI的致命性并发症,短期内具有较高的病死率,预测脑疝发生具有重要的临床价值。既往研究表明,中性粒细胞计数可预测MCI后脑疝导致的早期死亡,提示MCI患者的免疫反应可能对其预后产生影响<sup>[10]</sup>。免疫系统在缺血性损伤的发生和发展中起关键作用,神经胶质细胞响应缺血而产生炎症表型,并引起中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的升高。NLR是中性粒细胞活化的指标。据报道,高NLR与多种疾病的预后有关,影响急性冠状动脉综合征患者病死率,且是多种恶性肿瘤不良预后的指标<sup>[11-12]</sup>。目前有研究表明,NLR与脑血管病患者临床结局之间存在一定关联,尤其在预后不良的缺血性卒中NLR显著增加<sup>[13]</sup>,NLR还与脑出血患者的早期神经功能恶化有关<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,脑疝组NLR水平显著增加,且对MCI患者脑疝的发生具有一定预测价值,可能对患者短期预后有影响。

MCI患者血液中NLR的增加表明中性粒细胞的活化,作为缺血性脑损伤的第一免疫反应者,中性粒细胞发挥着复杂的作用。NLR能够反映体内中性粒细胞与淋巴细胞的平衡状态,NLR值升高往往提示较重的全身炎症反应。炎症反应加强时,白细胞亚群增多,释放出大量促炎因子,招募更多的中性粒细胞,并且凋亡的中性粒细胞

减少。同时因应激使机体交感神经兴奋产生,并释放大量的儿茶酚胺类产物,且下丘脑-垂体-肾上腺轴产生过多皮质激素,使淋巴细胞大量凋亡,最终导致NLR值升高。中性粒细胞过度活化影响中风患者的预后,降低中性粒细胞的活化程度可有效改善短期和长期预后<sup>[15]</sup>。中性粒细胞参与神经可塑性并在中风后增加,但也有报道称中性粒细胞可能参与增加BBB的通透性,这可能是导致MCI后脑疝发生的原因之一<sup>[16]</sup>。MPO作为一种含血红素的过氧化物酶,在多种炎症细胞中高度表达,以往研究显示MPO遗传变异性似乎会增加缺血性中风的风险且其多态性与脑损伤的严重程度和预后有关<sup>[17-18]</sup>。在本研究中脑疝组血浆中MPO的表达明显高于非脑疝组,提示MPO与脑损伤的严重程度有关。

研究表明,cFn是促进中性粒细胞脱颗粒、促进基质金属蛋白酶9分泌,进而分解纤连蛋白形成负反馈循环的重要因素,这可能是血浆纤连蛋白减少的原因之一<sup>[19]</sup>。在MCI患者中,基质金属蛋白酶也是中性粒细胞脱颗粒的产物,这些酶可消化胶原蛋白和细胞外基质的其他成分,从而进一步破坏BBB的完整性并加剧氧化应激,并在脑水肿发展中发挥作用<sup>[20]</sup>。还有研究显示MCI患者的纤溶系统可能被中性粒细胞脱颗粒激活,从而导致BBB受损<sup>[21]</sup>。uPAR是纤溶系统因子,然而本研究中脑疝组与非脑疝组uPAR水平具有一定差异,但并非影响脑疝发生的危险因素,可能与本研究收集的样本较少有关,因此尚不清楚纤溶系统的激活是否影响脑疝的发生,以及是否进一步影响MCI患者的预后。

MPO和NE都是中性粒细胞产生的因子,储存在中性粒细胞的嗜天青颗粒中,在中性粒细胞激活后释放。MPO和NE在MCI患者血浆中增加,且与患者的不良进展相关<sup>[22]</sup>。然而,MPO的释放可能导致氧化应激,NE可能会破坏内皮和BBB,造成严重的损伤<sup>[23]</sup>。但在本研究中,NE水平在脑疝组和非脑疝组间有差异,但并非影响脑疝发生的危险因素。在预后不良患者中MPO和NLR的水平显著高于预后良好组患者,提示MPO和NLR水平增加亦会影响MCI患者的预后。

综上所述,MPO和NLR在MCI脑疝患者中的表达水平增加,对脑疝发生具有一定预测价值,且NLR的预测价值更高。MPO和NLR水平与MCI患者的预后有关。

### 参 考 文 献

- [1] WANG Y, HUANG KB, WANG SN, et al. Outcome prediction by 40-Hz steady-state response after large hemispheric infarction[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1093.
- [2] WU YG, CHAO YJ, GAO G, et al. Risk factors for cerebral infarction after moderate or severe traumatic brain injury[J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17: 433-440.
- [3] NEUGEBAUER H, FISS I, PINZOLITS A, et al. Large size

- hemispherectomy reduces early herniation in malignant middle cerebral artery infarction[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(5/6): 283-290.
- [4] LIU YY, XUE X, ZHANG HT, et al. Neuronal-targeted TFEB rescues dysfunction of the autophagy-lysosomal pathway and alleviates ischemic injury in permanent cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2019, 15(3): 493-509.
- [5] MOHAMUD YUSUF A, HAGEMANN N, LUDEWIG P, et al. Roles of polymorphonuclear neutrophils in ischemic brain injury and post-ischemic brain remodeling[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 825572.
- [6] YANG YX, LIU L, GUO ZW, et al. Investigation and assessment of neutrophil dysfunction early after severe burn injury[J]. *Burns*, 2021, 47(8): 1851-1862.
- [7] ZHANG N, AIYASIDING X, LI WJ, et al. Neutrophil degranulation and myocardial infarction[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 50.
- [8] MAESTRINI I, TAGZIRT M, GAUTIER S, et al. Analysis of the association of MPO and MMP-9 with stroke severity and outcome: cohort study[J]. *Neurology*, 2020, 95(1): e97-e108.
- [9] TORBEY MT, BÖSEL J, RHONEY DH, et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction: a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine[J]. *Neurocrit Care*, 2015, 22(1): 146-164.
- [10] ZHANG Y, LIU G, WANG Y, et al. Procalcitonin as a biomarker for malignant cerebral edema in massive cerebral infarction[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 993.
- [11] SHENG JL, LIU NN, HE F, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios before and after percutaneous coronary intervention and their impact on the prognosis of patients with acute coronary syndrome[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e2580.
- [12] CUPP MA, CARIOLOU M, TZOULAKI I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 360.
- [13] YING YL, YU F, LUO YF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for stroke severity and short-term prognosis in acute ischemic stroke with intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 705949.
- [14] GONG PY, LIU YK, GONG YC, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 51.
- [15] DHANESHA N, PATEL RB, DODDAPATTAR P, et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: therapeutic implications for ischemic stroke[J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1234-1245.
- [16] MICHAEL BD, BRICIO-MORENO L, SORENSEN EW, et al. Astrocyte- and neuron-derived CXCL1 drives neutrophil transmigration and blood-brain barrier permeability in viral encephalitis[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(11): 108150.
- [17] CHEN S, CHEN HS, DU QH, et al. Targeting myeloperoxidase (MPO) mediated oxidative stress and inflammation for reducing brain ischemia injury: potential application of natural compounds[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 433.
- [18] LIU D, LIU L, SONG Z, et al. Genetic variations of oxidative stress related genes ALOX5, ALOX5AP and MPO modulate ischemic stroke susceptibility through main effects and epistatic interactions in a Chinese population[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1588-1602.
- [19] DASEKE MJ 2nd, VALERIO FM, KALUSCHE WJ, et al. Neutrophil proteome shifts over the myocardial infarction time continuum[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5): 37.
- [20] BOWMAN GL, DAYON L, KIRKLAND R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12): 1640-1650.
- [21] PERIDES G, ZHUGE YZ, LIN TN, et al. The fibrinolytic system facilitates tumor cell migration across the blood-brain barrier in experimental melanoma brain metastasis[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 56.
- [22] WANG LH, PAN J, SUN YF, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 are closely associated with occurrence and severity of stroke and acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 186: 109853.
- [23] LEINWEBER J, MIZURINI DM, FRANCISCETTI IMB, et al. Elastase inhibitor agaphelin protects from acute ischemic stroke in mice by reducing thrombosis, blood-brain barrier damage, and inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93: 288-298.

责任编辑:龚学民