

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 01. 033

NLR 与急性脑梗死并发症及预后关系的研究进展^{*}

李雪梅¹综述,杨 琴^{2△}审校

1. 重庆市巴南区第二人民医院神经内科,重庆 400054;2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值; 急性脑梗死; 并发症
中图法分类号:R446. 11;R743. 32 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)01-0128-04

急性脑梗死是神经系统常见疾病之一,有高发病率、高致残率和高病死率的特点。急性脑梗死发生后,大脑血流突然中断,进而引起机体多种神经功能障碍。多种机制参与脑梗死后神经系统的损伤,如炎症反应、氧化应激损伤、线粒体功能障碍等。脑缺血的所有阶段,尤其是急性期,均与炎症反应有关,且炎症反应是脑卒中患者继发性脑损伤的标志。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)为炎症反应的生物标志物,可被用于评估脑梗死的炎症反应情况及患者预后。在此,笔者就 NLR 与急性脑梗死患者神经功能损伤程度、并发症和预后的关系及可能机制作一综述。

1 NLR 与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系

免疫反应参与了急性脑梗死后神经功能损伤,NLR 可能为急性脑梗死后免疫失调程度的标志。因此,NLR 与急性脑梗死患者神经功能缺损程度密切相关。有研究者对 280 例急性脑梗死患者的研究显示,入院时的 NLR 与患者脑卒中严重程度呈正相关^[1]。还有研究发现,短暂性脑缺血发作患者的 NLR 水平明显低于急性缺血性脑卒中和急性出血性脑卒中患者($P<0.001$)^[2]。ŠWITOŃSKA 等^[3]对 58 例采用不同方法治疗的急性脑梗死患者的研究也显示,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)得分较高的患者 NLR 较高,溶栓治疗后病情加重需再次溶栓治疗的患者 NLR 明显高于其他治疗组,NLR 高的急性脑梗死患者可能会有更严重的神经功能缺损。因此,有研究者提出 NLR 是高 NIHSS 评分的独立预测指标($P=0.002$)^[4]。在进一步对 NLR 与脑梗死亚型关系的研究中,研究者发现 NLR 与前循环脑梗死严重程度关系更加密切,前循环脑梗死患者 NIHSS 评分越高,梗死体积越大,NLR 就越高,预后也越差;而在后循环梗死中却无此相关性^[5]。但是在以眩晕

为主要症状的疾病诊断中,研究者发现伴有眩晕的急性脑梗死患者 NLR 明显高于非脑梗死性眩晕患者^[6],NLR 可间接反映神经功能缺损程度,并可为疾病严重程度的判断提供依据。因此,有研究者提出 NLR 是急性缺血性脑卒中后神经功能缺损严重程度的独立预测指标。

2 NLR 与急性脑梗死并发症的关系

NLR 不仅能够评估急性脑梗死患者的神经功能缺损程度,还与脑梗死后相关并发症的发生、发展密切相关。

2.1 出血转化(HT) HT 是急性脑梗死的一种严重并发症,影响患者预后。白细胞是目前已知的脑梗死后再次灌注出现症状性颅内出血(sICH)的潜在危险因素。有研究者对包括 7 项研究、3 726 例急性脑梗死患者的荟萃分析显示,不论患者的原发国家/地区和采样时间,NLR 与 HT 独立相关^[7]。ZHANG 等^[8]的研究也显示,NLR 越高,急性脑梗死患发生 sICH 的风险也越高,3 个月时的神经功能预后越差。在进一步的卒中亚型研究中发现,NLR 与心源性栓塞后 HT 的发生显著相关,而与其他类型脑梗死后 HT 的发生无关^[9]。而另一项研究则显示,高 NLR 与大动脉粥样硬化型脑梗死后 HT 风险的增加有关^[10]。虽然目前的研究对 NLR 与脑梗死不同亚型后 HT 的关系结论不一,但对于 NLR 水平较高的急性脑梗死患者,均应谨慎采取可能增加出血风险的治疗措施。

NLR 不仅能预测急性脑梗死后自发性出血,还能预测静脉溶栓治疗后的颅内出血。有研究者在对 142 例重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓治疗的急性脑梗死患者的研究中发现,溶栓后出现 sICH 的患者 NLR 在溶栓前及 24 h 后均高于无出血患者^[11]。进一步的研究显示,溶栓后的 NLR 较溶栓前的 NLR 增高大于 75%能够预测溶栓后脑出血的发生^[12]。因此,NLR 的高低及动态变化程度可能为早

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81971229)。
[△] 通信作者,E-mail:xyqh200@126.com。

期溶栓患者的筛选及溶栓后出血风险的评估提供另一参考。

NLR 对急性脑梗死患者血管内治疗(EVT)后的颅内出血同样具有预测作用。一项研究显示,机械血栓切除术后发生 sICH 的急性脑梗死患者 NLR 较高^[13]。另一项研究则提出,NLR 是急性脑梗死患者 EVT 后发生 sICH 的独立预测因子,且能预测患者 3 个月后的神经功能^[14]。因而,NLR 可能成为急性脑梗死患者 EVT 后颅内出血及功能预后的重要评价指标。

2.2 卒中后感染 卒中相关性肺炎(SAP)是急性脑梗死较常见的并发症之一,其发生率为 7%~38%,且与脑梗死预后不良显著相关。有研究显示,急性脑梗死患者中继发重症肺炎者的 NLR 较高,且住院和出院后的临床结局均较差^[15]。进一步的动物实验显示,所有卒中动物模型的外周循环血和肺中均发现 NLR 增加,且脑梗死程度越重,NLR 增高越显著,卒中后感染的发生率越高^[16]。其可能的原因是急性脑梗死引发了血源性抗炎反应,从而降低免疫系统的抗菌活性^[17]。不仅如此,还有研究显示卒中后 36 h NLR 的动态升高能预测急性脑梗死患者并发肺部、尿路等部位感染,并增加与卒中后感染无关的 3 个月死亡风险^[18]。因而,急性脑梗死患者 NLR 升高的程度及其动态变化情况有助于临床及时识别脑梗死后并发肺部等部位感染的高危患者,并为进一步的预防性抗菌药物的使用提供线索。

2.3 谵妄 谵妄是一种急性大脑疾病,常见于急性脑梗死患者,其病理机制与神经炎症和氧化应激有关。一项对 1 001 例急性脑梗死患者的研究显示,原发性谵妄的发生率为 17.2%。谵妄患者 NLR 显著高于非谵妄患者^[19]。进一步研究显示,急性脑梗死后谵妄组患者的 NLR 较高,推测其可能的原因是因为谵妄组患者易发生肺部、心脏和肾脏并发症,并且该组患者 3 个月和 1 年的病死率升高^[20]。因而,NLR 可作为急性脑梗死患者早期谵妄发生的潜在标志物,帮助临床医生早期识别谵妄的发生并及时处理。

2.4 卒中后抑郁(PSD) PSD 是急性脑梗死患者最常见的精神并发症。NLR 是与卒中和抑郁症均有关的炎症指标。研究者对 299 例急性脑梗死患者的追踪研究显示,26.1%患者在 1 个月时被诊断为 PSD。PSD 组患者入院时的 NLR 水平明显高于非 PSD 组和健康对照组,且 $NLR \geq 3.701$ 与 PSD 的发展独立相关^[21]。还有研究也显示,在急性脑梗死患者中,较高的 NLR 与卒中后 6 个月时抑郁有关^[22]。因此,NLR 可为急性脑梗死患者 PSD 的发生提供早期线索。

3 NLR 与急性脑梗死预后的关系

NLR 不仅与急性脑梗死患者神经功能缺损程度,并发症的发生、发展有关,还与患者神经功能恢复、病死率及复发率密切相关。

3.1 NLR 与急性脑梗死患者神经功能恢复的关系 急性脑梗死患者早期神经功能改善与良好的长期预后有关。NLR 可预测急性脑梗死患者早期神经功能预后。一项对 196 例急性轻度脑卒中或短暂性脑缺血发作患者的研究发现,NLR 与短期神经功能预后风险增加有关^[23]。NLR 同样可预测急性脑梗死患者溶栓治疗后的早期疗效。有研究者对 240 例 rt-PA 溶栓治疗的急性脑梗死患者的研究显示,入院时白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR 与溶栓治疗 24 h 后 NIHSS 评分的变化有关^[24]。GONG 等^[25]的研究也提示,静脉溶栓后 NLR 水平升高可预测溶栓患者早期神经功能恶化。因而,NLR 可用于急性脑梗死患者早期神经功能预后情况的预测,并有助于溶栓术后机械取栓患者的提前选择。

此外,NLR 还可预测急性脑梗死患者后期神经功能恢复情况。研究发现,入院时 NLR 较高的患者出院时可能有严重的神经功能缺损,NLR 越高,神经功能改善程度越低。还有研究发现急性脑梗死患者入院时的 NLR 与 3 个月的预后呈负相关^[26]。研究者在溶栓治疗的脑梗死患者中也发现,rtPA 溶栓治疗后,NLR 明显升高,“溶栓抵抗”患者 24 h 的 NLR 明显高于对照者,且溶栓后的 NLR 是预测 3 个月时神经功能恢复的独立预测因子,而不是入院时的 NLR^[11]。在行机械血栓切除术的脑梗死患者中,研究者同样发现入院时及术后 24 h 的 NLR 可预测 3 个月时神经功能恢复情况^[27]。因而,NLR 可用于评估急性脑梗死患者临床短期预后。不仅如此,NLR 对急性脑梗死患者长期预后同样具有预测作用。研究者在急性脑梗死患者进行为期 3 年的研究发现,脑梗死后 48~72 h 的 NLR 是预测预后的最强指标,预后不良组的 NLR 明显高于预后良好组和对照组,且 $NLR \geq 4.58$ 的患者出现不良结局的可能性是其他患者的 5.58 倍^[28]。因此,NLR 可作为临床容易获得的预测急性脑梗死预后的指标。

3.2 NLR 与急性脑梗死患者病死率及复发率的关系 NLR 不仅能预测脑梗死后患者神经功能恢复情况,还能预测患者的病死率及复发率。在对 151 例首次发生急性脑梗死的患者的研究显示,入院时的 NLR 可能是急性脑梗死患者短期死亡(30 d 内)的独立预测因子,且独立于梗死体积^[29]。多变量分析研究也显示 NLR 是急性脑梗死患者 3 个月死亡的唯一独立预测因子^[5]。因此,NLR 可能成为急性脑梗死患者死亡

风险的临床预测指标。

NLR 不仅能预测急性脑梗死的预后,还能预测脑梗死的复发。脑梗死后 5 年内复发率约为 30%。XUE 等^[1]对 280 例急性脑梗死患者长达 1.13 年的跟踪研究显示,入院时的 NLR 与缺血性脑卒中复发有关,危险比为 1.499。因此,NLR 无论是对急性脑梗死患者神经功能恢复情况,还是对患者的病死率和疾病复发率都具有预测作用。

4 NLR 与急性脑梗死并发症和预后关系的可能机制

脑缺血性损伤发生后,神经元、神经胶质细胞和血管因素构成了“神经血管单元”,共同参与脑缺血性损伤及继发损伤的发生、发展^[30]。由于血管阻塞导致脑组织缺血、缺氧,并在数小时内激活脑组织中的小胶质细胞和星形胶质细胞,产生多种细胞因子[如白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-6 等]和趋化因子(如细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子、单核细胞趋化蛋白 1、小胶质细胞反应因子-1 等),诱导血液系统中的白细胞浸润。其中中性粒细胞是第 1 个侵入缺血脑组织的血源性免疫细胞。多种细胞因子及趋化因子诱导细胞黏附分子(CAM)形成。中性粒细胞在黏附分子的作用下发生构象改变,穿过血管内皮细胞,顺着趋化因子的浓度梯度迁移到脑缺血区域。大量中性粒细胞在内皮细胞上的黏附,不仅阻碍了脑微血管中红细胞流动,导致脑组织灌注不足;还产生了二十烷类、白三烯、前列腺素和血小板活化因子等生物活性物质,导致血管收缩和血小板聚集,加重脑缺血。此外,中性粒细胞释放的活性氧(ROS)、蛋白酶和基质金属蛋白酶(MMPs)等促炎因子^[31]不仅可以直接损伤神经细胞,还可损伤血脑屏障中的血管内皮细胞和基底膜,导致脑水肿、脑出血并进一步诱导包括 T 淋巴细胞在内的其他免疫细胞侵入。研究显示,中性粒细胞在缺血后 30 min 至数小时侵入脑组织,1~3 d 达到峰值后逐渐下降^[32],而 T 淋巴细胞在第 3 天开始增加,3~7 d 逐渐增多^[33]。T 淋巴细胞可促进血小板和白细胞与血管内皮的黏附,导致血栓炎症的发生;而 T 淋巴细胞与血小板的相互作用也具有止血功能,可防止严重缺血性脑卒中出现 HT^[30]。由此可见,中性粒细胞不仅参与了急性缺血性脑损伤,并在脑继发性损伤中发挥了关键作用。因此,NLR 能够比较准确地反映缺血性脑损伤的严重程度,并预测脑卒中的预后及其并发症的发生。

5 小 结

综上所述,急性脑梗死严重影响患者的生存及生活质量,脑梗死后的神经保护一直是临床治疗难题。炎症反应参与急性脑梗死的发生、发展及转归,炎症

标志物 NLR 与急性脑梗死患者的神经功能损伤情况、并发症的发生和发展及预后关系密切。因此,NLR 作为临床易获得的炎症标志物不仅可能成为评估急性脑梗死患者病情严重程度、相关并发症及预后的简易指标,还可能成为急性脑梗死后神经保护的潜在治疗靶点。但 NLR 在急性脑梗死的发生、发展中的具体作用机制还需要更多、更深入的研究。

参考文献

- [1] XUE J, HUANG W, CHEN X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(3): 650-657.
- [2] GÖKHAN S, OZHASENEKLER A, MANSUR DURGUN H, et al. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(5): 653-657.
- [3] ŠWITOŃSKA M, SŁOMKA A, KORBAL P, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio with treatment modalities of acute ischaemic stroke; a pilot study[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(7): 342.
- [4] FANG Y N, TONG M S, SUNG P H, et al. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke[J]. Biomed J, 2017, 40(3): 154-162.
- [5] KOCATURK O, BESLI F, GUNGÖREN F, et al. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2019, 40(1): 139-146.
- [6] ZHANG Y, JIANG L, YANG P, et al. Diagnostic values of neutrophil and neutrophil to lymphocyte ratio in distinguishing between acute cerebral infarction and vertigo[J]. Clin Lab, 2019, 65(8): 190208.
- [7] ZHANG R, WU X, HU W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a Meta-analysis[J]. Brain Behav, 2019, 9(9): e01382.
- [8] ZHANG J, REN Q, SONG Y, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(45): e8624.
- [9] SONG Q, LI Y, WANG Y, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratios are associated with greater risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(4): 326-335.
- [10] ZHANG W B, ZENG Y Y, WANG F, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation of large atherosclerotic infarction in patients

- with acute ischemic stroke [J]. Aging (Albany NY), 2020,12(3):2428-2439.
- [11] PEKTEZEL M Y, YILMAZ E, ARSAVA E M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and response to intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(7):1853-1859.
- [12] LIU Y L, LU J K, YIN H P, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Int J Hypertens, 2020, 2020:5980261.
- [13] INANC Y, INANC Y. The effects of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios on prognosis in patients undergoing mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. Ann Ital Chir, 2018, 89:367-373.
- [14] PIKIJ A S, SZTRIHA L K, KILLER-OBERPFALZER M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):319.
- [15] NAM K W, KIM T J, LEE J S, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia [J]. Stroke, 2018, 49(8):1886-1892.
- [16] SHIM R, WEN S W, WANROOY B J, et al. Stroke severity, and not cerebral infarct location, increases the risk of infection[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(3):387-401.
- [17] CHAMORRO A, AMARO S, VARGAS M, et al. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(11):1279-1281.
- [18] WANG L, GUO W, WANG C, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratios and infection in patients with acute ischemic stroke [J]. Curr Neurovasc Res, 2020, 17(3):294-303.
- [19] KOTFIS K, BOTT-OLEJNIK M, SZYLIŃSKA A, et al. Could neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) serve as a potential marker for delirium prediction in patients with acute ischemic stroke? a prospective observational study [J]. J Clin Med, 2019, 8(7):1075.
- [20] KOTFIS K, BOTT-OLEJNIK M, SZYLIŃSKA A, et al. Characteristics, risk factors and outcome of early-onset delirium in elderly patients with first ever acute ischemic stroke: a prospective observational cohort study[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14(1):1771-1782.
- [21] CHEN H, LUAN X, ZHAO K, et al. The association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and post-stroke depression[J]. Clin Chim Acta, 2018, 486:298-302.
- [22] HU J, ZHOU W, ZHOU Z, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict post-stroke depression with acute ischemic stroke [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4):2497-2504.
- [23] LUO Y, XIA L X, LI Z L, et al. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121(6):1415-1421.
- [24] TIAN C, JI Z, XIANG W, et al. Association of lower leukocyte count before thrombolysis with early neurological improvement in acute ischemic stroke patients[J]. J Clin Neurosci, 2018, 56(1):44-49.
- [25] GONG P, XIE Y, JIANG T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts post-thrombolysis early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients[J]. Brain Behav, 2019, 9(10):e01426.
- [26] QUN S, TANG Y, SUN J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts 3-month outcome of acute ischemic stroke[J]. Neurotox Res, 2017, 31(3):444-452.
- [27] LUX D, ALAKBARZADE V, BRIDGE L, et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):60.
- [28] PETRONE A B, EISENMAN R D, STEELE K N, et al. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke [J]. Neurol Sci, 2019, 40(9):1877-1885.
- [29] 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 [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(8):2163-2168.
- [30] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):142-147.
- [31] MARTYNOV M Y, GUSEV E I. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke[J]. J Exp Pharmacol, 2015, 7(1):17-28.
- [32] JICKLING G C, LIU D, ANDER B P, et al. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(6):888-901.
- [33] FENG Y, LIAO S, WEI C, et al. Infiltration and persistence of lymphocytes during late-stage cerebral ischemia in middle cerebral artery occlusion and photothrombotic stroke models [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1):248-254.