

Research Progress on the Evaluation of Ischemic Stroke Using Three Subtypes of Blood Cells

Jie Zhang Liang Zhao*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Stroke is the second leading cause of death worldwide, while in China, stroke has become the leading cause of death. Among them, acute ischemic stroke (AIS) is the most common type of stroke, accounting for 69.6% to 70.8% of the proportion of stroke. We also found that the age group at which stroke occurs is gradually expanding and developing towards younger age groups. The onset and progression of stroke bring a heavy burden to patients, families, and society. An increasing number of studies have pointed out that inflammatory response is closely related to ischemic brain injury and promotes the development of the disease. In this context, in order to further guide the selection of clinical diagnosis and treatment decisions, a large number of blood cell subtypes and new inflammatory indicators have been invested in the evaluation of stroke. The paper summarizes the current research status of MHR, NPAR, SII and ischemic stroke in recent years, hoping to bring new ideas for the diagnosis and treatment of the disease. Furthermore, it can alleviate the heavy burden caused by AIS on the individual, family, and society of patients.

Keywords

MHR; NPAR; SII; acute ischemic stroke

3 种血细胞亚型对缺血性脑卒中评估的研究进展

张杰 赵亮*

承德医学院附属医院神经内科, 中国·河北承德 067000

摘要

在全世界范围内, 卒中为死亡第二大病因, 而在中国, 卒中已成为第一位死亡病因, 其中急性缺血性卒中(急性脑梗死 AIS)为卒中类型中最常见类型, 占脑卒中比例中69.6%~70.8%, 并且我们发现卒中发生的年龄层逐渐扩大, 向年轻化发展, 脑卒中的发作、进展为患者个人、家庭、社会带来沉重负担。越来越多研究指出, 炎症反应与缺血性脑损伤密切相关, 并推动病情的发展, 在此背景下为了进一步指导临床医师诊疗决策的选取, 大量血细胞亚型及新型炎症指标对卒中的评估被投入进广泛研究中, 论文总结了近年来MHR、NPAR、SII与缺血性卒中的研究现状, 希望为疾病的诊断、治疗带来新的思路, 进而减轻患者个人、家庭及社会因AIS所致的沉重负担。

关键词

MHR; NPAR; SII; 急性缺血性卒中

1 引言

在对 AIS 机制探寻的过程中, 我们发现炎症免疫反应理论可能是卒中发生、发展机制之一, 该理论提出脑血管血流循环受阻后引发的缺血、缺氧环境, 导致脑细胞坏死与凋亡, 而凋亡的细胞同时导致大量炎症因子的释放, 正是炎症因子

的释放激活了神经系统中的小胶质细胞, 启动了炎症反应关键的步骤^[1-8]。小胶质细胞中以 M1 型及 M2 型最为常见, 在脑卒中急性期, 小胶质细胞以 M2 为主, M2 型小胶质细胞起到抗炎作用, 具体表现为在其早期募集单核/巨噬细胞清除病灶处坏死组织, 促进机体神经功能恢复。当转入亚急性期时(约卒中 7 天后), M2 型小胶质细胞减少, 向 M1 型小胶质细胞转变, 对比急性期我们发现此时期中性粒细胞逐渐上升, 而单核/巨噬细胞开始位居其次, 这一过程使得白细胞向病灶处转移、浸润, 促使机体由急性炎症向慢性炎症进行过渡。此外, 小胶质细胞及募集的白细胞还可能通过刺激基质金属蛋白酶的分泌导致血脑屏障破坏, 血脑屏障通透性增高, 使得外周白细胞通过血脑屏障进入病灶区域, 导致病灶区炎症进一步加重^[4-8]。据此理论, 我们从新型炎症指标中选取了 3 种指标, 欲探寻 3 种指标对 AIS 诊断、预后评估、治

【作者简介】张杰(1998-), 男, 中国湖南岳阳人, 在读硕士, 从事血细胞亚型与脑卒中发展、预后、治疗评估研究。

【通讯作者】赵亮(1968-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师、教授, 从事脑血管病、神经影像介入、神经康复研究。

疗方案抉择的价值。经多项研究,我们发现 NPAR/MHR/SII 等血细胞复合指标作为新兴的炎症指标对急性缺血性脑卒中预后不良有较好的预测作用。且在临床上血常规、肝功能、血脂指标为《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中患者入院推荐筛查项目,3种指标数据来源获取简单,无需完善额外检查,时间、经济成本低,值得进一步研究及推广。

2 MHR 与 AIS 的关系

单核细胞与高密度脂蛋白比值(MHR,单核细胞数/高密度脂蛋白胆固醇绝对值)是联合炎性细胞及血脂项目形成的复合指标。目前在脑卒中的预测、疾病严重程度、预后、并发症等区块被广泛研究中。在脑卒中的预测中,有研究结果提示 MHR 的高低与大型社区人群缺血性卒中几率存在线性关系,考虑该指标为高动脉粥样硬化复合标志物^[9]。另有研究提示 MHR 是 AIS 患者 CAD 的独立预测因子,建议 MHR 值升高脑梗死患者完善冠心病筛查。在入院患者的 MHR 研究中,我们也发现脑卒中患者的 MHR 值增加,与 NIHSS 评分呈线性相关^[10]。在脑梗死预后评估中,有研究认为 MHR 升高与孤立性脑梗死的早期神经功能恶化独立相关^[11]还有研究认为 MHR 降低与缺血性卒中患者出血风险增加独立相关^[12]。在溶栓事件中,有研究完善多因素 logistic 回归分析 MHR 与静脉溶栓预后关系,提示 MHR 是接受 IVT 治疗的 AIS 患者临床预后的独立危险因素^[13]。其中溶栓后出血在两项研究中被具体探究,有研究回顾性分析连续接受溶栓治疗的急性缺血性卒中患者的病历,治疗后 24-36h 通过计算机断层扫描诊断出 HT(出血转化)得出结论:静脉溶栓与急性缺血性卒中患者 HT 风险较高独立相关,还有人 对 444 例 AIS 患者进行回顾性分析,研究显示低 MHR 可能是 AIS 患者 HT 的独立预测因子,但认为这一结论仅在大动脉粥样硬化型脑梗死中成立^[14]。MHR 与卒中后并发症也有被研究,Sun Y 等人的研究提示入院时较高的 MHR 可用于预测脑梗死患者的卒中相关性肺炎发生。卒中后抑郁症状产生也有研究考虑与 MHR 升高相关。关于卒中患者机械血栓切除术(MT)后预后与 MHR 关系也正在被探究中,有研究表明 MT 后不良结局患者 MHR 较高,MHR 可能是预测 MT 患者预后的独立因素^[15]。对于 MT 术后 3 个月患者,最新研究提示高 MHR 可能是预测接受 MT 治疗的卒中患者 3 个月预后不良的独立危险因素^[16]。在 AIS 患者死亡风险预测中,有研究^[17]使用全因死亡和卒中复发的多变量 Cox 回归和功能预后不良的逻辑回归评估四分位 4 的 MHR 水平与全因死亡风险,调整混杂因素后结论为四分位 4 的 MHR 水平与全因死亡风险增加相关,认为 MHR 升高可以独立预测缺血性卒中或 TIA 患者的全因死亡。在脑卒中疾病病程中,从发生预测、治疗、并发症、预后,MHR 指标都被广泛证明有明确统计学意义,但是该指标评估价值仍然模糊不清,若想将该指标大范围推广,仍需要大

量临床研究支持。

3 NPAR 与 AIS 的关系

中性粒细胞百分比/白蛋白比值(NPAR 中性粒细胞百分比/白蛋白绝对值)为联合血细胞及肝功能所形成的复合指标。该指标在脑卒中领域中研究中较 MHR 少,可能因为其新型指标,亟待更多研究评估。在脑梗死严重程度评估中,有研究^[18]提出 NPAR 与缺血性卒中严重程度呈正相关,且为早期神经功能恶化发生的预测因子。更进一步在脑梗死病情复发评估中,有研究^[19]分析了 647 例接受再灌注治疗的脑卒中患者,进行回顾性队列研究,提出 NPAR 与 3 个月功能预后不良呈正相关,预测预后不良的 NPAR 的最佳临界值为 1.72,还有研究^[20]进一步对 829 例卒中患者进行 3 个月的随访,评估急性缺血性卒中后 3 个月内患者的复发情况,进行多因素分析显示,NPAR 与急性缺血性卒中 3 个月内复发风险独立相关,认为 NPAR 可能是脑卒中患者复发预测有效的白细胞亚型,计算 NPAR 预测急性缺血性卒中 3 个月内复发的最佳临界值为 1.78,两项研究强调与 3 个月时卒中复发相关,但对住院期间卒中患者症状进展波动是否相关没有给予进一步研究,亟待更多研究的展开。在卒中并发症与 NPAR 的研究中,有人^[21]回顾性分析 379 例 AIS 患者,计算 NPAR 与调整混杂因素后卒中相关感染(SAI)风险增加独立相关,NPAR 预测 SAI 发生率的最佳临界值为 1.64,敏感性和特异性分别为 90.2% 和 55.8%,相较于中性粒细胞或白蛋白单项预测 SAI 更为有效,提出 NPAR 可能是预测 SAI 的更有效的白细胞亚型,此外,在预测卒中相关肺炎(SAP)发生中,有研究回顾分析 456 例卒中患者,使用多变量逻辑回归用于确定 SAP 的独立预测因子,提出男性、吞咽困难和偏瘫是 SAP 最强的预测因素,同时中性粒细胞百分比与白蛋白比率(NPAR)也是 SAP 的独立预测因子。在死亡预测方面,一项回顾性数据研究^[22]使用了 Cox 比例风险模型分析获得了 940 名患者的临床数据,提出较高的 NPAR 对 30 天全因死亡率具有显著的预测能力(HR=1.45, 95%CI: 1.05, 2.00)。目前 NPAR 作为一个新型白细胞亚型,在心脏疾患、脑血管病中被人们认识得越来越多,但是该指标仍需更多临床研究评估指标的可行性。

4 SII 与 AIS 的关系

全身免疫炎症指数(SII 血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数)是三类血细胞复合而成的新型指标,作为新型血细胞亚型,在脑血管病及心血管疾病甚至肿瘤疾患中被大量研究所探讨。在脑血管疾病中,对 AIS 的诊断、预后评估、治疗方案选取、并发症的预测等方面,该指标均有研究证明与之密切相关。在疾病诊断方面,有人进行回顾性病例研究^[23],行 Logistic 回归发现对比短暂性脑缺血发作患者,CT 阴性轻度 AIS 患者 SII ≥ 595 的可能性是 2.1 倍,认为可用于入院时 CT 扫描阴性的轻度 AIS 患者的早期临床

决策。在评估卒中严重程度中,有研究^[24]对234名AIS患者进行多因素 logistic 回归分析发现中度至重度卒中组的 SII 高于轻度卒中组,认为 SII 可用于预测 AIS 后不良临床结局。对于接受血管内治疗的卒中患者中,有研究认为^[25]SII 降低与 MT (机械血栓切除) 术后良好临床结局相关,其机制在另一篇文章被讨论^[26],我们发现 SII 是 EVT 后恶性脑水肿的独立预测因子,而 SII 可能通过恶性脑水肿的发生影响卒中患者 MT 术后预后,更进一步,有研究^[27]收集接受 MT 治疗的 173 例 LAO-AIS (大动脉闭塞脑梗死) 患者的临床资料,以是否进行去骨瓣减压进行分组,多因素 logistic 回归建立预测模型,发现实验组 SII 明显高于对照组,提出 SII 可能可以用于指导 LAO-AIS 患者 MT 术后是否需要进一步去骨瓣减压术来改善患者预后。对于大血管闭塞卒中患者接受血管内治疗中也有研究发现 SII 与症状性颅内出血呈正相关^[28],但仍需进一步研究证实。对于溶栓治疗相关事件,有研究^[29]对 281 名溶栓后患者进行随访,发现总共有 16 名患者在 24 小时内结束时和 106 名患者在 3 个月的随访中有不利的结果,进一步行多变量分析,认为较高的 SII 水平与 IVT (静脉溶栓治疗) 后 AIS 患者的预后不良独立相关, SII 可以成为接受 IVT 治疗的 AIS 患者的新型短期预后生物标志物,相似的结论另一研究中也体现,有人^[30]通过 Spearman 相关分析评估 SII 和入院 NIHSS 评分之间的相关性,再通过多因素分析评估 SII 与溶栓后 3 个月预后的关系,得出了在接受静脉溶栓治疗的 AIS 患者中,高 SII 值与 3 月后预后不良相关的结论。对于溶栓后出血的探究,有研究对 165 例 AIS 患者溶栓后进行出血风险评估,提出^[31]全身免疫炎症指数作为 tPA 相关症状性出血发生的标志物具有中等效用。但是上述研究均没有明确对溶栓患者进行严重程度分级,研究所得结果适用性有待进一步探讨,并且在最近一项关于轻度脑梗死溶栓患者 3 个月预后影响因素的研究中认为 SII 对于轻度脑梗死溶栓患者没有预后价值。在卒中并发症的探究中,关于卒中后抑郁、卒中后肺炎、卒中后认知障碍^[32]的发生与 SII 的高低也被试验证明具有统计学相关,但是仍需更多临床研究及评估。在死亡风险预测中, SII 也被多项研究证明有明确统计学意义,有研究^[33]经过统计学分析提出急性缺血性卒中患者 SII 升高增加了 30 天全因死亡的风险, SII 可以作为阐明血小板增多症,炎症和免疫相互作用在 AIS 发展中的作用的有用标记。还有研究^[34]为探寻 AIS 患者 SII 与院内死亡率之间的关系,对 463 例卒中患者采用生存分析和对数值检验总结了两组住院死亡率的差异发现 AIS 患者的 SII 与院内死亡率呈正相关,但相关性不是线性的,认为高 SII 与 AIS 患者预后较差有关。同时关于 SII 与卒中患者预后评价中我们还发现了一篇系统评价与荟萃分析文章^[35],收集了截至 2023 年 1 月 5 日,发表于 PubMed, CENTRAL, Scopus, Embase 和 Web of Science 中描述 SII 或 SIRI 与 AIS 结果之间关联的文章,将调整后的

数据汇集在随机效应模型中,进一步整合后得出十二项研究的数据分析显示,高 SII 与 AIS 后功能预后不良相关, Meta 回归显示,随着 SII 的临界值越高,效应量越大,荟萃分析显示, SIRI 高的 AIS 患者功能预后不良的风险增加,但是没有发现不同临界值的关联,并且死亡率数据很少,但提示 SII 和 SIRI 高的死亡风险较高,文章最后认为有限的研究及可变的临界值是未来研究需要克服的重要限制。此外,在 SII 被广泛研究的背景下,关于 SII 与进展性卒中的报道我们所检索到相关文献数据的结果相较于其他方面研究差强人意, SII 与进展性卒中关系可能有待进一步研究。

5 结论

炎症反应理论认为脑梗死炎性细胞中早期以募集单核巨噬细胞为主,大约 7 天后炎性细胞中中性粒细胞超过单核细胞位居第一^[4-8], MHR、NPAR、SII 三项指标联合患者血常规、肝功能及血脂情况反映了炎症水平高低。临床医师可于疾病全程中选取相应指标来评估患者炎症反应水平用于指导临床决策。且三类指标获取来源简单易得,经济成本低,可减轻患者及家属看病、治病经济负担。但目前 3 类指标仍亟待进一步研究,期待进一步研究成果为脑卒中的预测与评估寻求到早期简单易行的指标。此外,前文提及的 3 类血细胞亚型仅为亚型中部分热门研究指标,关于其他新型血细胞亚型也还等待我们继续研究及发现。与此同时血细胞亚型心脑血管疾病被广泛研究的同时,在心脏病、高血压、肿瘤、消化系统疾病等方面也有大量研究,期待更多研究成果为众多疾病的预后、治疗、诊断带来便利。

参考文献

- [1] 蒙科帆,李长清.进展性卒中的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):1017-1022.
- [2] 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2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [3] IADECOLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. Nature medicine,2011,17(7):796-808.
- [4] 王瑶,谢敏杰.调节性T细胞与脑卒中的免疫反应[J].神经损伤与功能重建,2019,14(12):626-629.
- [5] 郝峻巍.免疫炎症与脑卒中的基础及临床研究[J].神经病学与神经康复学杂志,2019,15(1):32-35.
- [6] 方芳,舒怡,肖志杰.卒中相关性肺炎的临床研究进展[J].中华危重病急救医学,2019,31(11):1429-1434.
- [7] Cyclic adenosine monophosphate in acute ischemic stroke: some to update, more to explore[J]. Journal of the Neurological Sciences: Official Bulletin of the World Federation of Neurology,2020,413.
- [8] Rawlinson C, Jenkins S, Thei L, et al. Post-Ischaemic Immunological Response in the Brain: Targeting Microglia in Ischaemic Stroke Therapy[J]. Brain Sci, 2020;10(3):159.
- [9] Wang HY, Shi WR, Yi X, et al. Assessing the performance of

- monocyte to high-density lipoprotein ratio for predicting ischemic stroke: insights from a population-based Chinese cohort[J]. *Lipids Health Dis*, 2019 May 30;18(1):127.
- [10] Sharma D, Aravind S, Joseph S, et al. The Role of Monocyte to High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Predicting the Severity of Acute Ischemic Stroke and its Association with the NIHSS[J]. *J Assoc Physicians India*, 2023 Aug;71(8):11-12.
- [11] Bi X, Liu X, Cheng J. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio Is Associated With Early Neurological Deterioration in Acute Isolated Pontine Infarction[J]. *Front Neurol*, 2021 Jun 28;12:678884.
- [12] Wang Y, Cheng Y, Song Q, et al. The association between monocyte to high-density lipoprotein ratio and hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020 Feb 5;12(3):2498-2506.
- [13] Yang N, Hu L, Han Y. The association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and clinical prognosis of acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023 Oct 6;102(40):e35338.
- [14] Meng D, Li Y, Ju T, et al. Low MHR Is Associated with Hemorrhagic Transformation in Acute Large Artery Atherosclerosis Ischemic Stroke Patients with Intravenous Thrombolysis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023 Jan-Dec;29:10760296231167849.
- [15] Oh SW, Yi HJ, Lee DH, et al. Prognostic Significance of Various Inflammation-Based Scores in Patients with Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke[J]. *World Neurosurg*, 2020 Sep;141:710-717.
- [16] Li X, Wu F, Jiang C, et al. Novel peripheral blood cell ratios: Effective 3-month post-mechanical thrombectomy prognostic biomarkers for acute ischemic stroke patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2021 Jul;89:56-64.
- [17] Bolayir A, Gokce SF, Cigdem B, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018 Mar;52(2):150-155.
- [18] Mao S, Hu Y, Zheng X, et al. Correlation Analysis of Neutrophil/Albumin Ratio and Leukocyte Count/Albumin Ratio with Ischemic Stroke Severity[J]. *Cardiol Cardiovasc Med*, 2023;7(1):32-38.
- [19] Cui T, Wang C, Zhu Q, et al. Association between neutrophil percentage-to-albumin ratio and 3-month functional outcome in acute ischemic stroke patients with reperfusion therapy[J]. *Front Neurol*, 2022 Sep 13;13:898226.
- [20] Yang D, Niu C, Li P, et al. Study of the neutrophil percentage-to-albumin ratio as a biomarker for predicting recurrence of first-episode ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023 Nov 15;33(1):107485.
- [21] Zhang H, Wu T, Tian X, et al. High Neutrophil Percentage-To-Albumin Ratio Can Predict Occurrence of Stroke-Associated Infection[J]. *Front Neurol*, 2021 Sep 8;12:705790.
- [22] Chen Z, Xie D, Li Y, et al. Neutrophil Albumin Ratio is Associated with All-Cause Mortality in Stroke Patients: A Retrospective Database Study[J]. *Int J Gen Med*, 2022 (4);15:1-9.
- [23] Agard TA, Hass R, Cavrak ME, et al. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and systemic immune inflammatory index (SII) for the differential diagnosis of CT-negative mild acute ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Int J Neurosci*, 2023 Jan 31:1-8.
- [24] Huang L. Increased Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Disease Severity and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients[J]. *Neurologist*, 2023;28(1):32-38.
- [25] Yi HJ, Sung JH, Lee DH. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune-Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy for Large Artery Occlusion[J]. *World Neurosurg*, 2021(153):282-289.
- [26] Ji Y, Xu X, Wu K, et al. Prognosis of Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Thrombectomy is Influenced by Systemic Inflammatory Index Through Malignant Brain Edema[J]. *Clin Interv Aging*, 2022 Jul 2;17:1001-1012.
- [27] Li WC, Zhou YX, Zhu G, et al. Systemic immune inflammatory index is an independent predictor for the requirement of decompressive craniectomy in large artery occlusion acute ischemic stroke patients after mechanical thrombectomy[J]. *Front Neurol*, 2022 Sep 27;13:945437.
- [28] Yang Y, Cui T, Bai X, et al. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Treatment[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2022;19(1):83-91.
- [29] Zhao J, Dong L, Hui S, et al. Prognostic Values of Prothrombin Time and Inflammation-Related Parameter in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis with rt-PA[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023 Jan-Dec;29:10760296231198042.
- [30] Ma F, Li L, Xu L, et al. The relationship between systemic inflammation index, systemic immune-inflammatory index, and inflammatory prognostic index and 90-day outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *J Neuroinflammation*, 2023 Sep 30;20(1):220.
- [31] Topcuoglu MA, Pektezel MY, Yilmaz E, et al. Systemic Inflammation Indices in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: Clinical Yield and Utility[J]. *Angiology*, 2021 Mar;72(3):279-284.
- [32] Bao Y, Wang L, Du C, et al. Association between Systemic Immune Inflammation Index and Cognitive Impairment after Acute Ischemic Stroke[J]. *Brain Sci*, 2023 Mar 9;13(3):464.
- [33] Adiguzel A, Arsava EM, Topcuoglu MA. Temporal course of peripheral inflammation markers and indexes following acute ischemic stroke: prediction of mortality, functional outcome, and stroke-associated pneumonia[J]. *Neurol Res*, 2022 Mar;44(3):224-231.
- [34] Hu X, Liang J, Hao W, et al. Prognostic value of inflammatory markers for in-hospital mortality in intensive care patients with acute ischemic stroke: a retrospective observational study based on MIMIC-IV[J]. *Front Neurol*, 2023 Jun 8;14:1174711.
- [35] Han J, Yang L, Lou Z, et al. Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index and Outcomes of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2023 Sep-Oct;26(5):655-662.