

MHR、NLR、PLR对急性脑卒中的预测研究

童家宁^{1*}, 李 蓉²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院全科医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月25日

摘 要

脑卒中已经成为了我国卒中比例最高, 同时会造成严重不良后果即高度致死率以及致残率的疾病, 关于其的预测因素的研究逐渐增多, MHR、NLR、PLR作为新型炎症指标, 越来越多的证据表明炎症过程对AIS的发展至关重要, 故对急性脑卒中具有较高的预测价值。

关键词

MHR, NLR, PLR, 急性脑卒中

The Predictive Study of MHR, NLR, PLR on Acute Stroke

Jianing Tong^{1*}, Rong Li²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²General Medicine Department of Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 25th, 2023

Abstract

Stroke has become the disease with the highest proportion of stroke in China, and it can cause serious adverse consequences such as high mortality and disability rates. Research on its predictive factors is gradually increasing. As new inflammatory indicators, MHR, NLR, and PLR, more and more evidence shows that the inflammatory process is crucial for the development of AIS, so it has high predictive value for acute stroke.

*通讯作者。

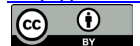
Keywords

MHR, NLR, PLR, Acute Stroke

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

急性缺血性脑卒中(AIS)被定义脑内血管突然破裂或血管闭塞导致血液不能流向大脑而引起的一种急性脑血管疾病,它是最常见的紧急神经系统疾病,具有很高的死亡率和发病率[1],特别是在老年人中,导致个体死亡和残疾的主要原因之一即是缺血性脑卒中[2],在中国,卒中负担似乎正在增加[3]。在其病因中,大动脉粥样硬化和心脏栓子原因占有重要地位。心房颤动(AF)是心脏栓塞性脑卒中最常见的原因。与脑卒中病因无关,越来越多的证据表明炎症过程在AIS的发展和预后中起着至关重要的作用[4]。而且炎症细胞引发的炎症机制在缺血性脑卒及其亚型的病理过程中也起着非常关键的作用[5][6]。血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte/HDL—C ratio, MHR)是最近提出的反映炎症的新型炎症指标。PLR是反映全身炎症程度的新型生物标志物,其结合了个体血小板的预后价值和心脑血管疾病中的淋巴细胞计数[7],机制主要是血小板作为一种炎症指标,通过释放炎症介质,进而使单核细胞粘附和迁移,并与该部位的内皮细胞及白细胞相互作用,促使动脉粥样硬化病变发生,而此种病变,可能会使血小板激活和聚集的情况过度发生,从而使急性脑卒中的发生率升高。淋巴细胞计数低可表明可能存在全身应激反应或各类型疾病的发生[8]。急性脑卒中是血小板在受伤部位聚集,血小板是一种特异性的一线炎症标志物,它调节内皮通透性、中性粒细胞和巨噬细胞的募集及其效应功能等参数[9]。NLR水平的上升与脑血管疾病的发生密切相关[10][11]。机制是中性粒细胞在机体感染时首个起到向颅内迁移抵御炎症介质的作用,但此种作用会让颅内损伤加重,而淋巴细胞主要起到调节和保护的作用。中性粒细胞是第一个穿过血脑屏障的外周血细胞,研究发现,中性粒细胞在1小时内进入血脑屏障并引起血脑屏障和组织损伤,并在AIS发生后2~3天达到峰值,并持续约14天,T淋巴细胞也通常在AIS后的几天内被发现,据报道可持续30天[12],总体而言,尽管有证据支持某些T淋巴细胞类型的神经保护作用,但由于炎症增加,T淋巴细胞可能是有害的,它们可以通过抗炎细胞因子的产生和促进神经发生来减少中风后的炎症,同时也可以通过抗体的产生造成长期损害,因为在发生中风后痴呆的患者中有较高水平的抗体[13]。MHR可能是与动脉粥样硬化相关的系统性炎症标志物[14]。巨噬细胞和单核细胞是在促炎细胞因子的释放中起关键作用的细胞类型,并参与炎症的各个阶段[15][16],特别是在慢性炎症和心血管疾病的发展过程中,活化的单核细胞调节炎症细胞因子,机制可能为更多单核细胞易于迁入粥样斑块,局部炎症因子水平更高,进而促进易损斑块形成[17],内皮功能障碍是动脉粥样硬化后续发展的第一步。内皮功能障碍后,单核细胞和T淋巴细胞等单核细胞附着在内皮上。它们先是松散地附着,然后紧紧地附着在内皮细胞上,并迁移到内皮下空间。之后,单核细胞成熟为巨噬细胞,促进炎症和破坏细胞外基质。然后巨噬细胞分化为泡沫细胞。变成脂肪条纹的泡沫细胞分泌促炎细胞因子,刺激病灶周围的局部炎症反应[1]。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)通过逆转胆固醇转运和防止内皮功能障碍而具有抗炎、抗氧化和抗血栓作用[18],同时也可以抑制低密度脂蛋白(LDL)的氧化,保护内皮细胞免受低密度脂蛋白(LDL)的

破坏作用。而低水平的高密度脂蛋白, 不利于发挥其抗炎、抗氧化及抗血栓形成等作用, 导致对动脉粥样硬化的保护作用减低[19] [20]。HDL 通常被认为是一种抗动脉粥样硬化的脂蛋白, 它可以阻止胆固醇转运到动脉壁, 特别是在富含脂质的巨噬细胞中[21]。此外, HDL 抑制内皮细胞粘附分子的表达, 有效阻止单核细胞粘附到动脉壁。HDL 也可以通过单核细胞直接抑制炎症反应[22]。Murphy 等人在实验研究中证实 HDL 及其主要蛋白组分载脂蛋白 A-1 通过抑制 cd11b 的激活而对人单核细胞具有抗炎作用[22]。研究表明通过与两种不同类型白细胞与别的反应炎症的因子结合可能比单独的炎症细胞及炎症因子更能反应炎症反应的程度[23]。

2. MHR、NLR、PLR 对急性脑卒中的预测研究

2.1. MHR 对急性脑卒中的预测研究

炎症过程是 AIS 发展和预后的重要阶段。MHR 已成为动脉粥样硬化性心血管疾病的一种新的炎症生物标志物。有研究表明, 单核细胞水平升高和/或 HDL 水平降低时, 缺血性卒中患者受到炎症和脂质积累的不利影响更大, 动脉粥样硬化程度可能更严重[24]。也就是说, 高 MHR 水平更有可能导致脑组织不可逆转的损伤, 进而影响缺血性卒中的死亡率和不良功能结局的发生率。Qin Xu 等人通过研究发现高水平的 MHR 与脑卒中复发之间存在相关性[24]。Omar T 等人认为 MHR 是 AIS 病人中发生颈动脉疾病的独立预测因子, 因此, 对于 MHR 值较高的 AIS 患者, 应更仔细地检查是否存在颈动脉粥样硬化疾病的存在, 由此说明, MHR 是预测心血管疾病的指标[25]。Liu H 等人通过回顾性研究表明 MHR 水平升高可能与缺血性卒中病理生理学中的持续炎症有关, 机制可能为单核细胞和活化的巨噬细胞通过产生各种类型的促炎和促氧化介质(包括炎性细胞、促炎细胞因子/粘附分子、趋化因子和生长因子)浸润并粘附在动脉壁内部, 这些炎症介质与内皮细胞相互作用, 通过摄取氧化的低密度脂蛋白和其他脂质而引起炎症级联和泡沫细胞形成, 动脉壁上的这些含脂泡沫细胞可演变成动脉粥样硬化斑块或动脉粥样硬化, 研究表明, 急性脑卒中患者入院时基线 HDL-C 水平较低, HDL-C 分子可以调节单核细胞的活化、粘附和巨噬细胞的迁移, 并控制祖细胞向单核细胞分化的增殖, 因此单核细胞具有促炎作用, 而 HDL-C 在这一过程中起着相反的作用, 故高 MHR 能预测缺血性卒中的风险[14], 由此可见故建议将 MHR 作为缺血性卒中患者的独立危险因素。

2.2. NLR 对急性脑卒中的预测研究

NLR 作为全身炎症反应, 如感染、炎症和脓毒症的一个非常敏感的指标, 已在许多研究中得到验证, NLR 是一种廉价、简单、快速反应、易获得、敏感性高、特异性低的应激和炎症参数。对于 NLR 在急性脑卒中的不良预后的预测研究已经有了很大进展。通过 Mingfeng Zhai 等人的研究结果表明, NLR 越高, 短期预后越差, NLR 与急性桥脑梗死后 3 个月的不良预后相关[26]。Zhang R 等人对符合纳入标准的 7 项研究的荟萃分析显示, NLR 的临界值为 7.5~11 是 AIS 患者 HT 发生率和 3 个月死亡率的预测因子, 且与国家及采样时间无关[27]。Tokgoz S 等人通过回顾性研究证明入院时的 NLR 可能是急性卒中患者短期死亡率的预测指标[28]。Divyansh Sharma 等人通过对相关文章综合描述说明 NLR 可能是一种很有前景的 AIS 诊断和预后血液生物标志物。由于血象分析的常规使用和廉价性, NLR 应在未来研究预测急性卒中的相关因素的前瞻性研究中占有重要地位。

2.3. PLR 对急性脑卒中的预测研究

PLR 是一种结合血小板和淋巴细胞的生物指标, 可以反映血栓形成和免疫炎症途径。越来越多的研究已经证明炎症在 AIS 发病及预后中的相关性, Erfan Abadifard 等人通过对所发表的论文进行系统回顾

和荟萃分析研究发现 NLR 和 PLR 可能被用作急性脑卒中后抑郁的低成本预测生物标记物[9]。孙莹莹等人通过研究发现 PLR 是一个变量, 可以预测 rtPA 后 24 小时急性缺血性卒中患者不良预后和死亡的风险[29]。方明昊等人通过回顾性研究发现 PLR 对急性脑卒中的严重程度具有作为独立危险因素的应用价值[30]。阿加尔·木合大等人最新的一项研究证实 NLR、PLR 在溶栓治疗后急性脑卒中病情严重程度及预后评估中有重要的预测价值[31]。故 PLR 作为一种结合血小板和淋巴细胞的指标, 它结合了代表两种反向免疫途径的两个预测因子, 具有连接血栓形成和炎症过程关键通路的独特优势, 受到多种生理和病理条件改变的影响较小, 在预测急性缺血性脑卒中方面, 比单纯的使用血小板或淋巴细胞计数具有明显优势。因此, PLR 在预测急性缺血性脑卒中患者方面显示出其可靠性和合理性。

3. 总结

因此炎症对于急性脑卒中起着关键作用, 缺血性卒中的炎症包括释放细胞因子、趋化因子和损伤相关的分子模式, 这些分子模式在缺血性卒中的急性期和修复阶段加重了组织破坏。单一的炎症指标不足以反映炎症的严重程度。因此, 通过结合不同亚型的白细胞, 可以设计出新的生物标志物, 对预测急性缺血性脑卒中患者方面有明显可靠性和合理性。综上所述目前对于急性脑卒中的预测因素的研究已经十分深入, 急性脑卒中具有很高的死亡率和发病率, 基于此种性质, 可以得出结论: 对脑卒中的预防和早期诊断十分重要, 我们可以进一步探究 NLR、MHR、PLR 在急性脑卒中早期即无症状脑梗死阶段的预测性研究。

参考文献

- [1] Asli, B., Seyda-Figul, G., Burhanettin, C., *et al.* (2017) Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio Predicts the Mortality in Ischemic Stroke Patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **52**, 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.08.011>
- [2] Wang, W., Jiang, B., Sun, H., *et al.* (2017) Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China. *Circulation*, **135**, 759-771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250>
- [3] Rost, N.S., Brodtmann, A., Pase, M.P., *et al.* (2022) Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circulation Research*, **130**, 1252-1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
- [4] Fassbender, K., Rossol, S., Kammer, T., Michael, D., Steffen, W., Martina, D. and Michael, H. (1994) Proinflammatory Cytokines in Serum of Patients with Acute Cerebral Ischemia: Kinetics of Secretion and Relation to the Extent of Brain Damage and Outcome of Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, **122**, 135-139. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)90289-5](https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)90289-5)
- [5] Jin, R., Yang, G. and Li, G. (2010) Inflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Role of Inflammatory Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **87**, 779-789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
- [6] Antonino, T., Domenico-Di, R., Rosaria, P., Arnao, V., Pinto, A. and Licata, G. (2012) Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes. *Current Pharmaceutical Design*, **18**, 4289-4310. <https://doi.org/10.2174/138161212802481200>
- [7] Ekeløf, S., Jensen, S.E., Rosenberg, J. and Gögenur, I. (2014) Reduced Oxidative Stress in STEMI Patients Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention and with Antioxidant Therapy: A Systematic Review. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **28**, 173-181. <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6511-3>
- [8] Stefano, S., Angela, A., Giuseppe, B., *et al.* (2020) Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio as Markers of Peripheral Artery Disease in Elderly Patients. *International Journal of Molecular Medicine*, **46**, 1210-1216. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4644>
- [9] Sarejloo, S., Abadifard, E., Othman, Z.J., *et al.* (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Poststroke Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 5911408. <https://doi.org/10.1155/2022/5911408>
- [10] Suh, B., Shin, D.W., Kwon, H.-M., Yun, J.M., Yang, H.-K., Ahn, E., Lee, H., Park, J.H. and Cho, B. (2017) Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Ischemic Stroke Risk in Generally Healthy Adults. *PLOS ONE*, **12**, e0183706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183706>
- [11] Viers, B.-R., Thompson, R.-H., Lohse, C.-M., Cheville, J.C., Leibovich, B.C., Boorjian, S.A. and Tollefson, M.K. (2016)

- Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Tumor Pathology in Newly Diagnosed Renal Tumors. *World Journal of Urology*, **34**, 1693-1699. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1821-7>
- [12] Ao, L.-Y., Yan, Y.-Y., Zhou, L., Li, C., Li, W.-T., Fang, W. and Li, Y. (2018) Immune Cells after Ischemic Stroke Onset: Roles, Migration and Target Intervention. *Journal of Molecular Neuroscience*, **66**, 342-355. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1173-4>
- [13] Seyed-Esmaeil, K., William, W., Maryam, F., Yaghoob, F. and Hadi, F.M. (2017) Pathogenic Mechanisms Following Ischemic Stroke. *Neurological Sciences*, **38**, 1167-1186. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2938-1>
- [14] Liu, H., Zhan, F. and Wang, Y. (2020) Evaluation of Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Ischemic Stroke. *The Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520933806>
- [15] Hansson, G.-K., Libby, P., Schönbeck, U., et al. (2002) Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation Research*, **91**, 281-291. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000029784.15893.10>
- [16] Kazmierski, R., Guzik, P., Ambrosius, W., Ciesielska, A., Moskal, J. and Kozubski, W. (2004) Predictive Value of White Blood Cell Count on Admission for In-Hospital Mortality in Acute Stroke Patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **107**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.03.003>
- [17] Gwendalyn, J. (2014) Mechanisms That Regulate Macrophage Burden in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **114**, 1757-1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301174>
- [18] Nagao, M., Nakajima, H., Toh, R., et al. (2018) Cardioprotective Effects of High-Density Lipoprotein Beyond Its Anti-Atherogenic Action. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 985-993. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17025>
- [19] Karabacak, M., Kahraman, F., Sert, M., et al. (2015) Increased Plasma Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels in Patients with Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **75**, 327-332. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.1003595>
- [20] Hafiane, A. and Genest, J. (2015) High Density Lipoproteins: Measurement Techniques and Potential Biomarkers of Cardiovascular Risk. *BBA Clinical*, **3**, 175-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.01.005>
- [21] Zhang, Y.Z., Zanotti, I., Reilly, M.-P., et al. (2003) Overexpression of Apolipoprotein A-I Promotes Reverse Transport of Cholesterol from Macrophages to feces in Vivo. *Circulation*, **108**, 661-663. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000086981.09834.E0>
- [22] Murphy, A.J., Woollard, K.J., Hoang, A., et al. (2008) High-Density Lipoprotein Reduces the Human Monocyte Inflammatory Response. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **28**, 2071-2077. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.168690>
- [23] 程静. NLR、MHR、PLR 在急性脑梗死患者早期临床预测意义[D]: [硕士学位论文]. 张家口: 河北北方学院, 2021.
- [24] Xu, Q., Wu, Q., Chen, L., et al. (2023) Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio Predicts Clinical Outcomes after Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 1-12. <https://doi.org/10.1111/cns.14152>
- [25] Omar, T., Karakayal, M., Yesin, M., et al. (2021) Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Associated with the Presence of Carotid Artery Disease in Acute Ischemic Stroke. *Biomarkers in Medicine*, **15**, 489-495. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0705>
- [26] Zhai, M., Cao, S., Wang, X., et al. (2023) Correction: Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Unfavorable Functional Outcomes in Acute Pontine Infarction. *BMC Neurology*, **23**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03089-7>
- [27] Zhang, R., Wu, X., Hu, W., Zhao, L., Zhao, S., Zhang, J., Chu, Z. and Xu, Y. (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Brain and Behavior*, **9**, e01382. <https://doi.org/10.1002/brb3.1382>
- [28] Tokgoz, S., Kayrak, M., Akpınar, Z., et al. (2013) Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **22**, 1169-1174. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011>
- [29] Sun, Y.-Y., Wang, M.-Q., Wang, Y., et al. (2022) Platelet-to-Lymphocyte Ratio at 24h after Thrombolysis Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke Patients. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1000626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000626>
- [30] 方明昊, 钱伟东. 平均血小板体积/淋巴细胞比值对急性脑梗死严重程度的预测价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 591-594.
- [31] 阿加尔·木合大, 玛依拉·吐尔逊, 罗东辉. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1): 12-15.