脑科学与神经精神系统疾病前沿 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003883

外周血炎症相关指标与急性缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度的关系

黎钇杉[1],李怡心[2],彭 莉[1],周 杨[1],莫 言[1],罗 琴[2],赵 涌[1]
（1.重庆医科大学基础医学院,重庆 400010;
2.重庆医科大学附属第一医院检验医学中心/临床分子医学检测中心,重庆 400016）

【摘 要】**目的**:探讨外周血炎症指标以及淋巴细胞亚群与不同损伤程度的急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)之间的关系。**方法**:选择2022年1月至12月,来自重庆医科大学附属第一医院神经内科的AIS患者(128例)为研究对象,根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale,NIHSS)评分将NIHSS评分<4分的患者分为轻度AIS组(n=67)以及NIHSS评分≥4分的患者分为中重度AIS组(n=61)。收集并比较各组患者的基线临床资料、血生化指标、外周血炎症指标[C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index,SII)、单核细胞淋巴细胞比(monocyte to lymphocyte ratio,MLR)、中性粒细胞淋巴细胞比(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)、血小板淋巴细胞比(platelet to lymphocyte ratio,PLR)]等。应用流式细胞术分析淋巴细胞亚群的数量和百分比。**结果**:与轻度AIS组相比,中重度AIS组有高脂血症的患者比例较高[47.761% vs. 67.213%,P=0.032],其中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein,LDL)/高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein,HDL)(P=0.025)及总胆固醇(total cholesterol,TCHO)/HDL(P=0.020)比值较高;外周血炎症指标CRP(P<0.001)、血小板(P=0.001)、MLR(P<0.001)及NLR(P<0.001)较高;且中重度AIS组外周血CD3 T细胞数量(P=0.006)、CD4 T细胞数量(P=0.009)及Th细胞占比(P=0.041)、CD8 T细胞数量(P=0.032)、$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞数量(P=0.002)更高。二元logistic回归分析显示,血小板(OR=1.035,P=0.004)、CRP(OR=2.016,P<0.001)、NLR(OR=2.585,P=0.030)、总淋巴细胞占比(OR=1.169,P<0.001)及数量(OR=1.008,P<0.001)与中重度脑卒中AIS明显相关。且受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析显示,NLR、CRP以及总淋巴细胞占比的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为0.760、0.812和0.777。**结论**:中重度脑卒中AIS患者外周血炎症指标NLR、CRP以及淋巴细胞数量和占比较高。NLR、CRP以及淋巴细胞占比可作为中重度AIS发生的独立危险因素。

【关键词】急性缺血性脑卒中;病情严重程度;中性粒细胞淋巴细胞比;淋巴细胞占比;炎症指标
【中图分类号】R3 【文献标志码】A

Association between peripheral blood inflammatory markers and the severity of neurological impairment in acute ischemic stroke

Li Yishan[1],*Li Yixin*[2],*Peng Li*[1],*Zhou Yang*[1],*Mo Yan*[1],*Luo Qin*[2],*Zhao Yong*[1]
(*1.College of Basic Medicine,Chongqing Medical University;2.Center for Clinical Molecular Medical Detection,Clinical Laboratory Medicine Center,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the association of peripheral blood inflammatory markers and lymphocyte subsets with different severities of acute ischemic stroke(AIS). ***Methods***: A total of 128 AIS patients who were admitted to Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, from January to December 2022 were enrolled as subjects, and according to the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score, the patients were divided into mild AIS group(67 patients with an NIHSS score of <4)and moderate-to-severe AIS group(61 patients with an NIHSS score of ≥4). The two groups were compared in terms of baseline clinical data, blood biochemical parameters, and peripheral blood inflammatory markers (C-reactive protein [CRP], systemic immune-inflammation index [SII], monocyte-to-lymphocyte ratio [MLR], neutrophil-to-lymphocyte ratio [NLR], and platelet-to-lymphocyte ratio [PLR]). Flow cytometry was used to measure the number and percentage of lymphocyte subsets. ***Results***: Compared with the mild AIS group, the moderate-to-severe AIS group had a significantly higher proportion of patients with hyperlipidemia

作者介绍:黎钇杉,Email:liyishan98@163.com,
研究方向:急性缺血性脑卒中的病理机制。
通信作者:赵 涌,Email:zhaoyong668@cqmu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82101376);重庆市科技局资助项目(编号:CSTB2022NSCQ-BHX0649、CSTB2024NSCQ-MSX0780)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250611.1058.006(2025-06-11)

(47.761% vs. 67.213%, P=0.032), with relatively high values of low-density lipoprotein (LDL)/high-density lipoprotein (HDL) ratio (P=0.025) and total cholesterol (TCHO)/HDL ratio (P=0.020), as well as significantly higher levels of the peripheral blood inflammatory markers CRP (P<0.001), platelet count (P=0.001), MLR (P<0.001), and NLR (P<0.001), significantly higher numbers of peripheral blood CD3 T cells (P=0.006), CD4 T cells (P=0.009), CD8 T cells (P=0.032), and $CD3^-/CD16^+/CD56^+$ NK cells (P=0.002), and a significantly higher proportion of T helper cells (P=0.041). The binary logistic regression analysis showed that platelet count (odds ratio [OR]=1.035, P=0.004), CRP (OR=2.016, P<0.001), NLR (OR=2.585, P=0.030), the proportion of total lymphocytes (OR=1.169, P<0.001), and the number of lymphocytes (OR=1.008, P<0.001) were significantly associated with moderate-to-severe AIS. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that NLR, CRP, and the proportion of total lymphocytes had an area under the ROC curve of 0.760, 0.812, and 0.777, respectively. ***Conclusion***: Patients with moderate-to-severe AIS tend to have high levels of the peripheral blood inflammatory markers NLR and CRP, a high lymphocyte count, and a high proportion of lymphocytes. NLR, CRP, and the proportion of lymphocytes are independent risk factors for the development of moderate-to-severe AIS.

【Key words】acute ischemic stroke; disease severity; neutrophil-to-lymphocyte ratio; proportion of lymphocytes; inflammatory markers

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke, AIS）是目前严重损害人们健康状况的疾病之一。其患病会给社会和患者家庭造成巨大的负担[1-4]。AIS发生后，由于血流的中断，脑内发生很多病理性变化导致严重的神经功能缺陷。其发病机制十分复杂，包括细胞兴奋毒性、氧化应激导致的线粒体功能障碍、血脑屏障受损、神经细胞死亡等[5-6]。很多研究表明，免疫反应在AIS中具有重要的作用[7-8]，免疫反应贯穿着AIS的全过程，并且在AIS中进一步诱导脑损伤[9]。外周血白细胞、淋巴细胞是免疫系统的重要组成成分。近年来，C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）作为炎症反应最重要的指标，以及以炎症细胞组合形成的外周血复合炎症指标如全身免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index, SII）、单核细胞淋巴细胞比（monocyte to lymphocyte ratio, MLR）、中性粒细胞淋巴细胞比（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）、血小板淋巴细胞比（platelet to lymphocyte ratio, PLR）等已被广泛用于预防AIS的发生、发展及预后判断[10-15]。

淋巴细胞作为AIS免疫反应的关键细胞亚群之一，其在神经炎症中的作用主要与T细胞有关，T细胞根据细胞表面标志物分为CD4（辅助/诱导T, Th）细胞和CD8（抑制/细胞毒性T, Ts）细胞[16]。近年来，不同淋巴细胞亚群作为新兴的炎症生物指标受到广泛关注[17]，且不同淋巴细胞亚群对AIS的严重程度的影响很少被研究。本研究通过回顾AIS患者的基本临床资料、生化指标、炎症指标以及应用流式细胞术分析淋巴细胞亚群的数量和百分比，初步探讨外周血炎症指标以及淋巴细胞亚群数量和占比与不同严重程度的AIS之间的关系，为AIS严重程度的早期评估和干预治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2022年1月至12月在重庆医科大学附属第一医院神经内科就诊和治疗的AIS患者128例，并且对出院后3个月的AIS患者进行随访。本研究已通过重庆医科大学附属第一医院医学研究伦理审查委员会批准，伦理批件号为2025年科研论审（2025-294-01）。纳入标准：①患者的年龄>20岁；②符合《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》诊断标准[18]，且头颅CT或核磁共振检查后确诊为AIS[15]；③ASI发病24 h内住院治疗。排除标准：①患者入院前2周存在感染史[15]；②患有创伤或恶性肿瘤导致的神经功能缺损；③存在例如自身免疫性疾病等其他严重的全身性疾病或心、肝、肺、肾功能衰竭等[15]；④其他原因疾病，如烟雾病、动脉夹层、淀粉样血管病、卵圆孔未闭等。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集和分组 收集所有患者的年龄、性别资料以及其是否有高血压病、高同型半胱氨酸血症病、糖尿病、高脂血症病、脑卒中等家族病史[15]。接着，收集患者是否有吸烟史、饮酒史[15]。最后明确所有患者的Org 10172急性脑卒中治疗试验（Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST）分型[19]。所有患者均在入院时根据美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health stroke scale, NIHSS）[20-21]评分，将NIHSS评分<4分的患者分为轻度AIS组（n=67），将NIHSS评分≥4分的患者分为中重度AIS组（n=61）。

1.2.2 外周血生化指标收集及外周血炎症指标计算 收集患者血细胞相关指标，包括血小板数目、白细胞数目、中性粒细胞数目、单核细胞数目、淋巴细胞数目。以及脂代谢相关指标，包括总胆固醇（total cholesterol, TCHO）、甘油三酯（triglyceride, TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein, LDL）和高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein, HDL）[15]。这些指标是在患者入院第2天进行空腹外周静脉采血获得。对患者的外周血MLR、NLR、PLR以及SII进行计算。具体方法如下：MLR=单核细胞/淋巴细胞比值，NLR=中性粒细胞/淋巴细胞比值，PLR=血小板数量/淋巴细胞比值，

SII=（血小板数量×中性粒细胞）/淋巴细胞比值[15]。

1.2.3 流式细胞学检测 采用流式细胞术对T淋巴细胞（$CD3^+CD19^-$）、B淋巴细胞（$CD3^-CD19^+$）、NK细胞（$CD3^-/CD16^+CD56^+$）、Th细胞（$CD3^+CD4^+$）、Ts细胞（$CD3^+CD8^+$）、$CD3^+CD4^+CD8^+$T细胞和$CD3^+CD4^-CD8^-$T细胞以及CD4/CD8细胞比值进行鉴定和定量。计算各淋巴细胞亚群占总白细胞的比例。

1.3 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 26.0软件进行统计学分析。数据分布的正态性是通过Shapiro-Wilk检验来评估的。属于正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，其中组间比较应用独立样本t检验的方法；而非正态分布的计量资料，使用中位数（四分位间距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，其中使用Mann-Whitney U检验来进行组间比较。计数资料则是以例数和百分数来表示，使用卡方检验评估组间差异。采用二元logistic回归分析炎症指标和淋巴细胞亚群与AIS严重程度的关系；采用Graphpad Prism9.5软件来绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线以评价预测效能。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 轻、中重度AIS患者临床资料比较

这128例AIS患者的年龄分布为26～83岁，其中男性92例、女性36例。轻度AIS组67例，中重度AIS组61例。与轻度AIS组相比，中重度AIS组高脂血症患病率（47.761% vs. 67.213%）较高，差异有统计学意义（χ^2=4.930，P=0.032）。而患者的年龄（Z=-0.989，P=0.323）、性别（χ^2=1.253，P=0.326）、高血压病患病率（χ^2=1.727，P=0.197）、糖尿病患病率（χ^2=0.009，P=1.000）、高同型半胱氨酸血症患病率（χ^2=0.261，P=0.685）、脑卒中家族史（χ^2=0.165，P=0.707）、吸烟史（χ^2=0.249，P=0.723）、饮酒史（χ^2=0.285，P=0.697）、TOAST分型（χ^2=0.870，P=0.929）差异均无统计学意义，见表1。

2.2 轻、中重度AIS患者外周血生化指标及炎症指标比较

与轻度AIS组相比，中重度AIS组的LDL/HDL（Z=-2.242，P=0.025）、TCHO/HDL（Z=-2.319，P=0.020）、CRP（Z=-6.090，P<0.001）、血小板（Z=-3.341，P=0.001）、MLR（Z=-4.949，P<0.001）、NLR（Z=-5.069，P<0.001）较高，差异有统计学意义；而PLR（Z=-0.527，P=0.598）、SII（Z=-0.566，P=0.572）以及甘油三酯（Z=-0.969，P=0.333）、总胆固醇（Z=-1.033，P=0.302）、HDL（Z=-1.570，P=0.116）、LDL（Z=-1.212，P=0.226）在2组间差异无统计学意义（均P>0.05）。见表2。

在免疫细胞亚群方面，与轻度AIS组相比，中重度AIS组的总淋巴细胞占比（Z=-5.410，P<0.001）及数量（Z=-8.020，P<0.001），差异有统计学意义。进一步淋巴细胞亚群方面，中重度AIS组的外周血CD3 T细胞数量（Z=-2.746，P=0.006）、Th细胞占比（Z=-2.044，P=0.041）及CD4 T细胞数量（Z=-2.598，P=0.009）、CD8 T细胞数量（Z=-2.142，P=0.032）、$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞数量（Z=-3.123，P=0.002）明显升高。见表2和图1A~F。

2.3 中重度AIS影响因素的Logistic回归分析

以是否发生中重度AIS为因变量（轻度AIS组以0表示，中重度AIS组以1表示），进行多因素二元logistic回归分析，结果显示，血小板（OR=1.035，95%CI=1.011~1.060，P=0.004）、CRP（OR=2.016，95%CI=1.526~2.662，P<0.001）、NLR（OR=2.585，95%CI=1.094~6.107，P=0.030）、总淋巴细胞占比（OR=1.169，95%CI=1.095~1.249，P<0.001）及数量（OR=1.008，95%CI=1.004~1.012，P<0.001）是发生中重度AIS的独立危险因素，见表3。

2.4 NLR、CRP、血小板以及总淋巴细胞占比对中重度AIS的预测价值

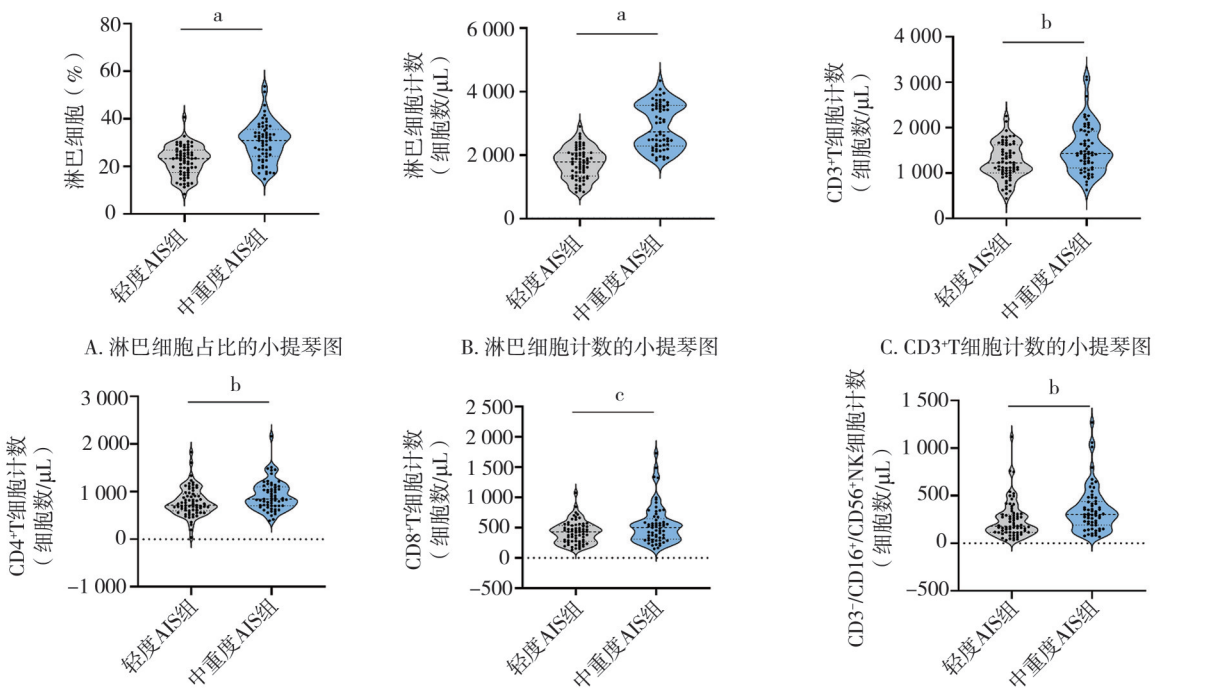
以NLR、CRP、血小板以及总淋巴细胞占比为检验变量，以发展中重度AIS为状态变量，绘制ROC曲线，结果显示，NLR、CRP、血小板以及总淋巴细胞占比的曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为0.760（95%CI=0.673~0.847，P<0.001）、0.812（95%CI=0.739~0.885，P<0.001）、0.607（95%CI=0.578~0.763，P=0.040）、0.777（95%CI=0.696~0.859，P<0.001）；NLR、CRP以及总淋巴细胞占比对中重度AIS的预测效能较好。见表4，图2A~D。

表1 2组患者临床资料的比较（$\bar{x}\pm s$；n，%）

项目	轻度AIS组（n=67）	中重度AIS组（n=61）	t/χ^2值	P值
人口统计学资料				
年龄（岁）	60.550±11.804	61.800±13.757	-0.989	0.323
男性	51（76.119）	41（67.213）	1.253	0.326
血管风险因素				
高血压	48（71.641）	37（60.655）	1.727	0.197
高同型半胱氨酸血症	18（26.866）	14（22.951）	0.261	0.685
糖尿病	28（41.791）	25（40.984）	0.009	1.000
高脂血症	32（47.761）	41（67.213）	4.930	0.032
脑卒中家族史	22（32.836）	18（29.508）	0.165	0.707
抽烟	30（44.776）	30（49.180）	0.249	0.723
喝酒	18（26.866）	19（31.148）	0.285	0.697
TOAST分型			0.870	0.929
大动脉动脉粥样硬化型	32（47.761）	29（47.541）		
心源性栓塞型	10（14.925）	11（18.033）		
小动脉闭塞型	21（31.343）	17（27.869）		
其他原因型	2（2.985）	3（4.918）		
不明原因型	2（2.985）	1（1.639）		

表2　轻度、中重度AIS患者生化指标及细胞类型的比较[$M_d(P_{25},P_{75})$;$\bar{x}\pm s$]

项目	轻度AIS组（n=67）	中重度AIS组（n=61）	Z/t值	P值
生化指标				
甘油三酯（mmol/L）	1.350（1.345，1.747）	1.520（1.421，1.747）	−0.969	0.333
总胆固醇（mmol/L）	4.440（4.032，4.539）	4.580（4.313，4.849）	−1.033	0.302
HDL（mmol/L）	1.090（1.065，1.210）	1.050（0.999，1.110）	−1.570	0.116
LDL（mmol/L）	2.674 ± 0.879	2.978 ± 0.932	−1.212	0.226
LDL/HDL	2.390（2.234，2.737）	2.860（2.646，3.250）	−2.242	0.025
TCHO/HDL	3.876（3.644，4.292）	4.380（4.156，4.866）	−2.319	0.020
血小板（×10^9个/L）	205.460 ± 24.823	219.720 ± 18.647	−3.341	0.001
CRP（mg/L）	7.652 ± 1.621	10.536 ± 2.806	−6.090	<0.001
MLR	0.250（0.242，0.264）	0.310（0.292，0.329）	−4.949	<0.001
NLR	2.580（2.450，2.720）	3.430（3.126，3.604）	−5.069	<0.001
PLR	150（140，161）	152（142，163）	−0.527	0.598
SII（×10^9个/L）	804（723，884）	748（686，809）	−0.566	0.572
细胞类型				
淋巴细胞（%）	23.260（20.726，23.761）	30.860（28.129，32.436）	−5.410	<0.001
淋巴细胞计数（个/μL）	1 782（1 630，1 868）	2 729（2 767，3 170）	−8.020	<0.001
T细胞（%）	64.765（60.211，69.319）	68.235（64.921，71.548）	−0.472	0.637
$CD3^+$T细胞计数（个/μL）	1 218（1 161，1 352）	1 429（1 392，1 663）	−2.746	0.006
Th细胞（%）	43.120（40.593，45.647）	47.400（44.820，50.816）	−2.044	0.041
$CD4^+$T细胞计数（个/μL）	717（707，854）	844（835，995）	−2.598	0.009
CTL细胞（%）	25.052（22.496，27.608）	25.109（22.339，27.879）	−0.052	0.958
$CD8^+$T细胞计数（个/μL）	430（376，465）	500（463，627）	−2.142	0.032
$CD4^+/CD8^+$（%）	4.310（1.544，7.076）	1.143（0.234，2.052）	−0.993	0.321
$CD4^-/CD8^-$（%）	3.357（2.596，4.118）	3.213（2.617，3.809）	−0.236	0.813
CD4/CD8比值	2.165 ± 1.107	2.090 ± 1.045	−0.155	0.877
B细胞（%）	14.370（12.360，16.000）	13.080（11.814，14.914）	−0.427	0.669
$CD19^+$B细胞计数（个/μL）	248（244，326）	275（260，355）	−0.706	0.480
NK细胞（%）	11.900（10.789，14.947）	15.400（13.604，18.676）	−1.949	0.510
$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞计数（个/μL）	243（196，290）	302（289，413）	−3.123	0.002



A. 淋巴细胞占比的小提琴图　B. 淋巴细胞计数的小提琴图　C. $CD3^+$T细胞计数的小提琴图

D. $CD4^+$T细胞计数的小提琴图　E. $CD8^+$T细胞计数的小提琴图　F. $CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞计数的小提琴图

注：a，与轻度AIS组比较，P<0.001；b，与轻度AIS组比较，P<0.01；c，与轻度AIS组比较，P<0.05

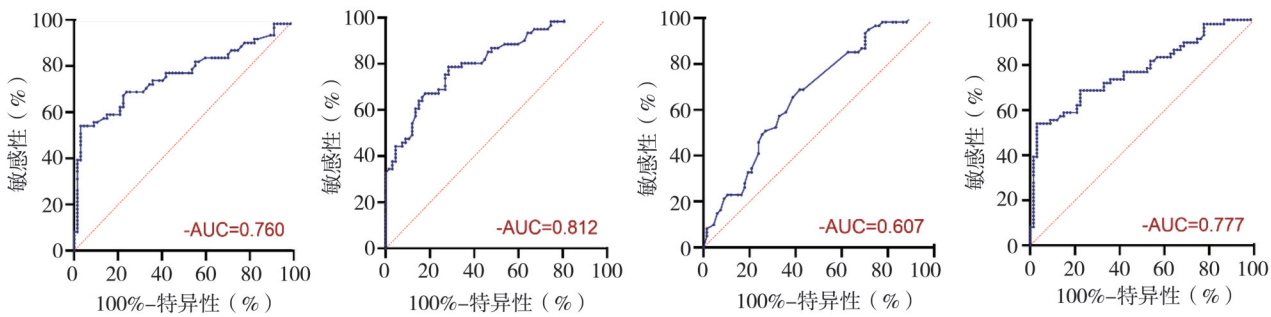
图1　不同AIS严重程度组间淋巴细胞亚群分布的小提琴图

表3 中重度AIS患者危险因素logistic回归分析

因素	β	Wald	OR(95%CI)	P
生化指标				
甘油三酯(mmol/L)	−0.239	0.214	0.788(0.286,2.166)	0.644
总胆固醇(mmol/L)	1.799	0.359	6.045(0.017,2 180.911)	0.549
HDL(mmol/L)	−4.009	1.400	0.018(0.001,13.902)	0.237
LDL(mmol/L)	−0.872	0.051	0.418(0.779,783.644)	0.821
LDL/HDL	0.658	0.027	1.932(0.001,5 241.539)	0.870
TCHO/HDL	−0.872	0.070	0.418(0.001,265.387)	0.791
血小板(×10^9个/L)	0.035	8.445	1.035(1.011,1.060)	0.004
CRP(mg/L)	0.701	24.406	2.016(1.526,2.662)	<0.001
MLR	9.337	2.554	670.725(0.121,1 068.145)	0.110
NLR	0.950	4.687	2.585(1.094,6.107)	0.030
PLR	0.007	1.563	1.007(0.996,1.018)	0.211
SII(×10^9个/L)	−0.001	1.636	0.999(0.997,1.001)	0.180
细胞类型				
淋巴细胞(%)	0.156	21.728	1.169(1.095,1.249)	<0.001
淋巴细胞计数(个/μL)	0.008	17.000	1.008(1.004,1.012)	<0.001
T细胞(%)	−0.031	0.279	0.970(0.865,1.087)	0.597
$CD3^+$T细胞计数(个/μL)	0.003	0.075	1.003(0.984,1.022)	0.784
Th细胞(%)	−0.022	0.118	0.978(0.864,1.108)	0.731
$CD4^+$T细胞计数(个/μL)	−0.003	0.111	0.997(0.979,1.015)	0.739
CTL细胞(%)	−0.009	0.023	0.991(0.878,1.117)	0.879
$CD8^+$T细胞计数(个/μL)	−0.007	0.455	0.993(0.973,1.014)	0.500
$CD4^+/CD8^+$(%)	−0.138	0.929	0.871(0.657,1.154)	0.335
$CD4^-/CD8^-$(%)	−0.112	1.004	0.894(0.718,1.113)	0.316
CD4/CD8比值	−1.246	1.737	0.288(0.045,1.835)	0.188
B细胞(%)	−0.082	0.590	0.921(0.746,1.137)	0.442
$CD19^+$B细胞计数(个/μL)	−0.006	5.556	0.994(0.989,0.999)	0.018
NK细胞(%)	−0.200	0.036	0.980(0.797,1.206)	0.850
$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞计数(个/μL)	−0.002	1.330	0.998(0.994,1.002)	0.249

表4 NLR、CRP、血小板以及总淋巴细胞占比预测中重度AIS的比较

项目	AUC(95%CI)	Cut-off	P	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数
NLR	0.760(0.673,0.847)	3.390	<0.001	54.100	97.010	0.511
血小板(×10^9个/L)	0.607(0.578,0.763)	212.000	0.040	68.850	58.210	0.271
CRP(mg/L)	0.812(0.739,0.885)	8.255	<0.001	78.690	71.640	0.503
淋巴细胞(%)	0.777(0.696,0.859)	32.750	<0.001	98.510	26.360	0.249



A. NLR预测中重度AIS的ROC曲线　B. CRP预测中重度AIS的ROC曲线　C. 血小板预测中重度AIS的ROC曲线　D. 淋巴细胞（%）预测中重度AIS的ROC曲线

图2 NLR、CRP、血小板以及总淋巴细胞占比预测中重度AIS的ROC曲线

3 讨 论

本研究结果提示，相比于轻度AIS组，中重度AIS组有明显较高的高脂血症的患病率，其中LDL/HDL与TCHO/HDL比值较轻度AIS组较高，且外周血炎症指标CRP、血小板、MLR、NLR较轻度AIS组较高。同时，本研究也观察到在AIS患者中，外周血总淋巴细胞占比及数量、CD3 T细胞数量、CD4 T细胞占比及数量、CD8 T细胞数量以及$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞数量在中重度AIS组患者中显著高于轻度AIS组。提示血脂指标LDL/HDL与TCHO/HDL比值，外周血炎症指标CRP、血小板、MLR、NLR以及外周血淋巴细胞（包括CD4 T细胞、CD8 T细胞以及$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞）可在一定程度上反应AIS患者严重程度。进一步对整体数据进行二元logistic回归分析发现，外周血炎症指标CRP、NLR以及外周血总淋巴细胞占比是中重度AIS的独立危险因素。因此，CRP、NLR以及外周血总淋巴细胞占比可能作为AIS严重程度的敏感预测指标。

研究表明，脂质代谢紊乱是AIS发生的重要诱因之一，且TG、TCHO、LDL、HDL常作为AIS严重程度的评价指标。研究表明，重度AIS组TCHO，TG，LDL水平明显高于轻度AIS组[22]，然而本研究中，TG、TCHO、LDL、HDL在轻、中重度AIS 2组之间没有差异，这可能是临床样本量过少的原因，未来需加大样本量再进一步研究。但是，血脂中LDL/HDL与TCHO/HDL比值在中重度AIS组较高，表明血脂中LDL/HDL与TCHO/HDL比值升高与AIS患者严重程度呈正相关。

AIS的发病机制涉及很多复杂的过程，包括氧化应激、神经细胞死亡、兴奋性氨基酸毒性等[23-24]。其中，炎症反应是影响AIS发生发展和预后的关键重要环节[25-26]。AIS发生后，受损的神经细胞以及受损周围的固有免疫细胞会产生大量炎症细胞因子、趋化因子、活性氧（reactive oxygen species，ROS）等多种细胞毒性分子，介导其他固有免疫细胞活化和外周免疫细胞浸润，促进血脑屏障破坏和炎症级联反应，进一步加重神经元损伤[27]。AIS后，外周血中性粒细胞是反应最早的免疫细胞，并且其可以穿过血脑屏障进入缺血脑组织。中性粒细胞到达缺血区域后，会释放ROS和细胞外基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）以及炎症细胞因子、进一步加重血脑屏障破坏和脑组织损伤[28-29]。单核细胞作为MMP-9的来源，可浸润至缺血区域加重脑损伤[30]。在脑缺血后，血小板的过度激活和聚集可以介导血管内血栓的形成，加强获得性免疫细胞的作用，进一步引起血管内皮损伤、炎症细胞因子的表达，进而导致血管损伤[31-33]。

在AIS早期，AIS患者外周血淋巴细胞亚群在AIS发生发展和预后的作用仍存在争议。有研究表明，T淋巴细胞被认为是AIS后主要的脑保护免疫调节剂[34]。然而，CD8 T细胞在AIS中可以通过释放IL-16、干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）等细胞毒性分子以及颗粒酶和穿孔素等细胞毒性蛋白进一步损伤脑组织[35]。CD4 T细胞在AIS的炎症风暴中具有双重作用，CD4 T细胞可以分为辅助T细胞（helper T cell，Th）和调节性T细胞（regulatory cells，Tregs），而Th又可以分为Th1和Th2，Th1可分泌促炎细胞因子促进脑损伤，Th2可分泌抗炎因子保护脑损伤[35]。研究报道，Tregs早期会加重缺血脑损伤，晚期会促进神经功能恢复[36]。在本研究中，中重度AIS患者的CD4 T细胞、CD8 T细胞以及$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞增加，这提示这些细胞可能是AIS脑损伤加重的免疫机制。

很多研究表明，外周血复合炎症指标（CRP、MLR、NLR、PLR、SII）与AIS患者的预后密切相关[37-38]。然而，对于外周血复合炎症指标与AIS严重程度的研究较为缺乏[39]。本研究发现，相比于轻度AIS组，中重度AIS组的CRP、MLR、NLR明显升高，这一结果与既往研究结果[40]一致。提示CRP、MLR、NLR可能与AIS的严重程度有一定关系。进一步分析结果显示CRP以及NLR是中重度AIS的危险因素。但MLR的差异无统计学意义，这可能是临床样本量过少的原因，未来需加大样本量再进一步研究。同时对CRP、NLR以及淋巴细胞占比进行了ROC分析，结果发现CRP、NLR以及淋巴细胞占比可作为中重度AIS发生的独立预测因子，AUC均大于0.7，具有较高的诊断价值。总之，外周血复合炎症指标CRP、NLR和外周血淋巴细胞占比和数量，可以很好地反映AIS后机体的免疫炎症反应状态。

本研究为单中心、小样本的研究分析，存在一定的局限性，样本的代表性不足，未来须开展多中心、大样本、随访研究验证。在AIS分组上也存在局限性，急性脑梗死后体内发生的炎症反应受多种因素影响，包括病灶大小、部位、神经功能缺损严重程度等[41-44]，其中NIHSS评分（神经功能缺损严重程度）与脑梗死的部位有关，与脑梗死的面积无明显相关性[45]，理论上讲脑梗死面积越大，炎症反应越严

重，可能按脑梗死体积分组更合理。此外，TOAST分型与炎症指标有一定的相关性，有研究表明，大动脉粥样硬化型患者血清中的炎性因子[白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）、白细胞介素-33（interleukin-33，IL-33）]和同型半胱氨酸与其他类型相比，明显增高[46]，因此可以将入组人群进一步限定来减少更多的偏倚。

综上所述，外周血复合炎症指标CRP、NLR、MLR以及外周血淋巴细胞占比和数量（包括CD4 T细胞、CD8 T细胞以及$CD3^-/CD16^+/CD56^+$NK细胞）与AIS的严重程度密切相关，血清中CRP、NLR和淋巴细胞占比水平越高，AIS的严重程度危险性越大，提示调控免疫反应的神经保护疗法可能是一种阻止AIS进展加重的有效方法。总之，本研究探索外周血炎症指标以及淋巴细胞亚群数量和占比与不同损伤程度的AIS之间的关系，从而为AIS损伤程度的早期评估和干预提供新的思路。

参 考 文 献

[1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics: an update on the 2019 report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(5): 415-450.

[2] 2019 Stroke Collaborators GBD. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820.

[3] Tu WJ, Wang LD, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33.

[4] 唐春花，张莉莉. 急性缺血性卒中急性期药物治疗进展[J]. 重庆医科大学学报，2024，49(5)：508-514.
Tang CH, Zhang LL. Advances in pharmacotherapy for the acute stage of acute ischemic stroke[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(5): 508-514.

[5] Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 215.

[6] He QY, Wang YQ, Fang C, et al. Advancing stroke therapy: a deep dive into early phase of ischemic stroke and recanalization[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14634.

[7] Wang HQ, Zhang SY, Xie LL, et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110332.

[8] Gong ZY, Guo J, Liu B, et al. Mechanisms of immune response and cell death in ischemic stroke and their regulation by natural compounds[J]. Front Immunol, 2024, 14: 1287857.

[9] Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 2777-2788.

[10] Pan YH, Liu ZY, Tu RX, et al. The value of the CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in acute ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2025, 15: 13672.

[11] 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.

[12] Ma J, Guo WT, Xu JL, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with outcomes in stroke patients achieving successful recanalization by endovascular thrombectomy[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1039060.

[13] Cheng WK, Bu XC, Xu CH, et al. Higher systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index levels are associated with stroke prevalence in the asthmatic population: a cross-sectional analysis of the NHANES 1999-2018[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1191130.

[14] 张子路，秦合伟. 铜死亡与动脉粥样硬化的关系及其靶向治疗的研究进展[J]. 中山大学学报（医学科学版），2025，46(4)：558-567.
Zhang ZL, Qin HW. Research Progress on Relationship between Cuproptosis and Atherosclerosis and its Targeted Therapy[J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2025, 46(4): 558-567.

[15] 赵锦洋，王继军. 精神分裂症认知功能缺陷N-甲基-D-天冬氨酸受体假说及干预药物研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志，2025，51(9)：558-564.
Zhao JY, Wang JJ. Research progress on N-methyl-D-aspartic acid receptor hypothesis of schizophrenia and intervention drugs[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2025, 51(9): 558-564.

[17] Zhou X, Xue S, Si XK, et al. Impact of peripheral lymphocyte subsets on prognosis for patients after acute ischemic stroke: a potential disease prediction model approach[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(8): e70023.

[18] 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J]. 中华神经科杂志，2024，57(6)：523-559.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. Chinese Journal of Neurology, 2024, 57(6): 523-559.

[19] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.

[20] Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 22(5/6): 389-395.

[21] 鲁淑谨，房效莉，肖成华. PAF-1、PCT、Lp-PLA2血清水平变化与AIS患者NIHSS评分的相关性及临床意义[J]. 系统医学，2022，7(22)：31-34，44.
Lu SJ, Fang XL, Xiao CH. Correlation and clinical significance of changes in serum levels of PAF-1, PCT and lp-PLA2 with NIHSS score in AIS patients[J]. Syst Med, 2022, 7(22): 31-34, 44.

[22] 张晓云，汪东剑，邓文松，等. 脑梗塞患者血清 hs-CRP、TNF-α、血脂水平的变化及其临床意义[J]. 现代生物医学进展，2012，12(33)：6552-6554.
Zhang XY，Wang DJ，Deng WS，et al. The change and clinical significance of serum levels of Hs-CRP，TNF-α and blood lipids in patients with cerebral infarction[J]. Prog Mod Biomed，2012，12(33)：6552-6554.
[23] Chen HS，He YC，Chen S，et al. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke：Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology[J]. Pharmacol Res，2020，158：104877.
[24] Salaudeen MA，Bello N，Danraka RN，et al. Understanding the pathophysiology of ischemic stroke：the basis of current therapies and opportunity for new ones[J]. Biomolecules，2024，14(3)：305.
[25] Shi KB，Tian DC，Li ZG，et al. Global brain inflammation in stroke[J]. Lancet Neurol，2019，18(11)：1058-1066.
[26] Sun KW，Li HW，Dong Y，et al. The use of identified hypoxia-related genes to generate models for predicting the prognosis of cerebral ischemia-reperfusion injury and developing treatment strategies[J]. Mol Neurobiol，2025，62(3)：3098-3124.
[27] Yang KL，Zeng LT，Ge AQ，et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury[J]. Front Immunol，2022，13：930171.
[28] Orellana-Urzúa S，Rojas I，Líbano L，et al. Pathophysiology of ischemic stroke：role of oxidative stress[J]. Curr Pharm Des，2020，26(34)：4246-4260.
[29] Park JH，Shin MJ，Youn GS，et al. PEP-1-PIN1 promotes hippocampal neuronal cell survival by inhibiting cellular ROS and MAPK phosphorylation[J]. Biomedicines，2024，12(10)：2352.
[30] Yamamoto Y，Osanai T，Nishizaki F，et al. Matrix metalloprotein-9 activation under cell-to-cell interaction between endothelial cells and monocytes：possible role of hypoxia and tumor necrosis factor-α[J]. Heart Vessels，2012，27(6)：624-633.
[31] Grüner S，Prostredna M，Schulte V，et al. Multiple integrin-ligand interactions synergize in shear-resistant platelet adhesion at sites of arterial injury *in vivo*[J]. Blood，2003，102(12)：4021-4027.
[32] De Meyer SF，Denorme F，Langhauser F，et al. Thromboinflammation in stroke brain damage[J]. Stroke，2016，47(4)：1165-1172.
[33] Wu JS，Lõhelaid H，Shih CC，et al. Targeting Rap1b signaling cascades with CDNF：mitigating platelet activation，plasma oxylipins and reperfusion injury in stroke[J]. Mol Ther，2024，32(11)：4021-4044.
[34] Kim J，Song TJ，Park JH，et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction[J]. Atherosclerosis，2012，222(2)：464-467.
[35] 林文剑，刘学源，谈 艳. 外周血中复合炎性指标与急性缺血性脑卒中病理及预后的研究进展[J]. 同济大学学报，2024，45(5)：759-767.
Lin WJ，Liu XY，Tan Y. Association of composite inflammatory markers in peripheral blood with pathology and prognosis of acute ischemic stroke[J]. Journal of Tongji University，2024，45(5)：759-767.
[36] Wang JX，Xie LK，Yang CQ，et al. Activated regulatory T cell regulates neural stem cell proliferation in the subventricular zone of normal and ischemic mouse brain through interleukin 10[J]. Front Cell Neurosci，2015，9：361.
[37] Zhang YX，Shen ZY，Jia YC，et al. The association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio，platelet-to-lymphocyte ratio，lymphocyte-to-monocyte ratio and systemic inflammation response index with short-term functional outcome in patients with acute ischemic stroke[J]. J Inflamm Res，2023，16：3619-3630.
[38] Chu M，Luo YH，Wang DS，et al. Systemic inflammation response index predicts 3-month outcome in patients with mild acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis[J]. Front Neurol，2023，14：1095668.
[39] 王丽君，张 萍，呼延梅华，等. 外周血炎症标志物与急性缺血性脑卒中的关系[J]. 海军军医大学学报，2024，45(2)：174-180.
Wang LJ，Zhang P，Huyan MH，et al. Relationships between peripheral blood inflammatory markers and acute ischemic stroke[J]. Academic Journal of Naval Medical University，2024，45(2)：174-180.
[40] 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.
[41] Chamorro Á，Meisel A，Planas AM，et al. The immunology of acute stroke[J]. Nat Rev Neurol，2012，8(7)：401-410.
[42] Oppenheimer SM，Gelb A，Girvin JP，et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation[J]. Neurology，1992，42(9)：1727-1732.
[43] Whiteley W，Jackson C，Lewis S，et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke：a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6[J]. PLoS Med，2009，6(9)：e1000145.
[44] 梁菲菲，孙子慧，包 曼. 急性脑梗死部位、体积与临床预后的关系[J]. 河北医药，2024，46(3)：384-387.
Liang FF，Sun ZH，Bao M. Correlation of the site and volume of acute cerebral infarction with the clinical outcome[J]. Hebei Med J，2024，46(3)：384-387.
[45] 罗长国，周 扬，于 足. MRI 人工智能脑分割软件测量脑梗死患者脑区体积与 NIHSS 评分的相关分析[J]. 医学影像学杂志，2024，34(6)：5-8.
Luo CG，Zhou Y，Yu Z. Correlation between brain area volume measured by magnetic resonance artificial intelligence brain segmentation software and NIHSS score in patients with cerebral infarction[J]. J Med Imag，2024，34(6)：5-8.
[46] 胡晓菡，夏艳艳，陈雨欣. 不同分型脑梗死患者血清炎症细胞因子水平变化及临床意义[J]. 兰州大学学报(医学版)，2021，47(2)：33-38.
Hu XH，Xia YY，Chen YX. Serological levels of cytokines levels in patients of different types of cerebral infarction and its clinical significance[J]. Journal of Lanzhou University(Medical Sciences)，2021，47(2)：33-38.

（收稿：2025-04-01；修回：2025-04-28；录用：2025-05-27）
（责任编辑：曾 玲）
本文引用格式：
黎钇杉，李怡心，彭 莉，等. 外周血炎症相关指标与急性缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度的关系[J]. 重庆医科大学学报，2025,50(11)：1472-1479.