

MHR、GPR、CHR对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性研究

杨宏宇¹, 刘宗超^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月9日; 录用日期: 2024年6月1日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

目的: 探讨单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、 γ -谷氨酰基转移酶与血小板比值(GPR)、C反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值(CHR)与急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓后早期神经功能恶化(END)的相关性。方法: 回顾性收集纳入2021年1月至2023年9月在青岛大学附属医院接受静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者为研究对象, 根据END定义为入院后7天内任意一次美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较基线增加 ≥ 2 分或运动项目评分较基线增加 ≥ 1 分, 将患者分为END亚组及非END亚组。比较END组与非END组基线临床资料的差异, 根据入院NIHSS评分对神经功能损伤严重程度划分, 分为轻度卒中组、中度卒中组和重度卒中组, 比较三组间MHR、GPR、CHR水平差异, 最后通过ROC曲线分析MHR、GPR和CHR对END的预测价值并将三个指标联合进行预测。结论: 1) 入院时MHR、GPR、CHR值对急性缺血性卒中静脉溶栓患者发生早期神经功能恶化具有一定的预测价值。2) MHR、GPR、CHR水平越高, 提示神经功能缺损越严重。

关键词

缺血性脑卒中, 高密度脂蛋白胆固醇, 血小板, γ -谷氨酰基转移酶, 早期神经功能恶化

The Correlation Study of MHR, GPR and CHR on Early Neurological Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke after Intravenous Thrombolysis

Hongyu Yang¹, Zongchao Liu^{2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 杨宏宇, 刘宗超. MHR、GPR、CHR 对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 121-135. DOI: 10.12677/acm.2024.1461754

Abstract

Objective: This study aims to investigate the correlation between the monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), gamma-glutamyl transferase to platelet ratio (GPR), and C-reactive protein to high-density lipoprotein cholesterol ratio (CHR) with early neurological deterioration (END) in patients with acute ischemic stroke (AIS) following intravenous thrombolysis. **Methods:** A retrospective cohort of patients with AIS who received intravenous thrombolysis at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2021 to September 2023 was analyzed. Patients were classified into END and non-END subgroups based on the occurrence of END, defined as an increase in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score by ≥ 2 points or an increase in motor score by ≥ 1 point within 7 days post-admission. Baseline clinical characteristics of the END and non-END groups were compared. Patients were further stratified into mild, moderate, and severe stroke groups based on initial NIHSS scores to compare the levels of MHR, GPR, and CHR among these groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of MHR, GPR, and CHR for END, and the combined predictive value of these three indicators was assessed. **Conclusion:** 1) The MHR, GPR, and CHR values at admission have predictive value for early neurological deterioration in AIS patients undergoing intravenous thrombolysis. 2) Higher levels of MHR, GPR, and CHR indicate more severe neurological impairment.

Keywords

Ischemic Stroke, High-Density Lipoprotein Cholesterol, Platelets, γ -Glutamyl Transferase, Early Neurological Deterioration

Copyright © 2024 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

脑卒中具有高发病率、高致残率、高死亡率等特点,在40岁及以上的人群中,缺血性卒中约占所有卒中类型的86.8% [1],给家庭和社会带来巨大负担。经过多年的研究,虽然对其病理生理的认知有所进展,但是有效治疗手段仍有限,其中静脉注射阿替普酶溶栓治疗是世界范围内公认的恢复脑血流灌注极为重要的措施之一[2],可以使约33%的患者症状明显改善。然而,溶栓也是有局限性的,即使是成功再通,脑血流灌注恢复,脑梗死的体积也可能继续增大[3],临床症状继续加重,称为缺血性早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)。因此,如何在AIS (Acute ischemic stroke)早期预测卒中的严重程度,尽早实施干预,改善预后、促进神经功能恢复成为目前研究的热点。

END发生的相关因素种类繁多,近年来关于糖尿病、外周血压变异性、炎症反应、侧支循环、兴奋性氨基酸、恶性脑水肿等研究较多,其中尤以炎症反应最为热门[4]。炎症应答参与了动脉粥样硬化形成,与缺血性卒中的发生发展相联系,且与脑卒中发生后神经损伤密切相关[5],炎症相关介质如白细胞、C

反应蛋白等参与炎症反应, 加重脑损伤, 影响神经功能恢复。

AIS 发生时, 神经元缺血缺氧坏死, 释放氧自由基和细胞因子, 刺激炎症细胞活化、释放炎症因子, 引起炎症反应[6]。白细胞有多种亚型, 每种亚型在炎症反应及脑梗死发生发展过程中的作用各不相同[7]。有研究表明, 白细胞计数是缺血性卒中后神经功能损伤及 30 天死亡的独立危险因素之一[8]。

其中单核细胞参与卒中后免疫应答过程。单核细胞活化, 释放炎症介质, 如细胞因子和趋化因子等, 引起神经炎症级联反应[9], 导致神经元损伤; 同时也会损伤血管内皮细胞, 导致血管内皮通透性增加, 使得血管更容易发生血栓形成和微血管痉挛, 进一步加重脑组织的缺血缺氧。

与单核细胞作用相反, 既往研究发现, 高密度脂蛋白有抗动脉粥样硬化和减轻炎症应答的特性[10]。HDL 可以通过促进逆向胆固醇转运, 从动脉壁和外周组织中回收过剩的胆固醇, 并将其运输至肝脏进行代谢和排泄, 从而减少胆固醇在动脉壁的沉积, 保护内皮细胞完整性, 发挥抗动脉粥样硬化的作用[11]; 还可以通过减少炎症介质的释放, 降低单核细胞的粘附能力, 并抑制单核细胞向巨噬细胞分化, 并抑制 LDL 氧化成 ox-LDL, 从而抑制炎症反应[12]。临床上可通过检测 HDL-C 反映高密度脂蛋白的水平。HDL-C 是评估心脑血管疾病危险因素的重要指标。单核细胞和高密度脂蛋白在动脉粥样硬化进程中作用相反, 因此, 单核细胞计数和高密度脂蛋白水平在一定程度上反映了体内致炎因素/抗炎因素的平衡, 由此派生了新的指标, 单核细胞与高密度脂蛋白比值, 即 MHR。MHR (Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio) 作为一种新的炎症标志物, 已被证实其水平升高与心血管事件的发生和预后密切相关[13], 最新的研究表明, MHR 升高是缺血性脑卒中患者 30 天死亡的独立危险因素之一[14]。

γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)在代谢谷胱甘肽和半胱氨酸的途径中起着重要的作用。GGT 能分解抗氧化剂谷胱甘肽, 导致活性氧的产生, GGT 水平升高时, 谷胱甘肽被分解, 活性氧增多, 导致神经细胞发生过氧化损伤, 并促进斑块的形成[15], 因此, GGT 则被认为是体内炎症和氧化应激的血清学标志物[16]。血小板对维持血管壁完整性有重要作用, 也是早期血栓形成的主要功能单位。血管内皮细胞出现损伤时, 血管平滑肌收缩, 暴露内皮下胶原组织, 激活血小板并释放包括胶原蛋白、层黏连蛋白等物质, 吸引血液循环中的血小板粘附、聚集到受损的区域维持血管壁完整性。Lemoine 等[17]人在 2016 年开发出 γ -谷氨酰基转移酶与血小板比值(γ -glutamyl transferase to platelet ratio, GPR), 截至目前多用于肝炎、肝硬化、肝癌和代谢综合征的诊断和治疗中。研究发现, 高 GGT 水平与心血管疾病风险存在正相关关系[18], GPR 可作为冠心病患者介入治疗预后的独立预测因子, GPR 水平升高与心血管疾病死亡率增加有关[19] [20]。

C 反应蛋白是临床实践中应用广泛的炎症标志物, 除评估感染外, 血清或血浆中 CRP 浓度升高与动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血性脑卒中等其他动脉疾病的长期风险具有相关性[21]。研究发现, C 反应蛋白水平升高是心血管疾病的危险因素, 也可以参与动脉粥样硬化血栓形成过程[22]。C 反应蛋白与急性心肌梗死呈正相关, 也可以作为急性心肌梗死后心力衰竭的预测因子[23]。还可以预测心绞痛患者、急性冠脉综合征的患者复发心肌梗死甚至死亡的风险[24]。C 反应蛋白在临床上实用性高、可重复性好、成本低, 若与 HDL-C 结合, 其水平也能反应体内炎症反应的激活水平, 有研究发现, CHR (C-reactive protein to high-density lipoprotein cholesterol ratio) 可用于早期诊断糖尿病肾病[25]。另有研究表明, CHR 异常是冠脉搭桥术后桥内血栓形成的独立危险因素, 且术后不同时间 CHR 水平变化与心功能密切相关, 对桥内血栓形成具有一定预测价值[26]。

心脑血管疾病具有动脉粥样硬化、炎症反应及氧化应激等多种共同的发病机制, 但关于 MHR、GPR、CHR 与静脉溶栓患者发生 END 之间的相关性尚不明确。因此, 在此项研究中, 我们对 MHR、GPR、CHR 这三种指标与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生 END 的预测价值进行探讨, 旨在发现能预测卒中进展的有效生物标志物, 为缺血性卒中早期干预提供帮助。

2. 材料与方法

2.1. 材料

2.1.1. 研究

回顾性收集纳入 2021 年 1 月至 2023 年 9 月在青岛大学附属医院接受静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者为研究对象, 经过纳入、排除标准筛选, 最终入组 183 例, 研究获得医院医学伦理委员会批准。

2.1.2. 纳入标准

- 1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中相关诊断标准;
- 2) 年龄 > 18 岁;
- 3) 发病 72 小时内入院;
- 4) 经颅脑 CT 检查排除脑出血, 在时间窗内予以静脉注射阿替普酶溶栓治疗, 溶栓适应症、禁忌症、用药剂量等根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》执行。

2.1.3. 排除标准

- 1) 既往有脑卒中病史, 遗留有明显神经功能缺损者(mRS 评分 ≥ 2 分);
- 2) 在时间窗内溶栓后采取血管内治疗的患者;
- 3) 入院前有明确感染史;
- 4) 合并有其他系统疾病, 如血液疾病、肿瘤、免疫性疾病、癌症或严重肝肾疾病、其他神经系统病变及其他可能影响外周血细胞计数的疾病;
- 5) 基本的临床数据采集不完全, 无法对其进行统计学处理。

2.2. 临床资料收集

基线资料收集:

年龄、性别、既往史(糖尿病、高血压、房颤、吸烟史、饮酒史)、TOAST 分型(LAA、SAO、CE、其他类型)。入院基本资料: SBP (Systolic blood pressure, mmHg)、DBP (Diastolic blood pressure, mmHg)、NIHSS 评分、发病到溶栓时间(ONT 时间, min);

生化指标:

空腹血糖(mmol/L), HDL-C (mmol/L), LDL-C (mmol/L), 甘油三酯(mmol/L), 肌酐($\mu\text{mol/L}$), 尿素氮($\mu\text{mol/L}$), 同型半胱氨酸(mmol/L), γ -谷氨酰转移酶(GGT) (U/L), C 反应蛋白(mg/L);

血常规:

红细胞比容(%), 白细胞计数($10^9/\text{L}$), 中性粒细胞计数($10^9/\text{L}$), 淋巴细胞计数($10^9/\text{L}$), 单核细胞计数($10^9/\text{L}$), 血小板计数($10^9/\text{L}$), 血小板压积(%);

血凝常规:

凝血酶原时间(S), 活化部分凝血活酶时间(S), D-二聚体(ng/mL), 纤维蛋白原(g/L), 国际标准化比(INR) (%)。

2.3. 方法

2.3.1. 样本收集

使用标准化表格收集有关人口学特征(年龄、性别)、既往史(糖尿病、高血压、房颤、吸烟史、饮酒史)、入院时基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、收缩压、舒张压、发病到溶栓时间(ONT 时间)、TOAST 分型[27]、实验室数据。所有静脉血样均在溶栓治疗后 48 小时内采集。

2.3.2. 计算比值指标

根据 $MHR = \text{Mono}/\text{HDL}$ 、 $GPR = \text{GGT}/\text{PLT}$ 、 $CHR = \text{CRP}/\text{HDL}$ 计算得到 MHR、GPR 和 CHR 值。

2.3.3. 研究分组

END 定义:

根据入院后 7 天内任意一次 NIHSS 评分较基线增加 ≥ 2 分或运动项目 NIHSS 评分较基线增加 ≥ 1 分, 将所有患者分为 END 亚组及非 END 亚组。

AIS 神经功能缺损程度:

患者入院时神经功能缺损程度由美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评定, 依据 NIHSS 评分结果分为轻度卒中组(<5 分)共 101 例、中度卒中组(5 分~15 分)共 61 例、重度卒中组(>15 分)共 21 例。

2.4. 统计学分析

本研究所有的统计分析均使用 SPSS 26.0 版进行。对计量资料使用柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫(K-S)检验, 筛选出符合正态分布的计量资料, 对具有正态分布且方差齐的计量资料采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 t 检验进行组间对比, 以四分位数间距[M(P25, P75)]表达非正态分布的计量资料, 并以 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料用率(%)表示, 采用卡方检验(χ^2), 如果理论频数小于 5, 频率大于 20%, 则使用 Fisher 精确检验。根据 NIHSS 评分表将 AIS 严重程度分层后使用独立样本非参数检验进行组间比较, 分析 AIS 严重程度的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 检验指标的预测效能。约登指数计算为灵敏度 + 特异性 - 1。所有结果以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 结果

3.1. END 组与非 END 组基线数据比较

本研究共纳入 AIS 患者 183 例, 平均年龄 66 岁, 男性占比 53%, 女性占比 47%。END 组共 48 例, 占比 26.2%, 非 END 组 135 例, 占比 73.8%。与非 END 组相比, 合并有糖尿病、高血压的男性患者患 END 的风险更高, 入院时 NIHSS 评分越低的患者发生 END 的风险较低, END 组白细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、血小板压积、C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体、纤维蛋白原的水平较高, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义(见表 1)。

Table 1. Comparison of baseline data and clinical characteristics between END group patients and non END group patients ($\bar{x} \pm s$)

表 1. END 组患者与非 END 组患者的基线资料与临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

	END 组 n = 48	非 END 组 n = 135	P 值
年龄, (岁)	70.23 $\pm$ 8.85	65.18 $\pm$ 10.79	0.004
性别(男性), n (%)	26 (54.2)	89 (65.9)	0.005
既往史, n (%)			
糖尿病	20 (41.7)	30 (22.2)	0.010
高血压	33 (68.8)	49 (36.3)	<0.001
房颤	11 (22.9)	19 (14.1)	0.156
吸烟史	13 (27.1)	49 (36.3)	0.248
饮酒史	9 (18.8)	47 (34.8)	0.139

续表

入院基本资料			
SBP, mmHg	153.46 ± 19.67	149.96 ± 22.60	0.342
DBP, mmHg	85.38 ± 15.71	82.09 ± 13.41	0.165
NIHSS 评分(M, IQR)	5 (3, 9)	4 (2, 8)	0.047
ONT 时间, min	125.83 ± 65.39	137.81 ± 63.36	0.266
空腹血糖, mmol/L	7.01 ± 2.28	7.04 ± 1.94	0.936
HDL-C, mmol/L	1.16 ± 0.32	1.24 ± 0.35	0.174
LDL-C, mmol/L	2.92 ± 0.99	2.87 ± 1.02	0.748
TG, mmol/L	1.67 ± 1.09	1.62 ± 0.91	0.769
肌酐, umol/L	63.92 ± 17.17	60.53 ± 15.94	0.219
尿素氮, umol/L	6.34 ± 2.73	6.18 ± 3.13	0.757
HCY, mmol/L	15.32 ± 6.36	14.76 ± 6.19	0.590
γ-谷氨酰转移酶(GGT) U/L	72.90 ± 24.35	53.16 ± 18.95	0.578
红细胞比容(%)	40.29 ± 3.79	41.50 ± 5.64	0.103
白细胞, 10 ⁹ /L	9.61 ± 2.37	8.62 ± 2.43	0.017
中性粒细胞, 10 ⁹ /L	5.86 ± 2.08	5.60 ± 2.05	0.466
淋巴细胞, 10 ⁹ /L	1.57 ± 0.60	2.07 ± 1.19	<0.001
单核细胞, 10 ⁹ /L	0.49 ± 0.22	0.41 ± 0.15	<0.001
血小板, 10 ⁹ /L	199.28 ± 62.76	186.00 ± 56.61	<0.001
血小板压积(%)	19.79 ± 4.17	27.24 ± 7.82	<0.001
C 反应蛋白(CRP) mg/L	13.69 ± 9.28	5.75 ± 3.02	<0.001
凝血酶原时间, s	13.00 ± 0.61	11.79 ± 1.63	0.328
活化部分凝血活酶时间, s	33.50 ± 4.95	33.16 ± 5.54	0.703
D-二聚体, ng/ml (M, IQR)	375 (292.5~460)	320 (240~380)	0.003
纤维蛋白原, g/L	3.5 ± 1.18	2.73 ± 0.96	<0.001
国际标准化比(INR), (%)	1.03 ± 0.12	1.02 ± 0.17	0.595

注: SBP, 收缩期血压; DBP, 舒张期血压; NIHSS, 美国国家卫生研究院卒中量表; ONT, 发病至治疗时间; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; TG, 甘油三酯; HCY, 同型半胱氨酸; CRP, C 反应蛋白; P < 0.05 认为有相关性。

3.2. END 组与非 END 组间 MHR、GPR、CHR 数据比较

END 组 MHR、GPR、CHR 水平均显著高于非 END 组, 差异有统计学意义(P < 0.001), 见表 2。

Table 2. Comparison of MHR, GPR, and CHR between patients in the END group and non-END group (M, IQR)
表 2. END 组患者与非 END 组患者的 MHR、GPR、CHR 比较(M, IQR)

	END 组 n = 48	非 END 组 n = 135	P 值
MHR (M, IQR)	0.41 (0.30, 0.57)	0.31 (0.23, 0.43)	<0.001
GPR (M, IQR)	0.40 (0.29, 0.54)	0.25 (0.14, 0.32)	<0.001
CHR (M, IQR)	6.8 (3.65, 11.75)	4.59 (2.91, 7.68)	<0.001

注: MHR: 单核细胞计数和高密度脂蛋白胆固醇的比值; GPR: γ -谷氨酰基转移酶与血小板比值; CHR: C 反应蛋白与高密度脂蛋白比值。P < 0.05 认为有相关性。

3.3. 轻度卒中组, 中度卒中组, 重度卒中组三组间 MHR、GPR、CHR 水平的比较

三组间 MHR、GPR、CHR 水平比较, 差异均具有统计学意义(P < 0.05), 重度卒中组 MHR、GPR、CHR 水平大于轻度卒中组、中度卒中组(P < 0.05), 中度卒中组 MHR、GPR、CHR 水平大于轻度卒中组(P < 0.05), 见表 3。

Table 3. Comparison of MHR, CHR, and GPR levels among lightly stroke group, medium stroke group, and severe stroke group
表 3. 轻度卒中组, 中度卒中组, 重度卒中组三组间 MHR、CHR、GPR 水平的比较

	轻度卒中组 n = 101	中度卒中组 n = 61	重度卒中组 n = 21	P 值
MHR (M, IQR)	0.32 (0.25, 0.445)	0.32 (0.24, 0.52) ^a	0.35 (0.235, 0.48) ^{ab}	0.008
GPR (M, IQR)	0.26 (0.24, 0.28)	0.28 (0.25, 0.36) ^a	0.28 (0.25, 0.41) ^{ab}	0.003
CHR (M, IQR)	4.2 (3.175, 10.745)	5.11 (3.21, 8.31) ^a	5.17 (3.23, 9.02) ^{ab}	<0.001

注: 与轻度卒中组相比, ^aP < 0.05, 与中度卒中组相比, ^bP < 0.05。

3.4. MHR、GPR、CHR 对 END 的预测价值

由表 4 显示, MHR 预测 END 发生的截断值为 0.325 时具有最佳效能, AUC 为 0.635 (95%CI: 0.539~0.731, P < 0.05), 此时敏感度和特异度分别为 68.9%和 56.4%; GPR 预测是否发生 END 的最佳截断值为 0.291, 敏感度和特异度分别为 73.3%和 67.7%, AUC 为 0.727 (95%CI: 0.637~0.818, P < 0.05); CHR 预测 END 发生的截断值为 7.28 时具有最佳效能, AUC 为 0.741 (95%CI: 0.644~0.837, P < 0.05), 此时敏感度和特异度分别为 67.7%和 76.7%, AUC 为 0.741 (95%CI: 0.644~0.837, P < 0.05); 将三个指标进行联合, 联合预测 END 发生, AUC 为 0.843 (95%CI: 0.772~0.914, P < 0.05), 敏感度和特异度分别为 82.2%和 73.7%, 预测效能较三者单独检测均有提升。

Table 4. ROC curve analysis table for individual and combined detection of MHR, CHR, and GPR to predict the occurrence of END
表 4. MHR、CHR、GPR 单独检测和联合检测以预测 END 发生的 ROC 曲线分析表

	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	P 值	Cutoff
MHR	0.635	0.539, 0.731	68.9	56.4	0.003	0.325
GPR	0.727	0.637, 0.818	73.3	67.7	0.000	0.291
CHR	0.741	0.644, 0.837	67.7	76.7	0.000	7.28
MHR + GPR + CHR	0.843	0.772, 0.914	82.2	73.3	0.000	

4. 讨论

4.1. END 定义

在 AIS 中, END 的发生率约为 5%~40% [28], 这与 END 定义不同有关, END 发生与致残率、死亡率的增加直接相关[29]。根据 NIHSS 评分、纳入统计时间节点的不同, END 的定义有所不同。从神经功能损伤严重程度来看, 有些研究采用 NIHSS 评分增加 1~2 分定义 END, 并将运动障碍加重纳入诊断标准, 而有些研究将 END 定义为 NIHSS 增加 4 分; 从纳入统计的时间节点不同来看, 不同的研究中, END 被定义为发生在入院 24 小时内或是症状出现后的 3 天内或 1 周内[30]; 根据 END 的发病机制可分为缺血性 END 和出血性 END。一项对静脉溶栓患者的 Meta 分析[31]显示, 将 END 定义为入院 24 h 内任意 NIHSS 评分较基线增加 ≥ 4 分, END 的发生率为 11.0%, 按国家和洲际分类时, 其中亚洲人群为 15.9%, 发生率最高, 北美、欧洲地区人群分别为 11.8%和 7.6%; 对发作至治疗时间(ONT 时间)进行的亚组分析显示, $ONT \leq 120.0$ min、120.1~179.9 min、180.0~270.0 min 的患者溶栓治疗后 END 发生率分别为 5.4%、15.6%和 18.5%。要全面研究 END 的发生发展并提出干预方案, 首要任务在于精确的 END 定义, 以确保相关研究在共同标准下得以展开。目前大部分研究倾向于使用静脉溶栓后 24 h 内 NIHSS 评分较入院时增加 ≥ 4 分或死亡作为溶栓后 END 发生的定义[32]。本次研究采用入院后 7 天内任意一次 NIHSS 评分较基线增加 ≥ 2 分或运动项目 NIHSS 评分较基线增加 ≥ 1 分作为 END 的诊断标准, 所得 END 发生率为 26.2%, 高于既往研究水平, 可能与本次研究定义 END 时间为 7 天有关。

4.2. MHR 与缺血性 END

炎症反应参与了动脉粥样硬化、斑块破裂以及血栓形成等过程。脑缺血发生后, 单核细胞通过单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)被募集到内膜, 产生多种促炎因子, 包括白介素-1、肿瘤坏死因子等, 加重缺血脑组织损伤, 并且在巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和促炎症介质的作用下分化成巨噬细胞[33]。巨噬细胞通过受体介导的吞噬作用, 摄取 ox-LDL, 转化为泡沫细胞, 而形成脂质纹的泡沫细胞继续释放炎症因子, 如基质金属蛋白酶、组织因子和生长因子等, 使更多的单核细胞聚集, 形成恶性循环[34]; 此外, 基质金属蛋白酶活化会分解斑块纤维帽, 不稳定斑块更容易出现出血、破裂、脱落, 导致 END 发生。既往研究发现, 单核细胞在中性粒细胞浸润后 12 h 内开始进入缺血损伤区域, 往往在 3~7 天达到浸润高峰[35]。较高的单核细胞计数为首次卒中后预后不良的独立危险因素[36], 本次研究中 END 组与非 END 组单核细胞计数有差异, 也符合这一结论。

研究表明, 高密度脂蛋白有抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化等多种特性, 其抗动脉粥样硬化主要通过胆固醇逆转运途径减少不稳定斑块的形成[37]; 而抗炎则通过多种途径发挥作用。高密度脂蛋白可以抑制由 TNF- α 或 IL-1 激活而表达的血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1), 可以抑制内皮细胞被 C 反应蛋白激活而分泌的单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)和白细胞介素-8 (IL-8)的表达, 通过这种方式可以控制单核细胞的激活和增殖、分化; 它还抑制巨噬细胞的迁移和 LDL 分子的氧化[38], 在抗炎和抗氧化过程中发挥重要作用。

MHR 是单核细胞与 HDL 组合后提示机体内促炎和抗炎状态的一种新型复合预测因子, 最早 Kanbay 等[13]提出与慢性肾衰相关, 后被证明作为炎症指标, 可以预测心血管事件的发生[39]。MHR 可能是全身炎症和内皮细胞功能不良的有用替代指标。许多研究已经表明 MHR 作为疾病的预后标记物, 可参与疾病中的炎症反应、氧化应激。Liu 等[40]研究发现 MHR 升高是急性缺血性卒中后患者 30 天死亡率的独立预测因子。刘新萍等[41]研究发现, 神经功能缺损更重的患者 MHR 明显更高, 提示 MHR 可能与卒中严重程度及预后相关。

在本研究中, END 组 MHR 显著高于非 END 组, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 入院当天的 NIHSS 评分与 MHR 呈明显相关关系, 重度卒中患者 MHR 明显高于轻中度可能与重度神经功能缺损患者体内具有更强烈的炎症应答有关。MHR 预测是否发生 END 的最佳截断值为 0.325, 敏感度和特异度分别为 68.9% 和 56.4%, AUC 为 0.635 (95%CI: 0.539~0.731, $P < 0.05$), 提示 MHR 水平升高与静脉溶栓后发生 END 相关, 此研究结果与既往研究相一致。因此, MHR 作为新型炎症指标, 在预测静脉溶栓后是否发生 END 中有望成为新一代生物学标志物。

4.3. GPR 与 END

γ -谷氨酰基转移酶(GGT)是膜结合性糖蛋白, 主要存在于细胞膜和微粒体上, 血清 GGT 广泛分布于腹部实质脏器中, 如肝脏、肾脏、胰腺、脾脏等, 在肺脏、脑、血管内皮细胞等器官组织中也有分布。既往 GGT 在肝炎、肝硬化、肝癌及代谢综合征的诊断和治疗中均有应用[42]。GGT 在谷胱甘肽的代谢中起着重要作用, 通过将谷氨酰基转移, 维持细胞质中谷胱甘肽的水平, 间接调节半胱氨酸的储存和转运, 以维持细胞内氧化应激平衡。因此 GGT 水平升高被认为是炎症和氧化应激的标志[16] [43]。有研究表明, 血清 GGT 水平异常升高时, 可通过氧化应激反应的方式介导低密度脂蛋白的氧化修饰, 巨噬细胞在摄取氧化修饰的低密度脂蛋白后便会转变为泡沫细胞, 引起炎症反应, 促进纤维帽的形成, 并增强血小板聚集及血栓形成能力, 参与动脉粥样硬化的病理生理过程[44]。此外, 当 GGT 过高时, 机体氧化应激反应也更加强烈, 泡沫细胞生成量更多, 会释放大量炎性细胞因子导致内皮细胞功能障碍, 并激活免疫细胞来促进基质金属蛋白酶的表达, 导致斑块稳定性下降[45]。有研究显示, GGT 活性与心脏疾病风险之间存在正相关, 如心力衰竭、室性心律失常、房颤等, 最近的一项研究显示, 高 GGT 水平与房颤引起的心源性卒中的发生密切相关, 也有 Meta 分析显示, 高 GGT 水平与卒中风险增加呈正相关[18]。国外研究表明, 在排除多种危险因素间相互影响的作用后, 脑卒中患者血清 GGT 水平高于非卒中患者[46]。然而在本研究中, END 组与非 END 组间 GGT 水平未见明显差异($P > 0.05$), 可能与样本量偏少、未排除多种危险因素间相互影响相关, 可能需要增加样本量, 或是需要更大规模的前瞻性研究以证实。

PLT 能够与炎症细胞相互作用, 参与动脉粥样硬化产生及进展[47], 全身炎症反应会导致血管内皮破坏。相关研究也表明, 血小板会促进白细胞活化, 并与白细胞和中性粒细胞相互作用, 加剧炎症和血栓形成[48]。GPR 可以联合 GGT 与 PLT 的检测水平, 反应血栓炎症的进程。既往研究发现, 当 GPR 水平升高时, 提示机体血栓形成速率更快, 体积更大, 且机体氧化应激及炎症反应程度更严重, 可能会增加粥样斑块新生微血管, 降低纤维帽厚度, 增加斑块易损性[49], 使 END 发生概率增加。

GPR 作为一种新的炎症标志物, 既往在 AIS 中研究较少, 本次研究中发现 END 组与非 END 组患者血清 GGT 水平并无显著差异, 但当与 PLR 联合对比时显示出明显差异; 根据入院时 NIHSS 评分分组后, GPR 三组间差异有统计学意义(轻型 0.26 (0.24, 0.28), 中型 0.28 (0.25, 0.36), 重型 0.28 (0.25, 0.41), 两两比较均有 $P < 0.05$), 且两两比较差异均有统计学意义, 表明入院时 GPR 水平越高, 可能存在的神经功能缺损越严重。进一步行受试者工作曲线分析, GPR 预测 END 发生的截断值为 0.291 时具有最佳检验效能, 此时敏感度和特异度分别为 73.3% 和 67.7%, AUC 为 0.727 (95%CI: 0.637~0.818, $P < 0.05$), 作为两者联合的指标, 与单独检测 GGT 和 PLT 相比, GPR 可以更加综合的反映炎症反应与血栓形成在 AIS 后机体发生 END 中的情况。

4.4. CHR 与 END

C 反应蛋白是一种急性时相反应物, 来源于肝脏细胞, 由 5 个 23 KDa 的亚基组成, 应用范围广泛; 正常状态下, 人体血液中 CRP 水平能够长期保持较低且平稳的水平, 但在急性炎症反应刺激下, CRP 水

平可迅速升高, 最多可达数百倍[50], C 反应蛋白已被证明可以抑制一氧化氮的产生, 导致血管内皮功能障碍, 促进内皮细胞粘附分子的表达, 从而促进单核细胞聚集, 增加斑块不稳定性, 加速动脉粥样硬化进程[51], 并且可以介导多种动脉粥样硬化因子的活化与表达。研究表明, CRP 可刺激血管内皮细胞表达 VCAM-1 和 ICAM-1 增加, 并调节 MCP-1 的分泌[52]参与动脉粥样硬化过程。CRP 能促进单核-巨噬细胞的基质金属蛋白酶以及胶原酶的活性, 促进不稳定斑块的破裂[53]。研究发现, 高密度脂蛋白可通过抑制内皮细胞粘附分子的表达, 抑制单核细胞聚集, 从而起到抗炎作用[54]。CHR 可作为兼顾炎症反应和血脂水平的综合指标来反映体内促炎因素和抗炎因素的平衡性, 当抗炎和促炎失衡时, 炎症性血管疾病发生概率可能会增加。有研究显示, 血清 CRP 水平和 HDL-C 水平对急性缺血性卒中患者认知功能障碍与抑郁状态存在相关关系[55] [56]; CHR 比值异常是冠脉搭桥术后桥内血栓形成的独立危险因素, 对桥内血栓形成具有一定预测价值[26]。

目前对于 CHR 的研究主要局限于动脉粥样硬化和心血管疾病。本研究发现 END 组 CHR 显著高于非 END 组, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 且 CHR 比值越高, 其入院时神经功能缺损症状越严重。通过进一步绘制 ROC 曲线我们发现, CHR 预测急性脑梗死溶栓后患者发生 END 的最佳 AUC 值为 0.741, 其敏感度和特异度分别为 67.7%和 76.7%, 表明 C 反应蛋白/高密度脂蛋白胆固醇比值是可以用来预测 END 的联合指标。

4.5. 其他炎症反应标志物与 END

炎症反应在动脉粥样硬化的发生和发展、急性缺血性卒中、脑梗死急性期神经功能缺损恶化等过程中发挥着重要且多样的作用, 除了单核细胞和 C 反应蛋白, 中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等常见临床指标在炎症过程中也扮演重要角色。

中性粒细胞受缺血损伤影响被激活, 渗出至缺血脑组织, 释放氧自由基, 导致缺血组织的细胞坏死和凋亡[57]。在缺血性卒中早期(24 h 内), 中性粒细胞分泌金属蛋白酶-9 (MMP-9), 与血脑屏障的破坏、水肿及缺血性卒中后出血转化密切相关[58], 同时释放炎症因子、炎症趋化因子、粘附因子及不同的水解酶, 引起神经炎症级联反应, 从而导致 END 发生。此外, 中性粒细胞在缺血区域聚集, 受到血小板影响还会释放出 NET 网[59], NET 网又反过来活化血小板, 加速了血栓炎症的进程, 影响卒中功能恢复。许多研究表明, 中性粒细胞计数已成为 END 的独立危险因素之一。

淋巴细胞能反映机体的获得性免疫反应状态, 目前关于淋巴细胞在缺血性卒中后脑损伤中的作用仍有争论。多个研究证实, 部分淋巴细胞在脑缺血过程中发挥重要的脑保护作用[60] [61], 外周淋巴细胞计数降低将影响卒中 3 个月后的神经功能恢复水平[62]; 也有研究证明, 血小板过度活化, 与 T 淋巴细胞相互作用, 产生多种粘附分子、趋化因子、干扰素等, 加重炎症过程[63], 可能进一步导致 END 发生, 影响神经功能恢复。另外, 交感神经系统在脑缺血损伤后会被过度激活, 向血液中释放儿茶酚胺等物质, 可能会影响血液循环中淋巴细胞计数, 并增加卒中后感染的风险[64]。

神经免疫过程中还有小胶质细胞和星形胶质细胞的参与。小胶质细胞属于非特异性免疫系统, 被缺血损伤激活后有巨噬细胞的功能, 其除了发挥抗原提呈、分泌基质金属蛋白酶损伤血脑屏障等作用外, 还可以通过释放抗炎因子, 发挥修复、抗炎等不同的功能, 以促进缺血性损伤后的神经功能修复。星形胶质细胞主要起支持作用, 其受神经元释放的细胞因子激活后, 发挥调节水电解质平衡、分泌神经营养因子、清除细胞代谢的废物等作用, 为神经元重建提供基础。

近年研究发现, 炎症反应和血栓形成是相互作用的过程, 体内缺血缺氧损伤导致的炎症会引起机体血小板的过度激活导致血栓形成, 血小板通过释放炎症因子又加重了炎症反应过程, 这种复杂且相互交织的影响被称为血栓炎症过程[65]。

炎症反应促进高凝状态和血栓形成[66]: 1) 白细胞活化, 释放细胞因子, 导致内皮细胞功能障碍和血管收缩功能异常, 促进血栓形成; 2) 巨核细胞通过释放血小板生成素等物质促进巨核细胞形成, 进而产生更多的血小板用以补充消耗; 白细胞释放血小板活化因子等促进血小板的活化与聚集; 3) 炎症反应状态下, 血液循环中的凝血因子活性增加, 外源性凝血途径被启动; 4) 炎症反应释放的中性粒细胞等炎症细胞, 除了释放促炎因子外, 还可以抑制抗凝系统, 并促进纤溶酶原激活物抑制物-1 等物质的释放, 抑制纤溶酶原转化为纤溶酶, 抑制纤溶系统。

反过来, 高凝状态和血栓形成则可以促进炎症反应进程[67]: 1) 血小板不同亚型激活起到不同的作用, 如原聚集血小板通过表面的糖蛋白受体与纤维蛋白结合, 促进血小板聚集; 促凝血小板释放含有促血栓和促炎物质的微粒, 促进伤口部位的凝血级联反应, 促凝血小板与中性粒细胞相互作用, 导致神经功能损伤加重; 2) 血小板源性微粒通过多种途径促进血栓炎症进程, 微粒通过释放内容物、促进中性粒细胞活化、诱导单核细胞粘附性增强、导致内皮细胞功能障碍等方式, 加速炎症进程; 3) 血小板激活中性粒细胞, 促进 NETs 的产生, NETs 既有促炎作用, 又有促进高凝状态和血栓形成的作用; 4) 凝血酶诱导巨核细胞中环氧化酶-2 的表达, 促进前列腺素 E₂ 的释放, 促进炎症反应; 5) 纤维蛋白原能激活中性粒细胞, 增强中性粒细胞的吞噬功能; 能活化单核细胞的 NF- κ B 转录因子, 改变炎症因子如 TNF- α 、IL-1 等蛋白的表达, 并促进单核细胞与内皮细胞粘附; 纤维蛋白原和纤维蛋白的降解产物可以影响白细胞迁移过程与调节细胞因子来调节炎症进程等。

4.6. 总结

炎症反应与 END 发生密切相关, 许多试验都在研究促炎/抗炎的复杂平衡过程, 多种炎症细胞、炎症因子在炎症反应过程中相互交织、互相作用, 与卒中和 END 的发生发展密切相关, 详细机制仍需要更多更深入的研究来探讨。

根据此次试验结果, MHR、GPR、CHR 作为新的生物学指标, 在判定 AIS 的严重程度和预测 END 发生上有较强的临床意义。此次研究将 MHR、GPR、CHR 联合, 预测急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后发生 END 的概率和严重程度, ROC 曲线分析表明, AUC 为 0.843 (95%CI: 0.772~0.914, $P < 0.05$), 敏感度和特异度分别为 82.2%和 73.7%, 对比单一的指标, 三者共同联合预测对于单个指标更有参考意义。研究发现, 这些生物学指标的变化与 NIHSS 评分的变化呈正相关关系, 说明神经损伤程度与炎症因子、保护因子等的变化密切相关。另外, 新指标也具有获取简单、价格低廉等特点, 可操作性强, 便于临床开展。

此次研究也有一定局限性: 第一, 研究的数据资料来源于同一医院, 单中心, 总体样本量偏少, 限制了统计学分析; 第二, 该研究为回顾性研究, 与随机对照试验相比偏倚较大; 第三, 病例入选时可能存在偏倚, 不同病情程度的患者入选不全面这样也影响所得结果的应用价值; 第四, 病例收集初期为 COVID-19 在国内流传的时期, 有研究表明 COVID-19 对炎症指标、炎症因子等有相关影响, 本次研究已排除 COVID-19 相关影响, 但仍可能存在不能消除的偏倚; 后期需要进一步扩大样本量及延长随访时间, 增加临床疗效的观察指标(如敏感影像学检查指标等), 得到更令人信服的结果。因此, 未来尚需更多的临床资料和实验室数据来进行验证和分析。

5. 结论

1) 入院时 MHR、GPR、CHR 值对急性缺血性卒中静脉溶栓患者发生早期神经功能恶化具有一定的预测价值。

2) MHR、GPR、CHR 水平越高, 提示神经功能缺损越严重。

参考文献

- [1] 谭泽锋, 刘丽萍, 徐安定, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第 2 版) (节选)——第 1 章概述[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(7): 817-821.
- [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, 彭斌, 等. 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] Saver, J.L. and Altman, H. (2012) Relationship between Neurologic Deficit Severity and Final Functional Outcome Shifts and Strengthens during First Hours after Onset. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, **43**, 1537-1541. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636928>
- [4] 王颖楠, 孟毅, 乔明亮, 等. 脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化危险因素的系统评价及 Meta 分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(15): 63-69.
- [5] Xue, M. and Bigio, M.R.D. (2000) Intracerebral Injection of Autologous Whole Blood in Rats: Time Course of Inflammation and Cell Death. *Neuroscience Letters*, **283**, 230-232. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00971-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00971-X)
- [6] Liu, Y., Qu, M., Wang, N., et al. (2021) Effects of an Evidence-Based Nursing Intervention on Neurological Function and Serum Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Cerebral Infarction: A Randomized Controlled Trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **39**, 129-137. <https://doi.org/10.3233/RNN-201080>
- [7] Kim, J., Song, T.J., Park, J.H., et al. (2012) Different Prognostic Value of White Blood Cell Subtypes in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Atherosclerosis*, **222**, 464-467. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042>
- [8] Furlan, J.C., Vergouwen, M.D.I., Fang, J., et al. (2014) White Blood Cell Count Is an Independent Predictor of Outcomes after Acute Ischaemic Stroke. *European Journal of Neurology*, **21**, 215-222. <https://doi.org/10.1111/ene.12233>
- [9] Kazmierski, R., Guzik, P., Ambrosius, W., et al. (2004) Predictive Value of White Blood Cell Count on Admission for In-Hospital Mortality in Acute Stroke Patients. *Clinical Neurology Neurosurgery*, **107**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.03.003>
- [10] 赵战芝, 姜志胜. 高密度脂蛋白在动脉粥样硬化相关免疫和炎症反应中的双重作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 953-957.
- [11] Barter, P.J., Nicholls, S., Rye, K.A., et al. (2004) Antiinflammatory Properties of HDL. *Reviews in Endocrine Metabolic Disorders*, **5**, 351-358. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000146094.59640.13>
- [12] Westerterp, M., Gourion-Arsiquaud, S., Murphy, A.J., et al. (2012) Regulation of Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Mobilization by Cholesterol Efflux Pathways. *Cell Stem Cell*, **11**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.04.024>
- [13] Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., et al. (2014) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology Nephrology*, **46**, 1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
- [14] Bolayir, A., Gokce, S.F., Cigdem, B., et al. (2017) Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio Predicts the Mortality in Ischemic Stroke Patients. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.08.011>
- [15] 朱虹静. 肝功指标与缺血性卒中静脉溶栓患者临床结局的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [16] Lee, D.H., Blomhoff, R. and Jr, J.D. (2004) Is Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research*, **38**, 535-539. <https://doi.org/10.1080/10715760410001694026>
- [17] Lemoine, M., Shimakawa, Y., Nayagam, S., et al. (2016) The Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio (GPR) Predicts Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic HBV Infection in West Africa. *Gut*, **65**, 1369-1376. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309260>
- [18] Zhang, X.-W., Li, M., Hou, W.-S., et al. (2015) Association between Gamma-Glutamyltransferase Level and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases*, **24**, 2816-2823. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.015>
- [19] Zheng, Y.Y., Wu, T.T., Chen, Y., et al. (2019) Gamma-Glutamyl Transferase-to-Platelet Ratio as a Novel Predictor of Long-Term Adverse Outcomes in Patients after Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Thrombosis Haemostasis*, **119**, 1021-1030. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681103>
- [20] Zhao, Y., Lin, Z., Ji, Y., et al. (2021) Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio: A New Inflammatory Marker Associated with Outcomes after Cardiac Arrest. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 5537966. <https://doi.org/10.1155/2021/5537966>
- [21] Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., et al. (2018) C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>

- [22] Castro, A.R., Silva, S.O. and Soares, S.C. (2018) The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection. *Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, **21**, 496-503. <https://doi.org/10.18433/jpps29872>
- [23] Liu, D., Qi, X., Li, Q., et al. (2016) Increased Complements and High-Sensitivity C-Reactive Protein Predict Heart Failure in Acute Myocardial Infarction. *Biomedical Reports*, **5**, 761-765. <https://doi.org/10.3892/br.2016.793>
- [24] 史苏娜, 侯维娜, 李振莲, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后炎症因子的变化对院内主要不良心血管事件的预测价值[J]. 心脏杂志, 2022, 34(4): 422-427.
- [25] 吴丽娜, 郭晓文. C 反应蛋白/高密度脂蛋白胆固醇在糖尿病肾病患者中的变化及诊断价值[J]. 河南医学研究, 2023, 32(21): 3920-3924.
- [26] 程军涛, 李芳, 高源. TPP、FM、CRP/HDL-C 与 LVEF 关系及预测桥内血栓形成价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3): 445-448+452.
- [27] Adams, H.P., et al. (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- [28] Mitsias, P.D. (2020) Early Neurological Deterioration after Intravenous Thrombolysis: Still No End in Sight in the Quest for Understanding END. *Stroke*, **51**, 2615-2617. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030982>
- [29] Boulenger, N., Turc, G., Henon, H., et al. (2021) Early Neurological Deterioration Following Thrombolysis for Minor Stroke with Isolated Internal Carotid Artery Occlusion. *European Journal of Neurology*, **28**, 479-490. <https://doi.org/10.1111/ene.14541>
- [30] Hansen, C.K., et al. (2018) Prevalence of Early Neurological Deterioration after I.V.—Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke Patients—A Hospital-Based Cohort Study. *Clinical Neurology Neurosurgery*, **171**, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.05.003>
- [31] Hou, X., Chen, W., Xu, H., et al. (2019) The Rate of Early Neurological Deterioration Occurring after Thrombolytic Therapy: A Meta-Analysis. *Brain and Behavior*, **9**, e01210. <https://doi.org/10.1002/brb3.1210>
- [32] Zhang, X., Gong, P., Sheng, L., et al. (2019) Prognostic Value of Subclinical Thyroid Dysfunction in Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Aging*, **11**, 6839-6850. <https://doi.org/10.18632/aging.102215>
- [33] Peng, H., Ning, H., Wang, Q., et al. (2018) Monocyte Chemotactic Protein-Induced Protein 1 Controls Allergic Airway Inflammation by Suppressing IL-5-Producing T_H2 Cells through the Notch/Gata3 Pathway. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 582-594.E10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.031>
- [34] Moore, K.J., Sheedy, F.J. and Fisher, E.A. (2013) Macrophages in Atherosclerosis: A Dynamic Balance. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 709-721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>
- [35] Tang, Y., Xu, H., Du, X., et al. (2006) Gene Expression in Blood Changes Rapidly in Neutrophils and Monocytes after Ischemic Stroke in Humans: A Microarray Study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **26**, 1089-1102. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600264>
- [36] Liberale, L., Montecucco, F., Bonaventura, A., et al. (2017) Monocyte Count at Onset Predicts Poststroke Outcomes during a 90-Day Follow-Up. *European Journal of Clinical Investigation*, **47**, 702-710. <https://doi.org/10.1111/eci.12795>
- [37] Feig, J.E., Feig, J.L. and Dargatzis, G.D. (2016) The Role of HDL in Plaque Stabilization and Regression: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Coronary Artery Disease*, **27**, 592-603. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000408>
- [38] Worthmann, H., Dengler, R., Schumacher, H., et al. (2012) Monocyte Chemotactic Protein-1 as a Potential Biomarker for Early Anti-Thrombotic Therapy after Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 8670-8678. <https://doi.org/10.3390/ijms13078670>
- [39] Cetin, E.H., Cetin, M.S., Canpolat, U., et al. (2015) Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio Predicts the Definite Stent Thrombosis after Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Biomarkers in Medicine*, **9**, 967-977. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.74>
- [40] Liu, H., Liu, K., Pei, L., et al. (2020) Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Ratio Predicts the Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 959-968. <https://doi.org/10.5551/jat.51151>
- [41] 刘新萍, 仝剑非. 急性脑梗死病人单核细胞/高密度脂蛋白比值的临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(6): 973-976.
- [42] Ho, F.K., Ferguson, L.D., Celis-Morales, C.A., et al. (2022) Association of Gamma-Glutamyltransferase Levels with Total Mortality, Liver-Related and Cardiovascular Outcomes: A Prospective Cohort Study in the UK Biobank. *EClinicalMedicine*, **48**, Article ID: 101435. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101435>

- [43] Park, E.O., Bae, E.J., Park, B.H., *et al.* (2020) The Associations between Liver Enzymes and Cardiovascular Risk Factors in Adults with Mild Dyslipidemia. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1147. <https://doi.org/10.3390/jcm9041147>
- [44] Toshikuni, N., Asaji, T., Nakanishi, Y., *et al.* (2015) Elevated Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase Levels and Fatty Liver Strongly Predict the Presence of Carotid Plaque. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **22**, 1051-1060. <https://doi.org/10.5551/jat.28274>
- [45] 李慧敏, 苏振琪, 谢伟, 等. 血清 GGT 水平与冠心病患者斑块稳定性、血管内皮损伤及炎症应激反应的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(15): 1603-1607.
- [46] Kalirawna, T.R., Rohilla, J., Bairwa, S.S., *et al.* (2021) Increased Concentration of Serum Gamma-Glutamyl Transferrase in Ischemic Stroke Patients. *Brain Circulation*, **7**, 71-76. https://doi.org/10.4103/bc.bc_47_20
- [47] Garlichs, C.D., Eskafi, S., Raaz, D., *et al.* (2001) Patients with Acute Coronary Syndromes Express Enhanced CD40 Ligand/CD154 on Platelets. *Heart (British Cardiac Society)*, **86**, 649-655. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.649>
- [48] Karhausen, J., Choi, H.W., Maddipati, K.R., *et al.* (2020) Platelets Trigger Perivascular Mast Cell Degranulation to Cause Inflammatory Responses and Tissue Injury. *Science Advances*, **6**, Eaay6314. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay6314>
- [49] Singh, K.K., Kapoor, A., Khanna, R., *et al.* (2022) Serum Gamma Glutamyltransferase (GGT) in Coronary Artery Disease: Exploring the Asian Indian Connection. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, **25**, 408-413. https://doi.org/10.4103/aca.aca_62_21
- [50] 陈曦, 崔丽丽, 张然, 等. C 反应蛋白检测与应用的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(8): 1139-1142.
- [51] Thiele, J.R., Habersberger, J., Braig, D., *et al.* (2014) Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein Localizes and Aggravates Inflammation: *In vivo* Proof of a Powerful Proinflammatory Mechanism and a New Anti-Inflammatory Strategy. *Circulation*, **130**, 35-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124>
- [52] Hein, T.W., Singh, U., Vasquez-Vivar, J., *et al.* (2009) Human C-Reactive Protein Induces Endothelial Dysfunction and Uncoupling of ENOS *in Vivo*. *Atherosclerosis*, **206**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.002>
- [53] Cianfrocca, C., Loricchio, M.L., Pelliccia, F., *et al.* (2010) C-Reactive Protein and Left Atrial Appendage Velocity Are Independent Determinants of the Risk of Thrombogenesis in Patients with Atrial Fibrillation. *International Journal of Cardiology*, **142**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.052>
- [54] Gomasrachi, M., Calabresi, L., Rossoni, G., *et al.* (2008) Anti-Inflammatory and Cardioprotective Activities of Synthetic High-Density Lipoprotein Containing Apolipoprotein A-I Mimetic Peptides. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **324**, 776-783. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.129411>
- [55] 谢宁伟, 靳茜茜, 刘琳. 首发急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍与抑郁状态的相关因素[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(15): 1-4.
- [56] 李阳阳, 刘欣欣, 王晓雪. 血清 Hs-CRP HDL-C Hcy 与急性脑梗死患者认知障碍及抑郁状态相关性研究[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(20): 25-29.
- [57] Jickling, G.C., Liu, D., Ander, B.P., *et al.* (2015) Targeting Neutrophils in Ischemic Stroke: Translational Insights from Experimental Studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **35**, 888-901. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.45>
- [58] Castellanos, M., Leira, R., Serena, J., *et al.* (2003) Plasma Metalloproteinase-9 Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **34**, 40-46. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000046764.57344.31>
- [59] Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., *et al.* (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, **303**, 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- [60] Liesz, A., Zhou, W., Na, S.Y., *et al.* (2013) Boosting Regulatory T Cells Limits Neuroinflammation in Permanent Cortical Stroke. *Journal of Neuroscience*, **33**, 17350-17362. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4901-12.2013>
- [61] Ren, X., Akiyoshi, K., Dziennis, S., *et al.* (2011) Regulatory B Cells Limit CNS Inflammation and Neurologic Deficits in Murine Experimental Stroke. *Journal of Neuroscience*, **31**, 8556-8563. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1623-11.2011>
- [62] Rodrigues, S.F. and Granger, D.N. (2014) Leukocyte-Mediated Tissue Injury in Ischemic Stroke. *Current Medicinal Chemistry*, **21**, 2130-2137. <https://doi.org/10.2174/0929867321666131228192119>
- [63] Ridker, P.M., Macfadyen, J.G., Thuren, T., *et al.* (2020) Residual Inflammatory Risk Associated with Interleukin-18 and Interleukin-6 after Successful Interleukin-1 β Inhibition with Canakinumab: Further Rationale for the Development of Targeted Anti-Cytokine Therapies for the Treatment of Atherothrombosis. *European Heart Journal*, **41**, 2153-2163. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz542>
- [64] Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., *et al.* (2010) The Immunoregulatory Role of Dopamine: An Update. *Brain, Be-*

-
- havior, and Immunity*, **24**, 525-528. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.015>
- [65] Burkard, P., Vögtle, T. and Nieswandt, B. (2020) Platelets in Thrombo-Inflammation: Concepts, Mechanisms, and Therapeutic Strategies for Ischemic Stroke. *Hamostaseologie*, **40**, 153-164. <https://doi.org/10.1055/a-1151-9519>
- [66] 李明花, 遇红梅. 血小板、中性粒细胞在炎症反应与血栓形成中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(6): 1528-1532.
- [67] 郭弯弯, 褚雅歆, 乔蕊. 血栓炎症反应的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(1): 42-47.