

基于血液学生物标志物对卒中相关性肺炎的研究进展

徐云瑀¹, 赵智艳¹, 尚正福², 张颖¹, 缪薇^{1*}

¹昆明医科大学第二附属医院神经内科, 云南 昆明

²保山市第二人民医院神经内科, 云南 保山

收稿日期: 2024年5月12日; 录用日期: 2024年6月5日; 发布日期: 2024年6月12日

摘要

卒中后肺部炎是脑卒中最常见的并发症, 影响卒中患者预后与结局, 由于临床早期识别SAP较为困难, 因此, 需要积极探索便捷、高特异性和高敏感性的血液生物标志物, 以期早期识别SAP高风险患者, 并尽快采用合理的治疗手段, 避免卒中结局恶化。卒中诱导的免疫抑制是SAP的最主要发病原因。中风在大脑中产生强大的炎症级联反应, 脑损伤后机体为保护脑组织进一步炎症损害, 引起的免疫抑制减少炎症反应, 细胞免疫功能快速持续下降, 单核细胞和Th1细胞失活, Th介导的淋巴细胞减少, 脾脏、胸腺和淋巴结免疫细胞凋亡增加, 增加感染的风险。基于炎症免疫反应学说, 越来越多的血液学生物标志物被发现与SAP的发生及进展密切相关, 与传统的血液学感染指标, 如CRP、PCT等比较, 新型血液学生物标志物NLR、MLR、PLR、SII及T细胞亚群等具有简单易获得、可重复检测、更客观准确等优点。本文就新型血液学生物标志物对SAP的作用影响作一综述, 以期为临床早期预测及诊断SAP提供新的手段。

关键词

卒中相关性肺炎, 生物标志物, 免疫抑制, 淋巴细胞

Advances in the Study of Stroke-Associated Pneumonia Based on Hematologic Biomarkers

Yunyu Xu¹, Zhiyan Zhao¹, Zhengfu Shang², Ying Zhang¹, Wei Miao^{1*}

¹Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Department of Neurology, The Second People's Hospital of Baoshan, Baoshan Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 徐云瑀, 赵智艳, 尚正福, 张颖, 缪薇. 基于血液学生物标志物对卒中相关性肺炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 227-234. DOI: 10.12677/acm.2024.1461767

Abstract

Post-stroke pulmonary inflammation is the most common complication of stroke, affecting the prognosis and outcome of stroke patients. Due to the difficulty in early clinical recognition of SAP, it is necessary to actively explore convenient, highly specific and highly sensitive blood biomarkers, so as to identify high-risk patients with SAP early and adopt reasonable treatment as soon as possible to avoid worsening stroke outcomes. Stroke induced immunosuppression is the main cause of SAP. Stroke produces a powerful inflammatory cascade in the brain. After brain injury, in order to protect the brain tissue from further inflammatory damage, the immune suppression caused by the brain reduces the inflammatory response, the rapid and continuous decline of cellular immune function, the inactivation of monocytes and Th1 cells, TH-mediated lymphocytopenia, and the increase of apoptosis of immune cells in the spleen, thymus and lymph nodes increase the risk of infection. Based on the theory of inflammatory immune response, more and more hematologic biomarkers have been found to be closely related to the occurrence and progression of SAP. Compared with traditional hematologic infection indicators such as CRP and PCT, The novel hematologic biomarkers NLR, MLR, PLR, SII and T cell subsets have the advantages of being simple, repeatable, objective and accurate. This article reviews the effects of novel hematologic biomarkers on SAP, in order to provide a new means for early clinical prediction and diagnosis of SAP.

Keywords

Stroke-Associated Pneumonia, Biomarkers, Immunosuppression, Lymphocyte

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. 介绍

卒中相关性肺炎(Stroke-Associated Pneumonia, SAP)是脑卒中患者常见且严重的并发症,也是导致卒中患者死亡的主要原因[1]。研究指出,约有 7%~38%的卒中病人同时患有 SAP [2]。SAP 有可能导致卒中结局进一步恶化,从而增加医疗开销、延长住院期限,增加严重残疾风险。由于 SAP 的临床表现不典型,胸部影像学 and 样本培养对其的敏感度相对较低,检出率仅达到 11.8%,造成临床早期识别 SAP 及其预后判断较为困难[3]。

卒中诱导的免疫抑制(Stroke-Induced Immunodepression Syndrome, SIDS)是 SAP 发病的最主要原因[4] [5]。因此,对炎症指标的深入研究或许能为 SAP 的预测、确诊和治疗带来新方向。近几年,由于外周血液免疫细胞学检测方法简便,结果获取方便,成为各大学者的研究热点。本综述旨在总结当前新型血液标志物在 SAP 中的应用,帮助临床医生在卒中早期识别 SAP 高风险患者,进行有针对性的干预,以降低卒中后感染的风险。

2. 卒中导致的炎症免疫反应在 SAP 中扮演关键角色

卒中引起的免疫抑制受到普遍关注,但其具体作用机制尚未被完全解释清楚。脑损伤后,中枢神经系统与免疫系统之间相互影响,主要表现为淋巴细胞数目减少,中性粒细胞和单核细胞的防御机制遭到

破坏,最终引发卒中后的免疫功能抑制[6]。卒中引起的免疫抑制减缓炎症反应,有助于保护脑组织免受进一步损害[7]。然而,这也降低了人体对病原体的抵抗力,从而增加了卒中后感染的风险。

脑卒中时血流动力学改变,广泛的神经细胞坏死以及大量的细胞因子和趋化因子释放会触发炎症级联反应[8]。与此同时,外周炎性细胞迅速从外周血转移到受损区域,中性粒细胞作为首个到达的炎性细胞,迅速在受损区域集聚,通过释放如基质金属蛋白酶、细胞因子和活性氧等多种物质,对 endothelial 细胞膜和细胞外基质纤维产生作用,加剧了脑组织和血脑屏障的损伤,进一步促进外周炎性细胞进入脑组织,损害血脑屏障[9][10]。血脑屏障受损,外周血液循环中的免疫细胞,例如单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等会进入脑组织,与常驻的脑免疫细胞进行双向互动,激活脑组织的自身免疫反应,造成更为严重的脑组织损伤。从另一个角度看,T 淋巴细胞被激活并渗透到大脑中,通过释放如细胞因子和活性氧等物质,加速早期的炎症反应和脑部损伤。炎症免疫细胞从外围渗透到中枢神经系统,这导致血液和次级淋巴器官中的 T 淋巴细胞数量减少,引发外周免疫细胞的短暂衰退[11][12]。此外,脑卒中后的损伤会触发交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度活跃,刺激糖皮质激素和儿茶酚胺的分泌,导致淋巴细胞凋亡增加和功能障碍。卒中后交感神经系统的激活也调动了外周储存库中的中性粒细胞,导致循环中性粒细胞数量的增加。持续的炎症反应会消耗免疫系统,降低全身免疫活性,最终增加感染的风险[13][14]。急性脑卒中后的免疫抑制是多种免疫和炎症反应共同作用的产物。当脑卒中触发免疫级联反应时,一方面引起炎症反应,另一方面导致免疫系统的抑制,二者相互影响、共同导致感染的发生[15]。

3. 血液炎症标志物在 SAP 诊疗中的潜在价值

在临床实践中,SAP 的实验室诊断主要依赖白细胞(White Blood Cell, WBC)、C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)及降钙素原(Procalcitonin, PCT)等几个重要的生化指标。这类指标很容易受患者的年龄、营养状态、激素水平和疾病的严重程度等多因素影响,对预测感染发生存在一定局限性,且这些传统的指标并不具备明确的诊断价值[16]。经过研究,我们发现脑卒中患者在入院时所测得的 WBC、PCT、CRP 指标,对卒中后的感染反应不敏感[6]。Vogelgesang, A [17]等研究表明,不论是感染还是未感染的卒中患者,在入院时的 WBC 计数并无显著学差异。近年来,发现越来越多的血液相关参数,例如中性粒细胞与淋巴细胞的比例、血小板与淋巴细胞的比例能够更全面地反映机体的免疫炎症状况。因此,探索更多与全身性炎症反应和免疫系统变化有关的血液生物标记物,将是未来预测 SAP 发展趋势的一个新起点。

3.1. 中性粒细胞与淋巴细胞的比例与 SAP

中性粒细胞与淋巴细胞的比例(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios, NLR)被视为全身炎症和感染的关键指标。研究表明,与非 SAP 组的患者相比,SAP 组的中性粒细胞和 NLP 显著增加,而淋巴细胞的数量显著减少,这表明 NLP 是 SAP 的一个独立危险因素,可潜在地预测 SAP 的发生[18]。Nam, KW 等[19]研究人员通过对 1317 名急性缺血性卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)患者评估,证实了 NLP 的数值上升与 SAP 的发生存在明确的关联,且这种关联在统计学上是有差异的。对于脑出血和急性脑梗死静脉溶栓病人,NLR 在预测 SAP 方面也显示出其可靠性[7][13]。Wu T [14]及其团队为那些没有发热症状的 SAP 患者提供了详尽的说明。Wu T 首次发现 NLR 也可以预测无发热 SAP 患者,这一发现为早期识别无症状高风险患者提供了更有力的参考依据。NLR 与 SAP 密切相关,这可能与卒中后机体所产生的免疫反应有关。在脑卒中发生后,中性粒细胞被生长因子刺激活化,淋巴细胞数目下降,并从促炎 Th-1 型转化为抗炎 Th-2 型,导致中枢性和外周性炎症之间的互动失衡,最终提高了 SAP 的易感性[20][21]。然而,关于 NLP 对 SAP 最佳预测时机,过去的研究并不多见。Wang L 等[22]学者通过对 24 小时脑卒中患者在入院后的 12 h、36 h、84 h、180 h 四个不同时间段进行血液采集研究,发现在卒中发生 36 小时 NLR 达到峰

值,且这一峰值比白细胞和中性粒细胞具有更高的感染预测准确性。简言之,NLP在预测SAP方面的价值是不言而喻。

3.2. 血小板与淋巴细胞比例与 SAP

血小板与淋巴细胞比例(Platelet-to-Lymphocyte Ratios, PLR)会受卒中后淋巴细胞和血小板变动所影响,这一比率能够反映血栓的形成与全身的炎症反应[23]。PLR是预测心血管事件、脑血管疾病、肺炎发生及预后的敏感指标[24][25][26]。关于SAP与PLR之间的关系,Li, W等研究表明,PLR对SAP发生的预测灵敏度高达57.5% [27]。Lin等人[28]证实了PLR与SAP的严重程度相关。另有研究发现,SAP患者的血清PLR水平明显高于非SAP组和对照组,且PLR水平的上升与SAP患者的长期预后密切相关[29]。这种情况的出现可能是由于脑卒中会导致短暂的免疫系统抑制,进而触发身体的炎症免疫反应,最终淋巴细胞数目下降。同时,在卒中发生时,异常的血小板过度激活并积聚诱导血栓形成和血管阻塞,凝血系统的不正常状态进一步加速了SAP的进展[23][30]。相较于单一的血栓或炎症生物标志物,将炎症状况与血栓生物标志物相结合更能有效地为SAP风险预测提供增值信息。然而,A. Adiguzel [31]等人却发现PLR水平与SAP之间并没有明显的相关性。这可能是由于中风患者的病情严重程度各异,单中心研究所致。虽然PLR对SAP的确切影响尚不明确,但大部分研究都倾向认为PLR与SAP的疾病风险和预后是相关的。

3.3. 单核细胞与淋巴细胞比例与 SAP

单核细胞与淋巴细胞的比例(Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, MLR)表示单核细胞的绝对数量除以淋巴细胞的绝对数量。作为一种新型的炎症和感染性的血液生物标记物,已在多个医学领域得到验证。MLR与疟疾、中风、心血管问题、肿瘤等众多疾病相关[32][33]。Hao-Ran及其团队[34]首次揭示了与非SAP患者相比,SAP患者的MLR值有显著的上升,且较高的MLR与SAP的发病率之间存在明显关联。同样,Feng Cao等人[3]通过对当地399名AIS患者评估,也证实了高MLR是SAP的一个独立危险因素。这不仅揭示了SAP与MLR密切联系,还为临床医生提供了一个强有力的线索。MLR反映了先天(单核细胞)和适应性(淋巴细胞)免疫应答之间的关系,例如单核细胞升高和淋巴细胞耗损。这可能是由于中风引起的炎症招募和免疫抑制所介导的。因此,相较于单纯淋巴细胞的减少,由两类细胞共同介导的炎症标记物能更好的预测SAP的发生。

3.4. 系统免疫炎症指数与 SAP

系统免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)是一种可以反映人体局部免疫反应和全身炎症反应的新型炎症标志物。SII在2014年被首次定义为 $SII = \text{血小板计数} \times (\text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数})$,是由Hu B等学者在研究肝细胞癌切除术患者预后中提出[35]。与单一的炎症指标相比,这一指标综合考虑了外周血小板、中性粒细胞及淋巴细胞的多个参数,从而更全面地反映机体在血栓形成、炎症反应与免疫平衡方面的状况。SII得分越高,意味着患者的炎症反应越强,或者其免疫系统的反应就越弱。曾喜等[29]通过纳入641例患者前瞻性研究发现,即使矫正了年龄、NHSS评分等多种混杂因素后SII依然是卒中相关肺炎的主要风险因子。相关研究证明,SII对预测急性脑梗死溶栓患者90天预后方面表现出色,且较高的SII水平与患者较高的死亡或复发风险有关[36]。Xie, M等学者通过对SAP患者进行长达8年的随访观察发现高SII与SAP长期预后不良有关[37]。SII是预测患者遭受中风和肺炎双重打击后长期死亡率的合适指标。脑卒中时,外周血中性粒细胞最先到达缺血部位,通过释放活性氧、细胞因子等炎症介质破坏血脑屏障并加重脑水肿。血小板活化促进机体血栓形成并诱导炎症因子的释放加重

脑组织的损伤。机体为保护脑组织进一步被损伤诱导免疫抑制, 免疫抑制导致外周淋巴细胞数目和功能改变[38] [39]。

3.5. T 细胞亚群与 SAP

淋巴细胞存在多个不同的亚型, 在脑缺血损伤后的炎症反应过程中, 各种特异性淋巴细胞亚群的具体作用尚不清楚。其中, T 淋巴细胞构成了持续炎症反应进展的关键环节[40]。根据其表面分化抗原的差异, T 淋巴细胞可分为 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞, $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 作为 T 淋巴细胞的重要亚群, 它们在确定 SAP 的免疫状况上起决定性作用。Vogelgesang, A 的研究表明, 脑卒中并发感染的患者外周血 T 淋巴细胞计数下降, 且中风后 $CD4^+$ T 细胞的绝对数量在感染和未感染的人群中存在显著的差异[17]。研究发现, 在急性脑梗死后, SAP 患者的外周血 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ 比值显著低于单纯脑梗死患者, $CD4^+$ 与 $CD8^+$ 比值可认为是 SAP 的一个独立风险因素[41]。张[42]等人研究结果也得出同样的结论, SAP 组较非 SAP 组 $CD4:CD8$ T 淋巴细胞比率降低。关于 T 淋巴细胞最佳预测时间, 成江等[43]通过对不同危险组 SAP 患者分析发现在脑梗死发生第 2 天 $CD4^+$ T 细胞计数可作为卒中后感染的预测指标。这为进一步确定预测时间提供了证据。然而, 这只是单中心研究, 未来还需扩大样本量、动物实验进一步验证其准确性。同样, 在脑出血患者中, 熊燕等[44]发现急性脑出血患者在发病不同时间 T 细胞亚群都有一定比例的下降, 尤其是重症脑卒中患者。这对筛查 SAP 高危患者具有重要作用。随着研究进展, 与非 SAP 组比较, SAP 组患者 $CD3^+$ 淋巴细胞数也显著降低, 但 $CD4^+$ 细胞数及 $CD4^+/CD8^+$ 对于预测 SAP 预测价值更高[45]。T 淋巴细胞亚群的变化与 SAP 的发生及严重程度相关, 因此在临床上通过 T 细胞亚群可以较好的指导卒中患者的后续治疗。

4. 小结与展望

我国是全世界卒中发病率最高的国家, 且发病率有逐年增多的趋势。卒中相关性肺炎作为脑卒中的最常见并发症, 延长住院时间, 增加治疗费用, 严重影响患者预后和死亡率。快速识别 SAP 高危患者, 早期给予针对性、有效的干预, 可以缩短患者住院时间、减轻患者及家庭经济负担, 整体改善卒中患者预后。常规的急性炎症相关的感染指标, 如 CRP、PCT 等, 在 25%~66% 的 SAP 患者上述指标可呈现阴性结果, 且升高的 CRP、PCT 等指标并没有增加 SAP 的总体诊断。因此, 探索更多敏感、特异性高的生物标志物显得更为重要。

卒中诱导的免疫抑制是 SAP 发病的最主要原因。因此, 对炎症指标的深入研究或许能为 SAP 的预测、确诊和治疗带来新方向。本文综述回顾了部分廉价且易于获得的生物标志物, NRL 可动态反应慢性及急性免疫紊乱, 已经被多项研究证明是 SAP 的预测标记物。SII 作为反映全身炎症免疫反应的指标, 在肿瘤、免疫系统疾病等已被证明。目前, SII 已被证明对 SAP 的发生发展、风险评估、预测患者的长期预后都具有一定作用, 且由于结合多个参数, 可推荐临床广泛使用, 但由于缺乏一定特异性, 建议进一步结合临床考虑。此外, MLR、PLR、T 细胞亚群等新型血液标志物的预测结果有待进一步考证, 不过这些标志物为探索 SAP 发病机制提供了新的思路和方法, 未来可继续扩大样本量进一步研究。PLR 与 SAP 的相关性取决于卒中患者病情严重程度。T 淋巴细胞作为持续炎症反应发展的关键环节, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群的变化与 SAP 的发生、严重程度密切相关, 未来还需进一步探究其他亚群对 SAP 的作用。MLR 与免疫反应密切相关, 在卒中以及 SAP 后均会升高, 但目前相关研究较少。上述血液学生物标志物为探索 SAP 发病机制提供了新的思路和方法, 未来可继续扩大样本量进一步研究。

总之, 探索更多准确客观、简单易得的血液学标志物显得尤为重要。有代表性的生物标志物如 MLR、NLR、SII 已经被认为对 SAP 的发生、风险评估及严重程度具有一定评估作用, 同时也更加符合卫生经

济学效益。未来,血液学标志物将为SAP的预测、诊断及治疗提供科学理论依据。

基金项目

昆医联合专项-面上项目(编号:202401AY070001-340),昆明医科大学研究生创新基金(编号:2023S322)。

参考文献

- [1] Teh, W.H., Smith, C.J., Barlas, R.S., *et al.* (2018) Impact of Stroke-Associated Pneumonia on Mortality, Length of Hospitalization, and Functional Outcome. *Acta Neurologica Scandinavica*, **138**, 293-300. <https://doi.org/10.1111/ane.12956>
- [2] 王拥军, 陈玉国, 吕传柱, 等. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019 更新版)[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(12): 1251-1262.
- [3] Cao, F., Wan, Y., Lei, C., *et al.* (2021) Monocyte-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke-Associated Pneumonia: A Retrospective Study-Based Investigation. *Brain and Behavior*, **11**, e02141. <https://doi.org/10.1002/brb3.2141>
- [4] Hoffmann, S., Harms, H., Ulm, L., *et al.* (2017) Stroke-Induced Immunodepression and Dysphagia Independently Predict Stroke-Associated Pneumonia—The PREDICT Study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **37**, 3671-3682. <https://doi.org/10.1177/0271678X16671964>
- [5] Zuo, B., Zhu, S., Meng, X., *et al.* (2019) Monocyte/Lymphocyte Ratio Is Associated with Carotid Stenosis in Ischemic Stroke: A Retrospective Analysis. *Brain and Behavior*, **9**, e01429. <https://doi.org/10.1002/brb3.1429>
- [6] Wartenberg, K.E., Stoll, A., Funk, A., *et al.* (2011) Infection after Acute Ischemic Stroke: Risk Factors, Biomarkers, and Outcome. *Stroke Research and Treatment*, **2011**, Article ID: 830614. <https://doi.org/10.4061/2011/830614>
- [7] Chen, L.Z., Luan, X.Q., Wu, S.Z., *et al.* (2023) Optimal Time Point for Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict Stroke-Associated Pneumonia. *Neurological Sciences*, **44**, 2431-2442. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06654-7>
- [8] Dragu, R., Huri, S., Zukermann, R., *et al.* (2008) Predictive Value of White Blood Cell Subtypes for Long-Term Outcome Following Myocardial Infarction. *Atherosclerosis*, **196**, 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.022>
- [9] Weng, Y., Zeng, T., Huang, H., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts 3-Month Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Clinical Interventions in Aging*, **16**, 877-886. <https://doi.org/10.2147/CIA.S311047>
- [10] Planas, A.M. (2018) Role of Immune Cells Migrating to the Ischemic Brain. *Stroke*, **49**, 2261-2267. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021474>
- [11] Santos Samary, C., Pelosi, P., Leme Silva, P., *et al.* (2016) Immunomodulation after Ischemic Stroke: Potential Mechanisms and Implications for Therapy. *Critical Care*, **20**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1573-1>
- [12] Sharma, D., Spring, K.J. and Bhaskar, S.M.M. (2022) Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Acute Ischaemic Stroke after Reperfusion Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Central Nervous System Disease*, **14**, 11795735221092518. <https://doi.org/10.1177/11795735221092518>
- [13] Wang, R.H., Wen, W.X., Jiang, Z.P., *et al.* (2023) The Clinical Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Predicting the Occurrence and Severity of Pneumonia in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1115031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1115031>
- [14] Wu, T., Zhang, H., Tian, X., *et al.* (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Better than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Predicting Stroke-Associated Pneumonia in Afebrile Patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **17**, 3589-3595. <https://doi.org/10.2147/NDT.S340189>
- [15] Zhang, P., Chen, L., Jiang, Y., *et al.* (2023) Risk Factors for and Outcomes of Poststroke Pneumonia in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1023475. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1023475>
- [16] 莫秀英, 张朝和, 区泳燕, 等. 外周血炎症标志物与卒中相关性肺炎的关系分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(24): 19-23.
- [17] Vogelgesang, A., Grunwald, U., Langner, S., *et al.* (2008) Analysis of Lymphocyte Subsets in Patients with Stroke and Their Influence on Infection after Stroke. *Stroke*, **39**, 237-241. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493635>
- [18] Wang, Q., Liu, Y., Han, L., *et al.* (2021) Risk Factors for Acute Stroke-Associated Pneumonia and Prediction of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios. *The American Journal of Emergency Medicine*, **41**, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.036>

- [19] Nam, K.W., Kim, T.J., Lee, J.S., *et al.* (2018) High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Stroke-Associated Pneumonia. *Stroke*, **49**, 1886-1892. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021228>
- [20] Prass, K., Meisel, C., Höflich, C., *et al.* (2003) Stroke-Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-Like Immunostimulation. *The Journal of Experimental Medicine*, **198**, 725-736. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>
- [21] Shim, R. and Wong, C.H. (2016) Ischemia, Immunosuppression and Infection—Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 64. <https://doi.org/10.3390/ijms17010064>
- [22] Wang, L., Guo, W., Wang, C., *et al.* (2020) Dynamic Change of Neutrophil to Lymphocyte Ratios and Infection in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Current Neurovascular Research*, **17**, 294-303. <https://doi.org/10.2174/1567202617666200408091131>
- [23] Li, D., Liu, Y., Jia, Y., *et al.* (2023) Evaluation of a Novel Scoring System Based on Thrombosis and Inflammation for Predicting Stroke-Associated Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **15**, Article 1153770. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1153770>
- [24] Chen, C., Gu, L., Chen, L., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 525621. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.525621>
- [25] Akilli, N.B., Yortanlı, M., Mutlu, H., *et al.* (2014) Prognostic Importance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Critically Ill Patients: Short- and Long-Term Outcomes. *The American Journal of Emergency Medicine*, **32**, 1476-1480. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.001>
- [26] Yüksel, M., Yıldız, A., Oylumlu, M., *et al.* (2015) The Association between Platelet/Lymphocyte Ratio and Coronary Artery Disease Severity. *Anatolian Journal of Cardiology*, **15**, 640-647. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5565>
- [27] Li, W. and He, C. (2022) Association of Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Stroke-Associated Pneumonia in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 1033332. <https://doi.org/10.1155/2022/1033332>
- [28] Lin, G., Hu, M., Song, J., *et al.* (2021) High Fibrinogen to Albumin Ratio: A Novel Marker for Risk of Stroke-Associated Pneumonia? *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 747118. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.747118>
- [29] 张森. 血清学标志物对脑卒中相关性肺炎患者长期预后的预测价值[J]. 内科, 2023, 18(4): 342-345.
- [30] Deng, Q.-W., Gong, P.-Y., Chen, X.-L., Liu, Y.-K., Jiang, T., *et al.* (2021) Admission Blood Cell Counts Are Predictive of Stroke-Associated Infection in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Endovascular Therapy. *Neurological Sciences*, **42**, 2397-2409. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04827-2>
- [31] Adiguzel, A., Arsava, E.M. and Topcuoglu, M.A. (2022) Temporal Course of Peripheral Inflammation Markers and Indexes Following Acute Ischemic Stroke: Prediction of Mortality, Functional Outcome, and Stroke-Associated Pneumonia. *Neurological Research*, **44**, 224-231. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1975222>
- [32] Naranbhai, V., Hill, A.V., Abdool Karim, S.S., *et al.* (2014) Ratio of Monocytes to Lymphocytes in Peripheral Blood Identifies Adults at Risk of Incident Tuberculosis among HIV-Infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, **209**, 500-509. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit494>
- [33] Wu, Q., Hu, T., Zheng, E., *et al.* (2017) Prognostic Role of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Colorectal Cancer: An Up-to-Date Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e7051. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007051>
- [34] Cheng, H.-R., Song, J.-Y., Zhang, Y.-N., Chen, Y.-B., *et al.* (2020) High Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Stroke-Associated Pneumonia. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 575809. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.575809>
- [35] Ji, X., Wang, L., Wu, B., *et al.* (2015) Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 Genes Polymorphism with Coal Workers' Pneumoconiosis in Chinese Han Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **12**, 13901-13912.
- [36] Ma, F., Li, L., Xu, L., Wu, J., Zhang, A., *et al.* (2023) 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. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 220.
- [37] Xie, M., Yuan, K., Zhu, X., *et al.* (2023) Systemic Immune-Inflammation Index and Long-Term Mortality in Patients with Stroke-Associated Pneumonia. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 1581-1593.
- [38] 李岸, 梁小姐, 刘丰韬, 等. 外周血炎症标志物对急性缺血性脑卒中相关性肺炎的预测价值[J]. 中国临床神经科学, 2023, 31(1): 28-35.
- [39] 曾喜. 全身免疫炎症指数与急性脑卒中相关性肺炎及卒中预后的关联研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.

-
- [40] Brait, V.H., Arumugam, T.V., Drummond, G.R., *et al.* (2012) Importance of T Lymphocytes in Brain Injury, Immunodeficiency, and Recovery after Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **32**, 598-611. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.6>
- [41] Feng, H.X., Cheng, Y., Zhu, W., *et al.* (2018) T-Lymphocyte Subsets as a Predictive Biomarker for Stroke-Associated Pneumonia. *American Journal of Translational Research*, **10**, 4367-4375.
- [42] 张淑霞, 刘国荣, 王宝军, 等. 外周血 T 淋巴细胞预测脑卒中相关性肺炎[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(12): 744-748.
- [43] 成江. 外周血 CD4⁺/CD8⁺值变化与脑卒中相关性肺炎发病及严重程度相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2023.
- [44] 熊燕, 曹铭华, 吴明超, 等. 急性脑卒中 T 细胞亚群检测的临床意义和预后判断[J]. 上海医药, 2021, 42(16): 19-21+31.
- [45] 韩琳, 张莹, 高宇, 等. T 淋巴细胞亚群变化对脑卒中相关性肺炎的预测价值探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(6): 614-617.