

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.006

· 临床研究 ·

淋巴细胞 / 单核细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值研究 *

李玲玲¹ 林永娟¹ 曹娟¹ 陈晓琳¹ 陈志斌^{2Δ}

(1 南京大学医学院附属鼓楼医院老年医学科 江苏 南京 210008;

2 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨淋巴细胞 / 单核细胞比值(LMR)对急性脑梗死预后的预测价值。**方法:**回顾性分析急性脑梗死患者 242 例的临床资料,根据发病 90 天改良 mRS 评分分为预后良好组(163 例,mRS 0-2 分)和预后不良组(79 例,mRS 3-6 分),比较其入院时一般人口学资料、美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS 评分)、血常规、血生化、C 反应蛋白(CRP)等资料,根据入院时淋巴细胞与单核细胞计数计算出 LMR 值,采用 logistics 回归分析评估 LMR 与急性脑梗死预后的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价入院时 LMR 水平对急性脑梗死预后的预测价值。**结果:**与预后良好组相比,预后不良组年龄、入院时 NIHSS 评分、伴随房颤、尿素氮、白细胞、CRP 较高,而 LMR 水平较低,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组 LMR 水平较预后良好组明显降低(3.48 ± 2.23 vs. 4.39 ± 1.84 , $P<0.05$),入院时 NIHSS 评分增高与低水平 LMR 是预后不良的独立危险因素(OR 值分别为 2.066、0.835,95% 可信区间为 1.668-2.559、0.759-0.946, $P<0.05$)。入院时 LMR 水平 ROC 曲线下面积为 0.762(95%CI 0.692-0.832),Youden 法计算出 LMR 低于 2.633(最佳临界值)预示预后不良,敏感性为 86.9%,特异性为 47%。**结论:**入院时 LMR 水平与急性脑梗死预后不良负相关,低水平 LMR 对预测急性脑梗死患者预后不良具有一定的参考价值。

关键词:淋巴细胞 / 单核细胞比值;脑梗死;预后

中图分类号:R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)23-4425-05

Prognostic Value of Lymphocyte/Monocyte Ratio for patients with Acute Cerebral Infarction*

LI Ling-ling¹, LIN Yong-juan¹, CAO Juan¹, CHEN Xiao-lin¹, CHEN Zhi-bin^{2Δ}

(1 Department of Geriatrics, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China; 2 Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of lymphocyte/monocyte ratio (LMR) for the prognosis of patients with acute cerebral infarction. **Methods:** From January 2017 to December 2017, a total of 242 patients with acute cerebral infarction were enrolled in this study. The baseline demographic and clinical data of all patients were collected. These patients were divided into either a good prognosis group($n=163$) or a poor prognosis group($n=79$) according to the modified Rankin scale (mRS) at 90-day. The clinical data including demographic data, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, blood routine test, blood biochemistry and C reactive protein (CRP) were compared between acute cerebral infarction patients with different prognosis. The LMR value was calculated according to lymphocyte count and monocyte count on admission. Logistic regression analysis was used to assess the risk factors of stroke prognosis. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to estimate the predictive value of LMR for prognostic prediction. **Results:** There was statistically significant differences in the age, NIHSS on admission, atrial fibrillation, urea nitrogen, white blood cell, LMR, and CRP between the good prognosis group and the poor prognosis group($P<0.05$). LMR was significantly lower in the poor prognosis group compared with that of the good prognosis group(3.48 ± 2.23 vs. 4.39 ± 1.84 , $P<0.05$). LMR was an independent risk factor for the poor prognosis (OR 0.835, 95% CI 0.759-0.946, $P<0.05$). Youden index method indicated that an LMR lower than 2.633 predicted a poor outcome of the patient with acute cerebral infarction, with a sensitivity of 86.9% and specificity of 47.0%. **Conclusions:** Lower LMR on admission was independently associated with 90-day poor outcome of patients with acute cerebral infarction.

Key words: Lymphocyte/Monocyte ratio; Acute cerebral infarction; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R743.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4425-05

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81400965)

作者简介:李玲玲(1984-),硕士,医师,从事老年脑血管病基础与临床方面的研究,电话:15850517646, E-mail: seulilingling@126.com

Δ 通讯作者:陈志斌(1985-),硕士,主治医师,从事脑血管病基础与临床方面的研究,电话:15850512803, E-mail: bfyg2004@126.com

(收稿日期:2018-05-07 接受日期:2018-05-31)

前言

脑梗死是全球致死及致残的主要原因,中国每年大约有240万人新发脑梗死,其中每1万人中有159人死亡,其高发病率、高致残率和高致死率为社会和家庭带来沉重经济负担^[1]。脑梗死后的病理损伤涉及多种机制,但越来越多证据证实免疫炎症反应与脑梗死发生及预后密切相关^[2,3]。脑梗死后炎症细胞的活化、炎症介质的产生、血脑屏障的破坏等均可诱发及加重炎症反应,从而引发一系列复杂的病理生理过程^[4,5]。

淋巴细胞和单核细胞是炎症反应的重要免疫细胞,可以综合反映机体的免疫状态。淋巴细胞和单核细胞比值(LMR)一种炎症相关指标,多项研究显示低水平的LMR与冠心病和多种恶性肿瘤不良预后有关^[6-8]。LMR与ST段抬高型心梗(STEMI)严重程度及预后相关,低水平LMR是STEMI患者PCI术后院内和长期心血管事件的独立预测因子^[9]。但LMR水平对急性脑梗死预后的影响目前尚不清楚,本研究拟探讨入院时LMR水平对急性脑梗死患者90天预后的预测价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择2017年01月-2017年12月南京鼓楼医院神经内科及老年医学科收治的急性脑梗死患者242例,包括男性154例,女性88例,年龄27-96岁,平均年龄 67.14 ± 12.14 岁。急性脑梗死诊断均符合中国急性缺血性脑卒中指南2014年制定的标准^[10],且均经头颅CT或MRI检查确诊。纳入标准:1)发病72h内;2)年龄 ≥ 18 岁;3)入院时存在局灶性神经功能缺损症状和体征;4)临床资料完整。排除标准:1)出血性脑梗死;2)无症状性脑梗死;3)发病前2周有明确感染病史;4)复发性脑梗死患者;5)发病前改良RANKIN量表评分(mRS评分) ≥ 2 分;6)恶性肿瘤患者;7)严重肝肾功能不全;8)正在服用抗炎及免疫抑制剂等药物。本研究通过本院伦理委员会批准,均签订知情同意书。

1.2 研究方法

收集患者基线资料,包括年龄、性别、心脑血管疾病危险因素如吸烟、饮酒、高血压、2型糖尿病、高血脂、冠心病、心房颤动、入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分等,同

时收集入院24h内的实验室检查数据,包括血常规、空腹血糖、血脂、尿酸、血肌酐等,根据淋巴细胞和单核细胞计算LMR;所有入组患者入院时均由经过专门培训的医师采用NIHSS量表进行神经功能缺损评分,并对其发病90天时电话随访进行mRS评分,根据90天mRS评分结果分为预后良好组(mRS 0-2分)和预后不良组(mRS 3-6分)。比较两组单因素的差异,并进行多因素Logistics回归分析,分析入院时LMR对急性脑梗死患者预后的影响,并探讨其对预后不良的预测价值。

1.3 统计分析

采用SPSS22.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示,符合正态分布的连续行资料组间比较采用独立样本t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以脑梗死预后不良作为因变量,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素进行多因素logistics回归分析,分析影响脑梗死预后的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价入院时LMR对脑梗死不良预后的敏感性和特异性,计算Youden指数,其中Youden指数最大时为最佳界值,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

在纳入的242例急性脑梗死患者中,男性154例(67.8%),女性88例(32.3%),既往有高血压病172例(71%),既往有2型糖尿病74例(30.6%),既往有高血脂症12例(5.0%),既往有冠心病23例(9.5%),既往有房颤病史22例(9.0%),既往有卒中病史49例(20.2%),有吸烟史61例(25.2%),有饮酒史49例(20.2%)。根据90天mRS评分,预后良好组163例(67.4%),预后不良组79例(32.6%)。其中,预后良好组平均年龄 65.71 ± 12.31 岁,男性108例,女性55例。预后不良组平均年龄 70.10 ± 11.84 岁,男46例,女33例。我们将可能与脑梗死严重程度有关的危险因素,如年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、空腹血糖、尿酸、血脂、入院时炎症指标白细胞、LMR、CRP等纳入分析。结果显示(见表1)与预后良好组相比,预后不良组在年龄、入院时NIHSS评分、伴随房颤、尿素氮、白细胞、CRP较高,而LMR水平较低,组间差异具有统计学差异($P < 0.05$)。

表1 急性脑梗死不同预后组的临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data between acute cerebral infarction patients with different prognosis

	MRS 0-2	MRS 3-6	T or χ^2 value	P value
Age (y)	65.71 ± 12.31	70.10 ± 11.84	2.64	0.009
Gender(male/female, %)	108/55, 66.3%	46/33, 58.2%	1.48	0.223
Hypertension(Y/N, %)	113/50, 69.3%	59/20, 74.7%	0.74	0.389
NIHSS score	2.25 ± 1.91	9.51 ± 6.18	10.20	0.000
Diabetes (Y/N, %)	49/114, 30.1%	25/54, 31.6%	0.06	0.802
Hyperlipidemia(Y/N, %)	7/156, 4.3%	5/74, 6.3%	0.47	0.494
CHD (Y/N, %)	13/150, 8.0%	10/69, 12.7%	1.36	0.244
AF(Y/N, %)	8/155, 4.9%	14/65, 17.7%	10.57	0.001
TIA/stroke history(Y/N, %)	33/130, 20.2%	16/63, 20.3%	0.00	0.999

Smoking(Y/N, %)	46/117, 28.2%	15/64, 19.0%	2.41	0.121
Alcohol drinking(Y/N, %)	37/126, 22.7%	12/67, 15.2%	1.86	0.173
FBG (mmol/L)	5.92± 2.20	6.41± 2.38	1.58	0.115
TC(mmol/L)	3.84± 1.03	4.11± 1.26	1.71	0.089
TG(mmol/L)	1.50± 0.83	1.56± 1.00	0.50	0.617
LDL(mmol/L)	2.23± 0.82	2.40± 1.01	1.37	0.172
HDL(mmol/L)	0.99± 0.27	1.01± 0.30	0.69	0.491
BUN(mmol/L)	5.25± 1.96	6.59± 3.60	3.08	0.003
Cr (umol/L)	71.51± 26.25	83.51± 67.74	1.51	0.134
UA (umol/L)	344.02± 98.33	327.54± 118.67	1.13	0.258
WBC(× 10 ⁹ /L)	6.60± 2.34	7.88± 2.63	3.67	0.000
LMR	4.39± 1.84	3.48± 2.23	3.33	0.001
CRP(mg/L)	6.24± 11.89	25.76± 42.71	3.96	0.000

Note: Abbreviations: CHD, coronary heart disease; AF, atrial fibrillation; TIA, Transient ischemic attack; FBG, fasting blood glucose; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BUN, blood urea nitrogen; Cr, Creatinine; UA, uric acid; WBC, white blood cell.

2.2 急性脑梗死预后的影响因素分析

以急性脑梗死患者预后不良为因变量,与上述两组间具有统计学差异的影响因素:年龄、入院时 NIHSS 评分、房颤、尿素氮、白细胞计数、CRP、LMR 进行赋值进行单因素 Logistics 回归分析,发现以上因素均与急性脑梗死预后不良相关(见表 2, $P<0.05$)。再进一步行多因素 Logistics 回归分析后结果显示(见

表 3) 入院时 NIHSS 评分与急性脑梗死后预后不良正相关(OR 2.066, 95%可信区间 1.668-2.559, $P<0.05$), LMR 与预后不良负相关(OR 0.835, 95%可信区间 0.759-0.946, $P<0.05$), 入院时低水平 LMR 是预后不良的独立危险因素。而年龄、房颤、BUN、白细胞计数、CRP 并非脑梗死预后不良的独立危险因素($P>0.05$)。

表 2 急性脑梗死预后风险因素的单因素回归分析

Table 2 Analysis of the risk factors of prognosis in patients with acute cerebral infarction

Variable	OR value	95CI%	P value
Age	1.032	1.007-1.056	0.010
NIHSS score	2.031	1.667-2.474	0.000
AF	4.173	1.670-10.426	0.002
BUN	1.217	1.082-1.368	0.001
WBC	1.230	1.095-1.382	0.000
LMR	0.773	0.659-0.906	0.001
CRP	1.040	1.020-1.061	0.000

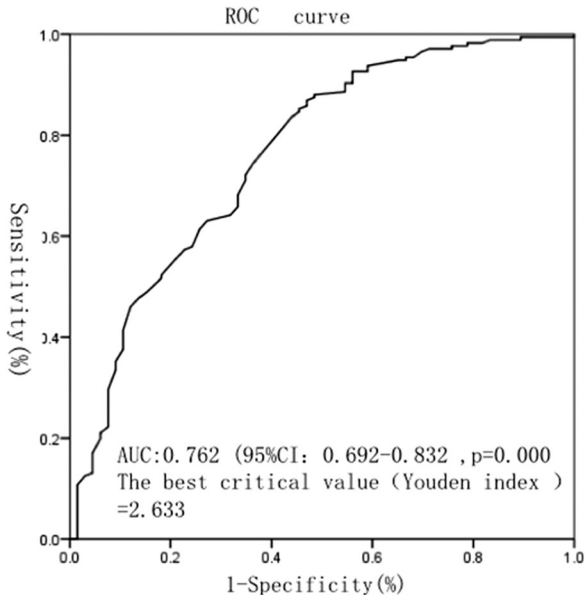
表 3 急性脑梗死预后不良多因素回归分析

Table 3 Multiple logistic regression analysis of the risk factors of prognosis in patients with acute cerebral infarction

Variable	OR value	95CI%	P value
Age	1.009	0.972-1.047	0.640
NIHSS score	2.066	1.668-2.559	0.000
AF	3.797	0.829-17.398	0.086
BUN	1.081	0.893-1.309	0.421
WBC	1.020	0.852-1.221	0.827
LMR	0.835	0.759-0.946	0.021
CRP	1.018	0.994-1.043	0.141

2.3 入院时 LMR 水平对急性脑梗死患者预后的预测分析

以 ROC 曲线下面积 0.5 为参考界值,入院时 LMR 水平下面积为 0.762 (95%可信区间 0.692-0.832, $P < 0.001$),用 Youden 法计算入院时 LMR 水平的最佳临界值为 2.633,其敏感性为 86.9%,特异性为 47%,见图 1。



Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

图 1 入院时 LMR 预测急性脑梗死患者预后的受试者工作特征曲线

Fig. 1 The receiver operating characteristic curve of the

Note: lymphocyte/monocyte ratio predicting values of the prognosis in patients with acute cerebral infarction.

3 讨论

脑梗死的发病机制和病理进展是一复杂的过程,其中缺血后的免疫炎症反应参与了梗死的发病过程中,研究显示炎症反应、多种炎症介质与脑梗死的发生、发展及预后密切相关。白细胞浸润和各种炎症介质的释放是脑梗死重要的病理生理过程之一^[4,5,11]。白细胞可分为中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞五种亚型。既往大量研究已证实白细胞和亚型(如中性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值等)与卒中后不良结局有关^[12,13]。而这些研究主要集中在中性粒细胞与淋巴细胞比值上,淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)作为一种新的反应全身炎症的指标,是由淋巴细胞与单核细胞比值所得,可综合反映机体的自身炎症与免疫状态。LMR 已被证实与恶性肿瘤、血管疾病如外周动脉疾病和冠心病预后密切相关^[6,7,14,15]。低水平 LMR 是冠心病和恶性肿瘤不良预后的独立预测因子,也是一种用于预测病变严重程度的标志物。而目前关于 LMR 与脑梗死预后关系的研究甚少。

既往大量研究已证实 NIHSS 评分可预测脑梗死预后,是急性脑梗死短期预后的独立预测因子^[16,17]。在本研究中,我们纳入了 242 例急性脑梗死患者,研究结果显示入院时 NIHSS 评分和 LMR 水平与急性脑梗死预后相关,与既往研究相符。此外,急性脑梗死预后不良组 LMR 水平(3.48 ± 2.23)低于预后良好组(4.39 ± 1.84),进一步行多因素 logistics 回归分析发现

LMR 与脑梗死预后不良呈负相关,低水平 LMR 可预测急性脑梗死预后不良,最佳预测值为 2.633,即入院时 LMR 水平低于 2.633 时提示急性脑梗死患者预后不良风险较大。Han 等^[18]通过对 512 名脑梗死患者分析发现入院时低水平 LMR 与卒中严重程度和 90 天不良预后独立相关,最佳预测值为 2.99,与本研究接近。他们进一步又分析研究了 108 例接受溶栓治疗的患者,根据 LMR 水平分为 3 组(1 组 LMR > 4.34,2 组 LMR 2.79-4.34,3 组 LMR < 2.79),探讨了 LMR 水平与溶栓结局的关系,发现较低的 LMR 值是缺血性卒中溶栓治疗后预后不良的独立危险因素^[19]。本研究结果与之一致,证实低水平 LMR 与脑梗死预后独立相关。

目前,低 LMR 预示脑梗死患者预后不良的具体机制尚不清楚。不同的炎症细胞在脑梗死的发生和进展中起着关键作用,而淋巴细胞和单核细胞是脑梗死后炎症反应的重要参与者。淋巴细胞包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞等,在动物实验研究显示不同的淋巴细胞亚型在脑梗死中的作用不同^[20]。临床研究显示淋巴细胞是心血管疾病中潜在的重要免疫细胞,低淋巴细胞计数与心肌梗死发生及死亡风险增加有关^[21]。Chao 等^[22]发现在脑梗死发生的第 1 天、第 3 天及第 7 天 B 淋巴细胞、辅助性 T 淋巴细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞和 NK 细胞数目减少,而调节性 T 淋巴细胞水平增加,这可能与卒中后的免疫抑制有关。进一步研究证实脑梗死后淋巴细胞减少有助于减轻神经功能缺损,对预后不良有预测作用^[20,23,24]。

单核细胞也是动脉粥样硬化进展过程的重要免疫细胞,在全身炎症反应中起着重要作用。单核细胞依据表面标志物 CD14 和 CD16 表达与否分为经典型(CD14⁺CD16⁻)、非经典单核细胞(CD14⁺CD16⁺)及中间型(CD14⁺CD16⁺)^[25]。不同单核细胞表型因分泌细胞因子不同,从而在炎症反应中作用也不同,经典单核细胞传统被认为具有促炎作用,非经典单核细胞具有抗炎作用^[26],故而单核细胞表型调节已成为预防和治疗心血管疾病的特异性治疗靶点。Kaito 等发现^[27]在卒中急性期和亚急性期,外周血液循环中的经典型和中间型单核细胞增多,而非经典型单核细胞数目减少,而进展性脑梗死患者循环中的中间型单核细胞数目也是增多的。目前大量研究^[26,28,29]也证实脑梗死后单核细胞数目增加,单核细胞水平增高是脑梗死不良预后的独立危险因素。由此可见,急性脑梗死血液循环中可表现为淋巴细胞减少和单核细胞增多,这一现象具体机制可能一方面与卒中后免疫抑制有关,卒中后免疫抑制可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴等途径,释放大量激素如皮质醇,儿茶酚胺和乙酰胆碱释放,共同促成淋巴细胞凋亡和单核细胞激活^[30];另一方面可能与淋巴细胞和单核细胞之间相互作用有关。近期 Liesz 等^[31]通过动物实验发现单核细胞在淋巴细胞减少中发挥重要作用,具体机制可能是受损脑组织中的核蛋白 HMGB1(高迁移率族蛋白 1),通过晚期糖基化终末产物受体(RAGE)诱导未成熟单核细胞从骨髓增殖,未成熟单核细胞的扩增群体通过分泌髓鞘酶-1(髓细胞衍生的抑制细胞的标记)诱导淋巴细胞凋亡,导致淋巴细胞减少。

综上,脑梗死后,淋巴细胞减少和单核细胞增高是反应急性脑梗死预后的独立危险因素,将两种亚型指标的风险整合为单一危险因素的 LMR 可能对评估急性脑梗死的预后更有预测

价值。LMR 对于急性脑梗死患者来说是一种新颖简单、易获得的预测预后的指标,低水平 LMR 与脑梗死预后不良有关,对于入院时 LMR 水平偏低的急性脑梗死患者,早期积极采取干预措施,可能会改善患者预后。但本项研究仅分析了入院时 LMR 水平,未动态观察 LMR 水平与急性脑梗死预后的关系,有一些局限性,尚需要进一步大样本、前瞻性、多中心的数据来证实本研究结果。

参考文献(References)

- [1] Gan Y, Wu J, Zhang S, et al. Prevalence and risk factors associated with stroke in middle-aged and older Chinese: A community-based cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9501
- [2] Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(5): 523-531
- [3] Mizuma A, Yenari MA. Anti-Inflammatory Targets for the Treatment of Reperfusion Injury in Stroke[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 467
- [4] Kim JY, Kawabori M, Yenari MA. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(18): 2076-2097
- [5] Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory Disequilibrium in Stroke[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 142-158
- [6] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41 (10): 971-978
- [7] Ji H, Li Y, Fan Z, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 90
- [8] Zhu JY, Liu CC, Wang L, et al. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study[J]. *J Cancer*, 2017, 8(5): 737-743
- [9] Wang Q, Ma J, Jiang Z, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(34): e7897
- [10] Branch CMA. China Acute Ischemic Stroke Diagnosis and Treatment Guide, 2014 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(4): 246-257
- [11] Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, et al. Postischemic Inflammation in Acute Stroke[J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(1): 1-9
- [12] Wang F, Hu S, Ding Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and 30-Day Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(1): 182-187
- [13] Xue J, Huang W, Chen X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3): 650-657
- [14] Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(12): 1483-1487
- [15] Kiris T, Celik A, Varis E, et al. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio With the Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Angiology*, 2017, 68(8): 707-715
- [16] Chen X, Zhan X, Chen M, et al. The prognostic value of combined NT-pro-BNP levels and NIHSS scores in patients with acute ischemic stroke[J]. *Intern Med*, 2012, 51(20): 2887-2892
- [17] Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Sucharew H, et al. National institutes of health stroke scale item profiles as predictor of patient outcome: external validation on independent trial data [J]. *Stroke*, 2015, 46(2): 395-400
- [18] Ren H, Liu X, Wang L, et al. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(11): 2595-2602
- [19] Ren H, Han L, Liu H, et al. Decreased Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Poor Prognosis of Acute Ischemic Stroke Treated with Thrombolysis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5826-5833
- [20] Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature [J]. *Blood*, 2013, 121 (4): 679-691
- [21] Bian C, Wu Y, Shi Y, et al. Predictive value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease [J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(6): 469-473
- [22] Jiang C, Kong W, Wang Y, et al. Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3553-3567
- [23] Joo SP, Xie W, Xiong X, et al. Ischemic postconditioning protects against focal cerebral ischemia by inhibiting brain inflammation while attenuating peripheral lymphopenia in mice [J]. *Neuroscience*, 2013, 243: 149-157
- [24] Ruhnau J, Schulze J, Von Sarnowski B, et al. Reduced Numbers and Impaired Function of Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Ischemic Stroke Patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 2974605
- [25] Naert G, Rivest S. A deficiency in CCR2+ monocytes: the hidden side of Alzheimer's disease[J]. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5(5): 284-293
- [26] Elali A, Jean Leblanc N. The Role of Monocytes in Ischemic Stroke Pathobiology: New Avenues to Explore [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 29
- [27] Kaito M, Araya S, Gondo Y, et al. Relevance of distinct monocyte subsets to clinical course of ischemic stroke patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69409
- [28] Urrea X, Villamor N, Amaro S, et al. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(5): 994-1002
- [29] Liberale L, Montecucco F, Bonaventura A, et al. Monocyte count at onset predicts poststroke outcomes during a 90-day follow-up[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(10): 702-710
- [30] Brait VH, Arumugam TV, Drummond GR, et al. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32 (4): 598-611
- [31] Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2): 583-598