

中性粒细胞/淋巴细胞比值和血肿周围水肿体积是脑出血患者预后的独立预测因素

黄磊¹, 叶飞², 任思颖², 伍国锋², 王丽琨²

摘要 **目的:**探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)与脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)后血肿周围水肿(perihematoma edema, PHE)体积及预后的相关性。**方法:**回顾性收集ICH患者,根据随访出院后90 d改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分分为预后良好(mRS≤3分)组和预后不良(mRS>3分)组。比较2组人口统计学、临床基线资料及影像学资料等。应用Pearson相关性分析NLR和PHE体积的相关性;多因素Logistic回归分析确定影响预后不良的独立危险因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估NLR和发病第7天PHE体积对预后不良的预测价值。**结果:**根据纳入及排除标准共纳入177例ICH患者,其中预后良好105例,预后不良72例。单因素分析显示预后不良组ICH 24 h内PHE体积、第7天PHE体积、24 h内相对PHE体积、第7天相对PHE体积、NLR、PLR明显高于预后良好组,预后不良组脑疝比例高于预后良好组($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,ICH 24 h内PHE体积与发病24 h内血肿体积及NLR呈正相关($P<0.05$);发病第7天PHE体积与NLR与发病24 h内血肿体积、发病第7天血肿体积、NLR呈正相关($P<0.05$)。二元Logistic回归分析提示发病第7天PHE体积、NLR是ICH患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线发现发病第7天PHE体积曲线下面积为0.636(95% CI 0.54~0.73, $P=0.006$);NLR曲线下面积为0.676(95% CI 0.585~0.768, $P<0.001$)。**结论:**入院时NLR水平较高的ICH患者,PHE越严重,入院时NLR升高和发病第7天PHE体积是ICH患者出院第90天预后不良的危险因素。
关键词 脑出血;中性粒细胞/淋巴细胞比值;血肿周围水肿;预后
中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230109

Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Perihematoma Edema Volume Are Independent Prognostic Predictors of Patients with Intracerebral Haemorrhage HUANG Lei¹, YE Fei², REN Siying², WU Guofeng², WANG Likun². 1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Emergency Department, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract Objective: To investigate correlation between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and perihematoma edema (PHE) volume and prognosis after intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods:** Patients with ICH were retrospectively enrolled and divided into good prognosis (mRS≤3) and poor prognosis (mRS>3) groups according to the Modified Rankin Scale (mRS) scores obtained 90 days after discharge from the hospital. Demographics, clinical baseline data and imaging data were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was applied to determine the correlation between NLR and PHE volume. Multivariate Logistic regression analysis was used to determine independent risk factors affecting poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the predictive value of NLR and PHE volume at day 7 from onset on poor prognosis. **Results:** A total of 177 patients with ICH were included according to the inclusion and exclusion criteria, including 105 patients with good prognosis and 72 patients with poor prognosis. Univariate analysis showed that PHE volume at 24 h, PHE volume at day 7, relative PHE volume at 24 h, relative PHE volume at day 7, NLR and PLR were significantly higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group, and the proportion of brain herniation was significantly higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that PHE volume within 24 h of ICH was positively correlated with haematoma volume and NLR within 24 h from onset ($P<0.05$); PHE volume and NLR on day 7 from onset were positively correlated with hematoma volume within 24 h of onset, hematoma volume on day 7 from onset, and NLR ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis suggested that PHE volume at day 7 from onset and NLR were independent risk factors for poor prognosis in patients with ICH. ROC analysis demonstrated an area under curve of 0.636 (95% CI 0.54~0.73, $P=0.006$) for PHE volume on day 7 from onset and 0.676 (95% CI 0.585~0.768, $P<0.001$) for NLR. **Conclusion:** Higher NLR levels on admission correlated with more severe PHE. Elevated NLR on admission and PHE volume on day 7 from onset were risk factors for poor prognosis on day 90 post-discharge for patients with ICH.

Keywords intracerebral hemorrhage; neutrophil/lymphocyte ratio; perihematoma edema; prognosis

作者单位
1. 贵州医科大学临床医学院/贵州医科大学附属医院 贵阳 550004
2. 贵州医科大学附属医院急诊神经内科 贵阳 550004
基金项目
国家自然科学基金(载脂蛋白E模拟肽(6KApoE_p)激活LRP1抑制CypA/NF-κB/MMP-9通路降低脑出血后病灶周围血脑屏障通透性, No. 82260244);
贵州省科技计划项目(脑出血、耐药性癫痫的基础和临床研究, 平台人才 No. [2021]5612);
贵州省科技计划项目(可视化立体定向微创技术治疗颅内出血暨病区灌注6KAPOE减轻继发性脑损伤的临床基础研究, No. 黔科合支撑[2021]一般071)
收稿日期 2023-02-17
通讯作者 王丽琨 769070308@qq.com

自发性脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是发病率和致死率极高的卒中亚型,约 70% 幸存患者发病后 6 个月内会遗留不同程度的肢体瘫痪^[1]。发病后血肿不仅直接造成机械性原发损伤,还导致继发性血肿周围水肿(perihematoma edema, PHE)形成,而 PHE 的发生与发展与炎症反应密切相关^[2],两者均与患者神经功能恶化和临床预后不良明显相关^[3,4]。

外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)可以提示患者全身炎症反应状态^[5],且能作为 ICH 患者预后的独立预测因素^[6,7]。ICH 后全身炎症反应会导致患者临床预后变差^[8],随血液循环的中性粒细胞迅速介导全身及血肿周围炎症反应,还可引起短暂性免疫抑制,从而导致外周淋巴细胞减少^[9],而淋巴细胞减少可增加患者的感染风险^[10]。因此,NLR 的动态变化可快速反映炎症水平。PHE 是指脑实质内血肿附近脑组织中水分含量增加,是 ICH 后继发炎症损伤的重要体现^[11],与炎症反应、凝血酶活化、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏及血红蛋白的细胞毒性相关^[12]。ICH 后 PHE 的自然演变长达 14 d 甚至更久,发病数小时内 PHE 逐渐形成,3 ~ 7 d 左右达到峰值,导致患者神经功能持续恶化^[3]。

PHE 形成机制及炎症反应与 ICH 患者的预后相关。有研究报道了 NLR 可评估 ICH 后脑水肿分级及发病后 30 d 预后情况^[13]。本文使用半自动量化软件将 PHE 体积量化,并分析入院时 NLR 与 PHE 的相关性,同时联合两者对出院后 90 d 预后进行评估,从而探讨 ICH 发病 NLR 和 PHE 体积与出院后 90 d 预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入 2020 年 1 月至 2022 年 5 月在贵州医科大学附属医院急诊神经内科诊断为 ICH 的患者 177 例。纳入标准:根据中国脑出血诊治指南(2019),经头颅 CT 证实为 ICH;头颅 CT 显示为幕上出血(包括基底节、丘脑、脑叶);体积 < 60 mL。排除标准:多发性颅内出血;头颅 CT 显示幕下出血;血肿体积 > 60 mL;颅内肿瘤、动脉瘤、外伤、梗死或其他病变所致颅内出血;凝血功能障碍或有服用抗凝药物史;入院时患有可能影响炎症反应的疾病,如感染性脑膜炎、全身感染等;既往有严重心、肾、肝、肺功能障碍史;既往遗留神经功能障碍的卒中患者;临床资料不完整。所有患者均接受

基于高血压脑出血管理指南的相同治疗方案,部分患者由经验丰富的神经科医师进行评估行立体定向微创血肿清除术治疗,通过电话随访出院第 90 天患者预后情况,根据改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)将这些患者分为预后良好(mRS ≤ 3 分)组和预后不良(mRS > 3 分)组^[14],见图 1。本研究已通过贵州医科大学附属医院医学科学伦理委员会审批(审批编号:2022 伦审第 92 号),且获得所有患者及家属知情同意。

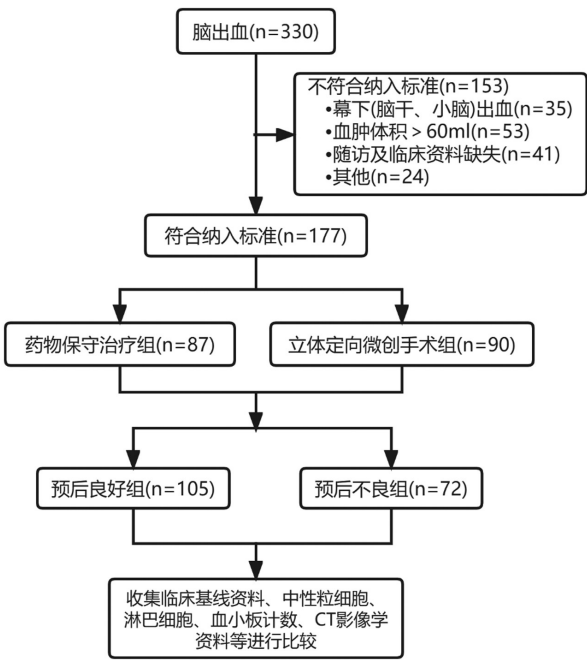


图 1 ICH 数据收集流程

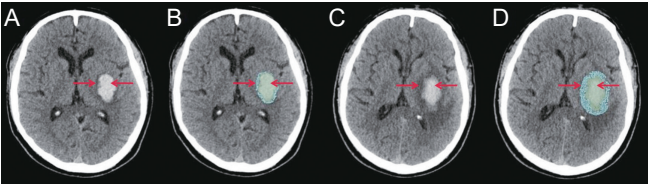
1.2 方法

1.2.1 临床基线资料收集 据入院病例记录一般资料及基础疾病,包括性别、年龄、既往病史及服药史、血压、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、高脂血症史等。

1.2.2 影像学处理 在影像科下载患者发病 24 h 内、发病第 7 天颅脑 CT 影像资料,利用 3D Slicer 软件导入颅脑 CT DICOM 格式,使用辅助软件半自动切割法来测量 ICH 和 PHE 体积,血肿阈值设定为 44 ~ 100 HU 之间,PHE 阈值设定为 3 ~ 33 HU 之间^[15],通过软件自动导出血肿及 PHE 体积,见图 2。将 PHE 体积除以对应血肿体积得到相对 PHE 体积。

1.2.3 指标检测 发病后 24 h 内对所有研究对象采集外周静脉血,完成血常规、血生化等检测,根据检测结果的血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数计算 NLR、PLR 数值。

1.2.4 预后评估 对患者出院后第 90 天预后进行随访,通过有经验神经科医师电话联系评估患者 mRS 评



注:A:ICH发病24 h内颅脑CT扫描血肿;B:经3D Slicer测量后对应示意图,绿色区域为血肿(约12 mL),蓝色区域为血肿周围水肿(约3 mL);C:发病第7天头颅CT扫描显示血肿较前吸收且血肿周围水肿明显加重;D:3D Slicer测量后提示绿色区域较前稍减少(约9 mL),蓝色区域较前明显增大(约11 mL)。

图2 头颅CT扫描及3D Slicer处理后血肿及血肿周围水肿
分,以mRS≤3分为预后良好,mRS>3分为预后不良。
1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料运用Kolmogorov-Smirnov检验正态性,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,2组均数间比较采用两独立样本t检验;非正态分布的计量资料以M(Q1~Q3)表示,2组间比较采用Mann-Whitney检验;计数资料采用 χ^2 检验;Pearson相关性分析检测NLR与PHE相关性;运用多因素二元Logistic回归分析影响ICH患者短期预

后不良的危险因素。通过受试者工作特征(Receiver operating characteristic,ROC)曲线评价入院时NLR、第7天水肿体积对预后的预测能力,以Youden指数最大确定诊断最佳截断值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况基线资料对比

330例ICH患者中,男123例(69.5%),年龄(59.0 ± 13.8)岁,预后良好105例,预后不良72例。单因素分析显示预后不良组发病24 h内PHE体积、发病第7天PHE体积、发病24 h内相对PHE体积、发病第7天相对PHE体积、NLR、PLR明显高于预后良好组,预后不良组脑疝比例显著高于预后良好组($P<0.05$),见表1。

2.2 发病24 h内、发病第7天血肿及PHE体积比较

患者发病第7天水肿体积明显低于入院24 h内血肿体积($P<0.01$),发病第7天PHE体积较发病24 h内PHE体积差异无统计学意义($P=0.084$),见表2。

2.3 NLR与PHE体积的Pearson相关性分析

Pearson相关性分析显示,发病24 h内PHE体积与

表1 预后良好与预后不良组患者临床资料对比

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/ [例(%)]	高血压史/ [例(%)]	糖尿病史/ [例(%)]	吸烟史/ [例(%)]	饮酒史/ [例(%)]	出血部位/[例(%)]		
								基底节	丘脑	脑叶
预后良好组	105	58.4±13.6	77(73.3)	98(93.3)	14(13.3)	59(56.2)	31(29.5)	68(64.8)	13(12.4)	24(22.9)
预后不良组	72	59.9±14.0	46(63.9)	67(93.1)	6(8.3)	30(41.7)	22(30.6)	54(75.0)	9(12.5)	9(12.5)
Z/F χ^2 值		0.073	1.797	0.005	1.065	3.604	0.022	3.107		
P值		0.485	0.180	0.942	0.302	0.058	0.883	0.211		

组别	出血破入 脑室/[例(%)]	脑疝/ [例(%)]	血肿扩大/ [例(%)]	收缩压/ (mmHg, IQR)	舒张压/ (mmHg, IQR)	甘油三酯/ (mmol/L, IQR)	总胆固醇/ (mmol/L, IQR)
预后良好组	35(33.7)	6(5.7)	3(2.9)	161.0(147.5~181.5)	97.0(88.5~109.0)	1.1(0.8~1.9)	4.2±1.1
预后不良组	23(31.9)	11(15.3)	7(9.7)	171.0(153.5~192.0)	100.0(89.0~115.8)	1.2(0.9~1.9)	4.3±1.0
Z/F χ^2 值	0.056	4.499	5.355	-1.637	-1.334	-0.828	0.314
P值	0.812	0.034	0.069	0.102	0.182	0.407	0.427

组别	高密度脂 蛋白/(mmol/ L, IQR)	低密度脂 蛋白/(mmol/ L, IQR)	NLR/ (IQR)	PLR/ (IQR)	发病24 h内 血肿体积/ (mL, IQR)	发病24 h内 PHE体积/ (mL, IQR)	发病24 h内 相对PHE 体积/(mL, IQR)
预后良好组	1.1(0.9~1.4)	2.6±0.9	4.8(3.2~6.9)	159.1(114.1~210.3)	13.5(6.1~23.2)	3.9(1.9~9.1)	0.3(0.2~0.5)
预后不良组	1.1(0.9~1.4)	2.8±0.9	6.7(4.4~14.9)	186.9(130.3~255.5)	18.6(10.4~27.5)	7.1(4.1~16.1)	0.5(0.3~0.9)
Z/F χ^2 值	-0.512	0.450	-3.246	-2.338	-1.850	-4.131	-4.720
P值	0.608	0.314	0.001	0.019	0.064	<0.001	<0.001

组别	发病第7天 血肿体积/ (mL, IQR)	发病第7天 PHE体积/ (mL, IQR)	发病第7天 相对PHE体积/ (mL, IQR)	肺部感染/ [例(%)]	消化道出血/ [例(%)]	低钾血症/ [例(%)]	高脂血症/ [例(%)]	住院天数/ (d, IQR)
预后良好组	6.9(3.9~11.2)	3.5(2.1~5.9)	0.5(0.3~0.8)	54(51.4)	16(15.2)	40(38.1)	33(31.4)	10.0(8.0~14.0)
预后不良组	6.7(3.7~12.8)	6.9(2.2~14.5)	0.7(0.4~1.4)	44(61.1)	16(22.2)	38(53.5)	25(34.7)	12.0(9.0~17.0)
Z/F χ^2 值	-0.139	-2.776	-2.601	1.620	1.407	5.046	3.958	-1.574
P值	0.889	0.006	0.009	0.203	0.236	0.800	0.138	0.115

发病 24 h 内血肿体积及 NLR 成正相关($r=0.619, P<0.001; r=0.227, P=0.030$), 与 PLR 无相关性($r=0.022, P=0.769$); 发病第 7 天 PHE 体积与发病 24 h 内血肿体积、发病第 7 天血肿体积和 NLR 成正相关($r=0.238, P=0.004; r=0.457, P<0.001; r=0.199, P=0.016$), 与 PLR 无相关性($r=0.024, P=0.774$)。

2.4 影响 ICH 患者预后不良多因素二元 Logistics 回归分析

将单因素分析中 PHE 体积、NLR 和 PLR 为自变量进行多因素二元 Logistics 回归, 以出院 90 d 不良预后作为因变量, 将上述对 ICH 患者预后有影响因素纳入, 结果提示, 发病第 7 天 PHE 体积、NLR 是 ICH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$), 发病 24 h 内 PHE 体积、PLR、脑疝与预后无关($P>0.05$), 见表 3。

2.5 NLR 和发病第 7 天 PHE 体积对预后不良的预测价值分析

绘制 ROC 曲线评估发病第 7 天 PHE 体积与 NLR 对 ICH 预后的预测价值, 以 0.50 作为 ROC 曲线下面积的参考值, 发病第 7 天 PHE 体积曲线下面积为 0.636 (95% CI 0.54 ~ 0.73, $P=0.006$), 当第 7 天 PHE 体积截断值为 6.95 时, 对应的敏感性为 50.8%, 特异性为 82.4%, 约登指数 0.332; 当 NLR 曲线下面积为 0.676 (95% CI 0.585 ~ 0.768, $P<0.001$), 对应的敏感性为 52.5%, 特异性为 78.8%, 约登指数 0.313, 见图 3。

3 讨论

本研究结果显示, ICH 后入院时高水平的 NLR 和 PHE 体积与患者的预后不良有关, NLR 和 PHE 体积呈正相关, 且入院时 NLR、发病第 7 天 PHE 体积能作为出院 90 d 预后不良的独立危险因素。因此, 早期对 NLR

及 PHE 的监测能对预后起到较好的预测价值。

先前研究发现, 入院时 NLR 升高是 ICH 患者发病 90 d 临床结局不良的预测指标, 该研究还指出与 ICH 评分相比, NLR 在预测不良结局方面更敏感, 但特异性较低^[16]。本研究与先前的研究结果一致, 得出 NLR 升高能作为 ICH 患者出院 90 d 预后不良的独立危险因素。同样在接受手术治疗患者中, NLR 升高与血肿清除后 90 d 的不良预后独立相关^[7]。且有研究发现 NLR 升高能独立预测 ICH 患者神经功能恶化^[17], 较高 NLR 水平与患者短期高死亡率及发病 90 d 的高致残率显著相关^[18]。Zhang 等^[19]将随访时间调整至 180 d, 仍发现 NLR 升高能独立预测 ICH 患者不良结局。

对预后影响的单因素分析中, 为减少血肿体积对预后的干扰, 本研究对血肿体积进行限制, 同时取 PHE 的相对体积进行预后间比较, 结果均提示预后不良组拥有更高的 PHE 水平。PHE 也是导致患者神经功能恶化和临床预后不良的原因之一, PHE 峰值体积能作为 90 d 临床不良结局的独立预测因素^[20]。据报道出血后 7 d 左右 PHE 进展达到高峰^[21], 本研究以发病第 7 天 PHE 体积为峰值代表, 比较发病 24 h 内 PHE 体积, 结果提示第 7 天 PHE 体积对预后预测意义更大, 结果符合前述研究。还有研究发现患者 24 h 内 PHE 体积与深部和大叶性脑出血的死亡率相关, 且 72 h 内 PHE 体积与深部 ICH 后功能结局不良有关^[22], 遗憾的是此次未能纳入 72 h 内 PHE 进行比较分析, 也未对死亡率进行归纳, 但 Marchina 等^[23]也指出 72 h 内的 PHE 体积对患者临床结局和死亡率影响较弱。本研究明确的是幕上 ICH 患者发病第 7 天 PHE 体积能作为 90 d 预后不良的独立危险因素。虽然比较发病 24 h 内和第 7 天 PHE 体积仅有轻微增加, 但部分患者接受微创手术治疗后血肿明显减少, 进而 PHE 进展得到缓解, 患者预后也能得到改善^[24]。

本研究的创新点在于可反映入院 NLR 与 PHE 呈正相关, 以及两者对出院 90 d 预后的预测价值。尽管前期

表 2 不同时间点血肿及 PHE 体积比较(mL, $\bar{x}\pm s$)

	发病 24 h 内	发病第 7 天	Z 值	P 值
血肿体积	18.5±13.5	9.9±11.3	-6.981	<0.001
PHE 体积	9.1±10.7	9.5±14.3	-1.726	0.084

表 3 影响 ICH 患者预后不良多因素二元 Logistic 回归分析

	B	标准误差	瓦尔德	P	OR	95% CI	
						下限	上限
发病 24 h 内 PHE 体积	0.031	0.024	1.703	0.192	1.032	0.985	1.081
发病第 7 天 PHE 体积	0.04	0.02	4.008	0.045	1.041	1.001	1.082
NLR	0.105	0.046	5.187	0.023	1.111	1.015	1.216
PLR	0.002	0.002	1.002	0.317	1.002	0.998	1.007
脑疝	0.116	0.667	0.03	0.862	1.123	0.304	4.152
常量	-2.208	0.508	18.884	0	0.110		

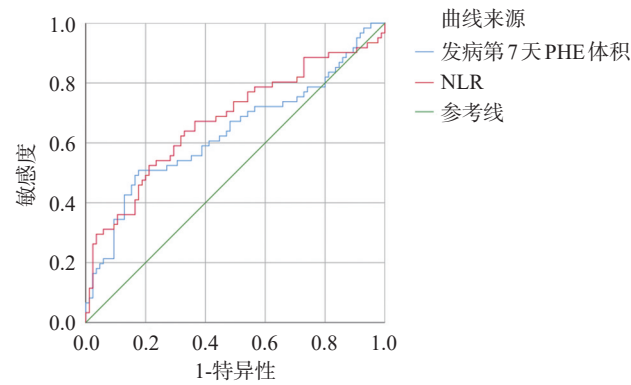


图3 发病第7天PHE体积及NLR预测脑出血患者预后不良的ROC曲线

已有有关NLR、PHE及预后两两间的报道,但将三者间联系到一起的研究却很少。先前Kashiwazaki等^[25]发现发病24~72 h PHE体积变化量与NLR呈正相关,但未分析预后。Volbers等^[20]发现峰值PHE体积能独立预测第90天临床不良结局,且峰值PHE体积和发病第6天NLR相关,该研究并未回答NLR水平和PHE的因果关系。本研究与前面提到一项研究^[13]相似,相同点在于均发现NLR与PHE的相关性,本研究更新的点在于:①使用3D Slicer软件取得更加精准的PHE体积,前述仅对脑水肿范围与大脑半球位置关系进行分级处理;②发现入院时NLR指标能作为预后不良的独立危险因素;③相比评估发病30 d预后,本研究将随访时间延长至患者出院第90天;④本研究除评估24 h内PHE体积外,增加了对发病第7天PHE体积的评估,动态掌握了PHE变化情况。本研究在上述研究基础上发现入院时NLR能作为预后的预测指标,发病第7天相比24 h内PHE体积对预后预测价值更大,还发现发病24 h内及第7天PHE随NLR升高而加重。因此,本研究认为NLR升高是引起PHE的原因之一,同时也能反映PHE的恶化。

综上所述,通过本研究可推测,ICH后除入院时NLR升高导致的不良结局外,NLR诱导PHE的发生和发展也可造成预后不良。本研究存在局限性:为控制血肿体积的影响将其纳入标准控制在60 mL以下,不排除存在选择偏倚;患者住院期间随访NLR次数较少,未能动态跟踪NLR与PHE之间的相关性。

参考文献

[1] Schrag M, Kirshner H. Management of intracerebral hemorrhage: Jacc focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75: 1819-1831. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.066.
[2] Li Z, Li M, Shi SX, et al. Brain transforms natural killer cells that exacerbate brain edema after intracerebral hemorrhage[J]. J Exp Med, 2020, 217: 20200213. DOI: 10.1084/jem.20200213.
[3] Li N, Guo J, Kang K, et al. Cytotoxic edema and adverse clinical outcomes in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Neurocrit Care,

2023, 38: 414-421. DOI: 10.1007/s12028-022-01603-2.
[4] Ren H, Han R, Chen X, et al. Potential therapeutic targets for intracerebral hemorrhage-associated inflammation: An update[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40: 1752-1768. DOI: 10.1177/0271678x20923551.
[5] Wang Y, Ju M, Chen C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: A retrospective study[J]. J Thorac Dis, 2018, 10: 273-282. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.131.
[6] Ye Z, Ai X, Fang F, et al. The use of neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for clinical outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Oncotarget, 2017, 8: 90380-90389. DOI: 10.18632/oncotarget.20120.
[7] Zhang F, Tao C, Hu X, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio on 90-day functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage undergoing surgical treatment[J]. World Neurosurg, 2018, 119: e956-e961. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.010.
[8] Boehme AK, Hays AN, Kicieliński KP, et al. Systemic inflammatory response syndrome and outcomes in intracerebral hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2016, 25: 133-140. DOI: 10.1007/s12028-016-0255-9.
[9] Römer C, Engel O, Winck K, et al. Blocking stroke-induced immunod-efficiency increases cns antigen-specific autoreactivity but does not worsen functional outcome after experimental stroke[J]. J Neurosci, 2015, 35: 7777-7794. DOI: 10.1523/jneurosci.1532-14.2015.
[10] Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: A system review[J]. Transl Stroke Res, 2019, 10: 137-145. DOI: 10.1007/s12975-018-0649-4.
[11] Chen Y, Chen S, Chang J, et al. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: An update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances[J]. Front Immunol, 2021, 12: 740632. DOI: 10.3389/fimmu.2021.740632.
[12] Volbers B, Willfarth W, Kuramatsu JB, et al. Impact of perihemorrhagic edema on short-term outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2016, 24: 404-412. DOI: 10.1007/s12028-015-0185-y.
[13] 刘诗宇, 任建伟, 刘洁莹. 不同时间点中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性脑出血后脑水肿程度和短期预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31: 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.004.
[14] Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (mistie iii): A randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393: 1021-1032. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30195-3.
[15] Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in therapeutic approaches for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17: 1757-1767. DOI: 10.1007/s13311-020-00902-w.
[16] Babu S, Pulicken M, Thazhathuveedu AK. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of functional outcomes in patients with hemorrhagic stroke[J]. Indian J Crit Care Med, 2022, 26: 18-22. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24074.
[17] Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage[J]. Oncotarget, 2017, 8: 57489-57494. DOI: 10.18632/oncotarget.15423.
[18] Liu S, Liu X, Chen S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcome of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98: e16211. DOI: 10.1097/md.00000000000016211.
[19] Zhang F, Ren Y, Fu W, et al. Predictive accuracy of neutrophil-to-lymphocyte ratio on long-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. World Neurosurg, 2019, 125: e651-e657. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.143.
[20] Volbers B, Giede-Jeppe A, Gerner ST, et al. Peak perihemorrhagic edema correlates with functional outcome in intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2018, 90: e1005-e1012. DOI: 10.1212/wnl.00000000000005167.
[21] Wu TY, Sharma G, Strbian D, et al. Natural history of perihematomal edema and impact on outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2017, 48: 873-879. DOI: 10.1161/strokeaha.116.014416.
[22] Grunwald Z, Beslow LA, Urdy S, et al. Perihematomal edema expansion rates and patient outcomes in deep and lobar intracerebral hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2017, 26: 205-212. DOI: 10.1007/s12028-016-0321-3.
[23] Marchina S, Trevino-Calderon JA, Hassani S, et al. Perihematomal

edema and clinical outcome after intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis[J]. Neurocrit Care, 2022, 37: 351-362. DOI: 10.1007/s12028-022-01512-4.

[24] 井洁, 杨婧菲, 陈施玲, 等. 急性自发性脑出血微创治疗时间窗的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 212-214. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210966.

[25] Kashiwazaki D, Tomita T, Shibata T, et al. Impact of perihematomal edema on infectious complications after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30: 105827. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105827.

(本文编辑:王晶)