

MMP-9、NLR 值对急性缺血性卒中血运重建后出血转化的预测价值

黄保岗, 杜康, 徐凤鸣, 吴昊昊, 管绍勇, 范茜君, 杨君素, 钱芳
(曲靖市第一人民医院神经内科, 云南曲靖 655000)

[摘要] **目的** 研究急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 血运重建前后金属基质蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR 值) 的变化与出血转化的相关性, 以期寻找预测 AIS 患者血运重建后出血转化的生物标记物。**方法** 收集 2022 年 2 月至 2022 年 12 月曲靖市第一人民医院卒中中心收治的 AIS 并接受血运重建治疗 (静脉溶栓、血管内治疗、同时接受静脉溶栓和血管内治疗) 的患者 161 例, 其中出血转化组 46 例, 非出血转化组 115 例, 通过比较血运重建后出血转化组与非出血转化组的一般信息、血运重建前后 NLR 值及 MMP-9 等指标。**结果** 2 组患者一般资料对比, 除 C 反应蛋白存在差异外 ($P < 0.001$), 余临床资料对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 出血转化组在治疗前白细胞、中性粒细胞、中性粒细胞百分比、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、NLR、MMP-9 较非出血转化明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 血运重建后血常规各项指标、MMP-9 较血运重建前明显升高, 出血转化组较非出血转化组升高更加明显, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$), ROC 曲线示 NLR、MMP-9 预测 AIS 血运重建后出血转化的曲线下面积 (AUC) 为 0.74、0.90。**结论** NLR、MMP-9 与 AIS 患者血运重建后出血转化发病风险相关, 可作为出血转化风险预测因子。

[关键词] 急性缺血性卒中; 金属基质蛋白-9; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血运重建

[中图分类号] R743.32; R743.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)01-0116-06

The Predictive Value of MMP-9 and NLR Values for Bleeding Transformation after the Revascularization in Acute Ischemic Stroke

HUANG Baogang, DU Kang, XU Fengming, WU Haohao, GUAN Shaoyong,

FAN Qianjun, YANG Junsu, QIAN Fang

(Dept. of Neurology, The 1st People's Hospital of Qujing, Qujing Yunnan 655000, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between the changes of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) before and after the revascularization of acute ischemic stroke (AIS), so as to find biomarkers to predict the bleeding transformation risk of AIS patients. **Methods** From February 2022 to December 2022, 161 patients admitted to the Stroke Center of Qujing Hospital Affiliated to Kunming Medical University with AIS were divided into the hemorrhagic transformation group and the non-hemorrhagic transformation group and treated with revascularization (intravenous thrombolysis, endovascular treatment, combined the intravenous thrombolysis with endovascular treatment). Among them, there were 46 cases in the hemorrhagic transformation group and 115 cases in the non-hemorrhagic transformation group. And the general data, NLR value and MMP-9 before and after the revascularization were compared between the two groups. **Results** There was no statistical difference in general data between the two groups (all $P > 0.05$) except for C-reactive protein in hemorrhagic transformation group and in non-hemorrhagic transformation group ($P < 0.001$). The white blood cells,

[收稿日期] 2023-10-08

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2022J0276)

[作者简介] 黄保岗 (1986~), 男, 云南曲靖人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事脑血管病研究工作。

[通信作者] 钱芳, E-mail: 345131459@qq.com

neutrophils, neutrophil percentage, neutrophil absolute value, lymphocyte absolute value, NLR and MMP-9 value in hemorrhagic transformation group were significantly higher than those in non-hemorrhagic transformation group before the treatment and there was a statistical significance ($P < 0.05$). After revascularization, the indexes of blood routine and MMP-9 were significantly higher than those before the revascularization, and the increase in hemorrhagic transformation group was more obvious than that in non-hemorrhagic transformation group and there was a statistical significance ($P < 0.001$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of NLR and MMP-9 predicting bleeding transformation after AIS revascularization were 0.74 and 0.90. **Conclusion** NLR, MMP-9 are associated with the risk of bleeding transformation in AIS patients after the revascularization and can they can be used as the predictive factors for bleeding transformation risk.

[**Key words**] Revascularization; The ratio of neutrophils to lymphocytes; MMP-9; Acute ischemic stroke

急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是由于各种原因导致的脑组织血液供应障碍, 并由此产生缺血缺氧性坏死, 进而出现神经功能障碍的一组临床综合征, 具有高病死率、高复发率、高致残率和高经济负担、社会负担的特点^[1]。2019年中国居民有219万人死于卒中, 其中缺血性卒中103万人; 卒中粗死亡率为153.9/10万, 占我国居民总死亡率的22%; 70%以上的缺血性卒中幸存者留有不同程度的致残^[1]。研究证实目前对于缺血性卒中后再灌注的方法有静脉溶栓 (intravenous thrombolysis, IVT) 和血管内治疗 (endovascular therapy, EVT), 阻止核心梗死区扩大和神经功能恶化, 挽救缺血半暗带^[2]。国内常用的静脉溶栓药物主要有阿替普酶和尿激酶, 静脉溶栓时间窗至分别是4.5 h和6 h^[3], 目前血管内治疗的时间窗为24 h。再灌注治疗能改善患者神经功能恢复和减少致残率, 但再灌注治疗可增加血脑屏障通透性和AIS患者出血的风险^[4]。出血转化 (hemorrhagic transformation, HT) 是AIS急性期缺血再灌注治疗后最主要的并发症之一^[5], 也是造成早期死亡和长期残疾的重要原因。HT是卒中后自然病程的一部分, 也是再灌注治疗后常见的并发症, 治疗方法手段有限, 后期预后不良^[6]。因此, 预测哪些AIS患者更容易发生出血转化尤为重要, 本研究对AIS患者入院时及血运重建后24 h MMP-9及NLR指标的变化进行研究, 以期寻找新型的、简单易获取的生物学标记物来预测AIS再灌注后的出血转化风险, 进一步指导临床个体化治疗, 改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2022年2月至2022年12月在曲靖市第一人民医院卒中中心接受治疗的AIS患者, 根据

《2018年中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》诊疗标准^[3], 诊断为AIS的患者, 符合诊疗标准的患者接受静脉溶栓和/或血管内治疗。纳入标准^[3]: (1)符合《2018年中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》的诊断标准; (2)首次发病, 出现缺血性卒中症状24 h内入院, 符合静脉溶栓和血管内治疗适应症, 入院时头颅CT或MRI检查无颅内出血; (3)相关血液标本采集完整; (4)签署知情同意书。排除标准: (1)既往3月内缺血性卒中病史; (2)脑出血或既往脑出血病史, 严重心肺功能不全、肝功能衰竭、肾功能衰竭; (3)合并肿瘤、活动性感染 (如发热、尿路感染、肺部感染等)、传染性疾病及自身免疫性疾病; (4)目前正在使用抗生素、类固醇及免疫抑制剂者; (5)3月内接受过静脉溶栓和 (或) 血管内治疗者。本研究经曲靖市第一人民医院伦理委员会审核批准 [2021-022(科)-01], 所有患者均签署知情同意书。

1.2 实验方法

所有患者在治疗前行脑CT或MRI, 24 h后复查脑CT或MRI检查, 明确治疗后是否有出血转化。血常规: 入院时及血运重建24 h后分别用抗凝管采集静脉血2 mL, 反复晃动, 采用迈瑞B5300进行检测。MMP-9检测: 采用双抗体固相夹心法试剂盒测定血液标本中人MMP-9的水平。用纯化的人MMP-9抗体包被微孔板, 制成固相抗体, 向包被单抗的微孔中依次加入人MMP-9, 然后与辣根过氧化物酶标记的基质MMP-9抗体相结合, 形成免疫复合物, 彻底洗涤去除未结合的物质后, 加入底物四甲基联苯胺显色。四甲基联苯胺在辣根过氧化物酶的作用下转化为蓝色, 在酸的作用下变黄色。颜色的深浅与样品中的人MMP-9浓度呈比例关系。于波长450 nm的酶标仪上读取吸光度值 (OD值), 以吸光度值为纵坐标, 相应的MMP-9标准浓度为横坐标, 得到相应的曲线, 样品中MMP-9含量根据其OD值由标

准曲线换算出相应的浓度。

1.3 观测指标

(1)比较 2 组患者的一般信息(年龄、性别、糖尿病、心房颤动、高血压病、冠心病、同型半胱氨酸、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、胆固醇、甘油三酯、总胆红素、脂蛋白 a、C 反应蛋白);(2)比较 2 组患者入院时白细胞、中性粒细胞数、淋巴细胞数、MMP-9;(3)比较 2 组治疗后 24 h 白细胞、中性粒细胞数、淋巴细胞数、MMP-9, 并计算 NLR 值;(4)分析 MMP-9 及 NLR 对急性缺血性卒中血运重建后出血转化的预测价值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 计数资料用例数、百分比表示, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布计量资料组间比较采用独

立样本 t 检验, 以偏态分布计量资料表示四分位数, 偏态分布计量资料组间比较采用秩和检验, 诊断试验采用 ROC 线法, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料的比较

2 组患者甘油三酯及 C 反应蛋白存在差异, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组患者治疗前血常规、MMP-9 比较

出血转化组治疗前血细胞分析各项指标、NLR、MMP-9 较非出血转化明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患者治疗后血常规、MMP-9 比较

出血转化组血运重建后血常规各项指标、

表 1 一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)/n$ (%)]

Tab. 1 General date comparison [$(\bar{x} \pm s)/n$ (%)]

指标	非出血转化组($n=115$)	出血转化组($n=46$)	$\chi^2/Z/t$	P
男性	74(64.35)	29(63.04)	0.024	0.876
年龄(岁)	64.88 \pm 10.62	63.65 \pm 15.37	0.496	0.876
高血压	71(61.74)	24(52.17)	1.243	0.265
糖尿病	21(18.26)	8(17.39)	0.017	0.897
心房颤动	17(14.78)	8(17.39)	0.170	0.680
冠心病	10(8.70)	4(8.70)	0.001	0.999
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	14.00(11.00 ~ 18.00)	13.50(10.00 ~ 17.25)	-1.047	0.295
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.17 \pm 0.28	1.21 \pm 0.24	-0.859	0.392
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.93 \pm 0.80	2.88 \pm 0.70	0.350	0.727
总胆固醇(mmol/L)	4.57 \pm 1.08	4.53 \pm 0.86	0.240	0.810
甘油三酯(mmol/L)	1.32(1.00 ~ 1.97)	1.12(0.97 ~ 1.53)	-1.675	0.094
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	13.40(9.80 ~ 17.90)	15.90(9.45 ~ 22.32)	-1.166	0.244
C反应蛋白(mg/L)	2.30(1.30 ~ 5.50)	8.90(4.08 ~ 12.12)	-4.763	<0.001***
脂蛋白a(mg/L)	127.00(65.00 ~ 213.00)	109.50(66.75 ~ 265.75)	-0.305	0.760

* $P < 0.05$ 。

表 2 2 组治疗前血常规、MMP-9 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood routine results and MMP-9 between two group before treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	非出血转化组	出血转化组	Z/t	P
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	8.30 \pm 2.75	10.24 \pm 4.20	-2.892	0.005*
中性粒细胞百分比(%)	68.42 \pm 11.35	77.86 \pm 12.04	-4.689	<0.001*
淋巴细胞百分比(%)	23.70(15.50 ~ 31.80)	13.45(8.68 ~ 19.28)	-4.592	<0.001*
中性粒细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	5.41(3.72 ~ 7.47)	7.40(5.48 ~ 11.12)	-3.596	<0.001*
淋巴细胞绝对值($\times 10^9/\text{L}$)	1.69(1.31 ~ 2.29)	1.32(0.93 ~ 1.76)	-3.705	<0.001*
NLR	2.94(1.94 ~ 5.06)	6.03(3.84 ~ 9.95)	-4.655	<0.001*
MMP-9(ng/mL)	21.09 \pm 6.80	58.06 \pm 32.54	-7.638	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

MMP-9 较非出血转化组升高更加明显, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 3。

2.4 NLR 和 MMP-9 对血运重建后出血转化的预测价值

通过 ROC 曲线分析, 结果显示入院时 NLR 的

AUC 值为 0.74 (95%CI 0.64 ~ 0.83), 诊断的最佳临界值为 3.10, 其中敏感性 83%, 特异度 67%; 入院时 MMP-9 的 AUC 值为 0.90 (95%CI 0.82 ~ 0.97), 诊断的最佳临界值为 32.15 ng/mL, 其中敏感性 83%, 特异度 96%, 见表 4、图 1。

表 3 2 组患者治疗后血常规、MMP-9 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood routine results and MMP-9 between two group after treatment($\bar{x} \pm s$)

指标	非出血转化组	出血转化组	<i>t</i>	<i>P</i>
白细胞($\times 10^9/L$)	8.29 \pm 2.74	10.85 \pm 3.80	-4.155	<0.001*
中性粒细胞百分比(%)	71.78 \pm 10.96	81.81 \pm 7.93	-6.456	<0.001*
淋巴细胞百分比(%)	18.50(12.80 ~ 27.40)	10.10(7.30 ~ 16.38)	-5.297	<0.001*
中性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$)	5.71(3.97 ~ 7.67)	8.66(6.16 ~ 11.86)	-4.805	<0.001*
淋巴细胞绝对值($\times 10^9/L$)	1.40(1.04 ~ 1.88)	1.14(0.79 ~ 1.14)	-3.347	0.001*
NLR	4.02(2.26 ~ 6.35)	8.28(4.61 ~ 12.13)	-5.287	<0.001*
MMP-9(ng/mL)	61.45 \pm 27.90	112.01 \pm 67.26	-4.931	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 4 NLR 和 MMP-9 对血运重建后出血转化的预测价值

Tab. 4 The predictive value of NLR and MMP-9 for bleeding transformation after revascularization

指标	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度	<i>P</i>	阈值
NLR	0.74(0.64 ~ 0.83)	0.83	0.67	<0.001*	3.10
MMP-9	0.90(0.82 ~ 0.97)	0.83	0.96	<0.001*	32.15

* $P < 0.05$ 。

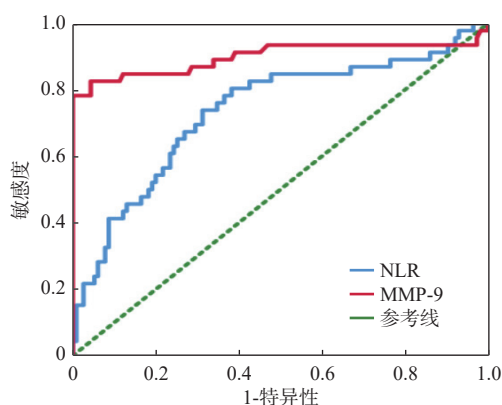


图 1 NLR 和 MMP-9 预测血运重建后出血转化的 ROC 曲线

Fig. 1 NLR and MMP-9 predict the ROC curve of bleeding transformation after revascularization

3 讨论

目前, 改善急性脑血管闭塞再通的方法主要有静脉溶栓(阿替普酶、尿激酶)和血管内治疗。

虽然这些治疗方法均可提高脑血管再通率, 同时也可能增加预后不良的现象, 尤其是血运重建后颅内出血转化的发生, 在本研究中血运重建后出血转化率 28.57%。在前循环梗死中, 阿替普酶静脉溶栓后大约有 30% 的患者出现预后不良的现象, 其中颅内出血转化占不良预后的比例最高^[7]。与静脉溶栓相比, 血管内治疗的不良预后几率更高, 尤其是出血转化的发生率更高^[8]。因此, 快速实现再灌注治疗的同时, 如何快速的预测患者血运重建后颅内出血转化的发生对降低致残率、致死率同样重要。

MMP-9 可以直接降解血脑屏障的、细胞外基质、紧密连接蛋白等成分, 从而破坏血脑屏障。因此, 抑制 MMP-9 的产生能降低颅内出血转化发生的几率, 当血清 MMP-9 ≥ 140 ng/mL 时, 颅内出血转化发生几率增加, MMP-9 被认为是 AIS 出血转化的关键标志物之一^[9]。对于 MMP-9 阈值各项研究差异较大, 国内研究显示, 入院时血清 MMP-9 ≥ 300.91 μ g/L 是 AIS 患者血管内治疗后发生出血转化的独立危险因素^[10]。也有研究发

现^[11], MMP-9 没升高 1 $\mu\text{g/L}$, 出血转化发病风险增加 2.484 倍。在本研究中, 入院时 MMP-9 的 AUC 值为 0.90(95%CI 0.82 ~ 0.97), 诊断的最佳临界值为 32.15 ng/mL, 其中敏感性 83%, 特异度 96%, 大于该值时血运重建后出血风险增加, 与国内樊金宇等^[12] 研究结果较为相似, 静脉溶栓前 MMP-9 大于 31.63 ng/mL 溶栓后出血风险增加。本研究中 MMP-9 阈值明显低于其他研究, 可能与本研究样本量小有关系。

中性粒细胞是 MMP-9 的主要来源, 可导致 AIS 血脑屏障早期破裂, 目前的研究认为缺血再灌注后中性粒细胞会释放自由基、炎症因子、基质金属蛋白酶等, 会进一步导致血脑屏障的破坏, 并损伤周围脑组织。在缺血性卒中后淋巴细胞反应性的下降, 从而促进促炎因子的产生, 加重缺血性卒中后的脑损伤^[13], 与中性粒细胞计数或淋巴细胞计数相比, NLR 更能预测卒中后的出血转化^[14]。在本研究中, 入院时 NLR 的 AUC 值为 0.74 (95%CI 0.64 ~ 0.83), 诊断的最佳临界值为 3.10, 其中敏感性 83%, 特异度 67%。且在前期的研究中, 比较缺血性卒中患者血运重建前后 NLR 值变化, 发现血运重建前后 NLR 值明显升高组多预后不良^[15]。在 AIS 患者中, NLR 截断值为 7.5 ~ 11 与出血转化独立相关。但该研究未排除引起白细胞指标升高的其他因素^[16]。在阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 患者中, 较高的 NLR 与出血转化独立相关, 截断值为 4.8^[17], 该研究同样未排除有感染病史的患者。接受血管内治疗的患者中, 较高的 NLR 是血管内治疗后 AIS 患者出血转化的独立预测因子, 截断值为 6.62^[18]。国内研究结果也显示 NLR、MMP-9 与 AIS 患者静脉溶栓后出血转化发病风险相关, 可作为静脉溶栓后出血风险预测因子, 联合 NLR、MMP-9 可提高预测效能^[11]。NLR 值在预测 AIS 血运重建后出血转化的发生具有一定的价值, 但截断值存在较大的差距。

综上所述, NLR 及 MMP-9 可以作为预测血运重建后发生出血转化的生物学标记物, 血运重建前高 NLR 及 MMP-9 提示血运重建后发生出血转化的几率升高, 对于这部分患者应避免使用增加出血风险的干预措施, 可考虑行个体化治疗, 比如采用小剂量(0.6 mg/kg)阿替普酶进行静脉溶栓^[3], 介入治疗时减少抗凝药物的使用等措施, 从而降低发生出血转化的风险, 降低不良预后的发生率。本研究 NLR 及 MMP-9 阈值与其他研究差距较大, 可能与研究样本量较小有关系, 需进

一步扩大样本量明确。

[参考文献]

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告2020(中文版)[J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(5): 433-477.
- [2] Liu C, Xie J, Sun S, et al. Hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator treatment in acute ischemic stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(3): 621-646.
- [3] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] Yaghi S, Willey J Z, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): e343-e361.
- [5] 徐慈航, 李敬伟, 朱晓蕾. 急性缺血性卒中出血转化的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4): 446-451.
- [6] Lei C, Wu B, Liu M, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: Is it clinically innocuous?[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2767-2772.
- [7] Yu A Y, Hill M D, Coutts S B. Should minor stroke patients be thrombolysed? A focused review and future directions[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3): 292-297.
- [8] Zhang J, Yuan C, Deng X, et al. Efficacy and safety of endovascular treatment with or without intravenous alteplase in acute anterior circulation large vessel occlusion stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neurol Sci*, 2022, 22(9): 207.
- [9] Wang L, Wei C, Deng L, et al. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(6): 1653-1665.
- [10] 王丹, 王功锦, 赵学渊, 等. 血清基质金属蛋白酶9预测大血管闭塞性脑卒中患者机械取栓术后出血转化的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(7): 720-724.
- [11] 常青, 杨宇英, 薛茜, 等. NLR、MMP-9对急性缺血性脑

- 卒中静脉溶栓患者出血转化的诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(9): 2077-2081.
- [12] 樊金宇, 闫海润, 路遥, 等. MMP-9/TIMP-1平衡在急性缺血性脑卒中rt-PA溶栓后出血性转化中的临床应用研究[J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25(3): 18-22.
- [13] Park B J, Shim J Y, Lee H R, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 925-929.
- [14] Shantsila E, Lip GY. Stroke in atrial fibrillation and improving the identification of 'high-risk' patients: The crossroads of immunity and thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 1968-1970.
- [15] 朱一珂, 杨君素, 黄保岗, 等. 急性缺血性脑卒中患者血运重建前后 NLR 值与预后相关性分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(8): 100-105.
- [16] Zhang R, Wu X, Hu W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(9): e01382.
- [17] Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes[J]. *Neurology*, 2015, 85(16): 1408-1416.
- [18] Goyal N, Tsivgoulis G, Chang J J, et al. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes[J]. *Stroke*, 2018, 49(8): 1985-1987.