

摘 要

炎症指标 NLR、PLR、SII 与颅内静脉血栓相关性的 meta 分析

目的:

颅内静脉血栓形成 (cerebral venous thrombosis, CVT) 是继发于脑静脉或静脉窦闭塞的局灶性或弥漫性脑血流破坏, 占有中风的 0.5%-1%。青壮年高发, 女性较多, 尤其是育龄期妇女。发病率比以前报道的要高, 这可能部分是由于更高的临床怀疑和更好的成像技术。CVT 的危险因素较多, 永久性 (如遗传性易栓症) 和短暂性 (感染、口服避孕药、产褥期) 危险因素可增加患 CVT 的风险。冠状病毒 (COVID-19) 诱导的免疫性血栓性血小板减少症 (VITT) 已成为新的危险因素。近年来有研究发现炎性机制与 CVT 存在密切的联系。本文对此进行 meta 分析, 以明确炎症指标 (NLR、PLR、SII) 与颅内静脉血栓的相关性。

方法:

以“颅内静脉血栓形成”“生物标志物”“炎症”“NLR”“PLR”“SII”为中文主题词, 以“cerebral venous thrombosis”、“biomarker”、“inflammatory”、“NLR”、“PLR”、“SII”为英文主题词, 检索中国知网 (CNKI)、Pubmed 等相关数据库并通过查阅和追踪其他相关文献的参考文献筛选出 2023 年 1 月以前公开出版的有关研究炎症指标 NLR、PLR、SII 与颅内静脉血栓之间相关性的研究文献。通过纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对文献进行评价筛

选符合要求的文章，并用 Stata 15 和 Review Manager 5.3 软件进行森林图、异质性检验、发表偏倚分析。

结果：

本文共纳入 15 篇文献，它们都是有关炎症指标 NLR、PLR、SII 与颅内静脉血栓的相关性研究的文献。经过数据提取及整合，meta 分析结果显示，与非 CVT 相比，CVT 中 NLR（SMD=0.79；95% CI：0.45~1.14； $p=0.000$ ）、PLR（SMD=0.51；95% CI：0.24~0.78； $p=0.000$ ）、SII（SMD=1.02；95% CI：0.82~1.21； $p=0.000$ ）水平更高。CVT 中，与慢性期相比，处于急性/亚急性期中 NLR（SMD=0.66；95% CI：0.43~0.89； $p=0.000$ ）水平更高，而 PLR（SMD=-0.02；95% CI：-0.32~0.28； $p=0.891$ ）、SII（SMD=0.19；95% CI：-0.14~0.51； $p=0.259$ ）差别不大；与预后良好组相比，预后不良组中 NLR（SMD=-1.15；95% CI：-1.52~-0.78； $p=0.000$ ）、PLR（SMD=-0.97；95% CI：-1.43~-0.50； $p=0.000$ ）、SII（SMD=-1.29；95% CI：-1.84~-0.74； $p=0.000$ ）水平更高。

结论：

1. 炎症指标 NLR、PLR、SII 在 CVT 患者中的水平较高，且 NLR 水平在 CVT 患者急性/亚急性期中显著高于慢性期，炎症指标 NLR、PLR、SII 在 CVT 患者预后不良组中的水平显著高于预后良好组。

2. 炎症参与了 CVT 的病程，炎症指标 NLR、PLR、SII 可作为 CVT 潜在的生物标志物，应用于 CVT 的分期及预后，抗炎治疗是 CVT 的一种有前景的治疗方法。

关键词:

颅内静脉血栓, 炎症, NLR, PLR, SII, Meta 分析

Abstract

Study on the correlation between inflammatory index NLR、 PLR、 SII and cerebral venous thrombosis: meta-analysis

Purpose:

Cerebral venous thrombosis (CVT) is the focal or diffuse destruction of cerebral blood flow secondary to cerebral venous or venous sinus occlusion, which accounts for 0.5-1% of all strokes. High incidence of young adults, more women, especially women of childbearing age. The incidence is higher than previously reported, which may be partly due to higher clinical suspicion and better imaging techniques. There are many risk factors for CVT, both permanent (hereditary embolism) and transient (infection, oral contraceptives, puerperal period) risk factors increase the risk of developing CVT. Autoimmune thrombotic thrombocytopenia (VITT) induced by COVID-19 has emerged as a new risk factor. Recent studies have found that inflammatory mechanisms are closely related to CVT. In this study, meta-analysis was performed to clarify the correlation between inflammatory indicators (NLR、 PLR、 SII) and cerebral venous thrombosis.

Method:

With "cerebral venous thrombosis", "biomarker", "inflammation", "NLR", "PLR" and "SII" as Chinese subject words, taking "cerebral venous", "biomarker", "inflammatory", "NLR", "PLR" and "SII" as the

English theme words. By searching relevant databases such as China National Knowledge Network (CNKI) and Pubmed, and by consulting and tracking references of other relevant literatures, literature of studies published before January 2023 on the correlation between inflammatory indicators NLR, PLR, SII and cerebral venous thrombosis were screened out. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate and select articles meeting the requirements. Stata 15 and Review Manager 5.3 software were used to conduct forest map, heterogeneity test and publication bias analysis.

Results:

A total of 15 studies were included in this study, all of which were related to the correlation between inflammatory indicators NLR, PLR, SII and cerebral venous thrombosis. After data extraction and integration, meta-analysis results showed that compared with the CVT(-), the NLR (SMD=0.79; 95% CI: 0.45-1.14; $p = 0.000$), PLR (SMD=0.51; 95% CI: 0.24 ~ 0.78; $p = 0.000$), SII (SMD=1.02; 95% CI: 0.82 ~ 1.21; $p = 0.000$) of CVT were higher. In CVT group, compared with chronic group, NLR (SMD=0.66; 95% CI: 0.43 ~ 0.89; $p = 0.000$) in acute/sub-acute group was higher, but PLR (SMD=-0.02; 95% CI: -0.32 ~ 0.28; $p = 0.891$), SII (SMD=0.19; 95% CI: -0.14 ~ 0.51; $p = 0.259$) of acute/sub-acute group had little difference; compared with good outcome group, NLR (SMD=-1.15; 95% CI: -1.52 ~ -0.78; $p = 0.000$), PLR (SMD=-0.97; 95% CI: -1.43 ~ -0.50; $p = 0.000$), SII (SMD=-1.29; 95% CI: -1.84 ~ -0.74; $p = 0.000$) in poor outcome group were higher.

Conclusion:

1. Inflammatory markers NLR、PLR and SII are relatively high in patients with CVT, and the level of inflammation indicator NLR in acute/subacute stage is significantly higher than that in chronic stage; NLR、PLR and SII in CVT patients who have poor outcome was significantly higher than that of good outcome.

2. Inflammation is involved in the course of cerebral venous thrombosis. Inflammatory markers NLR、PLR and SII can be used as potential biomarkers for the staging and prognosis of CVT. Anti-inflammatory therapy is a promising treatment method for CVT.

Keywords:

Cerebral venous thrombosis, inflammation, NLR, PLR, SII, Meta-analysis

英文缩略图

缩略词	英文名称	中文名称
CVT	Cerebral Venous Thrombosis	颅内静脉血栓
NLR	Neutrophil lymphocyte ratio	中性粒细胞淋巴细胞比值
PLR	Platelet lymphocyte ratio	血小板淋巴细胞比值
SII	Systemic immune-inflammation index	系统性免疫炎症指数
CT	Computed Tomography	计算机断层扫描
CTV	Computed Tomography Venography	计算机断层扫描静脉造影
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
MRV	Magnetic Resonance Venography	磁共振静脉造影
DSA	Digital Subtraction Angiography	数字减影血管造影术
mRS	Modified Rankin Scale	改良 Rank 量表评分
SMD	STD Mean Difference	标准化平均差
CI	Confidence Intervals	可信区间

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 综述	3
2.1 病因	4
2.2 临床表现	5
2.3 诊断	6
2.3.1 神经影像学	6
2.3.2 腰椎穿刺术	8
2.3.3 凝血标志物	9
2.3.4 炎症标志物	10
2.4 治疗	13
2.5 总结与展望	14
第 3 章 研究资料与方法	16
3.1 文献检索	16
3.2 纳入及排除标准	16
3.2.1 纳入标准	16
3.2.2 排除标准	17
3.3 数据提取和文献质量评价	17
3.4 统计分析方法	18
第 4 章 结果	19
4.1 文献检索流程图	19
4.2 文献基本情况	20
4.3 炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 相关性的 Meta 分析结果 ..	20

4.3.1 炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 发生的分析	21
4.3.2 炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 病程的分析	22
4.3.3 炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 预后的分析	24
4.4 异质性分析	26
4.4.1 敏感性分析	26
4.4.2 亚组分析	26
4.4.3 Meta 回归分析	27
4.5 发表偏倚分析	27
第 5 章 讨论	31
第 6 章 结论	34
参考文献	35
作者简介及在学期间所取得的科研成果	47
致 谢	48

第 1 章 引言

颅内静脉血栓形成（CVT）是一种脑静脉系统疾病，会出现颅内静脉引流障碍，脑脊液循环受阻以及局灶性神经功能缺损。它作为一种罕见亚型，据估计，全球每年每百万人口中有 3-4 人发生 CVT 病例，与动脉卒中相比，它在年轻人和儿童中更常见，男女比例为 1:3^[1]，育龄期女性尤为多，这种现象可能与怀孕期激素分泌紊乱，产褥期使用避孕药等有关。Virchow 三要素，血流瘀滞，血管壁变化和血液成分变化，一直是我们理解静脉血栓形成的病理生理基础。然而，免疫细胞和炎症因子现在被发现是血栓形成的核心。颅脑 DSA 检查是诊断金标准，因其具有一定创伤，临床上作为早期筛查的检测手段存在一定限制性，故需要其他的检查方式代替对 CVT 患者的前期筛查。临床上常见的血清学检查项目包括：D-二聚体、易栓套的检查（包括血常规、PT、APTT、PS 和 PC 或 ATIII 等）。研究发现，炎症反应贯穿在整个 CVT 过程，感染或自身免疫介导的炎症反应造成血管内皮损伤和局部高凝状态，血液凝结形成局部血栓。局部形成的血栓又反过来诱导炎症，进一步加重组织缺血性损伤，造成 CVT 临床结局恶化。近几年研究发现炎症标志物：中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）、血小板/淋巴细胞比值（PLR）、全身免疫炎症指数（SII）与 CVT 密切相关，这些炎症指标预示着炎症机制在 CVT 的发生发展及预后过程可能起着重要作用，所以研究炎症在 CVT 的作用成为探究该病的重要突破口。

目前国内外少有研究报道炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 临床发生、发展及预后之间的关系。纵观临床实践已经发表得出的结论，可能受样本量较小及研究标准不同的影响，各研究结果存在不一致现象。因此，我们通过荟萃分析，在多个数据库进行文献检索、搜集与整合相关数据，分析炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 的相关性，为医疗人员进行疾病临床预测、诊断及治疗提供依据，以便丰富临床医生对 CVT 的总体认识。

第2章 综述

颅内静脉血栓的研究进展

静脉血栓形成主要累及下肢，但很少累及其他静脉区域，如脑静脉、内脏静脉和上肢静脉。在静脉血栓形成的罕见部位中，脑循环是最危及生命的部位之一。血栓多在静脉和窦内同时发展，因此通常统称为颅内静脉血栓形成（cerebral venous thrombosis，CVT）。CVT是指因为各种原因造成颅内静脉系统血栓形成，颅内静脉循环回流受阻、脑脊液吸收障碍进而引起一系列临床症状。血栓在脑静脉或皮质静脉中形成，随后进展延伸至大的静脉窦，在静脉系统中产生生理性背压，导致水肿、梗死和出血。硬脑膜窦血栓形成也被认为会减少脑脊液的吸收，升高颅内压（ICP）^[1]。基于人群的研究报告发现，亚洲和中东国家的 CVT 发病率较高，这可能与该地区高感染率、高妊娠率以及营养摄入不足有关。芬兰和澳大利亚成年人的 CVT 年发病率分别为每 1 万人 32.1 例和 57.1 例^[2, 3]。与动脉脑卒中不同，一项系统评价指出 CVT 患者平均年龄为 32.9 岁，男女比例为 2: 3^[4]，可能与女性口服避孕药、妊娠期激素分泌增加有关。研究还表明，儿童和老年人不存在性别差异^[5, 6]。60 岁以上老年人中患 CVT 的比例较低，性别差异比较小，预后比年轻 CVT 患者更差^[7]。

CVT 出现多种临床症状和体征，类似于其他神经系统疾病，临床诊断困难。头痛是最常见的症状，其次是癫痫发作、精神状态障

碍等。30-40%的患者会出现颅内出血^[8]。大约 15% 的 CVT 患者死亡或遗留残疾，急性期死亡的主要原因是继发大出血性病变或弥漫性脑水肿的脑疝。全身抗凝是目前治疗 CVT 的基础方案，但临床抗凝治疗效果对于改善预后不明显，血管内治疗（局部溶栓、机械取栓）能够再通血管、改善神经功能缺损。在观察性研究中，大多数 CVT 在接受减压颅骨切除术（DC）治疗后表现出良好的结局^[9]。然而，颅内静脉血栓机制复杂，临床对 CVT 尚无明确治疗方案。本文探讨颅内静脉血栓形成的病因、临床表现、诊断及治疗等，为研究炎症对颅内静脉血栓的影响提供进一步支持。

2.1 病因

CVT 是一种多因素疾病，大部分受累患者至少涉及一个危险因素。CVT 危险因素包括感染、癌症、手术、免疫性、使用避孕药等，其特征是免疫系统与凝血平衡失调，血液紊乱的破坏促进了 Virchow 的三要素^[10]。血栓前疾病是 CVT 最常见的相关危险因素，遗传性易栓症患者发生血栓形成（包括 CVT）的易感性增加。G20210A 凝血酶原多态性、凝血因子 V Leiden、蛋白 C、蛋白 S 缺乏和抗凝血酶 III 缺乏、抗磷脂抗体缺乏是较常见的危险因素^[11]。国际卫生组织最新发现贫血也是 CVT 的危险因素，且可以预测不良预后^[12]。一项纳入 465 例女性的前瞻性研究发现，65% 病例存在某种形式的危险因素，如口服避孕药、妊娠、产褥期以及激素替代治疗^[13]。一项荟萃分析显示，口服避孕药发生 CVT 的风险是非使用者的

6 倍。该研究还得出结论，G20210A 多态性、FVL 缺乏和高同型半胱氨酸血症患者 CVT 风险增加^[14]。局部头颈部感染是 CVT 最常见的感染性病因，研究表明，在欠发达国家更为常见^[15]。颅内肿瘤可局部压迫或侵犯鼻窦引起 CVT 发生。Silvis 等^[16]在一项研究中证实，癌症是 CVT 的强危险因素，特别是在确诊一年内和血液系统恶性肿瘤患者^[17]。由于邻近的肿瘤浸润压迫颅内静脉或癌细胞释放的凝血因子以及化疗药物的使用，包括天冬酰胺酶治疗、大剂量类固醇治疗、鞘内注射甲氨蝶呤等^[17-19]，恶性肿瘤患者罹患 CVT 发生的几率显著增加。SARS-CoV-2 感染可能与 CVT 有关，在一项超过 500,000 例 COVID-19 病例的回顾性队列研究中，诊断为 COVID-19 后两周内的 CVT 发病率为 42.8/百万人，约为大流行前的三倍^[20]。

2.2 临床表现

CVT 临床表现的主要形式包括孤立性颅内高压综合征、局灶性神经功能缺损和海绵窦综合征。VENOST^[21]进行了一项大型多中心回顾性研究示，临床症状和体征包括头痛（25%），恶心和呕吐（28%），癫痫发作（24%），视野缺损（27%），其他局灶性神经功能缺损（18%），意识障碍（18%），颅神经麻痹（18%）。血栓堵塞的静脉不同引起的临床表现差异。最常见的闭塞部位是横窦、上矢状窦、直窦、皮质静脉、Galen 静脉^[22]。大静脉窦内血栓通常造成颅内高压，患者会出现头痛、恶心呕吐、视力下降和意识水平下降。血栓阻塞浅静脉或皮质/皮质下静脉会出现癫痫发作和局灶性神

经功能缺损。深静脉血栓形成可引起基底神经节和丘脑周围区域的水肿，伴有脑病、精神状态改变、侧向症状、运动障碍和可能的昏迷。海绵窦血栓形成主要引起球后疼痛和眼肌麻痹^[23]。发病方式也各不相同，多达 40% 的患者在症状发作后 48 小时内急性出现卒中样综合征，超过 50% 的患者在症状发作后 1 个月内出现，一小部分（7%）的患者出现持续时间超过 1 个月的慢性症状^[24]。

2.3 诊断

2.3.1 神经影像学

2.3.1.1 CT 及 CTV

脑部计算机断层扫描（CT）广泛应用于初筛急性脑卒中，亚急性缺血和急性出血（实质或蛛网膜下腔）很容易通过 CT 成像识别。CT 对 CVT 的诊断敏感性低，特异性高，数值分别为 64% 和 97%^[25]，它主要依赖于检测出静脉结构中的高密度。双侧或矢状旁病变、穿过动脉区域的病变和皮质下病变等实质病变的某些特征提示可能存在 CVT。脑静脉窦血栓在 CT 上可见高密度影，如“高密度”三角征^[26]。CTV 是利用碘造影剂对比增强，可靠地显示大脑主要静脉和窦的闭塞性疾病，采集延迟 40 秒，充分使静脉结构混浊。CTV 是一种快速、可靠且随时可用的 CVT 诊断技术，与 MRI 相比，不易出现运动伪影，适用于重症监护环境。头颅 CT 与 CTV 相结合检测 CVT 的敏感性为 95%，特异性为 91%^[27]。欧洲脑卒中组织脑静脉血栓形成诊断指南推荐使用 CT 静脉造影作为 DSA 的可靠

替代方法诊断脑静脉血栓形成^[28]。然而，由于深静脉和皮质静脉密度比较接近不容易分辨，同时在某些特殊临床情况下（如妊娠），电离辐射和碘造影剂的使用，且存在造影剂反应的风险，它在临床实践中受到限制^[29-31]。

2.3.1.2 MRI 及 MRV

磁共振成像（MRI）和磁共振静脉造影（MRV）也是识别 CVT 的敏感工具。MRI 多方位成像，具有较高的软组织分辨率，能清晰地显示脑组织的解剖结构及水肿和出血点。MRV 是利用时间飞越和相位对比技术可以在有或者无造影剂的情况下监测颅内静脉的血流信号，比较直观地显示颅内静脉系统的充盈情况，以及病变以外静脉侧支的形成，从而了解静脉血栓的部位、范围。这些优点包括诊断替代病理和更细微的脑损伤以及减少电离辐射的暴露。然而，MRV 更容易受到运动和低流量图像伪影的影响，并且外观可能因血栓的形成时间而异^[32]。在急性期，T1 加权像以等强血栓为主，T2 加权像以低信号为。在亚急性期，T1 和 T2 加权像均出现高信号，因此影像学诊断更容易。慢性期，T1 和 T2 加权像上的血栓可能为等强，再次增加了漏诊的风险^[32, 33]。在慢性病例中，梯度回波（GRE）或磁敏感加权成像（SWI）可用于显示静脉内血栓的低信号^[26]。由于 CVT 的持续时间会影响 MRI 诊断，因此静脉相成像是必要的。虽然 CT 静脉造影和 MRV 可能表现相似，但对于有深静脉受累证据（即精神状态改变）的患者，MRV 可能更有效。对临床症

状疑似患者,建议行 MRI 和 MRV 检查,此检查技术的联合被认为是目前诊断的一线检查。

2.3.1.3 DSA

脑血管造影 (DSA) 主要是在 CVT 诊断不明的情况下使用,是确诊颅内静脉血栓的金标准,但由于无创成像技术的发展,DSA 已成为特殊方法。它的优点是可以清楚地显示静脉的通畅程度,侧支循环状况及小静脉与深部静脉的情况。CVT 诊断基于直接体征 (血栓形成) 和间接体征 (侧支循环伴静脉扩张和静脉曲折) 的典型表现,但当部分窦混浊或不规则时,诊断更加困难,在这种情况下,间接体征更有用^[34]。皮质静脉位置,上矢状窦、横窦发育不良等血管结构解剖变异的存在,使得单纯血管造影无法准确诊断 CVT^[27]。就动态信息而言,DSA 仍然优于 MRV 和 CTV,并且可以产生重要的附加信息,特别是在侧支静脉引流方面。但与 MRV 和 CTV 类似,传统的脑血管造影技术也存在一定的临床限制。

2.3.2 腰椎穿刺术

腰椎穿刺术 (LP) 在诊断 CVT 中具有非特异性,并且并非所有疑似 CVT 患者都有明确的指征。约 25% 的 CVT 患者出现颅内压增高,与脑膜炎症状相似,LP 作为神经系统的常规检查之一,可以用来鉴别 CVT 和脑膜炎^[27]。一项关于 CVT 患者 LP 的研究发现,44% 的 CVT 患者 LP 正常。该研究还发现,LP 的表现不影响 CVT 患者的预后。然而,特别是在急性患者中,LP 可以在评估危及生命的诊

断（如细菌性脑膜炎或蛛网膜下腔出血）方面发挥重要作用^[35]。当视乳头严重水肿时，腰椎穿刺降低脑脊液压力，一定程度上起到缓解症状作用。CVT 患者脑脊液检查结果出现，淋巴细胞、红细胞计数升高和蛋白质水平上升，这些异常现象可以出现在 30%至 50%的 CVT 患者当中^[36]。

2.3.3 凝血标志物

CVT 是由于各种原因（感染、高凝状态、血流瘀滞、血管壁损伤等）激活凝血系统，导致血栓形成。纤维蛋白原（FIB）是一种在血浆中起凝血作用的蛋白质，病理性 FIB 升高提示机体处于高凝状态，体内血栓形成几率较高。既往报告显示，高水平 FIB 与动脉卒中进展和严重程度密切相关^[37]。D-二聚体（D-D）是一种纤维蛋白降解产物，具有特异性，临床上常用于评价血液高凝及血栓形成后纤溶亢进状态，在 DVT、PE、心脑血管疾病、癌症、感染等情况下体内出现凝血及纤溶状态失衡，D-D 水平升高。CVT 与 DVT、PE 类似，作为静脉血栓形成性疾病的一种，是否也可用 D-二聚体进行筛选和预测。相关 meta 分析纳入 14 项包括 1134 例 CVT 患者，结果表明 D-二聚体对 CVT 诊断的敏感性较高，但特异性不是特别理想，而且许多病理生理过程可能会引起 D-二聚体的增加^[38]。大多数急性和广泛性 CVT 患者的 D-二聚体水平大于 500 $\mu\text{g/L}$ 。对于高度怀疑或处于疾病亚急性/慢性期的患者，低 D-二聚体水平并不能排除 CVT，因为 D-二聚体水平会随着症状发作的时间而下降^[38]。

Meng 等研究发现 FIB 升高存在于 CVT 急性期（伴新形成血栓）和再通状态（高凝期，但非血栓形成期）^[39]。FIB 与 D-D 升高可用来评定体内是否有新血栓形成和继发性内源性纤维蛋白溶解^[40-43]。因此，D-D 和 FIB 可以作为诊断 CVT 的血清生物标志物。

2.3.4 炎症标志物

中枢神经系统（CNS）有一层血-脑屏障，该屏障的存在让 CNS 免受外界的干扰（如免疫炎症反应），然而 Hu 等发现免疫细胞迁移至 CNS，通过免疫介质与 CNS 细胞相互作用引发免疫细胞应答。CVT 发生炎症反应，小胶质细胞被激活并分泌细胞因子（如 IL-1 β 、TNF- α ），中性粒细胞负责起始血栓的形成，血小板促进血栓的延伸，在免疫细胞、细胞因子、黏附分子和其他因素的共同作用下，导致一系列颅内损伤，包括血脑屏障破坏、脑水肿和静脉性梗死，炎症反应参与中枢神经系统的损伤^[44]。颅内静脉系统解剖特殊性，炎症在其中的作用尚未可知。但近些年，多项研究证实炎症和颅内静脉血栓形成之间存在联系。CVT 患者脑脊液和血液中的炎性细胞、炎症因子水平有不同程度的升高，研究炎症机制也许是探究颅内静脉血栓形成的重要突破口。随着对炎症机制认识的加深，新的炎症指标因其容易获得、稳定性和客观性等优点被广泛应用，包括 NLR、PLR 以及 SII 等。

2.3.4.1 NLR

中性粒细胞计数/淋巴细胞计数（NLR）是一种全身炎症指标，体内炎症的发展会促进血液中性粒细胞数量的增加，但是中性粒细胞数目在一些特殊情况下（如恶病质）反而不增，出现了“假阴性”。淋巴细胞计数反映了机体的免疫状态，随着炎症的进展而降低。然而，这种减少具有滞后性，可能无法及时地起到反映疾病进展的作用^[45]。多项临床结果提示针对预测患者某些疾病时，NLR 比单独的细胞计数更可靠。高 NLR 可以独立预测某些疾病，包括心脑血管疾病、癌症、ARDS 和慢性纤维化肝病等^[46-50]。尽管已经在 CVT 患者中研究了 NLR 与该病的发生、发展及预后之间的关联，但仍然存在争议。四项研究报告 CVT 患者对比对照组具有显著升高的 NLR 值^[49, 51, 52]。然而，Artoni 等人报告的一项大型回顾性研究，包括 100 例 CVT 患者和 299 名对照组，发现 NLR 没有差异^[53]。急性/亚急性和慢性期 CVT 患者的炎症标志物存在差异，CVT 的急性/亚急性期与慢性期相比具有较高的中性粒细胞计数，较低的 NLR 值和较高的 CRP 水平^[54, 55]。炎症活动在急性期达到峰值，这是最严重的阶段，在随后的阶段逐渐下降，最后恢复接近正常。炎症加重由各种病因引起的 CVT 相关脑损伤，导致预后不良。由于 NLR 值是 CVT 特征的重要的炎症指标，因此它似乎也可以预测 CVT 的预后。Wang^[55]等人发现，血清 NLR 值升高与 CVT 患者入院时的严重程度有关，并反映了出院时的短期结局。Sousa^[56]等人指出，血清 NLR 值升高与 90 天时不利的功能结局有显著关联。

2.3.4.2 PLR

血小板与淋巴细胞比值（PLR）是一种新兴的炎症标志物，反映急性炎症和血栓前状态。PLR 的变化与全身炎症的其他标志物呈正相关，尤其是 NLR、PLR 比单独细胞计数更能预测患者全身炎症的临床结局。许多观察性研究表明，PLR 已成为预测各种肿瘤、血栓前和代谢性疾病的通用实验室标志物。PLR 作为并发感染和动脉瘤性冠状动脉疾病严重病程和发展的预测因子的价值在大型队列研究中也得到了强调^[57-59]。一些证据表明，高 PLR 对静脉血栓的形成有一定的预测功能，揭示了 PLR 高值与脑静脉血栓形成之间的联系^[51, 52]，而 Artoni 等人表明它们之间缺乏关联^[53]。一项 Meta 分析将这些结果合并在一起，结果发现 CVT 患者和对照组的 PLR 值差异无统计学意义（ $p = 0.29$ ）^[60]。急性/亚急性期 CVT 患者的 PLR^[61]水平显著高于慢性 CVT 患者；Wang 等人分析发现 CVT 患者炎症指标在病程中的变化趋势，炎症反应可能在 CVT 开始形成后出现并到达顶峰，随着病程进展逐渐减轻^[62]。同时 Karahan, Zhao, Li 等发现 PLR^[61]水平与预后（残疾程度）呈正相关，常用于预测 CVT 患者的结局。

2.3.4.3 SII

全身免疫炎症指数（SII：血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数）是一种新型细胞免疫炎症标志物，可以反应宿主免疫和炎症状态的平衡，被用来预测恶性肿瘤和动脉性卒中的预后。在一项长期的前瞻性临床研究中发现，SII 值是预测癌症发生率的独立预后因素^[63]。缺血性卒中患者中，SII 值越高，神经功能缺损（NIHSS 评

分) 越严重^[64]。中性粒细胞被认为是促进静脉血栓形成的重要免疫细胞, 淋巴细胞也参与形成血栓的炎症过程。鉴于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板之间的相互作用, SII 可能更有利于用于评估 CVT 期间的炎症程度。Li 等用 SII 来预测 CVT 患者的预后, 他们证明, 较高的 SII 显示较低的存活率, 并且是不良结局的重要预测指标^[65]。SII 是 CVT 患者的独立预后因素, 入院时 SII 值较高表明预后较差^[65, 66]。

2.4 治疗

CVT 治疗的总体目标是治疗该病的后遗症, 防止凝块增殖, 使闭塞的血管再通, 并预防身体其他部位的血栓形成。当前 CVT 治疗方案有抗凝治疗、血管内治疗和对症支持治疗等, 标准化抗凝是目前 CVT 的普遍治疗方案, 即使是在大多数出血性病变的患者也是适用的, 防止血栓扩散并降低并发症(如肺栓塞)的可能性。27%的患者需要使用静脉渗透性利尿剂或乙酰唑胺进行抗水肿治疗。对于重度颅内高压, 可考虑腰椎穿刺以降低脑脊液压力, 减轻头痛和视乳头水肿, 或减压手术以避免或逆转脑疝^[67]。轻症患者在经过抗凝治疗后大部分效果较好, 但重症 CVT 患者可能会出现恶化。一项多中心、开放式、盲法评价结局的随机对照临床研究——脑静脉血栓形成的溶栓或抗凝治疗试验(Thrombolysis Or Anticoagulation for Cerebral venous Thrombosis, TO-ACT), 证实与单纯抗凝治疗相比, 血管内治疗效果无明显差异, 血管内治疗对重症 CVT 患者的功

能预后无显著改善作用^[68]。目前 CVT 的治疗方法主要针对凝血因子，并且存在出血风险，但没有解决导致血栓形成的关键炎症过程。一项以小鼠为模型的研究显示，通过抑制中性粒细胞浸润，如 CD18 单克隆抗体或抗中性粒细胞血清可显著减轻重症 CVT 诱导的脑水肿程度，以及改善血-脑屏障功能障碍^[69]。段建钢教授团队研究发现，急性/亚急性期以抗凝治疗为基础，联合短期应用抗炎药物（如甲泼尼龙）冲击治疗可有效改善部分单纯抗凝药物疗效不明显的重症 CVT 患者结局^[70]，提示炎症可能与 CVT 存在明显关联。CVT 的抗凝治疗或血管内治疗不具备抑制炎症细胞及炎症因子的作用^[71]，而糖皮质激素可增加血栓前因子（如 TF、粘附分子）的水平，从而在体内提供血栓前状态^[72]。尽管国内外指南标准不建议对非炎症性 CVT 患者进行激素调节免疫炎症治疗，但重症 CVT 的发生发展与炎症反应明显相关，因此临床上可给予抗炎治疗。因此，纵观以上的研究结果，抑制炎症反应可能是目前治疗 CVT 的一项很有前景的方案。

2.5 总结与展望

CVT 临床表现复杂，众多患者中存在相当一部分不典型症状。统计数据分析显示大多数轻症 CVT 患者抗凝治疗结局较好，少数重症 CVT 患者需要通过血管内治疗或去骨板减压治疗得到缓解。然而，大多数患者患病后遗留的神经功能缺损尚无法完全逆转。因此，早期准确诊断对 CVT 具有重要的意义。越来越多的临床和实验

室证据揭示了炎症、凝血系统和静脉血栓形成之间的复杂相互作用。血小板和纤维蛋白，参与先天免疫的细胞，粘附分子和趋化因子，相互作用激活内在和外在凝血途径，最终导致 CVT。先天免疫还促进血栓扩散并加速 CVT 的进展。寻找炎症标志物对预测 CVT 患者预后具有重要意义，做到及早干预，降低致残、致死率，提高生存率。本文回顾了颅内静脉血栓的研究进展，炎症指标 NLR、PLR、SII 为近年来新兴的研究热点，于是我们收集了一些炎症指标 NLR、PLR、SII 与 CVT 发病相关的文献，以 meta 的形式对近年来的研究进行汇总分析。

第 3 章 研究资料与方法

3.1 文献检索

全面、系统的检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普科技期刊数据库(VIP)、Pubmed、EMBase、Web of Science、Cochrane Library, 检索时间范围为 2023 年 1 月以前公开发表的所有文献, 手动检索纳入文献的参考文献、会议文献及灰色文献等。

英文检索词: “cerebral venous thrombosis”、CVT; “biomarker”、marker; “inflammatory”、inflammation; “NLR”; “PLR”; “SII”;

中文检索词: “颅内静脉血栓”、“生物标志物”、“炎症”、“NLR”、“PLR”、“SII”;

采用主题词与自由词结合的方法, 主题词和自由词之间用 OR 连接, 组间用 AND 连接。

3.2 纳入及排除标准

3.2.1 纳入标准

(1) 研究对象为 CVT 患者和性别年龄匹配并排除颅内静脉血栓的健康人, 急性/亚急性期和慢性期 CVT 患者, 预后良好和预后不良 CVT 患者;

(2) 提供原始研究数据, 可获得全文;

(3) CTV、MRV 或脑血管造影至少 1 项符合颅内静脉血栓形成的影像学征象；

(4) 使用正确和规范的研究方法，且对于来源于同一样本库的文章，选择最新发表及数据最全的一篇；

(5) 研究对象年龄 ≥ 18 岁，女性未处于妊娠期或围产期。

3.2.2 排除标准

(1) 人口统计学及相关基线临床或实验室检查数据不全；

(2) 会议摘要、动物实验、综述或无法提供有效数据的文献；

(3) 研究对象为脑动脉血栓或神经系统外其他静脉血栓患者；

(4) 年龄 < 18 岁，或处于妊娠期或围产期女性；

(5) 低质量研究，质量评价得分低于评分标准。

3.3 数据提取和文献质量评价

按照统一标准和流程，评估了每项研究的质量，提取了以下信息：第一作者、发表年份、样本量等基本特征。2 名相关专家或研究者独立采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale, NOS）专门提供的针对病例对照、队列研究的评价标准，对被判定纳入的文献逐一进行文献质量评价，在此量表中满分为 9 分，其中 ≥ 6 分的文献可认为高质量文献，被纳入到 Meta 分析研究。当出现分歧时，则可以参考第 3 名研究者意见并与其协商解决。

3.4 统计分析方法

纳入研究数值为平均数和均差，根据 Luo^[84]和 Wan^[85]等提供的方法运用样本量、中位数和四分位距估计样本平均数和均差。应用 Stata 15 和 Review Manager 5.3 软件进行数据分析，通过计算合并后标准化平均差（SMD）及 95%CI 进行系统评价。用 Z 检验评估研究结果是否有意义， p 值 < 0.05 则认为是有意义的，反之，则是无意义的。研究之间的异质性用 Q 值和 I^2 评估，异质性水平分界定为 0.5，若如果 $p < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ ，则采用随机效应模型； $p \geq 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$ ，采用固定效应模型进行数据分析。当各项研究之间出现异质性时进行敏感性分析、亚组分析和 meta 回归分析寻找异质性来源。通过逐篇去除研究的方法进行敏感性分析，若合并结果无明显变化，则说明合并结果较为稳定。发表偏倚用漏斗图，若中线两侧分布均匀，则说明无偏倚。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/028104124112006037>