

论著·临床研究

NLR、Hcy、hs-CRP 与脑梗死意识障碍的相关性分析

郇晓龙,徐炜杰,王金成

(丹阳市第三人民医院检验科,江苏丹阳 212300)

摘要:**目的** 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血清同型半胱氨酸(Hcy)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与脑梗死患者意识障碍程度的关系。**方法** 根据患者入院时的意识障碍情况,以格拉斯哥昏迷评分(GCS)为依据,将入选 103 例脑梗死患者分轻度组($GCS \geq 13$ 分, $n=48$),中度组(GCS 为 9~12 分, $n=29$),重度组($GCS \leq 8$ 分, $n=26$)。并选择 33 例门诊体检健康者为健康对照,检测 NLR、Hcy、hs-CRP 水平。**结果** 脑梗死组血清 NLR、Hcy、hs-CRP 水平明显高于健康对照组($P<0.01$)。不同分型的脑梗死患者血清 NLR、Hcy、hs-CRP 水平组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),重型组最高,轻型组最低。且轻型组、中型组、重型组 hs-CRP、Hcy 检测水平较健康对照组均明显偏高($P<0.05$),NLR 在轻型组、中型组、重型组与健康对照组比较时也升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但 hs-CRP 与 NLR 水平在中型组与轻型组间差异无统计学意义($P>0.05$)。经相关性分析,脑梗死患者的意识障碍程度与 NLR、Hcy、hs-CRP 水平均呈正相关($r=0.48$ 、 0.61 、 0.82 ,均 $P<0.05$)。**结论** hs-CRP、NLR 以及 Hcy 水平与脑梗死患者意识障碍程度密切相关,炎症反应可能是患者发生意识障碍的机制之一。

关键词: 脑梗死; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 意识障碍; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.21.018 **中图法分类号:**R446.1;R743.3

文章编号:1673-4130(2018)21-2666-04 **文献标识码:**A

The relationship between NLR, Hcy, hs-CRP and the degree of consciousness disturbance in patients with cerebral infarction

LI Xiaolong, XU Weijie, WANG Jincheng

(Department of Clinical Laboratory, Danyang Third People's Hospital, Danyang, Jiangsu 212300, China)

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), serum homocysteine (Hcy), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and the degree of consciousness disturbance in patients with cerebral infarction. **Methods** Totally 103 patients with cerebral infarction were divided into mild group ($GCS<13$ points, $n=48$), moderate group (GCS 9-12 points, $n=29$), and severe group ($GCS \leq 8$ points, $n=26$) according to their consciousness disturbance at admission and Glasgow Coma Score (GCS), 33 healthy persons in out-patient clinic were selected as healthy controls. The levels of NLR, Hcy and hs-CRP were detected. **Results** The levels of NLR, Hcy, hs-CRP in the cerebral infarction group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.01$). The levels of NLR, Hcy, hs-CRP in patients with different types of cerebral infarction were different among groups ($P<0.05$), the highest in the severe group and the lowest in the light group. The levels of hs-CRP and Hcy in the light, medium and heavy group were higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). The levels of NLR in the light, medium and heavy group were also higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the levels of hs-CRP and NLR between the medium and light group ($P>0.05$). By correlation analysis, the degree of consciousness disturbance in patients with cerebral infarction was positively correlated with NLR, Hcy and hs-CRP levels ($r=0.48, 0.61, 0.82$, all $P<0.05$). **Conclusion** The levels of NLR, Hcy, hs-CRP are closely related to the degree of consciousness disturbance in patients with cerebral infarction. Inflammatory reaction may be one of the mechanisms of consciousness disturbance in patients with cerebral infarction.

Key words: cerebral infarction; neutrophil to lymphocyte ratio; disturbance of consciousness; inflammatory reaction

作者简介:郇晓龙,男,主管技师,主要从事检验生化研究。

本文引用格式:郇晓龙,徐炜杰,王金成. NLR、Hcy、hs-CRP 与脑梗死意识障碍的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2666-2668.

脑梗死又称缺血性脑卒中,是一种发病率和致残率均较高的疾病。随着人口老龄化进程,近 20 年来,其发病率不断提高^[1]。研究表明,在已发现的诸多与脑卒中相关的危险因素中,炎性反应加重是缺血性脑血管病发生与发展的重要因素^[2-3]。C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等常见的一些炎症标志物,对缺血性脑血管病的风险预测及预后判断具有重要价值^[4]。近年来的研究发现,外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一种新的炎症指标,与肿瘤^[5]、冠心病^[6]、脑卒中^[7]的发病风险及预后密切相关。脑梗死患者常常合并不同程度的意识障碍,而意识障碍的程度与炎性反应程度是否相关,尚未明确。本研究旨在探讨 NLR、血清同型半胱氨酸(Hcy)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与脑卒中患者意识障碍程度的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究。研究对象为 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在本院神经内科就诊的脑卒中患者。纳入标准:首次发生脑卒中患者,符合第 4 届全国脑血管病学术会议制订的诊断标准,经颅脑 CT 或 MRI 检查确诊为脑卒中患者。排除标准:就诊前有出血或缺血性脑血管疾病病史的患者;服用免疫抑制剂和细胞毒药物史的患者;发病前 2 周有明确的感染性疾病史的患者;病历资料不完整的患者。根据患者入院时的意识障碍情况,以格拉斯哥昏迷评分(GCS)为依据,将入选患者分为轻、中、重型 3 组,分别为轻型组(GCS $\geq$ 13 分, $n=48$),中型组(GCS 为 9~12 分, $n=29$),重型组(GCS $\leq$ 8 分, $n=26$)。

本研究共纳入脑梗死患者 103 例,其中男 53 例,女 50 例,年龄 61~81 岁,平均(71.21 $\pm$ 10.00)岁。另从同一时期在本院体检中心体检健康的人群中随机选择 33 例设为健康对照组,其中男 19 例,女 14 例,年龄 62~82 岁,平均(70.99 $\pm$ 10.10)岁。两组受试者的性别比例、年龄、合并高血压人数等一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性,见表 1。

表 1 脑梗死组与健康对照组一般资料的比较

项目	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	平均年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	合并高血压 人数(<i>n</i>)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
脑梗死组	103	53/50	71.21 $\pm$ 10.0	15	23.78 $\pm$ 2.31
健康对照组	33	19/14	67.15 $\pm$ 16.33	6	23.82 $\pm$ 3.15
<i>t</i> / χ^2		0.376	1.72	0.251	0.219
<i>P</i>		0.54	0.09	0.62	0.59

1.2 方法 从患者电子病历中提取年龄、性别、入院时血常规及 hs-CRP 数据。血常规为清晨 6:00 抽取空腹静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)抗凝。采用德国西门子公司 ADVIA 2120I 全自动血细

胞分析仪进行检测,并根据淋巴细胞计数和中性粒细胞计数计算 NLR。NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。武汉艾尔夫生物技术有限公司 TD 系列特定蛋白仪检测 hs-CRP 水平,并对脑梗死患者的意识障碍程度与 NLR 水平与 hs-CRP 水平的相关性进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包对所得的数据进行统计学分析,计量资料用 Kolmogorov-Smirnov 检查正态分布性,符合正态分布的,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用 LSD-*t* 检验进行组间两两比较;计数资料比较采用 χ^2 检验(Fisher's 检验)。血清中 hs-CRP、NLR 及 Hcy 水平,经 K-S 检验为偏态分布,经以 10 为底的对数转换后,为正态分布。采用 Spearman 分析进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组与健康对照组血清指标水平比较 脑梗死组血清 NLR、Hcy、hs-CRP 水平明显较健康对照组高($P<0.01$),见表 2。

表 2 脑梗死组与健康对照组血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$)^{*}

指标	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	NLR	Hcy(μ mol/L)
脑梗死组	103	0.54 $\pm$ 0.30	1.11 $\pm$ 0.17	1.07 $\pm$ 0.47
健康对照组	33	0.35 $\pm$ 0.22	0.74 $\pm$ 0.22	0.43 $\pm$ 0.36
<i>t</i>		4.09	8.85	7.03
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

注:^{*} 结果为经以 10 为底的对数转换后的数据

2.2 脑梗死各亚组与健康对照组血清指标水平的比较 不同分型的脑梗死患者血清 NLR、Hcy、hs-CRP 水平组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),重型组最高,轻型组最低。且轻型组、中型组、重型组 hs-CRP、Hcy 水平较健康对照组均明显偏高($P<0.05$),NLR 在轻型组、中型组、重型组与健康对照组比较时也升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但 hs-CRP 与 NLR 水平在中型组与轻型组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 脑梗死各亚组与健康对照组血清指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)[#]

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	NLR	Hcy(μ mol/L)
健康对照组	33	0.35 $\pm$ 0.22	0.74 $\pm$ 0.22	0.43 $\pm$ 0.36
轻型组	48	0.49 $\pm$ 0.27 [*]	1.04 $\pm$ 0.13 [*]	0.92 $\pm$ 0.51 [*]
中型组	29	0.51 $\pm$ 0.33 ^{*▲}	1.09 $\pm$ 0.17 ^{*▲}	1.04 $\pm$ 0.59 ^{*▼}
重型组	26	0.71 $\pm$ 0.28 ^{*▼}	1.18 $\pm$ 0.18 ^{*▼}	1.16 $\pm$ 0.34 ^{*▼}

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$;与轻型组相比,[▲] $P>0.05$,[▼] $P<0.05$;[#] 结果为经以 10 为底的对数转换后的数据

2.3 相关性分析 经相关性分析,脑梗死患者的意识障碍程度与 NLR、Hcy、hs-CRP 水平均呈正相关

($r=0.48, 0.61, 0.82$, 均 $P<0.05$)。

3 讨 论

脑梗死是神经内科的常见病,具有较高的致残率和致死率,对患者的生活质量及身体健康造成严重威胁。目前研究认为,炎症反应及免疫反应是脑梗死神经元损伤、程序性凋亡的重要病理机制^[8],炎症反应可导致缺血区梗死范围的扩大,加重脑组织的损伤程度。

hs-CRP 为肝细胞合成的一种急性时相反应蛋白,当体内出现炎症反应、创伤、感染、肿瘤等状态时,其水平升高。有研究表明,在健康人群基础上 CRP 水平升高对未来心脑血管事件具有极其重要的预测价值,血清 CRP 水平和心脑血管疾病的发生、发展及预后直接联系^[9]。脑缺血触发的炎症反应与免疫反应是脑梗死神经元损伤、变性、程序性凋亡的重要病理机制,因此,急性脑梗死患者体内会出现明显的炎症因子水平上升的情况。其中,hs-CRP 是一项十分重要的观察指标。以往刘娟^[10]研究表明,CRP 水平和早期评估患者神经功能缺损情况、病灶大小及预后等明显相关。本研究发现脑梗死患者组的 hs-CRP 水平明显高于健康对照组,且随着脑梗死患者意识障碍加重而增高,与刘娟^[10]的研究结果相一致。

NLR 包含了中性粒细胞及淋巴细胞两种亚型的信息,在一定程度上反映了机体的炎症状态,较其任意单一指标具有更高的预测价值,可以综合反映患者疾病的严重程度,作为一种新的炎症指标,与肿瘤^[5]、冠心病^[6]、脑卒中^[7]的发病风险以及预后密切相关。脑梗死患者常合并不同程度的意识障碍,炎症反应与脑梗死后继发性脑损伤之间存在十分密切的关系。梗死发生后,中性粒细胞是一种会迁移至损伤区域的外周免疫细胞。活化的中性粒细胞可能是通过分泌有害物质及炎症介质直接或间接级联放大缺血部位的炎症反应,导致血脑屏障破坏、脑水肿、颅内高压,最终加重神经元的死亡。脑梗死时,中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞的浸润、血管壁黏附及从血管游出,参与脑损伤的病理过程,可能继发加重意识障碍的程度,这可能是 NLR 与脑梗死意识障碍相关的机制之一,有待进一步研究证实。同时也提示,临床重视入院 NLR 水平偏高的脑梗死患者,并于早期采取积极的干预措施,可能会减少意识障碍的出现,改善预后。本研究发现脑梗死患者组的 NLR 明显高于健康对照组($P<0.05$),其中以重型组最高,轻型组最低,但 NLR 水平在中型组与轻型组间差异无统计学意义($P>0.05$),其原因则有待进一步研究。

大量临床研究表明,血浆 Hcy 水平增高为缺血性脑卒中重要的独立危险因素^[11-12]。当体内出现动脉粥样硬化、血栓形成等状态时,Hcy 水平升高。脑梗死早期,机体脑血管发生病变,血管内皮细胞受到毒性作用,血小板被活化,纤溶活性降低导致血流减慢

血管管腔狭窄,甚至闭塞。高 Hcy 水平还可能通过干扰神经递质磷脂甲基化,产生神经毒性,而导致卒中进展^[13-15]。本研究亦发现脑梗死患者组的 Hcy、hs-CRP 水平变化,明显高于健康对照组,且随着脑梗死患者意识障碍加重而增高。研究中还对脑梗死患者的意识障碍程度与 NLR、hs-CRP 水平的相关性进行分析,结果显示脑梗死患者的意识障碍程度与 NLR、hs-CRP 水平之间均呈正相关。淋巴细胞具有抗炎、保护内皮的功能,它们之间的平衡遭到破坏是炎症反应发生的基础。NLR 水平与 hs-CRP 水平的上升,提示炎症反应越剧烈,进而导致更为严重意识障碍的出现。

4 结 论

通过本次研究可以初步证实,NLR、Hcy、hs-CRP 水平与脑梗死患者意识障碍严重程度之间关系密切,可能是机体的炎症反应表现之一。提示上述指标在脑梗死患者意识障碍评估方面具有一定的应用价值,临床可通过对上述指标的检测,及时判断患者的意识障碍严重程度,进而更好地制订针对性的治疗方案,改善预后。但本研究为回顾性研究,存在样本量较小且可能存在一定的选择偏倚等不足之处,仍需进一步扩大样本量探索相关性。

参考文献

- [1] DONNAN G A, FISHER M, MACLEOD M, et al. Stroke [J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [2] AKIL E, AKIL M A, VAROL S, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio are novel inflammatory predictors of cerebral ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(9): 2328-2334.
- [3] LICATA G, TUTTOLOMONDO A, DI RAIMONDO D, et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(5): 929-937.
- [4] LIU Y, WANG J, ZHANG L, ET AL. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107017.
- [5] XUE P, KANAI M, MORI Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients [J]. Cancer Med, 2014, 3(2): 406-415.
- [6] WANG X, ZHANG G, JIANG X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies [J]. Atherosclerosis, 2014, 234(1): 206-213.
- [7] TOKGOZ S, KAYRAK M, AKPINAR Z, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): 1169-1174. (下转第 2672 页)

正常,2 例为 1 个等位基因突变,1 例为 GJB2 基因的 c. 235delC/c. 299delAT 复合杂合突变。因此,可以确诊有 1 例胎儿为先天性耳聋患者。而该对夫妻已生育有 1 名先天性耳聋孩子,这对夫妻选择终止妊娠,避免增加家庭痛苦和负担。针对另外 2 例只有 1 个等位基因突变的胎儿,本产前诊断中心专家咨询建议日后进行婚育前要对其对象进行 GJB2 基因突变位点检测。因此,仅仅依赖于聋人的筛查和干预不足以从根本上阻断遗传性耳聋在整个人群中的传递和发病。对于有耳聋家族史或聋哑的夫妇在生育前应进行耳聋基因检测,可以预测后代耳聋风险,对于夫妇双方为同一耳聋基因突变携带者,生育时结合产前诊断,可有效预防耳聋后代的出生,避免增加家庭痛苦和负担。

4 结 论

耳聋为高发病率疾病,对家庭和社会造成极大的负担。耳聋基因检测技术是目前最有效的病因学分析方法,能为耳聋的治疗和预后作出指导。且利用该技术可以提早发现高危人群,进行及时的医学干预和指导,将大大降低耳聋发病率,减少听力残障的发生,达到提高人口素质和优生优育的目的。

参考文献

[1] 王秋菊,刘穹. 常染色体显性遗传性耳聋(1)[J]. 听力学及言语疾病杂志,2016,24(2):213-216.
[2] MORTON C C, NANCE W E. Newborn hearing screening--a silent revolution[J]. N Engl J Med,2006,354(20): 2151-2164.
[3] VAN CAMP G, WILLEMS P J, SMITH R J. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity [J]. Am J Hum Genet,1997,60:758-764.
[4] 刘学忠,欧阳小梅, YAN D,等. 中国人群遗传性耳聋研究进展[J]. 中华耳科学杂志,2006,4(2):81-89.
[5] 戴朴,刘新,于飞,等. 18 个省市聋校学生非综合征性聋病分子流行病学研究(I):GJB2 235delC 和线粒体 DNA

12SrRNA A1555G 突变筛查报告[J]. 中华耳科学杂志, 2006,4(1):1-5.
[6] XIA J H, LIU C Y, TANG B S, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment [J]. Nat Gen, 1998,20(4):370-373.
[7] 第二次残疾人抽样调查办公室. 全国第二次残疾人抽样调查主要数据手册[M]. 北京:华夏出版社,2007:2-38.
[8] 吕康模,熊业华,俞皓,等. 17 000 名新生儿遗传性耳聋基因突变筛查[J]. 中华医学遗传学杂志,2014,31(5):547-552.
[9] 聂俊玮,李佩佩,谭满胜. 2 166 例婴幼儿先天性耳聋基因检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(15): 2150-2152.
[10] DU Y, HUANG L, WANG X, et al. Clinical data analysis of genotypes and phenotypes of deafness gene mutations in newborns: a retrospective study [J]. Bioscience Trends,2017,11(4):339-340.
[11] EVERETT L A, GLASER B, BECK J C, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS) [J]. Nat Genet, 1997, 17(4): 411-422.
[12] 张笑千,王睿,刘畅,等. SLC26A4 基因突变所致遗传性耳聋患者突变类型研究[J]. 中国全科医学,2016,19(8): 979-981.
[13] WANG M, ZHANG F, XU L, et al. Novel compound heterozygous mutations in SLC26A4 gene in a Chinese Han family with enlarged vestibular aqueduct[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2016,90:170-174.
[14] JABER L, SHOHAT M, BU X, et al. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder [J]. J Med Genet,1992,29(2):86-90.
[15] 查树伟,查估,许豪勤,等. 孕前耳聋基因筛查和耳聋预防[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(4):274-278.

(收稿日期:2018-02-10 修回日期:2018-05-12)

(上接第 2668 页)

[8] KIM J Y, KAWABORI M, YENARI M A. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(18): 2076.
[9] RAJESHWAR K, KAUL S, AL-HAZZANI A, et al. C-reactive protein and nitric oxide levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome[J]. Inflammation,2012,35(3):978-984.
[10] 刘娟. C 反应蛋白与脑梗死急性期神经功能缺损及预后的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(24):3-6.
[11] 丁萌,武英伟,谢守军,等. 缺血性脑卒中患者脂蛋白相关磷脂酶 A2、同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白联合检测的

意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(14):1898-1900.
[12] 汝宁. 老年进展性缺血性脑卒中患者外周血 Hcy 变化分析[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(4):439-441.
[13] 蔡倩,吴晓菊,吴瑜,等. H 型高血压与缺血性脑卒中的相关性[J]. 广东医学,2016,37(17):2622-2624.
[14] 周浩,刘志辉,魏守超,等. 血浆同型半胱氨酸及 MTHFR 基因多态性与卒中后抑郁的相关性[J/CD]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2016,6(3):161-163.
[15] 岳伟,吴昊,石志鸿,等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中患者的卒中复发及死亡关系的研究[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(7):654-659.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-04-14)