

• 论 著 •

中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中患者预后的影响*

陈小进, 谢海洋[△], 邵祥忠, 秦延昆, 曹建

(江苏省南通市海安市人民医院神经内科, 江苏南通 226600)

摘要:目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中患者预后的影响。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 3 月该院收治的急性缺血性脑卒中患者 100 例为研究对象, 均接受阿替普酶静脉溶栓治疗。检测患者溶栓前后中性粒细胞/淋巴细胞比值。根据溶栓后 3 个月的改良 Rankin 量表(mRS)评分将患者分为预后良好组($n=60$, mRS 评分为 0~2 分)和预后不良组($n=40$, mRS 评分为 3~6 分)。分析溶栓前后患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与预后相关性, 并分析缺血性脑卒中预后的影响因素。结果 溶栓前预后不良组及预后良好组中性粒细胞/淋巴细胞比值差异无统计学意义($P>0.05$); 溶栓后, 预后不良组及预后良好组中性粒细胞/淋巴细胞比值分别为 4.53 ± 1.23 、 3.11 ± 1.04 , 差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组高血压史、高血脂史、脑卒中史患者所占比例, 血糖、三酰甘油水平, 治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 溶栓后中性粒细胞/淋巴细胞比值升高比例均高于预后良好组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析结果显示, 治疗前 NIHSS 评分 ≥ 12 分($P=0.002$, OR: 2.454, 95%CI: 1.620~9.294)、溶栓后中性粒细胞/淋巴细胞比值 >2.1 ($P=0.031$, OR: 1.541, 95%CI: 1.138~7.124)、合并高血脂($P=0.022$, OR: 1.819, 95%CI: 1.254~6.974)、溶栓前血糖 ≥ 7.0 mmol/L($P=0.035$, OR: 1.374, 95%CI: 1.123~4.887)是急性缺血性脑卒中溶栓后预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。结论 溶栓后中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性缺血性脑卒中预后相关, 中性粒细胞/淋巴细胞比值升高者预后不良。

关键词: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 急性缺血性脑卒中; 预后; 静脉溶栓

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.007

中图法分类号: R743.3

文章编号: 1673-4130(2020)20-2461-04

文献标识码: A

Effect of neutrophil/lymphocyte ratio on prognosis of patients with acute cerebral infarction*

CHEN Xiaojin, XIE Haiyang[△], SHAO Xiangzhong, QIN Yankun, CAO Jian

(Department of Neurology, Haian People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226600, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of neutrophil/lymphocyte ratio on the prognosis of patients with acute cerebral infarction, and to provide reliable prognostic indicators for patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 100 patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital from January 2016 to March 2018 were treated with alteplase intravenous thrombolysis. The neutrophil/lymphocyte ratio in the blood before and after thrombolysis was measured. Patients were divided into a good prognosis group ($n=60$, mRS score 0-2) and a poor prognosis group ($n=40$, mRS 3-6 points) according to the modified Rankin scale (mRS) 3 months after thrombolysis. The correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and prognosis in blood before and after thrombolysis was analyzed, and the influencing factors of prognosis of cerebral infarction were analyzed. **Results** There was no significant difference in the ratio of neutrophil/lymphocyte between the poor prognosis group and the good prognosis group before thrombolysis ($P>0.05$). After thrombolysis, the neutrophil/lymphocyte ratio in the poor prognosis group and the good prognosis group were (4.53 ± 1.23) and (3.11 ± 1.04) , the difference within the groups was statistically significant ($P<0.05$). The proportion of hypertension, hyperlipidemia, stroke history, levels of blood glucose, triglyceride, pre-treatment NIHSS score, and neutrophil/lymphocyte ratio after thrombolysis in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the pre-treatment NIHSS score higher than 12 scores ($P=0.002$, OR: 2.454, 95%CI: 1.620-9.294), neutro-

* 基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20170948)。

作者简介: 陈小进, 女, 主治医师, 主要从事脑血管病研究。 [△] 通信作者, E-mail: 2510045383@qq.com。

本文引用格式: 陈小进, 谢海洋, 邵祥忠, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2461-2464.

phil/lymphocyte ratio after thrombolysis higher than 2.1 ($P=0.031$, $OR:1.541$, $95\%CI:1.138-7.124$), patients combined with hyperlipidemia ($P=0.022$, $OR:1.819$, $95\%CI:1.254-6.974$), pre-thrombotic blood glucose higher than 7.0 mmol/L ($P=0.035$, $OR:1.374$, $95\%CI:1.123-4.887$) were independent influence factors in acute cerebral infarction patients with poor prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** The ratio of neutrophil/lymphocyte after thrombolysis is related to the prognosis of acute cerebral infarction. Patients with increase of neutrophil/lymphocyte ratio have a poor prognosis.

Key words: neutrophil/lymphocyte ratio; acute cerebral infarction; prognosis; intravenous thrombolysis

缺血性脑卒中的发生、发展与炎症反应密切相关,组织缺血可导致机体释放趋化因子和细胞因子,募集外周血循环白细胞。中性粒细胞是重要的炎症介质,可加剧缺血性脑损伤^[1]。已有研究证实,早期中性粒细胞水平与梗死体积和卒中严重程度有关^[2],淋巴细胞计数降低与脑卒中不良预后相关^[3]。目前,在接受静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者中,有关中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对患者预后影响的研究较少,本研究对溶栓前后患者的NLR进行检测,观察溶栓前后NLR与急性缺血性脑卒中预后的相关性,为急性缺血性脑卒中患者提供可靠的预后预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年3月本院收治的急性缺血性脑卒中患者100例为研究对象,患者均接受阿替普酶静脉溶栓治疗。根据溶栓后3个月的改良Rankin量表(mRS)评分,将患者分为预后良好组(mRS为0~2分)和预后不良组(mRS为3~6分)。纳入标准:符合急性缺血性脑卒中的诊断标准^[4],发病至入院时间<4.5 h;均接受阿替普酶静脉溶栓治疗;病例资料完整;患者本人同意加入本研究且签署知情同意书;年龄>18岁。排除标准:合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、凝血功能障碍、精神疾病;合并其他脑部疾病,如脑炎、脑外伤、脑肿瘤、脑出血等;近3个月服用激素类及抗凝药物;对阿替普酶过敏;合并严重疾病,预期生存期小于3个月;纳入研究前1个月内存在感染性疾病者。预后良好组共60例,年龄33~78岁,平均(53.5±6.4)岁;男30例,女30例;吸烟10例,饮酒8例;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(11.6±2.2)分。预后不良组共40例,年龄32~77岁,平均(52.3±6.3)岁;男21例,女19例;吸烟7例,饮酒5例;NIHSS评分

(15.1±3.2)分。

1.2 方法 于静脉溶栓前和静脉溶栓后24 h抽取外周静脉血4 mL,将血液标本放入EDTA抗凝管,采用血液细胞分析仪检测外周血中中性粒细胞和淋巴细胞,计算NLR,并记录。本研究患者NLR中位数为2.1,将NLR>2.1定义为升高,≤2.1定义为降低。

收集患者入院后病例资料,包括一般资料(年龄、性别、入院血压、基础疾病、身高、体质量、病史)、溶栓情况(发病至溶栓时间、溶栓后是否发生脑出血)、生化检查(血糖、血脂、血常规、肌酐、纤维蛋白原、国际标准化比值)以及NIHSS评分。分析预后良好组和预后不良组患者临床资料差异,观察溶栓前后血液中NLR与预后相关性,并分析缺血性脑卒中预后的影响因素。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0对数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组溶栓前后NLR的比较 溶栓前,预后不良组及预后良好组NLR分别为 2.84 ± 0.87 、 2.79 ± 0.85 ,差异无统计学意义($P>0.05$);溶栓后,预后不良组及预后良好组NLR分别为 4.53 ± 1.23 、 3.11 ± 1.04 ,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 预后良好组和预后不良组患者临床资料差异 预后不良组合并高血压、合并高血脂、脑卒中史患者所占比例,血糖、三酰甘油水平,治疗前NIHSS评分,溶栓后NLR升高比例均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。其余指标两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 预后良好组和预后不良组患者临床资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	合并高血压 [<i>n</i> (%)]	合并糖尿病 [<i>n</i> (%)]
预后不良组	40	52.3±6.3	21(52.5)	7(17.5)	5(12.5)	18(45.0)	10(25.0)
预后良好组	60	53.5±6.4	30(50.0)	10(1.7)	8(13.3)	17(28.3)	11(18.3)
<i>t</i> / χ^2		1.601	0.222	0.061	0.005	9.429	1.209
<i>P</i>		0.110	0.637	0.805	0.944	0.002	0.272

续表 1 预后良好组和预后不良组患者临床资料的比较

组别	<i>n</i>	合并高血脂 [<i>n</i> (%)]	合并缺血性心脏病 [<i>n</i> (%)]	脑卒中史 [<i>n</i> (%)]	溶栓后发生脑出血 [<i>n</i> (%)]	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
预后不良组	40	12(30.0)	5(12.5)	7(17.5)	2(5.0)	23.9±2.3	6.7±1.2
预后良好组	60	11(18.3)	8(13.3)	4(6.7)	1(1.7)	23.6±2.2	5.9±1.0
<i>t</i> /χ ²		5.120	0.000	7.597	1.724	1.136	6.260
<i>P</i>		0.024	1.000	0.006	0.189	0.257	<0.001

组别	<i>n</i>	发病至治疗时间 ($\bar{x}\pm s$, min)	入院时收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	入院时舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	白细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	血小板计数 ($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)
预后不良组	40	171±28	140.4±22.2	82.4±9.2	10.2±2.5	204.3±60.4
预后良好组	60	168±28	142.8±23.2	81.6±9.8	9.9±2.4	200.1±61.1
<i>t</i> /χ ²		0.909	0.893	0.710	1.043	0.586
<i>P</i>		0.364	0.373	0.478	0.298	0.558

组别	<i>n</i>	纤维蛋白原 ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	肌酐 ($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
预后不良组	40	3.3±1.0	84.5±18.2	4.6±1.1	2.6±0.8	2.7±0.9
预后良好组	60	3.2±1.0	80.6±16.6	4.5±1.1	2.2±0.6	2.8±0.8
<i>t</i> /χ ²		0.849	1.918	0.771	4.941	1.009
<i>P</i>		0.397	0.056	0.441	<0.001	0.314

组别	<i>n</i>	高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	治疗前 NIHSS 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	国际标准化比值 ($\bar{x}\pm s$)	溶栓前 NLR 升高 [<i>n</i> (%)]	溶栓后 NLR 升高 [<i>n</i> (%)]
预后不良组	40	1.4±0.4	15.1±3.2	0.98±0.10	11(27.5)	20(50.0)
预后良好组	60	1.3±0.5	11.6±2.2	0.99±0.11	13(21.7)	17(28.3)
χ ² / <i>t</i>		1.833	11.228	0.800	0.566	15.041
<i>P</i>		0.068	<0.001	0.425	0.452	<0.001

2.3 预后的独立影响因素分析 将结果 2.2 中差异有统计学意义的指标纳入多因素分析,结果显示,治疗前 NIHSS 评分≥12 分、溶栓后 NLR>2.1、合并高血脂、溶栓前血糖≥7.0 mmol/L 是急性缺血性脑卒中溶栓后预后不良的独立影响因素(*P*<0.05),见表 2。

表 2 急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素分析

因素	<i>P</i>	OR	95%CI
溶栓前血糖≥7.0 mmol/L	0.035	1.374	1.123~4.887
合并高血脂	0.022	1.819	1.254~6.974
治疗前 NIHSS 评分≥12 分	0.002	2.454	1.620~9.294
溶栓后 NLR>2.1	0.031	1.541	1.138~7.124

3 讨 论

缺血性脑卒中患者占有脑卒中患者的 80%^[5]。脑卒中患者发病率位居全球疾病第三位,在中国,脑卒中病死率约 157/10 万,是成人死亡和残疾的主要原因^[6]。给予患者重组组织纤溶酶原激活物(rt-PA)是治疗急性缺血性脑卒中的标准疗法,但目前仍缺少预后判断的有效生物学标志物。炎症反应在缺血性脑卒中发生和发展中发挥重要作用。NLR、血小板/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值均可有效反映患者全身炎症反应水平,其中 NLR 已被大量研究证实可用于预测多种疾病的进展和预后,如小细胞肺

癌、心血管疾病等^[7-8]。有研究报道,NLR 作为反映全身性炎症反应程度的标志物已被证实与缺血性脑卒中发生有关^[9]。ZHANG 等^[10]进行的荟萃分析显示,对于急性缺血性脑卒中患者,NLR 较高与治疗 3 个月神经功能较差和预后不良相关。但该研究中 NLR 与溶栓关系不能确定,且未排除溶栓治疗患者。目前关于溶栓前后 NLR 与急性缺血性脑卒中预后的研究较少,因此本研究观察了溶栓前后外周血中 NLR 与预后的关系,结果显示,溶栓前 NLR 升高与预后无相关性,预后不良组溶栓后 NLR 升高患者所占比例显著高于预后良好组(*P*<0.05),多因素分析结果也显示,溶栓后 NLR>2.1 是急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素,提示溶栓后 NLR 可能用于预测急性缺血性脑卒中患者的预后。郭志良等^[11]研究观察了接受溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者预后与 NLR 的关系,证实溶栓后 NLR 升高与预后不良相关,与本研究结果相符。炎症反应在缺血性脑卒中的发生、发展过程中具有重要意义,NLR 反映了中性粒细胞和淋巴细胞之间的平衡,既往研究显示,急性缺血性脑卒中发生后机体炎症反应增强,中性粒细胞、淋巴细胞水平失衡,NLR 可反映脑卒中病情及进展情况^[12]。还有研究证

实,中性粒细胞和淋巴细胞水平可能是反映脑损伤程度的重要标志物,可用于预测脑损伤的严重程度及预后^[10]。本研究证实溶栓后 NLR 与急性缺血性脑卒中预后相关,具体机制仍需要进一步研究。同时,本研究显示,血糖、NIHSS 评分以及合并高血脂与脑卒中预后相关,与肖淑英等^[13]和毛蕾等^[14]研究相符。

4 结 论

溶栓后 NLR 与急性缺血性脑卒中预后相关,NLR 升高者预后不良。

参考文献

[1] KOCATURK O, BESLI F, GUNGOREN F, et al. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(1):139-146.

[2] 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.

[3] TOKGOZ S, KESKIN S, KAYRAK M, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8):2163-2168.

[4] 吴川杰, 宋海庆. 《2018 ASA/AHA 急性缺血性脑卒中患者早期管理指南》更新解读[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(14):1639-1644.

[5] HUANG S W, CHI W C, CHANG K H, et al. World Health Organization disability assessment schedule 2. 0 as an objective assessment tool for predicting return to work after a stroke[J]. *Disabil Rehabil*, 2018, 40(21):2592-2597.

[6] 《中国脑卒中防治报告 2018》编写组. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. *中*

国循环杂志, 2019, 34(2):105-119.

[7] DIEM S, SCHMID S, KRAPPF M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111:176-181.

[8] DESER S B, YUCEL S M, DEMIRAG M K, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, and carotid artery stenosis and stroke following carotid endarterectomy[J]. *Vascular*, 2019, 27(6):604-611.

[9] 杨静, 史兆春, 戚志强, 等. 中性粒-淋巴细胞比值与急性脑梗死的关系[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(10):1065-1068.

[10] ZHANG J, REN Q, SONG Y, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45):e8624.

[11] 郭志良, 俞书红, 肖露露, 等. 溶栓后升高的中性粒细胞与淋巴细胞比值预测急性脑梗死患者功能预后[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(10):1019-1022.

[12] DUAN Z, WANG H, WANG Z, et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio predicts functional and safety outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45(5/6):221-227.

[13] 肖淑英, 童燕娜, 孟繁花, 等. 老年急性脑梗死患者静脉溶栓治疗临床预后的影响因素分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(6):623-626.

[14] 毛蕾, 王博, 刘团结, 等. 外周免疫细胞变化与急性脑梗死患者预后关系的研究[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(1):74-78.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-06-10)

(上接第 2460 页)

[3] DANIELS G. Molecular blood grouping[J]. *Vox Sanguinis*, 2004, 87(suppl1):63-66.

[4] 马翠, 伍绍文, 郝丽英. 胎母输血综合征的诊治进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(20):4127-4131.

[5] 赵淑凤, 车丽敏, 杨君青, 等. 孕妇 ABO、Rh 血型系统抗原频率及不规则抗体检测的研究[J]. *心血管外科杂志*, 2019, 8(4):58-59.

[6] 陈伟, 邱进, 李菲, 等. 微柱卡与试管法在新生儿溶血三项试验的应用效果比较[J]. *新疆医学*, 2018, 48(8):877-879.

[7] 康丽莉, 钟莹, 颜楷濠, 等. 新疆维吾尔自治区 Rh 血型分布的研究进展及其临床输血管理建议[J]. *国际输血及血液学杂*, 2017, 40(6):548-552.

[8] 邱芬, 古力巴哈提, 田雪梅, 等. 新疆北疆地区不同民族人群 Rh 血型分布[J]. *临床输血与检验*, 2013, 15(3):276-278.

[9] 朱蓉, 梁静, 王峰, 等. 新疆柯尔克孜族 ABO 及 Rh 血型表

型分布调查研究[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(10):1174-1176.

[10] 包于勤, 丁苏鄂, 谢云峥, 等. 10 057 例上海地区献血者 K 抗原频率的调查[J]. *临床输血与检验*, 2003, 5(3):203-204.

[11] 杰夫·丹尼尔. 人类血型[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 278-305.

[12] 洪纓, 巩天祥, 周昌华, 等. 成都地区献血人群 Kell 等 9 个血型系统抗原基因分型研究[J]. *中国输血杂志*, 2012, 8(25):763-766.

[13] 林国跃, 杜小璐, 单金晶, 等. 中国新疆维吾尔族人群 MNS、Duffy 和 Kell 等稀有血型的基因分子遗传分析[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(1):123-127.

[14] 林国跃, 单金晶, 张雅楠, 等. 中国新疆回族人群 9 种稀有血型系统基因频率调查研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(8):1027-1031.

(收稿日期:2020-02-22 修回日期:2020-06-28)