

· 临床研究 ·

中性粒-淋巴细胞比值对急性脑梗死患者颅内、外动脉狭窄的预测研究

杨 静¹, 戚志强¹, 周 红¹, 戴 骏¹, 史兆春², 董海蓉^{1*}¹南京医科大学附属江苏盛泽医院神经内科, 江苏 苏州 215200; ²南京医科大学第一附属医院神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨中性粒-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)对急性脑梗死患者颅内、外动脉狭窄的预测价值,为急性脑梗死颅内、外动脉狭窄的预测和防治提供参考。方法:采用回顾性分析,纳入南京医科大学第一附属医院神经内科住院的患者共145例,根据颅内、外动脉狭窄情况分成2组,其中颅内、外动脉狭窄率<50%为对照组,95例;狭窄率≥50%为狭窄组,50例。收集基线资料及血液检测指标并进行统计分析。结果:急性脑梗死患者狭窄组年龄、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR水平高于对照组($P < 0.05$),淋巴细胞计数狭窄组低于对照组($P < 0.05$);Logistic回归显示,NLR为急性脑梗死患者颅内、外动脉粥样硬化性狭窄的危险因素($OR=1.492, P < 0.001$);ROC曲线分析显示,白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、三因素联合指标及NLR的曲线下面积(AUC)分别为0.658、0.718、0.631、0.725和0.739,NLR最佳诊断值为2.23。结论:NLR对急性脑梗死患者颅内、外动脉狭窄具有一定的预测作用。

[关键词] 中性粒-淋巴细胞比值;急性脑梗死;动脉粥样硬化;危险因素;ROC曲线分析

[中图分类号] R446.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)06-890-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190619

Prediction of intracranial and extracranial stenosis in patients with acute cerebral infarction by neutrophil to lymphocyte ratio

Yang Jing¹, Qi Zhiqiang¹, Zhou Hong¹, Dai Jun¹, Shi Zhaochun², Dong Hairong^{1*}¹Department of Neurology, Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215200;²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** A predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for intracranial and extracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction was explored to provide a reference for prediction and prevention of intracranial and extracranial artery stenosis in acute cerebral infarction. **Methods:** In this study, a total of 145 patients were enrolled in the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. Patients with intracranial and extracranial artery stenosis were separated into 2 groups. The rate of intracranial and extracranial artery stenosis <50% was 95, and the stenosis rate of >50% was 50. Collection of baseline data and blood test indicators. All data were statistically analyzed by SPSS 19 software. **Results:** The age, white blood cell count, neutrophil count and NLR level in the patients with acute cerebral infarction were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant. Lymphocyte count in the stenosis group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression showed that NLR ($OR=1.492, P < 0.001$) accounts for a risk factor for intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in patients with acute cerebral infarction. The ROC curve analysis showed that the area under the curve of leucocyte was 0.658, the AUC of neutrophils was 0.718, the lymphocyte AUC was 0.631, the combined index AUC is 0.725, and the NLR level AUC was 0.739. The best diagnostic value of NLR was 2.23. **Conclusion:** NLR plays a predictive role in intracranial and extracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction.

[Key words] neutrophils to lymphocyte ratio; acute cerebral infarction; atherosclerosis; risk factors; analysis of ROC curve

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(06): 890-893]

[基金项目] 苏州市科技发展计划项目(SYSD2015046); 吴江区科教兴卫项目(WWK201619); 吴江区科教兴卫项目(WWK201716); 苏州市吴江区临床医学专家团队引进项目(WJYJTD201802)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13814095902@163.com

脑血管疾病具有高发病率、高致残率和高病死率的特点,是危害人群健康的重要疾病之一。2016年中国脑卒中防治报告显示,我国脑卒中患病率由1993年的0.40%上升至2013年的1.23%,患病率持续上升,2014年我国每年死于脑卒中的患者高达188万^[1]。脑梗死是最常见的卒中类型,占全部卒中的60%~80%^[2]。既往研究显示,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是脑血管疾病的重要原因^[3]。而炎症反应在AS的形成、进展中起着重要的作用^[4]。中性粒-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为近期发现的炎性标志物,综合了2种白细胞亚型的预测信息,被认为是简单、有效的炎症标志物。目前,有报道显示,NLR与脑梗死的发生、面积、颈动脉内膜中层厚度等相关^[5-6]。但NLR与颅内动脉粥样硬化性狭窄相关研究较少,因此,本研究对72 h急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄进行分组,探讨血清中NLR与颅内动脉粥样硬化性狭窄的关系,为颅内动脉狭窄的预测和防治提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究采用回顾性分析,纳入2017年4月—2018年3月于南京医科大学第一附属医院神经内科住院的急性脑梗死患者145例,其中男性95例,女性50例,平均年龄(62.35 ± 11.09)岁,所有患者经磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)及颈动脉彩色多普勒超声检查,根据颅内动脉狭窄情况分成2组^[7],其中颅内动脉狭窄率<50%为对照组,95例;狭窄率≥50%为狭窄组,50例。所有研究对象均征得知情同意。入组标准:①据临床症状、相关实验室及影像学(头颅CT或MRI)检查,明确诊断为急性脑梗死。诊断标准符合全国第四届脑血管病学术会议通过的诊断标准,并参照中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[2]。②从临床症状出现到入院72 h以内发作的急性脑梗死患者,且相应的临床症状可被影像资料上的病灶所解释。排除标准:①入院前72 h或入院后3 d被诊断存在感染性疾病;②癌症患者或存在免疫系统疾病;③近期曾使用免疫抑制剂及类固醇类药物;④有严重肝、肾功能不全等系统疾病。

1.2 方法

收集患者基线资料:年龄、性别、吸烟、饮酒、高

血压、糖尿病、血脂、冠心病、脑梗死等,以及入院24 h内实验室检查数据,包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数和NLR等。血管狭窄的诊断标准使用北美症状性颈动脉狭窄检测方法^[8],狭窄率(%)=(1-最狭窄脑动脉段残余管径/狭窄远段正常脑动脉管径)×100%。如果同一患者有多处血管狭窄,取狭窄最严重的血管作为分析标准;如果同一血管多处狭窄,取狭窄最严重的部位作为分析标准。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较用 t 检验;计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验;危险因素分析采用多因素Logistic回归分析;狭窄预测采用ROC曲线分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

急性脑梗死患者狭窄组年龄、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR水平高于对照组,淋巴细胞计数狭窄组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 颅内动脉粥样硬化性狭窄多因素Logistic回归分析

以颅内动脉粥样硬化性狭窄为因变量(否=0,是=1),由于NLR、白细胞、中性粒、淋巴细胞计数绝对值具有相关性,将NLR、年龄作为自变量,进行多因素Logistic回归分析。结果显示,NLR为急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的危险因素(OR=1.492, $P < 0.001$,表2)。

2.3 各指标对颅内动脉粥样硬化性狭窄预测的ROC曲线分析

为进一步评价各项指标对急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的预测作用,本研究对狭窄组和对照组的白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR以及白细胞、中性粒、淋巴细胞三因素联合做ROC曲线分析。结果显示,白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、三因素联合指标及NLR的曲线下面积(AUC)分别为0.658、0.718、0.631、0.725和0.739,NLR最佳诊断值为2.23,曲线均有统计学差异(表3,图1~2)。

3 讨论

NLR是中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比

表1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data of two groups of patients

指标	狭窄组(n=50)	对照组(n=95)	t/χ^2 值	P值
性别			0.078	0.780
男[n(%)]	32(64.0)	63(66.3)		
女[n(%)]	18(36.0)	32(33.7)		
年龄(岁)	64.96 ± 11.28	60.98 ± 10.80	2.078	0.040
吸烟[n(%)]	19(38.0)	43(45.3)	0.706	0.401
饮酒[n(%)]	20(40.0)	24(25.3)	3.366	0.067
高血压[n(%)]	39(78.0)	64(67.4)	1.800	0.180
糖尿病[n(%)]	16(32.0)	33(34.7)	0.110	0.741
冠心病[n(%)]	9(18.0)	15(15.8)	0.116	0.734
高血脂[n(%)]	13(26.0)	29(30.5)	0.326	0.568
脑梗死[n(%)]	38(76.0)	72(75.8)	0.001	0.978
白细胞($\times 10^9/L$)	7.79 ± 2.34	6.75 ± 2.31	2.576	0.011
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.81 ± 0.89	2.40 ± 1.47	-2.612	0.010
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	5.29 ± 2.19	3.79 ± 2.18	3.935	<0.001
血小板($\times 10^9/L$)	202.96 ± 55.38	205.31 ± 63.64	-0.220	0.826
NLR	4.03 ± 3.17	2.16 ± 1.56	4.776	<0.001

表2 颅内外动脉粥样硬化性狭窄多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis

变量	B	Wald	OR	95%CI	P
年龄	0.023	1.691	1.023	0.988~1.059	0.193
NLR	0.400	13.503	1.492	1.205~1.846	<0.001

表3 各指标对颅内外动脉粥样硬化性狭窄预测的 ROC 曲线分析
Table 3 Analysis of ROC curve for predicting intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis by indicators

指标	AUC	最佳界值	95%CI	P值
白细胞计数	0.658	6.99	0.564~0.752	0.002
中性粒细胞计数	0.718	4.32	0.634~0.802	<0.001
淋巴细胞计数	0.631	2.02	0.536~0.726	0.010
联合指标	0.725	0.32	0.642~0.807	<0.001
NLR	0.739	2.23	0.660~0.818	<0.001

值。NLR与颅内外动脉狭窄的关系可能与以下机制有关。中性粒细胞可能通过损伤血管内皮细胞、促进单核细胞聚集、激活巨噬细胞并产生泡沫细胞、促进斑块易损性等途径影响和加速了动脉粥样硬化的进程^[9-10]。淋巴细胞则可能通过抑制机体对脑缺血部位的免疫反应,参与动脉粥样硬化的进程^[11]。而NLR指标综合了2种白细胞亚型的预测信息,因此NLR比单一亚型具有更高的预测价值。

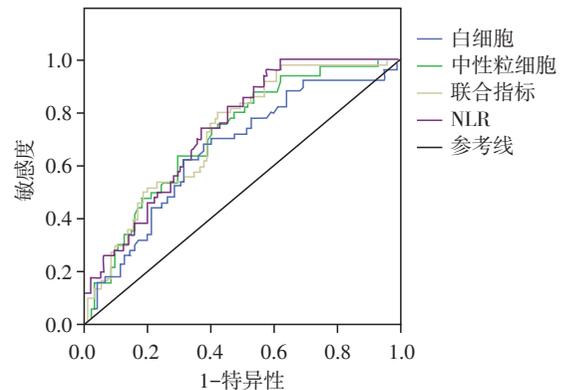


图1 不同指标对急性脑梗死颅内外动脉粥样硬化性狭窄预测的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve for predicting atherosclerotic stenosis in acute cerebral infarction by white blood cells, neutrophils, combined markers and NLR

Figure 1 ROC curve for predicting atherosclerotic stenosis in acute cerebral infarction by white blood cells, neutrophils, combined markers and NLR

目前NLR与脑梗死患者颅内外动脉狭窄相关报道较少,主要集中在与冠状动脉狭窄相关研究。Köklü等^[12]对254例颈动脉狭窄(狭窄率50%~70%)患者进行研究,结果显示,有症状组患者NLR高于无症状组($P < 0.001$), $NLR \geq 2.6$ 是有症状患者颈动脉狭窄的独立危险因素。Hyun等^[13]对252例急性脑梗死患者研究发现,在男性中NLR($P < 0.001$)和年龄($P=0.001$)与颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)显著正相关,提示NLR可能对脑梗死患者颈动脉狭窄程度具有一定预测价值。姜红等^[14]对129名数字减影血管造影(DSA)检查正常和单纯颅外动脉狭窄的患

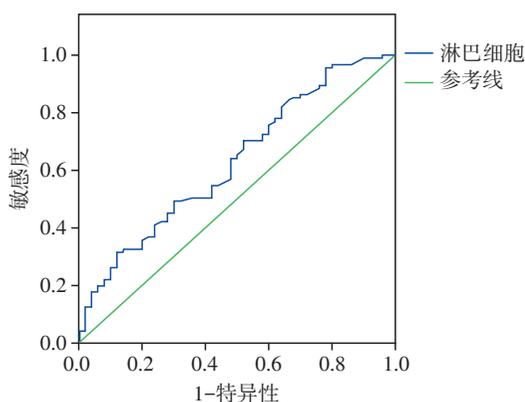


图2 淋巴细胞计数对急性脑梗死颅内动脉粥样硬化性狭窄预测的ROC曲线

Figure 2 ROC curve for predicting atherosclerotic stenosis in acute cerebral infarction by lymphocyte count

者进行分析发现,无狭窄组、轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组和闭塞组的NLR分别为 1.46 ± 0.42 、 1.73 ± 0.45 、 2.37 ± 0.82 、 2.41 ± 0.82 和 2.75 ± 1.31 ,各组比较差异有统计学意义,Logistic回归显示NLR($OR=3.146, P<0.001$)和年龄($OR=1.682, P=0.002$)为颅内动脉狭窄的独立危险因素。说明作为一种新近发现的炎性标记物,NLR与颅内动脉狭窄相关,进一步证明了炎症反应在动脉粥样硬化的形成过程中起重要作用。本研究结果显示,急性脑梗死患者狭窄组年龄、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR水平高于对照组($P<0.05$);淋巴细胞计数狭窄组低于对照组($P<0.05$);NLR与急性脑梗死患者颅内动脉狭窄有关,NLR($OR=1.492$)是急性脑梗死患者颅内动脉狭窄的危险因素。

为了解NLR对急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的预测作用,本研究进一步使用了ROC曲线绘制AUC,分析显示,白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、三因素联合指标及NLR的AUC分别为0.658、0.718、0.631、0.725和0.739,NLR水平的AUC最大,说明NLR作为一个独立的预测参数,具有更大的预测价值,同时2.23是NLR预测急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的最佳临界值。

综上所述,NLR是急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄危险因素,NLR对急性脑梗死颅内动脉狭窄具有一定的预测作用。NLR能否作为药物治疗靶点,用于动脉粥样硬化的防治,值得进一步的研究和探讨。但由于本研究样本量较小,且属于单中心回顾性研究,故需要进一步大样本多中心的临床随机对照研究来验证。

[参考文献]

- [1] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告2016》概要[J].中国脑血管病杂志,2017,14(4):217-224
- [2] 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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257
- [3] Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke [J]. Neuroepidemiology, 2013,40(1):36-41
- [4] Legein B, Temmerman L, Biessen EA, et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(20):3847-3869
- [5] 姜红,黄文凤,陈玉珍,等.早期中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死面积的预测价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):847-850
- [6] Matsumura T, Taketa K, Motoshima H, et al. Association between circulating leukocyte subtype counts and carotid intima media thickness in Japanese subjects with type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):177
- [7] 黄治飞,朱幼玲,周群,等. γ -谷氨酰转移酶与缺血性脑卒中患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(10):1058-1061
- [8] Pox AJ. How to measure carotid stenosis [J]. Radiology, 1993,186(2):316-318
- [9] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(3):159
- [10] Shuo Geng, Yao Zhang, Christina Lee, et al. Novel reprogramming of neutrophils modulates inflammation resolution during atherosclerosis [J]. Sci Adv, 2019, 5(2): eaav2309
- [11] Vanessa HB, Thiruma VA, Grand RD, et al. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(4):598-611
- [12] Köklü E, Yüksel İÖ, Arslan S, et al. Is elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of stroke in patients with intermediate carotid artery stenosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3):578-584
- [13] Hyun S, Kwon S, Cho S, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio appropriately predict carotid artery stenosis in patients with ischemic stroke? A retrospective study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(11):2646-2651
- [14] 姜红,吴舰,魏光如,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与颅内动脉狭窄的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(1):55-58

[收稿日期] 2018-04-15