

# 白细胞和中性粒细胞/淋巴细胞比率与静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的预后关系

陈琼<sup>a</sup>, 凌文通<sup>b</sup>, 韩登科<sup>a</sup>

**关键词** 抑郁症; 睡眠障碍; 磁刺激治疗

**中图分类号** R741; R741.05; R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.015

在中国急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是导致死亡和瘫痪的主要原因, 给社会和家庭造成巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。目前 AIS 治疗指南指出在发病 4.5 h 内进行重组组织型纤溶酶原激活物 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓 (intravenous thrombolysis, IVT) 是治疗急性脑梗死的金标准, 恢复梗死局部血流再灌注, 挽救缺血半暗带<sup>[2]</sup>。但溶栓治疗并发症的发生, 如症状性蛛网膜下腔出血、神经功能恶化和不良预后都缺乏可靠的预测指标, 在治疗前预测因素评估治疗的安全和选择显得尤为重要。中性粒细胞与淋巴细胞比例 (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) 是临床炎症类型判断的简单标志物, 通过白细胞 (white blood cell, WBC) 计数能够轻松得到, 最近 NLR 比率被认为是一个简单易得的预测 AIS 预后的标志物<sup>[3]</sup>, 目前还未见 WBC 和 NLR 在 IVT 治疗 AIS 中应用的研究报道, 因此本研究对 WBC 和 NLR 在静脉溶栓治疗 AIS 的患者回顾性分析, 探讨其是否可作为 IVT 治疗不良预后的预测标志物。

收集 2015 年 2 月至 2016 年 8 月我院神经内科收治进行 IVT 治疗的 AIS 患者 49 例为 IVT 组, 男 27 例, 女 22 例; 平均年龄 (62.53±11.07) 岁。入选标准: 年龄 > 18 岁, CT 诊断为缺血性脑梗死, 发病时间在 4.5 h 内。排除标准: 明显的头部外伤或 3 月内再发卒中, 蛛网膜下腔出血, 颅内出血史, 最近有颅内或脊柱内手术, 收缩压 > 185 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg, 有活动性出血, 血糖低于 2.7 mmol/L, CT 显示多发梗死灶 (低密度 > 1/3 脑半球), 治疗前后有明确感染灶和表现者, 拒绝参与者。另选择健康对照 50 例为对照组, 男 27 例, 女 23 例; 平均年龄 (46.66±11.16) 岁。2 组性别、年龄差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

IVT 组在发病 4.5 h 内接受阿普替酶 (0.9 mg/kg, 最大剂量 90 mg) 治疗, 10% 的首次剂量在 1 min 内给药, 剩下的在 60 min 内静脉滴注完成<sup>[2]</sup>。常规给予清除氧自由基、改善脑循环代谢、抗动脉硬化等治疗。溶栓后 24 h 进行头颅 CT 扫描, 除外脑出血者给予阿司匹林或氯吡格雷抗血小板聚集治疗。

采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评估卒中严

重程度, 治疗前和出院时再次进行 NIHSS 评分。所有患者在治疗 24 h 后进行 CT 或 MRI 检查, 症状性颅内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH) 作为第二终点, 死亡作为第一终点。入院时在进行 IVT 治疗前采集的血液样本进行实验室检测, 包括甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、WBC、NLR、血小板 (blood platelet, PLT)、血小板平均体积 (mean platelet volume, MPV) 和同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY)。

采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较使用  $t$  检验,  $\chi^2$  检验比较分类变量, 对正态分布双变量进行 Pearson 积矩相关分析, 非参数变量相关分析采用 Spearman 等级相关分析。ROC 工作曲线计算曲线下面积, 计算 cut-off 值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

IVT 组的 HCY、WBC、NLR 较对照组的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。血清参数与 AIS 临床预后指标的相关性结果, HCY 与住院天数、入院 NIHSS 评分、出院 NIHSS 评分、出血发生率和死亡率无相关性 ( $P > 0.05$ )。WBC 和 NLR 与出院 NIHSS 评分 ( $P: 0.003, 0.007$ )、出血发生率 ( $P: 0.001, 0.037$ )、死亡率 ( $P: 0.016, 0.028$ ) 具有相关性, 见表 2。IVT 组入院 NIHSS 评分为 (7.75±3.76) 分, 出院时的 NIHSS 评分为 (3.36±1.04) 分, 有显著性差异 ( $P < 0.001$ ); 发病到治疗时间为 (2.43±0.74) d, 住院天数为 (13.93±9.31) d。根据出血率的 ROC 曲线 (图 1A) 得到, WBC 的曲线下面积为 0.952 (0.891, 1.013),  $P = 0.001$ ; NLR 的曲线下面积为 0.784 (0.039, 0.580),  $P = 0.039$ ; 预测出血的 cut-off 值, WBC: 9.38 (1, 0.409) NLR: 3.63 (0.800, 0.409)。根据死亡率得到的 AUC 曲线 (图 1B), WBC 的曲线下面积为 1 (1, 1),  $P = 0.000$ ; NLR 的曲线下面积为 0.957 (0.900, 1.051),  $P = 0.030$ ; 预测死亡的 cut-off 值: WBC 9.35 (1, 0.489), NLR 3.38 (1, 0.468)。

AIS 涉及酸中毒、生物能量衰竭、细胞内钙含量增加、补体激活、血脑屏障破坏和 WBC 浸润等多种复杂的病理生理过程。AIS 发生时脑缺血缺氧导致神经元细胞坏死及活性氧自由基产生, 促使炎症细胞大量激活, 炎症介质释放入血, 触发一系列炎症

**作者单位**

中山市人民医院

a. 检验医学中心,

b. 神经内科

广东 中山 528400

**基金项目**

中山市科技局一般

立项项目基金

(No.2015B1106)

**收稿日期**

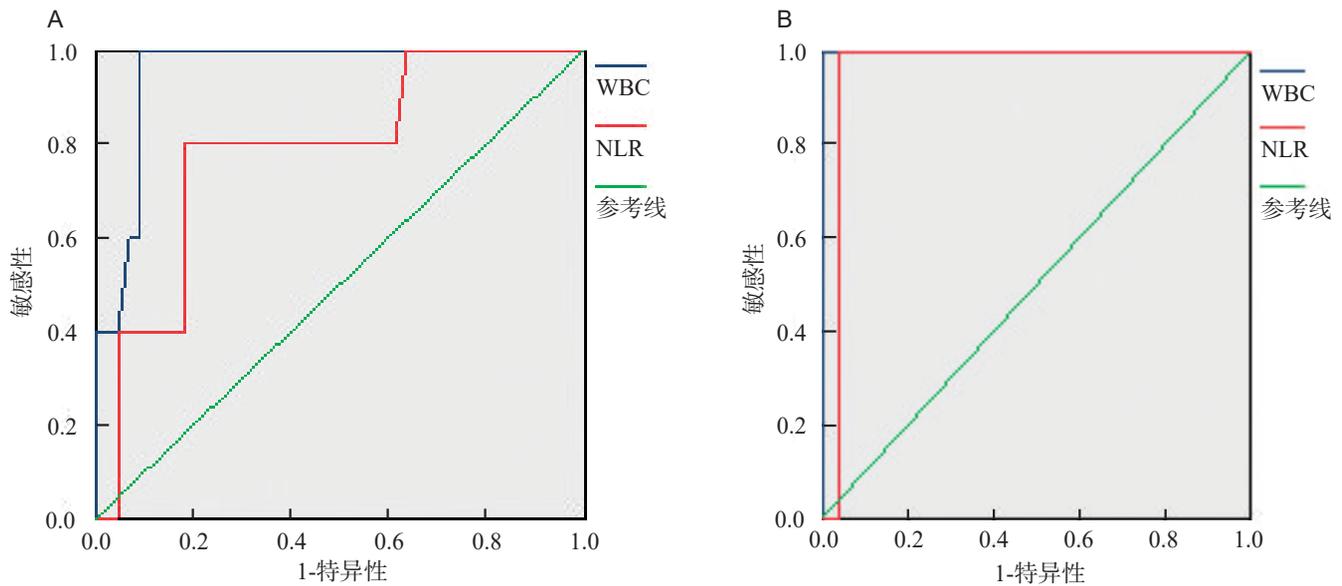
2018-01-15

**通讯作者**

凌文通

zsling100@163.

com



注:根据出血率(A)和死亡率(B)绘制的ROC曲线

图1 ROC曲线

表1 2组临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HCY( $\mu\text{mol/L}$ )	TC( $\text{mmol/L}$ )	TG( $\text{mmol/L}$ )	WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	NLR	PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	MPV/fL
对照组	50	7.75 $\pm$ 2.01	5.15 $\pm$ 0.93	1.45 $\pm$ 0.76	6.66 $\pm$ 1.34	1.94 $\pm$ 0.56	262.56 $\pm$ 60.14	10.32 $\pm$ 0.93
IVT组	49	12.54 $\pm$ 3.05	4.51 $\pm$ 0.95	1.30 $\pm$ 0.76	9.31 $\pm$ 2.85	5.69 $\pm$ 3.27	224.24 $\pm$ 89.80	10.41 $\pm$ 0.76
P值		0.000	0.316	0.186	0.001	0.000	0.260	0.521

表2 IVT组血清参数与AIS临床预后指标的相关性

项目	住院天数	入院NIHSS	出院NIHSS	出血(n=5)	死亡(n=2)
HCY	0.541	0.231	0.202	0.513	0.190
WBC	0.872	0.836	0.003	0.001	0.016
NLR	0.512	0.257	0.007	0.037	0.028

级联反应,导致全身性炎症反应。这些过程共同导致WBC、中性粒细胞数升高。NLR作为一个新型的炎症指标,综合了中性粒细胞非特异性炎症反应与淋巴细胞调控免疫信息的作用,能客观地反映机体的炎症状态<sup>[4]</sup>。脑梗死初期外周血中性粒细胞升高可能有助于推测脑梗死可能发生时间及严重程度<sup>[5]</sup>。Imtiaz等<sup>[6]</sup>的研究指出亚洲人群中NLR作为全身炎症的测量指标评估慢性疾病。炎症在动脉粥样硬化进展中具有重要作用<sup>[7]</sup>。WBC计数与慢性动脉粥样硬化斑块有关<sup>[8]</sup>,WBC参与斑块不稳定,诱导急性血栓事件的发生<sup>[9]</sup>。研究表明WBC作卒中及其亚型的危险因素<sup>[10]</sup>。本研究发现NLR和WBC可作为新的非侵入性标志物预测AIS静脉溶栓治疗预后的非侵入性标志物,研究结果表明WBC和NLR在AIS患者中高表达,预测出血的cut-off值WBC为9.38,NLR为3.63。预测死亡的cut-off值WBC为9.35,NLR为3.38。近年NLR证实了在结直肠癌患者和冠心病中对预后具有预测作用<sup>[11]</sup>,在非ST段抬高的心梗患者中NLR是近期和远期预后的预测因子<sup>[12]</sup>,AIS患者NLR高于TIA患者和对照组,其病理机制可能与冠脉综合症血管梗死的机制一样。本研究发现发生溶栓出血并发症和死亡病例的患者WBC和NLR比例高于未出血患者和存活患者。可能的机制是这些生物标志物,特别是WBC和NLR参与动脉粥样硬化卒中的病理过程,导

致炎症反应的发生。NLR的cut-off值是3.63,也许可以作为预测静脉溶栓治疗AIS患者不良预后的标志物。

HCY是AIS发生和发展的主要危险因素之一,与其损伤血管内皮,破坏颅内微血管渗透性,导致内皮功能失调、弹性结构损伤、颅内动脉和微血管基底层损伤<sup>[13]</sup>。HCY水平与出血量相关<sup>[14]</sup>,高HCY与AIS患者在IVT治疗后的不良预后有关,与sICH相关<sup>[15]</sup>。有研究得到在rt-PA治疗后HCY与出血转化和预后无关<sup>[16]</sup>,本研究发现在rt-PA治疗后HCY与出血转化和不良预后均无关,可能与选取的病例HCY水平升高不大有关,可扩大样本量及对高HCY病例研究验证。

综上所述,白细胞和中性粒细胞升高是AIS的独立危险因素,本研究首次报道WBC和NLR可作为预测IVT治疗AIS患者的出血转化和不良预后中的预测指标,为AIS危险因素干预和IVT治疗提供了科学依据,但本研究为单中心回顾性研究,选择性偏倚不可避免,还需进一步研究扩大样本量,及对远期预后进行追踪。

## 参考文献

- [1] Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in china[J]. J Stroke, 2013, 15: 109-114.

- [2] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.
- [3] Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28: 27-31.
- [4] Fassbender K, Rossol S, Kammer T, et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: Kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 122: 135-139.
- [5] 朱慧, 孟燃, 吴涛, 等. 脑梗死患者急性期外周白血细胞及亚型细胞变化[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 383-386.
- [6] Imtiaz F, Shafiqe K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. *Int Arch Med*, 2012, 5: 2.
- [7] Youn CS, Choi SP, Kim SH, et al. Serum highly selective C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30: 124-128.
- [8] Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, et al. Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study[J]. *Stroke*, 2001, 32: 842-849.
- [9] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1923-1932.
- [10] Elkind MS, Sciacca RR, Boden-Albala B, et al. Relative elevation in baseline leukocyte count predicts first cerebral infarction[J]. *Neurology*, 2005, 64: 2121-2125.
- [11] Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 470-476.
- [12] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 653-657.
- [13] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1399-1406.
- [14] Zhou F, Chen B, Chen C et al. Elevated homocysteine levels contribute to larger hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: 784-788.
- [15] Yao ES, Tang Y, Xie MJ, et al. Elevated Homocysteine Level Related to Poor Outcome After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3268-3273.
- [16] Ribo M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator[J]. *Stroke*, 2004, 35: 2123-2127.

(本文编辑:王晶)

(上接第475页)

相关,因此肝功能的异常也可能诱发凝血功能异常,因此颅脑损伤术后对肝功能指标进行检测极为重要<sup>[15]</sup>。

综上所述,创伤性颅脑损伤患者的术后凝血功能不仅与患者损伤严重程度有关,而且发生术后凝血功能异常的重型颅脑损伤患者更容易并发肝功能异常。患者围术期对肝功能指标ALT、AST进行有效的监测,可对患者的创伤病情以预后情况进行评估,对创伤性颅脑损伤的临床治疗具有重要的意义。

### 参考文献

- [1] 包义君,王鹏飞,陶山伟,等.急性单发性创伤性颅脑损伤术后凝血功能障碍与肝功能异常的相关性[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45: 209-213.
- [2] Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, et al. Coagulopathy after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 1334.
- [3] 姚士伟,吴静,崔培林,等.血清转氨酶异常对急性颅脑损伤预后的评价研究[J]. *山东医药*, 2009, 49: 71-72.
- [4] 李民涛,任光阳.创伤性脑损伤后凝血功能异常机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19: 1365-1367.
- [5] Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options[J]. *Transfusion*, 2013, 53 Suppl 1: 28S.
- [6] Zhang J, Jiang R, Liu L, et al. Traumatic Brain Injury-Associated Coagulopathy[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 2597-605.
- [7] 凌伟华,徐峰,葛文卿.重型颅脑损伤合并创伤性凝血病诊治分析[C]//长三角地区创伤学术大会暨2014年浙江省创伤学术年会, 2014.
- [8] Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, et al. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool?[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 112: 298-303.
- [9] 刘昊,王佳.重型颅脑外伤患者早期TF、TFPI-1的变化[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 230-232.
- [10] Epstein DS, Mitra B, O'Reilly G, et al. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *Injury*, 2014, 45: 819-824.
- [11] Franschman G, Boer C, Andriessen TM, et al. Multicenter evaluation of the course of coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury: relation to CT characteristics and outcome[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 128-136.
- [12] 王松,苏菲,高海晓.中重型创伤性颅脑损伤患者凝血功能变化及对预后的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14: 1464-1466.
- [13] 李田飞,李军,魏梁锋,等.创伤性颅脑损伤继发凝血功能异常的发生机制[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2: 302-304.
- [14] 郭胜,卢颖.大鼠创伤性脑损伤后肝肾功能的变化[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2007, 8: 901-902.
- [15] 王国锋,吴宗平,周金东.重型颅脑损伤并发急性肝功能损害102例报道[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6: 964-966.

(本文编辑:王晶)