

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者入院时 外周血中性粒细胞比淋巴细胞与功能结局的关系

刘宇昊,高文昌,阴鲁鑫

摘要 **目的:**探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者入院时外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与功能结局的关系。**方法:**回顾性分析aSAH患者398例的临床资料,使用改良rankin量表(mRS)在发病3月时评估预后,将患者分为预后良好(mRS<3分)组258例、预后不良(mRS≥3分)组140例,并对2组患者的资料进行单因素分析和多因素Logistic回归分析,并进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果:**与预后良好组比较,预后不良组的年龄更大,高血压患者更多,Hunt-Hess评分、WFNS SAH评分更高,Fisher评分更高,入院时NLR更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果表明,入院时NLR、发病年龄、Hunt-Hess评分增加和Fisher评分增加是aSAH 3月不良预后的独立危险因素(均 $P<0.05$)。在ROC曲线分析中,NLR为11.6时被确定为区分有利结果和不利结果的最佳临界值,曲线下面积0.794(95% CI: 0.749~0.839, $P<0.001$),当NLR截断值为11.6时,最大Youden指数0.471,其敏感度为78.6%,特异度为68.6%。**结论:**在aSAH患者中,入院时外周血NLR是与预后不良相关的独立危险因素。

关键词 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;中性粒细胞与淋巴细胞比值;预后

中图分类号 R741;R743.35 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200277

本文引用格式:刘宇昊,高文昌,阴鲁鑫. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者入院时外周血中性粒细胞比淋巴细胞与功能结局的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(7): 401-403.

作者单位
徐州医科大学附属医院
医院神经外科
江苏 徐州 221000

基金项目
中国博士后科学基金(No. 2015M571821)

收稿日期
2020-03-20

通讯作者
高文昌
omamevvv@163.com

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysm subarachnoid hemorrhage, aSAH)是一种复杂且致命的疾病,尽管近年来对aSAH的治疗已取得进展,但预后仍很差。越来越多的研究证明神经炎性及相关的免疫抑制与脑血管疾病的病变进程及预后密切相关^[1,2]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lympho-cyte ratio, NLR)作为易于获取的生物标志物,为近年来研究较多的炎症指标。目前已证实,NLR和脑血管疾病的发生、严重程度及预后相关,对高血压脑出血、急性脑梗死患者的功能结局有较好的预测作用^[3,4]。但NLR对SAH的相关研究数据较少,因此,本研究拟探讨aSAH患者入院时外周血NLR与功能结局的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性连续收集2017年1月至2019年6月在徐州医科大学附属医院收治的aSAH患者398例,男128例,女270例;年龄5~85岁,平均(57.8±11.7)岁。纳入标准:首次发病,且为急性起病,并经影像学检查确诊为aSAH;在发病24 h内到达我院并完善相关影像学及实验室检查;均在发病3 d行开颅动脉瘤夹闭术夹闭动脉瘤。排除标准:外伤性或血管造影未发现动脉瘤的蛛网膜下腔出血;未破裂或无症状的颅内动脉瘤;既往有脑血管疾病病史如脑出血、脑血管畸形等;近1月服用激素、免疫抑制剂、抗菌药物;近期有感染或免疫系统疾病病史;未手术治疗或行介入治疗;多发动脉瘤且有动脉瘤未在

术中夹闭;临床资料不完善。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

收集所有受试者详细的病史资料,包括性别、年龄、高血压史、糖尿病史、冠心病史等。入院时采用Hunt-Hess量表、世界神经外科医师联盟的蛛网膜下腔出血分级量表(World Federation of Neurosurgical Societies-SAH, WFNS SAH)进行评估。所有受试者在发病24 h内且在手术之前采集静脉血,测定白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值等,计算NLR。入院后立即完善头颅CT检查,明确诊断为aSAH,并行头颅CTA或DSA检查,明确动脉瘤诊断及动脉瘤位置,同时根据神经影像学结果采用改良Fisher量表进行评分。发病后3月时,通过门诊、电话等随访方式根据改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者预后,mRS评分<3分纳入预后良好组,mRS≥3分纳入预后不良组。

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0软件分析数据。应用Kolmogorov-Smirnov方法检验资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的以中位数及四分位数表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的因素作为因变量纳入多因素Logistic回归分析,并进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析以

确定入院时NLR预测预后的最佳截断值以及敏感度、特异度。将NLR以最佳截断值为截点转化为二分类变量以评估NLR对结局指标的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征及单因素分析

与预后良好组比较,预后不良组的年龄更大,高血压患者更多,Hunt-Hess评分、WFNS SAH评分更高,Fisher评分更高,入院时NLR更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);其余基线资料的组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

2.2 预后的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果表明,入院时NLR、发病年龄、Hunt-Hess评分增加和Fisher评分增加是aSAH 3月不良预后的独立危险因素(均 $P<0.05$),高血压病史、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数与预后无关(均 $P>0.05$),见表2。

2.3 NLR与功能预后的关联

在ROC分析中,入院时NLR为11.6确定为区分3月时mRS评分预后良好与预后不良的最佳临界阈值,曲线下面积为0.794(95% CI 0.749 ~ 0.839, $P<0.001$),最大Youden指数0.471,其敏感度为78.6%,特异度为68.6%。将NLR以11.6为截点转化为二分类变量以评估NLR对结局指标的影响,可见肺炎发生率及3月mRS预后与入院时NLR相关($P>0.05$),见表3、图1。

3 讨论

在过去几年中,神经炎症已成为神经系统疾病(尤其是脑血管疾病)中一个新兴的话题。其中,从临床上最常用的实验室检查——血常规中获得的NLR,被认为是成熟的生物标志物,已被证明与高血压性脑出血和缺血性脑卒中的预后相关^[5,6]。本研究证明入院时NLR与aSAH患者的功能结局独立相关,并可

作为院内肺炎发病的预测指标。

NLR作为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,整合了两种作用不同的炎症细胞,具有诱导和介导炎症作用的中性粒细胞,以及有保护内皮细胞的功能和减轻炎症的淋巴细胞。因此NLR被认为是反映全身炎症反应的有效指标,比单一的白细胞计数或中性粒细胞计数更好地反映炎症反应的严重程度。高NLR值往往提示中性粒细胞细胞计数升高并伴随淋巴细胞耗竭。动脉瘤破裂后,大量浸润的中性粒细胞会在颅内释放炎症和细胞毒性介质,增加毛细血管通透性、破坏血脑屏障,从而导致脑组织肿胀,加重脑组织继发损伤^[7];同时激活的交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴,促进内源性儿茶酚胺及糖皮质激素大量分泌,使具有免疫抑制的淋巴细胞耗竭^[8]。因此,NLR作为发病早期炎症反应的指标可提示患者病情的严重程度并有效评估预后。

本研究发现,在ROC曲线中,NLR判断aSAH患者预后的最佳截断值为11.6,明显高于高血压脑出血和缺血性卒中的同类研究,赵岩等^[9]研究指出NLR对于预测缺血性卒中预后的最佳截断值为4.52,杨小旺等^[10]研究指出NLR对于急性脑出血预后判断的最佳截断值为2.34。推测原因主要是因为动脉瘤破裂时直接破坏了血脑屏障,大量血液进入蛛网膜下腔,导致aSAH比其他脑血管意外有着更强的炎性和应激反应^[11]。同时NLR比值与年龄和种族有关^[12],aSAH患者的发病平均年龄要低于高血压脑出血和缺血性卒中,这也是可能的影响因素。同时本研究发现,虽然高血压不是aSAH患者预后不良的独立危险因素,但预后不良组的高血压患者比例明显高于预后良好组,这和既往研究结果一致^[13]。但和既往研究相反的是,本研究中并未发现新发脑梗死与高NLR值相关。

本研究的不足之处在于缺乏前瞻性和多中心设计,并且采集的实验室数据中缺乏儿茶酚胺、糖皮质激素等血清内分泌指

表1 2组基线特征比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	女性/ (例, %)	高血压/ (例, %)	糖尿病/ (例, %)	冠心病/ (例, %)	Hunt-Hess 评分/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	WFNS SAH 评分/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]		
预后良好组	258	55.8±10.9	173(67)	135(52.3)	8(3.1)	33(12.7)	2(1, 3)	1(1, 3)		
预后不良组	140	61.1±12.4	97(69)	99(70.7)	6(4.2)	25(17.8)	3(3, 4)	4(3, 5)		
P值		<0.001	0.736	<0.001	0.575	0.183	<0.001	<0.001		

组别	Fisher 评分/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	动脉瘤位置/[例(n)]						动脉瘤大小/(mm, $\bar{x}\pm s$)	
		前交通	后交通	颈内动脉	椎动脉	大脑前动脉	大脑中动脉	瘤径	瘤高
预后良好组	2(1, 2)	72	38	66	7	17	58	4.0±2.8	4.9±2.7
预后不良组	3(2, 4)	35	22	37	8	9	29	3.9±1.6	5.1±2.7
P值	<0.001	0.766						0.611	0.415

组别	实验室检查							并发症/(例, %)		
	血红蛋白 计数/(10 ⁹ / L, $\bar{x}\pm s$)	血小板 计数/(10 ⁹ / L, $\bar{x}\pm s$)	白细胞 计数/(10 ⁹ / L, $\bar{x}\pm s$)	中性粒 计数/(10 ⁹ / L, $\bar{x}\pm s$)	单核细胞 计数/(10 ⁹ / L, $\bar{x}\pm s$)	淋巴细胞 计数/(10 ⁹ / L, $\bar{x}\pm s$)	NLR/ [M(P ₂₅ , P ₇₅)]	肺炎	脑梗	颅内 感染
预后良好组	127.2±21.1	219.8±72.1	11.1±3.8	9.5±3.7	0.45±0.25	1.25±0.78	8.5(5.0, 13.4)	146(56.5)	46(17.8)	8(3.1)
预后不良组	129.5±21.5	229.5±87.0	14.8±5.5	13.3±5.1	0.52±0.38	0.87±0.72	16.8(12.1, 24.0)	114(81.4)	35(25.0)	6(4.2)
P值	0.312	0.262	<0.001	<0.001	0.038	<0.001	<0.001	<0.001	0.092	0.575

表2 3月预后的多因素 Logistic回归分析

自变量	OR 值	95%CI	P 值
入院时 NLR	1.069	1.022 ~ 1.118	0.004
中性粒细胞计数	0.926	0.521 ~ 1.647	0.795
淋巴细胞计数	0.673	0.312 ~ 1.450	0.312
白细胞计数	1.250	0.717 ~ 2.180	0.432
单核细胞计数	0.775	0.288 ~ 2.084	0.613
高血压病史	1.245	0.655 ~ 2.364	0.504
年龄	1.074	1.043 ~ 1.106	<0.001
Fisher 评分	2.911	2.077 ~ 4.080	<0.001
Hunt-Hess 评分	2.705	2.007 ~ 3.645	<0.001

表3 二分类后的 NLR 与功能结局的关系[例(%)]

NLR	例数	肺炎	颅内感染	新发脑梗	预后 mRS≥3 分
NLR<11.6	207	125(60.3)	6(2.9)	37(17.9)	22(10.6)
NLR≥11.6	191	135(70.7)	9(4.7)	44(23.0)	109(57.1)
P 值		0.035	0.433	0.215	<0.001

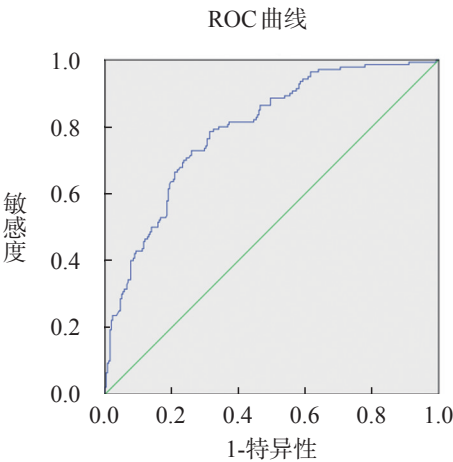


图1 NLR 预测 aSAH 患者预后的 ROC 曲线

标,导致对于 NLR 评估预后的机制分析缺乏数据支持。尽管实验可以证明入院时 aSAH 患者 NLR 值与短期功能预后相关,但对于背后的机制仍知之甚少。本研究虽然保证所有患者的实验室数据均在发病 24 h 内采集,但通过部分在 24 h 内多次复查血

常规的患者资料发现,即使在 24 h 内,NLR 仍会有巨大波动,对于发病早期 NLR 波动的趋势和峰值时间仍缺乏足够研究。

综上所述,高 NLR 值是 aSAH 预后不良的独立危险因素,作为易于获取的实验室资料,值得推广使用。但仍需要继续前瞻性的多中心设计研究 NLR 在疾病早期的变化趋势以及评估预后的最佳截断点。

参考文献

[1] Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity.[J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15: 43-53.

[2] Belur PK, Chang JJ, He S, et al. Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. [J]. Neurosurg Focus, 2013, 34: E9.

[3] Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Outcome of Acute Intracerebral Hemorrhage.[J]. Stroke, 2016, 47: 1654-1657.

[4] Fang YN, Tong MS, Sung PH, et al. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke.[J]. Biomed J, 2017, 40: 154-162.

[5] Roeveer L, Levine SR. Cerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for stroke: Are neutrophils really neutral?[J]. Neurology, 2015, 85: 1360-1361.

[6] 姜河, 张慧娟, 林亚琴, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性缺血性脑卒中血管内治疗效果的相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36: 71-76.

[7] Mracsko E, Javidi E, Na SY, et al. Leukocyte invasion of the brain after experimental intracerebral hemorrhage in mice.[J]. Stroke, 2014, 45: 2107-2114.

[8] Sarrafzadeh A, Schlenk F, Meisel A, et al. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.[J]. Stroke, 2010, 42: 53-58.

[9] 赵岩, 栾虹, 郑军, 等. 入院时中性粒细胞_淋巴细胞比值预测急性缺血性卒中患者院内死亡风险[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27: 485-490.

[10] 杨小旺, 张富山, 褚小朋, 等. 入院时中性粒细胞与淋巴细胞比值和血糖水平对急性脑出血患者短期预后不良的预测价值[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26: 44-49.

[11] Höllig A, Rimmel D, Stoffel-wagner B, et al. Association of early inflammatory parameters after subarachnoid hemorrhage with functional outcome: A prospective cohort study.[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 138: 83-177.

[12] Li J, Chen Q, Luo X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population[J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29: 437-443.

[13] 周贵勤, 刘涛, 陈新寿, 等. 高血压与蛛网膜下腔出血严重程度及动脉瘤再出血的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 26-28.

(本文编辑:王晶)