

中性粒细胞百分比对进展性脑梗死的早期预测价值

彭伟,汪慧,乔向亮

摘要 目的:探讨进展性脑梗死的危险因素及其对进展性脑梗死的预测价值。方法:符合入组条件的200例急性脑梗死患者纳入研究,根据斯堪的纳维亚卒中量表评分变化情况分为进展组和非进展组;单因素和多因素 Logistic 分析筛查进展性脑梗死的危险因素,通过受试者工作曲线分析危险因素对进展性脑梗死的预测价值。结果:200例患者中有35例(17.5%)发展为进展性脑梗死。单因素 Logistic 分析提示中性粒细胞百分比($P=0.002$)是进展性脑梗死的危险因素,淋巴细胞计数($P=0.010$)和淋巴细胞百分比($P=0.011$)是进展性脑梗死的保护因素;多因素 Logistic 分析显示中性粒细胞百分比($P=0.002$)是进展性脑梗死的独立危险因素;受试者工作曲线显示中心粒细胞百分比对预测进展性脑梗死的曲线下面积为0.668($P=0.002$),最佳界值为70.5%,敏感性为74.3%,特异性为53.3%。结论:中性粒细胞百分比增高是进展性脑梗死的独立危险因素,可能对脑梗死进展加重有一定的预测价值。

关键词 脑梗死;进展性脑梗死;中性粒细胞;危险因素

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200788

本文引用格式:彭伟,汪慧,乔向亮.中性粒细胞百分比对进展性脑梗死的早期预测价值[J].神经损伤与功能重建,2021,16(12):745-747.

作者单位

湖北医药学院附属

随州医院神经内科

湖北 随州 441300

收稿日期

2021-03-21

通讯作者

乔向亮

HBSZqiao@126.

com

进展性脑梗死是指发病后神经系统症状进展加重,可持续6小时至数天,是脑卒中死亡率高和致残率高的原因之一,也是患者对诊疗结果不满意的重要原因^[1]。目前国内外对进展性脑梗死尚无统一的标准,各研究中早期神经功能进展加重的比例为13.3%~36.8%^[2]。早期预测进展性脑梗死具有重要的临床价值。本研究旨在探讨进展性脑梗死的危险因素及其对进展性脑梗死的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2019年6月在湖北医药学院附属随州医院神经内科住院治疗并连续登记的患者200例。纳入标准:符合急性缺血性卒中诊断标准^[3];入院时间在发病24 h以内;住院时间>3 d。排除标准:既往有脑卒中病史;发病时间不确定;入院时处于昏迷状态;发病前1周至入院48 h内有感染表现;伴有血液系统疾病及严重肝肾功能不全等系统疾病。本研究经湖北医药学院附属随州医院伦理委员会批准。所有入组患者的家属均签署知情同意书并自愿参加本研究。

1.2 方法

采用病例对照研究设计,收集临床资料。①基本信息:包括年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史;②入院时临床特征:入院时血压、入院24 h内血常规(白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、血小板计数、平均血小板体积)、空腹血糖、低密度胆固醇、高密度胆固醇、甘油三酯、尿酸、同型半胱氨酸;③影像学特征:是否有责任动脉狭窄或闭塞;④入院治疗方式:遵循指南给予抗血小板、调

脂、控制血压血糖等治疗,符合溶栓指征者给予静脉溶栓治疗。由经过正规培训的神经内科医师在患者入院时及发病第3天行斯堪的纳维亚卒中量表评分(Scandinavian Stroke Scale, SSS)量表评分。进展性脑梗死诊断标准^[4]:发病第3天与初始评分相比,SSS中的意识水平、肢体或眼球运动下降 ≥ 2 分和(或)语言功能下降 ≥ 3 分;或在发病72 h内死亡。脑卒中严重程度分级标准:轻微:SSS>44分;中度:19~44分;严重:SSS ≤ 18 分^[5]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;危险因素分析采用单因素和多因素后退法 Logistic 回归分析;采用受试者工作曲线(receiver operator characteristic, ROC)分析危险因素对急性脑梗死患者病情进展的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

本研究共入组患者200例,其中男122例(61.0%),女78例(39.0%);年龄37~95岁,平均年龄 (65.3 ± 11.1) 岁。纳入非进展组165例(82.5%),进展组35例(17.5%)。2组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、入院时卒中严重程度等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 脑梗死早期进展加重的危险因素分析

为便于统计分析及结果解释,将部分计量数据转化为有序分类变量。性别:女性赋值为0,男性为1;年龄: ≤ 50 岁赋值为0,51~60岁为1,61~70岁为

2, 71~80岁为3, >80岁为4; 无吸烟史、饮酒史、高血压病史或糖尿病史分别赋值为0, 有则赋值为1; 入院时收缩压<140 mmHg 赋值为0, 140~159 mmHg为1, 160~179 mmHg为2, ≥180 mmHg为3; 入院时舒张压<90 mmHg 赋值为0, 90~99 mmHg为1, 100~109 mmHg为2, ≥110 mmHg为3; 白细胞≤10×10⁹/L 赋值为0, >10×10⁹/L 赋值为1; 中性粒细胞≤7×10⁹/L 赋值为0, >7×10⁹/L 赋值为1; 中性粒细胞百分比≤70.0%赋值为0, 70.1%~80.0%为1, 80.1%~90.0%为2, >90.0%为3; 淋巴细胞百分比≤10.0%赋值为0, 10.1%~20.0%为1, 20.1%~30.0%为2, 30.1%~40.0%为3, >40.0%为4; 血小板<100×10⁹/L 赋值为0, (100~199)×10⁹/L 赋值为1, (200~299)×10⁹/L 赋值为2, ≥299×10⁹/L 赋值为3; 尿酸<200 mmol/L 赋值为0, 200~399 mmol/L 赋值为1, ≥400 mmol/L 赋值为2; 无动脉狭窄赋值为0, 动脉狭窄轻度

赋值为1, 中度赋值为2, 重度赋值为3, 闭塞赋值为4; 未溶栓赋值为0, 溶栓赋值为1; 入院卒中严重程度轻微赋值为0, 中度为1, 严重为2。其余指标仍作为计量数据进行分析。

单因素 Logistic 分析提示中性粒细胞百分比($P=0.002$)是进展性脑梗死的危险因素, 淋巴细胞计数($P=0.010$)和淋巴细胞百分比($P=0.011$)是进展性脑梗死的保护因素, 见表2; 进一步多因素后退法 Logistic 回归分析提示中性粒细胞百分比($P=0.002$, $OR=1.855$, $95\%CI: 1.255\sim2.742$)为进展性脑梗死的独立危险因素, 见表3。

2.3 中心粒细胞百分比对进展性脑梗死的预测价值

绘制 ROC 曲线, 中心粒细胞百分比对预测进展性脑梗死的曲线下面积为 0.668 ($P=0.002$), 最佳界值为 70.5%, 此时 Youden 指数最大为 0.276, 其敏感性为 74.3%, 特异性为 53.3%, 见图 1。

表1 非进展组与进展组患者基线资料比较[例或($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

组别	例数	男/女	年龄/岁	吸烟史	饮酒史	高血压	糖尿病	卒中严重程度		
								轻微	中度	严重
非进展组	165	104/61	64.6±11.1	61(37.0)	56(33.9)	118(71.5)	18(10.9)	112(67.9)	45(27.3)	8(4.8)
进展组	35	18/17	68.3±10.9	14(40.0)	14(40.0)	25(71.4)	3(8.6)	19(54.3)	14(40.0)	2(5.7)
统计值		1.634	-1.803	0.113	0.466	0.000	0.168		2.443	
P值		0.201	0.073	0.737	0.495	0.992	0.682		0.295	

表2 进展性脑梗死单因素 Logistic 回归分析

变量	B	BE	Wals	P	OR	95%CI
性别	-0.476	0.374	1.616	0.204	0.621	0.298~1.294
年龄	0.279	0.270	2.713	0.100	1.322	0.948~1.844
吸烟史	0.128	0.381	0.113	0.737	1.137	0.539~2.398
饮酒史	0.261	0.382	0.465	0.495	1.298	0.614~2.745
高血压病史	-0.004	0.412	0.000	0.992	0.996	0.444~2.233
糖尿病病史	-0.267	0.653	0.167	0.683	0.766	0.213~2.755
入院时收缩压	0.284	0.169	2.827	0.093	1.329	0.954~1.852
入院时舒张压	0.033	0.169	0.038	0.845	1.034	0.742~1.440
白细胞	0.134	0.537	0.062	0.803	1.143	0.399~3.271
中性粒细胞	0.484	0.438	1.226	0.268	1.623	0.689~3.827
中性粒细胞百分比	0.618	0.199	9.608	0.002	1.855	1.255~2.742
淋巴细胞	-0.989	0.385	6.592	0.010	0.372	0.175~0.791
淋巴细胞百分比	-0.532	0.209	6.483	0.011	0.587	0.390~0.885
中性粒细胞-淋巴细胞比值	0.056	0.038	2.140	0.143	1.057	0.981~1.139
血小板	-0.002	0.285	0.000	0.994	0.998	0.571~1.745
平均血小板体积	0.142	0.112	1.614	0.204	1.152	0.926~1.434
空腹血糖	0.043	0.059	0.517	0.472	1.044	0.929~1.172
低密度胆固醇	0.233	0.185	1.589	0.207	1.262	0.879~1.813
高密度胆固醇	0.042	0.463	0.008	0.928	1.043	0.421~2.587
甘油三酯	-0.015	0.158	0.009	0.923	0.985	0.722~1.343
尿酸	0.200	0.356	0.317	0.574	1.222	0.608~2.456
同型半胱氨酸	0.003	0.014	0.041	0.839	1.003	0.975~1.031
入院时 SSS 评分	-0.037	0.027	1.923	0.166	0.964	0.914~1.015
动脉狭窄	0.124	0.128	0.939	0.333	1.132	0.881~1.453
卒中严重程度	0.396	0.299	1.753	0.186	1.485	0.827~2.668

表3 进展性脑梗死多因素后退法 Logistic 回归分析

变量	B	BE	Wals	P	OR	95%CI
中性粒细胞百分比	0.618	0.199	9.608	0.002	1.855	1.255~2.742
常量	-2.153	0.296	52.914	0.000	0.116	

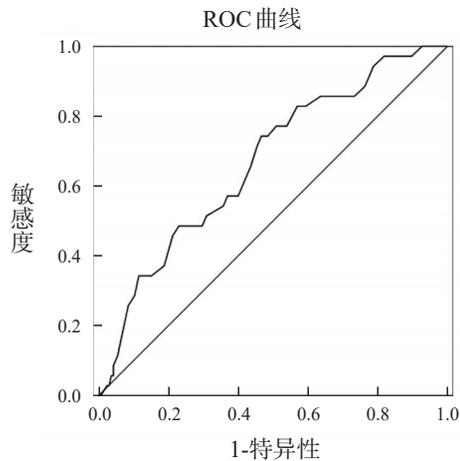


图1 中性粒细胞百分比预测进展性脑梗死的受试者工作曲线

3 讨论

研究显示,根据不同的判定标准,脑梗死早期进展加重的比例为13.3%~36.8%^[2],本研究中进展性脑梗死的比例为17.5%。脑梗死患者1年的死亡或致残率33.4%^[4],脑梗死早期进展加重是其高死亡率和致残率的主要原因之一^[1]。本研究发现中性粒细胞百分比增高是进展性脑梗死的独立危险因素。通过ROC分析,曲线下面积为0.668,最佳界值为70.5%,敏感性为74.3%,特异性为53.3%,其预测最佳界值与中性粒细胞百分比增高理论界值(70%)比较吻合,具有较大的临床价值。

进展性脑梗死机制比较复杂,炎症反应是脑梗死进展加重的主要原因之一^[5]。中性粒细胞是急性脑梗死后血液中最早做出反应的细胞^[6]。急性脑梗死后由于坏死脑细胞释放促炎细胞因子^[7]和病灶部位血管内皮细胞激活,循环中的中性粒细胞会迅速增多并在激活的血管内皮上翻滚、粘附、聚集,破坏血脑屏障,最终渗透进入脑实质^[8]。中性粒细胞通过与血小板的相互作用、蛋白水解凝血因子和释放血栓前因子来促进血凝块形成^[9,10]。被激活的中性粒细胞通过释放组织蛋白酶G、胶原酶、明胶酶和肝素酶等多种酶,导致细胞外基质分解和血管损伤,还通过产生活性氧导致神经毒性损伤^[7]。中性粒细胞弹性蛋白酶可增加血脑屏障的通透性^[11],进一步促进了炎性细胞的渗透。因此,中性粒细胞在脑梗死早期进展加重的病理生理过程中发挥着重要作用,中性粒细胞增多会导致更严重的神经损伤。有研究表明中性粒细胞增多是急性缺血性脑卒中预后差的独立危险因素^[12]。在治疗方面,中性粒细胞作为一个新的潜在治疗靶点被广泛研究。动物实验中通过拮抗趋化因子CXCR-2^[13]和CXCL-1^[14]可阻断中性粒细胞的募集并减少脑梗死体积,通过拮抗VLA-4可阻断中性粒细胞向脑组织渗透并减轻脑损伤^[8]。在临床试验中,使用免疫制剂芬戈莫德^[15]和那他珠单抗^[16]均可以

改善患者功能恢复。

综上所述,中性粒细胞百分比增高是进展性脑梗死的独立危险因素并有较好的预测价值。中性粒细胞百分比作为常规检查项目,极易获得,对预测进展性脑梗死有较强的实用价值。同时中性粒细胞作为一个潜在的脑梗死治疗靶点值得进一步研究。

参考文献

- [1] Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17: 242-252.
- [2] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 87-94.
- [3] 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2018[J].*中华神经科杂志*, 2018, 51: 666-682.
- [4] 郝子龙,刘鸣,李伟,等.成都卒中登记方法及3123例患者基本特征和功能结局[J].*中华神经科杂志*, 2011, 44: 826-831.
- [5] Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC. Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration[J]. *Stroke*, 2009, 40: e443-450.
- [6] Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 869-881.
- [7] Ruhnau J, Schulze J, Dressel A, et al. Thrombosis, Neuroinflammation, and Poststroke Infection: The Multifaceted Role of Neutrophils in Stroke[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 5140679.
- [8] Neumann J, Riek-Burchardt M, Herz J, et al. Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129: 259-277.
- [9] Ruf W, Ruggeri ZM. Neutrophils release brakes of coagulation[J]. *Nat Med*, 2010, 16: 851-852.
- [10] Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond[J]. *J Exp Med*, 2013, 210: 1283-1299.
- [11] Stowe AM, Adair-Kirk TL, Gonzales ER, et al. Neutrophil elastase and neurovascular injury following focal stroke and reperfusion[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 35: 82-90.
- [12] 陈琼,凌文通,韩登科.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[J].*神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 479-481.
- [13] Herz J, Sabellek P, Lane TE, et al. Role of Neutrophils in Exacerbation of Brain Injury After Focal Cerebral Ischemia in Hyperlipidemic Mice[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2916-2925.
- [14] Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke[J]. *Blood*, 2012, 120: 3793-3802.
- [15] Fu Y, Zhang N, Ren L, et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 18315-18320.
- [16] Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 217-226.

(本文编辑:唐颖馨)