

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0067-05

临床研究·论著

急性脑梗死患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞 比值与颈动脉易损斑块的关系

张娟, 张春梅, 陈伟男

(哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 目的 探讨急性脑梗死 (ACI) 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 与颈动脉易损斑块的关系。
方法 选取2016年9月—2018年1月于哈尔滨医科大学附属第一医院卒中病房住院的ACI患者271例。根据颈动脉超声检查分为无斑块组及有斑块组, 其中有斑块组分为稳定斑块组及易损斑块组, 比较各组一般资料, 中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR值的差异。**结果** 斑块组吸烟史、NLR、中性粒细胞计数高于无斑块组, 淋巴细胞的计数低于无斑块组 ($P < 0.05$)。易损斑块组NLR、中性粒细胞计数及低密度脂蛋白高于稳斑块组, 而淋巴细胞的计数低于稳定斑块组 ($P < 0.05$)。NLR、低密度脂蛋白是颈动脉易损斑块的独立影响因素 ($P < 0.05$), NLR值每增加1个单位, 斑块为易损斑块的可能性是原来的1.400 (95% CI: 1.124, 1.744) 倍, 低密度脂蛋白每增加1个单位, 斑块为易损斑块的可能性是原来的2.867 (95% CI: 1.238, 6.640) 倍。NLR对ACI患者颈动脉易损斑块的ROC曲线下面积为0.65 (95% CI: 0.567, 0.728), 最佳截断点为2.79, 此时的敏感性为0.69 (95% CI: 0.593, 0.777), 特异性为0.59 (95% CI: 0.465, 0.684)。**结论** NLR增高对于评估ACI患者颈动脉粥样硬化易损斑块具有一定的参考价值。

关键词: 脑梗死/脑梗塞; 急性病; 淋巴细胞; 核细胞; 颈动脉易损斑块/颈动脉

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio NLR and vulnerable plaque of carotid artery plaque in patients with Acute Cerebral Infarction

Juan Zhang, Chun-mei Zhang, Wei-nan Chen

(the First affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Objective To study the association of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) with vulnerable carotid artery plaque in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** The clinical data and blood biochemical data of 271 ACI patients in Department of Neurology were collected. According to carotid ultrasonography, 271 patients with ACI were divided into non-plaque group and plaque group. The plaque group was subdivided into stable plaque group and vulnerable plaque group according to the ultrasound features of plaques. The general clinical data, neutrophil counts, lymphocyte counts, and NLR were compared between groups. **Results** The number of patients with smoking history, neutrophil counts, and NLR values in the plaque group were higher than those in the non-plaque group ($P < 0.05$), whereas lymphocyte counts in the plaque group were lower than those in the non-plaque group ($P < 0.05$). The NLR, neutrophil counts, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were higher in the vulnerable plaque group than those in the stable plaque group ($P < 0.05$), while lymphocyte counts in the vulnerable plaque group were lower than those in the stable plaque group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis

收稿日期: 2020-07-30

[通信作者] 张春梅, E-mail: zhangcm888@sina.com, Tel: 13945172989

showed that the NLR [OR = 1.400 (95% CI: 1.124, 1.744)] and LDL-C [OR = 2.867 (95% CI: 1.238, 6.640)] were independent risk factors for vulnerable plaques in patients with ACI. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of NLR in predicting vulnerable plaques in patients with ACI was 0.65 (95% CI: 0.567, 0.728). The optimal cut-off point was 2.79, and the sensitivity was 0.69 (95% CI: 0.593, 0.777) whereas the specificity was 0.59 (95% CI: 0.465, 0.684). **Conclusions** The increase of NLR level is of value for evaluating vulnerable carotid artery plaques in ACI patients.

Keywords: neutrophil-to-/lymphocyte ratio; acute cerebral infarction; vulnerable plaque

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 约占脑梗死的 87%^[1]。动脉粥样硬化是脑梗死发生、发展的重要病因^[2]。有研究表明, 斑块的性质对脑梗死事件发生的风险比斑块引起的狭窄程度高^[3]。炎症反应参与动脉粥样硬化的过程, 同时也与不稳定斑块的发生、发展有关^[4]。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 可作为全身系统反应的炎症指标^[5]。JIANG 等^[6]报道 NLR 与颈动脉斑块的发生具有一定的相关性, 但关于 NLR 与斑块性质的研究较少。本研究旨在探究 ACI 患者外周血 NLR 与颈动脉易损斑块的相关性, 为临床评估 ACI 颈动脉斑块风险提供较为方便的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月—2018 年 1 月于哈尔滨医科大学附属第一医院卒中病房住院的 ACI 患者 271 例。其中, 男性 150 例, 女性 121 例; 平均年龄 (64.88 ± 10.21) 岁。纳入标准: ①患者首次发病, 符合 1995 年第 4 届全国脑血管病学术会议修订的诊断标准^[7], 并经头颅 CT 或 MRI 证实发生 ACI ≤ 3 d; ②入院 24 h 内接受颈动脉超声检查。排除标准: ①脑出血、脑动脉夹层、颅内静脉窦血栓或烟雾病引起的脑卒中; ②其他颅内病变 (脑肿瘤、蛛网膜下腔出血); ③伴急性冠脉综合征, 既往有严重心功能衰竭、心房颤动及显著的瓣膜病; ④慢性阻塞性肺病、肝或肾脏功能衰竭、血液系统疾病、恶性肿瘤等; ⑤服用抗炎药物、免疫抑制剂及他汀类药物; ⑥入院前 6 个月内有手术或者创伤性疾病, 发病前 1 周内明确感染病史。本研究纳入患者根据颈动脉超声检查分为无斑块组和有斑块组, 分别有 84 和 187 例, 有斑块组依据斑块超声特点分为稳定斑块组和易损斑块组, 分别有 83 例和 104 例。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者的年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病史等。糖尿病诊断标准: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或已诊断为糖尿病正在进行降糖治疗。高血压诊断标准: 连续 2 次在静息状态下收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg, 或有明确的高血压病史。

1.2.2 生化指标的测定 采集患者入院后抽取空腹 12 h 以上的静脉血 2 ml, 使用全自动血常规分析仪分析白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (N)、淋巴细胞的计数 (L), 并计算 NLR; 使用全自动生化分析仪测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、空腹血糖 (FPG) 及纤维蛋白原 (Fibrinogen, FBG), 并计算患者的 BMI。

1.2.3 颈动脉超声的检测 采用荷兰 Philips 公司的 EPIQ5 型彩色多普勒超声诊断仪, 选择 L11-3 线阵及 C5-1 凸阵探头, 对患者进行颈动脉超声检查。沿颈动脉走行自近心端至远心端分别扫查双侧颈总动脉、颈动脉分叉、颈内动脉颅外段及椎动脉, 测量颈动脉的内中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)、内径, 观察有无斑块, 并记录斑块的大小、表面形态及内部回声。参照欧洲颈动脉斑块研究组制定的标准^[8], 定义 IMT < 1.0 mm 为正常, IMT ≥ 1.0 mm 为增厚, IMT ≥ 1.5 mm 或大于周围正常 IMT 值的 50% 以上, 且凸向管腔的局部结构变化定义为斑块形成。根据斑块的超声图像表现分为低回声斑块、等回声斑块及强回声斑块, 其中, 同时存在 ≥ 2 种回声的斑块为混合回声斑块, 低回声斑块富含脂质, 等回声斑块富含纤维, 强回声或后方伴声影斑块为钙化斑^[9]。溃疡斑块指斑块表面至少有 2 mm 长和 2 mm 深的凹陷, 斑块底部有明显的基部^[10]。将低回声、混合回声和溃疡斑定义为易损斑块并作为易损斑块组; 等回声、强回声斑块定义为稳定性斑块并作为稳定性斑块组。含有 ≥ 1 个易损斑块、同时存在稳定斑块和易损斑块的归为易损斑块组。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验,计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验,危险因素的分析采用Logistic回归模型,并绘制ROC曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 斑块组与无斑块组临床资料比较

斑块组与无斑块组吸烟史、NLR、N及L比较,

差异有统计学意义($P < 0.05$),斑块组吸烟史、NLR、N高于无斑块组,L低于无斑块组。见表1。

2.2 稳定斑块组与易损斑块组临床资料比较

稳定斑块组与易损斑块组NLR、N、L及LDL-C比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),易损斑块组NLR、N及LDL-C高于稳定斑块组,而L低于稳定斑块组。见表2。

2.3 颈动脉粥样硬化易损斑块危险因素的Logistic回归分析

以颈动脉粥样硬化斑块的易损性为因变量

表1 斑块组与无斑块组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)	吸烟史 例(%)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
无斑块组	84	43/41	63.48 \pm 7.20	24.82 \pm 3.13	139.92 \pm 26.12	87.62 \pm 13.33	46(55)	29(35)	27(32)	4.78 \pm 1.13	1.89 \pm 1.36
斑块组	187	107/80	65.48 \pm 10.03	24.58 \pm 3.33	144.68 \pm 22.15	86.61 \pm 14.30	123(66)	84(45)	84(45)	4.55 \pm 1.07	1.63 \pm 0.83
χ^2/t 值		0.852	-1.852	0.557	-1.548	0.546	2.995	2.577	3.913	1.606	1.828
<i>P</i> 值		0.356	0.066	0.578	0.123	0.586	0.084	0.108	0.048	0.109	0.069

组别	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FBG/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	WBC/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	N/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	L/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)
无斑块组	3.31 \pm 0.88	1.19 \pm 0.28	2.50 \pm 0.73	5.48 \pm 0.96	6.95 \pm 1.31	4.67 \pm 1.44	1.91 \pm 0.66	2.76 \pm 1.39
斑块组	3.34 \pm 0.72	1.13 \pm 0.33	2.68 \pm 1.34	5.81 \pm 1.82	7.15 \pm 1.68	5.11 \pm 1.59	1.69 \pm 0.55	3.50 \pm 2.40
<i>t</i> 值	-0.313	1.405	-1.187	-1.911	-1.053	-2.205	2.838	-2.641
<i>P</i> 值	0.755	0.161	0.236	0.057	0.293	0.028	0.005	0.009

表2 稳定斑块组与易损斑块组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	高血压史 例(%)	糖尿病史 例(%)	吸烟史 例(%)
稳定斑块组	83	42/41	65.92 \pm 10.32	24.23 \pm 3.57	142.89 \pm 24.24	85.76 \pm 13.67	49(59)	33(40)	34(41)
易损斑块组	104	65/39	65.13 \pm 9.80	24.85 \pm 3.12	146.11 \pm 21.33	87.29 \pm 14.80	74(71)	51(49)	50(48)
χ^2/t 值		2.669	0.520	-1.280	-0.989	-0.731	3.011	1.606	0.944
<i>P</i> 值		0.102	0.604	0.202	0.324	0.466	0.083	0.205	0.331

组别	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FBG/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
稳定斑块组	4.47 \pm 1.08	1.54 \pm 0.81	3.21 \pm 0.71	1.13 \pm 0.33	2.52 \pm 1.02
易损斑块组	4.61 \pm 1.07	1.71 \pm 0.86	3.43 \pm 0.71	1.12 \pm 0.34	2.82 \pm 1.54
<i>t</i> 值	-0.940	-1.390	-2.024	0.274	-1.529
<i>P</i> 值	0.348	0.166	0.044	0.785	0.128

组别	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	WBC/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	N/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	L/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)
稳定斑块组	5.69 \pm 1.50	7.07 \pm 1.70	4.77 \pm 1.55	1.81 \pm 0.57	2.98 \pm 1.52
易损斑块组	5.90 \pm 2.04	7.21 \pm 1.67	5.39 \pm 1.57	1.62 \pm 0.51	3.92 \pm 2.86
<i>t</i> 值	-0.764	-0.580	-2.693	2.464	-2.714
<i>P</i> 值	0.446	0.563	0.008	0.015	0.007

(有=1, 无=0), 以 N、L、NLR、高血压等相关危险因素为自变量, 构建多因素 Logistic 回归方程。多因素 Logistic 回归分析显示, NLR、LDL-C 是颈动脉不稳定斑块的独立影响因素 ($P < 0.05$), NLR

值每增加 1 个单位, 斑块为易损斑块的可能性是原来的 1.400 倍 (95% CI: 1.124, 1.744), LDL-C 每增加 1 个单位, 斑块为易损斑块的可能性是原来的 2.867 倍 (95% CI: 1.238, 6.640)。见表 3。

表 3 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	\hat{OR}	P 值	95% CI	
						下限	上限
常数项	-2.864	0.921	9.665	-	0.002	-	-
NLR 值	0.337	0.112	9.007	1.400	0.003	1.124	1.744
TC	-0.534	0.300	3.166	0.586	0.075	0.325	1.056
TC	0.305	0.211	2.076	1.356	0.150	0.896	2.053
LDL-C	1.053	0.428	6.043	2.867	0.014	1.238	6.640

2.4 ACI 患者中的 NLR 水平对易损斑块的预测价值

NLR 预测 ACI 患者颈动脉易损斑块的 ROC 曲线下面积为 0.65 (95% CI: 0.567, 0.728), 最佳截断点为 2.79, 此时的敏感性为 0.69 (95% CI: 0.593, 0.777), 特异性为 0.59 (95% CI: 0.465, 0.684)。见图 1。

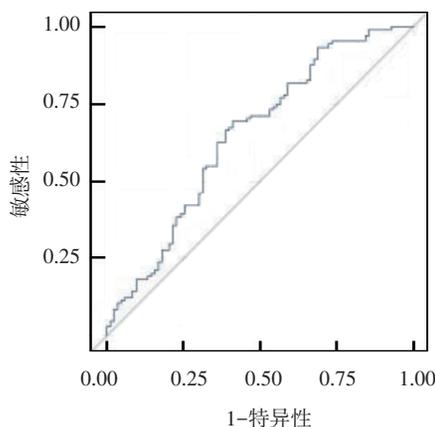


图 1 NLR 对不稳定斑块预测的 ROC 曲线

3 讨论

动脉粥样硬化是导致 ACI 发病的独立危险因素, 当颈动脉斑块生长至一定程度会发生破裂、出血, 斑块内部的碎片会随着血流进入脑血管, 导致脑组织缺氧从而引起脑梗死^[2]。如果能在疾病的早期找到快速、有效的标志物对易损斑块进行预测, 对脑梗死预防及控制病情的进展具有重要的意义。

炎症是导致动脉粥样硬化斑块形成、破裂及血

栓形成最主要的原因^[4]。白细胞是人体中最重要的炎症细胞^[4]。HAEUSLER 等^[11]研究发现, 脑梗死发生后中性粒细胞占梗死脑组织周围浸润的白细胞的大部分, 且在发病 24 h 左右达峰值; 外周血中性粒细胞增高、淋巴细胞降低现象至少持续 6 天。多项研究发现, 中性粒细胞与不稳定斑块相关, 其机制可能为活化的中性粒细胞可以释放各种各样的蛋白水解酶, 其具有破坏组织的潜力, 其中弹性蛋白酶具有介导基底膜成分降解和内皮细胞的损伤作用, 从而导致斑块纤维帽变薄, 使稳定斑块向不稳定斑块发展^[12-13]。另一方面, 中性粒细胞含有大量的基质降解蛋白酶, 产生大量的氧化物质, 迅速发生细胞凋亡, 从而促使斑块的破裂及侵蚀^[13]。淋巴细胞代表体内的免疫反应, 数目减少往往提示体内有炎症反应。有研究表明, 淋巴细胞减少与动脉粥样硬化的发生呈反比, 其原因可能为在动脉粥样硬化发展的过程中, 单核细胞与淋巴细胞渗入到斑块中, 从而导致淋巴细胞减少^[14]。中性粒细胞与淋巴细胞代表白细胞中最主要的两种亚型, 而 NLR 综合中性粒细胞对炎症反应及淋巴细胞对免疫应答的作用, 客观反映机体炎症免疫的平衡状态, 因此 NLR 相对单独研究中性粒细胞及淋巴细胞其价值更大^[15]。

本实验证明易损斑块组的 N、NLR 水平高于稳定斑块组, L 水平低于稳定斑块组, 进一步 Logistic 回归分析提示 NLR 为颈动脉易损斑块的独立危险因素, ROC 曲线分析结果表明 NLR 可以作为 ACI 患者筛查易损斑块的血液学指标之一。本实验同样证明 LDL-C 是颈动脉易损斑块的独立影响因素, 这与张涛等^[16]的研究相似, LDL-C 与颈动脉病变程度密切

相关。但是LDL-C容易受多种因素的影响,比如性别、饮食不当、用药不当等^[14],而本研究中并没有排除对LDL-C的影响因素的一些干扰,因此尚需要进一步研究。

本研究表明,ACI患者颈动脉易损斑块与NLR水平关系密切,较早发现并纠正ACI患者中高NLR水平对阻止动脉粥样硬化(尤其是易损斑块)的形成有重要的作用。本研究尚存在一定的局限性。首先,本研究的样本量较少,且属于单中心分析,且没有比较NLR与其他炎症标志物的相关性,具有一定的局限性;另外,超声对斑块稳定性的评价主要依靠操作者人为判定,缺乏量化标准,其客观性和准确性有待提高。因此,尚需要大样本、多中心的研究来证实。

参 考 文 献:

- [1] GO ALAN S, MOZAFFARIAN D, ROGER VÉRONIQUE L, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(3): e28-e292.
- [2] CZEMUSZEWICZ T J, HOMEISTER J W, CAUGHEY M C, et al. Non-invasive in vivo characterization of human carotid plaques with acoustic radiation force impulse ultrasound: comparison with histology after endarterectomy[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(3): 685-697.
- [3] WONG E Y, NIKOLOV H N, RANKIN R N, et al. Evaluation of distal turbulence intensity for the detection of both plaque ulceration and stenosis grade in the Carotid bifurcation using clinical doppler ultrasound[J]. *EurRadiol*, 2013, 23(6): 1720-1728.
- [4] AMMIRATI E, MORONI F, NORATA GIUSEPPE D, et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, DOI: 10.1155/2015/718329.
- [5] BALTA S, DEMIRKOL S, UNLU M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(12): 3125-3126.
- [6] JIANG H, ZHANG J, WU J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with severity of extracranial carotid stenosis-a study using digital subtraction angiography[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(6): 1182-1190.
- [7] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点(1995)[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(07): 559.
- [8] European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition-relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging[J]. *European Carotid Plaque Study Group. Eur Vasc Endovasc Surg*, 1995, 10: 23-30.
- [9] 许寅宏,徐恩,林清原,等. 急性缺血性脑卒中患者血清氧化型低密度脂蛋白水平与颈动脉易损斑块的关系. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(9): 659-662.
- [10] 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 179.
- [11] HAEUSLER K G, SCHMIDT W U, FHRING F, et al. Cellular immune response receding infectious complications after acute ischemic stroke in humans[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25 (1/2): 50-58
- [12] MAWHIN M A, TILLY P, ZIRKA G, et al. Neutrophils recruited by leukotriene B4 induce features of plaque destabilization during endotoxaemia[J]. *Cardiovasc. Res*, 2018, 114(12): 1656-1666.
- [13] SILVESTRE-ROIG C, DE WINTHER M P, WEBER C, et al. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 214-26.
- [14] BUYUKKAYA E, KARAKAS M F, KARAKAS E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(2): 159-63.
- [15] BALTA S, DEMIRKOL S, UNLU M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(12): 3125-3126.
- [16] 张涛,简斌,谭利国,等. 血清中白细胞介素-6和低密度脂蛋白与高血压合并动脉粥样硬化患者颈动脉斑块的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(16): 2329-2331.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张娟,张春梅,陈伟男. 急性脑梗死患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与颈动脉易损斑块的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 67-71.

Cite this article as : ZHANG J, ZHANG C M, CHEN W N. Relationship between NLR and vulnerable plaque of carotid artery in patients with Acute Cerebral Infarction[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(2): 67-71.