

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.004
文章编号: 1005-8982 (2021) 09-0018-05

脑血管疾病专题·论著

不同时间点中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性 脑出血后脑水肿程度和短期预后的关系

刘诗宇¹, 任建伟², 刘洁莹¹

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510080; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510080)

摘要: **目的** 探讨不同时间点中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与急性脑出血后脑水肿程度及预后的关系。**方法** 回顾性分析2016年8月—2019年6月广州中医药大学第一附属医院急性脑出血患者141例。根据30 d格拉斯哥预后评分(GOS)将患者分为预后良好组(GOS>3分)和预后不良组(GOS≤3分),比较两组不同时间点的NLR。根据脑水肿体积将患者分为轻、中、重度3组,比较3组不同时间点的NLR。采用Spearman法分析NLR与急性脑出血脑水肿严重程度的相关性。**结果** 预后良好组与预后不良组比较:不同时间点的NLR有差异($P<0.05$);两组的NLR有差异($P<0.05$),预后不良组高于预后良好组;两组的NLR变化趋势有差异($P<0.05$),NLR随时间变化先增加后下降至最初水平。3组不同脑水肿严重程度组:不同时间点的NLR有差异($P<0.05$);3组的NLR有差异($P<0.05$),脑出血脑水肿程度越高,NLR越高;3组的NLR随时间变化先增加后下降($P<0.05$),两组NLR变化趋势无差异($P>0.05$)。Spearman相关性检验表明,NLR与急性脑出血后脑水肿严重程度呈正相关($r=0.406, P<0.05$)。多因素一般Logistic回归分析表明,NLR [$\hat{OR}=1.198$ (95% CI: 1.023, 1.404)]、脑出血后脑水肿严重程度[中度脑水肿: $\hat{OR}=0.025$ (95% CI: 0.003, 0.227);重度脑水肿: $\hat{OR}=0.064$ (95% CI: 0.007, 0.629)]为30 d预后的独立危险因素。**结论** NLR与急性脑出血后脑水肿严重程度及预后密切相关,临床可通过NLR指标来评估急性脑出血后脑水肿严重程度及预测预后情况。

关键词: 急性脑出血;脑水肿;中性粒细胞/淋巴细胞比值;预后;时间

中图分类号: R743.34

文献标识码: A

Relationship between neutrophils to lymphocytes ratio and cerebral edema and short-term prognosis at different time points

Shi-yu Liu¹, Jian-wei Ren², Jie-ying Liu¹

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510080 China; 2. The First affiliated hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio in peripheral blood at different time points and the degree of cerebral edema and prognosis after acute cerebral hemorrhage. **Methods** From August 2016 to June 2019, 141 patients with acute cerebral hemorrhage admitted to the Department of Craniotomy of the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine were enrolled in this study. NLR levels at three time points were selected [T_1 was NLR level at admission (time from onset < 12 h); T_2 was 24 h to 48 h from onset time; T_3 was 5 to 7 d from onset time]. The patients were divided into 2 groups, good prognosis group (GOS > 3 points) and poor prognosis group (GOS ≤ 3 points), according to the 30 d

收稿日期: 2020-11-13

[通信作者] 任建伟, E-mail: renjianwei168@126.com; Tel: 13600090662

GOS score. The levels of NLR at different time points in different prognostic groups were compared. According to the volume of cerebral edema, the patients were divided into three groups: light, moderate, and severe. The levels of NLR at different time points were compared in the three groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between NLR levels and severity of brain edema in acute cerebral hemorrhage. **Result** The prognosis good group was compared to the prognosis group: there were statistical differences in the NLR level at different points ($P < 0.05$); the NLR level of the good prognosis group was statistically prior to that of the poor prognosis group ($P < 0.05$); there was a statistical difference in the trend of NLR score change between both groups ($P < 0.05$), and the NLR level was increased and then returned to the primary. Three groups of different cerebral edema groups showed: there were statistical differences in NLR levels at different points ($P < 0.05$); the NLR levels of the three different groups were statistically different ($P < 0.05$), and the higher the level of ICH cerebral edema was, the higher the NLR level was; the NLR levels of three groups increased and then decreased with the development of time ($P < 0.05$), but no difference appeared among the trend of NLR in three groups ($P > 0.05$). Spearman correlation test showed that NLR level was positively correlated with the severity of brain edema after acute cerebral hemorrhage ($r = 0.406$, $P < 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that NLR [$\hat{OR} = 1.198$, (95% CI: 1.023, 1.404)], cerebral edema severity after cerebral hemorrhage (1) [$\hat{OR} = 0.022$, (95% CI: 0.001, 0.342)], cerebral edema severity after cerebral hemorrhage (2) [$\hat{OR} = 0.061$, (95% CI: 0.005, 0.796)] were an independent risk factor for 30-day prognosis. **Conclusion** The level of NLR is closely related to the severity and prognosis of cerebral edema after acute cerebral hemorrhage. The severity of cerebral edema and the prognosis after acute cerebral hemorrhage can be evaluated by NLR.

Keywords: cerebral hemorrhage, acute; brain edema; neutrophil to lymphocyte ratio; prognosis; time

在我国,脑出血发病率居于世界首位,且有高致死率、高致残率的特点^[1]。急性脑出血后原发性血肿对周围组织造成机械性压迫,随后血肿扩大引起的占位效应、血肿周围水肿形成、血肿周围局部血流量变化等对周围神经组织造成继发性损害^[2]。免疫炎症反应在继发性损害机制中占有一定地位^[3]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)作为一个廉价、普遍性强,同时包含固有性和获得性两种免疫过程炎症因子的指标,能有效评价全身炎症的反应程度,对急性缺血性脑梗死、恶性肿瘤等具有良好的预测价值^[4-5]。本文通过探讨NLR与脑出血后脑水肿及短期预后的关系,旨在为脑出血的临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究2016年8月—2019年6月广州中医药大学第一附属医院急性脑出血患者141例。其中,男性91例,女性50例;年龄32~92岁,平均(61.823 ± 13.444)岁。所有研究对象符合全国第4届脑血管学术会议修正的脑出血诊断标准,在入院后按中国脑出血诊治指南(2014)进行治疗^[6]。纳入标准:①自发性脑出血首次发作;②年龄>18岁;

③出现卒中症状后24 h内入院并行头部CT及外周血检查。排除标准:①发病前2周内有感染史;②继发性脑出血原因(外伤、动静脉畸形、肿瘤、脑梗死后出血转化、药物性脑出血、凝血异常等住院期间发现的原因);③免疫制剂等药物服用史;④癌症、自身免疫性疾病、严重肝肾疾病;⑤既往患症状性脑卒中、房颤、心肌梗死、痴呆及发病前既往卒中存在明显后遗症状。

1.2 研究方法

收集所有纳入研究对象的基线资料,包括:人口统计学(性别构成、年龄)、生活方式危险因素(吸烟、饮酒)、既往病史(高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等)、入院血压、入院3 h内GSC评分、入院基础生化指标(血糖、肌酐)、外周血分析指标。所有患者均在入院3 h内行头部CT检查,并计算患者脑出血后脑水肿体积,同时定义脑水肿程度(水肿范围<2 cm为轻度水肿;水肿范围不超过一侧大脑半球的1/2为中度水肿;水肿范围超过一侧大脑半球的1/2为重度水肿)。根据30 d GOS评分评价患者短期预后情况,定义GOS评分 ≤ 3 分为预后不良,>3分为预后良好,将患者分为预后良好组及预后不良组。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数 [M(P₂₅, P₇₅)] 表示, 比较用 *t* 检验或秩和检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 相关性分析采用 Spearman 法; 影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脑出血患者基线资料

基线期两组脑出血患者的年龄、既往卒中史、入院时 GCS 评分、入院时 LYM 水平、入院时 NLR 水平、入院时 LMR、伴随破入脑室和血肿体积以及脑水肿严重程度比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 其他基线资料的比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压例(%)	糖尿病例(%)	高脂血症例(%)	冠心病例(%)	既往卒中史例(%)
预后良好组	106	69/37	59.44 ± 12.611	101(95.3)	12(11.3)	3(2.8)	7(6.6)	16(15.1)
预后不良组	35	22/13	69.03 ± 13.490	32(91.4)	6(17.1)	1(2.9)	3(8.6)	13(37.1)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.058	3.832	0.730	0.801	0.000	0.155	7.830
P 值		0.810	0.000	0.393	0.371	0.993	0.694	0.005

组别	近期吸烟例(%)	近期饮酒例(%)	收缩压/[mmHg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	舒张压/[mmHg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	实验室检查	
					WBC/[× 10 ⁹ , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	NEUT/[× 10 ⁹ , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
预后良好组	19(17.9)	12(11.3)	174(158.75, 188.25)	102(88.75, 112.25)	9.28(7.59, 11.32)	6.43(4.93, 8.40)
预后不良组	2(5.7)	1(2.9)	178(151, 206)	97(85, 111)	9.88(7.32, 13.78)	8.37(4.99, 12.04)
$\chi^2/t/Z$ 值	3.035	2.252	1.053	-0.828	1.341	1.928
P 值	0.081	0.133	0.293	0.408	0.180	0.054

组别	实验室检查				
	LYM/[× 10 ⁹ , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	MONO/[× 10 ⁹ , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	NLR	LMR	PLT/[× 10 ⁹ , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
预后良好组	1.79(1.28, 2.31)	0.47(0.38, 0.63)	3.43(2.27, 5.81)	3.81(2.67, 5.25)	223.5(186.75, 266.5)
预后不良组	1.21(0.79, 1.89)	0.5(0.36, 0.69)	7.41(2.52, 13.38)	2.68(1.36, 3.74)	213(175, 256)
$\chi^2/t/Z$ 值	-3.234	0.630	3.250	-3.229	-0.785
P 值	0.001	0.529	0.001	0.001	0.432

组别	实验室检查		出血部位 例(%)			
	血糖/[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	肌酐/[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	脑叶	深部	脑干	小脑
预后良好组	6.99(5.84, 8.41)	81(66, 97)	7(6.6)	77(72.6)	13(12.3)	6(5.7)
预后不良组	7.4(6.19, 8.64)	74(62, 96)	7(20.0)	21(60)	4(11.4)	1(2.9)
$\chi^2/t/Z$ 值	0.313	-0.587		5.859		
P 值	0.755	0.557		0.119		

组别	影像学检查		脑水肿严重程度 例(%)			入院时 GCS 评分 M(P ₂₅ , P ₇₅)
	伴随破入脑室 例(%)	血肿体积/[ml, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	轻度	中度	重度	
预后良好组	15(14.2)	7.85(3, 15)	81(76.4)	22(20.8)	3(2.8)	15(14, 15)
预后不良组	13(37.1)	15(7.7, 30)	10(28.6)	14(40)	11(31.4)	12(8, 14)
$\chi^2/t/Z$ 值	42.824	3.465		34.823		-7.483
P 值	0.000	0.001		0.000		0.000

2.2 两组患者的NLR比较

两组3个时间点NLR比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的NLR有差异($F=8.715, P=0.000$);②两组的NLR有差异($F=47.005, P=0.000$),预后不良组的NLR高于预后良好组;③两组NLR变化趋势有差异($F=3.252, P=0.047$),NLR随着时间变化先上升后下降至最初水平。见表2和图1。

表2 两组患者不同时间点NLR水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T ₁	T ₂	T ₃
预后良好组	106	4.711 ± 3.837	5.710 ± 3.128	4.279 ± 2.940
预后不良组	35	13.038 ± 18.349	14.724 ± 13.450	9.400 ± 7.115

注: T₁为入院时(距离发病时间<12h); T₂为距离发病时间24~48h; T₃为距离发病时间5~7d。余下图表中T₁、T₂、T₃同表2。

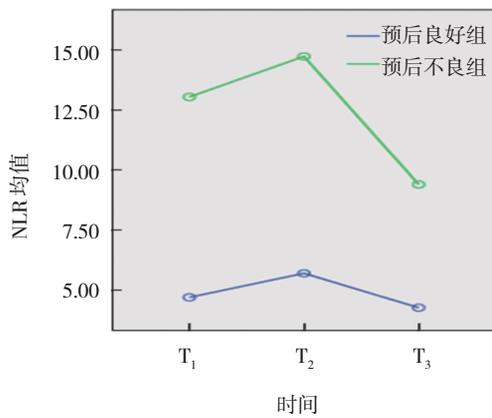


图1 不同预后组NLR随时间变化趋势

2.3 不同程度脑水肿患者不同时间段的NLR比较

3组3个时间点NLR比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的NLR有差异($F=5.696, P=0.006$)。②3组NLR比较有差异($F=13.000, P=0.000$),脑出血脑水肿程度越高,NLR越高。③3组患者的NLR均随着时间变化先上升后下降,但3组NLR变化

趋势无差异($F=1.085, P=0.361$)。见表3和图2。

表3 不同程度脑水肿患者不同时间点NLR比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T ₁	T ₂	T ₃
轻度水肿组	91	5.047 ± 5.865	5.677 ± 2.938	4.331 ± 3.037
中度水肿组	36	8.998 ± 16.483	11.105 ± 10.823	6.447 ± 4.260
重度水肿组	14	12.316 ± 510.128	14.589 ± 15.174	11.165 ± 9.797

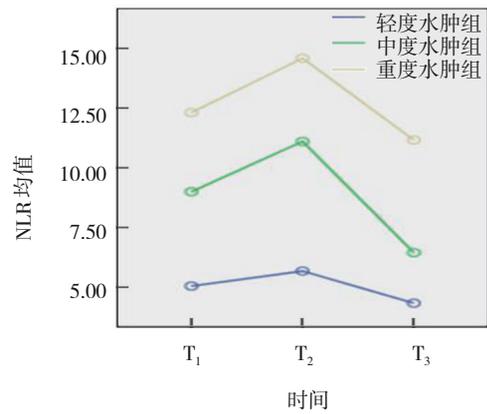


图2 不同程度脑水肿患者NLR随时间变化趋势

2.4 NLR与脑水肿严重程度的相关性

Spearman相关性分析显示,NLR与急性脑出血后脑水肿严重程度呈正相关($r=0.406, P<0.05$)。

2.5 脑水肿严重程度、NLR水平的Logistics回归分析

以预后为因变量,表1中差异有统计学意义的变量($P<0.05$)及其他具有临床意义的变量作为自变量,进行多因素Logistic回归分析($\alpha_{入}=0.10, \alpha_{出}=0.05$),距离发病时间24~48h时NLR [$\hat{OR}=1.192$ (95% CI: 1.016, 1.398)]、脑出血后脑水肿严重程度[中度脑水肿: $\hat{OR}=0.025$ (95% CI: 0.003, 0.227)和重度脑水肿: $\hat{OR}=0.064$ (95% CI: 0.007, 0.629)]为脑出血后脑水肿30d预后的独立危险因素。见表4。

表4 脑水肿严重程度、NLR水平的Logistic回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
轻度脑水肿(轻度作为参照)	-	-	10.868	0.004	-	-	-
中度脑水肿	-3.706	1.135	10.671	0.001	0.025	0.003	0.227
重度脑水肿	-2.748	1.166	5.559	0.018	0.064	0.007	0.629
T ₁ 时NLR	0.222	0.135	2.721	0.190	1.249	0.959	1.627
T ₂ 时NLR ₂	0.176	0.081	4.656	0.031	1.192	1.016	1.398
T ₃ 时NLR ₃	0.109	0.097	1.252	0.262	1.115	0.922	1.348

3 讨论

通过比较不同预后的NLR可知,预后良好组与预后不良组的NLR随时间先上升,发病后24~48 h到达高峰,5~7 d后下降至最初水平。其中预后良好组NLR波动幅度较预后不良组平缓。通过比较不同程度脑水肿患者的NLR也可以得到类似结论,3组不同脑水肿程度患者的NLR随时间先上升后下降,脑水肿程度越轻,NLR波动幅度越平缓。由于脑出血后脑水肿作为急性脑出血继发性损害,严重影响患者预后^[7-8]。因此推测NLR与急性脑出血后脑水肿变化有关,参与脑水肿机制过程。Spearman相关性分析显示NLR与脑出血后脑水肿严重程度呈正相关,因此动态监测NLR可对急性脑出血患者出血后水肿程度进行更为准确的评估。这与目前研究论证一致:中性粒细胞在急性脑出血后初期,通过免疫应答,血肿周围浸润的中性粒细胞释放各种炎性和细胞毒性因子,提高了毛细血管通透性,导致血肿周围水肿发生,随后通过级联炎症反应加剧脑水肿程度^[9-10];淋巴细胞则在24 h内因交感神经系统与垂体肾上腺素轴激活刺激下减少,并持续4 d以上^[11]。于此同时急性脑出血血肿周围水肿在出血后4 h开始,至24 h达高峰,并持续2~3 d后消退^[12]。

目前,已有多项研究表明NLR可作为脑出血短期预后的预测指标^[13-14],但由于NLR与时间相关^[15],每个研究收集比较的NLR时间点不尽相同,导致目前究竟哪个时间点NLR为脑出血短期预后的影响因素存在一定差异。本研究Logistic回归分析提示,距离发病时间24~48 h时NLR是急性脑出血患者短期预后的独立危险因素,为独立预测指标,其余时间点的NLR不是独立预测指标。这可能是由于急性脑出血后数分钟到数小时内,出现原发性脑损伤致患者出现症状及时就医。而在脑出血后6~24 h,血肿周围开始出现中性粒细胞浸润,48~72 h达高峰。因此推测极有可能在入院时测得的NLR无意义。

综上所述,临床可以通过检测NLR的变化评估急性脑出血后脑水肿严重程度,并且通过距离发病时间24~48 h时的NLR预测患者预后情况。由于本研究收集重症患者例数偏少,且在NLR采集时间的选择上,存在一定的时间差异。因此,后续研究不同时间点NLR对急性脑出血患者短期预后的预测价值可以进一步扩大研究规模、细化研究时间以进行更精确的分析。

参 考 文 献 :

- [1] 官念,吴碧华,刘黎明,等.脑出血病因及相关机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):670-672.
- [2] JEON S B, PARIKH G, CHOI H A, et al. Cerebral microbleeds in patients with acute subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2014, 74(2): 176-181.
- [3] LAN X, HAN X N, LI Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral hemorrhage[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(7): 420-433.
- [4] 袁婷婷,王萌,赵昕,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和hs-CRP与急性脑梗死的相关性[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(3):207-209.
- [5] ALLAN R E, LUIS R P, JUAN P. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients from a Hispanic population[J]. Journal-Titile Breast Disease, 2016, 37(1): 1-6.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病组,中国脑出血诊治指南[J].中华神经科杂志.2015,48(6):435-444.
- [7] AMAGASA S, MATSUI H, TSUJI S, et al. Characteristics distinguishing abusive head trauma from accidental head trauma in infants with traumatic intracranial hemorrhage in Japan[J]. Acute Med Surg, 2018, 5(3): 265-271.
- [8] 朱宝贤,张宝国.醒脑静注射液对急性脑出血患者的神经保护作用及机制[J].山东医药,2015,55(33):38-39.
- [9] MRACSKO E, JAVIDI E, NA S Y, et al. Leukocyte invasion of the brain after experimental intracerebral hemorrhage in mice[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2107-2114.
- [10] 李建香,过伟峰,赵杨,等.脑出血炎症反应研究进展[J].中华神经科杂志,2015,48(10):904-907.
- [11] 张祥建,李春岩,刘春燕,等.炎症反应与大鼠脑出血后脑损伤的相关性[J].中华神经科杂志,2005(6):396-397.
- [12] HU S Y, JU X F, WANG F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and 30-day mortality in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2016, 25(1): 182-187.
- [13] LATTANZI S, CAGNETTI C, RINALDI A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2018, 387: 98-102.
- [14] HOLMIN S, MATHIESEN T. Intracerebral administration of interleukin-1beta and induction of inflammation, apoptosis and vasogenic edema[J]. Journal of Neurosurgery, 2000, 92(1): 108-120.
- [15] YE Z P, AI X L, FANG F, et al. The use of neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for clinical outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Oncotarget, 2017, 8: 90380-90389.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘诗宇,任建伟,刘洁莹.不同时间点中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性脑出血后脑水肿程度和短期预后的关系[J].中国现代医学杂志,2021,31(9):18-22.

Cite this article as: LIU S Y, REN J W, LIU J Y. Relationship between neutrophils to lymphocytes ratio and cerebral edema and short-term prognosis at different time points[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(9): 18-22.