

文章编号:1003-2754(2019)12-1079-04

中性粒细胞百分比及红细胞体积分布宽度与进展性卒中的相关性研究

彭俊^{1,2}, 胡乐乐^{1,2}, 邓秀梅³, 毛诗贤⁴

摘要: **目的** 探讨中性粒细胞百分比及红细胞分布宽度与进展性卒中的关系。**方法** 选自 2018 年 1 月 - 2018 年 12 月间贵州医科大学附属医院神经内科收治的 121 例急性脑梗死患者,依据是否出现卒中进展分为进展性卒中组(39 例)和非进展性卒中组(82 例),比较两组患者基本资料、临床特征。分析中性粒细胞百分比及红细胞分布宽度与进展性卒中的关系。**结果** 与非进展性卒中组比较,进展性卒中组中性粒细胞百分比[(73.63 ± 9.99) vs (64.87 ± 10.33)]、红细胞分布宽度[(14.17 ± 1.33)g/L vs (13.10 ± 1.03)g/L]增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示中性粒细胞百分比($OR = 1.076, 95\% CI 1.023 \sim 1.131, P = 0.005$)、红细胞分布宽度($OR = 2.068, 95\% CI 1.249 \sim 3.425, P = 0.005$)。 **结论** 中性粒细胞百分比及红细胞分布宽度是进展性卒中的独立预测因素。

关键词: 中性粒细胞百分比; 红细胞分布宽度; 进展性卒中; 预测因素

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Relationship between the percentage of neutrophils and the width of erythrocyte volume distribution and progressive stroke PENG Jun, HU Lele, DENG Xiumei, et al. (Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the percentage of neutrophils and the width of erythrocytes and progressive stroke. **Methods** A total of 121 patients with acute cerebral infarction admitted to the department of neurology of affiliated hospital of guizhou medical university from January 2018 to December 2018 were selected and divided into the progressive stroke group (39 cases) and the non-progressive stroke group (82 cases) according to whether or not stroke progression occurred. Basic data and clinical features of the patients in the two groups were compared. The relationship between the percentage of neutrophils and the width of erythrocytes was analyzed. **Results** Compared with the non-progressive stroke group, the percentage of neutrophils [(73.63 ± 9.99) vs (64.87 ± 10.33)] and the distribution width of red blood cells [(14.17 ± 1.33)g/L vs (13.10 ± 1.03)g/L] in the progressive stroke group were increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed the percentage of neutrophils ($OR = 1.076, 95\% CI 1.023 \sim 1.131, P = 0.005$), ($OR = 2.068, 95\% CI 1.249 \sim 3.425, P = 0.005$). **Conclusion** The percentage of neutrophils and the width of erythrocytes were independent predictors of progressive stroke.

Key words: Percentage of neutrophils; Erythrocyte distribution width; Progressive stroke; Predictor

缺血性卒中发病 72 h 内神经功能缺损程度进行性加重或虽经治疗病情仍恶化,称为进展性缺血性脑梗死(progressive ischemic stroke, PIS),也称进展性卒中,约占全部脑梗死的 30%^[1],其致死率及致残率较非进展性缺血性脑梗死患者明显增高,属于难治性脑血管病^[2],其早期诊断困难,因此很容易产生医疗纠纷,所以近年来受到广泛关注,有研究表明中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度在进展性卒中中显著升高。本研究旨在探讨中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度与进展性卒中的相关性,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料选择 2018 年 1 月 - 2018 年 12 月在贵州医科大学附属医院神经内科住院的急性脑梗死患者 121 例,均符合 2010 年中华医学会神经病学分会发布的急性缺血性脑卒中诊治指南标准^[3];

所有患者均是首次发病,起病 6 h ~ 24 h 入院;表现为局灶性神经功能缺失;均经头部 CT 或 MRI 扫描证实。根据临床表现分为进展组 39 例和完全卒中组 82 例。

1.1.1 进展组的纳入标准 达到以下两个标准之一均定义为进展性脑梗死:(1)通过对患者入院前的病史详细询问,对于发病 6 h 后出现的病情明显持续加重计为进展性卒中;(2)入院后 7 d 以内任何两次连续的神经功能评估,NIHSS 评分增加 3

收稿日期:2019-08-12;修订日期:2019-09-30

作者单位:(1. 贵州医科大学,贵州 贵阳 550000;2. 贵州医科大学附属医院神经内科,贵州 贵阳 550000;3. 贵州医科大学附属医院综合病房,贵州 贵阳 550000;4. 贵州医科大学附属医院白云医院神经内科,贵州 贵阳 550001)

通讯作者:毛诗贤, E-mail:765378473@qq.com

分且持续时间 >24 h 计为进展性卒中。

1.1.2 排除标准 (1)起病 24 h 后入院的患者;(2)合并脑出血的患者;(3)入院时有严重的意识障碍或存在严重合并症而不能配合神经功能评定的患者;(4)心源性脑栓塞的患者;(5)伴有心血管病(包括心房颤动“深静脉血栓形成”、急性心肌梗死等)的患者;(6)既往脑梗死病史;(7)入院时合并急慢性感染、风湿及免疫系统疾病者;(8)合并肿瘤、外伤的患者;(9)合并血液系统疾病、严重肝、肾、呼吸系统疾病等的患者。

1.1.3 分组根据以上标准 选取进展性卒中组患者 39 例,其中男 26 例,女 13 例,平均年龄为(68.85 ± 12.49)岁;82 例完全卒中组,其中男 54 例,女 28 例,平均年龄为(64.79 ± 11.27)岁。

1.2 一般资料收集 详细记录患者的年龄、性别、入院时血压水平及卒中危险因素,包括吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病、非瓣膜性房颤等。所有患者于入院次日清晨空腹抽取静脉血完成血液学指标检测,并详细记录总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、同型半胱氨酸、尿酸、中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度等。由一个临床经验丰富的团队为患者提供急性卒中管理,由一名对患者临床资料不知情且经过规范化培训的医师完成美国国

立卫生研究院卒中量表(NIHSS)的评估。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件包处理数据,正态或近似正态分布的计量资料使用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较使用独立样本 *t* 检验;计数资料使用百分数[*n*(%)]表示,组间差异比较使用卡方检验。使用二元 Logistic 回归分析量化相关因素对进展性卒中的影响,设定 *P* < 0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 进展性卒中组与非进展性卒中组患者的临床资料比较 单因素分析结果表明,进展性卒中和非进展性卒中患者间血清胱抑素、纤维蛋白原、中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度和入院 NIHSS 评分存在具有统计学意义的差异(*P* < 0.05);进展性卒中患者血清胱抑素、纤维蛋白原、中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度水平及入院 NIHSS 评分均明显高于非进展性卒中患者(见表 1)。

以表 1 中 *P* < 0.05 的变量为自变量,进展性卒中为应变量行多因素 Logistic 回归分析。结果显示中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度是进展性卒中的独立危险因素(见表 2)。

表 1 进展性卒中和非进展性卒中患者临床资料比较分析

	进展性卒中组 (<i>n</i> = 39)	非进展性卒中组 (<i>n</i> = 82)	统计量	<i>P</i> 值
男性[<i>n</i> (%)]	27(67.5)	54(65.9)	$\chi^2 = 0.033$	0.857
年龄(岁)	68.85 ± 12.49	64.79 ± 11.27	<i>t</i> = 1.801	0.074
血清胱抑素(mg/L)	1.56 ± 0.77	1.26 ± 0.39	<i>t</i> = 2.366	0.022
纤维蛋白原(g/L)	3.64 ± 0.81	3.15 ± 0.87	<i>t</i> = 2.908	0.004
中性粒细胞百分比[<i>n</i> (%)]	73.63 ± 9.99	64.87 ± 10.33	<i>t</i> = 4.494	<0.001
红细胞分布宽度[<i>n</i> (%)]	14.17 ± 1.33	13.10 ± 1.03	<i>t</i> = 4.441	<0.001
红细胞比容[<i>n</i> (%)]	42.64 ± 6.09	42.53 ± 4.92	<i>t</i> = 0.111	0.912
甘油三酯(mmol/L)	1.70 ± 1.09	1.91 ± 1.33	<i>t</i> = -0.829	0.409
总胆固醇(mmol/L)	4.31 ± 0.98	4.55 ± 1.14	<i>t</i> = -1.101	0.273
LDL(mmol/L)	2.72 ± 0.73	2.85 ± 0.99	<i>t</i> = -0.757	0.451
HDL(mmol/L)	1.23 ± 0.38	1.22 ± 0.30	<i>t</i> = 0.062	0.95
尿酸(μmol/L)	357.93 ± 90.14	364.58 ± 96.05	<i>t</i> = -0.366	0.715
同型半胱氨酸(μmol/L)	20.26 ± 6.02	18.30 ± 6.47	<i>t</i> = 1.527	0.13
舒张压(mmHg)	88.83 ± 12.45	86.65 ± 12.70	<i>t</i> = 0.895	0.372
收缩压(mmHg)	154.70 ± 20.30	149.20 ± 21.71	<i>t</i> = 1.343	0.182
随机血糖(mmol/L)	7.87 ± 2.99	7.36 ± 2.87	<i>t</i> = 0.912	0.364
入院 NIHSS 评分(分)	8.16 ± 4.82	5.46 ± 3.93	<i>t</i> = 3.246	0.002
高血压[<i>n</i> (%)]	29(72.5)	65(79.3)	$\chi^2 = 0.696$	0.404
糖尿病[<i>n</i> (%)]	10(25.0)	25(30.5)	$\chi^2 = 0.396$	0.529
吸烟[<i>n</i> (%)]	18(45.0)	39(47.6)	$\chi^2 = 0.071$	0.79
饮酒[<i>n</i> (%)]	15(37.5)	33(40.2)	$\chi^2 = 0.085$	0.771
大动脉粥样硬化[<i>n</i> (%)]	29(72.5)	49(61.2)	$\chi^2 = 1.484$	0.223

表2 进展性卒中影响因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
血清胱抑素	1.207	0.729	2.743	0.098	3.344	0.801 ~ 13.952
纤维蛋白原	0.356	0.294	1.46	0.227	1.427	0.801 ~ 2.541
中性粒细胞百分比	0.073	0.026	8.015	0.005	1.076	1.023 ~ 1.131
红细胞分布宽度	0.727	0.257	7.966	0.005	2.068	1.249 ~ 3.425
入院 NIHSS 评分	0.023	0.026	0.813	0.367	1.024	0.973 ~ 1.077

3 讨论

进展性卒中在神经科比较常见,可导致严重的神经功能缺损,其发病机制普遍认为与血流动力学因素、炎症、血栓扩大、易损斑块破裂及侧支循环有关^[4]。目前对于中性粒细胞百分比及红细胞体积分布宽度与进展性卒中的相关性研究国内外报道较少,本研究纳入121例急性缺血性脑卒中患者,其中有39例发展为进展性卒中,占有缺血性卒中的32.2%。单因素分析显示,进展性卒中组中性粒细胞百分比及红细胞体积分布宽度的比例高于非进展性卒中组;多因素 Logistic 回归分析表明,中性粒细胞百分比及红细胞体积分布宽度是进展性卒中的预测因素。

相关研究显示炎症反应在缺血性事件的发生发展中起重要作用,与其发展和预后密切相关^[5-7],局部炎症反应可造成脑梗死区的坏死,局部细胞介质和细胞黏附因子的增多可导致更多的炎症细胞到达梗死区,而聚集的炎症细胞通过损伤缺血半暗带造成脑梗死的进一步加重^[8-10],急性脑梗死发生后,中性粒细胞先到达缺血区,通过释放蛋白水解酶、氧自由基、血管活性因子,引起血管内皮细胞损伤,导致血管收缩,直接破坏脑细胞,使神经元缺血、低氧加重、坏死,进而导致血脑屏障的破坏而加重脑水肿^[6,11,12],中性粒细胞可通过以下机制促进脑缺血的进一步损伤:(1)中性粒细胞通过释放小分子物质参与中性粒细胞胞外杀菌网络(NET)的行成、释放蛋白酶及与血小板的相互作用等促进血栓形成^[13,14],从而加重脑组织缺血、缺氧,加重脑损伤^[15];(2)中性粒细胞被激活后产生活性氧(ROS),可以促进各类酶和蛋白的释放,其释放的炎症因子与活性氧自由基诱发氧化应激反应,并通过增强单核细胞浸润可对血管内皮细胞产生破坏^[16];(3)在自杀式胞外杀菌网络形成的过程中,中性粒细胞激活补体并释放细胞内容物,如DNA,这种抗菌防御机制也包括中性粒细胞弹性蛋白酶的释放,该蛋白酶可以增加血管通透性^[17-19];(4)中性粒细胞释放促炎调节因子

导致炎症和损伤的瀑布级联反应,加重组织损伤^[20]。

红细胞分布宽度反映红细胞异型性,与红细胞成熟与凋亡密切相关,相关研究表明红细胞分布宽度与静脉血栓形成^[21]、脑卒中^[22]等相关,Vaya^[23]研究发现RDW的增高可以增加卒中的发生风险,其病理生理机制尚不明确,考虑与炎症、氧化应激有关。炎症反应贯穿于动脉粥样斑块的形成、进展、破裂及血栓形成的整个过程,RDW反映。

机体炎症反应状态,同时,RDW增高提示红细胞体积异质性高,预示其稳定性差,寿命短,容易被破坏。红细胞破坏后释放的残余物被巨噬细胞氧化和吞噬,红细胞膜中的胆固醇随后沉积并助于粥样斑块的生长^[24]。现已有研究证实RDW与动脉粥样硬化相关。Wen研究发现^[25]高血压患者RDW增高与颈动脉粥样硬化的发生相关。张明华等^[26]研究显示,RDW升高是2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的独立危险因素。同时红细胞分布宽度水平的增高与颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关^[27-29],能反映一种潜在的炎症反应状态。炎症反应会削弱铁代谢、减少促红细胞生成素的产生、降低骨髓红系干细胞对促红细胞生成素刺激的敏感性,促进红细胞凋亡,使不成熟的红细胞进入循环,导致无效增生及异质性增加从而使RDW升高^[30-33]。红细胞分布宽度升高伴随血红蛋白携氧量减少,红细胞变形能力降低,促进红细胞凝集,从而导致血流速度减慢,引起微循环的血流灌注不足甚至导致血管闭塞^[34]。

中性粒细胞百分比及红细胞分布宽度是一个便捷、价廉的临床预测指标,对入院中性粒细胞百分比及红细胞分布宽度水平偏高的急性脑梗死患者早期采取积极干预措施,可能对患者预后有明显改善。然而,本研究为单中心研究,样本量较少,未对研究对象的上述生化指标进行动态观察。且所有入组患者未进行溶栓治疗等,尚需进一步行多中心前瞻性研究来进一步验证中性粒细胞百分比及红细胞分布宽度水平与进展性卒中的相关性。

[参考文献]

- [1] 王占峰. 阿司匹林联合羟乙基淀粉治疗进展性脑梗死临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(15): 29-30.
- [2] 张秀玲, 李庭毅. 进展性缺血性卒中患者超敏 C 反应蛋白的水平变化[J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17(6): 369.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 145-153.
- [4] 宋旭霞, 张敏, 李冬梅, 等. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化相关复合危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(9): 932-936. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2015.09.014.
- [5] Maestrini I, Strbian D, Gautier S. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes[J]. Neurology, 2015, 85(16): 1408-1416.
- [6] Gaby Enzmann, Caroline Mysiorek, Roser Gorina, et al. The neurovascular unit as a selective barrier to polymorphonuclear granulocyte (PMN) infiltration into the brain after ischemic injury[J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(3): 395-412.
- [7] Haessler KG, Schmidt WU, Foehring F, et al. Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2012, 155(3): 372-377.
- [8] Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, et al. Neutrophilic polymorphonuclear leukocyte ratio as a predictor of stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): 1169-1174.
- [9] Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, et al. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients[J]. Clinical Neurosurg, 2004, 107(1): 38-43.
- [10] Zhou J, Wu J, Zhang J, et al. Association of stroke clinical outcomes with coexistence of hyperglycemia and biomarkers of inflammation[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(6): 1250-1255.
- [11] Kuznik BI, Morozova IU, Rodnina OS, et al. Leukocytosis and outcomes of acute stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiat Im S S Korsakova, 2010, 110(3): 10-14.
- [12] Jin AY, Tuor UI, Rushforth D, et al. Reduced blood brain barrier breakdown in P-selectin deficient mice following transient ischemic stroke; a future therapeutic target for treatment of stroke[J]. BMC Neurosci, 2010, 11: 12.
- [13] Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation[J]. Blood, 2012, 120(10): 2133-2143.
- [14] Von Bruhl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo[J]. J Exp Med, 2012, 209(4): 819-835.
- [15] Jin R, Yu S, Song Z, et al. Soluble CD40 ligand stimulates CD40-dependent activation of the beta2 integrin Mac-1 and protein kinase C zeta (PKCzeta) in neutrophils; implications for neutrophil platelet interactions and neutrophil oxidative burst[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e64631.
- [16] Mocsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond[J]. J Exp Med, 2013, 210: 1283-1299.
- [17] Pitanga TN, Frana LDA, Rocha VCJ, et al. Neutrophil-derived microparticles induce xanthine oxidase-mediated damage of vascular endothelial cells[J]. BMC Cell Biology, 2014, 15(1): 1-10.
- [18] Perezdepuig I, Mirumur F, Ferrerf M, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke[J]. Acta Neuropathol, 2015, 129(2): 239-257.
- [19] Stowe AM, Adair-Kirk TL, Gonzales ER, et al. Neutrophil elastase and neurovascular injury following focal stroke and reperfusion[J]. Neurobiol Dis, 2009, 35(1): 82-90.
- [20] 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: 5140678.
- [21] Zoller B, Melander O, Svensson P, et al. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 133(3): 334-339.
- [22] Kara H, Degirmenci S, Bayir A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 733-739.
- [23] Vaya A, Hernandez V, Rivera L, et al. Red blood cell distribution width in patients with cryptogenic stroke[J]. Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis Official Journal of the International Academy of Clinical & Applied Thrombosis/hemostasis, 2015, 21(3): 241-245.
- [24] Da Silva Garrote-Filho M, Bernardino-Neto M, Penha-Silva N. Influence of erythrocyte membrane stability in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(4): 17.
- [25] Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15: 37-40.
- [26] 张明华, 张华, 王素莉, 等. 红细胞体积分布宽度与 2 型糖尿病患者颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 中国医药, 2011, 8: 930-932.
- [27] 宋芷珩, 范凌霄. 红细胞分布宽度和脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(8): 708-711.
- [28] 王鹏, 吕卫华, 刘和锦, 等. 老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性与红细胞分布宽度的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 5(5): 488-491.
- [29] Bonaque JC, Pascual figal DA, Manzano fernandez S, et al. Red blood cell distribution width adds prognostic value for out patients with chronic heart failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2012, 65(7): 606-612.
- [30] Emansm E, Van Der putten K, Van Rooijen KL, et al. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients; RDW is not related to erythropoietin resistance[J]. J Card Fail, 2011, 17(8): 626-633.
- [31] Kime H, Parkj T, Kime J, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patient with severe sepsis or septic shock[J]. Crit Care, 2013, 17(6): 282.
- [32] Odbayar TO, Badmhand D, Kinura T, et al. Comparative studies of some phenolic compounds (quercetin, rutin, and ferulic acid) affecting hepatic fatty acid synthesis in mice[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(21): 8261-8265.
- [33] Ephrem G. Red blood cell distribution width should indeed be assessed with other inflammatory markers in daily clinical practice[J]. Cardiology, 2013, 124(1): 61.
- [34] Rezende SM, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk[J]. Haematologica, 2014, 99(1): 194-200.