

作用的介导而产生抗精神症状的效应,无多巴胺拮抗作用,故不会引起帕金森病人运动症状的加重,因此,更适用于伴有精神症状的帕金森病人。

本研究存在以下局限性:①样本量较小且偏向中重度帕金森病人,可能影响对结论可靠性的评估;②研究观察期只有6周时间,不能充分观察PD病人的远期疗效以及药物的不良反应。这些不足之处有待今后的研究进一步加以改进。

参考文献:

[1] 沈渔邨.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:331-332.
 [2] RUSSELL A,DROZDOVA A,WANG W, et al .The impact of dementia development concurrent with Parkinson's disease:a new perspective[J].CNS Neurol Disord Drug Targets,2014,13:1160-1168.
 [3] 石志勇,黎凯,王幼奇.帕金森病所致精神障碍研究进展[J].中华实用中西医杂志,2003,16(10):1364-1365.
 [4] 蒋倩雯,扎圣宇,王刚.帕金森病患者情绪障碍、精神症状、认知功能障碍及运动并发症现状调查[J].中国现代神经疾病杂志,2015,

15(6):471-474.
 [5] RAVINA B,MARDER K,FERNANDEZ H H, et al .Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group[J].Mov Disord,2007,22(8):1061-1068.
 [6] 赵丽娜,纪占宾.老年帕金森病患者精神障碍的发生情况及危险因素[J].中国老年学杂志,2016,11(36):5424-5426.
 [7] 李秀丽,张兆辉,张振涛.帕金森病患者伴发精神症状的发生率及危险因素研究[J].卒中与神经疾病,2012,19(5):308-310.
 [8] 庄原苏,陈晓鹏,范泽兵,等.帕金森病伴精神障碍对患者生活质量的影响[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(3):152-155.
 [9] 马金霖.老年帕金森氏病人抑郁、焦虑的临床评估及危险因素分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):650-653.
 [10] 李艳,张敏,张立娟,等.利培酮与氟哌啶醇治疗老年帕金森伴有精神障碍的疗效对比分析[J].国际神经病学杂志,2015,42(2):8-11.
 [11] 李巍.利培酮与氟哌啶醇治疗老年帕金森伴精神障碍的疗效对比分析[J].中国实用医药,2017,12(6):92-94.
 [12] 张兵倩,刘若阳.阿立哌唑治疗帕金森病伴有精神障碍的疗效观察[C].舟山:2015年浙江省神经病学学术年会论文汇编,2015:1.

(收稿日期:2018-02-01)
 (本文编辑 王丽)

中性粒细胞/淋巴细胞比值预测急性脑出血后神经功能恶化的价值评估

杨修昭



摘要:目的 评估急性脑出血后外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对病人神经功能恶化(ND)的危险程度。方法 选择在我院治疗的96例急性脑出血病人作为研究对象。发病24h内血液采样,进行白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数采集,并计算NLR,分析1周内急性脑出血病人ND与NLR的相关性。结果 1周内ND病人24例(28.1%);在多变量分析中,白细胞计数[OR=1.29, 95% CI (1.11, 1.50)],中性粒细胞计数[OR=1.61, 95% CI (1.30, 1.99)],淋巴细胞计数[OR=0.21, 95% CI (0.09, 0.49)]和NLR[OR=1.65, 95% CI (1.36, 2.00)]分别与ND独立相关(P<0.001)。其中NLR是ND发生率最好的判断变量,曲线面积为0.888, 95% CI (0.832, 0.945), P<0.001)。结论 急性脑出血后NLR可以预测ND,有助于评估病人病情危险程度。

关键词:脑出血;中性粒细胞/淋巴细胞比值;神经功能恶化;危险程度;评估

中图分类号:R743.3 R255.2 文献标识码:B doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.24.059

脑出血占脑中风的10%~15%,全世界每年有超

过100万人受到影响,其特点是死亡率高,幸存者残障率高,目前临床还缺乏有效的治疗方法。脑出血后常引起神经功能恶化(neurological deterioration, ND),其与住院时间延长、功能恢复不良和死亡相关^[1]。免疫反应是脑出血后主要的病理特征,脑出血不仅仅局限于大脑,还会引起全身炎症反应,入院时炎症标志物如白细胞计数升高、白细胞介素-6和C-反应蛋白都与

作者单位 大同市第五人民医院(山西大同 037009), E-mail: pzf181@163.com

引用信息 杨修昭.中性粒细胞/淋巴细胞比值预测急性脑出血后神经功能恶化的价值评估[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(24):4086-4089.

预后不良有关^[2]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)可反映炎症水平,与脑出血病人 3 个月内的恢复情况相关^[3-4],但它与脑出血病人短期预后的关联仍不明确。因此,本研究评估急性脑出血病人入院时 NLR 与住院 1 周内 ND 的关联,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究。选择 2015 年 4 月—2017 年 4 月在大同市第五人民医院神经外科治疗的 96 例急性脑出血病人,并在病人症状出现 24 h 内进行常规血液取样和颅 CT 神经成像。入选标准:均经磁共振(MRI)或 CT 等影像学确诊为急性脑出血;年龄 45~70 岁;症状出现 24 h 内入院并进行常规检查。排除标准:继发于脑肿瘤的出血;严重心、肝、肾功能不全者;合并血液系统或自身免疫性疾病。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 一般资料收集 详细记录入选病人年龄、性别、

既往病史、吸烟史、血压及服用药物史等。

1.3 实验室检测 入院后抽取病人空腹血,实验室分析包括白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数,并计算 NLR。

1.4 神经功能评定 ND 被定义为住院 1 周内病人美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 4 分;或格拉斯哥昏迷量表评分(GCS) ≤ 2 分^[5]。

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS 22.0 统计软件分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以百分数表示。组间比较采用 *t* 检验或 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 检验。ROC 曲线分析不同变量预测 ND 的能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线特征比较 共入选 96 例急性脑出血病人作为研究对象;其中 1 周内 ND 病人 27 例(28.1%),ND 组和无 ND 组基线特征详见表 1。

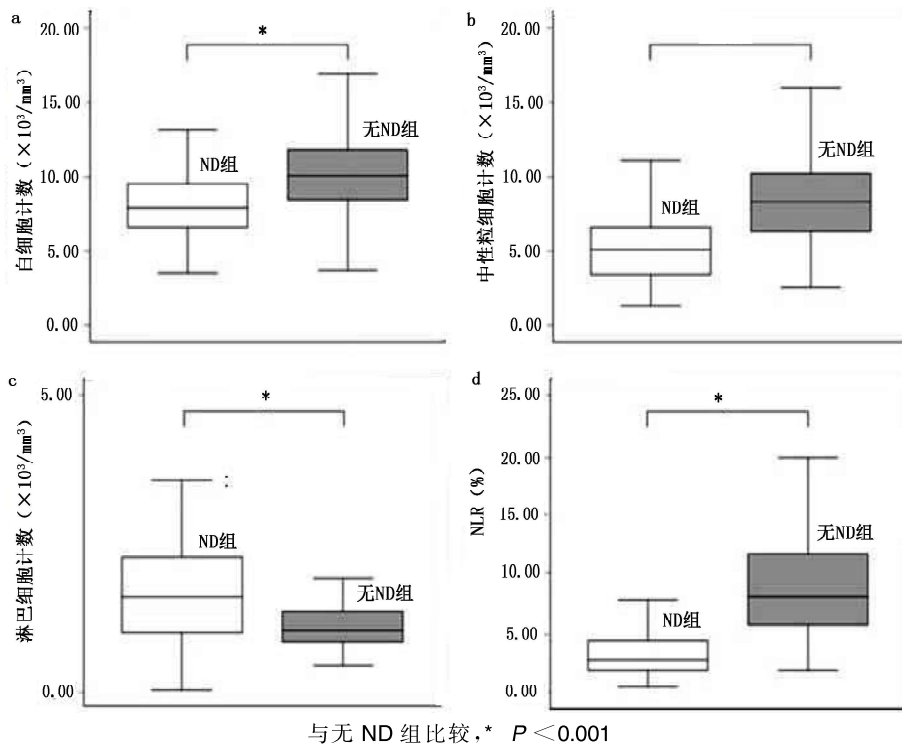
表 1 受试者基线特征比较

项目	总体(<i>n</i> = 96)	ND 组(<i>n</i> = 27)	无 ND 组(<i>n</i> = 69)	<i>P</i>
年龄(岁)	66.5 \pm 12.6	68.2 \pm 12.5	66.1 \pm 12.3	0.428
男性[例(%)]	35(36.5)	9(33.3)	26(37.7)	0.423
高血压[例(%)]	61(63.5)	15(55.6)	46(66.7)	0.227
糖尿病[例(%)]	20(20.8)	5(18.5)	15(21.7)	0.925
高血脂[例(%)]	32(33.3)	9(33.3)	22(31.8)	0.928
心房颤动[例(%)]	9(9.4)	3(11.1)	6(8.7)	0.375
冠状动脉疾病[例(%)]	11(11.5)	3(11.1)	8(11.6)	0.794
中风史/短暂性脑出血[例(%)]	7(7.3)	2(7.4)	5(7.2)	0.648
目前吸烟[例(%)]	39(19.8)	7(25.9)	12(17.4)	0.102
收缩压(mmHg)	150 \pm 25	155 \pm 27	150 \pm 24	0.423
舒张压(mmHg)	80 \pm 10	80 \pm 11	80 \pm 12	0.993
NIHSS 评分(分)	9 \pm 1	13 \pm 2	8 \pm 1	0.001
采样时间(h)	17.3 \pm 3.4	17.0 \pm 3.1	17.4 \pm 3.0	0.448

注:1 mmHg=0.133 kPa

2.2 ND 组和无 ND 组 NLR 比较 与 ND 组病人相比,无 ND 组病人白细胞计数较高,分别为 $(10.80 \pm 4.96) \times 10^3/\text{mm}^3$ 与 $(8.04 \pm 2.22) \times 10^3/\text{mm}^3$ ($P < 0.001$),中性粒细胞计数也较高 $(9.14 \pm 4.77) \times 10^3/\text{mm}^3$ 与 $(5.31 \pm 1.94) \times 10^3/\text{mm}^3$ ($P < 0.001$),但淋巴细胞计数较

低 $(1.15 \pm 0.63) \times 10^3/\text{mm}^3$ 与 $(2.04 \pm 1.86) \times 10^3/\text{mm}^3$ ($P = 0.001$),而 NLR 无 ND 组也较高 $(9.46 \pm 5.80) \times 10^3/\text{mm}^3$ 与 $(3.28 \pm 1.98) \times 10^3/\text{mm}^3$ ($P < 0.001$)。详见图 1。



与无 ND 组比较, * $P < 0.001$
图 1 两组病人各细胞计数及 NLR 比较

2.3 NLR 与神经功能恶化的相关性分析 Logistic 回归分析显示,白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR 均与 ND 显著相关 ($P < 0.001$)。详见表 2。

表 2 各细胞计数、NLR 与神经功能恶化的 Logistic 回归分析

变量	OR 值(95% CI)	P
白细胞计数	1.29 (1.11, 1.50)	0.001
中性粒细胞计数	1.61 (1.30, 1.99)	0.001
淋巴细胞计数	0.21 (0.09, 0.49)	0.001
NLR	1.65 (1.36, 2.00)	0.001

2.4 ROC 曲线分析 白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和 NLR 曲线下面积分别为 0.709(95% CI 0.618~0.799), 0.807(95% CI 0.730~0.884), 0.821(95% CI 0.751~0.893) 和 0.888(95% CI 0.832~0.945)。Youden 指数明确 NLR 预测 ND 最佳截点值是 5.46, 敏感度为 70.4%, 特异度为 90.6%, 准确率为 84.9%。详见图 2。

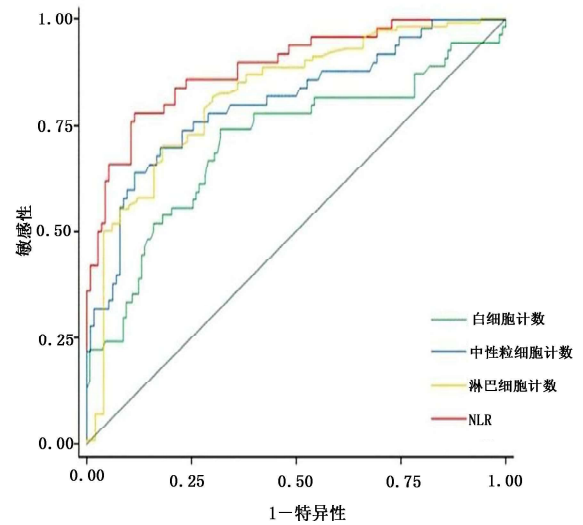


图 2 ROC 曲线分析

3 讨论

本研究结果表明,入院时检测 NLR 可独立预测急性脑出血病人住院第 1 周内的 ND, NLR 是可靠的生

物标志物。脑出血后不久炎症发生,中性粒细胞在脑损伤后从外周血进入脑组织,并促进继发性脑损伤。此后,浸润的白细胞释放炎性和细胞毒性介质,从而使毛细血管通透性增高、细胞肿胀和血脑屏障损伤,导致周围组织水肿^[6]。在出血周围形成的胶囊状肉芽组织增加了血肿张力,有利于局部水肿^[7]。炎症引起的内皮细胞和基膜损伤,以及肉芽组织微血管血液泄漏,导致脑血肿增大。所以,神经炎性通路所致的水肿和血肿,可增加颅内压,导致肿块效应和脑组织移位,并对 ND 的发展起推动作用。因此,中性粒细胞减少已被证明可以缓解血脑屏障破坏和血管通透性,减少巨噬细胞反应和星形胶质细胞激活,最终降低继发性脑损伤^[8]。

淋巴细胞是免疫反应主要调节因子,在脑卒中后 12 h 就会出现淋巴细胞减少和功能失活,是脑损伤的标志。尽管如此,脑出血后淋巴细胞的作用仍被低估了,淋巴细胞作为细胞和体液反应的关键因子,对宿主防御病原体至关重要,脑卒中后适应性免疫抑制导致自发性细菌感染,而淋巴细胞低百分比与脑出血病人感染率增加有独立相关性^[9-10]。住院感染是脑卒中后最常见的并发症之一,可使病人病程恶化,如缺氧、酸中毒、电解质失衡和静脉血栓栓塞,增加脑代谢需求^[11]。此外,通过限制自身激活细胞和大脑损伤部位引起的炎症可调控特定淋巴细胞亚群免疫,并发挥神经保护作用^[12]。

NLR 与神经功能恶化的发生独立相关。NLR 是一种综合炎症指标,脑出血后 24 h 内 ND 主要与出血量和血肿扩大有关,水肿形成和扩张有可能在脑出血后 1~3 d 发生,而感染和并发症则是其后 1 周内的主要问题^[5]。因此,NLR 可以同时继发性脑损伤和脑卒中后并发症的易感性进行综合反应。

检测 NLR 是一种较简单、廉价且易于应用的方法,可以早期判断脑出血病人临床恶化风险。在脑出血发生后最初 1 周,神经系统的稳定性会转化为长期发病率和死亡率的低风险^[13],而对 ND 预测可能有助于通过临床治疗改善急性脑出血病人的预后。在急性脑出血后第 1 周期间,NLR 可作为独立预测病人 ND 的生物标志物,以有效评估病人危险程度。

参考文献:

- [1] DU Z, ABEDALTHAGAFI M, AIZER A A, *et al*. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4704-4716.
- [2] DI N M, GODOY D A, CAMPI V, *et al*. C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: time course, tissue localization, and prognosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(7): 690.
- [3] LATTANZI S, CAGNETTI C, PROVINCIALI L, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1654.
- [4] LATTANZI S, SILVESTRINI M. Carotid artery stenosis and Perioperative stroke in cardiac surgery a bridge between heart and brain[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 15(382): 168-169.
- [5] LORD A S, GILMORE E, CHOI H A, *et al*. Time course and Predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 647.
- [6] 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.
- [7] ZHENG H, CHEN C, ZHANG J, *et al*. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2016, 42(3-4): 155.
- [8] MOXONEMRE I, SCHLICHTER L C. Neutrophil depletion reduces blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2011, 70(3): 218-235.
- [9] DIRNAGL U, KLEHMET J, BRAUN J S, *et al*. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance[J]. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl): 770.
- [10] LIESZ A, RÜGER H, PURRUCKER J, *et al*. Stress mediators and immune dysfunction in patients with acute cerebrovascular diseases[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74839.
- [11] WESTENDORP W F, NEDERKOORN P J, VERMEIJ J D, *et al*. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurology*, 2011, 11(1): 1-7.
- [12] SCHWARTZ M, KIPNIS J. Protective autoimmunity and neuroprotection in inflammatory and noninflammatory neurodegenerative diseases[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2005, 233(1/2): 163.
- [13] OVESEN C, CHRISTENSEN A F, HAVSTEEN I, *et al*. Prediction and prognostication of neurological deterioration in patients with acute ICH: a hospital-based cohort study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(7): e008563.

(收稿日期: 2018-07-05)

(本文编辑 王雅洁)