

# 溶栓后中性粒细胞与淋巴细胞比值 对急性缺血性脑卒中预后的评估价值

吴旭明, 徐宇浩, 蔡志荣, 于明

(江苏大学附属医院 神经内科, 江苏 镇江, 212001)

**摘要:** **目的** 探讨阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓治疗后24 h内中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)水平对急性缺血性脑卒中(AIS)患者90 d预后的影响。**方法** 回顾性分析经rt-PA静脉溶栓治疗的AIS患者的临床资料,以90 d时改良Rankin量表(mRS)评分以及死亡作为疗效指标,将患者分为预后良好组(mRS评分 $\leq 2$ 分)和预后不良组(mRS评分 $> 2$ 分及死亡),应用多因素Logistic回归分析探讨溶栓后预后的独立危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线评价溶栓治疗后NLR水平对AIS静脉溶栓患者预后的预测价值。**结果** 多因素Logistic回归分析显示,溶栓治疗后NLR及溶栓前NIHSS评分是预后不良的独立危险因素,溶栓治疗后NLR对AIS患者预后不良的诊断界值为0.769,敏感性为80.00%,特异性为73.80%。**结论** 溶栓治疗后24 h内NLR是预测AIS溶栓患者预后的良好指标。

**关键词:** 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 阿替普酶; 预后

中图分类号: R 743.3; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)11-050-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210902

## Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio after intravenous thrombolytic therapy in judging prognosis of patients with acute ischemic stroke

WU Xuming, XU Yuhao, CAI Zhirong, YU Ming

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212001)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) on neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) within 24 h on 90 d prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS) after intravenous thrombolytic therapy by rt-PA. **Methods** The clinical data of patients with AIS treated by intravenous thrombolytic therapy with rt-PA was retrospectively analyzed. The modified Rankin Scale (mRS) score and death condition at 90 d were used as the curative effect index. The patients were divided into good prognosis group (mRS score $\leq 2$ ) and poor prognosis group (mRS score $> 2$  and the death). Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the independent risk factors for prognosis after thrombolysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of NLR level after thrombolysis for the prognosis of patients with AIS. **Results** The multivariate Logistic regression analysis showed that NIHSS score before thrombolytic therapy and NLR after thrombolytic therapy were both independent risk factors for poor prognosis. After thrombolytic therapy, the diagnostic threshold value of NLR for poor prognosis of AIS patients was 0.769, the sensitivity was 80.00% and the specificity was 73.80%. **Conclusion** The level of NLR within 24 h after thrombolytic therapy is a good index to predict the prognosis of patients with AIS thrombolytic therapy.

**Key words:** acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; recombinant tissue plasminogen activator; prognosis

急性缺血性脑卒中(AIS)是临床常见的脑血管疾病,具有高致残率、高病死率等特点,严重威

胁人类的生命健康。阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓是目前治疗 AIS 最有效的措施之一,可通过促进血管再通发挥神经保护作用。研究<sup>[1]</sup>发现,rt-PA 治疗后部分 AIS 患者预后不良,这与卒中后免疫炎症反应密切相关。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一种稳定可靠的炎症标志物,可综合反映免疫炎症状态,与 AIS 的发生、严重程度及预后存在紧密关联<sup>[2]</sup>。既往研究<sup>[3-4]</sup>多聚焦于 AIS 患者溶栓前 NLR 对预后的评估价值,对于溶栓治疗后 NLR 如何改变及其是否可用于评估溶栓后 AIS 患者预后则很少提及。本研究探讨了 AIS 患者溶栓后 NLR 水平变化及其与预后的相关性,以期对溶栓治疗后的 AIS 患者提供一种经济、可靠的预后评估指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月—2019 年 12 月在本院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 77 例 AIS 患者作为研究对象,其中男 50 例,女 27 例。根据接受治疗 90 d 后改良 Rankin 量表(mRS)神经功能评分<sup>[5]</sup>以及死亡情况将患者分为预后良好组(mRS 评分 $\leq 2$ 分)和预后不良组(mRS 评分 $> 2$ 分及死亡)。预后良好组共 42 例患者,男 29 例,女 13 例;预后不良组共 35 例患者,男 21 例,女 14 例,其中死亡 5 例。纳入标准:①符合《中国脑缺血卒中诊疗指南 2014》中的 AIS 诊断标准者;②年龄 $\geq 18$  岁者;③符合静脉溶栓指征者;④首次发病或既往有缺血性脑卒中病史但本次发病前无后遗症者。排除标准:①合并肿瘤、心功能不全、肾功能不全、明确感染等影响 NLR 结果的疾病患者;②既往有神经功能损伤等影响 mRS 评分者。所有患者入院后完善头颅 CT 检查,使用 NIHSS 评价卒中严重程度,并完善溶栓前必要的实验室检查如静脉血的血常规、凝血常规、溶栓前血糖等,以及溶栓后 24 h 内空腹静脉血的血常规、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、胆固醇。本研究经本院医学伦理委员会批准后实施。

### 1.2 治疗方法

本研究使用德国勃林格殷格翰生产的 rt-PA 干粉(20,50 mg)进行溶栓治疗,将 rt-PA 干粉按 0.9 mg/kg 剂量溶于灭菌注射用水,稀释至 0.2 mg/mL,将总量的 10% 在 1 min 内静脉推注,剩余剂量在 60 min 内微泵完成,最大使用剂量不

超过 90 mg。溶栓治疗后给予患者神经保护治疗,24 h 后复查头颅 CT,无颅内出血者则给予抗血小板聚集药物等治疗。

### 1.3 统计学分析

采用统计学软件 GraphPad Prism 5 和 SPSS 19.0 进行数据处理,计量资料首先以 K-S 检验评价正态性,符合正态分布者以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,不符合正态分布者以 $[M(P_0 \sim P_{100})]$ 表示,组间比较采用独立样本或配对样本 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验。以单变量分析中 $P < 0.10$  的变量为自变量,预后(预后良好和预后不良)为因变量,进行二元 Logistic 回归分析,评价溶栓后 NLR 水平与预后不良的独立相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线评价溶栓后 NLR 水平对 AIS 患者预后不良的敏感性和特异度。双侧 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 溶栓前后 NLR 水平比较

77 例 AIS 患者溶栓前 NLR 为 2.00(0.58 ~ 15.6),溶栓后 NLR 为 4.43(1.07 ~ 62.50)。本研究患者溶栓后 NLR 高于溶栓前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 不同预后患者的一般资料比较

单变量分析结果显示,预后不良组的年龄、心房颤动患病率、溶栓前 NIHSS 评分和溶栓后 NLR 均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示这些因素与 AIS 患者预后不良相关,见表 1。

### 2.3 预后不良的危险因素分析

以预后结局为因变量,将年龄、溶栓前 NIHSS 评分、心房颤动、糖尿病、吸烟及溶栓后 NLR 纳入多因素 Logistic 回归分析,经逐步向前回归分析显示,溶栓前 NIHSS 评分高、溶栓后 NLR 水平高是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.4 溶栓后 NLR 对预后不良的预测价值

以预后结局为状态变量,以 1-特异性为横坐标,敏感性为纵坐标,对溶栓后 NLR 绘制 ROC 曲线。结果显示,曲线下面积为 0.769,敏感性为 80.00%,特异性为 73.80%,见图 1。

## 3 讨论

炎症反应是卒中后免疫炎症过程中的核心环

表 1 2 组患者人口统计学指标和临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) [n(%)] [M(P<sub>0</sub> ~ P<sub>100</sub>)]

变量	预后良好组 (n=42)	预后不良组 (n=35)	t/Z/χ <sup>2</sup>	P	
年龄/岁	62.64 ± 11.63	70.49 ± 9.84	-3.157	0.002	
性别	男	29(69.05)	21(60.00)	0.485	0.486
	女	13(30.95)	14(40.00)		
血管危险因素	高血压	30(71.43)	29(82.86)	1.392	0.238
	糖尿病	13(30.95)	5(14.29)	2.961	0.085
	心房颤动	16(38.10)	22(62.86)	4.683	0.030
	吸烟	18(42.86)	8(22.86)	3.414	0.065
	饮酒	8(19.05)	6(17.14)	0.047	0.829
溶栓前 NIHSS 评分/分	5.00(1.00 ~ 21.00)	17.00(3.00 ~ 25.00)	-5.989	<0.001	
实验室检查	高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	1.14 ± 0.27	1.20 ± 0.31	-0.949	0.346
	低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.68 ± 0.84	2.63 ± 0.71	0.278	0.782
	甘油三酯/(mmol/L)	1.71 ± 1.28	1.36 ± 0.69	1.515	0.135
	胆固醇/(mmol/L)	4.45 ± 1.11	4.42 ± 0.74	0.132	0.895
	溶栓前血糖/(mmol/L)	7.82 ± 3.15	6.99 ± 2.06	1.323	0.190
NLR	溶栓前	2.00(0.58 ~ 15.60)	2.00(1.06 ~ 10.86)	-0.435	0.664
	溶栓后	3.18(1.31 ~ 15.75)	5.92(1.07 ~ 62.50)	-4.041	<0.001
卒中分布	前循环	29(69.05)	26(74.29)	0.257	0.612
	后循环	13(30.95)	9(25.71)		
基线血压	收缩压/mmHg	152.01 ± 1.86	154.70 ± 26.30	-0.523	0.602
	舒张压/mmHg	88.70 ± 14.32	90.23 ± 13.52	-0.473	0.637

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。

表 2 溶栓 90 d 预后不良危险因素的多因素分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
年龄	0.022	0.037	0.369	0.544	1.022	0.952 ~ 1.098
溶栓前 NIHSS 评分	0.399	0.101	15.631	<0.001	1.491	1.233 ~ 1.817
心房颤动	1.068	0.969	1.214	0.270	2.910	0.435 ~ 19.447
糖尿病	1.777	1.246	2.034	0.154	5.913	0.514 ~ 68.004
吸烟	0.126	0.948	0.018	0.894	1.134	0.177 ~ 7.276
溶栓后 NLR	0.407	0.147	7.694	0.006	1.503	1.127 ~ 2.004

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。

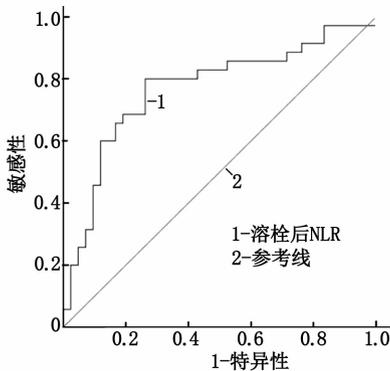


图 1 溶栓后 NLR 的 ROC 曲线

节,对缺血性脑卒中的发生发展及预后具有极为重要的影响<sup>[6]</sup>。脑卒中发病后 2 h, 粒细胞开始激活,并在 2 ~ 4 d 到达高峰,之后逐渐下降。在此过程中,活化的中性粒细胞可破坏血脑屏障,扩大脑梗死面积,升高出血风险,影响患者预后<sup>[7]</sup>。淋巴细胞可分泌抗炎因子,减轻脑卒中缺血部位

的损伤<sup>[8]</sup>。NLR 包含了 2 种白细胞亚型的信息,是一种稳定而可靠的炎症标志物,已多次被证实与脑卒中关系密切。TOKGOZ S 等<sup>[9-10]</sup>研究发现, AIS 患者 NLR 水平与 NIHSS 评分、格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、脑梗死面积呈正相关,可作为 AIS 患者短期预后的预测指标。XUE J 等<sup>[11]</sup>研究表明, NLR 水平与 AIS 患者入院后病情严重程度、主要功能缺损情况及缺血性脑卒中复发关系密切。

本研究以预后结局为因变量,对 2 组接受静脉溶栓治疗的 AIS 患者的一般资料和实验室检查指标进行对比筛查,发现 2 组患者溶栓前(发病 4.5 h 内)NLR 差异无统计学意义(P>0.05),溶栓后 24 h 内 2 组患者 NLR 均较溶栓前升高,且预后不良组相较于预后良好组升高更显著(P<0.05)。动物研究<sup>[12]</sup>结果表明,溶栓后缺血部位中性粒细胞减少,可减轻血脑屏障破坏,降低脑出

血转化速率。本研究还发现, 2 组患者的年龄、溶栓前 NIHSS 评分及心房颤动患病率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此提示, 年龄、心房颤动患病率、溶栓前 NIHSS 评分和溶栓后 NLR 水平这 4 项因素可能与溶栓治疗 AIS 患者的预后密切相关。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 溶栓后 NLR 水平高与溶栓前 NIHSS 评分高为患者预后不良的独立危险因素。溶栓后 NLR 的 ROC 曲线分析结果显示, 曲线下面积为 0.769, 且具有较高的敏感性和特异性, 故溶栓后 NLR 可作为预测静脉溶栓 AIS 患者预后的良好预测指标。溶栓前 NIHSS 评分同样可作为评估 AIS 患者病情严重程度的指标, 对脑梗死预后有良好的预测价值, 这与 KIM D H 等<sup>[13]</sup> 及 ROSSO C 等<sup>[14]</sup> 研究结论相符。

综上所述, 溶栓后 24 h 内 NLR 水平的敏感性和特异性较佳, 可作为预测溶栓后 AIS 患者预后的血清学指标, 具有重要的临床应用价值。但本研究为单中心研究, 且因纳入患者人种、样本量等因素的差异, 某些结果与国外相关研究<sup>[3]</sup> 结论存在差异, 后续还需加大样本量开展多中心研究进一步论证。

#### 参考文献

- [1] GORI A M, GIUSTI B, PICCARDI B, *et al.* Inflammatory and metalloproteinases profiles predict three-month poor outcomes in ischemic stroke treated with thrombolysis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(9): 3253–3261.
- [2] BALTA S, CELIK T, MIKHAILIDIS D P, *et al.* The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5): 405–411.
- [3] MAESTRINI I, STRBIAN D, GAUTIER S, *et al.* Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes [J]. *Neurology*, 2015, 85(16):

1408–1416.

- [4] 王莹莹, 张健芳, 蒋亚斌, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死溶栓患者预后的预测 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2018, 39(1): 35–40.
- [5] KWON C S, AL-AWAR O, RICHARDS O, *et al.* Predicting prognosis of patients with chronic subdural hematoma: a new scoring system [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: e707–e714.
- [6] BENUSA S D, GEORGE N M, SWORD B A, *et al.* Acute neuroinflammation induces AIS structural plasticity in a NOX2-dependent manner [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 116.
- [7] GARCIA-BONILLA L, MOORE J M, RACCHUMI G, *et al.* Inducible nitric oxide synthase in neutrophils and endothelium contributes to ischemic brain injury in mice [J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2531–2537.
- [8] HAEUSLER K G, SCHMIDT W U, FOEHRING F, *et al.* Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 155(3): 372–377.
- [9] TOKGOZ S, KAYRAK M, AKPINAR Z, *et al.* Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 1169–1174.
- [10] TOKGOZ S, KESKIN S, KAYRAK M, *et al.* Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8): 2163–2168.
- [11] XUE J, HUANG W, CHEN X, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3): 650–657.
- [12] GAUTIER S, OUK T, PETRAULT O, *et al.* Neutrophils contribute to intracerebral haemorrhages after treatment with recombinant tissue plasminogen activator following cerebral ischaemia [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(4): 673–679.
- [13] KIM D H, LEE D S, NAH H W, *et al.* Clinical and radiological factors associated with unfavorable outcome after intravenous thrombolysis in patients with mild ischemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 30.
- [14] ROSSO C, BARONNET F, DIAZ B, *et al.* The silver effect of admission glucose level on excellent outcome in thrombolysed stroke patients [J]. *J Neuro*, 2018, 265(7): 1684–1689.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 49 面)

- [7] OGAWA R, NAKASHIMA I, TAKAHASHI T, *et al.* MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(2): e322.
- [8] SAADOUN S, WATERS P, OWENS G P, *et al.* Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 35.
- [9] TITULAER M J, HÖFTBERGER R, II ZUKA T, *et al.* Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 411–428.
- [10] ZHOU L, ZHANGBAO J Z, LI H Q, *et al.* Cerebral cortical encephalitis followed by recurrent CNS demyelination in a patient with concomitant anti-MOG and anti-NMDA receptor antibodies [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 18: 90–92.

- [11] 梁妍, 王静, 杨光. 儿童抗 MOG 抗体及抗 NMDAR 抗体双阳性中枢神经系统脱髓鞘 1 例报道并文献复习 [J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(2): 216–220.
- [12] MA X Y, YIN Q Q, ZENG Z L, *et al.* Thyroid function and autoimmune indications in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 25(2): 110–117.
- [13] TÜZÜN E, ERDAĞ, DURMUS H, *et al.* Autoantibodies to neuronal surface antigens in thyroid antibody-positive and -negative limbic encephalitis [J]. *Neurol India*, 2011, 59(1): 47–50.
- [14] CULLER G, BACHMAN E, VANHAERENTS S. Paraclinical serum markers as aids in the diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347: 577324.

(本文编辑: 周娟)