

C 反应蛋白联合中性粒细胞与淋巴细胞比值 预测缺血性脑卒中患者卒中后抑郁的价值

包颖石¹, 刘建红², 杜华平¹, 贾娟璐¹

(1. 江苏省苏州市第九人民医院 神经内科, 江苏 苏州, 215200; 2. 解放军总医院京申医疗区, 北京, 100820)

摘要: **目的** 探讨 C 反应蛋白(CRP)联合中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)预测缺血性脑卒中患者卒中后抑郁(PSD)的价值。**方法** 选取发病 72 h 内的急性缺血性脑卒中患者为研究对象,并收集患者临床资料。随访 3 个月,根据 PSD 发生情况分为非 PSD 组和 PSD 组,比较 2 组患者的一般资料。分析 NLR 与 PSD 的关系,探讨 NLR 联合 CRP 预测 PSD 的价值。PSD 组患者又依据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分分为轻度抑郁组和中重度抑郁组,比较 2 组炎症指标的差异。**结果** 与非 PSD 组相比,PSD 组女性患者比率、体质量指数(BMI)、糖尿病比率、NLR、CRP 水平、前循环梗死比率、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、住院时间、HAMD 评分均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻度抑郁组患者 NLR、CRP 依次为(2.69 ± 0.81)和(3.79 ± 1.22) mg/dL,均低于中重度抑郁组患者的(2.87 ± 0.84)和(4.44 ± 1.37) mg/dL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析结果显示,女性、NIHSS 评分、CRP、NLR 是 PSD 发生的独立危险因素。NLR 联合 CRP 预测 PSD 的曲线下面积(AUC)为 0.86,敏感度为 92.14%,特异度为 83.26%。**结论** NLR 联合 CRP 预测 PSD 的敏感性及其特异性较高,具有更高的预测价值。

关键词: 缺血性脑卒中; 卒中后抑郁; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白; 汉密尔顿抑郁量表

中图分类号: R 743.3; R 749.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)22-059-04 DOI: 10.7619/jcmp.20213865

Value of C-reactive protein combined with neutrophil to lymphocyte ratio in predicting post-stroke depression of patients with ischemic stroke

BAO Yingshi¹, LIU Jianhong², DU Huaping¹, JIA Xianjun¹

(1. Department of Neurology, Suzhou City Ninth People's Hospital of Jiangsu Province, Suzhou, Jiangsu, 215200;
2. Central Medical Branch of General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100820)

Abstract: Objective To investigate the value of C-reactive protein (CRP) combined with neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in predicting post-stroke depression (PSD) of patients with ischemic stroke. **Methods** Patients with acute ischemic stroke within 72 hours of onset were selected as research objects, and their clinical materials were collected. After 3 months of follow up, the patients were divided into non-PSD group and PSD group according to the occurrence of PSD, and the general materials of the two groups were compared. The relationship between NLR and PSD was analyzed, and the value of NLR combined with CRP in predicting PSD was discussed. PSD patients were further divided into mild depression group and moderate to severe depression group according to score of the Hamilton Depression Scale (HAMD), and the differences of inflammatory indexes were compared between the two groups. **Results** Compared with non-PSD group, the ratio of female patients, body mass index (BMI), ratio of diabetes patients, NLR, CRP level, the ratio of anterior circulation infarction, the score of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on hospital admission, hospitalization time and HAMD score in the PSD group were significantly higher ($P < 0.05$). NLR and CRP in the mild depression group were (2.69 ± 0.81) and (3.79 ± 1.22) mg/dL respectively, which were significantly lower than (2.87 ± 0.84) and (4.44 ± 1.37) mg/dL in the moderate to severe depression

收稿日期: 2021-09-26

基金项目: 江苏省苏州市科技计划项目(SYSD2017042); 江苏省苏州市“科教兴卫”项目(KJXW2016065);
江苏省苏州市第九人民医院青年科研基金项目(YK202118)

通信作者: 贾娟璐, E-mail: 414652133@qq.com

group ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that female, NIHSS score, CRP level and NLR were independent risk factors for PSD. Area under the curve (AUC) of NLR combined with CRP in predicting PSD was 0.86, the sensitivity was 92.14%, and the specificity was 83.26%. **Conclusion** NLR combined with CRP has higher sensitivity and specificity in predicting PSD, which means it has a higher prediction value.

Key words: ischemic stroke; post-stroke depression; neutrophils to lymphocytes ratio; C-reactive protein; Hamilton Depression Scale

卒中后抑郁(PSD)是缺血性脑卒中后常见的精神并发症之一,主要表现为睡眠障碍、反应迟钝、情绪低落、言语减少等^[1]。除了对患者的生活质量会产生影响外,PSD还可影响患者神经功能的康复,增高卒中复发及死亡风险^[2]。目前,PSD的发病机制及其影响因素尚无定论,而伴有相同神经功能缺损的卒中患者较其他患者发生抑郁的概率更高,提示PSD的发生可能涉及复杂的神经生物机制^[3]。研究^[4]显示,C反应蛋白(CRP)可作为预测PSD的因素之一,提示炎症反应参与PSD的发生发展。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是非特异性炎症指标之一,可作为预测卒中患者预后的重要指标。增高的NLR与多种精神疾病相关,也与老年女性患者抑郁的发生相关^[5]。本研究探讨NLR与PSD的关系,评价NLR联合CRP对PSD的预测价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月—2020年5月在苏州市第九人民医院就诊的患者为研究对象。纳入标准:①年龄18~80岁者;②发病至就诊时间在72h内者;③明确诊断为急性缺血性脑卒中者,符合中华医学会神经病学分会制订的诊断标准^[6];④经头颅影像学检查明确梗死部位者。排除标准:①明确存在精神类疾病者,如抑郁、焦虑、睡眠障碍等;②既往有癫痫、认知功能障碍、神经系统变性或退行性疾病者,并已影响认知功能;③发病前明确有急性炎症性疾病者;④合并血液系统或其他严重的心脏、肝肾功能障碍者,或使用可能影响血常规、生化检查结果的药物者;⑤不能配合完成量表评估者,或未能完成随访者。纳入研究的患者均要完成3个月的随访。本研究经苏州市第九人民医院伦理委员会批准,所有纳入研究的患者及家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料:收集患者的人口统计学资料[年龄、性别、受教育程度、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、既往病史及药物使用史]、实验室指标(血常规、生化检查、CRP等)、梗死部位、神经精神功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易智能状态检查量表(MMSE)评分]。实验室指标均于就诊24h内完成测定,计算外周血NLR。

1.2.2 抑郁状态及认知功能评定:由具有资质的精神科医师负责抑郁的诊断,需参照美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-V)诊断标准和《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[7]的相关标准。根据汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD)评估抑郁的严重程度,总分<8分为正常,8~16分为轻度抑郁,>16分为中重度抑郁。所有患者进行MMSE评估。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,不服从正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)[$M(IQR)$]表示,比较采用秩和检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,比较采用卡方检验。多因素分析采用二元Logistic回归分析法。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估NLR、CRP以及NLR联合CRP预测PSD发生风险的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSD组与非PSD组患者一般资料比较

本研究共纳入急性脑梗死患者200例,其中男111例(55.50%),年龄33~80岁,平均(65.10±8.69)岁,有47例(23.50%)患者在3个月的随访中诊断为PSD。以是否发生PSD将患者分为PSD组与非PSD组,对2组一般资料进行单因素分析。结果显示,与非PSD组相比,PSD

组女性患者比率、BMI、糖尿病比率、NLR、CRP 水平、前循环梗死比率、入院 NIHSS 评分、住院时

间、HAMD 评分均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 非 PSD 组与 PSD 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$][$M(IQR)$]

项目	非 PSD 组($n=153$)	PSD 组($n=47$)	$t/\chi^2/\text{Mann-Whitney } U$	P
年龄/岁	65.26 ± 9.31	64.49 ± 12.42	0.475	0.636
性别				
男	92(60.13)	19(40.43)	5.653	0.017
女	61(39.87)	28(59.57)		
文化程度				
文盲	24(15.69)	4(8.51)	0.284	0.672
小学及初中	95(62.09)	33(70.21)		
高中及以上	34(22.22)	10(21.28)		
住院时间/d	8.41 ± 3.68	11.52 ± 5.79	4.342	<0.001
吸烟史	47(30.72)	17(36.17)	0.491	0.483
饮酒史	50(32.68)	16(34.04)	0.030	0.862
体质指数/(kg/m^2)	23.70 ± 1.82	25.09 ± 2.27	4.355	<0.001
高血压病	99(64.70)	28(59.57)	0.408	0.523
糖尿病	50(32.67)	24(51.06)	5.213	0.022
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.17 ± 0.28	1.12 ± 0.43	0.934	0.352
低密度脂蛋白/(mmol/L)	3.04 ± 0.45	3.11 ± 0.98	0.682	0.496
甘油三酯/(mmol/L)	1.43 ± 0.67	1.56 ± 0.94	1.035	0.302
NLR	2.43 ± 0.37	2.82 ± 0.79	4.742	<0.001
CRP/(mg/dL)	3.47 ± 0.87	4.01 ± 1.77	2.621	0.009
梗死部位				
前循环	87(56.86)	38(80.85)	8.828	0.003
后循环	66(43.14)	9(19.15)		
左侧大脑半球梗死	83(54.25)	21(44.68)	1.319	0.251
入院 NIHSS 评分/分	3.00(1.00,10.00)	5.00(1.00,13.00)	3.224	0.013
MMSE 评分/分	27.13 ± 5.31	25.68 ± 7.43	1.434	0.153
HAMD 评分/分	5.50 ± 1.39	15.48 ± 4.92	22.531	<0.001

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

MMSE: 简易智能状态检查量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表。

2.2 NLR、CRP 与 PSD 严重程度的关系

根据 HAMD 评分将 PSD 组分为轻度抑郁组($n=29$)和中重度抑郁组($n=18$)。轻度抑郁组中男 12 例(41.38%),平均年龄(64.13 ± 14.58)岁;中重度抑郁组中男 7 例(38.89%),平均年龄(65.72 ± 16.20)岁。2 组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。轻度抑郁组患者 NLR、CRP 依次为(2.69 ± 0.81)和(3.79 ± 1.22) mg/dL ,均低于中重度抑郁组患者的(2.87 ± 0.84)和(4.44 ± 1.37) mg/dL ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 PSD 影响因素的多元 Logistic 回归分析

将单因素分析中 $P < 0.3$ 的变量作为自变量,以是否发生 PSD 为因变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,女性、NIHSS 评分、CRP、NLR 是 PSD 发生的独立危险因素,见表 2。

2.4 NLR、CRP 以及 NLR 联合 CRP 预测 PSD 的价值

NLR 单独预测 PSD 的曲线下面积(AUC)为 0.72,截断值为 2.61,敏感度为 68.33%,特异

表 2 PSD 影响因素的多元 Logistic 回归分析

项目	β	P	OR	95% CI
性别(女)	0.433	0.022	1.500	1.104 ~ 3.426
NIHSS 评分	0.114	0.037	1.121	1.005 ~ 1.579
CRP	0.103	0.025	1.107	1.012 ~ 1.425
NLR	1.071	0.033	2.045	1.527 ~ 5.773

NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; CRP: C 反应蛋白;

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表。

度为 74.08%; CRP 单独预测 PSD 的 AUC 为 0.71,截断值为 3.80 mg/dL ,敏感度为 66.67%,特异度为 76.93%; NLR 联合 CRP 预测 PSD 的 AUC 为 0.86,敏感度为 92.14%,特异度为 83.26%。见图 1。

3 讨论

PSD 作为脑卒中后常见的神经精神并发症之一,其发病机制尚未明确。研究^[8]表明促炎与抗炎因子的失调参与了 PSD 的发生发展。急性缺血性卒中发生后数小时至数天内即可出现中性粒细胞和巨噬细胞的募集,伴有肿瘤坏死因子、白细

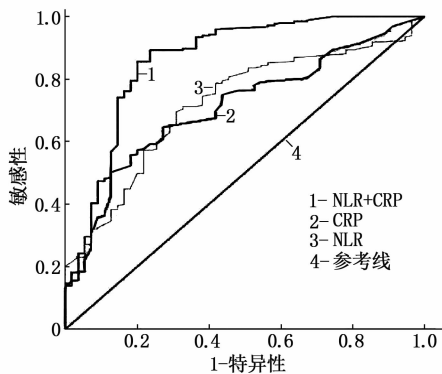


图 1 NLR、CRP 以及 NLR 联合 CRP 预测 PSD 的 ROC 曲线

胞素-1 β 等炎症因子水平的升高,并在卒中恢复期维持在较高的水平,而慢性炎症反应可导致抑郁相关的情感变化^[9]。抑郁患者多存在下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴过度激活,炎症因子可直接促进 HPA 轴的活化,并可通过升高机体皮质醇水平激活 HPA 轴,进而诱发 PSD^[10]。研究^[11]显示, PSD 患者使用抗抑郁药物可降低血清中肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子水平。上述研究结果提示炎症反应参与 PSD 的发生与发展。然而, PSD 与炎症反应的关系尚存争议。有研究^[1]显示 PSD 患者抗抑郁治疗后抑郁症状明显改善,但炎症因子水平无明显变化。早期炎症反应可避免神经元凋亡,减轻神经功能缺损,进而减少 PSD 的发生;但是,过度的炎症反应是神经功能不良预后的影响因素之一,可促进 PSD 的发生^[12]。

CRP 是临床上常用的反映炎症的指标,在疾病早期即可迅速产生。研究^[13]显示 PSD 患者 CRP 水平较非 PSD 患者明显升高,且与抑郁严重程度呈正相关。NLR 作为一种炎症标志物,与 CRP 水平呈正相关^[14]。吕苏等^[15]纳入 147 例急性脑梗死经溶栓治疗的患者,发现 NLR 水平与卒中的严重程度相关,与溶栓后神经功能不良预后相关,并认为在缺血的脑组织中,中性粒细胞迅速升高,导致相关炎症介质的释放,加重了脑组织损伤。研究^[16]认为脑组织缺血缺氧可激活中性粒细胞,激活的中性粒细胞表达诱导的一氧化氮合酶,在脑组织中产生一氧化氮,而一氧化氮可促进神经元细胞的凋亡,并与梗死体积有关。有研究^[17]探讨 NLR 与 PSD 的关系,结果发现高水平的 NLR 与 PSD 的发生显著相关,可以作为预测 PSD 发生的有效指标。

本研究单因素分析结果表明,性别、住院时间、BMI、血糖、NLR、CRP 水平、NIHSS 评分以及梗死部位是 PSD 发生的影响因素。多因素 Logistic 回归

分析表明,性别、NIHSS 评分、CRP 和 NLR 是 PSD 发生的独立影响因素。NLR 联合 CRP 预测 PSD 的敏感性及特异性较高,具有更好的预测价值。CRP 和 NLR 是临床常用指标,可简便、有效地预测 PSD 的发生风险,为临床早发现、早治疗 PSD 提供依据。本研究也存在一定的不足,单中心研究的设计、未纳入部分严重卒中或合并其他严重疾病的患者、研究结果存在偏倚、未对 NLR 及 CRP 进行动态监测等问题客观存在,需要在后续的研究中加以完善。

参考文献

[1] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131 - 144.

[2] CAI W, MUELLER C, LI Y J, *et al*. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102 - 109.

[3] 马志明, 王毅韬, 陈健, 等. 脑卒中后抑郁的致病机制、诊断及治疗研究进展[J]. *武警后勤学院学报: 医学版*, 2021, 30(1): 69 - 74.

[4] CHEN Y, PU J C, LIU Y Y, *et al*. Pro-inflammatory cytokines are associated with the development of post-stroke depression in the acute stage of stroke: a meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2020, 27(8): 620 - 629.

[5] LIANG M, DU B Y, ZHANG H L, *et al*. NLR is associated with geriatric depression in Chinese women: a community-based cross-sectional study in Eastern China[J]. *Front Psychol*, 2019, 10: 2941.

[6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(3): 168 - 171.

[7] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(8): 685 - 693.

[8] 易晓仪, 朱向阳, 周永, 等. 卒中后抑郁的炎症机制[J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(8): 635 - 640.

[9] MEHAFFEY E, MAJID D S A. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(4): F1005 - F1008.

[10] MEDEIROS G C, ROY D, KONTOS N, *et al*. Post-stroke depression: A 2020 updated review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70 - 80.

[11] SAGARWALA R, NASRALLAH H A. Changes in inflammatory biomarkers before and after SSRI therapy in PTSD: a review[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2019, 31(4): 292 - 297.

[12] LIEGEY J S, SAGNIER S, DEBRUXELLES S, *et al*. Influence of inflammatory status in the acute phase of stroke on post-stroke depression[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(8): 941 - 946.

[13] KOWALSKA K, PASINSKA P, KLIMIEC-MOSKAL E, *et al*. C-reactive protein and post-stroke depressive symptoms[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1431.

[14] 奚志, 杨霄鹏. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和平均血小板体积对急性脑梗死早期神经功能恶化的预测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(7): 42 - 46.

[15] 吕苏, 高伟波, 朱继红. 中性粒细胞和淋巴细胞比率与溶栓后急性脑梗死预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(7): 976 - 980.

[16] NAKAMURA K, SHICHITA T. Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischaemic stroke[J]. *J Biochem*, 2019, 165(6): 459 - 464.

[17] 李亚强, 张梅. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与卒中后抑郁研究[J]. *安徽理工大学学报: 自然科学版*, 2020, 40(2): 80 - 86.

(本文编辑: 梁琥)