神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000782

颅内动脉瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值和 Hunt-Hess分级的相关性分析

杜　君，王永红，李永强

（重庆医科大学附属第一医院神经内科、重庆市神经病学重点实验室，重庆　400016）

【摘　要】**目的**：检测颅内动脉瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio，NLR）水平，探索其联合 Hunt-Hess 分级对颅内动脉瘤患者临床状态的评估价值。**方法**：选取颅内动脉瘤患者 220 例，其中破裂颅内动脉瘤（ruptured intracranial aneurysm，RIA）组 127 例、未破裂颅内动脉瘤（unruptured intracranial aneurysm，UIA）组 93 例，应用静脉血中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值的比值表示 NLR，Hunt-Hess 分级初步评估病情严重程度。测定不同 Hunt-Hess 分级 NLR 水平，对 NLR 与 Hunt-Hess 分级的关系采用 Spearman's rho 相关分析。**结果**：RIA 组 NLR 与 UIA 组相比明显增高（P=0.000）；Hunt-Hess Ⅰ～Ⅴ级组 NLR 均较 0 级组明显增高（P<0.05），Ⅲ～Ⅴ级组 NLR 均较Ⅰ～Ⅱ级组明显增高（P<0.05）；而Ⅰ和Ⅱ级以及Ⅲ和Ⅳ级组间 NLR 相比差异均无统计学意义（P>0.05）；NLR 与 Hunt-Hess 分级呈正相关（r=0.768，P=0.000）。**结论**：外周血 NLR 可能与颅内动脉瘤破裂相关，Hunt-Hess 分级联合 NLR 可能能更准确地综合评估颅内动脉瘤患者病情严重程度及预后。

【关键词】颅内动脉瘤；白细胞；中性粒细胞与淋巴细胞比值；Hunt-Hess 分级

【中图分类号】R743　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-07-12

Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and Hunt-Hess grade of patients with intracranial aneurysm

Du Jun, Wang Yonghong, Li Yongqiang

(*Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Neurology*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the peripheral blood of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) levels in patients with intracranial aneurysm (IA) and to assess the risk of IA with the combination of Hunt-Hess grade and NLR. ***Methods***: Totally 220 patients in our hospital from January 2014 to May 2015 were selected in the study and were divided into two groups: 127 in ruptured intracranial aneurysm (RIA) group and 93 in unruptured intracranial aneurysm (UIA) group according to rupture. White blood cell (WBC) and its subtypes were obtained from venous blood. NLR was computed by taking the absolute neutrophil count and NLR was divided by the absolute lymphocyte count. The severity of IA was preliminarily evaluated using the Hunt-Hess grade. NLR in the six grades were measured. Correlation between NLR and Hunt-Hess grade was analyzed by Spearman's rho correlation analysis. ***Results***: Clinical characteristics were comparable between the two groups (P>0.05). Compared with those of the UIA group, both WBC and NLR in the RIA were significantly higher (P=0.000, P=0.000). Compared with those in Hunt-Hess 0 grade, NLR in Ⅰ-Ⅴ were increased and NLR in Hunt-Hess Ⅲ-Ⅴ grades were higher than those in Ⅰ-Ⅱ grades, respectively (P<0.05). NLR was positively correlated with Hunt-Hess grade (r=0.768, P=0.000). ***Conclusion***: NLR might be associated with the rupture risk of IA; combination of Hunt-Hess grade and NLR might assess the severity of IA and predict its prognosis accurately.

【Key words】intracranial aneurysm; white blood cell; neutrophil to lymphocyte ratio; Hunt-Hess grade

作者介绍：杜　君，Email：peaceinme@163.com。

研究方向：脑血管疾病。

通信作者：王永红，Email：wyh0232983@163.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151013.2304.004.html

（2015-10-13）

颅内动脉瘤(intracranial aneurysm,IA)为颅内动脉的瘤样突起,IA 破裂是蛛网膜下腔出血的最常见病因。目前认为炎症反应参与 IA 的形成、破裂。白细胞(white blood cell,WBC)及分类作为炎症反应的简易、敏感指标,有研究发现白细胞总数可评估 RIA 病情及预后[1],然而少有研究结合中性粒细胞与淋巴细胞评估 IA。本文通过检测 IA 患者外周静脉血的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞水平,拟探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)与 Hunt-Hess 分级的相关性以及联合二者对 IA 临床状态的评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2015 年 5 月在我院住院并经头颅 CT 血管造影或数字减影血管成像明确诊断为 IA 的 18 岁以上首诊患者共 220 例,依据动脉瘤破裂与否分为两组:RIA 组及 UIA 组,其中 RIA 患者 127 例,均为首次发病 72 h 内患者;UIA 组共 93 例。排除标准:颅内动脉瘤家族史、假性动脉瘤、颅内血管畸形、动静脉瘘、烟雾病、短暂性脑缺血发作、脑梗死、脑出血、冠心病、心肌炎、心力衰竭、心律失常、多囊肾、甲亢、甲减、血液系统疾病、免疫系统疾病、严重肝肾功异常、急慢性感染性疾病、近六月有手术史、长期服用激素类药物、妊娠等。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 所有患者入院后立即采集年龄、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒等病史,并进行 Hunt-Hess 分级初步评估病情。

1.2.2 白细胞总数及分类计数的测定 RIA 患者入院后即抽肘静脉血,UIA 患者次晨抽空腹血,均采血 3 ml,1 h 内查血常规。采用美国 BD 公司 EDTA-K2 真空抗凝管抗凝,日本东亚公司 SysmexXE-2100 全自动血细胞计数仪,均为原装进口配套试剂并严格按说明书操作。NLR 计算公式为中性粒细胞绝对值($\times10^9$ 个/L)/淋巴细胞绝对值($\times10^9$ 个/L)。

1.3 统计方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料经Shapiro-Wilk 检验符合正态分布者以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较用 t 检验;否则以中位数和四分位数表示,用Kruskal-Wallis 检验进行多组间比较,用 Mann-Whitney U 检验进行两两比较;计数资料采用卡方检验;相关性分析采用 Spearman's rho 相关分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 基本资料

2 组间性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒等相关危险因素均无统计学差异(P>0.05)。RIA 组 Hunt-Hess 分级较 UIA 组明显升高,差异有统计学意义(P=0.000)(表 1)。

表 1 RIA 组及 UIA 组临床资料比较

Tab.1 Comparison on clinical information between RIA and UIA

项目	UIA	RIA	统计量值	P 值
例数(n)	93	127		
年龄($\bar{x}\pm s$)	54.04 ± 12.53	54.72 ± 10.69	-0.429	0.668
女性(n,%)	56(60.22)	90(70.87)	2.728	0.099
高血压(n,%)	36(38.71)	60(47.24)	1.590	0.207
糖尿病(n,%)	8(8.60)	8(6.30)	0.422	0.516
吸烟(n,%)	28(30.11)	30(23.62)	1.163	0.281
饮酒(n,%)	24(25.81)	25(19.69)	1.162	0.281
Hunt-Hess 分级				
0 级(n,%)	93(100.00%)		-13.302	0.000
Ⅰ~Ⅴ级(n,%)		127(100.00%)		

2.2 2 组白细胞总数及分类比较

与 UIA 组相比,RIA 组 WBC、中性粒细胞绝对值升高(P=0.000),而淋巴细胞绝对值明显降低(P=0.000)。RIA 组 NLR 较 UIA 组明显升高(P=0.000)(表 2)。

2.3 WBC 水平与 Hunt-Hess 分级、NLR 的相关性分析

WBC 与 Hunt-Hess 分级呈明显正相关,WBC 随 Hunt-Hess分级的升高而出现递增趋势(r=0.787,P=0.000)。NLR 与 WBC 呈正相关,NLR 随 WBC 增高出现递增趋势(r=0.799,P=0.000)。

表 2 RIA 组与 UIA 组白细胞总数及分类结果的比较[$M(Q_1,Q_3)$]

Tab.2 Comparison on white blood count of RIA and UIA[$M(Q_1,Q_3)$]

指标	UIA	RIA	统计量值	P 值
例数(n)	93	127		
WBC($\times10^9$ 个/L)	5.82(4.74,7.00)	11.95(8.78,16.24)	-10.957	0.000
NEUT(#)($\times10^9$ 个/L)	3.57(2.73,4.54)	10.48(7.24,14.47)	-11.608	0.000
LYMPH(#)($\times10^9$ 个/L)	1.68(1.36,2.06)	1.00(0.75,1.36)	-7.774	0.000
NLR	2.03(1.57,2.70)	11.39(7.30,16.04)	-11.608	0.000

注:WBC:白细胞总数;NEUT(#):中性粒细胞绝对值;LYMPH(#):淋巴细胞绝对值;NLR:中性粒细胞与淋巴细胞比值

2.4 中性粒细胞、淋巴细胞绝对值水平与 Hunt-Hess 分级的相关性分析

结果表明，中性粒细胞绝对值与 Hunt-Hess 分级存在显著正相关，中性粒细胞水平随 Hunt-Hess 分级的升高出现递增趋势（r=0.820，P=0.000）。淋巴细胞绝对值与 Hunt-Hess 分级呈负相关，淋巴细胞水平随 Hunt-Hess 分级的升高出现递减趋势（r=-0.490，P=0.000）（图 1）。

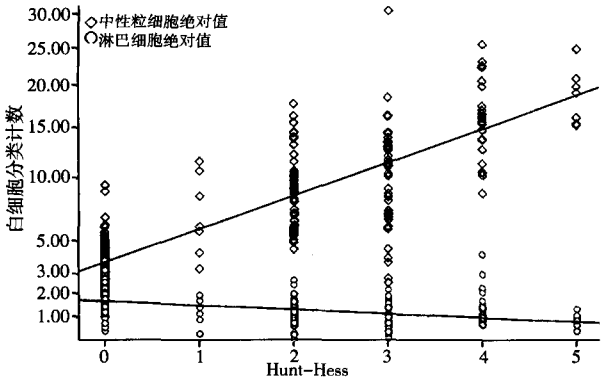


图 1 中性粒细胞、淋巴细胞绝对值与 Hunt-Hess 分级的相关性

Fig.1 Association of neutrophil and lymphocyte count with Hunt-Hess grade

2.5 不同 Hunt-Hess 分级患者 NLR 比较

结果显示不同 Hunt-Hess 分级间 NLR 相比，差异有统计学意义（χ^2=140.423，P=0.000）。与 0 级患者 NLR 相比，Ⅰ~Ⅴ级均明显增高，差异有统计学意义（P<0.05）；与Ⅰ级患者NLR相比，Ⅱ级差异无统计学意义（P=0.153），Ⅲ~Ⅴ级均明显增高（P<0.05）；与Ⅱ级组患者 NLR 相比，Ⅲ~Ⅴ级均明显增高（P<0.05）；与Ⅲ级患者 NLR 相比，Ⅳ级患者差异无统计学意义（P=0.995），Ⅴ级患者明显增高（P=0.023）；与Ⅳ级患者NLR相比，Ⅴ级患者明显增高，差异有统计学意义（P=0.003）（表3）。

2.6 NLR 与 Hunt-Hess 分级的相关性分析

NLR 与 Hunt-Hess 分级呈明显正相关，NLR 随 Hunt-Hess 分级的升高呈递增趋势（r=0.780，P=0.000）（图 2）。

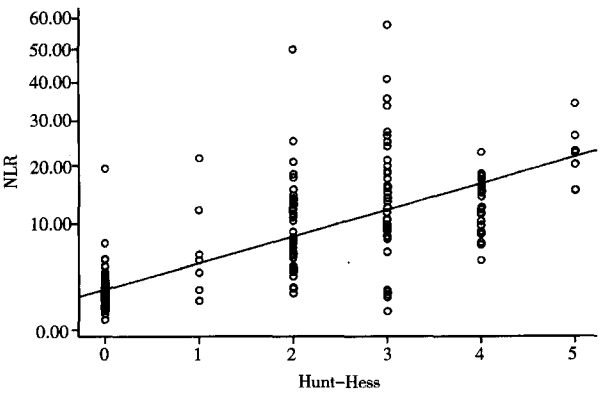


图 2 NLR 与 Hunt-Hess 分级的相关性

Fig.2 Correlation between NLR and Hunt-Hess grade

3 讨 论

IA 发病机制复杂，其中一个重要机制是免疫及炎症反应：中性粒细胞、淋巴细胞等白细胞浸润血管壁，促进炎性因子异常表达，破坏管壁各层结构形成 IA，炎症级联反应引起瘤壁进行性退化最终引起 IA 破裂出血致 RIA[2]。RIA 患者 WBC 明显高于正常人，且其脑血管痉挛、缺血性神经功能障碍发生风险随 WBC 水平增高而升高[1]。Hunt-Hess 分级是临床初步评估 IA 病情的常用简易工具，可独立预测 RIA 的预后[3]。0 级表示 UIA，Ⅰ~Ⅴ级表示RIA，级数越高则病情越重，预后越差。本研究结果表明 RIA 组 WBC 明显高于 UIA 组，且 WBC 与 Hunt-Hess 分级存在显著的正相关。因此 WBC 作为炎症诊疗和监测的传统指标，可反映 IA 患者病情轻重、协助判断预后。

NLR 反映中性粒细胞与淋巴细胞的平衡，是一项简单易得的炎性指标[4]。本研究发现 RIA 组WBC、中性粒细胞、NLR 均高于 UIA 组，但淋巴细胞明显

表 3 不同 Hunt-Hess 分级患者 NLR 的比较

Tab.3 Comparison on NLR in patients with different Hunt-Hess grades

Hunt-Hess分级	例数	NLR	与 0 级组相比的 P 值	与Ⅰ级组相比的 P 值	与Ⅱ级组相比的 P 值	与Ⅲ级组相比的 P 值	与Ⅳ级组相比的 P 值
0	93	2.03(1.57,2.70)					
Ⅰ	7	5.42(3.34,9.07)	0.003				
Ⅱ	47	7.86(5.25,13.00)	0.000	0.153			
Ⅲ	43	11.68(8.26,19.32)	0.000	0.040	0.010		
Ⅳ	23	12.52(9.35,16.12)	0.000	0.023	0.004	0.995	
Ⅴ	7	22.51(17.70,24.62)	0.000	0.006	0.000	0.023	0.003

低于 UIA 组。其原因可能是：炎症参与多种心脑血管疾病进展过程，急性血管事件时炎症反应更强，即 WBC 增多，其亚群增多释放更多的炎性因子促进炎性损伤加重病情；中性粒细胞凋亡减少故其数量增多[4]。淋巴细胞计数减少的具体机制尚未完全清楚，目前普遍认为可能为机体的一种内源性自我保护机制：应急状态刺激机体交感神经系统（sympathetic nervous system，SNS）释放过多儿茶酚胺类产物、下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）释放大量皮质激素，两者共同导致淋巴细胞凋亡增多，因此外周血淋巴细胞计数减少[5]，且淋巴细胞计数与脑卒中患者入院时病情呈明显负相关[6]。RIA 患者亦存在 SNS 和 HPA 过度兴奋[7-8]，推测 RIA 的淋巴细胞减少与 SNS 及 HPA 有关。最近的研究发现颅内动脉瘤破裂影响血细胞基因表达：中性粒细胞相关的基因转录水平上调，而与淋巴细胞有关的基因表达下调，从分子生物水平阐述了 RIA 中性粒细胞、淋巴细胞计数相反改变的可能机制，从而解释急性刺激时 NLR 升高原因[9]。

Gökhan 等[10]在 NLR 与短暂性脑缺血发作、脑梗死及脑出血的相关性研究中发现 NLR 与病情有明确的相关性，短暂性脑缺血发作组 NLR 明显低于脑梗死和脑出血患者，而死亡患者 NLR 显著高于存活者，说明 NLR 可作为一项评估脑血管疾病病情的可靠指标。Pera 等[9]还发现缺血性脑卒中、RIA 患者具有相同的基因表达，表明 NLR 也可能反映 RIA 病情。本研究发现 IA 患者 NLR 与 WBC 明显相关，提示 NLR 可能具有预测 IA 病情的作用。

UIA 的形成主要为慢性炎症反应，RIA 时机体处于急性炎性状态。本研究结果表明 RIA 组 NLR 较 UIA 组明显升高，Hunt-Hess Ⅰ～Ⅴ级组 NLR 均显著高于 0 级组，提示对于未破裂颅内动脉瘤患者，血常规发现 NLR 升高明显，排除其他引起 NLR 急性增高的疾病后需考虑为颅内动脉瘤破裂可能。Ⅲ～Ⅴ级组 NLR 均较Ⅰ～Ⅱ级组显著增高，而Ⅰ和Ⅱ级组间 NLR 以及Ⅲ和Ⅳ级组间 NLR 均无统计学差异，可能因为Ⅰ和Ⅱ级均属于轻症 RIA 者，机体炎症水平相当；同理Ⅲ级和Ⅳ级均为重症患者，机体炎症反应强度相差不大。NLR 与 Hunt-Hess 分级的相关性分析结果显示 NLR 随 Hunt-Hess 分级升高而升高，两者存在显著的相关性。因此外周血 NLR 可以较可靠地反映 IA 临床状态。

综上所述，NLR 在 RIA 患者中显著升高，并与 Hunt-Hess 分级呈正相关，提示 NLR 可能与颅内动脉瘤破裂相关，Hunt-Hess 分级联合外周血 NLR 可能能更准确地综合评估颅内动脉瘤患者病情严重程度及预后。

参 考 文 献

[1] Maiuri F, Gallicchio B, Donati P, et al. The blood leukocyte count and its prognostic significance in subarachnoid hemorrhage[J]. Journal of Neurosurgical Sciences, 1987, 31(2): 45-48.

[2] Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture[J]. Stroke, 2013, 44(12): 3613-3622.

[3] 杨 波，李熙东，魏琳琳. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后危险因素分析及临床意义[J]. 重庆医科大学学报，2013，38(6)：626-630.

[4] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. Bratislavske Lekarske Listy, 2001, 102(1): 5-14.

[5] Brait VH, Arumugam TV, Drummond GR, et al. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2012, 32(4): 598-611.

[6] Urra X, Cervera Á, Villamor N, et al. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke[J]. Neuroscience, 2009, 158(3): 1174-1183.

[7] Naredi S, Lambert G, Eden E, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2000, 31(4): 901-906.

[8] Zetterling M, Engström BE, Hallberg L, et al. Cortisol and adrenocorticotropic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage[J]. British Journal of Neurosurgery, 2011, 25(6): 684-692.

[9] Pera J, Korostynski M, Golda S, et al. Gene expression profiling of blood in ruptured intracranial aneurysms: in search of biomarkers[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2013, 33(7): 1025-1031.

[10] Gökhan S, Ozhasenekler A, Mansur DH, et al. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2013, 17(5): 653-657.

（责任编辑：关蕴良）