

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.005

# 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者临床结局的预测\*

张丽丽 胡 铭 邹慧敏 冯勋刚 郝延磊<sup>△</sup>  
(济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘要** 目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)患者的临床结局。方法 连续选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月在济宁医学院附属医院神经内/外科住院的 aSAH 患者 413 例。根据患者发病 3 个月后改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分情况,分为预后良好组(mRS 评分 0-2)和预后不良组(mRS 评分 3-6)。通过单因素及多因素分析影响预后独立因素。**结果** 两组患者性别、年龄、高血压病、糖尿病、冠心病史、吸烟史、饮酒、红细胞计数、血红蛋白、血小板、血钾、血糖、血尿素氮、血肌酐,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者入住 ICU、Hunt-Hess 分级 4-5 级者、改良 Fisher 分级 3-4 级者、白细胞计数、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、中性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、外周血 NLR、血钠、活化部分凝血活酶时间、肺炎、谷丙转氨酶,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析示,Hunt-Hess 分级 4-5 级者、入住 ICU、NLR 高是 aSAH 预后不良的独立危险因素。**结论** 外周血 NLR 对 aSAH 患者临床结局有一定预测价值,NLR 高可以作为 aSAH 预后不良的独立危险因素。

**关键词** 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;中性粒细胞与淋巴细胞比值;预后

中图分类号:R651.12 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2022)04-094-04

## Predictive value of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage

ZHANG Lili, HU Ming, ZOU Huimin, FENG Xungang, HAO Yanlei<sup>△</sup>  
(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** This retrospective study included all consecutive 413 aSAH patients admitted to the departments of neurology and neurosurgery in Affiliated Hospital of Jining Medical University over a 5-year period (2015-2019). Functional outcome was assessed 3 months after disease onset with the modified Rankin Scale (mRS) score and categorized into favorable (mRS score 0-2) and unfavorable (mRS score 3-6). Univariate and multivariate analyses were used to investigate factors independently associated with poor outcome. **Results** No statistically significant differences of sex ratio, age, hypertension, diabetes, coronary heart disease, smoking, drinking, red blood cell count, hemoglobin, blood platelet, serum potassium, blood glucose, blood urea nitrogen or serum creatinine was found between the two groups ( $P>0.05$ ); Intensive care unit (ICU) admission, patients with 4 to 5 Hunt-Hess grade, patients with 3 to 4 modified Fisher grade, white blood cell count, lymphocyte percentage, monocyte percentage, neutrophil percentage, lymphocyte count, neutrophil count, peripheral blood NLR, serum sodium,

\* [基金项目] 国家自然科学基金项目(81771360);济宁市重点研发计划(软科学项目)(2020JNZC039);济宁市重点研发计划项目(2020JKNS012)

<sup>△</sup>[通信作者] 郝延磊, E-mail: yanleihao301@live.com

activated partial thromboplastin time, pneumonia and alanine transaminase of the two groups were statistically significantly ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that patients with 4 to 5 Hunt-Hess grade, ICU admission and NLR were independent risk factors for poor prognosis of aSAH. **Conclusion** Peripheral blood NLR is one of risk factors of unfavorable functional outcome in patients with aSAH, and peripheral blood NLR has certain predictive value on unfavorable functional outcome in patients with aSAH.

**Keywords:** Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Prognosis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是一种复杂的、具有高死亡率和致残率的疾病<sup>[1]</sup>。越来越多的证据表明,脑卒中相关的免疫抑制和炎症反应影响缺血性卒中、脑出血、SAH 等疾病的预后<sup>[2]</sup>。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 是指绝对中性粒细胞计数除以绝对淋巴细胞计数,与颅内出血和脑梗死患者预后相关<sup>[3-4]</sup>,但目前 NLR 能否预测 aSAH 的预后,目前国内外鲜见文献报道。本研究回顾性分析了 413 例 aSAH 患者的临床资料,旨在分析外周血 NLR 对 aSAH 患者临床结局的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

连续选取 2015 年 1 月—2019 年 12 月济宁医学院附属医院神经内科和神经外科诊治的 aSAH 患者 413 例。纳入标准:1) 所有患者均行 CTA、MRA 或数字减影血管造影 (DSA) 确诊;2) 入院后 72h 内均明确诊断且为首次发病。排除标准:1) 年龄 < 18 周岁;2) 入院后 48h 内死亡者;3) 合并重要器官功能障碍者;4) 入组前 6 个月发生心脑血管疾病者;5) 入院前确诊有感染、炎症、恶性肿瘤,以及近 1 个月内接受过手术或免疫抑制剂治疗;6) 没有有效随访 3 个月的患者在进一步分析时排除。本研究经济宁医学院附属医院医学伦理委员会审核批准,所有患者或其家属签署知情同意书。患者出院 3 月后采用门诊或电话随访的方式由获得卒中结果评估认证的医生进行预后评估,根据改良 Rankin(modified Rankin Scale, mRS) 评定结果<sup>[5]</sup>,将患者分为预后良好组(0~2 分)和预后不良组(3~6 分)。

### 1.2 方法

回顾性分析所有患者的临床资料,记录患者一般资料,包括年龄、性别、高血压病史、糖尿病

史<sup>[6]</sup>、既往脑卒中史、mRS 评分、吸烟(连续吸烟  $\geq 1$  年且  $\geq 1$  支/d 者)、饮酒(持续饮酒时间  $\geq 1$  年且摄入量  $\geq 50$ g/d 者)情况,并评定 Hunt-Hess 分级;收集所有患者的影像学检查资料,记录动脉瘤位置、数目、改良 Fisher 分级,采用经颅多普勒超声或 DSA 评估由血管痉挛引起的新发梗死<sup>[7]</sup>,有无脑积水、脑血管痉挛及再出血情况;记录所有患者入院后血常规检查指标,采用法国 ABX 全自动血液分析仪检测患者中性粒细胞计数和淋巴细胞计数,并计算外周血 NLR,  $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ ;记录所有患者手术方式(手术夹闭或介入栓塞术)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件。定量数据均符合正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述,两组比较采用两个独立样本的  $t$  检验;定性数据采用百分比进行描述,两组比较采用  $\chi^2$  检验。aSAH 预后不良的影响因素分析采用多因素 logistic 回归分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 影响 aSAH 预后的单因素分析

两组患者入住 ICU、Hunt-Hess 分级 4-5 级者、改良 Fisher 分级 3-4 级者、白细胞计数、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、中性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、外周血 NLR、活化部分凝血活酶时间、肺炎、谷丙转氨酶,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 影响 aSAH 预后的多因素 logistic 回归分析

将临床资料比较中有统计学差异的指标作为自变量,将预后良好组、预后不良组作为因变量进行多因素 logistic 回归分析,结果显示, Hunt-Hess 分级 4-5 级者、入住 ICU、NLR 是 SAH 预后不良的独立危险因素。见表 2。

表 1 影响 aSAH 预后的单因素分析

一般资料	mRS 评分		$\chi^2$	P
	预后良好 (n=253)	预后不良 (n=160)		
性别(男/女)	84/169	59/101	0.584	0.445
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	58.46±10.61	57.81±11.18	0.599	0.549
高血压病史(n/%)	119/47.0	84/52.5	1.171	0.279
糖尿病史(n/%)	13/5.1	9/5.6	0.046	0.830
冠心病史(n/%)	29/11.5	21/13.1	0.255	0.614
吸烟史(n/%)	59/23.4	40/25.0	0.152	0.713
饮酒史(n/%)	205/81.0	139/86.9	2.408	0.121
Hunt-Hess 分级 4-5 级者(n/%)	10/4.0	36/22.5	34.067	<0.001
改良 Fisher 分级 3-4 级者(n/%)	47/18.6	76/47.5	39.208	<0.001
入住 ICU(n/%)	75/29.6	122/76.3	85.339	<0.001
白细胞计数( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	10.11±3.27	13.16±4.48	7.875	<0.001
红细胞计数( $\bar{x}\pm s, \times 10^{12}/L$ )	4.37±0.51	4.41±0.49	0.719	0.412
血红蛋白( $\bar{x}\pm s, g/L$ )	130.02±15.66	140.69±105.44	1.578	0.115
血小板( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	238.03±72.27	238.93±66.54	0.127	0.899
淋巴细胞百分比[( $\bar{x}\pm s$ )]%	13.96±7.89	9.05±6.07	6.708	<0.001
单核细胞百分比[( $\bar{x}\pm s$ )]%	4.91±2.33	4.09±2.12	3.598	<0.001
中性粒细胞百分比[( $\bar{x}\pm s$ )]%	79.66±11.79	86.08±9.62	5.768	<0.001
淋巴细胞计数( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	1.29±0.58	1.06±0.47	4.267	<0.001
中性粒细胞计数( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	8.76±6.10	12.04±5.86	16.970	<0.001
活化部分凝血活酶时间( $\bar{x}\pm s, S$ )	24.59±4.08	23.11±3.22	3.952	<0.001
血钾( $\bar{x}\pm s, mmol/L$ )	3.73±0.41	3.70±0.46	0.882	0.392
血钠( $\bar{x}\pm s, mmol/L$ )	138.85±4.26	140.1±5.03	2.643	0.009
血糖( $\bar{x}\pm s, mmol/L$ )	7.17±6.09	7.81±2.47	1.198	0.230
谷丙转氨酶( $\bar{x}\pm s, U/L$ )	23.64±11.54	29.51±19.44	3.781	<0.001
血肌酐( $\bar{x}\pm s, \mu mol/L$ )	53.10±24.28	54.27±15.55	0.521	0.596
肺炎(n/%)	84/40.4	75/52.1	7.740	0.030
NLR( $\bar{x}\pm s$ )	8.68±7.65	13.29±6.94	6.176	<0.001

表 2 影响 aSAH 预后的 logistic 多因素回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
Hunt-Hess 分级 4-5 级者	1.295	0.487	7.078	<0.001	3.652(1.406, 9.485)
ICU	1.671	0.276	36.721	<0.001	5.318(3.098, 9.131)
NLR	0.099	0.021	21.886	<0.001	1.105(1.060, 1.152)

注:自变量赋值,性别女=0,男=1;高血压病史,无=0,有=1;糖尿病病史,无=0,有=1;冠心病史,无=0,有=1;吸烟史,无=0,有=1;饮酒史,无=0,有=1; Hunt-Hess 分级 1-3 级=0, 4-5 级=1;改良 Fisher 分级 0-2 级=0, 3-4 级=1;无入住 ICU=0, 入住 ICU=1;肺炎,无=0,有=1

### 3 讨论

近年来,神经炎症已经成为神经系统疾病,尤其是脑血管病的一个新兴课题<sup>[8]</sup>。越来越多证据表明炎症是影响 aSAH 后脑损伤的关键因素。

NLR 整合白细胞的两种亚型,被认为是稳定有效的炎症标志物,可综合反映炎症状态<sup>[9]</sup>。临床研究证实,NLR 与动脉硬化和脑血管病(如脑梗死、脑出血、颅内动脉瘤等)的发生、严重程度及预后相关<sup>[10]</sup>。有研究发现缺血性卒中 NLR  $\geq 3.20$ , 院内死亡风险可增加 2.55 倍<sup>[11]</sup>。NLR  $\geq 4.58$  是脑出血患者 3 个月预后不良的最佳预测值<sup>[12]</sup>。但外周血 NLR 对 aSAH 预后影响的研究较少。

NLR 升高主要表现为中性粒细胞计数增高及淋巴细胞计数减少,从而导致免疫抑制和过度的神经炎症反应。中性粒细胞可释放出大量炎性介质参与全身炎症反应和病理性神经损伤,从而导致脑水肿、血脑屏障破坏和继发性脑损伤<sup>[13]</sup>。淋巴细胞是决定神经炎症的关键白细胞亚群<sup>[14]</sup>,在脑卒中发生后的外周免疫系统和神经炎症中发挥重要作用。目前基础研究证实中性粒细胞与淋巴细胞在颅内动脉瘤形成与破裂过程中至关重要,尤其是中性粒细胞产生的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和基质金属蛋白酶(MMP)-9,可促使细胞外基质重塑降解,内弹力膜破坏,最终导致动脉瘤形成与破裂。NLR 是中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,被认为是反映全身炎症反应的有效指标,高 NLR 值提示较重的全身炎症反应。炎症反应增强可使白细胞亚群增多、激活,释放更多促炎因子促使中性粒细胞招募增多和凋亡减少。研究认为,炎症反应不仅与 SAH 后继发性脑损伤有关,还是出血性脑损伤的重要机制<sup>[15]</sup>。脑卒中后感染,可引起体温升高,增加脑代谢,导致酸中毒和缺氧等<sup>[12]</sup>,影响患者预后。本文回顾性分析结果显示,较高的 NLR 与 3 个月后更高的 mRS 评分有关,反映预后不良,与既往研究结果一致<sup>[2]</sup>。因此,可将 NLR 用于评估 aSAH 预后的预测指标,在临床工作中积极查找并干预导致 NLR 增高的因素。

aSAH 诊断成立后,须对患者预后进行客观、科学和全面的评估,是制定个体化治疗措施的基础,也是改善患者预后的关键。NLR 是反映机体免疫反应的可靠的全身炎症综合指标和动态指标。而且能反映出疾病的超急性期炎症反应,并综合继发性脑损伤的可能性和卒中后并发症的易感性。

NLR 可从临床上最常用的血液常规检验中获取。与传统的评估 aSAH 预后的标志物相比,NLR

具有廉价、快捷、客观的优势,在各级医院均适合开展。因此,我们建议在 aSAH 诊疗过程中引入 NLR 这一指标,为简便、快捷评估 aSAH 的预后做一临床指导。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

**参考文献:**

[1] Germanson TP, Lanzino G, Kongable GL, et al. Risk classification after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol*, 1998, 49 ( 2 ) : 155-163. DOI: 10. 1016/s0090-3019(97)00337-6.

[2] Giede-Jeppe A, Reichl J, Sprugel MI, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor for unfavorable functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2019, 132 ( 2 ) : 400-407. DOI:10. 3171/2018. 9. JNS181975.

[3] Tao C, Hu X, Wang J, et al. Admission neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio predict 90-day outcome in intracerebral hemorrhage [ J ]. *Biomark Med*, 2017, 11(1) : 33-42. DOI:10. 2217/bmm-2016-0187.

[4] 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. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2016. 11. 010.

[5] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials[J]. *Stroke*, 2017, 48 ( 7 ) : 2007-2012. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 117. 017866.

[6] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [ J ]. *Diabet Med*, 1998, 15 ( 7 ) : 539-553. DOI: 10. 1002/( SICI) 1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3. 0. CO;2-S.

[7] Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group [ J ]. *Stroke*, 2010, 41( 10 ) : 2391-2395. DOI:10. 1161/STROKEAHA. 110. 589275.

[8] Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review [ J ]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 315. DOI: 10. 3389/fnins. 2014. 00315.

[9] Balta S, Demirkol S, Unlu M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions [ J ]. *Br J Cancer*, 2013, 109 ( 12 ) : 3125-3126. DOI:10. 1038/bjc. 2013. 598.

[10] Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, et al. The Relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio [ J ]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5) : 405-411. DOI:10. 1177/1076029615569568.

[11] Fang YN, Tong MS, Sung PH, et al. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke [ J ]. *Biomed J*, 2017, 40 ( 3 ) : 154-162. DOI:10. 1016/j. bj. 2017. 03. 002.

[12] Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage [ J ]. *Stroke*, 2016, 47 ( 6 ) : 1654-1657. DOI:10. 1161/STROKEAHA. 116. 013627.

[13] Wei P, You C, Jin H, et al. Correlation between serum IL-1beta levels and cerebral edema extent in a hypertensive intracerebral hemorrhage rat model [ J ]. *Neurol Res*, 2014, 36 ( 2 ) : 170-175. DOI: 10. 1179/1743132813Y. 0000000292.

[14] Liesz A, Hu X, Kleinschnitz C, et al. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies [ J ]. *Stroke*, 2015, 46 ( 5 ) : 1422-1430. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 114. 008608.

[15] Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, et al. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [ J ]. *Neurology*, 2015, 84(7) : 680-687. DOI:10. 1212/WNL. 00000000000001259.

(收稿日期 2021-03-09)  
(本文编辑:甘慧敏)