

中性粒细胞/淋巴细胞比值与脑梗死患者颅内 动脉粥样硬化及狭窄的关系

王莹 陈剑通 郭阳

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院神经内科(王莹、郭阳), 消化内科(陈剑通)

通信作者: 郭阳, Email: guoy@sj-hospital.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.011

【摘要】目的 研究中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与脑梗死患者颅内动脉粥样硬化及狭窄的关系。**方法** 选取2016年6月—2017年6月在中国医科大学附属盛京医院神经内科住院的急性缺血性卒中202例为脑梗死组,根据急性卒中治疗低分子肝素试验(TOAST)亚型分类标准将脑梗死组分为大动脉粥样硬化脑梗死组及非大动脉粥样硬化脑梗死组,选取同期无脑动脉硬化无脑梗死患者109例为对照组,并对大动脉粥样硬化脑梗死组中32例患者进行随访,在发病后1~6个月内于我院门诊复查NLR值,比较脑梗死急性期及恢复期NLR水平;依据头部MRA及颈部血管超声分为单纯颅内动脉粥样硬化狭窄组、单纯颅外动脉粥样硬化狭窄组、颅内动脉粥样硬化狭窄组和非狭窄组;分别比较组间一般临床特征,将 $P < 0.05$ 各变量纳入多元Logistic回归分析。根据动脉粥样硬化部位及程度将脑梗死组分为不同亚组,比较组间NLR水平。**结果** 脑梗死组NLR水平显著高于对照组($P < 0.05$),随访患者的脑梗死恢复期与急性期NLR水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);对颅内动脉粥样硬化狭窄进行多因素Logistic回归分析,在校正其他相关危险因素后,NLR与颅内动脉粥样硬化明显相关($OR=2.393$, $95\%CI=1.389 \sim 4.123$, $P < 0.05$);不同动脉粥样硬化狭窄部位及程度组间两两NLR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NLR水平与脑梗死相关,与脑梗死急性期时相无关;NLR与颅内动脉粥样硬化狭窄相关,可能成为颅内动脉粥样硬化狭窄的独立危险因素;NLR与颅内动脉粥样硬化狭窄程度及部位无明显相关性。

【关键词】 脑梗死; 动脉粥样硬化; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

- [14] 田璐,姜长青,马辛,等.运用德尔菲法制定北京居民心理健康评价指标[J].中国心理与健康杂志,2015,25(4):273-278. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.07.016.
Tian L, Jiang CQ, Ma X, et al. Application of Delphi in the Indicator System of Beijing Residents Mental Health[J]. China Journal of Health Psychology, 2015, 25(4): 273-278.
- [15] 郭琪.运用德尔菲法对中医乳癖诊疗指南制定的研究[D].北京:北京中医药大学,2010.
- [16] 曾光.现代流行病学方法与应用[M].北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社,1996.
- [17] 李俊勇,刘民,周丽.医学科研项目全程评价指标体系的建立[J].中华医学科研管理杂志,2005,18(1):34-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2005.01.011.
- [18] 王虹,杨兴华,尹娜,等.社区卫生服务模式效果效益评价指标体系拟订分析[J].中国全科医学,2003,6(3):220-222. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2003.03.018.
- [19] Tai S, Turkington D. The Evolution of Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Current Practice and Recent Developments[J]. Schizoph Bull, 2009, 35(5): 865-873. DOI: 10.1177/070674370505000503.
- [20] 李占江.重症精神疾病的认知行为治疗图解指南[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [21] Beck AT, Rector NA, Stolar N, et al. Schizophrenia Cognitive Theory, Research and Therapy[M]. New York: Guilford Press, 2009.
- [22] NICE. The Guidelines Manual[S]. London, UK: NICE, 2010. www.nice.org.uk.
- [23] Rector NA, Beck AT, Stolar N. The negative symptoms of schizophrenia: a cognitive perspective[J]. Can J Psychiatry, 2005, 50(5): 247-257. DOI: 10.1177/070674370505000503.
- [24] Rector NA. Dysfunctional attitudes and symptoms expression in schizophrenia: differential associations with paranoid delusions and negative symptoms[J]. J Cog Psychotherapy, 2004, 18(2): 163-173. DOI: https://doi.org/10.1891/jcop.18.2.163.65959.
- [25] Klingberg S, Wölwer W, Engel C, et al. Negative symptoms of schizophrenia as primary target of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study[J]. Schizoph Bull, 2011, 37 Suppl 2: S98-S110. DOI: 10.1093/schbul/sbr073.

(收稿日期: 2018-04-10)

(本文编辑: 戚红丹)

Research on relativity between intracranial and extracranial atherosclerosis and neutrophil lymphocyte ratio in patients with cerebral infarction

Wang Ying, Chen Jiantong, Guo Yang

Neurology Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China(Wang Y, Guo Y); Gastroenterology Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China(Chen JT)

Corresponding author: Guo Yang, Email: guoy@sj-hospital.org

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and intracranial and extracranial atherosclerosis stenosis in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 202 patients with acute ischemic stroke who were hospitalized in the Neurology Department of Shengjing Hospital of China Medical University from June 2016 to June 2017 were selected as cerebral infarction group. According to the subtype classification criteria of the Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), the cerebral infarction group was divided into large artery atherosclerotic (LAA) cerebral infarction group and non-LAA group. Meanwhile 109 patients without cerebral arteriosclerosis and cerebral infarction were selected as the control group. 32 patients in the atherosclerotic cerebral infarction group were followed up. The NLR values were reviewed in outpatient clinic from 1 to 6 months after onset, and the NLR level in acute and recovery phase was compared. According to head MRA and carotid ultrasound, the patients were divided into simple intracranial atherosclerotic stenosis group, simple extracranial atherosclerotic stenosis group, intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis group, non-stenosis group. The general clinical characteristics of the groups were compared, and the variables ($P < 0.05$) were included in multivariate Logistic regression analysis. The cerebral infarction group was divided into different subgroups according to the location and degree of atherosclerosis, and the NLR level was compared. **Results** The NLR level of cerebral infarction group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the NLR level between the recovery period and the acute phase of cerebral infarction in the follow-up patients ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis of intracranial atherosclerotic stenosis showed that NLR was significantly associated with intracranial atherosclerosis after adjusting for other risk factors ($OR=2.393$, $95\%CI=1.389-4.123$, $P < 0.05$). There was no significant difference in NLR between two groups with different atherosclerotic stenosis sites and degrees ($P > 0.05$). **Conclusions** The level of NLR is associated with cerebral infarction, but not related to acute cerebral infarction. NLR is the risk factor of cerebral atherosclerosis and may be an independent predictor of intracranial atherosclerotic stenosis. There is no correlation between NLR and the position and extent of atherosclerosis.

【Key words】 Cerebral infarction; Atherosclerosis; Neutrophil lymphocyte ratio

缺血性卒中的最主要病因之一为动脉粥样硬化^[1]。既往研究表明,在美国由颅内动脉粥样硬化及狭窄导致的缺血性脑卒中约占缺血性卒中患者的10%,在中国这一比例超过30%。研究显示对于症状性颅内动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的患者,症状性狭窄的动脉供应区1年卒中复发率高达23%。关于动脉粥样硬化发病机制,目前已知的有脂质浸润学说、损伤反应学说、同型半胱氨酸学说、内皮功能紊乱学说等,近年来发现,动脉粥样硬化形成过程中炎性细胞参与其中并起着至关重要的作用。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)作为有代表性的炎性指标,近来在心脑血管疾病领域的研究逐渐得到关注。

近年,有研究表明NLR与缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化、肿瘤等多种疾病的病情严重程度及预后有关^[2-4]。但是NLR与动脉狭窄尤其是颅内动脉粥样硬化及狭窄的相关性研究较少,这可能由于评估颅内脑动脉的血管影像学技术的局限性,另外可能与西方人群颅内动脉粥样硬化相对颅外动脉硬化发生率有关,而就中国人群而言,这一比例明

显增加。所以,对于动脉粥样硬化性颅内外血管狭窄的评估预测与积极干预至关重要。该研究收集中国医科大学附属盛京医院1年内急性缺血性卒中及无脑动脉硬化的健康体检者的连续病例资料进行回顾性分析,研究NLR与颅内外动脉粥样硬化的关系。

一、对象与方法

1.研究对象:连续收集2016年6月—2017年6月在我院神经内科住院的急性缺血性卒中患者为脑梗死组,同期无脑动脉硬化无脑梗死患者为对照组。脑梗死组纳入标准:(1)经颅脑MRI检查明确诊断为急性缺血性卒中^[5]。(2)入院后完善常规化验检查及颈部动脉超声检查。对照组纳入标准:行头部MRI+磁共振血管成像(MRA)及双侧颈动脉彩超检查,结果无梗死及无动脉硬化证据。排除标准:(1)临床和影像学资料支持脑栓塞;(2)导致神经功能缺损症状的其他疾病,如出血性脑卒中、脑炎等;(3)急慢性感染、急性或陈旧性心肌梗死、血液病、急慢性肝病、肾病及结缔组织病;(4)病史资料不完整者。

根据纳入及排除标准,共纳入符合条件的患

者311例,其中脑梗死组为急性缺血性卒中患者202例,男125例,女77例,年龄45~94岁,平均(64.62±10.24)岁;对照组109例,男34例,女75例,年龄27~80岁,平均(53.11±10.20)岁。

2.临床资料收集及影像学检查:(1)临床资料的采集。一般人口资料、性别、既往病史(包括吸烟史、高血压史、糖尿病史、冠心病史)以及主要包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数、NLR、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血浆同型半胱氨酸(Hcy)、尿酸(UA)、胱抑素C(Cys-C)在内的生化检查结果。常规生化指标均在患者禁食12h以上,次日清晨抽外周静脉血用雅培C16000全自动生化分析仪测定。(2)颈动脉超声及MRA检查及诊断标准。采用美国GE Signa Excite 3.0T超导磁共振扫描仪及彩色多普勒超声诊断仪分别对颅内动脉及颈动脉进行检查及评估。MRA与颈部血管超声采用相同的管腔狭窄程度测量标准。颅内外动脉狭窄标准:狭窄程度依据NASCET研究的方法,狭窄程度(%)=(1-最狭窄处直径/狭窄远端正常动脉管径)×100%;根据责任血管的狭窄程度分为正常或基本正常(狭窄率<20%)、轻度狭窄(20%≤狭窄率<50%)、中度狭窄(50%≤狭窄率<70%)、重度狭窄或闭塞(狭窄率≥70%)^[6]。观察动脉包括颈内动脉及椎动脉颅内段(颈内动脉和椎基底动脉的颅内外段划分分别以颈动脉管外口和枕骨大孔为界)、基底动脉,大脑前、大脑中动脉及大脑后动脉起始段及一级分支;双侧颈内动脉颅外段。

3.亚组分组方法:脑梗死组患者按不同情况分为以下几种类型亚组。(1)按TOAST分型分为:大动脉粥样硬化性脑梗死(large artery atherosclerosis stroke, LAA)组及非大动脉粥样硬化组(非LAA组),比较组间NLR水平;LAA组32例患者在恢复期1~6个月内于我院门诊复查NLR值,与急性期NLR水平进行对比。(2)按颅内外狭窄部位分为:①单纯颅内动脉狭窄组(isolated intracranial artery stenosis, iCAS);单纯颅外动脉狭窄组(isolated extracranial artery stenosis, iECAS);颅内合并颅外动脉狭窄组(mixed intracranial and extracranial artery stenosis, mCAS);无狭窄组(non cerebral artery stenosis, nCAS),包括无颅内、颅外动脉狭窄及颅内或颅外动脉狭窄程度≤50%。②按颅内动脉狭窄部位分组:无狭窄组(包括iECAS及nCAS)、单纯前循环狭窄组、单纯后循环狭窄组、前后循环狭窄组。(3)按颅内外动脉狭窄程度分组:①按颅内血管狭窄条数分层:无狭窄组(包括iECAS及nCAS)、单条血管狭窄组、双条血管狭窄组、

多条血管狭窄组(狭窄条数≥3条)。②按颈动脉狭窄程度分组:无狭窄组、轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄或闭塞组。

4.统计学方法:所有数据输入SPSS 23.0软件包进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两均数比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用校正后 t 检验;多因素分析采用非条件Logistic回归,将 $P < 0.05$ 的所有变量纳入多变量回归分析,结果用校正后OR值及95%CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.脑梗死组与对照组一般临床特征的比较:见表1、2。脑梗死组患者年龄、男性、吸烟史、高血压史、糖尿病史比例,空腹血糖、血浆Hcy、Cys-C、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR值明显高于对照组($P < 0.05$),HDL-C、淋巴细胞计数显著低于对照组($P < 0.05$)。将 $P < 0.05$ 的变量进行多因素回归分析,校正年龄、中性粒细胞值、淋巴细胞值的影响因素后得出NLR与脑梗死明显相关($OR=1.942$, $95\%CI=1.208 \sim 3.123$, $P=0.006$)。

2.NLR水平与脑梗死时相的关系:对LAA组32例患者进行随访,于出院后1~6个月于本院门诊复查血常规,对脑梗死急性期及恢复期的NLR值[(2.307±0.60), (2.306±0.62)]进行配对 t 检验,结果差异无统计学意义($t=0.013$, $P=0.990$)。

3.NLR水平与动脉粥样硬化的关系:LAA组(145例)NLR水平为(2.32±0.88),明显高于非LAA组(57例)的(1.80±0.58)、对照组(109例)的(1.61±0.73),3组间差异有统计学意义($F=26.946$, $P < 0.01$);非LAA组NLR水平与对照组比较差异无统计学意义。

4.NLR水平与颅内外动脉粥样硬化的关系:见表3、4。单因素分析,iCAS、iECAS、mCAS、nCAS组间NLR、淋巴细胞计数、年龄差异有统计学意义($P < 0.05$)。对4组患者的NLR进行两两比较,结果iCAS组、iECAS组、mCAS组的NLR水平显著高于nCAS组($P < 0.05$),iCAS组、iECAS组及mCAS组间两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。将NLR、年龄、淋巴细胞计数代入Logistic多变量模型,以单纯颅内动脉粥样硬化为因变量建立回归方程,校正淋巴细胞的影响,最终入选颅内动脉粥样硬化的独立危险因素为NLR、年龄,NLR与颅内动脉粥样硬化明显相关($OR=2.393$, $95\%CI=1.389 \sim 4.123$, $P < 0.05$),可能是颅内动脉粥样硬化的独立危险因素。

5.NLR水平与颅内动脉粥样硬化部位的关系:对单纯前循环组(2.12±0.90, 44例)、单纯后循环组

表 1 脑梗死组与对照组一般临床特征的比较

项目	脑梗死组(n=202)	对照组(n=109)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.62 ± 10.24	53.11 ± 10.20	-9.476	< 0.001
男性(例, %)	125(61.9)	34(31.2)	26.684	< 0.001
吸烟史(例, %)	88(43.6)	23(21.1)	15.565	< 0.001
高血压史(例, %)	142(70.3)	37(33.9)	38.297	< 0.001
冠心病史(例, %)	20(9.9)	9(8.3)	0.226	0.69
糖尿病史(例, %)	64(31.7)	13(11.9)	14.834	< 0.001
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.97 ± 2.67	5.74 ± 1.08	-5.699	< 0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.94 ± 1.07	4.82 ± 1.05	-0.897	0.37
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.70 ± 1.62	1.69 ± 1.37	-0.056	0.96
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.08 ± 0.84	2.97 ± 0.90	-1.023	0.31
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.17 ± 0.31	1.28 ± 0.30	3.229	< 0.01
UA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	318.49 ± 77.78	297.89 ± 89.70	-2.110	0.04
Cys-C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.03 ± 0.27	0.90 ± 0.25	-4.286	< 0.001
Hcy(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	15.17 ± 9.29	9.74 ± 5.09	-6.659	< 0.001
白细胞计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	6.82 ± 1.71	6.10 ± 1.40	-3.813	< 0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	4.13 ± 1.25	3.32 ± 0.95	-6.328	< 0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	2.04 ± 0.64	2.20 ± 0.64	2.120	< 0.001
血小板计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	210.74 ± 54.76	220.39 ± 49.58	-1.171	0.13
NLR($\bar{x} \pm s$)	2.17 ± 0.84	1.61 ± 0.73	-6.120	< 0.001

表 2 脑梗死相关因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.147	1.098 ~ 1.197	< 0.001
性别	3.727	1.623 ~ 8.557	0.002
吸烟史	1.963	0.862 ~ 4.470	0.108
高血压	4.800	2.322 ~ 9.923	< 0.001
NLR	1.924	1.219 ~ 3.035	0.005
糖尿病	2.707	1.172 ~ 6.254	0.020
Cys-C	3.653	0.876 ~ 15.235	0.075
Hcy	1.059	1.000 ~ 1.122	0.049
白细胞计数	1.247	0.974 ~ 1.596	0.080

(2.19 ± 0.62, 39 例)、前后循环组(2.53 ± 1.02, 52 例)、无狭窄组(1.92 ± 0.66, 67 例)NLR 进行单因素分析, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 但单纯前循环组、单纯后循环组、前后循环组组间两两比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

6.NLR 水平与动脉粥样硬化程度的关系: (1)NLR 水平与颅内动脉粥样硬化程度的关系。无狭窄组(1.92 ± 0.66, 67 例)、单条血管狭窄组(2.19 ± 0.81, 62 例)、双条血管狭窄组(2.27 ± 0.91, 30 例)和多条血管狭窄组(2.48 ± 0.98, 43 例)NLR 水平递增, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 但单条血管狭窄组、双条血管狭窄组、多条血管狭窄组组间两两比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。 (2)NLR 水平与颈动脉粥样硬化狭窄程度的关系。对无狭窄组(2.21 ± 0.88, 61 例)、轻度狭窄组(2.04 ± 0.78, 110 例)、中度狭窄组(2.53 ± 0.76,

20 例)、重度狭窄或闭塞组(2.60 ± 1.12, 11 例)NLR 进行单因素分析, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 两两比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

讨论 随着我国人口的老龄化, 脑卒中目前已成为我国人群的主要致死原因之一, 而动脉粥样硬化性颅内血管狭窄是导致缺血性卒中/短暂性脑缺血发作的主要原因及病理改变, 所以对于颅内外动脉粥样硬化性血管狭窄早期发现、早期防治是至关重要的。尤其对于偏远地区, 影像学诊断并不完善, 利用简单的指标来预测颅内外血管狭窄是十分便利的。积极研究中国人群的颅内外动脉粥样硬化性血管狭窄的危险因素, 并对其加以控制, 对于急性脑梗死的早期预防具有重要意义。

该研究得出, 脑梗死组 NLR 水平较对照组明显升高, 表明脑梗死与 NLR 值具有一定的相关性, LAA 组 NLR 水平显著高于非 LAA 组及对照组, 而非 LAA 组较对照组差异无统计学意义。且研究结果提示 LAA 组中脑梗死急性期及恢复期 NLR 水平之间差异无统计学意义, 提示 NLR 水平与脑梗死急性时相无关, 与动脉粥样硬化相关。

另外本研究显示, NLR 与颅内动脉粥样硬化狭窄具有明显的相关性, 可能成为颅内动脉粥样硬化的独立危险因素。年龄也为颅内动脉粥样硬化狭窄的危险因素, 这与既往关于症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄的危险因素研究相符^[7]。

该研究进一步讨论了 NLR 与动脉粥样硬化狭

表3 不同部位脑梗死患者的一般临床特征比较

项目	iCAS组(n=114)	iECAS组(n=10)	mCAS组(n=21)	nCAS组(n=57)	F值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.23 ± 9.93 ^a	69.2 ± 11.8	63.52 ± 10.93	61.02 ± 9.47	4.233	0.006
男性(例, %)	64(56.1)	6(6/10)	17(81.0)	38(66.7)	1.813	0.145
吸烟史(例, %)	46(40.4)	4(4/10)	11(52.4)	27(47.4)	0.504	0.675
高血压史(例, %)	85(74.6)	8(8/10)	14(66.7)	35(61.4)	1.243	0.291
冠心病史(例, %)	9(7.9)	3(3/10)	3(14.3)	5(8.8)	1.874	0.132
糖尿病史(例, %)	36(31.6)	4(4/10)	5(23.8)	19(33.3)	0.326	0.803
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.15 ± 3.04	6.83 ± 2.33	6.67 ± 2.17	6.74 ± 2.05	0.408	0.747
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.89 ± 0.93	4.82 ± 1.28	5.00 ± 1.54	5.02 ± 1.12	0.262	0.853
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.51 ± 0.98	1.70 ± 1.00	1.89 ± 2.83	2.02 ± 2.07	1.305	0.274
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.10 ± 0.77	3.03 ± 1.06	3.01 ± 0.87	3.05 ± 0.93	0.118	0.950
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.19 ± 0.28	1.06 ± 0.26	1.18 ± 0.40	1.14 ± 0.32	0.748	0.525
UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	316.73 ± 79.36	335.01 ± 74.03	330.74 ± 86.03	314.59 ± 73.14	0.388	0.762
Cys-c(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.05 ± 0.28	1.01 ± 0.23	0.98 ± 0.22	1.02 ± 0.27	0.486	0.692
Hcy(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.99 ± 0.65	15.22 ± 8.19	16.53 ± 0.49	15.03 ± 0.51	0.166	0.919
白细胞计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	6.79 ± 1.76	6.91 ± 1.73	6.73 ± 1.75	6.91 ± 1.64	0.097	0.962
中性粒细胞计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	4.14 ± 1.34	4.56 ± 1.16	4.28 ± 1.24	3.97 ± 1.088	0.794	0.499
淋巴细胞计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	1.96 ± 0.58 ^a	1.86 ± 0.51	1.80 ± 0.61 ^a	2.32 ± 0.71	5.835	0.001
血小板计数($\times 10^9, \bar{x} \pm s$)	209.23 ± 56.42	218.40 ± 43.0	209.05 ± 48.76	213.04 ± 56.31	0.133	0.941
NLR($\bar{x} \pm s$)	2.34 ± 1.09 ^a	2.44 ± 0.53	2.42 ± 0.71 ^a	1.66 ± 0.48	6.673	<0.001

注: P值为各动脉硬化组与nCAS比较; 与nCAS比较, ^aP < 0.01

表4 颅内动脉粥样硬化的多因素 Logistic 回归分析

因素	OR值	95%CI	P值
NLR	2.393	1.389 ~ 4.123	0.002
年龄	1.057	1.019 ~ 1.097	0.003

窄部位的关系, 分别研究NLR与颅内外血管分布关系及NLR与颅内动脉粥样硬化部位的关系, 结果提示NLR值在颅内外血管分布及颅内血管分布间无明显差异, 提示NLR水平与动脉粥样硬化部位无相关性。动脉粥样硬化是一种多因性全身性疾病。动脉粥样硬化的发展过程中是受多种因素影响, NLR水平与其无关, 符合动脉粥样硬化的发生及发展。

此外结果显示, NLR虽然与颅内外动脉粥样硬化程度差异无统计学意义, 但随着颅内动脉粥样硬化狭窄程度增加, NLR水平呈递增关系。NLR水平与颈动脉粥样硬化程度无关, 考虑可能与研究纳入样本量不足及部分患者进行他汀治疗有关; 既往Hyun等^[8]证实, 在缺血性卒中的男性患者中, NLR值可以作为预测颈内动脉狭窄程度的重要指标。

NLR值作为一个具有代表性炎症指标, 近年来受到越来越多的关注。动脉血管壁中低水平的慢性炎症在心血管疾病的起始和发展中发挥着重要作用^[9]。活化的白细胞更易穿透血管内皮, 且黏附于血管内皮的能力增强, 导致毛细血管内阻力增加以及白细胞堆积^[10]。此外, 活化的白细胞释放多种细胞因子、

水解酶和生长因子, 导致血管持续性损害^[11]。然而, 白细胞的不同亚型通过不同的方式发挥其作用, 已有研究称, 白细胞亚型分布受自主神经系统调节, 粒性白细胞有肾上腺素受体, 而淋巴细胞有胆碱能受体^[12]。交感神经活性增加可以提高耗氧率, 并且产生更多的促炎性因子, 如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素6^[13-14]。这些细胞因子通过影响内皮下氮氧化合物和内皮素-1的释放调节血管壁的活动^[15-16]。此外, 在既往动物实验中, 曾证实动脉粥样硬化斑块中有更多的中性粒细胞聚集, 且有研究证实, 淋巴细胞减少与动脉粥样硬化形成有关^[17]。

NLR作为炎症指标对于预测颅内外动脉粥样硬化狭窄的优势在于: 其一, 血常规化验简单易获得、经济。其二, NLR指标是中性粒细胞与淋巴细胞比值, 在一些病理条件下, 外周血白细胞会受到影响而发生改变, 如脱水。而NLR作为一个比值, 相对稳定, 不易受此种因素的影响。而且本研究对象已排除急慢性感染、急性或陈旧性心肌梗死、血液病、慢性肝病、肾病及结缔组织病及病因明确的其他脑实质病变患者, 所以研究结果可信度较高。目前关于NLR对于动脉粥样硬化狭窄的研究相对较少, 尤其对于NLR与颅内动脉粥样硬化狭窄的研究, 随着影像学的发展, 为颅内外血管硬化狭窄发现及诊断提供更好的条件。然而, 关于颅内外动脉粥样硬化狭窄的危险因素的研究, 不同的试验结果尚未完

全统一,需要更多大样本的研究去探索与证实。

此研究的不足:首先,结果显示血脂系列指标并非颅内动脉粥样硬化的狭窄危险因素,这可能由于目前卒中二级预防的普及,部分患者更容易接受更严格的血脂管理和他汀治疗,从而影响组间差异的结果。另外,本研究样本量相对不足,试验组研究对象为急性缺血性卒中患者,可能缺少对无症状颅内外动脉粥样硬化狭窄的患者研究;除此之外,本研究中采用MRA评估颅内动脉粥样硬化,尽管MRA等无创检查在发现颅内外动脉狭窄时具有简便、快捷等优点,但其准确性与数字减影血管造影(DSA)技术仍有差距。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、研究实施、数据解释、数据收集、数据分析、论文撰写为王莹,研究实施、数据收集、数据整理为陈剑通,论文修订和审校为郭阳

参 考 文 献

- [1] Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke[J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 40(1): 36-41. DOI: 10.1159/000341410.
- [2] Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(1): 55-59. DOI: 10.1586/erc.12.159.
- [3] Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 218-230. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
- [4] Akil E, Akil MA, Varol S, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio are novel inflammatory predictors of cerebral ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(9): 2328-2334. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.028.
- [5] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [6] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(4): 643-646.
- [7] 董强, 黄家星, 黄一宁, 等. 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38(3): 129-145. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.03.001.
- [8] Hyun S, Kwon S, Cho S, et al. Can the Neutrophil-to-lymphocyte ratio appropriately predict carotid artery stenosis in patients with ischemic stroke?-A Retrospective Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2646-2651. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.024.
- [9] 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.
- [10] Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, et al. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 842-849. DOI: 10.1161/01.STR.32.4.842.
- [11] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
- [12] Abo T, Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen disease, and inflammatory bowel disease[J]. *Ther Apher*, 2002, 6(5): 348-357. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00452.x.
- [13] Das UN. Beneficial effects of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but , why and how?[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2000, 63(6): 351-362. DOI: 10.1054/plef.2000.0226.
- [14] Tracey KJ. The inflammation reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 853-859.
- [15] Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1997, 15(2): 163-167.
- [16] Bhagat K, Vallance P. Effects of cytokines on nitric oxide pathways in human vasculature[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1999, 8(1): 89-96. DOI: 10.1097/00041552-199901000-00014.
- [17] Eriksson EE, Xie X, Werr J, et al. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by Leukocytes is initiated by the endothelial selectins[J]. *FASEB J*, 2001, 15(7): 1149-1157.

(收稿日期: 2018-03-12)

(本文编辑: 戚红丹)