

溶栓后出血转化模型联合外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值对未溶栓治疗急性脑梗死出血转化的预测价值

马爽 牟英峰 王丽 吕金峰 王子鹏 王伟 耿德勤

221004 徐州医科大学临床学院(马爽、王丽、吕金峰、王子鹏、王伟); 221002 徐州医科大学附属医院神经内科(牟英峰、耿德勤)

通信作者: 耿德勤, Email: gengdeqin@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.11.004

【摘要】目的 探讨溶栓后出血转化(HAT)模型联合外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对急性脑梗死(ACI)出血转化的预测价值及意义。**方法** 前瞻性收集2018年5月至2019年4月发病24 h内入诊徐州医科大学附属医院神经内科并在本院完成首次颅脑CT及采血的433例ACI患者,对其进行回顾性分析,根据是否发生出血转化分为非出血转化组(NHT组)和出血转化组(HT组)。收集并单因素分析两组患者的一般临床资料,包括人口统计学基本资料(年龄、性别)、血管危险因素(吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、心房颤动)、血压(基线收缩压、基线舒张压)、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、急性卒中Org 10172治疗试验(TOAST)分型以及实验室检查结果如白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、基线血糖以及CT早期梗死面积等。采用多因素Logistic逐步回归分析法探索影响非溶栓治疗的ACI患者出血转化的相关因素,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析HAT模型(包括患者既往糖尿病史或基线血糖、CT早期梗死面积、NIHSS评分3项因素)联合外周血NLR对非溶栓ACI出血转化的预测作用。**结果** 433例急性脑梗死患者中,77例(17.8%, HT组)出现出血转化, NHT组356例。HT组入院时基线收缩压、心房颤动病史占比、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR、基线血糖、基线NIHSS评分均高于NHT组,淋巴细胞计数低于NHT组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); CT早期梗死面积及TOAST分型、HAT模型评分两组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),余因素组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, NLR($OR=1.23$, $95\%CI=1.12 \sim 1.34$)、基线血糖($OR=1.18$, $95\%CI=1.04 \sim 1.33$)、基线NIHSS评分($OR=1.04$, $95\%CI=1.00 \sim 1.08$)、基线收缩压($OR=1.02$, $95\%CI=1.01 \sim 1.04$)、CT早期梗死面积($OR=2.41$, $95\%CI=1.38 \sim 4.22$)增加以及心源性卒中均是出血转化的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示, HAT模型联合NLR的截断值为1.50时,预测ACI出血转化的敏感度为83.1%,特异度为62.4%,ROC曲线下面积为0.81($95\%CI=0.75 \sim 0.86$, $P < 0.05$)。**结论** NLR及HAT模型的组成因素基线血糖、基线NIHSS评分及CT早期梗死面积越大,出血转化风险越大, HAT模型联合NLR对未溶栓治疗ACI患者出血转化的发生具有一定的预测价值。

【关键词】 梗塞, 大脑中动脉; 急性脑梗死; 出血转化; 溶栓后出血转化模型; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

基金项目: 国家卫健委脑防委“中国脑中卒高危人群干预适宜技术研究及推广项目”(GN-2018R0009)

The predictive value of HAT model combined with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio for hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction Ma Shuang, Mou Yingfeng, Wang Li, Lyu Jinfeng, Wang Zipeng, Wang Wei, Geng Deqin
Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China (Ma S, Wang L, Lyu JF, Wang ZP, Wang W); Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China (Mou YF, Geng DQ)

Corresponding author: Geng Deqin, Email: gengdeqin@126.com

【Abstract】Objective To explore the predictive value and significance of hemorrhage after thrombolysis (HAT) model combined with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in the hemorrhage

transformation (HT) of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Clinical data of 433 patients with ACI who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from May 2018 to April 2019 were collected and analyzed retrospectively. On the basis of hemorrhage transformation during hospitalization, all the participants were divided into two groups, non-hemorrhagic transformation group (NHT group) and hemorrhagic transformation group (HT group). The general clinical data of the two groups were collected and analyzed by single factor analysis, including demographic basic data (age, gender), vascular risk factors (smoking, drinking, hypertension, diabetes, atrial fibrillation), blood pressure (baseline systolic pressure, baseline diastolic pressure), baseline NIHSS score, trial of Org 10172 in acute stroke treatment trial (TOAST) typing and laboratory test results, such as leukocyte count, neutrophil count, lymphocyte count, NLR, baseline blood glucose and CT early infarct area. The NLR, HAT model score and other clinical data were compared between the two groups. Multiple logistic stepwise regression analysis was used to compare the related factors of hemorrhage transformation in patients with ACI who were not treated with thrombolysis, and ROC curve was used to analyze the predictive effect of HAT model (including three factors of patients' previous diabetes history or baseline blood glucose, CT early infarct area and NIHSS score) combined with peripheral blood NLR on hemorrhage transformation in patients with ACI who were not treated with thrombolysis. **Results** A total of 433 patients were included, among that 77 patients in the HT group, counted for 17.8%. The other 356 patients were in the NHT group. The baseline systolic blood pressure, history of atrial fibrillation, leukocyte count, neutrophil count, NLR, baseline blood glucose and NIHSS scores of HT group were higher than those of NHT group, while the lymphocyte count was lower than that of NHT group ($P < 0.01$). There were significant differences in the early infarct area, TOAST classification and HAT model score between the two groups ($P < 0.01$), and there was no significant difference in the other factors ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that NLR ($OR=1.23$, $95\%CI=1.12-1.34$), baseline blood glucose ($OR=1.18$, $95\%CI=1.04-1.33$), baseline national institute of health stroke scale (NIHSS) score ($OR=1.04$, $95\%CI=1.00-1.08$), baseline systolic blood pressure ($OR=1.02$, $95\%CI=1.01-1.04$), early infarct volume of CT ($OR=2.41$, $95\%CI=1.38-4.22$), and cardiogenic stroke were all independent risk factors of HT ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed the optimal cut-off value of HAT model score combined with NLR was 1.50, the sensitivity and specificity were 83.10% and 62.40% respectively, and the area under ROC curve was 0.81 ($95\%CI=0.75-0.86$, $P < 0.05$). **Conclusions** The greater the NLR, baseline blood glucose, baseline NIHSS and early infarct area in CT, the greater the risk of HT. The HAT model score combined with NLR can be used as a predictor of HT in ACI patients without Intravenous thrombolytic therapy.

【Key words】 Infarction, middle cerebral artery; Acute cerebral infarction; Hemorrhage transformation; Hemorrhage after thrombolysis model; Neutrophil to lymphocyte ratio

Fund program: Health Commission Brain Defense Committee "Research and Promotion Project of Appropriate Intervention Technology for Chinese Stroke High-Risk Population"(GN-2018R0009)

脑梗死出血转化是脑梗死急性期常见并发症,具有高致残率、高病死率特点,显著延长患者住院时间,增加患者经济负担,妨碍神经功能恢复,影响预后^[1]。近年来研究多集中于静脉溶栓后脑梗死出血转化的危险因素分析^[2],对于非溶栓治疗的出血转化最佳预测模型及其他危险因子研究甚少。Lou等^[3]制定的溶栓后出血转化(hemorrhage after thrombolysis, HAT)预测模型,主要针对静脉溶栓患者。杜子强等^[4]研究结果显示,此模型同样对未溶栓治疗的脑梗死出血转化有较好预测价值。另一方面,外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为一种新近发现的炎症反应标记物,反映了中性粒细胞和淋巴细胞水平的平衡,可全面反映机体的免疫状况,其已被证明可作为与心血管事件、缺血性卒中、癌症、细菌感染性疾病等的严重程度及预后显著相关的预测因子^[1, 5-6]。近期有学者研究发现, NLR亦对出血转化具有一定预测价值^[7-8],为提高对出血转化预测阳性率,本研究进一步分析HAT模型联合NLR对非溶栓治疗急

性脑梗死患者出血转化的预测价值,以为临床提供更多诊疗依据。

对象与方法

一、研究对象

前瞻性连续收集2018年5月至2019年4月就诊于徐州医科大学附属医院神经内科符合纳入排除标准的急性脑梗死患者433例,其中男255例,女178例;年龄19~91岁,平均(65.40 ± 11.79)岁;既往高血压病264例,糖尿病115例,心房颤动53例,吸烟98例,饮酒69例,卒中史83例;基线美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分0~38分,中位数(四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$]为4(2, 10)分。

纳入标准:(1)急性脑梗死诊断符合中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[9];(2)患者从发病至入院完成抽血化验及头部CT检查在24 h内;(3)首次头部CT未发现出血;(4)梗死范围位于大脑中动脉(middle cerebral

artery, MCA) 供血区。排除标准: (1) 使用静脉溶栓及血管内介入治疗; (2) 免疫系统疾病或癌症患者; (3) 入院前1周出现感染性疾病; (4) 近期使用免疫抑制剂或类固醇类药物; (5) 合并颅内出血、血液系统疾病、颅内占位及严重心、肝、肾、肺等疾病; (6) 既往患有各种原因或疾病导致神经功能缺损而影响本次NIHSS评分的患者。本研究经我院伦理委员会审核通过, 且患者或家属签署书面知情同意书。

二、方法

1. 基线资料收集: 收集所有纳入对象的一般临床资料, 包括人口统计学基本资料(年龄、性别)、血管危险因素(吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、心房颤动)、血压(基线收缩压、基线舒张压)、基线NIHSS评分、急性卒中Org 10172治疗试验(trial of Org10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型、影像学资料(CT早期梗死面积)以及实验室检查结果如白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、基线血糖、总蛋白、白蛋白等。

诊断标准如下: (1) 吸烟: 吸烟指数 > 40 年支^[10]。(2) 饮酒: 每日饮酒量(白酒 > 50 g), 并持续2年以上^[10]。(3) 高血压病: 不同时间(天)内静息状态下任意3次测血压, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或既往确诊高血压病史^[11]。(4) 糖尿病: 有多饮、多尿、原因不明的体重下降等早期糖尿病症状, 空腹静脉血糖浓度 ≥ 7.0 mmol/L, 餐后2 h血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L 或既往有糖尿病史^[12]。(5) 心房颤动: 依据入院心电图或心电监护仪等明确证据诊断为心房颤动, 或既往有房颤病史且辅助检查证实^[13]。(6) NIHSS评分: 用来评估神经病损严重程度, 评分范围为0~42分, 评分越高对应的神经受损越严重^[9]。(7) TOAST分型: 根据脑梗死发病病因分为大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他明确病因型和不明原因型^[14]。

实验室检查方法: 血常规检测: 抗凝剂为EDTA-K2, 5分类全自动血球仪进行分析。凝血功能上海希森美康医用电子有限公司生产的Sysmex CS-5100凝血仪进行检测。血清生化检测: 分离胶-促凝, 罗氏诊断产品(上海)有限公司生产的Cobas8000全自动生化免疫分析仪检验。

影像学检查: 患者从发病至入院完成抽血化验及头部CT检查在24 h内, 发病2周内或者病情恶化时复查头颅CT/MRI。头颅CT采用的是飞利浦Brilliance iCT 256层螺旋CT机, 头颅MRI采用的是GE Signa HDX 3.0T磁共振成像系统。包括T1WI、T2WI、FLAIR序列、DWI序列以及ADC序列。

2. 治疗方法: 在我院急诊室立即行首次颅脑CT检查, 入院时做全面的神经系统查体, 同时密切观察患者的神志、瞳孔、肢体活动等变化及头痛、呕吐、躁动等临床症状, 必要时予以心电监护, 急诊行血常规、生化、凝血功能检查, 使用抗血小板聚集(如阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷等)、降脂(如他汀类药物)、清除自由基、改善循环等常规治疗。如病情恶化则及时复查颅脑CT, 否则于2周内复查头颅CT/MRI。如果复查头颅CT/MRI检查发现患者存在出血转化, 若为无症状性出血转化, 且病灶较小, 可继续观察; 若为症状性出血转化, 首先应停用抗栓等致出血药物, 必要时可考虑使用逆转凝血功能紊乱的药物^[15]。

3. 出血转化的诊断标准及分组: 脑梗死出血转化指急性脑梗死后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血, 包括自然发生的出血(自发性出血转化)和采取干预措施(包括溶栓、取栓和抗凝等)后的出血(继发性或治疗性出血转化)^[7], 目前国内采用的定义为脑梗死后首次CT/MRI未发现出血, 而再次复查头部CT/MRI发现有颅内出血转化^[15-16]。根据患者2周内复查头部CT/MRI是否出现出血转化分为出血转化组(HT组)和非出血转化组(NHT组)。

4. NLR及HAT模型的计算: $NLR = \text{中性粒细胞计数绝对值} / \text{淋巴细胞计数绝对值}$ 。HAT模型评分计算标准: 既往存在糖尿病病史或基础血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 存在其中之一记为1分, 否则记为0分; 基线NIHSS评分15~19分记为1分, 基线NIHSS评分 ≥ 20 分记为2分, 否则记为0分; CT早期梗死面积 $< 1/3$ MCA供血区记为1分, $\geq 1/3$ MCA供血区记为2分, 否则记为0分, 总分为5分^[3, 17]。

三、统计学方法

应用SPSS 23.0统计软件分析处理数据, 计量资料采用K-S进行正态性分布检验, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分数(%)表示, 组间比较采用Pearson χ^2 检验。等级资料采用非参数秩和检验。采用多因素Logistic逐步回归分析法确定非溶栓脑梗死出血转化的危险因素, 纳入标准为0.10, 剔除标准为0.05。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评价HAT模型联合外周血NLR对非溶栓急性脑梗死出血转化的预测价值并计算其最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组基线资料单因素分析: 共纳入未进行溶栓治疗的MCA供血区急性脑梗死患者433例, 其中HT组77例, NHT组356例, 出血转化率为17.8%。HT组入院时基线收缩压、心房颤动病史占比、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR、基线血糖、基线NIHSS评分均高于NHT组, 淋巴细胞计数低于NHT组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); CT早期梗死面积及TOAST分型、HAT模型评分两组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 余因素组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2. 多因素Logistic回归分析: 将单因素Logistic回归分析结果中差异有统计学意义的指标作为自变量, 以是否出现出血转化作为因变量, 进行多因素Logistic回归分析。由于心房颤动与心源性卒中分型存在多重共线性问题, 所以两者只选择心源性卒中分型纳入回归方程, 结果显示NLR、基线血糖、基线NIHSS评分、基线收缩压增加以及心源性卒中分型及CT早期梗死面积增加均是出血转化的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表2。

3. HAT模型联合外周血NLR对出血转化的预测价值: 根据最大Youden指数, NLR入院24 h内预测出血转化最佳截断值为4.90, 将 $NLR \geq 4.90$ 计为1分纳入HAT模型评分, 组成HAT模型联合NLR评分(HN评分), 绘制NLR、HAT模型评分及HAT模型联合NLR的ROC曲线, 比较各个指标对出血转化的预测价值。结果显示, NLR预测出血转化的曲线下面积为0.80(95%CI=0.75~0.85, $P < 0.05$), 敏感度为83.4%, 特异度为62.3%; HAT模型预测出血转化的曲线下面积为0.76(95%CI=0.70~0.82, $P < 0.05$), Youden指数最大值为0.44, 此时截断值为1.50, 敏感度为75.3%, 特异度为68.8%; HAT模型联合NLR预测出血转化的曲线下面积为0.81(95%CI=0.75~0.86, $P < 0.05$), Youden指数最大为0.46, 此时截断值为1.50, 敏感度为83.1%, 特异度为62.4%。因此, 综合ROC曲线下面积、敏感度、特异度、Youden指数和95%CI五项指标, 结果表明HAT模型评分联合外周血NLR预测出血转化价值最高, 见图1。

讨 论

脑梗死出血转化是急性脑梗死自然病程的一部分, 也是改善血流疗法(溶栓、抗凝、抗血小板聚集等)的常见并发症^[18], 发生于10%~40%的急性脑梗死病例中^[19]。本研究纳入患者非溶栓出血转化发生率为17.8%, 与既往研究一致。一旦发生

出血转化, 治疗脑梗死的方案选择将陷入两难境地。早期预测出血转化有助于指导急性脑梗死的精确治疗, 从而避免不良结果和不良预后的发生^[20]。故本研究将HAT模型评分与外周血NLR联合进一步探讨出血转化的危险因素及发生机制, 为临床诊疗提供参考, 以便更加合理地选择治疗方案, 减少脑梗死出血转化发生, 改善患者预后。

HAT模型评分是Lou等^[3]利用美国国立神经疾病和卒中研究院数据库和其单中心数据库中的400例急性脑梗死溶栓患者制定的HAT预测模型^[21], 该模型纳入了患者既往糖尿病史或基线血糖、CT早期梗死面积、基线NIHSS评分3项因素。HAT模型^[3, 17]作为HAT最早的预测模型之一, 首次将影像学指标作为变量, 且各指标的测定方便快捷, 可较迅速地判定HAT风险。国内郭文超和潘速跃^[22]对136例溶栓治疗的急性脑梗死患者的研究结果显示, HAT评分 ≥ 3 分的患者静脉溶栓治疗后出血风险较大。目前尚无关于非溶栓治疗出血转化的预测模型。杜子强等^[4]在我国570例未经溶栓治疗的急性缺血性卒中患者中进行了HAT、GRASPS(Glucose at presentation, Race, Age, Sex, Systolic blood Pressure at presentation, Severity of stroke at presentation, 基线血糖、种族、年龄、性别、基线收缩压、基线卒中严重程度)、SEDAN(Sugar, Early in farcet signs, Dense artery, Age and National Institutes of Health Stroke Scale, 基线血糖、CT早期梗死征象、动脉高密度征、年龄、基线NIHSS评分)这3个模型的临床应用价值分析, 发现HAT模型预测出血转化的临床价值最好, 敏感度为63.40%, 特异度为70.50%, 提示HAT模型评分可以用来预测非溶栓缺血性卒中患者出血转化的风险, 因此本研究选用此模型作为预测模型。考虑HAT模型组成因素之一的NIHSS评分对前循环脑梗死的评估价值优于后循环, 为减少试验误差, 本研究纳入的研究对象均为MCA供血区急性脑梗死患者。结果显示, HAT模型中的3个组成因素: 基线血糖、基线NIHSS评分及CT早期梗死面积均为非溶栓MCA供血区脑梗死出血转化的独立危险因素; ROC曲线分析结果显示, HAT模型预测出血转化的敏感度为75.3%, 特异度为68.8%, 曲线下面积为0.76(95%CI=0.70~0.82, $P < 0.05$)。表明HAT模型对非溶栓急性脑梗死患者出血转化的发生有较好的预测价值, 与杜子强等^[4]研究结果一致, 在临床诊疗中可考虑使用此模型辅助判断非溶栓治疗的急性脑梗死患者出血转化的风险, 以辅助选择更加精确的治疗方案。

表1 两组大脑中动脉供血区急性脑梗死非溶栓治疗患者基线资料的比较

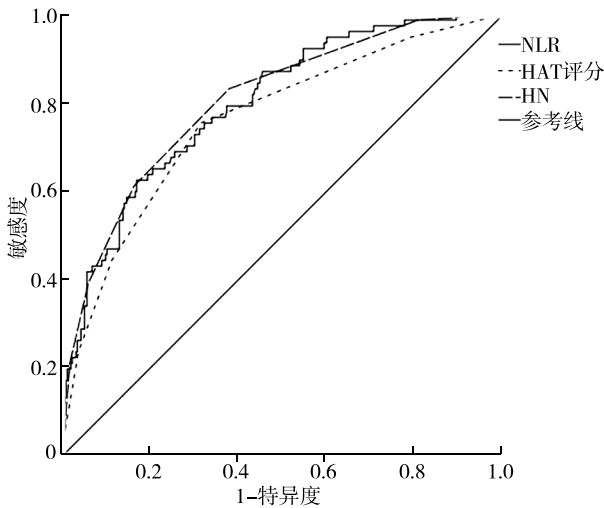
项目	NHT组(n=356)	HT组(n=77)	χ^2/Z 值	P值
男性[例(%)]	217(61.0)	38(49.4)	3.52	0.06
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	66(56, 74)	66(60, 76)	-0.66	0.51
饮酒史[例(%)]	55(15.4)	14(18.2)	0.35	0.55
吸烟史[例(%)]	79(22.2)	19(24.7)	0.22	0.64
糖尿病病史[例(%)]	92(25.8)	23(29.9)	0.53	0.47
卒中病史[例(%)]	60(16.9)	23(29.9)	2.60	0.11
既往高血压病史[例(%)]	215(60.4)	49(63.6)	0.28	0.60
基线收缩压[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	142.50(130.0, 159.8)	153.0(141.0, 180.0)	-4.91	<0.01
基线舒张压[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	85.0(80.0, 90.8)	89.0(80.0, 96.0)	-1.24	0.21
心房颤动病史[例(%)]	30(8.4)	23(29.9)	27.10	<0.01
WBC [$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.6(5.4, 8.2)	8.5(7.2, 12.2)	-7.08	<0.01
NE [$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.4(3.4, 5.8)	6.4(5.1, 10.6)	-7.84	<0.01
LY [$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.6(1.2, 2.0)	1.2(1.1, 1.6)	-4.93	<0.01
NLR [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.68(1.92, 4.08)	5.72(3.51, 9.84)	-8.24	<0.01
总蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	69.6(66.5, 73.0)	69.6(65.4, 73.0)	-0.54	0.59
白蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	42.3(39.2, 44.8)	41.4(38.5, 43.8)	-1.35	0.18
基线血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.3(4.8, 6.5)	7.1(5.4, 9.5)	-5.81	<0.01
TOAST分型[例(%)]				
LAA	107(30.1)	34(44.2)		
CE	12(3.4)	16(20.8)		
SAO	160(44.9)	5(6.5)	62.26	<0.01
SOC	10(2.8)	4(5.2)		
SUC	67(18.8)	18(23.4)		
基线NIHSS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.0(2.0, 8.8)	10.0(5.0, 24.0)	-7.21	<0.01
CT早期梗死面积[例(%)]				
无	107(30.1)	6(7.8)		
<1/3 MCA	208(58.4)	34(44.2)	-7.01	<0.01
$\geq 1/3$ MCA	41(11.5)	37(48.1)		
HAT模型评分[例(%)]				
0分	75(21.1)	4(5.2)		
1分	170(47.8)	15(19.5)		
2分	72(20.2)	24(31.2)		
3分	27(7.6)	16(20.8)	-7.60	<0.01
4分	11(3.1)	14(18.2)		
5分	1(0.3)	4(5.2)		

注: NHT 非出血转化; HT 出血转化; WBC 白细胞计数; NE 中性粒细胞计数; LY 淋巴细胞计数, NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; TOAST 急性卒中Org 10172治疗试验; LAA 大动脉粥样硬化型; CE 心源性脑栓塞型; SAO 小动脉闭塞型; SOC 明确的其他病因型; SUC 不明原因型; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; MCA 大脑中动脉; HAT 溶栓后出血转化; 1 mmHg=0.133 kPa

表2 非溶栓治疗急性脑梗死后出血转化影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	B值	S.E.	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
NLR	0.21	0.05	20.12	<0.01	1.23	1.12 ~ 1.34
基线血糖	0.16	0.06	6.91	0.01	1.18	1.04 ~ 1.33
基线NIHSS评分	0.04	0.02	4.70	0.03	1.04	1.00 ~ 1.08
基线收缩压	0.02	0.01	8.87	<0.01	1.02	1.01 ~ 1.04
CE	1.84	0.53	11.86	<0.01	6.28	2.21 ~ 17.87
CT早期梗死面积	0.88	0.29	9.51	<0.01	2.41	1.38 ~ 4.22

注: NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; CE 心源性脑栓塞型



注: NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; HAT 溶栓后出血转化; HN HAT模型联合NLR评分

图1 NLR、HAT模型、HAT模型联合NLR对非溶栓治疗的急性脑梗死患者出血转化预测作用的受试者工作特征曲线

有学者提出HAT模型变量较少,这可能会降低该评分的预测效能,考虑可在HAT模型的基础上结合其他指标以增加预测准确率,因此本研究在使用HAT模型预测出血转化基础上,纳入NLR作为出血转化的另一预测因子。NLR被认为是一种简单可靠的炎症反应标志物^[23],相较于其他炎症反应标志物具有简单易测、经济易得的优势^[24]。Maestrini等^[25]研究结果表明,溶栓前升高的中性粒细胞和NLR能够预测症状性颅内出血转化和3个月时不良预后,但是该研究未排除住院前存在感染的患者。Song等^[8]的研究在排除感染等相关疾病后显示,中性粒细胞和NLR与出血转化的发生仍然显著相关。本研究排除存在感染等危险因素的患者,共收集未进行溶栓治疗的MCA供血区急性脑梗死患者433例,通过多因素Logistic回归分析显示,NLR可作为非溶栓治疗的急性脑梗死患者出血转化的独立危险因素($OR=1.23$, $95\%CI=1.12 \sim 1.34$, $P < 0.01$)。考虑与以下机制有关:(1)中性粒细胞被认为是基质金属蛋白酶-9的重要来源^[26],在急性脑梗死的早期阶段(24 h内),基质金属蛋白酶-9阳性的中性粒细胞通过直接作用于内皮细胞间的紧密连接蛋白,也可被内皮细胞吸收作用于基底膜^[19],参与血-脑屏障的分解和出血转化的发生^[27]。(2)脑缺血发生后,机体处于一种应激状态,在这种应激状态下,机体下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)和交感神经系统激活^[28],共同导致淋巴细胞减少,实验证据表明淋巴细胞的某些亚型(主要是调节性T细胞和B细胞)在炎症反应过程中具有诱导神经保护的调节功能^[29],当淋巴细胞减少时

这种保护将降低,导致细胞功能损伤加重。NLR与中性粒细胞及淋巴细胞相比,其优势在于更少受各种生理状况的影响,这可提高其作为危险分层指标的准确性,更具有临床指导价值。

本研究根据急性脑梗死患者是否出现出血转化,将研究数据分为HT组和NHT组,绘制NLR相关ROC曲线,结果显示,NLR预测出血转化发生的最佳截断值为4.90,将 $NLR \geq 4.90$ 和 $NLR < 4.90$ 分别记为1分和0分纳入HAT模型评分中,记为HN评分,绘制NLR、HAT、HAT模型联合NLR的ROC曲线,结果显示,HAT模型联合NLR曲线下面积最大,为0.81,敏感度为83.1%,特异度为62.4%,综合以上研究结果显示,相比于HAT模型、NLR单独预测出血转化的发生,HAT模型联合NLR对急性脑梗死非溶栓患者出血转化的预测价值更大。HAT模型中纳入的3个因素及外周血NLR均为急性脑梗死患者入院后简单易获取的临床、影像及血液学资料,可实施性较强,可为临床一线诊疗提供参考价值。因此临床工作中对于HAT模型评分及外周血NLR均较高的急性脑梗死患者需得到临床医师的更多重视,合理选择治疗方案,减少出血转化等相关并发症的发生。但本研究为单中心研究,有关HAT模型联合外周血NLR对出血转化的预测价值,仍需更大样本量、多中心的临床研究来进一步证实,进一步确定HAT模型联合NLR在预测脑梗死出血转化中的应用价值。

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 构思与设计为马爽、牟英峰、耿德勤,研究准备、数据分析、数据解释、论文撰写为马爽,数据搜集、数据整理为马爽、王丽、吕金峰、王子鹏和王伟,论文修订为马爽、耿德勤

参 考 文 献

- [1] 孙凡,刘恒,付慧霄,等.急性脑梗死后出血转化的危险因素[J].中国老年学杂志,2019,39(17):4163-4165. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.17.017. Sun F, Liu H, Fu HX, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(17): 4163-4165.
- [2] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. Lancet, 2016, 387(10029): 1723-1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [3] Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis[J]. Neurology, 2008, 71(18): 1417-1423. DOI: 10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd.
- [4] 杜子强,邹宏丽,时圣桂,等. GRASPS、SEDAN、HAT模型对非溶栓性脑梗死出血转化的预测价值[J].生物医学工程与临床,2016,20(6):576-582. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20161107.006.

- Du ZQ, Zou HL, Shi SG, et al. The predictive value of GRASPS, SEDAN and HAT model for hemorrhage transformation in non-thrombolysis acute cerebral infarction[J]. *BME Clin Med*, 2016, 20(6): 576-582.
- [5] Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 1169-1174. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011.
- [6] Durmus E, Kivrak T, Gerin F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 105(6): 606-613. DOI: 10.5935/abc.20150126.
- [7] Guo Z, Yu S, Xiao L, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 199. DOI: 10.1186/s12974-016-0680-x.
- [8] Song Q, Li Y, Wang Y, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratios are associated with greater risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(4): 326-335. DOI: 10.2174/1567202616666181204122457.
- [9] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] 杜雯雯, 吴明华. 中青年急性脑梗死的危险因素分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(4): 230-233. Du WW, Wu MH. Analysis of risk factors of acute cerebral infarction in young and middle-aged patients[J]. *Journal of Brain and Nervous Disease*, 2019, 27(4): 230-233.
- [11] Lamb SA, Al Hamarneh YN, Houle SKD, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention and treatment of hypertension in adults for pharmacists: An update[J]. *Can Pharm J (Ott)*, 2017, 151(1): 33-42. DOI: 10.1177/1715163517743525.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003. Diabetes society of Chinese medical association. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1): 4-67.
- [13] Chew DP, Scott IA, Cullen L, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the management of acute coronary syndromes 2016 [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(9): 895-951. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.06.789.
- [14] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for use in amulticenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [15] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Consensus on diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in China 2019 [J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(4): 252-265.
- [16] Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 689-705. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70055-3.
- [17] 时圣桂. GRASPS, SEDAN, HAT模型预测未溶栓治疗的脑梗死出血转化的临床价值[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [18] Yaghi S, Boehme AK, Dibuj J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(12): 1451-1457. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2371.
- [19] Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2): 185-199. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.203.
- [20] Lu G, He Q, Shen Y, et al. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(1): 79-89. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349766.
- [21] 刘琪, 张玉梅. 溶栓后出血评分的临床应用及进展[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(7): 727-732. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.07.015. Liu Q, Zhang YM. Progress and application of hemorrhage risk score after thrombolysis[J]. *Chin J Stroke*, 2019, 14(7): 727-732.
- [22] 郭文超, 潘速跃. 溶栓后出血评分对尿激酶溶栓治疗后脑梗死患者出血转化的预测价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(8): 17-18. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.08.007. Guo WC, Pan SY. HAT score for predicting hemorrhagic transformation in brain infarction patients treated with urokinase[J]. *PJCCPVD*, 2014, 22(8): 17-18.
- [23] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2001, 102(1): 5-14.
- [24] Nam KW, Kim TJ, Lee JS, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia[J]. *Stroke*, 2018, 49(8): 1886-1892. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021228.
- [25] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002029.
- [26] Ho WM, Reis C, Akyol O, et al. Pharmacological management options to prevent and reduce ischemic hemorrhagic transformation[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(12): 1441-1459. DOI: 10.2174/1389450117666160818115850.
- [27] Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1121-1126. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.500868.
- [28] Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury[J]. *Nat Med*, 1998, 4(7): 808-813. DOI: 10.1038/nm0798-808.
- [29] Liesz A, Zhou W, Na SY, et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(44): 17350-17362. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4901-12.2013.

(收稿日期: 2019-09-26)

(本文编辑: 赵金鑫)