

中性粒细胞比率、血糖水平与急性脑梗死患者短期预后的关系

吴佳慧 张金涛 许钺 张欢 张永红 张绍艳

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死患者入院时中性粒细胞比率、血糖水平与其短期预后的关系。方法 以山东省 4 家医院的 2 265 例急性脑梗死住院患者为研究对象,通过查阅病历档案,收集患者入院时的人口统计学资料、生活方式、疾病史、家族史及实验室资料等。研究终点事件定义为患者出院评分 NIHSS ≥ 5 或住院期间死亡。将研究对象分为 4 组:中性粒细胞比率、血糖均正常组(NN/NG);中性粒细胞比率正常、血糖高组(NN/IG);中性粒细胞比率高、血糖正常组(IN/NG);中性粒细胞比率、血糖均高组(IN/IG)。采用非条件 logistic 回归分析中性粒细胞比率、血糖与急性脑梗死短期预后的关系。**结果** 急性脑梗死患者终点事件发生组的中性粒细胞比率和血糖高于未发生组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。经多因素调整后,与 NN/NG 相比,NN/IG、IN/NG 和 IN/IG 组发生终点事件的 OR 值(95% CI)分别为 1.356(0.942~1.953)、1.879(1.113~3.171)和 2.210(1.477~3.307)。**结论** 急性脑梗死患者入院时中性粒细胞比率是其短期预后不良的独立危险因素。IN/IG 发生短期预后不良的危险最大。中性粒细胞比率/血糖水平可作为急性脑梗死短期预后不良的预测指标。

【关键词】 急性脑梗死;中性粒细胞比率;血糖;短期预后

Neutrophil ratio/blood glucose and poor short outcome among patients with acute ischemic stroke Wu Jiahui¹, Zhang Jintao², Xu Tan¹, Zhang Huan¹, Zhang Yonghong¹, Zhang Shaoyan¹. 1 Department of Epidemiology, School of Public Health, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 The 88th Hospital of Jinan Military Command
Corresponding author: Zhang Shaoyan, Email: zhangsy@suda.edu.cn
This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81102190).

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between neutrophil ratio/blood glucose and short outcome among patients with acute ischemic stroke admitted to hospitals. **Methods** A total of 2 265 acute ischemic stroke patients in four hospitals in Shandong province were included in this study. Through access to patients' files, data on demographic, lifestyle, medical history, family history and laboratory findings were collected from all participants at admission. Endpoint of the study was defined as poor short-term prognosis of acute cerebral infarction (NIHSS ≥ 5) at discharge or death during hospitalization. Subjects of this study were divided into four groups: normal neutrophil ratio with normal blood glucose (NN/NG); normal neutrophil ratio with high blood glucose (NN/IG); high neutrophil ratio with normal blood glucose (IN/NG) and high neutrophil ratio with high blood glucose (IN/IG). Non-conditional logistic regression analysis was used to evaluate the association between blood glucose/neutrophil ratio and the short outcome of acute ischemic stroke. **Results** Neutrophil ratio and the level of blood glucose in patients with study endpoints were both higher than those without the study endpoints, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). After multivariate adjustment, when compared to NN/NG group, the ORs (95% CI) of NN/IG, IN/NG and IN/IG group were 1.356 (0.942–1.953), 1.879 (1.113–3.171) and 2.210 (1.477–3.307), respectively. **Conclusion** Neutrophil ratio at admission was an independent risk factor of poor short outcome in patients with acute ischemic stroke. IN/IG group was considered at a highest risk in general population. Neutrophil ratio/glucose was valuable in predicting the incidence of poor short outcome in acute ischemic stroke patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Neutrophils ratio; Blood glucose; Short outcome

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.023

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81102190)

作者单位:215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病学教研室(吴佳慧、许钺、张欢、张永红、张绍艳);解放军济南军区第 88 医院神经内科(张金涛)

通信作者:张绍艳, Email: zhangsy@suda.edu.cn

流行病学资料显示,中性粒细胞比率和血糖水平是评价急性脑梗死短期预后的指标^[1-3]。但国内相关大样本研究较少。本研究以山东省4家三级甲等医院的2 265例急性脑梗死住院患者为研究对象,探讨急性脑梗死患者入院时中性粒细胞比率、血糖水平与短期预后的关系。

对象与方法

1. 研究对象:2006年1月1日至2008年12月30日期间在山东省泰安、潍坊和淄博市的4家三级甲等医院收集确诊的住院急性期脑梗死患者2 675例,剔除缺少美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)、无CT、MRI诊断以及缺失其他资料的病例,最终纳入分析2 265例。纳入标准:所有病例均符合1996年全国第四届脑血管病学术会议修订的脑梗死的诊断标准,并符合缺血性脑卒中的影像学特征(经计算机断层扫描CT或MRI证实)。排除明确存在外伤、中毒、感染、自身免疫性疾病、肝肾疾病和恶性肿瘤患者、排除短暂性脑缺血发作(TIA)和椎-基底动脉供血不足患者;排除有心、肝、肾等严重功能不全及高血压危象、高血压脑病患者。所有研究对象均获得知情同意。

2. 资料收集:本课题组成员和医院工作人员经培训采用统一设计的标准问卷,通过查阅病历档案,获取研究对象入院时相关的人口统计学、生活方式、个人既往病史、家族史、实验室资料以及出院结局。其中人口统计学资料包括性别、年龄、婚姻状况、职业、民族;生活方式主要收集吸烟(日均 ≥ 1 支并持续1年以上)和饮酒[日均 ≥ 50 g(啤酒和果酒按相应的酒精含量计)并持续1年以上]情况;个人既往病史主要包括脑梗死、高血压、肾病;家族史主要包括脑卒中、高血压、心脏病;实验室资料主要收集血糖、白细胞计数、中性粒细胞计数、TC、TG、HDL-C、LDL-C。若患者死亡,则将死亡登记表和死亡证明书中的相关信息填入病例调查表。若出院则按NIHSS评估其神经功能缺损状态(NIHSS ≥ 5 为中重度缺损, < 5 为轻度缺损)并将评分录入调查表^[4-6]。研究结局事件定义为患者出院评分NIHSS ≥ 5 或住院期间死亡。

3. 血糖、中性粒细胞的测定:入院24 h内采集空腹静脉血。血糖测定采用全自动生化分析仪完成。中性粒细胞比率测定采用法国ABXPENTRA60血液细胞分析仪完成。操作生化仪、血细胞分析仪工作人员均经过系统培训。选择有国家批准文号、有

配套校准品、质控品的试剂,试剂严格按条件保存,建立完整的检测系统。采集血液标本前要求研究对象禁食8~10 h,采血时无菌操作,采血后及时混匀。标本采集后立即送达实验室进行检测,仪器、设备事先进行校正。得到分析结果后认真审核,保证报告合格。

4. 数据录入和质量控制:用EpiData 3.02软件建立数据库进行双录入,并由专人进行有效性核查,比对核查后导入SAS数据库。所有调查人员均经过统一培训,熟知研究目的以及具体实施方法。登记调查过程中严格掌握诊断及纳入排除标准;对所有调查表进行核查和验收,发现错误和缺漏及时更正和填补。

5. 统计学分析:中性粒细胞比率按四分位数为4个水平,中性粒细胞比率 ≥ 0.733 (最高四分位水平)定义为中性粒细胞比率升高。血糖 ≥ 5.6 mmol/L定义为高血糖。将研究对象分为4组:中性粒细胞比率、血糖均正常组(NN/NG);中性粒细胞比率正常、血糖高组(NN/IG);中性粒细胞比率高、血糖正常组(IN/NG);中性粒细胞比率、血糖均高组(IN/IG)。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验或方差分析;非正态分布的计量资料用 M 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料组间率的比较采用 χ^2 检验。采用非条件logistic回归分析中性粒细胞比率/血糖与急性脑梗死短期预后的关系。采用SAS 9.2软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:剔除缺少出院NIHSS评分、无CT、MRI诊断以及缺失其他资料的病例,最终纳入分析2 265例,其中首发病例有743(32.80%)例;出院时NIHSS评分 < 5 者有1 877例(82.87%),出院NIHSS评分 ≥ 5 以及死亡者有388例(17.13%),其中14例(0.62%)死亡。脑血栓1 672例(75.35%),脑栓塞58例(2.61%),腔隙性脑梗死479例(21.59%),其他类型10例(0.45%)。

2. 一般特征比较:终点事件发生组与未发生组之间性别、饮酒率、首发病例、入院评分、住院时间、脑梗死亚型分布差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

3. 中性粒细胞比率和血糖基线情况:终点事件发生组的中性粒细胞比率和血糖高于未发生组,差异有统计学意义(均 $P < 0.000 1$)。NN/NG、NN/IG、

IN/NG 和 IN/IG 组终点事件发生率差异有统计学意义 ($P < 0.000 1$), 见表 2。

表 1 急性脑梗死患者终点事件发生组和未发生组的一般特征

特 征	发生组 (<i>n</i> =388)	未发生组 (<i>n</i> =1 877)	<i>P</i> 值
男性(%)	58.50	64.20	0.034 3
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.18 ± 11.58	64.24 ± 11.89	0.167 9
吸烟(%)	24.23	25.89	0.386 9
饮酒(%)	20.88	25.47	0.037 4
血脂异常(%)	35.97	39.11	0.259 0
首发病例(%)	29.12	33.56	0.090 7
入院评分 ^a	10(6 ~ 15)	2(0 ~ 4)	<0.000 1
住院时间(d) ^a	15(10 ~ 24)	15(10 ~ 20)	<0.000 1
高血压病史(%)	60.31	61.32	0.656 4
冠心病史(%)	14.47	17.00	0.223 7
脑梗死分型(%)			<0.000 1
脑血栓	78.42	74.71	
脑栓塞	6.32	1.85	
腔隙性脑梗死	14.74	23.00	
其他	0.53	0.44	

注: ^a 括号外数据为 *M*, 括号内为四分位间距

表 2 急性脑梗死患者终点事件发生组和未发生组的中性粒细胞比率、血糖的基线情况

特 征	发生组	未发生组	<i>P</i> 值
中性粒细胞比率 ^a	0.72(0.62 ~ 0.81)	0.62(0.55 ~ 0.71)	<0.000 1
血糖(mmol/L) ^a	6.17(5.30 ~ 8.01)	5.50(4.90 ~ 6.68)	<0.000 1
中性粒细胞比率/血糖分组 ^a			
NN/NG	89(9.49)	849(90.51)	
NN/IG	118(15.57)	640(84.43)	
IN/NG	44(23.04)	147(76.96)	
IN/IG	137(36.24)	241(63.76)	

注: ^a 同表 1; ^a 括号外数据为例数, 括号内数据为各组发生终点事件或未发生终点事件的百分比(%)

4. 中性粒细胞比率/血糖与急性脑梗死短期预后的关系: 以 NN/NG 组作为参比, 进行非条件 logistic 回归分析。在未调整其他因素的情况下, NN/IG、IN/NG 和 IN/IG 组发生终点事件的危险性分别是参比组的 1.759、2.855 和 5.423 倍 ($P < 0.05$)。调整性别、年龄、吸烟、饮酒、血脂异常、脑梗死亚型、住院时间、入院 NIHSS 评分、首发病例后, NN/IG、IN/NG 和 IN/IG 组发生终点事件的 OR 值(95%CI)分别为 1.356(0.942 ~ 1.953)、1.879(1.113 ~ 3.171) 和 2.210(1.477 ~ 3.307), 见表 3。

讨 论

本研究显示, IN/NG 组与 IN/IG 组出现急性脑梗死短期预后不良的危险性增加; 中性粒细胞比率是急性脑梗死短期预后的独立危险因素; IN/IG 组

表 3 中性粒细胞比率/血糖与脑梗死预后的关系

分组	单因素分析		多因素分析	
	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
NN/NG	1.000		1.000	
NN/IG	1.759(1.311 ~ 2.359)	0.000 2	1.356(0.942 ~ 1.953)	0.101 2
IN/NG	2.855(1.911 ~ 4.266)	<0.000 1	1.879(1.113 ~ 3.171)	0.018 2
IN/IG	5.423(4.006 ~ 7.340)	<0.000 1	2.210(1.477 ~ 3.307)	0.000 1

出现脑梗死短期预后不良的危险性最大。中性粒细胞比率/血糖可作为急性脑梗死短期预后不良的预测指标。

国内外研究显示, 中性粒细胞比率是脑梗死的重要危险因素。Haumer 等^[7]在奥地利对 398 例患有外周动脉疾病的一项前瞻性队列研究, 其中中性粒细胞比率在最高三分位 (> 5.8 G/L) 的研究对象出现脑卒中、心肌梗死、死亡的复合结局的危险性是最低三分位 (< 4.4 G/L) 的 2.20 倍。Wu 等^[8]在对中国台湾地区 3 416 例研究对象进行的一项前瞻性队列研究时发现, 中性粒细胞比率是缺血性脑卒中的危险因素, 中性粒细胞比率在最高五分位时, 研究对象出现缺血性脑卒中结局的危险性是最低五分位的 1.93 倍(95%CI: 1.13 ~ 3.29; 趋势 $P = 0.02$)。陆耀军^[9]在对常熟市第二人民医院的 250 例脑卒中住院患者进行研究时发现, 在脑卒中急性期, 白细胞总数及中性粒细胞比率越高, 近期神经功能预后越差 ($P < 0.05$)。本研究的特点是结合血糖和中性粒细胞比率分析, 当急性脑梗死患者入院时血糖、中性粒细胞均高时, 出现不良短期预后的危险性最大。

有研究显示^[2, 10], 入院时血糖水平与脑梗死预后相关, 高血糖者出现预后不良的危险性增加。虽然本研究并未发现高血糖与急性脑梗死短期预后相关, 但是高血糖合并中性粒细胞比率高者发生预后不良的危险为正常组的 2.210 倍, 高血糖扩大了高水平中性粒细胞比率对发生短期预后不良的作用。有研究资料显示, 高血糖会影响中性粒细胞的功能, 促进中性粒细胞介导的炎症发生, 与血管病变有关^[11]。首先血糖升高使血渗透压上升, 中性粒细胞脱水, 细胞膜的流动性下降。其次高血糖导致糖基化终末产物(AGEs)生成增加, AGE 白蛋白可以高亲和力与人中性粒细胞 AGE 受体结合, 导致细胞内钙离子增加和肌动蛋白聚合, 损伤中性粒细胞跨内皮细胞的游走功能^[12]。此外, 高血糖者的中性粒细胞与正常人相比, 凋亡能力降低。过强的细胞增殖能力及凋亡能力缺陷使得中性粒细胞过量堆积。中性粒细胞在血管内皮表面聚集, 阻塞血管并

引起血管收缩,导致脑血流量下降,缺血可导致无氧糖酵解增加,乳酸堆积,由此引起细胞内pH值增加,最终导致细胞死亡或失去功能;黏附聚集于血管内的中性粒细胞可释放自由基、蛋白水解酶以及其他有害物质,损害血管壁,增加通透性。损害血脑屏障,加重脑水肿及脑损害^[13]。高血糖和中性粒细胞之间相互作用,对急性脑梗死的短期预后产生不良的影响。

本研究存在局限性。本文是回顾性队列研究,其资料准确性主要依赖于病历以及相关资料准确性和完整性,且研究仅限于短期终点事件的发生情况。

参 考 文 献

- [1] Huang XH, Zhong SQ, Liu Z. Values of blood glucose and glycosylated hemoglobin combined with lactate dehydrogenase in acute stroke patients[J]. J Gannan Med University, 2009, 29(3):344-346. (in Chinese)
黄旭华,钟善全,刘铮. 脑卒中急性期空腹血糖、糖化血红蛋白A1c及乳酸脱氢酶的测定值与预后[J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(3):344-346.
- [2] Li J, Wu JM, Liu CM. Discussion about relationship between hyperglycemia and prognosis of stroke[J]. Chin J Clin Rehabil, 2003, 7(5):794-795. (in Chinese)
李珺,吴家霖,刘春梅. 高血糖与脑卒中预后关系的探讨[J]. 中国临床康复, 2003, 7(5):794-795.
- [3] Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(2):464-467.
- [4] Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke [J]. J Intern Med, 2004, 255(2): 257-265.
- [5] Castitlo J, Leira R, Garcia MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome [J]. Stroke, 2004, 35(2): 520-526.
- [6] Okumura K, Ohya Y, Maehara A, et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke[J]. J Hypertens, 2005, 23(6):1217-1223.
- [7] Haumer M, Amighi J, Exner M, et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. J Vasc Surg, 2005, 41(4):610-617.
- [8] Wu TH, Chien KL, Lin HJ, et al. Total white blood cell count or neutrophil count predict ischemic stroke events among adult Taiwanese: report from a community-based cohort study [J]. BMC Neurol, 2013, 13(7):1471-2377.
- [9] Lu YJ. The significance of short-term prognosis on the change of leukocyte count in stroke patients[J]. Practical J Ardiac Cerebral Pneumal Vascular Dis, 2007, 15(10):742-745. (in Chinese)
陆耀军. 急性期脑卒中患者早期外周血白细胞计数变化对近期预后的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 15(10): 742-745.
- [10] Hu GC, Hsieh SF, Chen YM, et al. The prognostic roles of initial glucose level and functional outcomes in patients with ischemic stroke: difference between diabetic and nondiabetic patients[J]. Disabil Rehabil, 2012, 34(1):34-39.
- [11] Hirata F, Yoshida M, Ogura Y. High glucose exacerbates neutrophil adhesion to human retinal endothelial cells [J]. Exp Eye Res, 2006, 82(1):179-182.
- [12] Tian FS, Wang YS, Su XH. Neutrophils and diabetes [J]. J Shandong Med, 2006, 46(19):92-93. (in Chinese)
田凤胜,王元松,苏秀海. 中性粒细胞与糖尿病[J]. 山东医药, 2006, 46(19):92-93.
- [13] Tang F, Zhang GY, Xu CY, et al. Significance of reaction of leukocytes in patients with acute cerebral stroke [J]. J North Sichuan Med College, 2004, 19(1):106-107. (in Chinese)
唐方,张国元,徐朝义,等. 急性脑卒中患者白细胞反应及临床意义[J]. 川北医学院学报, 2004, 19(1):106-107.

(收稿日期:2013-10-30)

(本文编辑:万玉立)