

· 临床研究 ·

中性粒-淋巴细胞比值与脑白质疏松相关

戴正泽¹,黎宏斐^{1*},戴柔丽²,洪 潇³¹南京市浦口医院神经内科,²药剂科,江苏 南京 210031;³苏州大学第一附属医院药剂科,江苏 苏州 215006

[摘要] 目的:探讨脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)的相关危险因素。方法:回顾性收集110例住院患者临床资料,所有患者均接受核磁共振检查,应用液体衰减恢复序列检查LA,根据Fazekas量表评估其严重程度,采用Logistic回归分析方法确定LA的危险因素。结果:110例患者中59例患者表现为无~轻度LA,51例表现为中~重度LA。多因素回归分析示年龄(OR=1.07, 95%CI: 1.02~1.12, P=0.003)、高血压(OR=2.51, 95%CI: 1.03~6.14, P=0.043)、中性粒-淋巴细胞比值(OR=1.34, 95%CI: 1.02~1.76, P=0.039)和中性粒细胞计数(P=0.010)与LA相关。结论:年龄、高血压、中性粒-淋巴细胞比值和中性粒细胞计数是LA的独立危险因素。

[关键词] 脑白质疏松;高血压;中性粒-淋巴细胞比值;危险因素

[中图分类号] R742.89

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)10-1476-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20191014

脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA)是由Hachinski等于1987年首次提出的一个影像学诊断术语,主要表现为脑室周围及皮质下白质的斑点状或斑片状改变,在核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI) T2WI相表现为高信号,液体衰减恢复序列上尤为明显,电子计算机断层扫描表现为低密度影。LA临床上可表现为认知功能下降、抑郁、步态和排尿障碍^[1]。此外LA还增加脑卒中发生风险、增加溶栓治疗后出血,与患者不良预后相关^[2-3]。LA作为脑小血管病的一种,主要病变血管为脑内不与其他动脉形成吻合的深穿支动脉,属于终末动脉^[4],大部分来源于大脑中动脉,这些血管病变可能影响大脑中动脉的血流动力学;此外,慢性炎症也与LA密切相关^[5]。本研究通过分析伴有不同严重程度LA的中老年患者临床资料,探讨了包括大脑中动脉血流动力学和全身炎症在内的相关危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2018年4—6月在南京市浦口医院神经内科住院的110例患者作为研究对象。排除标准:①严重全身系统性疾病;②腔隙性脑梗死以外的脑卒中病

史;③非血管原因导致白质病变的病史(免疫、中毒、感染等);④正在服用B族维生素、叶酸、氨甲喋呤、卡马西平等药的患者;⑤经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)检查过程中存在任何一侧颞窗不良,导致大脑中动脉无法探及的患者。本研究经医院伦理委员会同意,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

从医疗记录中收集人口学特征、主要血管危险因素、实验室和影像结果。入院第2天收集空腹血样,使用Sysmex XS-800i全自动血细胞分析仪(日本希森美康公司)测定并计数白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和血小板。使用TBA120-FR型全自动生化分析仪(日本东芝公司)进行生化指标的检测。根据《中国成人血脂异常防治指南(2007年)》,总胆固醇 ≥ 5.18 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.37 mmol/L或甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L定义为高脂血症。中性粒-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比。

1.2.2 白质疏松严重程度评价

所有患者均接受MRI检查,通过Fazekas量表评估白质疏松严重程度。将脑室旁和深部白质病变分别评分,评分范围为0~3分。总Fazekas量表评分为两者之和(0~6分),据此判为无(0分)、轻度(1~2分)、中度(3~4分)和重度(5~6分)。

[基金项目] 南京市医学科技发展基金(YKK18232)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lhf1007@126.com

1.2.3 TCD检查

采用ZJ-3000TCD系统(南大卓光科技),由神经内科专门从事TCD检查的技术人员对入组的所有患者进行检查。经颞窗探查双侧大脑中动脉,获取其收缩峰值血流速度(peak systolic velocity, Vp)、舒张末血流速度(end diastolic velocity, Vd)及平均血流流速(mean velocity, Vm),并通过机器自动计算出搏动指数(pulsation index, PI)和阻力指数(resistance index, RI), $PI=(Vp-Vd)/Vm$, $RI=(Vp-Vd)/Vp$ 。取双侧测量值的平均值进行统计分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件进行统计分析。定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;定性资料用百分

率表示,应用 χ^2 检验;Logistic回归分析LA的危险因素,将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

110例中,无、轻度、中度和重度白质疏松分别为8例(7.3%)、51例(46.4%)、28例(25.5%)和23例(20.9%)。患者的基线特征见表1。无~轻度(Fazekas量表评分0~2分)组中男34例(57.6%),女25例(42.4%),平均年龄64.8(范围44~83)岁。中重度(3~6分)组中男28例(54.9%),女23例(45.1%),平均年龄71.5(范围46~91)岁。其中重度组中男性比例显著高于中度组(73.9% vs. 39.3%, $P=0.013$)。

表1 无到轻度和中重度LA患者的一般临床特征

临床特征	总体(n=110)	无到轻度LA(n=59)	中到重度LA(n=51)
年龄(岁)	67.9 ± 10.5	64.8 ± 10.4	71.5 ± 9.6
男[n(%)]	62(56.4)	34(57.6)	28(54.9)
血管危险因素[n(%)]			
吸烟	20(18.2)	11(18.6)	9(17.6)
高血压	67(60.9)	31(52.5)	36(70.6)
糖尿病	58(52.7)	31(52.5)	27(52.9)
高血脂	40(36.4)	21(35.6)	19(37.3)
实验室检查			
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	6.13 ± 1.57	5.94 ± 1.51	6.34 ± 1.62
中性粒细胞($\times 10^9$ 个/L)	4.07 ± 1.34	3.81 ± 1.24	4.37 ± 1.39
淋巴细胞($\times 10^9$ 个/L)	1.49 ± 0.55	1.51 ± 0.55	1.47 ± 0.56
血小板($\times 10^9$ 个/L)	185.3 ± 62.4	180.2 ± 51.9	191.2 ± 72.8
NLR	3.27 ± 2.56	2.84 ± 1.42	3.77 ± 3.39
血糖(mmol/L)	7.30 ± 2.54	7.13 ± 2.42	7.49 ± 2.69
总胆固醇(mmol/L)	4.23 ± 1.05	4.25 ± 1.15	4.20 ± 0.93
甘油三酯(mmol/L)	1.64 ± 1.29	1.54 ± 0.91	1.74 ± 1.63
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.15 ± 0.28	1.16 ± 0.30	1.15 ± 0.24
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.42 ± 0.81	2.47 ± 0.88	2.36 ± 0.74
同型半胱氨酸(mmol/L)	11.00 ± 9.24	9.34 ± 2.50	12.91 ± 13.11
搏动指数	0.85 ± 0.14	0.83 ± 0.14	0.87 ± 0.15
阻力指数	0.59 ± 0.07	0.58 ± 0.07	0.60 ± 0.07

采用Logistic回归分析研究人群中LA的可能危险因素(表2)。单因素回归分析显示年龄($P=0.001$)、中性粒细胞计数($P=0.031$)与LA显著相关,而高血压($P=0.055$)、NLR($P=0.090$)和同型半胱氨酸($P=0.096$)与LA也有一定相关性。将单因素回归分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,即将年龄、高血压、中性粒细胞计数、NLR和同型半胱氨酸进行多因素Logistic回归分析,结果发现年龄($OR=1.07$, 95%CI: 1.02~1.12, $P=0.003$)、高血压

($OR=2.51$, 95%CI: 1.03~6.14, $P=0.043$)和NLR($OR=1.34$, 95%CI: 1.02~1.76, $P=0.039$)与LA独立相关。在多因素回归模型中分别分析中性粒细胞计数和NLR,以防止多重共线性,结果发现中性粒细胞计数也与LA独立相关($P=0.010$)。

3 讨论

本研究发现粒细胞和NLR升高与严重脑白质疏松相关。脑血管疾病中,中性粒细胞浸润到缺血

表2 单因素和多因素 Logistic 回归分析 LA 的相关危险因素

临床特征	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95% CI)	P值
年龄	1.07(1.03~1.12)	0.001	1.07(1.02~1.12)	0.003
男	0.90(0.42~1.91)	0.774	—	—
血管危险因素				
吸烟	0.94(0.35~2.48)	0.892	—	—
高血压	2.17(0.98~4.78)	0.055	2.51(1.03~6.14)	0.043
糖尿病	1.02(0.48~2.15)	0.967	—	—
高血脂	1.07(0.49~2.34)	0.857	—	—
实验室检查				
白细胞	1.18(0.93~1.51)	0.181	—	—
中性粒细胞	1.40(1.03~1.89)	0.031	1.57(1.11~2.20)	0.010
淋巴细胞	0.85(0.43~1.69)	0.650	—	—
血小板	1.00(1.00~1.01)	0.366	—	—
NLR	1.20(0.97~1.48)	0.090	1.34(1.02~1.76)	0.039
血糖	1.06(0.91~1.23)	0.455	—	—
总胆固醇	0.96(0.67~1.37)	0.816	—	—
甘油三酯	1.13(0.83~1.54)	0.424	—	—
高密度脂蛋白胆固醇	0.90(0.23~3.54)	0.883	—	—
低密度脂蛋白胆固醇	0.83(0.52~1.33)	0.449	—	—
同型半胱氨酸	1.11(0.98~1.26)	0.096	—	—
搏动指数	6.59(0.46~94.86)	0.166	—	—
阻力指数	78.27(0.30~20 712.07)	0.126	—	—

区域并分泌炎症因子,破坏神经组织^[6-7]。相反,部分淋巴细胞则发挥调节和保护作用^[7]。因此,升高的中性粒细胞计数和NLR反映了较高的慢性炎症水平。

先前的临床研究发现磷脂酶A2、C反应蛋白等炎症标志物与脑白质损伤密切相关,表明炎症反应在脑白质疏松发生、发展中具有重要作用^[8-9]。近期国外一项基于大规模健康人群的研究证实升高的NLR与脑白质疏松相关^[10]。作为一种敏感的炎症标志物NLR,其水平升高与严重脑白质疏松相关。其可能原因如下:首先,慢性系统性炎症引起的内皮功能障碍。正常内皮细胞产生促血管扩张(如一氧化氮)、抗血栓形成和抗动脉粥样硬化因子。炎症条件下,白细胞(特别是中性粒细胞)黏附血管内皮能力增加,引起内皮细胞功能障碍^[11],最终导致穿支动脉透明变性和微血栓形成;其次,可能与慢性系统性炎症导致动脉粥样硬化有关^[12]。以往研究提示颅内外大动脉粥样硬化产生狭窄阻塞性病变更引起的灌注不足可能加速白质疏松进展^[13-14];此外,可能与慢性炎症介导的血脑屏障破坏有关^[15]。血脑屏障的破坏可导致炎症因子外渗到脑实质,激

活局部小胶质细胞,其释放的炎症介质通过募集血液循环中的巨噬细胞等进一步加剧炎症反应,造成白质损伤。以往研究表明他汀类药物可以减少全身的炎症反应^[16],本研究为使用他汀类药物预防LA进展提供了支持证据。

本研究发现年龄和高血压是LA的独立危险因素,这与以往研究一致^[17]。性别与LA的相关性目前尚无定论^[18]。本研究没有发现性别与LA相关,但重度LA中男性比例显著高于中度组,提示男性可能与LA严重程度相关。需要前瞻性队列研究以明确性别与LA的相关性。以往一些较大样本研究提示同型半胱氨酸与LA相关^[18],本研究中单因素回归分析提示同型半胱氨酸与LA存在一定的相关性,多因素分析却没有证实,这可能与本研究纳入样本量较小有关。本研究中没有观察到大脑中动脉的PI和RI与白质疏松的显著相关性,其可能原因有首先大脑半球白质并不全由大脑中动脉供血,只有约60%来源于大脑中动脉;同时由于存在个体间差异,如Willis环和侧支循环的不同,因此基于大脑中动脉血流流速计算得到的PI和RI不能准确反映颅内小动脉的阻力程度;此外TCD结果也和个人操

作和经验有关。据此应用PI和RI反映LA的程度存在一定局限性。

本研究的不足之处在于研究对象来源于临床患者,存在选择偏倚;没有将颅内外大动脉狭窄阻塞病变纳入研究;由于样本量较小为避免漏掉一些重要危险因素,将单因素分析中所有 $P<0.1$ 的变量纳入多因素分析,增加了假阳性结果的可能;同时该研究为横断面研究,样本量较小,因此研究结果只能说明危险因素和LA的相关性。

综上,本研究发现年龄、高血压、NLR和中性粒细胞计数是LA的独立危险因素,将来需大样本、多中心临床研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] Pantoni L, Fierini F, Poggesi A, et al. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(Suppl 1):10-16
- [2] Fierini F, Poggesi A, Pantoni L. Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(10):963-975
- [3] Guo Y, Zi W, Wan Y, et al. Leukoaraiosis severity and outcomes after mechanical thrombectomy with stent-retriever devices in acute ischemic stroke [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(2):137-140
- [4] 吴丹,曹凡,王勋,等.脑小血管病的研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(5):573-580
- [5] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study [J]. *Neurology*, 2015, 84(8):825-832
- [6] Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7):1169-1174
- [7] Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8):2163-2168
- [8] Wright CB, Moon Y, Paik MC, et al. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis [J]. *Stroke*, 2009, 40(11):3466-3471
- [9] Walker KA, Power MC, Hoogeveen RC, et al. Midlife systemic inflammation, late-life white matter integrity, and cerebral small vessel disease: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Stroke*, 2017, 48(12):3196-3202
- [10] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio is associated with white matter hyperintensity in a healthy population [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380:128-131
- [11] Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population [J]. *Int Arch Med*, 2012, 5(1):2
- [12] 杨静,戚志强,周红,等.中性粒-淋巴细胞比值对急性脑梗死患者颅内外动脉狭窄的预测研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(6):890-893
- [13] Park JH, Kwon HM, Lee J, et al. Association of intracranial atherosclerotic stenosis with severity of white matter hyperintensities [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(1):44-52
- [14] Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, et al. Relation between characteristics of carotid atherosclerotic plaques and brain white matter hyperintensities in asymptomatic patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10559-10664
- [15] Rönnbäck C, Hansson E. The importance and control of low-grade inflammation due to damage of cellular barrier systems that may lead to systemic inflammation [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:533
- [16] Tetik S, Ak K, Sahin Y, et al. Postoperative statin therapy attenuates the intensity of systemic inflammation and increases fibrinolysis after coronary artery bypass grafting [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(5):526-531
- [17] Vedala K, Nagabandi AK, Looney S, et al. Factors associated with leukoaraiosis severity in acute stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7):1897-1901
- [18] 贡其木格,冯娟.老年人脑白质疏松的相关危险因素[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(1):55-57

[收稿日期] 2019-07-25