

## 不同白细胞亚型在急性脑梗死患者预后中的价值

廖梓巨, 张磊, 甘露, 汤永红

(南华大学附属第二医院神经内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 白细胞; 淋巴细胞; 嗜中性粒细胞; 急性脑梗死

[摘要] **目的** 探讨不同白细胞亚型与急性脑梗死患者神经损伤严重程度和预后的关系。**方法** 纳入 779 例出现症状后 72 h 内入院的首次急性脑梗死患者。调查患者入院时外周血白细胞亚型计数与初始中风严重程度和 3 月后功能恢复的相关性。**结果** 总白细胞和嗜中性粒细胞计数越高, 患者入院时脑中风程度越严重 ( $P < 0.001$ ); 相反, 淋巴细胞计数越少, 3 月后功能预后越差 ( $OR = 0.706, P = 0.020$ )。**结论** 急性脑梗死患者入院时检测嗜中性粒细胞和淋巴细胞计数对患者预后具有一定的预测价值。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

### Prognostic value of different white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction

LIAO Zi-Gen, ZHANG Lei, GAN Lu, TANG Yong-Hong

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] White blood cell; Lymphocyte; Neutrophils; Acute cerebral infarction

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship of each white blood cells (WBC) subtype with neurologic severity and outcome in acute stroke. **Methods** 779 patients with first-ever acute cerebral infarction within 72 h after symptom onset were included. The study investigated the association between counts for WBC subtypes in peripheral blood at admission and initial stroke severity, early change in stroke severity within one week and functional outcome at three months. **Results** Higher total WBC and neutrophil counts were associated with more severe stroke at admission ( $P < 0.001$ ). In contrast, lower lymphocyte counts were associated with a lesser improvement during the first week after admission ( $P < 0.05$ ) and with poor functional outcome at three months ( $OR = 0.706, P = 0.020$ ). **Conclusion** It showed that neutrophil and lymphocyte counts, which were measured at admission in acute cerebral infarction, have different predictive values for prognosis.

白细胞(white blood cells, WBC)分为嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等亚型<sup>[1]</sup>。白细胞各细胞亚型具有不同的炎性和免疫功能,可能对动脉粥样硬化的病理生理学和心脑血管疾病具有不同的促进作用<sup>[2-3]</sup>。然而,不同白细胞亚型在急性脑梗死中的预后价值仍不清楚。本研究旨在探讨首次入院急性脑梗死患者总白细胞和不同白细胞亚型计数与患者入院初始脑中风严重程度、早期神经改善和长期功能恢复的关系,现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

纳入 2013 年 1 月至 2016 年 12 月在本院住院治疗的 779 例出现脑中风症状 72 h 内就医的首次急性脑梗死患者,排除短暂性脑缺血、有脑中风史或可能会影响入院时 WBC 计数结果的情况。排除标准:①由其他疾病导致的脑中风;②目前正在服用类固醇或免疫抑制剂药物;③有过肿瘤病史;④感染 HIV 病毒;⑤脑中风开始时(<1 周)有过感染史。

### 1.2 临床数据收集和血液标本采集

收集所有受试者基线临床资料。自动血球计

数器(西门子公司 ADVIA 2120)对外周静脉血总WBC和不同亚型(嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和大的未染色细胞)进行检测。

依据急性脑卒中治疗 Org10172 试验(TOAST)分型标准<sup>[4]</sup>,确定患者的脑梗死病因分型,每位患者的脑卒中亚型根据急性卒中治疗 Org10172 试验的标准分型。所有患者入院当天(第0天)、第2天、第3天和第7天进行美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS评分)<sup>[5]</sup>,如果患者在第4天至第7天出院,出院当天NIHSS得分作为第7天NIHSS得分,如果患者死亡,则NIHSS评分为42分。患者功能恢复情况由医护人员在患者脑中风3月后直接随访或电话随访,采用改良Rankin量表(mRS)<sup>[6]</sup>评估(0~6),将mRS≤2视为功能恢复良好,mRS>2则视为功能恢复差。

### 1.3 统计学分析

本研究采用SPSS 18.0软件进行数据统计。通过线性回归模型分析总白细胞或每种WBC亚型计数与基于NIHSS评分的初始脑中风严重程度的相关性,对单因素分析后有意义的变量,调整性别、年龄、脑中风发病到入院的时间间隔、血红蛋白、高敏C反应蛋白、肾小球滤过率、纤维蛋白原、白蛋白、存在的外周动脉阻塞性疾病、高胆固醇血症和脑中风亚型等协变量后,进行线性回归模型分析。通过Logistic回归分析总白细胞或每种WBC亚型计数与患者3月后功能恢复的相关性,对单因素分析后有意义的变量,调整了性别、年龄、初始NIHSS评分、血红蛋白、血小板平均体积、高敏C反应蛋白、肾小球滤过率、纤维蛋白原、白蛋白、存在的周围动脉阻塞性疾病、高血压、目前吸烟者、充血性心脏衰竭、病前抗血小板、病前降压、溶栓、住院期间使用抗高血压药物和脑中风亚型等协变量后,进行Lgistic回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

总共779例急性脑梗死患者满足纳入标准,平均年龄 $65.54\pm 12.88$ 岁,其中60.8%为男性(表1)。所有患者住院当天进行了NIHSS评估,753例患者(96.6%)评估了第1天NIHSS得分,766例(98.3%)评估了第3天NIHSS得分,736例患者(94.5%)评估了第7天NIHSS得分,初始NIHSS评分中位数为3。159例患者(20.4%)卒中3月后功能恢复差

(mRS>2,表2)。脑梗死患者危险因素包括高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟、冠心病、外周动脉闭塞性疾病及充血性心脏衰竭等,这些因素均与白细胞变化无关。

表1. 急性脑梗死患者的一般资料

Table 1. Baseline clinical features of patients with acute cerebral infarction

临床参数	数值
男性[例(%)]	474 (60.8)
年龄(岁)	$65.54\pm 12.88$
从脑中风发作到入院时间(h)	$12.36\pm 2.41$
收缩压(mmHg)	$159.87\pm 31.35$
心率(次/分)	$80.52\pm 16.95$
体温(℃)	$36.43\pm 0.45$
血红蛋白(g/L)	$14.03\pm 1.76$
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	$8.44\pm 2.96$
hs-CRP(mg/L)	$7.08\pm 17.32$
纤维蛋白原(g/L)	$3.20\pm 0.85$
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	$79.10\pm 23.09$
总胆固醇(mmol/L)	$10.55\pm 2.41$
发病前用药情况	
抗血小板[例(%)]	232 (29.8)
抗高血压[例(%)]	197 (25.3)
他汀类药物[例(%)]	118 (15.1)
危险因素	
高血压[例(%)]	569 (73.0)
糖尿病[例(%)]	223 (28.6)
高胆固醇血症[例(%)]	177 (22.7)
当前吸烟者[例(%)]	205 (26.3)
冠心病[例(%)]	139 (17.8)
外周动脉闭塞性疾病[例(%)]	61 (7.8)
充血性心脏衰竭[例(%)]	90 (11.6)
脑卒中类型	
小血管闭塞[例(%)]	72 (9.2)
大动脉粥样硬化[例(%)]	150 (19.3)
心源性[例(%)]	207 (26.6)
未确定[例(%)]	350 (44.9)

表2. 患者治疗后3月mRS情况( $n=779$ )

Table 2. The patient's registration improved three months after treatment( $n=779$ )

改善等级	例(%)
0	237 (30.4)
1	274 (35.2)
2	109 (14.0)
3	48 (6.2)
4	63 (8.1)
5	24 (3.1)
6(死亡)	24 (3.1)

## 2.2 初始脑中风严重程度与 WBC 亚型之间的关系

单因素分析中,高总白细胞数、高中性粒细胞数和低嗜酸细胞数与初始 NIHSS 得分增加有关。调整协变量后,总白细胞( $P<0.001$ )和中性粒细胞数( $P<0.001$ )与初始 NIHSS 评分增加相关,而其他 WBC 亚型与初始脑中风严重程度无关(表 3)。

## 2.3 患者脑卒中 3 月后神经功能恢复与 WBC 亚型的关系

单因素分析表明,患者功能预后差可能与高嗜中性粒细胞和高嗜酸性粒细胞数有关,与低淋巴细胞数相关(表 4)。调整协变量后,仅淋巴细胞计数与预后差显著相关( $OR=0.706, P=0.020$ )。Logistic 回归分析 ROC 曲线的面积为 0.885。此外,多元线

性回归模型分析 WBC 亚型与 mRS 间关系显示,淋巴细胞计数与 3 月 mRS 也相关( $P=0.021$ )。

表 3. WBC 亚型与初始 NIHSS 得分的关系

Table 3. Relationship between WBC subtype and initial NIHSS score

WBC 计数	单变量		多变量	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
总白细胞	0.118	0.001	0.29	<0.001
嗜中性粒细胞	0.144	<0.001	0.316	<0.001
嗜酸性粒细胞	-0.094	0.008	-0.3	0.792
嗜碱性粒细胞	-0.038	0.290	-0.421	0.824
淋巴细胞	-0.057	0.113	-0.385	0.811
单核细胞	-0.011	0.750	-0.594	0.883

表 4. WBC 亚型与 3 月后神经功能恢复的关系

Table 4. Relationship between WBC subtypes and recovery of neurological function

WBC 计数	单变量			多变量	
	mRS $\leq$ 2( $n=620$ )	mRS $>$ 2( $n=159$ )	<i>P</i>	OR	<i>P</i>
总白细胞	8.34 $\pm$ 2.85	8.82 $\pm$ 3.37	0.071	0.965	0.425
嗜中性粒细胞	5.40 $\pm$ 2.61	6.18 $\pm$ 3.33	0.006	0.999	0.986
嗜酸性粒细胞	0.16 $\pm$ 0.13	0.19 $\pm$ 0.18	0.041	0.444	0.340
嗜碱性粒细胞	0.03 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.02	0.315	0.682	0.593
淋巴细胞	2.17 $\pm$ 0.92	1.89 $\pm$ 0.79	0.001	0.706	0.020
单核细胞	0.40 $\pm$ 0.18	0.40 $\pm$ 0.16	0.518	0.664	0.612

## 3 讨论

目前学界公认 WBC,尤其是中性粒细胞对急性脑卒中具有不利影响<sup>[7-9]</sup>。然而,以往诱导白细胞减少或阻断白细胞浸润到大脑的临床试验未能显示出临床获利,甚至可导致感染增加或临床预后差<sup>[10]</sup>。本研究发现,WBC 对急性脑梗死患者神经恢复影响与不同 WBC 亚型相关。WBC 和中性粒细胞计数增加与最初表现严重脑卒中相关,相反,低淋巴细胞计数预示 1 周内神经改善和 3 月功能恢复都较差。高巍等<sup>[11]</sup>研究发现中性粒细胞/淋巴细胞比值是预测急性缺血性脑梗死患者预后的有益指标,其与疾病预后的关系较 WBC 计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数更为密切。朱宏勋等<sup>[12]</sup>研究发现脑梗死急性期患者白细胞计数与 NIHSS 评分存在线性回归关系。Zhang 等<sup>[13]</sup>研究表明,白细胞数是年轻脑梗死和心梗患者的独立预后因素。本研究结果与这些研究结果相一致。

淋巴细胞是众所周知的的心脏疾病预后因素,但是低淋巴细胞计数与临床预后差的原因目前仍不

清楚<sup>[14]</sup>。其可能的机制包括:①淋巴细胞减少可以作为机体对急性应激系统性反应的标志;②淋巴细胞减少症反映脑卒中前皮质醇基线水平和交感神经张力增加,这些能够增加前炎性细胞因子的产生从而加重缺血性损伤<sup>[15-16]</sup>。然而,本研究显示,最初脑中风严重程度与淋巴细胞计数不相关,但在调整最初 NIHSS 评分、超敏 C 反应蛋白和其它潜在协变量后,高淋巴细胞计数与更好的短期、长期预后结果显著相关。在本组患者中研究发现,预后差患者中低淋巴细胞计数不仅仅是应答最初严重脑中风,还积极参与缺血区域的保护机制。实验结果和临床证据表明,免疫反应与保护和迟发性缺血性脑损伤相关,而且不同淋巴细胞亚型对脑局部缺血损伤发挥不同的功能<sup>[17-18]</sup>。淋巴细胞计数是否反映了脑局部缺血时的免疫状况或淋巴细胞是否对局部脑缺血损伤的具有直接作用,还有究竟哪种淋巴细胞亚型在脑局部缺血的病理生理中器主导作用,这些问题仍需进一步深入研究。然而,本研究结果发现淋巴细胞计数减少对早期神经恢复和长期功能预后具有负面影响。

本次研究具有一定的局限性。虽然不同淋巴细胞亚型对脑缺血性损伤具有不同影响,但是由于缺乏淋巴细胞亚型数据资料,本次研究无法比较这些不同淋巴细胞亚型的影响作用。此外,本研究只检测 WBC 基线水平计数,而比较 WBC 亚型的动态变化可能为它们在急性脑卒中阶段和后急性脑卒中阶段所扮演的角色提供更详细的信息。

总之,急性脑梗死患者入院时检测中性粒细胞和淋巴细胞计数对患者预后具有不同的预测价值。总 WBC 和嗜中性粒细胞计数越高,初始脑中风的严重程度越高;淋巴细胞计数越低,神经系统的短期改善和长期功能的恢复则越差。

#### [参考文献]

- [1] Karino S, Willcox BJ, Fong K, et al. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese-American men: The Honolulu Heart Program[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 153-158.
- [2] Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B J, et al. Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naive patients with depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 28: 49-53.
- [3] 郝璐, 郝永臣, 刘静, 等. 全血白细胞计数水平与高血压风险的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2015(4): 312-318.
- [4] 顾力华, 陈斌, 魏丹霞, 等. 急性脑梗死 TOAST 分型与危险因素的关系[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(2): 51-52.
- [5] Yaghi S, Willey JZ, Andrews H, et al. Outcome in patients with minor stroke: the effect of itemized NIHSS score subsets[J]. *Stroke*, 2015, 46(S1): A145.
- [6] 孙冲, 徐迪荣, 李碧磊. 改良 Rankin 量表在急性大面积脑梗死长期生存的预后价值[J]. *医学研究杂志*, 2013, 41(12): 179-182.
- [7] Emerich DF, Dean 3rd RL, Bartus RT. The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct [J]? *Exp Neurol*, 2002, 173(1): 168-181.
- [8] Price CJ, Menon DK, Peters AM, et al. Cerebral neutrophil recruitment, histology, and outcome in acute ischemic stroke: an imaging-based study[J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1659-664.
- [9] 郑东晗, 金元哲, 段志英, 等. 社区人群中中性粒细胞/淋巴细胞比值与心血管病危险因素的关系[J]. *心血管康复医学杂志*, 2015, 24(5): 476-480.
- [10] Investigators EAST. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the enlimomab acute stroke trial[J]. *Neurology*, 2001, 57(8): 1428-434.
- [11] 高巍, 韩志君, 杜永胜, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性缺血性脑梗塞预后的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(5): 509-513.
- [12] 朱宏勋, 曹锐, 胡文忠, 等. 脑梗塞急性期患者中医证候、白细胞、NIHSS 的相关性研究[J]. *北京中医药*, 2010, 29(5): 334-336.
- [13] Zhang B, Gao C, Hou Q, et al. Different independent susceptibility markers for first-ever cerebral infarction and myocardial infarction in young patients [J]. *J Neurol*, 2012, 259(7): 1420-425.
- [14] 沈絮华, 李虹伟, 陈晖. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对心肌梗死患者心肌灌注及预后的评估[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(1): 32-34.
- [15] Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1): 251-257.
- [16] Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk [J]? *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(1): 1638-643.
- [17] 徐姗姗, 简志宏, 熊晓星, 等. T 淋巴细胞在缺血性脑卒中的作用 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(5): 467-470.
- [18] Park BJ, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 19(2): 1-5.

(此文编辑 朱雯霞)