

本文引文格式:吴后祎,马领松. NLR 预测 TIA 颈动脉斑块稳定性的可行性研究[J].
右江民族医学院学报,2021,43(2):206-209.

【论著与临床报道】

NLR 预测 TIA 颈动脉斑块稳定性的可行性研究

吴后祎,马领松

(皖南医学院弋矶山医院神经内科,安徽 芜湖 241000)

摘要:目的 探究中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者颈动脉粥样硬化斑块(carotid atherosclerotic plaque)稳定性之间的关系。方法 回顾性择出确诊为 TIA 且存在颈动脉斑块的患者 77 例,以颈部超声结果为依据,将所有符合条件的患者划分为斑块不稳定组和斑块稳定组,斑块不稳定组 45 例,斑块稳定组 32 例,比较两组间一般资料(年龄、性别、有无高血压病及糖尿病)和临床血液指标(白细胞计数、血小板计数、空腹血糖、尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、NLR)的差异,进一步用 Logistic 回归方程分析影响 TIA 患者颈动脉斑块稳定性的独立危险因素。结果 对两组的临床指标进行分析,结果显示斑块不稳定组 NLR 明显高于斑块稳定组,即 $3.0(2.19\sim 3.56) > 2.0(1.54\sim 2.61)$, 差异有统计学意义($P < 0.001$),斑块不稳定组高血压患病率高于斑块稳定组,即 $77.78\% > 50.00\%$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间其余指标均无统计学差异($P > 0.05$)。二元 Logistic 回归预测模型为: $\text{Logit}(P) = -1.719 + \text{NLR} \times 0.973 + \text{是否患有高血压} \times (-1.115)$, $\text{Logit}(P)$ 的 ROC 曲线下面积为 0.777, 取阈值为 0.637 时, 敏感度及特异性分别为 (64.39%、81.19%)。结论 TIA 患者颈动脉斑块不稳定组的 NLR 明显高于颈动脉斑块稳定组, NLR 有助于预测 TIA 颈动脉斑块稳定性, 对临床治疗有一定的指导作用。

关键词:脑缺血发作, 短暂性; 颈动脉斑块; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 稳定性

中图分类号: R743; R446

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)02-0206-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2021.02.012

Feasibility study of NLR in predicting the stability of carotid atherosclerotic plaque in patients with TIA

Wu Houyi, Ma Lingsong

(Department of Neurology, Yijishan Hospital of Wannan
Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the stability of carotid atherosclerotic plaque in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods** We retrospectively selected seventy-seven patients diagnosed with both TIA and carotid plaque. Based on the results of cervical ultrasound, all eligible patients were divided into two groups: instable plaque group (45 cases) and stable plaque group (32 cases). We compared the differences in general data (age, gender, presence or absence of hypertension and diabetes) and clinical blood indicators (WBC count, platelet count, fasting blood glucose, uric acid, triglyceride, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, NLR) between two groups. Logistic regression equation was further used to analyze independent risk factors affecting the stability of carotid plaque in patients with TIA. **Results** Analysis of clinical indicators showed that the NLR of the instable plaque group was significantly higher than that of the stable plaque group, namely, $3.0(2.19\sim 3.56) > 2.0(1.54\sim 2.61)$, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The prevalence of hypertension in the instable plaque group was higher than that in the stable plaque group ($77.78\% > 50.00\%$), and the difference

第一作者简介:吴后祎(1993-),女,硕士,住院医师,研究方向:脑血管病,E-mail:18326903952@163.com

通讯作者简介:马领松(1968-),男,硕士,副主任医师,研究方向:脑血管病,E-mail:1418692872@qq.com

was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference in other indicators between two groups ($P > 0.05$). The binary Logistic regression prediction model was: $\text{Logit}(P) = -1.719 + \text{NLR} \times 0.973 + \text{presence or absence of hypertension} \times (-1.115)$. The area under the ROC curve of $\text{Logit}(P)$ was 0.777. When the threshold was 0.637, the sensitivity and specificity were 64.39% and 81.19%, respectively. **Conclusion** NLR of TIA patients with instable carotid is significantly higher than that of TIA patients with stable plaque. NLR is helpful to predict the stability of carotid atherosclerotic plaque in patients with TIA, and has a certain guiding role in clinical treatment.

Key words: ischemic attack, transient; carotid atherosclerotic plaque; neutrophil to lymphocyte ratio; stability

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是具有脑梗死症状的临床急症,持续时间短暂,不超过 24 h,大部分持续时间小于 1 h,且不存在责任病灶^[1]。TIA 发病机制目前尚未明确,与动脉粥样硬化、心脏病、血液成分改变及血流动力学变化等多种病因有关。其中,颈动脉粥样硬化在 TIA 发生发展中所起的作用被大多数学者认可。在颈动脉斑块的形成过程中,慢性炎症反应所起的作用至关重要,包括刺激粥样斑块形成、进展及增加斑块的易损性^[2-3]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为一种快速易得的炎症状态评估指标,近年来作为心脑血管疾病的一个新的预测指标在临床上得到应用。有相关报道指出颈动脉斑块的 TIA 患者 NLR 数值偏高^[4]。因此探究 TIA 患者颈部动脉斑块稳定性与 NLR 之间是否存在关联,并将其作为预测指标存在深远意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 77 例于 2018 年 1 月—2019 年 1 月在皖南医学院弋矶山医院就诊的 TIA 合并颈动脉粥样斑块患者,包括男性 46 例,女性 31 例,年龄 50~80 岁,平均(62.60±8.52)岁。所有患者中有 51 例患者合并高血压,16 例患者合并糖尿病。根据颈部超声结果,分为斑块不稳定组(45 例)和斑块稳定组(32 例)。

1.2 研究方法

1.2.1 纳入标准 ①首次发病,诊断符合 TIA 相关专家共识^[5],头颅 CT 或头颅 MRI 证实无出血及急性梗死;②颈动脉超声提示有斑块存在。排除标准:①既往无脑血管疾病;②头颅影像学资料提示有出血或急性梗死;③严重全身感染、心房颤动、癫痫的部分性发作、严重肝肾功能不全、严重心脏疾患、恶性肿瘤患者;④资料不全者。

1.2.2 方法 收集并录入所有研究对象的一般资料,包括性别、年龄、相关疾病史(高血压病、糖尿病)等。入院第二日凌晨禁食禁水状态下,采外周静脉血进行血常规及血生化检测,获取全部研究对象的白细胞

(WBC)、血小板(PLT)、中性粒细胞(NEUT)、淋巴细胞(LYM)、空腹血糖(GLU)、尿酸(UA)及血脂参数[甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)]等。血常规采用迈瑞 BC-6900 血液分析仪进行检测,血脂血糖生化系列结果采用日立 7600 生化分析仪进行检测。

1.2.3 颈动脉超声检查 由 2 名有经验的超声科医师,采用飞利浦 epicc7C 型彩色多普勒超声检测仪对患者进行颈部血管检查,检测观察患者颈部动脉斑块的有无和斑块稳定性情况。判定标准:当患者的颈动脉内中膜厚度(IMT)≥1.3 mm,且向管腔内隆起时,即判定为动脉粥样硬化斑块形成。依据斑块性质判定标准,将斑块分为稳定及不稳定斑块^[6],若稳定斑块和不稳定斑块同时存在,也视为不稳定斑块。

1.3 统计学方法 用 Excel 表格记录并整理所有收集的数据,SPSS 23.0 软件进一步统计学分析。根据数据性质,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数及四分位间距: $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用秩和检验;计数资料用频数、百分数表示。采用 χ^2 检验比较两组间数据差异。另外,使用二元 Logistic 回归分析影响斑块稳定性的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

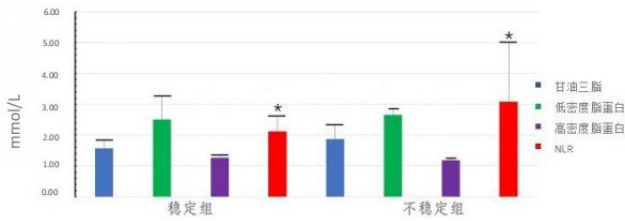
2 结果

2.1 一般资料及血检结果分析 77 例合并颈动脉斑块的 TIA 患者中,斑块不稳定患者 45 例(58.44%),其中男性 30 例,女性 15 例,斑块稳定患者 32 例(41.56%),其中男性 16 例,女性 16 例。通过对两组年龄、高血压病史、NLR 等指标进行统计学分析,结果显示斑块不稳定组的 NLR 中位数及四分位间距明显高于斑块稳定组,即 3.0(2.19~3.56) > 2.0(1.54~2.61),差异有统计学意义($P < 0.001$),斑块不稳定组的高血压患病率高于斑块稳定组(77.78% > 50.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间年龄、性别、白细胞计数、甘油三酯等指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1、图 1。

表 1 两组各项指标比较

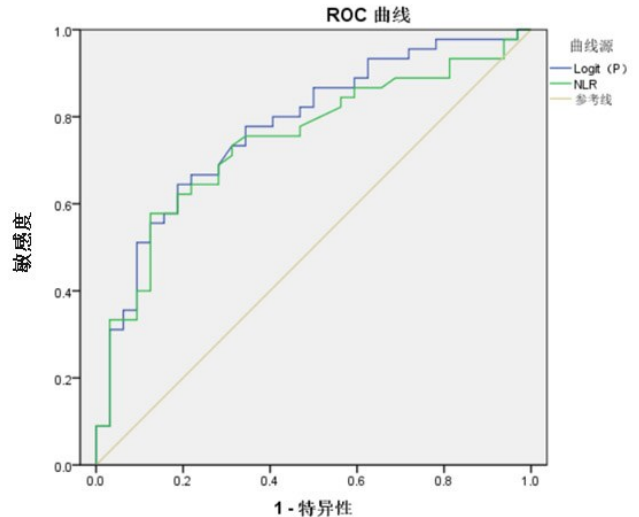
项目	不稳定组 (n=45)	稳定组 (n=32)	t/Z/χ ²	P
性别(男/女)	30/15	16/16	2.160	0.142
年龄/岁	63(55.50~71.50)	60(55~65)	1.066	0.287
高血压	35(77.77)	16(50.0)	6.452	0.011
糖尿病	7(15.55)	9(28.12)	1.795	0.180
WBC(×10 ⁹ /L)	6.20(5.45~6.90)	5.90(5.22~7.10)	0.290	0.772
PLT(×10 ⁹ /L)	159.0(118.50~177.50)	171.50(125.20~209.75)	1.973	0.052
GLU/(mmol·L ⁻¹)	4.89(4.36~5.58)	4.76(4.30~5.42)	0.594	0.552
UA/(mmol·L ⁻¹)	333.90(286.50~395.95)	333.0(273.68~413.20)	0.134	0.893
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.65(1.35~2.24)	1.74(1.07~2.01)	1.654	0.098
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.56(2.32~2.96)	2.32(2.09~2.95)	1.675	0.094
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.16(1.02~1.37)	1.15(1.10~1.47)	1.163	0.245
NLR	3.0(2.19~3.56)	2.0(1.54~2.61)	3.634	<0.001

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示;表内非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距 M(P₂₅~P₇₅)表示。



注: * 表示两组间差异有统计学意义。

图 1 稳定组与不稳定组间甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、NLR 间差异图



注:以 Logit(P) 模型诊断效能最佳。

图 2 NLR 与二元 Logistic 回归预测模型 Logit(P) 的 ROC 曲线图

2.2 Logistic 回归分析及受试者工作曲线(ROC)

多因素回归方程结果示,NLR 和高血压病史是影响 TIA 患者颈部斑块稳定性的独立危险因素, $P < 0.05$,见表 2。受试者 ROC 曲线 NLR 曲线下面积 $AUC = 0.744$,取阈值为 2.740 时,敏感度及特异性分别为 57.82%、87.54%,二元 Logistic 回归方程结果显示是否患有高血压与 NLR 为颈动脉斑块稳定性的独立危险因素(见表 2),其预测模型为: $\text{Logit}(P) = -1.719 + \text{NLR} \times 0.973 + \text{是否患有高血压} \times (-1.115)$, $\text{Logit}(P)$ 的 ROC 曲线下面积为 0.777,取阈值为 0.637 时,敏感度及特异性分别为 64.39%、81.19%。见图 2。

表 2 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
NLR	0.973	0.332	8.588	0.003	2.646	1.380~5.072
高血压	1.115	0.555	4.031	0.045	3.050	1.027~9.059

3 讨论

颅内血管急性堵塞时会引起局部脑组织的血流急剧减少,每 100 g 脑组织每分钟血流 $< 20 \text{ ml}$ 就会引起脑缺血,在脑细胞死亡前,如果供应脑组织的血流得到恢复,那么患者仅会有短暂的神经功能障碍,临床上称其为 TIA。TIA 是缺血性脑卒中的独立危险因素, TIA 后发生缺血性脑卒中的概率极大,未经治疗的 TIA 患者发生脑卒中风险在 90 d 内达 20%,大部分在最初的 10 d 内发生^[7]。有学者指出,TIA 的发生与颈动脉斑块发生发展显著相关^[8]。当部分 TIA 患者颈动脉斑块碎裂形成微栓子,随血流堵塞远端血管发生脑梗死,严重威胁人们的健康。慢性炎症反应和高血压在动脉斑块粥样硬化斑块的形成发展中起着重要作用。NLR 作为一种临床上快速廉价的反应炎症的血

液指标,目前尚未有NLR与TIA患者颈动脉斑块稳定性的相关研究。本研究旨在探讨NLR对TIA患者颈动脉斑块稳定性的预测价值,进而降低脑卒中的发生风险。

本研究结果显示颈动脉不稳定斑块组的NLR显著高于颈动脉稳定斑块组。多因素回归分析示,NLR和高血压病史是影响TIA患者颈动脉斑块稳定性的独立危险因素。因此,可以用NLR对TIA患者颈动脉斑块的稳定性进行预估,并根据NLR水平的高低对相应的患者进行提前干预及治疗。另外本研究结果表明,既往患有高血压也会影响TIA患者颈动脉斑块的稳定性,可能与高血压影响血管内皮的形态、结构和功能有关,血压变化同样需要引起患者和临床医师的关注。随着各项研究的展开,动脉粥样硬化斑块的形成发展与慢性炎症反应的关系逐渐被学者发现,并发现多种炎症细胞和炎症因子^[9-10]。NLR作为一种简单易得的评估炎症水平的指标,能够较好地反映机体免疫炎症状态。现已广泛用于评估心脑血管疾病的转归和预后,对疾病的协助诊断具有重要意义。Tamhane U等^[11]研究指出,炎症细胞参与动脉粥样硬化的形成发展,其中性粒细胞会分泌各种炎症介质、蛋白水解酶和活性氧自由基,促进组织损伤的炎症反应的发生,此外,淋巴细胞的改变,使得抗炎细胞因子分泌物减少^[12],如此一来,中性粒细胞与淋巴细胞之间的平衡状态被打破,炎症反应加重,继而斑块的形成速度加快。NLR增高表明炎症增加,动脉粥样硬化风险相应地增加,那么NLR可以作为颈动脉粥样硬化斑块存在发展的有力预测因子^[13]。同时,中性粒细胞还会影响斑块的稳定性及易损性,Ionita MG等^[14]研究发现,对于动脉粥样硬化斑块而言,其稳定性能够被中性粒细胞这一炎症激活因子所破坏,存在越多中性粒细胞的斑块,其稳定性越差,就越易于碎裂形成栓子。这与Yükseli Ö等^[15]的结论也基本相符。

综上所述,本研究揭示了NLR能够对TIA患者颈动脉斑块稳定性进行预测,即NLR越高,斑块的稳定性就越差。NLR检测在临床上的获得容易、快速、廉价,或许可以作为一种评估TIA患者颈动脉斑块稳定性的辅助手段,为患者的临床治疗方案提供一定的参考依据,在一定程度上减少急性脑梗死的发生。本研究存在不足之处:①本研究属于单中心回顾性研究,未对本研究患者有无发生急性脑梗死进行随访调查;②未对有高血压及糖尿病患者的药物使用情况进行统计分析,血压血糖控制药物可能会对结果造成影响;③仅仅对NLR值作了定性分析,未给出具体的临界值,仍需更多的资料进一步研究。

参考文献:

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2018:191.
- [2] Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and athero-sclerosis revisited[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(2): 170-178.
- [3] Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis—a matter of unresolved inflammation[J]. Semin Immunol, 2015, 27(3): 184-193.
- [4] 刘海颖,孟爱国,曾小芳,等. 脑梗死和短暂性脑缺血患者外周血RDW与NLR变化及相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 83-87.
- [5] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短缺血发作的中国专家共识更新版(2011年)[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(6): 530-533.
- [6] 宋芷珩,范凌霄. 红细胞分布宽度和脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(8): 708-711.
- [7] Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke[J]. N Engl J Med, 2016, 374(16): 1533-1542.
- [8] 夏雯. 颈动脉粥样硬化及狭窄程度与短暂性脑缺血发作的相关性探究[J]. 养生保健指南, 2020(14): 282.
- [9] Santovito D, Weber C. Atherosclerosis revisited from a clinical perspective: still an inflammatory disease? [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 231-237.
- [10] 孙树果,孔艳. 2型糖尿病患者颈动脉粥样斑块与血清25羟维生素D3、hs-CRP水平相关性分析[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(3): 317-320.
- [11] Tamhane U, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(6): 653-657.
- [12] Köklü E, Yükseli Ö, Arslan S, et al. Is elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of stroke in patients with intermediate carotid artery stenosis? [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3): 578-584.
- [13] 由佳玉,李兴强,王正则,等. 血小板与淋巴细胞比值和急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(9): 822-825.
- [14] Ionita MG, van den Borne P, Catanzariti LM, et al. High Neutrophil Numbers in Human Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated With Characteristics of Rupture-Prone Lesions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(9): 1842-1848.
- [15] Yükseli Ö, Köklü E, Arslan S, et al. Association of Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Plaque Morphology in Patients with Asymptomatic Intermediate Carotid Artery Stenosis[J]. Korean Circ J, 2016, 46(5): 699-705.

收稿日期:2020-12-17;修回日期:2021-02-07