

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.014

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200423.1820.036.html\(2021-07-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200423.1820.036.html(2021-07-22))

社区高血压患者 NLR 与缺血性卒中的关系*

夏春丽, 黄雨晴, 冯颖青[△]

(广东省人民医院/广东省医学科学院/广东省心血管病研究所, 广州 510080)

[摘要] **目的** 探索社区高血压患者中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与缺血性卒中的关系。**方法** 回顾性分析 2015 年 1—12 月于广东社区连续入组的 10 322 例高血压患者资料,所有患者均接受问卷调查、体格检测、血常规和血脂检测。logistic 回归和限制性立方曲线用来评估 NLR 与缺血性卒中的关系。**结果** 共 9 741 例患者纳入研究,平均年龄(62.74±13.71)岁,男 4 839 例(49.7%),缺血性卒中 202 例(0.21%)。与无缺血性卒中患者比较,缺血性卒中患者年龄、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和 NLR 水平更高,吸烟、服用抗血小板药和降脂药、冠心病比例更高,高密度脂蛋白胆固醇和肾小球滤过率水平更低。logistic 回归分析表明,在不调整变量时,NLR($OR=1.270,95\%CI:1.166\sim1.386,P<0.001$)与缺血性卒中密切相关,当调整相关协变量时 NLR($OR=1.210,95\%CI:1.091\sim1.363,P<0.001$)仍与缺血性卒中独立相关。多变量调整的限制性立方曲线表明 NLR 与缺血性卒中呈非线性相关,且风险最低时的截断值为 1.88。**结论** NLR 与缺血性卒中呈非线性相关,且是缺血性卒中发生独立危险因素。

[关键词] 社区;原发性高血压;中性粒细胞/淋巴细胞比值;卒中;相关性**[中图法分类号]** R543.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3127-04**Relationship between NLR and ischemic stroke in community hypertensive patients***XIA Chunli, HUANG Yuqing, FENG Yingqing[△](Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences/
Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and ischemic stroke in community hypertensive patients. **Methods** A retrospective analysis of 10 322 hypertensive patients consecutively enrolled in the Guangdong community from January to December 2015. All the patients received questionnaires, physical examination, blood routine, and blood lipid testing. Multivariate logistic regression and linear cubic curve were used to evaluate the relationship between NLR and ischemic stroke. **Results** A total of 9 741 patients were included in the study, with an average age of (62.74±13.71) years, 4 839 males (49.7%), 202 cases ischemic strokes (0.21%). Compared with patients without ischemic stroke, patients with ischemic stroke had higher age, higher levels of total cholesterol, triacylglycerol, low-density lipoprotein cholesterol and NLR, and higher rates of smoking, taking antiplatelet drugs and lipid-lowering drugs, and coronary heart disease, while high-density lipoprotein cholesterol and glomerular filtration rate were lower. Multivariate regression analysis showed that when the variables were not adjusted, NLR ($OR=1.270,95\%CI:1.166-1.386,P<0.001$) was closely related to ischemic stroke. When adjusting the related covariates NLR ($OR=1.210,95\%CI:1.091-1.363,P<0.001$) was still independently related to ischemic stroke. The multivariate adjusted restricted cubic curve indicated that NLR was nonlinearly related to ischemic stroke, and the cut-off value at the lowest risk was 1.88. **Conclusion** NLR was nonlinearly related to ischemic stroke and was an independent risk factor for ischemic stroke.

[Key words] community; essential hypertension; neutrophil-lymphocyte ratio; stroke; relevance

* 基金项目:广东省重点领域研发计划项目(2019B020227005);广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515010738);广东省广州市科技计划项目(201803040012)。 作者简介:夏春丽(1983—),主管护师,本科,主要从事社区护理研究。 [△] 通信作者, E-mail:fyq1819@163.com。

缺血性卒中是一种常见的慢性疾病,具有高患病率、高病残率、高病死率和高复发率特点^[1]。缺血性卒中人群庞大,根据《中国心血管病报告 2018》显示,我国现有缺血性卒中患者约 1 300 万,未来一段时间,其数量还将增加,防治任务重大^[2]。目前缺血性卒中发病机制仍不明确,研究表明炎症反应在其病理生理过程中起重要作用^[3],且中性粒细胞和淋巴细胞作为主要的免疫炎症细胞在介导脑血管疾病发生的反应中起重要作用^[4-5]。既往研究也发现在缺血性卒中患者中,早期较高的白细胞和中性粒细胞计数与更大的梗死面积和卒中严重程度相关^[6]。此外,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为一种全身炎症标志物与普通人群发生缺血性卒中密切相关^[7]。然而,高血压作为一种最常见的慢性疾病,目前少有研究分析该类患者 NLR 与缺血性卒中的关系,本研究旨在探索它们之间的关系,以期预警和防治缺血性卒中提供指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1—12 月广东省寮步社区的 10 322 例的高血压患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于或等于 18 岁;(2)诊断为原发性高血压。排除标准:(1)未查血常规、血脂;(2)体型指标缺失;(3)心房颤动、心房扑动、风湿免疫疾病史和肿瘤病史。所有患者均签署知情同意书,本研究通过广东省人民医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

所有患者均进行包括人口学、生活方式和习惯、

既往慢性病史、目前用药史等标准问卷,同时进行身高、体重和血压测量,抽取空腹血进行血常规、生化、血脂、肌酐等检测。

1.2.2 相关定义

(1)高血压定义根据《中国高血压防治指南 2018 年修订版》标准^[8]:收缩压和(或)舒张压大于或等于 140/90 mm Hg,或来自检测报告,或正在服用降压药。(2)缺血性卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、肿瘤和风湿免疫疾病来自检测报告。(3)糖尿病:空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 或正在服用降糖药物^[9],或来自检测报告。(4)肾小球滤过率($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)= $186 \times (\text{血肌酐, mmol/L})^{-1.154} \times (\text{年龄}) - 0.203 \times (0.742 \text{ 女性})^{[10]}$;BMI (kg/m^2)=体重(kg)/身高²(m^2)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,多因素采用 logistic 回归分析,限制性立方曲线分析相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的基线特点

共有 9 741 例高血压患者纳入研究,平均年龄(62.74 ± 13.71)岁,其中男 4 839 例(49.7%),缺血性卒中 202 例(0.21%)。与无缺血性卒中患者比较,缺血性卒中患者年龄、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和 NLR 水平更高,吸烟、服用抗血小板药和降脂药、冠心病比例更高,高密度脂蛋白胆固醇和肾小球滤过率水平更低($P < 0.05$),见表 1。

表 1 研究人群的基线特点

项目	无缺血性卒中($n=9\ 539$)	缺血性卒中($n=202$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.58 ± 13.72	70.18 ± 11.42	-9.322	<0.001
性别[$n(\%)$]			12.794	<0.001
男	4 713(49.4)	126(62.4)		
女	4 826(50.6)	76(37.6)		
吸烟[$n(\%)$]			16.349	<0.001
是	2 497(26.2)	79(39.1)		
否	7 042(73.8)	123(60.9)		
饮酒[$n(\%)$]			2.047	0.153
是	1 338(14.0)	36(17.8)		
否	8 200(86.0)	166(82.2)		
钙离子通道阻滞剂[$n(\%)$]			35.744	<0.001
是	2 998(31.4)	104(51.5)		
否	6 541(68.6)	98(48.5)		
RAAS 阻滞剂[$n(\%)$]			14.244	<0.001
是	4 137(43.4)	115(56.9)		
否	5 402(56.6)	87(43.1)		
β 受体阻滞剂[$n(\%)$]			3.212	0.073
是	658(6.9)	21(10.4)		
否	8 881(93.1)	181(89.6)		

续表 1 研究人群的基线特点

项目	无缺血性卒中(<i>n</i> = 9 539)	缺血性卒中(<i>n</i> = 202)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
抗血小板药[<i>n</i> (%)]			67.008	<0.001
是	734(7.7)	48(23.8)		
否	8 805(92.3)	154(76.2)		
降脂药[<i>n</i> (%)]			98.840	<0.001
是	1 765(18.5)	94(46.5)		
否	7 774(81.5)	108(53.5)		
冠心病[<i>n</i> (%)]			20.566	<0.001
是	125(1.7)	12(6.3)		
否	7 389(98.3)	177(93.7)		
糖尿病[<i>n</i> (%)]			0.387	0.534
是	2 042(27.2)	47(24.9)		
否	5 472(72.8)	142(75.1)		
收缩压(mm Hg)	131.89±16.21	134.08±17.15	-1.797	0.058
舒张压(mm Hg)	80.86±15.30	79.41±9.91	2.031	0.180
总胆固醇(mmol/L)	185.11±46.11	204.52±47.00	5.917	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	141.71±102.74	162.52±143.22	2.821	0.040
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	51.79±14.57	48.89±10.96	3.689	0.005
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	117.68±38.25	130.97±36.70	4.889	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.83±3.86	24.99±3.74	-0.571	0.580
肾小球滤过率(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	84.12±36.69	78.25±23.23	3.496	0.024
NLR	1.84±0.87	2.22±1.60	-3.392	<0.001

RAAS:肾素-血管紧张素-醛固酮系统。

2.2 NLR 与缺血性卒中关系

多变量逻辑回归分析表明,当不调整任何变量时(模型 1),NLR(*OR* = 1.270,95%*CI*:1.166~1.386,*P* < 0.001)与缺血性卒中密切相关,当调整年龄和性别时(模型 2),NLR(*OR* = 1.230,95%*CI*:1.121~1.346,*P* < 0.001)与缺血性卒中密切相关,当调整年龄、性别、吸烟、饮酒、服用降压药、抗血小板药、降脂药、冠心病、糖尿病、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、BMI 和肾小球滤过率这些相关协变量时,NLR(*OR* = 1.210,95%*CI*:1.091~1.363,*P* < 0.001)仍与缺血性卒中独立相关,见表 2。

表 2 多因素逻辑回归分析 NLR 与缺血性卒中关系

项目	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
模型 1	1.270	1.166~1.386	<0.001
模型 2	1.230	1.121~1.346	<0.001
模型 3	1.220	1.100~1.366	<0.001
模型 4	1.210	1.091~1.363	<0.001

模型 1:未调整;模型 2:调整年龄、性别;模型 3:调整模型,同时调整吸烟、饮酒、服用降压药、抗血小板药、降脂药、冠心病和糖尿病;模型 4:调整模型,同时调整收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、BMI 和肾小球滤过率。

此外,多变量调整的限制性立方曲线表明 NLR 与缺血性卒中非线性相关,且缺血性卒中发生风险最低时的截断值为 1.88,见图 1。

年龄、性别、吸烟、饮酒、服用降压药、抗血小板药物、降脂药,冠心病病史、糖尿病史、收缩压、舒张压、

总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、BMI 和肾小球滤过率被调整。

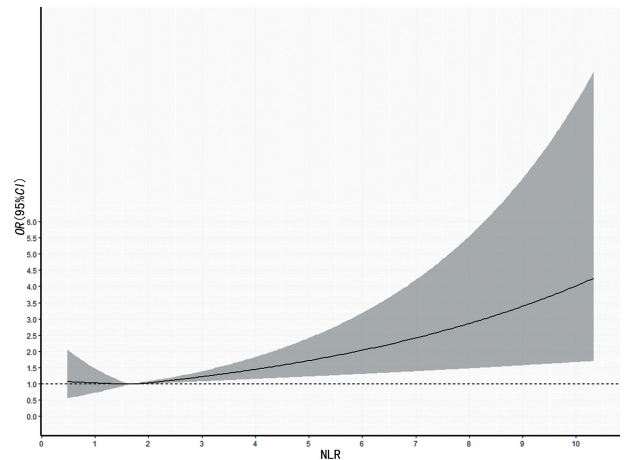


图 1 NLR 与缺血性卒中中的限制性立方曲线

3 讨论

本研究发现缺血性卒中比非缺血性卒中患者有更大的年龄,更高的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和 NLR,更低的高密度脂蛋白胆固醇和肾小球滤过率,同时合并更多的吸烟、冠心病、服用降压药、降脂药和抗血小板药物。高血压患者 NLR 与缺血性卒中呈非线性相关,且当 NLR = 1.88 时,缺血性卒中发生风险最低。限制性立方曲线表明当 NLR > 1.88 时,NLR 可能是缺血性卒中发生的一个独立危险因素。

炎症在缺血性卒中发生中起重要作用,NLR 是一种简单的炎性标志物。本研究明在调整相关混杂

因素后, NLR 越高, 缺血性卒中发生风险越高。本研究结果与既往研究一致。FARAH 等^[11]发现 NLR 是预测卒中发生及其预后的良好因子。韩国一项研究也表明 NLR 升高是一般健康成年人缺血性卒中发生的独立危险因素^[7]。ERTAS 等^[12]阐明高 NLR 与非瓣膜性房颤发生栓塞性卒中相关。荟萃分析也表明 NLR 升高也与缺血性中风发生的高风险有关^[13]。

目前缺血性卒中机制仍不明确, 高 NLR 增加缺血性卒中发生风险的可能原因如下, (1) NLR 与颈动脉狭窄相关, 而颈动脉狭窄与卒中密切相关^[14]; (2) 大量的中性粒细胞和淋巴细胞集聚可损伤血管内皮细胞, 进而促进血管损伤^[15]; (3) 中性粒细胞和淋巴细胞可损害内皮细胞的屏障功能, 而内皮屏障功能的损害与缺血性卒中等多种病理状况的发生和(或)进展有关^[16]。然而, 仍需要进一步的研究来证明其潜在机制并进一步解释这种关联。

本研究存在一些不足: (1) 这是一个横断面研究, 不能得出 NLR 与缺血性卒中发生的因果关系。(2) 卒中病史来自患者自我报告, 因此存在回忆偏差。(3) 本研究未对缺血性卒中中进行病因分型。(4) 本研究缺少一些其他的炎性标志物。(5) 这是一个单中心研究, 研究结论不能外推到其他人群。(6) 尽管本研究调整了尽可能多的混杂变量, 但仍有其他混杂因素, 如尿酸、同型半胱氨酸等可能影响研究结果。

综上所述, 本研究表明 NLR 与缺血性卒中呈非线性相关, 其比值越高, 发生缺血性卒中风险越高。NLR 是一个简单、方便、便宜且易得的标志物, 今后可用于预测缺血性卒中发生的危险分层, 但仍需要更多前瞻性多中心研究来证明。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 缺血性卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(6): 2-4.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] KHOSHNAMEH S E, WINLOW W, FARZANEH M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.
- [4] RUHNAU J, SCHULZE J, DRESSEL A, et al. Thrombosis, neuroinflammation, and post-stroke infection: the multifaceted role of neutrophils in stroke [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 1-7.
- [5] JICKLING G C, LIU D, ANDER B P, et al. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(6): 888-901.
- [6] BUCK B H, LIEBESKIND D S, SAVER J L, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39(2): 355-360.
- [7] SUH B, SHIN D W, KWON H M, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio and ischemic stroke risk in generally healthy adults [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e183706.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会, 中国高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [9] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [10] 孙立山, 陆柳, 汪明东, 等. 不同方程估算的肾小球滤过率在人群肾功能评价中的差异比较 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10): 1370-1372.
- [11] FARAH R, SAMRA N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): e22189.
- [12] ERTAS G, SONMEZ O, TURFAN M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 324(1): 49-52.
- [13] SONG S Y, ZHAO X X, RAJAH G, et al. Clinical significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ischemic stroke or hemorrhagic stroke: an updated meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1032.
- [14] KOKLU E, YUKSEL I O, 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.
- [15] UNLU M, ARSLAN Z. The relation between neutrophil-lymphocyte ratio and endothelial dysfunction [J]. *Angiology*, 2015, 66(7): 694.
- [16] RODRIGUES S F, GRANGER D N. Blood cells and endothelial barrier function [J]. *Tissue Barriers*, 2015, 3(1): e978720.