

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217( 2019) 04 - 0357 - 03

## 入院时白细胞与淋巴细胞比值与卒中后抑郁的相关性研究

胡 佳, 周志明, 杨 倩

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 探讨患者入院时静脉血 NLR 值与急性缺血性脑卒中卒中后抑郁发生的相关性。方法: 回顾性纳入 2015 年 3 月 ~ 2017 年 9 月首次诊断急性脑梗死的患者, 记录患者入院时的临床资料, 随访 3 个月时按照 DSM-IV( SCID-I-R) 诊断标准分为卒中后抑郁组和非卒中后抑郁组。采用多元 logistic 回归分析法, 探讨 PSD 与 NLR 值的相关性。结果: 共纳入缺血性脑卒中患者 376 例, 其中男性患者 224 例( 59. 57% ), PSD 组 104 例( 27. 66% )。多元 Logistic 回归分析显示, NLR(  $OR = 2. 895$ ,  $95\% CI 1. 992 \sim 4. 208$ ,  $P < 0. 001$ ) 与缺血性卒中 PSD 发生具有关联。结论: 入院时静脉血 NLR 水平是缺血性脑卒中后 3 个月 PSD 的独立预测因素。

**【关键词】**缺血性脑卒中; 卒中后抑郁; 中性粒细胞; 淋巴细胞

**【中图分类号】**R 743. 3; R 446. 1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2019. 04. 016

## Correlation of leukocyte to lymphocyte ratio at admission with incidence of post-stroke depression

HU Jia, ZHOU Zhiming, YANG Qian

Department of Neurology Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation of neutrophil-lymphocyte ratio( NLR) at admission and the occurrence of post-acute ischemic stroke depression( PSD). **Methods:** Data of 376 hospitalized patients with acute ischemic stroke were retrieved from March 2015 to September 2017. All cases were divided into the non PSD group and PSD group according to the DSM-IV( SCID-I-R) criteria in the 3<sup>rd</sup> month in follow-up. Multivariate logistic regression analysis was used to investigate the correlation of PSD with NLR in patients with ischemic stroke. **Results:** A total of 376 patients with acute ischemic stroke were included, in whom 224 ( 59. 57%) were males and 104 ( 27. 66%) were cases of acute ischemic stroke complicated with PSD ( PSD group). Multivariate Logistic regression analysis showed that NLR was correlated with PSD(  $OR = 2. 895$ ,  $95\% CI 1. 992 - 4. 208$ ,  $P < 0. 001$ ). **Conclusion:** Elevated NLR at admission is an independent factor for predicting PSD outcomes 3 months after ischemic stroke.

**【Key words】**ischemic stroke; post-stroke depression; neutrophils; lymphocyte

卒中后抑郁( post-stroke depression, PSD) 是缺血性脑卒中最常见的并发症, 影响了近三分之一的卒中幸存者<sup>[1]</sup>。PSD 的发生与临床结局呈负相关, 增加卒中预后风险和病死率, 成为卒中康复的重要障碍。

既往有关卒中后抑郁的研究发现, 在脑卒中后 1 年静脉血中炎症标志物均有明显增加<sup>[2]</sup>, 说明炎症在急性缺血性卒中和抑郁中发挥重要作用, 甚至参与 PSD 的发生发展。中性粒细胞与淋巴细胞的比值( NLR) 是一种临床易得且廉价的实验室指标, 其在反映动脉粥样硬化程度和梗死不良预后等方面

具有重要价值<sup>[3]</sup>, 同时还被认为与精神疾病尤其是抑郁症有关<sup>[4]</sup>。故本研究通过回顾性纳入 376 例首发急性脑梗死患者, 探讨入院时患者 NLR 与急性缺血性脑卒中卒中后抑郁的相关性。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究回顾性纳入 2015 年 3 月 ~ 2017 年 9 月就诊于弋矶山医院神经内科首次诊断急性脑梗死的患者 561 例, 所有入选患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》诊断标准, 并在入院后 24 h 内通过计算机断层扫描( CT) 或磁

基金项目: 皖南医学院中青年科研基金项目( WK2015F16)

收稿日期: 2019-04-15

作者简介: 胡 佳( 1985-), 女, 博士研究生在读, (电话) 13500525835, (电子信箱) hujia301@126.com。

共振成像( MRI) 结果进行验证。排除标准为: ①卒中前诊断为抑郁; ②患者诊断为痴呆或明显认知障碍, 意识水平下降; ③严重失语或构音障碍, 视觉或听觉障碍; ④代谢异常、肿瘤、严重的急性炎症性疾病; ⑤血液系统疾病; ⑥随访中丢失、退出研究或死亡的患者。所有患者随访 3 个月, 最终 376 人完成随访, 纳入研究。所有参与者或其亲属之前均签署书面知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料的收集以及一般因素的评定

1.2.1.1 一般临床资料 包括人口统计学、血管危险因素、卒中病因学分型、卒中严重程度( 基线 NIHSS 评分于患者入院后 24 h 内由经认证的神经内科专业医师评价)、实验室指标( 通过患者入院后 24 h 内的血常规结果计算外周血标本中中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 得到 NLR 值。)

1.2.1.2 影像资料搜集 入院 24 h 内通过颅脑 CT 和 MRI( 飞利浦 64 排螺旋 CT, 3.0T GE Multi-scan LCD) 行卒中病灶检测, MRI 弥散加权图像上高信号区域被认为是急性脑梗死。

1.2.2 抑郁状态的判定及分组 对所有入组患者以门诊或住院方式随访 3 个月, 根据患者临床症状按照 DSM-IV( SCID-I-R) 诊断标准分为非卒中后抑郁组和卒中后抑郁组。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理, 计量资料首先进行 K-S 检验评价正态性, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距表示, 两组组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以频数和百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。多变量 logistic 回归分析评价 PSD 相关因素, 计算 OR 及 95% CI。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

研究期间共收治了 561 例缺血性卒中患者, 其中既往有脑梗死或脑出血病史者 94 例, 发病前诊断抑郁者 8 例, 发病前有认知功能障碍或痴呆患者 16 例, 严重失语无法获得 HAMD 评分者 33 例, 严重器质性疾病者 6 例, 血液系统疾病者 3 例, 随访失联或退出者 25 例, 最终入组以首发缺血性脑卒中入院且完成 3 个月随访者 376 例。入组患者中, 男性患者 224 例( 59.57%), 女性 152 例( 40.43%); 急性缺血性卒中中合并 PSD 组 104 例( 27.66%)。

2.1 研究对象的人口统计学和基线临床资料 对

入组患者单因素分析显示( 见表 1): 性别、受教育年限、独居、卒中功能缺损程度( NIHSS 评分)、实验室指标( NLR) 与 PSD 的发生具有显著相关性。而缺血性卒中常见的血管危险因素、卒中病因学分型( TOAST 分型) 与 PSD 的发生没有显著性关联。

表 1 卒中后抑郁组和非卒中后抑郁组的临床基线资料

变量	非 PSD 组 (n = 272)	PSD 组 (n = 104)	t/Z/ $\chi^2$	P
人口统计学				
年龄/岁	60.64 ± 10.02	61.74 ± 10.52	1.743	0.055
女性[n( % )]	101( 37.13)	51( 49.04)	4.428	0.035
受教育年限 (年, M, IQR)	5( 0 ~ 7)	3( 0 ~ 6)	1.167	0.032
独居[n( % )]	28( 10.29)	36( 34.62)	31.51	< 0.001
血管危险因素[n( % )]				
高血压	186( 68.38)	72( 69.23)	0.025	0.874
高脂血症	85( 31.25)	33( 31.73)	0.008	0.928
糖尿病	116( 42.62)	48( 46.15)	0.376	0.540
缺血性心脏病	79( 29.04)	34( 32.69)	0.476	0.490
心房颤动	81( 29.78)	35( 33.65)	0.529	0.467
吸烟	101( 37.13)	43( 41.35)	0.565	0.452
饮酒	91( 33.46)	36( 34.62)	0.045	0.832
卒中病因学分型[n( % )]				
大动脉粥样硬化	156( 57.35)	63( 60.57)		0.390
小血管闭塞	73( 26.84)	15( 14.42)		
心源性栓塞	6( 2.21)	7( 6.73)		
其他	37( 13.60)	19( 18.27)		
住院时间				
(d; M, IQR)	11.32 ± 1.84	11.57 ± 1.92	1.164	0.245
基线 NIHSS 评分				
(分, M, IQR)	8( 6 ~ 11)	9( 7 ~ 12)	3.572	< 0.001
NLR( M, IQR)	2.83( 2.31 ~ 3.79)	3.81( 2.52 ~ 4.67)	3.924	< 0.001

2.2 NLR 与卒中后抑郁的相关性 将表 1 中 P < 0.05 的变量赋值: 性别( 女性 = 1, 男性 = 0)、受教育年限( 实际值)、独居( 有 = 1, 无 = 0)、NIHSS 评分( 实际值) 作为自变量; 是否 PSD 作为应变量( 赋值时非 PSD = 0, PSD = 1), 进行多变量 logistic 回归分析显示( 表 2): 对性别、受教育程度、独居、NIHSS 评分进行调整后, NLR 与缺血性卒中 PSD 发生具有独立相关性。研究中还发现调整相关因素后, 独居、NIHSS 评分也与 PSD 发生具有独立相关性。

表 2 卒中后抑郁一般因素和 NLR 的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	S. E	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
性别	0.212	0.206	1.507	0.304	1.236	0.825 ~ 1.851
受教育年限	-0.615	0.420	2.139	0.144	0.541	0.237 ~ 1.233
独居	0.294	0.102	8.317	0.004	1.342	1.099 ~ 1.639
NIHSS 评分	0.478	0.168	8.120	0.004	1.614	1.164 ~ 2.249
NLR	1.063	0.191	31.036	< 0.001	2.895	1.992 ~ 4.208

### 3 讨论

PSD 是急性缺血性脑血管病常见的并发症之一,既往研究报道 PSD 的发生率为 18.5 ~ 51.2%<sup>[4]</sup>。本研究发现 PSD 在入院后 3 个月的发生率为 27.7%,与既往研究基本符合。

既往研究表明 NLR 与精神疾病,尤其是抑郁症的发生有显著相关性<sup>[5-6]</sup>。NLR 水平升高与重度抑郁风险增加相关<sup>[7]</sup>。同时大量研究认为 NLR 与脑梗死的预后具有显著相关性<sup>[8]</sup>。本研究发现入院时患者静脉血 NLR 水平是缺血性卒中 PSD 发生的独立预测因素。

越来越多的研究报道 NLR 预测缺血性疾病预后不良<sup>[3]</sup>。在动脉粥样硬化的不同阶段,均发现损害内皮组织可能与中性粒细胞增多相关。动脉粥样硬化患者的淋巴细胞计数减少可能是继发于氧化应激条件下的皮质类固醇的反应<sup>[9]</sup>。梗死发生时,血脑屏障破坏,外周血中性粒细胞大量聚集至坏死区,招募和激活炎症反应,与促炎症因子(IL-6, TNF- $\alpha$ )产生的高峰相一致<sup>[10]</sup>,同时缺血脑组织产生大量氧自由基,促进脂质过氧化,造成线粒体功能障碍,可能通过 K-ATP 通道参与了抑郁症的发病机制<sup>[11]</sup>。

NLR 作为一种临床上易得且廉价的实验室指标,有助于表明炎症激活发生在精神疾病中的作用<sup>[12]</sup>。Demircan 等<sup>[6]</sup>发现,重度抑郁症患者的 NLR 水平明显高于对照组。然而在服用 SSRI 3 个月后,治疗组和对照组的 NLR 水平差异消失。同样, Demir<sup>[5]</sup>在对 41 名抑郁症患者的研究中发现其 NLR 水平高于健康对照组。此外, Sunbul 等<sup>[7]</sup>对 256 名抑郁症患者进行了研究,不仅发现抑郁症患者的 NLR 水平显著升高,而且 NLR 水平与 HAM-D 评分呈正相关。同时越来越多的证据表明抑郁症与促炎细胞因子的上调有关。炎症状态改变颅内神经内分泌功能,同时降低单胺类神经递质的合成和分泌,导致卒中后抑郁的发生。NLR 不仅反映了梗死后的炎症状态,也提示了卒中后抑郁形成的诱因,故我们认为 NLR 在预测 PSD 的形成中可以提供更有价值的信息。

本研究存在以下不足:①样本量小,非多中心研究;②一些患重度失语,严重意识障碍患者被排除在研究之外,可能低估了 PSD 的发病率;③在 PSD 的形成过程中 NLR 水平可能是一个动态过程,本研究中只搜集患者入院时的 NLR 水平值,在今后的研究中可以对梗死后不同时间点 NLR 水平变化与 PSD

的发生进行进一步的研究。

虽然本研究有一定的局限性,但我们的研究证实了入院时的 NLR 水平是缺血性脑卒中后 3 个月 PSD 的独立预测因素。在今后的临床工作中,对于入院时 NLR 值较高的缺血性脑卒中患者应重点给予早期抑郁状态的评估,对于患者的预后将有良好的影响。

### 【参考文献】

- [1] AYERBE L, AYIS S, RUDD AG, *et al.* Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register[J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1907-1911.
- [2] KIM JM, KANG HJ, KIM JW, *et al.* Associations of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  levels and polymorphisms with post-stroke depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(12): 1300-1308.
- [3] QUN S, TANG Y, SUM J, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts 3-month outcome of acute ischemic stroke[J]. *Neurotoxicity Research*, 2017, 31(3): 444-452.
- [4] OZDIN S, SARISOY G, BOKE O. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review[J]. *Nord J Psychiatry*, 2017, 71(7): 509-512.
- [5] DEMIR S, ATLI A, BULUT M, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2253-2258.
- [6] DEMIRCAN F, GOZEL N, KILINC F, *et al.* The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder[J]. *Neurol Ther*, 2016, 5(1): 27-33.
- [7] AYDIN SUNBUL E, SUNBUL M, YANARTAS O, *et al.* Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors[J]. *Psychiatry Investig*, 2016, 13(1): 121-126.
- [8] MENG X, WEN R, LI X. Values of serum LDL and PCT levels in evaluating the condition and prognosis of acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3065-3069.
- [9] NAM KW, KWON HM, JEONG HY, *et al.* High neutrophil to lymphocyte ratios predict intracranial atherosclerosis in a healthy population[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 117-121.
- [10] MAYADAS TN, CULLERE X, LOWELL CA. The multifaceted functions of neutrophils[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 181-218.
- [11] SUGAWAR T, CHAN PH. Reactive oxygen radicals and pathogenesis of neuronal death after cerebral ischemia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5(5): 597-607.
- [12] MAZZA MG, LUCCHI S, TRINGALI AGM, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 229-236.