

· 论 著 ·

外周血淋巴细胞/单核细胞比值与高血压性脑出血血肿扩大的关系

曾祥义 彭 涛

【摘要】目的 探讨外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)与高血压性脑出血血肿扩大的关系。**方法** 回顾性分析 2013~2015 年收治的 175 例高血压性脑出血的临床资料。入院 48 h 内复查 CT 示血肿体积较前增加>6 ml 或血肿体积较前增加 30% 以上为血肿扩大。**结果** 175 例中,发生血肿扩大 62 例(血肿扩大组),未发生血肿扩大 113 例(血肿未扩大组)。血肿扩大组初始血肿体积、入院时舒张压、入院时收缩压、INR、APTT 均明显高于血肿未扩大组($P<0.05$),而 LMR 和入院时 GCS 评分则明显低于血肿未扩大组($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析表明单核细胞计数、LMR、初始血肿体积、入院时 GCS 评分、入院时收缩压预测血肿扩大的临界值分别为 $0.55\times 10^9/L$ 、1.62、28.41 ml、11 分、195 mmHg。多因素 Logistic 回归分析显示初始血肿体积 $\geq 28.41\text{ml}$ [比值比(OR)=3.78,95%可信区间(CI)为 1.009~9.164; $P=0.003$]、LMR<1.62(OR=0.283,95% CI 为 0.119~0.674; $P=0.004$)、入院时 GCS 评分<11 分(OR=0.249,95% CI 为 0.097~0.641; $P=0.004$)是血肿扩大的独立危险因素。**结论** 高血压性脑出血血肿扩大与 LMR 水平有关。

【关键词】 高血压性脑出血;血肿扩大;外周血;淋巴细胞;单核细胞;比值

【文章编号】 1009-153X(2017)01-0007-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.34

Relationship of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with hematoma enlargement in patients with hypertensive cerebral hemorrhage

ZENG Xiang-yi, PENG Tao. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Pengzhou City, Pengzhou 611930, China

【Abstract】 Objective To study the relationship of hematoma enlargement with the peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with hypertensive cerebral hemorrhage (HCH). **Methods** The clinical data of 175 patients with HCH treated in our hospital from 2013 to 2015 were analyzed retrospectively. Of 175 patients with HCH, 62 had hematoma enlargement (observed group) and 113 (control group) did not according to the diagnostic criteria of enlarged hematomas (the volume of hematoma increased over 6 ml or 30% compared with that on admission to hospital). **Results** The volume of primary hematoma, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), international normalized ratio (INR), and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly higher, while the peripheral blood LMR and GCS were significantly lower in observed group than those in control group on admission to hospital ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curve indicated that the cutting-off point of prediction for hematoma expansion of monocyte count, PLM, primary hematoma volume, GCS, and SBP were $0.55\times 10^9/L$, 1.62, 28.41 ml, 11 points, and 195 mmHg, respectively. Multivariate analysis showed that volume of primary hematoma ≥ 28.41 ml (OR=3.78; 95% CI 1.009~9.164, $P=0.003$), LMR<1.62 (OR=0.283; 95% CI 0.119~0.674, $P=0.004$), and GCS<11 points (OR=0.249; 95% CI 0.097~0.641, $P=0.004$) were risk independent factors for hematoma expansion in patients with HCH. **Conclusion** The peripheral blood LMR is associated significantly with hematoma enlargement in the patients with HCH.

【Key words】 Hypertensive cerebral hemorrhage; Hematoma enlargement; Lymphocyte-to-monocyte ratio; Relationship

高血压性脑出血约占脑血管病的 30%,具有高患病率、高致残率、高病死率的特点^[1]。相关研究表明,高血压性脑出血血肿扩大现象较普遍,并且是病情持续恶化、神经功能缺损加重,甚至导致患者死亡的主要原因^[1,2];83%的血肿扩大发生于出血后 6 h

内,17%发生于 6~12 h 内,而 24~48 h 则较少发生^[2]。目前认为,早期血肿扩大的影响因素甚多,主要包括血压水平、最初血肿体积、血肿形状、CTA 点征、酗酒、肝脏疾病等^[3]。最近有研究报道单核细胞计数与脑出血后血肿扩大相关,可能的相关机制为其参与循环系统中抗凝因素的激活^[4]。然而,淋巴细胞则与之相反,其在各种因子的刺激条件下可激活并产生显著的促凝活性^[5]。但是外周血淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)与脑出血后血肿扩大的关系尚不清楚。本文探讨外周血

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.01.003
作者单位:611930 四川,彭州市人民医院神经外科(曾祥义、彭 涛)
通讯作者:曾祥义,E-mail:3353223429@qq.com

LMR 与高血压性脑出血后血肿扩大的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:①诊断符合我国第四次脑血管病学术会议规定的诊断标准;②入院后 6 h 内头颅 CT 证实;③入院后 48 h 内复查单次或多次头颅 CT;④入院后 6 h 内可用的血常规、凝血功能等检查资料;⑤既往有高血压病史;⑥需急诊手术,CT 显示血肿较前扩大也纳入本研究。排除标准:①外伤、肿瘤、动脉瘤、动静脉畸形等引起出血;②血液系统疾病或长期服用抗凝药物;③肝肾功异常;④长期服用激素、细胞毒性药物、免疫抑制剂。2013~2015 年收治符合纳入标准高血压性脑出血 175 例,其中男 115 例,女 60 例;年龄 31~91 岁,平均 57.8 岁。出现血肿扩大 62 例(血肿扩大组),未出现血肿扩大 113 例(血肿未扩大组),两组基本资料见表 1。

1.2 血肿体积计算方法和血肿扩大的标准 根据多田公式计算血肿体积^[6]。血肿体积较前增加>6 ml 或血肿体积较前增加 30% 以上为血肿扩大^[7]。

1.3 观察指标 通过查询我院电子病历系统,搜集所纳入病例的人口统计学信息、出血部位、入院时 GCS 评分、入院时舒张压和收缩压、血肿体积、白细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、血小板、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、LMR、国际化标准比值(international normalized ratio, INR)、部分活化凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行分析;正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *t* 检验;非正态分布计量资料用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用 χ^2 检验;运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和 Logistic 回归分析检验 LMR 等指标与高血压性脑出血后血肿扩大的关系;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血肿扩大患者临床特征 血肿扩大组初始血肿体积、入院时舒张压和收缩压、INR、APTT 均明显高于血肿未扩大组(*P*<0.05);而 LMR 和入院时 GCS 评分则明显低于血肿未扩大组(*P*<0.05)。详见表 1。

2.2 ROC 曲线分析 单核细胞计数、LMR、初始血肿体积、入院时 GCS 评分、入院时收缩压均有统计学意义(*P*<0.01),相应的临界值分别为 0.55×10⁹/L、1.62、

28.41 ml、11 分、195 mmHg,详见表 2。

2.3 血肿扩大的影响因素分析 单因素分析结果表明血肿扩大组初始血肿体积、单核细胞计数、LMR、入院时 GCS 评分、入院时收缩压、INR 与血肿未扩大组比较均有统计学差异(*P*<0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示仅有初始血肿体积≥28.41 ml、LMR<1.62、入院时 GCS 评分<11 分是血肿扩大的独立危险因素(*P*<0.05),详见表 3。

3 讨论

高血压性脑出血后血肿扩大是始于出血初期并不断活动性扩大的过程。但是,目前对脑出血后血

表 1 高血压性脑出血后血肿扩大组与未扩大组一般资料对比

一般资料	血肿扩大组	血肿未扩大组
性别(例,男/女)	41/21	74/39
年龄(岁)	55.77±14.53	58.93±15.84
糖尿病史(例)	13	30
血肿形态(例,规则/不规则)	28/34	65/48
高血脂病史(例)	12	19
吸烟史(例)	29	44
出血部位(例)		
基底节区	30	44
丘脑	10	24
脑叶	22	45
血肿破入脑室(例)	13	13
血肿体积(ml)	27.43±10.14*	18.88±8.11
白细胞(×10 ⁹ /L)	12.11±4.81	10.98±4.05
中性粒细胞(×10 ⁹ /L)	10.37±4.48	9.22±4.12
淋巴细胞(×10 ⁹ /L)	1.33±0.97	1.22±0.55
单核细胞(×10 ⁹ /L)	0.68±0.39	0.54±0.83
血小板(×10 ⁹ /L)	156.69±63.02	160.65±67.23
NLR	11.06±8.24	9.98±7.89
PLR	164.02±100.46	161.71±98.09
LMR	2.32±1.69*	3.56±2.49
入院时 GCS 评分(分)	10.02±2.79*	12.43±2.11
入院时收缩压(mmHg)	187.21±23.46*	174.05±18.20
入院时舒张压(mmHg)	108.02±15.93*	103.44±11.35
INR	1.38±0.29*	1.29±0.21
APTT(s)	30.69±3.95*	29.38±2.92

注:与血肿未扩大组相应值比,**P*<0.05;NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR:血小板/淋巴细胞比值;LMR:淋巴细胞/单核细胞比值;INR:国际标准化比值;APTT:部分活化凝血酶时间

表 2 ROC 曲线分析高血压性脑出血血肿扩大的危险因素的临界值

影响因素	临界值	曲线下面积	95%可信区间	P 值	敏感度	特异度
白细胞	10.35	0.554	0.468~0.640	0.238		
中性粒细胞	9.06	0.570	0.485~0.665	0.128		
单核细胞	0.55	0.696	0.616~0.776	0.000	54.80%	60.80%
NLR	7.95	0.571	0.482~0.660	0.120		
血肿体积	28.41	0.807	0.738~0.876	0.000	74.20%	82.30%
LMR	1.62	0.674	0.590~0.758	0.000	82.30%	50%
年龄	58.00	0.430	0.343~0.517	0.125		
淋巴细胞	1.26	0.475	0.380~0.569	0.579		
血小板	159.00	0.502	0.413~0.591	0.966		
PLR	162.00	0.518	0.428~0.607	0.697		
入院时 GCS 评分	11.00	0.754	0.680~0.828	0.000	57.10%	85.70%
入院时收缩压	195.00	0.666	0.578~0.754	0.000	46%	88.40%
入院时舒张压	100.00	0.575	0.484~0.665	0.100		
INR	1.30	0.587	0.496~0.679	0.056		
APTT	29.00	0.577	0.487~0.667	0.092		

ROC:受试者工作特征;NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR:血小板/淋巴细胞比值;LMR:淋巴细胞/单核细胞比值;INR:国际标准化比值;APTT:部分凝血酶时间

表 3 高血压性脑出血血肿扩大的危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	比值比(95%可信区间)	P 值
血肿体积≥28.41	3.780(1.009~9.164)	0.003
单核细胞≥0.55	1.084(0.497~1.445)	0.543
LMR ≥1.62	0.283(0.119~0.674)	0.004
入院时 GCS 评分<11 分	0.249(0.097~0.641)	0.004
入院时收缩压≥195	2.178(0.857~5.538)	0.102
INR ≥1.3	1.031(0.457~2.324)	0.941

注:LMR:淋巴细胞/单核细胞比值;INR:国际标准化比值

肿扩大的病理机制、病因并无统一论,可能是多种机制、多种原因综合所致^[8]。本文结果表明 LMR<1.62、初始血肿体积≥28.41 ml、入院时 GCS 评分<11 是高血压性脑出血后血肿扩大的独立危险因素。

LMR 是一个综合反映循环系统的炎症与免疫状态的指标,是肿瘤等患者预后良好的预测指标。然而,本文结果显示低水平 LMR 增加高血压性脑出血后血肿扩大的风险,其机制可能涉及凝血过程^[4]。单核细胞与脑出血的预后相关^[4],但与脑出血后血肿扩大的关系尚不清楚。单核细胞表面富含血栓调节蛋白和组织因子抑制物等生物抗凝分子^[9,10]。因此,单核细胞被激活后,可活化抗凝血蛋白 2^[9]和抑制组织因子,阻碍凝血程序的启动,延迟血凝块的形成以及破坏纤维蛋白的稳定性进而促进血肿扩大。动物研究表明单核细胞趋化因子系统 CCL2-CCR2 的表

达异常可减少单核细胞抵达颅内出血部位进而减少出血的程度^[11]。最近,一项大样本临床研究也报道随着单核细胞计数的增加,脑出血后血肿扩大的风险也相应地增大^[4]。然而,本研究结果显示单核细胞与血肿扩大无关,这可能与样本量少有关。淋巴细胞激活后,可表达大量组织因子,启动凝血程序,最终形成凝血酶^[5],减少血肿扩大。然而,本文结果显示淋巴细胞与血肿扩大无关,而综合平衡单核细胞的抗凝作用以及淋巴细胞的促凝作用的 LMR 是预测脑出血后血肿扩大的指标。本文血肿扩大患者的 LMR 水平明显低于血肿未扩大的患者,提示该平衡倾向于抗凝作用,最终使得血肿扩大。因此,LMR 可用于高血压性脑出血病情的评估。

入院时初始血肿体积也与血肿扩大相关。其相关原因可能是出血量大的患者,可能为大血管破裂,出血不易停止;此外,血肿外周受累血管缓慢渗血也可加重血肿扩大^[12]。研究表明初始血量>30 ml 是血肿扩大的危险因素^[4,12]。而本文结果的临界值为 28.41 ml,与之相近。本文结果显示入院时 GCS 评分<11 分是脑出血后血肿扩大的危险因素,提示病情重的患者,发生血肿扩大的风险较高^[3,4]。

总之,LMR 既是一个反映血液系统炎症与免疫的指标,也能反映单核细胞与淋巴细胞的抗凝和促凝作用,在预测高血压性脑出血后血肿扩大中具有一定的应用价值。

【参考文献】

- [1] 吴江. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005. 170-174.
- [2] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, *et al.* Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage incidence and time course [J]. *Stroke*, 1996, 27(10):1783-1787.
- [3] 范蓉, 辛世萌, 尹琳. 脑出血后继续出血的因素及预防[J]. *中国全科医学*, 2012, 10: 703-704.
- [4] Morotti A, Phuah CL, Anderson CD, *et al.* Leukocyte count and intracerebral hemorrhage expansion [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1473-1478.
- [5] De Palma R, Cirillo P, Ciccarelli G, *et al.* Expression of functional tissue factor in activated T-lymphocytes in vitro and in vivo: a possible contribution of immunity to thrombosis [J]? *Int J Cardiol*, 2016, 218: 188-195.
- [6] Brott T, Broderick J, Kothari R, *et al.* Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 1997, 28(1): 1-5.
- [7] Wada R, Aviv RI, Fox AJ, *et al.* CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2007, 38: 1257-1262.
- [8] 褚晓凡. 脑出血继续出血重复 CT 对照观察[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2001, 18(5): 282-283.
- [9] McCachren SS, Diggs J, Weinberg JB, *et al.* Thrombomodulin expression by human blood monocytes and by human synovial tissue lining macrophages [J]. *Blood*, 1991, 78: 3128-3132.
- [10] Pou J, Rebollo A, Piera L, *et al.* Tissue factor pathway inhibitor 2 is induced by thrombin in human macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813: 1254-1260.
- [11] Yao Y, Tsirka SE. The CCL2-CCR2 system affects the progression and clearance of intracerebral hemorrhage [J]. *Glia*, 2012, 60: 908-918.
- [12] 李秋玲. 高血压脑出血急性期血肿扩大的危险因素分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(6): 699-700.

(2016-10-23 收稿, 2016-11-02 修回)