

Alb 及 NLR 对创伤性脑出血患者的近期预后价值

邱玉霞, 孙月玲, 官保强, 林森, 关万涛

海南省第三人民医院重症医学科, 海南 三亚 572000

摘要: **目的** 探讨血清白蛋白(Alb)及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对创伤性脑出血(TICH)患者的近期预后价值。**方法** 选取海南省第三人民医院收治的 TICH 患者 286 例, 根据 28d 预后情况分成存活组($n=229$)和死亡组($n=57$)。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能缺损分为轻度组($n=94$, <4 分)、中度组($n=120$, $4\sim 15$ 分)、重度组($n=72$, >15 分)。比较各组入院第 1、3、7 天 Alb 及 NLR 水平变化。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析各时间点血清 Alb 及 NLR 水平预测 TICH 患者死亡的价值。**结果** 死亡组第 1、3、7 天血清 Alb 水平均明显低于存活组(33.80 ± 5.74 vs 38.26 ± 6.13 ; 28.24 ± 4.62 vs 42.35 ± 7.40 ; 21.73 ± 4.15 vs 46.28 ± 7.85 , 均 $P < 0.05$), 而死亡组第 1、3、7 天 NLR 均明显高于存活组(5.94 ± 2.26 vs 4.38 ± 1.36 ; 7.15 ± 2.40 vs 3.34 ± 1.27 ; 8.62 ± 3.24 vs 2.13 ± 0.91 , 均 $P < 0.05$)。重度组第 1、3、7 天血清 Alb 水平均明显低于轻度组和中度组(均 $P < 0.05$), 而重度组第 1、3、7 天 NLR 均明显高于轻度组和中度组(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 第 3 天血清 Alb 及 NLR 水平预测 TICH 患者死亡的最佳截值分别为 31.52 g/L 和 5.27, 两项联合预测 TICH 患者死亡的 AUC(95% CI)为 0.925(0.861 ~ 0.975)明显高于单项 Alb[0.836(0.780 ~ 0.893)]及 NLR[0.851(0.782 ~ 0.903)], 其敏感度和特异度为 93.0% 和 87.5%。相关分析显示, 死亡组血清 Alb 水平与 NLR、NIHSS 评分呈负相关($r = -0.827$, $r = -0.724$, $P < 0.01$), NLR 与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.775$, $P < 0.01$)。 **结论** Alb 及 NLR 水平与 TICH 患者的病情严重程度相关, 第 3 天两项联合预测 TICH 患者预后的价值较高。

关键词: 创伤性脑出血; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 白蛋白; 预后评估

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.006

The short-term prognostic value of albumin and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with traumatic intracerebral hemorrhage

QIU Yu-Xia, SUN Yue-Ling, GONG Bao-Qiang, LIN Sen, GUAN Wan-Tao. Intensive care unit, Third people's Hospital of Hainan Province, sanya 572000, Hainan Province, China

Abstract: Objective To investigate the short-term prognostic value of serum albumin (Alb) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with traumatic intracerebral hemorrhage (TICH). **Methods** A total of 286 patients with TICH who were admitted to The Third People's Hospital of Hainan Province were divided into survival group ($n=229$) and death group ($n=57$) according to the 28-day outcome. The patients were divided into mild group ($n=94$, <4 points), moderate group ($n=120$, $4-15$ points), and severe group ($n=72$, >15 points) using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The changes in serum Alb and NLR at 1, 3, and 7 days after admission were compared between the groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic values of serum Alb and NLR at each time point in predicting death in patients with TICH. **Results** Compared with the death group, the survival group had a significantly higher serum Alb level (33.80 ± 5.74 vs 38.26 ± 6.13 , $P < 0.05$; 28.24 ± 4.62 vs 42.35 ± 7.40 , $P < 0.05$; 21.73 ± 4.15 vs 46.28 ± 7.85 , $P < 0.05$) and a significantly lower NLR (5.94 ± 2.26 vs 4.38 ± 1.36 , $P < 0.05$; 7.15 ± 2.40 vs 3.34 ± 1.27 , $P < 0.05$; 8.62 ± 3.24 vs 2.13 ± 0.91 , $P < 0.05$) at 1, 3, and 7 days after admission. Compared with the mild group and moderate group, the severe group had a significantly lower serum Alb level and a significantly higher

基金项目:海南省医学科研基金资助(17A618252)

收稿日期:2018-09-05;修回日期:2019-01-16

作者简介:邱玉霞(1979-),女,本科,主治医师,主要从事重症医学研究。

NLR at 1, 3, and 5 days after admission (all $P < 0.05$). ROC curves showed that the optimal cut-off values of serum Alb and NLR at 3 days after admission for predicting death in patients with TICH were 31.52 g/L and 5.27, respectively. The area under the ROC curve of a combination of the two indices for predicting death in patients with TICH was 0.925 (95% confidence interval: 0.861 – 0.975), with sensitivity and specificity of 93.0% and 87.5%, and was significantly higher than that of serum Alb [0.836 (0.780 – 0.893)] or NLR [0.851 (0.782 – 0.903)] alone. Correlation analysis showed that serum Alb level was negatively correlated with NLR and NIHSS score ($r = -0.827, P < 0.01$; $r = -0.724, P < 0.01$), and NLR was positively correlated with NIHSS score ($r = 0.775, P < 0.01$). **Conclusions** Serum Alb and NLR are correlated with the severity of TICH, and a combination of them at 3 days after admission has a higher predictive value for the outcome of patients with TICH.

Key words: Traumatic intracerebral hemorrhage; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Albumin; Prognostic evaluation

创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是重症监护室危重病最常见的病因之一, 可导致患者终身感觉、行为、认知、情感等方面的功能障碍, 严重影响患者的生活质量^[1]。TBI 通过多种机制损伤脑组织, 其中创伤性脑出血 (traumatic intracerebral hemorrhage, TICH) 是导致高病死率、高致残率的主要原因^[2]。血清白蛋白 (albumin, Alb) 作为评估机体营养状态的敏感指标之一, 与急性脑出血疾病严重程度及早期预后密切相关^[3]。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 为近年来研究较多的炎症指标, 可反映机体内炎症反应的状态, 而脑出血后机体产生的炎症反应对脑出血患者病情及预后起到重要^[4]。为此, 本研究通过监测我院 286 例 TICH 患者血清 Alb 及 NLR 水平变化, 探讨其对 TICH 患者病情评估和近期预后的价值, 旨在为该病的防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2017 年 12 月海南省第三人民医院收治的创伤性脑出血患者 286 例, 男 194 例, 女 92 例, 年龄 22 ~ 75 岁, 平均年龄 (42.50 ± 9.38) 岁。病因: 车祸伤 175 例, 坠落伤 76 例, 打击伤 35 例。入选标准: 年龄 ≥ 18 岁, 脑出血符合全国第 4 届脑血管病学术会议通过的诊断标准, 经头颅 CT 扫描证实存在脑出血。排除标准: 损伤后超过 12h 入院者, 有严重感染、身免疫性疾病、心肝肾疾病及恶性肿瘤者, 全身严重多发伤及长期使用激素或免疫抑制剂者。本研究经医院伦理委员会批准, 并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

采用前瞻性研究方法。所有患者均按国际脑

出血指南进行标准化治疗, 根据 28d 预后情况将 286 例患者分成存活组 229 例和死亡组 57 例。入院后 3h 内使用美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of healthstroke scale, NIHSS) 对患者神经功能缺损进行评分: 其中轻度神经功能缺损 94 例 (< 4 分); 中度神经功能缺损 120 例 ($4 \sim 15$ 分); 重度神经功能缺损 72 例 (> 15 分)。

1.3 观察指标

采集患者空腹静脉血, 分别于入院确诊当天 (第 1 天)、第 3 天、第 7 天检测患者血清血清 Alb 及 NLR 水平变化。Alb 检测采用日立 7600 型全自动生化分析仪及配套试剂, NLR 检测采用 Sysmex XN-3000 全自动血细胞分析仪及配套试剂, 操作过程均严格按照仪器 SOP 文件及试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较用单因素方差分析, 两两比较用 LSD-t 法。计数资料以百分率 (%) 表示, 率的比较采用 χ^2 检验。应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分析血清 Alb 及 NLR 水平预测 TICH 患者近期预后的价值。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组和死亡组一般资料比较

死亡组 NIHSS 评分明显高于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的性别、年龄、体质指数、糖尿病史、高血压史、冠心病史、高脂血症史、饮酒史、吸烟史、体温、心率、收缩压及舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表1 存活组和死亡组一般资料比较

项目	存活组(n=229)	死亡组(n=57)	χ^2/t 值	P值
性别[男性,例(%)]	152(66.4)	42(73.7)	1.117	0.291
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	41.70 \pm 9.25	44.28 \pm 9.63	0.804	0.391
体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.30 \pm 3.65	22.64 \pm 3.73	0.592	0.627
糖尿病史[例(%)]	38(16.6)	11(19.3)	0.235	0.628
高血压史[例(%)]	46(20.1)	14(24.6)	0.551	0.458
冠心病史[例(%)]	31(13.5)	7(12.3)	0.063	0.803
高脂血症史[例(%)]	58(25.3)	16(28.1)	0.179	0.672
饮酒史[例(%)]	84(36.7)	18(31.6)	0.518	0.472
吸烟史[例(%)]	69(30.1)	15(26.3)	0.320	0.571
体温(℃, $\bar{x}\pm s$)	37.40 \pm 1.15	37.64 \pm 1.20	0.763	0.412
心率(次/min, $\bar{x}\pm s$)	155.70 \pm 26.12	158.14 \pm 27.35	1.308	0.161
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	116.50 \pm 22.83	123.16 \pm 24.27	0.926	0.274
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	82.70 \pm 18.14	86.25 \pm 19.43	0.970	0.217
NIHSS评分	6.80 \pm 1.50	18.40 \pm 5.20	8.427	<0.001

2.2 存活组和死亡组血清 Alb 及 NLR 水平比较

死亡组第1、3、7天血清 Alb 水平均明显低于存活组,且随时间变化,死亡组血清 Alb 水平呈下降趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。死亡

组第1、3、7天 NLR 均明显高于存活组,且随时间变化,死亡组 NLR 呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 存活组和死亡组血清 Alb 及 NLR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Alb(g/L)			NLR		
		第1天	第3天	第7天	第1天	第3天	第7天
存活组	229	38.26 \pm 6.13	42.35 \pm 7.40 ^a	46.28 \pm 7.85 ^{ab}	4.38 \pm 1.36	3.34 \pm 1.27 ^a	2.13 \pm 0.91 ^{ab}
死亡组	57	33.80 \pm 5.74	28.24 \pm 4.62 ^a	21.73 \pm 4.15 ^{ab}	5.94 \pm 2.26	7.15 \pm 2.40 ^a	8.62 \pm 3.24 ^{ab}
t值		4.513	13.218	17.605	4.185	13.714	18.211
P值		0.012	<0.001	<0.001	0.024	<0.001	<0.001

注:同组第1天比较,^a $P < 0.05$;同组第3天比较,^b $P < 0.05$

2.3 不同神经损伤程度患者血清 Alb 及 NLR 水平比较

重度组第1、3、7天血清 Alb 水平均明显低于轻度组和中度组,且随时间变化,重度组血清 Alb 水平呈下降趋势,差异均有统计学意义($P <$

0.05)。重度组第1、3、7天 NLR 均明显高于轻度组和中度组,且随时间变化,重度组 NLR 呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中度组和轻度组血清 Alb 及 NLR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 不同神经损伤程度患者血清 Alb 及 NLR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	轻度组(n=94)	中度组(n=120)	重度组(n=72)	F值	P值
Alb(g/L)					
第1天	42.82 \pm 7.25	40.93 \pm 6.84	35.24 \pm 5.83	4.305	0.018
第3天	43.26 \pm 7.58	42.16 \pm 7.30	30.16 \pm 4.70 ^a	7.916	<0.001
第7天	45.10 \pm 8.06	43.83 \pm 7.51	23.60 \pm 4.31 ^{ab}	11.624	<0.001
NLR					
第1天	4.18 \pm 1.25	4.46 \pm 1.30	5.82 \pm 2.13	4.629	0.006
第3天	3.72 \pm 1.16	3.85 \pm 1.28	7.05 \pm 2.25 ^a	9.215	<0.001
第7天	3.30 \pm 0.97	3.56 \pm 1.14	8.18 \pm 2.84 ^{ab}	13.860	<0.001

注:同组第1天比较,^a $P < 0.05$;同组第3天比较,^b $P < 0.05$

2.4 血清 Alb 及 NLR 水平预测 TICH 患者死亡的价值

在单项指标中,第3天血清 Alb 及 NLR 水平的

最佳截值分别取 31.52 g/L、5.27 时,其预测 TICH 患者死亡的敏感度和特异度较好,分别为 79.4% 和 83.0%、81.4% 和 84.5%。第3天两项联合预

测 TICH 患者死亡的 AUC (95% CI) 为 0.925 (0.861 ~ 0.975) 明显高于单项 Alb [0.836 (0.780 ~ 0.893)] 及 NLR [0.851 (0.782 ~ 0.903)], 差

异有统计学意义 ($Z = 5.794, 5.428, P < 0.05$), 其敏感度和特异度为 93.0% 和 87.5%。见表 4。

表 4 血清 Alb 及 NLR 水平预测 TICH 患者死亡的价值

项目	最佳截值	AUC(95% CI)	P 值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Alb 第 1 天	34.60 g/L	0.720(0.661 ~ 0.783)	0.018	67.0	70.3	68.5	69.3
Alb 第 3 天	31.52 g/L	0.836(0.780 ~ 0.893)	<0.001	79.4	83.0	86.2	76.3
Alb 第 7 天	25.84 g/L	0.781(0.726 ~ 0.842)	0.005	78.0	72.4	75.0	74.6
NLR 第 1 天	4.86	0.746(0.680 ~ 0.802)	0.013	71.4	73.0	77.5	68.2
NLR 第 3 天	5.27	0.851(0.782 ~ 0.903)	<0.001	81.4	84.5	81.6	85.6
NLR 第 7 天	6.13	0.804(0.745 ~ 0.863)	<0.001	79.6	76.4	80.3	75.4
两项联合第 1 天	-	0.807(0.747 ~ 0.868)	<0.001	82.3	74.5	78.6	79.0
两项联合第 3 天	-	0.925(0.861 ~ 0.975)	<0.001	93.0	87.5	90.6	91.2
两项联合第 7 天	-	0.847(0.779 ~ 0.896)	<0.001	83.6	80.3	84.2	79.6

2.5 TICH 患者血清 Alb 及 NLR 水平与 NIHSS 评分的相关性分析

Pearson 相关分析显示,死亡组血清 Alb 水平与 NLR 呈负相关 ($r = -0.827, P < 0.01$), 血清 Alb 水平与 NIHSS 评分呈负相关 ($r = -0.724, P <$

0.01), NLR 与 NIHSS 评分呈正相关 ($r = 0.775, P < 0.01$)。存活组血清 Alb 及 NLR 水平与 NIHSS 评分均无明显相关性 ($r = -0.118, 0.163, P > 0.05$)。见图 1。

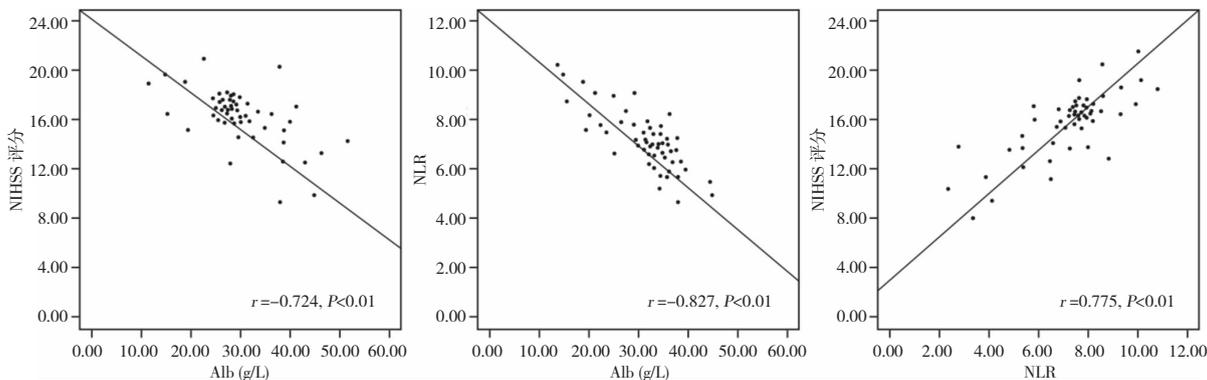


图 1 血清 Alb 及 NLR 水平与 NIHSS 评分的相关性

3 讨论

TICH 是创伤所导致的颅脑部位的血肿,其病死率高达 30%,已成为重型脑外伤患者的首要死亡原因^[5]。因此,寻找判断 TICH 病情严重程度及预后评估的可靠指标显得尤为重要。

TICH 造成脑组织损伤导致各种炎性细胞因子水平异常,并通过体液作用于全身各个系统而发生全身炎症反应综合征,引起免疫功能紊乱和组织损伤^[6]。Alb 是肝细胞内合成的急性时相反应蛋白,具有多效价的生理功能,其抗氧化、抗炎、维持血管内皮功能完整性等作用可减轻机体炎症反应的影响。Leite 等^[7]研究发现,Alb 水平可作为反映危

重症患者疾病严重程度的间接指标之一,其对疾病严重程度及预后评价有着重要作用。Guo 等^[8]研究表明,在急性脑出血后,白细胞各亚型通过不同途径对脑组织产生作用,其中高 NLR 与急性脑梗死溶栓后出血转化的发生明显相关。本研究结果显示,死亡组不同时间点血清 Alb 水平明显低于存活组,而 NLR 明显高于存活组;且随时间变化,死亡组血清 Alb 水平呈下降趋势,NLR 呈升高趋势。这说明 Alb 水平低及 NLR 升高与 TICH 患者预后不良相关。有研究表明,NLR 是一个新型机体炎症状态指标,NLR 值越高表明炎症反应越剧烈,而炎症反应可加剧急性脑出血患者的病情恶化^[9]。Marty-

nov 等^[10] 研究也发现,血清 Alb 水平变化与脑出血的临床病程和预后有关。本研究中重度组不同时间点血清 Alb 水平明显低于轻度组和中度组,而 NLR 明显高于轻度组和中度组;且随时间变化,重度组血清 Alb 水平呈下降趋势,NLR 呈升高趋势。分析其原因:一方面可能是 Alb 水平降低不利于损伤后的轴突生长和功能恢复,进而影响脑出血患者的预后;另一方面 NLR 升高进一步加重了脑出血后炎症反应的程度,对患者的预后产生一定影响。相关性分析也显示,死亡组血清 Alb 水平与 NIHSS 评分呈负相关,NLR 与 NIHSS 评分呈正相关。这说明 Alb 及 NLR 水平变化与 TICH 患者病情的严重程度密切相关,Alb 水平低及 NLR 升高的 TICH 患者神经功能缺损较严重。Lattanzi 等^[11] 研究也证实,NLR 升高与急性脑出血后神经功能恶化有关,可作为急性脑出血患者危险分层的实验室指标。

应用 ROC 曲线分析显示,在单项指标中,第 3 天血清 Alb 及 NLR 水平的最佳截值分别取 31.52 g/L、5.27 时,其预测 TICH 患者死亡的敏感度和特异度较好,且第 3 天 Alb 及 NLR 两项联合预测 TICH 患者死亡的 AUC (95% CI) 最大为 0.925 (0.861 ~ 0.975),其敏感度和特异度最高为 93.0% 和 87.5%。相关性分析也显示,死亡组血清 Alb 水平与 NLR 显著相关。这说明血清 Alb 及 NLR 水平变化与 TICH 患者预后有关,第 3 天两项联合检测能明显提高 TICH 患者预后判断的准确性。Giede-Jeppe 等^[12] 研究认为,NLR 升高是自发性脑出血住院死亡率的独立预测因子,临床医师应密切关注 NLR 升高的患者。另有研究表明,高 NLR 可能提示急性脑出血短期预后不良,NLR \geq 5.00 是急性脑出血出院后 90d 预后不良的独立危险因素^[13]。

综上所述,血清 Alb 及 NLR 水平变化与 TICH 患者的神经功能缺损程度及预后相关,动态监测血清 Alb 及 NLR 水平变化有助于指导临床医生治疗,对降低患者的病死率具有重要意义。单独使用 Alb 及 NLR 预测 TICH 患者预后的价值有限,第 3 天两项联合预测 TICH 患者预后的准确性较高。

参 考 文 献

[1] Zhou YT, Tong DM, Wang SD, et al. Acute spontaneous intracerebral hemorrhage and traumatic brain injury are the most common causes of critical illness in the ICU and have

high early mortality [J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 127.

- [2] Ho CH, Liang FW, Wang JJ, et al. Impact of grouping complications on mortality in traumatic brain injury: A nationwide population-based study [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190683.
- [3] Limaye K, Yang JD, Hinduja A. Role of admission serum albumin levels in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Acta Neurol Belg, 2016, 116(1): 27-30.
- [4] Iglesias-Rey R, Rodríguez-Yúñez M, Arias S, et al. Inflammation, edema and poor outcome are associated with hyperthermia in hypertensive intracerebral hemorrhages [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(9): 1161-1168.
- [5] Leijdesdorff HA, van Dijk JT, Krijnen P, et al. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents [J]. J Neurotrauma, 2014, 31(5): 459-465.
- [6] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury [J]. JAMA Neurol, 2015, 72(3): 355-362.
- [7] Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, et al. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children [J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(2): e50-e57.
- [8] Guo Z, Yu S, Xiao L, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 199.
- [9] Sun Y, You S, Zhong C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(3): 429-433.
- [10] Martynov M, Koplik EV, Shchukin IA, et al. Characteristics of serum albumin in patients with intracerebral hemorrhagic stroke [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2012, 112(8 Pt 2): 8-14.
- [11] Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage [J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57489-57494.
- [12] Giede-Jeppe A, Bobinger T, Gerner ST, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44(1-2): 26-34.
- [13] 金子凡, 冯娟. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性急性脑出血患者短期预后的预测作用 [J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(5): 236-240, 253.