

文章编号:1003-2754(2020)08-0720-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.4035

血常规中炎症指标在脑梗死预后中的预测价值

马翠红, 靳佳敏, 张俊莲, 范昆鹏, 朱海暴

摘要: **目的** 探讨血常规中炎症指标对急性脑梗死预后的预测价值。**方法** 选取承德市中心医院 2018 年 9 月-2019 年 9 月收住的 139 例接受阿替普酶静脉溶栓的脑梗死患者,检测血常规,根据入院时神经功能缺损评分划分轻型卒中(NIHSS < 5)、中-重型卒中(NIHSS ≥ 5),根据 90 d 后的改良的 Rankin 评分(mRS),分预后良好组(mRS 0~2 分)、预后不良组(mRS 3~6 分)。通过 Logistic 回归分析预后的预测指标。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血常规中炎症指标对急性脑梗死预后的预测价值。**结果** 预后良好组患者的血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞的比值(NLR)显著低于预后不良组($P < 0.005$),血小板/白细胞比值(PWR)高于预后不良组($P < 0.05$)。轻型卒中组 PLR、NLR 显著低于中-重型卒中组($P < 0.05$)。ROC 曲线发现,PLR、NLR 在预测急性脑梗死预后的曲线下面积分别为 0.721(95% CI 0.630~0.813; $P < 0.001$)、0.765(95% CI 0.678~0.851; $P < 0.001$);而 PWR 曲线下面积为 0.642。**结论** 血常规中 NLR、PLR 可能是急性脑梗死 90 d 预后的独立预测指标,也可用于卒中严重程度判断。

关键词: 急性脑梗死; 炎症指标; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 预后

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Predictive value of new inflammatory markers in blood routine examination for the prognosis of acute cerebral infarction MA Cuihong, JIN Jiamin, ZHANG Junlian, et al. (Chengde Central Hospital, Hebei, Chengde 067000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of NLR, PLR, PNR and PWR in acute cerebral infarction. **Methods** We enrolled 139 patients who were diagnosed with acute cerebral infarction from Chengde Central Hospital from September 2018 to September 2019. Routine blood test results were collected. Patients were divided into mild stroke and moderate-severe stroke groups according to the NIHSS at admission. After three months, subjects were divided into two groups according to the modified Rankin score (mRS), one group with good prognosis (mRS 0~2) and the other with poor prognosis (mRS 3~6). Logistic regression analysis was performed, the ROC curve was used to evaluate inflammatory markers in predicting prognosis. **Results** After adjusting for confounders, PLR and NLR in the group with good prognosis were significantly lower than that of the other group ($P < 0.005$), PWR was higher in good prognosis group ($P < 0.05$). In addition, PLR and NLR in the mild stroke group were significantly lower than the moderate-severe stroke group ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of PLR and NLR for predicting the prognosis of acute cerebral infarction at 3 months was 0.721 (95% CI 0.630~0.813; $P < 0.001$), 0.765 (95% CI 0.678~0.851; $P < 0.001$) and the area under the curve of the PWR is 0.642. **Conclusion** NLR and PLR, as new inflammatory indicators, may be independent factors for predicting the prognosis of AIS, and can also be used to judge the severity of stroke.

Key words: Acute cerebral infarction; Inflammatory markers; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio; Prognosis

在我国,对 33 个省份疾病死亡率的流行病学调查发现,其中 27 个省份脑血管病是首要的死亡原因^[1]。急性脑梗死在脑血管病是最常见的,其主要原因是由于血栓形成或栓子脱落^[2],而静脉溶栓治疗是早期有效恢复血流的措施。急性脑梗死病理过程中有炎症因素参与,血常规是最易获取的检验指

标,其中白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、血小板等参

收稿日期:2020-04-04;修订日期:2020-05-30

基金项目:承德市科学技术研究与发展计划资助项目(No. 201903A009)

作者单位:(承德市中心医院,河北承德 067000)

通讯作者:朱海暴, E-mail: zhuhaibao1977@163.com

与炎症反应过程,尤其是中性粒细胞/淋巴细胞的比值(NLR),血小板/淋巴细胞比值(PLR),血小板/中性粒细胞比值(PNR),血小板/白细胞比值(PWR)作为新的炎症指标已用于评估多种疾病的炎症状态^[3]。本研究旨在探讨血常规中新的炎症指标对急性脑梗死预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 入排标准 纳入标准:(1)符合世界卫生组织的急性脑梗死诊断标准;(2)发病时间4.5 h内并接受阿替普酶静脉溶栓治疗;(3)年龄18~85岁。排除标准:(1)出血后或外伤后脑梗死;(2)发病2 w内有明确的感染和手术病史;(3)肿瘤、免疫系统疾病;(4)中重度肝肾功能不全。根据上述入排标准,共纳入2018年9月-2019年9月在承德市中心医院神经内科住院139例患者,所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 临床资料 收集受试者的一般人口学资料,包括性别、年龄、体重指数、既往高血压、糖尿病、冠心病、房颤、烟酒史及溶栓时间窗。抽取受试者入院24 h内空腹血,采用ABX-Pentra全自动五分类血液细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(NE)、淋巴细胞计数(LY)、血小板平均分布宽度(PDW),并计算NLR、PLR、PNR、PWR;生化空腹采血3 ml,3500 r/min离心10 min,留取血清,采用日立7600全自动生化仪检测血尿酸(UA)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)。由两位高年资神经内科主治医师在入院时对受试者进行美国国立卫生院的神经功能缺损评分(NIHSS)和90 d随访时进行改良的Rankin评分(mRS)。根据NIHSS分为轻型卒中(NIHSS < 5)和中重型卒中(NIHSS ≥ 5);根据mRS分为预后良好组(0~2分)和预后不良组(3~6分)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov test进行正态性分布检验;符合正态分布或近似正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料的分

析采用 χ^2 检验;通过单因素Logistic回归分析对急性脑梗死预后可能有影响的因素,多因素回归分析方法逐步校正混杂因素,分析血常规中NLR、PLR、PWR与急性脑梗死预后的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR、PLR对急性脑梗死预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人口学信息比较 预后良好组发病年龄较轻,入院时NIHSS评分低,房颤比例较低,与预后不良组比较有显著统计学差异($P < 0.05$),其余人口学信息两组间无显著统计学差异($P \geq 0.05$) (见表1)。

2.2 两组间血常规炎症指标和生化指标比较 预后良好组血常规中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)、PLR、NLR、空腹血糖(FBG)显著低于预后不良组($P < 0.05$);而淋巴细胞计数(LY)、PNR、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)显著高于预后不良组($P < 0.05$),PWR两组间比较分别为 28.96 ± 9.42 、 25.44 ± 12.62 , $P = 0.065$,其余指标无显著统计学差异(见表2)。

2.3 急性脑梗死90 d预后相关指标的回归分析 通过单因素Logistic回归分析发现年龄、血小板计数、NLR、PLR与急性脑梗死90 d预后相关,未校正的OR值分别为1.169(95% CI 1.082~1.264; $P < 0.001$)、1.036(95% CI 1.004~1.069; $P = 0.029$)、2.379(95% CI 0.893~6.335; $P = 0.083$)、0.970(95% CI 0.945~0.996; $P = 0.022$)。通过向后步进多因素Logistic回归进一步分析,血小板计数、NLR、PLR是90 d预后的独立预测因子,校正OR值分别为1.013(95% CI 1.014~1.048; $P < 0.001$)、1.720(95% CI 1.236~2.393; $P = 0.001$)、0.983(95% CI 0.973~0.993; $P = 0.083$) (见表3)。

2.4 血常规中炎症指标对急性脑梗死预后的预测价值 经单因素和多因素Logistic回归分析发现,NLR、PLR、PWR是急性脑梗死90 d预后的独立预测因素,OR值分别为2.663(95% CI 1.563~4.538; $P < 0.001$)、0.977(95% CI 0.961~0.992; $P = 0.003$)、1.110(95% CI 1.014~1.215; $P = 0.023$) (见表4)。

采用ROC曲线分析NLR、PLR对急性脑梗死

90 d 预后有很好的预测价值,其曲线下面积(AUC)分别为 0.765 (95% CI 0.678 ~ 0.851; $P < 0.001$)、0.721 (95% CI 0.630 ~ 0.813; $P < 0.001$)。NLR 取值 3.574,预测预后敏感性 71.4%,特异性 70%;而 PLR 取值 137.37,敏感性 71.4%,特异性 69.9%。而 PWR 为 0.642 (95% CI 0.547 ~ 0.733; $P =$

0.006),因此 NLR、PLR 对急性脑梗死 90 d 预后有很好的预测价值(见表 5)。

2.5 NLR、PLR 对急性脑梗死严重程度的预测
通过基线 NIHSS 评分,将卒中分为轻型卒中(70 例)和中重型卒中(69 例),发现两组间 NLR、PLR 存在显著差异(见表 6)。

表 1 两组间人口学特征比较

特征	预后良好组(n=90)	预后不良组(n=49)	统计值($t/\chi^2/Z$)	P
性别(n,%)	64(71.1)	32(65.3)	0.5	0.3
年龄(岁)	59.98 ± 9.98 ^a	69.04 ± 9.89	-5.15	<0.05
BMI(kg/m ²)	24.60 ± 3.60	23.41 ± 3.25	1.78	0.08
高血压(n,%)	55(61.1)	35(71.4)	1.48	0.27
糖尿病(n,%)	17(18.9)	15(30.6)	2.46	0.16
冠心病(n,%)	4(4.4)	3(6.1)	0.19	0.7
房颤(n,%)	3(3.3) ^a	7(14.3)	5.7	0.03
吸烟(n,%)	57(63.3)	26(53.1)	1.39	0.28
饮酒(n,%)	42(46.7)	16(32.7)	2.56	0.15
溶栓时间窗(min)	159.19 ± 63.13	159.71 ± 66.82	-0.05	0.96
基线 NIHSS 评分	3.5(2.5 ~ 6) ^a	8(4.5 ~ 14)	-4.94	<0.005

注:与预后不良组比较 $aP < 0.05$;BMI:体重指数;均数 ± 标准差和中位数(四分位数间距)

表 2 两组间实验室指标比较

实验室指标	预后良好组(n=90)	预后不良组(n=49)	统计值($t/\chi^2/Z$)	P
WBC($10^9/L$)	6.91 ± 1.93 ^a	8.82 ± 3.10	-3.92	<0.005
PLT($10^9/L$)	186.14 ± 40.47	205.51 ± 72.72	-1.72	0.09
NE($10^9/L$)	4.62 ± 1.52 ^a	6.95 ± 3.16	-4.87	<0.005
LY($10^9/L$)	1.60 ± 0.52 ^a	1.21 ± 0.61	4	<0.005
NLR	2.79(1.98 ~ 4.08) ^a	5.56(3.05 ~ 9.94)	-5.15	<0.005
PLR	111.99(91.35 ~ 156.17) ^a	160.19(115.16 ~ 265.74)	-4.3	<0.005
PNR	45.32 ± 18.17 ^a	35.19 ± 22.61	2.88	0.005
PWR	28.96 ± 9.42	25.44 ± 12.62	1.86	0.065
PDW(%)	14.62 ± 2.18	14.55 ± 2.12	0.17	0.87
UA($\mu\text{mmol/L}$)	298.26 ± 91.06 ^a	254.79 ± 74.93	2.83	0.008
FBG(mm mol/L)	4.9(4.6 ~ 5.5) ^a	6.2(4.9 ~ 9.4)	-3.6	<0.005
TC(mm mol/L)	4.30 ± 1.04	4.33 ± 0.87	-0.15	0.88
TG(mm mol/L)	1.64(1.04 ~ 2.19) ^a	1.16(0.75 ~ 1.71)	-2.39	0.02
LDL-C(mm mol/L)	2.34 ± 0.83	2.30 ± 0.64	0.54	0.76
HDL-C(mm mol/L)	1.20 ± 0.26	1.28 ± 0.38	-1.35	0.18
Hcy($\mu\text{mmol/L}$)	16(12 ~ 25)	16(12 ~ 28)	-0.27	0.79

注:与预后不良组比较 $aP < 0.05$;WBC:白细胞计数;PLT:血小板计数;NE:中性粒细胞计数;LY:淋巴细胞计数;PDW:血小板平均分布宽度;数据以均数 ± 标准差和中位数(四分位数间距)表示

表3 单因素和多因素 Logistic 回归结果

变量	单因素回归分析			多因素回归分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄 ^a	1.169	1.082 ~ 1.264	<0.001	1.146	1.073 ~ 1.224	<0.001
房颤病史	0.083	0.005 ~ 1.387	0.083			
NIHSS	1.122	0.974 ~ 1.292	0.111			
FBG	1.093	0.920 ~ 1.297	0.312			
TG	1.159	0.824 ~ 1.630	0.396			
UA	0.995	0.988 ~ 1.002	0.138	0.994	0.987 ~ 1.000	0.053
WBC	0.832	0.286 ~ 2.420	0.735			
NE	1.113	0.432 ~ 2.867	0.825			
LY	0.535	0.029 ~ 9.961	0.675			
PLT ^a	1.036	1.004 ~ 1.069	0.029	1.031	1.014 ~ 1.048	<0.001
PLR ^a	0.97	0.945 ~ 0.996	0.022	0.983	0.973 ~ 0.993	0.001
NLR ^a	2.379	0.893 ~ 6.335	0.083	1.72	1.236 ~ 2.393	0.001
PNR	0.965	0.835 ~ 1.116	0.633			
PWR	1.111	0.781 ~ 1.579	0.558			

注:OR:比值比;CI:可信区间,aP<0.05

表4 血常规中炎症指标单因素和多因素 Logistic 回归结果

变量	单因素回归分析			多因素回归分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
PLT	1.009	0.999 ~ 1.020	0.09	1.010	1.000 ~ 1.021	0.061
PLR	0.976	0.960 ~ 0.991	0.002	0.977	0.961 ~ 0.992	0.003
NLR	2.615	1.533 ~ 4.460	<0.001	2.663	1.563 ~ 4.538	<0.001
PNR	0.965	0.882 ~ 1.055	0.433			
PWR	1.187	0.983 ~ 1.432	0.074	1.110	1.014 ~ 1.215	0.023

表5 预测指标对脑梗死预后的预测

预测指标	AUC 曲线下面积	95% CI	P
PLR	0.721	0.630 ~ 0.813	<0.001
NLR	0.765	0.678 ~ 0.851	<0.001
PWR	0.642	0.263 ~ 0.453	0.006

表6 NLR、PLR 与两组间比较

	轻型卒中(n=70)	中-重型卒中(n=69)	P
NLR	2.61(1.98 ~ 4.08)	4.3(2.78 ~ 8.52)	<0.001
PLR	117.12(91.35 ~ 146.86)	150(104.81 ~ 205.43)	0.006

3 讨论

本研究第一次全面探讨血常规中的炎症指标对急性脑梗死 90 d 预后的预测价值。结果发现低水平的 NLR、PLR 与良好预后相关,NLR、PLR 可能作为急性脑梗死 90 d 预后的独立预测因子,且 NLR 值 33.574、PLR 值 137.37 时对预后预测的敏感性和特异性最优。同时,本研究发现 NLR、PLR 不仅可用于预测预后,亦可协助卒中严重程度的判断。而血常规中 PNR、PWR、PLT、WBC、NE、LY 对急性脑梗死 90 d 预后预测价值不大。

NLR、PLR 作为系统性炎症的评价指标,在以往研究中,已被应用于对肿瘤、急性心肌梗死、狼疮肾炎等疾病预后的评价,研究发现 NLR、PLR 升高与

风湿免疫很多疾病如系统性活动狼疮、类风湿关节炎活动性相关^[4-6]。Ping 等研究发现 PNR 较 PWR、PLR 在急性缺血性卒中 (AIS) 预后更相关, 是预后的独立的保护因子^[7]。Yefei 等研究发现 NLR 水平升高在急性脑梗死和周围性眩晕的鉴别中具有重要价值^[8]。Asuman 等发现 NLR 升高与缺血性卒中不良预后相关^[9]。Hyeon-Ho 等发现血小板平均体积 (MPV)、血小板计数 (PLT)、NLR 可用于入院时和 3 m 卒中严重程度的预测^[10]。上述研究比较一致的结论提示 NLR 水平升高可作为急性缺血性卒中程度、鉴别诊断和预后的评价指标, 但对血常规中其它炎症指标, 尤其是 PLR 研究很少。

中性粒细胞、血小板在动脉粥样硬化、血栓形成和急性缺血性卒中发挥重要作用。当受刺激时血小板释放炎症分子, 通过表达粘附分子, 活化的血小板与炎症部位的白细胞和内皮细胞相互作用, 促进血管炎症反应, 从而参与动脉粥样硬化的过程, 当动脉粥样硬化斑块破裂或血管狭窄时, 可导致血小板过度激活、聚集, 从而影响急性脑梗死的严重程度和预后^[11-13]。中性粒细胞也通过多种机制参与动脉粥样硬化的过程^[14,15]。在急性缺血性卒中数小时内, 中性粒细胞通过趋化因子和缺血部位释放的细胞因子迅速浸润缺血部位, 通过分泌炎症因子导致组织损伤^[16,17], 还可以释放基质金属蛋白酶 (MMP9)、氧自由基等导致血脑屏障破坏, 加重脑损害^[18,19], 炎症反应会导致外周血中性粒细胞计数、血小板计数升高以及淋巴细胞计数降低, 因此可出现 NLR、PLR 水平升高^[20,21]。

综上所述, 血常规中的炎症指标 NLR、PLR 可能是急性脑梗死 90 d 预后的独立预测因子, NLR、PLR 水平升高与不良预后和卒中严重程度相关。本研究局限性是单中心研究, 样本量少, 未纳入超敏 C 反应蛋白等其它炎症指标进一步对预后进行评价。

[参考文献]

- [1] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10015): 251-272.
- [2] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/reperfusion [J]. *Compr Physiol*, 2016, 7 (1): 113-170.
- [3] Uslu AU, Ka KA, Sahin N, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis; neutrophil-lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18 (7): 731-735.
- [4] Hossein V, Mahin S, Mahsa C, et al. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47 (4): 322-327.
- [5] 江慧洪, 王 晖, 李阿建, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对局部进展期结肠直肠癌患者预后的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20 (5): 550-554.
- [6] 李 慧, 孟德钊, 刘 焱, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值预测狼疮性肾炎疾病活动度的价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (11): 1307-1311.
- [7] Jin P, Li X, Chen J, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is a prognostic marker for 90-days outcome in acute ischemic stroke [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019, 63 (28): 110-115.
- [8] Zhang Y, Jiang L, Yang P, et al. Diagnostic Values of Neutrophil and Lymphocyte Ratio in Distinguishing between Acute Cerebral Infarction and Vertigo [J]. *Clin Lab*, 2019, 65: 1487-1492.
- [9] Asuman C, Sevda I, Gokmen Z. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28: 27-31.
- [10] Lim HH, Jeong IH, An GD, et al. Early prediction of severity in acute ischemic stroke and transient ischemic attack using platelet parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. *Clin Lab Anal*, 2019, 33 (3): e22714.
- [11] Hou Y, Carrim N, Wang Y, et al. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis [J]. *Biomol Res*, 2015, 29 (6): 437-444.
- [12] Modjeski KL, Morrell CN. Small cells, big effects: the role of platelets in transplant vasculopathy [J]. *Thromb Thrombolysis*, 2014, 37 (1): 17-23.
- [13] Xu X, Zhang D, Oswald B, et al. Platelets are versatile cells: new discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2016, 53 (6): 409-430.
- [14] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Neutrophil's weapons in atherosclerosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99 (3): 663-671.
- [15] Neumann J, Riek-Burchardt M, Herz J, et al. Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129 (2): 259-277.
- [16] Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the treatment of acute ischemic stroke [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 59 (6): 542-548.
- [17] Kim J, Park J, Chang J, et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells [J]. *Exp Neurobiol*, 2016, 25 (5): 241-251.
- [18] Maier C, Hsieh L, Yu F, et al. Matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase expression: quantitative analysis by antigen immunohistochemistry in a model of transient focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2004, 35 (5): 1169-1174.
- [19] Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory disequilibrium in stroke [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (1): 142-158.
- [20] Feng J, Huang Y, Chen Q. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 58.
- [21] Ren F, Mu N, Zhang X, et al. Increased platelet-leukocyte aggregates are associated with myocardial no-reflow in patients with ST elevation myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352 (3): 261-266.