

全身免疫炎症指数与幕上脑出血急性期预后相关性的研究

陈冉冉¹, 张亚丽^{1,2}, 赵淑敏¹, 张晶晶^{1,2}, 安翼², 白雪^{1,2}

摘要: 目的 论证全身免疫炎症指数(SII)与脑出血(ICH)急性期预后的关系。方法 回顾性收集2021年1月—2022年1月内蒙古医科大学赤峰临床医学院神经内科收治的幕上ICH患者的临床病例资料,依据患者预后情况(mRS 3~6分定义为预后不良)及SII指数四分位间距进行分组,比较不同预后患者间基线资料和SII指数差异,并进一步分析SII指数升高与NIHSS评分、出血量的关系。结果 与预后良好组相比,预后不良组具有更大的SII指数,更大的出血量,更高的破入脑室比例,以及更高的白细胞计数和中性粒细胞计数($P<0.001$)。依据SII指数四分位数进行分组后发现:SII指数 ≥ 1.58 患者较SII指数 ≤ 0.53 患者具有更高的NIHSS评分;更大的出血量,差异均具有显著统计学意义($P<0.001$)。结论 SII指数与幕上ICH患者急性期预后相关,调控神经炎症反应可能有利于ICH患者预后。

关键词: 脑出血; 全身免疫炎症指数; 改良Rankin量表; 预后

中图分类号:R743.34 文献标识码:A

Relationship between systemic immune-inflammation index and acute prognosis of supratentorial intracerebral hemorrhage CHEN Ranran, ZHANG Yali, ZHAO Shumin, et al. (Chifeng Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Chifeng 024000, China)

Abstract: Objective To study the relationship between the systemic immune-inflammation (SII) index and the prognosis of intracerebral hemorrhage (ICH) in the acute phase. **Methods** We retrospectively collected the clinical data of patients with supratentorial ICH admitted to the Department of Neurology of Chifeng Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University from January 2021 to January 2022. The patients were grouped according to their outcomes (a modified Rankin Scale score of 3-6 points was considered as a poor prognosis) and SII index quartiles. The baseline data and SII index of patients with different prognoses were compared. The relationship between the SII index and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and hemorrhage volume was analyzed. **Results** Compared with patients with a good prognosis, those with a poor prognosis had a significantly greater SII index, a significantly larger hemorrhage volume, a significantly higher proportion of intraventricular extension, and significantly higher leukocyte and neutrophil counts (all $P<0.001$). Patients with the SII index ≥ 1.58 had a significantly higher NIHSS score and a significantly larger hemorrhage volume than patients with the SII index ≤ 0.53 (both $P<0.001$). **Conclusion** The SII index is related to the acute prognosis of patients with supratentorial ICH, suggesting that regulating neuroinflammatory response may improve the prognosis of patients with ICH.

Key words: Intracerebral hemorrhage; Systemic immune-inflammation index; Modified Rankin Scale; Prognosis

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是常见的脑血管疾病之一,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点,其年发病率为12/10万~15/10万^[1,2],并存在逐年增高的趋势。ICH的风险因素有很多,包括高血压、吸烟、饮酒、高血脂、糖尿病、药物及遗传等^[3]。ICH后的脑损伤包括原发性损伤和继发性损伤,证据表明,炎症激活会引起继发性脑损伤^[4],从而对ICH的预后结果产生影响。多种血液炎症指标包括高敏C反应蛋白、白细胞介素等的异常升高均对ICH预后具有预测价值^[5],但均缺乏特异性。因此,寻找一种能够更全面地反映局部免疫和全身炎症反应,并且具有较高的敏感性和特异性的血液标志物用于ICH预后预测至关重要^[6]。

全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是一种基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数评估全身炎症反应的新型指标,能够客观地反映机体炎症反应程度。有研究发现SII指数升高与肿瘤分化不良、远处转移、较差的体力状况和更大的肿瘤体积等特征相关,并且提示肿瘤的恶性程度更高^[7-9]。急性脑血管病发生后,血脑屏障破坏,中

收稿日期:2023-08-11;修订日期:2023-11-20

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2022SHZR1527);内蒙古自治区自然科学基金(2020MS08082)

作者单位:(1. 内蒙古医科大学赤峰临床医学院,内蒙古赤峰024000;2. 赤峰市医院神经内科,内蒙古赤峰024000)

通信作者:白雪, E-mail:10361668@qq.com

性粒细胞等炎症细胞到达脑损伤区域,释放大量促炎症因子并加重脑损伤和脑水肿。SII指数能够系统反映外周血中中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数的整体动态变化,且将血小板的变化纳入单个指数,综合考虑了炎症和血栓形成之间的强烈相互作用^[10,11],可能对脑血管病预后评估优于其他实验室指标^[12]。本研究回顾性分析了SII指数与ICH急性期预后的关系,并且分析了SII指数与ICH患者出血量、出血部位、NIHSS评分等指标的关系,为ICH预后判断提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究回顾性收集2021年1月—2022年1月我院神经内科收治的ICH患者临床病例资料。纳入标准:(1)发病24 h内的ICH患者;(2)年龄>18岁;(3)出院时有改良Rankin量表(mRS)评分;(4)入院时有实验室数据血小板(PLT)、绝对中性粒细胞(ANC)和绝对淋巴细胞计数(ALC);(5)入院时有头部计算机断层扫描(CT)。排除标准:(1)ICH继发于其他病因(如血管畸形、抗凝药物使用、肿瘤或出血性梗死);(2)ICH发生在住院期间;(3)合并肺炎等感染疾病患者;(4)排除ICH经手术干预的患者;(5)排除脑干等非幕上ICH;(6)病例资料不完整、病史资料不详细。

1.2 研究方法 (1)收集全部入组患者的年龄、性别等人口统计学资料,记录高血压、糖尿病、冠心病、卒中史、饮酒、吸烟和肾功能不全病史;(2)记录患者入院24 h NIHSS评分及出院时mRS评分,mRS评分小于3分定义为预后良好^[13];(3)入院24 h内完善血常规检查,依据以下公式计算SII指数^[14],SII指数计算为 $(PLT \times ANC / ALC / 1000)$;(4)入院24 h内复查头部CT,记录出血部位及出血量,出血部位分为脑叶出血、皮质下出血和脑室内出血3种类型。脑室内出血定义为:脑室内或者颅内血管破裂后血液进入脑室系统内形成的脑室内积血。皮质下ICH定义为:出血部位属于脑半球间的内膜层,主要是属于脑皮质下的部位有出血。脑叶出血的定义为:指额叶、顶叶、颞叶、枕叶这几个部位的出血。由2名以上对患者病情不了解的高年资主治医师依据多田公式计算ICH量,并取平均值。多田公式:体积=1/2(出血最大层面长度×最大层面宽度×扫描CT层厚×出血层数)。

1.3 统计学处理 应用SPSS 24.0统计学软件对研究数据进行统计分析,描述性变量以百分比表示,对连续计量资料服从正态分布的用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态计量资料采用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,预后良好与预后不良两组间比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检

验,分类变量采用卡方检验比较组间差异,多组间比较采用方差分析比较组间差异。

2 结果

2.1 入组患者的一般基线特征 共纳入150例ICH患者,中位住院时间为16 d,平均年龄为 (61 ± 11) 岁,其中男性84例(56%),女性66例(44%),21例(14%)有糖尿病,19例(13%)有冠心病,60例(40%)有卒中史,40例(27%)饮酒,47例(31%)吸烟,6例(4%)有肾功能不全,131例(87%)有高血压。预后良好组78例(52%),预后不良组患者72例(48%)。相对于预后良好组,预后不良的患者具有更大的出血量 $[29(19, 72) \text{ vs } 13(6, 22), P < 0.001]$ 、更高的ICH破入脑室的比例 $[20(33\%) \text{ vs } 14(18\%), P = 0.030]$ 。在实验室数据方面,我们发现预后不良的患者具有更高的WBC数量 $[9.11(7.00, 11.67) \text{ vs } 7.21(5.62, 8.29), P < 0.001]$ 、更高的ANC数量 $[6.90(5.48, 10.11) \text{ vs } 4.66(3.58, 6.43), P < 0.001]$ (见表1)。

2.2 SII指数升高与NIHSS评分、出血量、住院时间等的关系 我们依据SII指数四分位数间距进行分组,分别分析组间NIHSS评分、出血量以及年龄等是否存在差异,结果发现:相较于SII指数 ≤ 0.53 时,当SII指数 ≥ 1.58 时具有更高的NIHSS评分 $10.00(6.50, 14.00) \text{ vs } 3.00(1.00, 5.00), P < 0.001$;更大的出血量 $32.20(19.95, 77.55) \text{ vs } 10.05(4.93, 20.95), P < 0.001$ 。而当 $0.82 < \text{SII指数} < 1.58$ 时患者的中位住院时间最长,为18 d(见表2)。

3 讨论

我国是ICH的高发国家,每年由于各种原因导致的ICH患者超过150万,呈逐年增高的趋势^[15],并且ICH对于患者日后的生活质量有着非常大的影响,因此在ICH早期判断患者的预后,从而采取不同的治疗方案就显得至关重要。对于ICH早期判断预后还有很大的难点,目前常见的预测方法有两大类,分别是根据生物分子标志物和影像学特征^[16,17],然而大多数情况下检测生物分子标志物或者完善特殊影像学检查存在应用不便或者条件无法满足的情况。本研究发现SII指数升高与预后存在相关性,SII指数作为一种新型的复合炎症标志物,其结合中性粒细胞与淋巴细胞比率及血小板这些简单且易于获取的实验室指标在预测ICH预后时更加方便。SII指数最早由Hu等^[18]提出,他们发现SII指数升高多由淋巴细胞水平降低,中性粒细胞和血小板升高所导致,通常可以说明患者的炎症反应增强,而免疫反应减弱。对于使用SII预测ICH预后,有研究证明SII综合了多种炎性细胞的共同作用来评估疾病炎症水平,被认为是反映全身免疫炎症状态及预后的有效指标^[19]。

表1 入组患者一般基线特征

变量	样本量(n=150)	预后良好(n=78)	预后不良(n=72)	统计值	P值
人口学统计					
住院天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	16(12,20)	15(12,19)	18(12,23)	6.90 ^c	0.042 [*]
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61±11	60±10	62±13	-0.82 ^a	0.413
性别[男,n(%)]	84(56)	46(59)	38(53)	0.58 ^b	0.445
NIHSS评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	7(3,10.25)	4(1,7)	9.5(7,13)	14.82 ^c	<0.001 [*]
病史[例(%)]					
糖尿病	21(14)	7(9)	14(19)	3.41 ^b	0.065
冠心病	19(13)	8(10)	11(15)	0.85 ^b	0.356
卒中史	60(40)	24(31)	36(50)	5.78 ^b	0.016 [*]
饮酒	40(27)	17(22)	23(32)	1.97 ^b	0.160
吸烟	47(31)	23(30)	24(33)	0.26 ^b	0.612
肾功能不全	6(4)	2(3)	4(6)	0.87 ^b	0.350
高血压	131(87)	65(83)	66(92)	2.35 ^b	0.125
ICH参数					
出血量[M(P ₂₅ ,P ₇₅),ml]	20(9,35)	13(6,22)	29(19,72)	25.03 ^c	<0.001 [*]
脑叶出血[n(%)]	22(15)	16(21)	6(8)	4.44 ^b	0.035 [*]
皮质下出血[n(%)]	94(60)	48(62)	46(58)	0.09 ^b	0.766
脑室出血[n(%)]	34(25)	14(18)	20(33)	4.67 ^b	0.030 [*]
实验室数据[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]					
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.85(6.30,10.34)	7.21(5.62,8.29)	9.11(7.00,11.67)	13.43 ^c	<0.001 [*]
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	5.85(4.16,7.82)	4.66(3.58,6.43)	6.90(5.48,10.11)	14.03 ^c	<0.001 [*]
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.41(0.98,1.88)	1.43(1.12,1.83)	1.35(0.83,2.05)	0.36 ^c	0.992
血小板计数($\times 10^9/L$)	212(179,255)	207(178,244)	217(177,261)	6.40 ^c	0.044 [*]
SII指数($\times 10^6/L$)	0.82(0.53,1.58)	0.70(0.51,1.05)	1.24(0.69,2.54)	13.39 ^c	<0.001 [*]

注:a为独立样本t检验的t值,b为卡方检验的 χ^2 值,c为方差分析的F值,*代表差异有统计学意义。

表2 SII指数与NIHSS评分、出血量以及年龄等的关系

变量	SII指数的四分位数				统计值	P值
	SII指数 ≤ 0.53 (n=36)	0.53<SII指数 ≤ 0.82 (n=40)	0.82<SII指数<1.58 (n=37)	SII指数 ≥ 1.58 (n=37)		
NIHSS评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.00(1.00,5.00)	5.50(4.00,8.75)	9.00(7.00,13.00)	10.00(6.50,14.00)	13.63 ^c	<0.001 [*]
出血量[M(P ₂₅ ,P ₇₅),ml]	10.05(4.93,20.95)	17.90(7.20,27.70)	24.50(17.00,51.05)	32.20(19.95,77.55)	9.00 ^c	<0.001 [*]
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61±11	60±8	60±11	63±14	0.47 ^c	0.704
住院时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	15(11,17)	15(12,19)	18(17,26)	14(10,21)	3.39 ^c	0.020 [*]
脑叶出血[n(%)]	9(25)	7(18)	2(6)	4(11)	6.49 ^b	0.090
皮质下出血[n(%)]	21(58)	25(63)	26(70)	18(49)	3.76 ^b	0.289
脑室出血[n(%)]	6(17)	8(20)	9(24)	15(41)	6.58 ^b	0.087

注:b为卡方检验的 χ^2 值,c为方差分析的F值,*代表差异有统计学意义。

炎症反应在ICH继发性脑损伤过程中有重要作用,调控炎症反应有助于减轻继发性脑损伤、脑水肿,改善神经功能障碍^[20,21]。研究表明,ICH患者发病的前3d即可出现白细胞的浸润,并出现血肿周围缺血半暗带的炎症性改变^[22]。美国的一项研究发现,外周血白细胞计数的增加与较差的预后明显相关,并提示了外周免疫系统激活可以加重ICH后损伤,并影响预后^[23],本研究也发现白细胞计数、中性

粒细胞计数的增加与预后不良相关,而淋巴细胞计数与预后不良并无相关性,在有关研究中发现中性粒细胞具有一定的促炎作用而淋巴细胞尤其是T淋巴细胞能够发挥抗炎的作用^[24,25]。ICH后神经炎症的作用机制根据其发生时间不同,可产生不同效应,在ICH早期,神经炎症可加重脑水肿,使神经功能恶化,但在ICH后期,神经炎症具有促进组织修复和神经功能恢复的重要作用^[26]。早期神经炎症中发挥促

炎的中性粒细胞计数增加而发挥抗炎作用的淋巴细胞计数没有明显的变化,这说明ICH早期的神经炎症主要是以促炎为主,从而产生不良预后,这对判断ICH的预后具有非常重要的指导价值。

本研究发现SII指数与ICH患者的急性期预后相关,这与美国的一项研究的结论相同,Trifan等^[14]在对美国ICH患者的研究时第一次发现并得出结论,早期SII指数升高是幕上ICH出院时预后不良的独立预测因子。同时我国广州中医药大学第二附属医院的王立新团队^[27]在对南方地区ICH患者的研究发现早期SII指数升高与ICH患者出院时的不良预后高度相关,可用于ICH患者预后的预测。

总之,SII指数简单易于获取且在临床上应用广泛,检测费用低廉,因此可以应用入院时的早期数据评估ICH的预后,并能够为ICH治疗及康复提供指导意见。本研究也存在一定的局限性,表现在单中心回顾性研究存在一定的信息偏倚且样本量不够大,此外没有对SII值进行动态监测,无法掌握其时间变化规律对ICH预后的影响。SII作为复合炎症标记物,其经济、简单、易于获取的特性值得未来进行多中心大样本的进一步研究。

伦理学声明:本研究方案经由赤峰市医院伦理委员会审批(批号:CK2023063),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈冉冉负责论文设计、撰写论文;陈冉冉、张亚丽、赵淑敏、安翼负责研究过程的实施;陈冉冉、赵淑敏负责数据收集、统计学分析、绘制图表;张晶晶负责拟定写作思路、论文修改;白雪负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Pasi M, Sugita L, Xiong L, et al. Association of cerebral small vessel disease and cognitive decline after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): e182-e192.
- [2] 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005.
- [3] Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4): 300-306.
- [4] Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in therapeutic approaches for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1757-1767.
- [5] Bernstein JE, Browne JD, Savla P, et al. Inflammatory markers in severity of intracerebral hemorrhage II: a follow up study[J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12605.
- [6] Kim JH, Lim S, Park KS, et al. Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180332.
- [7] Aziz MH, Sideras K, Ahmad Aziz N, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1): 139-146.
- [8] Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer

- [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3284.
- [9] Zhang W, Wang R, Ma W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 431.
- [10] Geraghty JR, Testai FD. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(12): 50.
- [11] McBride DW, Blackburn SL, Peeyush KT, et al. The role of thromboinflammation in delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 555.
- [12] Adiguzel A, Arsava EM, Topcuoglu MA. Temporal course of peripheral inflammation markers and indexes following acute ischemic stroke: prediction of mortality, functional outcome, and stroke-associated pneumonia[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(3): 224-231.
- [13] 刘爱芹, 岳冬雪, 张津溶, 等. 不同mRS评分的急性缺血性脑卒中患者血清PTX3、GAL3、Npt水平[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21): 4617-4619.
- [14] Trifan G, Testai FD. Systemic Immune-Inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(9): 105057.
- [15] Ironside N, Chen CJ, Ding D, et al. Perihematomal edema after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1626-1633.
- [16] Zhu H, Wang Z, Yu J, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 178: 101610.
- [17] Jain A, Malhotra A, Payabvash S. Imaging of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2021, 31(2): 193-203.
- [18] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [19] Topcuoglu MA, Pektezel MY, Yilmaz E, et al. Systemic inflammation indices in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator: clinical yield and utility [J]. *Angiology*, 2021, 72(3): 279-284.
- [20] Lan X, Han X, Li Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(7): 420-433.
- [21] Lan X, Han X, Liu X, et al. Inflammatory responses after intracerebral hemorrhage: from cellular function to therapeutic targets [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(1): 184-186.
- [22] MacKenzie JM, Clayton JA. Early cellular events in the penumbra of human spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1999, 8(1): 1-8.
- [23] Agnihotri S, Czap A, Staff I, et al. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 160.
- [24] Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1223-1248.
- [25] Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, et al. T-cells and their cytokine production: the anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise [J]. *Cytokine*, 2018, 104: 136-142.
- [26] Xue M, Yong VW. Neuroinflammation in intracerebral haemorrhage: immunotherapies with potential for translation [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(12): 1023-1032.
- [27] 李惠平, 杜雅明, 卢鸿基, 等. 全身免疫炎症指数预测脑出血患者的预后 [J]. *广东医学*, 2023, 44(1): 55-58.

引证本文:陈冉冉,张亚丽,赵淑敏,等. 全身免疫炎症指数与幕上脑出血急性期预后相关性的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(4):361-364.