

治疗前中性粒细胞淋巴细胞比值对下肢 ASO 患者死亡的预测作用

王躲发 刘斌 秦乾洪 纪明月 朱化刚

摘要 目的 探讨治疗前中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)对下肢动脉硬化闭塞症(ASO)患者死亡的影响。**方法** 收集安徽医科大学第一附属医院2011年1月~2015年6月下肢ASO患者的临床资料,根据治疗前NLR值将患者分为高NLR组($NLR \geq 5.7$)与低NLR组($NLR < 5.7$),利用K-M曲线比较两组患者的生存率,利用COX多因素模型比较各临床资料对患者生存率的影响,利用ROC曲线评估NLR分界值对患者死亡预测的敏感度和特异性。**结果** 低NLR组患者生存率较高NLR组患者生存率高,差异有统计学意义($81.4\% \text{ vs } 42.4\%, P < 0.05$)。NLR ≥ 5.7 是影响本研究组患者死亡的独立危险因素。NLR取值为5.7时敏感度为60.7%,特异性为79.3%。**结论** 治疗前NLR对下肢ASO患者死亡具有一定的预测作用。

关键词 动脉硬化 闭塞性 中性粒细胞/淋巴细胞比值 预后

中图分类号 R654.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.030

Effect of Pre-treatment Neutrophil-lymphocyte Ratio on the Mortality of Patients with Lower Limbs Arteriosclerosis Obliterans. Wang Duofa, Liu Bin, Qin Qianhong, et al. Department of Vascular Thyroid Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui 230022, China

Abstract Objective To analyze the association of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and mortality of patients with lower limbs arteriosclerosis obliterans (ASO). **Methods** The patients with ASO from the first affiliate hospital of Anhui Medical University between January 2011 to June 2015 were divided into two groups, according to the value of NLR, Kaplan-Meier method were used to compare the survival of two groups. COX regression analysis was conducted to analyze the effect of clinical factors on the mortality and ROC curve was conducted to calculate the sensitivity and specificity. **Results** The survival rate of lower NLR group was significantly higher than higher NLR group ($81.4\% \text{ vs } 42.4\%, P < 0.05$). $NLR \geq 5.7$ was an independent risk factor of the mortality of ASO patients. The sensitivity was 60.7% and specificity was 79.3% when NLR was 5.7. **Conclusion** Pre-treatment NLR is an effective indicator predicting the mortality of ASO.

Key words Atherosclerosis; Occlusive; Neutrophil-lymphocyte ratio; Prognosis

随着人们物质生活的改善,血管疾病诊断技术的提高,下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)逐渐成为危害老年人群的重要疾病,文献报道下肢ASO患者1年病死率约为25%^[1]。虽然近年来腔内技术在血管外科得到广泛应用,但患者病死率并未得到有效降低,目前尚无明确的特定有效地指标能预测下肢ASO的死亡风险^[2]。据报道,中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)在多种肿瘤及下肢ASO患者预后的预测中起重要作用,但国内针对NLR对下肢ASO患者死亡的预测作

用尚无相关报道,本研究探索NLR对下肢ASO患者死亡的预测作用^[3-5]。

资料与方法

1. 资料:回顾性分析安徽医科大学第一附属医院2011年1月~2015年6月期间收治的下肢ASO患者的临床资料,入选标准为患者诊治方法符合中华医学会血管外科学组颁布的下肢动脉硬化闭塞症诊治指南^[5],排除合并恶性肿瘤患者,共得到235例符合标准的下肢ASO患者,其中,男性164例,女性71例,手术治疗71例,保守治疗115例。患者的具体资料包括患者性别、年龄、吸烟饮酒史、合并症情况、血流学指标、缺血程度分级和治疗方式(表1)。

2. 方法:治疗前NLR是指患者确诊ASO后治疗前中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,计算NLR值,选取恰当的NLR临界值,根据此临界值将患

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院血管甲状腺小儿外科

通讯作者:刘斌,副主任医师,副教授,电子信箱:13399519008@163.com

者分为高 NLR 组和低 NLR 组。对所有患者随访, 随访方式采用门诊或电话随访, 随访内容主要包括患者死亡时间和死亡原因。所有患者的生存时间定义为患者首次入院确诊 ASO 到患者死亡的时间或到随访终点的时间。以生存时间为观察指标比较高 NLR 组与低 NLR 组患者生存率的差异。以死亡为事件结点, 比较性别、年龄、吸烟饮酒史、合并症情况、血液学指标、缺血程度分级和治疗方式对患者死亡的影响。

3. 统计学方法: 单因素分析 (χ^2 检验) 用于高 NLR 组与低 NLR 组两组患者基础临床资料的比较。*Kaplan-Meier* 生存分析用于比较高 NLR 组与低 NLR 组两组患者的生存率。*COX* 多因素分析用于分析影响患者死亡的独立危险因素, 纳入因素为所有影响因素, 方法采用向前 LR。最后 ROC 曲线用来计算 NLR 分界值对本研究组患者死亡预测的敏感度和特异性。双侧显著性水平以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 相对危险度 (RR)、95% CI 不包括 1 时, 差异有统计学意义。

结 果

235 例患者有效随访 177 例, 随访率 75.3%, 随访时间 1~56 个月, 中位数 12 个月, 177 例患者死亡 58 例, 病死率 32.8%, 所有患者生存时间 0~55 个月, 中位数为 10 个月, 死亡原因中, 因心脏疾病死亡 25 例, 脑血管疾病 9 例, 多器官衰竭 (MODS) 8 例, 糖尿病、肾衰竭、恶性肿瘤及下肢坏疽各 2 例, 未明死因 8 例。

1. 高 NLR 组与低 NLR 组临床特征比较: 选取 5.7 为 NLR 分界点, 将所有患者分为高 NLR 组 ($NLR \geq 5.7$) 和低 NLR 组 ($NLR < 5.7$)。两组患者在性别、年龄、吸烟饮酒史、高血压、糖尿病、心脏病、脑血管疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、治疗方式等分布情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者在肾功能不全、WBC 升高、贫血、低白蛋白血症、卢瑟福分级等分布情况差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体情况见表 1。

2. 高 NLR 组与低 NLR 组两组患者生存率的比较: 低 NLR 组患者生存率较高 NLR 组患者生存率高, 差异有统计学意义 (81.4% vs 42.4%, $P < 0.05$), 如图 1 所示。

3. 各影响因素对患者死亡影响的 *COX* 多因素分析: 代入 *COX* 模型的因素为表 1 所示的所有因素, 结果显示, 心脏疾病、治疗方式、低白蛋白血症和 $NLR \geq 5.7$ 是影响本研究组患者死亡的独立危险因素, 如表 2 所示。

表 1 NLR 分组两组患者临床特征比较 [n (%)]

项目	NLR < 5.7 (n = 118)	NLR ≥ 5.7 (n = 59)	P
性别			0.490
男性	77(62.1)	47(37.9)	
女性	41(77.4)	12(22.6)	
年龄(岁)			0.176
< 70	33(75.0)	11(25.0)	
≥ 70	85(63.9)	48(36.1)	
吸烟	55(63.2)	32(36.8)	0.339
饮酒	31(56.4)	24(43.6)	0.051
高血压	76(66.1)	39(33.9)	0.824
糖尿病	17(60.7)	11(39.3)	0.466
心脏病	31(57.4)	23(42.6)	0.083
脑血管疾病	28(62.2)	17(37.8)	0.464
肾功能不全	6(35.3)	11(64.7)	0.004
COPD	2(40.0)	3(60.0)	0.335*
WBC 值升高	16(30.2)	37(69.8)	< 0.01
贫血	23(46.0)	27(54.0)	< 0.01
低白蛋白血症	68(61.3)	43(38.7)	0.048
卢瑟福分级			< 0.01
1~3 级	40(88.9)	5(11.1)	
4~6 级	78(59.1)	54(40.9)	
治疗方式			0.585
手术	47(69.1)	21(30.9)	
保守	71(65.1)	38(34.9)	

* 因交叉表中存在病例数 < 5, 采用 Fisher 确切概率法

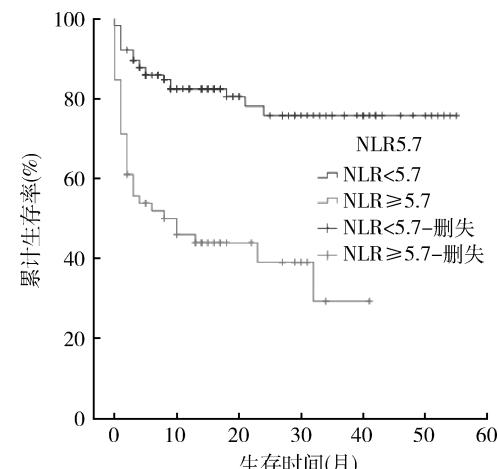


图 1 NLR 分组两组患者累积生存率比较

表 2 下肢 ASO 患者死亡危险因素 COX 多因素分析

相关因素	RR	95% CI	P
心脏疾病	3.394	1.960~5.877	< 0.01
治疗方式	0.433	0.230~0.815	0.009
低白蛋白血症	3.136	1.550~6.346	0.001
$NLR \geq 5.7$	3.548	2.032~6.193	< 0.01

4. NLR 对本研究组患者死亡的预测效果: 根据 ROC 曲线分析其预测本研究组下肢 ASO 患者死亡的

特异性与敏感度。ROC 曲线下总面积为 0.762(95% CI: 0.688~0.837, $P < 0.01$)。NLR 的取值为 5.7 时敏感度为 60.7%, 特异性为 79.3%, 详见图 2。

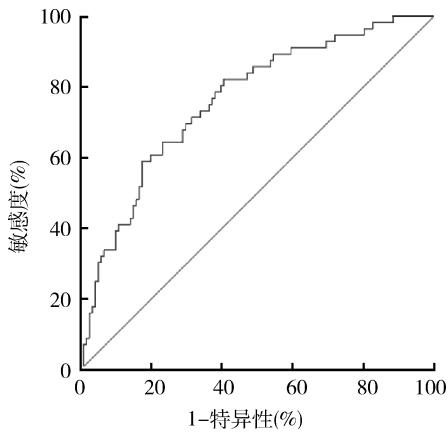


图 2 下肢 ASO 患者治疗前 NLR 预测本研究组患者死亡的 ROC 曲线

讨 论

本研究显示,高 NLR 组患者病死率较低 NLR 组患者病死率高, $NLR \geq 5.7$ 是本研究组下肢 ASO 患者死亡的独立危险因素,治疗前 $NLR \geq 5.7$ 对下肢 ASO 患者死亡有一定预测价值。这与多个文献报道结果类似,只是因研究样本等因素不同,NLR 分界值有所不同。

下肢 ASO 患者常常经受慢性炎症的困扰,动脉硬化表示的是一种系统性慢性炎症过程而不仅是脂质浸润,实验模型证实炎症在动脉硬化发生,进展及其并发症中都扮演重要的角色^[6]。中性粒细胞可以通过多种途径间接参与炎性反应,如通过释放花生四烯酸和血小板活化因子、细胞毒性氧自由基、多种水解酶和酸性磷酸酶。有研究指出,中性粒细胞数量与动脉硬化发展进程和缺血状况具有一致性^[7]。所以,数量多的中性粒细胞可能表示系统性的慢性炎症状态和严重进展的动脉硬化;其次,淋巴细胞被认为可以通过自身释放白介素 16 对血管具有保护作用,低淋巴细胞计数可能削弱了这种保护作用。低淋巴细胞被解释为动脉硬化损害引起淋巴细胞的凋亡和患者处于应激状态引起糖皮质升高的抑制作用^[8]。

文献报道心脏疾病、低白蛋白血症、贫血等多种因素与下肢 ASO 患者死亡有关,本组病例亦将文献

证实的多个因素纳入多因素模型,此外,为避免因素之间的混杂影响,本组病例在纳入多因素分析时将所有影响因素均代入,采用向前 LR 方式计算,使结果更可靠,从表 2 中也可看出, $NLR \geq 5.7$ RR 值最大,说明相对已经被证实的影响因素如心脏病、低白蛋白血症等, NLR 对本研究组患者死亡的影响更大。

NLR 在很多疾病如肿瘤、冠心病等预后的预测中都被证实有重要意义,根据笔者及文献报道的结果,NLR 在下肢 ASO 患者预后中也能起到一定预测价值,此外,NLR 可以通过简单的血常规检查就可获得,快捷方便并且廉价,可以应用于所有入院患者,所以,NLR 对下肢 ASO 预后预测价值可以在临幊上多加关注并加以推广。

参考文献

- Desormais I, Aboyans V, Bura A, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 48(2):202~207
- Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence [J]. Eur Heart J, 2015, 36(15):932~938
- Wu Y, Liu H, Hu M, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic predictor for pancreatic cancer [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2015, 95(28):2291~2293
- Jiang C, Hu WM, Liao FX, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in gastrointestinal stromal tumor patients [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:877~883
- 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化性闭塞症诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24):1883~1896
- Bhutta H, Agha R, Wong J, et al. Neutrophilelymphocyte ratio predicts medium term survival following elective major vascular surgery: a cross sectional study [J]. Vasc Endovasc Surg, 2011, 45(3):227~231
- Spark JI, Sarveswaran J, Blest N, et al. An elevated neutrophilelymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia [J]. J Vasc Surg, 2010, 52(3):632~636
- Ekelof S, Jensen SE, Rosenberg J, et al. Reduced oxidative stress in STEMI patients treated by primary percutaneous coronary intervention and with antioxidant therapy: a systematic review [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2014, 28(2):173~181

(收稿日期:2016-03-18)

(修回日期:2016-04-15)