

PLR 与 NLR 对急性脑梗死患者预后的预测价值

任 浩 王 琳 刘 宵 高燕军

摘 要 **目的** 血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对急性脑梗死患者预后的预测价值。**方法** 回顾性连续纳入 2016 年 1 月~2016 年 12 月于笔者医院神经内科住院的急性脑梗死患者 507 例,依照改良 Rankin 量表(mRS)对所有患者进行神经功能评分并分为预后良好组 318 例(≤ 2 分),预后不良组 189 例(> 2 分)。比较两组基线资料,根据入院时血小板计数、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数计算 NLR、PLR 值。采用多因素 Logistic 回归分析急性脑梗死患者预后不良影响因素,采用 ROC 曲线评价入院时 PLR、NLR 水平对急性脑梗死患者预后的预测作用。**结果** 预后不良组年龄、空腹血糖、NEUT 计数、PLT 计数、入院时 NLR 水平、入院时 PLR 水平、入院 NIHSS 评分、脑梗死病死率均显著高于预后良好组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组尿酸、LYM 计数均显著低于预后良好组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,尿酸水平升高是 AIS 患者预后良好的独立保护因素;年龄、NEUT 计数、PLT 计数、入院 NIHSS 评分、入院时高水平 NLR 和 PLR 是 AIS 患者发生预后不良的独立危险因素。入院时 PLR、NLR 水平对急性脑梗死患者预后不良的诊断界值分别为 137.47、3.92,敏感度分别为 69.8%、64%,特异性分别为 70.8%、82.7%,PLR 和 NLR 联合预测敏感度为 74.1%,特异性为 75.2%。**结论** 入院时 PLR、NLR 水平对急性脑梗死患者预后有良好的预测价值,高 PLR、NLR 水平提示预后不良。

关键词 急性脑梗死 血小板 中性粒细胞 淋巴细胞 预后

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.039

Predictive Value of Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophils to Lymphocyte Ratio on the Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke. Ren Hao, Wang Lin, Liu Xiao, et al. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei 067000, China

Abstract **Objective** To investigate the predictive value of platelet to lymphocyte ratio and neutrophils to lymphocyte ratio on the prognosis in patients with acute ischemic stroke. **Methods** From January 2016 to December 2016, a total of 507 consecutive patients admitted to our Department of Neurology, were recruited retrospectively. The patients were divided into good prognosis group($n = 318$) and poor prognosis group($n = 189$) according to the scoring criteria of the modified Rankin scale(mRS). The differences of the baseline characteristics were compared between 2 groups. The PLR and NLR values were calculated according to platelet, neutrophils and lymphocyte counts on admission. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors of poor prognosis of acute ischemic stroke. The receiver operating characteristic curve(ROC)was used to evaluate the predictive value of PLR and NLR level on patients with acute ischemic stroke. **Results** Age, fasting plasma glucose, neutrophils counts, platelet counts, NLR level, PLR level, NIHSS score on admission and recurrent ischemic stroke in poor prognosis group were significantly much higher than in good prognosis group, (all $P < 0.05$) whereas serum uric acid level and lymphocyte counts were much lower(all $P < 0.05$). There were significant differences between groups. The results of multivariate logistic regression analysis showed that the increase of serum uric acid was independently associated with favorable outcome, whereas the increase of age, neutrophils counts, platelet counts, increased NIHSS score on admission, NLR and PLR level were independent risk factors for poor prognosis. The optimal critical value of PLR and NLR level on admission for the poor prognosis were 137.47 and 3.92. Their sensitivity were 69.8% and 64%, while specificity were 70.8% and 82.7%. Their joint prediction in sensitivity and specificity were 74.1% and 75.2%. **Conclusion** PLR and NLR level on admission possesses good predictive value of prognosis for the patients with acute ischemic stroke. High PLR and NLR level are associated with poor outcome.

Key words Acute ischemic stroke; Platelet; Neutrophils; Lymphocyte; Prognosis

炎症反应是急性脑梗死(acute ischemic stroke, AIS)发生和发展中重要的病理生理过程,它的参与

加重缺血脑组织的损伤和神经功能障碍^[1,2]。中性粒细胞(neutrophils, NEUT)在 AIS 早期表达增多与梗死面积的扩大及脑损伤严重程度相关,而低水平淋巴细胞(lymphocyte, LYM)与 AIS 患者 3 个月不良预存在关联^[3,4]。血小板(platelet, PLT)介导的炎症反应

作者单位:067000 承德医科大学附属医院神经内科

通讯作者:高燕军,电子信箱:yanjungao2009@126.com

在动脉粥样硬化斑块的形成和破裂及血栓形成过程中起关键作用^[5]。研究显示,高水平中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophils to lymphocyte ratio, NLR)是 AIS 患者 3 个月不良预后的独立危险因素^[1]。高水平血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)与行血管内治疗,包括机械取栓的 AIS 患者的长期预后不良相关^[5]。目前国内对于 PLR、NLR 与 AIS 预后相关研究资料极为有限,且样本量小,因此本研究旨在探讨较大样本入院时 PLR、NLR 对急性脑梗死患者预后的预测价值。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性连续纳入 2016 年 1 月 ~ 2016 年 12 月于承德医学院附属医院神经内科住院的急性脑梗死患者 507 例,其中男性 311 例(61.3%),女性 196 例(38.7%),患者平均年龄 61(55,74)岁。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》制定的诊断标准,并经颅脑 CT 或 MRI 证实^[6];②脑卒中发作后 72h 内入院;③年龄 ≥ 18 岁;④入院时出现局灶性神经功能缺损症状和体征。排除标准:①短暂性脑缺血发作;②出血性脑卒中;③既往有脑梗死病史患者 mRS 评分 > 2 分;④感染病史或使用抗炎及免疫抑制剂药物者;⑤肿瘤或自身免疫性疾病患者;⑥血液系统疾病患者;⑦严重肝、肾功能不全者。

2. 研究方法:(1)一般资料收集:收集患者的年龄、性别、病史(高血压病、糖尿病、高脂血症、心房颤动、脑梗死病史)及吸烟、饮酒史,各项血生化检查作为临床基线资料,根据中性粒细胞计数、血小板计数和淋巴细胞计数计算 NLR 和 PLR。诊断标准:高血压定义:在未使用降压药的情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)^[7];糖尿病定义:典型糖尿病症状加上随机血糖检测 ≥ 11 mmol/L,或空腹血糖检测 ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖负荷后 2h 血糖检测 ≥ 11.1 mmol/L^[8];高脂血症:既往有高脂血症病史,或入院检测符合以下 3 项之一:总胆固醇 > 5.72 mmol/L,甘油三酯 > 1.7 mmol/L,低密度脂蛋白 > 3.12 mmol/L^[9];吸烟史定义:既往吸烟 ≥ 3 天,持续 > 1 年^[10];饮酒史定义:饮酒频度每月 ≥ 1 次,每次饮酒量为 50 度的白酒 25g(其他度数的白酒以此纯酒精折合),红酒 100g,啤酒 350g 及以上^[11]。(2)分组:依据国际急性脑卒中 Org10172 治疗试验(trial of org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型标准进行分类^[12],其中

大动脉粥样硬型脑梗死 275 例,小血管闭塞型脑梗死 175 例,心源性脑梗死型 45 例,其他原因型 7 例,不明原因型 5 例;入院当天依据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分对所有患者进行评分;患者出院 3 个月后,依照改良 Rankin 量表(mRS)由专业的神经内科医师对所有患者进行神经功能评分并分为两组,mRS ≤ 2 分表示预后良好,mRS > 2 分表示预后不良^[9]。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,服从正态分布的定量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的定量资料采用中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;定性资料以例数(n)百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者预后的危险因素,并计算各因素的 OR 值及其 95% CI;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价入院时 NLR、PLR 水平及 NLR 与 PLR 联合水平对 AIS 患者预后不良敏感度和特异性,计算 Youden 指数,确定最佳诊断界值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. AIS 不同预后组的基线资料比较:预后不良组年龄、空腹血糖、NEUT 计数、PLT 计数、入院时 NLR 水平、入院时 PLR 水平、入院 NIHSS 评分、脑梗死病史率均显著高于预后良好组;预后不良组尿酸、LYM 计数均显著低于预后良好组;组间差异有统计学意义($P < 0.05$),余生化指标和合并疾病组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1、表 2)。

2. AIS 预后不良影响因素分析:行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄、NEUT 计数、PLT 计数、入院 NIHSS 评分、入院时高水平 NLR 和 PLR 是 AIS 患者发生预后不良的独立危险因素;尿酸是 AIS 患者预后良好的独立保护因素(P 均 < 0.05 ,表 3)。

3. 入院时 NLR、PLR 水平及 NLR 与 PLR 联合对 AIS 患者预后的预测分析:入院时 NLR 水平曲线下面积为 0.793(0.752 ~ 0.834),当 NLR = 3.92 时,Youden 指数最大为 0.467,其敏感度为 64.0%,特异性为 82.7%。入院时 PLR 水平曲线下面积为 0.737(0.690 ~ 0.784),当 PLR = 137.47 是,Youden 指数最大为 0.406,其敏感度为 69.8%,特异性为 70.8%。入院时 NLR 和 PLR 水平联合曲线下面积为 0.792,其敏感度为 74.1%,特异性为 75.2%(图 1)。

表 1 AIS 不同预后患者生化指标比较[M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	年龄(岁)	空腹血糖(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	NEUT 计数(10 ⁹ /L)	LYM 计数(10 ⁹ /L)	PLT 计数(10 ⁹ /L)
预后良好组	318	60(54, 69)	5. 70(4. 97, 7. 00)	70. 2(60. 0, 80. 7)	4. 15(3. 32, 5. 33)	1. 80(1. 43, 2. 29)	207. 00(175. 00, 238. 00)
预后不良组	189	69(57, 78)	6. 49(5. 65, 7. 72)	67. 0(58. 0, 82. 0)	6. 53(4. 77, 8. 15)	1. 26(0. 97, 1. 81)	215. 00(184. 00, 256. 00)
Z		- 5. 868	- 5. 036	- 1. 326	- 10. 432	- 8. 236	- 2. 042
P		< 0. 01	< 0. 01	0. 185	< 0. 01	< 0. 01	0. 041

组别	n	尿酸(μmol/L)	发病到入院时间(h)	入院 NIHSS 评分(分)	NLR 水平	PLR 水平
预后良好组	318	297. 9(243. 0, 352. 3)	15(5, 34)	4. 00(2. 00, 8. 00)	2. 42(1. 82, 3. 36)	113. 04(89. 38, 144. 83)
预后不良组	189	272. 0(228. 4, 332. 8)	16(6, 48)	6. 00(4. 00, 8. 00)	4. 57(2. 96, 7. 01)	164. 74(125. 00, 245. 05)
Z		- 2. 903	- 0. 557	- 3. 637	- 11. 045	- 8. 936
P		0. 004	0. 578	< 0. 01	< 0. 01	< 0. 01

NEUT. 中性粒细胞;LYM 为淋巴细胞;PLT. 血小板;NLR. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值;PLR. 血小板计数与淋巴细胞计数比值

表 2 AIS 不同预后患者合并疾病比较[n (%)]

组别	<i>n</i>	性别	吸烟	饮酒	高血压	糖尿病	高脂血症
预后良好组	318	201(63.2)	165(51.9)	153(48.1)	246(77.4)	75(23.6)	115(36.2)
预后不良组	189	110(58.2)	84(44.4)	77(40.7)	145(76.7)	50(26.5)	61(32.3)
χ^2		1.253	2.627	2.600	0.027	0.526	0.791
<i>P</i>		0.300	0.105	0.107	0.868	0.468	0.374

组别	<i>n</i>	心房颤动	脑梗死病史	TOAST 分型				
				LAA	SAA	CE	SOE	SUE
预后良好组	318	42(13.2)	101(31.8)	170(53.5)	117(36.8)	26(8.2)	4(1.3)	1(0.3)
预后不良组	189	35(18.5)	79(41.8)	105(55.6)	58(30.7)	19(10.1)	3(1.6)	4(2.1)
χ^2		2.596	5.216			5.699		
<i>P</i>		0.107	0.022			0.208		

LAA. 大动脉粥样硬化型脑梗死;SAA. 小血管闭塞型脑梗死;CE. 心源型脑梗死;SOE. 其他原因型脑梗死;SUE. 不明原因型脑梗死

表 3 AIS 患者预后不良的危险因素分析

变量	β	标准误	OR	95% CI	P
年龄	0. 038	0. 010	1. 039	1. 017 ~ 1. 060	< 0. 01
空腹血糖	- 0. 031	0. 049	0. 969	0. 881 ~ 1. 068	0. 535
NEUT 计数	0. 709	0. 105	2. 032	1. 655 ~ 2. 497	< 0. 01
LYM 计数	- 0. 008	0. 032	0. 992	0. 932 ~ 1. 057	0. 811
PLT 计数	0. 009	0. 003	1. 009	1. 003 ~ 1. 014	0. 003
尿酸	- 0. 004	0. 001	0. 996	0. 994 ~ 0. 999	0. 008
入院 NIHSS 评分	0. 083	0. 033	1. 087	1. 019 ~ 1. 160	0. 011
入院时 NLR 水平	0. 340	0. 115	1. 405	1. 121 ~ 1. 744	0. 003
入院时 PLR 水平	0. 020	0. 004	1. 020	1. 012 ~ 1. 028	< 0. 01
脑梗死病史	0. 129	0. 250	1. 138	0. 696 ~ 1. 857	0. 607

NEUT. 中性粒细胞;LYM. 淋巴细胞;PLT. 血小板;NLR. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值;PLR. 血小板计数与淋巴细胞计数比值

讨 论

炎症反应和白细胞浸入是 AIS 病理生理的特征性标志^[13]。AIS 发生后,大量中性粒细胞迁移到梗死区,释放基质金属蛋白酶降解细胞外基质纤维,破坏血-脑脊液屏障稳定性,导致更多的中性粒细胞进入缺血区^[14]。中性粒细胞分泌氧化自由基、炎性细胞因子和趋化因子等炎性反应调节因子介导神经元死亡或凋亡及梗死后出血转化,加重局灶性脑水肿,扩大梗死体积,最终导致 AIS 患者的预后不良结

局^[15]。Pagarm等^[16]研究发现,入院时外周血中性粒细胞计数升高是 AIS 患者预后不良的独立危险因素,这与本研究结果一致。血小板参与动脉粥样硬化斑块的形成、破裂和动脉血栓的形成,导致 AIS 的发生^[5]。此外,在 AIS 急性期,梗死区的高炎性反应可激发血小板释放 P-选择素募集中性粒细胞,加重梗死区的炎性反应^[17]。本研究发现,血小板计数升高是 AIS 患者不良预后的独立危险因素。而近期一项回顾性研究显示,血小板计数升高与 AIS 严重程度呈

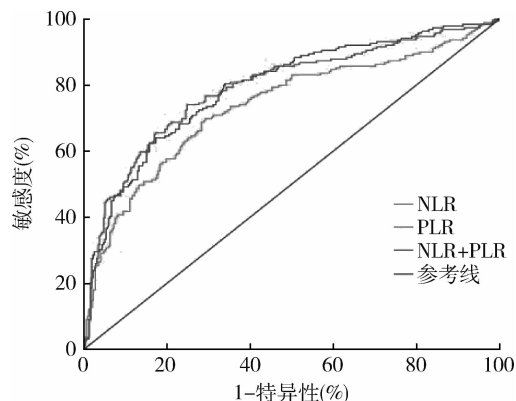


图 1 入院时 LMR 预测 AIS 患者预后的 ROC 曲线

正相关,但并未发现血小板计数升高是 AIS 不良预后的独立危险因素,可能是由于样本量较小所致。淋巴细胞作为机体适应性免疫应答的重要参与者,可通过分泌抗炎因子 IL-10,下调促炎因子 TNF- α 和 IL-6 等,发挥神经保护功能^[18]。在 AIS 急性期,淋巴细胞计数往往降低,可能是由于机体处于高应激状态,激活肾素-血管紧张素系统,导致皮质醇大量分泌,引起淋巴细胞的凋亡。本研究结果显示,预后良好组淋巴细胞计数显著高于预后不良组($P < 0.05$)。既往研究提示,淋巴细胞越少,3 个月后的预后功能越差。因此,NLR、PLR 水平可能与 AIS 的预后存在关联。

国内外尚未见 PLR 与 AIS 患者预后的相关性报道,本研究阐述了入院时 PLR 水平与 AIS 的预后相关性。多因素 Logistic 结果显示,高水平入院时 PLR、NLR 是 AIS 患者预后不良的独立危险因素。同时 ROC 曲线提示,当 $PLR > 137.47$ 或 $NLR > 3.92$ 时,AIS 患者预后不良。NLR 与 PLR 联合诊断 AIS 患者预后时,敏感度升高。此外本研究还发现抗氧化物尿酸与脑卒中预后相关,是 AIS 预后良好的独立保护因素,这与既往研究结果一致。可能机制是,尿酸作为大脑最重要的内源性抗氧化剂,减少 AIS 发生后的氧化应激对于内皮细胞功能的损伤,抑制基质金属蛋白酶的氧化,保护血-脑脊液屏障完整性和功能,从而起到神经保护作用,有助于 AIS 的良好预后。

综上所述,入院时 PLR、NLR 水平对 AIS 患者预后有良好的预测价值,且方便易行,适合作为预后预测指标,为 AIS 患者预后改善的防控与诊治提供了临床依据。尿酸水平也与 AIS 患者预后相关,具体机制有待进一步探讨。本研究还存在一定的局限性,首先本研究为回顾性研究,未对 PLR、NLR 进行动态监测;其次不是多中心研究,PLR、NLR 的界值尚无统一

标准;再者采用 mRS 量表对患者预后进行评估,存在一定的人为因素导致的误差。因此有待于开展多中心、大样本量、多时间点监测 PLR、NLR 水平验证 PLR、NLR 与 AIS 患者预后的相关性。

参考文献

- Qun S, Tang Y, Sun J, *et al.* Neutrophil - to - lymphocyte ratio predicts 3 - month outcome of acute ischemic stroke [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(3): 444 - 452
- Rodrigues SF, Granger DN. Leukocyte - mediated tissue injury in ischemic stroke [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(19): 2130 - 2137
- Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, *et al.* Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 391
- Chen J, Zhang X, Zhang C, *et al.* Anti - inflammation of natural components from medicinal plants at low concentrations in brain via inhibiting neutrophil infiltration after stroke [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9537901
- Altintas O, Altintas MO, Tasal A, *et al.* The relationship of platelet - to - lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(9): 759 - 765
- 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246 - 257
- 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 肥胖相关性高血压管理的中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(3): 212 - 219
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 2013 年版 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447 - 498
- 翟萌萌, 王建平, 余列, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14(2): 82 - 86
- 杨得奖, 谭璇, 刘兴媛, 等. 急性缺血性卒中患者血尿酸水平与脑白质病变的相关性研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(2): 94 - 99
- 钟丽, 张涛. 饮酒模式的评估及分类 [J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(5): 485 - 488
- Arsava EM, Helenius J, Avery R, *et al.* Assessment of the predictive validity of etiologic stroke classification [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 419 - 426
- Kim JY, Park J, Chang JY, *et al.* Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells [J]. *Exp Neurol*, 2016, 25(5): 241 - 251
- Ong CW, Pabisiaik PJ, Brilha S, *et al.* Complex regulation of neutrophil - derived MMP - 9 secretion in central nervous system tuberculosis [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 31
- Kim JY, Park J, Chang JY, *et al.* Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells [J]. *Exp Neurol*, 2016, 25(5): 241 - 251
- Pagram H, Bivard A, Lincz LF, *et al.* Peripheral immune cell counts and advanced imaging as biomarkers of stroke outcome [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016, 6(3): 120 - 128
- 陆丽丽, 刘丹, 庞春燕, 等. 急性脑梗死患者体内血小板 CD62P 和 sTLT-1 的表达水平 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(2): 105 - 107
- Li P, Mao L, Zhou G, *et al.* Adoptive regulatory T - cell therapy preserves systemic immune homeostasis after cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2013, 44(12): 3509 - 3515

(收稿日期: 2017 - 05 - 02)

(修回日期: 2017 - 05 - 22)