

外周血 NLR 与 PLR 对急性肺梗死患者预后价值探析*

白金娥^a, 林小艳^b (延安大学附属医院 a. 急诊科; b. 高压氧科, 陕西延安 716000)

摘要:目的 主要探析嗜中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)及血小板与淋巴细胞比值(PLR)对急性肺梗死(acute pulmonary embolism, APE)患者预后价值。方法 收集了2010年4月~2015年4月期间急性肺梗死患者164例,分为生存组($n=136$)和死亡组($n=28$),收集了患者的基本临床病理、生化数据,以评估相关性。结果 发现164例APE患者的死亡率为17.07%(28/164)。多变量Logistic回归分析发现较低的收缩压($OR=0.923, 95\%CI:0.872\sim0.991, P=0.016$)和Wells评分($OR=1.138, 95\%CI:1.002\sim1.478, P=0.036$)、较高的肺动脉收缩压($OR=1.090, 95\%CI:1.031\sim1.316, P=0.014$)、NLR($OR=1.132, 95\%CI:1.040\sim1.238, P=0.012$)、PLR($OR=1.002, 95\%CI:1.000\sim1.009, P=0.010$)、脑钠肽($OR=1.002, 95\%CI:1.000\sim1.007, P=0.017$)、PESI得分($OR=1.100, 95\%CI:1.032\sim1.200, P=0.012$)是APE患者死亡的显著独立危险因素,且NLR和PLR与其它显著的独立危险因素之间显著相关。Kaplan-Meier曲线分析发现NLR ≤ 5.64 , PLR ≤ 184 的APE患者的总生存期均显著高于NLR >5.64 , PLR >184 的患者($P=0.01$)。结论 NLR及PLR可以作为APE患者的独立预后因子,且较高NLR和PLR的患者死亡的危险性较大。

关键词:嗜中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;急性肺梗死;预后

中图分类号:R563.5;R446.111 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)05-137-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.037

Prognosis Affects of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio of Peripheral Blood for Patients with Acute Lung Infarction

BAI Jin-e^a, LIN Xiao-yan^b (a. Department of Emergency; b. Department of Hyperbaric Oxygen, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: **Objective** To described the prognosis affects of blood neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte for acute pulmonary embolism patients. **Methods** Collected 164 acute pulmonary embolism patients from 2010 to 2015, and they were divided into survivor group ($n=136$) and death group ($n=28$). And collected the data for basic clinical pathological and biochemical characteristics, to assess the correlation. **Results** The study found that the mortality of 164 cases of APE patients was 17.07% (28/164). Multivariate Logistic regression analysis found that the lower systolic blood pressure ($OR=0.923, 95\%CI:0.872\sim0.991, P=0.016$) and the wells score ($OR=1.138, 95\%CI:1.002\sim1.478, P=0.036$), higher pulmonary artery systolic pressure ($OR=1.090, 95\%CI:1.031\sim1.316, P=0.014$), NLR ($OR=1.132, 95\%CI:1.040\sim1.238, P=0.012$), PLR ($OR=1.002, 95\%CI:1.000\sim1.009, P=0.010$), brain natriuretic peptide ($OR=1.002, 95\%CI:1.000\sim1.007, P=0.017$), PESI score ($OR=1.100, 95\%CI:1.032\sim1.200, P=0.012$) were the significant independent risk factors of death for patients with APE, NLR and PLR had significant correlation with other significant independent risk factors. Kaplan-Meier curve analysis found that the overall survival of APE patients with NLR ≤ 5.64 , PLR ≤ 184 were significantly higher than APE patients with NLR >5.64 , PLR >184 ($P=0.01$), respectively. **Conclusion** NLR and PLR could be used as independent prognostic factors in patients with acute pulmonary embolism, and the risk of death was higher in patients with higher level NLR or PLR.

Keywords: neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; acute pulmonary embolism; prognosis

急性肺梗死(acute pulmonary embolism, APE)是一种常见的急性心血管疾病,通常由次级发展成深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT),且能导致患者死亡,尤其是血流动力学状态较差和有并发症的患者^[1],因此对于APE患者的预后显得尤为重要。有研究表明一些高水平的生化指标如肌钙蛋白、肌红蛋白、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、白细胞数(white blood cell count,

WBC)等能预后APE患者的不良结局^[2]。此外,炎症在静脉血栓栓塞中起着重要作用。Zee等^[3]研究表明炎症指标如IL-6,单核细胞趋化蛋白与APE疾病的发病机理密切相关。而大量研究表明嗜中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte, NLR)及血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte, PLR)是较好的炎症指标^[4,5],因此NLR, PLR与APE之间必定存在密切关系,那么

* 作者简介:白金娥(1983—),女,本科,主治医师,主要从事呼吸系统及心脑血管系统急危重症, E-mail: baijine1983419@163.com。
通讯作者:林小艳,主治医师, E-mail: 63695808@qq.com。

炎症指标 NLR 与 PLR 是否能直接预后 APE 患者呢,故本研究的目的在于探究 NLR 与 PLR 预后 APE 患者的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取并调查了 2010 年 4 月~2015 年 4 月 APE 患者 164 例,诊断标准根据国家 2004 年的 APE 诊疗指南标准。筛选条件为患 APE,排除急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾脏或肝脏衰竭、急性传染病、急性阻塞性肺病、癌症、长期抗凝或服用免疫抑制剂、贫血的患者,164 例患者中男性 75 例,女性 89 例,平均年龄为 70.69 ± 14.53 岁。所有研究对象均签署书面知情同意书,并获得医院伦理道德委员会的批准,所有数据只用于科学研究。

1.2 研究方法 本研究依据患者医疗记录获得了其基本的临床病理特征、血液生化指标和人口特征见表 1。其中,DVT 是由下肢静脉多普勒超声诊断,高血压定义为患者在使用抗高血压药物或者血压超过 140/90 mmHg,糖尿病定义为使用抗糖尿病药物或者空腹血浆葡萄糖水平 > 126 mg/dl。在 APE 患者紧急住院的情况下,采集患者静脉血,测定血液细胞数、肌钙蛋白、脑钠肽、D-二聚体等,而 $NLR = \text{嗜中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$,

$PLR = \text{血小板数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。而后对患者生存进行随访,采用门诊、电话和住院等方式随访,统计患者的生存及死亡情况,患者的生存时间以接受治疗为起点,终点为死亡或末次随访时间,最后 164 例患者依据其生存和死亡情况分为两组,即生存组: $n=136$;死亡组: $n=28$ 。

1.3 统计学分析 文中计量数据以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类数据以 $n\%$ 表示。分类变量资料的显著性运用 χ^2 检验,而正态分布的连续变量运用 t 检验,运用 Logistic 回归分析了急性肺梗死患者死亡的独立危险因素,并通过 Spearman 相关性分析了两组患者(生存与死亡)的 NLR,PLR 与显著的独立危险因素间的相关性。同时运用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)分析 NLR 和 PLR 对死亡率的最佳诊断界限值(阈值),根据截断值绘制了 Kaplan-Meier 生存函数,其函数运用 Logrank 检验了显著性。所有数据均用 SPSS 19.0(SPSS Inc,Chicago,IL,USA)软件进行统计分析,检验水准为双侧 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象特征比较分析 见表 1。

表 1 患者人口特征和临床病理特征比较

变 量	生存组($n=136$)	死亡组($n=28$)	t/χ^2	P 值
年龄(岁)	67.98 ± 15.67	73.40 ± 13.39	1.706	0.090
男性[$n(\%)$]	67(49.26)	8(28.57)	4.006	0.045
高血压[$n(\%)$]	65(47.79)	8(28.57)	3.474	0.062
糖尿病[$n(\%)$]	24(17.65)	9(32.14)	3.036	0.081
DVT[$n(\%)$]	45(33.09)	4(14.29)	3.918	0.048
COPD[$n(\%)$]	11(8.09)	4(14.29)	1.073	0.300
收缩压(mmHg)	111.37 ± 22.50	98.19 ± 14.51	4.826	0.000
肺动脉收缩压(mmHg)	47.13 ± 11.80	81.63 ± 12.68	13.902	0.000
呼吸频率(次/分)	16.84 ± 3.97	16.20 ± 4.24	0.766	0.445
劳力性呼吸困难[$n(\%)$]	54(39.71)	13(46.43)	0.434	0.510
胸闷[$n(\%)$]	47(34.56)	10(35.71)	0.014	0.907
咳嗽[$n(\%)$]	16(11.76)	4(14.29)	0.138	0.710
心悸[$n(\%)$]	24(17.65)	6(21.43)	0.222	0.637
胸腔积液[$n(\%)$]	19(13.97)	4(14.29)	0.002	0.965
血红蛋白(g/dl)	12.45 ± 2.04	12.14 ± 1.66	0.765	0.446
白细胞($10^3/L$)	9.97 ± 4.37	8.56 ± 4.22	1.563	0.120
NLR	4.16 ± 0.76	9.06 ± 0.84	30.654	0.000
PLR	139.14 ± 12.21	216.20 ± 15.93	28.777	0.000
肌酐(mg/dl)	1.16 ± 0.40	1.24 ± 0.46	0.960	0.339
D-二聚体(ng/ml)	1464.39 ± 90.75	1534 ± 148.60	1.415	0.159
肌钙蛋白(ng/ml)	0.12 ± 0.05	0.57 ± 0.08	37.25	0.000
脑钠肽(pg/ml)	343.79 ± 68.45	612.00 ± 72.70	18.682	0.000
Wells 评分	5.33 ± 1.61	4.41 ± 2.11	2.197	0.029
PESI 得分	82.21 ± 19.92	152.93 ± 43.48	8.427	0.000
溶栓治疗[$n(\%)$]	27(19.85)	8(28.57)	1.051	0.305
随访时间(月)	20.5 ± 2.8	19.2 ± 3.3	1.829	0.069

注:表中数据为均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或 $n(\%)$,其中 DVT:deep vein thrombosis,即深静脉血栓形成;COPD:chronic obstructive pulmonary disease,即慢性阻塞性肺病;NLR:neutrophil to lymphocyte,即嗜中性粒细胞与淋巴细胞比值;PLR:platelet to lymphocyte,即血小板与淋巴细胞比值;PESI:Pulmonary embolism severity index,即肺梗死严重程度指数,下同。

随访的 164 例 APE 患者有 28 例死亡 (17.07%, 28/164), 136 例患者仍存活 (82.93%, 136/164)。生存组患者男性和 DVT 的比率、收缩压, Wells 评分显著高于死亡组, 而生存组患者的肺动脉收缩压、NLR, PLR, 肌钙蛋白、脑钠肽、PE-SI 得分均显著低于死亡组患者, 差异有统计学意义 ($t = 13.902, 30.654, 28.777, 37.25, 18.682, 8.427$; 均 $P < 0.05$)。但两组患者的年龄、高血压比率、糖尿病比率、COPD 比率、呼吸频率等指标水平相当, 差异无统计学意义 ($t = 1.706, \chi^2 = 3.474$,

$\chi^2 = 3.036, \chi^2 = 1.073, t = 0.766$, 均 $P > 0.05$)。

2.2 患者死亡的 Logistic 回归分析 见表 2。结合表 1 与单变量 Logistic 回归分析 (表 2) 发现低收缩压、较低 Wells 评分均是患者死亡的显著危险因素, 而较高肺动脉收缩压, NLR, PLR, 肌钙蛋白、脑钠肽、PESI 得分也是患者死亡的显著危险因素 ($P < 0.05$); 多变量回归分析表明较低的收缩压和 Wells 评分、较高的肺动脉收缩压、NLR, PLR, 脑钠肽, PESI 得分是 APE 患者死亡的显著独立危险因素。

表 2 预测患者死亡的 Logistic 回归分析

变 量	单变量分析			多变量分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
男性	0.412	0.170~0.999	0.050	0.523	0.130~1.023	0.061
DVT	2.967	0.971~9.068	0.056	2.560	0.984~3.650	0.067
收缩压	0.961	0.939~0.983	0.012	0.923	0.872~0.991	0.016
肺动脉收缩压	1.312	1.163~1.480	0.010	1.090	1.031~1.316	0.014
NLR	1.162	1.002~2.047	0.014	1.132	1.040~1.238	0.012
PLR	1.003	1.000~1.132	0.017	1.002	1.000~1.009	0.010
肌钙蛋白	1.220	1.110~2.212	0.010	0.810	0.211~1.578	0.510
脑钠肽	1.041	1.023~1.060	0.013	1.002	1.000~1.007	0.017
Wells 评分	1.248	1.019~1.528	0.032	1.138	1.002~1.478	0.036
PESI 得分	1.108	1.065~1.151	0.014	1.100	1.032~1.200	0.012

注: OR: odds ratio, 即优势比。

Spearman 相关性分析发现 NLR, PLR 与肺动脉收缩压、肌钙蛋白、脑钠肽、PESI 得分均显著正相关, 与收缩压, Wells 评分显著负相关, 以上结果

与各指标在生存组、死亡组的变化相吻合。NLR 与 PLR 彼此之间呈显著正相关关系, 见表 3。

表 3 患者显著性因素的 Spearman 相关性分析

项 目	PLR	收缩压	肺动脉收缩压	肌钙蛋白	脑钠肽	Wells 评分	PESI 得分
NLR	0.475 **	-0.161 *	0.397 **	0.490 **	0.390 **	-0.067 *	0.402 **
PLR		-0.136 *	0.414 **	0.511 **	0.398 **	-0.064 *	0.483 **

注: * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$ 。

2.3 患者结局比较分析 见图 1。

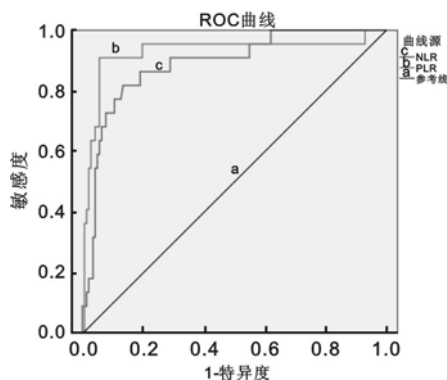


图 1 APE 患者 NLR, PLR 的 ROC 曲线

APE 患者 NLR, PLR 对死亡的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.887 ± 0.038 (95% CI: $0.813 \sim 0.961$, $P = 0.000$), 0.925 ± 0.042 (95% CI: $0.843 \sim 1.000$, $P = 0.000$), 因此诊断均具有较高的准确度, 其中 NLR 的最佳诊断界限值为 5.64, PLR 的最佳诊断界限值为 184, 因此下文的 NLR, PLR 分别以 5.64, 184 为阈值, 分为两组即 $NLR \leq 5.64$, $NLR > 5.64$; $PLR \leq 184$, $PLR > 184$, 并分析了两组的 Kaplan-Meier 生存函数, 见图 2。

由图 2 可知, $NLR \leq 5.64$, $PLR \leq 184$ 的 APE 患者的总生存期均显著高于 $NLR > 5.64$, $PLR > 184$ 的患者 ($P = 0.01$, 图 2A, B), 因此较高 NLR, PLR 的患者死亡的危险性较高。

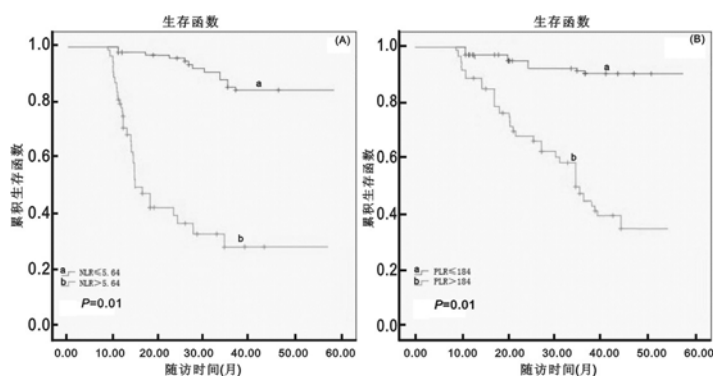


图2 Kaplan-Meier 曲线分析

3 讨论 肺梗死是继急性冠脉综合征、脑血管疾病之后的第三大血管性疾病,尽管在其诊断和治疗方面作了大量的研究,但其死亡率仍高达15%~25%^[1]。研究表明肺梗死的发生常伴随内皮细胞损伤、血小板活化及多种炎症介质的释放,因此炎症因子在肺梗死的发生发展过程中占有重要地位^[6]。炎症在肺梗死的病理上起着重要作用,一些炎症参量例如BNP,IL-6,肌钙蛋白、肌红蛋白等是APE患者的重要预后因子^[2],但是这些预后因素在日常中实用性不太强,因此有必要探究便利、容易、成本低的急性肺梗死患者的预后因子,这也是本研究的目的所在。

本研究中随访的164例APE患者的死亡率为17.07%(28/164,表1),此结果与Goldhaber等^[7]的研究大致相似。Logistic的单变量和多变量回归分析发现,较低的收缩压和Wells评分、较高的肺动脉收缩压,NLR,PLR,脑钠肽,PESI得分是APE患者死亡的显著独立危险因素(见表2)。刘歆^[8]在310例肺梗死临床预后和生存分析的研究中发现白细胞增高($WBC \times 10^9/L$)、低血压(收缩压90 mmHg)、PESI评分可能是肺梗死预后不良的影响因素,且肺动脉收缩压增高(≥ 50 mmHg)对生存时间影响明显,发生死亡风险增大,此结果与本文的结果一致。

有研究表明中性粒细胞在调节动脉粥样硬化患者的炎症响应中起着关键作用^[9],Balta等^[4]人研究表明血小板在血栓的形成中也起着至关重要的作用,且血小板活化在静脉栓塞性疾病及心脏功能不全中已被证实^[10,11]。因此,中性粒细胞、淋巴细胞和血小板等血液生化物质可以用作炎症的标志^[12,13]。在APE患者中,血栓的发展与肺动脉、静脉壁炎症密切相关,且在此过程中有白细胞涌入的发生,最终提高了炎症介质^[14]。刘挺挺等^[15]研究中提到NLR和PLR可能为体内的炎症反应状态。大量的研究已经证实了NLR与PLR的测量能有效预后心血管疾病^[13,16]。本研究发现NLR和PLR是APE患者死亡的显著独立危险因素(表

2),而NLR,PLR与其它显著的独立危险因素之间显著相关(表3),且Kaplan-Meier曲线分析发现 $NLR \leq 5.64$, $PLR \leq 184$ 的APE患者的总生存期均显著高于 $NLR > 5.64$, $PLR > 184$ 的患者($P=0.01$,图2A,B),表明NLR,PLR是APE患者死亡的显著独立危险因素,且较高NLR,PLR的患者死亡的危险性较高。Cavu等^[14]的研究发现NLR的升高与APE患者死亡率的增加显著相关,这与本研究的结果一致。

综上所述,Logistic回归分析发现NLR,PLR是APE患者的独立预后因子,且较高NLR,PLR患者的生存期显著低于低NLR,PLR患者。因此,NLR,PLR可以作为临床标志物为APE患者进行准确预后。

参考文献:

- [1] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC) [J]. European Heart Journal, 2008, 29(18): 2276-2315.
- [2] Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism [J]. New England Journal of Medicine, 2010, 363(3): 266-274.
- [3] Zee RY, Glynn RJ, Cheng S, et al. An evaluation of candidate genes of inflammation and thrombosis in relation to the risk of venous thromboembolism; The Women's Genome Health Study [J]. Circulation Cardiovascular Genetics, 2009, 2(1): 57-62.
- [4] Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice [J]. Hemodialysis International, 2013, 17(4): 668-669.
- [5] Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction [J]. Medical Science Monitor, 2014, 20(233): 660-665.
- [6] 胡琼, 余倩, 熊方, 等. 肺血栓栓塞症患者血液中炎症指标的变化 [J]. 贵州医药, 2016, 40(2): 159-161.
- [7] Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa MD. Acute pulmonary embolism. Clinical outcomes (下转 144 页)

- in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [J]. *Lancet*, 1999, 353 (9162): 1386-1389.
- [8] 刘 歆, 刘少滨. 310 例肺栓塞临床预后和生存分析研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- Liu X, Liu SB. Prognosis analysis and survival analysis in 310 patients of pulmonary thromboembolism [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2015.
- [9] Afzal A, Noor HA, Cill SA, et al. Leukocytosis in acute pulmonary embolism [J]. *Chest*, 1999, 115 (5): 1329-1332.
- [10] 丁 洁, 郭晓纲. 肺栓塞危险因素与预后评价的研究进展[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2016, 9 (1): 58-66.
- [11] 秦艳茹, 张春芳. 急性肺栓塞患者血小板动态变化与预后的相关性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(7): 1264-1267.
- Qin YR, Zhang CF. Correlation analysis between dynamic platelet variation and prognosis in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Journal Clinical Pulmonay Medicine*, 2016, 21(7): 1264-1267.
- [12] Sunbul M, Gerin F, Durmus E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension [J]. *Clinical & Experimental Hypertension*, 2014, 36 (4): 217-221.
- [13] Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The predictive value of total neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting in-hospital mortality and complications after STEMI [J]. *Journal of Cardiovascular & Thoracic Research*, 2014, 6(1): 35-41.
- [14] Cavus UY, Yildirim S, Sonmez E, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism [J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2014, 44(1): 50-55.
- [15] 刘挺挺, 李 虎, 马 炜, 等. 重症肌无力患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 131(1): 65-68.
- Liu TT, Li H, Ma W, et al. Clinical significance of neutrophils/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio of peripheral blood in patients with myasthenia gravis [J]. *J Mod Lab Med*, 2016, 31(1): 65-68.
- [16] Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no re-flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clinical & Applied Thrombosis/hemostasis*, 2015, 21(3): 223-228.