

外周血 NLR 联合 PLR 对动脉粥样硬化性脑梗死诊断及预测斑块稳定性的价值研究

袁丹^a, 郭晓敏^a, 刘波^b (陕西省人民医院 a. 神经内二科; b. 超声科, 西安 710068)

摘要: **目的** 探究外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 联合血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 在诊断动脉粥样硬化性脑梗死 (ACI) 与预测斑块稳定性的价值。**方法** 选取陕西省人民医院神经内二科 2020 年 1 月~2021 年 1 月住院治疗的 ACI 患者 54 例作为脑梗死组, 另选取同期健康体检者 65 例作为对照组。均进行颈动脉超声检查、外周血 NLR, PLR 检测, 比较两组外周血 NLR 和 PLR 水平。采用受试者工作 (ROC) 曲线探究 NLR 和 PLR 诊断 ACI 的价值, 对比不同稳定性斑块患者外周血 NLR 和 PLR 水平, 探究二者之间关系及与斑块稳定性的相关性。**结果** 脑梗死组外周血 NLR (3.16 ± 0.17 vs 2.23 ± 0.12) 和 PLR (133.45 ± 5.02 vs 111.04 ± 7.56) 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=4.723, 2.150$, 均 $P<0.05$); 外周血 NLR, PLR 联合诊断 ACI 优于二者单独诊断 (AUC 0.779, 95%CI: 0.677~0.881); 易损斑块患者外周血 NLR 和 PLR 水平 > 稳定斑块患者 > 无斑块患者 (NLR 3.21 ± 11.05 vs $1.88 \pm 0.61, 1.27 \pm 0.23$, PLR 131.98 ± 45.91 vs $99.85 \pm 34.22, 73.07 \pm 18.55$), 差异有统计学意义 ($F=33.38, 12.30$, 均 $P<0.05$); 多元 logistic 回归分析提示 NLR 是易损斑块的独立危险因素 ($P<0.01$), 但 PLR 不是易损斑块的独立危险因素 ($P=0.491$)。**结论** 外周血 NLR 和 PLR 水平有助于 ACI 的诊断, 且 NLR 是颈动脉易损斑块发生的独立危险因素。

关键词: 动脉粥样硬化性脑梗死; 斑块稳定性; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值

中图分类号: R743.33; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-199-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.041

Value of Peripheral Blood NLR Combined with PLR in Diagnosis of Atherosclerotic Cerebral Infarction and Prediction of Plaque Stability

YUAN Dan^a, GUO Xiao-min^a, LIU Bo^b

(a. Department of Neurology; b. Department of Ultrasound, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To explore the value of peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR) combined with platelet lymphocyte ratio (PLR) in the diagnosis of atherosclerotic cerebral infarction CACI and prediction of plaque stability. **Methods** 54 patients with ACI hospitalized in the Second Department of Neurology of Shaanxi Provincial Hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the cerebral infarction group, and 65 healthy subjects in the same period were selected as the control group. Carotid ultrasound, peripheral blood NLR and PLR were performed to compare the levels of NLR and PLR in the two group. The receiver operating(ROC) curve was used to explore the value of NLR and PLR in the diagnosis of ACI. The levels of NLR and PLR in peripheral blood of patients with different stable plaques were compared to explore the relationship between NLR and PLR and the stability of plaques. **Result** The levels of NLR and PLR in cerebral infarction group were higher than those in healthy control group (NLR 3.16 ± 0.17 vs 2.23 ± 0.12 ; PLR 133.45 ± 5.02 vs 111.04 ± 7.56), the differences were statistically significant ($t = 4.723, 2.150, P < 0.05$). The value of NLR combined with PLR in the diagnosis of ACI was better than their individual diagnostic value (AUC 0.779, 95%CI 0.677~0.881). The levels of NLR and PLR in patients with vulnerable plaque > patients with stable plaque > patients without plaque (NLR 3.21 ± 11.05 vs $1.88 \pm 0.61, 1.27 \pm 0.23$; PLR 131.98 ± 45.91 vs $99.85 \pm 34.22, 73.07 \pm 18.55$), and the difference was statistically significant ($F=33.38, 12.30$, all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis suggested that NLR was an independent risk factor for vulnerable plaque ($P<0.01$). But PLR was not an independent risk factor of vulnerable plaque ($P = 0.475$). **Conclusion** The levels of NLR and PLR in peripheral blood are helpful for the diagnosis of ACI, and NLR is an independent risk factor for the occurrence of unstable carotid plaque.

Keywords: atherosclerotic cerebral infarction; plaque stability; neutrophil-to-lympocyte ratio (NLR); platelet-to-lympocyte ratio(PLR)

动脉粥样硬化性脑梗死 (atherosclerotic cerebral infarction, ACI) 是神经科最常见的缺血性脑血管

基金项目: 陕西省重点研发项目 (S2020-YF-YBSF-0260)。

作者简介: 袁丹 (1993-) 女, 硕士, 医师, 研究方向: 脑血管病, E-mail: 1322614075@qq.com。

通讯作者: 郭晓敏, 女, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病, E-mail: 26880988@qq.com。

疾病之一,具有高发病率、高致残率、高死亡率等特点^[1]。动脉粥样硬化病变(atherosclerosis, AS)是ACI的重要原因,约30%的ACI患者是由于不稳定的颈动脉斑块破裂继发血栓引起^[2]。炎症在动脉粥样硬化的发生、发展和随后的斑块破裂的各个阶段都起着作用^[3]。研究表明中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是一种简单、易得的复合炎症标志物,与心脑血管的发生及严重程度密切相关^[4-5]。可能作为临床判断动脉粥样硬化斑块发生和发展的生物标志物^[6]。血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)作为动脉粥样硬化炎症的新型标志物,既可反映凝血功能的亢进,也可反映炎症反应的增强,已被确定为心血管疾病的预测因素^[7]。本研究尝试探究联合NLR与PLR在诊断ACI与预测斑块稳定性的价值,旨在为临床提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取陕西省人民医院2020年1月~2021年1月ACI患者共54例,男性37例,女性17例,年龄36~79岁,平均年龄 62.69 ± 9.62 岁。选取同期健康体检者65例作为对照组,男性38例,女性27例,年龄31~83岁,平均年龄 65.71 ± 10.75 岁。两组研究对象之间性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018版》的ACI诊断标准^[8];②首次发病;③发病至入院时间 < 3 天;排除标准:①脑出血患者;②近半年内有严重感染、严重外伤、手术、使用免疫制剂或糖皮质激素病史;③精神疾病患者;④严重心肺肝肾功能障碍者;⑤既往血液病、肿瘤病史;⑥近60天内服用降脂药物;⑦不能配合完成研究者。所有入组研究对象均签署知情同意书并且经过医院伦理委员会审批。

1.2 仪器与试剂 Supersonic Imagine Aixplore彩色多普勒超声仪(法国);SYSMEX XN-2000分析仪及配套试剂(日本);Beckman Coulter AU5800全自动生化分析仪及配套试剂(美国),所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 方法 血细胞测定:所有研究对象均于早晨空腹采集肘静脉血3ml于抗凝管中,采用SYSMEX XN-2000全自动血液分析仪检测中性粒细胞数(NEU)、淋巴细胞数(LYM)和血小板计数(PLT),计算NLR($NLR = \text{中性粒细胞绝对值} / \text{淋巴细胞绝对值}$),PLR($PLR = \text{血小板绝对值} / \text{淋巴细胞绝对值}$);血脂测定:所有研究对象均于早晨空腹采集肘静脉血3ml,采用Beckman Coulter AU5800全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度

脂蛋白胆固醇(HDL),操作严格按照操作流程进行。对每例入组患者行颈动脉超声检查,记录斑块的位置、大小及回声、斑块表面以及彩色多普勒血流信息。稳定斑块:斑块内部回声为强回声,伴或不伴有声影。易损斑块:内部回声为弱回声,或等回声,或内部回声不均匀。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0软件分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用受试者工作(ROC)曲线分析诊断价值;通过多因素Logistic回归分析NLR,PLR与斑块稳定性的关系, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组与对照组患者检验指标对比 见表1。用独立样本 t 检验分析两组患者TC, TG, LDL-C水平,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),脑梗死组HDL-C水平低于对照组($P < 0.05$),脑梗死组NLR, PLR水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表1 两组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	脑梗死组 ($n=54$)	对照组 ($n=65$)	t 值	P 值
TC (mmol/L)	4.06 ± 0.92	3.99 ± 1.22	0.369	0.713
TG (mmol/L)	1.39 ± 0.50	1.40 ± 1.10	-0.033	0.974
HDL (mmol/L)	0.97 ± 0.19	1.16 ± 0.32	-3.893	0.000
LDL-C (mmol/L)	2.38 ± 0.75	2.22 ± 0.91	1.028	0.306
NLR	3.16 ± 0.17	2.23 ± 0.12	4.723	0.000
PLR	133.45 ± 5.02	111.04 ± 7.56	2.150	0.034

2.2 NLR, PLR单独及联合诊断价值 见图1。绘制NLR, PLR以及二者联合诊断ACI的ROC曲线,发现NLR, PLR联合诊断的AUC 0.779 (95%CI为0.677~0.881),最佳诊断敏感度为50.0%,特异度为96.2%,优于NLR, PLR单独的诊断价值。NLR诊断ACI的AUC为0.764 (95%CI为0.658~0.871),当血清NLR > 3.236 时,其诊断敏感度为59.4%,特异度为88.5%;PLR诊断ACI的AUC为0.762 (95%CI为0.661~0.863),当PLR > 103.615 时,其诊断敏感度为90.6%,特异度为63.5%。

2.3 不同稳定性斑块患者TC, TG, HDL, LDL-C, 外周血NLR及PLR水平比较 见表2。三组患者TC, TG, HDL和LDL-C水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);不同稳定性斑块患者外周血NLR, PLR水平相比,易损斑块患者NLR, PLR水平 $>$ 稳定斑块患者 $>$ 无斑块患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

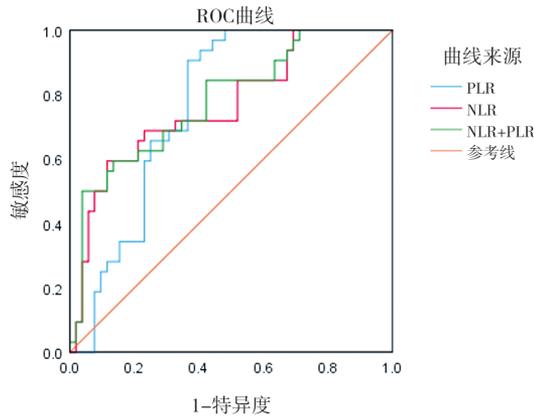


图1 NLR, PLR 单独、联合诊断 ACI 的 ROC 曲线

表2 不同稳定性斑块患者 NLR, PLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	无斑块组 (n=10)	稳定斑块组 (n=24)	易损斑块组 (n=85)	F 值	P 值
TC (mmol/L)	4.33 ± 1.32	3.76 ± 1.14	4.05 ± 1.05	1.11	0.333
TG (mmol/L)	1.47 ± 0.61	1.28 ± 0.63	1.42 ± 0.96	0.28	0.754
HDL (mmol/L)	1.23 ± 0.33	1.14 ± 0.39	1.04 ± 0.24	2.69	0.072
LDL-C (mmol/L)	2.45 ± 0.83	2.02 ± 0.74	2.35 ± 0.86	1.65	0.198
NLR	1.27 ± 0.23	1.88 ± 0.61	3.21 ± 1.05	33.38	0.000
PLR	73.07 ± 18.55	99.85 ± 34.22	131.98 ± 45.91	12.30	0.000

表3 不同颈动脉粥样斑块性质影响因素的多元 Logistic 回归分析

指标	估算	S.E 值	Wald 值	95%CI	P 值
NLR	3.833	0.781	24.088	2.302~5.363	0.000
PLR	0.007	0.01	0.473	-0.013~0.027	0.491

中性粒细胞通过与内皮细胞相互作用产生炎症介质,如髓过氧化物酶(MPO)、基质金属蛋白酶(MMPs)等,促进了脂质沉积,并可攻击内皮下基底膜,导致纤维帽变薄,进而发生斑块破裂、血栓形成^[10]。在缺血性卒中发生时,中性粒细胞释放的神经毒性物质导致侧支组织破坏,血脑屏障破坏^[11]。在AS的形成过程中,内皮的损伤启动了动脉粥样硬化过程,同时刺激血小板活化、聚集,并诱导激活炎症反应。应激诱导的淋巴细胞的重新分布以及凋亡均可引起淋巴细胞减少,进而促进斑块的形成^[12]。以上机制表明中性粒细胞、淋巴细胞、血小板在动脉粥样硬化斑块的发生、发展起到重要作用。研究发现大约20%的缺血性卒中起源于颈动脉斑块^[13],易损斑块更与缺血性卒中的发生及复发密切相关,易损斑块表现为:①斑块破裂或溃疡型斑块;②存在脂质核心或斑块内出血;③超微血管成像技术提示斑块内存在新生血管^[14]。研究表明^[15],在颈动脉高度狭窄的患者中,缺血性卒中的发生与斑块特征是密切相关的,如溃疡性斑块、斑块内出血(IPH)和纤维帽破裂(FCR),这些斑块特征有助于对斑块风险和梗死严重程度的分层,并且无论管腔狭窄程度如何,易损斑块的破裂都会触发血

2.4 影响斑块稳定性的多元 Logistic 回归分析 见表3。经 Logistic 回归分析,NLR 是易损性斑块的独立危险因素($P < 0.05$),PLR 不是易损性斑块的独立危险因素。

3 讨论

动脉粥样硬化(AS)是缺血性脑血管疾病发生、发展的重要病理生理机制,是一种慢性炎症过程,由修饰的脂蛋白、炎症细胞与内皮细胞相互作用引起,多种炎性细胞参与了AS的发生和发展^[9]。外周血NLR,PLR作为系统性炎症新的生物标志物,因其简单、易得、廉价等优势,在进一步明确与动脉粥样硬化的严重程度及对ACI的诊断价值尤为重要。

栓栓塞以及随后缺血性事件的发生。

本研究讨论了外周血NLR,PLR与ACI及颈部血管斑块易损性的关系,结果发现ACI患者外周血NLR,PLR呈高水平状态,提示NLR,PLR升高参与ACI的发生发展,在ROC回归分析中得出联合应用NLR,PLR有助于ACI的早期诊断。既往研究表明^[12,16],NLR,PLR作为全身炎症标志物,在预测心肌梗死和冠心病(CAD)高风险具有较高的价值。陈绍辉等^[17]发现外周血NLR,PLR的升高与急性脑梗死具有相关性,与我们研究结果一致,这将有利于对脑梗死的早期诊断和监测,指导临床开展早期治疗。本研究发现易损斑块组的NLR,PLR水平高于稳定斑块组,提示外周血NLR,PLR水平的升高可能是评估斑块易损性质的一个重要标志,并且发现外周血NLR水平的升高是颈动脉易损性斑块的危险因素。有关炎性细胞与颈动脉粥样硬化之间的关联,既往有很多研究证明。在对颈内动脉狭窄的人群进行研究发现,外周血NLR与PLR水平的升高与症状性颈内动脉狭窄显著相关,并可作为颈动脉内膜切除术患者术后预后的预测因子^[13]。YÜKSEL等^[18]通过对颈动脉狭窄患者的NLR水平进行研究,提出NLR的升高可作为评价非钙化颈动脉斑块破裂风险的指标,NLR水平的增高促进动脉粥样硬化的发生、发展,并进一步影响着斑块的产生,提示外周血NLR水平的升高对易损斑块的预测价值具有重要意义。另有研究发现^[19]外周血PLR水平的升高与心脑血管不良事件的发生明

显相关。急性缺血性卒中患者较高的 PLR 值反映了斑块脱落的高风险以及斑块的不稳定性^[20]。

综上所述, NLR, PLR 与动脉粥样硬化斑块的形成及易损性密切相关, 同时联合测定两者的水平, 对 ACI 的诊断价值更高, 这对临床的早期识别及治疗具有重要意义, 但本研究属于横断面、单中心研究, 未对患者进行后续随访, NLR, PLR 水平与 ACI 的预后及复发的关系尚未明确, 需要更多的临床实验来进一步探究。

参考文献:

- [1] 中国脑卒中防治报告编写组. 《中国脑卒中防治报告 2019》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17 (5): 272-281.
- [2] Report on Stroke Prevention and Treatment in China Writing Group. Brief report on *stroke prevention and treatment in China, 2019* [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2020, 17 (5): 272-281.
- [3] LEGEIN B, TEMMERMAN L, BIESSEN E A L, et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013, 70(20): 3847-3869.
- [4] LIBBY P. History of discovery: inflammation in atherosclerosis [J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2012, 32(9):2045-2051.
- [5] ACET H, ERTAŞ F, AKIL M A, et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio [J]. the International Journal of Cardiovascular Imaging, 2014, 30(1): 81-89.
- [6] 陈青文, 李丹丹. 冠心病患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与冠脉狭窄程度的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6):98-101.
- [7] CHEN Qingwen, LI Dandan. Correlation between the degree of coronary stenosis and the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35 (6):98-101.
- [8] HYUN S, KWON S, CHO S Y, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio appropriately predict carotid artery stenosis in patients with ischemic stroke?—A retrospective study [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2015, 24(11): 2646-2651.
- [9] 田慧军. 脑梗死患者血小板与淋巴细胞比值中性粒细胞与淋巴细胞比值红细胞沉降率和超敏 C 反应蛋白相关性分析 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(16):2002-2004.
- [10] TIAN Huijun. Platelet lymphocyte ratio, neutrophil lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate and high sensitivity C-reactive protein in patients with cerebral infarction [J]. Shanxi Medical Journal, 2019, 48(16): 2002-2004.
- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [12] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51 (9): 666-682.
- [13] GLASS C K, WITZTUM J L. Atherosclerosis. the road ahead [J]. Cell, 2001, 104(4): 503-516.
- [14] SOEHNLEIN O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis [J]. Circulation Research, 2012, 110(6): 875-888.
- [15] DE MEYER S F, DENORME F, LANGHAUSER F, et al. Thromboinflammation in stroke brain damage [J]. Stroke, 2016, 47(4): 1165-1172.
- [16] BALTA S, CELIK T, MIKHAILIDIS D P, et al. The relation between atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte ratio [J]. Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis, 2016, 22(5): 405-411.
- [17] MASSIOT N, LAREYRE F, VOURY-PONS A A, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with symptomatic internal carotid artery stenosis [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2019, 28(1): 76-83.
- [18] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会血管超声专业委员会, 中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会, 中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会. 头颈部血管超声若干问题的专家共识 (颈动脉部分) [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(6):346-352, 封 3.
- [19] The Professional Committee of Vascular Ultrasound of Stroke Prevention and Treatment Expert Committee of the National Health Commission, the Professional Committee of Superficial Organ and Peripheral Vascular Ultrasound of the Chinese Medical Ultrasound Engineering. Expert consensus on some problems of cerebral and carotid vascular ultrasonography (Part of carotid) [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2020, 17 (6): 346-352, cover 3.
- [20] SUN Runming, WANG Lixia, GUAN Cuiling, et al. Carotid atherosclerotic plaque features in patients with acute ischemic stroke [J]. World Neurosurgery, 2018, 112: e223-e228.
- [21] FENG Jifeng, HUANG Ying, ZHAO Qiang, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil lymphocyte ratio versus platelet lymphocyte ratio in patients with small cell carcinoma of the esophagus [J]. the Scientific World Journal, 2013, 2013: 504365.
- [22] 陈绍辉, 王伟, 郭锦卿, 等. NLR, PLR 及 Lp-PLA2 对脑梗死诊断及病情预测的价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(15): 1301-1306.
- [23] CHEN Shaohui, WANG Wei, GUO Jinqing, et al. Diagnostic performance of NLR, PLR, lipoprotein-associated phospholipase A2 for neurological deficiency in patients with cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2020, 23 (15) :1301-1306.
- [24] YÜKSEL İ Ö, KÖKLÜ E, ARSLAN Ş, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with plaque morphology in patients with asymptomatic intermediate carotid artery stenosis [J]. Korean Circulation Journal, 2016, 46(5): 699-705.
- [25] YUKSEL M, YILDIZ A, OYLUMLU M, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity [J]. Anatolian Journal of Cardiology, 2015, 15(8): 640-647.
- [26] ALTINTAS O, ALTINTAS M O, 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]. Neurological Research, 2016, 38(9): 759-765.