

· 临床研究 ·

血小板-中性粒细胞比值与急性脑梗死患者神经功能损害及预后的相关性研究

杨静¹, 史兆春², 戚志强¹, 董海蓉¹, 周红¹, 沈飞飞^{2*}¹南京医科大学附属江苏盛泽医院神经内科, 江苏 苏州 215200; ²南京医科大学第一附属医院神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨血小板-中性粒细胞比值(platelet neutrophil ratio, PNR)与急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者神经功能损害及预后的关系。方法:选取南京医科大学第一附属医院2018年1月—2019年5月神经内科住院的ACI患者182例,根据出院90 d改良RANKIN量表(modified Rankin scale, mRS)预后评分将患者分为预后良好组121例(mRS评分0~2)和预后不良组61例(mRS评分3~6)。收集基线资料及测定血液检测相关指标。结果:与ACI患者预后良好组比较,预后不良组性别、年龄、冠心病、NIHSS评分、TOAST分型、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板-淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)和PNR,差异有统计学意义($P < 0.05$); Logistic回归分析显示,年龄($OR=1.060, P=0.017$)、NIHSS($OR=1.390, P < 0.001$)、PLR($OR=1.012, P=0.023$)为ACI患者预后不良的危险因素,男性($OR=0.342, P=0.040$)、PNR($OR=0.970, P=0.023$)为保护因素; Spearman相关性分析显示,ACI患者PNR与mRS、NIHSS、Essen评分呈负相关($r=-0.239, P=0.003$; $r=-0.199, P=0.013$; $r=-0.245, P=0.002$); ROC曲线分析显示,PNR曲线下面积(area under curve, AUC)为0.668, PNR最佳诊断值为51.500 ($P < 0.05$)。结论:PNR与ACI患者神经功能损害具有相关性,且比值升高是脑梗死预后的保护因素,PNR对ACI预后具有一定的预测作用。

[关键词] 血小板-中性粒细胞比值;急性脑梗死;危险因素;ROC曲线分析**[中图分类号]** R743.33**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)03-376-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20210311

2018年中国脑卒中防治报告显示,我国40~74岁人群中,脑卒中标准化患病率由2012年的1.89%升至2016年的2.19%,约每年增长8.3%,且每年我国因脑卒中死亡的患者高达196万^[1]。目前各种白细胞成分比例与脑梗死关联性的相关研究较多^[2-4],但血小板-中性粒细胞比值(platelet neutrophil ratio, PNR)与急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者神经功能损害及预后的相关研究较少,PNR作为一种简单、常见的炎性标志物,越来越受到关注。血小板和中性粒细胞之间的相互作用被认为是炎症和血栓形成的驱动因素。血小板因血栓形成而过度消耗,中性粒细胞因炎症而增加,因此,PNR在脑梗死发生、进展过程中会发生变化。本研究测定ACI患者PNR水平,探讨血清中PNR与神经

功能损害及预后的关系,为脑梗死预后的预测和防治提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究采用回顾性分析,纳入南京医科大学第一附属医院2018年1月—2019年5月神经内科住院的ACI患者182例,其中男104例,女78例,年龄(62.64 ± 11.45)岁,根据出院90 d改良RANKIN量表(modified Rankin scale, mRS)预后评分将患者分为预后良好组121例(mRS评分0~2)和预后不良组61例(mRS评分3~6),本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象知情同意。

纳入标准:结合临床症状、体征及头颅MR(DWI)检查,明确诊断为ACI诊断标准参照中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[5]。

排除标准:①年龄在80周岁以上;②发病3 d以上;③近2周使用免疫抑制剂及类固醇类药物;④诊

[基金项目] 苏州市科教兴卫项目(KJXW2019071);苏州市吴江区临床医学专家团队引进项目(WJYJTD201802);苏州市吴江区科教兴卫项目(WWK201911);江苏盛泽医院高层次人才科研创新基金项目(SYK201901)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tianxiab@139.com

断患有感染性疾病;⑤有严重肝、肾功能不全,血液病,肿瘤,免疫系统疾病等;⑥既往有脑卒中病史并遗留神经功能损害者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者基线资料:年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病、高血脂、冠心病、既往脑卒中、收缩压、舒张压、美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分、Essen卒中风险评分量表、TOAST分型[大动脉粥样硬化(large-artery atherosclerosis,LAA)、心源性栓塞(cardioembolism,CE)、小动脉闭塞(small-artery occlusion lacunar,SAA)、其他病因(stroke of other determined etiology,SOE)]等,采用日本日立公司LST 008全自动生化分析仪检测入院24 h内的血样,包括血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板-白细胞比值(ratio of platelet to white blood cell,PWR)、血小板-淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio,PLR)、PNR。

1.2.2 相关定义

①吸烟史:按照1987年英国皇家内科协会规定,吸烟 ≥ 1 支/d,持续1年以上,或戒烟 < 6 个月定义为吸烟者;②饮酒史:按照1987年英国皇家内科协会规定,男性饮酒 > 168 g/周,女性饮酒 > 112 g/周,定义为饮酒;③糖尿病:既往有糖尿病史或空腹血糖水平 ≥ 7 mmol/L,OGTT试验中2 h血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L,或随机血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L^[6];④高血脂:高总胆固醇(total cholesterol,TC)血症定义为 $TC \geq 6.2$ mmol/L;高甘油三酯(triglyceride,TG)血症定义为 $TG \geq 2.3$ mmol/L;低高密度脂蛋白胆固醇血症定义为高密度脂蛋白胆固醇 < 1.0 mmol/L;高低密度脂蛋白胆固醇血症定义为低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.1 mmol/L。其中任意一项异常均定义为血脂异常,或既往诊断为高脂血症^[7];⑤冠心病:既往诊断为冠心病或有典型心绞痛发作或心肌梗死,但无重度主动脉瓣狭窄、封闭不全、主动脉炎,也无冠状动脉栓塞或心肌病证据。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验;正态分布计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;非正态性分布计量资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验;ACI线性相关用Spearman相关性分析;采用Logistic回归分析预后不

良因素;采用ROC曲线分析预后不良各指标预测发病的情况, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

与ACI患者预后良好组比较,预后不良组性别、年龄、冠心病、NIHSS评分、TOAST分型、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、PLR和PNR,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 预后不良组多因素Logistic回归分析

ACI患者预后不良为因变量(0=否,1=是),由于白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、PLR、PNR存在多重共线性,因此将性别、年龄、冠心病、NIHSS评分、TOAST分型、PLR、PNR作为自变量,进行多因素Logistic回归分析。Logistic回归分析显示,年龄($OR=1.060, P=0.017$)、NIHSS($OR=1.390, P < 0.001$)、PLR($OR=1.012, P=0.023$)为ACI患者预后不良的危险因素,男性($OR=0.342, P=0.040$)、PNR($OR=0.970, P=0.023$)为保护因素(表2)。

2.3 ACI患者各指标与神经功能损害、风险预测、预后的相关性

Spearman相关性分析显示,ACI患者白细胞计数与mRS、Essen评分呈正相关($r=0.215, P=0.007$; $r=0.174, P=0.030$);淋巴细胞计数与mRS、NIHSS评分呈负相关($r=-0.206, P=0.010$; $r=-0.175, P=0.030$);中性粒细胞计数与mRS、NIHSS、Essen评分呈正相关($r=0.268, P=0.001$; $r=0.193, P=0.016$; $r=0.215, P=0.007$);PWR与Essen评分呈负相关($r=-0.204, P=0.011$);PLR与mRS评分呈正相关($r=0.216, P=0.007$);PNR与mRS、NIHSS、Essen评分呈负相关($r=-0.239, P=0.003$; $r=-0.199, P=0.013$; $r=-0.245, P=0.002$,表3)。

2.4 各指标对ACI患者预后不良预测的ROC曲线分析

本研究对预后良好组和预后不良组的PLR、PNR、NIHSS做ROC曲线分析。结果显示,PLR的曲线下面积(area under curve,AUC)为0.611,最佳诊断值为139.200;PNR的AUC为0.668,最佳诊断值为51.500;NIHSS评分AUC为0.822,最佳诊断值为5.500($P < 0.05$,表4,图1)。

3 讨论

血小板的主要生理功能是血管损伤后的止血^[8],血小板能迅速黏附并聚集在血管损伤部位,形成血

表1 两组患者临床资料比较

指标	预后良好组(n=121)	预后不良组(n=61)	Z/t/ χ^2 值	P值
性别				
男[n(%)]	80(66.1)	24(39.3)	5.715	0.017
女[n(%)]	41(33.9)	37(60.7)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.47 \pm 11.43	68.56 \pm 11.99	-4.196	<0.001
糖尿病[n(%)]	30(24.8)	12(19.7)	0.599	0.439
高血脂[n(%)]	62(51.2)	33(54.1)	0.133	0.716
冠心病[n(%)]	7(5.8)	12(19.7)	8.365	0.004
脑卒中[n(%)]	12(9.9)	4(6.6)	0.571	0.450
吸烟[n(%)]	48(39.7)	16(26.2)	3.213	0.073
饮酒[n(%)]	34(28.1)	11(18.0)	2.208	0.137
NIHSS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.00(1.00, 4.00)	8.00(4.00, 12.00)	-6.444	<0.001
Essen[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.00(1.00, 3.00)	2.00(2.00, 4.00)	-1.804	0.071
TOAST分型[n(%)]			9.406	0.024
LAA	90(74.4)	51(83.6)		
CE	5(4.1)	6(9.8)		
SAA	25(20.7)	3(4.9)		
SOE	1(0.8)	1(1.6)		
收缩压[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	140.50(133.00, 156.00)	140.00(132.00, 161.50)	-0.536	0.592
舒张压[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	85.00(76.00, 90.00)	80.00(73.00, 90.50)	-0.309	0.757
血小板($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	204.69 \pm 56.85	209.60 \pm 57.78	-0.480	0.632
白细胞($\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.21(4.99, 7.48)	7.050(6.10, 8.64)	-3.046	0.002
淋巴细胞($\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.72(1.42, 2.16)	1.38(1.19, 1.99)	-2.221	0.026
中性粒细胞($\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.83(2.81, 4.78)	4.68(3.89, 6.39)	-3.657	<0.001
PWR[$M(P_{25}, P_{75})$]	32.06(25.61, 40.08)	29.16(21.64, 32.47)	-1.845	0.072
PLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	116.09(91.16, 138.42)	132.79(92.86, 164.21)	-2.132	0.033
PNR[$M(P_{25}, P_{75})$]	53.61(38.71, 70.10)	42.86(32.03, 54.24)	-3.241	0.001

表2 急性脑梗死患者预后不良多因素 Logistic 回归分析

变量	B	Wald值	OR	95%CI	P值
性别	-1.072	4.215	0.342	0.123~0.953	0.040
年龄	0.058	5.688	1.060	1.010~1.112	0.017
冠心病	0.501	0.442	1.650	0.377~7.227	0.506
NIHSS	0.329	19.644	1.390	1.202~1.608	<0.001
TOAST分型	0.148	0.177	1.159	0.582~2.308	0.674
PLR	0.012	5.189	1.012	1.002~1.023	0.023
PNR	-0.030	5.140	0.970	0.945~0.996	0.023

小板血栓,并能增强凝血酶的生成,促进凝血。血小板释放炎症分子受到刺激后,通过表达黏附分子,活化的血小板与炎症部位的白细胞和内皮细胞相互作用,促进血管炎症,导致动脉粥样硬化^[9-10]。

中性粒细胞作为炎症因子指标之一,通常通过损伤血管内皮细胞、促进单核细胞聚集、促进斑块易损性等机制参与动脉粥样硬化形成^[11-13]。PNR综合了中性粒细胞和血小板的预测信息,目前逐渐受到关注。

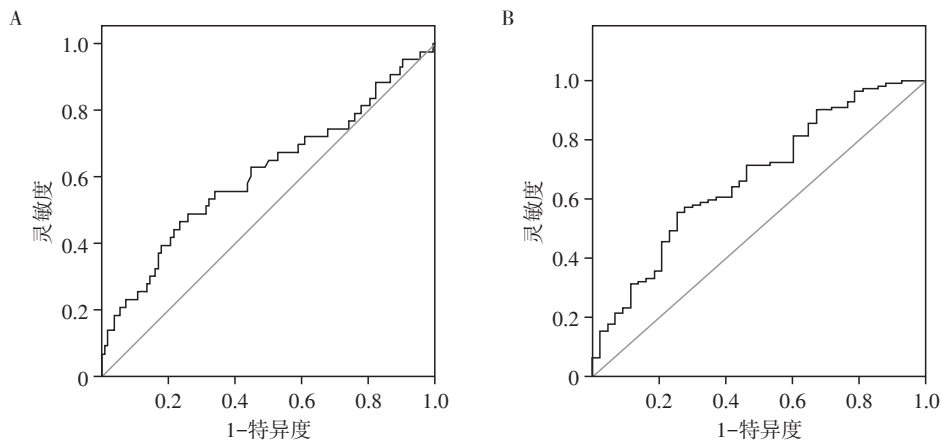
Jin等^[14]对400例ACI患者研究发现,与预后良好组比较,预后不良组患者高血压、梗死体积、中性粒细胞计数、hs-CRP、凝血酶原时间(PT)、NIHSS评分、中性-淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)和PLR水平均较高。入院时淋巴细胞计数、红细胞计数、血清肌酐、TG、PNR、PWR水平明显降低,两组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);Logistic回归分析中,PNR、PLR、PWR与ACI 3个月预后相关。Pan等^[15]研究显示,与预后良好组相比,预

表3 急性脑梗死患者各指标与神经功能损害、风险预测、预后的相关性

指标	mRS		NIHSS		Essen	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
血小板	0.049	0.546	-0.021	0.794	-0.062	0.443
白细胞	0.215	0.007	0.139	0.086	0.174	0.030
淋巴细胞	-0.206	0.010	-0.175	0.030	-0.141	0.080
中性粒细胞	0.268	0.001	0.193	0.016	0.215	0.007
PWR	-0.139	0.084	-0.122	0.131	-0.204	0.011
PLR	0.216	0.007	0.145	0.073	0.069	0.395
PNR	-0.239	0.003	-0.199	0.013	-0.245	0.002

表4 各指标对ACI患者预后不良预测的ROC曲线分析

指标	AUC	最佳界值	95%CI	P值
PLR	0.611	139.200	0.505~0.717	0.033
PNR	0.668	51.500	0.574~0.763	0.001
NIHSS	0.822	5.500	0.763~0.903	<0.001



A: PLR对急性脑梗死预后不良预测的ROC曲线; B: PNR对急性脑梗死预后不良预测的ROC曲线。

图1 PLR、PNR对急性脑梗死预后不良预测的ROC曲线

0.05)。提示,性别、PLR、PNR可能是ACI预后的预测因素。

为探讨炎性标志物与ACI患者神经功能损害、风险预测、预后的相关性,Spearman相关性分析显示,PNR与mRS、NIHSS、Essen评分呈负相关。提示,PNR与ACI患者神经功能损害、风险预测、预后有关。进一步ROC曲线分析显示,PNR水平对ACI患者3个月预后预测的准确性高于PLR水平。ACI后中性粒细胞、内皮细胞和血小板的相互作用都促进中性粒细胞的募集和向脑实质的外渗,缺血后中性粒细胞浸润是神经炎症反应的主要部分,从而导致脑微血管功能障碍和随后的组织损伤^[17-19]。提示,PNR水平与急性缺血性脑梗死3个月预后密切相关。PNR可能是判断ACI预后的独立保护因素,

后不良组入院时PNR水平明显降低,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);大梗死体积组与小梗死体积组PNR水平差异无统计学意义($P > 0.05$);多因素Logistic回归分析显示,PNR、PLR、PWR水平与急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)3个月预后相关。提示,PNR可能是预测AIS预后的独立保护因子,PNR水平对急性缺血性脑梗死3个月预后的预测准确率高高于PLR和PWR。PNR水平可作为AIS预后的独立保护因素。本研究与以上报道类似,与ACI预后良好组比较,预后不良组性别、年龄、冠心病、NIHSS评分、TOAST分型、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、PLR和PNR,差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic回归分析显示,年龄、NIHSS、PLR为ACI患者预后不良的危险因素,男性、PNR为保护因素。刘铁芳等^[16]研究显示,女性以及侧支循环与大面积脑梗死独立相关($P <$

这与Jin与Pan等^[14-15]研究一致。且许多研究均表明血小板和中性粒细胞与脑梗死的预后有关^[20-21],ACI时血小板因血栓形成而过度消耗,中性粒细胞因炎症而增加,导致PNR下降。

综上所述,PNR与ACI患者神经功能损害及预后相关。但由于本研究是回顾性研究且样本量较小,故需要进一步大样本多中心的临床随机对照研究来证实。

[参考文献]

[1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119
 [2] ZHANG R, WU X, HU W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic

- stroke: a meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(9): e01382
- [3] ZHANG Y, YANG P, WANG J. Peripheral blood platelet to lymphocyte ratio as potential diagnostic and prognostic markers of acute cerebral infarction and its clinical significance [J]. *Clin Lab*, 2019, 65(4): 551-556
- [4] ANDREA A, MARIA A, PAOLO B, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(5): 808-814
- [5] 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2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344
- [7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950
- [8] DEPPERMAN C, KRAFT P, VOLZ J, et al. Platelet secretion is crucial to prevent bleeding in the ischemic brain but not in the inflamed skin or lung in mice [J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1702-1706
- [9] ROSSAINT J, MARGRAF A, ZARBOCK A. Role of platelets in leukocyte recruitment and resolution of inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2712
- [10] EISINGER F, PATZELT J, LANGER H F. The platelet response to tissue injury [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 317
- [11] IBA T, LEVY J H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241
- [12] MA Y, YANG X, CHATTERJEE V, et al. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1037
- [13] PRAETNER M, ZUCHTRIEGEL G, HOLZER M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes neutrophil infiltration and tissue injury on ischemia-reperfusion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 829-842
- [14] JIN P P, LI X M, CHEN J, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is a prognostic marker for 90-days outcome in acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 110-115
- [15] PAN H, FU M, GE W, et al. The effects of changes in platelet-to-neutrophil ratios 24 hours after intravenous thrombolysis on prognosis in acute ischemic stroke patients [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 190: 105739
- [16] 刘铁芳, 魏梦婷, 王柳仙, 等. 老年急性大动脉闭塞性缺血性脑卒中患者大梗死核心相关因素分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(2): 183-186
- [17] VITAL S A, BECKER F, HOLLOWAY P M, et al. Formylpeptide receptor 2/3/lipoxin A4 receptor regulates neutrophil-platelet aggregation and attenuates cerebral inflammation: impact for therapy in cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2016, 133(22): 2169-2179
- [18] CUARTERO M I, BALLESTEROS I, LIZASOAIN I, et al. Complexity of the cell-cell interactions in the innate immune response after cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2015, 1623: 53-62
- [19] 杨静, 戚志强, 周红, 等. 中性粒-淋巴细胞比值对急性脑梗死患者颅内动脉狭窄的预测研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(6): 890-893
- [20] 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
- [21] IDIL S A, ARIKAN C S, UZUNKAYA F, et al. The correlation of the platelet to-lymphocyte ratio with the severity of stenosis and stroke in patients with carotid arterial disease [J]. *Vascular*, 2017, 25(3): 299-306

[收稿日期] 2020-08-07