

系统免疫炎症指数对急性脑梗死患者溶栓后早期神经功能恶化的预测价值

杨树琴 陆景红

(安徽医科大学附属阜阳人民医院 安徽阜阳 236000)

摘要:目的:探讨系统免疫指数(SII)对急性脑梗死患者溶栓后早期神经功能恶化的预测价值。方法:连续入选我院2020年1月至2021年12月行静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者297例,按溶栓后24小时内NIHSS评分总分增加 ≥ 4 分、NIHSS总分无变化、NIHSS总分下降 ≥ 4 分或神经功能完全恢复,将其分为恶化组($n=47$),无变化组($n=116$)及改善组($n=134$),根据血常规、血生化检测计算SII,采用多因素有序Logistic回归分析和ROC曲线评价SII对急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化的相关性及其预测价值。结果:三组患者年龄、糖尿病发生率、空腹血糖、C反应蛋白、高密度脂蛋白、PLR、NLR、SII比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),多因素有序Logistic回归分析显示:年龄、C反应蛋白、HDL-C、SII是急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化的独立影响因素($P < 0.05$);ROC曲线显示SII在预测溶栓后早期神经功能恶化时,其最佳临界值为825.62,相应的灵敏度为66.0%,特异度为74.1%。结论:SII是溶栓后短期神经功能恶化的独立危险因素,并具有一定的预测价值,可作为预测溶栓患者预后的有效指标。

关键词:急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;系统免疫炎症指数(SII)

【Abstract】 Objective we aimed to explore the predictive value of the Systemic Immunity Index (SII) for early neurological deterioration after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. Methods Two hundred and ninety-seven patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis from January 2020 to December 2021 in our hospital were consecutively enrolled and divided into improvement group ($n=134$), no change group ($n=116$) and deterioration group ($n=47$), SII was calculated based on blood routine and blood biochemical tests, and multi-factor ordered logistic regression analysis and ROC curve were used to evaluate the correlation and predictive value of SII on early neurological function deterioration after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. Results Comparing age, diabetes incidence, fasting glucose, C-reactive protein, HDL, PLR, NLR, and SII in the three groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and multifactorial ordered logistic regression analysis showed that age, C-reactive protein, HDL-C, and SII were independent influencing factors for early neurological deterioration after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke ($P < 0.05$); the ROC curve showed that the optimal threshold value of SII in predicting early neurological deterioration after thrombolysis was 825.62, with a corresponding sensitivity of 66.0% and specificity of 74.1%. Conclusion SII is an independent risk factor for short-term neurological deterioration after thrombolysis and has some predictive value as a valid predictor of prognosis in patients with thrombolysis.

【Key words】 Acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; systemic immune inflammatory index (SII)

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)系由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生相应的神经功能缺损^①。目前治疗急性缺血性脑卒中的方法主要包括静脉溶栓和血管内机械治疗,但是由于取栓治疗的不确定性及其费用昂贵等问题,溶栓治疗仍然是比较推崇的治疗方法,且其疗效已经得到证实^②。尽管如此,仍有部分患者在静脉溶栓治疗后,神经功能非但无改善,甚至出现恶化,由此需要一些有效指标来评估静脉溶栓患者的预后。炎症反应在急性缺血性卒中发生、发展及预后中扮演着重要的角色,各种炎症标志物如C反应蛋白、血小板/淋巴细胞(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)被发现与急性缺血性脑卒中的预后及死亡率相关。

系统免疫炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII)是近年来发现的新型炎症指标,它整合了血小板、中性粒细胞、淋巴细胞,能反映人体局部免疫反应和系统性炎症^③。这一炎症指标目前已被证明与多种疾病之间的关系,尤其是在预测癌症患者的临床预后。此外,有研究表明SII与急性脑梗死的不良预后相关且其可预测溶栓患者3个月的功能结局,但目前鲜有关于SII与溶栓患者早期神经功能恶化相关的研究。因此,本研究旨在探讨入院时SII水平与静脉溶栓患者早期神经功能恶化的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月至2021年12月于阜阳市人民医院经静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者297例,依据入院及溶栓后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分结果,分为改善组134例(溶栓后NIHSS总分增加 ≥ 4 分),无变化组116例(溶栓后NIHSS评分无变化),恶化组47例(溶栓后NIHSS总分下降 ≥ 4 分或溶栓后24h神经功能完全恢复)^④。纳入标准:①发病4.5h以内且经静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者;②年龄 > 18 岁;③临床资料完整。排除标准:①急性感染迹象、免疫抑制治疗、肿瘤、血液系统紊乱、结缔组织疾病、严重肝肾功能障碍;②合并脑出血;③入院后无法评估神经功能的患者。

1.2 rt-PA 静脉溶栓治疗:符合静脉溶栓指征的急性缺血性脑卒中患者,给予标准剂量(0.9mg/kg)rt-PA静脉溶栓,1min内静脉推注总量的10%,其余部分在1h内由静脉泵注。

1.3 资料收集 记录患者性别、年龄、血压、现抽烟、现饮酒及既往

病史(高血压、糖尿病、高血脂、房颤、既往卒中),血常规(白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数)、生化(空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)、C反应蛋白,PLR以血小板/淋巴细胞计算,NLR以中性粒细胞/淋巴细胞计算,SII以血小板*中性粒细胞/淋巴细胞计算,所有血液学指标均在患者行溶栓治疗前抽取检验,由阜阳市人民医院检验科统一测定。

1.4 统计学方法:使用软件SPSS25.0对以上数据进行处理,计数资料分析采用卡方检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法或SNK法检验,急性缺血性脑卒中患者溶栓预后的影响因素采用多因素有序Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 具有统计学意义。以无变化组为参考类别,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评价PLR、NLR、SII对于急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化的预测价值。

2 结果

2.1 一般资料 三组患者男性比例、高血压发生率、高血脂发生率、房颤发生率、抽烟、饮酒、卒中病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白比较,差异无统计学意义;三组患者年龄、糖尿病发生率、空腹血糖、C反应蛋白、高密度脂蛋白、PLR、NLR、SII比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);见表1。

表1 三组患者基础资料及实验室资料比较

类别	改善组 ($n=134$)	无变化组 ($n=116$)	恶化组 ($n=47$)	P
男性	91 (67.9)	32 (68.1)	32 (68.1)	0.961
年龄/岁	63.65 \pm 0.58	66.73 \pm 10.96	71.34 \pm 10.34	<0.001
收缩压 (mmHg)	149.55 \pm 20.25	150.31 \pm 22.13	147.40 \pm 34.50	0.778
舒张压 (mmHg)	85.58 \pm 14.22	88.79 \pm 14.01	88.17 \pm 13.86	0.178
高血压	98 (73.1)	80 (69.0)	34 (72.3)	0.758
糖尿病	32 (23.9)	36 (31.0)	21 (44.7)	0.026
高血脂	25 (18.7)	22 (19.0)	10 (21.3)	0.923
房颤	21 (15.7)	21 (18.1)	11 (23.4)	0.490
吸烟	37 (27.6)	36 (31.0)	12 (25.5)	0.735
饮酒	26 (19.4)	26 (22.4)	8 (17.0)	0.705
卒中病史	30 (22.4)	22 (19.0)	10 (21.3)	0.800

空腹血糖(mmol/L)	5.56 ± 1.44	6.00 ± 2.10	6.80 ± 2.51	0.005
总胆固醇(mmol/L)	4.43 ± 1.01	4.40 ± 0.96	4.32 ± 0.87	0.825
甘油三酯(mmol/L)	1.46 ± 1.10	1.32 ± 0.69	1.44 ± 0.67	0.463
HDL-C(mmol/L)	1.11 ± 0.23	1.06 ± 0.20	1.00 ± 0.15	0.003
LDL-C(mmol/L)	2.63 ± 1.88	2.51 ± 0.75	2.42 ± 0.75	0.631
C-反应蛋白(mg/L)	2.59 ± 3.09	3.78 ± 2.95	5.78 ± 3.38	<0.001
PLR	110.39 ± 36.60	132.38 ± 68.45	161.14 ± 59.33	<0.001
NLR	2.34 ± 1.07	3.54 ± 2.16	4.79 ± 2.22	<0.001
SII	420.78 ± 203.91	661.94 ± 477.81	984.35 ± 464.63	<0.001

注:HDL-C 为高密度脂蛋白;LDL-C 为低密度脂蛋白;PLR 为血小板/淋巴细胞;NLR 中性粒细胞/淋巴细胞;SII 为血小板*中性粒细胞/淋巴细胞

2.2 急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化的影响因素分析:将急性缺血性脑卒中溶栓后早期神经功能的不同预后作为因变量(1=改善组,2=无变化组,3=恶化组),将表1中具有差异的指标如年龄、舒张压、空腹血糖、C反应蛋白、高密度脂蛋白、PLR、NLR、SII 纳入多因素有序 Logistic 回归模型,分析结果示:年龄、C反应蛋白、HDL-C、SII 是急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化的独立影响因素(P<0.05);见表2。

表2 急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能预后的多因素有序 Logistic 回归分析

类别	β 值	Wald 值	OR (95% CI)	P
糖尿病	0.083	0.063	1.086 (0.570, 2.073)	0.801
年龄	0.031	7.936	1.031 (1.009, 1.053)	0.005
空腹血糖	0.137	0.3.268	1.146 (0.989, 1.329)	0.071
C 反应蛋白	0.151	14.815	1.164 (1.077, 1.257)	0.001
HDL	-1.424	5.754	0.241 (0.075, 0.771)	0.016
PLR	-0.006	2.272	0.994 (0.987, 1.002)	0.132
NLR	0.101	0.623	1.106 (0.861, 1.422)	0.430
SII	0.003	10.212	1.003 (1.001, 1.004)	0.001

2.3 PLR、NLR、SII 对于急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化的预测价值:以无变化组为参考类别,恶化组为变量绘制 ROC 曲线,在预测溶栓后神经功能恶化时,SII 曲线下面积 0.733 [95% (0.647, 0.819)], 优于 PLR 和 NLR, 曲线下面积分别为 0.663 [95% (0.571, 0.754)] 和 0.694 [95% (0.606, 0.782)], 以约登指数确定 SII 预测神经功能恶化的最佳临界值为 825.62, 相应的灵敏度为 66.0%, 特异度为 74.1%;见图1。

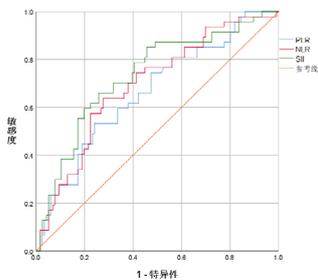


图1 PLR、NLR、SII 预测溶栓后神经功能恶化的 ROC 曲线 3 讨论

急性缺血性脑卒中是临床常见的脑血管病,致死及致残率均较高,给家庭和社会带来沉重的负担。对急性脑梗死患者来说,静脉溶栓治疗是目前唯一被批准的全身再灌注治疗方式,但对不同患者其疗效不同,因此需要一些简单、易得的指标来早期识别和评估溶栓后疗效不佳的患者,并及时予以相应的干预,这对患者的预后具有重要意义。

大量证据表明炎症反应是急性缺血性脑卒中发生发展的重要病理机制¹⁰。中性粒细胞及淋巴细胞是机体重要的炎症细胞,有研究表明这些炎症细胞与卒中的严重程度程度及预后相关¹¹。脑梗死发生后,中性粒细胞可引起血脑屏障破坏,使被激活的免疫细胞通过破坏的血脑屏障到达缺血区域,参与缺血后脑损伤¹²。中性粒细胞会在大脑中持续积累进而导致迟发性血管损伤,减少中性粒细胞可增加新生血管和血流灌注,可有效改善其预后¹³。此外,急性脑卒中的中性粒细胞计数与梗死

的面积、严重程度及出血倾向呈正比¹⁴。淋巴细胞是机体产生适应性免疫反应的主要细胞,也参与了卒中后的免疫反应,它主要在各种炎症细胞及炎症因子中起调节作用,促进损伤的修复¹⁵。有研究示脑卒中后 8-14 天淋巴细胞数量与脑卒中严重程度呈负相关,卒中后 72 小时内的淋巴细胞与远期预后呈负相关,可能是预测 3 个月预后的生物标志物¹⁶。而脑梗死后,血小板不仅通过表达 p 选择素、CD40 等分子参与血栓的形成,在缺血后的再灌注损伤中也发挥着重要作用,血小板可以对缺血再灌注产生的激动剂如 ROS、VWF 等作出反应,还可以与损伤后暴露的内皮及内皮下基质成分结合并使之激活,进而使白细胞募集、毛细血管无回流,从而加剧脑组织死亡并使脑梗死面积扩大¹⁷。

NLR、PLR 为近年来研究比较多的新型炎症指标,其计算简单、快捷,而且可以综合多个因素,因此认为这些指标对于疾病的诊断及预测作用可能优于传统指标,但是由于急性脑梗死后的炎症反应机制目前仍不清楚,因此对于这些指标的的研究目前仍存在争议。比如权可华等人研究显示高水平的 NLR 与缺血性脑卒中的短期死亡和功能不良结局的风险增加相关,且在随后的 12 个月随访中,其相关性仍然存在¹⁸。但是翁毅云等人记录患者入院时未行静脉溶栓治疗时 NLR、溶栓后 1 天及 7 天的 NLR,发现与健康对照组相比,溶栓后的 NLR 与脑卒中的严重程度密切相关,可预测溶栓患者 3 个月的良好预后,但与溶栓前的 NLR 无明显相关性¹⁹。入院时 PLR 亦被报导对急性脑梗死的预后有很好的预测价值,但在另一研究中显示溶栓治疗前的 PLR 与其功能预后无任何相关性²⁰。鉴于此,我们需要一个更为可靠的指标来评估溶栓治疗的预后。

SII 是由 Hu 等人在 NLR、PLR 的基础上加以改进的又一新型炎症指标,该标志物能够更全面的评估机体的免疫和炎症反应,比 PLR、NLR 更为可靠和更具代表性,现已广泛应用于各种癌症的预后,如结肠癌、肝癌、胰腺癌等,而后有研究示 SII 是急性脑梗死预后、严重程度及脑出血预后的预测因子。此前亦有一关于 SII 与静脉溶栓患者的研究,该研究将溶栓患者设为观察组,健康者作为对照组,他们的研究显示,SII 值越高,其炎症反应越严重,相应的神经功能缺损越严重,ROC 曲线分析示 SII 最佳截断值为 545.14²¹。而在本研究中,我们纳入的均为溶栓治疗后的急性缺血性脑卒中患者,这就有效避免了由于脑卒中或溶栓治疗的与否则带来的偏差,而且所得的 SII 预测值可能更为准确。在本研究中,我们探讨了入院时 PLR、NLR、SII 与溶栓后早期神经功能恶化的关系及比较其预测价值。在本研究中我们发现虽然溶栓后短期神经功能恶化的患者其 NLR、PLR、SII 均明显高于预后良好患者,但通过多因素 Logistic 回归分析表明,仅有 SII 是溶栓后神经功能恶化的独立影响因素。溶栓前 SII 水平与短期神经功能恶化呈负相关,即 SII 水平越高其短期预后越差。SII 预测溶栓后短期神经功能恶化时,SII 曲线下面积为 0.733 [95% (0.647, 0.819)], 优于 PLR 和 NLR, 曲线下面积分别为 0.663 [95% (0.571, 0.754)] 和 0.694 [95% (0.606, 0.782)], 以约登指数确定 SII 预测神经功能恶化的最佳临界值为 825.62, 相应的灵敏度为 66.0%, 特异度为 74.1%;

综上所述,SII 与急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能恶化相关,较高水平的 SII 提示其短期预后不佳,这可能有助于指导临床治疗,对急性缺血性脑卒中溶栓治疗预后不佳的患者,采用内科保守治疗或取栓等其它治疗方式,可能改善患者的预后。但本研究尚有一定局限性,此研究为回顾性单中心研究且样本量较小,代表性有限;其次本研究只限于溶栓治疗前的血液学指标,并未进行动态监测。未来仍需要大样本、前瞻性研究进一步证实。

参考文献:

[1]Drieu A, Buendia I, Levard D, et al. Immune Responses and Anti-inflammatory Strategies in a Clinically Relevant Model of Thromboembolic Ischemic Stroke with Reperfusion. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(3):481-495.

[2]Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018, 49(3):e46-e110.

[3]Jin Z, Wu Q, Chen S, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular

Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res*, 2021, 14:131-140.

[4]Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):51.

[5]Mo Y, Sun YY, Liu KY. Autophagy and inflammation in ischemic stroke. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8):1388-1396.

[6]Xiao J, Qiu QW, Qin C, et al. Dynamic changes of peripheral blood lymphocyte subsets in acute ischemic stroke and prognostic value. *Brain Behav*, 2021, 11(1):e01919.

[7]Wang N, Liu H, Tian M, et al. A Nomogram That Includes Neutrophils and High-Density Lipoprotein Cholesterol Can Predict the Prognosis of Acute Ischaemic Stroke. *Front Neurol*, 2022, 13:827279.

[8]Kang L, Yu H, Yang X, et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2488.

[9]Chen C, Huang T, Zhai X, et al. Targeting neutrophils as a novel therapeutic strategy after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(9):2150-2161.

[10]Graça SC, Mosca T, Gagliardi RJ, et al. Neutrophilic inflammation in stroke. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2021, 67(7):1038-1042.

[11]Schuhmann MK, Stoll G, Bieber M, et al. CD84 Links T Cell and Platelet Activity in Cerebral Thrombo-Inflammation in Acute Stroke. *Circ Res*,

2020, 127(8):1023-1035.

[12]Xiao J, Qiu QW, Qin C, et al. Dynamic changes of peripheral blood lymphocyte subsets in acute ischemic stroke and prognostic value. *Brain Behav*, 2021, 11(1):e01919.

[13]Shaik NF, Regan RF, Naik UP. Platelets as drivers of ischemia/reperfusion injury after stroke. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1576-1584.

[14]Quan K, Wang A, Zhang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and adverse clinical outcomes in patients with ischemic stroke. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13):1047.

[15]Weng Y, Hu J, Ren J, et al. Dynamic Neutrophil-Lymphocyte Ratios Predict Short-term Prognostic Outcome of Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Neurotox Res*, 2021, 39(5):1678-1687.

[16]Topcuoglu MA, Pektezel MY, Yilmaz E, et al. Systemic Inflammation Indices in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: Clinical Yield and Utility. *Angiology*, 2021, 72(3):279-284.

[17]Weng Y, Zeng T, Huang H, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts 3-Month Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Clin Interv Aging*, 2021, 16:877-886.

作者简介: 姓名: 杨树琴, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1995年6月, 籍贯: 安徽阜阳, 学历: 本科生, 研究方向: 脑血管

通讯作者: 陆景红, 性别: 男, 民族: 汉族, 出生年月: 1975年10月, 籍贯: 安徽省亳州市, 学历: 硕士, 研究方向: 脑血管