

全身免疫炎症指数与急性缺血性卒中出血转化及预后的相关性分析

刘忠^{1,2}, 刘媛媛², 徐少峰³, 康海^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院急诊科, 山东 烟台

³招远市中医医院, 山东 烟台

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

摘要

目的: 探讨全身免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)对出血转化(Hemorrhagic Transformation, HT)和急性缺血性卒中患者发病90天后的神经功能预后的预测价值。**方法:** 本研究筛选2020年8月至2021年8月烟台毓璜顶医院急诊内科收治的首次发病24小时内的脑梗死患者的临床资料进行回顾性分析。根据患者发病1周内是否发生HT将患者分为HT组、非HT组。根据入院3小时内完成的NIHSS评分分为轻度组(NIHSS ≤ 5)、中重度组(NIHSS ≥ 6)。根据AIS患者发病90天后的改良Rankin量表评分分别将轻度组与中重度组患者分为预后良好组(mRS评分 ≤ 2 分)和预后不良组(mRS评分 ≥ 3 分)。通过单因素及多因素Logistic回归分析AIS患者发生HT及患者发病90 d预后的独立危险因素, 使用ROC曲线评估SII对HT及预后不良的预测价值。**结果:** 1) 多因素Logistic回归分析显示, 在校正性别、年龄等混杂因素后, SII (OR = 1.874, 95% CI 1.126~1.438, $P = 0.013$)是AIS患者发生HT的独立危险因素。2) 多因素Logistic回归分析显示, 在校正了性别、年龄等混杂因素后, 在轻度卒中患者中, SII (OR = 1.009, 95% CI 1.002~1.023, $P = 0.012$)是AIS患者预后不良的独立危险因素。在中重度卒中患者中, SII (OR = 1.001, 95% CI 0.982~1.001, $P = 0.042$)同样是AIS患者预后不良的独立危险因素。3) 构建ROC曲线发现SII、NLR、PLR预测HT的AUC值为0.857、0.832、0.848 ($P < 0.001$), 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。SII、NLR、PLR预测患者预后不良的AUC值为0.750、0.704、0.747 ($P < 0.001$), SII与NLR的差异有统计学意义($P < 0.05$), 与PLR的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: SII是首次脑梗死患者发生HT及90 d预后的危险因素, 且SII在预测脑梗死发生HT较NLR及PLR更加准确, SII在预测发病90天预后方面与PLR准确性基本相同, 两者均比NLR更加准确。

关键词

急性缺血性卒中, 全身免疫炎症指数, 中性粒细胞计数, 出血转化, 预后

*通讯作者。

Correlation Analysis of Systemic Immune-Inflammation Index with Hemorrhagic Transformation and Prognosis of Acute Ischemic Stroke

Zhong Liu^{1,2}, Yuanyuan Liu², Shaofeng Xu³, Hai Kang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Emergency Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

³Zhaoyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai Shandong

Received: Jan. 21st, 2022; accepted: Feb. 11th, 2022; published: Feb. 24th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the predictive value of Systemic Immune-inflammation Index (SII) for hemorrhagic transformation (HT) and neurological prognosis 90 days after the onset of acute ischemic stroke. **Methods:** The clinical data of patients with cerebral infarction who were admitted to the emergency medicine department of Yantai Yuhuangding Hospital within 24 hours of the first onset from August 2020 to August 2021 were retrospectively selected and analyzed. The patients were divided into HT group and non-HT group according to whether HT occurred within 1 week of onset. According to the NIHSS score completed within 3 hours of admission, they were divided into mild group (NIHSS ≤ 5) and moderate-severe group (NIHSS ≥ 6). According to the modified Rankin Scale scores after 90 days onset of AIS, the patients in the mild group and the moderate-severe group were divided into a good prognosis group (mRS score ≤ 2 points) and a poor prognosis group (mRS score ≥ 3 points). Univariate and multivariate Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of HT in AIS patients and the prognosis of patients at 90 days after onset. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive value of SII for HT and poor prognosis. **Results:** 1) Multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounding factors such as gender and age, SII (OR = 1.874, 95% CI 1.126~1.438, $P = 0.013$) was an independent risk factor for HT in AIS patients. 2) Multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounding factors such as gender and age, among patients with mild stroke, SII (OR = 1.009, 95% CI 1.002~1.023, $P = 0.012$) was an independent risk factor for poor prognosis of AIS patients. Among patients with moderate to severe stroke, SII (OR = 1.001, 95% CI 0.982~1.001, $P = 0.042$) were also independent risk factors of poor prognosis in AIS patients. 3) The ROC curve was constructed and it was found that the AUC values of SII, NLR, and PLR for predicting HT were 0.857, 0.832, and 0.848 ($P < 0.001$), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The AUC values of SII, NLR, and PLR for predicting poor prognosis of patients were 0.750, 0.704, and 0.747 ($P < 0.001$). It was found that SII in predicting poor prognosis was more accurate than NLR ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between the accuracy of PLR ($P > 0.05$). **Conclusion:** SII is a risk factor for HT and 90-day prognosis in patients with first cerebral infarction, and SII is more accurate than NLR and PLR in predicting HT in cerebral infarction. SII is basically the same as PLR in predicting 90-day prognosis, and both are more accurate than NLR more precise.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, Systemic Immune-Inflammation Index, Neutrophil Count, Hemorrhagic

Transformation, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

SII 是基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数构建的,可以同时评估患者的炎症和免疫状态。SII 作为一种容易获得的指标,一直是诊断或预测疾病的研究热点。SII 最早由 Hu 发现,并被认为是可以预测肝细胞癌术后的预后[1],Hu 的研究表面 SII 对肝细胞癌的预测能力比那些仅使用一或者两种细胞亚型的方法更敏感。在初步研究中,较高的 SII 与胃肠道肿瘤、肺癌、乳腺癌患者的不良预后密切相关[2] [3] [4] [5]。迄今 SII 在心血管疾病中得到很好的应用,已有多项研究报道 SII 与慢性心力衰竭和冠心病患者的不良结局相关[6]。

由于炎症在许多疾病中起着重要作用,目前人们对脑血管疾病的炎症过程持续关注。Hou 的研究表明 SII 与 AIS 的严重程度相关,在评估方面可能比 NLR 和 PLR 更加合理有效[7]。曾喜等学者研究表明 AIS 患者的 SII 水平是 SAP 的独立危险因素[8]。然而 SII 与 AIS 的预后以及 HT 的关系尚未见报道。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象

本研究数据来源于脑卒中防治工程专项数据库,连续纳入了 2020 年 8 月至 2021 年 8 月烟台毓璜顶医院急诊内科且符合急性缺血性卒中诊断标准的患者,收集患者一般资料及临床资料。

纳入标准 1) 年龄满 18 周岁; 2) 首次卒中,且符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》中缺血性卒中的诊断标准[9]; 3) 发病 24 小时内,且 NIHSS 评分 ≤ 22 分; 4) 发病 48 小时内完成头部核磁共振成像,弥散加权像或 CT 检测到相关病变。

排除标准 1) 既往由脑梗死或脑出血病史患者; 2) 脑梗死早期给予再灌注治疗(静脉溶栓或机械取栓); 3) 妊娠期或哺乳期的患者; 4) 合并严重心(根据纽约心脏协会心功能评分为 III 或 IV 级或超声心动图显示左室射血分数 40%)、肺(血氧饱和度低于 90%,有呼吸急促、发绀、血气分析异常等症状)、肝脏(学期丙氨酸转氨酶水平 > 10 倍参考区间上限)、肾脏(血清肌酐 $> 443 \mu\text{mol/L}$)和肿瘤疾病; 5) 有自身免疫性疾病病史; 6) 确诊时存在感染(体温大于 37.5°C ,白细胞计数高于 $9.5 \times 10^9/\text{L}$)。

2.2. 资料收集

收集患者的一般资料及临床资料,包括性别、年龄、高血压病、糖尿病、房颤病史,卒中病因分型,入院时 NIHSS 评分,是否发生出血转化,发病后 90 天的 mRS 评分。收集入院 24 小时内的外周静脉血常规检查中的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板数值,生化检查中的肌酐、空腹血糖、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白、国际标准化比值。HT 诊断标准参考《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》[10]。所有检验项目由我院专业的检验医师完成,根据血常规结果计算 SII 值($\times 10^9/\text{L}$),

$$SII = \frac{P(\times 10^9/L) \times N(\times 10^9/L)}{L(\times 10^9/L)}$$

其中，P、N 和 L 分别是外周血小板、中性粒细胞和淋巴细胞计数。

2.3. 随访及分组

由未参与该项研究纳入工作的经统一培训过的内科医师对所有患者进行发病 24 小时内的 NIHSS 评分及 90 天后的电话随访或面访。根据患者入院时 NIHSS 评分将患者分为轻度卒中组(NIHSS 评分 ≤ 5 分)、中重度卒中组(NIHSS 评分 ≥ 6 分) [7]。根据 AIS 患者发病后 1 周内是否发生 HT 将患者分为 HT 组、非 HT 组[10]。根据 AIS 患者发病 90 天后的 mRS 评分将轻度组与中重度组患者分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分)和预后不良组(mRS 评分 ≥ 3 分) [11]。

2.4. 统计学方法

采取 SPSS25.0 软件进行统计分析，符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较使用 *t* 检验进行分析；非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数表示[M(P₂₅~P₇₅)]，两组间比较使用 *Mann Whitney U* 检验进行分析；计数资料以频率(n)和百分比(%)表示，组间比较使用卡方检验或 *Fisher* 精确检验。使用多因素 Logistic 回归分析影响患者住院期间发生 HT、发病后 90 天神经功能预后的相关性，用 ROC 曲线和 AUC 值来评估 SII、NLR、PLR 预测 AIS 患者发病 90 天后的神经功能预后、是否发生 HT 的精确度。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. SII 与 HT 的关系

3.1.1. 两组患者基线资料比较

与非 HT 组患者相比，HT 组患者年龄更大，入院时 NIHSS 评分更高，预后不良患者更多。HT 组患者入院后白细胞计数、中性粒细胞百分比、血小板计数、NLR、PLR、SII 较非 HT 组更高，淋巴细胞百分比 HT 组低。两组以上差异具有统计学意义($P < 0.05$)，其余差异均无统计学意义(见表 1)。

Table 1. Comparison of general and clinical data of patients in different severity groups
表 1. 不同严重程度组患者一般资料及临床资料比较

	非 HT 组 (n = 213)	HT 组 (n = 53)	$\chi^2/Z/t$ 值	<i>P</i>
年龄	64.16 $\pm$ 11.31	68.48 $\pm$ 8.48	3.04	0.003
男	130 (61.0)	30 (56.6)	0.347	0.556
高血压	159 (74.6)	44 (83.0)	1.645	0.200
糖尿病	99 (46.5)	27 (50.9)	0.629	0.643
房颤	13 (6.1)	6 (11.3)	1.044	0.187
入院 NIHSS 评分	3 (2, 6)	8 (3, 10)	6.639	<0.001
卒中病因分型			3.477	0.430
大动脉粥样硬化型	89 (41.8)	32 (60.4)		
小动脉闭塞型	120 (56.3)	18 (34.0)		
心源性栓塞	4 (1.9)	3 (5.6)		

Continued

预后			32.813	<0.001
预后良好	151 (70.9)	15 (28.3)		
预后不良	62 (29.1)	38 (71.7)		
白细胞($\times 10^9/L$)	6.49 $\pm$ 1.4	7.31 $\pm$ 1.23	9.183	<0.001
中性粒细胞细胞百分比(%)	60.42 $\pm$ 10.34	71.87 $\pm$ 7.55	12.437	<0.001
淋巴细胞百分比(%)	29.7 (23.3, 35.15)	19.9 (15.25, 23.23)	7.308	<0.001
血小板计数($\times 10^{12}/L$)	221.54 $\pm$ 46.55	239.88 $\pm$ 61.82	2.42	0.016
NLR	2.11 (1.56, 2.83)	3.61 (2.93, 5.04)	7.481	<0.001
PLR	7.3 (5.9, 9.84)	12.59 (9.75, 14.98)	7.846	<0.001
SII ($\times 10^9/L$)	447.21 (321.67, 622.32)	881.17 (757.63, 1170.15)	8.044	<0.001
肌酐($\mu mol/L$)	59 (49, 71)	59 (48, 73.5)	0.049	0.961
空腹血糖($mmol/L$)	6.15 (5.17, 8.93)	6.23 (5.31, 8.04)	0.097	0.923
胆固醇($mmol/L$)	5.29 $\pm$ 1.18	5.42 $\pm$ 1.29	0.636	0.525
甘油三酯($mmol/L$)	1.38 (0.98, 1.86)	1.07 (0.86, 1.7)	1.548	0.122
高密度脂蛋白($mmol/L$)	1.31 $\pm$ 0.28	1.33 $\pm$ 0.23	0.386	0.700
低密度脂蛋白($mmol/L$)	3.36 $\pm$ 0.99	3.54 $\pm$ 1.05	1.075	0.283
同型半胱氨酸($\mu mol/L$)	12.2 (10.35, 15.00)	12.55 (10.53, 15.70)	0.870	0.384
国际标准化比值	0.89 (0.47, 1.03)	0.96 (0.61, 1.04)	1.494	0.135
糖化血红蛋白($mmol/L$)	7.15 $\pm$ 1.99	7.06 $\pm$ 1.93	0.303	0.762

3.1.2. AIS 患者发生 HT 的多因素 Logistic 回归分析

将表 3 中具有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析, 在未校正混杂因素时, NLR (OR = 1.264, 95% CI 1.163~1.528, $P < 0.001$)、PLR (OR = 1.016, 95% CI 1.006~1.023, $P = 0.05$)、SII (OR = 2.246, 95% CI 1.932~2.453, $P < 0.001$)是 AIS 患者发生 HT 的危险因素。在校正了性别、年龄等混杂因素后, 结果显示 NLR (OR = 1.141, 95% CI 1.032~1.249, $P = 0.005$)、SII (OR = 1.874, 95% CI 1.126~1.438, $P = 0.013$)仍是 AIS 患者发生 HT 的独立危险因素(见表 2)。

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis of HT in patients with AIS

表 2. AIS 患者发生 HT 的多因素 Logistic 回归分析

	模型 1			模型 2		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
NLR	1.264	1.163~1.528	<0.001	1.141	1.032~1.249	0.005
PLR	1.016	1.006~1.023	0.05	1.435	0.845~1.004	0.182
SII	2.246	1.932~2.453	<0.001	1.874	1.126~1.438	0.013

模型 1: 未校正混杂因素; 模型 2: 校正性别、年龄、既往高血压、糖尿病、房颤、空腹血糖、甘油三酯等混杂因素。

3.1.3. SII、NLR、PLR 对 AIS 患者发生 HT 的预测价值分析

构建 ROC 曲线发现 SII 预测 HT 的 AUC 值为 0.857 ($P < 0.001$), SII 处于截断值 728.03×10^9 时, 预测 HT 的敏感度为 79.2%, 特异度为 82.6%。NLR 评分预测 HT 的 AUC 值为 0.832 ($P < 0.001$), NLR 处

于截断值 2.83 时, 预测 HT 的敏感度为 83%, 特异度为 75.6%。PLR 评分预测 HT 的 AUC 值为 0.848 ($P < 0.001$), PLR 处于截断值 8.64 时, 预测 HT 的敏感度为 88.7%, 特异度为 69%。通过 MedCalc 19.0 软件对比后发现, SII 预测 HT 的准确性与 NLR、PLR 预测 HT 的准确性差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图 1、表 3)。

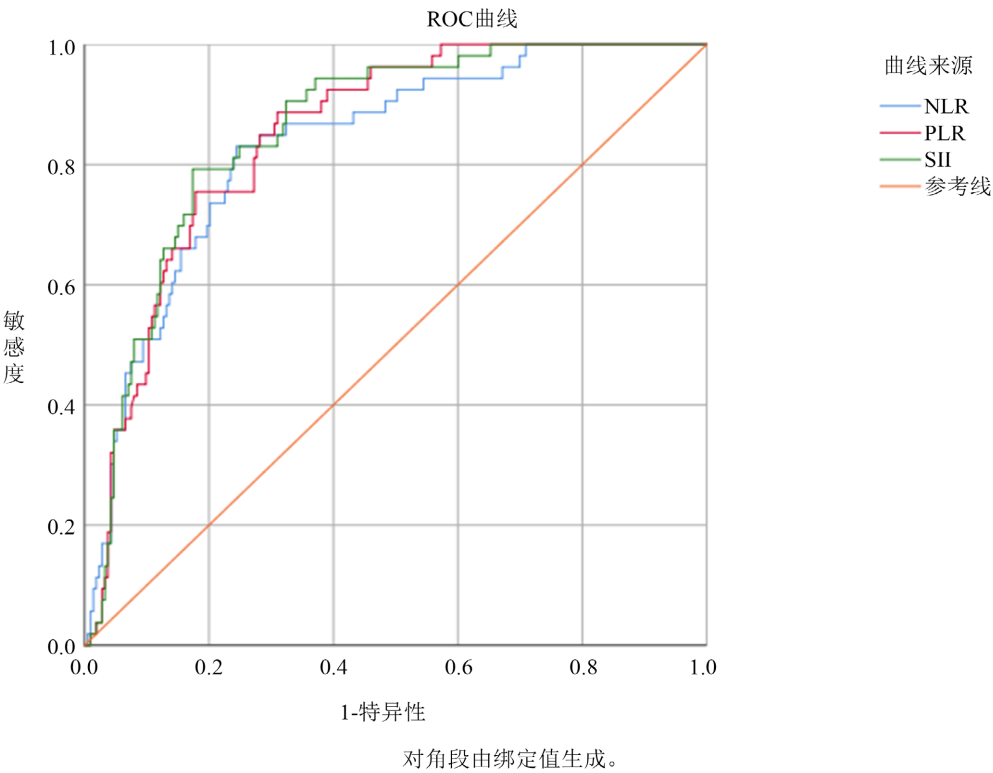


Figure 1. ROC curves of SII, NLR, PLR predicted 7-day HT
图 1. SII、NLR、PLR 预测 7 天 HT 的 ROC 曲线

Table 3. Analysis of the predictive value of SII, NLR, and PLR for HT in patients with AIS
表 3. SII、NLR、PLR 对 AIS 患者发生 HT 的预测价值分析

	AUC 值	标准误	<i>P</i> 值	95% CI
SII	0.857	0.025	<0.001	0.808~0.907
NLR	0.832	0.029	<0.001	0.775~0.890
PLR	0.848	0.025	<0.001	0.789~0.898

3.2. SII 与 AIS 患者预后的关系

3.2.1. 不同严重程度组两组患者基线资料比较

在轻度组内, 与预后良好组患者相比, 预后不良组患者发生 HT 的患者较多。预后不良组的中性粒细胞百分比、血小板计数、NLR、PLR、SII 较预后良好组更高, 预后不良组淋巴细胞百分比较低。两组之间上述指标差异有统计学意义($P < 0.05$)。在中重度组内, 与预后良好组患者相比, 预后不良组的中性粒细胞百分比、血小板计数、NLR、PLR、SII 较高, 预后不良组淋巴细胞百分比较低。两组之间上述指标差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 4)。

Table 4. Comparison of general and clinical data of patients in different prognostic groups
表 4. 不同预后组患者一般资料及临床资料比较

	轻度组(n = 168)				中重度组(n = 98)			
	预后良好 (n = 124)	预后不良 (n = 44)	$\chi^2/Z/t$ 值	P	预后良好 (n = 42)	预后不良 (n = 56)	$\chi^2/Z/t$ 值	P
年龄	65.54 ± 9.93	63.48 ± 10.56	0.600	0.549	67.26 ± 10.54	65.55 ± 13.29	0.686	0.494
男	86 (69.4%)	30 (68.2%)	0.210	0.885	19 (45.2%)	25 (44.6%)	0.003	0.953
高血压	93 (75.0%)	29 (65.9%)	1.350	0.245	34 (81.0%)	47 (83.9%)	0.148	0.700
糖尿病	57 (46.0%)	25 (56.8%)	2.067	0.425	21 (50.0%)	23 (41.1%)	0.773	0.379
房颤	7 (5.6%)	2 (4.5%)	0.008	>0.999	5 (11.9)	5 (8.9%)	0.021	0.885
卒中病因 分型			1.008	0.845			3.690	0.183
大动脉粥样硬化型	43 (34.7%)	14 (31.8%)			23 (54.8%)	41 (73.2%)		
小动脉闭塞型	79 (63.7%)	30 (68.2%)			16 (38.1%)	13 (23.2%)		
心源性栓塞	2 (1.6%)	0 (0)			3 (7.1%)	2 (3.6%)		
HT	0 (0)	18 (40.9%)	52.619	<0.001	15 (35.7%)	20 (35.7%)	0.124	>0.999
白细胞 ($\times 10^9/L$)	6.35 ± 1.45	6.65 ± 1.26	1.229	0.221	6.82 ± 1.16	7.15 ± 1.45	1.239	0.218
中性粒细胞 细胞百分比(%)	55.55 ± 8.25	63.69 ± 8.47	5.582	<0.001	68.39 ± 7.08	73.51 ± 7.81	3.341	0.001
淋巴细胞 百分比 (%)	32.6 (28.6, 37.15)	25.4 (20.6, 31.6)	5.428	<0.001	22.65 (20.1, 25)	18.55 (13.7, 21.3)	4.146	<0.001
血小板计 数 ($\times 10^{12}/L$)	210.87 ± 43.08	248.95 ± 47.15	4.914	<0.001	209.48 ± 51.2	250.2 ± 50.78	3.915	<0.001
NLR	1.77 (1.37, 2.16)	2.55 (1.92, 3.2)	5.635	<0.001	3.03 (2.7, 3.71)	3.95 (3.16, 5.9)	3.977	<0.001
PLR	6.31 (5.47, 7.41)	9.79 (8.32, 12.17)	7.630	<0.001	9.07 (7.38, 10.47)	13.47 (11.78, 16.52)	6.371	<0.001
SII ($\times 10^9/L$)	354.69 (276.88, 446.92)	590.88 (478.49, 853.14)	7.587	<0.001	622.32 (510.2, 782.46)	958.78 (823.07, 1254.04)	6.188	<0.001
肌酐 ($\mu\text{mol}/L$)	59.5 (50, 73.5)	59 (50, 70.5)	0.227	0.820	58 (48, 71)	57 (45.5, 69.5)	0.715	0.475
空腹血糖 (mmol/L)	6.08 (5.17, 8.6)	5.83 (5.05, 7.97)	0.675	0.500	6.29 (5.43, 9.17)	6.3 (5.21, 8.16)	0.190	0.849
胆固醇 (mmol/L)	5.15 ± 1.06	5.27 ± 1.17	0.645	0.520	5.49 ± 0.9	5.56 ± 1.62	0.279	0.797
甘油三酯 (mmol/L)	1.24 (1, 1.9)	1.41 (0.94, 1.76)	0.079	0.937	1.08 (0.87, 1.49)	1.43 (0.87, 2.09)	1.310	0.190

Continued

高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.27 ± 0.28	1.3 ± 0.27	0.471	0.638	1.37 ± 0.24	1.35 ± 0.27	0.367	0.715
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.22 ± 0.93	3.44 ± 0.98	0.610	0.186	3.65 ± 0.75	3.51 ± 1.26	0.679	0.528
同型半胱氨酸 (μmol/L)	12.2 (10.5, 15.35)	12.05 (10.35, 14.55)	0.164	0.870	12.65 (11.1, 14.4)	12.4 (10.05, 16)	0.029	0.977
国际标准化比值	0.79 (0.43, 1)	0.91 (0.49, 1.03)	1.151	0.250	0.98 (0.64, 1.03)	1 (0.56, 1.11)	0.549	0.583
糖化血红蛋白 (mmol/L)	7.08 ± 1.97	7.3 ± 2.17	0.631	0.529	7 ± 1.48	7.21 ± 2.16	0.589	0.946

3.2.2. AIS 患者预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

将表 6 中具有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析, 在轻度卒中组内, 未校正混杂因素时, NLR (OR = 1.379. 95% CI 2.003~4.060, $P < 0.001$)、PLR (OR = 1.951. 95% CI 1.556~2.047, $P < 0.05$)、SII (OR = 1.028. 95% CI 1.013~1.043, $P < 0.001$)是 AIS 患者预后不良的危险因素。在校正了性别、年龄等混杂因素后 NLR (OR = 1.126. 95% CI 1.326~3.218, $P = 0.02$)、SII (OR = 1.009. 95% CI 1.002~1.023, $P = 0.012$)仍是 AIS 患者预后不良的独立危险因素(见表 5)。在中重度卒中组内, 未校正混杂因素时, NLR (OR = 1.304. 95% CI 1.134~1.642, $P = 0.035$)、PLR (OR = 1.139. 95% CI 1.072~1.210, $P = 0.041$)、SII (OR = 1.008. 95% CI 1.001~1.002, $P = 0.026$)是 AIS 患者预后不良的危险因素。在校正了性别、年龄等混杂因素后 NLR (OR = 1.145. 95% CI 1.112~1.348, $P < 0.05$)、SII (OR = 1.001. 95% CI 0.982~1.001, $P = 0.042$)仍是 AIS 患者预后不良的独立危险因素(见表 5)。

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis of AIS
表 5. AIS 预后不良的多因素 Logistic 回归分析

		模型 1			模型 2		
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
轻度组	NLR	1.379	(2.003~4.060)	<0.001	1.126	(1.326~3.218)	0.020
	PLR	1.951	(1.556~2.047)	<0.05	1.658	(1.247~1.782)	0.083
	SII	1.028	(1.013~1.043)	<0.001	1.009	(1.002~1.023)	0.012
中重度组	NLR	1.304	(1.134~1.642)	0.035	1.145	(1.112~1.348)	<0.05
	PLR	1.139	(1.072~1.210)	0.041	1.079	(1.017~1.109)	0.736
	SII	1.008	(1.001~1.002)	0.026	1.001	(0.982~1.001)	0.042

模型 1: 未校正混杂因素; 模型 2: 校正性别、年龄、既往高血压、糖尿病、房颤、空腹血糖、甘油三酯等混杂因素。

3.2.3. SII、NLR、PLR 对 AIS 患者预后不良的预测价值分析

构建 ROC 曲线发现 SII 预测 AIS 患者预后不良的 AUC 值为 0.750 ($P < 0.001$), SII 处于截断值 449.76

× 10⁹时, 预测预后不良的敏感度为 83.7%, 特异度为 67.3%。NLR 预测 AIS 患者预后不良的 AUC 值为 0.704 ($P < 0.001$), NLR 处于截断值 2.83 时, 预测预后不良的敏感度为 93.9%, 特异度为 43.3%。PLR 预测 AIS 患者预后不良的 AUC 值为 0.747 ($P < 0.001$), PLR 处于截断值 8.31 时, 预测预后不良的敏感度为 95.9%, 特异度为 58.1%。通过 MedCalc 19.0 软件对比后发现, SII 预测 AIS 患者预后不良的准确性与 NLR 预测 AIS 患者预后不良的准确性差异有统计学意义($P < 0.05$), 与 PLR 预测 AIS 患者预后不良的准确性无统计学差异($P > 0.05$) (见图 2、表 6)。

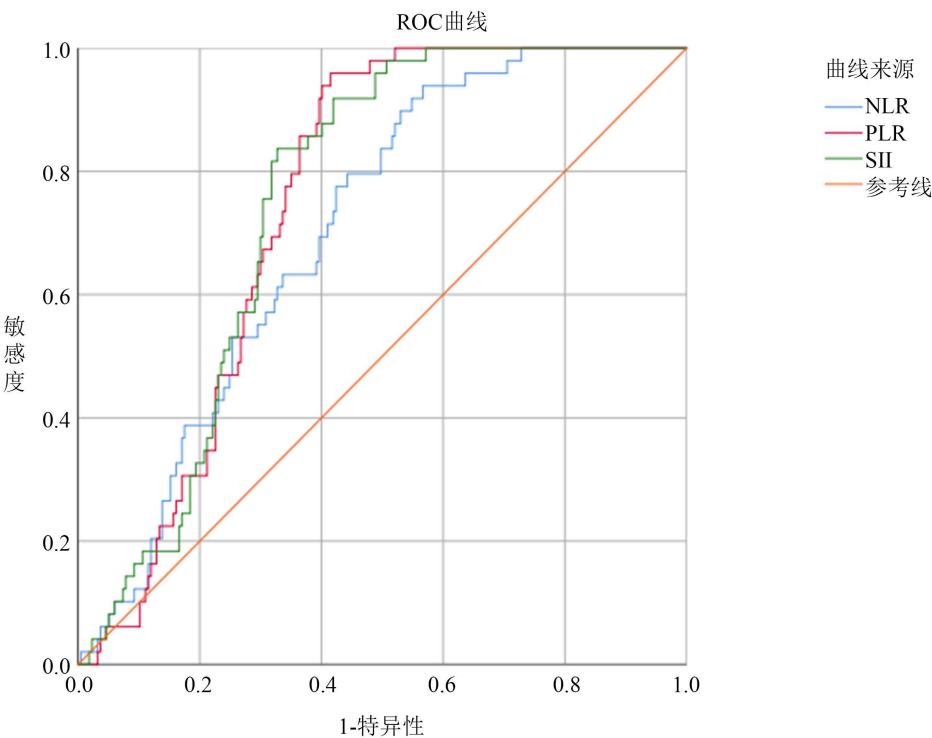


Figure 2. ROC curves of SII, NLR, and PLR predicting poor prognosis at 90 days
图 2. SII、NLR、PLR 预测 90 天预后不良的 ROC 曲线

Table 6. Analysis of the predictive value of SII, NLR, and PLR for poor prognosis in patients with AIS
表 6. SII、NLR、PLR 对 AIS 患者预后不良的预测价值分析

	AUC 值	标准误	P 值	95% CI
SII	0.750	0.030	<0.001	0.692~0.808
NLR	0.704	0.034	<0.001	0.637~0.772
PLR	0.747	0.030	<0.001	0.692~0.808

4. 讨论

本研究回顾性地收集了 2020 年 8 月至 2021 年 8 月入住烟台毓璜顶医院急诊内科的急性缺血性卒中患者, 对这些患者临床资料进行统计学分析后发现, SII 是 AIS 患者入院后发生 HT 及 90 天后预后不良的危险因素, SII 对 HT 和 90 天后预后不良具有预测作用, 且较传统经典炎症指数 NLR、PLR 的预测效果更准确。

SII 与 AIS 患者预后相关的原因之一可能是急性缺血性卒中发生时的免疫炎症改变。在以往的文献中

报道了多种与炎症相关的指数,如 NLR、PLR、PNR 等,它们均被证实与急性缺血性卒中的严重程度及预后相关。张瑞瑞等人的一项 Meta 分析显示 NLR 可以预测急性缺血性卒中后出血转化及 3 个月死亡率[12]。胡静洁等人的一项前瞻性研究发现 PLR、NLR 与卒中后抑郁显著相关,为卒中后抑郁的早期发现提供了线索[13]。急性缺血性卒中发生后不但会引起脑组织内免疫细胞的激活,同样会加速外周免疫细胞通过血脑屏障浸润缺血脑组织,加重了缺血性脑损伤和神经功能障碍[14]。这个过程涉及多种免疫炎症细胞,例如中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等。

急性缺血性卒中发生后的 6~24 小时内中性粒细胞便迁移至缺血脑组织的血管周围[15]。它除了清除坏死细胞碎片外,还会通过释放多种炎症因子导致脑水肿、血脑屏障破坏等,从而进一步加重缺血脑组织损伤。其中主要包括 MMPs、活性氧(ROS)、髓过氧化物酶、弹性酶、组织蛋白酶 G 等[16]。中性粒细胞已经被证实是基质金属蛋白酶的主要来源, MMPs 可之间作用于紧密连接蛋白,打开血管腔内的血脑屏障或被内皮细胞吸收从而作用于基底膜增加血脑屏障的通透性[17]。Zhao 等人一项动物实验报告指出在大鼠的急性缺血性卒中模型中,通过阻止中性粒细胞浸润的治疗减少了缺血脑组织中 MMPs 的释放[18],另外一项 Gautier 等人的实验发现在大鼠的缺血性卒中模型中抑制或者耗尽中性粒细胞可以降低缺血性卒中后血脑屏障的破坏及出血转化的发生率[19][20]。

脑梗死患者脑组织中淋巴细胞聚集发生的比中性粒细胞晚,大约发生在急性缺血性脑梗死后的 3~6 天[21]。本研究虽然未收集到发病 3~6 天的淋巴细胞计数值,但仍观察到脑梗死早期中重度组患者淋巴细胞绝对值的降低。较低水平的淋巴细胞与长期预后不良相关,其可能的机制包括淋巴细胞的减少代表着身体处于应激状态,另外淋巴细胞的相对减少反映了皮质醇水平和交感神经兴奋[22],这样可以增加促炎细胞因子的产生,加重脑组织缺血性损伤。淋巴细胞主要包括 B 细胞和 T 细胞,特别是 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞,通过产生促炎细胞因子,如干扰素- γ 和 IL-17,在炎症反应中发挥重要作用[23]。而 Treg 细胞通过释放抗炎细胞因子 IL-10 通过 IL-10/JAK/STAT、PI3K 和 MAPK 途径起到神经保护作用[24]。虽然目前还不清楚哪种亚型的淋巴细胞在脑梗死发生后的病理生理中起主导作用,但是淋巴细胞整体缺少对脑梗死的严重程度及预后是具有负面作用的。

血小板在血管受损后快速聚集,在止血和血栓形成过程中起着重要作用,另外血小板还参加免疫炎症反应。血小板可以通过改变 P-选择素或 CD40 的表面表达直接与循环白细胞相互作用,形成血小板-白细胞聚集物,激活对缺血组织的固有免疫[25]。

综上所述,考虑到免疫炎症反应的复杂性,临床当中选取多种炎症及免疫细胞测量后的比值,比如 NLR、PLR、SII,这些比值更能综合准确地反应固有免疫与适应性免疫之间的平衡。SII 是由 NLR 和 PLR 改进而来,在 NLR (或 PLR)的基础上加入了血小板(或中性粒细胞)计数,能够更加准确地评估脑卒中的出血转化的发生及预后不良。

本研究的不足:① 本研究是单中心研究且样本量较小,可能会有一定程度上的选择偏倚。② 本研究仅收集了患者入院时的 SII 值,缺少对 SII 随时间变化的动态监测。③ 本研究试图减少混杂因素对结局的影响,但多元 logistic 回归分析中仍有不能完全排除的混杂因素。④ 本研究的随访的时间过短,需要更进一步地探究 SII 与急性缺血性卒中患者长期预后的关系。

基金项目

烟台市科技发展计划项目(2020MGGY080)。

参考文献

- [1] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., Sun, Y.F., Sun, C., Guo, W., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts

- Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [2] Zhong, J.H., Huang, D.H. and Chen, Z.Y. (2017) Prognostic Role of Systemic Immune-Inflammation Index in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 75381-75388. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18856>
 - [3] Yang, R., Chang, Q., Meng, X., Gao, N. and Wang, W. (2018) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer*, **9**, 3295-3302. <https://doi.org/10.7150/jca.25691>
 - [4] Zhang, Y., Chen, B., Wang, L., Wang, R. and Yang, X. (2019) Systemic Immune-Inflammation Index Is a Promising Noninvasive Marker to Predict Survival of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e13788. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013788>
 - [5] Zhang, Y., Lin, S., Yang, X., Wang, R. and Luo, L. (2019) Prognostic Value of Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Gastrointestinal Cancers. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5555-5563. <https://doi.org/10.1002/jcp.27373>
 - [6] Yang, Y.L., Wu, C.H., Hsu, P.F., Chen, S.C., Huang, S.S., Chan, W.L., *et al.* (2020) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **50**, e13230. <https://doi.org/10.1111/eci.13230>
 - [7] Hou, D., Wang, C., Luo, Y., Ye, X., Han, X., Feng, Y., Zhong, P. and Wu, D. (2021) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) but Not Platelet-Albumin-Bilirubin (PALBI) Grade Is Associated with Severity of Acute Ischemic Stroke (AIS). *International Journal of Neuroscience*, **131**, 1203-1208. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1784166>
 - [8] 曾喜, 李岫, 刘红兵, 李友凤, 孙文先, 王台, 等. 全身免疫炎症指数预测卒中相关性肺炎[J]. 中风与神经疾病杂志 2020, 37(3): 222-226.
 - [9] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.
 - [10] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 252-265.
 - [11] Lyden, P.D. and Hantson, L. (1998) Assessment Scales for the Evaluation of Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **7**, 113-127. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(98\)80138-9](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(98)80138-9)
 - [12] Zhang, R., Wu, X., Hu, W., Zhao, L., Zhao, S., Zhang, J., Chu, Z. and Xu, Y. (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Brain and Behavior*, **9**, e01382. <https://doi.org/10.1002/brb3.1382>
 - [13] Hu, J., Wang, L., Fan, K., Ren, W., Wang, Q., Ruan, Y., Yuan, C., Huang, G. and He, J. (2021) The Association between Systemic Inflammatory Markers and Post-Stroke Depression: A Prospective Stroke Cohort. *Clinical Interventions in Aging*, **16**, 1231-1239. <https://doi.org/10.2147/CIA.S314131>
 - [14] McColl, B.W., Allan, S.M. and Rothwell, N.J. (2009) Systemic Infection, Inflammation and Acute Ischemic Stroke. *Neuroscience*, **158**, 1049-1061. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.08.019>
 - [15] Clark, R.K., Lee, E.V., White, R.F., Jonak, Z.L., Feuerstein, G.Z. and Barone, F.C. (1994) Reperfusion Following Focal Stroke Hastens Inflammation and Resolution of Ischemic Injured Tissue. *Brain Research Bulletin*, **35**, 387-392. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90119-8)
 - [16] Martynov, M.Y. and Gusev, E.I. (2015) Current Knowledge on the Neuroprotective and Neuroregenerative Properties of Citicoline in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Experimental Pharmacology*, **7**, 17-28. <https://doi.org/10.2147/JEP.S63544>
 - [17] Iadecola, C. and Anrather, J. (2011) The Immunology of Stroke: From Mechanisms to Translation. *Nature Medicine*, **17**, 796-808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
 - [18] Zhao, B.Q., Wang, S., Kim, H.Y., Storrie, H., Rosen, B.R., Mooney, D.J., Wang, X. and Lo, E.H. (2006) Role of Matrix Metalloproteinases in Delayed Cortical Responses after Stroke. *Nature Medicine*, **12**, 441-445. <https://doi.org/10.1038/nm1387>
 - [19] Gautier, S., Ouk, T., Petrault, O., Caron, J. and Bordet, R. (2009) Neutrophils Contribute to Intracerebral Haemorrhages after Treatment with Recombinant Tissue Plasminogen Activator Following Cerebral Ischaemia. *British Journal of Pharmacology*, **156**, 673-679. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00068.x>
 - [20] Zhang, L., Zhang, Z.G., Zhang, R.L., Lu, M., Krams, M. and Chopp, M. (2003) Effects of a Selective CD11b/CD18 Antagonist and Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator Treatment Alone and in Combination in a Rat Embolic Model of Stroke. *Stroke*, **34**, 1790-1795. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000077016.55891.2E>
 - [21] Li, G.Z., Zhong, D., Yang, L.M., Sun, B., Zhong, Z.H., Yin, Y.H., Cheng, J., Yan, B.B. and Li, H.L. (2005) Expression of Interleukin-17 in Ischemic Brain Tissue. *Scandinavian Journal of Immunology*, **62**, 481-486.

- <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01683.x>
- [22] Acanfora, D., Gheorghiade, M., Trojano, L., Furgi, G., Pasini, E., Picone, C., Papa, A., Iannuzzi, G.L., Bonow, R.O. and Rengo, F. (2001) Relative Lymphocyte Count: A Prognostic Indicator of Mortality in Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *American Heart Journal*, **142**, 167-173. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.115792>
 - [23] Yilmaz, G., Arumugam, T.V., Stokes, K.Y. and Granger, D.N. (2006) Role of T Lymphocytes and Interferon-Gamma in Ischemic Stroke. *Circulation*, **113**, 2105-2112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593046>
 - [24] Ooboshi, H., Ibayashi, S., Shichita, T., Kumai, Y., Takada, J., Ago, T., *et al.* (2005) Postischemic Gene Transfer of Interleukin-10 Protects against Both Focal and Global Brain Ischemia. *Circulation*, **111**, 913-919. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155622.68580.DC>
 - [25] Maugeri, N., Rovere-Querini, P., Evangelista, V., Covino, C., Capobianco, A., Bertilaccio, M.T., *et al.* (2009) Neutrophils Phagocytose Activated Platelets *in Vivo*: A Phosphatidylserine, P-Selectin, and $\beta 2$ Integrin-Dependent Cell Clearance Program. *Blood*, **113**, 5254-5265. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180794>