

血小板和淋巴细胞比率对急性冠状动脉综合征患者住院和长期病死率的预测

陈小萍¹, 陈泗林²

[1. 广西柳州钢铁集团公司医院, 广西柳州 545002; 2. 广东省心血管病研究所心内科 广东省人民医院 (广东省医学科学院), 广州 510080]

摘要:目的 比较急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者和正常人血清中的血小板/淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR), 探讨 PLR 与 ACS 患者临床病理特征之间的关系及其预测 ACS 患者住院及长期病死率的价值。方法 选择 2010 年 2 月至 2013 年 12 月于广西柳州钢铁集团公司医院就诊的 ACS 患者 500 例(ACS 组), 冠状动脉造影正常者 300 例(对照组)。根据血常规结果计算 PLR 并比较其在 ACS 组和对照组中的差别; 按 PLR 大小将 ACS 患者分为 PLR 低值亚组(PLR<174.9)和 PLR 高值亚组(PLR≥174.9), 并对低值亚组和高值亚组患者的临床病理特征、住院及长期病死率进行比较。结果 ACS 患者 PLR 比对照组高, 差异有统计学意义(175±106.1 vs. 100.0±84.9, P<0.05)。与 PLR 低值亚组相比, PLR 高值亚组的年龄更高、Killip 心功能分级更高、贫血发生率更高, 血小板和中性粒细胞的计数更高。另外, 在 PLR 高值亚组中, 肌酸激酶同工酶峰值、心肌肌钙蛋白 T 峰值和低密度脂蛋白浓度也是明显上调的; 住院期间严重事件如室性心动过速、心力衰竭和胃肠出血等也更容易出现。ACS 患者平均随访 1 年, 期间共 34 例患者死亡, 其中 PLR 低值亚组死亡 12 例, 病死率为 4.0%, PLR 高值亚组死亡 22 例, 病死率为 10.8%, Kaplan-Meier 生存函数曲线表明, 与低值亚组比较, 高值亚组患者 1 年生存率显著降低。COX 回归分析表明, 在校正了可能与病死率相关的危险因素后, PLR 仍是随访期间的死亡独立预测因子, 与 PLR 低值亚组比较, PLR 高值亚组患者随访期间死亡危险比为 2.24(95% CI: 1.53~4.74, P<0.001)。结论 PLR 在 ACS 患者中明显上调, 是 ACS 患者随访期间死亡密切相关的独立危险因素。

关键词: 冠状动脉疾病; 血小板和淋巴细胞比率; 临床病理特征; 病死率

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2015)03-0290-05

Predictive value of platelet to lymphocyte ratio for in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome

CHEN Xiao-ping¹, CHEN Si-lin²

(1. Hospital of Iron and Steel Company, Liuzhou, Guangxi 5450022, China; 2. Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objectives To compare the platelet to lymphocyte ratio (PLR) between patients with acute coronary syndrome (ACS) and normal people, explore the relationship between PLR and the clinical pathological features of ACS, and investigate the utility of PLR in predicting in-hospital and long-term mortality in patients with ACS. **Methods** Five hundred patients with ACS (ACS group) and 300 cases with normal coronary angiography (control group) results were chosen in Hospital of Iron and Steel Company in Liuzhou from February 2010 to December 2013. According to the results of blood routine examination, PLRs in ACS group and control group were calculated and compared. Patients in ACS group were divided into PLR low-value subgroup (PLR<174.9) and PLR high-value subgroup (PLR≥174.9). Clinical pathological characteristics, in-hospital and long-term mortality between the two subgroups were compared. **Results** PLR of ACS group was significantly higher than that of control group (175±106.1 vs. 100.0±84.9, P<0.05). PLR high-value subgroup had a higher incidence of anemia, higher ages, higher Killip classification and higher platelet and neutrophil counts compared with PLR low-value subgroup. In addition, peak level of creatine kinase-MB isoenzyme,

peak concentration of cardiac troponin T and low-density lipoprotein levels increased, serious events such as ventricular tachycardia, heart failure and gastrointestinal hemorrhage during hospitalization were also more likely to appear in PLR high-value subgroup. Of these ACS patients with an average follow-up of 1 year, 34 cases died; 12 cases in PLR low-value subgroup with a mortality of 4.0%, 22 cases in PLR high-value subgroup with a mortality of 10.8%. Kaplan-Meier survival curve showed that 1-year survival rate of patients in high-value subgroup significantly reduced compared with that in low-value subgroup. COX regression analysis showed that PLR was a possible independent risk factor associated with in-hospital mortality and an independent predictor for all-cause mortality during follow-up. The mortality risk ratio of PLR high-value subgroup was 2.24 compared with that of low-value subgroup (95% CI: 1.53-4.74, $P < 0.001$).

Conclusions PLR significantly increases in patients with ACS, and it is an independent predictor of 1-year follow-up mortality in patients with ACS.

Key words: coronary artery disease; platelet to lymphocyte ratio; clinical pathological features; mortality

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是目前全球死亡的主要原因之一^[1]。对于 ACS 患者来说,冠状动脉病变的变化进展非常快,寻找其早期和预后的相关标志物具有重要的意义。炎症在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发生和发展过程中起着重要的作用,许多研究以作为炎症标志物的白细胞及其亚型来预测心血管疾病的预后^[2]。最近有研究认为,中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)是冠心病患者死亡和发生心肌梗死风险独立预测因子,且优于白细胞和中性粒细胞计数的预测能力^[3]。但 Turkmen 等^[5]通过研究发现,血小板/淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)在预测炎症的严重程度时比中性粒细胞/淋巴细胞比率更好。在心血管疾病发展过程中,血小板因会释放许多介质如血栓烷等而可能会导致炎症增加,因此,血小板被认为是动脉粥样硬化和 ACS 发展的标志物^[6]。同时,低淋巴细胞水平表示消极的免疫反应,也与心血管疾病的不良临床结果密切相关^[7]。因此,PLR 被作为心脏的炎症的一个潜在的标志。最近有研究表明,PLR 值与非 ST 段抬高型心肌梗死的不良心血管事件有关^[8]。本研究旨在探索 PLR 与 ACS 的关系,为 ACS 的危险分层提供依据,从而更好地指导临床医师对 ACS 患者的临床治疗决策。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 2 月至 2013 年 12 月于广西柳州钢铁集团公司医院就诊的 ACS 患者 500 例(ACS 组),匹配冠状动脉造影正常者 300 例(对照组)。ACS 纳入标准:患者诊断符合美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)颁布的指南,且胸痛发作 12 h 内行血运重建。对照组纳入标准:

无心血管病史,心电图、胸片、肝及肾功能、生化常规检查正常等。ACS 组和对照组排除标准:年龄 > 80 岁、急性感染、慢性炎症、肿瘤、淋巴细胞增生异常等。ACS 组男 280 例,女 220 例,年龄(62.33±9.80)岁;对照组男 164 例,女 136 例,年龄(63.45±7.12)岁。两组年龄、性别分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 采集信息内容

一般情况:性别、年龄。病史:原发性高血压(高血压)、血脂异常、糖尿病、吸烟、饮酒、冠心病家族史。入院时指标:入院诊断、是否行急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗、PCI 结果;血压、心率、血常规、肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肾功能、肝功能、电解质、血糖、血脂、尿酸等。

1.3 样本收集和处理

抽取外周静脉血置于不含抗凝剂的试管,送检验科进行血常规检查。

1.4 研究终点与结果判定

主要终点:住院及随访期间全因死亡及发生时间。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间的差异采用两独立样本 t 检验;计数资料用百分构成比表示,分类变量采用卡方检验进行比较。应用 COX 回归分析各组危险因素与病死率的关系,采用 Kaplan-Meier 法对各组患者进行生存分析,绘制生存函数曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性冠脉综合征组和对照组 PLR 比较

分别计算 ACS 组和对照组的 PLR, ACS 患者

PLR比对照组高, 差异有统计学意义 (175 ± 106.1 vs. 100.0 ± 84.9 , $P < 0.05$)。

2.2 PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组基线资料比较

进一步把 ACS 组分成 PLR 低值亚组 (PLR < 174.9) 296 例和 PLR 高值亚组 (PLR \geq 174.9) 204 例。PLR 高值亚组年龄大于 PLR 低值亚组, 差异有统计学意义 [(66.3 \pm 12.3) 岁 vs. (58.8 \pm 10.3) 岁, $P < 0.001$]。两亚组其他基线资料比较, 详见表 1。

表 1 PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组基线资料比较 [n(%)]

项 目	低值亚组	高值亚组	P 值
n	296	204	
男性	187(63.2)	193(94.6)	0.13
高血压	103(34.8)	96(47.1)	0.07
糖尿病	53(18.0)	29(24.0)	0.14
冠心病家族史	44(14.9)	53(26.0)	0.23
吸烟史	222(75.0)	129(63.2)	0.01
心肌梗死史	44(14.9)	29(14.2)	0.42
PCI史	6(2.0)	29(14.2)	0.35
贫血	27(9.1)	47(23.0)	<0.001
Killip 心功能分级 >1	2(0.7)	29(14.2)	<0.001

2.3 PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组实验室检查结果比较

PLR 高值亚组中血小板和中性粒细胞的计数明显高于 PLR 低值亚组, 而淋巴细胞计数明显低于 PLR 低值亚组; 另外, 在 PLR 高值亚组中, 肌酸激酶同工酶峰值、cTnT 峰值和低密度脂蛋白浓度是也是明显上调的, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两亚组其他实验室检查结果比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组实验室检查结果比较 [$\bar{x} \pm s$]

项 目	低值亚组	高值亚组	P 值
n	296	204	
血小板计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	212 \pm 65.1	280 \pm 87.8	<0.001
淋巴细胞计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	2.6 \pm 0.85	1.23 \pm 0.42	<0.001
中性粒细胞计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	9.4 \pm 2.9	11.7 \pm 5.2	<0.001
白细胞计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	12.7 \pm 2.6	12.4 \pm 2.8	0.67
肌酸激酶同工酶峰值/ $\mu g \cdot L^{-1}$	64.1 \pm 51.4	161.7 \pm 82.6	<0.001
cTnT 峰值/ $\mu g \cdot L^{-1}$	2.1 \pm 3.2	5.4 \pm 3.5	<0.001
总胆固醇/ $mmol \cdot L^{-1}$	4.8 \pm 2.1	5.2 \pm 1.7	0.25
低密度脂蛋白/ $mmol \cdot L^{-1}$	2.7 \pm 1.0	3.2 \pm 0.9	0.03
高密度脂蛋白/ $mmol \cdot L^{-1}$	0.9 \pm 0.5	0.9 \pm 0.3	0.42
三酰甘油/ $mmol \cdot L^{-1}$	1.5 \pm 1.2	2.0 \pm 1.8	0.07

2.3 PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组住院及随访期间病死率比较

ACS 患者住院期间共 13 例患者死亡, PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组住院期间病死率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 住院期间严重事件如室性心动过速、心力衰竭和胃肠出血等更容易在 PLR 高值亚组中出现, 与 PLR 低值亚组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。随访 ACS 患者 1 年发现, 在 PLR 高值亚组中 1 年内因心血管病死亡和再梗死的患者比例明显高于 PLR 低值亚组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 3 PLR 低值、高值亚组住院期间病死率比较 [n(%)]

项 目	低值亚组	高值亚组	P 值
n	296	204	
住院病死率	7(2.3)	6(2.9)	0.512
再梗死	6(2.0)	6(2.9)	0.591
脑卒中	1(0.3)	0(0)	0.351
室性心动过速	18(6.1)	31(15.2)	0.001
心力衰竭	5(1.7)	13(6.4)	0.001
完全性传导阻滞	5(1.7)	8(3.9)	0.091
胃肠出血	2(0.7)	6(2.9)	0.022
住院天数	7.5 \pm 7.0	8.2 \pm 6.0	0.162

表 4 PLR 低值、高值亚组随访期间病死率比较 [n(%)]

项 目	低值亚组	高值亚组	P 值
n	296	204	
心血管死亡(1 年)	12(4.0)	22(10.8)	0.021
致命性再梗死(1 年)	3(1.0)	8(3.9)	0.043
脑卒中(1 年)	1(0.3)	0(0)	0.492
心力衰竭(1 年)	1(0.3)	4(1.9)	0.06

2.4 Kaplan-Meier 生存函数曲线

平均随访 1 年, 期间共 34 例患者死亡, 其中 PLR 低值亚组死亡 12 例, 病死率为 4.0%, PLR 高值亚组死亡 22 例, 病死率为 10.8%。Kaplan-Meier 生存函数曲线表明, 与低值亚组比较, 高值亚组患者 1 年生存率显著降低, 秩和卡方值为 12.685 ($P < 0.001$), 见图 1。

2.5 PLR 值对 ACS 患者随访期间病死率的预测价值

COX 回归分析表明, 在校正了可能与病死率相关的危险因素后, PLR 仍是随访期间的死亡独立预测因子。与 PLR 低值亚组比较, PLR 高值亚组患者随访期间死亡危险比为 2.24 (95% CI: 1.53~4.74, $P < 0.001$), 详见表 5。

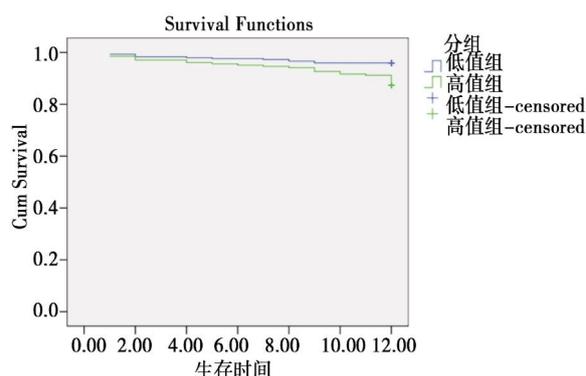


图 1 PLR 低值亚组和 PLR 高值亚组随访 1 年 Kaplan-Meier 的生存函数曲线

表 5 COX 回归分析 PLR 值对 ACS 患者随访期间病死率的预测价值

观察指标	未校正 HR (95% CI)	P 值	校正后的 HR (95% CI)	P 值
低值亚组	1		1	
高值亚组	2.81(1.75~5.12)	<0.001	2.24(1.53~4.74)	<0.001

3 讨论

在本研究中，我们观察到 PLR 值的升高与 ACS 患者首次 PCI 治疗后 1 年内发生不良心血管事件如死亡和再次心肌梗死等密切相关。先前也有研究已经证明 PLR 值升高是非 ST 段抬高型心肌梗死的重要标志物。因此，本研究进一步补充了 PLR 值在心血管疾病发生和发展过程中的重要作用。

全血计数是一个简单而便宜的常规检查项目，给我们提供了血液组成的全部信息，包括红细胞、白细胞和血小板的计数和宽度，例如红细胞分布宽度 (RDW)、血小板分布宽度，还有一些参数如 PLR 和中性粒细胞/淋巴细胞比率等。其中，曾有报道称中性粒细胞/淋巴细胞比率是预测不同人群内皮功能障碍和炎症的一个重要指标，红细胞分布宽度和中性粒细胞/淋巴细胞比率与心肌梗死和不稳定型心绞痛预后的不良心血管事件有关^[9,10]。另外，据报道，在心血管疾病发展过程中，血小板会释放许多介质如血栓烷等而可能会导致炎症增加，同时，血小板计数升高可能反映了血小板激活的增加，这对巨核细胞的增殖具有关键作用。因此，血小板激活增高对动脉粥样硬化的发生和发展有重要作用，被认为是动脉粥样硬化和 ACS 发展的标志物。淋巴细胞在动脉粥样硬化过

程各阶段炎症反应中也发挥着重要的调节作用。在急性期，淋巴细胞减少是应激反应过程中的常见表现，常继发于皮质类固醇激素水平升高，可作为急性心肌梗死的早期标志^[11]。Blum 等^[12]研究表明，急性心肌梗死患者淋巴细胞减少和低 CD4 计数、CD4 /CD8 比值倒置与低左心室射血分数及大面积心肌梗死显著相关。Mor 等^[13]发现，在 ACS 的急性阶段 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的数量和免疫抑制功能下降。因此，以升高的 PLR 作为独立的预测因子，整合了血小板和淋巴细胞预测风险为单一危险因子，PLR 比其他任何单一的指标具有更好的预测价值，可作为 ACS 一个潜在的标志^[14,15]。

本研究分别计算 ACS 患者和正常人的 PLR，发现 ACS 患者 PLR 明显高于正常人组 PLR，说明 PLR 与 ACS 可能有密切关系，因此，进一步把 PLR 分成低值亚组 (PLR < 174.9) 和高值亚组 (PLR ≥ 174.9)，并比较其与 ACS 相关病理特征的关系。研究资料显示，和 PLR 低值亚组相比，PLR 高值亚组的年龄更高、Killip 心功能分级更高、贫血发生率更高，血小板和中性粒细胞的计数更高。另外，在 PLR 高值亚组中，肌酸激酶同工酶峰值、cTnT 峰值和低密度脂蛋白浓度也是明显上调的，住院期间严重事件如室性心动过速、心力衰竭和胃肠出血等更容易在 PLR 高值亚组中出现。ACS 患者平均随访 1 年，期间共 34 例患者死亡，其中 PLR 低值亚组死亡 12 例，病死率为 4.0%，PLR 高值亚组死亡 22 例，病死率为 10.8%。Kaplan-Meier 生存函数曲线表明，与低值亚组比较，高值亚组患者 1 年生存率显著降低，秩和卡方值为 12.685 (P < 0.001)。COX 回归分析表明，在校正了可能与病死率相关的危险因素后，PLR 仍是随访期间全因死亡独立预测因子。先前也有研究已经证明 PLR 值升高是心肌梗死的重要标志物^[16,17]。因此，本研究进一步补充了 PLR 值在心血管疾病发生和发展过程中的重要作用。

总的来说，我们的研究证实了 PLR 为 ACS 长期死亡风险独立预测因子。PLR 作为简单的生物标志，为 ACS 患者提供了一定的危险分层依据，可更好地指导临床医师对 ACS 患者的临床治疗决策。但本研究为回顾性、单中心观察性研究，且样本相对较小，因而分析受到各种固有的、不可预知的混淆因素干扰。另外，我们没有全面评估炎症标志物，如 C 反应蛋白、髓过氧化物酶、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 和其他促炎细胞因子等，有

待以后研究进一步改良。

参考文献:

- [1] LOPEZ A D, MATHERS C D, EZZATI M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data[J]. *Lancet*, 2006, 367(9524): 1747-1757.
- [2] NDREPEPA G, BRAUN S, IJIMA R, et al. Total leucocyte count, but not C-reactive protein, predicts 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(8): 651-658.
- [3] PAPA A, EMDIN M, PASSINO C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 395(1): 27-31.
- [4] TURKMEN K, ERDUR F M, OZCICEK F, et al. Platelet to lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients[J]. *Hemodial Int*, 2013, 24(1): 1-6.
- [5] BALTA S, DEMIRKOL S, KUCUK U, et al. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice[J]. *Hemodial Int*, 2013, 17(4): 668-669.
- [6] NIKOLSKY E, GRINES C L, COX D A, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(8): 1055-1061.
- [7] NUNEZ J, MINANA G, BODI V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(): 3226-3233.
- [8] UGUR M, GUL M, BOZBAY M, et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention[J]. *Blood Coagul Fibrin*, 2014, 6(12): 12-32.
- [9] GUL M, UYAREL H, ERGELEN M, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(5): 330-336.
- [10] GUL M, UYAREL H, ERGELEN M, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in clinical outcomes of non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(4): 378-384.
- [11] OMMEN S R, GIBBONS R J, HODGE D O, et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(6): 812-814.
- [12] BLUM A, SCLAROVSKY S, REHAVIA E, et al. Levels of T-lymphocyte subpopulations interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 1994, 127(5): 1226-1230.
- [13] MOR A, LUBOSHITS G, PLANER D, et al. Altered status of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2530-2537.
- [14] ARRUDA-OLSON A M, REEDER G S, BELL M R, et al. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2(6): 656-662.
- [15] RASHIDI F, RASHIDI A, GOLMOHAMADI A, et al. Does absolute neutrophilia predict early congestive heart failure after acute myocardial infarction? A cross-sectional study[J]. *South Med J*, 2008, 101(1): 19-23.
- [16] KURTUL A, YARLIOGLUES M, MURAT S N, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(3): 342-347.
- [17] AZAB B, SHAH N, AKERMAN M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34: e326-e334.

(收稿日期:2014-09-30)