

血小板/淋巴细胞比值联合 Grace 评分对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征院内心血管事件的预测价值

胡昌灿, 于海初, 孙桂霞, 郭俊杰

(青岛大学附属医院崂山院区心内科, 山东省青岛市 266000)

[关键词] 血小板/淋巴细胞比值; 全球急性冠状动脉事件注册积分; 急性冠状动脉综合征; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 评估血小板/淋巴细胞比值(PLR)与非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)风险分层及院内预后的相关性, 及 PLR 联合 Grace 评分能否提高 Grace 评分对院内主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**方法** 选取在青岛大学附属医院心内科住院被诊断为 NSTE-ACS 的患者 372 例。根据入院时 PLR 水平, 分为低 PLR 组($PLR < 97.56$)、中 PLR 组($97.56 \leq PLR \leq 133.32$)、高 PLR 组($PLR > 133.32$)各 124 例。比较三组之间基线临床资料、Grace 评分及院内 MACE 的差异。依据有无 MACE 分为有 MACE 组 36 例, 无 MACE 组 336 例, 比较两组间基线临床资料、PLR、Grace 评分的差异, 评估 PLR 及 Grace 评分与院内 MACE 的相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线及 DELONG 方法评估 PLR 联合 Grace 评分与单用 Grace 评分对院内 MACE 预测价值的大小。**结果** (1)高、中、低 PLR 三组在 Grace 评分、院内 MACE 及急性心衰发生方面, 差异均有统计学意义($P < 0.001$), 且高 PLR 组 $>$ 中 PLR 组 $>$ 低 PLR 组。(2)与无 MACE 组比较, 有 MACE 组在年龄、尿酸、血小板计数、PLR、Gensini 评分、Grace 评分水平明显升高, 舒张压、肌酐清除率及左心室射血分数指标水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。(3)多因素 Logistic 回归分析显示 PLR 为 NSTE-ACS 患者发生院内 MACE 的独立预测因子($P < 0.01$)。(4)ROC 曲线分析 PLR 联合 Grace 评分预测院内 MACE 发生的 AUC 为 0.828, 单用 Grace 评分预测院内 MACE 的 AUC 为 0.793; 应用 MEDCALC 的 DELONG 方法对两者 AUC 比较发现差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在 NSTE-ACS 患者中, PLR 为发生院内 MACE 的独立预测因子, PLR 联合 Grace 评分可显著提高 Grace 评分对院内 MACE 的预测价值。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio combined with Grace score for the in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-acute coronary syndrome

HU Changcan, YU Haichu, SUN Guixia, GUO Junjie

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

[KEY WORDS] platelet-to-lymphocyte ratio; global acute coronary event registration score; acute coronary syndrome; major adverse cardiovascular events

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the correlation of platelet/lymphocyte ratio (PLR) and risk stratification and in-hospital prognosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS), and to examine whether PLR combined with Grace risk score can improve the predictive value of Grace risk score for in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** 372 patients diagnosed as NSTE-ACS in the Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University were selected. According to the PLR level at admission, the patients were divided into low PLR group ($PLR < 97.56$), medium PLR group ($97.56 \leq PLR \leq 133.32$), high PLR group ($PLR > 133.32$), 124 cases in each group. Baseline clinical data, Grace score, and MACE between the three groups were compared. According to the presence or absence of MACE, there were 36 patients with MACE and 336 patients without MACE. The differences in baseline clinical data, PLR and Grace score between the two groups were compared. The

[收稿日期] 2018-12-16

[修回日期] 2019-04-10

[作者简介] 胡昌灿, 硕士研究生, 研究方向为冠心病相关研究, E-mail 为 1452948031@qq.com。通信作者于海初, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠状动脉疾病的基础与临床研究, E-mail 为 haichuyu@163.com.cn。

correlation between PLR, Grace score and in-hospital MACE was evaluated. ROC curve and DELONG method were used to evaluate the predictive value of PLR combined with Grace score and Grace score alone for in-hospital MACE. **Re-**

results (1) Grace score, the occurrence of in-hospital MACE and acute heart failure were significantly higher in the high PLR group than the low PLR and middle PLR groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). (2) The age, uric acid, platelet count, PLR, Gensini score, and Grace score were significantly higher in the MACE group than those in the no-MACE group, and the diastolic blood pressure, creatinine clearance rate and left ventricle ejection fraction were significantly lower ($P < 0.01$). (3) PLR was an independent predictor of in-hospital MACE in patients with NSTEMI-ACS by multivariate logistic regression analysis. (4) The area under the curve of PLR combined with Grace score to predict the incidence of in-hospital MACE was 0.828, and the area was estimated to be 0.793 by using Grace score alone. The difference between the two areas was statistically significant using the ELONG method of MEDCALC ($P < 0.05$).

Conclusions In NSTEMI-ACS patients, PLR is an independent predictor of in-hospital MACE. PLR combined with Grace score can significantly improve the predictive value of Grace score for in-hospital MACE.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于冠状动脉严重狭窄和(或)易损斑块破裂或糜烂所致的急性血栓形成,伴或不伴血管收缩、微血管栓塞,引起冠状动脉血流减低和心肌缺血而引起一系列临床症状的急性临床综合征^[1]。非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)作为冠心病的严重类型,其发病率及致死率在我国仍呈上升趋势,因此对于 NSTEMI-ACS 早期进行危险分层、尽早干预,改善其预后至关重要^[2]。Grace 评分作为 ACS 后发生主要不良心血管事件的重要预测因子^[3],尤其是在 NSTEMI-ACS 患者中是评估预后风险的主要工具^[1]。但 Grace 评分系统仅纳入年龄、心率、动脉收缩压、血肌酐、Killip 分级、是否有已知心脏事件、心肌酶学改变、ST 段改变 8 项指标。研究证实炎症广泛参与冠状动脉粥样硬化性心脏病事件链,在 ACS 的粥样斑块破裂与血栓形成中起到重要作用。因此,炎症标志物与 ACS 的发病、治疗和预后的关系成为当前研究的热点。血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)作为一种新的血液炎症生物标志物,在心血管疾病风险评估中的价值受到广泛关注,已有研究显示 PLR 与 NSTEMI-ACS 冠状动脉严重程度、危险分层及预后显著相关^[4-6]。而 PLR 与 Grace 评分对 NSTEMI-ACS 院内事件风险评估价值比较的相关研究较少,同时能否将 PLR 纳入 Grace 评分系统,进而提高 Grace 评分系统对 NSTEMI-ACS 院内主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的预测价值,目前鲜有研究。本研究旨在评估 PLR 与 NSTEMI-ACS 风险分层及院内预后的相关性,同时研究将 PLR 纳入 Grace 评分,观察其能否提高对院内心血管事件的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月在青岛大学附属医院心内科住院被诊断为 NSTEMI-ACS 患者 372 例,其中男性 225 例,女性 147 例。NSTEMI-ACS 患者诊断符合 2016 年中华医学会《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》。本研究经我院伦理委员会审核并批准。

1.2 临床资料

收集受试者入院时临床基线资料及基本体格检查,包括年龄、性别、收缩压、舒张压、高血压、糖尿病史及吸烟史,入院 24 h 内心肌酶检查结果,实验室检查指标包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、肌酐、空腹血糖、尿酸等,血常规指标包括血小板计数、淋巴细胞计数、平均血小板体积等,以及术前心脏彩超检查结果的收集,主要包括左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。受试者入院 24 h 内完成 Grace 风险评分,术后 24 h 内完成 Gensini 评分。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 年龄 18~80 岁;符合中华医学会心血管病学分会 2016 版《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》对 NSTEMI-ACS 的临床诊断,包括临床胸痛症状、心电图表现、心肌酶、冠状动脉造影。

1.3.2 排除标准 ①临床资料不全;②合并急、慢性感染性疾病;③肝肾功能严重受损;④合并血

液系统疾病、恶性肿瘤或自身免疫性疾病;⑤既往有冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)病史;⑥正在服用或既往长期服用影响血常规的药物;⑦近期接受重大外科手术或创伤;⑧碘或碘造影剂过敏。

1.4 冠状动脉造影检查

所有受试者采用 Judkin 法行选择性冠状动脉造影(coronary angiography, CAG),多体位投照,结果由 2 位经验丰富的专科医师在不知受试者分组情况下判读评定。对左前降支、左回旋支、右冠状动脉中至少一支血管狭窄 $\geq 75\%$ 或左主干狭窄 $\geq 50\%$ 的所有患者行急诊或择期 PCI 治疗(共 359 例);未达到上述标准仅行 CAG 术,术后药物治疗(3 例);冠脉造影显示严重三支病变或左主干狭窄较重、尤其合并心功能低下的患者,经术者判断行 CABG 较 PCI 可显著提高生存率的,转心外科行 CABG 术治疗(10 例)。

1.5 Gensini 评分

根据造影结果,采用 Gensini 评分标准^[7]对所有冠状动脉及其分支的病变严重程度进行定量评估:(1)根据狭窄程度进行判定:1%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 4 分,76%~90%为 8 分,91%~99%为 16 分,100%为 32 分。(2)病变部位的系数:左冠状动脉主干 $\times 5$;前降支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$;心尖支及第一对角支均 $\times 1$,第二对角支 $\times 0.5$;回旋支近段 $\times 2.5$,钝缘支、回旋支远段及后降支均 $\times 1$,后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉近、中、远段均 $\times 1$,后降支 $\times 1$ 。(3)病变的积分=每一条冠状动脉的评分 \times 该病变部位的系数。如患者有多处血管病变,则以各病变的评分总和为该患者冠状动脉病变严重程度的总积分。

1.6 Grace 评分

根据年龄、心率、动脉收缩压、血肌酐、Killip 分级、是否有已知心脏事件、心肌酶学改变、ST 段改变 8 项指标进行评分,将各积分相加^[8]。

1.7 院内主要不良心血管事件

包括全因死亡、急性心力衰竭、非致死性心肌梗死、新发恶性心律失常等。

1.8 统计学方法

所有的统计学分析均采用 SPSS24.0 及 MED-CALC 统计学软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数或率表示。各组间符合正态分布且方差齐的计量资料采用独立样本的 t 检验,方

差不齐的采用 t' 检验,计数资料采用 χ^2 检验,多组计量资料的比较采用单因素方差分析。应用单因素及多因素 Logistic 回归分析评估 PLR 与院内 MACE 的相关性。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 PLR 对 NSTEMI-ACS 患者院内 MACE 的敏感性和特异性;使用 DELONG 方法对 PLR 及 Grace 评分的 ROC 曲线进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 以 PLR 值三分位数分组的患者临床资料及院内 MACE 发生情况的比较

为了便于统计学解释,同时考虑到临床相关性^[4],372 例符合条件的 NSTEMI-ACS 患者依据 PLR 值的平均三分位数分为三组(低 PLR 组:PLR < 97.56 ;中 PLR 组: $97.56 \leq \text{PLR} \leq 133.32$;高 PLR 组:PLR > 133.32)。三组年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史、心率、体质指数(body mass index, BMI)、总胆红素、ALT、TG、TC、HDL-C、LDL-C、空腹血糖、肌酐、尿酸、Gensini 评分无显著统计学差异($P > 0.05$)。高 PLR 组的 Grace 评分明显高于低 PLR 组及中 PLR 组,差异有统计学差异($P < 0.05$)。高 PLR 组在院内 MACE 发生率、心衰发生率显著高于低 PLR 组及中 PLR 组($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 发生院内 MACE 组与无 MACE 组临床资料比较

372 例 NSTEMI-ACS 患者依据院内是否发生 MACE 分为有 MACE 组(36 例)和无 MACE 组(336 例)。与无 MACE 组比较,有 MACE 组年龄、尿酸、血小板计数、PLR、Gensini 评分、Grace 评分水平明显升高,舒张压、肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)及 LVEF 指标水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$;表 2)。

2.3 发生 MACE 事件的单因素及多因素 Logistic 分析

以 NSTEMI-ACS 患者是否发生 MACE 为因变量(取发生 MACE 为 1,未发生 MACE 为 0),年龄、高血压、糖尿病、Tn I、空腹血糖、尿酸、Ccr、LVEF、PLR、Grace 评分为自变量,先行单因素分析对自变量筛选,结果显示,年龄、Tn I、尿酸、Ccr、LVEF、PLR、Grace 评分与是否发生 MACE 呈独立相关($P < 0.05$,表 3)。

纳入年龄、Tn I、尿酸、Ccr、LVEF、PLR、Grace 评分,行多因素分析各指标与 NSTEMI-ACS 患者院内

MACE 发生的关系,结果表明尿酸水平($P<0.05$)、PLR($P<0.05$)及 Grace 评分系统($P<0.001$)均有统计学意义(表 4)。

表 1. 临床基础资料及院内 MACE 事件发生率的比较

Table 1. Clinical characteristics of patients grouped by tertiles of PLR at baseline

一般临床资料	低 PLR 组($n=124$)	中 PLR 组($n=124$)	高 PLR 组($n=124$)	F/χ^2	P
年龄(岁)	61.81±9.65	61.27±10.35	63.52±10.15	1.692	0.186
男性[例(%)]	81(65.3)	72(58.1)	72(58.1)	1.822	0.402
NSTEMI[例(%)]	41(33.1)	49(39.5)	65(52.4)	9.91	0.007
高血压[例(%)]	73(58.9)	78(62.9)	80(64.5)	0.891	0.641
糖尿病[例(%)]	32(25.8)	33(26.6)	34(27.4)	0.083	0.96
吸烟[例(%)]	63(50.8)	49(39.5)	47(37.9)	5.009	0.082
收缩压(mmHg)	136.07±21.99	139.34±19.48	130.94±19.73	5.321	0.005
舒张压(mmHg)	76.15±11.17	79.54±11.79	75.10±11.33	5.112	0.006
心率(次/分)	67.48±11.95	69.01±12.37	68.92±13.94	0.562	0.571
BMI(kg/m^2)	25.75±3.65	26.03±4.20	25.10±3.54	1.945	0.144
TnI($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.56±5.78	2.83±9.50	4.76±10.42	4.171	0.016
总胆红素(mmol/L)	15.10±5.99	16.26±8.45	15.06±5.31	1.265	0.283
ALT(mmol/L)	21.72±18.60	25.16±22.64	25.75±17.73	1.496	0.225
AST(mmol/L)	22.61±22.41	29.54±45.02	35.59±42.97	3.566	0.029
TG(mmol/L)	1.87±1.58	1.67±1.24	1.80±1.70	0.559	0.572
TC(mmol/L)	4.34±1.03	4.61±1.15	4.58±1.09	2.281	0.104
HDLC(mmol/L)	1.14±0.42	1.23±0.48	1.18±0.25	1.633	0.197
LDLC(mmol/L)	2.46±0.71	2.62±0.85	2.65±0.81	2.081	0.126
空腹血糖(mmol/L)	5.50±1.84	5.53±1.79	5.49±1.55	0.017	0.983
肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	89.55±14.89	88.80±13.31	92.73±28.16	1.36	0.258
尿酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	316.09±70.50	300.88±75.93	304.83±89.50	1.235	0.292
肌酐清除率(mL/min)	75.24±22.95	75.39±21.87	68.24±21.34	4.253	0.015
LVEF(%)	60.74±6.16	62.40±3.34	60.42±5.33	5.39	0.005
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	187.17±45.97	216.55±49.95	251.56±61.24	46.245	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/\text{L}$)	2.53±0.69	1.94±0.46	1.49±0.38	121.276	<0.001
PLR	75.88±14.57	112.52±10.59	173.53±40.64	458.14	<0.001
Gensini 评分	34.52±29.76	35.69±32.99	43.98±38.61	2.851	0.059
Grace 评分	116.07±27.59	115.71±25.81	127.42±27.93	7.472	0.001
MACE[例(%)]	3(2.4)	7(5.6)	26(21)	27.863	<0.001
新发心律失常[例(%)]	1(0.8)	1(0.8)	2(1.6)	0.505	0.777
急性心衰[例(%)]	2(1.6)	4(3.2)	18(14.5)	20.31	<0.001
非致死性心肌梗死[例(%)]	0(0.0)	2(1.6)	7(5.6)	8.882	0.012

2.4 PLR、Grace 评分、Gensini 评分对院内 MACE 发生的预测

2.4.1 PLR 与 Grace 评分对院内 MACE 发生预测价值的比较 通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 PLR、Grace 评分、Gensini 评分的曲线下面积分别为 0.739、0.793、0.704(均大于 0.5),对 MACE 具有一定的预测价值。为将 Grace 评分、Gensini 评分与 PLR 对 MACE 预测价值进行比较,使用 MED-

CALC 的 DELONG 方法对上述各 ROC 曲线下面积进行头对头比较。结果显示 Grace 评分与 Gensini 评分比较($P=0.036$)有统计学差异,而 PLR 与 Grace 评分比较($P=0.337$)、PLR 与 Gensini 评分比较($P=0.604$)差异均无统计学意义,提示 PLR 与 Grace 评分对院内 MACE 的预测价值相当(图 1 和表 5)。

表 2. 是否发生院内 MACE 两组的临床及基础资料比较

Table 2. Baseline characteristics of patients with or without MACE

临床资料	有 MACE 组 (n=36)	无 MACE 组 (n=336)	t/χ ²	P
年龄(岁)	67.47±9.06	61.63±10.03	-3.351	0.001
男性[例(%)]	16(44.4)	209(62.2)	4.29	0.038
NSTEMI[例(%)]	30(83.3)	125(37.2)	28.469	<0.001
高血压[例(%)]	25(69.4)	206(61.3)	0.914	0.339
糖尿病[例(%)]	11(30.6)	88(26.2)	0.317	0.573
吸烟[例(%)]	13(36.1)	146(43.5)	0.716	0.397
收缩压(mmHg)	130.61±23.77	135.97±20.28	1.481	0.139
舒张压(mmHg)	71.19±13.17	77.54±11.22	3.171	0.002
心率(次/分)	73.42±17.33	67.94±12.09	-2.464	0.014
BMI(kg/m ²)	25.74±3.68	25.61±3.84	-0.187	0.853
TnI(μg/L)	5.86±11.96	2.75±8.44	-2.006	0.046
总胆红素(mmol/L)	17.44±7.49	15.26±6.62	-1.855	0.064
ALT(mmol/L)	29.29±30.09	23.68±18.44	-1.577	0.116
AST(mmol/L)	45.28±51.90	27.59±36.50	-2.578	0.01
TG(mmol/L)	1.75±1.23	1.78±1.55	0.118	0.906
TC(mmol/L)	4.78±1.16	4.48±1.08	-1.569	0.117
HDLc(mmol/L)	1.23±0.30	1.18±0.40	-0.731	0.466
LDLc(mmol/L)	2.83±0.84	2.55±0.79	-2.071	0.039
空腹血糖(mmol/L)	5.57±1.24	5.50±1.77	-0.242	0.809
肌酐(μmol/L)	96.458±27.32	89.707±18.93	-1.937	0.054
尿酸(μmol/L)	365.57±125.86	301.02±69.78	-4.789	<0.001
Ccr(mL/min)	59.74±18.23	74.37±22.20	3.816	<0.001
LVEF(%)	57.47±9.085	61.58±4.363	4.684	<0.001
血小板(×10 ⁹ /L)	248.94±57.04	215.15±58.20	3.371	0.002
淋巴细胞(×10 ⁹ /L)	1.77±0.62	2.01±0.68	2.032	0.043
PLR	151.39±45.49	117.35±46.88	4.152	<0.001
Gensini 评分	63.68±48.91	35.32±31.04	-4.879	<0.001
Grace 评分	148.86±27.81	116.61±25.72	-7.094	<0.001

表 3. 是否发生 MACE 影响因素的单因素分析

Table 3. Univariate Logistic analysis of the factors predicting in-hospital MACE in NSTEMI-ACS patients

变量	OR 值	P
年龄	1.07	0.001
高血压	0.697	0.341
糖尿病	0.806	0.574
Tn I	1.028	0.047
空腹血糖	1.024	0.808
尿酸	1.009	<0.001
Ccr	0.962	<0.001
LVEF	0.906	<0.001
PLR	1.012	<0.001
Grace 评分	1.048	<0.001

表 4. 对 NSTEMI-ACS 患者院内 MACE 预测的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic analysis of the factors predicting in-hospital MACE in NSTEMI-ACS patients

变量	回归系数	标准误	OR(95% CI)	P
年龄	-0.008	0.032	0.992(0.931 ~ 1.156)	0.796
Tn I	-0.002	0.018	0.998(0.963 ~ 1.035)	0.934
尿酸	0.006	0.002	1.006(1.001 ~ 1.011)	0.016
Ccr	-0.007	0.015	0.993(0.964 ~ 1.022)	0.625
LVEF	-0.04	0.037	0.961(0.894 ~ 1.033)	0.282
PLR	0.013	0.004	1.013(1.006 ~ 1.021)	0.001
Grace 评分	0.041	0.011	1.042(1.02 ~ 1.064)	<0.001

2.4.2 PLR 联合 Grace 评分与单用 Grace 评分对院内 MACE 发生预测价值的比较 PLR 与 Grace 评分联合对院内 MACE 预测,既非串联试验,也非并联试验,串联试验提高诊断的特异度,降低灵敏度,并联试验提高灵敏度,降低特异度。我们的联合诊断以二元 Logistic 回归模型建立 PLR 与 Grace 评分的联合预测因子,并绘制 ROC 曲线。结果发现联合预测因子的 ROC 曲线下面积为 0.828,应用 MEDCALC 的 DELONG 方法与单用 Grace 评分相比 ($P=0.038$),差异有统计学意义,表明联合预测比 Grace 评分单一预测更好(图 1 和表 5)。

2.4.3 PLR 预测院内 MACE 事件的敏感度及特异度 应用 Medcalc 分析 PLR 预测院内 MACE 事件的 ROC 曲线发现,当 $PLR=127$ 时对院内 MACE 事件预测价值最大,敏感性为 80.56%,特异性为 67.56%。

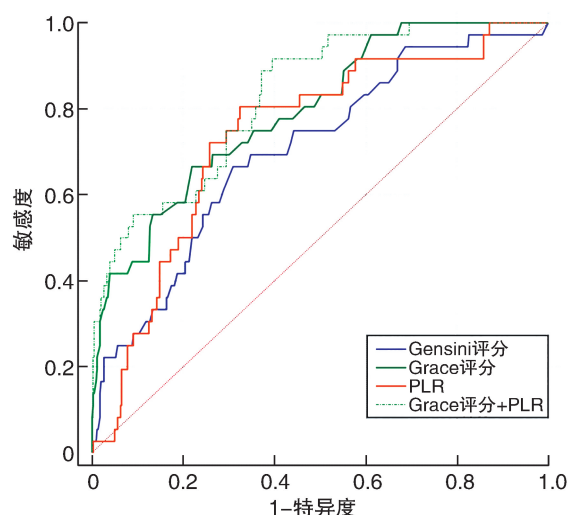


图 1. Gensini 评分、Grace 评分、PLR 及 Grace 评分联合 PLR 预测院内 MACE 发生的 ROC 曲线

Figure 1. The ROC curve of predicting the in-hospital MACE for Gensini score, Grace score, PLR and PLR combined with Grace score

表 5. 相关指标的 ROC 曲线下面积比较

Table 5. Comparison of area under the ROC curve of related indicators

指 标	面积差异	标准误差	95% CI	Z 值	P
Gensini vs Grace	0.0897	0.0428	0.006 ~ 0.174	2.097	0.036
Gensini vs PLR	0.035	0.0674	-0.097 ~ 0.167	0.519	0.604
Grace vs PLR	0.0548	0.0571	-0.057 ~ 0.167	0.96	0.337
Grace vs Grace+PLR	0.0348	0.0167	0.00197 ~ 0.0676	2.078	0.038
PLR vs Grace+PLR	0.0895	0.0430	0.0053 ~ 0.174	2.083	0.037

3 讨 论

本研究显示在 NSTEMI-ACS 患者中,PLR 为发生院内 MACE 的独立预测因子,PLR 联合 Grace 评分较单纯 Grace 评分预测院内 MACE 更有临床价值。

炎症反应参与冠状动脉粥样硬化的所有阶段。多种炎症反应标志物与 NSTEMI-ACS 的发生、发展密切相关^[9-10]。PLR 最早被发现与恶性肿瘤预后有关^[11];研究发现,PLR 作为一种炎症反应标志物,可评估各种心血管疾病,如高血压、冠心病、外周动脉闭塞疾病患者的预后^[12-14]。PLR 与心血管疾病及不良事件预后的相关机制尚不明确,但 PLR 代表血小板比例的增高及淋巴细胞比例的减少。一方面有不少研究显示在各种刺激,如系统感染、炎性状态、出血等的作用下,促进一系列炎症介质,如白细胞介素 1(IL-1)、IL-3、IL-6 等的释放,刺激巨核细胞增殖,引起血小板增多,导致血小板活化增加,进而

形成前血栓状态^[5,15]。活化的血小板可释放多种炎症介质,促进单核细胞的黏附和迁移,加剧炎症反应,在动脉粥样硬化的起始和发展过程中起到关键作用,同时在内皮损伤及斑块破坏的环境下加速动脉粥样斑块的不稳定性及血栓的形成^[16]。另一方面,淋巴细胞反映的是一种静止的且可控的炎症通路^[17]。大量炎症增加淋巴细胞的凋亡^[18],引起淋巴细胞计数减少,同时心肌缺血时,机体处于生理压力及应激状态下,导致皮质醇及儿茶酚胺等激素水平增高也可引起淋巴细胞计数的减少^[19]。因此,PLR 作为两种炎症因子的组合,既反映了炎症反应,又反映了血栓形成过程,被认为是一项重要的炎症反应标志物。而 PLR 因简单、容易获得且价格便宜,在评估 ACS 患者冠状动脉病变程度和预测心血管不良事件方面的临床价值,已受到越来越多的关注。

国内外已有大量研究显示 PLR 与冠状动脉严

重程度及 ACS 的预后显著相关。Kurtul 等^[5]在针对 1 016 例经过冠状动脉造影确诊为 ACS 患者的研究中发现,高 PLR 患者的冠状动脉 SYNTAX 评分更高,提示 PLR 与冠状动脉粥样硬化的严重程度及复杂程度显著相关,且高 PLR 是高 SYNTAX 评分的独立预测因子。Ozcan 等^[6]在对 1 938 例经过直接 PCI 的 STEMI 患者,经过平均 31.6 月的随访研究中,发现 PLR 可作为 STEMI 患者院内及长期心血管不良事件发生的预测因子。Azab 等^[4]4 年的随访研究发现,PLR 是 NSTEMI 患者发生全因死亡的独立预测因子。能否利用 PLR 对 ACS 患者预后进行危险分层,国外也有相关研究,Oylumlu 等^[20]在 587 例经过冠状动脉造影的 ACS 患者的研究中发现,高 PLR 是院内死亡的独立预测因子,对 ACS 患者心血管预后危险分层起到重要作用。

Grace 风险评分是目前全球公认的 ACS 风险评估的有效手段,2014 年 AHA/ACC 发布的《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者管理指南》推荐其为 NSTE-ACS 患者早期风险评估的主要手段之一^[21]。Grace 评分系统源于全球急性冠状动脉事件注册研究(Grace 研究),是涉及 14 个国家 94 家医院的研究,其评分包括超过 10 000 例患者,被设计用来预测全因死亡率等不良心血管事件,目前已经在各个不同时间点的多项研究中证实其在不良心血管事件预测中的准确性^[22-23]。但 Grace 评分系统仅包含年龄、心率、动脉收缩压、血肌酐、Killip 分级、是否有已知心脏事件、心肌酶学改变、ST 段改变 8 项指标,能否增加其他指标来提高 Grace 评分对 MACE 的预测价值并没有一致的结论。Wan 等^[24]发现将平均血小板体积与 Grace 评分结合可以更好预测 ACS 未来心血管事件,Schiele 等^[25]发现 C 反应蛋白与 Grace 评分结合能提高 ACS 患者出院 30 天死亡的预测价值,Khan 等^[26]研究显示 NTpro-BNP 与 Grace 评分结合在预测 ACS 患者早期及晚期死亡率方面是有价值的。

虽然有研究显示 PLR 对 ACS 预后的危险分层是有价值的,但能否将 PLR 纳入 Grace 评分提高 Grace 评分对 NSTE-ACS 患者院内预后的诊断价值,目前仍少有研究。

在我们的研究中,一方面通过纳入 PLR、年龄、TnI、尿酸、Ccr、LVEF、Grace 评分系统等多因素进行 Logistic 分析,发现 PLR 仍与 NSTE-ACS 院内 MACE 显著相关($P=0.001$),表明 PLR 为 NSTE-ACS 患者发生院内 MACE 的独立预测因子。另一方面,通过 PLR 联合 Grace 评分对院内 MACE 预测价值的研究

发现将 PLR 纳入 Grace 评分可以显著提高 Grace 评分对 NSTE-ACS 患者院内预后的预测价值。

针对本研究中的 PLR 与 Grace 评分的预测价值比较,Zhou 等^[27]也做过相关研究,与我们得出的结论一致,但研究目标人群不同。我们研究的目标人群是 NSTE-ACS 患者,而非整个 ACS 群体,因为 Grace 评分系统的主要入选人群为 NSTE-ACS 患者,故研究 PLR 与 Grace 评分对 NSTE-ACS 患者的影响更有临床意义。

我们的研究显示,PLR 为 NSTE-ACS 患者发生院内 MACE 的独立预测因子;将 PLR 纳入 Grace 评分能显著提高 Grace 评分对院内 MACE 的预测价值。

本研究还有一些不足之处。首先,我们的研究为单中心、回顾性研究;其次研究人群样本数量较少,发生院内 MACE 患者较少,今后将扩大样本量进一步研究。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376
- [2] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2011, 13(3): 171-228.
- [3] Lin A, Devlin G, Lee M, et al. Performance of the GRACE scores in a New Zealand acute coronary syndrome cohort [J]. Heart, 2014, 100(24): 1960-1966.
- [4] 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(3): 326-334.
- [5] Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(7): 972-978.
- [6] Ozcan Cetin EH, Cetin MS, Aras D, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker of in-hospital and long-term major adverse cardiovascular events in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Angiology, 2016, 67(4): 336.
- [7] Alan B, Akpolat V, Aktan A, et al. Relationship between osteopenic syndrome and severity of coronary artery disease detected with coronary angiography and Gensini score in men [J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 377-382.
- [8] Alnasser SM, Huang W, Gore JM, et al. Late consequences

- of acute coronary syndromes: global registry of acute coronary events (GRACE) follow-up [J]. *Am J Med*, 2015, 128(7): 766-775.
- [9] 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.
- [10] Taskesen T, Sekhon H, Wroblewski I, et al. Usefulness of mean platelet volume to predict significant coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(2): 192-196.
- [11] Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(10): 2524.
- [12] Açar G, Kalkan ME, Avci A, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 21(5): 462.
- [13] Sunbul M, Gerin F, Durmus E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36(4): 217.
- [14] Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67688.
- [15] Wu Y, Wu H, Mueller C, et al. Baseline platelet count and clinical outcome in acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2012, 76(3): 704-711.
- [16] Lee Y, Baradi A, Peverelle M, et al. Usefulness of platelet-to-lymphocyte ratio to predict long-term all-cause mortality in patients at high risk of coronary artery disease who underwent coronary angiography [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(9): 1021-1026.
- [17] Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(4): 449-451.
- [18] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(2): 138.
- [19] Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1980, 17(4): 506-514.
- [20] Oylumlulu M, Yildiz A, Oylumlulu M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(4): 277-283.
- [21] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines [M]. *Circulation*, 2014, 130(25): 2354-2394.
- [22] Gonçalves PD, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS [J]. *Eur Heart J*, 2005, 14(9): 865-872.
- [23] Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(9): 1072-1078.
- [24] Wan ZF, Zhou D, Xue JH, et al. Combination of mean platelet volume and the GRACE risk score better predicts future cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Platelets*, 2013, 25(6): 447-451.
- [25] Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(3): 290-297.
- [26] Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117(1): 31-39.
- [27] Zhou D, Fan Y, Wan Z, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio improves the predictive power of GRACE risk score for long-term cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Cardiology*, 2016, 134(1): 39-46.

(此文编辑 许雪梅)