

# 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合 NT-proBNP 评估慢性心力衰竭患者的短期预后价值

瞿奥林, 郭任维, 马明峰, 李莉, 翟晓娟, 贾凯剑

山西医科大学附属汾阳医院心血管内科, 山西 汾阳 032200

**摘要:** **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)联合氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)对慢性心力衰竭(CHF)患者短期预后的临床价值。**方法** 选择 2016 年 9 月至 2018 年 5 月在汾阳医院心血管内科住院的 CHF 患者为研究对象,依据随访 1 年预后结局分组:以随访 1 年发生主要心血管事件(MACE)的 68 例为 MACE 组;以随访 1 年未发生 MACE 的 55 例非 MACE 组。检测并比较两组的 NLR、NT-proBNP、白细胞数、血红蛋白、肌酐、血糖等指标;应用无创心脏血流动力学监测仪检测并比较两组左心室射血分数(LVEF)、收缩指数(IC)、肺毛细管嵌压(PCWP)等指标。应用 Pearson 相关分析及多元 Logistic 回归分析对 CHF 患者发生 MACE 的相关危险因素进行分析,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR 联合 NT-proBNP 的最佳预测值。**结果** 与非 MACE 组相比, MACE 组的 NLR、NT-proBNP 显著升高,白蛋白、LVEF 显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );两组白细胞数、血红蛋白、肌酐、IC、PCWP 等指标,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Pearson 相关分析显示, NLR、NT-proBNP、白蛋白、LVEF 与 MACE 发生相关( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),多元 Logistic 回归分析显示 NLR、NT-proBNP 为 MACE 的独立预测因子( $P < 0.01$ )。ROC 曲线分析显示,  $NLR \leq 2.330$  与  $NT-proBNP \leq 2749$  pg/ml 为预测 MACE 发生的最佳预测切点(曲线下面积分别为 0.933、0.716,  $P$  值分别为 0.001、0.001)。**结论** NLR 联合 NT-proBNP 能较好预测 CHF 患者的短期预后。

**关键词:** 心力衰竭; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 氨基末端 B 型利钠肽前体; 预后

**中图分类号:** R 541.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)12-1632-04

## Value of NLR combined with NT-proBNP on short-term prognosis in patients with chronic heart failure

QU Ao-lin, GUO Ren-wei, MA Ming-feng, LI Li, ZHAI Xiao-juan, JIA Kai-jian

Department of Cardiology, Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China

Corresponding author: GUO Ren-wei, E-mail: grw-0303@163.com

**Abstract: Objective** To explore the clinical value of neutrophil to lymphocyte ratio(NLR)combined with amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the short-term prognosis of patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** CHF patients admitting to the Cardiovascular Department of Fenyang Hospital from September 2016 to May 2018 were enrolled. According to whether there were major cardiovascular events (MACE) occurring in 1-year follow-up, the patients were divided into MACE group ( $n = 68$ ) and non MACE group ( $n = 55$ ). The levels of NLR, NT-proBNP, WBC, hemoglobin, creatinine and blood glucose were detected and compared between two groups. Using non-invasive cardiac hemodynamic monitor, left ventricular ejection fraction (LVEF), systolic index (IC), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) were measured and compared between two groups. Pearson correlation analysis and multivariate logistic regression analysis were used to analyze the risk factors related to the incidence of MACE in CHF patients. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the best predictive value of NLR combined with NT-proBNP for patient's prognosis. **Results** Compared with non MACE group, NLR, NT-proBNP increased significantly, albumin and LVEF decreased significantly in MACE group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), while there were no significant differences in WBC, hemoglobin, creatinine, IC and PCWP between two groups ( $P > 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that NLR, NT-proBNP, albumin and LVEF were correlated with the incidence of MACE ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Multivariate logistic

regression analysis showed that NLR and NT-proBNP were the independent predictors of MACE ( $P < 0.01$ ). ROC curve analysis showed that plasma NLR  $\leq 2.330$  and NT-proBNP  $\leq 2749$  pg/mL were the best predictive cut-off points for the occurrence of MACE (AUC = 0.933,  $P < 0.01$ ; AUC = 0.716,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** NLR combined with NT-proBNP can better predict the short-term prognosis of CHF patients.

**Key words:** Heart failure; Neutrophil to lymphocyte ratio; Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; Prognosis

**Fund program:** Project of National Science and Technology Support Plan (2015BAI12B02)

慢性心力衰竭(CHF)是大多数心脏结构和功能损伤疾病的严重和终末阶段。有研究表明,CHF患者循环中炎性细胞因子明显升高,证实其体内存在着系统性炎症反应,其可促进CHF的发展<sup>[1]</sup>。因此与CHF相关的各种炎症标记物成为心内科医师的研究热点。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是价格低廉、易于广泛应用的、与心脏相关的新型炎症生物标志物<sup>[2]</sup>。近年来多项研究表明,NLR对CHF患者病情评估、治疗疗效及预后预测等具有一定的价值<sup>[3]</sup>。其中也有研究报道CHF患者NLR与心脏收缩功能有关,可用于判断心力衰竭的程度及预后<sup>[4]</sup>。氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)被公认为是反映心力衰竭严重程度的指标<sup>[5]</sup>。所以有研究者提出NLR联合NT-proBNP用于评估CHF患者的短期预后风险<sup>[6]</sup>,但目前相关文献鲜见。本研究通过随访本科室收治的CHF患者获得相关临床资料,以探讨NLR联合NT-proBNP在CHF患者短期预后评价中价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2016年9月至2018年5月在山西省汾阳医院心血管内科住院的CHF患者136例为研究对象。入选标准均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》的资料标准;均依据指南方案接受治疗。排除标准:急性心肌梗死、严重心律失常(如二和三度房室传导阻滞、双束支阻滞、短阵或持续性室性心动过速、心室颤动等)、严重肾功能障碍、恶性肿瘤及血液系统疾病。所有研究对象均签署知情同意书。本研究已通过医院医学伦理委员会的审批。其中13例患者失访,共纳入123例患者。

**1.2 方法** 根据随访1年时间患者预后结局分为两组:以随访1年发生主要心血管事件(MACE)的68例为MACE组;以随访1年未发生MACE的55例为非MACE组。

**1.2.1 收集患者的临床资料** 记录患者一般情况(性别、年龄),个人疾病史(糖尿病、血脂异常、心律失常),以及辅助检查结果(血常规、生化八项、NT-proBNP)。

**1.2.2 无创血流动力学监测** 采用CHM T3002无创心脏血流动力学监测仪,按照说明书步骤操作,并记录无创血流动力学参数,心脏泵功能:左室射血分数(LVEF);收缩功能:收缩指数(IC);前负荷:肺毛细管嵌压(PCWP);后负荷:主动脉顺应性(AC);做功:左室每搏做功(SW)。

**1.3 MACE记录** 所有受检者出院后均予以随访1年,随访方式为门诊或电话随访,随访间隔为1、2、6、12个月,随访终点为两组患者发生MACE的次数及类型。MACE包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、再发心力衰竭住院。

**1.4 统计学处理** 使用SPSS 22.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取 $t$ 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采取 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关分析法评估纳入的临床指标与MACE发生的相关性;应用多元Logistic回归分析影响MACE的因素。用受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)确定NLR以及NT-proBNP的最佳预测值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基线资料比较** 两组患者性别、年龄、糖尿病史、血脂异常率、心律失常率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2 两组临床研究指标比较** 与非MACE组相比,MACE组的NLR、NT-proBNP显著升高,白蛋白降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );而两组白细胞计数、血红蛋白、肌酐、胆红素、血糖比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

**2.3 两组无创心脏动力学检查指标比较** 与非MACE组相比,MACE组的LVEF显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组IC、PCWP、AC、SW比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

**2.4 MACE发生相关因素的回归分析** 经Pearson分析,NLR、NT-proBNP、白蛋白、LVEF与CHF患者随访1年MACE发生相关( $r = 0.727$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = 0.345$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.187$ ,  $P = 0.039$ ;  $r = -0.201$ ,  $P = 0.026$ )。以CHF患者随访1年MACE发生为因

变量,将上述 NLR、NT-proBNP、白蛋白、LVEF 为自变量,行多元 Logistic 回归分析,结果显示,NLR 与 NT-proBNP 为 CHF 患者随访 1 年 MACE 发生的独立预测因子( $P < 0.01$ ),而白蛋白、LVEF 不是 CHF 患者随访 1 年 MACE 发生的独立危险因素( $P > 0.05$ )。见表 4。

2.5 受试者工作特征曲线分析 应用 ROC 曲线评估 NLR 联合 NT-proBNP 预测 CHF 患者随访 1 年 MACE 的发生,结果显示,NLR  $\leq 2.330$  与 NT-proBNP  $\leq 2749$  pg/ml 为预测 MACE 发生的最佳预测切点(AUC 分别为 0.933,0.716, $P$  值分别为 0.001、

0.001)。见图 1。当 NLR  $\leq 2.330$  与 NT-proBNP  $\leq 2749$  pg/ml 为切点,即以此标准作为危险分层界值,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。血浆 NLR  $\leq 2.330$  与 NT-proBNP  $\leq 2749$  pg/ml 明显高于 NLR  $> 2.330$  与 NT-proBNP  $> 2749$  pg/ml 的生存曲线。

表 1 两组基线资料比较 (例)

组别	例数	男性	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	糖尿病史	血脂异常	心律失常
非 MACE 组	55	26	62.07 $\pm$ 13.43	14	8	18
MACE 组	68	30	66.60 $\pm$ 12.85	12	6	6
$\chi^2/t$ 值		0.122	0.507	1.112	0.987	0.016
$P$ 值		0.727	0.059	0.292	0.320	0.320

表 2 两组实验室检查指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NLR	NT-proBNP (pg/ml)	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白 (g/L)	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	白蛋白 (g/L)	血糖 (mmol/L)
非 MACE 组	55	1.86 $\pm$ 0.49	2637.59 $\pm$ 1747.14	6.53 $\pm$ 1.77	139.44 $\pm$ 20.16	87.55 $\pm$ 25.90	20.39 $\pm$ 9.74	39.85 $\pm$ 4.39	6.95 $\pm$ 3.04
MACE 组	68	2.90 $\pm$ 0.50	4055.37 $\pm$ 2074.20	7.04 $\pm$ 2.11	133.43 $\pm$ 18.47	92.60 $\pm$ 43.62	21.50 $\pm$ 13.36	38.23 $\pm$ 4.19	7.57 $\pm$ 4.01
$\chi^2/t$ 值		0.078	1.750	0.378	0.477	0.752	1.014	0.246	1.530
$P$ 值		0.001	0.001	0.153	0.088	0.450	0.606	0.039	0.351

表 3 两组无创心脏动力学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LVEF	IC(L/s)	PCWP(mm Hg)	AC( $\text{ml} \cdot \text{b}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ )	SW( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{b}^{-1}$ )
非 MACE 组	55	0.54 $\pm$ 0.12	0.031 $\pm$ 0.015	11.64 $\pm$ 4.60	1.07 $\pm$ 0.42	0.06 $\pm$ 0.02
MACE 组	68	0.48 $\pm$ 0.15	0.027 $\pm$ 0.013	10.81 $\pm$ 4.65	1.07 $\pm$ 0.42	0.06 $\pm$ 0.02
$\chi^2/t$ 值		1.240	3.009	0.035	1.280	1.061
$P$ 值		0.026	0.07	0.326	0.101	0.344

表 4 临床指标多元 Logistic 回归分析结果

参数	回归系数	Wald 统计量	标准误	风险比值(OR)	$P$ 值
NLR	-4.677	27.458	0.893	0.009	<0.001
NT-proBNP	0.001	6.840	0.001	1.000	0.009
白蛋白	-0.040	0.247	0.080	0.961	0.619
LVEF	4.530	2.915	2.653	92.728	0.088

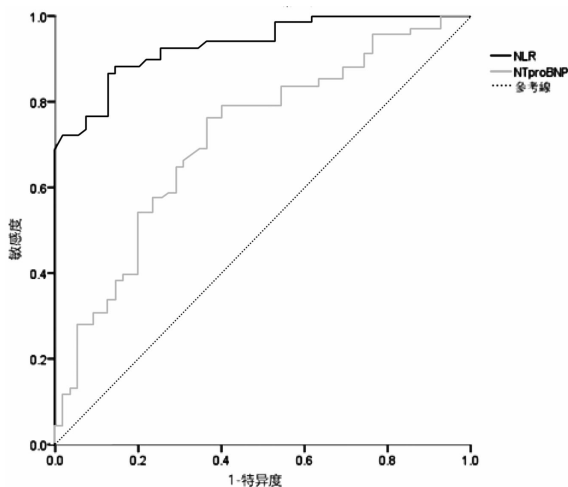


图 1 NLR 联合 NT-proBNP 预测 CHF 患者随访 1 年 MACE 发生的 ROC 曲线

### 3 讨论

心力衰竭是当今社会严重威胁人类健康及生存

的疾病之一,对心力衰竭的早期筛查、病情和预后的评估在临床工作中有重要的意义<sup>[7]</sup>。近几年来,NLR 在心力衰竭中的应用逐渐被临床医师重视。

NLR 是结合两种免疫途径的炎症标记物,其中中性粒细胞参与活性非特异性炎症,淋巴细胞与生理应激有关<sup>[8-9]</sup>。中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞可分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子,这些炎症因子可以在体内发挥免疫调节的作用,同时通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制心肌收缩,导致心肌供血不足,出现损伤凋亡、心肌纤维化等,进而促进心力衰竭进程<sup>[10-12]</sup>。目前已有研究证实,NLR 可以对急性心肌梗死患者的住院率、死亡率、不良结局进行风险评估<sup>[13-14]</sup>。据国外一项研究证实,NLR 升高与 NYHA 分级呈正相关,随着心肌结构改变,心脏收缩功能下降<sup>[15]</sup>。Durmus 等<sup>[16]</sup> 研究认为,CHF 患者 NLR 水平明显高于非 CHF 患者。NT-proBNP 被国内外指南推荐为诊断、治疗 CHF 的心脏标记物,同时可以预测 CHF 患者住院率、死亡率的风险<sup>[17]</sup>。但是单用 NLR 或 NT-proBNP 指标评估 CHF 患者的短期预后仍不太乐观,所以研究者提出采用 NLR 联合 NT-proBNP 预测 CHF 患者的短期预后。为此,本研究记录并分析本科室收治的 CHF 患者随访 1 年内出现

MACE 的情况,以期获得 NLR 联合 NT-proBNP 对 CHF 患者 MACE 的预测价值。

本研究结果表明,1 年内发生 MACE 的 CHF 患者的 NLR、NT-proBNP 水平显著高于未发生 MACE 的 CHF 患者,白蛋白、LVEF 水平显著低于未发生 MACE 的 CHF 患者,其他可能危险因素,如血红蛋白、肌酐、血糖均无统计学差异,表明 NLR 与 NT-proBNP 水平可能反映 CHF 患者的短期预后。Pearson 相关分析显示,NLR 和 NT-proBNP 与 MACE 的发生相关,多元 Logistic 回归分析显示 NLR 和 NT-proBNP 均为 CHF 患者 MACE 发生的独立危险因素。根据 ROC 曲线分析确定 NLR 最佳预测切点为 2.330 及 NT-proBNP 最佳预测切点为 2 749 pg/ml,NLR 与 NT-proBNP 的最佳预测切点对于预测患者是否发生 MACE 准确度最佳,同时也能有效评估患者的生存时间。

综上所述,NLR 联合 NT-proBNP 对评估 CHF 患者短期预后具有重要的临床意义。但是本研究纳入病例较少,故仍需要大样本量的临床试验来进一步证实。

#### 参考文献

[1] Kinugawa T, Kato M, Yamamoto K, et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure [J]. *Int Heart J*, 2012, 53 (3): 182 - 186.

[2] Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115 (1): 57 - 61.

[3] Wang XQ, Fan XD, Ji SF, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 485: 44 - 49.

[4] Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126 (3): 166 - 173.

[5] Shah KS, Maisel AS. Novel biomarkers in heart failure with preserved

ejection fraction [J]. *Heart Fail Clin*, 2014, 10 (3): 471 - 479.

[6] Fu SH, Xie LX, Li DY, et al. The predictive capacity and additional prognostic power of N - terminal pro-B-type natriuretic peptide in Chinese elderly with chronic heart failure [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 359 - 365.

[7] 杨杰孚, 王华. 心力衰竭的过去、现在及未来 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (8): 688 - 692.

[8] Yan W, Liu CL, Li RJ, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting adverse events in elderly patients with chronic heart failure [J]. *Int Heart J*, 2016, 57 (5): 615 - 621.

[9] 冯然, 刘涛, 王宁, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与糖尿病肾病的相关性 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29 (9): 1205 - 1207.

[10] 管华玲, 姜升阳. 扩张性心脏病患者血液红细胞分布宽度改变与血清炎症因子之间的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36 (20): 2926 - 2928.

[11] 王婷婷, 庄园, 陈娜, 等. 肿瘤相关中性粒细胞在胃癌中的分布、表型及其免疫抑制功能研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36 (6): 587 - 591.

[12] 纪荣庄, 李克乐, 林添辉, 等. 急性冠状动脉综合征患者中性粒细胞淋巴细胞比值与心肌炎症及心肌坏死标记物的关系 [J]. *临床医学*, 2018, 38 (6): 6 - 8.

[13] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102 (6): 653 - 657.

[14] Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21 (4): 383 - 388.

[15] Avci A, Alizade E, Fidan S, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2014, 48 (4): 202 - 208.

[16] Durmus E, Kivrak T, Gerin F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 105 (6): 606 - 613.

[17] Bielecka-Dabrowa A, Michalska-Kasieczak M, Gluba A, et al. Biomarkers and echocardiographic predictors of myocardial dysfunction in patients with hypertension [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8916.

收稿日期: 2019 - 04 - 12 编辑: 王国品