

心力衰竭

全血细胞衍生的炎症标志物对急性心力衰竭患者的长期预后价值

高蓉蓉¹ 徐芳¹ 祝绪¹ 唐愿¹ 岳鑫¹ 陆心怡¹ 渠强¹ 廖深根¹ 周艳丽¹
张海锋¹ 姚文明¹ 李新立¹

[摘要] **目的:**本研究旨在评估全血细胞衍生的炎症标志物[包括中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、全身免疫炎症指数(SII)和全身炎症反应指数(SIRI)]与急性心力衰竭(AHF)患者全因死亡的关系。**方法:**本研究是一项前瞻性队列研究,2012年4月—2016年5月连续入组538例AHF患者,并随访至2019年3月。通过ROC曲线确定炎症标志物预测AHF患者全因死亡的最佳临界值并进行分组。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank检验比较组间生存有无差异。多因素Cox回归评估炎症标志物与AHF全因死亡的关系。AUC、综合判别改进指数和连续净重分类改进指数评估炎症生物标志物对AHF患者的基础预测模型改善情况。限制性立方样条回归和分段线性回归探究全血细胞衍生的炎症标志物与AHF全因死亡的阈值效应。最后,采用随机生存森林模型估计衍生的炎症标志物在AHF全因死亡风险中的相对重要性。**结果:**中位随访34个月,全因死亡227例(42.2%)。多变量逐步回归显示,年龄、性别、平均动脉压、尿素氮、和N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是AHF患者全因死亡的独立危险因素。校正上述变量后,NLR($P=0.011$)、MLR($P=0.015$)、SII($P=0.026$)和SIRI($P=0.017$)与AHF患者全因死亡风险独立相关,其中NLR和MLR可显著改变模型对AHF全因死亡的预测能力。样条回归结果显示,NLR、MLR、SII、SIRI与AHF全因死亡风险呈线性关系,血小板(PLT)和PLR与AHF预后呈非线性关系,其阈值拐点分别为 $159.676 \times 10^9/L$ 和111.585。随机生存森林模型表明,NLR是5种全血细胞衍生的炎症标志物中最重要的预测因子。**结论:**炎症生物标志物与AHF患者全因死亡风险有关,其中NLR是衍生炎症标志物中最重要的预测因子,可显著改善模型的预测能力,而PLR与AHF全因死亡风险存在非线性“U”型关系。

[关键词] 急性心力衰竭;炎症生物标志物;全因死亡

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.010

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Long-term prognostic value of whole blood cell-derived inflammatory markers in patients with acute heart failure

GAO Rongrong XU Fang ZHU Xu TANG Yuan YUE Xin LU Xinyi QU Qiang
LIAO Shengen ZHOU Yanli ZHANG Haifeng YAO Wenming LI Xinli

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: YAO Wenming, E-mail: yaowenming1st@163.com

Abstract Objective: Systemic inflammation is associated with poor prognosis in acute heart failure (AHF). This study was to evaluate the association of whole blood cell-derived inflammatory markers [including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune-inflammation index (SII), and systemic inflammation response index (SIRI)] with all-cause mortality in patients with AHF. **Methods:** This study was a prospective cohort study with 538 consecutive patients with AHF enrolled from April 2012 to May 2016, and followed up until March 2019. The optimal threshold of inflammatory markers to predict all-cause mortality in AHF patients was determined by ROC curves and the participants were then divided into separate groups based on this threshold. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method, and log-rank tests were performed to compare any differences in all-cause mortality between inflammatory marker groups. Multifactorial Cox regression was performed to assess the association between inflam-

¹南京医科大学第一附属医院心内科(南京,210029)
通信作者:姚文明,E-mail:yaowenming1st@163.com

matory markers and all-cause mortality in AHF. We used the AUC, integrated discrimination improvement (IDI), and continuous net reclassification improvement (c-NRI) to assess the improvement of the underlying predictive model of inflammatory biomarkers in AHF patients. Restricted cubic spline regression and segmented linear regression were used to explore the threshold effects of inflammatory markers and all-cause mortality in AHF. Finally, a randomized survival forest model was used to estimate the relative importance of each inflammatory marker in the risk of all-cause mortality in AHF. **Results:** At a median follow-up of 34 months, there were 227 all-cause deaths (42.2%). Multivariate stepwise regression showed that age ($P < 0.001$), gender ($P = 0.003$), mean arterial pressure ($P < 0.001$), urea nitrogen ($P = 0.005$), and NT-proBNP ($P < 0.001$) were independent risk factors for all-cause mortality in patients with AHF. After adjustment for the above variables, NLR ($P = 0.011$), MLR ($P = 0.015$), SII ($P = 0.026$), and SIRI ($P = 0.017$) were all independently associated with the risk of all-cause mortality in AHF patients. Notably, NLR and MLR significantly altering the predictive power of our model for all-cause mortality in AHF. Restricted cubic spline regression results showed that NLR, MLR, SII, and SIRI were linearly related to the risk of all-cause death in AHF, and platelets (PLT) and PLR were nonlinearly related to AHF prognosis with threshold inflection points of $159.676 \times 10^9/L$ and 111.585, respectively. A random survival forest model indicated that NLR was the most important predictor of the five all-cause cell-derived inflammatory markers. **Conclusion:** Inflammatory biomarkers were associated with all-cause mortality risk in AHF patients, with NLR being the most important predictor among the derived inflammatory markers and significantly improving the predictive power of the model, while PLR had a non-linear "U" shaped relationship with all-cause mortality risk in AHF.

Key words acute heart failure; inflammatory biomarkers; all-cause mortality

急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 是一种复杂的异质性临床综合征,与心脏收缩或舒张功能障碍有关,进而导致外周充血或灌注不足。炎症在心力衰竭 (heart failure, HF) 的发病和发展中起着核心作用,可通过不同的机制途径促进心肌纤维化和重塑^[1]。HF 常见的合并症 (糖尿病、肥胖和慢性肾脏病) 为全身性炎症激活创造了一个慢性的炎症环境,同时激活了先天和体液免疫系统、内皮炎症以及来自脾脏、脂肪组织和胃肠道的炎性递质,进而导致心脏结构和功能的损害^[2-4]。在 HF 患者中升高的特定炎症生物标志物,可能反映其参与疾病的发病机制。全身性炎症已被认为是 AHF 和慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 的共同病理生物学特征^[2]。循环中特定炎症生物标志物水平与 HF 患者的疾病严重程度和预后有关,并且独立于传统生物标志物^[2,5]。

目前,多个炎症生物标志物已被评估作为 HF 诊断和预后有效的生物标志物^[6]。全血细胞计数包括白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞 (neutrophil, NEU)、淋巴细胞 (lymphocyte, LYM)、单核细胞 (monocyte, MON) 和血小板 (platelet, PLT) 在炎症和免疫反应中发挥重要作用,其水平变化与心血管疾病及全因死亡有关^[7-14]。最近,从全血细胞分析中衍生的炎症标志物,包括中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值 (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)、全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII)^[15] 和全身炎症反应指数

(systemic inflammation response index, SIRI) 在许多研究中被证明是新的炎症生物标志物,与心血管疾病及预后有关^[16-20]。这些全血细胞衍生的炎症标志物既容易获得,又能迅速准确地量化评估患者病情,对患者的诊断及预后具有重要意义。

尽管许多研究表明某些特定的炎症生物标志物与 HF 预后有关,但全血细胞衍生的炎症生物标志物与 AHF 患者全因死亡风险尚未进行全面分析比较。本研究旨在全面分析比较衍生的炎症生物标志物与 AHF 全因死亡的关系,并评估其是否能显著改善 AHF 预测模型的预测能力。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究是一项前瞻性注册队列研究,南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准该研究,并注册于中国临床试验注册中心 (<http://www.chictr.org/cn>) (注册号: ChiCTR-ONC-12001944)。本研究从 2012 年 4 月连续入组 538 例 AHF 患者,并随访至 2019 年 3 月。

AHF 的诊断标准符合 2010 年 AHF 诊断和治疗指南^[21]。纳入标准: ① 年龄 ≥ 18 岁,性别不限; ② 新发 AHF 或 CHF 急性发作,包括外周、肺充血或心输出量减少等症状和体征, N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) > 300 pg/mL, 超声心动图提示心脏结构或功能异常; ③ 受试者自愿参加研究并签署知情同意书。排除标准: ① 合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病患者; ② 有恶性肿瘤、认知功能障碍或痴呆、严重精神疾病和未受控制的全身性疾病的患者; ③ 不愿意签署知情同意书或不能完成所有随访的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,所有患者

均签署知情同意书。

1.2 数据收集

入院 24 h 内,收集患者基线特征,包括人口学特征、现病史和既往史、实验室检查、12 导联心电图、超声心动图、用药情况及器械治疗等。在南京医科大学第一附属医院中心实验室分析所有静脉血,包括全血细胞计数、血生化、凝血功能、甲状腺功能和 HF 生物标志物(NT-proBNP 和 sST2)。经胸超声心动图采用 Vivid E9 超声系统(美国 GE 医疗系统)评估心功能参数(辛普森法评估左心室收缩功能)。估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)根据慢性肾脏病流行病学(CKD-EPI)合作研究所开发的公式进行估算^[22]。

1.3 炎症生物标志物

在入院治疗前,收集患者全血细胞计数数据。全血细胞分析包括 WBC、NEU、LYM、MON 和 PLT。全血细胞衍生的炎症生物标志物包括 NLR、PLR、MLR、SII 和 SIRI,其计算公式如下:① $NLR = NEU(10^9/L) / LYM(10^9/L)$;② $PLR = PLT(10^9/L) / LYM(10^9/L)$;③ $MLR = MON(10^9/L) / LYM(10^9/L)$;④ $SII = NEU(10^9/L) \times PLT(10^9/L) / LYM(10^9/L)$;⑤ $SIRI = NEU(10^9/L) \times MON(10^9/L) / LYM(10^9/L)$ 。

1.4 主要终点事件和随访

主要终点事件定义为全因死亡。随访期间,严格按照研究方案进行数据收集,患者每 3 个月通过电话和(或)门诊进行随访。终点事件由医务人员和患者家属确认。

1.5 统计学处理

连续变量采用 $\bar{X} \pm S$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量用例(%)表示。连续变量通过 Kolmogorov-Smirnov 检验是否符合正态分布。偏态数据进行 \log_2 对数转换使其符合正态分布。连续变量组间比较采用非配对 t 检验(正态分布)或 Mann-Whitney U 检验(非正态分布);分类变量采用 Pearson χ^2 检验。基于随机森林算法的“mice”包对缺失数据进行多重插补。

通过时间依赖性受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC curve)评价全血细胞衍生的炎症生物标志物对 AHF 全因死亡的预测价值,并根据约登指数确定炎症标志物预测 AHF 患者全因死亡的最佳临界值,并根据最佳临界值分为高、低两组。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,log-rank 检验比较炎症生物标志物组间全因死亡有无差异。

多变量 Cox 回归分析建立 AHF 患者全因死亡的基础模型。基于心血管疾病重要的临床危险因素(全血细胞及其衍生的炎症生物标志物除外),采

用条件似然比的方法筛选变量, $P < 0.05$ 的协变量进入模型, $P > 0.10$ 的协变量移出模型,构建 AHF 患者的预后基础模型。为了充分评估炎症生物标志物与 AHF 全因死亡的相关性,校正上述基础模型的变量,对炎症生物标志物(\log_2 对数转换的连续变量和二分类变量)进行二次 Cox 回归分析。ROC 曲线用来评估模型的区分度。通过计算综合判别改进指数(integrated discrimination improvement, IDI)和连续净重分类改进指数(continuous net reclassification improvement, c-NRI),评估全血细胞衍生的炎症生物标志物对 AHF 患者的预后基础模型改善情况。

采用三节点(10th、50th、90th)的限制性立方样条回归探究全血细胞衍生的炎症标志物与 AHF 患者预后之间是否存在非线性关系(ANOVA 检验非线性)。如发现炎症标志物与 AHF 预后呈非线性关系,使用分段线性回归拟合炎症标志物与 AHF 预后之间的分段线性关系,通过递归算法计算阈值拐点,并进行阈值效应分析。采用似然比检验评价拟合的分段线性回归与线性回归的效果。

Pearson 相关性分析计算炎症标志物两两之间的相关系数矩阵。此外,为了避免高度相关的炎症标志物之间存在共线性问题,使用 Breiman^[23] 开发的随机生存森林(random survival forests, RSF)模型估计每个炎症标志物在预测 AHF 全因死亡风险中的相对重要性。变量重要性(variable importance, VIMP)通过使用 RSF 模型的预测误差法估计。采用 SPSS 24.0 和 R 4.0.3(mice、timeROC、survival、survIDINRI、rms、segmented 和 randomForestSRC 包)进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

本研究共入组 538 例 AHF 患者,其中 227 例(42.2%)患者出现全因死亡。在 5 种全血细胞衍生的炎症标志物中,NLR、MLR、SII 和 SIRI 在 AHF 死亡组中更高,组间差异有统计学意义,而 PLR 组间差异无统计学意义。总体而言,在死亡组中,患者年龄更大,HF 相关症状较重,具有更高的 NT-proBNP、sST2 水平,且全身炎症激活更为显著,而标准用药情况在组间无显著性差异。见表 1。

2.2 炎症生物标志物预测 AHF 患者全因死亡的最佳临界值

以 AHF 患者全因死亡作为结局变量来构建 3 年时间依赖性 ROC 曲线,结果显示 NLR、PLR、MLR、SII 和 SIRI 的 AUC 分别为 0.637、0.549、0.587、0.571 和 0.604,通过最大约登指数计算 AHF 患者全因死亡最佳临界值分别为 2.28、

99.66、0.25、310.73 和 1.51(表 2)。

2.3 炎症生物标志物与 AHF 全因死亡的相关性

中位随访 34(18~46)个月, AHF 患者全因死亡 227 例。Kaplan-Meier 生存曲线显示,高炎症反应组 AHF 患者全因死亡率更高。与低炎症反应组相比, $NLR \geq 2.28 (P < 0.001)$ 、 $PLR \geq 99.66 (P = 0.023)$ 、 $MLR \geq 0.25 (P < 0.001)$ 、 $SII \geq 310.73 (P = 0.003)$ 和 $SIRI \geq 1.51 (P < 0.001)$ 的患者全因死亡率更高(图 1)。

所有基线变量(除了炎症生物标志物)均纳入多因素 Cox 回归模型,进行逐步回归分析,结果显示年龄($HR = 1.023, 95\% CI: 1.014 \sim 1.033, P < 0.001$)、女性($HR = 1.487, 95\% CI: 1.140 \sim 1.940, P = 0.003$)、平均动脉压($HR = 0.980, 95\% CI: 0.970 \sim 0.989, P < 0.001$)、尿素氮($HR = 1.010, 95\% CI: 1.003 \sim 1.018, P = 0.005$)、 \log_2 NT-proBNP($HR = 1.267, 95\% CI: 1.145 \sim 1.401, P < 0.001$)是 AHF 患者全因死亡的独立危险因素。

在多变量 Cox 回归模型中,校正年龄、性别、平均动脉压、尿素氮和 \log_2 NT-proBNP, 衍生的炎症生物标志物仍与 AHF 患者全因死亡风险增加有关(表 3)。炎症标志物以最佳临界值进行分类, Cox 回归分析结果表明 NLR、MLR、SII 和 SIRI 与 AHF 患者全因死亡风险独立相关,而 PLR 与 AHF 患者预后无关。同样,全血细胞衍生的炎症标志物以 \log_2 转换后作为连续变量进行 Cox 回归分析,结果大致与分类变量结果类似。

2.4 全血细胞衍生的炎症标志物对 AHF 预后基础模型的改善情况

本研究 AHF 患者中位随访时间为 34 个月,故而以 36 个月作为预后评估的时间截点。预后基础模型(年龄、性别、平均动脉压、尿素氮和 \log_2 NT-proBNP)曲线下面积为 0.738 ($95\% CI: 0.690 \sim 0.787$),在分别加入 5 种衍生的炎症标志物后,模型 AUC 未见明显变化。进一步用 NRI 和 IDI 分析评估全血细胞衍生的炎症标志物是否能显著改善基础模型的风险预测能力。NRI 和 IDI 分析结果显示,在基础模型中加入 NLR 和 MLR 可显著改善模型的预测能力,而在基础模型中加入 PLR、SII 和 SIRI 则不能显著改变模型对 AHF 全因死亡的预测能力(表 4)。

2.5 炎症生物标志物与 AHF 患者全因死亡的阈值效应分析

限制性立方样条回归分析结果表明, NLR(非线性 $P = 0.792$)、MLR(非线性 $P = 0.375$)、SII(非线性 $P = 0.343$)、SIRI(非线性 $P = 0.281$)与 AHF 患者全因死亡风险呈线性关系, PLT(非线性 $P = 0.002$)和 PLR(非线性 $P = 0.018$)与 AHF 患者预后呈非线性关系(图 2)。

表 1 AHF 患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients with AHF

变量	$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$		
	生存组(311 例)	死亡组(227 例)	P 值
年龄/岁	59.39±28.25	65.23±15.16	0.005
男性/例(%)	228(73.3)	129(56.8)	<0.001
高血压/例(%)	166(53.4)	109(48.0)	0.254
糖尿病/例(%)	74(23.8)	57(25.1)	0.803
缺血性心衰/例(%)	121(38.9)	83(36.6)	0.643
NYHA/例(%)			0.009
II	65(20.9)	26(11.5)	
III	164(52.7)	125(55.1)	
IV	82(26.4)	76(33.5)	
心率/(次·min ⁻¹)	80.13±15.31	77.48±15.86	0.051
收缩压/mmHg	128.71±23.56	123.45±19.49	<0.001
舒张压/mmHg	80.50±16.43	75.64±12.23	<0.001
平均动脉压/mmHg	96.57±16.93	91.58±12.94	<0.001
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	6.54(5.30, 8.00)	6.80(5.29, 9.00)	0.196
NEU/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	4.19(3.13, 5.44)	4.38(3.40, 6.64)	0.026
LYM/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.65(1.24, 2.12)	1.48(1.06, 1.97)	0.002
MON/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	0.43(0.33, 0.58)	0.48(0.34, 0.62)	0.143
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	136.00(123.00, 149.00)	129.00(116.00, 144.00)	<0.001
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	167.00(134.00, 205.00)	154.00(116.00, 209.00)	0.040
NLR	2.40(1.64, 4.04)	3.05(2.14, 5.21)	<0.001
PLR	97.73(75.31, 134.93)	105.75(75.78, 146.30)	0.178
MLR	0.26(0.19, 0.40)	0.32(0.22, 0.45)	0.001
SII/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	398.01(257.22, 689.35)	465.68(315.12, 776.62)	0.015
SIRI/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.08(0.64, 2.05)	1.46(0.86, 2.55)	<0.001
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.03±0.99	3.91±1.11	0.199
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.33±0.71	1.14±0.56	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.98±0.27	0.99±0.32	0.542
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.59±0.78	2.52±0.95	0.369
血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.44±1.77	5.70±2.41	0.150
血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	16.01±11.25	19.99±11.98	<0.001
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	84.10(70.80, 103.25)	94.90(75.40, 119.95)	<0.001
eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	78.00±24.85	65.49±26.35	<0.001
肌钙蛋白 T/(ng·mL ⁻¹)	0.35(0.05, 31.74)	0.05(0.05, 19.40)	0.008
sST2/(ng·mL ⁻¹)	32.08(18.07, 51.04)	38.52(23.18, 67.97)	0.001
NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	1791.00(1087.00, 4643.50)	2777.00(1590.00, 7250.00)	<0.001
左室射血分数/%	41.07±14.14	43.54±14.81	0.050
左室舒张末期内径/mm	62.12±11.67	61.07±12.72	0.323
左室收缩末期内径/mm	49.71±13.30	48.09±14.47	0.180
BMI/(kg·m ⁻²)	24.44±4.33	23.96±4.80	0.228
利尿剂/例(%)	294(94.5)	216(95.2)	0.902
醛固酮受体拮抗剂/例(%)	279(89.7)	200(88.1)	0.654
ACEI/ARB/例(%)	248(79.7)	169(74.4)	0.178
β受体阻滞剂/例(%)	247(79.4)	180(79.3)	0.967

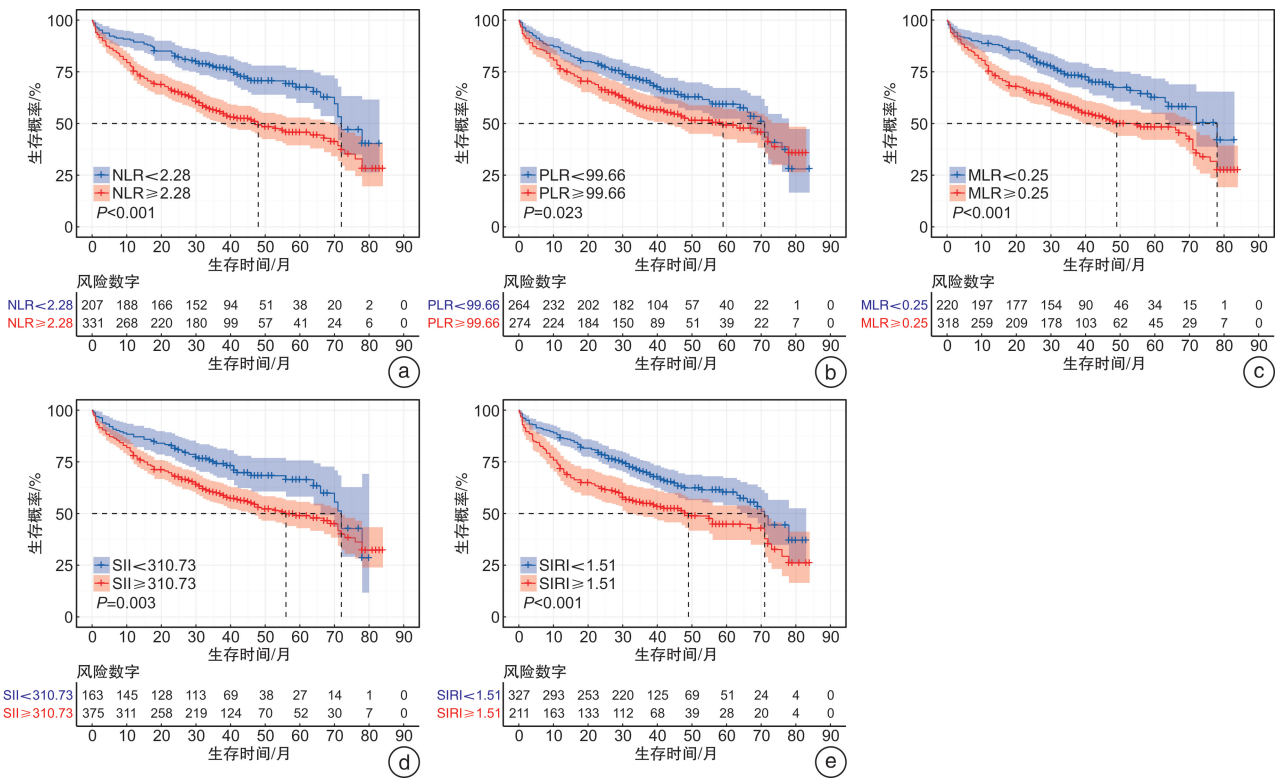
注: NYHA: 纽约心功能分级; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; sST2: 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; BMI: 体重指数; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂。

表 2 全血细胞衍生的炎症标志物预测 AHF 患者 3 年全因死亡的曲线下面积和最佳临界值

Table 2 Area under the curve and optimal thresholds for whole blood cell-derived inflammatory markers to predict all-cause mortality at 3 years in patients with AHF

炎症标志物	AUC(95%CI)	最佳临界值	敏感性	特异性
NLR	0.637(0.584~0.690)	2.28	0.751	0.480
PLR	0.549(0.493~0.606)	99.66	0.595	0.556
MLR	0.587(0.532~0.643)	0.25	0.684	0.476
SII	0.571(0.515~0.626)	310.73	0.782	0.360
SIRI	0.604(0.549~0.659)	1.51	0.548	0.631

分段线性回归结果显示 PLT 和 PLR 的拐点分别为 $159.676 \times 10^9/L$ 和 111.585(表 5)。PLT 与 AHF 患者全因死亡之间存在非线性“U”型关系,PLT 每增加 1 倍,拐点左侧 AHF 患者全因死亡风险降低 27.9%($HR=0.643,95\%CI:0.419 \sim 0.987$),拐点右侧全因死亡风险增加 96.8%($HR=1.968,95\%CI:1.160 \sim 3.340$)。同样,PLR 与 AHF 患者全因死亡之间存在近似非线性“U”型关系,但拐点左右两侧 PLR 与 AHF 患者全因死亡无显著相关性。似然比检验表明拟合的分段线性回归均优于线性回归模型(均 $P < 0.001$)。



a: NLR; b: PLR; c: MLR; d: SII; e: SIRI.

图 1 Kaplan-Meier 生存曲线显示 5 种炎症生物标志物与 AHF 患者全因死亡的关系

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves showing the association of five inflammatory biomarkers with all-cause mortality in patients with AHF

表 3 多因素 Cox 回归分析评估炎症生物标志物与 AHF 全因死亡风险的关系

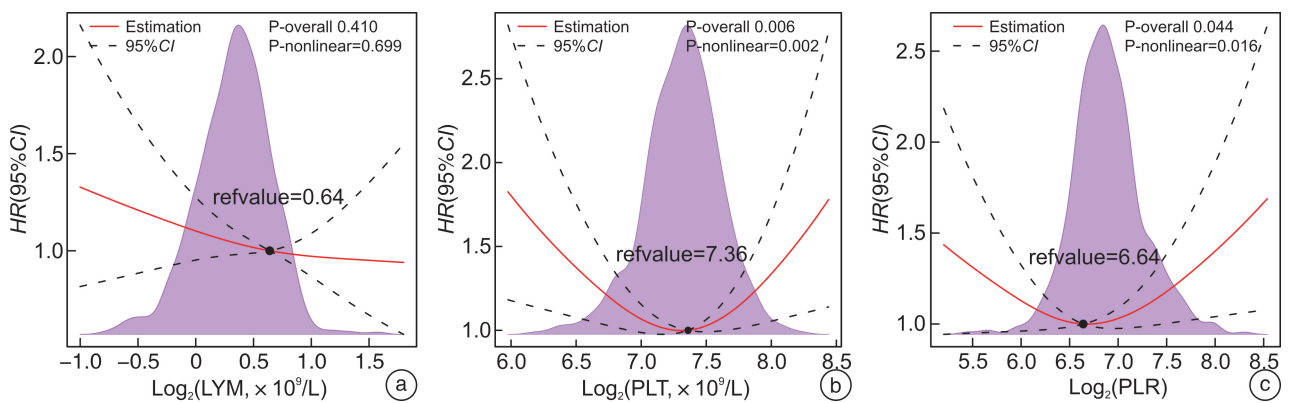
Table 3 Multifactorial Cox regression analysis to assess the association between inflammatory biomarkers and the risk of all-cause mortality in AHF

变量	分类变量		Log _e 转换后连续变量	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
NLR	1.483(1.095~2.008)	0.011	1.266(1.094~1.466)	0.002
PLR	1.254(0.959~1.640)	0.098	1.061(0.894~1.258)	0.497
MLR	1.431(1.071~1.912)	0.015	1.208(1.012~1.441)	0.036
SII	1.424(1.043~1.943)	0.026	1.157(1.023~1.309)	0.020
SIRI	1.387(1.061~1.814)	0.017	1.213(1.077~1.366)	0.001

表 4 基础模型分别加入全血细胞衍生的炎症标志物对 3 年预后模型的改善情况

Table 4 Improvement of 3-year prognostic model by adding whole blood cell-derived inflammatory markers to the base model separately

变量	AUC	IDI	c-NRI
基础模型	0.738(0.690~0.787)	—	—
+NLR	0.750(<i>P</i> =0.111)	0.013(<i>P</i> =0.044)	0.227(<i>P</i> =0.032)
+PLR	0.745(<i>P</i> =0.167)	0.008(<i>P</i> =0.140)	0.151(<i>P</i> =0.112)
+MLR	0.741(<i>P</i> =0.680)	0.008(<i>P</i> =0.132)	0.152(<i>P</i> =0.044)
+SII	0.744(<i>P</i> =0.363)	0.009(<i>P</i> =0.100)	0.153(<i>P</i> =0.064)
+SIRI	0.741(<i>P</i> =0.703)	0.008(<i>P</i> =0.168)	0.152(<i>P</i> =0.068)



a:LYM;b:PLT;c:PLR。

图 2 样条回归显示 LYM、PLT 和 PLR 与 AHF 患者全因死亡的剂量反应关系

Figure 2 Restricted cubic spline regression showing the dose-response relationship between LYM, PLT and PLR and all-cause mortality in AHF patients

表 5 阈值效应分析 PLT、PLR 与 AHF 患者全因死亡的关系

Table 5 Threshold effect analysis of PLT, and PLR in relation to all-cause mortality in patients with AHF

变量	拐点	Log ₂ 转换	分组	HR (95%CI)	P 值	似然比检验 P 值
PLT	159.676 × 10 ⁹ /L	7.319 × 10 ⁹ /L	<7.319 × 10 ⁹ /L	0.643(0.419~0.987)	0.043	<0.001
			≥7.319 × 10 ⁹ /L	1.968(1.160~3.340)	0.012	
PLR	111.585	6.802	<6.802	0.721(0.506~1.028)	0.071	<0.001
			≥6.802	1.115(0.786~1.581)	0.542	

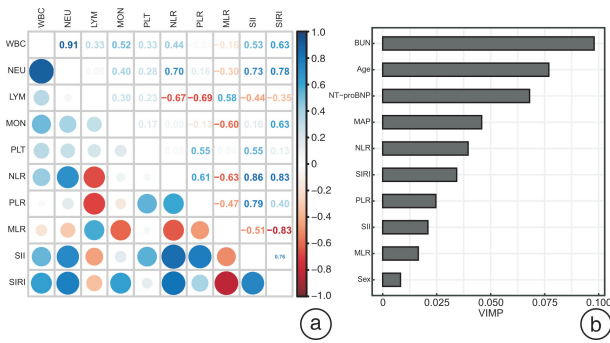
2.6 炎症生物标志物预测 AHF 患者全因死亡的重要性

Pearson 相关性分析表明炎症标志物之间存在高度相关性(图 3a)。为了避免高度相关的自变量之间存在共线性,进一步用 RSF 模型探究 5 种全血细胞衍生的炎症标志物预测 AHF 患者全因死亡的重要性(图 3b)。RSF 模型结果显示,在基础模型中尿素氮和年龄是预测 AHF 患者全因死亡最重要的危险因素,NLR 和 SIRI 则是 5 种衍生的炎症标志物中最重要的预测因子。作为敏感性分析,通过 RSF 模型只对 5 种衍生的炎症标志物进行 AHF 预后分类,得出了类似的结果,NLR 仍是这 5 种衍生的炎症标志物中预测 AHF 患者全因死

亡的最重要的预测变量。

3 讨论

本研究是一项前瞻性队列研究,对 538 例 AHF 患者进行数据分析,探究 5 种全血细胞衍生的炎症标志物与 AHF 患者全因死亡的相关性。研究发现 NLR、MLR、SII 和 SIRI 是 AHF 患者全因死亡的独立危险因素,其中 NLR 和 MLR 均可显著改善模型的预测能力。进一步样条回归分析表明,PLT 和 PLR 与 AHF 患者全因死亡呈非线性“U”型关系。此外,RSF 模型结果显示,尿素氮和年龄是预测 AHF 患者全因死亡最重要的危险因素,NLR 则是 5 种全血细胞衍生的炎症标志物中最重要的预测因子。



a: Pearson 相关性分析计算炎症标志物两两之间的相关系数矩阵; b: RSF 模型评价 5 种全血细胞衍生的炎症标志物在 AHF 预后风险中的重要性。

图 3 炎症生物标志物的相关系数矩阵及预测 AHF 患者全因死亡的重要性排序

Figure 3 Correlation coefficient matrix of inflammatory biomarkers and ranking of importance in predicting all-cause mortality in patients with AHF

炎症在刺激 HF 患者血细胞的生成和功能方面起着关键作用。全身性炎症可促进相关细胞因子和 MON 的激活^[24],并向心肌组织迁移。从脾脏和骨髓中释放出来的 MON 在心肌中过度聚集,可导致心肌间质纤维化和心室重塑^[1,25]。由 MON 分泌的循环细胞因子或因充血而释放的细胞因子均会诱导 LYM 凋亡^[24],而下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活导致皮质醇和儿茶酚胺水平升高,同样也会影响循环 LYM 的数量和功能^[26]。与此同时,促炎症细胞因子、脂多糖和缺氧信号会延长 NEU 的凋亡^[27],粒细胞或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子释放增加,同样有助于延长 NEU 的寿命^[28]。因此,在 HF 中,更多的 NEU 在循环血液中发挥生物学功能时间延长,成为破坏心肌组织和内皮细胞的主要因素,可进一步导致心脏恶化^[29]。

鉴于这些相互依赖的病理生理学途径,有研究发现 Mno 增多与射血分数减低型 HF 和射血分数保留型 HF 患者全因死亡率增加有关^[7-8],而 LYM 减少与 HF 短期死亡率增加和再住院有关^[9-10]。在心肌梗死患者中,NEU 增多预示着 AHF 的发生^[11],而 PLT 减少和增多都与死亡率增加有关,呈“U”型关系^[12]。此外,最近有研究表明,全血细胞衍生炎症生物标志物(NLR、PLR、MLR 和 SII)与 AHF 患者预后有关^[16-19,30]。在本研究中也同样得到证实,衍生炎症标志物是预测 AHF 患者全因死亡的独立危险因素。在所有 5 种衍生的炎症标志物中,NLR 能显著改善 AHF 基础模型的预测能力,也是 5 种衍生的炎症标志物中最重要的预测因子。此外,本研究首次报告 SIRI 与 AHF 患者全因死亡有关,是 AHF 预后的独立危险因素。

本研究还发现基线 PLT 与 AHF 患者全因死

风险存在非线性“U”型关系。一项纳入 425 例 AHF 的回顾性观察性研究发现低 PLT 是全因死亡和复合终点的独立危险因素,呈线性关系^[20]。而一项纳入 13 085 例急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)的前瞻性注册研究同样发现基线 PLT 与 2 年内 AMI 患者全因死亡风险呈“U”型关系^[12]。鉴于本研究的发现,不得不考虑 PLT 低于 $160 \times 10^9/L$ 这样的特殊 AHF 患者群体,在合并有缺血性心脏病的基础上,是否仍需要使用或者使用哪种抗 PLT 药物,这可能需要更多的前瞻性临床研究进一步探究,为 AHF 患者风险分层提供循证医学证据。

本研究存在以下几点局限性:①没有评估任何新的炎症标志物(例如白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α)以比较不同炎症标志物的预后影响;②在患者出院或随访的过程中,没有重复测定炎症生物标志物的波动情况是否与 AHF 不良预后有关,仍有待阐明;③本研究随访的终点事件只有全因死亡,需要进一步研究来评估血液学指标对其他心血管风险的影响;④本研究是一项单中心前瞻性队列研究,对于研究中的 AHF 基础预测模型和研究结果未经外部数据验证。

综上所述,全血细胞衍生的炎症标志物(NLR、PLR、MLR、SIRI 和 SII)与 AHF 患者全因死亡风险有关,其中 NLR 是 5 种衍生的炎症标志物中最重要的预测因子,可显著改善模型的预测能力。此外,本研究还首次报道了 SIRI 与 AHF 患者全因死亡有关,是 AHF 预后的独立危险因素。最后,还发现 PLT 和 PLR 与 AHF 全因死亡风险存在非线性“U”型关系,这需要进一步的前瞻性研究为 AHF 患者风险分层提供循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mann DL. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system;for whom the cell tolls [J]. Circ Res,2011,108(9):1133-1145.
- [2] Murphy SP,Kakkar R,McCarthy CP,et al. Inflammation in Heart Failure:JACC State-of-the-Art Review [J]. J Am Coll Cardiol,2020,75(11):1324-1340.
- [3] 廖玉华,杨杰孚,张健,等.舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J].临床心血管病杂志,2020,36(1):1-10.
- [4] 中国心衰中心联盟.舒张性心力衰竭早期防治专家建议[J].临床心血管病杂志,2021,37(1):1-6.
- [5] Passino C,Barison A,Vergaro G,et al. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure[J]. Clin Chim Acta,2015,443:29-38.
- [6] Pearson TA,Mensah GA,Alexander RW,et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease; application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for

- Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, 107 (3): 499-511.
- [7] Greene SJ, Harinstein ME, Vaduganathan M, et al. Prognostic value of monocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(11):1657-1662.
- [8] Shantsila E, Bialulik N, Navitski D, et al. Blood leukocytes in heart failure with preserved ejection fraction: impact on prognosis[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 155(2): 337-338.
- [9] Milo-Cotter O, Teerlink JR, Metra M, et al. Low lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study[J]. *Cardiology*, 2010, 117(3):190-196.
- [10] Carubelli V, Bonadei I, Castrini AI, et al. Prognostic value of the absolute lymphocyte count in patients admitted for acute heart failure[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(11):859-865.
- [11] Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, et al. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2000, 139(1 Pt 1):94-100.
- [12] Song PS, Ahn KT, Jeong JO, et al. Association of baseline platelet count with all-cause mortality after acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020.
- [13] Melchior R, Rinaldi G, Testa E, et al. Red cell distribution width predicts mid-term prognosis in patients hospitalized with acute heart failure: the RDW in Acute Heart Failure(RE-AHF) study[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(2):239-247.
- [14] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 32-43.
- [15] 陈娟, 石志, 姜慧娟, 等. 系统免疫-炎症指数对初诊多发性骨髓瘤患者预后的评估价值[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(3):180-186.
- [16] Curran FM, Bhalraam U, Mohan M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with new-onset or worsening heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):3168-3179.
- [17] Angkananard T, Inthanoo T, Sricholwattana S, et al. The Predictive role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio(NLR) and Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio(MPVLR) for Cardiovascular Events in Adult Patients with Acute Heart Failure[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:6889733.
- [18] Heidarpour M, Bashiri S, Vakhshoori M, et al. The association between platelet-to-lymphocyte ratio with mortality among patients suffering from acute decompensated heart failure[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):454.
- [19] Tang Y, Zeng X, Feng Y, et al. Association of Systemic Immune-Inflammation Index With Short-Term Mortality of Congestive Heart Failure: A Retrospective Cohort Study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 753133.
- [20] Yamaguchi S, Abe M, Arakaki T, et al. Incremental Prognostic Value of Platelet Count in Patients With Acute Heart Failure-A Retrospective Observational Study[J]. *Circ J*, 2019, 83(3):576-583.
- [21] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(3):195-208.
- [22] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate[J]. *JAMA*, 2012, 307(18): 1941-1951.
- [23] Breiman L. Random Forests[J]. *Machine Learning*, 2001, 45(1):5-32.
- [24] Vaduganathan M, Greene SJ, Butler J, et al. The immunological axis in heart failure: importance of the leukocyte differential [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(6):835-845.
- [25] Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites[J]. *Science*, 2009, 325(5940):612-616.
- [26] Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P, et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment[J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(2):462-467.
- [27] Colotta F, Re F, Polentarutti N, et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products[J]. *Blood*, 1992, 80(8):2012-2020.
- [28] Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1):151-162.
- [29] Tracchi I, Ghigliotti G, Mura M, et al. Increased neutrophil lifespan in patients with congestive heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(4):378-385.
- [30] Silva N, Bettencourt P, Guimarães JT. The lymphocyte-to-monocyte ratio: an added value for death prediction in heart failure [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(11):1033-1040.