

(中性粒细胞 + 单核细胞) / 淋巴细胞比值对心力衰竭患者住院死亡的预测价值研究



扫描二维码
查看原文

马艳艳^{1,2}, 任付先^{2*}, 王宇³, 高登峰^{3*}

【摘要】 背景 心力衰竭(HF)由于其高发病率、高死亡率和不良预后,是心血管领域急需解决的主要难题之一。探寻最佳的风险评估方法是目前本领域的研究方向。近年来研究发现炎症是HF发生和发展的重要病理生理机制之一,多种炎性指标的检测和评估可能是预测HF转归的重要方法,探究简便易行、综合性能最佳的炎性预测指标逐渐成为人们关注的重点。目的 探讨外周血(中性粒细胞+单核细胞)/淋巴细胞比值(NMLR)对HF患者住院死亡的预测价值。方法 纳入2020年1月—2022年9月濮阳市油田总医院住院的HF患者583例。根据患者是否出现住院死亡分为生存组($n=564$)与死亡组($n=19$),收集患者基线资料包括人口学特征、合并症、HF原发疾病、实验室检查结果;采用多因素Cox比例风险回归分析探究HF患者住院死亡的影响因素,采用限制性立方样条(RCS)确定NMLR与HF患者住院死亡的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线探究NMLR对HF患者住院死亡的预测价值并计算最佳截断值;采用Kaplan-Meier法绘制不同NMLR水平患者的生存曲线。结果 死亡组入院时NMLR〔8.36(3.15, 9.55)〕高于生存组〔5.00(3.23, 8.72)〕($P<0.05$)。多因素Cox比例风险回归分析结果显示,NMLR是HF患者住院死亡的影响因素〔 $HR=1.003$, 95% $CI(1.001, 1.005)$, $P<0.05$ 〕。NMLR预测HF患者住院死亡的ROC曲线下面积为0.704〔95% $CI(0.652, 0.757)$ 〕,最佳截断值为7.93。RCS显示NMLR与HF患者住院死亡风险呈非线性正相关($P<0.05$)。NMLR ≥ 7.93 者的住院生存率低于NMLR <7.93 者($\chi^2=111.843$, $P<0.001$)。结论 入院时NMLR升高可能是HF患者住院死亡的独立预测因素。

【关键词】 心力衰竭; (中性粒细胞+单核细胞)/淋巴细胞; 死亡率; 预测指标; 比例风险度模型

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0198

【引用本文】 马艳艳,任付先,王宇,等.(中性粒细胞+单核细胞)/淋巴细胞比值对心力衰竭患者住院死亡的预测价值研究[J].中国全科医学,2023,26(30):3791-3796.DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0198.[www.chinagp.net]

MA Y Y, REN F X, WANG Y, et al. The prediction value of (neutrophil+monocyte)/lymphocyte ratio on in-hospital mortality of heart failure patients [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(30): 3791-3796.

The Prediction Value of (Neutrophil+Monocyte)/Lymphocyte Ratio on In-hospital Mortality of Heart Failure Patients MA Yanyan^{1,2}, REN Fuxian^{2*}, WANG Yu³, GAO Dengfeng^{3*}

1.Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

2.Department of Cardiology, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China

3.Department of Cardiovascular Diseases, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

*Corresponding authors: REN Fuxian, Associate chief physician; E-mail: pyrfox518@163.com

GAO Dengfeng, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: gaomedic@163.com

【Abstract】 **Background** Heart failure (HF) is known to be one of the major problems in the cardiovascular field needed to be urgently addressed due to its high incidence, high mortality and poor prognosis. Searching for the optimal risk assessment method is currently a priority effort in this field. Recent studies have identified inflammation as one of the important pathophysiological mechanisms in the development and progress of HF, the detection and evaluation of multiple inflammatory indicators may be an important method to predict the regression of HF, therefore, exploration of simple and easy-to-perform inflammatory predictors with the optimal comprehensive performance is becoming a focus of attention. **Objective** To explore the predictive value of (neutrophil + monocyte)/lymphocyte ratio (NMLR) in peripheral blood on the in-hospital mortality of HF

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81872563, 81570382)

1.453003 河南省新乡市, 新乡医学院 2.457001 河南省濮阳市油田总医院心内科 3.710000 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院心血管病科

*通信作者: 任付先, 副主任医师; E-mail: pyrfox518@163.com 高登峰, 主任医师/博士生导师; E-mail: gaomedic@163.com

本文数字出版日期: 2023-05-31

patients. **Methods** A total of 583 patients with HF admitted to Puyang Oilfield General Hospital from January 2020 to September 2022 were collected and divided into the survival group ($n=564$) and the death group ($n=19$) according to the occurrence of all-cause death during hospitalization. The baseline data was collected including demographic characteristic, complications, primary disease and laboratory test results; multivariate Cox analysis was used to explore the influencing factors of in-hospital mortality in HF patients; restrictive cubic spline (RCS) was used to determine the relationship between NMLR and in-hospital mortality in HF patients; receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to explore the predictive value of NMLR for in-hospital mortality of HF patients and calculate the optimal cut-off value; Kaplan-Meier method was used to plot the survival curves of patients with different NMLR values. **Results** The NMLR at admission in the death group [8.36 (3.15, 9.55)] was higher than that in the survival group [5.00 (3.23, 8.72)] ($P<0.05$). The results of multivariate Cox proportional hazards regression model showed that NMLR was the influencing factor of in-hospital mortality in HF patients [HR=1.003, 95%CI (1.001, 1.005), $P<0.05$]; the area under ROC curve for NMLR to predict in-hospital mortality of HF patients was 0.704 [95%CI (0.652, 0.757)], with the optimal cut-off value of 7.93. The RCS showed a non-linear positive correlation between the NMLR value and the risk of in-hospital mortality in patients with HF ($P<0.05$). The in-hospital survival was lower in patients with NMLR ≥ 7.93 than those with NMLR <7.93 ($\chi^2=111.843$, $P<0.001$). **Conclusion** The elevated NMLR value at admission maybe an independent predictor of in-hospital mortality in HF patients.

【Key words】 Heart failure; (Neutrophil+monocyte)/lymphocyte; Mortality; Predictor; Proportional hazards models

心力衰竭(HF)是指心脏结构或功能异常导致心室收缩或充盈障碍,并引起各种症状和体征的复杂临床综合征。根据《2022ACC/AHA/HFSA指南:心力衰竭的管理》^[1]及《年慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识2022》^[2],截止到2017年美国HF患者约120万;中国25岁及以上人群中HF患者达1205万人^[1-2]。由于全球人口老龄化加剧、并存疾病、危险因素的增加以及心肌梗死后患者生存时间延长, HF患病率呈逐年增加趋势^[3]。虽然过去10年HF的治疗策略不断改进,仍有多达1/3的患者确诊后生存期不超过1年^[4]。所以尽早发现HF及准确的临床评估非常重要。目前常用的临床指标有C反应蛋白、脑钠肽、白介素6、肌钙蛋白T,但存在医保基金负担重、结果耗时长等缺点。

研究发现,炎症反应是HF发生及发展的重要机制之一,(中性粒细胞+单核细胞)/淋巴细胞比值(NMLR)是一种炎性指标,指外周血中性粒细胞和单核细胞计数总和与淋巴细胞计数的比值。研究证明,NMLR是心肌梗死住院死亡的独立预测因素^[5],且可能是慢性心血管疾病死亡的独立预测因子^[6]。到目前为止尚未发现NMLR评估及预测HF患者近、远期预后的大规模临床研究。本文通过收集分析本院HF患者的相关数据,探讨NMLR对HF患者住院死亡风险的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2020年1月—2022年9月因HF入住濮阳市油田总医院583例患者的临床资料。纳入标准:(1)因HF入院, HF诊断标准遵循《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7],多次入院者纳入首次入院数据;(2)年龄 ≥ 18 周岁;(3)入院24h内有血常规、肝肾功能等相关检验结果;(4)能够完成随访。排除标准:(1)基本信息、生命体征等信息缺失者;(2)

肿瘤患者。

1.2 数据收集及处理 收集患者首次入院24h内的数据(如有多个数据,则取其平均值),包括人口统计学特征(年龄、性别)、生命体征(心率、平均动脉压、呼吸频率、体温)、合并症(感染、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、肺循环障碍、心律失常、瓣膜病、外周血管病、脑血管病、肾衰竭、肝病、肥胖症)、HF原发疾病(风湿性心脏病、冠心病、肺源性心脏病)、实验室检查结果(阴离子间隙、肌酐、葡萄糖、血红蛋白、凝血酶原时间、钠、钾、尿素氮);中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数,计算NMLR。为减少分析数值偏倚,删除缺失 $>20\%$ 的值的变量;缺失的变量值 $\leq 20\%$ 且呈正态分布的连续变量用平均值或中位数代替。

1.3 研究终点 研究终点是住院期间全因死亡。根据是否发生住院死亡将患者分为死亡组($n=19$)和生存组($n=564$)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行统计分析,采用R 4.2.1软件计算并绘制限制性立方样图(RCS)。采用Kolmogorov-Smirnov(K-S法)检验对连续变量进行正态分布检验。符合正态分布的连续变量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;非正态分布的连续变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;分类变量以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素Cox比例风险回归分析确定HF患者住院死亡的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、NMLR预测HF患者住院死亡的价值;根据约登指数确定最佳截断值,采用Delong检验比较不同指标的预测价值;基于之前建立的多变量Cox回归模型,采用RCS评估NMLR与HF患者住院死亡的关系。

根据通过 ROC 曲线计算出的 NMLR 最佳截断值 (7.93) 分组, 绘制 Kaplan-Meier 曲线 (生存曲线) 并比较两组生存率的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组和死亡组基线资料及 NMLR 比较 本研究共纳入 583 例患者, 其中男 328 例 (56.3%), 女 255 例 (43.7%); 患者中位年龄 72.9 (65.1, 80.6) 岁。两组患者合并感染比例、糖尿病比例、肺循环障碍比例、周围血管病比例、脑血管病比例、肾衰竭比例、心率、呼吸频率、血红蛋白、阴离子间隙、尿素氮、肌酐、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、NMLR 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 HF 患者发生住院死亡影响因素的 Cox 比例风险回归分析 以是否发生住院死亡 (赋值: 是 =1, 否 =0) 为因变量, 以 2.1 中差异有统计学意义的变量感染、糖尿病、肺循环障碍、周围血管病、脑血管病、肾衰竭 (以上赋值: 是 =1, 否 =0)、心率、呼吸频率、血红蛋白、

阴离子间隙、尿素氮、肌酐、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、NMLR (以上赋值: 实测值) 为自变量, 进行单因素 Cox 比例风险回归分析, 结果显示, 感染、肺循环障碍、周围血管病、肾衰竭、心率、血红蛋白、阴离子间隙、尿素氮、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、NMLR 是 HF 患者住院死亡影响因素 ($P < 0.05$); 将单因素分析中有意义的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归分析, 结果显示, 血红蛋白、阴离子间隙、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、NMLR 等是 HF 患者住院死亡的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 NMLR 及其他外周血相关指标对 HF 患者住院死亡的预测价值 NMLR 预测 HF 患者住院死亡的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.704 [95%CI (0.652, 0.757)], 最佳截断值为 7.93; 单核细胞计数预测 HF 患者住院死亡的 AUC 为 0.585 [95%CI (0.525, 0.646)]; 中性粒细胞计数预测 HF 患者住院死亡的 AUC 为 0.620 [95%CI (0.563, 0.676)]; 淋巴细胞计数预测 HF 患

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	例数	年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	性别 (男/女)	住院时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	感染 [例 (%)]	糖尿病 [例 (%)]	高血压 [例 (%)]	慢性阻塞性肺疾病 [例 (%)]	
生存组	564	72.9 (64.9, 80.5)	317/247	7 (5, 9)	191 (33.9)	197 (34.9)	342 (60.6)	52 (9.2)	
死亡组	19	77.8 (68.6, 81.8)	11/8	2 (2, 7)	12 (63.2)	11 (57.9)	12 (63.2)	3 (15.8)	
Z (χ ²) 值		-1.682	0.021 ^a	-6.378	6.949 ^a	4.224 ^a	0.049 ^a	0.922 ^a	
P 值		0.092	0.884	0.059	0.008	0.040	0.825	0.337	
组别	肺循环障碍 [例 (%)]	心律失常 [例 (%)]	瓣膜病 [例 (%)]	周围血管病 [例 (%)]	脑血管病 [例 (%)]	肾衰竭 [例 (%)]	肝病 [例 (%)]	肥胖症 [例 (%)]	风湿性心脏病 [例 (%)]
生存组	49 (8.7)	253 (44.9)	48 (8.5)	56 (9.9)	137 (24.3)	89 (15.8)	23 (4.1)	32 (5.7)	0
死亡组	9 (47.4)	7 (36.8)	2 (10.5)	5 (26.3)	9 (47.4)	9 (47.4)	0	1 (5.3)	8 (42.1)
Z (χ ²) 值	30.697 ^a	0.487 ^a	0.094 ^a	5.268 ^a	5.164 ^a	12.990 ^a	0.808 ^a	0.082 ^a	0.273 ^a
P 值	<0.001	0.485	0.760	0.022	0.023	<0.001	0.369	0.775	0.601
组别	肺源性心脏病 [例 (%)]	冠心病 [例 (%)]	心率 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	平均动脉压 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmHg]	呼吸频率 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	体温 [M (P ₂₅ , P ₇₅), °C]			
生存组	7 (1.2)	411 (72.9)	86 (74, 101)	97 (87, 110)	20.00 (19.00, 22.00)	36.30 (36.20, 36.50)			
死亡组	0	12 (63.2)	101 (95, 104)	106 (81, 114)	20.00 (20.00, 23.50)	36.20 (36.10, 36.85)			
Z (χ ²) 值	0.239 ^a	0.871 ^a	-2.677	-1.260	-1.981	-0.132			
P 值	0.625	0.351	0.007	0.208	0.048	0.895			
组别	血红蛋白 [M (P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	阴离子间隙 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	尿素氮 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	肌酐 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	葡萄糖 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	钠 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]			
生存组	129.00 (113.00, 144.00)	10.20 (8.10, 11.80)	7.41 (5.54, 11.57)	84.15 (65.50, 122.60)	6.77 (5.28, 9.67)	138.00 (135.00, 141.00)			
死亡组	98.00 (86.50, 124.50)	15.90 (9.70, 19.70)	28.48 (9.66, 31.38)	170.50 (110.40, 277.60)	9.70 (8.08, 14.54)	141.00 (137.50, 146.50)			
Z (χ ²) 值	-3.262	-3.752	-4.258	-3.437	-1.404	-1.073			
P 值	0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.160	0.283			
组别	钾 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	凝血酶原时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), s]	中性粒细胞计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	单核细胞计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	淋巴细胞计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	NMLR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]			
生存组	3.95 (3.57, 4.52)	13.00 (11.90, 14.30)	5.52 (4.11, 7.95)	0.40 (0.37, 0.57)	1.18 (0.79, 1.66)	5.00 (3.23, 8.72)			
死亡组	4.10 (3.75, 4.41)	12.90 (12.60, 16.35)	6.17 (4.34, 6.82)	0.44 (0.34, 0.62)	0.89 (0.73, 1.73)	8.36 (3.15, 9.55)			
Z (χ ²) 值	-0.933	-1.641	-2.860	-1.369	-2.005	-3.089			
P 值	0.351	0.101	0.004	<0.001	0.045	0.002			

注: ^a 为 χ² 值; NMLR = (中性粒细胞 + 单核细胞) / 淋巴细胞比值; 1 mmHg = 0.133 kPa。

者住院死亡的 AUC 为 0.341 [95%CI (0.289, 0.393)] ; NMLR 预测 HF 患者住院死亡的 AUC 高于中性粒细胞计数, 差异有统计学意义 (Z=3.75, P<0.05) , 见图 1、表 3。

2.4 RCS 评估入院时 NMLR 与 HF 患者住院死亡的相关性 NMLR 与 HF 住院死亡风险存在非线性正相关关系 (P<0.05) ; 当 NMLR>7.93 时, 随着 NMLR 的增大 HF 患者住院死亡风险也会迅速增大, 见图 2。

2.5 基于 NMLR 最佳截断值的生存曲线分析 通过 ROC 曲线计算出来的 NMLR 的最佳截断值 (7.93) 将患者分为高 NMLR 者 (NMLR ≥ 7.93) 和低 NMLR 者 (NMLR<7.93) , 绘制 Kaplan-Meier 曲线 (生存曲线) , 结果显示高 NMLR 者的生存率低于低 NMLR 者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=111.843, P<0.001$) , 见图 3。

3 讨论

HF 作为各种心脏疾患的终末阶段, 表现为极高的死亡率和极差的临床预后。本研究结果显示, 患者首次住院死亡率为 3.3%。既往文献报道 2%~17% 的患者在第 1 次住院期间死亡; 而超过 50% 的患者则在 5 年内

表 2 HF 患者住院死亡影响因素的单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox analysis of influencing factors of in-hospital mortality in patients with HF

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
感染	2.614 (1.020, 6.698)	0.045	1.133 (0.760, 1.690)	0.539
糖尿病	2.003 (0.789, 5.080)	0.144		
肺循环障碍	6.326 (2.460, 12.267)	<0.001	0.954 (0.544, 1.672)	0.869
周围血管病	3.346 (1.177, 9.515)	0.023	0.958 (0.571, 1.608)	0.872
脑血管病	2.305 (0.918, 5.786)	0.075		
肾衰竭	3.766 (1.514, 9.370)	0.004	0.937 (0.577, 1.522)	0.794
心率	1.026 (1.006, 1.047)	0.013	0.995 (0.986, 1.004)	0.306
呼吸频率	1.039 (0.993, 1.087)	0.097		
血红蛋白	0.969 (0.955, 0.93)	<0.001	0.993 (0.986, 1.000)	0.042
阴离子间隙	1.246 (1.143, 1.358)	<0.001	1.062 (1.009, 1.118)	0.021
尿素氮	1.094 (1.060, 1.129)	<0.001	1.011 (0.985, 1.036)	0.413
肌酐	1.000 (1.000, 1.001)	0.318		
中性粒细胞	1.034 (1.009, 1.059)	0.007	1.098 (1.031, 1.170)	0.004
单核细胞	1.342 (1.125, 1.602)	0.001	1.338 (1.092, 1.639)	0.005
淋巴细胞	0.578 (0.435, 0.768)	<0.001	0.560 (0.410, 0.765)	<0.001
NMLR	1.026 (1.007, 1.046)	0.008	1.003 (1.001, 1.005)	0.028

表 3 细胞计数相关指标对 HF 患者住院死亡的预测价值

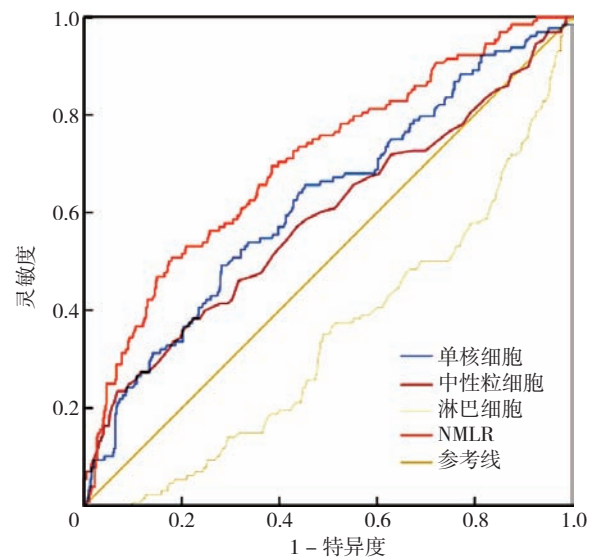
Table 3 The predictive value of blood cell count indexes for predicting in-hospital mortality in patients with HF

变量	灵敏度	特异度	约登指数	最佳截断值	P 值	AUC	95%CI
NMLR	0.508	0.820	0.328	7.93	<0.001	0.704	(0.652, 0.757)
单核细胞计数	0.234	0.932	0.166	$0.76 \times 10^9/L$	0.003	0.585	(0.525, 0.646)
中性粒细胞计数	0.492	0.719	0.211	$6.15 \times 10^9/L$	<0.001	0.620	(0.563, 0.676)
淋巴细胞计数	0.002	0.999	0.001	$8.93 \times 10^9/L$	<0.001	0.341	(0.289, 0.393)

注: AUC= 受试者工作特征曲线下面积。

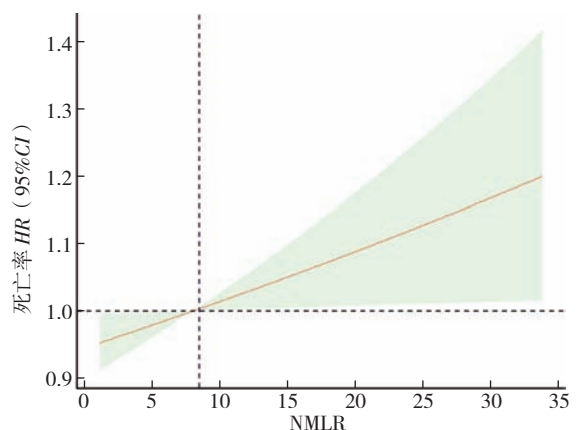
死亡^[8], 本研究结果与之一致。近年来对于 HF 患者的规范化管理有很多研究, 但其死亡率和住院负担并未明显减轻^[9]。因此, 准确评估 HF 患者的再住院、死亡风险及近远期预后仍是未来相当长一段时间内临床工作中亟待解决的关键问题。所以, 积极探寻有效的预测指标评估 HF 患者死亡风险具有重要的临床意义。

NMLR 是一种新型的可以预测炎症和免疫反应相关疾病预后的炎症指标。一项对派姆单抗治疗的细胞程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 高表达非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 患者的研究证实了 NMLR 作为炎症指标对患者生存结果的预测价值^[10]。LIAO 等^[11]发现, NMLR 对接受肝切除术的肝癌患者术后预后有很好的预测价值, 且比其他免疫参数具有更准确的预测能力。另外一



注: NMLR= (中性粒细胞 + 单核细胞) / 淋巴细胞比值。

图 1 细胞计数相关指标预测 HF 患者全因住院死亡的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curves of blood cell count indexes for predicting all-cause death during hospitalization in HF patients



注: 图中 HR 以红色实线表示, 95%CI 以绿色阴影区域表示。

图 2 入院 NMLR 与住院死亡风险的相关性
Figure 2 Association between NMLR at admission and risk of in-hospital mortality

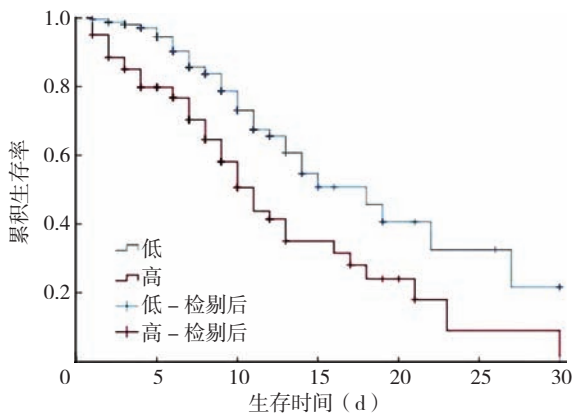


图3 NMLR不同组别的生存曲线图

Figure 3 Survival curves of groups with different NMLR values

项对523例80岁以上心肌梗死患者的研究发现,不同白细胞亚型是老年心肌梗死患者死亡的独立预测因子,NMLR预测价值高于其他白细胞亚型^[6]。而WANG等^[5]通过大量数据证实,入院时NMLR升高是急性心肌梗死患者住院死亡风险升高的独立预测因素,且其效能优于其他相关指标。以上研究均表明,NMLR不仅对免疫性疾病、肿瘤具有预测价值,而且在心血管疾病中也有一定的预测价值。中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞组成的白细胞集合是免疫功能和炎症反应的关键标志物,覆盖较全面,所以基于以上相关研究,本研究探讨了NMLR对HF患者住院死亡的预测价值。本研究结果显示,合并症、实验室检查结果可能是潜在的危险因素;多因素Cox比例风险回归分析结果提示,NMLR是HF患者住院死亡的影响因素。

本研究基线资料分析结果显示, HF患者死亡组NMLR高于生存组。有研究表明, HF的发生、发展与炎症反应相关,而炎症反应的发生与中性粒细胞、淋巴细胞数量异常相关^[12]。中性粒细胞计数可以代表系统炎症反应的恶化程度,中性粒细胞绝对值越高一般提示心肌组织破坏越严重、左心室射血功能越差、患者预后也就越差^[13],因为中性粒细胞介导的免疫相关性血栓形成是导致HF的关键机制^[14];淋巴细胞计数减少提示了机体对应激反应的程度,该值越低表明机体应激的程度越高、心肌的耗氧量越大、心功能不全的发生及加重的可能性越大^[13]。VADUGANATHAN等^[15]发现,淋巴细胞计数降低与HF患者死亡率增加独立相关。本研究中死亡组患者淋巴细胞计数低于生存组,与既往研究结果一致^[15],同时死亡组中性粒细胞计数高于生存组,提示淋巴细胞计数及中性粒细胞计数与HF患者的死亡相关;多因素Cox比例风险回归分析结果显示,淋巴细胞计数及中性粒细胞计数可能是HF患者住院死亡的影响因素。有研究报道,单核细胞数量增加与HF严重程度及HF远期预后密切相关^[16-17];本研究提示,单核细胞计数可作为HF死亡的独立预测因素,这可能

与单核细胞活化后会促进氧化应激及炎症反应相关^[18]。相关研究发现,在入院治疗的慢性HF患者中,风湿性心脏病、肺源性心脏病及冠心病是其主要和常见的原发病^[19]。但本研究发现HF原发病(风湿性心脏病、慢性肺源性心脏病、冠心病)比例在两组中比较,差异均无统计学意义,这可能与样本量偏少相关。本文Cox比例风险回归分析结果显示,无论混杂因素是否调整,NMLR都是HF患者住院死亡的独立相关因素。在临床实践中,血液生物标志物作为预后因素具有争议性和限制性的问题之一是确定最佳截断值。本研究ROC曲线结果显示,NMLR预测HF患者住院死亡的AUC(0.704)明显高于其他外周血白细胞计数相关的指标,其最佳截断值为7.93,灵敏度为0.508,特异度为0.820,说明NMLR对住院死亡具有相对较高的预测价值。RCS显示,NMLR与住院死亡呈非线性正相关,而Kaplan-Meier曲线(生存曲线)显示NMLR越高者HF住院死亡率越高。

本研究得益于本院较为充分的原始资料,在一定程度上减小了数据偏差,因而结果较为可信。鉴于NMLR相比于C反应蛋白、脑钠肽等指标可更容易、更快速获得,因此可用作对HF患者的快速评估。本研究不足之处为单中心研究,可能受某些数据不完善使用中位数或平均数替代可能造成结果偏差等,将来需要更多完整数据及前瞻性研究验证其结果。另外,后续研究需要收集更多出院后随访数据补充完善;如果对本文数据进行进一步的分层研究,结果可能对临床医师更具指导价值。

本研究结果提示,入院时NMLR可能是HF患者住院死亡的预测因素;且NMLR与HF患者住院死亡呈非线性正相关。

作者贡献:马艳艳提出思路,负责数据整理、统计学设计思路及计算分析、论文撰写、协助编辑与修改;任付先提出研究理念,思路指导,负责项目管理、论文修改及文章监督管理;王宇负责数据收集及整理;高登峰负责思路指导、提供资源、对文章监督管理和审查。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Writing Committee Members, ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure [J]. J Card Fail, 2022, 28(5): e1-167. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- [2] 王华,李莹莹.慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识2022[J].中国循环杂志,2022,37(3):215-225.
- [3] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 625-643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.
- [4] CHAN D Z L, KERR A J, DOUGHTY R N. Temporal trends in the burden of heart failure [J]. Intern Med J, 2021, 51(8): 1212-1218. DOI: 10.1111/imj.15253.
- [5] WANG Y, YUAN M, MA Y, et al. The admission (neutrophil+monocyte)/lymphocyte ratio is an independent

- predictor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 870176. DOI: 10.3389/fcvm.2022.870176.
- [6] YAN X N, JIN J L, ZHANG M, et al. Differential leukocyte counts and cardiovascular mortality in very old patients with acute myocardial infarction: a Chinese cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20: 465. DOI: 10.1186/s12872-020-01743-3.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [8] PONIKOWSKI P, ANKER S D, ALHABIB K F, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide [J]. *ESC Heart Fail*, 2014, 1(1): 4-25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
- [9] ROGER V L. Epidemiology of heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434. DOI: 10.1161/circresaha.121.318172.
- [10] SÁNCHEZ-GASTALDO A, MUÑOZ-FUENTES M A, MOLINA-PINELO S, et al. Correlation of peripheral blood biomarkers with clinical outcomes in NSCLC patients with high PD-L1 expression treated with pembrolizumab [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2509-2522. DOI: 10.21037/tlcr-21-156.
- [11] LIAO R, PENG C, LI M, et al. Comparison and validation of the prognostic value of preoperative systemic immune cells in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1170-1182. DOI: 10.1002/cam4.1424.
- [12] 唐超, 雍莉, 刘火五沙, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与心力衰竭合并心房颤动患者疾病严重程度相关性分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(5): 283-287. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.05.002.
- [13] FU S H, XIE L X, LI D Y, 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: 359. DOI: 10.2147/cia.s77417.
- [14] TANG X M, WANG P W, ZHANG R L, et al. KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3): e147191. DOI: 10.1172/JCI147191.
- [15] VADUGANATHAN M, AMBROSY A P, GREENE S J, et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6): 750-758. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.970525.
- [16] MORIYA J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 22-27. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
- [17] CHARACH G, ROGOWSKI O, KARNIEL E, et al. Monocytes may be favorable biomarker and predictor of long-term outcome in patients with chronic heart failure [J]. *Medicine*, 2019, 98(38): e17108. DOI: 10.1097/md.00000000000017108.
- [18] EKIZLER F A, CAY S, AÇAR B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts adverse cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14): 1175-1186. DOI: 10.2217/bmm-2019-0089.
- [19] 刘宗武. 慢性心力衰竭患者主要发病原因探析 [J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(17): 177-178. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.17.177.
- (收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-05-15)
(本文编辑: 宋春梅)
-
- (上接第 3790 页)
- [18] CHEN P N, ZHAO X K, ZHOU F Y, et al. Characterization of 500 Chinese patients with cervical esophageal cancer by clinicopathological and treatment outcomes [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 219-226. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0268.
- [19] DE VOS-GEELEN J, GEURTS S M E, NIEUWENHUIJZEN G A P, et al. Patterns of recurrence following definitive chemoradiation for patients with proximal esophageal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(8): 2016-2022. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.02.001.
- [20] LYU J H, YISIKANDAER A, LI T, et al. Comparison between the effects of elective nodal irradiation and involved-field irradiation on long-term survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma patients: a prospective, multicenter, randomized, controlled study in China [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(20): 7460-7468. DOI: 10.1002/cam4.3409.
- [21] 李巧芳, 李曙光, 许金蕊, 等. 食管癌根治性调强放疗靶区范围对预后生存的影响 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(8): 600-605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.08.005.
- [22] 孙小兵, 柏会明, 吴少兵, 等. 放疗照射方式差异对行同步放疗颈胸上段食管癌患者预后及安全性的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(23): 4134-4137. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.23.012.
- [23] FAVARETO S L, SOUSA C F, PINTO P J, et al. Clinical prognostic factors for patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy [J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18894. DOI: 10.7759/cureus.18894.
- [24] WANG L, LIU L H, HAN C, et al. Comparison of efficacy and safety between simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy and standard-dose intensity-modulated radiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(9): 802-811. DOI: 10.1007/s00066-021-01894-y.
- [25] YAGI K, TORIUMI T, AIKOU S, et al. Salvage treatment after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(4): 436-445. DOI: 10.1002/ags3.12448.
- [26] LAN K T, CHEN J H. Efficacy and safety of re-irradiation for locoregional esophageal squamous cell carcinoma recurrence after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 1-11. DOI: 10.1186/s13014-022-02019-0.
- [27] HONG L, HUANG Y X, ZHUANG Q Y, et al. Survival benefit of re-irradiation in esophageal Cancer patients with Locoregional recurrence: a propensity score-matched analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 171. DOI: 10.1186/s13014-018-1122-y.
- [28] ABE T, OSHIKIRI T, GOTO H, et al. Albumin and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel prognostic factor for patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(11): 6860-6866. DOI: 10.1245/s10434-022-11868-8.
- (收稿日期: 2023-01-13; 修回日期: 2023-05-24)
(本文编辑: 邹琳)