

中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性主动脉夹层患者死亡风险相关性的多中心10年回顾性队列研究

刘紫轩¹, 王辉清¹, 钟晓丹¹, 贺行巍¹, 王文华², 于丹³, 张保全⁴, 李醇文⁵, 曾和松^{1*}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科/血管介入治疗湖北省工程研究中心, 湖北武汉 430030; ²阜外华中心血管病医院冠心病重症监护室, 河南郑州 451460; ³河南省人民医院心脏重症监护病房, 河南郑州 450003; ⁴新乡医学院第三附属医院重症医学科, 河南新乡 453700; ⁵重庆医科大学附属第二医院急诊科, 重庆 400010

[中图分类号] R543 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0409

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘紫轩, 王辉清, 钟晓丹, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性主动脉夹层患者死亡风险相关性的多中心10年回顾性队列研究[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 917-924.

[收稿日期] 2024-12-02 [录用日期] 2025-03-09 [上线日期] 2025-04-09

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在多中心医院急性主动脉夹层(AAD)患者院内死亡风险预测中的价值。**方法** 本研究为多中心回顾性队列研究。收集2010年8月—2021年12月来自五家教学医院(华中科技大学同济医学院附属同济医院、河南省人民医院、阜外华中心血管病医院、新乡医学院第三附属医院和重庆医科大学附属第二医院)住院治疗的2642例AAD患者。基于NLR分布的四分位点将患者分为 Q_1 ($n=660$)、 Q_2 ($n=661$)、 Q_3 ($n=661$)、 Q_4 ($n=660$) 4组, 并对各组的临床资料及生化指标进行比较; 采用偏相关分析方法评估NLR与心血管指标之间的关系; 利用限制性立方样条、Kaplan-Meier法及Cox回归模型对NLR值与AAD患者院内死亡风险的相关性进行评估。**结果** 所有患者的中位年龄为54(46, 63)岁, 其中, 男2096例, 女546例。与 Q_1 - Q_2 组比较, Q_4 组患者吸烟史和糖尿病病史占比较低, 且更有可能患DeBakey I型AAD($P<0.05$), Q_4 组患者的谷草转氨酶、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐及D-二聚体水平较高, 而三酰甘油及CRP水平较低($P<0.01$)。偏相关分析结果显示, 血浆NLR值与D-二聚体($r=0.43$, $P<0.01$)和肌酐($r=0.16$, $P<0.01$)呈正相关。Cox模型中的限制性立方样条函数揭示了血浆NLR值与AAD患者临床结局之间存在明显的非线性关系($P<0.01$)。Kaplan-Meier曲线分析显示, 与 Q_1 - Q_2 组比较, Q_4 组患者的院内死亡发生率最高($P<0.0001$)。多因素Cox回归分析显示, 与 Q_1 组相比, Q_4 组NLR的风险比(HR)为1.77(95%CI 1.33~2.37, $P<0.001$), 是主要终点事件的独立危险因素。**结论** 较高的血浆NLR值与AAD患者心血管事件的发生相关, 即使校正了多中心就诊医院等潜在混杂因素后仍相关。

[关键词] 急性主动脉夹层; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 多中心

Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality risk in patients with acute aortic dissection: a multicenter 10-year retrospective cohort study

Liu Zi-Xuan¹, Wang Hui-Qing¹, Zhong Xiao-Dan¹, He Xing-Wei¹, Wang Wen-Hua², Yu Dan³, Zhang Bao-Quan⁴, Li Chun-Wen⁵, Zeng He-Song^{1*}

¹Department of Cardiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology/Hubei Provincial Engineering Research Center of Vascular Interventional Therapy, Wuhan, Hubei 430030, China

²Department of Cardiac Intensive Care Unit, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou, Henan 451460, China

³Cardiac Intensive Care Unit of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

⁴Department of Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453700, China

⁵Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

*Corresponding author, E-mail: zenghs@tjh.tjmu.edu.cn

[基金项目] 国家自然科学基金(82470502)

[作者简介] 刘紫轩, 硕士研究生, 主要从事主动脉夹层方面的研究

[通信作者] 曾和松, E-mail: zenghs@tjh.tjmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82470502)

[Abstract] Objective To investigate the role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in predicting the in-hospital mortality risk of patients with acute aortic dissection (AAD) in multicenter hospitals. **Methods** A multicenter retrospective cohort study was conducted. Clinical data were collected from 2642 AAD patients who were hospitalized in five teaching hospitals: Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Henan Provincial People's Hospital, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, and the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between August 2010 and December 2021. According to the quartiles of serum NLR levels, the patients were divided into four groups: first quartile (Q_1 , $n=660$), second quartile (Q_2 , $n=661$), third quartile (Q_3 , $n=661$), and fourth quartile (Q_4 , $n=660$). The clinical characteristics and biochemical indicators of each group were compared. Partial correlation analysis was used to assess the relationship between NLR and cardiovascular parameters. Restricted cubic splines, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox regression models were employed to evaluate the association between NLR levels and in-hospital mortality risk in AAD patients. **Results** The median age of all patients was 54 [interquartile range (IQR): 46–63] years, including 2096 males and 546 females. Compared with Q_1 – Q_3 groups, patients in Q_4 group had a lower incidence of smoking history and diabetes history, and were more likely to have DeBakey type I AAD ($P<0.05$). Additionally, the levels of aspartate aminotransferase, high-density lipoprotein cholesterol, creatinine, and D-dimer in Q_4 group were higher, while the levels of triglycerides and C-reactive protein (CRP) were lower ($P<0.01$). The results of partial correlation analysis showed that the plasma NLR level was positively correlated with D-dimer ($r=0.43$, $P<0.01$) and creatinine ($r=0.16$, $P<0.01$). The restricted cubic spline function in the Cox model revealed a significant non-linear relationship between the plasma NLR level and clinical outcomes in AAD patients ($P<0.01$). Kaplan-Meier survival analysis indicated that patients in Q_4 group had the highest in-hospital mortality rate compared with Q_1 – Q_3 groups ($P<0.0001$). Furthermore, multivariate Cox regression analysis demonstrated that compared with Q_1 group, the hazard ratio (HR) of NLR in Q_4 group was 1.77(95%CI 1.33-2.37, $P<0.001$), which was an independent risk factor for the primary endpoint events. **Conclusion** A higher plasma NLR level is significantly associated with the occurrence of cardiovascular events in AAD patients, and this association remains significant even after adjusting for potential confounding factors such as the multicenter visiting hospitals.

[Key words] acute aortic dissection; neutrophil-to-lymphocyte ratio; multicenter

主动脉夹层(AD)是一种急性且危及生命的血管疾病,通常由主动脉内膜撕裂引发,血液进入主动脉壁中层后形成夹层,严重时可致命^[1]。传统分期方法通常将发病后2周内出现相关临床症状的AD称为急性主动脉夹层(AAD),而发病超过2周则归类为慢性^[2]。2022年ACC/AHC主动脉夹层指南将AD分为4种时间类型:超急性(<24 h)、急性(2~7 d)、亚急性(8~30 d)和慢性(>30 d)^[3]。由于AAD患者易发生致命并发症,尤其是当夹层波及升主动脉时,结局更为凶险,因此备受临床与研究领域的关注^[4]。因此早期识别症状、快速诊断与及时治疗是改善AAD患者预后的关键。

AD的生物标志物在早期诊断、风险评估和预后判断中发挥着关键作用。目前已知的AD生物标志物包括炎症标志物[如C反应蛋白(CRP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)]、血管损伤标志物(如D-二聚体、基质金属蛋白酶)以及反映心肌损伤和肾功能受损的标志物(如肌钙蛋白和肌酐)^[5-9]。这些标志物有助于临床医师早期识别AD,评估疾病的严重程度并预测患者的预后,同时治疗决策中具有重要的参考价值。NLR与AAD之间的关系近年来已成为研究热点,但目前的研究均为单一中心的研究且样本量较小,为此,本研究探讨NLR在2642例多中心AAD

患者中的预后价值,旨在为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为多中心回顾性队列研究。收集2010年8月—2021年12月分别来自5家医院(华中科技大学同济医学院附属同济医院、河南省人民医院、阜外华中心血管病医院、新乡医学院第三附属医院和重庆医科大学附属第二医院)的2642例AAD患者的临床资料进行分析。纳入标准:(1)经影像学确诊为AAD,符合初发型AAD的定义,其诊断主要依据主动脉CT血管成像(CTA)检查结果,包括主动脉内膜片及真假腔形成;(2)具备由电子病历系统记录的完整临床资料,包括电子病历信息、CTA影像数据;(3)汉族人群。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)妊娠期;(3)合并主动脉壁间血肿、穿透性溃疡、主动脉瘤等非典型主动脉病变亚型,或涉及AD术后复查患者,以及无明确主动脉疾病诊断的患者;(4)常规血液生化指标检测数据不完整;(5)发病 ≥ 14 d及发病时间无法明确界定。本研究已获得华中科技大学同济医学院附属同济医院(TJ-IRB20211102)、河南省人民医院(2021-190)、阜外华中心血管病医院(2021-38)、新乡医学院第三附属医院(K2021-039-01)和重庆医科大学附属第二医院(2022-15)各参与单位伦理

委员会的审批。本研究已豁免患者知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 AAD的主要病因及人口统计学特征由两名心脏病专家在入组时通过标准化表格,从电子病历中提取,包括以下几个方面:(1)基线特征,人口学资料(包括年龄、性别、民族等)、生活方式(吸烟史)、既往病史(高血压、糖尿病、主动脉手术史、马方综合征、大动脉炎);(2)实验室检查,包括血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、电解质、血脂、随机血糖、CRP、N末端B型利钠肽原等;(3)影像学证据,主动脉CTA影像报告等。AAD的病因根据患者是否有马方综合征、外伤、主动脉瓣二瓣畸形、大动脉炎或梅毒病史进行分类,被定义为遗传性、外伤性、先天性疾病、血管炎症、感染性疾病和散发性。

1.2.2 研究终点 在电子病历系统中,通过出院记录获取患者的出院状态,并在首页记录中提取患者的住院时间。如果电子病历中记录了患者死亡,或患者未被宣布为院内死亡但出院记录显示其生命体征已无法维持且家属放弃治疗返乡,判断为院内死亡,其余患者则视为院内存活。研究终点定义为与研究基线变量相关的全因住院死亡率,研究事件为是否发生死亡。

1.2.3 各组临床资料及生化指标比较 为提高数据正态性,对NLR值进行对数变换。基于NLR四分位数将患者分为4组:Q₁组($n=660$, $0.23 \leq \text{NLR} < 5.80$)、Q₂组($n=661$, $5.80 \leq \text{NLR} < 10.24$)、Q₃组($n=661$, $10.24 \leq \text{NLR} < 16.05$)和Q₄组($n=660$, $16.05 \leq \text{NLR} < 620.50$)。比较4组患者的一般临床特征、AD的解剖学分类、病因、研究单位分布以及生化检查,分析不同NLR值患者的临床特征。采用偏相关分析NLR与心血管指标之间的相关性。

1.2.4 NLR对AD患者死亡的预后作用分析 采用Kaplan-Meier曲线进行前瞻性分析,并通过对数秩检验评估差异,用于研究NLR四分位数与患者生存率的关系。Cox比例风险模型用于计算各指标中的NLR四分位数值,构建了3个校正协变量的模型:模型1校正性别(男、女)和年龄(连续变量);模型2在模型1基础上校正了心血管风险因素,包括吸烟史(是、否)、高血压史(是、否)、糖尿病史(是、否)、主动脉瓣置换术(是、否)、AD类型、马方综合征(是、否)、左冠状动脉主干直径以及发病时间(<24 h, 1~7 d, 8~14 d);模型3在模型2的基础上进一步校正了多中心就诊医院(华中科技大学同济医学院附属同济医院、河南省人民医院、郑州大学华中阜外医院、新乡医学院第三附属医院、重庆医科大学附属第二医院)。为确定NLR与AAD风险之间是

否存在线性或非线性剂量反应关系,在Cox模型中使用包含4个节点(位于第5、35、65和95百分位数处)的限制性立方样条函数,并采用Wald检验计算非线性P值。

1.3 统计学处理 采用R语言(4.3.1)和SAS 9.4进行统计分析。计量资料以Kolmogorov-Smirnov检验进行正态分布检验,正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Tukey检验;非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验,进一步两两比较采用Dunn检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;趋势检验(trend test)用于分析不同NLR分组之间检验变量是否随分组水平增加或减少。对于异常值,使用箱型图进行识别,并根据临床背景决定是否剔除。跨中心数据采用Z-score标准化,以减少测量差异带来的偏倚。均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组AAD患者基线特征比较 2642例AAD患者的中位年龄为54(46, 63)岁,其中男2096例(79.3%),女546例(20.7%);患者血浆中性粒细胞和淋巴细胞计数分别为 $9.73(6.83, 12.58) \times 10^9/L$ 和 $0.98(0.68, 1.37) \times 10^9/L$,血浆NLR为10.24(5.80, 16.03)(表1)。与Q₁-Q₃组比较,Q₄组患者吸烟史及糖尿病史占比较低($P < 0.05$,表1),其中,与Q₁组比较,Q₄和Q₂组患者吸烟史占比较低($P < 0.05$),Q₂-Q₄组患者的糖尿病史占比较低($P < 0.01$),与Q₃组比较,Q₄组患者吸烟史占比较低($P < 0.01$)。此外,与Q₁-Q₃组比较,Q₄组患者更有可能患DeBakey I型AAD,趋势检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着血浆NLR值升高,AAD患者的谷草转氨酶、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐和D-二聚体水平逐渐升高,而三酰甘油和CRP的水平逐渐降低($P < 0.01$)。其中,与Q₁组比较,Q₂-Q₄组患者的谷草转氨酶、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐、CRP和D-二聚体水平升高,三酰甘油水平降低($P < 0.05$);与Q₂组比较,Q₃-Q₄组患者的谷草转氨酶、肌酐和D-二聚体水平升高,三酰甘油水平降低($P < 0.05$);与Q₃组比较,Q₄组患者的谷草转氨酶和D-二聚体水平升高($P < 0.05$)(表1)。偏相关分析显示,血浆NLR值与D-二聚体($r=0.43$, $P < 0.01$)、肌酐($r=0.16$, $P < 0.01$)均呈正相关(附图1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1973.2025.0409FJ>)。

2.2 NLR对AAD患者死亡预后的预测作用 在中位住院时间11(4~21)d内,共有591例(22.4%)发生了院内死亡终点事件,其中,在Q₁-Q₄组中分别有84例(12.7%)、137例(20.7%)、163例(24.7%)和207例

表1 基于NLR四分位分组的AAD患者基线特征

Tab.1 Baseline characteristics of AAD patients stratified by NLR quartiles

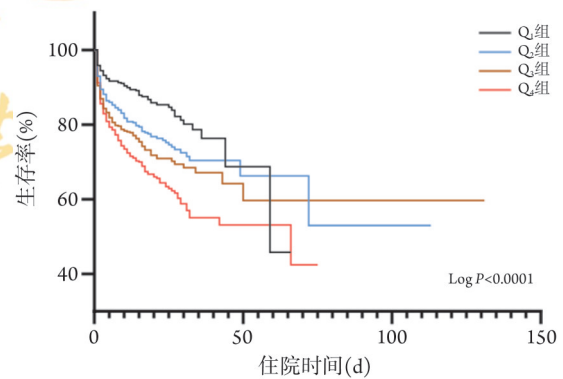
项目	总体(n=2642)	Q ₁ 组(n=660)	Q ₂ 组(n=661)	Q ₃ 组(n=661)	Q ₄ 组(n=660)	P
人口统计特征						
性别[例(%)]						0.089
男	2096(79.3)	507(76.8)	536(81.1)	515(77.9)	538(81.5)	
女	546(20.7)	153(23.2)	125(18.9)	146(22.1)	122(18.5)	
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	54(46, 63)	54(45, 64)	54(47, 62)	53(46, 61)	55(47, 63)	0.156
吸烟史[例(%)]						0.019
是	1067(40.4)	283(42.9)	286(43.3) ⁽¹⁾	262(39.6)	236(35.8) ⁽²⁾⁽⁵⁾	
否	1575(59.6)	377(57.1)	375(56.7)	399(60.4)	424(64.2)	
收缩压[mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	138(122, 157)	136.5(123, 150)	139(122, 158)	138(120, 159)	140(122, 160.5)	0.113
舒张压[mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	78(67, 90)	79(69, 89.5)	78(68, 90)	78(65, 89)	78(66, 90)	0.034
病史[例(%)]						
高血压						0.078
是	1785(67.6)	449(68.0)	434(65.7)	471(71.3)	431(65.3)	
否	857(32.4)	211(32.0)	227(34.3)	190(28.7)	229(34.7)	
糖尿病						<0.001
是	85(3.2)	39(5.9)	18(2.7) ⁽²⁾	16(2.4) ⁽²⁾	12(1.8) ⁽³⁾	
否	2557(96.8)	621(94.1)	643(97.3)	645(97.6)	648(98.2)	
主动脉瓣置换						0.156
是	20(0.8)	2(0.3)	4(0.6)	9(1.4)	5(0.8)	
否	2622(99.2)	658(99.7)	657(99.4)	652(98.6)	655(99.2)	
解剖分类[例(%)]						
DeBakey I	1280(48.5)	204(30.9)	319(48.3)	369(55.8)	388(58.8)	<0.001
DeBakey II	150(5.7)	56(8.5)	35(5.3)	31(4.7)	28(4.2)	
DeBakey III a	79(3.0)	25(3.8)	25(3.8)	16(2.4)	13(2.0)	
DeBakey III b	1029(39.0)	318(48.2)	262(39.6)	230(34.8)	219(33.2)	
腹主动脉夹层	104(3.9)	57(8.6)	20(3.0)	15(2.3)	12(1.8)	
病因[例(%)]						
马方综合征						0.764
是	28(1.1)	9(1.4)	7(1.1)	7(1.1)	5(0.8)	
否	2614(98.9)	651(98.6)	654(98.9)	654(98.9)	655(99.2)	
创伤性夹层						0.156
是	38(1.4)	7(1.1)	15(2.3)	6(0.9)	10(1.5)	
否	2604(98.6)	653(98.9)	646(97.7)	655(99.1)	650(98.5)	
主动脉瓣二瓣畸形						0.571
是	4(0.2)	1(0.2)	0	1(0.2)	2(0.3)	
否	2638(99.9)	659(99.9)	661(100.0)	660(99.8)	658(99.7)	
大动脉炎						0.801
是	3(0.1)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0	
否	2639(99.9)	659(99.8)	660(99.8)	660(99.8)	660(100.0)	
梅毒螺旋抗体阳性						0.307
是	33(1.3)	11(1.8)	8(1.3)	10(1.6)	4(0.6)	
否	2447(98.7)	610(98.2)	607(98.7)	607(98.4)	632(99.4)	

(续表)

项目	总体(n=2642)	Q ₁ 组(n=660)	Q ₂ 组(n=661)	Q ₃ 组(n=661)	Q ₄ 组(n=660)	P
研究单位[例(%)]						<0.001
华中科技大学同济医学院附属同济医院	2022(76.5)	395(59.9)	522(79.0)	555(84.0)	550(83.3)	
河南省人民医院	308(11.7)	131(19.9)	63(9.5)	61(9.2)	53(8.0)	
郑州大学华中阜外医院	117(4.4)	52(7.9)	31(4.7)	17(2.6)	17(2.6)	
新乡医学院第三附属医院	71(2.7)	22(3.3)	17(2.6)	13(2.0)	19(2.9)	
重庆医科大学附属第二医院	124(4.7)	60(9.1)	28(4.2)	15(2.3)	21(3.2)	
生化检查[M(Q ₁ , Q ₃)]						
谷丙转氨酶(U/L)	18.3(12.9, 32.0)	18.9(12.0, 32.0)	18.0(12.0, 31.0)	18.0(13.0, 32.0)	19.0(13.0, 32.0)	0.284
谷草转氨酶(U/L)	21.0(16.0, 32.0)	19.0(15.0, 28.0)	20.0(15.0, 29.0)	22.0(16.0, 34.0) ⁽³⁾⁽⁴⁾	24.0(18.0, 40.0) ⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	3.89(3.38, 4.47)	3.89(3.28, 4.48)	3.87(3.38, 4.46)	3.92(3.42, 4.47)	3.89(3.39, 4.42)	0.737
三酰甘油(mmol/L)	1.06(0.73, 1.52)	1.15(0.85, 1.71)	1.09(0.77, 1.58)	1.01(0.67, 1.47) ⁽³⁾⁽⁴⁾	0.91(0.66, 1.39) ⁽³⁾⁽⁶⁾	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.09(0.92, 1.32)	1.02(0.82, 1.27)	1.09(0.92, 1.32) ⁽²⁾	1.11(0.95, 1.34) ⁽³⁾	1.12(0.96, 1.32) ⁽³⁾	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.31(1.78, 2.82)	2.28(1.62, 2.87)	2.26(1.77, 2.72)	2.39(1.88, 2.84)	2.31(1.80, 2.80)	0.143
肌酐(μmol/L)	78(64, 98)	84(67, 114)	87(70, 121) ⁽³⁾	92(72, 125) ⁽³⁾	246(94, 83) ⁽³⁾⁽⁵⁾	<0.001
N末端B型利钠肽前体(ng/L)	292(113, 785)	246(94, 831)	311(115, 725)	305(118, 828)	302(122, 747)	0.315
CRP(mg/L)	10.85(3.50, 53.15)	9.90(2.99, 48.00)	14.90(4.60, 66.90) ⁽¹⁾	10.05(4.00, 47.05)	7.54(2.60, 46.20) ⁽⁴⁾	0.009
D二聚体(mg/L)	6.74(2.50, 20.69)	2.42(1.00, 4.76)	5.50(2.32, 16.05) ⁽³⁾	11.62(4.26, 21.00) ⁽³⁾⁽⁶⁾	16.39(5.31, 21.00) ⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾	<0.001
NLR	10.24(5.80, 16.03)	3.74(2.63, 4.86)	8.02(6.97, 8.99)	12.59(11.52, 14.23)	20.90(18.23, 25.66)	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	9.73(6.83, 12.58)	5.43(4.05, 7.11)	9.28(7.35, 11.23)	11.03(9.01, 13.36)	12.69(10.62, 15.28)	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.98(0.68, 1.37)	1.56(1.23, 1.90)	1.16(0.93, 1.43)	0.87(0.69, 1.05)	0.58(0.46, 0.72)	<0.001

AAD. 急性主动脉夹层; CRP. C反应蛋白; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; Q₁-Q₄. NLR的四分位数分组; 与Q₁组比较, (1)P<0.05, (2)P<0.01, (3)P<0.001; 与Q₂组比较, (4)P<0.05, (5)P<0.01, (6)P<0.001; 与Q₃组比较, (7)P<0.05, (8)P<0.01

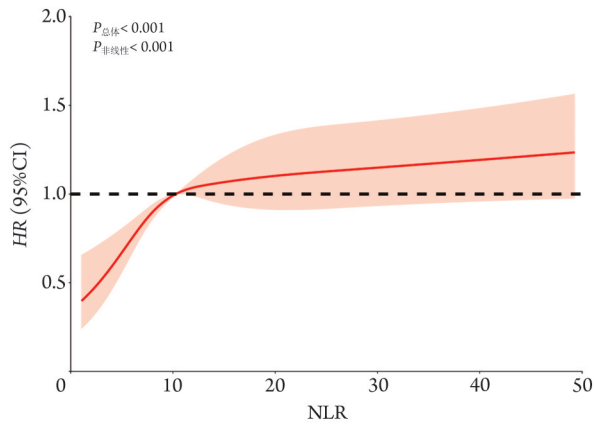
(31.4%)发生终点事件, 组间比较差异有统计学意义(P<0.001)。Kaplan-Meier曲线分析显示, 与Q₁-Q₃组比较, Q₄组患者院内死亡的累积发生率最高(图1)。为评估NLR四分位数与院内死亡事件的发生风险, 进一步行Cox回归分析, 结果显示, 未校正变量时, 与Q₁组比较, Q₂-Q₄组的患者发生院内死亡的风险明显增加(分别为Q₂组: HR=1.68, 95%CI 1.28~2.21; Q₃组: HR=2.04, 95%CI 1.57~2.66; Q₄组: HR=2.61, 95%CI 2.03~3.37; P<0.001, 表2); 在进行多变量调整后, Q₄组发生院内死亡的风险仍明显增高, 且不受性别、年龄(模型1, HR=2.83, 95%CI 2.16~3.69, P<0.001), 吸烟史、高血压史、糖尿病史、主动脉瓣置换术、AD类型、马方综合征、左冠状动脉病变、发病时间(模型2, HR=1.92, 95%CI 1.44~2.55, P<0.001)以及多中心就诊医院(模型3, HR=1.77, 95%CI 1.33~2.37, P<0.001)的影响(表2)。Cox模型中的限制性立方样条函数进一步揭示了血浆NLR值与AAD患者临床结局之间的非线性关系(非线性P<0.01, 图2)。此外, 多因素Cox回归分析中性粒细胞计数和淋巴细



NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值; AAD. 急性主动脉夹层
图1 NLR四分位分组对AAD患者院内死亡率的Kaplan-Meier生存曲线分析

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves for in-hospital mortality in patients with AAD stratified by quartiles of NLR

胞计数后发现, 在多变量调整后的模型3中, 与Q₁组比较, 中性粒细胞计数Q₄组患者发生终点事件的风险增加(HR=1.68, 95%CI 1.28~2.10; P<0.001, 表2), 而淋巴细胞计数Q₄组患者发生终点事件的风



NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值; AAD. 急性主动脉夹层; 校正了性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、主动脉瓣置换术、主动脉夹层类型、马方综合征、左冠状动脉主干直径、发病时间以及就诊医院, 计算出HR(红色线条)和95%CI(粉色阴影)

图2 NLR与AAD患者住院期间风险的剂量-反应关系曲线
Fig.2 Dose-response relationship between NLR and in-hospital risk in patients with AAD

险无显著变化($HR=0.78$, $95\%CI$ 0.60~1.02; $P=0.14$, 表2)。

3 讨论

NLR为系统性炎症的整合性指标, 被广泛用于多种疾病的炎症评估、疾病预后和严重程度的预测^[10-12]。如在恶性肿瘤中, NLR被用于评估癌症患者的免疫状况, 较高的NLR值通常与较差的生存率相关^[13]; 在感染性疾病如败血症^[14]或新型冠状病毒

感染^[15]中, NLR增高与疾病的严重程度和病死率增高相关。同时, 近年来的研究发现, NLR是心血管疾病中的炎症和应激反应标志物, 高NLR通常提示全身性炎症反应增强, 在多种心血管事件中的预后和风险评估中具有重要意义, 包括急性冠脉综合征^[16]、心力衰竭^[17]、心肌梗死^[18]和卒中^[19]。对于已经发生心血管事件的患者, NLR可用于评估长期预后。高NLR值往往提示较高的死亡风险和不良心血管事件的发生概率。

研究表明, NLR在AD患者中的升高与病情严重程度和不良预后相关, 较高的NLR可能提示更高的死亡风险和术后并发症发生率, 且在急性期时NLR可反映机体的炎症反应强度^[20]。Sbarouni等^[21]在一项纳入120例希腊A型AAD患者的队列研究中发现, 较高的NLR值可能有助于A型AAD患者的诊断评估和及时治疗; 该研究还发现, 与慢性主动脉瘤和正常受试者相比, AAD患者的术前NLR也明显增高, NLR可提高对AAD的诊断准确性; $NLR>4.6$ 时具有极好的敏感度(0.89)和特异度(0.91)。此外, 一项回顾性研究发现, B型AD患者血浆NLR值明显高于健康对照组, 多因素logistic回归分析结果显示, NLR是B型AD的独立危险因素[比值比(OR)=1.499, $95\%CI$ 1.126~1.738]; NLR的曲线下面积为0.836^[22]。该研究提供了关于NLR在B型AD患者中的诊断性能信息, 本研究则探讨了NLR在多中心AAD患者中的预后价值, 表明NLR具有较高的特异性, 可作为诊

表2 AAD患者院内死亡风险影响因素的Cox回归分析[HR(95%CI)]

Tab.2 Cox regression analysis of in-hospital mortality risk in patients with AAD [HR(95%CI)]

变量	Q ₁ 组(n=660)	Q ₂ 组(n=661)	Q ₃ 组(n=661)	Q ₄ 组(n=660)	P
NLR					
未校正	1.00(参考)	1.68(1.28~2.21)	2.04(1.57~2.66)	2.61(2.03~3.37)	<0.001
模型1	1.00(参考)	1.79(1.34~2.39)	2.17(1.64~2.86)	2.83(2.16~3.69)	<0.001
模型2	1.00(参考)	1.44(1.07~1.94)	1.56(1.16~2.10)	1.92(1.44~2.55)	<0.001
模型3	1.00(参考)	1.36(1.01~1.84)	1.45(1.08~1.96)	1.77(1.33~2.37)	<0.001
中性粒细胞计数					
未校正	1.00(参考)	1.53(1.18~1.97)	1.37(1.06~1.78)	2.17(1.71~2.76)	<0.001
模型1	1.00(参考)	1.54(1.18~2.01)	1.47(1.12~1.92)	2.52(1.95~3.25)	<0.001
模型2	1.00(参考)	1.32(1.01~1.74)	1.22(0.92~1.62)	1.78(1.36~2.33)	<0.001
模型3	1.00(参考)	1.26(0.96~1.66)	1.14(0.86~1.52)	1.68(1.28~2.10)	<0.001
淋巴细胞计数					
未校正	1.00(参考)	0.81(0.65~1.01)	0.87(0.70~1.07)	0.55(0.43~0.70)	<0.001
模型1	1.00(参考)	0.81(0.63~1.01)	0.86(0.69~1.08)	0.54(0.42~0.70)	<0.001
模型2	1.00(参考)	0.90(0.72~1.14)	1.00(0.80~1.25)	0.74(0.57~0.97)	0.06
模型3	1.00(参考)	0.91(0.73~1.15)	1.03(0.82~1.29)	0.78(0.60~1.02)	0.14

NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值; AAD. 急性主动脉夹层; HR. 风险比; CI. 置信区间; Q₁-Q₄. NLR的四分位数分组; 模型1: 校正了性别和年龄; 模型2: 校正了性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、主动脉瓣置换术、主动脉夹层类型、马方综合征、左冠状动脉主干直径以及发病时间; 模型3: 在模型2基础上校正了多中心就诊医院

断和预测AD有价值的工具。

高水平的NLR通常被认为是疾病风险的预测因子,尤其是在伴随较为严重的炎症反应患者群体中,提示其具有较高的心血管事件发生风险或较差的预后,患者可能面临更大的疾病负担或更差的临床结局。本研究发现,较高的血浆NLR值与AAD患者心血管事件的发生明显相关;采用Cox回归模型中的限制性立方样条函数分析显示,血浆NLR值与AAD患者临床结局之间存在非线性关系。当 $NLR < 10$ 时表现为保护作用,表明机体的炎症反应较轻,且淋巴细胞相对较多,免疫系统处于较为平衡的状态,从而使患者免受心血管疾病等风险;而当 $NLR \geq 10$ 时,表明体内存在较为严重的炎症反应(中性粒细胞增多且淋巴细胞减少),提示患者面临更高的疾病风险,且与AAD患者较差的预后密切相关。该发现与现有文献中的相关研究一致,如一项在巴西625例患者的单中心队列研究中发现,血浆 $NLR \geq 9.41$ 的患者发生院内主要不良心血管事件的风险明显高于 $NLR < 9.41$ 的患者^[18]。

炎症反应在AD的发生、进展和预后中起着重要作用。炎症反应可将主动脉壁中层的细胞外基质降解,导致主动脉壁结构的脆弱性增加。如巨噬细胞在主动脉壁撕裂部位聚集,释放出多种炎症因子和酶,导致主动脉中层的弹性纤维和胶原纤维降解,削弱主动脉壁的结构完整性,增加AD的发生风险^[23]。研究发现,在病理因素的刺激下,巨噬细胞产生大量的诱导型一氧化氮合酶,催化产生大量NO,诱导Septin2的第111半胱氨酸位点发生巯基亚硝基化修饰(SNO-Septin2),进而激活下游的T淋巴细胞侵袭转移诱导因子(TIAM1)/Ras相关C3肉毒素底物1(RAC1)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,促进巨噬细胞依赖的炎症和细胞外基质降解,从而促进主动脉瘤和夹层的发生发展^[24]。此外,AD发生后,全身性急性炎症反应可能进一步加剧病情,中性粒细胞和巨噬细胞在炎症反应激活后会释放促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等),这些炎症因子不仅促进了主动脉壁的损伤,还可能诱发全身性炎症反应综合征,从而加重AD的进展^[25-26]。NLR对AD的预后价值可能源于其对两大病理生理过程的同步反映:中性粒细胞增多提示急性应激反应和血管损伤相关的炎症级联激活,而淋巴细胞减少则可能反映肾上腺皮质激素介导的免疫抑制状态^[27]。AD发生时,主动脉壁撕裂瞬间释放的大量组织因子可触发中性粒细胞胞外陷阱的形成,后者通过释放弹性蛋白酶直接降解血管基质;同时,急性应激诱导的淋巴细胞凋亡可能削弱机体对继发感染的防御能力,进而加重多器官功能障碍^[28]。除了急性期的炎

症反应外,慢性低度炎症也是AD发生的一个潜在风险因素。例如,动脉粥样硬化相关的慢性炎症可导致主动脉壁的结构发生改变,增加AD的风险^[29]。此外,多项研究发现,某些炎症标志物的水平在AD患者中明显升高,且与病情的严重程度、并发症及预后密切相关^[5-9]。CRP是一种常见的全身炎症标志物,其水平升高与AD患者的急性期反应密切相关,较高的CRP水平往往提示病情更为严重,且与AD较高的病死率相关^[30-31]。

本研究强调了NLR在预测AAD患者不良心血管事件中的潜在价值。其优势在于采用了大规模样本量及多中心数据来源,从而提高了研究结果的可靠性。然而,在解释这些发现时,仍需考虑本研究的局限性:首先,由于本研究为观察性设计,无法确定血浆NLR值与AD风险之间的因果关系;其次,未能收集到其他可能影响炎症因素的相关数据,如患者的饮食习惯、心理状态或社会经济因素;第三,尽管已通过Cox回归分析尽量减少了混杂偏倚,但仍存在一些不可避免的偏倚因素,如患者在样本采集时的血容量差异;最后,随访期相对较短,尚需更长时间的随访来进一步验证结论的可靠性。

综上所述,本研究探讨了NLR在2642例多中心AAD患者中的预后价值,结果显示,较高的血浆NLR值与AAD患者心血管事件发生率的增高相关,即使在校正了多中心就诊差异、人口学特征及传统危险因素等混杂因素后,这一关联仍然明显。此外,本研究还发现,与单独的中性粒细胞计数和淋巴细胞计数相比,NLR与AAD患者心血管事件发生率的增高关系更为密切,且更敏感地反映了机体的急性和慢性炎症状态。因此,NLR作为一种具备简便易测特性的炎症标志物,在AAD的相关研究以及临床实践中具有更高的应用价值,能够提供更全面、精准的炎症状态评估。它不仅能够反映免疫系统的整体功能,还能更有效地预测疾病风险和临床结局。未来应充分结合多组学技术及大数据分析手段,对NLR在AAD中所扮演的角色进行深度挖掘,为临床精准诊疗提供更坚实的科学基础。

【参考文献】

- [1] Vilacosta I, San Román JA, di Bartolomeo R, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(21): 2106-2125.
- [2] Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(5): 331-348.
- [3] Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of

- Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 146(24): e334-e482.
- [4] Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, *et al.* Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review[J]. *JAMA*, 2016, 316(7): 754-763.
- [5] Zhang H, Hou M, Yuan N, *et al.* The combined use of D-dimer testing and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the early differential diagnosis of aortic dissection[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023, 23(4): 347-355.
- [6] Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, *et al.* Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection[J]. *Circulation*, 2012, 126(25): 3070-3080.
- [7] Suzuki T, Distante A, Zizza A, *et al.* Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(11): 1439-1445.
- [8] Lin XF, Xie LF, Zhang ZF, *et al.* Clinical predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction score in patients in acute type A aortic dissection after total arch replacement[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10776.
- [9] Tang Z, Liu H, Shao Y. Efficacy of CRP in combination with D-dimer in predicting adverse postoperative outcomes of patients with acute Stanford type A aortic dissection[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 71.
- [10] 史梦奇, 高磊, 吴冲, 等. 复杂性急性阑尾炎腹腔镜术后并发肠梗阻的影响因素及其预测价值分析[J]. *医学新知*, 2024, 34(5): 523-529.
- [11] 龚川江, 刘利, 刘佳佳, 等. 全身免疫炎症指数联合外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值、D-二聚体/纤维蛋白原比值检测对急性胰腺炎患者预后评估价值[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(3): 324-326, 330.
- [12] 苏文韬, 吴祖飞, 陈诗, 等. C反应蛋白/白蛋白比值与其他炎症参数对急诊PCI术后院内不良事件的预测价值比较[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(10): 1186-1193.
- [13] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 360.
- [14] Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)-a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU[J]. *Biomedicines*, 2021, 10(1): 75.
- [15] Cai J, Li H, Zhang C, *et al.* The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 258-269.e3.
- [16] Lesmana J, Lefi A. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio with rehospitalisation and mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur Cardiol*, 2023, 18: e29.
- [17] García-Escobar A, Vera-Vera S, Tébar-Márquez D, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio an inflammatory biomarker, and prognostic marker in heart failure, cardiovascular disease and chronic inflammatory diseases: New insights for a potential predictor of anti-cytokine therapy responsiveness[J]. *Microvasc Res*, 2023, 150: 104598.
- [18] Machado GP, Araujo GN, Carpes CK, *et al.* Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the prediction of adverse events after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 274: 212-217.
- [19] Gong P, Liu Y, Gong Y, *et al.* The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 51.
- [20] Zhao Y, Hong X, Xie X, *et al.* Preoperative systemic inflammatory response index predicts long-term outcomes in type B aortic dissection after endovascular repair[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 992463.
- [21] Sbarouni E, Georgiadou P, Analitis A, *et al.* High neutrophil to lymphocyte ratio in type A acute aortic dissection facilitates diagnosis and predicts worse outcome[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(7): 965-970.
- [22] Li S, Yang J, Dong J, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and fibrinogen values in predicting patients with type B aortic dissection[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11366.
- [23] Liu J, Yang Y, Liu X, *et al.* Macrophage-biomimetic anti-inflammatory liposomes for homing and treating of aortic dissection[J]. *J Control Release*, 2021, 337: 224-235.
- [24] Zhang Y, Zhang H, Zhao S, *et al.* S-nitrosylation of Septin2 exacerbates aortic aneurysm and dissection by coupling the TIAM1-RAC1 axis in macrophages[J]. *Circulation*, 2024, 149(24): 1903-1920.
- [25] Tieu BC, Lee C, Sun H, *et al.* An adventitial IL-6/MCP1 amplification loop accelerates macrophage-mediated vascular inflammation leading to aortic dissection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3637-3651.
- [26] Song J, Peng H, Lai M, *et al.* Relationship between inflammatory-related cytokines with aortic dissection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110618.
- [27] Aras MA, Power JR, Moselehi JJ. Inflammatory biomarkers to detect immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity in lung cancer patients: ready for prime time? [J]. *JACC Cardio Oncol*, 2020, 2(3): 503-505.
- [28] Nienaber CA, Clough RE, Sakalihasan N, *et al.* Aortic dissection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16053.
- [29] Leone O, Corsini A, Pacini D, *et al.* The complex interplay among atherosclerosis, inflammation, and degeneration in ascending thoracic aortic aneurysms[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160(6): 1434-1443.e6.
- [30] Zhang J, Liu J, Zhao M, *et al.* The expression of interleukin 20 increases in plasma and aortic tissues from patients with acute aortic dissection[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 373-380.
- [31] Cao Y, Wang Q, Han M, *et al.* A smartphone-based multichannel magnetoelastic immunosensor for acute aortic dissection supplementary diagnosis[J]. *Talanta*, 2025, 281: 126915.