

全身炎症指标与急性缺血性脑卒中患者颈动脉斑块不稳定性的相关性

吴亚玲¹ 群森^{1,2*}

1. 安徽医科大学附属省立医院神经内科, 中国·安徽 合肥 230001

2. 中国科学技术大学附属第一医院, 安徽省立医院神经内科, 中国·安徽 合肥 230001

摘要: 目的: 探讨全身炎症指标 - 全身免疫炎症指数 (SII)、全身炎症反应指数 (SIRI)、全身炎症总指数 (AISI) 与急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者颈动脉斑块不稳定性的相关性。方法: 回顾性纳入 2023 年 4 月至 2024 年 5 月中国科学技术大学附属第一医院神经内科收治的符合入组标准的急性缺血性脑卒中合并颈动脉斑块患者 133 例。根据颈动脉超声结果将患者分为稳定斑块组 (47 例)、不稳定斑块组 (86 例)。比较两组一般资料及全身炎症指标的差异。采用二元 logistic 回归探讨颈动脉斑块不稳定的危险因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线评价全身炎症指标预测颈动脉不稳定斑块的价值。结果: ① 不稳定斑块组中性粒细胞、SII、SIRI、AISI 均高于稳定斑块组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。② 二元 Logistic 回归分析结果显示 SII 是 AIS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立危险因素 ($P < 0.05$)。③ ROC 曲线显示 SII、SIRI、AISI 以及三者联合预测颈动脉斑块不稳定的曲线下面积 (AUC) 分别是 0.708、0.662、0.645、0.745, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: SII、SIRI、AISI 升高与 AIS 患者的颈动脉斑块不稳定性相关, 对颈动脉不稳定性斑块有一定的预测价值。

关键词: 全身免疫炎症指数; 全身炎症反应指数; 全身炎症总指数; 急性缺血性脑卒中; 颈动脉斑块

The Correlation between Systemic Inflammatory Markers and Carotid Plaque Instability in Patients with Acute Ischemic Stroke

Yaling Wu¹ Sen Qun^{1,2*}

1. Department of Neurology, Anhui Medical University Affiliated Provincial Hospital, Hefei, Anhui, 230001, China

2. Department of Neurology, Anhui Provincial Hospital, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, 230001, China

Abstract: Objective: To investigate the correlation between systemic inflammatory markers - systemic immune inflammatory index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), and total systemic inflammatory index (AISI) - and carotid plaque instability in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Method:** A retrospective study was conducted on 133 patients with acute ischemic stroke complicated with carotid plaques who met the inclusion criteria and were admitted to the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China from April 2023 to May 2024. According to the results of carotid ultrasound, patients were divided into a stable plaque group (47 cases) and an unstable plaque group (86 cases). Compare the differences in general information and systemic inflammatory markers between two groups. Using binary logistic regression to explore the risk factors for unstable carotid plaques. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve evaluation of the value of systemic inflammatory markers in predicting unstable carotid plaques. **Result:** 1) Neutrophils, SII, SIRI, and AISI were all higher in the unstable plaque group than in the stable plaque group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 2) The results of binary logistic regression analysis showed that SII is an independent risk factor for carotid plaque instability in AIS patients ($P < 0.05$). 3) The ROC curves showed that the area under the curve (AUC) of SII, SIRI, AISI, and their combined prediction of carotid plaque instability were 0.708, 0.662, 0.645, and 0.745, respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Elevated levels of SII, SIRI, and AISI are associated with carotid plaque instability in AIS patients and have certain predictive value for carotid plaque instability.

Keywords: systemic immune inflammation index; systemic inflammatory response index; total index of systemic inflammation; acute ischemic stroke; carotid plaque

0 前言

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是脑部血液循环障碍导致的脑血管疾病, 其发病率占脑卒中的 60%~80%, 具有高致残率、高死亡率^[1,2]。脑卒中发生的主要原因之一是颈动脉粥样硬化斑块形成。不稳定斑块易导致栓子脱落、血流闭塞从而引起脑灌注不足, 是 AIS 的重要危险因素^[3]。因此, 早期评估斑块不稳定性, 可为 AIS 临床防治决策提供重要参考, 具有重要意义。炎症反应在动脉粥样硬化进展过程中起着至关重要的作用^[4]。作为近期发现的全身炎症指标, 全身免疫炎症指数 (systemic inflammation index, SII)、全身炎症反应指数 (systemic inflammation response index, SIRI) 及全身炎症总指数 (aggregate index of systemic inflammation, AISI) 对炎症水平反应较全面, 且廉价、易获得, 目前研究已明确证实可以更好的反映机体内炎症状态^[5-7]。在癌症、心肌梗死、脑卒中预后等方面的相关研究提示全身炎症指标对病情的评估有重要意义^[8-10]。目前, 其与 AIS 患者颈动脉斑块不稳定性研究较少。因此, 论文旨在探讨 SII、SIRI、AISI 与 AIS 患者颈动脉斑块不稳定性及相关性及预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2023 年 4 月至 2024 年 5 月中国科学技术大学附属第一医院神经内科收治的 AIS 合并有颈动脉斑块患者 133 例。

纳入标准: ① AIS 的诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准。②患者均行颈动脉超声检查。③生命体征平稳, 能配合完成病史资料采集、查体及各项辅助检查者。

排除标准: ①脑出血、颅内感染、脑占位等其他颅内疾病。②伴有感染性疾病、严重肝肾功能不全、心力衰竭、恶性肿瘤及血液系统疾病。③临床检查及生化资料不完善者。

1.2 临床资料

一般资料包括患者年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI), 既往病史 (高血压病史、糖尿病史、冠心病史),

个人史 (吸烟史、饮酒史); 实验室指标收集为入院后 24 小时内抽取患者空腹外周静脉血行血常规、血生化、凝血象检查, 所得指标包括: 红细胞、血红蛋白含量、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、纤维蛋白原、D-D 二聚体、胱抑素 C、白蛋白、胆固醇、甘油三酯等血脂相关指标。计算出 SII、SIRI、AISI 等指标。相应指标计算公式如下: BMI= 体重 (kg) / 身高 (m) 的平方, SII= 中性粒细胞计数 × 血小板计数 / 淋巴细胞计数, SIRI= 中性粒细胞计数 × 单核细胞计数 / 淋巴细胞计数, AISI= 中性粒细胞 × 血小板 × 单核细胞 / 淋巴细胞。

1.3 颈动脉斑块稳定性评估办法

超声科专业医师采用彩色多普勒超声诊断仪来测量患者颈动脉病变情况。根据斑块回声及形状将斑块分为稳定斑块和不稳定斑块。将均质等回声或强回声、规则型斑块统称为稳定性斑块, 将溃疡斑块、不规则型斑块、斑块内部具有低回声、低至无回声、不均质回声斑块统称为不稳定性斑块^[11]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS27.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以 $\pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料以 [M (P25, P75)] 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以 [例 (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。利用二元 logistic 回归分析颈动脉斑块不稳定性的危险因素, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 SII、SIRI、AISI 及三者联合对 AIS 患者颈动脉斑块不稳定性的预测价值。双侧检验 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及实验室指标比较

两组患者年龄、BMI、性别、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、吸烟史、饮酒史、红细胞、血红蛋白、血小板、淋巴细胞、单核细胞、空腹血糖、胱抑素 C、白蛋白、纤维蛋白原、D-D 二聚体、总胆固醇等血脂相关指标均无统计学差异 (P > 0.05)。不稳定斑块组患者的中性粒细胞、SII、SIRI、AISI 均显著高于稳定斑块组, 差异有统计学意义 (P < 0.05) (见表 1)。

表 1 两组患者一般资料及实验室检查指标比较

项目	稳定斑块组 (n=47)	不稳定斑块组 (n=86)	统计量	P 值
年龄 / 岁	66.00 (52.00,77.00)	70.00 (60.75,74.25)	-0.805	0.421
BMI / (kg/m ²)	24.87 ± 3.66	24.15 ± 3.06	1.219	0.225
男性 [例 (%)]	26 (55.30)	62 (72.10)	3.820	0.051
高血压病史 [例 (%)]	34 (72.30)	68 (79.10)	0.770	0.380
糖尿病史 [例 (%)]	15 (31.90)	33 (38.40)	0.549	0.459
冠心病史 [例 (%)]	4 (8.50)	6 (7.00)	0.103	0.748
吸烟史 [例 (%)]	13 (27.70)	26 (30.20)	0.097	0.755
饮酒史 [例 (%)]	12 (25.50)	21 (24.40)	0.020	0.887
红细胞 / (× 10 ¹² L ⁻¹)	4.47 ± 0.50	4.52 ± 0.58	-0.491	0.624
血红蛋白 / (g/L)	134.60 ± 15.79	135.38 ± 15.82	-0.275	0.784

项目	稳定斑块组 (n=47)	不稳定斑块组 (n=86)	统计量	P 值
血小板 / (× 10 ⁹ L ⁻¹)	199.00 (159.00, 228.00)	200.50 (162.75, 238.25)	-0.268	0.788
中性粒细胞 / (× 10 ⁹ L ⁻¹)	3.57 (2.78, 4.55)	4.07 (3.37, 5.05)	-2.346	0.019
淋巴细胞 / (× 10 ⁹ L ⁻¹)	1.66 (1.43, 2.38)	1.61 (1.16, 1.96)	-1.765	0.078
单核细胞 / (× 10 ⁹ L ⁻¹)	0.41 (0.33, 0.49)	0.40 (0.34, 0.51)	-0.200	0.841
空腹血糖 / (mmol/L)	5.77 (4.72, 7.30)	5.80 (4.89, 7.47)	-0.315	0.752
胱抑素 C / (mg/L)	1.03 (0.80, 1.15)	1.05 (0.87, 1.27)	-1.085	0.278
白蛋白 / (g/L)	40.70 (31.70, 41.90)	38.75 (36.63, 41.55)	-1.464	0.143
纤维蛋白原 / (g/L)	3.08 (2.68, 3.35)	3.20 (2.77, 3.77)	-1.497	0.134
D 二聚体 / (mg/L)	0.30 (0.22, 0.62)	0.30 (0.21, 0.48)	-0.287	0.774
总胆固醇 / (mmol/L)	4.33 ± 1.08	4.35 ± 1.14	-0.122	0.903
甘油三酯 / (mmol/L)	1.41 (1.11, 2.07)	1.27 (0.87, 1.88)	-0.927	0.354
高密度脂蛋白 / (mmol/L)	1.07 ± 0.24	1.10 ± 0.27	-0.495	0.622
低密度脂蛋白 / (mmol/L)	2.73 ± 0.73	2.73 ± 0.76	-0.020	0.984
极低密度脂蛋白 / (mmol/L)	0.60 ± 0.18	0.59 ± 0.25	0.042	0.967
SII	384.73 (308.39, 487.42)	521.52 (389.79, 730.05)	-3.959	< 0.001
SIRI	0.81 (0.61, 1.12)	1.16 (0.80, 1.60)	-3.078	0.002
AISI	160.06 (102.31, 254.80)	214.50 (147.12, 303.25)	-2.763	0.006

2.2 二元 logistic 回归分析结果

单因素 logistic 回归分析结果显示年龄、SII、SIRI、AISII 是 AIS 患者颈动脉斑块不稳定的危险因素。将斑块是否稳定作为因变量，将单因素 logistic 回归中有意义的变量纳入二元多因素 logistic 回归分析，结果显示 SII 是 AIS 患者颈动脉斑块不稳定的独立危险因素 (OR1.006, 95%CI1.002-1.010, P=0.003) (见表 2)。

表 2 二元多因素 Logistic 回归分析结果

变量	OR	95%CI	P 值
年龄 / 岁	1.015	0.980-1.051	0.412
SII	1.006	1.002-1.010	0.003
SIRI	1.930	0.472-7.885	0.360
AISI	0.995	0.987-1.002	0.170

2.3 新型炎症指标对 AIS 患者颈动脉斑块不稳定的预测价值。

SII、SIRI、AISII 对 AIS 患者颈动脉斑块不稳定均有

表 3 SII、SIRI、AISII 及三者联合预测颈动脉不稳定斑块的 ROC 曲线分析结果

因素	AUC	95%CI	P 值	最佳截断值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
SII	0.708	0.616-0.800	< 0.001	418.82	0.336	69.8	63.8
SIRI	0.662	0.566-0.757	0.002	1.17	0.309	50.0	80.9
AISI	0.645	0.546-0.745	0.006	136.43	0.263	83.7	42.6
SII+SIRI+AISI	0.745	0.654-0.835	< 0.001	0.57	0.435	73.3	70.2

3 讨论

AIS 是严重威胁人类健康和生命的重大疾病。而动脉粥样硬化不稳定斑块与 AIS 的发生密切相关 [12]。动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症疾病 [13]。因此，炎症标志物对预测颈动脉斑块不稳定程度、早期筛查 AIS 风险人群有重

一定的预测价值 (P < 0.05)，曲线下面积 (Area Under Curve, AUC) 分别为 0.708、0.662、0.645。另外，三者联合预测的曲线下面积高于优于单一预测曲线面积，AUC 为 0.745 (见图 1、表 3)。

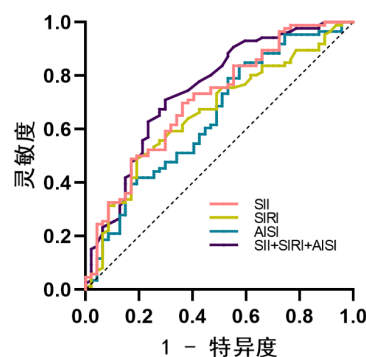


图 1 SII、SIRI、AISII 及三者联合预测颈动脉不稳定斑块的 ROC 曲线

大意义。基于血常规检测结果的炎症评估指标，如白细胞、中性粒细胞等已经被广泛用于评估炎症相关疾病的严重程度或临床结局 [14]。动脉粥样硬化病变早期，在各种危险因素的作用下，血管内皮受损，单核细胞向病变处趋化，并分化成促炎型巨噬细胞，后者通过表面的清道夫受体 (scavenger

receptor-A, SR-A) 摄取氧化的低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, OX-LDL), 形成泡沫细胞。随着白介素- β 、基质金属蛋白酶等各种促炎因子的释放加剧局部炎症, 随着新生血管形成, 脂质坏死核心不断扩张即导致不稳定斑块的形成, 危害严重^[13,15,16]。中性粒细胞是最丰富的白细胞亚型, 能通过释放蛋白酶、促进平滑肌细胞凋亡加速动脉粥样硬化的进展, 中性粒细胞的升高与斑块破裂的风险呈正相关^[17,18], 这与本研究中不稳定斑块组中性粒细胞显著高于稳定斑块组中性粒细胞一致。淋巴细胞在全身炎症反应中发挥重要的调节作用, 其与疾病损伤后修复密切相关。淋巴细胞减少是急性冠脉综合征患者预后不良的预后指标^[19]。血小板活化促进炎症和血栓形成^[20]。有研究表明, 高水平的血小板计数和血小板积压可增加中老年高血压患者缺血性卒中的风险^[21]。

SII、SIRI 及 AISI 是由血细胞分析中单核细胞、中性粒细胞、血小板和淋巴细胞根据特定公式计算而来, 相较于单一指标, 能够更为全面的评估炎症状态^[22]。Wang 等人的研究表明 SII、SIRI、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 能够预测脑出血患者肺炎发生及严重程度^[7]。有研究表明, 前循环 AIS 患者血管内血栓切除术后第 1 天 SII 和 AISI 是 90 天后出现不良功能结局 (改良 Rankin 量表评分) 的独立危险因素, 而术后第 1 天 SII 和 SIRI 与症状性颅内出血发生显著相关^[23]。Candemir 等人在 669 名稳定性冠心病患者中证实了 SII 与冠心病严重程度之间存在正相关关系^[24]。另外, 有研究表明, 急性冠脉综合征患者的新型炎症标志物 SII 和 SIRI 值高于稳定性稳定性冠心病患者。但是该研究并未深入探究上述炎症标志物对于急性冠脉综合征的预测作用^[5]。本研究结果显示在 AIS 患者中, 颈动脉不稳定斑块患者的 SII、SIRI、AISI 显著高于颈动脉稳定斑块患者。并且多因素 logistic 回归分析结果提示 SII 是 AIS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立危险因素。另外, SII、SIRI、AISI 是较好的诊断指标, SII 的诊断效能优于 SIRI、AISI。并且, 三者联合曲线诊断价值更大。

综上所述, SII、SIRI、AISI 与 AIS 患者颈动脉斑块不稳定性显著相关, 具有预测价值。同时, 作为价格低廉、便于获得的炎症标志物, 可作为临床治疗及疾病监测的有效参考指标, 具有广泛的应用前景。当然, 论文存在一些局限性: 一方面, 我们的研究是一项单中心回顾性研究, 样本数量有限, 在患者的选择上容易有主观的选择偏差, 从而降低结果的可靠性。另一方面, 我们只采取了患者入院时第一次的血常规检测结果, 缺少动态观察, 以及后期随访结果。未来需要进一步的多中心研究, 加大样本量进行动态观察。

参考文献:

- [1] Anonymous. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *The Lancet. Neurology*,2021,20(10).
- [2] Wang Y-J, Li Z-X, Gu H-Q, et al. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke and Vascular Neurology*,2022,7(5):415-450.
- [3] Koton S, Pike J R, Johansen M, et al. Association of Ischemic Stroke Incidence, Severity, and Recurrence With Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study[J]. *JAMA neurology*,2022,79(3):271-280.
- [4] Koutsaliaris I K, Moschonas I C, Pechlivani L M, et al. Inflammation, Oxidative Stress, Vascular Aging and Atherosclerotic Ischemic Stroke[J]. *Current Medicinal Chemistry*,2022,29(34): 5496-5509.
- [5] Dziejcz E A, Gąsior J S, Tuzimek A, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence[J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2022,23(17):9553.
- [6] Yuçel K, Disci S I. Systemic Immune Inflammation Index, Systemic Inflammation Response Index, Aggregate Index of Systemic Inflammation, and Follistatin-Like Protein-1 Levels in Children Diagnosed with Pneumonia[J]. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*,2024.
- [7] Wang R-H, Wen W-X, Jiang Z-P, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Frontiers in Immunology*,2023(14):1115031.
- [8] Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer[J]. *Scientific Reports*,2019,9(1):3284.
- [9] Marchi F, Pylypiv N, Parlanti A, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammatory Response Index as Predictors of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. *Journal of Clinical Medicine*,2024,13(5):1256.
- [10] Ma F, Li L, Xu L, et al. The relationship between systemic inflammation index, systemic immune-inflammatory index, and inflammatory prognostic index and 90-day outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Journal of Neuroinflammation*,2023,20(1):220.

- [11] 中国医师协会超声医师分会.超声评价颈动脉易损斑块中国专家共识(2023版)[J].中华超声影像学杂志,2023,32(8):645-655.
- [12] Bos D, Arshi B, Van Den Bouwhuisen Q J A, et al. Atherosclerotic Carotid Plaque Composition and Incident Stroke and Coronary Events[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2021,77(11):1426-1435.
- [13] Zhang S, Liu Y, Cao Y, et al. Targeting the Microenvironment of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: An Emerging Diagnosis and Therapy Strategy for Atherosclerosis[J]. Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.),2022,34(29):e2110660.
- [14] Ikeda T, Kamohara H, Suda S, et al. Comparative Evaluation of Endotoxin Activity Level and Various Biomarkers for Infection and Outcome of ICU-Admitted Patients[J]. Biomedicine,2019,7(3):47.
- [15] Moore K J, Sheedy F J, Fisher E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. Nature Reviews. Immunology,2013, 13(10): 709-721.
- [16] Swirski F K, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. Science (New York, N.Y.),2013,339(6116):161-166.
- [17] Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2022,19(2):177-191.
- [18] Fernández-Ruiz I. Neutrophil-driven SMC death destabilizes atherosclerotic plaques[J]. Nature Reviews. Cardiology,2019, 16(8):455.
- [19] Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Low lymphocyte count in acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction predicts long-term recurrent myocardial infarction[J]. Coronary Artery Disease,2010,21(1):1-7.
- [20] Gawaz M, Langer H, May A E. Platelets in inflammation and atherogenesis[J]. The Journal of Clinical Investigation,2005,115(12):3378-3384.
- [21] 耿子悦,许雪丹,王秋红,等.不同血压水平人群中血小板参数与新发脑卒中发生风险的关联性研究[J].中华高血压杂志,2021,29(12):1308.
- [22] Islam M M, Satici M O, Eroglu S E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review[J]. Turkish Journal of Emergency Medicine,2024,24(1):8-19.
- [23] Cao W, Song Y, Bai X, et al. Systemic-inflammatory indices and clinical outcomes in patients with anterior circulation acute ischemic stroke undergoing successful endovascular thrombectomy [J]. Heliyon,2024,10(10):e31122.
- [24] Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, et al. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease[J]. Angiology,2021,72(6):575-581.

作者简介: 吴亚玲(1999-),女,中国安徽人,在读硕士,从事急性缺血性脑血管病相关诊治的临床研究。