

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220245

· 论 著 ·

## 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值对下肢动脉硬化闭塞症患者预后预测作用的 meta 分析

梁新雨<sup>1,2△</sup>, 徐洪涛<sup>1△</sup>, 许永城<sup>1</sup>, 王御震<sup>1</sup>, 赵 诚<sup>1</sup>, 曹焯民<sup>1,2\*</sup>

1. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科, 上海 200082

2. 上海中医药大学市中西医结合临床医学院, 上海 201203

**[摘要]** **目的** 系统评价中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (NLR) 与下肢动脉硬化闭塞症 (PAD) 患者预后的关系。**方法** 检索 PubMed、Scopus、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献服务系统建库至 2021 年 12 月 31 日发表的 NLR、下肢 PAD 相关研究。收集研究的第一作者、发表年份、国家、研究类型、样本量及研究对象的性别、年龄、吸烟状况、合并疾病、NLR 平均数、NLR 临界值、结局指标、随访时间。运用纽卡斯尔-渥太华量表对纳入文献进行质量评估。使用 Stata 16.0 软件采用随机效应模型计算下肢 PAD 患者高、低 NLR 组间不同结局的效应量。**结果** 共纳入 17 篇文献 ( $n=4\ 554$ )。meta 分析结果显示, 高 NLR 与全因死亡、截肢和介入后再狭窄关系密切, 合并后效应量分别为  $HR=1.93$  (95%  $CI$  1.21~3.10)、 $HR=1.92$  (95%  $CI$  1.43~2.59)、 $OR=1.76$  (95%  $CI$  1.13~2.75)。亚组分析结果提示, 在介入治疗后的下肢 PAD 患者中, 高 NLR 患者 1 年内发生全因死亡、截肢和再狭窄的效应量分别为  $HR=3.24$  (95%  $CI$  1.96~5.35)、 $HR=2.64$  (95%  $CI$  2.10~3.31) 和  $OR=2.44$  (95%  $CI$  1.09~5.43); 在保守治疗下肢 PAD 患者中, 高 NLR 患者发生全因死亡的  $HR$  为 2.82 (95%  $CI$  2.08~3.84), 但高 NLR 与截肢的发生关系不密切。**结论** 高 NLR 与全因死亡、截肢、介入后再狭窄的关系密切, 可作为下肢 PAD 患者介入治疗后 1 年发生截肢、全因死亡和支架内再狭窄的预测指标。

**[关键词]** 外周动脉疾病; 闭塞性硬化; 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值; 截肢术; 全因死亡; 再狭窄; 危险因素; 队列研究

[中图分类号] R 543.5

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2023)02-0188-09

### Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with lower extremity peripheral arterial disease: a meta-analysis

LIANG Xin-yu<sup>1,2△</sup>, XU Hong-tao<sup>1△</sup>, XU Yong-cheng<sup>1</sup>, WANG Yu-zhen<sup>1</sup>, ZHAO Cheng<sup>1</sup>, CAO Ye-min<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Vasculature, Shanghai Traditional Chinese Medicine-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

2. Clinical Faculty of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and prognosis of patients with lower extremity peripheral arterial disease (PAD). **Methods** Studies on NLR and lower extremity PAD were retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, CNKI, Wanfang data, VIP and SinoMed till Dec. 31, 2021. First author, publication year, country, study type, sample size, gender, age, smoking, comorbidity, average NLR, NLR threshold, outcome and follow-up time were collected. The quality of the included studies was evaluated with Newcastle-Ottawa scale. Stata 16.0 software was used to calculate the effect size of different outcomes in lower extremity PAD patients with high or low NLR by random-effect model. **Results** A total of 17 articles were included ( $n=4\ 554$ ). Meta analysis showed that all-cause death, amputation and restenosis were closely associated with high NLR and the combined effect sizes were hazard ratio ( $HR$ )=1.93 (95% confidence interval [ $CI$ ] 1.21-3.10),  $HR=1.92$  (95%  $CI$  1.43-2.59) and odds ratio ( $OR$ )=1.76 (95%  $CI$  1.13-2.75), respectively. Subgroup analysis suggested that high NLR was predictive of all-cause death, amputation and

[收稿日期] 2022-03-22 [接受日期] 2022-09-02

[基金项目] 国家科技重大专项 (2019ZX09201004-002-091), 国家自然科学基金 (82174382), 上海市 2020 年度科技创新行动计划 (20Z21900200). Supported by National Major Science and Technology Project of China (2019ZX09201004-002-091), National Natural Science Foundation of China (82174382), and Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan in 2020 (20Z21900200).

[作者简介] 梁新雨, 博士生, 住院医师. E-mail: 1064321689@qq.com; 徐洪涛, 硕士, 主治医师. E-mail: 13733166804@163.com

△共同第一作者 (Co-first authors).

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-65460954, E-mail: dr-cao@163.com

restenosis in lower extremity PAD patients within 1 year after intervention, with *HR* being 3.24 (95% *CI* 1.96-5.35), *HR* being 2.64 (95% *CI* 2.10-3.31) and with *OR* being 2.44 (95% *CI* 1.09-5.43), respectively. *HR* of all-cause death in lower extremity PAD patients with high NLR treated conservatively was 2.82 (95% *CI* 2.08-3.84), while high NLR was not associated with amputation. **Conclusion** High NLR is closely associated with all-cause death, amputation and restenosis after intervention, which can be used as a predictor of amputation, all-cause death and in-stent restenosis in lower extremity PAD patients 1 year after intervention.

[ **Key words** ] peripheral arterial disease; arteriosclerosis obliterans; neutrophil to lymphocyte ratio; amputation; all-cause death; restenosis; risk factors; cohort studies

[ *Acad J Naval Med Univ*, 2023, 43(2): 188-196 ]

下肢动脉硬化闭塞症(peripheral arterial disease, PAD)是由于下肢大中动脉管壁发生不可逆的病理变化而造成的下肢血流受限、组织营养功能障碍,以间歇性跛行、小腿酸痛不适、肢端发凉麻木疼痛为主要症状<sup>[1-2]</sup>。文献报道年龄≤50岁的普通人群中下肢PAD发病率约为3%,>50岁的人群约为10%~15%<sup>[3]</sup>。PAD患者的肢体长期处于慢性缺血状态,除日常活动受限外,还要面临截肢、死亡的威胁。因此,积极寻找合适指标筛选不良预后的PAD高危人群有重要意义。

炎症反应是动脉粥样硬化性病变的重要机制之一。研究表明,中性粒细胞可分泌炎症因子或介质从而加速血管壁老化,而淋巴细胞则可通过调节炎症反应对抗动脉粥样硬化的发生<sup>[4]</sup>。有研究者提出中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与全身炎症和动脉硬化负荷相关,并认为其可能是评估动脉粥样硬化程度及预后的有效指标<sup>[5-6]</sup>。循证医学证据表明,高NLR与心血管疾病患者发生死亡、急性心血管事件相关<sup>[7]</sup>。PAD与冠心病具有相同的病理机制,而高NLR对PAD患者预后的影响尚缺乏系统评价和分析。本研究系统评价了NLR与下肢PAD患者死亡、截肢、介入后再狭窄等的关系,以期为临床上筛选高危人群和早期干预提供参考。

## 1 资料和方法

1.1 文献检索策略 以“peripheral arterial disease”“arteriosclerosis obliterans”“intermittent claudication”“critical limb ischemia”“peripheral arterial occlusive-disease”“lower extremity arterial occlusive disease”和“neutrophil to lymphocyte ratio”“neutrophil-lymphocyte ratio”“NLR”为检索词,采用主题词和自由词的结合方式分别在PubMed、Scopus、Web

of Science 外文数据库检索;以“下肢动脉粥样硬化闭塞”“下肢缺血性疾病”“糖尿病性下肢动脉病变”和“中性淋巴比值”“中性粒细胞淋巴细胞比值”“中性粒细胞”“淋巴细胞”为检索词,分别在中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献服务系统检索,收集各数据库自建库至2021年12月31日发表的所有相关文献。文献检索过程符合系统评价和meta分析优先报告条目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)声明中的检索要求。

1.2 纳入标准 (1)文献研究类型为观察性研究、回顾性队列研究或前瞻性队列研究。(2)文献语言为中文或英文。(3)患者年龄>40岁。(4)文献中明确为下肢PAD患者且满足以下诊断标准<sup>[8]</sup>:存在间歇性跛行、下肢慢性缺血、动脉搏动减弱或消失症状,踝肱指数≤0.9,CT血管成像或彩色多普勒超声检查提示血管狭窄≥50%。(5)文献的研究指标包括NLR,且中性粒细胞和淋巴细胞计数为术后或入院时的数据。(6)研究结局指标包括截肢、死亡、介入后再狭窄等。(7)文献中提供充分的数据能够进行meta分析,如样本量、发生或未发生结局事件患者的NLR平均数和标准差,或高NLR和低NLR患者发生或未发生结局事件的病例数,或*OR*、*RR*、*HR*及95%*CI*。(8)随访时间≥6个月。

1.3 排除标准 (1)重复发表的文献。(2)综述、会议、病例报告、分子机制研究文献。(3)资料记录不全且经与作者沟通后仍无法获取关键数据的文献。

1.4 文献筛选 应用NoteExpress 3.5.0软件对获取的文献进行管理,剔除重复文献,阅读题目和摘要去除不相关文献,对剩余文献获取全文后根据纳入、排除标准进一步筛选。

1.5 数据提取 所有数据的录入和提取均由2位研究人员独立完成,遇到分歧时与第3位研究员共同讨论决定。对于缺乏的个别关键数据,通过邮件或电话联系原作者获取。纳入文献的一般特征包括第一作者、发表年份、研究类型、国家及研究对象的年龄、性别、吸烟状况、合并疾病、NLR平均数、NLR临界值、随访时间。提取文献中高、低NLR组结局事件(截肢、全因死亡、介入后再狭窄)的发生例数,或OR、RR、HR及95%CI用于计算效应量。

1.6 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)<sup>[9]</sup>对纳入的研究进行文献质量评估,评价指标包含以下条目:研究人群的选择(0~4分)、组间可比性(0~3分)、结果测量(0~2分)。一般将NOS评分 $\geq 6$ 分的研究视为文献质量尚可,文献质量的评估由2位研究人员独立进行。

1.7 统计学处理 应用NoteExpress 3.5.0软件对文献题录进行筛选和管理。利用Stata 16.0软件对提取的数据进行分析。当文献中的NLR为连续性变量时,合并结果以加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%CI表示。当文献中的NLR为分类变量时,则以临界值划分高NLR组、低NLR组;若文献中NLR被分为3组或4组,则将前2组(NLR较低者)视为低NLR组,后1组或2组(NLR较大者)视为高NLR组。若各项研究间无异质性,则采用固定效应模型计算合并效应量,否则采用随机效应模型。采用Cochrane's Q检验和异质性程度(统计量 $I^2$ )评估各项研究间的异质性。如果Cochrane's Q检验的 $P < 0.10$ 或 $I^2 \geq 25\%$ ,即考虑存在异质性,通过敏感性分析、meta回归分析、亚组分析探索异质性来源。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 文献检索结果、基线特征及质量评价 检索获得文献共2 219篇,剔除2 055篇完全不相关文献和88篇重复文献后得到76篇,进一步阅读全文后最终纳入17篇<sup>[10-26]</sup>进行meta分析。

共纳入中文文献2篇<sup>[10,18]</sup>、外文文献15篇<sup>[11-17,19-26]</sup>。纳入研究中6篇文献来自中国、2篇来自西班牙、3篇来自澳大利亚、2篇来自土耳其、1篇来自美国、1篇来自葡萄牙、1篇来自意大利、1篇来自英国。共包括4 554例下肢PAD患者,

疾病分级均为Rutherford分类4~5级,即均合并静息痛或小部分溃疡或坏死,研究样本量为83~1 228例(中位数为172例),其中1 132例为保守治疗,3 422例为介入治疗。2篇描述为前瞻性队列研究,14篇为回顾性队列研究,1篇未描述研究类型。5篇研究的对象为保守治疗患者,NLR数据为入院时采集;12篇研究的对象为介入治疗后患者,NLR数据为术后采集。研究的随访时间为9~120个月。见表1。

纳入的17篇研究均属于观察性队列研究,因此全部采用NOS进行文献质量评价。在研究人群的选择和结果测量方面,1篇文献<sup>[17]</sup>的病例来源于退伍军人医疗系统,其余16篇<sup>[10-16,18-26]</sup>文献的病例均来源于住院病历系统,并采用查询住院系统登记的实验室检查结果或病案回顾方法获取相关数据;纳入文献的暴露组与非暴露组均来源同一人群,且本研究涉及的NLR和结局指标均有固定记录。在组间可比性方面,17篇文献均采用单因素和多因素分析的方式在一定程度上纠正了潜在的混杂因素。在随访时间方面,纳入的17篇文献均对随访时间及失访情况进行了一定描述。见图1。

### 2.2 结局指标与亚组分析

2.2.1 全因死亡 8篇文献<sup>[11-12,14,17-18,22-23,25]</sup>的结局指标为死亡,共有3 158例下肢PAD患者,其中856例为保守治疗患者、2 302例为介入治疗患者,HR为0.59~3.60。文献中NLR主要为分类变量,NLR临界值为3~4的文献有3篇(分别为3.00、3.71、3.95),为5~6的有4篇(分别为5.00、5.25、5.57、5.70),1篇NLR的临界值为8.00。3篇文献的随访时间为1年,4篇的随访时间为2年,1篇的随访时间为10年。将8篇文献进行分析,得到合并效应量HR为1.93(95%CI 1.21~3.10,  $I^2=91.54\%$ ,  $P < 0.01$ )。以各项研究中的治疗方式进行分层分析,3篇涉及保守治疗,5篇涉及介入治疗,保守治疗的高NLR患者发生死亡的HR为2.82(95%CI 2.08~3.84,  $I^2=0.00\%$ ,  $P=0.58$ ),而介入治疗后高NLR患者发生死亡的HR为1.56(95%CI 0.80~3.03,  $I^2=93.50\%$ ,  $P < 0.01$ )。由于存在较大的异质性,进一步的亚组分析显示,高NLR组患者在介入治疗后1年内的死亡风险高于低NLR患者( $HR=3.24$ , 95%CI 1.96~5.35),而2年内两组的死亡风险差异无统计学意义( $HR=1.13$ , 95%CI 0.30~4.31)。见图2。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

Study	Year	Region	Type	N	Male, n	Age <sup>a</sup> /year	Smoking, n
Su, et al <sup>[11]</sup>	2021	China	PC	195	101	74.00	46
González-Hernandez, et al <sup>[12]</sup>	2021	Spain	RC	150	103	72.00	122
Coelho, et al <sup>[13]</sup>	2021	Portugal	RC	345	106	73.00	136
Pasqui, et al <sup>[14]</sup>	2022	Italy	RC	168	125	77.80	55
Yang, et al <sup>[15]</sup>	2020	China	RC	199	109	69.80	108
Lee, et al <sup>[26]</sup>	2020	Australia	RC	95	2 218	65.00	42
Chang, et al <sup>[16]</sup>	2018	China	PC	180	57	68.00	89
Pourafkari, et al <sup>[17]</sup>	2018	United States	RC	1 228	78	67.00	—
Luo, et al <sup>[19]</sup>	2015	China	RC	172	141	71.98	100
Taşoğlu, et al <sup>[20]</sup>	2014	Turkey	—	104	1 694	69.00	74
Chan, et al <sup>[21]</sup>	2014	Australia	RC	83	—	81.00	—
Erturk, et al <sup>[22]</sup>	2014	Turkey	RC	508	—	64.00	266
González-Fajardo, et al <sup>[23]</sup>	2014	Spain	RC	561	—	74.00	362
Kullar, et al <sup>[24]</sup>	2012	United Kingdom	RC	126	187	75.00	30
Spark, et al <sup>[25]</sup>	2010	Australia	RC	171	83	72.00	103
Wu, et al <sup>[10]</sup>	2021	China	RC	92	—	72.33	41
Wang, et al <sup>[18]</sup>	2016	China	RC	177	122	—	87

Study	Comorbidity, n				NLR <sup>a</sup>	NLR cut-off value	Outcome	Duration of follow up/month
	HBP	DM	CRI	CAD				
Su, et al <sup>[11]</sup>	124	42	75	—	8.20	8.00	Death and amputation	12
González-Hernandez, et al <sup>[12]</sup>	94	57	44	—	2.73	3.95	Death, amputation, and restenosis	24
Coelho, et al <sup>[13]</sup>	95	30	157	57	4.36	5.40	Amputation	12
Pasqui, et al <sup>[14]</sup>	54	21	45	19	6.70	5.57	Death and amputation	26 <sup>b</sup>
Yang, et al <sup>[15]</sup>	115	—	50	—	3.99	4.3	Restenosis	12
Lee, et al <sup>[26]</sup>	34	—	31	22	—	2.75	Restenosis	24
Chang, et al <sup>[16]</sup>	91	—	—	—	—	3.62	Restenosis	12
Pourafkari, et al <sup>[17]</sup>	632	395	665	205	3.04	3.71	Amputation and death	120
Luo, et al <sup>[19]</sup>	30	—	24	—	4.51	3.80	Amputation	34 <sup>a</sup>
Taşoğlu, et al <sup>[20]</sup>	39	—	24	12	2.70	3.20	Amputation	39 <sup>b</sup>
Chan, et al <sup>[21]</sup>	46	12	49	—	—	5.25	Amputation	12
Erturk, et al <sup>[22]</sup>	213	110	207	18	—	3.00	Death	20 <sup>b</sup>
González-Fajardo, et al <sup>[23]</sup>	258	—	131	67	—	5.00	Amputation and death	60
Kullar, et al <sup>[24]</sup>	29	—	48	—	—	5.85	Restenosis	12
Spark, et al <sup>[25]</sup>	44	8	14	15	—	5.25	Death	9 <sup>b</sup>
Wu, et al <sup>[10]</sup>	43	5	55	—	5.94	8.79	Restenosis	>12
Wang, et al <sup>[18]</sup>	28	17	54	45	—	5.70	Death	12

“—” indicates missing data. <sup>a</sup>: Mean; <sup>b</sup>: Median. PC: Prospective cohort study; RC: Retrospective cohort study; HBP: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; CRI: Chronic renal insufficiency; CAD: Coronary artery disease; NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio.

2.2.2 截肢 9 篇文献<sup>[11-14,17,19-21,23]</sup>的结局指标为截肢, 共有 3 006 例下肢 PAD 患者, 其中 276 例为保守治疗患者、2 730 例为介入治疗患者, 各研究的 HR 为 1.09~4.10。文献中 NLR 主要为分类变量, NLR 的临界值为 3~4 的有 4 篇(分别为 3.20、3.71、3.80、3.95), 为 5~6 的有 4 篇(分别为 5.00、5.25、5.40、5.57), 1 篇 NLR 的临界值为 8.00。4 篇文献中的随访时间为 1 年, 2 篇的随访时间为 2 年, 3 篇的随访时间为 3 年及以上。将 9 篇文献进行分析, 得到合并效应量 HR 为 1.92 (95% CI 1.43~2.59,

$I^2=98.20\%$ ,  $P<0.01$ )。以各研究中的治疗方式进行分层分析, 2 篇涉及保守治疗, 7 篇涉及介入治疗, 保守治疗的高 NLR 患者发生截肢的 HR 为 1.51 (95% CI 0.81~2.80,  $I^2=88.32\%$ ,  $P<0.01$ ), 而介入治疗的高 NLR 患者发生截肢的 HR 为 2.11 (95% CI 1.49~2.99,  $I^2=85.79\%$ ,  $P<0.01$ )。由于存在较大的异质性, 进一步的亚组分析显示, 高 NLR 患者在介入治疗后 1 年内的截肢风险高于低 NLR 患者(HR=2.64, 95% CI 2.10~3.31)。见图 3。

	Spark, et al <sup>[25]</sup>	Kullar, et al <sup>[26]</sup>	Chan, et al <sup>[21]</sup>	Taşoğlu, et al <sup>[20]</sup>	González-Fajardo, et al <sup>[23]</sup>	Erturk, et al <sup>[22]</sup>	Luo, et al <sup>[19]</sup>	Wang, et al <sup>[18]</sup>	Chang, et al <sup>[16]</sup>	Pourafkari, et al <sup>[17]</sup>	Lee, et al <sup>[26]</sup>	Yang, et al <sup>[15]</sup>	Pasqui, et al <sup>[14]</sup>	González-Hernandez, et al <sup>[12]</sup>	Su, et al <sup>[11]</sup>	Coelho, et al <sup>[13]</sup>	Wu, et al <sup>[10]</sup>
The groups were followed up adequately	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Follow up was long enough	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Full evaluation of research results	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comparability of groups	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Determine outcome indicators in advance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Methods for determining exposure factors	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Method of selection of non-exposed group	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Representativeness of the exposed group	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

图1 纳入研究的 NOS 质量评估情况

Fig 1 NOS evaluation of included studies

Green indicates that the entry is low risk, yellow indicates that the entry is unclear, and red indicates that the entry is high risk. NOS: Newcastle-Ottawa scale.

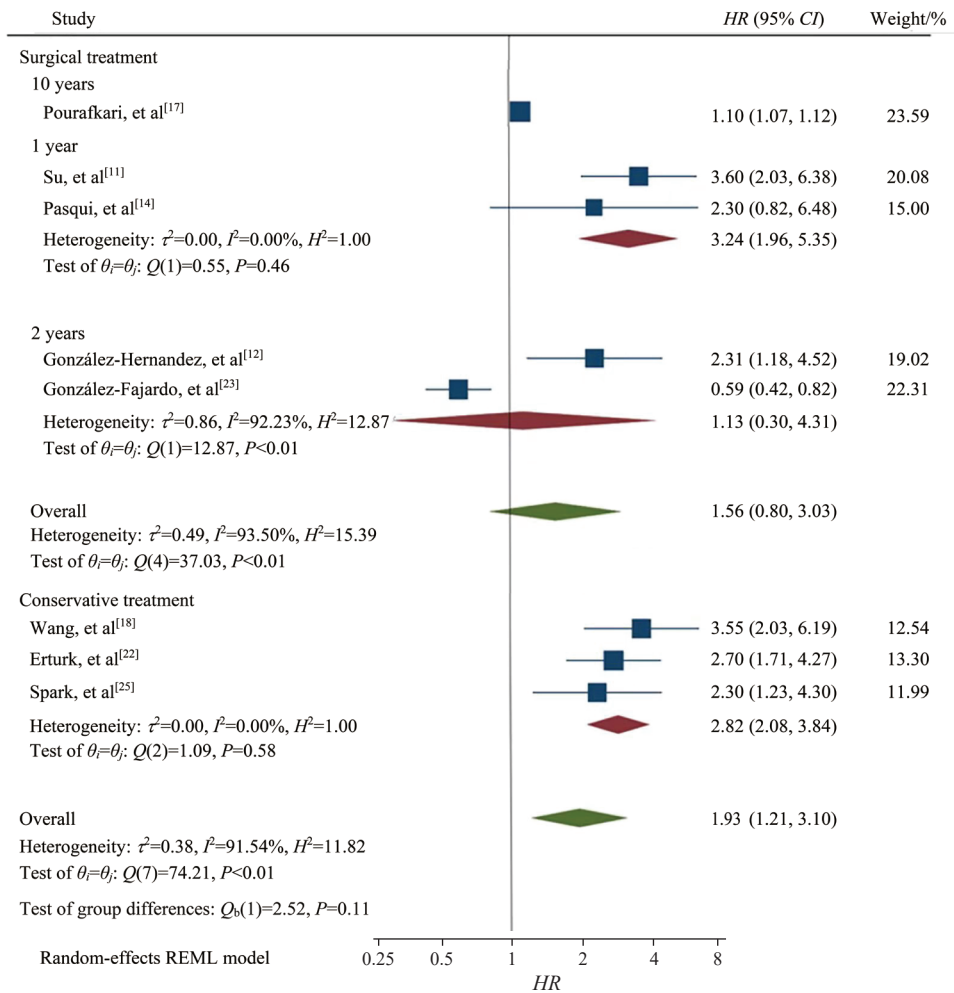


图2 下肢 PAD 患者 NLR 与全因死亡的 meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plots for NLR and all-cause mortality of lower extremity PAD patients

PAD: Peripheral arterial disease; NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; REML: Restricted maximum likelihood.

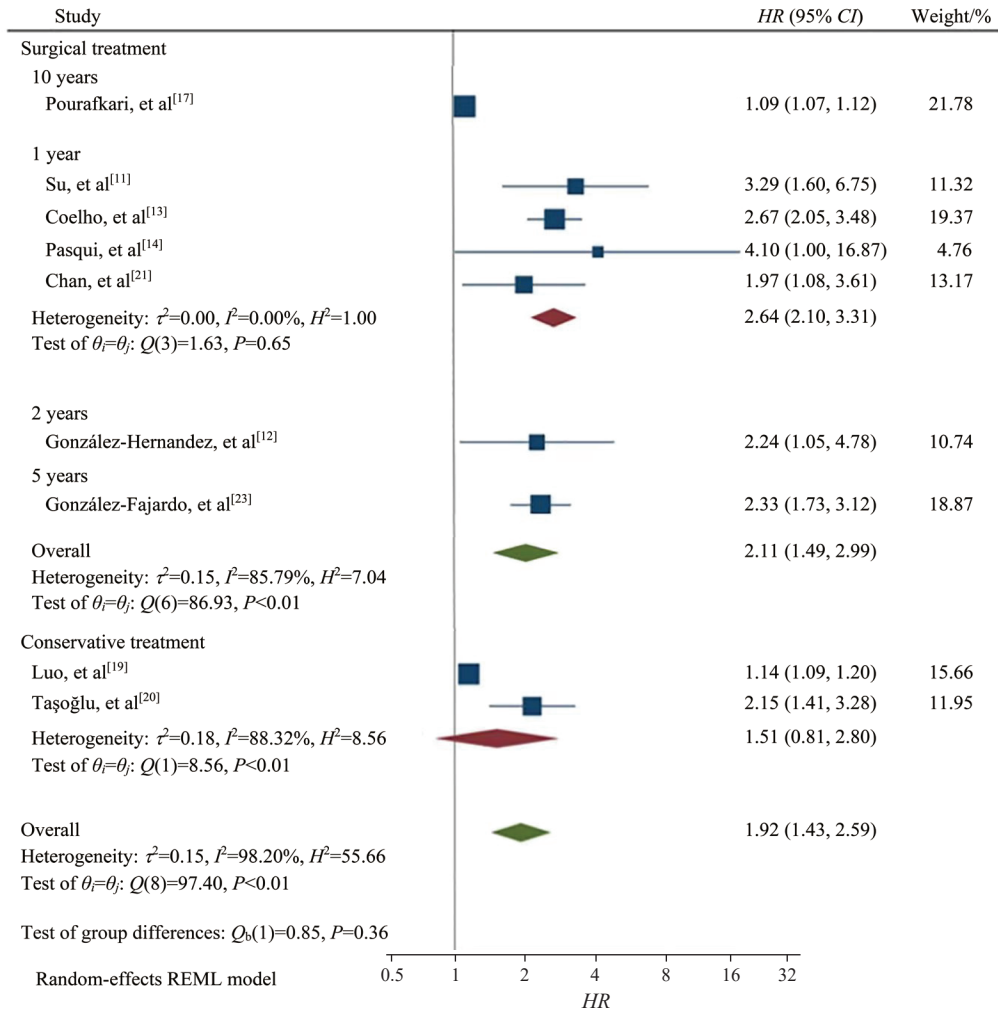


图3 下肢 PAD 患者 NLR 与截肢的 meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plots of NLR and amputation of lower extremity PAD patients

PAD: Peripheral arterial disease; NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; REML: Restricted maximum likelihood.

2.2.3 介入后再狭窄 6 篇文献<sup>[10,12,15-16,24,26]</sup> 的结局指标为介入后再狭窄, 共有 842 例介入治疗后下肢 PAD 患者, 各文献的 OR 为 0.92~3.60。文献中 NLR 主要为分类变量, 其 NLR 的临界值为 2.75~8.79。3 篇文献的随访时间为 1 年, 2 篇的随访时间为 2 年, 1 篇的随访时间为 5 年。将 6 篇文献进行分析, 得到合并效应量 OR 为 1.76 (95% CI 1.13~2.75,  $I^2=90.48\%, P<0.01$ )。以介入手术的方式进行分层分析, 2 篇涉及腹股沟下旁路术, 4 篇涉及支架植入术, 经支架植入术后高 NLR 患者发生再狭窄的 OR 为 2.09 (95% CI 1.26~3.45,  $I^2=71.31\%, P=0.01$ ) , 而经腹股沟下旁路术后高 NLR 患者发生再狭窄的 OR 为 1.29 (95% CI 0.57~2.90,  $I^2=78.75\%, P=0.03$ )。由于存在较大的异质性, 进一步的亚组分析显示, 高 NLR 患者介入治疗后 1 年内支架内再狭窄的风险高于低 NLR

患者 (OR=2.44, 95% CI 1.09~5.43) , 而两组 2 年内支架内再狭窄风险差异无统计学意义 (OR=1.84, 95% CI 0.86~3.91) 。见图 4。

2.3 发表偏倚 对文献进行发表偏倚检测, 漏斗图不对称, 提示存在一定程度的发表偏倚。见图 5。

2.4 敏感性分析 对各个结局指标的文献逐一剔除后进行敏感性分析, 结果显示全因死亡、截肢、介入后再狭窄的效应量均未发生明显变化, 提示研究结果具有一定的稳健性。

### 3 讨论

Naruko 等<sup>[27]</sup> 在患者的冠状动脉硬化标本中观察到中性粒细胞浸润现象, 认为这可能是动脉粥样硬化斑块破裂、发生不良事件的潜在原因。激活的中性粒细胞能够释放多种蛋白水解酶, 其中弹性蛋白酶能同时介导基底膜成分的降解和血管内皮损

伤。临床试验表明,服用减低 IL-1 $\beta$  的抗炎药物能够明显降低冠心病患者血浆中的 CRP 水平及心血

管事件和死亡的发生风险<sup>[28-29]</sup>。Choi 等<sup>[30]</sup>研究发现高 NLR 可能是动脉粥样硬化的独立预测因子。

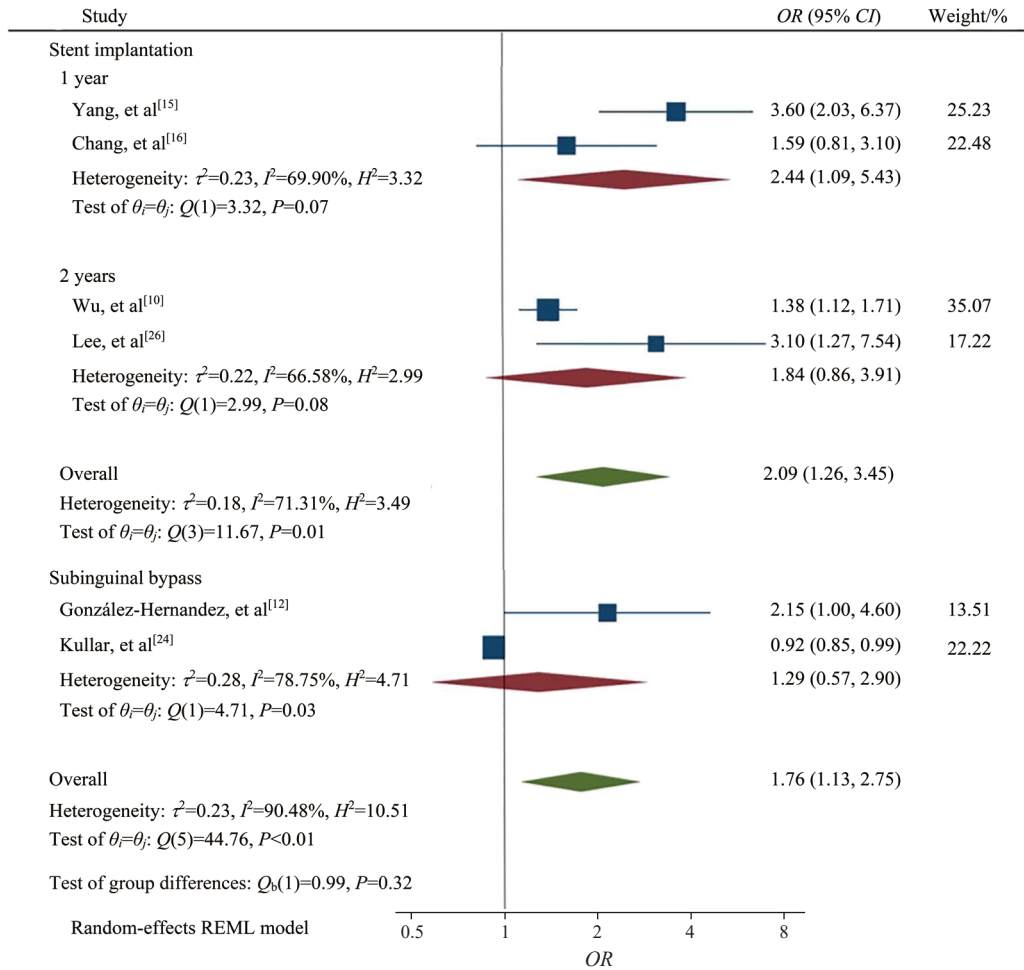


图 4 下肢 PAD 患者 NLR 与介入后再狭窄的 meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis forest plots of NLR and restenosis of lower extremity PAD patients after intervention

PAD: Peripheral arterial disease; NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; REML: Restricted maximum likelihood.

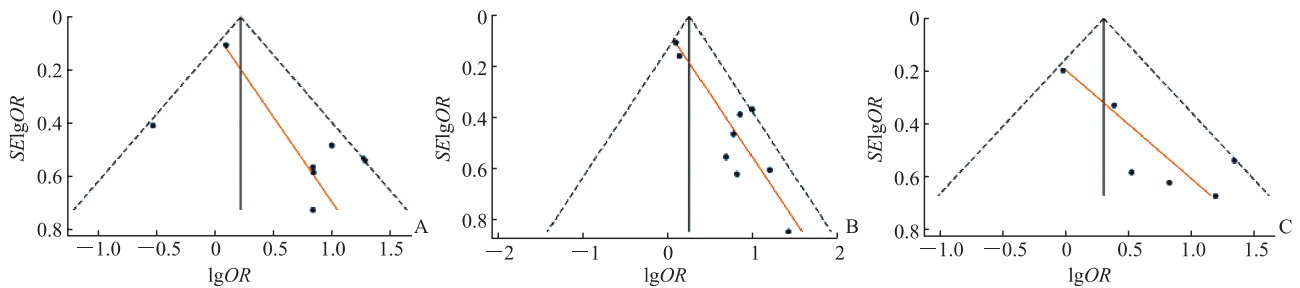


图 5 发表偏倚漏斗图

Fig 5 Funnel plots of publication bias

A: All-cause death; B: Amputation; C: Restenosis. SE: Standard error; OR: Odds ratio.

PAD 是常见的一种动脉粥样硬化性疾病,其与炎症状态和 NLR 关系密切。Aykan 等<sup>[31]</sup>对 343 例接受外周血管造影的 PAD 患者进行了研究,发现高 NLR (>3.05) 患者的下肢动脉病变往往更严重 (OR=1.91, 95% CI 1.51~2.41), 灵敏度为

75.0%, 特异度为 62.9%。还有研究显示, PAD 患者在高 NLR 组中占比更高 (48.5% vs 24.3%,  $P<0.001$ ), 而且在 PAD 患者中高 NLR 与疾病严重程度增加相关<sup>[32]</sup>。本研究通过对 NLR 与下肢 PAD 患者预后的关系进行 meta 分析发现,相较于于

低 NLR 患者,高 NLR 患者发生死亡的风险增加了 1.93 倍,截肢的风险增加了 1.92 倍,介入后再狭窄的风险增加了 1.76 倍;进一步的亚组分析发现,高 NLR 与下肢 PAD 患者保守治疗后和介入治疗后 1 年全因死亡的发生显著相关,分别增加了 2.82 倍和 3.24 倍,而与介入治疗后 2 年死亡的发生关系较小;高 NLR 与下肢 PAD 患者介入治疗后 1 年截肢的发生显著相关,增加了 2.64 倍,而与保守治疗后截肢的发生关联较小;高 NLR 与下肢 PAD 患者支架植入术后 1 年再狭窄的发生显著相关,增加了 2.44 倍,而与支架植入术后 2 年和腹股沟旁路术后再狭窄的发生关联较小。此外,1 篇文献报道相较于低 NLR ( $\leq 3.71$ ) 组,高 NLR ( $> 3.71$ ) 组下肢 PAD 患者介入治疗后 10 年内死亡的风险增加了 1.10 倍,截肢的风险增加了 1.09 倍<sup>[17]</sup>;还有 1 篇文献报道,高 NLR ( $\geq 5$ ) 组下肢 PAD 患者介入治疗后 5 年截肢的风险增加了 2.33 倍<sup>[23]</sup>。因此,NLR 作为一种容易获得且能够一定程度反映体内炎症细胞相对活动状态的指标,可能是预测 PAD 患者不良预后的潜在生物标志物。

本研究存在以下局限性:(1) 由于纳入的研究大多数均为回顾性队列研究,在数据选择和分析时存在偏倚风险。(2) 研究间异质性较大,各个组间的  $I^2 > 50\%$ ,虽然进行了敏感性分析和亚组分析,但异质性的来源未完全追溯。(3) NLR 临界值为 2.75~8.79,这种异质性可能限制了临床应用,因此需要更多高质量的临床研究确定 NLR 更合适的临界值。(4) 1 项调查全因死亡的研究中,并没有将 NLR 包含在多因素分析中,因此其 HR 只能从单因素分析中获取,在截肢(2 项)和介入后再狭窄(1 项)的研究中也出现了同样的情况,这可能损害了合并分析的准确性。(5) NLR 可能会受到合并疾病的影响,如急性冠状动脉综合征、肾脏疾病、高血压病、炎症性疾病、感染等,这也可能会影响研究结果。(6) 各结局指标均存在不同程度的发表偏倚,这可能会影响结果的可信度。

#### [参考文献]

- [1] HAMBURG N M, CREAGER M A. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease[J]. *Circ J*, 2017, 81: 281-289.
- [2] CAMPINA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, GOLDHABER S Z. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. *Am J Med*, 2019, 132: 1133-1141.
- [3] BOLTON L. Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes[J]. *Int Wound J*, 2019, 16: 1521-1532.
- [4] MULLER M D, DREW R C, BLAHA C A, MAST J L, CUI J, REED A B, et al. Oxidative stress contributes to the augmented exercise pressor reflex in peripheral arterial disease patients[J]. *J Physiol*, 2012, 590: 6237-6246.
- [5] BALTA S, CELIK T, MIKHAILIDIS D P, OZTURK C, DEMIRKOL S, APARCI M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22: 405-411.
- [6] BATH J, SMITH J B, KRUSE R L, VOGEL T R. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72: 622-631.
- [7] ANGKANANARD T, ANOTHASINTAWEE T, MCEVOY M, ATTIA J, THAKKINSTIAN A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2703518. DOI: 10.1155/2018/2703518.
- [8] GERHARD-HERMAN M D, GORNIK H L, BARRETT C, BARSHEES N R, CORRIERE M A, DRACHMAN D E, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J/OL]. *Circulation*, 2017, 135: e686-e725. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470.
- [9] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25: 603-605.
- [10] 吴凡,李观强,张喜成.中性粒细胞与淋巴细胞比值对下肢动脉硬化闭塞症患者术后发生支架内再狭窄的预测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25: 89-92, 97.
- [11] SU M N, LIU C W. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with an increased risk of mortality in patients with critical limb ischemia[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16: e0252030. DOI: 10.1371/journal.pone.0252030.
- [12] GONZÁLEZ-HERNANDEZ J, VARELA C, MICHEL I, LAIME I V, UYAGUARI J, MARCH J R. Neutrophil-lymphocyte ratio as a link between complex pedal ulcers and poor clinical results after infrainguinal surgical revascularization[J]. *Int Angiol*, 2021, 40: 112-124.
- [13] COELHO N H, COELHO A, AUGUSTO R, SEMIÃO C, PEIXOTO J, FERNANDES L, et al. Pre-operative neutrophil to lymphocyte ratio is associated with 30 day death or amputation after revascularisation for acute limb ischaemia[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 62:



- 74-80.
- [14] PASQUI E, DE DONATO G, GIANNACE G, PANZANO C, ALBA G, CAPPELLI A, et al. The relation between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with mortality and limb amputation after acute limb ischaemia[J]. *Vascular*, 2022, 30: 267-275.
- [15] YANG Y B, GE F F, SHEN J, SONG J B, XIE J P, QU J S, et al. The relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and in-stent restenosis in superficial femoral artery[J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40: BSR20193448. DOI: 10.1042/BSR20193448.
- [16] CHANG Z H, ZHENG J H, LIU Z Y, GUO Q Y. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and in-stent restenosis in patients with femoropopliteal chronic total occlusions[J]. *Angiology*, 2018, 69: 177-182.
- [17] POURAFKARI L, CHOI C, GARAJEHDAĞHI R, TAJLIL A, DOSLUOĞLU H H, NADER N D. Neutrophil-lymphocyte ratio is a marker of survival and cardiac complications rather than patency following revascularization of lower extremities[J]. *Vasc Med*, 2018, 23: 437-444.
- [18] 王躲发,刘斌,秦乾洪,纪明月,朱化刚.治疗前中性粒细胞淋巴细胞比值对下肢ASO患者死亡的预测作用[J].*医学研究杂志*,2016,45:118-120.
- [19] LUO H, YUAN D, YANG H L, YUKUI M, HUANG B, YANG Y, et al. Post-treatment neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts amputation in critical limb ischemia without operation[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70: 273-277.
- [20] TAŞOĞLU İ, SERT D, COLAK N, UZUN A, SONGUR M, ECEVIT A. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20: 645-650.
- [21] CHAN C, PUCKRIDGE P, ULLAH S, DELANEY C, SPARK J I. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60: 661-668.
- [22] ERTURK M, CAKMAK H A, SURGIT O, CELIK O, AKSU H U, AKGUL O, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease[J]. *J Cardiol*, 2014, 64: 371-376.
- [23] GONZÁLEZ-FAJARDO J A, BRIZUELA-SANZ J A, AGUIRRE-GERVÁS B, MERINO-DÍAZ B, DEL RÍO-SOLÁ L, MARTÍN-PEDROSA M, et al. Prognostic significance of an elevated neutrophil-lymphocyte ratio in the amputation-free survival of patients with chronic critical limb ischemia[J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28: 999-1004.
- [24] KULLAR P, WEERAKODDY R, WALSH S. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts graft patency following lower limb revascularisation[J]. *Acta Chir Belg*, 2012, 112: 365-368.
- [25] SPARK J I, SARVESWARAN J, BLEST N, CHARALABIDIS P, ASTHANA S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52: 632-636.
- [26] LEE S, HOBERSTORFER T, WADOWSKI P P, KOPP C W, PANZER S, GREMMEL T. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict target vessel restenosis after infrainguinal angioplasty with stent implantation[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9: 1729. DOI: 10.3390/jcm9061729.
- [27] NARUKO T, UEDA M, HAZE K, VAN DER WAL A C, VAN DER LOOS C M, ITOH A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2002, 106: 2894-2900.
- [28] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, MACFADYEN J G, CHANG W H, BALLANTYNE C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1119-1131.
- [29] RIDKER P M, MACFADYEN J G, EVERETT B M, LIBBY P, THUREN T, GLYNN R J, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391: 319-328.
- [30] CHOI Y H, HONG Y J, AHN Y, PARK I H, JEONG M H. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and plaque components in patients with coronary artery disease: virtual histology intravascular ultrasound analysis[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29: 950-956.
- [31] AYKAN A Ç, HATEM E, KALAYCIOĞLU E, KARABAY C Y, ZEHİR R, GÖKDENİZ T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity[J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16: 497-503.
- [32] BELAJ K, PICHLER M, HACKL G, RIEF P, ELLER P, HAFNER F, et al. Association of the derived neutrophil-lymphocyte ratio with critical limb ischemia[J]. *Angiology*, 2016, 67: 350-354.