

重症肌无力患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值的临床意义*

刘挺挺,李 虎,马 炜,陈 燕,谷明莉,张 蕾,邓安梅
(第二军医大学附属长海医院实验诊断科,上海 200433)

摘要:目的 探讨重症肌无力(MG)患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)的临床意义。方法 选取2013年1月~2014年12月期间长海医院收治的54例MG患者及体检的57名健康成人归为MG组及对照组。比较两组及不同临床分型MG患者的WBC计数、NLR及PLR,通过受试者工作曲线(ROC)曲线下的面积评价各指标对MG的诊断价值。结果 MG组的WBC计数、NLR及PLR分别为 $(6.85 \pm 0.37) \times 10^9/L$, 2.48 ± 0.19 和 118.79 ± 6.38 ,显著高于对照组 $(5.87 \pm 0.12) \times 10^9/L$, 1.59 ± 0.06 和 102.01 ± 3.45 ($P < 0.05$)。WBC计数、NLR及PLR的ROC曲线下面积分别为0.559, 0.717和0.581。Ⅲ或Ⅳ型的PLR显著高于Ⅰ型,Ⅱ型 ($P < 0.05$)。结论 MG患者的NLR和PLR均显著升高,NLR的诊断价值更高,PLR可能与疾病严重程度有关。

关键词:重症肌无力;中性粒细胞/淋巴细胞比值;血小板/淋巴细胞比值;炎症

中图分类号:R746.1;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)01-065-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.018

Clinical Significance of Neutrophils/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio of Peripheral Blood in Patients with Myasthenia Gravis

LIU Ting-ting, LI Hu, MA Wei, CHEN Yan, GU Ming-li, ZHANG Lei, DENG An-mei
(Laboratory Diagnostics Division, Changhai Hospital Affiliated
to the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of neutrophils/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) of peripheral blood in patients with myasthenia gravis (MG). **Methods** 54 patients with MG treating from January 2013 to December 2013 in Changhai hospital and 57 healthy adults who received check-up were enrolled the study as MG group and control group. WBC count, NLR and PLR were compared between two groups and among different clinical classifications in MG patients. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to evaluate these indicators' diagnostic value for MG. **Results** The WBC count, NLR and PLR in MG group were $(6.85 \pm 0.37) \times 10^9/L$, 2.48 ± 0.19 and 118.79 ± 6.38 respectively, which were significantly higher than $(5.87 \pm 0.12) \times 10^9/L$, 1.59 ± 0.06 and 102.01 ± 3.45 in control group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of WBC count, NLR and PLR were 0.559, 0.717 and 0.581 respectively. PLR of MG patients with type Ⅲ or Ⅳ was significantly higher than that of patients with type Ⅰ, Ⅱ ($P < 0.05$). **Conclusion** NLR and PLR of MG patients increased significantly. The diagnostic value of NLR is higher, and PLR may be associated with the severity of disease.

Keywords: myasthenia gravis; neutrophils/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio; inflammation

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)主要是由神经-肌肉接头相关蛋白的自身抗体引起以肌无力为主要表现的自身免疫性疾病,是常见的神经系统疾病之一,主要引起眼外肌收缩无力,严重者可累及全身多个肌肉,导致生活不能自理,严重影响患者的身心健康,部分患者可累及呼吸肌,导致呼吸障碍,甚至死亡。对于MG而言,其诊断是重点和难点,本院由于缺乏乙酰胆碱受体(acetylcholine

receptor antibody, AchR)抗体这个MG的特异性检验方法,故临床上主要依靠临床症状、体征以及新斯的明试验、Tensilon试验、肌电图检查以及胸腺影像检查等辅助检查进行综合评估。近年来,多个研究^[1~4]证实中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与冠心病、恶性肿瘤等炎症相关疾病的预后有关,提示

* 基金项目:973项目子课题(2013CB531606);国家自然科学基金(81471605, 81302579, 81300748, 81273282, 81202353);上海申康基金(CHDC22014014);长海医院基金资助项目(CH125530300);南京军区医药卫生科研基金(12MA056);军队科研基金(BWS14J023)。

作者简介:(1989—),女,在读硕士研究生,主要从事感染免疫和自身免疫研究, Tel:021-31162061, E-mail:ltt2109@163.com。

通讯作者:张 蕾,技师, Tel:021-65338964, E-mail:lab__lei@163.com。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)可能反应体内的炎症反应状态。在此基础上,笔者假设 MG 患者的 NLR 及 PLR 可能会出现升高,有助于 MG 的诊断。本研究回顾性分析了 54 例 MG 患者的临床资料,将其与 57 例健康对照者进行比较,旨在探讨 NLR 和 PLR 在 MG 诊断中的意义,为临床应用提供参考依据,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般材料 选取 2013 年 1 月~2014 年 12 月期间我院收治的 54 例 MG 为研究对象,归为 MG 组,纳入标准:①符合 MG 的诊断标准,均有不同程度的肌无力表现,具备药理学特征(新斯的明试验或 Tensilon 试验阳性)和/或神经电生理学特征(低频重复神经刺激可发现特征性的递减波型或单纤维肌电图测定“颤抖”增宽),并排除其他原因导致的肌无力表现^[3];②临床资料完整可靠。排除标准:①并发类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、舍格伦综合征、多发性肌炎或者多发性硬化症等其他自身免疫性疾病;②并发恶性肿瘤、慢性肾炎、桥本甲状腺炎、急性胰腺炎等其他炎症疾病;③并发血液系统疾病或近 3 个月内有输血史;④近 2 周内急性感染或给予抗生素治疗。然后随机选取同期来我院体检的 57 例健康成人归为对照组。

1.2 研究方法 统计所有研究对象的性别、年龄等基线资料,然后从其血常规检查中记录白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及血小板计数,如果研究对象进行了多次血常规检验,则以初次检验作为最终结果,纳入研究中,计算每个研究对象的 NLR 及 PLR。比较两组的基线资料、白细胞(white blood cell,WBC)计数、NLR 及 PLR。然后根据患者的临床表现分为 I 型(眼型)、II 型(全身型)、III 型(重度激进型)、IV 型(迟发重度性)、V 型(肌萎缩型),比较不同分型的 WBC 计数、NLR 及 PLR。

1.3 统计学分析 所有资料均采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,对性别等定性资料采用 χ^2 检验,对年龄、WBC 计数、NLR,PLR 等定量资料首先进行正态性检验,若呈正态分布,则以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较用 t 检验,多组比较用方差分析,然后用 SNK q 检验进行两两比较,否则以中位数及四分位数间距表示,用非参数检验。根据检测结果绘制术后各时间点中各指标诊断 MG 的受试者工作曲线(receiver operating characteristic,ROC),根据曲线下面积评价各指标的诊断价值,0.5~0.7 提示价值较低,0.7~0.9 提示价值中等,>0.9 提示价值较高。以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 见表 1。结果表明,两组的性别和年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组基线资料比较

项目	MG 组($n=54$)	对照组($n=57$)	χ^2/t 值	P 值
性别 男	24	23	0.190	0.663
女	30	34		
年龄(岁)	46.5±2.3	48.1±2.1	0.526	0.600
病程(年)	13.6±7.4	-		

2.2 两组的 WBC 计数,NLR,PLR 比较 见表 2 及图 1。结果表明,MG 组的 NLR 及 PLR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组的 WBC 计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组的 WBC 计数,NLR,PLR 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	MG 组($n=54$)	对照组($n=57$)	t 值	P 值
WBC 计数($\times 10^9/L$)	6.85±0.37	5.87±0.12	2.511	0.015
NLR	2.48±0.19	1.59±0.06	4.513	<0.001
PLR	118.79±6.38	102.01±3.45	2.315	0.023

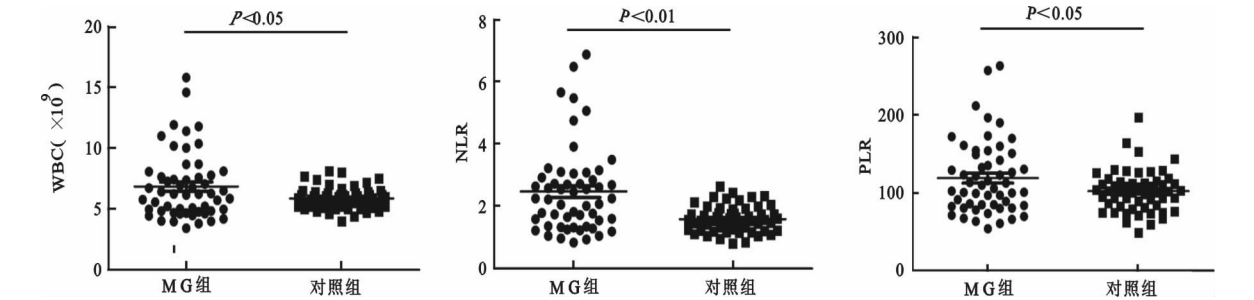


图 1 两组 WBC,NLR,PLR 比较

2.3 WBC,NLR,PLR 对 MG 的诊断效果 见图 2 及表 3。结果表明,三个指标中 NLR 的 ROC 曲

线下面积最大,达到 0.717,诊断价值最高,其次是 PLR,WBC 的诊断价值最低。

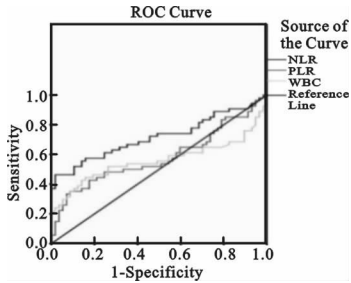


图2 WBC,NLR,PLR 的 ROC 曲线

2.4 不同临床分型的 WBC,NLR,PLR 比较 见表 4。本研究纳入的 MG 患者中无 V 型者,由于Ⅲ型和Ⅳ型的患者较少,故将两个类型的患者合并起来分析,结果表明,Ⅲ或Ⅳ型的 PLR 显著高于Ⅰ型及Ⅱ型,差异有统计学意义($P<0.05$)。而不同临床分型的 WBC,NLR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 WBC,NLR,PLR 的 ROC 曲线下面积

指标	曲线下面积	标准误	P 值	Asymptotic 95% Confidence Interval
WBC 计数($\times 10^9/L$)	0.559	0.059	0.286	0.443~0.674
NLR	0.717	0.051	<0.001	0.618~0.816
PLR	0.581	0.056	0.143	0.471~0.690

表4 不同临床分型的 WBC,NLR,PLR 比较($\bar{x}\pm s$)

临床分型	Ⅰ型($n=26$)	Ⅱ型($n=21$)	Ⅲ或Ⅳ型($n=7$)	F 值	P 值
WBC 计数($\times 10^9/L$)	6.78 \pm 0.63	7.36 \pm 0.51	5.59 \pm 0.62	1.128	0.332
NLR	2.20 \pm 0.23	2.57 \pm 0.34	3.26 \pm 0.60	1.673	0.198
PLR	112.71 \pm 7.68	111.99 \pm 7.77	161.78 \pm 30.00	3.736	0.031

3 讨论 本研究是迄今为止国内外第一份报道 MG 患者中 NLR,WBC 和 PLR 临床意义的文献,本研究结果表明虽然 MG 患者的 WBC,NLR 和 PLR 均明显升高,但与 WBC 和 PLR 相比,NLR 在诊断 MG 方面更加可靠,而在判断病情严重程度方面,PLR 可能更有优势。

目前,临床表现、AchR 抗体、肌电图、胸部 CT 等是诊断 MG 及病情评估的常用方法,但它们都有一定的缺点,如 AchR 抗体其检测方法较复杂,目前未普及,本院并未开展,临床上急需一个简便可靠的指标来评估体内的炎症反应。WBC 计数是临床上最常用的衡量疾病炎症反应的指标^[4],虽然其获得简单,耗费少,但其容易受到多种因素的干扰,稳定性较差。与其他诊断方法相比,NLR 非常容易获得,仅需行血常规即可,具有简单、方便、经济的优势,且与 WBC 相比,NLR 能更好地反映

MG 患者体内的炎症反应,准确性更高,近年来越来越受到重视。Azab 等^[5]研究结果表明 NLR 在预测急性胰腺炎患者的不良预后方面优于总 WBC 计数。在自身免疫疾病方面,Hu 等^[6]研究结果表明原发性舍格伦综合征患者的 NLR 显著升高,且与疾病活动指数密切相关。Mehmet 等^[7]研究结果表明活动期 UC 患者的 NLR 显著高于非活动期患者和健康对照者。本研究中 MG 患者的平均 NLR 为 2.48 ± 0.19 ,显著高于对照组 1.59 ± 0.06 ($P<0.001$),且 NLR 的 ROC 曲线下面积为 0.717 (0.618~0.816),诊断价值中等,明显高于 WBC 和 PLR,故 NLR 是一个反映全身炎症反应的可靠指标,可帮助临床上诊断 MG。

与 NLR 类似,PLR 同样是血常规里的一个炎症指标,本研究中 NLR 及 PLR 均显著升高,这一方面可能与血中中性粒细胞及血小板计数升高导致,白介素-6(interleukine-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症细胞因子能促进中性粒细胞及血小板在骨髓中的成熟及释放,另一方面可能与血中淋巴细胞的计数有关,其具体机制尚不明确。既往有多个研究证实 PLR 在肿瘤的判断及预后方面有良好的预测效果。Polat 等^[8]分析了 275 例卵巢肿瘤患者的术前血常规检验结果,发现 PLR 是一个重要的卵巢恶性肿瘤的预测因子,但对交界性卵巢肿瘤的预测效果一般。Fan 等^[9]发现治疗前高 NLR,PLR 均与行动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的复发性肝细胞癌(recurrent hepatic cellular carcinom, RHCC)患者的预后不良及转移有关,且 PLR 对 1 年总生存率的预测效果更好,多因素分析结果表明高 PLR 是一个独立的总生存期预测因子。在自身免疫性疾病方面,相关的研究较少,Fu 等^[10]回顾性分析了 128 例类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者及 78 名健康成人的临床资料,结果表明 RA 患者的 NLR 和 PLR 均显著升高,PLR 与 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、28 个关节疾病活动度(DAS28)评分显著相关,与血细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)无关,而 NLR 与 CRP, DAS28 评分及 ESR 均相关,两者都是预测 RA 疾病活动的潜在重要指标。本研究中 MG 患者的 WBC,NLR 和 PLR 均显著升高,但 PLR 的诊断价值明显低于 NLR,AUC 仅为 0.581(95%CI:0.471~0.690, $P=0.143$)。值得注意的是本研究发现Ⅲ或Ⅳ型 MG 患者的 PLR 高达 161.78 ± 30.00 ,明显高于Ⅰ型、Ⅱ型的 112.71 ± 7.68 , 111.99 ± 7.77 ($P<0.05$),可见 PLR 也许与 MG 的疾病严

重程度有关,疾病暴发或晚期时 PLR 可显著升高,但本研究纳入的例数较少,且为单中心研究,更可信的结果有待大样本的多中心研究证实。

综上所述, MG 患者的 NLR 和 PLR 均显著升高, NLR 的诊断价值更高, PLR 可能与疾病严重程度有关。

参考文献:

[1] Suliman MARM, Juma AAB, Almadhani AAA, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome [J]. Arch Med Res, 2010, 41(8): 618-622.

[2] Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis [J]. Asian Pac J Cancer Prey, 2014, 15(6): 2651-2654.

[3] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6): 401-408.

Neuroimmunology Branch of Chinese Society of Immunology, Neuroimmunology Group, Neurology Society, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis, an expert consensus in China[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2012, 19(6): 401-408.

[4] 徐祖龙, 董苏荣, 张亚明. WBC, CRP 和 ESR 联合检测在肺炎支原体肺炎中的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 153-155.

Xu ZL, Dong SR, Zhang YM. Significance of combining with WBC, CRP and ESR detection in patients

with *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1): 153-155.

[5] Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis[J]. Pancreatolgy, 2011, 11(4): 445-452.

[6] Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Biochem, 2014, 47(18): 287-290.

[7] Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(1): 72-76.

[8] Polat M, Senol T, Ozkaya E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios increase in ovarian tumors in the presence of frank stromal invasion[J]. Clin Transl Oncol, 2015; Epub Ahead of Print.

[9] Fan W, Zhang Y, Wang Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of survival and metastasis for recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119312.

[10] Fu H, Qin B, Hu Z, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Clin Lab, 2015, 61(3/4): 269-273.

收稿日期: 2015-09-24 修回日期: 2015-10-16

流感病毒分子检测技术的研究进展*

刘 华, 陈 宇 (南京军区福州总医院第二住院部, 福州 350003)

摘要: 流感病毒在自然环境的不断流行与重组, 持续威胁着人类的生存与发展。近些年来, 流感的频繁暴发促使流感病毒检测领域的研究成为热点。分子生物学检测方法, 相较传统的分离培养法与免疫学检测方法, 具有更加灵敏、特异、快速等特点, 逐渐成为了当前流感病毒检测方法的主要研究方向。该文就近年来流感病毒分子生物检测技术的研究进展进行综述, 以期对临床上流感病毒快速诊断提供一定的理论依据。

关键词: 流感病毒; 分子生物学; 检测技术

中图分类号: R373. 13; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)01-068-03

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2016. 01. 019

Research Progress on Molecular Detection Technology of Influenza Virus

LIU Hua, CHEN Yu (Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Second in Patient Department, Fuzhou 350003, China)

Abstract: Influenza viruses are global epidemic and diversely difficult to distinguish, which threaten human's survival and development very much. In recent years, the frequent outbreaks of influenza prompt the rapid development of Influenza virus detection. Compare with the traditional isolated culture and immunological detection, molecular diagnostic technology is of high detection speed, high sensitivity and specificity, that gradually play an important role in the current Influenza virus detection. In order to provide a theoretical basis for the rapid diagnosis of Influenza virus in the clinic, the article summarize the update progress of molecular biology and diagnostic techniques of Influenza viruses.

Keywords: influenza viruses; molecular biology; detection technology

* 作者简介: 刘 华(1963—), 女, 本科, 副主任技师, 副院长, 从事医院管理、院感防控工作, E-mail: liuhua63@21cn. com。

通讯作者: 陈 宇, 检验师, E-mail: ayuchen@163. com。