

原发性胆汁性肝硬化患者外周血 中性粒细胞/淋巴细胞比值及其临床意义*

刘挺挺^a, 谷明莉^a, 张蕾^a, 叶辛^b, 陈燕^a, 秦琴^a, 邓安梅^a
(第二军医大学长海医院 a. 实验诊断科; b. 输血科, 上海 200433)

摘要:目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板计数/淋巴细胞比例(PLR)在原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者疾病活动度中的评估价值。方法 回顾性分析2010年1月~2015年7月在上海长海医院及上海长征医院经确诊入院的PBC患者62例,并根据患者Child-pugh评分分为三组,纳入同期健康对照者59例。提取并记录纳入人群的基线资料及实验室指标,并分析NLR和PLR与患者疾病活动度的相关性。对3名PBC患者进行随访,分析治疗前后NLR的变化情况。结果 与健康对照组相比,NLR显著增高,差异有统计学意义($t=3.369, P<0.001$), PLR差异无统计学意义($t=0.840, P>0.05$)。PBC患者中的NLR水平与TBIL和Mayo评分正相关($R=0.35, 0.30, P<0.05$),与ALT, AST及ALP的相关性无统计学意义($P>0.05$)。对3名PBC患者进行随访,发现临床治疗有效后,NLR水平显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 NLR可能是评估PBC临床疗效的潜在指标。

关键词:原发性胆汁性肝硬化;中性粒细胞/淋巴细胞比值

中图分类号:R575.22;R446.111 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)05-127-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.036

Clinical Significance of Neutrophils/Lymphocyte of Peripheral Blood in Patients with Primary Biliary Cirrhosis

LIU Ting-ting^a, GU Ming-li^a, ZHANG Lei^a, YE Xin^b, CHEN Yan^a, QIN Qin^a,
DENG An-mei^a (a. Department of Laboratory Diagnosis; b. Department of Transfusion
Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of neutrophils/lymphocyte(NLR) and platelet/lymphocyte ratio(PLR) peripheral blood in patients with primary biliary cirrhosis. **Methods** Retrospectively analyzed 62 patients with PBC and three subgroup patients according to Child-pugh, who were hospitalized in Shanghai Changhai Hospital and Shanghai Changzheng Hospital from January 2010 to July 2015. Enrolled 59 healthy controls. Baseline data and laboratory indicators were extracted, and the correlation between PLR and NLR and disease activity were analyzed. The changes of NLR in 3 patients with PBC were analyzed, 3 patients were followed up and their NLRs were recorded before and after therapy. **Results** Compared with healthy controls, NLR was significantly increased in PBC patients ($P<0.05$), and not PLR ($P>0.05$). NLR was positively correlated with TBIL and Mayo risk ($R=0.35, 0.30, P<0.05$), and not ALT, AST or ALP ($P>0.05$). After therapy, NLRs were significantly reduced in three PBC patients ($P<0.05$). **Conclusion** NLR may be a useful biomarker for assessing clinical therapy in PBC patients.

Keywords: primary biliary cirrhosis; neutrophils/lymphocyte ratio

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫性疾病,以累及中小型肝内胆管的慢性炎症为主要特征^[1]。PBC疾病活动度的判断与临床干预密切相关^[2]。现在临床上疾病活动度的评估方式主要有两方面,一方面是基于患者临床症状的Mayo评分,另一方面是主观影响因素的实验室评估指标,主要是C反应蛋白及红细胞沉降率等炎症性指标,但是它们对疾病活动度的评估能力较为局限,主观因素影响较大^[3~5]。因

此,亟需探求新的PBC疾病活动度评估实验室指标。

已有研究表明,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板计数/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与多种炎症性疾病的患者预后状况密切相关,如类风湿性关节炎、舍格伦综合征等^[6,7],提示NLR和PLR有可能是疾病的炎症指标。本研究回顾性地分析了62例PBC患者的临床资料及实

* 基金项目:973计划(2013CB531606),国家自然科学基金(81471605, 81302579, 81300748, 81273282, 81202353, 81401358),上海申康基金(CHDC22014014),军队科研基金(BWS14J023),长海医院1255学科建设计划(CH125530300),南京军区医药卫生科研基金(12MA056)。

作者简介:刘挺挺(1989-),女,在读研究生,主要从事感染免疫研究。

谷明莉,女,检验技师,主要从事临床检验诊断学工作,共同第一作者。

通讯作者:邓安梅,女, E-mail: amdeng70@163.com。

实验室指标,并分析 NLR 和 PLR 与患者疾病活动度的相关性,以探讨 NLR 和 PLR 在 PBC 患者疾病中的评估价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2010 年 1 月~2015 年 7 月在上海长海医院及上海长征医院经确诊入院的 PBC 患者 62 例,并根据患者 Child-pugh 评分分为三组,确诊标准参照美国肝病协会(AASLD) 2000 年制定的 PBC 诊疗指南^[8]。排除标准为:①并发其他自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎等;②并发恶性肿瘤;③伴有血液系统疾病或近 3 个月有输血史;④急性感染患者。纳入同期在上海长海医院体检的健康对照者 59 例。

1.2 材料提取 提取并记录纳入人群的基线资料及实验室指标,包括 NLR,PLR,ALT,AST,ALB,ALP,TBIL 及 Child-pugh 分级等。Mayo 评分的计算根据如下公式: $R=0.871 \times \log_e [0.058 \times \text{胆红素}(\mu\text{mol/L})] - 2.53 \times \log_e [0.1 \times \text{清蛋白}(\text{g/L})] + 0.039 \times (\text{年龄}) + 2.38 \times \log_e [\text{凝血酶原时间}(\text{s})] + 0.859 \times (\text{水肿积分})$ 。水肿积分:无水肿记 0 分,水肿可控制计 0.5 分,水肿难控制计 1 分^[9]。NLR 比值根据外周血细胞分析仪计算所得。

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,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。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 基本临床特征 本研究共纳入 PBC 患者 62 例,平均年龄为 53.95 ± 6.34 岁,健康对照 59 例,平均年龄为 52.02 ± 5.90 岁,差异无统计学意义。与健康对照组相比,NLR 显著增高,差异有统计学意义($P < 0.001$),PLR 差异无统计学意义($P > 0.05$)。NLR 在 PBC 的三个亚组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1 和表 2。

表 1 PBC 患者及健康对照的临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PBC 患者 (<i>n</i> =62 例)	健康对照组 (<i>n</i> =59 例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	53.95 ± 6.34	52.02 ± 5.90	1.731	0.086
NLR	2.34 ± 1.64	1.62 ± 0.06	3.369	0.001
PLR	118.69 ± 58.17	111.96 ± 20.58	0.840	0.403
ALT(g/L)	76.44 ± 20.26	14.14 ± 4.71	23.031	<0.001
AST(g/L)	102.08 ± 33.19	18.53 ± 6.51	18.989	<0.001
ALB(g/L)	35.63 ± 5.37	45.39 ± 6.24	9.236	<0.001
ALP(U/L)	300.84 ± 59.31	55.86 ± 15.70	30.714	<0.001
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	127.49 ± 41.13	10.67 ± 3.40	21.742	<0.001

表 2 不同 Child-pugh 分级的 PBC 患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	Child-pugh A (<i>n</i> =34 例)	Child-pugh B (<i>n</i> =22 例)	Child-pugh C (<i>n</i> =6 例)	F 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	55.06 ± 5.71	53.53 ± 4.78	49.19 ± 6.02	2.012	0.143
NLR	2.09 ± 1.03	2.58 ± 0.96	2.87 ± 0.87	1.810	0.173
PLR	128.75 ± 42.80	110.81 ± 39.45	90.56 ± 30.75	1.238	0.297
ALT(g/L)	64.53 ± 8.20	75.05 ± 10.82	149.00 ± 17.97	21.238	<0.001
AST(g/L)	71.09 ± 6.39	114.18 ± 10.81	233.33 ± 51.60	30.650	<0.001
ALB(g/L)	39.76 ± 4.14	31.44 ± 3.56	27.60 ± 5.09	15.771	<0.001
ALP(U/L)	334.62 ± 41.81	288.07 ± 48.75	156.00 ± 26.96	9.857	<0.001
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	47.20 ± 20.40	167.82 ± 31.82	434.57 ± 74.59	41.362	<0.001

2.2 NLR 与 PBC 疾病活动度的相关性分析

PBC 患者中的 NLR 水平与 TBIL 和 Mayo 评分正相关($R=0.35, 0.30, P < 0.05$),与 ALT,AST 及 ALP 的相关性差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 治疗后 NLR 水平下降 我们对三名 PBC 患者进行随访,发现临床治疗有效后,NLR 水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

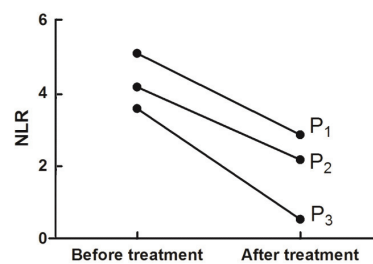


图 1 治疗前后 PBC 患者 NLR 水平变化情况

3 讨论 本研究中,我们通过回顾性分析 PBC 患者的 NLR 水平及其与疾病活动度的关系,发现 NLR 水平与 PBC 疾病活动度密切相关,且在治疗有效后显著下降,提示其可以作为一种预测疾病活动度的潜在指标。近年来,研究表明 NLR 和 PLR 与多种炎症性疾病的预后密切相关^[6,7,10],包括急性胰腺炎、病毒性感染及多种自身免疫性疾病,提示其与炎症性疾病的进展有关,但具体机制尚待进一步研究。

PBC 作为一种慢性自身免疫性疾病,对疾病活动度进行及时评估,将极大影响临床医师的治疗方案,从而改变患者预后状况。现在 PBC 患者的疾病活动度临床评估以 child-pugh 分级及 Mayo 评分为主,前者主要取决于患者的临床体征,后者主要依赖于多项实验室检查结果。与其相比,NLR 评估 PBC 患者临床活动度有如下优势:①简便易得。NLR 作为实验室常规指标,不需要额外的检查项目;②Child-pugh 主要取决于患者临床体征,这与临床医师的经验及技术密切相关,人为影响因素较大,而 NLR 由中性粒细胞绝对计数/淋

巴细胞绝对计数计算而成,结果判读更客观。

本研究也存在一些局限性。本研究为回顾性病例调查研究,样本例数有限,研究结论尚待更大样本的前瞻性研究进一步验证。

综上,NLR在PBC患者中显著升高,且与疾病活动度相关,提示其可以作为评估临床疗效的潜在指标,但仍需大样本研究验证。

参考文献:

- [1] 陈燕,谷明莉,叶辛,等. STING在原发性胆汁性肝硬化患者外周血单个核细胞中的表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(3):33-35.
Chen Y, Gu ML, Ye X, et al. Expression of STING in peripheral blood in patients with primary biliary cirrhosis and its clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 33-35.
- [2] Harada K, Kakuda Y, Sato Y, et al. Alteration of energy metabolism in the pathogenesis of bile duct lesions in primary biliary cirrhosis[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(5): 396-402.
- [3] Tabibian JH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis: safety and benefits of established and emerging therapies[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(9): 1435-1444.
- [4] Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy[J]. World J Hepatol, 2015, 7(7): 926-941.

- [5] Hu C, Deng C, Song G, et al. Prevalence of autoimmune liver disease related autoantibodies in Chinese patients with primary biliary cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(11): 3357-3363.
- [6] Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(7): 731-735.
- [7] 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.
- [8] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the study of liver diseases practice guidelines[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.
- [9] Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits[J]. Hepatology, 1994, 20(1): 126-134.
- [10] Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2011, 11(4): 445-452.

收稿日期:2015-11-24

修回日期:2016-08-01

(上接 126 页)该软件在远程医疗和医学教育方面具有不可代替的优势。

参考文献:

- [1] World Health Organization. (2012) World malaria report[C]. Switzerland: Geneva, World Health Organization.
- [2] Lee HK, Kim SI, Chae H, et al. Sensitive detection and accurate monitoring of *Plasmodium vivax* parasites on routine complete blood count using automatic blood cell analyzer (DxH800™)[J]. Int J Lab Hematol, 2012, 34(2): 201-207.
- [3] 周本江,郑葵阳. 医学寄生虫学[M]. 北京:科学出版社,2012:167.
Zhou BJ, Zheng KY. Medical parasitology[M]. Beijing: Science Press, 2012: 167.
- [4] Golassa L, Baliraine FN, Enweji N, et al. Microscopic and molecular evidence of the presence of asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in an area with low, seasonal and unstable malaria transmission in Ethiopia[J]. BMC Infect Dis, 2015(15): 310-316.
- [5] Ranjan P, Ghoshal U. Utility of nested polymerase chain reaction over the microscopy and immuno-chromatographic test in the detection of *Plasmodium spe-*

cies and their clinical spectrum[J]. Parasitol Res, 2016, 115(9): 3375-3385.

- [6] Fransisca L, Kusnanto JH, Satoto TB, et al. Comparison of rapid diagnostic test Plasmodium Malaria-3, microscopy, and quantitative real-time PCR for diagnoses of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in Mimika Regency, Papua, Indonesia[J]. Malar J, 2015(14): 103.
- [7] Chua KH, Ping CL, Chai HC. Development of insulated isothermal PCR for rapid on-site malaria detection[J]. Malar J, 2016(15): 134.
- [8] Kabaghe AN, Visser BJ, Spijker R, et al. Health workers' compliance to rapid diagnostic tests (RDTs) to guide malaria treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Malar J, 2016(15): 163.
- [9] Dubreuil P, Pihet M, Cau S, et al. Use of Sysmex XE-2100 and XE-5000 hematology analyzers for the diagnosis of malaria in a nonendemic country(France)[J]. Int J Lab Hematol, 2014, 36(2): 124-134.
- [10] Sharma P, Bhargava M, Sukhachev D, et al. LH750 hematology analyzers to identify malaria and dengue and distinguish them from other febrile illnesses[J]. Int J Lab Hematol, 2014, 36(1): 45-55.

收稿日期:2016-03-18

修回日期:2016-05-26