

外周血 NLR 与 PLR 对儿童完全型川崎病 冠状动脉损伤的预测分析

张书婉¹, 黄君华², 吴文婧³, 祝颖英¹, 杨立³, 曹三成¹

(1. 西安市儿童医院检验科, 西安 710003; 2. 西安医学院医学技术学院, 西安 710021;

3. 西安交通大学第一附属医院检验科, 西安 710061)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)预测完全型川崎病(CKD)患儿冠状动脉损伤(CAL)的价值。方法 回顾性分析2018年1月1日~12月31日在西安市儿童医院和西安交通大学第一附属医院确诊为CKD的185例患儿的临床资料,其中发生CAL者37例,未发生CAL者148例;选取同时期93例上呼吸道感染儿童为发热对照组,60例健康体检儿童为健康对照组。收集所有纳入对象的血细胞检测结果并进行统计学分析。结果 CKD患儿中发生CAL者NLR和PLR均高于未发生CAL者,差异有统计学意义($\chi^2=3.69, 4.13$, 均 $P<0.01$);NLR和PLR预测川崎病CAL的cut-off值分别为4.13和126.82,敏感度和特异度分别为83.8%和76.1%(NLR)及81.1%和67.0%(PLR);NLR与PLR联合预测CAL的敏感度和特异度分别为86.5%和80.7%,ROC曲线下面积0.874。结论 CKD急性期NLR与PLR对预测患儿是否发生CAL具有一定的价值。

关键词: 川崎病;冠状动脉损伤;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值

中图分类号: R725.5; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)06-038-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.010

Prediction Analysis of NLR and PLR for the Development of Coronary Artery Lesions in Patients with Complete Kawasaki Disease

ZHANG Shu-wan¹, HUANG Jun-hua², WU Wen-jing³, ZHU Xie-ying¹, YANG Li³, CAO San-cheng¹.

(1.Department of Clinical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; 2.Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 3.Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To explore the prediction value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the development of coronary artery lesions (CAL) in children with complete Kawasaki disease (CKD). **Methods** 185 CKD patients who were hospitalized in Xi'an Children Hospital and the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 1, 2018 to December 31, 2018 were recruited in this study. Of these patients, 37 individuals were with CAL and 148 were not with CAL. In addition, 93 children with upper respiratory tract infection were enrolled as febrile controls and 60 children suffering healthy physical examination were as healthy controls. The blood routine results of all included subjects were collected for statistical analysis. **Results** The NLR and PLR values of CKD children suffering CAL were higher than those of CKD patients non-suffering CAL, the difference were statistically significant ($\chi^2=3.69, 4.13$, all $P<0.01$). The cut-off values of NLR and PLR predicting KD-CAL were 4.13 and 126.82, respectively, resulting a 83.8% sensitivity and 76.1% specificity (NLR) and 81.1% sensitivity and 67.0% specificity (PLR). The prediction sensitivity and specificity of NLR combined with PLR were 86.5% and 80.7%, respectively, and the area under the ROC curve(AUC) was 0.874. **Conclusion** NLR combined with PLR has a good effect on predicting the development of CAL in CKD children.

Keywords: kawasaki disease; coronary artery lesion; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio

川崎病(kawasaki disease, KD)是一种以血管炎症为主要特征的急性发热性疾病^[1],好发于5岁以下婴幼儿,尤其是东亚地区儿童^[2],且发病率有逐年升高趋势^[3]。由于本病可发生严重的并发症-冠

状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL),因此成为人们关注的焦点。未经及时治疗的KD患儿CAL发生率达20%~40%,已成为儿童后天性心脏病的首要原因^[4]。因此筛查CAL高危患儿对及时调整

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目(2020JQ-884);西安市儿童医院院级课题扶持项目(2019C10)。

作者简介: 张书婉(1987-),女,硕士,主管技师,研究方向:临床免疫学与免疫疾病诊断, E-mail: shuwan0103@163.com。

通讯作者: 曹三成,主任技师,西安市儿童医院检验科主任, E-mail: jianyan2080@163.com。

治疗方案和预防 CAL 至关重要^[5]。有研究发现中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 和血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 与 KD 密切相关^[6], 但对二者的研究多集中于预测静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 抵抗, 而其联合预测 KD 冠脉损伤 (KD-CAL) 报道较少。KD 按临床症状可分为完全型川崎病 (complete Kawasaki disease, CKD) 和不完全型川崎病 (incomplete Kawasaki disease, IKD), 二者的实验室检查多有不同^[7], 其中 CKD 占川崎病的大多数, 因此为探讨 NLR 和 PLR 预测 KD-CAL 的作用并建立针对本地区 KD 患儿的 cut-off 值, 本研究回顾性分析了 185 例确诊为 CKD 患儿的血细胞检测结果, 通过受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 NLR 与 PLR 预测 CAL 的能力。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 1 月 1 日~12 月 31 日西安市儿童医院和西安交通大学第一附属医院收治的 185 例诊断为 CKD 患儿的相关临床资料, 诊断标准参照美国心脏学会标准^[8]: 发热 >5 天, 并具有以下 5 项临床表现中至少 4 项, 同时除外其他疾病: ①双侧球结膜充血; ②多形性皮疹; ③非化脓性颈淋巴结肿大; ④口唇充血、皲裂或口腔黏膜弥漫性充血或草莓舌; ⑤急性期掌跖红斑或手足硬性水肿; 恢复期指趾末端膜状脱皮。所有患儿出院后均随访 2~6 个月, 至 2019 年 7 月全部随访结束, 发生 CAL (定义为 KD-CAL 组) 37 例, 未发生 CAL (定义为 KD-nonCAL 组) 148 例。CAL 诊断标准参照文献^[7]: ①冠状动脉扩张: $2 \leq Z < 2.5$ 或随访过程中 Z 值下降 ≥ 1 ; ②小型冠状动脉瘤: $2.5 \leq Z < 5$; ③中型冠状动脉瘤: $Z < 10$ 且内径绝对值 < 8 mm; ④巨型冠状动脉瘤: $Z \geq 10$ 或内径绝

对值 ≥ 8 mm。另纳入同时期 93 例上呼吸道感染儿童为发热对照组, 60 例健康体检儿童为健康对照组。排除标准为: ①发热小于 5 天或超过 10 天者; ②并发有其他系统急慢性疾病者; ③临床资料不全者。

1.2 仪器与试剂 EDTA-K₂ 抗凝管 (美国 BD 公司); 血液常规分析仪 (日本 Sysmex 公司, XS500) 行血细胞检测; 心脏彩超 (德国飞利浦, iE Elite)。

1.3 方法 本研究采集了以下临床信息: 一般信息: 性别、年龄、发热时间; 实验室检测结果: 白细胞计数 (流式细胞计数法)、中性粒细胞计数 (流式细胞计数法)、淋巴细胞计数 (流式细胞计数法), 血小板计数 (鞘流 DC 检测法); 初诊及复查时心脏超声检测结果。

1.4 统计学分析 正态性检验应用 Kolmogorov-Smirnov(K-S) 检验; 方差齐性检验采用 Levene 检验。数据符合正态和方差齐, 样本特征用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。CKD 组、发热对照组与健康对照组性别分布的比较选择 χ^2 检验, 其他变量的组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 Bonferroni 检验; 分别应用 χ^2 检验和 t 检验比较 KD-CAL 组和 KD-nonCAL 组的性别比例和计量变量之间的统计学差异。上述所有分析及 ROC 曲线的绘制均应用 SPSS 22.0 统计软件完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别血细胞参数比较 见表 1。CKD 组、发热对照组、健康对照组间性别比例和平均月龄差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.670$, $P=0.190$)。三组间淋巴细胞计数和血小板计数差异无统计学意义; 而白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR 和 PLR 差异有统计学意义, CKD 组均高于发热对照组和健康对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 CKD 组与对照组间基本情况和血细胞分析指标 ($\bar{x} \pm s$)

指标	CKD($n=185$)	发热对照组 ($n=93$)	健康对照组 ($n=60$)	F/χ^2	P
年龄 (月)	35 ± 18	34 ± 17	36 ± 18	0.670	0.190
性别 [男 (%)]	115(62.2)	56(60.2)	31(51.7)	146.959	0.744
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	14.82 ± 7.51^{ab}	10.52 ± 4.32^b	7.32 ± 1.93	12.320	<0.001
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	10.93 ± 6.74^{ab}	5.42 ± 3.21^b	2.47 ± 1.22	17.307	<0.001
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	3.29 ± 1.65	4.10 ± 2.65	4.21 ± 1.53	2.038	0.113
血小板 ($\times 10^9/L$)	377.21 ± 167.56	325.33 ± 141.47	323.72 ± 111.39	1.213	0.309
NLR	4.68 ± 3.10^{ab}	2.48 ± 2.41^b	0.71 ± 0.32	6.139	0.001
PLR	145.54 ± 92.47^{ab}	97.43 ± 49.28^b	82.58 ± 35.28	4.037	0.010

注: ^a 表示与发热对照组比较, $P < 0.05$; ^b 表示与健康对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 KD-CAL 与 KD-nonCAL 血细胞参数比较 见表 2。两组间性别比例和平均月龄差异均无统计学

意义。除淋巴细胞计数在两组间无统计学差异外,其他血细胞检测指标及 NLR 和 PLR KD-CAL 组高

于 KD -nonCAL 组,差异有统计学意义($P \leq 0.001$)。

表2 KD-CAL 组与 KD-nonCAL 组间基本情况和血细胞分析指标($\bar{x} \pm s$)

指标	KD-CALs($n=37$)	KD - nonCALs ($n=148$)	t/χ^2	P
年龄(月)	28.55 \pm 16.43	36.87 \pm 19.79	1.450	0.156
性别[男(%)]	25(67.6)	90(60.8)	32.760	0.478
白细胞计数($\times 10^9/L$)	20.85 \pm 8.43	13.12 \pm 5.19	66.766	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	16.72 \pm 7.53	9.47 \pm 5.45	34.407	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	3.35 \pm 1.88	3.18 \pm 1.39	0.108	0.924
血小板($\times 10^9/L$)	336.54 \pm 131.54	293.82 \pm 187.12	208.714	<0.001
NLR	6.64 \pm 4.61	3.85 \pm 1.61	3.69	0.001
PLR	195.09 \pm 99.68	124.71 \pm 81.19	4.13	<0.001

2.3 NLR 及 PLR 预测川崎病冠脉损伤的 ROC 曲线 KD-CAL 患儿 NLR 和 PLR 高于 KD-nonCAL 组,通过构建 ROC 曲线对后期是否会发生 CAL 进行预测。应用 SPSS 软件绘制 ROC 曲线后发现, NLR 曲线下面积(AUC)为 0.811, NLR 在 4.13 时尤登指数最大(为 0.599),此时 NLR 预测 CAL 的灵敏度为 83.8%,特异度为 76.1%。PLR 的 AUC 为 0.773, PLR 在 126.82 时尤登指数最大(为 0.481),此时 PLR 预测 CAL 的灵敏度为 81.1%,特异度为 67.0%。二者联合后 AUC 为 0.874,预测 CAL 的灵敏度和特异度分别为 86.5% 和 80.7%。

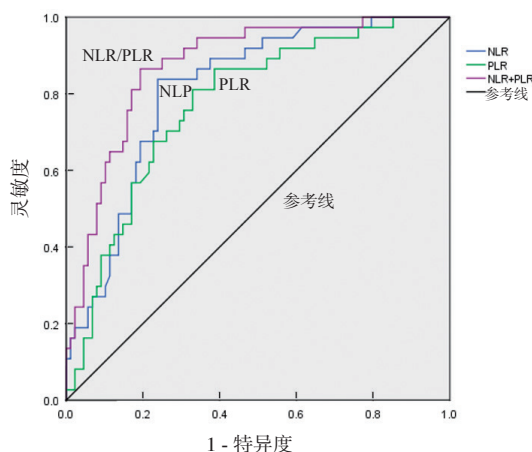


图1 NLR 和 PLR 及二者联合预测 KD-CAL 的 ROC 曲线

3 讨论

CAL 是川崎病最严重的并发症之一,预防 CAL 的发生一直是 KD 研究中的重要领域。在临床实践中,发热十天内及时应用 IVIG 可极大地降低 CAL 的发生率^[9],然而部分患儿对 IVIG 治疗抵抗,这部分儿童发生 CAL 的概率较治疗敏感者更高^[10],因此目前国内外多是通过建立 IVIG 治疗抵抗预测体系来间接预测 CAL。但 IVIG 抵抗仅仅是众多预测 CAL 的危险因素之一^[11],通过预测 IVIG

抵抗来筛查 CAL 高危患儿会存在偏差。另外,由于遗传背景等因素的不同导致同一指标或预测模型在不同人群中的效果有很大不同^[12],所以不同地区需建立适合本地区的预测 KD-CAL 的 cut-off 值或体系。作为炎性指标, NLR 和 PLR 被用于自身免疫病、炎症性疾病、心血管疾病等的诊断和预后判断中并取得良好效果^[13-15]。对于川崎病,目前国内外研究主要集中在 NLR 和 PLR 预测 IVIG 抵抗方面,而与 CAL 的关系研究甚少。本研究纳入来自两所大型三级甲等医院的 CKD 患儿为研究对象,通过 ROC 曲线分析探索 NLR 和 PLR 在预测 KD-CAL 中的价值,有助于进一步认识这两种指标在川崎病中的作用。

NLR 和 PLR 升高表明机体处于炎症状态^[16],本研究发现治疗前 CKD 组 NLR 和 PLR 高于发热对照组和健康对照组,且发生 CAL 组高于未发生 CAL 组,说明 KD 急性期处于严重的炎症过程,炎症越严重越容易发生 CAL。袁迎第等^[17]应用单一指标 NLR 预测 KD 冠状动脉扩张,发现 NLR 最佳预测截点为 4.51,曲线下面积为 0.82,敏感度和特异度分别为 78% 和 80%;本研究发现以 4.13 为 cut-off 值, NLR 预测冠脉损伤敏感度(83.8%)高于该研究而特异度(76.1%)略低,然而联合 PLR 后特异度可提高到 80.7%,与该研究接近;并且联合后的敏感度(86.5%)和 AUC(0.874)均高于该研究,说明二者联合应用预测 CAL 优于单一指标。

在预测川崎病 IVIG 抵抗方面, NLR 和 PLR 在不同的研究中也表现为不同的预测效能。陈利涛^[18]研究认为治疗前 NLR 和 PLR 预测川崎病患儿 IVIG 抵抗的最佳临界值分别为 5.46 和 147.87, AUC 为 0.87 和 0.84;而一项来自日本的回顾性研究^[6]发现 NLR ≥ 3.83 和 PLR ≥ 150 时对 IVIG 抵抗的预测效果最佳,二者联合后预测 IVIG 抵抗的敏感度和

特异度分别是 0.72 和 0.67, 可见研究人群的差异可导致 NLR 和 PLR 的预测截断值相差较大。另外, 值得注意的是, 袁迎第研究组一项关于 NLR 和 PLR 预测川崎病 IVIG 抵抗的研究发现, NLR 最佳截断值为 4.36, 其预测敏感度和特异度分别为 85% 和 63%, 曲线下面积为 0.78^[19], 这与上述的该研究组关于 NLR 在预测 KD 冠状动脉损伤时的效能不同^[17], 可见同一指标在预测冠脉损伤和 IVIG 抵抗时具有不同的 cut-off 值。综合以上结果可见不同研究的 cut-off 值存在差别, 这可能与纳入人群的人口学分布 (如年龄) 有关, 如 CHEN 等^[20]将 NLR 应用于预测 1 岁以下川崎病婴幼儿 IVIG 抵抗时发现 NLR ≥ 2.51 时预测效果最佳, 该值与上述研究结果差异较大, 说明年龄可能是影响 cut-off 值的因素之一, 也提示我们应用该指标预测 CAL 时需根据年龄分层建立 cut-off 值可能更为合理。这种差别也可能与人种和地区、检测方法、样本量、样本纳入时间有关系, 还有可能是 NLR 和 PLR 在预测 IVIG 抵抗和预测 CAL 时客观上存在不同的截断值。

川崎病分为 CKD 和 IKD, 两种型别的临床特点不同^[7], CKD 的临床表现较 IKD 更为严重且发生 CAL 和 IVIG 抵抗的概率更高^[21]。本研究以症状更为典型、更易确诊的 CKD 患儿为研究对象, 排除了临床不易诊断且可能与其他疾病混淆的 IKD, 可以更好地便于我们认识 NLR 和 PLR 这两个指标在预测 KD-CAL 中的作用。

考虑到 NLR 和 PLR 在预测冠脉损伤时独具优势 (如检测成本低, 简单快速等) 并结合本实验结果, 我们认为这两项指标非常适合预测川崎病冠脉损伤, 但不同地区需建立适合本地区的 cut-off 值。另外, 无论是预测 IVIG 抵抗还是预测 CAL, 单一指标和二指标联合时均有较好的灵敏度, 但特异度不高, 提示 NLR 和 PLR 的筛检能力高于确诊能力, 当患儿检查结果高于截断值时临床医师应给予更多的关注以便于及时调整治疗方案。

综上所述, CKD 患儿 NLR 和 PLR 升高且发生 CAL 者升高更明显; NLR >4.13 , PLR >126.82 时对 CAL 的发生具有较好的预测作用; 二者联合预测 CAL 的灵敏度和特异度分别为 86.5% 和 80.7%。

参考文献:

- [1] LO M S. A framework for understanding Kawasaki disease pathogenesis [J]. Clin Immunol, 2020, 214: 108385.
- [2] KAINTH R, SHAH P. Kawasaki disease: origins and evolution[J]. Arch Dis Child, 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-317070>.
- [3] XIE Liping, YAN Weili, HUANG Min, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2013 through 2017 [J]. Journal of Epidemiology, 2020, 30(10): 429-435.
- [4] ELAKABAWI K, LIN Jing, JIAO Fuyong, et al. Kawasaki disease: global burden and genetic background [J]. Cardiology Research, 2020, 11(1): 9-14.
- [5] CHEN Shaojie, DONG Ying, KIUCHI M G, et al. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatrics, 2016, 170(12): 1156-1163.
- [6] KAWAMURA Y, TAKESHITA S, KANAI T, et al. The combined usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in predicting intravenous immunoglobulin resistance with Kawasaki Disease[J]. J Pediatr, 2016, 178: 281-284, e1.
- [7] BEHMADI M, ALIZADEH B, MALEK A. Comparison of clinical symptoms and cardiac lesions in children with typical and atypical Kawasaki Disease[J]. Medical Sciences (Basel, Switzerland), 2019, 7(4): 63.
- [8] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and Long-Term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American heart association[J]. Circulation, 2017, 135(17): e927-e999.
- [9] NOVAL RIVAS MN, ARDITI M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2020, 16(Suppl1):391-405.
- [10] MOUSSA T, WAGNER-WEINER L. Kawasaki disease: beyond IVIG and aspirin[J]. Pediatric Annals, 2019, 48(10): e400-e405.
- [11] SON MARY B F, GAUVREAU K, TREMOULET A H, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki Disease in a North American population[J]. Journal of the American Heart Association, 2019, 8(11):e011319.
- [12] QIAN Weiguo, TANG Yunjia, YAN Wenhua, et al. A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44(1): 33.
- [13] CAN E, CAN C. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) parameters in analysis with fetal malnutrition neonates[J]. Journal of Perinatal Medicine, 2019, 47(7): 775-779.
- [14] QIN Baodong, MA Ning, TANG Qingqin, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients[J]. Modern Rheumatology, 2016, 26(3): 372-376.
- [15] KAPLAN M, ATES I, OZTAS E, et al. A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: PLR and NLR combination[J]. Journal of Medical Biochemistry, 2018, 37(1): 21-30.