

• 临床检验研究论著 •

# 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测急性胰腺炎严重程度的意义\*

胡秦妮<sup>1</sup>, 张玉琴<sup>2</sup>, 邓芝云<sup>1</sup>, 林 静<sup>1</sup>, 肖娜娜<sup>1</sup>, 杨志华<sup>1,3</sup>, 赵 晋<sup>1</sup>, 哈小琴<sup>1,3△</sup>

(1. 中国人民解放军兰州军区兰州总医院检验科, 甘肃兰州, 730050; 2. 中国人民解放军兰州军区拱星墩第二干休所, 甘肃兰州, 730030; 3. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃兰州, 730050)

**摘 要:**目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)预测急性胰腺炎严重程度的意义。方法 采集 60 例急性胰腺炎患者的外周血标本, 将其分为轻症型急性胰腺炎(MAP)组和重症急性胰腺炎(SAP)组。检测各组患者外周血中 WBC, 中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 水平。评估其与急性胰腺炎严重程度之间的关系。结果 SAP 组与 MAP 组患者 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 水平比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。60 例急性胰腺炎患者 WBC 及 NLR 预测 SAP 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)均不低于 0.7。NLR 较 WBC 预测 SAP 的诊断临界(CO)值、敏感性、特异性、AUC 具有更大的价值, 而中性粒细胞及淋巴细胞在 SAP 的早期诊断中意义不大。结论 NLR 在预测急性胰腺炎的不良预后中优于 WBC。

**关键词:**胰腺炎; 急性; 预后; 中性粒细胞; 淋巴细胞; 中性粒细胞与淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)23-3119-03

## Significance of prediction the severity of acute pancreatitis by neutrophil-to-lymphocyte ratio\*

Hu Qinni<sup>1</sup>, Zhang Yuqin<sup>2</sup>, Deng Zhiyun<sup>1</sup>, Lin Jing<sup>1</sup>, Xiao Nana<sup>1</sup>, Yang Zhihua<sup>1,3</sup>, Zhao Jin<sup>1</sup>, Ha Xiaoqin<sup>1,3△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Lanzhou Military General Hospital of Lanzhou Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. Gongxingdun Second Sanitarium of Retired Cadres, Lanzhou Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730030, China; 3. Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Gene-based Medication of Gansu, Lanzhou, Gansu 730050, China)

**Abstract:** Objective To investigate the significance of prediction the severity of acute pancreatitis by neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR). Methods Peripheral blood specimens of 76 patients with acute pancreatitis were collected and were divided into mild acute pancreatitis(MAP) group and severe acute pancreatitis(SAP) group. WBC, neutrophils, lymphocytes and NLR levels in peripheral blood of patients in each group were detected. Their relationship with severity of acute pancreatitis was evaluated. Results Compared with WBC, neutrophils, lymphocytes and NLR levels of patients between SAP and MAP group, the differences showed statistical significance( $P < 0.05$ ). According to prediction SAP with WBC and NLR, area under the receiver operator characteristic curve(AUC) of 60 patients with acute pancreatitis were not less than 0.7. Diagnostic cut off value, sensitivity, specificity, AUC of NLR showed greater value than those of WBC in SAP prediction while neutrophils and lymphocytes had little significance in early SAP diagnosis. Conclusion NLR is superior to WBC in predicting poor prognosis of acute pancreatitis.

**Key words:** pancreatitis, acute; prognosis; neutrophils; lymphocytes; neutrophil-to-lymphocyte ratio

急性胰腺炎是一种胰腺酶激活后引起胰腺组织自身消化所致的急性复杂性炎症, 是目前外科急腹症中最棘手的疾病之一。临床将急性胰腺炎分为轻症型急性胰腺炎(MAP)和重症急性胰腺炎(SAP)。MAP 在确诊后易于治疗, 治愈率高。而 SAP 虽然仅占急性胰腺炎总数的 15%~30%, 但其并发症多, 病死率高达 5%~70%, 而且超过半数死亡事件发生在住院的前 7 天<sup>[1]</sup>。因此, 急性胰腺炎严重程度的判定, 即分型, 是疾病诊断后制定治疗措施中关键的一步。急性胰腺炎发作时, 胰腺腺泡内的中性粒细胞、淋巴细胞、内皮细胞、巨噬细胞等是急性胰腺炎炎症反应的主要效应细胞。目前, 急性胰腺炎严重程度的判定方法中都用到以 WBC 总数为指标, 但 WBC 极易受药物及其他因素的影响, 很容易在各种物理及病理条件下发生改变, 从而影响其诊断 SAP 的价值。已有一些学者提出异议, 并建议不宜以 WBC 及其亚组细胞的绝对值作为评估依据, 而应注重 WBC 各亚组细胞比率的诊断价值。国外已有报道中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)较 WBC 更能预测急性胰腺炎患者入住重症监护病房(ICU)的天数<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨 NLR 预测急性胰腺炎严重程度的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采集了 2011 年 8 月至 2012 年 7 月首次入住本院的 76 例急性胰腺炎患者的外周血标本。依据 2004《中国急性胰腺炎诊断指南标准》, 纳入符合标准的急性胰腺炎患者共 60 例, 其中, 男 31 例, 女 29 例; 年龄 27~76 岁; 将其分为 MAP 组和 SAP 组。

**1.2 检测方法** 采用 Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪及其配套试剂检测各组患者外周血中 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 依据数据分布特点, 采用多变量方差分析各指标在各组间的差异性, 连续变量的分布用  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用  $t$  检验, 相关分析应用 Pearson 相关系数法及受试者工作特征(ROC)曲线分析。并采用公式法比较 ROC 曲线下面积(AUC), 以  $\alpha = 0.05$  为检验水准, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者基本情况比较** 基本资料对比分析显示, 受试者的基本资料在 SAP 组与 MAP 组间无统计学差异( $P >$

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81060015)。 作者简介: 胡秦妮(1986~), 女, 初级技师, 主要从事检验医学的工作。 △ 通讯作者, E-mail: haxq@yahoo.com。

0.05),排除了年龄、性别作为 SAP 的潜在混杂因素而干扰实验结果的可能。

**2.2** 两组患者 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 水平的比较 依据数据的分布特点,对各指标在各组间的差异性进行比较分析,统计学方法采用多变量方差分析,见表 1。结果显示,SAP 组与 MAP 组患者 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 水平比较,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 MAP 组和 SAP 组患者 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 的比较

组别	WBC ( $10^9/L$ )	中性粒细胞 (%)	淋巴细胞 (%)	NLR
MAP 组	8.89±2.60	72.95±10.01	21.08±7.48	3.79±1.53
SAP 组	11.06±3.63*	77.94±9.11*	13.39±4.38 <sup>Δ</sup>	6.45±2.11 <sup>Δ</sup>

\*: $P<0.05$ ,<sup>Δ</sup>: $P<0.01$ ,与 MAP 组比较。

**2.3** 急性胰腺炎患者 WBC 及 NLR 预测 SAP 的 ROC 分析 以 SAP 组为阳性组,MAP 组为阴性组,构建 ROC 曲线。60 例急性胰腺炎患者 WBC 及 NLR 指标预测 SAP 的 AUC 值均不低于 0.7,提示它们在急性胰腺炎早期对 SAP 具有诊断价值,且 NLR 较 WBC 对 SAP 具有更好的预测价值。

**2.4** 急性胰腺炎患者 WBC 及 NLR 预测 SAP 的有效性分析 NLR 较 WBC 预测 SAP 的诊断临界(CO)值、敏感性、特异性、AUC 具有更大的价值,见表 2。中性粒细胞及淋巴细胞在早期诊断 SAP 中意义不大或无意义。

表 2 各项指标预测 SAP 的价值评估

指标	诊断 CO 值	敏感性(%)	特异性(%)	AUC
WBC	$8.85\times10^9/L$	80.0	60.0	0.699
中性粒细胞	78.9%	60.0	73.3	0.662
淋巴细胞	25.9%	3.3	83.3	0.164
NLR	4.80	80.0	86.7	0.845

3 讨 论

胰腺炎中胰腺损伤是腺泡细胞来源的蛋白酶自身消化,并伴随有大量淋巴细胞的浸润,如中性粒细胞和巨噬细胞。巨噬细胞和中性粒细胞浸润是急性胰腺炎的早期特征,中性粒细胞是非特异性炎症反应的重要细胞,同时也是组织坏死级联反应的重要起始因子,中性粒细胞激活后主要通过呼吸爆发(释放自由基)和脱颗粒(释放多种蛋白水解酶)而发挥杀菌功能。通常情况下,中性多形核白细胞(PMN)在成熟后启动凋亡控制程序,炎症部位的 PMN 凋亡,并被巨噬细胞吞噬,是消除炎症反应的重要途径,但中性粒细胞过度激活循环,损伤了血管内皮细胞和血管外组织细胞,促进了炎症介质的释放。

外周血 PMN 的凋亡指数及生存率客观反应出外周血 PMN 的存在方式及组成成分,且可能与急性胰腺炎严重程度存在相关性。而循环中生存的 PMN 更是对抗感染起到了重要作用<sup>[3]</sup>。在 SAP 时,启动单核-巨噬细胞释放多种细胞因子,如肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)等,刺激 PMN 内凋亡抑制蛋白,抑制 PMN 内源性凋亡过程,使 PMN 寿命延长,免疫功能下降,进而释放更多的炎症介质,形成恶性循环<sup>[4]</sup>。Blamey 等<sup>[5]</sup>报道,随着急性胰腺炎病变严重程度的增加,外周血 PMN 凋亡指数降低,外周血 PMN 生存率增高,血清 IL-6、IL-8、血清淀粉酶、腹水淀粉酶、腹水量及组织学病理评分较对照组高,大鼠外周血 PMN 凋亡指数与急性胰腺炎严重程度呈负相关,外周血 PMN 存活率与急性胰腺炎严重程度呈正相关<sup>[6-7]</sup>。

Nakamura 等<sup>[8]</sup>报道,在急性胰腺炎中 Mdm2/P53/Caspase-2 途径的活化和细胞色素 C/Caspase-9 途径协同增强 Caspase-3 的活性,从而促进凋亡,抑制 Mdm2,进而抑制 P53 和 Caspase-2,抑制中性粒细胞凋亡,延长中性粒细胞存活时间。而胰腺炎中 PMN 凋亡延迟又参与作为自杀相关因子(Fas)的配体和蛋白酶途径过程中的重要组成成分的 FasL 和 Caspase-3、6、7、8 表达下调以及 Caspase-3、9 激活减少,进而激活核因子 kappa B(NF- $\kappa$ B)有关<sup>[9-10]</sup>。另有报道,Survivin 是作用于线粒体依赖性通路的凋亡抑制物在 SAP 的中性粒细胞内高表达,中性粒细胞凋亡率分别与胰腺病理评分和 Survivin mRNA 水平呈负相关,其可能参与了中性粒细胞凋亡延迟的调控<sup>[11]</sup>。

另外,中性粒细胞可以分泌髓过氧化物、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、IL-6 及弹性蛋白酶等多种活性物质,这些炎症介质被证明在急性胰腺炎系统反应中具有重要的意义。中性粒细胞是氧自由基的主要来源,中性粒细胞产生活性氧(ROS),如羟自由基和过氧化物,其对组织和内皮细胞发挥损伤作用。在胰腺炎中,中性粒细胞超氧化物自由基的产生导致嗜中性粒细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活化。而抗黏附分子 MoAb 11b 可使胰腺炎嗜中性粒细胞耗竭,从而防止胰腺实质的脂质过氧化作用。在胰腺炎发生 30 min 时,发现 WBC 的募集反应,中性粒细胞和血小板的募集反应可能导致血管的堵塞<sup>[12-13]</sup>。胰脏髓过氧化物酶(MPO)活性在胰腺炎 24 h 时活性最高;而在肺脏中在 36 h 时最高;直到第 7 天,其活性仍然保持在高水平。组织嗜中性粒细胞浸润在急性胰腺炎和胰腺炎相关的肺损伤的发展中发挥着重要的作用<sup>[14]</sup>。

而表达于内皮细胞的黏附分子 ICAM-1 介导 WBC 黏附及内皮移行和浸润,急性胰腺炎中 ICAM-1 的表达显著上升,同时中性粒细胞的淋巴细胞功能相关抗原 1(LFA-1)和 Mac-1 也显著上升<sup>[13,15]</sup>。胰腺中性粒细胞和腺泡细胞是胰腺 ICAM-1 的来源,蛙皮素上调分离的腺泡细胞 ICAM-1 mRNA 和蛋白质的表达,而腺泡细胞表达和产生细胞因子类,如血小板活化因子、TNF- $\alpha$ 、Mob-1、MCP-1。这些细胞因子类的表达促进嗜中性粒细胞激活作用和募集反应,促进黏附分子和趋化性细胞因子调节嗜中性粒细胞迁移至胰脏。且胰腺炎 ICAM-1 表达的上调可能通过促进中性粒细胞黏附介导胰腺实质细胞的损伤<sup>[16]</sup>。李俊等<sup>[17]</sup>也报道循环中性粒细胞功能与急性胰腺炎的转归密切相关。在坏死性胰腺炎,外周循环中的中性粒细胞凋亡率明显降低,水肿性胰腺炎外周血中的中性粒细胞则存在较多的凋亡<sup>[18]</sup>。同样,浸润的 WBC 产生多种促炎性细胞因子,如 IL-1、TNF- $\alpha$ 、干扰素  $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )受体,并释放蛋白酶类和活性氧,WBC 的这种效应导致急性胰腺炎的恶化,而中性粒细胞的耗竭和中性粒细胞来源的弹性蛋白酶的抑制缓解了急性胰腺炎的损伤。中性粒细胞的浸润通过产生多种促炎性细胞因子和或释放的蛋白酶促进急性胰腺炎的发病<sup>[19]</sup>。

由于急性胰腺炎病因复杂,疾病过程、临床表现及严重程度也不一致,给临床的诊断及治疗带来不便。过去仅有 19% 的急性胰腺炎患者得到准确分级,且仅有 67% 的 SAP 患者及时进入 ICU 接受特殊治疗<sup>[20]</sup>。随着诊断技术的发展尤其是各评分系统的完善,如急性生理功能和慢性健康状况评分 II (APACHE II)评分系统、Balthazar 评分系统及 Ranson 标准的发展,急性胰腺炎患者的准确分级率已达到 80%<sup>[21]</sup>。

然而,在实际的临床操作中,在各评分系统中都用到全部 WBC 作为指标,但 WBC 极易受药物及其他因素的影响,容易

在各种物理及病理条件下发生改变,处理血样,如水合作用、压力、怀孕及计数可能影响 WBC 及其子集细胞的绝对值,故而影响其诊断 SAP 的价值。已有一些学者提出异议,并建议不宜以 WBC 及其亚组细胞的绝对值作为评估依据,而应注重 WBC 各亚组细胞比率的诊断价值。NLR 代表免疫途径中 2 种既互补又对立成分的组合。国外已有报道 NLR 较 WBC 更能预测急性胰腺炎患者入住 ICU 的天数等<sup>[2]</sup>。

而淋巴细胞免疫反应在急性胰腺炎中的主要功能是调节及缓解非特异性炎症反应过程。有报道指出,外周血较低的淋巴细胞数量与急性胰腺炎的严重程度具有相关性<sup>[5,22-23]</sup>。这种急性胰腺炎患者淋巴细胞数量的减少主要与凋亡及淋巴功能障碍相关<sup>[24]</sup>。此外,较低的淋巴细胞数量伴随较高的中性粒细胞数量与各种其他治疗及手术情况下的不良预后具有相关性<sup>[25-26]</sup>。

Azab 等<sup>[2]</sup>报道,NLR 较 WBC 更能预测急性胰腺炎的不良后果。本研究结果显示,WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 水平在 SAP 组与 MAP 组间的差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。60 例急性胰腺炎患者 WBC 及 NLR 经 ROC 分析发现,WBC 及 NLR 预测 SAP 的 AUC 值均不低于 0.7,提示它们在急性胰腺炎早期对 SAP 具有诊断价值,且 NLR 较 WBC 对 SAP 具有更好的预测价值。在对急性胰腺炎患者 WBC 及 NLR 预测 SAP 的有效性分析显示,NLR 较 WBC 预测 SAP 的 AUC 及相应预测的敏感性、特异性、诊断 CO 值具有更大的价值。中性粒细胞、淋巴细胞在早期诊断 SAP 中意义不大或无意义。

综上所述,建议应用更多的实验去验证 NLR 早期诊断 SAP 的价值,应考虑将其纳入评分系统的评估指标中。

# 参考文献

- [1] Bruennler T, Hamer OW, Lang S, et al. Outcome in a large unselected series of patients with acute pancreatitis[J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(91-92): 871-876.
- [2] 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.
- [3] Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome[J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36(3): 253-260.
- [4] Mayer JM, Raraty M, Slavin J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2002, 89(2): 163-171.
- [5] Blamey S, Imrie C, O'neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis[J]. Gut, 1984, 25(12): 1340-1346.
- [6] 于金宁, 王忠裕, 王长森. 中性粒细胞对大鼠急性重症胰腺炎胰腺腺泡凋亡的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(1): 39-40.
- [7] Kudari A, Wig JD, Vaiphei K, et al. Histopathological sequential changes in Sodium taurocholate-induced acute pancreatitis[J]. JOP, 2007, 8(5): 564-572.
- [8] Nakamura Y, Do JH, Yuan J, et al. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298(1): G92-100.
- [9] Tang W, Zhang XM, Xiao B, et al. Magnetic resonance imaging versus Acute Physiology And Chronic Healthy Evaluation II score in predicting the severity of acute pancreatitis[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): 637-642.
- [10] 李俊, 曹桦, 李冈栾, 等. Caspase 3 活性改变对急性胰腺炎中性粒

- 细胞凋亡的影响[J]. 华西医学, 2007, 22(4): 738-739.
- [11] 朱树养, 陈卫昌, 蔡笃雄. 重症急性胰腺炎外周血中性粒细胞凋亡及其调控机制的研究[J]. 胰腺病学, 2006, 6(5): 277-280.
- [12] Hac S, Dobosz M, Kaczor JJ, et al. Neutrophil engagement and septic challenge in acute experimental pancreatitis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(41): 6459-6465.
- [13] Awla D, Abdulla A, Zhang S, et al. Lymphocyte function antigen-1 regulates neutrophil recruitment and tissue damage in acute pancreatitis[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(2): 413-423.
- [14] Pastor CM, Vonlaufen A, Georgi F, et al. Neutrophil depletion—but not prevention of Kupffer cell activation—decreases the severity of cerulein-induced acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(8): 1219-1224.
- [15] Sun W, Watanabe Y, Wang ZQ. Expression and significance of ICAM-1 and its counter receptors LFA-1 and Mac-1 in experimental acute pancreatitis of rats[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(31): 5005-5009.
- [16] Zaninovic V, Gukovskaya AS, Gukovsky I, et al. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 279(4): 666-676.
- [17] 李俊, 刘震, 李晓东, 等. 外周血中性粒细胞凋亡与急性胰腺炎的关系探讨[J]. 四川医学, 2009, 30(3): 301-303.
- [18] Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia[J]. Br J Cancer, 2008, 98(9): 1540-1547.
- [19] Wildi S, Kleeff J, Mayerle J, et al. Suppression of transforming growth factor beta signalling aborts caerulein induced pancreatitis and eliminates restricted stimulation at high caerulein concentrations[J]. Gut, 2007, 56(5): 685-692.
- [20] Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against National standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England[J]. Gut, 2000, 46(2): 239-243.
- [21] Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(9): 2050-2059.
- [22] Triantopoulou C, Lytras D, Maniatis P, et al. Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute pancreatitis: a prospective, comparative study with statistical evaluation[J]. Pancreas, 2007, 35(3): 238-242.
- [23] Garcea G, Gouda M, Hebbes C, et al. Predictors of severity and survival in acute pancreatitis: validation of the efficacy of early warning scores[J]. Pancreas, 2008, 37(3): e54-e61.
- [24] Gravante G, Garcea G, Ong SL, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence[J]. Pancreatolgy, 2009, 9(5): 601-614.
- [25] Rafii S, Heissig B, Hattori K. Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors[J]. Gene Ther, 2002, 9(10): 631-641.
- [26] Sieghart W, Fellner S, Reiberger T, et al. Differential role of circulating endothelial progenitor cells in cirrhotic patients with or without hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(12): 902-906.