

· 论 著 ·

中性粒细胞与淋巴细胞计数比值对类风湿关节炎的预测价值分析

彭婉婵¹, 李婷婷², 汪 维^{1△}

(1. 中南大学湘雅医院检验科, 长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医学院, 长沙 410013)

摘要:目的 采用回顾性分析的方法探讨中性粒细胞和淋巴细胞计数比值(NLR)对类风湿关节炎(RA)的预测价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2015 年 2 月某医院 150 例 RA 患者、101 例非 RA 自身免疫病患者及 151 例健康体检人群进行血细胞分类计数检查, 并比较 NLR 在 3 组人群中的差异。收集 RA 患者的临床与实验室资料, 统计分析 NLR 与其他炎性指标的联系, 并采用 ROC 曲线分析 NLR 对 RA 的诊断和预测价值。结果 RA 患者 NLR 水平显著高于非 RA 自身免疫病患者及健康对照者。NLR 与中性粒细胞计数(NC)诊断 RA 的敏感性相当(NLR: 62.4%; NC: 67.5%); 但 NLR 的诊断特异性更高(NLR: 85.5%; NC: 68.7%)。相关性分析显示, NLR 与 ESR($r=0.210, P=0.043$)、CRP($r=0.149, P=0.043$) 均呈较弱但具统计学意义的正相关。结论 NLR 比 CRP、NC 及淋巴细胞计数等传统的炎症指标更具有预测价值, 有望作为一种新的能独立预测 RA 患者体内炎症程度的生物标志物。

关键词:类风湿关节炎; 中性粒细胞; 淋巴细胞计数; 比值**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.015**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)15-2089-03**Analysis on predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis**PENG Wanchan¹, LI Tingting², WANG Wei^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China;

2. Xiangya Medical College of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in rheumatoid arthritis (RA) by using the retrospectively analysis method. **Methods** The blood cell differential counting in 150 patients with RA, 101 patients with non-RA diseases and 151 individuals undergoing the healthy physical examination were selected in a hospital from January 2014 and February 2015. Blood cells classification and count were performed. Then the NLR difference was compared among these three groups. The clinical and laboratory data in the patients with RA were collected and the association between NLR and other inflammatory indicators was statistically analyzed. Moreover, the diagnostic and predictive value of NLR for RA was also analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The NLR level in the RA patients was significantly higher than that in the non-RA patients with autoimmune disease and the healthy controls. The diagnostic sensitivity of NLR and neutrophil count(NC) for RA was equivalent(62.4% vs. 67.5%), but NLR had higher diagnostic specificity than NC (85.5% vs. 68.7%). The correlation analysis indicated that NLR revealed a weak but significant correlation with ESR ($r=0.210, P=0.043$) and CRP ($r=0.149, P=0.043$) respectively. **Conclusion** NLR has more predictive value for RA than those traditional inflammatory markers including CRP, NC and lymphocyte count, which is expected to serve as a new biomarker for independently predicting the RA inflammation severity.

Key words: rheumatoid arthritis; neutrophil; lymphocyte count; ratio

类风湿关节炎(RA)是以对称性多关节炎为主要临床表现的系统性自身免疫疾病, 呈全球性分布, 是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一。我国 RA 的患病率为 0.32%~0.36%, 略低于 0.5%~1% 的世界水平^[1]。处于活动期的 RA 患者, 其体内往往可以检测到高水平的炎性生物标志物, RA 疾病活动度评估指标 DAS28 中纳入了炎症指标如 C-反应蛋白和(或)红细胞沉降率(ESR)。近期多项研究显示, 中性粒细胞(NC)和淋巴细胞计数(LC)比值(NLR)是一种新的预测系统性炎症的标志物, 与多种恶性肿瘤和神经系统性疾病的发展过程具有相关性^[2~5], 但 NLR 在系统性自身免疫性疾病的应用价值较少报道。本研究拟以 RA 患者为研究对象, 统计分析 NLR 与 RA 患者疾病相关指标的关系, 以期发现 NLR 对 RA 的预测价值。

1 资料与方法**1.1 一般资料** (1)RA 组: 选取 2014 年 1 月至 2015 年 2 月

某医院风湿科确诊为 RA 的门诊及住院患者 150 例, 其中男 47 例、女 103 例, 年龄(58.6±11.0)岁, 临床表现和辅助诊断均符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)修订的 RA 分类诊断标准。RA 患者中如果出现以下情况将从队列中剔除: 合并感染性疾病(结核除外)、其他系统性自身免疫性疾病(包括系统性红斑狼疮、炎症性肌病、成人 Still 病等)、恶性血液病、血友病、HIV 阳性、年龄小于 18 岁、妊娠和实施移植手术患者。(2)健康对照组: 选自同期来该院体检人群 151 例, 其中男 57 例、女 94 例, 年龄(59.3±5.78)岁。(3)非 RA 组: 非 RA 患者选取同时期该医院风湿科确诊的自身免疫性疾病住院患者 101 例, 包括系统性红斑狼疮 59 例, 强直性脊柱炎 10 例, 骨关节炎 10 例, 痛风性关节炎 8 例, 血清阴性脊柱关节病 6 例, 成人 Still 病 3 例, 银屑病关节炎 5 例等, 其中男 32 例、女 69 例, 年龄(59.32±5.78)岁。系统性红斑狼疮临床表现和辅助诊断符合 ACR1997 年的诊断标准, 其他自身免疫性疾病的临床表现和

辅助诊断均符合国际疾病分类(ICD)的诊断标准。非 RA 组如果出现以下情况将从队列中剔除:感染性疾病、类风湿关节炎、恶性血液病、血友病、HIV 阳性、年龄小于 18 岁、妊娠、实施移植手术患者。RA 组、非 RA 组和健康对照组研究对象之间年龄、性别比例差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器、试剂与方法 血细胞分类计数的检测仪器为 Beckman Coulter Lh800 全自动血细胞分析仪,根据检测结果计算出患者的 NLR(NLR=中性粒细胞数/淋巴细胞数);ESR 检测仪器为 ALI FAX 全自动血沉仪;T-SPOT. TB 实验所需试剂:人外周血淋巴细胞分离液、RPMI1640 液(天津市灏洋生物制品科技有限公司),T-SPOT. TB 试剂盒(Oxford Immuno-tec),严格按照操作说明书进行实验;补体 C3、补体 C4、CRP 和类风湿因子(RF)均采用免疫比浊法在贝克曼 Immage800 双光径免疫化学分析仪上测定;抗核抗体通过间接免疫荧光法检测,抗 CCP 抗体通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,均采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的试剂盒。

1.3 统计学分析 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本 t 检验进行分析。两变量相关性采用 Pearson 相关分析。通过 ROC 曲线的 Youden 指数确定合适的 NLR 和 CRP 界值。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 组、非 RA 组和健康对照组 NC、LC 和 NLR 比较 与健康对照组相比,RA 组与非 RA 组 NC 和 NLR 值均显著升高,LC 值显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与非 RA 组比较,RA 组患者 NLR 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);NC 与 LC 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 RA 组与对照组 NC、LC 和 NLR 的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	NC($\times 10^9/L$)	LC($\times 10^9/L$)	NLR
RA 组	150	$5.58 \pm 2.82^*$	$1.47 \pm 0.64^*$	$4.70(2.72)^* \triangle$
非 RA 组	101	$5.36 \pm 3.20^*$	$1.42 \pm 0.68^*$	$3.85(3.93)^*$
健康对照组	151	3.61 ± 1.10	2.05 ± 0.59	$1.77(0.88)$

注:与健康对照组比较, * $P<0.05$;与非 RA 组比较, $\triangle P<0.05$ 。

以非 RA 组患者与健康对照组人群为对照组,RA 组患者为试验组,绘制 NC 和 NLR 诊断 RA 的 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.622 和 0.783,说明外周血 NC 和 NLR 对 RA 具有一定的诊断价值($P<0.05$),其界值(cut-off value)分别为 $4.55 \times$

$10^9/L$ 和 2.786,所对应的灵敏度分别为 62.4% 和 85.8%,特异度分别为 67.5% 和 68.7%。表明 NLR 比 NC 预测 RA 的灵敏度与特异度更高,见图 1。

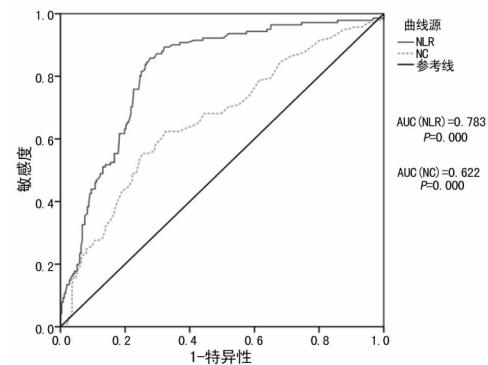


图 1 NLR 和 NC 判断 RA 患者结果的 ROC 曲线

2.2 NLR 与 RA 实验室指标的联系 抗核抗体阳性患者($n=62$)NLR 水平显著低于抗核抗体阴性患者($n=51$),而 NLR 在抗 CCP 阴性($n=26$)和阳性患者($n=109$)间及 RF 阴性($n=30$)和阳性患者($n=109$)间差异均无统计学意义($P>0.05$)。NLR 在补体(C3 和 C4)紊乱的 RA 患者与补体正常的 RA 患者间差异无统计学意义($P>0.05$)。NLR 在以炎症相关指标(CRP 和 ESR)界定的不同患者间差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,NLR 在 T-SPOT 阳性和 T-SPOT 阴性患者患者中存在差异($P<0.05$),前者 NLR 水平显著低于后者(图 2 和表 2)。

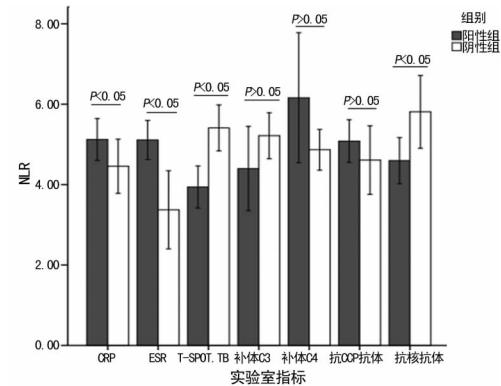


图 2 NLR 在 RA 患者不同实验室指标中的平均变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

表 2 NLR 与 NC 在 RA 患者炎症指标和 T-SPOT. TB 中的差异比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	ESR		T-SPOT. TB		CRP	
	阳性组	阴性组	阳性组	阴性组	阳性组	阴性组
n	128	9	38	103	72	67
NC	$5.40(3.60)^*$	$3.40(2.30)$	6.04 ± 2.58	5.41 ± 2.90	$6.13 \pm 3.21^*$	5.01 ± 2.25
LC	$1.40(0.70)$	$1.50(0.80)$	1.60 ± 0.48	1.42 ± 0.68	1.42 ± 0.55	1.51 ± 0.72
NLR	$4.75(2.70)^*$	$3.45(2.04)$	$3.94 \pm 1.62^*$	5.41 ± 2.90	$5.70 \pm 3.09^*$	4.30 ± 1.97

注:与阴性组比较, * $P<0.05$ 。

Pearson 相关分析显示 NLR 与 CRP($r=0.210, P<0.05$)和 ESR($r=0.149, P<0.05$)均呈正相关(图 3A/3B);NLR 与

RF($r=0.08, P>0.05$)和抗 CCP 抗体($r=0.001, P>0.05$)无相关性。分析 NC 与炎症标志物的相关性发现:NC 与 CRP

($r=0.198, P<0.05$)呈正相关(图3C);NC与ESR($r=0.163, P>0.05$)无相关性。

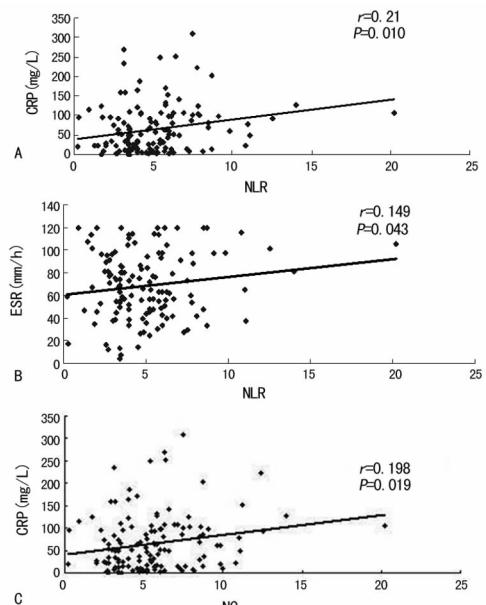


图3 NLR和NC与RA患者CRP及ESR的相关性分析

2.3 NLR对RA患者中T-SPOT阳性者的预测价值 采用ROC曲线分析NLR在T-SPOT阳性RA患者中的预测价值,并比较NRL、CRP、NC和LC的预测价值大小。结果发现,与CRP、NC和LC相比较,NLR对T-SPOT阳性患者的预测价值更大(图4和图5)。

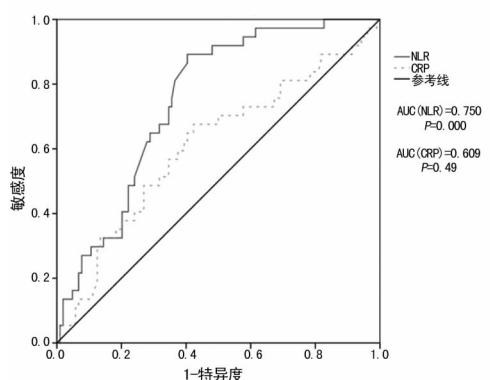


图4 NLR和CRP判断T-SPOT.TB结果的ROC曲线

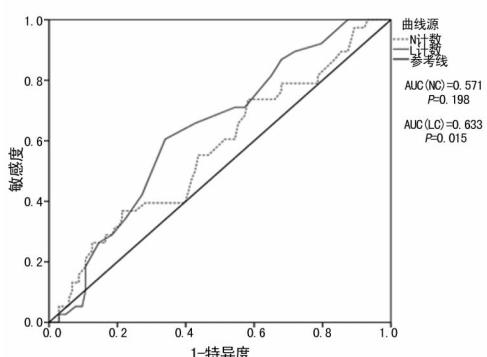


图5 NC和LC判断T-SPOT.TB结果的ROC曲线

3 讨 论

本研究采用回顾性调查的方法分析了NLR在RA患者、非RA的其他自身免疫病患者和健康体检人群中的水平差异,

并进一步探讨了NLR在RA患者中的预测价值和实验室意义。研究结果表明,RA患者的NLR水平明显高于其他自身免疫病患者及健康对照人群,且NLR与RA患者多个实验室指标存在联系,对RA患者及可能合并结核感染的RA患者均具有较高的预测价值。

本研究发现NLR和NC水平在RA患者ESR阳性组较阴性组升高,在CRP ≥ 49.55 mg/L组较CRP <49.55 mg/L组升高,而ESR和CRP均是常见的炎性指标,均随机体炎症程度的增加而升高。分析NLR与两者的相关性,发现NLR与ESR和CRP均呈正相关,进一步表明NLR也可以作为RA患者的炎症指标,这与其他文献报道也是一致的^[6-7];但NC只与CRP呈正相关,与ESR无相关性,这可能与NC结果受较多因素(包括生理因素和病理因素)影响有关。值得注意的是在比较NLR在CRP阳性、阴性组中的差异时,发现NLR在CRP阳性组和阴性组间并不存在差异,而以49.55 mg/L为分界点,则有显著差异,原因在于RA患者中CRP阳性率达到95%左右,相比之下阴性结果太少,影响数据分析,也可能是因为以8 mg/L为分界点时并不能反映RA患者炎症程度的差异;相反以CRP判断T-SPOT.TB结果的ROC曲线的界值为分界点,将其分为高CRP组和低CRP组,两组NLR值有差异,也潜在表明NLR与T-SPOT.TB之间的相关性。而NLR值在T-SPOT.TB阳性组和阴性组间存在明显差异,前者NLR低于后者,这也进一步证实了NLR与T-SPOT.TB的相关性。其机制可能为RA患者服用糖皮质激素及其他免疫抑制剂,机体炎症得到控制,同时免疫功能也受到抑制,由于NLR代表了炎症激活因子中性粒细胞与炎症调节因子淋巴细胞之间的平衡状态,NLR越高则表明这种状态失衡越明显,即炎症越严重^[6]。而服用这些药物的RA患者虽然炎症得到控制,但由于免疫系统受到抑制,特别是服用TNF- α 抑制剂,对细胞免疫影响最大,而机体又主要是通过细胞免疫来抵抗结核分枝杆菌,所以患者感染结核的概率就增大了,因此低NLR组中T-SPOT.TB结果更可能为阳性^[8-9]。但NC和LC在T-SPOT.TB阳性组和阴性组间无差异,这可能是因为NLR是一个综合指标,其受分析前因素(如生理因素、感染、应激等)的影响相对较小,这些优势使得NLR的临床应用范围可能较NC和LC更为广泛,其具体机制还有待进一步研究。此外,本研究还发现在某些自身抗体和免疫指标中,NLR在抗核抗体阳性组和阴性组中存在差异,这可能与抗核抗体对RA诊断的非特异性有关。

总之,本研究表明NLR可能成为一种新的能独立预测RA患者体内炎症程度的生物标志物。然而本研究样本量相对较小,需要在更大的患病群体和对照群体中确立NLR的炎症预测价值,为其今后应用于临床奠定基础。

参 考 文 献

- [1] Pedersen J K, Kjaer N K, Svendsen A J, et al. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources [J]. Rheumatol Int, 2009, 29(4): 411-415.
- [2] Jung J, Park SY, Park SJ, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. Tumour Biol, 2015. [Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. (下转第2095页)

特殊就诊人群的医院,更应该建立一个属于自己的参考区间。在本次研究中测定健康人群所得的 BC 结果均为常量 0,这是因为 BC 是水溶性的,可被肾小球滤过,在正常生理情况下,血浆中不能检测到。BC 通过胆管到达小肠,在肠内细菌的作用下生成尿胆原,约 70% 的尿胆原在小肠被重吸收,通过门静脉返回肝脏,再通过胆管分泌(肠肝循环)。因此,临床上的需要实际是对 BC 的需求,因为它可以真正反映肝胆疾病的情况。在急性病毒性肝炎高胆红素血症时,由于肝实质损伤导致 BC 越出了毛细胆管至血液,在尿液中均有可能检测到胆红素。然而,在实际临床检验中,由于仪器、试剂、人员、检测条件等的变化,允许其存在一定的偏差,因此,我们仍然选择厂家提供的 0~5 μmol/L 来作为 BC 的正常参考区间,这一点需要特别指出。对比本次研究中学龄前人群得出的参考区间与深圳地区 3~6 岁学龄前儿童的参考区间后发现,成都地区的 Cr、TP、ALB、AST、ALT、LDH、γ-GT 等指标参考区间范围均明显高于深圳地区,可能与两个地区饮食结构与环境差异等因素有关(2012 年的成都市流行病学调查研究指出该地区人群存在高盐饮食、超重肥胖和过量饮酒等情况),也可能与两个地区的生活方式各异存在联系。由于本研究结果与厂家提供的美国成人参考区间年龄分段不一致,故也无法得出准确的比较结果,但可发现 BU、LDH 等项目相差较大,新的参考区间由于年龄分段范围更窄,目标性更强,故更具有实用性。分析导致参考区间存在差异的原因可能有:(1)研究对象年龄、地域、人种不同,也与生活条件、饮食习惯差异有关;(2)检测仪器、试剂、校准品、检测方法和(或)原理的不同。若直接引用厂家或文献的参考区间,容易导致临床目标人群疾病的误诊和漏诊,这也证实了建立本地区健康儿童和成人干式化学检测项目参考区间的必要性和重要性。

本研究的不足与局限性:(1)新生儿由于易发新生儿黄疸、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等围生期易发疾病,应该针对某些变化较大的指标或有重要参考意义的指标,如 BU、BC、GLB、LDH 等建立该年龄段的干式化学参考区间,使参考区间更具有针对性与实用性,但由于健康新生儿的血液较难获得,因此本研究中并未纳入新生儿这一特定人群,使得参考区间的完整性受限。(2)孕妇由于妊娠需要,其产生的雌激素、孕酮、泌乳素和类固醇类激素均会影响母体的生理代谢和内分泌功

能,并使得生化指标出现改变,如 FPG、Cr、GLB 等^[8]。理论上应该针对这一特殊人群建立专属的参考区间,如果有条件还应针对不同的妊娠期进行区分。本次实验中由于各种因素并未作出细致的分组,有条件的情况下应当对其进行更为细致的分组并建立其专属的参考区间。

参考文献

- [1] CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline: C28-A3 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [2] 赵翠生,王红洲,张翀,等. 兰州市正常新生儿血液生化 26 项指标参考范围调查[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(3): 211-213.
- [3] 陈大鹏,陈元,刘来成,等. 重庆地区学龄前和学龄后健康儿童常用肝肾功能检验项目参考区间的调查[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(5): 785-789.
- [4] 马东礼,曹科,蔡德丰,等. 深圳地区 3~6 周岁健康儿童 11 项干式化学检测指标参考区间的建立[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(3): 227-228.
- [5] 罗小娟,曹科,陈运生,等. 干式化学法检测健康儿童青少年血清电解质和空腹血糖参考区间与相应的传统参考区间差别不大[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 12(6): 401-405.
- [6] Blasutig IM, Jung B, Kulasingam V, et al. Analytical evaluation of the VITROS 5600 Integrated System in a pediatric setting and determination of pediatric reference intervals[J]. Clin Biochem, 2010, 43(13/14): 1039-1044.
- [7] Takasu M, Nagatani N, Tozaki T, et al. Hematological and biochemical reference values for the endangered kiso horse [J]. J Equine Sci, 2013, 24(4): 75-78.
- [8] 杨雪慧,赵耀华,闫彩平. 不同妊娠期孕妇八项生化指标的变化及临床意义[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(4): 398-399.

(收稿日期:2016-01-24 修回日期:2016-04-28)

(上接第 2091 页)

nih.gov/pubmed/26662960.

- [3] Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil to lymphocyte ratio [J]. Inflammation, 2013, 36(6): 1357-1362.
- [4] 姜红, 黄文凤, 陈玉珍, 等. 早期中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死面积的预测价值[J]. 中华老年心血管病杂志, 2015, 17(8): 847-850.
- [5] Oh BS, Jang JW, Kwon JH, et al. Prognostic value of C-reactive Protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Patients with hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 78-81.
- [6] Acarturk G, Acay A, Demir K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity[J]. Bratisl Lek Listy, 2015,

116(4): 213-217.

- [7] Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. J Clin Lab Anal, 2015. doi: 10.1002/jcla.21908. [Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26666737>.
- [8] Abakay O, Abakay A, Sen H S, et al. The Relationship between inflammatory marker levels and pulmonary tuberculosis severity [J]. Inflammation, 2015, 38(2): 691-696.
- [9] Koussougbo Ouma Devi. T-SPOT. TB 在评估系统性自身免疫病合并结核病患者中的作用研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-05-23)