论著·临床研究

中性粒细胞/淋巴细胞比值在甲、乙型流感病毒感染患者预测价值分析*

孟　欣[1],胡辽辽[1],张　宁[1],王彩凤[2△]

(西安交通大学第一附属医院:1.检验科;2.急诊科,陕西西安 710061)

摘　要:目的　探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在甲、乙型流感病毒感染患者预测价值。**方法**　选取 2018 年 1 月至 2019 年 2 月该院收治的流感病毒感染患者,其中甲型流感 3 425 例,乙型流感 326 例,甲型和乙型流感同时阳性 7 例,同时选取 150 例体检健康者作为对照。比较白细胞(WBC)、中性粒细胞(NC)、淋巴细胞(LC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、C-反应蛋白(CRP)和血小板(PLT)的表达差异。收集甲、乙型流感病毒感染患者的临床和实验室资料,统计分析各指标的差异,并采用 ROC 曲线分析 NC、LC、NLR 对甲、乙型流感病毒感染患者的诊断和预测价值。**结果**　14 828 例标本中甲型流感病毒阳性占 23.10%,乙型流感病毒阳性占 2.20%。甲型流感患者 WBC、NC、NLR 高于乙型流感患者,LC 低于乙型流感患者,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 PLT 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。甲型流感患者儿童组和成人组之间 WBC、NC、LC、NLR、CRP、PLT 差异均有统计学意义($P<0.05$)。乙型流感患者儿童组和成人组之间 WBC、LC、NLR、CRP、PLT 差异均有统计学意义($P<0.05$),NC 差异无统计学意义($P>0.05$)。NLR 预测甲型流感曲线下面积为 0.76,LC 预测甲型流感曲线下面积为 0.75。NLR 预测甲型流感临界值为 3.45(灵敏度 57.13%,特异度 95.95%),LC 预测甲型流感临界值为 1.22(灵敏度 53.33%,特异度 94.00%)。NLR 预测乙型流感曲线下面积为 0.68,LC 预测乙型流感曲线下面积为 0.72。NLR 预测乙型流感临界值为 3.12(灵敏度 47.24%,特异度 95.33%),LC 预测乙型流感临界值为 1.34(灵敏度 54.60%,特异度 87.33%)。**结论**　NLR 作为一种独立预测流感患者的生物标志物,尽管其无法完全反映流感患者体内的炎症状态和免疫平衡状态,但其升高对预测甲型、乙型流感阳性患者具有重要的临床价值,能够为流感患者的预后管理提供理论依据。

关键词:甲型流感病毒;　乙型流感病毒;　中性粒细胞/淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.007　　**中图法分类号:**R511.7

文章编号:1673-4130(2019)20-2464-04　　**文献标识码:**A

Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients infected with influenza A and B virus*

MENG Xin[1],*HU Liaoliao*[1],*ZHANG Ning*[1],*WANG Caifeng*[2△]

(1.*Department of Clinical Laboratory*;2.*Department of Emergency*,

the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,*Xi'an*,*Shaanxi* 710061,*China*)

Abstract:Objective　To explore the predictive value of neutrophil/ lymphocyte ratio(NLR)in patients with influenza A and B virus infection. **Method**　Patients with influenza virus infection admitted to our hospital from January 2018 to February 2019 were selected,including 3 425 influenza A,326 influenza B,7 influenza A and B positive,and 150 healthy candidates as controls. The expressions of leukocyte(WBC),neutrophil(NC),lymphocyte(LC),neutrophil/lymphocyte ratio(NLR),C-reactive protein(CRP)and platelet(PLT)were compared. The clinical and laboratory data of influenza A and B patients were collected,and the differences of each index were analyzed. The diagnostic and predictive values of NC,LC and NLR for influenza A and B patients were analyzed by ROC curve. **Results**　Among the 14 828 samples,the positive rate of influenza A virus was 23.10%,and that of influenza B virus was 2.20%. WBC,NC and NLR of influenza A patients were higher than those of influenza B patients,LC was lower than those of influenza B patients($P<0.05$). There was no significant difference in PLT between the two groups($P>0.05$). There were significant differences in WBC,NC,LC,NLR,CRP and PLT between children and adults with influenza A($P<0.05$). There were significant differences in WBC,LC,NLR,CRP and PLT between children and adults with influenza B($P<0.05$),while there was no significant difference in NC($P<0.05$). NLR predicted the area under influenza A curve to be

* **基金项目:**陕西省自然科学基础研究计划项目(2017JM8084)。

作者简介:孟欣,女,主管技师,主要从事急诊检验及感染性疾病快速诊断研究。　△ **通信作者**,E-mail:wangcf33@tom.com。

本文引用格式:孟欣,胡辽辽,张宁,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值在甲、乙型流感病毒感染患者预测价值分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(20):2464-2467.

0.76,LC predicted the area under influenza A curve to be 0.75. NLR predicted a critical value of 3.45(sensitivity 57.13%,specificity 95.95%)and LC predicted a critical value of 1.22(sensitivity 53.33%,specificity 94.00%). NLR predicted the area under the influenza B curve to be 0.68,LC predicted the area under the influenza B curve to be 0.72. NLR predicted a critical value of 3.12(sensitivity 47.24%,specificity 95.33%)and LC predicted a critical value of 1.34(sensitivity 54.60%,specificity 87.33%). **Conclusion**　NLR as a biomarker independently predicts influenza patients,although it can not fully reflect the inflammation and immune balance of influenza patients,its increase has important clinical value for predicting influenza A and B positive patients,and can provide theoretical basis for prognosis management of influenza patients.

Key words:influenza A virus;　influenza B virus;　neutrophil/lymphocyte ratio

流行性感冒是由流感病毒感染引起的一种急性呼吸道传染病,经呼吸道迅速传播,潜伏期短,季节性明显,极易造成大范围暴发流行,控制难度大。流感病毒分为甲(A)、乙(B)、丙(C)3 型,其中甲型流感病毒、乙型流感病毒感染较常见,传染性强,传播迅速,对人类健康产生严重的威胁。2017－2019 年每年都有流感的暴发流行,重症病例日趋增多。白细胞(WBC)、中性粒细胞(NC)、淋巴细胞(LC)和 C-反应蛋白(CRP)等常用于呼吸道感染的鉴别诊断,近年来多个研究显示,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为一种新型预测标志物,与多种恶性肿瘤、炎性反应、糖尿病、神经系统脑损伤后发生进展性出血相关[1-7],但 NLR 在甲、乙型流感病毒感染等传染性疾病的早期预测诊断价值研究尚不清楚[8-9]。因此,本研究拟以甲、乙型流感病毒感染患者为研究对象,分析 NLR 与甲、乙型流感病毒感染患者相关指标的关系,以期发现 NLR 在早期的预测价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2018 年 1 月至 2019 年 2 月在本院诊治疑似流感病毒感染的患者 14828 例,其中男 7 138 例,女 7 690,平均(22.61±20.95)岁。经最后确诊甲型流感 3 425 例(甲型流感组),乙型流感 326 例(乙型流感组),甲型和乙型流感同时阳性 7 例,临床症状和辅助诊断结果均符合国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2018 年版修订版)》。排除标准:合并其他感染性疾病、具有免疫系统疾病、血液系统疾病及严重肝肾功能不全者。选择体检健康人群共计 150 例作为对照组,其中男 91 例,女 59 例,平均(44.3±13.8)岁。

1.2　方法　采用 Mindray BC5390 全自动血细胞分析仪检测结果计算 NLR;流感病毒抗原检测(胶体金法)采用杭州创新生物检控技术有限公司试剂盒。由经过相关专业培训的采集人员统一使用鼻拭子采集鼻腔分泌物。血细胞分析仪校准品、质控品、试剂均为仪器配套专用产品。

1.3　统计学处理　应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两个独立样本均数比较采用 Mann-Whitney U 检验;通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价各指标对甲型、乙型流感的诊断效能,确定合适的界值;采用双侧检验进行统计学推断,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　　果

2.1　甲型流感和乙型流感的感染状况分析　从 14 828 例标本中筛出甲型流感病毒阳性 3 425 例,占 23.10%;筛出乙型流感病毒阳性 326 例,占 2.20%。对甲型流感和乙型流感按性别分组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1　甲型流感和乙型流感组不同性别阳性率的比较

组别	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	阳性例数(n)	阳性率(%)	χ^2	P
甲型流感组					
男	14.98±18.53	1 647	23.07	0.005	0.946
女	20.21±20.00	1 778	23.12		
乙型流感组					
男	15.91±16.31	141	1.98	3.189	0.074
女	21.83±16.51	185	2.41		

2.2　甲型流感组、乙型流感组各相关指标比较　甲型流感患者 WBC、NC、NLR、CRP 均高于乙型流感患者,差异有统计学意义($P<0.05$),甲型流感患者 LC 低于乙型流感患者,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 PLT 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2　甲型流感组、乙型流感组各相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	甲型流感组	乙型流感组	t	P
WBC($\times10^9$/L)	6.43±2.52	5.94±2.43	3.346	0.001
NC($\times10^9$/L)	4.45±2.24	3.91±2.05	4.229	0.000
LC($\times10^9$/L)	1.40±0.95	1.53±1.08	−2.247	0.025
NLR	4.76±4.24	3.58±2.84	6.801	0.000
CRP(mg/L)	11.81±16.45	8.20±10.76	4.684	0.000
PLT($\times10^9$/L)	202.82±57.87	203.06±56.77	−0.073	0.942

2.3　儿童与成人甲型流感、乙型流感各相关指标比较　甲型流感患者依据年龄分为 0～<15 岁儿童组和≥15 岁成人组,两组之间 WBC、NC、LC、NLR、CRP、PLT 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。乙型流感患者依据年龄同样分为儿童组和成人组,两组之间 WBC、LC、NLR、CRP、PLT 差异均有统计学

意义($P<0.05$),两组之间 NC 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3　甲型流感组儿童与成人相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	儿童组 (n=2 041)	成人组 (n=1 384)	t	P
WBC($\times10^9$/L)	6.60±2.51	6.16±2.51	5.190	0.000
NC($\times10^9$/L)	4.32±2.36	4.65±2.03	−4.415	0.000
LC($\times10^9$/L)	1.68±1.09	0.99±0.48	25.221	0.000
NLR	3.91±3.61	6.01±4.76	−13.913	0.000
CRP(mg/L)	6.81±8.58	19.17±21.70	−20.144	0.000
PLT($\times10^9$/L)	216.39±57.84	182.80±51.80	17.755	0.000

表 4　乙型流感组儿童与成人相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	儿童组 (n=153)	成人组 (n=173)	t	P
WBC($\times10^9$/L)	6.56±2.63	5.39±2.09	4.393	0.000
NC($\times10^9$/L)	4.05±2.21	3.78±1.90	1.157	0.248
LC($\times10^9$/L)	1.99±1.34	1.11±0.48	7.695	0.000
NLR	2.83±2.13	4.24±3.21	−4.713	0.000
CRP(mg/L)	5.66±7.54	10.44±12.56	−4.215	0.000
PLT($\times10^9$/L)	216.77±56.05	190.94±54.76	4.204	0.000

2.4　NC、LC、NLR 预测甲、乙型流感的诊断价值分析　应用 ROC 曲线分析 NC、LC、NLR 预测甲型流感阳性患者的预测价值。以 1-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,NLR 预测甲型流感曲线下面积为 0.76,95%CI 0.74～0.78,P=0.000 0。LC 预测甲型流感曲线下面积为 0.75,95% CI 0.73～0.78,P=0.000 0。NLR 预测甲型流感临界值为 3.45(灵敏度 57.13%、特异度 95.95%),LC 预测甲型流感临界值为 1.22(灵敏度 53.33%,特异度 94.00%),见图 1。

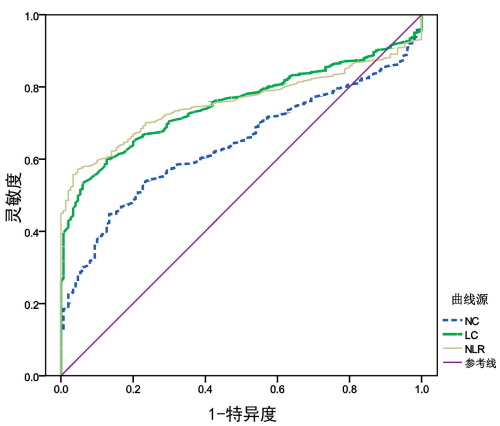

图 1　NC、LC、NLR 预测甲型流感的 ROC 曲线

应用 ROC 曲线分析 NC、LC、NLR 预测乙型流感阳性患者的预测价值。以 1-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,NLR 预测乙型流感曲线下面积为 0.68,95%CI 0.64～0.73,P=0.0000,LC 预测乙型流感曲线下面积为 0.72,95% CI 0.68～0.77,P=0.0000。NLR 预测乙型流感临界值为 3.12(灵敏度 47.24%、特异度 95.33%),LC 预测乙型流感临界值为 1.34(灵敏度 54.60%、特异度 87.33%)见,见图 2。

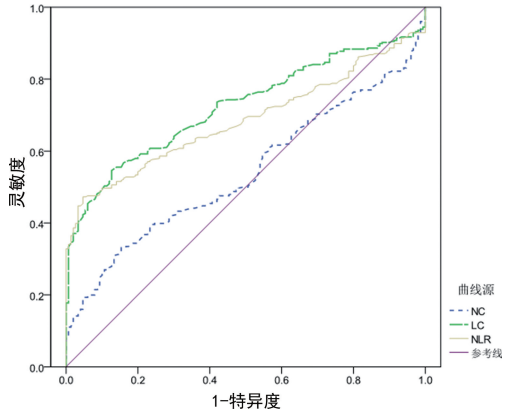

图 2　NC、LC、NLR 预测乙型流感的 ROC 曲线

3　讨　　论

流感病毒感染与急性上呼吸道感染发病初期临床表现极易混淆,均会出现发热、咽痛、咳嗽等症状。血细胞分析是临床最为常用的初期筛查手段之一,白细胞计数,中性粒细胞和淋巴细胞分类计数可以及时反映疾病病理变化过程,但是白细胞计数受年龄,原发疾病等因素影响差异较大,早期诊断及时治疗是改善预后的重要方法。NLR 值的变化不但能体现出中性粒细胞在感染中的作用,还能反应体内淋巴细胞的变化,当机体受到细菌或病毒感染时,NLR 值的变化比白细胞计数能更好地反映体内的感染状况。袁晓红等[10]研究表明 NLR 在预测甲型流感时明显优于中性粒细胞和淋巴细胞计数,肖四方[11]等研究表明 NLR 与甲、乙型流感病毒感染密切相关,可能给甲型或乙型流感病毒感染的诊断和治疗提供新的线索。

甲型流感病毒抗原性最容易发生变异,产生新的亚型,可引起人和多种动物的大范围爆发感染[12];乙型流感病毒较少发生变异,主要感染人类,易引起小流行。本研究从 14 828 例标本中筛出甲型流感病毒阳性 3 425 例,占 23.10%,筛出乙型流感病毒阳性 326 例,占 2.20%,也证实甲型流感病毒感染明显高于乙型流感病毒感染。同时对甲型流感和乙型流感按男女性别比较,不同性别在甲型流感和乙型流感发病人数大致接近,差异无统计学意义($P>0.05$)。刘美玲等[13]研究报道儿童患者甲型流感和乙型流感患儿男女之间差异无统计学意义,与本研究整体年龄段研究结果一致。

本研究结果显示,甲型流感患者 WBC、NC、NLR 均高于乙型流感患者,差异有统计学意义($P<0.05$),甲型流感患者 LC 低于乙型流感患者,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 PLT 比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示甲型流感病毒感染患者容易合并细菌感染,从而引起 WBC、NC、CRP 的增高,LC 低于乙型流感患者,从而导致 NLR 变化幅度更大,因此,NLR 能较好的作为甲乙型流感的初步鉴别指标。刘美玲等[13]研究报道儿童甲型流感和乙型流感组的 WBC、NC 和 CRP 的水平较对照组降低,与本研究结果不一致,分析其原因可能由于研究人群年龄段不一

致而引起。文献报道[14]流感病毒感染者 NC 升高，LC 不高或下降[11]，本研究结果也表明，NC、NLR 在甲型流感和乙型流感病毒感染的患者中较健康对照组明显升高，且差异有统计学意义，提示甲型流感病毒感染患者合并细菌感染的严重程度高于乙型流感病毒感染，对于甲型流感患者更应该早期预防细菌感染的产生。甲型流感、乙型流感和健康对照组 PLT 计数无明显变化，差异无统计学意义。申学基等[15]研究结果显示甲流患者 PLT 数目显著减少，与本研究结果不一致，分析造成不一致的原因为研究人群分组不一致造成。本研究主要分为甲型流感、乙型流感和健康对照组，而申学基等将研究分为甲型流感、病毒感染和细菌感染组。

根据年龄将甲、乙型流感患者分为儿童组和成人组，甲型流感患者儿童组和成人组两组之间 WBC、NC、LC、NLR、CRP、PLT 差异均有统计学意义（$P<0.05$）。乙型流感患者儿童组和成人组两组之间 WBC、LC、NLR、CRP、PLT 差异均有统计学意义（$P<0.05$），而 NC 差异无统计学意义（$P>0.05$）。14 岁以下儿童和成人甲、乙型流感患者相比，NLR 水平显著减低，分析原因系儿童自身淋巴细胞计数偏高而引起，提示 NLR 在 14 岁以下儿童甲、乙型流感预测中可能具有更显著的临床价值。同时 14 岁以下儿童组甲、乙型流感患者 CRP 结果明显低于成人流感患者，提示 CRP 在辅助诊断流感病毒感染合并细菌感染时应针对不同年龄段设置不同的 cutoff 值，以提高其诊断效能。

本研究 ROC 曲线分析 NC、LC、NLR 预测的诊断价值发现，NLR 预测甲型流感曲线下面积为 0.76，LC 预测甲型流感曲线下面积为 0.75。NLR 预测甲型流感临界值为 3.45（灵敏度 57.13%，特异度 95.95%），LC 预测甲型流感临界值为 1.22（灵敏度 53.33%，特异度 94.00%）。NLR 预测乙型流感曲线下面积为 0.68，LC 预测乙型流感曲线下面积为 0.72。NLR 预测乙型流感临界值为 3.12（灵敏度 47.24%，特异度 95.33%），LC 预测乙型流感临界值为 1.34（灵敏度 54.60%，特异度 87.33%）。袁晓红等[10]研究表明 NLR 预测甲型流感的 AUC 面积为 0.594，诊断 cutoff 值为 0.42，与本研究差异较大。肖四方等[11]等研究表明 NLR 预测甲、乙型流感的 AUC 面积为 0.939，诊断 cutoff 值为 2.9，与本研究结果接近，进一步证实了 NLR 在流感发病及进展过程中的重要预测价值。对于甲、乙型流感病毒感染患者而言，NLR 水平变化能否作为提示疾病严重程度的重要指标，有待进一步的研究。

4　结　　论

NLR 作为一种独立预测流感患者的生物标志物，尽管其无法完全反映流感患者体内的炎症状态和免疫平衡状态，但其变化对预测甲型、乙型流感阳性患者具有重要的临床价值，能够为流感患者的预后管理提供理论依据。

参考文献

[1] 贾静，陈颖，林露，等. 胃癌患者术前 NLR PLR RDW 值与病理参数的关系[J]. 中国肿瘤临床，2017，44(2)：78-82.

[2] 樊美荣，欧阳涛，何英剑，等. 新辅助化疗前中性粒细胞淋巴细胞比值与乳腺癌化疗疗效及预后的关系[J]. 临床检验杂志，2017，35(2)：114-117.

[3] 叶涛，杨银，王凯，等. 中性粒细胞/淋巴细胞比率预测慢性阻塞性肺疾病患者并发 2 型糖尿病的价值：前瞻性队列研究[J]. 南方医科大学学报，2017，37(10)：1308-1314.

[4] 梅湘凝. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病伴冠心病的相关性研究[D]. 郑州：郑州大学，2017.

[5] 王钦鹏，苏丹丹，张燕菊，等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值评价急性脑梗死临床预后的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志，2016，43(5)：484-487.

[6] 金子凡，冯娟. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性急性脑出血患者短期预后的预测作用[J]. 中国脑血管病杂志，2018，15(5)：236-240.

[7] VARTOLOMEI M D，PORAV-HODADE D，FERRO M，et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)：A systematic review and meta-analysis[J]. Urol Oncol，2018，36(9)：389-399.

[8] GRAZIANO V，GRASSADONIA A，IEZZI L，et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. BREAST，2019，44：33-38.

[9] RUSSELL C D，PARAJULI A，GALE H J，et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases：A systematic review and meta-analysis [J]. J Infect 78(5)：339-348.

[10] 袁晓红，李鹏. NLR 值在 6 岁及以下儿童流感辅助诊断中的应用[J]. 中国儿童保健杂志，2019，27(2)：208-211.

[11] 肖四方，潘建华，向延根. NLR、PLR 和 LMR 在急诊甲、乙型流感病毒感染者中的临床意义[J]. 热带医学杂志，2018，18(11)：1478-1481.

[12] 许沙沙，田鹏，曹开源. 甲型流感病毒的研究进展[J]. 热带医学杂志，2015，15(10)：1450-1452.

[13] 刘美玲，徐韫健，叶俊凯. 甲型和乙型流感阳性儿童患者 C 反应蛋白和白细胞结果分析[J]. 热带医学杂志，2017，17(1)：29-31.

[14] 秦笙，练立婷，王维亮，等. 广州发热呼吸道症候群成年患者临床特征及病原学检测[J]. 中国热带医学，2016，16(5)：495-498.

[15] 申学基，李成德，刘健，等. 甲型流感患者感染初期血常规分析及临床意义[J]. 实验与检验医学，2016，34(5)：663-665.

（收稿日期：2019-03-28　修回日期：2019-06-22）