

• 论 著 •

NLR、PLR 与肝硬化肝性脑病患者预后的关系*

薛 红¹, 沈建东², 居林玲³, 张晓芳¹, 邵建国⁴, 卞兆连^{4△}

南通大学附属南通第三人民医院: 1. 重症感染科; 2. 介入科; 3. 肝病研究所; 4. 消化科, 江苏南通 226006

摘 要:目的 探讨中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)和血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)与肝硬化肝性脑病患者预后的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 10 月该院收治的 116 例肝硬化肝性脑病患者为研究对象, 根据其预后情况分为存活组和死亡组, 采用多因素 Logistic 回归分析评价肝性脑病预后的相关因素, 根据 NLR、PLR 中位数分组, 并采用 Kaplan-Meier 生存曲线判断 NLR 和 PLR 对肝性脑病预后的预测价值。结果 存活组与死亡组患者天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、凝血指标、血清钠、肌酐、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、NLR、PLR、C 反应蛋白、降钙素原、终末期肝病模型评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。高 NLR 值和低 PLR 值是影响肝硬化肝性脑病患者短期预后的独立危险因素($P < 0.05$)。NLR < 4.40 患者生存率为 81.03%, 而 NLR ≥ 4.40 患者生存率为 41.38%, 差异有统计学意义($P = 0.0046$); PLR > 101.87 患者生存率为 77.59%, 而 PLR ≤ 101.87 患者生存率为 44.83%, 差异有统计学意义($P = 0.0025$)。结论 NLR、PLR 可作为预测肝硬化肝性脑病患者预后的生物学指标, 高 NLR 值和低 PLR 值提示预后不良。

关键词:肝硬化; 肝性脑病; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值; 血小板计数与淋巴细胞计数比值; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.015

中图法分类号: R446.6

文章编号: 1673-4130(2021)10-1219-04

文献标志码: A

Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and prognosis of patients with cirrhosis hepatic encephalopathy*

XUE Hong¹, SHEN Jiandong², JU Linling³, ZHANG Xiaofang¹, SHAO Jianguo⁴, BIAN Zhaolian^{4△}

1. Department of Severe Infectious Diseases; 2. Department of Intervention Diseases;

3. Institute of Hepatology; 4. Department of Digestive Medicine, Nantong Third Hospital

Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu 226006, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelets/lymphocyte ratio (PLR) and the prognosis of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 116 patients with cirrhosis hepatic encephalopathy admitted to the Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University from January 2018 to October 2019 were selected as subjects in this study. According to the results of prognosis, 116 patients were divided into survival group and death group. Multivariate Logistic regression was used to evaluate the related factors of hepatic encephalopathy prognosis. According to the median of NLR and PLR, patients were grouped, Kaplan-Meier survival curve was used to assess the predictive value of NLR and PLR on hepatic encephalopathy prognosis. **Results** There were statistically significant differences on ALT, AST, TBIL, coagulation indexes, serum sodium, creatinine, WBC, PLT, NEUT, NLR, PLR, C-reactive protein, procalcitonin, end-stage liver disease model scores between survival group and death group ($P < 0.05$). High NLR and low PLR value were independent influencing factors for short-term prognosis of patients with cirrhosis hepatic encephalopathy ($P < 0.05$). The survival rate of patients with NLR < 4.40 was 81.03%, and which of patients with NLR ≥ 4.40 was 41.38%, the difference was statistically significant ($P = 0.0046$). The survival rate of PLR > 101.87 patients was 77.59%, and the survival rate of PLR ≤ 101.87 patients was 44.83%, the difference was statistically significant ($P = 0.0025$). **Conclusion** NLR and PLR could be used as biological indicators to predict the prognosis of patients with cirrhosis hepatic encephalopathy. High NLR and low PLR value indicate poor prognosis.

* 基金项目: 江苏省南通市科技计划项目(2018JCZ18036、2020JCZ20077); 江苏省南通市卫生健康委员会科研课题立项(2019MB2019023)。

作者简介: 薛红, 女, 副主任医师, 主要从事肝病和感染性疾病诊治研究。△ 通信作者, E-mail: bianzhaolian1998@163.com。

本文引用格式: 薛红, 沈建东, 居林玲, 等. NLR、PLR 与肝硬化肝性脑病患者预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1219-1222.

Key words: liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; neutrophil/lymphocyte ratio; platelets/lymphocyte ratio; prognosis

肝性脑病是肝硬化患者的一种常见且严重的并发症,是肝功能严重失调或障碍引起的以代谢紊乱为基础的中枢神经系统综合征,主要表现为一系列神经精神障碍。肝硬化病死率因肝性脑病的发生而大大增加,给患者、医疗系统带来了巨大的负担。肝性脑病的发病机制是医学界讨论的一个热点话题,目前以氨中毒学说为核心^[1],同时炎症介质学说及其他毒性物质的作用也日益受到关注^[2]。外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)是研究机体炎性反应状态的指标,被应用于临床,尤其与恶性肿瘤、心血管疾病及慢性阻塞性肺疾病等疾病的预后关系密切^[3-5]。近些年,出现不少关于易于获得的炎性反应指标与乙型肝炎、丙型肝炎这类慢性炎症性疾病之间的相关性报道^[6-7]。但是,关于 NLR 和 PLR 联合检测与肝硬化肝性脑病预后的关系的报道较少见。本研究分析了肝性脑病患者 NLR、PLR 水平及其他临床相关指标的变化情况,并分析了它们在肝性脑病患者预后方面的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 10 月在本院住院的 116 例肝硬化肝性脑病患者为研究对象,其中男 74 例,女 42 例;平均年龄(60.00±12.84)岁。根据其出院和随访 1 年的生存状态分为存活组(71 例)及死亡组(45 例)。预后评定标准^[8]:存活组,出院时无精神、神经症状,或症状好转;死亡组,住院过程中死亡,或患者仍有严重的精神、神经症状,自动放弃治疗出院,随访 1 个月死亡。所有研究对象均确诊为肝硬化肝性脑病,其诊断标准参照《肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018 年版)》^[9],有临床可识别的精神神经症状及体征;排除其他导致精神、神经异常的疾病,如神经系统疾病(包括颅内出血、颅内感染及颅内占位等)、中毒性脑病、代谢性脑病、精神疾病等情况。本研究经过本院医学伦理委员会的批准同意后进行。

1.2 方法 所有研究对象均空腹 6~8 h,采用含有乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝管采集血液标本 2 mL 进行血常规检测,使用 Sysmex-XE5000 血细胞计数仪检测血常规。使用日立 7600 全自动生化分析仪检测肝功能指标,包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、γ 谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、肌酐、清蛋白(ALB)。使用 Sysmex ca7000 凝血分析系统检测凝血指标,包括国际标准化值(INR)、凝血酶原活动度(PTA)。罗氏 E602 化学发光免疫分析仪检测降钙素原(PCT)水平。贝克曼库尔特公司的 Immage 800 特定蛋白分析仪检测 C 反应蛋白(CRP)水平。上述检测均由本院检验科完成,严格参照仪器及试剂说明书操作。NLR=中性粒细胞计数(×10⁹/L)/淋巴细胞计数(×10⁹/L),PLR=血小板计数(×10⁹/L)/淋巴细胞计数(×10⁹/L)。计算终末期肝病模型(MELD)评分,MELD=9.6×ln(Cr mg/dL)+3.8×ln(TBIL mg/dL)+11.2×ln(INR)+6.4^[10]。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 6.0 和 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;采用多因素 Logistic 回归分析评价患者短期预后的相关因素。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 存活组与死亡组患者 ALT、AST、TBIL、凝血指标、血清钠、肌酐、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、NLR、PLR、CRP、PCT、MELD 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);存活组与死亡组患者年龄、性别、ALB、GGT、血氨、淋巴细胞计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 n/n]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	男/女	ALT (mmol/L)	AST (mmol/L)	TBIL (mmol/L)	ALB (g/L)	GGT (nmol/L)
存活组	71	62.00(50.00,69.00)	47/24	29.00(20.00,42.25)	49.50(40.75,76.00)	39.15(27.40,60.98)	30.22±4.25	38.50(17.00,77.25)
死亡组	45	62.00(51.50,69.00)	27/18	85.00(25.50,324.00)	176.00(67.00,533.50)	164.10(95.40,325.75)	28.99±4.80	61.00(22.00,138.00)
<i>P</i>		0.792	0.499	0.001	<0.001	<0.001	0.184	0.134

组别	<i>n</i>	INR	PTA(%)	血清钠 (mmol/L)	肌酐 (mmol/L)	血氨 (mmol/L)	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)
存活组	71	1.44(1.29,1.60)	51.06(41.92,62.54)	139.95(132.48,140.78)	64.70(56.00,79.25)	96.10(79.35,115.30)	4.08(2.79,6.20)	92.00(62.00,126.00)
死亡组	45	2.04(1.63,2.94)	30.19(19.13,42.29)	134.40(129.80,136.95)	86.90(59.05,167.25)	106.00(85.65,130.30)	7.19(3.72,11.38)	58.00(47.00,97.00)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.034	0.005	0.127	<0.001	0.001

续表 1 两组患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 n/n]

组别	<i>n</i>	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	NLR	PLR	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	MELD 评分 (分)
存活组	71	2.52(1.56,4.32)	0.82(0.42,1.25)	3.64(2.11,6.94)	123.36(72.57,211.11)	5.05(1.74,10.98)	0.11(0.04,0.39)	10.18(7.41,13.94)
死亡组	45	5.82(2.69,8.74)	0.78(0.44,1.12)	6.45(3.69,10.03)	81.03(53.84,145.26)	13.50(5.06,29.10)	0.48(0.24,1.37)	22.39(17.62,31.49)
<i>P</i>		<0.001	0.928	0.001	0.013	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响肝硬化肝性脑病患者预后的多因素 Logistic 回归分析 对 2.1 中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示高 NLR 值和低 PLR 值是影响肝硬化肝性脑病患者短期预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响肝硬化肝性脑病患者预后的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	OR	95%CI	<i>P</i>
ALT	0.000	0.999	0.995~1.004	0.753
AST	0.001	1.001	0.996~1.006	0.729
TBIL	0.018	1.018	0.999~1.038	0.060
INR	-0.234	0.791	0.000~6.896	0.982
PTA	0.047	1.048	0.966~1.138	0.261
血清钠	-0.080	0.923	0.791~1.077	0.308
肌酐	0.032	1.033	0.975~1.094	0.269
白细胞计数	-1.018	0.308	0.060~1.569	0.156
血小板计数	-0.006	0.994	0.973~1.015	0.556
中性粒细胞计数	1.069	0.912	0.442~1.187	0.267
NLR	0.338	1.402	1.013~1.940	0.042
PLR	-0.030	0.970	0.950~0.990	0.004
CRP	0.023	1.023	0.983~1.066	0.261
PCT	-0.170	0.843	0.510~1.395	0.507
MELD 评分	-0.190	0.827	0.466~1.468	0.517

2.3 不同 NLR 和 PLR 水平的肝硬化肝性脑病患者预后情况比较 116 例肝硬化肝性脑病患者的生存率为 61.21%。NLR<4.40 患者生存率为 81.03%,而 NLR≥4.40 患者生存率为 41.38%,差异有统计学意义($P=0.0046$); PLR>101.87 患者的生存率为 77.59%,而 PLR≤101.87 患者的生存率为 44.83%,差异有统计学意义($P=0.0025$)。见图 1、2。

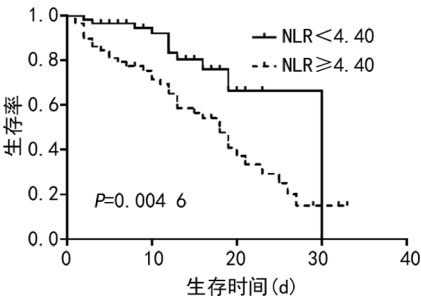


图 1 NLR<4.40 和 NLR≥4.40 肝硬化肝性脑病患者生存曲线

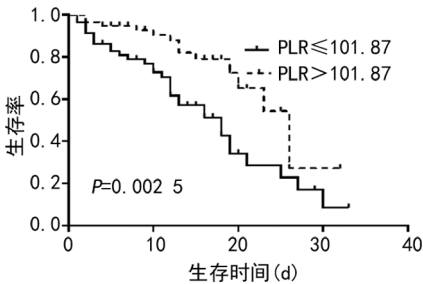


图 2 PLR>101.87 和 PLR≤101.87 肝硬化肝性脑病患者生存曲线

3 讨论

肝硬化是引发肝性脑病的重要因素,肝性脑病也是其常见并发症。我国学者进行多中心研究发现,30%~45%的肝硬化患者并发肝性脑病^[11]。目前研究认为,高氨血症与炎症介质相互作用促进肝性脑病的发生、发展,炎症可破坏血脑屏障,使炎症因子及氨等物质进入脑组织,导致脑实质改变和脑功能障碍^[9]。但肝性脑病病情的严重程度与血氨的升高水平不完全一致^[12],血氨水平正常也不能完全排除肝性脑病。本研究中,116 例肝硬化肝性脑病患者分为存活组 71 例,死亡组 45 例,病死率为 38.79%。本研究先使用单因素分析法分析有可能影响肝硬化肝性脑病患者预后的因素,结果显示,ALT、AST、TBIL、凝血指标、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、CRP、PCT 等影响肝硬化肝性脑病预后,并非血氨水平($P=0.127$)。为了排除其他因素对研究结果的影响,使结论更有说服力,本研究进一步进行了多因素 Logistic 回归分析,结果显示 NLR、PLR 是影响预后的独立危险因素。目前,虽然对肝性脑病的研究已取得了一定的进展,但在判断肝性脑病预后方面仍然缺乏准确、操作简单、经济的指标。

近年来,有研究认为炎症反应指标,尤其是肿瘤坏死因子-α、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1β 等炎症细胞因子水平的升高是肝性脑病发生和发展的重要诱因^[12]。其他系统性炎症反应指标,如 PLR、NLR 正受到肿瘤及炎症反应相关研究的极大重视。方旭东等^[13]研究表明,肝癌患者术前 NLR 可作为肝动脉化疗栓塞(TACE)术后预后的独立危险因素,PLR 并不是影响患者生存时间的独立危险因素。有回顾性研究结果显示,NLR、PLR 与人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)和 HIV/HCV 混合感染患者病死率密切相关,而失代偿期肝病患者病死率与 NLR、

PLR 的相关性较弱^[14]。近期国内学者发现, NLR 升高提示肝性脑病患者预后不良^[15], 这与本研究结果相一致(NLR<4.40 患者生存率为 81.03%, 而 NLR≥4.40 患者生存率为 41.38%)。然而关于 NLR 和 PLR 联合检测对于肝硬化肝性脑病患者预后的预测少有报道。

PLR 可以反映淋巴细胞和血小板变化, 是与机体免疫反应密切相关的炎性反应指标, 有多项研究已证实 PLR 与肝癌的疾病进展和预后密切相关^[16-17]。YANG 等^[16]证实肝癌患者术前 PLR 越高, 术后总体生存期越短, 本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现, 低 PLR 值是影响肝硬化肝性脑病预后的独立危险因素。XIA 等^[17]研究发现, 术前 PLR>125 与肿瘤分期和侵袭性高有关, 这与本研究结果不一致。本研究结果显示, PLR>101.87 患者生存率为 77.59%, 而 PLR≤101.87 患者生存率为 44.83%, 差异有统计学意义($P=0.0025$), 表明 PLR 对于预测肝硬化肝性脑病患者预后有一定价值。这可能与肝硬化肝性脑病患者细胞免疫受抑制, 淋巴细胞计数下降相关, 另外晚期肝硬化患者常伴随有血小板计数下降, 从而导致了 PLR 的变化。肝硬化患者常继发感染及内毒素血症, 进一步导致肝性脑病的发生、发展, 致使体内的免疫循环复合物作用于血小板, 从而引起自身的免疫功能紊乱, 这可能是肝硬化肝性脑病患者发生血小板计数减少的主要原因。另外, 肝硬化并发肝性脑病的过程中发生血小板计数减少和血小板功能异常可能与骨髓抑制及脾功能亢进有关。这与 MENG 等^[18]报道一致, 其研究表明肝硬化患者 PLR 低于慢性肝炎患者。本研究结果显示, NLR≥4.40 和 PLR≤101.87 提示肝硬化肝性脑病患者预后不良。但本研究仅为单中心的小样本研究, 还需要开展多中心、多样本的研究来验证。

综上所述, 临床医师可以将 PLR、NLR 作为评估肝硬化肝性脑病患者短期预后的生物学指标。这两项指标由血常规中的相关检测值计算而来, 指标获得简单方便, 应当推广应用。

参考文献

- [1] ALDRIDGE D R, TRANAH E J, SHAWCROSS D L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(Suppl 1): S7-S20.
- [2] HADJIHAMBI A, ARIAS N, SHEIKH M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review[J]. Hepatol Int, 2018, 12(Suppl 1): 135-147.
- [3] LOCHOWSKI M, LOCHOWSKA B, ZAWADZKA I, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratio ratios in patients operated on due to non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(8): 3377-3384.
- [4] WANG D, BAI N, HU X, et al. Preoperative inflammatory markers of NLR and PLR as indicators of poor prognosis in resectable HCC[J]. Peer J, 2019, 7: e7132.
- [5] MESHAAL M S, NAGI A, ELDAMATY A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as independent predictors of outcome in infective endocarditis (IE)[J]. Egypt Heart J, 2019, 71(1): 13.
- [6] 吴美玲, 鞠琰, 刘成程, 等. 乙型肝炎患者 NLR、PLR 的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 749-751.
- [7] 常谦, 孟宪春, 杨若男, 等. 血小板淋巴细胞比值与中性粒细胞淋巴细胞比值在 HBV、HCV 感染者中的临床意义评价[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(6): 854-860.
- [8] 王结实. 门-体分流术后并发肝性脑病的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(19): 105-107.
- [9] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [10] LEE E S, KIM S H, KIM H J, et al. Growth differentiation factor 15 predicts chronic liver disease severity[J]. Gut and liver, 2017, 11(2): 276-282.
- [11] 陈晓锋, 李秋元. 肝硬化并发肝性脑病的危险因素及预后分析[J]. 临床医学工程, 2017, 24(5): 649-650.
- [12] IWASA M, SUGIMOTO R, MIFUJI-MOROKA R, et al. Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(5): 1151-1156.
- [13] 方旭东, 方晓明, 陈达伟, 等. NLR 和 PLR 预测经 TACE 治疗的原发性肝癌患者预后的价值初步分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 431-434.
- [14] HANBERG J S, FREIBERG M S, GOETZ M B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic inflammatory biomarkers in human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), and HIV/HCV coinfection[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(10): ofz347.
- [15] 徐言, 胡园园, 曹亮, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝性脑病预后的预测价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(3): 300-303.
- [16] YANG H J, JIANG J H, LIU Q A, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative liver resection[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317707375.
- [17] XIA W, KE Q, WANG Y, et al. Predictive value of pre-transplant platelet to lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 60.
- [18] MENG X, WEI G, CHANG Q, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection[J]. Int J Infect Dis, 2016, 45: 72-77.