

• 论 著 •

表观健康人群血液细胞比值参考区间的建立与验证

南京柱^{1,2}, 张 旭², 袁 慧¹, 魏雪梅², 张 帅¹, 王 宸¹, 李秀娟³, 鲁鸿昊⁴, 沈笑然^{1△}

1. 首都医科大学附属北京安贞医院检验科, 北京 100029; 2. 解放军总医院第一医学中心检验科, 北京 100853; 3. 首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050; 4. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070

摘要:目的 建立我国北方成年人群不同性别和年龄段的中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)的参考区间。方法 根据美国临床和实验室标准协会 C28-A3 的文件要求分析数据。参照按照 Dixon 方法检查并判断离群值。根据性别或年龄因素进行亚群划分, 并对不同亚群建立参考区间。参考区间采用双侧 95% 百分位数表示。结果 NLR 的总参考区间为 0.90~3.82, MLR 的总参考区间为 0.09~0.33, PLR 的总参考区间为 71.20~246.87。统计结果显示, 男性的 NLR、PLR 低于女性($P<0.001$), 而男性的 MLR 明显高于女性($P<0.001$)。线性趋势图显示, 不同性别和年龄段的 NLR、MLR 和 PLR 存在明显变化。男性的 NLR、MLR 随年龄的增长而升高, PLR 则是 50 岁之前逐渐升高达到高峰, 50 岁后又逐渐降低。女性的 NLR、MLR 在 50~<60 岁时出现低谷, 而 PLR 在 50 岁左右达到高峰。通过对模型集建立的参考区间进行验证, 不同性别和年龄段超出参考区间范围的百分比均<10%。结论 该研究建立了中国北方地区健康成年人群不同性别和年龄段的 NLR、MLR、PLR 参考区间。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值; 单核细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.018

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)19-2396-07

文献标志码:A

Establishment and verification of reference intervals for blood cell ratios in apparently healthy people

NAN Jingzhu^{1,2}, ZHANG Xu², YUAN Hui¹, WEI Xuemei², ZHANG Shuai¹, WANG Chen¹, LI Xiujian³, LU Honghao⁴, SHEN Xiaoran^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 1st Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), monocyte to lymphocyte ratio (MLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in different genders and age groups in northern Chinese adults. **Methods** The data were analyzed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute C28-A3. Outliers were checked and judged according to the Dixon method. Subgroups were divided according to gender or age factors, and reference intervals were established for different subgroups. Reference intervals were expressed as two-sided 95% percentiles. **Results** The reference intervals of NLR, MLR and PLR were 0.90–3.82, 0.09–0.33 and 71.20–246.87, respectively. The results showed that NLR and PLR in men were lower than those in women ($P<0.001$), while MLR in men was significantly higher than that in women ($P<0.001$). Linear trend plots showed that NLR, MLR and PLR changed significantly in different genders and age groups. In men, NLR and MLR increased with age, while PLR gradually increased and reached the peak before 50 years old, and gradually decreased after 50 years old. In women, NLR and MLR showed the lowest values at 50–<60 years old, while PLR reached the peak at about 50 years old. The reference intervals established by the model set were verified, and the percentages beyond the reference intervals were less than 10% in different genders and age groups. **Conclusion** The reference intervals of NLR, MLR and PLR in different genders and age groups of healthy adults in northern China are established in the study.

Key words: neutrophil to lymphocyte ratio; monocyte to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; reference intervals

血液细胞计数被医生广泛用于检查患者和健康人群的状况。血液细胞计数的主要特点是成本低廉且易于获得,为临床研究和诊断贫血、感染、血液系统恶性肿瘤的风险及凝血障碍等问题提供了一种合适的方法^[1]。目前临床上常用的炎症标志物为 C 反应蛋白、白细胞介素 6、降钙素原和白细胞。随着近几年新型冠状病毒感染和流行感冒的暴发,感染性疾病的病因和发病过程越来越复杂和多样化,临床诊断和疾病治疗需要更多炎症标志物。

通过血液细胞计数计算的中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)已经被证明是与各种疾病相关的生物标志物。首都医科大学附属北京安贞医院作为以治疗心、肺血管疾病为重点的三级甲等综合性医院,怎样将这些参数变成对国人有意义的生物标志物已迫在眉睫。而这 3 个参数均来自血液细胞计数,被视为客观、简单、经济和快速获得的炎症性生物标志物。因此,有必要建立 NLR、MLR 和 PLR 的单独的经过实际验证后的参考区间,以便在健康和疾病情况下对临床样本进行有效分类。本研究为双中心研究,旨在为我国北方成年人群不同性别和年龄段建立 NLR、MLR 和 PLR 的参考区间,为临床疾病的诊断、进展和预后提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为双中心研究。建立参考区间的模型集样本来自 2019 年 7 月至 2023 年 7 月首都医科大学附属北京安贞医院(11 300 例)和解放军总医院第一医学中心(11 400 例)体检的表观健康人群,共 22 700 例。验证集受试者同样来自这两个中心,与模型集同时期体检的表观健康人群,共 7 532 例(解放军总医院第一医学中心 3 138 例,安贞医院 4 394 例)。模型集和验证集均为年满 18 岁以上成年人群,地区主要涉及华北和东北地区。所有受试者均清晨空腹采集静脉血,采血管采用 EDTA-K₂ 抗凝真空管。静脉血采集后充分颠倒混匀,并在 30 min 之内上机完成检测。

1.2 纳入与排除标准 研究对象年龄在 18 周岁以上,自我感觉健康,调查信息完整,近期无重大手术和外伤,无急慢性炎症和血液系统疾病,无肿瘤及自身免疫性疾病,无重要脏器衰竭(如心脏、肝脏、肾脏),无急慢性传染病,无乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人

类免疫缺陷病毒和梅毒阳性。长期饮酒和妊娠者应排除。

1.3 仪器与试剂 解放军总医院第一医学中心样本血液细胞分析(血常规)采用日本希森美康公司 XN-9000 全自动血细胞分析仪测定,试剂为日本希森美康公司提供的原装试剂。首都医科大学附属北京安贞医院血液细胞分析采用国产深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司全自动血液细胞分析仪 BC-6 800Plus 测定,试剂为原装试剂。

1.4 质量控制 首都医科大学附属北京安贞医院与解放军总医院第一医学中心均通过了 ISO 15189《医学实验室-质量和能力的专用要求》,并定期参加国家卫生健康委员会临床检验中心和北京市临床检验中心组织的室间质评活动,成绩优异。严格按照检验科血常规检测标准操作规程文件要求进行操作。每日开机启动仪器后进行室内质量控制,并且质控均在控,从而确保仪器检测的准确性和可靠性。在本研究开始前,两家医院进行了小样本的结果比对,结果均在可接收范围之内。

1.5 离群值检测判断 根据美国临床和实验室标准协会 C28-A3 文件指导,本研究离群值采用 Dixon 方法进行判断。首先计算极差(*R*),再分别计算最大值与最小值的相邻数值之差(*Dmax*, *Dmin*)。若计算值 *Dmax*/*R*≥1/3 或 *Dmin*/*R*≥1/3 则判定为离群值;若计算值 *Dmax*/*R*<1/3 或 *Dmin*/*R*<1/3 则予以保留数据。重复这以步骤,将所有离群值剔除。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和分析。本研究数据均为非正态分布,以 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。参考区间采用双侧 95%百分位数表示,下限以 2.5%百分位数表示,上限以 97.5%百分位数表示。当验证集 90%以上数据落在参考区间范围内,则表示参考区间通过验证。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血液细胞比值的参考区间建立

2.1.1 模型集离群值检测 总 22 700 例样本,其中缺失了 187 例样本,另外通过 Dixon 离群值的检验,再次剔除了 17 例样本,共 22 496 例样本纳入统计。见表 1。

表 1 离群值检测

指标	<i>R</i>	<i>Dmin</i>	<i>Dmax</i>	<i>Dmin</i> / <i>R</i>	<i>Dmax</i> / <i>R</i>	缺失样本(<i>n</i>)	剔除样本(<i>n</i>)	纳入样本(<i>n</i>)
NLR	14.56	0.07	0.68	0.005	0.047	187	17	22 496
MLR	1.20	0.01	0.10	0.008	0.083	187	17	22 496
PLR	512.21	0.55	35.64	0.001	0.070	187	17	22 496

2.1.2 模型集男性与女性各项指标比较 本研究男 性样本为 11 100 例,女性样本为 11 396 例。比较男

性与女性血细胞计数及比值,结果显示数据中男性的年龄、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和 MLR 均高于女性($P<0.001$)。而男性的血小板、NLR 和 PLR 低于女性($P<0.05$)。见表 2。

2.1.3 血液细胞比值的参考区间建立 比较了男性与女性的血液细胞计数与比值后,本研究建立了 3 个血液细胞比值的总参考区间,还分别建立了男性和女

性 NLR、MLR 和 PLR 的参考区间。NLR 的总参考区间为 0.90~3.82,MLR 的总参考区间为 0.09~0.33,PLR 的总参考区间为 71.20~246.87。男性 NLR、MLR 和 PLR 的参考区间分别为 0.90~3.76、0.10~0.35 和 67.03~215.60;女性 NLR、MLR 和 PLR 的参考区间分别为 0.89~3.87、0.09~0.32 和 78.36~265.25。见表 3。

表 2 模型集男性与女性各项指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	男性($n=11\ 100$)	女性($n=11\ 396$)	P
年龄(岁)	44.0(36.0,54.0)	41.0(33.0,51.0)	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	5.81(5.00,6.82)	5.38(4.56,6.36)	<0.001
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.34(2.75,4.10)	3.16(2.53,3.94)	<0.001
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.34(0.28,0.41)	0.28(0.23,0.34)	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.89(1.57,2.26)	1.73(1.45,2.07)	<0.001
血小板($\times 10^9/L$)	228.0(197.0,261.0)	247.0(213.0,286.0)	<0.001
NLR	1.77(1.41,2.25)	1.81(1.42,2.31)	0.001
MLR	0.18(0.14,0.22)	0.16(0.13,0.20)	<0.001
PLR	120.50(99.00,145.78)	141.91(116.44,173.59)	<0.001

表 3 血液细胞比值的参考区间

指标	2.5% 百分位数	97.5% 百分位数	90%CI		90%CI	
			下界	上界	下界	上界
NLR						
总	0.90	3.82	0.89	0.91	3.81	3.83
男性	0.90	3.76	0.89	0.91	3.75	3.77
女性	0.89	3.87	0.88	0.90	3.86	3.88
MLR						
总	0.09	0.33	0.09	0.09	0.33	0.33
男性	0.10	0.35	0.10	0.10	0.35	0.35
女性	0.09	0.32	0.09	0.09	0.32	0.32
PLR						
总	71.20	246.87	70.70	71.70	246.37	247.37
男性	67.03	215.60	66.43	67.63	215.00	216.20
女性	78.36	265.25	77.62	79.10	264.51	265.99

性 NLR、MLR 随年龄的增加,呈现逐渐升高的趋势,而男性 PLR 在 50 岁之前逐渐增加,50 岁后逐渐降低。女性 NLR、MLR 和 PLR 在 50 岁之前逐渐升高,50 岁后呈现逐渐降低趋势。男性与女性 PLR 变化趋势一致,但女性 PLR 明显高于男性。见图 1。

2.1.5 血液细胞比值在不同年龄段的参考区间的建立 比较了血液细胞比值在不同年龄段中的变化趋势后,按不同性别和年龄段进行分组并分别建立了男性与女性血液细胞比值在不同年龄段的参考区间。年龄段分为<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁和 ≥ 60 岁。男性各年龄段 NLR 最低值为 0.82,最高值为 4.50;MLR 各年龄段最低值为 0.10,最高值为 0.40;PLR 各年龄段最低值为 57.57,最高值为 229.35。女性各年龄段 NLR 最低值为 0.84,最高值为 3.98;MLR 各年龄段最低值为 0.09,最高值为 0.33;PLR 各年龄段最低值为 68.78,最高值为 293.00。见表 4。

2.1.4 血液细胞比值随性别和年龄的变化趋势 男

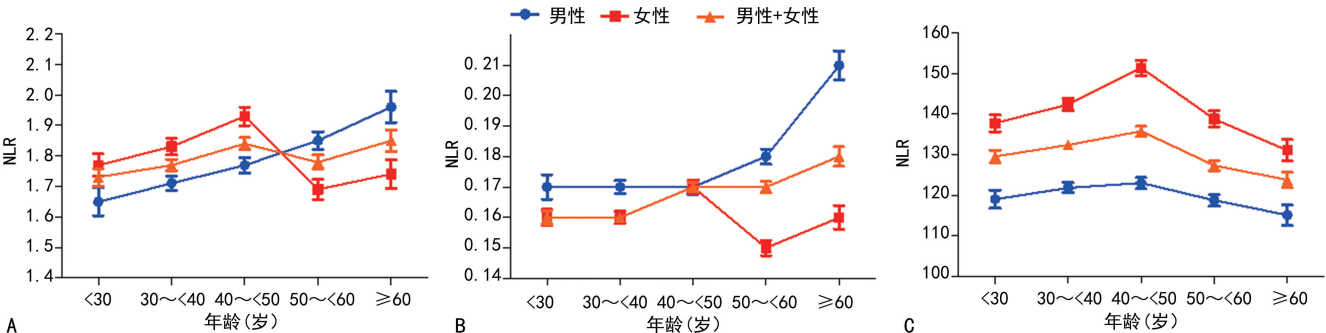


图 1 血液细胞比值随性别和年龄的变化趋势

表 4 血液细胞比值在不同年龄段的参考区间

指标	性别	年龄(岁)	n	2.5% 百分位数	97.5% 百分位数	90%CI		90%CI	
						下界	上界	下界	上界
NLR	男性	<30	977	0.82	3.78	0.78	0.86	3.74	3.82
		30~<40	3 165	0.91	3.50	0.89	0.93	3.48	3.52
		40~<50	2 933	0.88	3.55	0.86	0.90	3.53	3.57
		50~<60	2 881	0.94	3.90	0.91	0.97	3.87	3.93
		≥60	1 144	0.89	4.50	0.85	0.93	4.46	4.54
	女性	<30	1 591	0.88	3.75	0.85	0.91	3.72	3.78
		30~<40	3 559	0.92	3.92	0.90	0.94	3.90	3.94
		40~<50	2 914	0.95	3.98	0.92	0.98	3.95	4.01
		50~<60	2 131	0.84	3.50	0.81	0.87	3.47	3.53
		≥60	1 201	0.86	3.91	0.82	0.90	3.87	3.95
MLR	男性	<30	977	0.10	0.33	0.10	0.10	0.33	0.33
		30~<40	3 165	0.10	0.32	0.10	0.10	0.32	0.32
		40~<50	2 933	0.10	0.33	0.10	0.10	0.33	0.33
		50~<60	2 881	0.10	0.36	0.10	0.10	0.36	0.36
		≥60	1 144	0.11	0.40	0.11	0.11	0.40	0.40
	女性	<30	1 591	0.09	0.29	0.09	0.09	0.29	0.29
		30~<40	3 559	0.09	0.32	0.09	0.09	0.32	0.32
		40~<50	2 914	0.09	0.32	0.09	0.09	0.32	0.32
		50~<60	2 131	0.09	0.29	0.09	0.09	0.29	0.29
		≥60	1 201	0.09	0.33	0.09	0.09	0.33	0.33
PLR	男性	<30	977	68.34	206.16	66.47	70.21	204.29	208.03
		30~<40	3 165	69.96	209.81	68.91	71.01	208.76	210.86
		40~<50	2 933	69.00	217.89	67.86	70.14	216.75	219.03
		50~<60	2 881	65.71	220.24	64.49	66.93	219.02	221.46
		≥60	1 144	57.57	229.35	55.45	59.69	227.23	231.47
	女性	<30	1 591	77.63	241.37	75.91	79.35	239.65	243.09
		30~<40	3 559	81.53	259.52	80.25	82.81	258.24	260.80
		40~<50	2 914	86.04	293.00	84.44	87.64	291.40	294.60
		50~<60	2 131	75.73	255.54	74.05	77.41	253.86	257.22
		≥60	1 201	68.78	251.46	66.57	70.99	249.25	253.67

2.2 血液细胞比值参考区间的验证

2.2.1 对于不同性别参考区间的验证 通过两个中心共 7 532 例表观健康人员的血液细胞比值为验证集,并进行参考区间的验证。两个中心男性 3 966 例,女性 3 566 例。通过验证集对参考区间的验证,超出参考区间范围的百分比均<5%。见表 5。

表 5 对于不同性别参考区间的验证[n(%)]

指标	n	参考区间		总计
		超出下限	超出上限	
NLR				
男性	3 966	77(1.94)	105(2.65)	182(4.59)
女性	3 566	56(1.57)	97(2.72)	153(4.29)
总	7 532	133(1.77)	202(2.68)	335(4.45)
MLR				

续表 5 对于不同性别参考区间的验证[n(%)]

指标	n	参考区间		总计
		超出下限	超出上限	
男性	3 966	86(2.17)	92(2.32)	178(4.49)
女性	3 566	94(2.64)	84(2.36)	178(5.00)
总	7 532	180(2.39)	176(2.34)	356(4.74)
PLR				
男性	3 966	67(1.69)	125(3.15)	192(4.84)
女性	3 566	63(1.77)	92(2.58)	155(4.35)
总	7 532	130(1.73)	217(2.88)	347(4.61)

2.2.2 对于不同性别和年龄段参考区间的验证 将 7 532 例验证集按不同性别和年龄分组进行参考区间的验证。验证集数据超出参考区间范围的百分比

均<10%。见表 6。

表 6 对于不同性别和年龄段参考区间的验证[n(%)]

指标	性别	年龄(岁)	n	参考区间		总计
				超出下限	超出上限	
NLR	男性	<30	592	8(1.35)	10(1.69)	18(3.04)
		30~<40	1 271	34(2.68)	32(2.52)	66(5.20)
		40~<50	949	11(1.16)	29(3.06)	40(4.22)
		50~<60	816	14(1.72)	18(2.21)	32(3.93)
		≥60	338	8(2.37)	7(2.07)	15(4.44)
		总计	3 966	75(1.89)	96(2.42)	171(4.31)
	女性	<30	752	12(1.60)	14(1.86)	26(3.46)
		30~<40	1 139	25(2.19)	32(2.81)	57(5.00)
		40~<50	857	13(1.51)	29(3.38)	42(4.89)
		50~<60	556	9(1.62)	16(2.88)	25(4.50)
		≥60	262	3(1.15)	12(4.58)	15(5.73)
		总计	3 566	62(1.73)	103(2.89)	165(4.62)
MLR	男性	<30	592	13(2.20)	14(2.36)	27(4.56)
		30~<40	1 271	35(2.75)	35(2.75)	70(5.50)
		40~<50	949	23(2.42)	24(2.53)	47(4.95)
		50~<60	816	11(1.35)	22(2.70)	33(4.05)
		≥60	338	10(2.96)	10(2.96)	20(5.92)
		总计	3 966	92(2.32)	105(2.65)	197(4.97)
	女性	<30	752	22(2.93)	23(3.06)	45(5.99)
		30~<40	1 139	36(3.16)	32(2.81)	68(5.97)
		40~<50	857	18(2.10)	20(2.33)	38(4.43)
		50~<60	556	11(1.98)	16(2.88)	27(4.86)
		≥60	262	7(2.67)	7(2.67)	14(5.34)
		总计	3 566	94(2.64)	98(2.75)	192(5.39)
PLR	男性	<30	592	8(1.35)	23(3.89)	31(5.24)
		30~<40	1 271	32(2.52)	40(3.15)	72(5.67)
		40~<50	949	12(1.26)	39(4.11)	51(5.37)
		50~<60	816	13(1.59)	20(2.45)	33(4.04)
		≥60	338	2(0.59)	6(1.78)	8(2.37)
		总计	3 966	67(1.69)	128(3.23)	195(4.92)
	女性	<30	752	7(0.93)	17(2.26)	24(3.19)
		30~<40	1 139	31(2.72)	24(2.11)	55(4.83)
		40~<50	857	20(2.33)	16(1.87)	36(4.20)
		50~<60	556	10(1.80)	23(4.13)	33(5.93)
		≥60	262	5(1.91)	14(5.34)	19(7.25)
		总计	3 566	73(2.05)	94(2.64)	167(4.69)

3 讨 论

参考区间是解释患者和健康人群实验室检测结果的重要工具,有助于临床决策。然而缺乏验证的参考区间在临床应用中将受到限制。近年来,白细胞衍

生比值包括 NLR、MLR 和 PLR 引起了学者们的关注。本研究根据性别和年龄建立了 18 岁以上成年人群 NLR、MLR 和 PLR 合适的参考区间,并确定了不同性别和年龄段中 3 个血液细胞比值的变化规律,进

一步验证了参考区间的性能。此外,本研究是基于表观健康人群体检的大样本量数据研究,确保了研究的可靠性。

一般来说,在疾病的诊断时通常采用单个血液细胞的相对值和(或)绝对值来进行判断。不同类型的血液细胞比值可改善医疗决策,避免单个血液细胞相对值和(或)绝对值带来的诊断偏差,提高临床诊断疾病和判断病程的效率。NLR 已被广泛认为是传染性疾病和肿瘤疾病的预后指标^[2-3],作为感染性和非感染性刺激的免疫反应的生物标志物,也被广泛应用于几乎所有医学学科^[4]。此外,其还被认为是心血管疾病(如心肌梗死和心力衰竭)死亡率和预后结局的预测指标^[5]。据一项荟萃研究表明,NLR 是心房颤动的有力预测因素^[6]。当 $NLR > 3.15$,心房颤动复发风险增加 2.5 倍,灵敏度和特异度分别为 84% 和 75%,而 $NLR \geq 5.6$ 时可强烈预测射频消融术后心房颤动的复发^[7]。本研究结果显示,表观健康人群 NLR 平均值为 1.77,明显低于美国成年人群的 2.30^[8],而与我国另一项类似研究结果基本一致,又有所不同^[9]。导致这种差异可能与不同地区的经济、文化、种族、饮食和医疗条件有关。

男性 NLR、MLR 随着年龄的增长而逐渐升高,而 PLR 在 50 岁前随着年龄的增长而升高达到顶点,50 岁后逐渐降低。而女性 NLR、MLR 和 PLR 在 50 岁前均随着年龄的增长而升高,50 岁以后又均逐渐降低。这不仅仅与淋巴细胞绝对值下降有关,还与生殖期以雌激素和孕激素为代表的性激素旺盛和更年期性腺激素水平降低有关^[9]。这些性腺激素可以增加中性粒细胞和单核细胞的聚集,促进巨核细胞多倍体的形成,以及 PLT 前体的形成和释放^[10-11]。

本研究中,男性与女性的血液细胞比值的年龄截点均为 50 岁。这一结果表明血液细胞比值存在一定的年龄和性别差异。从婴儿(1~7 个月)到老年人(70~90 岁)的血液白细胞水平研究显示,随着年龄的增长淋巴细胞百分比下降,中性粒细胞百分比升高,而下降的淋巴细胞以 B 淋巴细胞为主^[12]。然而,通常可以确定,随着年龄的增长,适应性免疫减弱,炎症或免疫老化增加^[13]。这会影晌促炎细胞因子的水平,这些细胞因子可能会改变白细胞特征,并可能随着年龄的增长影响其他疾病的发病率^[14]。随着年龄的增长,炎症状态可能会致使免疫细胞衰老,并增加感染和癌症的发生率^[15]。

随着人们对全身炎症理解的不断增加和加深,许多研究人员已经将 MLR 整合到各种临床环境中,包括恶性肿瘤、心血管疾病、重症监护室和抑郁症等。单核细胞被视为炎症过程中的主要效应细胞,在清除微生物、炎症和退行性疾病的发病机制中发挥着至关重要的作用^[16]。单核细胞在不同环境中的多能性可以通过吞噬作用、细胞因子和趋化因子的释放、抗原呈递和淋巴细胞活化来连接先天免疫和获得性免疫,

从而决定全身炎症的进展^[17]。还有报道显示,单核细胞能够抑制淋巴细胞活化并促进肿瘤进展^[18],已成为实体肿瘤的预后标志物^[19-20]。MLR 是单核细胞和淋巴细胞计数的炎症标志物,反映了身体中非特异性炎症过程和适应性免疫反应之间相反但互补的平衡^[21],同时 MLR 已被证实在揭示颈动脉斑块的发病率、数量和回声特征方面可能具有重要价值,并且女性 MLR 与颈动脉斑块之间的关系强于男性^[22]。特别是,当 $MLR \geq 0.35$ 时,冠心病患者更有可能出现颈动脉斑块^[23]。本研究中男性与女性 MLR 的总参考区间为 0.09~0.33,与本研究数据基本一致。这两项研究也从侧面互相印证了参考区间的一致性。

PLR 是一种基于血小板聚集和全身炎症的标志物,可用于评估炎症性凝血反应、严重凝血障碍和全身炎症反应诱导的血小板活化^[24]。据报道,循环中血小板和淋巴细胞水平异常与心血管疾病预后不良有关^[25-26]。血小板还在动脉粥样硬化斑块的形成、不稳定和破裂及循环动脉血小板纤维蛋白血栓的形成中发挥着重要作用^[27-28]。此外,淋巴细胞也已被证明在动脉粥样硬化的所有阶段都能调节免疫反应^[29]。血小板增加会促进炎症,进而引发一系列事件,导致淋巴细胞释放到血管壁^[30]。作为血小板和淋巴细胞的比值 PLR 也被认为是一种易于获得的系统炎症和血栓形成的生物标志物,有报道称其与 ST 段抬高型心肌梗死和肺栓塞的死亡率和并发症增加有关^[31-33]。还有多项研究表明 PLR 作为炎症指标,发挥着一系列疾病的预后预测因子的效用,包括恶性肿瘤和肾脏疾病^[34-35]。这些临床研究均需要建立在合适的参考区间范围内,才能更好地适应健康和疾病人群,并满足临床需求。

建立合适的参考区间需要大量数据和排除某些干扰因素。本研究是基于 30 232 例(模型集 22 700 例和验证集 7 532 例)我国北方成年人群的大数据,建立的 NLR、MLR 和 PLR 在不同性别和年龄段的参考区间,并且进行了参考区间的验证。验证结果显示,超出参考区间范围的百分比均低于 10%。说明本研究所建立的 NLR、MLR 和 PLR 参考区间具有一定的临床价值。本研究也存在一些局限性。首先,我国地域辽阔,建立的参考区间不完全具有代表性,可能无法适用于其他地区或临床实验室。其次,本研究目前只纳入 18 岁以上成年人群为目标建立了参考区间,缺乏青少年和学龄前儿童等特殊人群的数据研究。因此,笔者将收集代表更多地区和实验室的数据,并且增加特殊人群的数据来做进一步研究。

综上所述,本研究通过对大数据的分析,建立了中国北方地区健康成年人群不同性别和年龄段的 NLR、MLR 和 PLR 的参考区间,并进行了验证。合适的参考区间有助于临床对疾病的诊断和判断治疗效果,有助于增加实验室研究设计的合理性和可靠性,更有助于规范 NLR、MLR 和 PLR 在临床实践中

的应用。

参考文献

[1] ANDERSON J L, RONNOW B S, HORNE B D, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(2): 169-174.

[2] 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*, 2019, 78(5): 339-348.

[3] HOWARD R, KANETSKY P A, EGAN K M. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19673.

[4] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488.

[5] GIBSON P H, CROAL B L, CUTHBERTSON B H, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(5): 995-1002.

[6] SHAO Q, CHEN K, RHA S W, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(3): 199-206.

[7] IM S I, SHIN S Y, NA J O, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting early recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4398-4400.

[8] SONG M, GRAUBARD B I, RABKIN C S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 464.

[9] WANG J, ZHANG F, JIANG F, et al. Distribution and reference interval establishment of neutral-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9): e23935.

[10] CHEN Y, ZHANG Y, ZHAO G, et al. Difference in leukocyte composition between women before and after menopausal age, and distinct sexual dimorphism[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162953.

[11] DAR H Y, SINGH A, SHUKLA P, et al. High dietary salt intake correlates with modulated Th17-Treg cell balance resulting in enhanced bone loss and impaired bone-microarchitecture in male mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2503.

[12] VALIATHAN R, ASHMAN M, ASTHANA D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly[J]. *Scand J Immunol*, 2016, 83(4): 255-266.

[13] PINTI M, APPAY V, CAMPISI J, et al. Aging of the immune system; focus on inflammation and vaccination[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(10): 2286-2301.

[14] KASTEN-JOLLY J, LAWRENCE D A. Differential blood le-uocyte populations based on individual variances and age[J]. *Immunol Res*, 2022, 70(1): 114-128.

[15] REA I M, GIBSON D S, MCGILLIGAN V, et al. Age and age-related diseases; role of inflammation triggers and cytokines[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 586.

[16] SHI C, PAMER E G. Monocyte recruitment during infection and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 762-774.

[17] AUFFRAY C, SIEWEKE M H, GEISSMANN F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 669-692.

[18] AUGIER S, CIUCCI T, LUCI C, et al. Inflammatory blood monocytes contribute to tumor development and represent a privileged target to improve host immunosurveillance[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7165-7173.

[19] GOTO W, KASHIWAGI S, ASANO Y, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1137.

[20] CHAN J C, CHAN D L, DIAKOS C I, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 539-546.

[21] From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(6): 612-632.

[22] MA M, LIU Y, WANG L, et al. Relationship between mo-nocyte-to-lymphocyte ratio as well as other leukocyte-derived ratios and carotid plaques in patients with coronary heart disease; a RCSCD-TCM study[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5141-5156.

[23] LI X, LI J, WU G. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with carotid plaque vulnerability and occurrence of vulnerable carotid plaque in patients with acute ischemic stroke[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6894623.

[24] LUO S, YANG W S, SHEN Y Q, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer-to-fibrinogen ratio for predicting pneumonia and poor outcomes in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1037255.

[25] KURTUL A, YARLIOGLUES M, MURAT S N, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(3): 342-347.

[26] AZAB B, SHAH N, AKERMAN M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(3): 326-334.

[27] TEMIZ A, GAZI E, GUNGOR O, et al. (下转第 2407 页)