

· 论 著 ·

NLR、PLR 联合检测在桥本甲状腺炎诊断中的临床价值分析*

王晓娟,袁 宁,孙 娜,涂 静,曹乐薇
南充市中心医院内分泌科,四川南充 637000

摘要:目的 分析中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)联合检测对桥本甲状腺炎(HT)的诊断价值。**方法** 选取2019年6月至2020年6月该院门诊及住院部收治的HT患者116例为病例组,另选同期在该院就诊的甲状腺功能正常的其他患者和体检中心的健康者共50例作为对照组,检测两组研究对象甲状腺相关指标、血生化指标和血常规,分析两组患者NLR和PLR的差异及与其他指标间的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)对NLR和PLR的诊断价值进行分析。**结果** 病例组患者NLR、PLR、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平升高,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NLR、PLR与TPOAb和TGAb均呈正相关,NLR、PLR联合检测诊断HT的曲线下面积为0.830,显著优于单独使用任一指标的诊断价值,灵敏度为75.86%,特异度为80.00%。**结论** 该研究发现NLR和PLR与HT的病程变化密切相关,能反映HT患者自身免疫性抗体水平,NLR、PLR联合检测用来进行HT的筛查具有一定的临床价值。

关键词:桥本甲状腺炎; 中性粒细胞-淋巴细胞比值; 血小板-淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.014

中图法分类号:R581.4

文章编号:1673-4130(2022)14-1729-04

文献标志码:A

Clinical value of NLR and PLR in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis*

WANG Xiaojuan, YUAN Ning, SUN Na, TU Jing, CAO Lewei

Department of Endocrinology, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of neutrophil lymphocyte ratio(NLR) and platelet lymphocyte ratio(PLR) in Hashimoto's thyroiditis(HT). **Methods** A total of 116 HT patients admitted to the outpatient and inpatient departments of a hospital from June 2019 to June 2020 were selected as the case group, 50 patients with normal thyroid gland function and healthy subjects in the physical examination center in a hospital were selected as the control group. Thyroid related indexes, blood biochemical indexes and blood routine were detected in the two groups. The differences of NLR and PLR between the two groups and the correlation with other indexes were analyzed. The diagnostic value of NLR and PLR was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** The levels of NLR, PLR, TSH, TPOAb and TGAb in case group were increased, while the levels of FT3 and FT4 were decreased, the differences were statistically significant($P<0.05$). NLR and PLR were positively correlated with TPOAb and TGAb. The area under the curve of NLR and PLR combined detection in diagnosing HT was 0.830, which was significantly better than the diagnostic value of either index alone, with sensitivity of 75.86% and specificity of 80.00%. **Conclusion** This study found that NLR and PLR are closely related to the changes in the course of HT, and could reflect the level of autoimmune antibodies in HT patients. Combined detection of NLR and PLR has certain clinical value for screening HT.

Key words: hashimoto thyroiditis; neutrophil lymphocyte ratio; platelet lymphocyte ratio

桥本甲状腺炎(HT)是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病,一般人群患病率为2%,在碘缺乏地区高达6%^[1],女性患病率显著高于男性^[2]。甲状腺T淋巴细胞浸润和高滴度的甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)是导致甲状腺组织结构损伤和功能异常的主要因素^[3-4],HT患者可表

现为甲状腺功能正常、减退,少数患者在疾病早期还可表现为甲状腺功能亢进,因此仅靠甲状腺常规检测指标难以准确诊断^[5],而甲状腺自身抗体的检测在许多基层单位无法开展,而全血细胞计数检查简便经济,其衍生指标中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)和血小板-淋巴细胞比值(PLR)是炎性反应的新型标志

* 基金项目:四川省医学科研青年创新课题(Q16022)。

作者简介:王晓娟,女,副主任医师,主要从事甲状腺内分泌性疾病研究。

物,研究证实在心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病中都观察到 NLR 和 PLR 的特征性改变^[6],对于基层开展 HT 的早期诊断可能具有重要意义,因此本研究以 HT 患者为研究对象,分析 NLR 和 PLR 的变化情况,探讨其在 HT 临床诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月本院门诊及住院部收治的 HT 患者 116 例为病例组,诊断标准参照文献^[5]:(1)甲状腺弥漫性肿大;(2)血清 TPOAb>34 IU/mL,伴或不伴有 TGAbs>115 IU/mL;(3)细胞学检查发现阳性指征可确诊,有亚临床或临床甲状腺功能减退表现可支持诊断。排除标准:(1)检查不完备,在外院确诊已接收治疗;(2)肝肾功能障碍、心血管疾病、恶性肿瘤、其他自身免疫性疾病、各种原因引起的急慢性炎症等;(3)近 3 个月服用过免疫抑制剂、糖皮质激素类药物、影响甲状腺功能的药物。另选同期在本院就诊的甲状腺功能正常的其他患者和体检中心的健康者共 50 例作为对照组,其性别组成参照病例组进行标准化,排除标准同病例组。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有研究对象均为自愿参加,并签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象抽取空腹静脉血,采用免疫荧光法检查血清 TPOAb(武汉明德生物科技股份有限公司,试剂盒批号:鄂械注准 20182402393)、TGAbs(武汉明德生物科技股份有限公司,试剂盒批号:鄂械注准 20182402394),同时检测甲状腺其他相关指标如促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4),上述几个指标的试剂盒均购自罗氏公司,操作方法严格按照说明书进行。采用贝克曼 AU5421 全自动血液生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿酸(UA)、肌酐(Crea),采用迈瑞 BC-6800Plus 血液细胞分析仪进行血常规检测,并根据结果计算 NLR 和 PLR,上述检测均由医院检验中心测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0、medcalc 进行统计分析,组间比较采用 *t* 检验和单因素方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,危险因素分析采用 Logistic 回归,相关性分析采用 Pearson 积矩相关,诊断价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床指标比较 与对照组比较,病例组患者 NLR、PLR、TSH、TPOAb、TGAbs 水平升高,FT3、FT4 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 影响 HT 发生的多因素分析 以是否患 HT 为因变量(患 HT=1,不患 HT=0),将上述单因素分析

中有统计学意义的 NLR、PLR、TSH、TPOAb、TGAbs、FT3、FT4 为自变量,纳入 Logistic 逐步回归分析,结果显示 NLR、PLR、TPOAb、TGAbs 是影响 HT 的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
指标	病例组 (<i>n</i> =116)	对照组 (<i>n</i> =50)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	33.84±9.15	33.47±7.42	0.252	0.801
男性	32(27.59)	16(32.00)	0.331	0.565
血红蛋白(g/L)	131.01±15.37	132.23±19.15	0.689	0.492
淋巴细胞($\times 10^9$ /L)	2.06±0.67	1.97±0.52	0.934	0.352
中性粒细胞($\times 10^9$ /L)	4.32±1.61	4.08±1.45	1.441	0.152
血小板($\times 10^9$ /L)	270.69±71.70	262.02±55.08	0.846	0.399
NLR	1.77±0.42	1.40±0.29	5.669	<0.001
PLR	183.67±53.76	138.93±40.27	5.277	<0.001
FPG(mmol/L)	5.79±0.64	5.58±0.71	1.886	0.062
TC(mmol/L)	10.45±2.13	10.09±2.20	10.992	0.324
TG(mmol/L)	5.13±1.89	5.22±1.76	0.295	0.778
ALT(U/L)	19.31±10.27	20.14±12.46	0.447	0.655
UA(μ mol/L)	238.83±57.32	226.51±62.77	1.239	0.219
Crea(μ mol/L)	76.33±10.16	73.58±11.79	1.526	0.129
FT3(pmol/L)	3.52±1.40	4.39±1.37	3.708	<0.001
FT4(pmol/L)	13.96±3.28	16.87±3.43	5.172	<0.001
TSH(mIU/L)	7.94±2.25	2.85±0.97	15.372	<0.001
TPOAb(IU/mL)	428.79±146.37	15.74±4.73	19.915	<0.001
TGAbs(IU/mL)	325.41±107.15	20.36±6.62	20.080	<0.001

表 2 影响 HT 发生的 Logistic 分析					
指标	β	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
NLR	0.387	7.964	<0.001	1.472	1.125~1.925
PLR	0.552	5.521	0.011	1.737	1.096~2.753
TSH	0.294	1.580	0.368	1.342	0.848~2.123
TPOAb	1.040	9.300	<0.001	2.829	1.450~5.519
TGAbs	0.928	8.520	<0.001	2.530	1.357~4.719
FT3	-0.282	2.664	0.217	0.754	0.537~1.058
FT4	-0.166	0.725	0.574	0.847	0.578~1.241

2.3 相关性分析 相关性分析显示 NLR、PLR 与 TPOAb 和 TGAbs 均呈正相关($P<0.05$),与 TSH、FT3、FT4 无相关性。见表 3。

表 3 NLR、PLR 与其它指标的相关性				
指标	NLR		PLR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FT3	-0.127	0.307	-0.145	0.236
FT4	-0.097	0.576	-0.114	0.283
TSH	0.174	0.152	0.154	0.204
TPOAb	0.485	<0.001	0.498	<0.001
TGAbs	0.306	0.001	0.245	0.008

2.4 NLR、PLR 对 HT 的诊断价值 使用 ROC 曲

线评估 NLR 和 PLR 对 HT 的诊断价值(患 HT=1, 健康人=0),结果显示,NLR、PLR 对 HT 均有一定诊断价值,但诊断价值一般,两者联合检测诊断价值较高,曲线下面积(AUC)可达 0.830,显著优于单独使用任一指标的诊断价值($P<0.05$),结果见表 4 和图 1。

表 4 NLR、PLR 对 HT 的诊断价值

项目	AUC	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值	P
NLR	0.762	0.408	82.76	58.00	1.63	<0.001
PLR	0.737	0.400	56.03	84.00	159.80	<0.001
NLR-PLR	0.830	0.559	75.86	80.00	—	<0.001

注:—表示无数据。

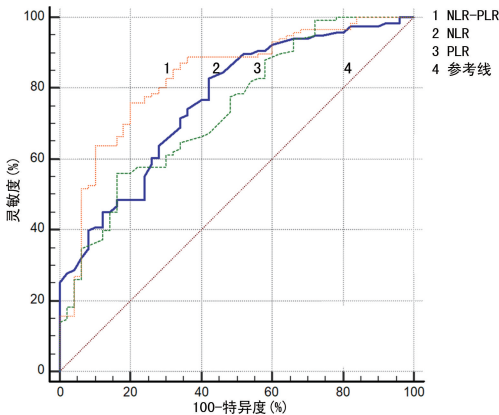


图 1 联合 NLR、PLR 诊断 HT 的 ROC 曲线

3 讨 论

HT 是除碘缺乏因素外导致甲状腺功能减退和甲状腺肿大最常见的疾病^[7],其病理基础与 T 淋巴细胞活化和自身免疫密切相关^[8],在此过程中各种炎症因子大量产生和释放,进一步激活中性粒细胞和血小板增殖^[9],血小板进而激活获得性免疫细胞促进抗体合成并调整淋巴细胞的活性^[10],因此检测淋巴细胞、血小板等细胞计数的改变具有一定临床价值,然而实际应用中单一的血细胞计数指标受到很多的因素影响,难以准确反映炎症状态,NLR 和 PLR 等利用细胞计数的比值反映炎症状态的指标在最近的研究中被视为新型的生物标志物^[11],并且大量研究已经证实了其在不同疾病中评估炎症程度的临床意义^[12-13],并且已有研究者观察到其在自身免疫性疾病中的改变,USLU 等^[14]在类风湿性关节炎患者中发现 NLR 和 PLR 显著增加,KESKIN 等^[15]在甲状腺功能正常的慢性自身免疫性甲状腺炎患者中也观察到 NLR 和 PLR 增加。

本研究结果显示 HT 患者 NLR、PLR 水平均升高,与陈玲敏等^[16]的研究结果一致,相关性分析显示 NLR、PLR 与 TPOAb 和 TGAb 均呈正相关,表明 NLR 和 PLR 与 HT 患者体内的免疫功能相关,且不受激素水平影响。研究显示 TPOAb 通过抗体依赖

细胞介导的细胞毒作用损伤甲状腺滤泡细胞,也可通过抑制 TPO 影响甲状腺功能,是导致 HT 患者甲状腺功能障碍的主要影响因素^[17];而 TGAb 具有催化 TG 水解的作用,影响 T₃、T₄ 合成,有研究显示 TGAb 早于 TPOAb 在 HT 患者体内出现,是反映早期病变的指标^[18]。在本研究中 NLR 和 PLR 与 TSH、FT₃、FT₄ 水平无关,提示 NLR 和 PLR 可能与机体早期病变有关,即自身抗体尚未明显导致甲状腺功能异常时即能反映出体内病变程度,这对诊断具有很重要的意义。对 HT 的 Logistic 分析显示,NLR、PLR、TPOAb、TGAb 是影响 HT 的危险因素,直接反映甲状腺的损伤程度,因此作为 HT 发生的危险因素是非常肯定的,NLR 和 PLR 作为危险因素则主要与炎症水平相关,HT 的进展是一个缓慢的过程,体内的免疫状态是趋于稳定的^[19],当疾病进展时,血小板、淋巴细胞和中性粒细胞之间的平衡被打破,若不加以干预,中性粒细胞、血小板、淋巴细胞又会迅速达到一个新的平衡,因此在一个阶段内,NLR 和 PLR 具有反映 HT 发生发展情况的意义,顾雪疆等^[20]对甲状腺毒症患者 NLR 和 PLR 变化的研究结果同样发现类似的结论,并且 NLR 和 PLR 具有成本低、容易获得的优势。

基于上述研究结论,本研究考虑 NLR 和 PLR 对于诊断 HT 具有一定临床意义,采用 ROC 曲线进行分析,结果显示 NLR 诊断 HT 的 AUC 为 0.762,PLR 诊断 HT 的 AUC 为 0.737,两项指标的诊断价值均一般,但高于吕珏等^[21]的报道结果。进一步联合 NLR 和 PLR 进行诊断时 AUC 为 0.830,显著优于单独使用任一指标,此时诊断灵敏度为 75.86%,特异度为 80.00%,也高于陈玲敏等^[16]的报道结果,具有较好的诊断价值。特别是对于医疗条件落后的地区和医疗机构,没有能力开展甲状腺自身抗体检测时,采用 NLR 和 PLR 联合检测对疑似患者进行 HT 初筛具有十分重要的临床意义。

综上所述,本研究证实 NLR 和 PLR 与 TPOAb、TGAb 变化密切相关,能反映患者早期病变程度,联合检测用来进行 HT 的筛查具有一定的临床价值,但其作用机制及准确的诊断界值需要多中心、大样本的实验来进一步确认。

参考文献

[1] AHMED R, AL-SHAikh S, AKHTAR M. Hashimoto thyroiditis: a century later [J]. Advances Anatomic Pathol, 2012, 19(3): 181-186.

[2] BJORO T, HOLMEN J, KRUGER O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population[J] Eur J Endocrinol, 2000, 143(5): 639-647.

[3] 王平, 王建凤, 刘善新, 等. 桥本氏甲状腺炎发病机制及治疗方法研究进展[J]. 药学研究, 2015, 33(10): 599-603.

- [4] MOGHIMI M, KORDAFSHARI G, KENARI H M. Hashimoto's thyroiditis[J]. J Infect Dis, 2019, 23(6): 435-440.
- [5] 詹玲, 陈创, 孙圣荣. 免疫微环境在桥本甲状腺炎与甲状腺癌中作用研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 640-642.
- [6] BHAT T, TELI S, RIJAL J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(1): 55-59.
- [7] 王迪, 梁伟娟, 许雷鸣, 等. 桥本甲状腺炎西药治疗进展[J]. 医学综述, 2021, 27(22): 4501-4505.
- [8] DUNTAS L H. Environmental factors and autoimmune thyroiditis[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(8): 454-460.
- [9] JAILLON S, GALDIERO M R, DEL PRETE D, et al. Neutrophils in innate and adaptive immunity[J]. Semin Immunopathol, 2013, 35(4): 377-394.
- [10] ITALIANO J E, MAIRUHU A T, FLAUMENHAFT R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes[J]. Current Opinion Hematol, 2010, 17(6): 578-584.
- [11] BAYIR O, KARAGOZ T, OCAL B, et al. Predictive role of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in thyroid nodules with cytological diagnosis of "undetermined significance" and "suspicious for malignancy"[J]. ENT Updates, 2017, 7(1): 28-32.
- [12] KIM S M, KIM E H, KIM B H, et al. Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte count ratio and platelet-to-lymphocyte count ratio with clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab, 2015, 30(4): 494-501.
- [13] HAN S W, KANG S Y, KIM S K, et al. Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr Surg, 2014, 14(1): 184-189.
- [14] USLU A U, KUCUK A, SAHIN A, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(1): 731-735.
- [15] KESKIN H, KAYA Y, CADIRCI K, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreoiditis[J]. Endocr Regul, 2016, 50(3): 148-153.
- [16] 陈玲敏, 蔡林辉, 郑雨薇, 等. NLR 与 PLR 对鉴别诊断自身免疫性甲状腺炎的临床意义[J]. 健康研究, 2019, 39(5): 566-569.
- [17] AJJAN R A, WEETMAN A P. The pathogenesis of hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 702-710.
- [18] CHEN C R, HAMIDI S, BRALEY-MULLEN H, et al. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with Age in NOD. H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies[J]. Endocrinology, 2010, 151(9): 4583-4593.
- [19] 黄园园, 刘亚楠, 于世鹏. CD4⁺T 淋巴细胞相关细胞因子与桥本氏甲状腺炎发病机制的研究进展[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(3): 214-216.
- [20] 顾雪疆, 吴森敏, 徐静, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值在甲状腺毒症患者鉴别诊断中的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(6): 491-496.
- [21] 吕珏, 陈瑶, 曹茜茜, 等. 联合应用 NLR, PLR 及 RDW 对桥本甲状腺炎的诊断价值[J]. 慢性病杂志, 2020, 21(12): 61-63.

(收稿日期: 2021-06-20 修回日期: 2022-07-02)

(上接第 1728 页)

- [11] 路倩. 心肌细胞核内的肌钙蛋白 I 作为非经典转录因子调 ATP2a2/SERCA2a 表达的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [12] MANAS-GARCÍA L, BARGALLÓ N, GEA J, et al. Muscle phenotype, proteolysis, and atrophy signaling during reloading in mice: effects of curcumin on the gastrocnemius[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 388.
- [13] 李景龙. 去负荷肌肉萎缩小鼠运动耐力的变化及机制研究[D]. 北京: 北京体育大学, 2012.
- [14] 孟繁博. 运动联合枸杞多糖延缓衰老小鼠骨骼肌肉萎缩的机制研究[D]. 武汉: 武汉体育学院, 2020.
- [15] CHIARA N, LAURA S, DARLING D S, et al. Regulation of muscle atrophy-related genes by the opposing transcriptional activities of ZEB1/CtBP and FOXO3[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(20): 10697-10708.
- [16] MAMMUCARI C, MILAN G, ROMANELLO V, et al. FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo[J]. Cell Metab, 2007, 6(6): 458-471.
- [17] 钟卫权. 不同负荷游泳训练对去卵巢大鼠骨骼肌氧化应激和自噬的影响研究[D]. 上海: 上海体育学院, 2020.
- [18] LIU J, PENG Y, WANG X, et al. Mitochondrial dysfunction launches dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy via AMPK/FOXO3 Signaling[J]. Mol Pharm, 2016, 13(1): 73-84.
- [19] 罗琳, 杨金鹏, 王松涛, 等. 肥胖性肌肉萎缩的分子机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(5): 553-557.
- [20] 马淑梅, 陈瑶, 刘莉. 肌肉萎缩症治疗的研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(11): 790-792.
- [21] 伏智亮, 沈如玉, 王绮绮, 等. 肌肉生长抑制素调控肌肉和脂肪组织代谢的研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(7): 121-126.
- [22] 范蕊, 吴宗辉, 陈晓琳, 等. 电针对创伤性脊髓损伤大鼠下肢骨骼肌肉萎缩相关蛋白表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(10): 1133-1139.
- [23] 黄榆杰. 白藜芦醇对肥胖性肌肉衰减症的作用及机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.

(收稿日期: 2021-06-08 修回日期: 2022-07-02)