

• 论 著 •

中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究

陈 实,李承红[△]

(江汉大学附属医院/武汉市第六医院呼吸内科 430015)

摘要:目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)的相关性,了解其变化趋势和预后的关系。方法 随机选取 2014 年 10 月至 2015 年 10 月江汉大学附属医院呼吸内科就诊的 COPD 稳定期和因感染诱发的急性加重期患者,其中急性加重期患者按肺功能分为轻度组和重度组。对照组为随机选择同期在该院体检的健康体检者 200 例。所有研究对象均测定血常规(计算 NLR、PLR);另 COPD 患者均测定感染相关指标,包括 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT);炎症因子包括白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6);临床症状评分(CAT 评分、mMRC 评分、6 min 步行距离)。结果 COPD 稳定期组、轻度组、重度组的 NLR、PLR、IL-8、IL-6 均高于健康对照组($P < 0.0125$),并且随着病情加重,NLR、PLR、IL-8、IL-6 均升高($P < 0.05$)。COPD 患者 CRP、降钙素原、IL-8、IL-6 与 NLR 及 PLR 均呈正相关($P < 0.05$)。COPD 患者 CAT 评分、mMRC 评分、6 min 步行距离、急性发作次数与 NLR 及 PLR 之间均呈正相关($P < 0.05$)。结论 NLR 及 PLR 和 COPD 患者的严重程度具有相关性,可反映患者的机体的炎症反应程度及临床症状,可用于临床对 COPD 患者病情的评估。

关键词:中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 慢性阻塞性肺疾病; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)15-2239-03

Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Shi, LI Chenghong[△]

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Jianghan University/Sixth Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio(NLR) and platelet/lymphocyte ratio(PLR) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD), to understand the change trend and its relationship with the prognosis of patients with COPD. **Methods** A total of 200 patients were randomly selected in October 2014 from October 2015 in the affiliated hospital of Jianghan University. All the patients were diagnosed with COPD and were divided according to patients' condition into the stable group and acute exacerbation group. And according to pulmonary function in acute exacerbation stage, patients were divided into mild group and severe group. In addition, 200 health people were randomly selected in the same period as control group in our hospital. All the subjects were detected with blood [calculation of neutrophil/lymphocyte ratio(NLR) and platelet/lymphocyte ratio(PLR)], and patients with COPD were measured with infection related indicators(C-reactive protein and calcitonin prime original), inflammatory mediators(IL-8 and IL-6) and clinical symptom scores(CAT score, mMRC scores, six minutes walking distances). **Results** NLR, PLR, IL-8 and IL-6 in COPD stable group, mild group and severe group were significantly higher than that of the healthy control group($P < 0.05$). And with the severity of the disease, NLR, PLR, IL-6 and IL-8 were increased ($P < 0.05$). CRP, IL-8 and IL-6 of COPD patients were positively correlated with NLR and PLR($P < 0.05$). Meanwhile, CAT score, mMRC score, six minutes walk distances of COPD patients were also positively correlated with NLR and PLR($P < 0.05$). **Conclusion** NLR and PLR are correlated with the severity of patients with COPD, which could inflect the the extent of inflammation reaction and clinical symptoms. And it could be used for the diagnosis and the state of COPD.

Key words: neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio; chronic obstructive pulmonary disease; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,多种炎症反应参与了 COPD 的发病过程^[1]。因此,寻找能够反映 COPD 炎症反应的标志物来辅助判断其病情变化及预后评估已成为关注的热点。近年来研究表明,在慢性疾病的炎症过程中,白细胞亚型的比值对其有一定的影响,比如中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)^[2-4]。本研究通过对比不同严重程度的 COPD 患者 NLR 及 PLR,了解其变化趋势,以此判断预

后,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 10 月至 2015 年 10 月本院呼吸内科就诊的 COPD 稳定期患者(稳定期组)68 例,其中男 40 例、女 28 例,平均年龄(62.9 ± 13.4)岁。同时随机选择因感染诱发的 COPD 急性加重期患者 138 例,其中男 77 例、女 61 例,平均年龄(67.2 ± 14.1)岁。根据患者肺功能,将轻度及中度 COPD 患者作为轻度组 70 例,其中男 37 例,女 33 例;重度、极

重度组患者作为重度组 68 例,其中男 40 例,女 28 例。稳定期和急性加重期患者的诊断均符合中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊断标准^[5]。纳入标准:1 周内未静脉及口服使用过糖皮质激素,不伴各种肿瘤、非呼吸道感染性疾病、冠心病、高血压、支气管哮喘、肺结核等其他肺部疾病。另随机选择同期在本院体检的健康体检者 200 例(健康对照组),其中男 104 例、女 96 例,平均年龄(60.8±16.4)岁。COPD 稳定期组、轻度组、重度组、健康对照组 4 组比较,性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 迈瑞 BC-6900 及配套试剂;西门子全自动生化分析仪及其配套试剂;REF410416 全自动荧光免疫分析仪及其配套试剂;全自动酶标仪(型号:Multiskan-MK3, Thermo scientific)及酶联免疫吸附测定试剂盒(伊莱瑞特生物科技有限公司)。

1.3 方法 采集所有研究对象空腹静脉血 6~8 mL,放入抗凝管并摇匀备用。采集的血液标本立即送至检验科,所有检测指标均由专业的人员完成。所有研究对象均测定血常规,并计算 NLR 及 PLR,COPD 患者除检测血常规外,检测感染相关指标,如 C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT);炎症因子,如白细胞介素-8(IL-8)及白细胞介素-6(IL-6);临床症状指标[COPD 评估测试(CAT 评分)、COPD 患者生活质量评估问卷(mMRC 评分)、6 min 步行距离试验]。全血细胞计数及白细

胞分类自动分析严格按照 BC-6900 仪器操作说明进行,并每日做迈瑞厂家提供的全血质控物。所有试验均在取血后 4 h 内完成。手工分类使用 Olympus 显微镜,由 2 位有经验的工作人员采用双盲法对同一标本分类 200 个白细胞,结果取平均值;血清 CRP 水平采用全自动生化分析仪检测;PCT 采用化学发光法测定;IL-6、IL-8 采用 ELISA 方法检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用两独立样本的 t 检验;多组间比较先用方差分析,组间两两比较再用 SNK- q 检验或 LSD- t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为有差异统计学意义。

2 结果

2.1 各组 NLR、PLR 及炎症相关指标比较 COPD 稳定期组、轻度组、重度组、健康对照组 4 组比较,稳定期组、轻度组、重度组的 NLR、PLR 均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.0125$)(4 组研究对象两两比较,检验水准 $\alpha=0.05/4=0.0125$);COPD 患者随着病情加重,NLR、PLR、CRP、IL-8、IL-6 均有增高($P<0.05$);重度组的 PCT 水平高于稳定期组和轻度组($P<0.017$)(3 组研究对象两两比较,检验水准 $\alpha=0.05/3=0.017$),稳定期组和轻度组 PCT 相比差异无统计学意义($P>0.017$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象 NLR、PLR 及炎症相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	PLR	CRP(mg/L)	PCT(g/L)	IL-8(ng/L)	IL-6(ng/L)
稳定期组	68	3.20±0.99*#▲	112.7±12.9*#▲	5.22±1.60#▲	0.11±0.87#	27.72±13.00#▲	33.2±22.6#▲
轻度组	70	5.50±1.12*#	127.5±14.1*#	28.67±7.83#	0.19±0.45#	32.27±10.78#	35.8±18.9#
重度组	68	6.20±1.09*	213.8±72.3*	48.76±10.01	2.18±0.87	48.33±9.26	52.1±21.5
健康对照组	200	2.90±1.85	84.1±16.2	—	—	—	—

注:与健康对照组比较,* $P<0.0125$;与重度组比较,# $P<0.017$;与轻度组比较,▲ $P<0.017$;—表示该项无数据

2.2 COPD 患者炎症相关指标与 NLR、PLR 的相关性 相关分析结果显示,NLR 与 CRP、PCT、IL-8、IL-6 成正相关(r 分别为 0.202、0.258、0.450、0.322, $P<0.05$);PLR 与 CRP、PCT、IL-8、IL-6 成正相关(r 分别为 0.278、0.243、0.390、0.259, $P<0.05$)。

2.3 COPD 患者临床症状指标与 NLR、PLR 的相关性 相关分析结果显示,NLR 与 CAT 评分、mMRC 评分、6 min 步行距离、急性发作次数成正相关(r 分别为 0.42、0.39、0.21、0.28, $P<0.05$),PLR 与 CAT 评分、mMRC 评分、6 min 步行距离、急性发作次数成正相关(r 分别为 0.39、0.35、0.22、0.26, $P<0.05$)。

3 讨论

COPD 是一种危害人类健康的多发病,严重影响患者的生活质量,病死率较高,我国 40 岁以上人群患病率高达 8.2%^[1]。由于炎症反应参与了 COPD 的发病过程,在 COPD 发病中具有重要作用,因此采用炎症反应的标志物来辅助判断 COPD 的病情变化及预后评估已成为关注的热点。

近年来研究表明,白细胞亚型的比值在慢性疾病的炎症形成过程中具有一定的影响作用^[2-4]。早在 1990 年,Ietomi^[6]就观察到 NLR 在恶性肿瘤患者中比例明显增高。研究显示,在肝癌、胃癌、卵巢上皮癌、结肠癌等众多恶性肿瘤 NLR 增高,且

与预后相关^[7]。国外有学者在研究中发现 NLR 可以作为一种炎症反应评价指标^[8],且淋巴细胞逐渐上升和中性粒细胞的逐渐下降与一些较大应激和全身炎症反应临床状态的改善是同时发生的。相反若中性粒细胞持续增多和淋巴细胞持续减少超过 1 周左右时可能产生如多器官功能衰竭等更严重的并发症。PLR 是反映机体系统性炎症反应的重要指标之一,它反映了凝血功能亢进和炎症通路的传导。较高的血小板计数可能反映潜在的炎症,如一些炎症介质刺激巨核细胞增生并导致血小板增多。同时这些巨核细胞与血小板和白细胞相互作用,释放炎症介质^[9]。本研究中也发现随着 COPD 病情的加重,NLR 与 PLR 的比值均有升高,说明 NLR 与机体免疫机制密切相关。国外学者将 NLR 用于社区获得性肺炎(CAP)的病情评估,研究显示,大于 18 岁的 CAP 患者 NLR 随 CURB-65 评分分值越高,NLR 比值越大,说明 NLR 与 CAP 病情严重程度成正相关^[10]。本研究中也发现 NLR 及 PLR 与 COPD 的临床症状的相关指标呈正相关。

目前有多种与 COPD 相关的生物学标志物,如反映患者感染严重程度的 CRP、PCT,反映机体炎症反应的炎症因子,如 IL-6、IL-8 等。这些指标均存在一定的优缺点,如 CRP 受较多其他因素影响,PCT 灵敏度较高但不能预测预后,炎症介质的监测较复杂费用高等,如何寻找客观、简便(下转第 2244 页)

598.

[6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.

[7] Borena W, Strohmaier S, Lukanova AA, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578, 700 adults[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1):193-200.

[8] Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(1):13-21.

[9] Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3): 271-285.

[10] Norton PA, Comunale MA, Krakover JA, et al. N-Linked glycosylation of the liver cancer biomarker GP73 [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1): 136-149.

[11] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2005, 43 (6): 1007-1012.

[12] Ifitikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease-and cell-specific expression of GP73 in human liver disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(6): 1087-1095.

[13] Zhang XM, Meng SL, Zhang R, et al. GP73-regulated oncolytic adenoviruses possess potent killing effect on human liver cancer stem-like cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (20): 29346-29358.

[14] Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(1): 91-99.

[15] Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26 (4): 385-390.

[16] Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19, 9 in pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1713-1722.

[17] Emoto S, Ishigami H, Yamashita HA, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2): 154-161.

[18] Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2): 138-143.

[19] Kaplan I, Bulut M, Atli A, et al. Serum levels of carcinoembryonic antigen(CEA) in patients with bipolar disorder [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2015, 27(3): 177-181.

[20] Stemp M, Roberts P, McClements A, et al. Serum concentrations of the biomarkers CA125, CA15-3, CA72-4, tPSA and PAPP-A in natural and stimulated ovarian cycles [J]. *Asian Pacific J Reproduc*, 2014, 3(2): 90-96.

[21] 梁洁红. 血清 AFP、CEA、CA199 联合检测对诊断原发性肝癌的临床意义探讨 [J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16 (3): 71-72.

[22] 许可银, 张弘, 朱郁飞. AFP 与 AFU 和 CA19-9 联合检测对原发性肝癌的诊断意义 [J]. *现代医药卫生*, 2011, 27 (24): 3686-3688.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-05-20)

(上接第 2240 页)

的方法早期诊断、及时评估 COPD 病情严重程度及预后成为医学工作者面临的严峻的课题。本研究发现检测简单便捷的 NLR 与 PLR 与炎症相关指标成正相关,说明 NLR 和 PLR 可以反映机体的炎性反应程度,可广泛应用于临床。

参考文献

[1] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (8): 753-760.

[2] 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.

[3] Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 10(6): 747-752.

[4] Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients [J]. *Hemodial Int*, 2013, 17(3): 391-396.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年)修订版 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 1-10.

[6] Ietomi K. A study on the role of granulocytes in carcinoma-bearing hosts-G/L as a new indicator [J]. *Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi*, 1990, 25(3): 662-671.

[7] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.

[8] De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (5): R192.

[9] Fenyó IM, Gafencu AV. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(11): 1376-1384.

[10] De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in Patients with community-acquired Pneumonia [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46561.

(收稿日期:2017-03-08 修回日期:2017-05-16)