

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.015

雅安地区 SII、PLR、NLR 和 LMR 参考区间的建立^{*}

刘雨欣¹, 陈 涛², 何 霞², 郑 悦², 黄 滔^{2△}

1. 雅安职业技术学院药学与检验学院, 四川雅安 625000; 2. 四川省雅安市
人民医院检验科, 四川雅安 625000

摘 要:目的 建立和验证雅安地区系统性全身免疫炎症指数(SII)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)的参考区间。方法 回顾性分析 2018 年 1—9 月在雅安市人民医院体检的人群, 严格按照纳入和排除标准选取 8 186 例体检健康者。根据血细胞分析的参数计算得到 SII、PLR、NLR 和 LMR, 采用非参数方法建立 95% 参考区间及其 95% 置信区间。结果 SII、PLR 和 LMR 呈现女性高于男性、18~65 岁高于 >65~79 岁的规律, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); NLR 在性别组和年龄组间的差异均无统计学意义 ($P = 0.727, 0.024$)。SII、PLR、NLR 和 LMR 的性别组(男与女)和年龄组(18~65 岁与 >65~79 岁)被合并参考区间截断产生的 4 个子群分布比例均大于 0.9% 且小于 4.1%, 因此不单独立性性别和年龄的参考区间。SII、PLR、NLR 和 LMR 的参考区间分别为 $145.03 \times 10^9/L \sim 724.70 \times 10^9/L$ 、47.82~165.47、0.92~3.47 和 3.30~9.89。结论 建立和验证了雅安地区 SII、PLR、NLR 和 LMR 参考区间, 对多种临床疾病的诊断和预后评估有重要意义。

关键词: 系统性全身免疫炎症指数; 血小板/淋巴细胞比值; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 淋巴细胞/单核细胞比值; 参考区间

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)04-0493-04

Establishment of SII, PLR, NLR and LMR reference intervals in Ya'an area^{*}

LIU Yuxin¹, CHEN Tao², HE Xia², ZHENG Yue², HUANG Tao^{2△}

1. Department of Pharmacy and Laboratory Medicine, Ya'an Vocational and Technical College, Ya'an, Sichuan 625000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Ya'an Municipal People's Hospital, Ya'an, Sichuan 625000, China

Abstract: **Objective** To establish and verify the reference intervals of systemic immuneinflammation index(SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in Ya'an area. **Methods** The physical examination population of Ya'an Municipal People's Hospital from January to September 2018 was retrospectively analyzed and 8 186 healthy subjects were selected strictly according to the inclusion and exclusion criteria. SII, PLR, NLR and LMR were calculated based on the parameters of the blood cell analysis. The non-parametric method was used to establish the 95% reference interval and 95% confidence interval. **Results** SII, PLR and LMR showed the rule of female higher than male, and 18—65 years old higher than >65—79 years old, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference in NLR between the gender groups and among the age groups ($P = 0.727, 0.024$). The distribution ratios of the four subgroups generated by the truncation of the combined reference intervals in the gender groups (male and female) and age groups (18—65 years old and >65—79 years old) of SII, PLR, NLR and LMR were all greater than 0.9% and less than 4.1%, therefore the gender and age reference intervals are not established separately. The reference intervals of SII, PLR, NLR and LMR were $145.03 \times 10^9/L \sim 724.70 \times 10^9/L$, 47.82—165.47, 0.92—3.47 and 3.30—9.89. **Conclusion** The SII, PLR, NLR and LMR reference intervals in Ya'an area are established and verified, which is of great significance for the diagnosis and prognostic evaluation of multiple clinical diseases.

Key words: systemic immuneinflammation index; platelet-to-lymphocyte ratio; neutrophil-to-lymphocyte ratio; lymphocyte-to-monocyte ratio; reference interval

近年来, 有很多关于白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板间的比值与疾病相关性的研

^{*} 基金项目: 四川省医学科研课题计划项目(S18053)。

作者简介: 刘雨欣, 女, 讲师, 主要从事临床检验和血液学相关研究。△ 通信作者, E-mail: 913145089@qq.com。

本文引用格式: 刘雨欣, 陈涛, 何霞, 等. 雅安地区 SII、PLR、NLR 和 LMR 参考区间的建立[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(4): 493-496.

究,这些比值主要包括系统性全身免疫炎症指数(SII)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)等,它们均是免疫应答的相关指标^[1]。这些新型外周血炎症指标不仅可以评估多种肿瘤的预后^[2-6],而且与多种疾病的诊断和预后有关,如感染性疾病^[7-8]、血栓性疾病^[9]、自身免疫性疾病^[10]和动脉粥样硬化^[11]等。SII、PLR、NLR 和 LMR 是由血细胞分析的参数计算得来,方便、快捷,无须额外花费患者的费用,未来可能成为血细胞分析报告的重要组成部分。然而,目前关于健康人群 SII、PLR、NLR 和 LMR 参考区间的研究较少,本研究希望建立本地区新型外周血炎症指标的参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1—9 月在雅安市人民医院进行健康体检的体检者 20 739 例。本研究征得所有对象知情同意,确保纳入个体相对健康。纳入标准:(1)自觉健康;(2)年龄 18~79 岁;(3)同时接受体格、心电图、影像学(如彩超和胸部透视等)以及相关实验室筛查。排除标准:(1)有血液系统相关疾病(如白血病、贫血、血友病等)、急性和慢性感染性疾病、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)、器质性疾病(如肝脏、肾脏、脾脏等)、恶性肿瘤、甲状腺疾病、高血压、寄生虫感染和糖尿病;(2)近期有献血史、输血史以及大量出血;(3)营养不良、消瘦(体质指数<18.5 kg/m²);(4)近期有手术史;(5)有乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染以及其他已确诊的病毒感染性疾病;(6)女性妊娠期和月经过量。本研究首先删除重复和不完整数据,然后严格按照纳入和排除标准获取体检健康者,最后去除离群值,最终选取 8 186 例研究对象,其中男 4 354 例、女 3 832 例,18~65 岁 7 412 例、>65~79 岁 774 例。

1.2 方法 纳入的研究对象采血前 3 d 都应保持健康的生活习惯,空腹 8~14 h,清晨平静 10 min 后坐位采集肘前静脉血 2 mL。采集标本均使用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝的真空采血管,1 h 内送达科室,2 h 内完成检测。使用日本 Sysmex 公司提供的 XN1000 全自动血液分析仪、质控品、校准品和原装试剂,检测血细胞的相关参数,包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数和血小板计数。通过计算可得到 SII、PLR、NLR 和 LMR 的值^[12]。所有检测流程严格按照科室 SOP 文件进行操作。

1.3 参考区间的建立和验证 本研究参照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)C28-A3 文件^[12]以及原卫生部发布的《血细胞分析参考区间》(WS/T 405-2012)文件^[13]。根据性别(男与女)和年龄(18~65 岁与>65~79 岁)各分为 2 个亚组,采用 LAHTI 等^[14]的理论作为是否单独建立性别或年龄参考区间的标准。如果两个亚组被合并参考区间截断产生的 4 个子群分布比例有≥1 个超过 4.1%或低于 0.9%,则应该分组单独建立性别或年龄的参考区间,反之,则不单独建立参考区间。本研究使用健康体检人群检测值中的 95%区间作为参考区间,第 2.5 百分位数(*P*_{2.5})和第 97.5 百分位数(*P*_{97.5})分别为参考区间的下限和上限,并计算 *P*_{2.5} 和 *P*_{97.5} 处 95%的置信区间。2019 年 11 月,选取雅安市人民医院 250 例健康研究对象参与了参考区间的验证,若超出参考区间的个体≤10%,说明参考区间通过验证,可以直接使用;反之,若超出参考区间的个体>10%,说明参考区间未通过验证,需要按照上述流程重新验证。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。首先采用 Hoaglin 和 Iglewicz 的规则^[15](*Q*₁-2.3×*IQR*,*Q*₃+2.3×*IQR*)剔除离群值,然后运用 Kolmogorov-Smirnov 检验和偏度峰度检验进行正态性验证。若呈正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;若非正态分布,数据以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。利用 SPSS 软件的 bootstrap 程序计算 *P*_{2.5} 和 *P*_{97.5} 处的 95%置信区间。以 *P*<0.01 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据分布 SII、PLR、NLR 和 LMR 的检测结果均呈非正态分布(*P*<0.01)。

2.2 不同性别和年龄组间 SII、PLR、NLR 和 LMR 的比较 SII、PLR 和 LMR 呈现女性高于男性、18~65 岁高于>65~79 岁的规律,其差异有统计学意义(*P*<0.01);NLR 在性别组和年龄组间的差异无统计学意义(*P*=0.727、0.024)。SII、PLR、NLR 和 LMR 的性别组(男与女)和年龄组(18~65 岁与>65~79 岁)被合并参考区间截断产生的 4 个子群分布比例均大于 0.9%且小于 4.1%,因此不单独建立性别和年龄的参考区间。见表 1、表 2 和图 1。

表 1 不同性别 SII、PLR、NLR 和 LMR 的比较[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

项目	<i>n</i>	SII(×10 ⁹ /L)	PLR	NLR	LMR
男性	4 354	325.16(243.26~428.08)	87.26(69.83~108.34)	1.76(1.41~2.20)	5.59(4.58~6.83)
女性	3 832	336.78(250.31~453.59)	97.78(78.21~118.86)	1.77(1.39~2.20)	6.23(5.11~7.55)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.727	<0.001
子群分布最大比例		2.81%	3.41%	2.64%	3.70%
子群分布最小比例		2.19%	1.59%	2.36%	1.30%
是否单独建立参考区间		否	否	否	否

2.3 参考区间的建立 SII、PLR、NLR 和 LMR 的参考区间分别为 $145.03 \times 10^9/L \sim 724.70 \times 10^9/L$ 、 $47.82 \sim 165.47$ 、 $0.92 \sim 3.47$ 和 $3.30 \sim 9.89$ 。见表 3。

2.4 参考区间的验证 纳入 250 例健康者验证 SII、

PLR、NLR 和 LMR 的参考区间。各项目超出参考区间数据的比例为 2.8%~6.4%，均小于 10%。因此，本研究建立的 SII、PLR、NLR 和 LMR 参考区间是有效的。

表 2 不同年龄组间 SII、PLR、NLR 和 LMR 的比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

项目	n	SII($\times 10^9/L$)	PLR	NLR	LMR
18~65 岁	7 412	333.06(249.98~442.01)	92.65(74.04~113.82)	1.75(1.40~2.20)	5.97(4.87~7.26)
>65~79 岁	774	304.43(219.14~420.37)	83.34(67.78~108.46)	1.83(1.42~2.29)	5.29(4.33~6.40)
P		<0.001	<0.001	0.024	<0.001
子群分布最大比例		3.29%	3.01%	3.18%	3.48%
子群分布最小比例		1.71%	1.99%	1.82%	1.52%
是否单独建立参考区间		否	否	否	否

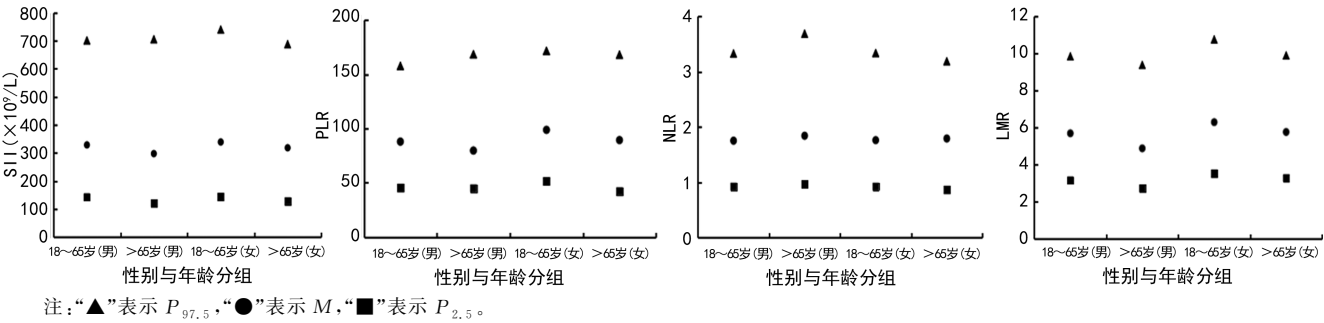


图 1 不同性别和年龄组 SII、PLR、NLR 和 LMR 的比较

表 3 SII、PLR、NLR 和 LMR 的参考区间(95%置信区间)

项目	M	参考区间	95%置信区间($P_{2.5}$)	95%置信区间($P_{97.5}$)
SII($\times 10^9/L$)	334.54	145.03~724.70	140.22~151.61	701.58~747.00
PLR	92.00	47.82~165.47	46.21~49.72	161.70~169.29
NLR	1.77	0.92~3.47	0.90~0.93	3.42~3.54
LMR	5.88	3.30~9.89	3.18~3.40	9.71~10.07

3 讨 论

近年来,关于 SII、PLR、NLR 和 LMR 的研究一直有着新进展,现已发现与多种疾病^[2-11]尤其是癌症的诊断和预后有着密切联系^[2-6]。这些研究几乎都是通过受试者工作特征曲线来评估 SII、PLR、NLR 和 LMR 的诊断和预后价值,没有计算健康人群的参考区间^[16]。目前,这些指标的生物参考区间仍处于探索阶段,没有统一的行业标准,给临床运用带来了困扰。本研究不仅填补了本地区 SII、PLR、NLR 和 LMR 生物参考区间的空白,而且为其他地区提供了参考,具有重要的意义。

本研究回顾性分析健康体检者 8 186 例,采用非参数方法建立了 SII、PLR、NLR 和 LMR 的 95%参考区间, $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 分别为参考区间的下限和上限。笔者将雅安地区 SII、PLR 和 NLR 的参考区间与自贡地区^[17]作对比,结果显示:SII 为($145.03 \times 10^9/L \sim 724.70 \times 10^9/L$) *vs.* ($110.91 \times 10^9/L \sim 783.00 \times 10^9/L$), PLR 为($47.82 \sim 165.47$) *vs.* ($38.19 \sim$

215.94),NLR 为($0.92 \sim 3.47$) *vs.* ($1.00 \sim 4.63$),前者为雅安地区,后者为自贡地区。观察对比结果可以发现雅安地区 SII、PLR 和 NLR 的参考区间几乎被自贡地区所包含,这可能与剔除离群值的方法有关。自贡地区采用 Dixon 提出的 D/R 规则剔除离群值,其临界值为 D/R 值的 1/3。D 为极值(即最大值或最小值)与第二极值(即第二大值或第二小值)的绝对差值;R 为该组数据的全距,即极大值与极小值的差值。本研究认为 D/R 规则不适用于大样本,因为样本量越大,D 值越小,R 值越大,导致离群值不易被发现。故本文采用 Hoaglin 和 Iglewicz 的规则^[15]剔除离群值。本研究未单独建立性别和年龄的参考区间,与 MENG 等^[1]的研究不符。其主要原因是两者关于单独建立参考区间的判断标准不同。本研究采用 LAHTI 等^[14]的理论“两个亚组被合并参考区间截断产生的 4 个子群分布比例”作为是否单独建立参考区间的标准;MENG 等^[1]以是否有统计学意义作为判断标准。NLR 是一个相对稳定的指标,不随性别和年

龄的变化而变化,本研究中 NLR 的结果与中国西部地区其他研究报道^[15]一致。根据文献报道,NLR 对于实体肿瘤预后评估的医疗决定水平为 4,但是对于低值 NLR,目前并未发现它的临床价值^[17]。SII 是基于外周血血小板、淋巴细胞和中性粒细胞计算所得,可代表体内 3 种共存的免疫和炎症途径,全面反映体内炎症和免疫的平衡状态^[18],其参考区间随性别和年龄的变化而变化,与 MENG 等^[1]的研究不同,这可能与两地的体质量指数在性别和年龄的分布不同有关^[19]。

雅安市人民医院是雅安地区唯一的一家三级甲等综合医院,体检人群覆盖各区县,抽样调查认为具有代表性。根据 CLSI C28-A3 文件,若评估 95% 的置信区间,每个亚组需要至少 153 个参考个体。本文大于 79 岁年龄组、小于 18 岁年龄组和孕妇的健康体检者不足 153 例,故未纳入研究,因此 SII、PLR、NLR 和 LMR 的参考区间仅适用于 18~79 岁人群。未成年、老年人和孕妇的参考区间仍需进一步研究。此外,关于这些指标医学决定水平的报道较少且格外重要,是下一步研究的方向。

综上所述,本研究根据雅安地区的实际情况,建立和验证了适用于雅安地区 SII、PLR、NLR 和 LMR 的参考区间,有助于该地区相关临床疾病的诊断和预后评估,为其他地区建立上述指标的参考区间提供参考。

参考文献

- [1] MENG X C, CHANG Q, LIU Y Y, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: a posteriori and big-data-based[J]. Clin Lab Anal, 2018, 32(2): e22228.
- [2] GUO W, CAI S H, ZHANG F, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. Thoracic Cancer, 2019, 10(4): 761-768.
- [3] ZHOU X X, SUN X G, ZHAO W B, et al. Prognostic significance of peripheral blood absolute lymphocyte count and derived neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4243-4254.
- [4] ZHANG C Y, ZHANG J, MA Y F, et al. Prognostic value of combined analysis of CTLA-4 and PLR in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 1601072.
- [5] 马迎光, 孟玮, 刘永烁. LMR 对实体肿瘤预后评估作用的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(3): 481-486.
- [6] LV Y J, ZHANG S H, LIU Z, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is superior to systemic immune inflammation index for survival in patients with Glioblastoma[J]. Clin Neurol Neurosurg,

2019, 181: 24-27.

- [7] NI J, WANG H, LI Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: a secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study[J]. Medicine, 2019, 98(46): e18029.
- [8] OZGONUL C, SERTOGLU E, AYYILDIZ O, et al. Novel biomarkers for patients with idiopathic acute anterior uveitis: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(2): 262-266.
- [9] KÖSE N, YILDIRIM T, AKIN F, et al. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(2): 248-253.
- [10] MA L, ZENG A P, CHEN B X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: a meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105949.
- [11] YAN Y Q, LI W F, TANG L H, et al. Evaluation of the neutrophil to lymphocyte ratio in newly diagnosed nondiabetic hypertensive patients with carotid atherosclerosis[J]. South China J Cardiol, 2018, 19(4): 259-267.
- [12] 余建洪, 刘钰. 自贡地区成人外周血 SII、NLR、d-NLR、PLR 及 LMR 参考区间的建立[J]. 检验医学, 2019, 34(7): 630-632.
- [13] 卫生部临床检验标准专业委员会. 血细胞分析参考区间: WS/T 405-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [14] LAHTI A, PETERSEN P H, BOYD J C, et al. Partitioning of nongaussian-distributed biochemical reference data into subgroups[J]. Clin Chem, 2004, 50(5): 891-900.
- [15] LUO H C, HE L B, ZHANG G J, et al. Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, Platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: a large multi-center study from western China[J]. Clin Lab, 2019, 65(3): 255-265.
- [16] FORGET P, KHALIFA C, DEFOUR J P, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? [J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 12-15.
- [17] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, ŠERUGA B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(6): dju124.
- [18] 史东剑. 全身免疫炎症指数, 体重指数与 Luminal 型乳腺癌内分泌治疗耐药的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016: 1-46.
- [19] FURUNCUGLU Y, TULGAR S, DOGAN A N, et al. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(7): 1300-1306.