

• 论 著 •

乙型肝炎患者 NLR、PLR 的变化及临床意义*

吴美玲, 鞠 瑛, 刘成程, 成士清, 王 勇, 张炳昌[△]
 (山东大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021)

摘要:目的 探讨乙型肝炎患者中性粒细胞与淋巴细胞绝对值比值(NLR)、血小板计数与淋巴细胞绝对值比值(PLR)的变化及临床意义。方法 收集 59 例乙型肝炎患者和 124 例健康志愿者外周血标本, 检测血常规和肝功指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)]并进行分析。结果 健康对照组与乙型肝炎患者组的 NLR 中位数分别为 1.64、1.77, 差异有统计学意义($Z = -2.28, P < 0.05$), 乙型肝炎患者 PLR 中位数分别为 109.00、100.00, 差异有统计学意义($Z = -5.80, P < 0.05$)。乙型肝炎患者根据受试者工作特征曲线选取最佳截点分为低 NLR 组($NLR < 1.36, 25$ 例)与高 NLR 组($NLR \geq 1.36, 34$ 例); 低 PLR 组($PLR < 86.17, 32$ 例)与高 PLR 组($PLR \geq 86.17, 27$ 例)。在低 NLR 组与高 NLR 组中, GGT 中位数分别为 34.00、19.50, 两组差异有统计学意义($Z = -2.30, P = 0.02$), 而 AST、ALT 差异无统计学意义($P > 0.05$); 在低 PLR 组与高 PLR 组中, AST、ALT 和 GGT 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 NLR、PLR 对乙型肝炎患者与健康者的鉴别有一定的价值。

关键词:乙型肝炎; 中性粒细胞与淋巴细胞绝对值比值; 血小板计数与淋巴细胞绝对值比值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.002 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)06-0749-03

Change and clinical significance of NLR and PLR in patients with hepatitis B^{*}

WU Meiling, JU Ying, LIU Chengcheng, CHENG Shiqing, WANG Yong, ZHANG Bingchang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shandong Provincial Hospital,
 Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

Abstract: **Objective** To study the change and clinical significance of the neutrophils and lymphocytes absolute value ratio (NLR), and platelet count and the lymphocyte absolute value ratio (PLR) in the patients with hepatitis B. **Methods** Peripheral blood specimens of 59 patients with hepatitis B and 124 healthy volunteers were collected for detecting the routine blood and liver indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transpeptidase (GGT)] and analysis. **Results** The NLR median in the healthy control group and hepatitis B group was 1.64 and 1.77 respectively, the difference was statistically significant ($Z = -2.28, P < 0.05$). The PLR median was 109.00 and 100.00 respectively, the difference was statistically significant ($Z = -5.80, P < 0.05$). According to the selected best cutoff point of the ROC curve, the patients with hepatitis B were divided into the low NLR group ($NLR < 1.36, 25$ cases) and high NLR group ($NLR \geq 1.36, 34$ cases); low PLR group ($PLR < 86.17, 32$ cases) and high PLR group ($PLR \geq 86.17, 27$ cases). In the low NLR and high NLR groups, the GGT median was 34.00 and 19.50 respectively, the difference was statistically significant ($Z = -2.30, P = 0.02$), but AST and ALT medians showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$); in the low PLR and high PLR groups, AST, ALT and GGT medians had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** NLR and PLR have a certain value for the identification of patients with hepatitis B and healthy persons.

Key words: hepatitis B; neutrophils and lymphocytes absolute value ratio; platelet count and the lymphocyte absolute value ratio

人类乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的、以肝脏炎性病变为主,并可引起多器官损伤的一种疾病。乙型肝炎广泛流行于世界各国,全球 20 亿人曾经感染过 HBV,其中 3.5 亿人为慢性感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌^[1]。乙型肝炎已成为严重威胁人类健康的世界性疾病。我国属于 HBV 感染的高流行区,慢性乙型肝炎是我国常见的慢性传染病之一^[2]。乙型肝炎无一定的流行期,一年四季均可发病,但多属散发,近年来乙型肝炎发病率呈明显增高的趋势。外周血中性粒细胞与淋巴细胞绝对值比值(NLR)、血小板计数与淋巴细胞绝对值比值(PLR)是研究机体炎症状态的一个指标,尤其与预测恶性肿瘤预后密切相关^[3-4]。

本文观察了乙型肝炎患者血常规中 NLR、PLR 的变化,旨在探讨其临床意义,为临床诊断治疗提供潜在的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 5 月至 2016 年 7 月本院门诊确诊的乙型肝炎患者 59 例纳入乙型肝炎患者组,其中男 44 例,女 15 例,年龄 32~77 岁。纳入标准:临床诊断为乙型肝炎。排除标准:无肾脏、心血管、恶性肿瘤等其他疾病。另收集体检健康志愿者 124 例,其中男 79 例,女 45 例,年龄 28~59 岁,作为健康对照组。

1.2 方法 所有乙型肝炎患者和健康对照者均空腹 6~8 h,采集含有乙二胺四乙酸二钾的防凝管血 2 mL 检测血常规和

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000731);山东省优秀中青年科学家奖励基金资助项目(B2010YY045)。

作者简介:吴美玲,女,技师,主要从事生物化学检验研究。△ 通信作者,E-mail:zhangbingchangb@163.com。

促凝管血 4 mL 检测肝功能。使用 Sysmex XN-9000 血细胞计数仪检测血常规,根据血常规中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值计算出 NLR;血小板计数和淋巴细胞绝对值计算出 PLR。使用 Beckman Coulter AU5800 检测肝功能中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和谷氨酰转肽酶(GGT),所有项目 2 h 内检测完成,并且当日检测时质量控制均在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 NLR、PLR 对乙型肝炎患者的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料及 NLR、PLR 比较 两组间性别、年龄比

表 1 两组一般资料及 NLR、PLR 比较

组别	<i>n</i>	男[<i>n</i> (%)]	女[<i>n</i> (%)]	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	NLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	PLR[$M(P_{25}, P_{75})$]
健康对照组	124	79(63.71)	45(36.29)	44.15 ± 7.64	1.64(1.33, 2.02)	109.00(95.50, 144.74)
乙型肝炎患者组	59	44(74.58)	15(25.42)	42.36 ± 11.25	1.77(1.23, 2.58)	100.00(76.92, 142.33)
$\chi^2/t/Z$			2.14	1.11	-2.28	-5.80
<i>P</i>			0.14	0.27	0.02	0.01

表 2 各 NLR、PLR 组的 AST、ALT、GGT 水平比较

组别	<i>n</i>	AST			ALT			GGT		
		检测值[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	<i>Z</i>	<i>P</i>	检测值[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	<i>Z</i>	<i>P</i>	检测值[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	<i>Z</i>	<i>P</i>
低 NLR 组	25	29.00(20.50, 56.00)	-0.14	0.89	32.00(18.00, 79.50)	-1.07	0.29	34.00(24.00, 45.50)	-2.30	0.02
高 NLR 组	34	28.00(21.00, 45.75)			24.00(15.75, 46.25)			19.50(16.00, 39.50)		
低 PLR 组	32	29.00(23.50, 44.00)	-1.35	0.18	32.00(20.00, 49.50)	-1.51	0.13	31.00(20.50, 48.00)	-1.90	0.06
高 PLR 组	27	26.00(19.00, 55.00)			23.00(13.00, 47.00)			21.00(16.00, 36.00)		

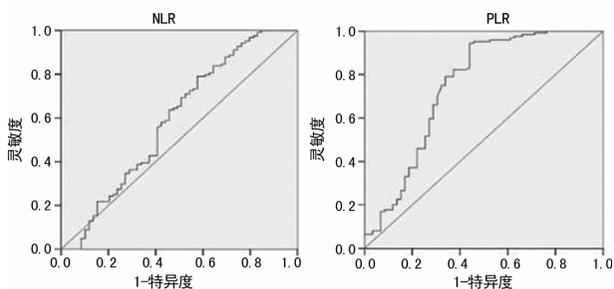


图 1 ROC 曲线分析外周血 NLR、PLR 对乙型肝炎患者的诊断价值

3 讨 论

NLR、PLR 是研究机体炎症状态的一个指标,近年来研究表明,它们在肿瘤,如肝癌^[5]、恶性间皮瘤^[6]、结肠癌的发生^[7]、发展以及炎症反应中扮演着重要的角色,并且与恶性肿瘤患者的复发也有关系^[8]。肝脏是人体最大的物质合成和代谢场所,负责人体三大物质的合成与分解。乙型肝炎患者中肝细胞的损伤程度不一,中性粒细胞与淋巴细胞对肝脏炎症环境的影响起到了重要作用。研究发现,乙型肝炎患者可产生非特异性的炎症反应,使外周血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板在内的炎症细胞比例失衡^[9-11]。中性粒细胞属于人体免疫系统的天然

免疫细胞,具有反应迅速的特点,在各种炎症环境中起着重要的作用。在炎症反应过程由胞质释放出引起炎症反应的化学物质即炎症介质,如细胞因子、脂类炎症介质、黏附因子及氧自由基等,引起肝细胞损伤^[12-13]。淋巴细胞属于适应性免疫细胞,主要表现为淋巴细胞的浸润和激活,具有免疫和防御功能,激活肝脏的固有防御机制从而启动炎症反应。淋巴细胞也是慢性炎症反应的主要参与细胞之一,其分泌的白细胞介素可以抑制单核细胞的迁移,对金属基质蛋白酶的分泌发挥重要的作用。血小板在乙型肝炎相关疾病中起着重要作用,它促使白细胞及内皮细胞分泌血管黏附因子及趋化因子,从而介导单核细胞的黏附及迁移;中性粒细胞的活化,增加了过氧化物的含量及基质蛋白酶的分泌^[14]。

较,差异无统计学意义($P < 0.05$),NLR、PLR 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。
2.2 乙型肝炎患者 NLR、PLR 的 ROC 曲线 ROC 曲线分析显示,NLR 的曲线下面积(AUC)为 0.592,95%CI 为 0.496~0.687,灵敏度为 79%,特异度为 55.9%。根据约登指数的最大值确定最佳截点为 1.36,以此截点为界分为低 NLR 组($NLR < 1.36$, 25 例)和高 NLR 组($NLR \geq 1.36$, 34 例)。PLR 的 AUC 为 0.746,95%CI 为 0.659~0.833,灵敏度为 94.4%,特异度为 44.1%。最佳截点为 86.17,以此截点为界分为低 PLR 组($PLR < 86.17$, 32 例)和高 PLR 组($PLR \geq 86.17$, 27 例)。见图 1。

2.3 各 NLR、PLR 组的 AST、ALT、GGT 水平比较 乙型肝炎患者低 NLR 组与高 NLR 组的 GGT 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

本研究表明,乙型肝炎患者组的 NLR、PLR 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 NLR、PLR 对乙型肝炎患者与健康者的鉴别有一定的价值。乙型肝炎患者组 NLR 高于健康对照组,可能因为在乙型肝炎患者 NLR 的中性粒细胞升高通过多种机制引起肝脏损伤导致乙型肝炎的发生。NLR 的升高提示这些患者的感染程度加重,影响患者的预后;PLR 低于健康对照组,可能因为慢性乙型肝炎患者长期受 HBV 感染的影响,引起自身免疫系统的功能紊乱,使血小板的免疫破坏增加从而导致血小板的减少。

本研究表明,乙型肝炎患者组的 NLR、PLR 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 NLR、PLR 对乙型肝炎患者与健康者的鉴别有一定的价值。乙型肝炎患者组 NLR 高于健康对照组,可能因为在乙型肝炎患者 NLR 的中性粒细胞升高通过多种机制引起肝脏损伤导致乙型肝炎的发生。NLR 的升高提示这些患者的感染程度加重,影响患者的预后;PLR 低于健康对照组,可能因为慢性乙型肝炎患者长期受 HBV 感染的影响,引起自身免疫系统的功能紊乱,使血小板的免疫破坏增加从而导致血小板的减少。

NLR 的 ROC 曲线下面积为 0.592, 95% CI 为 0.496~0.687, 灵敏度为 79%, 特异度为 55.9%, PLR 的 ROC 曲线下面积为 0.746, 95% CI 为 0.659~0.833, 灵敏度为 94.4%, 特异度为 44.1%。本研究根据 ROC 曲线选取最佳截点, 把乙型肝炎患者 NLR、PLR 分别分为高低两组, 检测它们的肝功能指标(AST、ALT、GGT)并进行比较, 结果显示乙型肝炎患者低 NLR 与高 NLR 组的 GGT 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 GGT 较早出现变化。GGT 广泛分布于人体组织中, 肾内最多, 其次为胰和肝, 胚胎期则以肝内最多, 在肝内主要分布于肝细胞质和肝内胆管上皮中, 健康人血清中 GGT 主要来自肝脏。此酶在急性肝炎、慢性活动性肝炎及肝硬化失代偿时仅轻度升高, 慢性活动性肝炎时 GGT 常常高于正常 1~2 倍, 升高的原因可能是由于其周围的炎症刺激作用, 使肝细胞膜的通透性增加, 以致血中 GGT 增高。

综上所述, 本文通过对乙型肝炎患者 NLR、PLR 的检测, 发现这两个指标与乙型肝炎患者均有独立的正性相关关系, 为今后通过简单的血常规检查发现乙型肝炎提供了一个崭新的视角。但本研究仍有待于进一步收集大量标本提供更有力的说服。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 16(1): 1-16.
 [2] Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus plateletlymphocyte ration [J]. Am J Surg, 2010, 200(2): 197-203.
 [3] 李书梅, 徐小莉, 梁迪, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值以及血小板与淋巴细胞比值评估胃癌患者预后的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(12): 910-915.
 [4] 余发斌, 熊斌, 宋海滨, 等. 胃癌外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值及临床病理指标的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(8): 1734-1736.
 [5] Azab B, Mohammad F, Shah N, et al. The value of the pretreatment neutrophil lymphocyte ratio vs. platelet lymphocyte ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer[J]. Cancer Biomark, 2014, 14(5): 303-312.

[6] Chen TM, Lin CC, Huang PT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 553-561.
 [7] Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5805-5813.
 [8] Hung HY, Chen JS, Yeh CY, et al. Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(8): 1059-1065.
 [9] Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil iymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population [J]. Int Arch Med, 2012, 5(1): 2-5.
 [10] Hong C, Wei Y, Jiang J, et al. Associations between lifestyles and neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in colorectal cancer [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(2): 168-174.
 [11] 陈小林, 姚国强, 刘剑荣. 术前外周血中 NLR, d-NLR, PLR 和 LMR 四种比值在结直肠癌患者预后诊断中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 30(10): 1389-1393.
 [12] Qi Q, Geng Y, Sun M, et al. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as Independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer [J]. Pancreatology, 2015, 15(2): 145-150.
 [13] Jiang N, Jy D, Liu Y, et al. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer[J]. Biomarkers, 2014, 19(6): 444-454.
 [14] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture [J]. Circ Res, 2014, 114(12): 1852-1866.

(收稿日期: 2016-09-15 修回日期: 2016-12-02)

(上接第 748 页)

[5] 罗敏琪, 林美玲, 朱远航, 等. 精神分裂症患者体液免疫功能测定与分析[J]. 临床医学工程, 2009, 16(11): 12-13.
 [6] Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study[J]. Arch Neurol, 2004, 61(5): 668-672.
 [7] 丛志军, 周天驿, 肖春兰. 第二代抗精神病药对糖、脂代谢影响研究[J]. 临床精神医学杂志, 2004, 14(1): 46-47.
 [8] 邓盛柞, 肖莉, 刘小兰, 等. 心理疾病专家诊断系统与 CCMD-3 诊断精神分裂症的临床试验[J]. 医学临床研究, 2012, 29(7): 1220-1222.
 [9] Sarvari M, Kalló I, Hrabovszky E, et al. Estradiol replacement alters expression of genes related to neurotransmission and immune surveillance in the frontal cortex of Middle-Aged, ovariectomized rats [J]. Endocrinology, 2010,

151(8): 3847-3862.
 [10] Rapaport MH, Bresee C. Serial mitogen-stimulated cytokine production from continuously ill patients with schizophrenia [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(2): 428-434.
 [11] 何奕涛, 郭毅. 脑梗死后认知功能障碍与血清超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. 广东医学, 2013, 34(10): 1534-1535.
 [12] 方泽忠, 丁士炬. 精神分裂症患者的血脂水平及其相关因素分析[J]. 四川精神卫生, 2003, 16(4): 213-214.
 [13] 文芳, 万军成, 李秋英. 吩噻嗪类对精神分裂症患者血清高密度脂蛋白及其亚组中胆固醇含量的影响[J]. 中国药理学杂志, 1990, 20(4): 345-348.

(收稿日期: 2016-08-15 修回日期: 2016-12-02)