

中性粒细胞和中性粒细胞/淋巴细胞比值在 肾综合征出血热患者预测价值分析*

孟欣, 张宁[△]

(西安交通大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710061)

摘要:目的 探讨中性粒细胞(NC)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在肾综合征出血热(HFRS)患者预测价值中的应用。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 4 月该院收治的 119 例 HFRS 患者(HFRS 组),同时选取 150 例体检健康者作为健康对照组。比较 NC、NLR 在两组中的表达差异。收集 HFRS 患者的临床和实验室资料,统计分析各指标的差异,并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 NC 和 NLR 对 HFRS 的诊断和预测价值。结果 HFRS 患者 NC、淋巴细胞(LC)、NLR、白细胞(WBC)、尿素氮(BUN)和肌酐(CREA)水平明显高于健康对照人群,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。NLR 预测 HFRS 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.711,95%CI 为 0.645~0.777, $P=0.000$ 。NC 预测 HFRS 的 AUC 为 0.812,95%CI 为 0.758~0.866, $P=0.000$ 。HFRS IgM 阳性患者 NLR 水平显著高于 IgM 阴性患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。NLR 在 HFRS IgG 阴性和阳性患者及尿蛋白 1+ 和尿蛋白 3+ 患者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。NC 和 NLR 预测 HFRS IgM 阳性患者 AUC 为 0.817 和 0.728。结论 NC 和 NLR 可作为一种独立预测 HFRS 患者的生物标志物,其升高对预测 HFRS IgM 阳性患者具有重要的临床价值,能够为 HFRS 患者的预后管理提供理论依据。

关键词:肾综合征出血热; 中性粒细胞; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.018 **中图法分类号:**R446.11+3

文章编号:1673-4130(2019)08-0964-04

文献标识码:A

Analysis on predictive value of neutrophil and neutrophil to lymphocyte ratio in hemorrhagic fever with renal syndrome*

MENG Xin, ZHANG Ning[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of neutrophil(NC) and neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) in hemorrhagic fever with renal syndrome(HFRS). **Methods** The blood cell differential counting in 119 patients with HFRS (HFRS group), 150 individuals undergoing the healthy physical examination (health control group) were selected in a hospital from January 2015 to April 2018. Blood cells classification and count were performed. NC and NLR were compared among two groups. The clinical and laboratory data in the patients with HFRS were collected and other indicators were statistically analyzed. Moreover, the diagnostic and predictive value of NC and NLR were analyzed using the receiver operating characteristic curve(ROC). **Results**

The NC, LC, NLR, WBC, BUN and CREA in the HFRS patients were significantly higher than the healthy controls, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The AUC value of NLR for predicting HFRS was 0.711, 95%CI 0.645-0.777, $P=0.000$. The AUC value of NC for predicting HFRS was 0.812, 95%CI 0.758-0.866, $P=0.000$. The NLR of HFRS IgM positive patients was significantly higher than that of IgM negative patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in NLR between IgG negative and positive patients with HFRS and urine protein 1+ and urine protein 3+ patients ($P > 0.05$). The AUC value of NC and NLR predicted the HFRS IgM positive patients was 0.817 and 0.728, respectively. **Conclusion** NC and NLR are expected to apply as a new biomarker for independently predicting the HFRS. The increase of NC and NLR plays a significant role in predicting the IgM

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2017JM8084)。

作者简介:孟欣,女,主管技师,主要从事急诊检验及感染性疾病快速诊断研究。△ 通信作者, E-mail:237474800@qq.com。

本文引用格式:孟欣,张宁.中性粒细胞和中性粒细胞/淋巴细胞比值在肾综合征出血热患者预测价值分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):964-967.

positive HFRS, and provide a guide of prognostic monitor for HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; neutrophil; neutrophil to lymphocyte ratio

肾综合征出血热(HFRS)是危害人类健康的重要传染病,是由流行性出血热病毒(汉坦病毒)引起的以发热、出血和肾功能损害为主要临床特征的自然疫源性疾病,流行广、病情危急、病死率高、危害极大^[1-2]。中国是世界上 HFRS 疫区分布最广、报告病例最多、受其影响最为严重的国家^[3]。2011—2015 年陕西省累计报告 HFRS 10 026 例,年均发病率为 5.35/10 万^[4]。中性粒细胞(NC)在杀伤 HFRS 病毒感染的巨噬细胞中发挥重要作用。近年多个研究显示,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为一种新型预测标志物,与多种恶性肿瘤、炎症、糖尿病、神经系统脑损伤后发生进展性出血相关^[5-11],但 NLR 在 HFRS 等传染性疾病的早期预测诊断价值研究尚不清楚。因此,本研究拟以 HFRS 患者为研究对象,分析 NC、NLR 与 HFRS 相关指标的关系,以期发现 NC、NLR 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2018 年 4 月在西安交通大学第一附属医院感染科收治的 119 例 HFRS 患者(HFRS 组),其中男 95 例,女 24 例,平均年龄(51.0±22.5)岁,临床症状和辅助诊断结果均符合流行性出血热诊断标准(WS278-2008)。如果出现以下情况将在列表中删除:合并其他感染性疾病、恶

性血液病。健康对照组:选择体检人群共计 150 例,其中男 91 例,女 59 例,平均年龄(44.3±13.8)岁。HFRS 与健康对照组之间年龄、性别比例差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采用 Sysmex XN3000 全自动血细胞分析仪检测 NC,并计算 NLR[NLR=NC/淋巴细胞数(LC)];采用 VITROS 5600 生化免疫分析与检测尿素氮(BUN)、肌酐(CREA);采用迪瑞 L600 尿干化学分析仪检测尿蛋白;汉坦病毒抗体检测(胶体金法)采用厦门波生生物技术有限公司试剂盒。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两个独立样本比较采用 Mann-Whitney U 检验;通过受试者工作特征曲线(ROC)评价各指标对 HFRS 的诊断效能,确定合适的界值;采用双侧检验进行统计学推断,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NC、LC、NLR、BUN、CREA 等水平比较 与健康对照组相比,HFRS 组白细胞计数(WBC)、NC、LC、NLR、BUN、CREA 水平显著升高,血小板(PLT)显著减低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 NC、LC、NLR、BUN、CREA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女 (n/n)	年龄(岁)	WBC ($\times 10^9/L$)	NC ($\times 10^9/L$)	LC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	NLR	BUN (mmol/L)	CREA ($\mu\text{mol/L}$)
HFRS 组	119	95/24	51.0±22.5	13.29±9.80	8.65±6.86	3.16±2.50	60.35±53.88	3.71±3.20	14.70±9.01	277.87±190.77
健康对照组	150	91/59	44.3±13.8	6.04±1.77	3.63±1.39	1.92±0.60	197.06±53.96	2.03±0.97	4.80±1.24	61.29±12.80
Z	—	—	—	-9.25	-8.80	-3.45	-12.77	-5.99	-9.97	-11.60
P	—	—	—	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

注:—此项无数据

2.2 NC、NLR 预测 HFRS 的诊断价值分析 NLR 预测 HFRS 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.711,95%CI 为 0.645~0.777, $P=0.000$ 。NC 预测 HFRS 的 AUC 为 0.812,95%CI 为 0.758~0.866, $P=0.000$ 。LC 预测 HFRS 的 AUC 为 0.622,95%CI 为 0.549~0.696, $P=0.001$ 。NC 预测 HFRS 临界值为 6.56(灵敏度 0.546,特异度 0.967),NLR 预测 HFRS 临界值为 2.78(灵敏度 0.538,特异度 0.873),表明 NC 比 NLR 预测 HFRS 的灵敏度和特异度更高,见图 1。

2.3 NLR 与 HFRS 实验室指标的关系 HFRS IgM 阳性患者 NLR 水平显著高于 IgM 阴性患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而 NLR 在 HFRS IgG 阴性和阳性患者及尿蛋白 1+和尿蛋白 3+患者

间差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2、表 2。

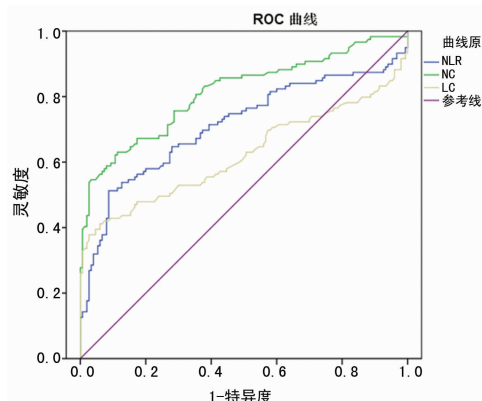


图 1 NC、NLR 预测 HFRS 的 ROC 曲线

表 2 NC、NLR 在 HFRS 患者各指标中的差异比较

项目	HFRS IgM		HFRS IgG		尿蛋白	
	阳性	阴性	阳性	阴性	1+	3+
<i>n</i>	106	13	90	29	21	65
NLR	3.92±3.36*	2.30±1.27	3.27±2.26	5.19±5.01	3.34±2.72	3.56±2.41
NC	8.97±7.13	6.01±3.05	8.46±6.49	9.23±8.01	6.83±5.2	10.00±7.68

注:与 HFRS IgM 阴性比较, **P*<0.05

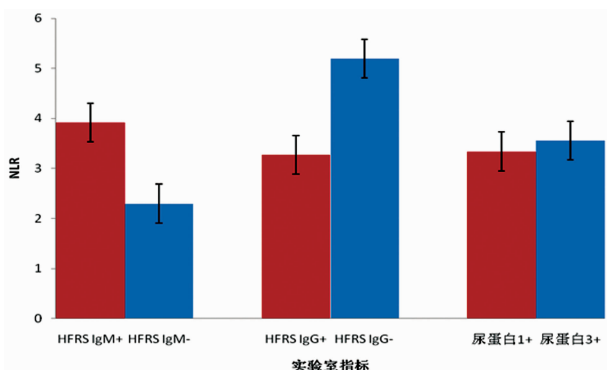


图 2 NLR 在 HFRS 各指标分组中的变化

2.4 NC 和 NLR 对 HFRS IgM 阳性患者的预测价值分析 应用 ROC 曲线分析 NLR、NC 和 LC 在 HFRS IgM 阳性患者的预测价值。以 1-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,NC 的 AUC 为 0.817,95%CI 为 0.761~0.873,*P*=0.000。LC 的 AUC 为 0.615,95%CI 为 0.537~0.693,*P*=0.002。NLR 的 AUC 为 0.728,95%CI 为 0.661~0.796,*P*=0.000,结果发现,与 NLR、LC 相比,NC 对 HFRS IgM 阳性患者的预测价值更高。见图 3。

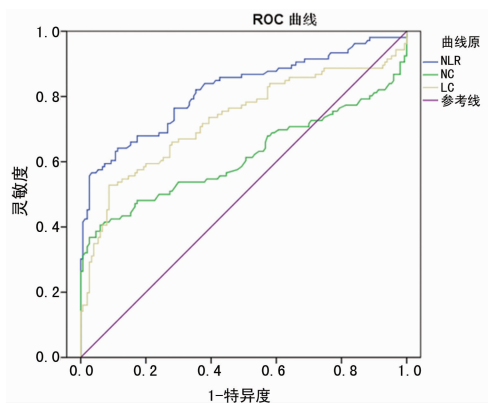


图 3 NC、LC 和 NLR 预测 HFRS IgM 阳性患者的 ROC 曲线

3 讨论

HFRS 是一种急性自然疫源性疾病,广泛分布于全球 55 个国家和地区。我国占全世界发病人数的 50% 以上,尤其以陕西地区发病率高,由于 HFRS 主要是以全身微血管病变的病理过程,其临床表现错综复杂,常见症状极易和感冒混淆。该病病情凶险、病死率高,早期诊断及治疗是改善预后的重要方法^[12]。研究表明,急性肾小管间质炎症是 HFRS 的

常见病理改变,肾小管间毛细血管充血,间质水肿变宽,也会出现肾小球病变,如系膜扩张等。这些病理改变与炎症反应密切相关。同时多种细胞因子也参与 HFRS 的发病,如肿瘤坏死因子 2α(TNF2α)、白细胞介素-26(IL-26)、IL-28、IL-15 等。NLR 作为一种较新的炎症指标与肿瘤、脑出血、心血管疾病的预后密切相关。本研究结果显示,HFRS 患者 NC、LC、NLR、WBC、BUN 和 CREA 水平明显高于健康对照人群。陈伟等^[13]研究发现,NLR 在感染性休克组与对照组差异有统计学意义(*P*<0.05),与本研究结果一致,表明 NLR 作为一种潜在的急性炎症指标,可用于 HFRS 的预测及评估。同时 NLR 也具有诸多优势,其本身来自于血细胞分析结果易获得,可动态监测;不易受抗原抗体反应的影响;NLR 是代表炎症因素的 NC 和对炎症调控作用的 LC 的比值,其反映了两个不同路径但又相互补充的指标的比值。

本研究发现 NLR 在 HFRS 汉坦病毒 IgM 阳性组较阴性组升高,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。NLR 在 HFRS 汉坦病毒 IgG 阳性组较阴性组降低,表明 NLR 与汉坦病毒急性感染的时间窗相关,在感染早期,中性粒细胞数量增加明显,随着治疗进一步缓解,汉坦病毒 IgG 抗体出现,淋巴细胞数量增加而致使 NLR 减低,其具体机制还有待进一步研究。在尿蛋白 1+ 和尿蛋白 3+ 的 HFRS 患者中,NLR 则没有显著差异,表明 NLR 与 HFRS 患者肾脏损伤程度没有直接关系。魏雯^[14]研究结果显示,过敏性紫癜肾炎组中性粒细胞与淋巴细胞的比值高于无肾损害组。敖小凤^[15]研究结果显示,在糖尿病肾病合并肾功能损伤的患者,NLR 升高与肾功能损伤密切相关。与该研究差异的原因可能系不同疾病引起,同时 HFRS 患者基本都是 IgM 和 IgG 抗体双阳性,相比之下阴性结果较少,影响数据统计分析。NC 在尿蛋白 1+ HFRS 患者中低于尿蛋白 3+ 的 HFRS 患者,提示随着肾脏损伤程度进一步增强,NC 和 LC 都进一步增加,分析其原因系患者进入低血容量期后血液浓缩而引起,因此 NC 和 LC 的动态变化可作为判断血液浓缩与血液稀释的重要参考指标。

本研究 ROC 曲线分析发现,NLR 预测 HFRS 的临界值为 2.78,其 AUC 为 0.711。这与高倩等^[16]研究 NLR 预测克罗恩病临界值基本一致,该研究显示 NLR 预测克罗恩病活动的临界值为 3.2,AUC 为

0.830。与陈伟等^[13]研究也基本一致,其研究表明 NLR 预测感染性休克的诊断临界值为 4.68, AUC 为 0.977。进一步证实炎症在 HFRS 发病及进展过程中发挥着重要的作用。HFRS 患者感染汉坦病毒后,外周血中性粒细胞升高,升高的中性粒细胞分泌 TNF- α 、IL-26、IL-28 等多种细胞因子相互作用,既能从感染细胞中清除病毒,又能通过增强白细胞黏附,增强血管内皮细胞的通透性,破坏内皮细胞屏障作用,促进患者进一步出血,同时,升高的 TNF- α 和其他促炎因子在 HFRS 患者休克过程中扮演重要角色^[17-19]。本研究提示 NC 对 HFRS 汉坦病毒 IgM 阳性患者的预测价值较 NLR 更高,在汉坦病毒感染早期,NC 较 LC 上升明显,其原因可能为炎症反应释放的多种炎症介质抑制机体免疫功能,从而导致 LC 上升减缓。随着疾病进一步发展,LC 明显上升。结合本研究的结果,随着肾脏损伤程度程度的增强,NC 明显增高。表明炎症反应在 HFRS 患者感染早期具有双重调节作用,一方面在病毒感染后分泌炎症介质杀伤病毒,另一方面又抑制了机体免疫反应。研究表明,NLR 水平升高提示肿瘤患者预后不良,当肿瘤组织有大量中性粒细胞时,淋巴细胞减少,免疫应答减弱,有利于肿瘤生长转移^[20]。对 HFRS 患者而言,NLR 水平升高是否提示患者病情严重,有待进一步研究。

4 结 论

NC 和 NLR 作为一种独立预测 HFRS 患者的生物标志物,尽管其无法完全反映 HFRS 患者的炎症状态和免疫平衡状态,但其升高对预测 HFRS IgM 阳性患者具有重要的临床价值,能够为 HFRS 患者的预后管理提供理论依据。

参考文献

- [1] 张俊丽,肖寒.肾综合征出血热病原学、实验室检测、防治措施的研究进展[J].医学综述,2017,23(21):4303-4307.
- [2] FAN X, DENG H, SANG J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018(8):129.
- [3] 黄立勇.中国肾综合征出血热流行特征及周期性研究[D].北京:中国疾病预防控制中心,2012.
- [4] 朱妮,刘峰,邱琳,等.2011—2015 年陕西省肾综合征出血热时空聚集性分析[J].现代预防医学,2017,44(9):1537-1540.
- [5] 贾静,陈颖,林露,等.胃癌患者术前 NLR PLR RDW 值与病理参数的关系[J].中国肿瘤临床,2017,44(2):78-82.
- [6] 樊美荣,欧阳涛,何英剑,等.新辅助化疗前中性粒细胞淋巴细胞比值与乳腺癌化疗疗效及预后的关系[J].临床检验杂志,2017,35(2):114-117.
- [7] 叶涛,杨银,王凯,等.中性粒细胞/淋巴细胞比率预测慢性阻塞性肺疾病患者并发 2 型糖尿病的价值:前瞻性队列研究[J].南方医科大学学报,2017,37(10):1308-1314.
- [8] 梅湘凝.中性粒细胞/淋巴细胞比值、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病伴冠心病的相关性研究[D].郑州:郑州大学,2017.
- [9] 王钦鹏,苏丹丹,张燕菊,等.中性粒细胞-淋巴细胞比值评价急性脑梗死临床预后的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2016,43(5):484-487.
- [10] 金子凡,冯娟.中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性急性脑出血患者短期预后的预测作用[J].中国脑血管病杂志,2018,15(5):236-240.
- [11] VARTOLOMEI M D, PORAV-HODADE D, FERRO M, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis[J]. Urol Oncol, 2018, 36(9):389-399.
- [12] 白雪帆,王平忠.肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征研究进展[J].中国病毒病杂志,2011,1(4):241-245.
- [13] 陈伟,刘艳,刘金菊,等.NLR、PLR、RDW 在感染性休克诊断、监测及预后评估中的应用[J].临床输血与检验,2018,20(1):79-82.
- [14] 魏雯.过敏性紫癜肾炎嗜酸性粒细胞、中性粒细胞与淋巴细胞的比值及血小板参数的变化意义[D].太原:山西医科大学,2012.
- [15] 敖小凤.中性粒细胞与淋巴细胞绝对值比值和糖尿病肾病合并肾功能损伤的相关性研究[J].中国慢性病预防与控制,2017,25(9):708-711.
- [16] 高倩,李瑾,刘青,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与克罗恩病疾病活动度的相关性分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2018,27(5):492-496.
- [17] GUO J, GUO X, WANG Y, et al. Cytokine response to Hantaan virus infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. J Med Virol, 2017, 89(7):1139-1145.
- [18] LI X, DU N, XU G, et al. Expression of CD206 and CD163 on intermediate CD14(++)CD16(+) monocytes are increased in hemorrhagic fever with renal syndrome and are correlated with disease severity[J]. Virus Res, 2018(253):92-102.
- [19] KYRIAKIDIS I, PAPA A. Serum TNF-alpha, sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Virus Res, 2013, 175(1):91-94.
- [20] 王洪玲,李琳,王键玮,等.中性粒细胞淋巴细胞比值与小细胞肺癌预后关系的分析[J].河北医科大学学报,2018,39(4):391-395.

(收稿日期:2018-09-15 修回日期:2018-12-28)