

for more than 5 years with native liver[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(4):381-386.

[12] YILMAZ Y, EREN F. Serum biomarkers of fibrosis and extracellular matrix remodeling in patients with nonalcoholic fatty liver disease; association with liver histology [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(1):43-46.

[13] AKDOĞAN Ö, ATAK YÜCEL A, GÖK SARGIN Z, et al. Evaluation of plasma Urokinase-Type plasminogen activator receptor(UPAR) in patients with chronic hepatitis B, C and Non-Alcoholic fatty liver disease(NAFLD) as serological fibrosis marker[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(1):29-33.

[14] 余晨,熊希倩,詹江华,等. MMP-7 在胆道闭锁肝纤维化患者中的表达及临床意义[J]. *天津医药*, 2019, 47(1):38-42.

[15] 耿丽,王许平,杨贝贝,等. MMP-7, SDC-1 在炎症性肠病中的表达及其意义[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(3):165-168.

[16] MUNSTERMAN I D, KENDALL T J, KHELIL N A, et al. Extracellular matrix components indicate remodelling activity in different fibrosis stages of human non-alcoholic

fatty liver disease[J]. *Histopathology*, 2018, 73(4):612-621.

[17] LARMANN J, JURK K, JANSSEN H, et al. Hepatic overexpression of soluble urokinase receptor (uPAR) suppresses Diet-Induced atherosclerosis in Low-Density lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR^{-/-}) mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0131854.

[18] SHARMA S, GUPTA D K. Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepato-portoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(12):1275-1282.

[19] MITTAL D, BHATNAGAR V, AGARWALA S, et al. Pre-operative Hepatic Artery Resistive Index is a Non-invasive Predictive Indicator of Prognosis in Biliary Atresia [J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2017, 22(4):237-241.

[20] 朱耿隆,刘夏磊,李培平,等. 肝纤维化指数与肝癌手术预后的相关性[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22(4):223-226.

(收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-05-20)

• 短篇论著 •

联合检测 NLR 和 NT-pro BNP 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸衰竭发作的预测价值

张利红

(皖西卫生职业学院附属医院检验科,安徽六安 237008)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和 N 端 B 型利钠肽前体(NT-pro BNP)水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者伴发呼吸衰竭的预测价值。方法 选取 2019 年 1—8 月在该院住院的 AECOPD 患者 117 例,根据是否伴发呼吸衰竭分为伴发呼吸衰竭组($n=48$)和未伴发呼吸衰竭组($n=69$),比较两组患者的临床资料、NLR 和 NT-pro BNP 水平,多因素 Logistic 回归分析呼吸衰竭发生的危险因素,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析不同指标预测呼吸衰竭的效能。结果 两组患者性别、年龄、合并脑梗死情况等比较,差异无统计学意义($P>0.05$);合并慢性心力衰竭、合并高血压、合并肺源性心脏病、既往是否有吸烟史情况、NT-pro BNP、NLR 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,在调整了合并慢性心力衰竭、合并高血压、合并肺源性心脏病、既往有吸烟史等因素后 NT-pro BNP($OR=3.085$, $95\%CI:1.252\sim7.605$)和 NLR($OR=1.599$, $95\%CI:1.179\sim2.168$)是 AECOPD 伴发呼吸衰竭的独立危险因素。Pearson 相关性分析显示,NT-pro BNP 水平与 NLR 水平呈正相关($r=0.297$, $P=0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,NLR、NT-pro BNP 及 NLR+NT-pro BNP 联合预测 AECOPD 患者伴发呼吸衰竭的 ROC 曲线下面积分别为:0.726、0.787 和 0.844;灵敏度分别为 0.500、0.688 和 0.833;特异度分别为 0.899、0.855 和 0.739。结论 NT-pro BNP 和 NLR 是 AECOPD 伴发呼吸衰竭的独立风险因子,联合检测对其发生有较高的预测价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 呼吸衰竭; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; N 端 B 型利钠肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.025

中图法分类号:R446.1;R563

文章编号:1673-4130(2020)17-2158-04

文献标识码:B

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种可预防和治疗 的常见疾病,其特征是持续的呼吸道症状和气流受

限^[1]。COPD 急性加重(AECOPD)是 COPD 疾病进展过程中的一个重要过程,表现为急性起病,呼吸系统症状恶化,超出日常变异,最终导致药物治疗改变^[2]。当 AECOPD 症状进一步恶化,会导致心肺功能失调、机体代谢障碍,最终出现呼吸衰竭^[3]。而伴发呼吸衰竭是 AECOPD 患者高病死率和不良预后的最主要原因之一^[4]。研究表明,肺部炎症反应在 AECOPD 的发生和发展中起到重要作用,随着 AECOPD 的进展也会进一步加重心脏的负担^[5-6]。本研究旨在探讨新型炎症标志物中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和心力衰竭标志物 N 端 B 型利钠肽前体(NT-pro BNP)联合预测 AECOPD 患者伴发呼吸衰竭的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1—8 月在本院住院的 AECOPD 患者 117 例,其中男 81 例,女 36 例,平均年龄(74.04±8.49)岁,根据是否伴发呼吸衰竭分为伴发呼吸衰竭组($n=48$)和未伴发呼吸衰竭组($n=69$)。纳入标准:(1)AECOPD 患者诊断符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)》中的诊断标准^[7];(2)合并慢性呼吸衰竭患者静息状态下,动脉血氧分压(PaO_2) <60 mm Hg 和(或)二氧化碳分压(PaCO_2) >50 mm Hg;(3)入组后临床资料齐全。排除标准:(1)患有严重躯体疾病、血液疾病及癌症患者;(2)患有肺结核、肺脓肿、肺栓塞、支气管哮喘、肺癌、急慢性呼吸道感染等严重呼吸系统疾病者;(3)患有除呼吸系统外其他部位炎症感染性疾病;(4)其他疾病引起的呼吸衰竭;(5)入组近半年内有外伤及手术史患者。

1.2 仪器与方法 所有受试者均清晨采集空腹静脉血 2 管,一管乙二胺四乙酸二钾抗凝,使用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 BC-6800 全自动血细胞

分析仪及其配套试剂检测中性粒细胞计数(Neu#)和淋巴细胞计数(Lym#),并计算 NLR;另一管离心后取血清,使用罗氏 cobas e411 全自动电化学发光免疫分析仪及原装试剂检测 NT-pro BNP。所有测定均严格按照实验室标准操作规程进行,在检测开始前均检测质控品并保证质控在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件完成所有数据分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,Pearson 相关性分析相关性,Logistic 多因素回归分析各危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者性别、年龄、合并脑梗死情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者合并慢性心力衰竭、合并高血压、合并肺源性心脏病情况、既往是否有吸烟史、NT-pro BNP、NLR 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 AECOPD 伴发呼吸衰竭的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生呼吸衰竭为结局(0=无呼吸衰竭,1=有呼吸衰竭),对表 1 中各因素进行多因素 Logistic 回归分析,其中分类数据赋值如下:性别(1=男,2=女),合并慢性心力衰竭(0=否,1=是)、合并高血压(0=否,1=是)、合并肺源性心脏病(0=否,1=是)、合并脑梗死(0=否,1=是)、吸烟史(0=否,1=是)。回归结果显示合并慢性心力衰竭($OR=8.437, P=0.029$)、合并肺源性心脏病($OR=0.096, P=0.005$)、吸烟史($OR=0.160, P=0.010$)、NT-pro BNP 水平($OR=3.085, P=0.014$)、NLR 水平($OR=1.599, P=0.003$)是 AECOPD 伴发呼吸衰竭的危险因素。见表 2。

表 1 一般临床资料在两组患者间的比较

| 组别 | 伴发呼吸衰竭组($n=48$) | 未伴发呼吸衰竭组($n=69$) | χ^2/t | P |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|------------|----------|
| 性别(男/女, n/n) | 30/18 | 51/18 | 1.731 | 0.188 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 75.19±7.76 | 73.25±8.92 | 1.220 | 0.225 |
| 合并慢性心力衰竭[$n(\%)$] | 26(54.2) | 12(17.3) | 17.457 | <0.001 |
| 合并高血压[$n(\%)$] | 35(73.0) | 25(36.2) | 15.248 | <0.001 |
| 合并肺源性心脏病[$n(\%)$] | 28(58.3) | 10(14.5) | 24.810 | <0.001 |
| 合并脑梗死[$n(\%)$] | 3(6.3) | 11(16.0) | 2.524 | 0.151 |
| 既往吸烟史[$n(\%)$] | 29(60.4) | 13(18.8) | 21.264 | <0.001 |
| NT-pro BNP($\bar{x} \pm s$,ng/mL) | 3.51±4.65 | 0.37±0.49 | 4.657 | <0.001 |
| NLR($\bar{x} \pm s$) | 8.48±7.58 | 3.80±1.61 | 4.209 | <0.001 |

2.3 NT-pro BNP 和 NLR 相关性分析 Pearson 相

关性分析显示,AECOPD 患者中 NT-pro BNP 水平

与 NLR 水平呈正相关($r=0.297, P=0.001$)。

2.4 NT-pro BNP、NLR 单项及联合检测对 AECOPD 患者伴发呼吸衰竭的预测价值 以二元 Logistic 回归模型建立 NT-pro BNP 与 NLR 的联合预测因子,并绘制 ROC 曲线,见图 1。NLR、NT-pro BNP 及

NLR+NT-pro BNP 联合预测 AECOPD 患者伴发呼吸衰竭的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.726、0.787 和 0.844;灵敏度分别为 0.500、0.688 和 0.833;特异度分别为 0.899、0.855 和 0.739。见表 3。

表 2 AECOPD 伴发呼吸衰竭的多因素 Logistic 回归分析

| 变量 | β | SE | Wald/ χ^2 | OR | 95%CI | P |
|-------------------|---------|-------|----------------|-------|--------------|-------|
| 性别 | -4.97 | 0.734 | 0.459 | 0.608 | 0.144~2.563 | 0.498 |
| 年龄 | -0.013 | 0.038 | 0.122 | 0.987 | 0.915~1.064 | 0.727 |
| 合并慢性心力衰竭 | 2.133 | 0.974 | 4.790 | 8.437 | 1.249~56.975 | 0.029 |
| 合并高血压 | 1.274 | 0.659 | 3.739 | 3.574 | 0.983~12.996 | 0.053 |
| 合并肺源性心脏病 | 2.345 | 0.834 | 7.898 | 0.096 | 0.019~0.492 | 0.005 |
| 合并脑梗死 | -0.682 | 0.884 | 0.595 | 0.506 | 0.089~2.859 | 0.506 |
| 吸烟史 | 1.830 | 0.706 | 6.712 | 0.160 | 0.040~0.640 | 0.010 |
| NT-pro BNP(ng/mL) | 1.126 | 0.460 | 5.990 | 3.085 | 1.252~7.605 | 0.014 |
| NLR | 0.469 | 0.155 | 9.124 | 1.599 | 1.179~2.168 | 0.003 |

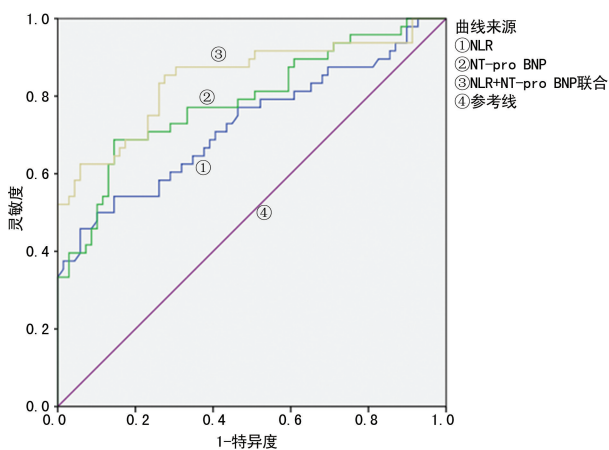


图 1 NT-pro BNP 联合 NLR 预测 AECOPD 患者伴发呼吸衰竭的 ROC 曲线

表 3 NT-pro BNP、NLR 单项及联合检测对 AECOPD 患者伴发呼吸衰竭的预测价值

| 项目 | AUC | 标准误 | P | 95%CI |
|----------------|-------|-------|--------|-------------|
| NLR | 0.726 | 0.050 | <0.001 | 0.628~0.824 |
| NT-pro BNP | 0.787 | 0.044 | <0.001 | 0.701~0.874 |
| NLR+NT-pro BNP | 0.844 | 0.040 | <0.001 | 0.766~0.922 |

3 讨 论

AECOPD 是呼吸道症状急性加重发作,并伴有呼吸道潜在的慢性炎症加重过程,需要入院治疗^[7-8]。AECOPD 与慢性炎症相关,主要影响肺实质和周围呼吸道,导致不可逆转的进行性气流受限^[9],这种炎症的特征是肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞和先天性淋巴样细胞数量增加^[1]。SØRENSEN 等^[10]研究发现,淋巴细胞计数降低是 AECOPD 患者

病死率增加的重要预测指标。TENG 等^[1]进一步研究发现,AECOPD 进展伴发着 Neu 浸润和淋巴细胞凋亡。

作为一种新兴的炎症指标,NLR 是由全血细胞计数衍生而来,具有简便、经济和高效等诸多优点,并已在许多领域得到应用^[11-13]。近年来,一些研究表明,NLR 可用于评估 COPD 患者的急性加重。PAS-CUAL-GONZÁLEZ 等^[14]证实,COPD 急性加重时患者的 NLR 明显高于稳定 COPD 患者。LEE 等^[15]发现 NLR 与气流受限的严重程度成正比,并且 NLR 是 1 年随访期间病情恶化的重要预测指标。

本研究中,AECOPD 伴发呼吸衰竭患者的 NLR 水平显著高于未发生呼吸衰竭患者($P<0.05$),Logistic 回归模型在调整了合并慢性心力衰竭、合并高血压、合并肺源性心脏病、既往有吸烟史等因素后,相对于 NLR 水平低者,NLR 水平高者发生呼吸衰竭的风险增加($OR=1.599,95\%CI:1.179\sim2.168$),这一结论与 LEE 等^[15]研究发现 NLR 与气流受限的严重程度相关一致。本研究对气流受限的影响因素做了进一步明确,即影响 AECOPD 预后和致死率的重要并发症为呼吸衰竭。

AECOPD 进展到后期,特别是进展到伴发呼吸衰竭时,会导致心脏负荷加大,甚至出现心力衰竭等症状^[16-17]。NT-pro BNP 的生成与心室容积扩张、心室压力超负荷直接相关,是充血性心力衰竭的有效监测指标之一^[18-19]。张华东^[17]研究发现,NT-pro BNP 是 AECOPD 合并呼吸衰竭患者死亡的独立危险因素,监测 NT-pro BNP 有助于判断病情。本研究中,

AECOPD 伴发呼吸衰竭患者 NT-pro BNP 水平显著高于未伴发呼吸衰竭患者 ($P < 0.05$), Logistic 回归模型在调整了合并慢性心力衰竭、合并高血压、合并肺源性心脏病、既往有吸烟史等因素后,相对于水平低者,NT-pro BNP 水平高者发生呼吸衰竭的风险增加 ($OR = 3.085, 95\% CI: 1.252 \sim 7.605$),与张华东^[17]的研究一致。

本研究进一步探讨了 NLR 和 NT-pro BNP 对 AECOPD 发生呼吸衰竭的预测价值,发现 NLR、NT-pro BNP 单独预测 AECOPD 患者发生呼吸衰竭的 AUC 分别为 0.787 和 0.726,表明其预测具有一定的准确性。以二元 Logistic 回归模型建立 NT-pro BNP 与 NLR 的联合预测因子后,发现二者联合预测 AECOPD 患者发生呼吸衰竭的 AUC 为 0.844,高于单独预测,联合预测时的灵敏度和特异度分别为 0.833 和 0.739。证实了 NT-pro BNP 和 NLR 联合预测 AECOPD 患者发生呼吸衰竭具有较高价值,可为临床医师提供参考。AECOPD 伴发呼吸衰竭患者 NT-pro BNP 和 NLR 水平显著增高。NT-pro BNP 和 NLR 是 AECOPD 患者发生呼吸衰竭的独立危险因素,二者联合检测对 AECOPD 患者发生呼吸衰竭具有较好的预测价值。

参考文献

- [1] TENG F, YE H, XUE T. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204377.
- [2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(草案)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(6): 541-551.
- [3] 赵秀清, 陈伟, 吴多省, 等. 血清血管内皮生长因子对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭患者预后的判断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(17): 218-220.
- [4] 徐国建, 徐淑慧, 李春雅, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重伴慢性呼吸衰竭凝血纤溶与炎症因子及肺功能的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(3): 324-326.
- [5] GAO J, CHEN B, WU S, et al. Blood cell for the differentiation of airway inflammatory phenotypes in COPD exacerbations[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 50-56.
- [6] HUGHES M J, MCGETTRICK H M, SAPEY E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target[J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(155): 190102.
- [7] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [8] PILACZYNSKA-CEMEL M, GOŁDA R, DABROWSKA A, et al. Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/CIC) in patients with obstructive diseases[J]. Cent Eur J Immunol, 2019, 44(3): 292-298.
- [9] ZUO H, XIE X, PENG J, et al. Predictive Value of Novel Inflammation-Based Biomarkers for Pulmonary Hypertension in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2019, 2019: 5189165.
- [10] SØRENSEN A K, HOLMGAARD D B, MYGIND L H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality—a cohort study [J]. J Inflamm (Lond), 2015, 12: 20-25.
- [11] 卢水煊, 刘学员, 朱中权. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在细菌性肺炎中的应用进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(5): 35-37.
- [12] 屈娜, 王晓彬. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、D-二聚体联合 CA125 对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1520-1525.
- [13] 宋维, 潘萌萌, 韩铭欣, 等. NLR 和 PCT 对成人社区获得性肺炎患者进展为脓毒症的预测价值比较[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(2): 118-121.
- [14] PASCUAL-GONZÁLEZ Y, LÓPEZ-SÁNCHEZ M, DORCA J, et al. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3651-3662.
- [15] LEE H, UM S J, KIM Y S, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156511.
- [16] 宋增新. hs-CRP 和 BNP 检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并心力衰竭病人的临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(12): 1704-1706.
- [17] 张华东. 血浆 NT-proBNP 水平与慢性阻塞性肺疾病急性发作合并呼吸衰竭者预后的相关性研究[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(65): 53-56.
- [18] 田惠, 岳宝霞, 徐彪, 等. 心力衰竭患者中肥胖与 BNP、NT-proBNP 水平关系的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(5): 110-111.
- [19] 吴蓝津, 吴万芬, 陆山河. NT-proBNP 在心力衰竭中应用的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(1): 114-117.