

• 论 著 •

NLR 在代谢相关脂肪性肝病肝纤维化中的应用价值研究*

颜美珠, 黄继英, 安 敏, 沈曼茹, 高振军[△]

复旦大学附属中山医院青浦分院消化科, 上海 201700

摘 要:目的 探讨中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)肝纤维化程度的相关性及其对早期、进展期脂肪性肝炎的评估价值。方法 收集 2019 年 6 月至 2021 年 5 月该院收治的 110 例 MAFLD 患者作为研究对象,测量患者身高、体质量,检测患者血常规、肝功能、血脂、空腹血糖、炎症因子,行肝组织活检病理检查。依据肝脏脂肪变性(S)、活动度(A)、纤维化(F)评分(SAF 评分)系统将 MAFLD 患者分为单纯性脂肪肝组、早期脂肪性肝炎组、进展期脂肪性肝炎组。比较 3 组临床基础资料,比较不同 F 评分患者的 NLR 及肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)水平,采用 Spearman 相关分析 NLR、TNF、IL-6 与 F 评分的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分析 NLR、TNF、IL-6 对早期、进展期脂肪性肝炎的评估价值。结果 根据 SAF 评分结果,110 例 MAFLD 患者中单纯性脂肪肝组 26 例、早期脂肪性肝炎组 36 例、进展期脂肪性肝炎组 48 例。NLR 在这 3 组间逐渐升高,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NLR 随着 MAFLD 患者 F 评分升高而上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示 NLR 与 F 评分呈正相关($r = 0.796, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,NLR 评估早期脂肪性肝炎的最佳临界值为 1.734,其 AUC 为 0.903,明显优于 TNF、IL-6 的 0.736、0.729($P < 0.05$);NLR 评估进展期脂肪性肝炎的最佳临界值为 2.541,其 AUC 为 0.877,也明显优于 TNF、IL-6 的 0.544、0.666($P < 0.05$)。结论 NLR 与 MAFLD 肝纤维化程度呈正相关,对早期脂肪性肝炎、进展期脂肪性肝炎具有较好的评估价值,可作为临床诊疗的参考指标。

关键词:中性粒细胞淋巴细胞比值; 代谢相关脂肪性肝病; 肝纤维化; 脂肪性肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.013

中图法分类号:R575;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)15-1849-06

文献标志码:A

Study on the application value of neutrophil-lymphocyte ratio in metabolic associated fatty liver disease with liver fibrosis*

YAN Meizhu, HUANG Jiyong, AN Min, SHEN Manru, GAO Zhenjun[△]

Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Qingpu Branch, Fudan University, Shanghai 201700, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the degree of liver fibrosis in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and its evaluation value in early and advanced steatohepatitis. **Methods** A total of 110 patients with MAFLD admitted to this hospital from June 2019 to May 2021 were collected as the research objects. The height and weight of the patients were measured, the blood routine, liver function, blood lipids, fasting blood glucose, and inflammatory factors were detected, and liver tissue biopsy was performed for pathological examination. MAFLD patients were divided into the simple fatty liver group, the early steatohepatitis group and the advanced steatohepatitis group according to liver steatosis (S), activity (A) and fibrosis (F) score (SAF score) system. The basic clinical data of the three groups were compared. NLR and the levels of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) in patients with different F scores were compared. Spearman correlation was used to analyze the correlation between NLR, TNF, IL-6 and F score, and receiver operating characteristic (ROC) area under the curve (AUC) was used to analyze the evaluation value of NLR, TNF and IL-6 in early and advanced steatohepatitis.

* 基金项目:上海市青浦区科技发展基金项目(QKY2019-09);上海市青浦区卫生健康委员会人才培养项目(W2019-18)。

作者简介:颜美珠,女,副主任医师,主要从事消化系统疾病的研究。 [△] 通信作者, E-mail: shouchen11@163.com。

Results According to the SAF score, there were 26 cases in the simple fatty liver group, 36 cases in the early steatohepatitis group, and 48 cases in the advanced steatohepatitis group among the 110 MAFLD patients. NLR increased gradually among the three groups, and there were statistically significant differences in pairwise comparisons ($P < 0.05$). NLR increased with the increase of F score in MAFLD patients, and there were statistically significant differences ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis results showed that NLR was positively correlated with F score ($r = 0.796, P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the optimal critical value of NLR for evaluating early steatohepatitis was 1.734, and its AUC was 0.903, which was significantly better than 0.736 and 0.729 of TNF and IL-6 ($P < 0.05$); the optimal critical value of NLR for evaluating advanced steatohepatitis was 2.541, and its AUC was 0.877, which was also significantly better than 0.544 and 0.666 of TNF and IL-6 ($P < 0.05$). **Conclusion** NLR is positively correlated with the degree of liver fibrosis in MAFLD, which has a good evaluation value for early steatohepatitis and advanced steatohepatitis, and it can be used as a reference indicator for clinical diagnosis and treatment.

Key words: neutrophil-lymphocyte ratio; metabolic associated fatty liver disease; liver fibrosis; steatohepatitis

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)已经取代病毒性肝炎成为包括我国在内的全球最常见的慢性肝脏疾病,现已累及全球 25%以上的人口^[1],近 10 年间发病率从 15%上升至 31%,并且还伴随低龄化的趋势^[2]。MAFLD 在肝脏的疾病表现包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌,不同阶段肝脏病理表现不同,预后也不同。其中单纯性脂肪肝是一个相对良性的过程,而脂肪性肝炎则出现了肝纤维化变,有发展为肝硬化、肝癌的潜在风险。研究结果显示,随着肝纤维化的加重,在 10 年内有 15%~25%的脂肪性肝炎会进一步发展为肝硬化,其中 30%~40%将最终死于肝病^[3]。肝纤维化是一种动态性发展的病理变化过程,早期是可逆的,因而早期识别肝纤维化、早期诊断脂肪性肝炎并进行干预非常重要,可以有效改善肝病的转归预后,也是近年来临床研究的热点之一。

肝纤维化缺乏典型的临床症状诊断,目前,脂肪性肝炎诊断的金标准仍有赖于肝细胞活检,但肝穿刺活检是一种肝脏侵入性的有创检查,费用较高且可能出现出血、疼痛等不良反应,多数患者难以接受,且该方法不适宜多次复查而无法用于日常随访,给临床上诊断、监测脂肪性肝炎带来了困难。因而,寻找一种无创诊断的方法以早期识别脂肪性肝炎及其相关的肝纤维化是近年来临床研究的热点。研究表明,炎症反应在脂肪肝的发生、发展中起重要作用,中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)作为一种反映亚临床炎症反应的指标^[4],只需血常规检查即可,已被广泛应用于评估各种恶性肿瘤预后^[5]。也有报道指出,NLR 与乙型肝炎肝硬化、肝纤维化具有密切相关性,可用于预测乙型肝炎肝衰竭^[6]。因此,本研究拟通过分析 NLR 与 MAFLD 患者肝纤维化的相关性,探讨其诊

断脂肪性肝炎的价值,为临床早期识别、干预代谢相关脂肪性肝炎提供简易的参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 6 月至 2021 年 5 月本院收治的经肝组织病理检查明确诊断的 MAFLD 患者 110 例,其中男 62 例,女 48 例,平均年龄(42.24 ± 12.4)岁。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 入选患者诊断均符合 2020 年国际专家小组发布的 MAFLD 诊断标准,即基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学及血液生物标志物证据,同时合并超重/肥胖、2 型糖尿病、代谢功能障碍 3 项条件之一。存在以下至少两项代谢异常风险因素者为代谢功能障碍,(1)腰围,男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 80 cm;(2)血压 $\geq 130/85$ mm Hg 或接受降血压药物治疗;(3)血浆甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L 或接受降血脂药物治疗;(4)血浆高密度脂蛋白胆固醇,男性 < 1.0 mmol/L,女性 < 1.3 mmol/L,或接受调脂药物治疗;(5)糖尿病前期,空腹血糖(FBG)5.6~6.9 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 7.8~11.0 mmol/L 或糖化血红蛋白 5.7%~6.4%;(6)稳态模型评估胰岛素抵抗指数 ≥ 2.5 ;(7)血浆超敏 C 反应蛋白 > 2 mg/L)。

1.2.2 排除标准 合并活动性感染(肠炎、呼吸道感染等)患者;合并其他肝病如病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝病等的患者;肝移植术后患者;肝癌等其他恶性肿瘤患者;有重大器官功能衰竭患者。

1.3 方法

1.3.1 实验室指标检测 所有患者均于清晨空腹抽取静脉血,检测患者血常规[中性粒细胞计数、淋巴细胞计数]、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬

氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、血脂[总胆固醇(TC)、TG]、FBG 和炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)]等。血常规采用希森美康 XN-2000 血液分析仪进行检测,肝功能、血脂、FBG 和炎症反应指标采用日立 7600 全自动生化分析仪进行检测。入院时量取患者身高、体质量、计算体质量指数(BMI)。

1.3.2 肝脏组织病理学检查 采用 Max-Core 一次性全自动活组织检查针行经皮肝穿刺活检获取肝组织标本。每份肝组织标本长度均 ≥ 1.6 cm,宽度 $1.2\sim 1.8$ mm,并包含 10 个以上汇管区。常规脱水、石蜡包埋,连续切片(厚约 $4\ \mu\text{m}$),常规 HE 染色、Masson 三色染色和 Gordon-Sweets 网状纤维染色。由 2 名病理科医师盲法独立阅片,如诊断不一致时重复阅片以达成共识。依据肝脏脂肪变性(S)、活动度(A)、纤维化(F)评分(SAF 评分)系统判断肝脏病变程度^[7],计算 SAF 评分,具体包括:(1)S 评分 $0\sim 3$ 分;(2)A 评分 $0\sim 4$ 分;(3)F 评分 $0\sim 4$ 分。各项评分越高,则相应病情越严重。单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎的诊断标准:(1)S 评分 $0\sim 1$ 分,A 评分 $0\sim 1$ 分为单纯性脂肪肝;(2)S 评分 ≥ 1 分,A 评分 ≥ 2 分,F 评分 $0\sim 1$ 分为早期脂肪性肝炎;(3)S 评分 ≥ 1 分,A 评分 ≥ 2 分,F 评分 $2\sim 4$ 分为进展期脂肪性肝炎。根据 SAF 评分结果,将 MAFLD 患者分为单纯性脂肪肝组、早期脂肪性肝炎组、进展期脂肪性肝炎组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析。计数资料采用例数表示,分布差异采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行评价。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较用非参数秩和检验。采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)获取连续性变量类的最佳临界值,同时得到各项指标的评估价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病变程度 MAFLD 患者临床基础资料比较 根据 SAF 评分结果,MAFLD 患者分为单纯性脂肪肝组 26 例、早期脂肪性肝炎组 36 例、进展期脂肪性肝炎组 48 例。3 组的性别构成、年龄、BMI 及 ALT、AST、GGT、TC、TG、FBG 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),而 NLR 及 TNF、IL-6 水平差异有统计学意义($P<0.05$),其中:NLR、IL-6 在 3 组间逐渐升高,两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),TNF 在 3 组间也呈升高趋势,进展期脂肪性肝炎组 TNF 水平高于早期脂肪性肝炎组和单纯性脂肪肝组,差异有统计学意义($P<0.05$),而早期脂肪性肝炎组和单纯性脂肪肝组 TNF 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同病变程度 MAFLD 患者临床基础资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (女/男, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	ALT ($\bar{x}\pm s$,U/L)	AST ($\bar{x}\pm s$,U/L)	GGT ($\bar{x}\pm s$,U/L)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
单纯性脂肪肝组	26	10/16	43.75 $\pm$ 13.54	78.00 $\pm$ 13.51	53.68 $\pm$ 22.62	67.82 $\pm$ 25.17	4.59 $\pm$ 1.41
早期脂肪性肝炎组	36	16/20	41.14 $\pm$ 14.96	67.10 $\pm$ 21.22	48.68 $\pm$ 21.21	63.45 $\pm$ 25.07	4.31 $\pm$ 1.14
进展期脂肪性肝炎组	48	22/26	42.24 $\pm$ 10.44	83.10 $\pm$ 17.32	62.05 $\pm$ 29.47	67.94 $\pm$ 20.47	4.68 $\pm$ 1.58
χ^2/F		0.387	0.314	1.233	2.943	0.446	0.733
<i>P</i>		0.824	0.731	0.254	0.057	0.642	0.483

组别	<i>n</i>	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	FBG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	NLR ($\bar{x}\pm s$)	TNF ($\bar{x}\pm s$,ng/L)	IL-6 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
单纯性脂肪肝组	26	1.89 $\pm$ 0.81	6.20 $\pm$ 0.72	1.22 $\pm$ 0.34	11.25 $\pm$ 0.72	1.84 $\pm$ 0.61	24.19 $\pm$ 4.50
早期脂肪性肝炎组	36	1.91 $\pm$ 0.69	7.10 $\pm$ 0.84	2.07 $\pm$ 0.59 ^a	11.80 $\pm$ 1.13	2.38 $\pm$ 0.82 ^a	25.37 $\pm$ 5.20
进展期脂肪性肝炎组	48	1.97 $\pm$ 0.78	6.50 $\pm$ 1.12	3.87 $\pm$ 0.63 ^{ab}	19.55 $\pm$ 1.69 ^{ab}	3.73 $\pm$ 0.49 ^{ab}	25.73 $\pm$ 3.70
χ^2/F		0.115	1.484	216.867	481.694	86.866	1.041
<i>P</i>		0.892	0.476	<0.001	<0.001	<0.001	0.357

注:与单纯性脂肪肝组相比,^a $P<0.05$;与早期脂肪性肝炎相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同 F 评分(肝纤维化分级)患者 NLR 及 TNF、IL-6 水平比较 NLR 随着 F 评分升高而逐渐上升,不同 F 评分患者 NLR 差异有统计学意义($P<$

0.05),其中 F 评分 2 分、3 分的患者 NLR 高于 0 分的患者,F 评分 4 分的患者 NLR 高于 0 分、1 分的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。IL-6 水平也随着 F

评分升高而上升,但仅有 F 评分 0 分、4 分的患者间 IL-6 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同 F 评分患者 TNF 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

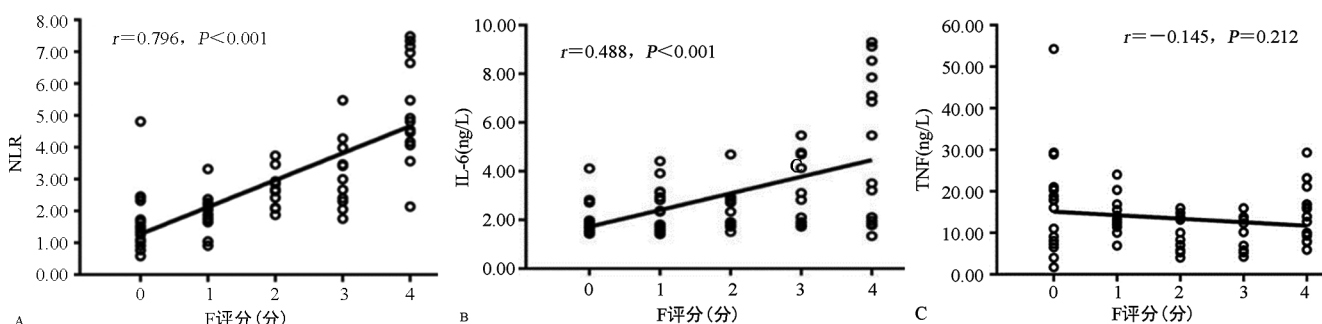
2.3 NLR、TNF、IL-6 与 F 评分的关系 Spearman 相关分析结果显示,NLR、IL-6 与 F 评分均呈正相关($r = 0.796, 0.488, P < 0.05$),TNF 与 F 评分无相关性($r = -0.145, P = 0.212$)。见图 1。

2.4 NLR 与 TNF、IL-6 关系 Spearman 相关分析结果显示,NLR 与 IL-6 呈正相关($r = 0.494, P < 0.05$),NLR 与 TNF 无相关性($r = 0.218, P = 0.06$)。

表 2 不同 F 评分患者 NLR、TNF、IL-6 水平比较
[$M(P_{25}, P_{75})$]

F 评分	n	NLR	TNF(ng/L)	IL-6(ng/L)
0 分	28	1.44(1.07, 1.71)	8.30(5.80, 13.80)	1.78(1.62, 1.95)
1 分	34	1.87(1.65, 2.15)	12.60(11.40, 14.80)	2.34(1.66, 3.03)
2 分	20	2.65(2.11, 2.93) ^a	12.30(5.80, 13.20)	2.71(1.82, 2.90)
3 分	18	3.00(2.30, 3.99) ^a	17.90(8.00, 20.55)	2.82(1.82, 4.69)
4 分	10	4.68(4.25, 6.89) ^{ab}	13.30(9.35, 20.05)	4.49(1.87, 7.85) ^a
Z		49.252	9.214	17.911
P		<0.001	0.056	0.002

注:与 F 评分 0 分相比,^a $P < 0.05$;与 F 评分 1 分相比,^b $P < 0.05$ 。



注:A 为 NLR 与 F 评分间关系散点图;B 为 IL-6 与 F 评分间关系散点图;C 为 TNF 与 F 评分间关系散点图。

图 1 NLR、IL-6、TNF 与 F 评分间关系的散点图

2.5 NLR、TNF、IL-6 对早期脂肪性肝炎、进展期脂肪性肝炎的评估价值 NLR、TNF、IL-6 评估早期脂肪性肝炎的 ROC 曲线(图 2)显示,NLR、TNF、IL-6 评估早期脂肪性肝炎的 AUC 分别为 0.903、0.736、0.729,灵敏度分别为 68.2%、86.4%、72.7%,特异度分别为 99.0%、81.3%、75.0%,NLR 的 AUC 明显高于 TNF、IL-6 ($P < 0.05$);NLR 的最佳临界值为 1.734 时,其对早期脂肪性肝炎评估价值最佳。NLR、TNF、IL-6 评估进展期脂肪性肝炎的 ROC 曲线(图 3)显示,NLR、TNF、IL-6 评估进展期脂肪性肝炎的 AUC 分别为 0.877、0.544、0.666,灵敏度分别为 76.3%、50.0%、39.5%,特异度分别为 90.9%、68.2%、90.1%,NLR 的评估价值明显优于 TNF、IL-6 ($P < 0.05$);NLR 的最佳临界值为 2.541 时,其对进展期脂肪性肝炎评估价值最佳。

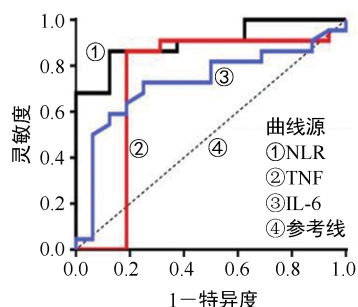


图 2 NLR、TNF、IL-6 评估早期脂肪性肝炎的 ROC 曲线

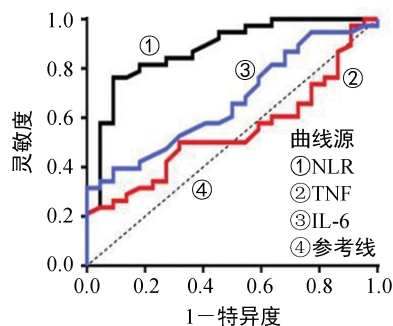


图 3 NLR、TNF、IL-6 评估进展期脂肪性肝炎的 ROC 曲线

3 讨论

早期脂肪性肝炎是可逆的,是治疗、预防肝病相关恶性结局的关键点,因而急切需要寻找一种可以对早期脂肪性肝炎进行早期诊断、评估、随访,并可广泛用于临床的简易指标。目前研究认为,慢性炎症反应可能在 MAFLD 从单纯性脂肪肝进展为脂肪性肝炎及肝脏纤维化过程中发挥重要作用,而中性粒细胞和淋巴细胞是重要的白细胞亚群,在调节炎症微环境和多种疾病的反应中起至关重要的作用,NLR 已被证明是炎症性疾病的一个重要预后因素^[4]。此外,NLR 已被证明是比 C 反应蛋白、白细胞计数或中性粒细胞计数评估菌血症严重程度更好的标记物^[8]。多项研究显示,NLR 作为一项炎症性指标在结肠癌、直肠癌等肿瘤相关疾病中具有较高的诊断价值,提示机体炎

症状与肿瘤存在密切联系^[9-10]。同时其他研究表明, NLR 在社区获得性肺炎、心肌梗死、阑尾炎等其他全身性炎症反应和应激性危重疾病方面具有潜在的预测价值^[11-12]。因此, NLR 可以作为炎症和免疫反应的间接反映指标。最近, NLR 被证明在肝硬化患者的预后中有预测作用^[13], 但到目前为止, 国内外只有少数研究探讨了 NLR 在评估非酒精性脂肪肝病严重程度中的作用^[14], 且较少应用肝组织病理学检查, 因此本研究的目的旨在讨论 NLR 与 MAFLD 肝纤维化的相关性, 探讨 NLR 对早期脂肪性肝炎的评估价值, 为临床早期诊断脂肪性肝炎, 早期干预提供简便、实用的监测指标。

为避免受其他炎症影响, 研究对象排除了合并有其他感染疾病的患者。本研究发现, 随着 MAFLD 肝纤维化程度逐渐加重(F 评分从 0 分到 4 分), NLR 也逐渐升高($P < 0.05$), 相关性分析也提示 NLR 与 F 评分呈明显正相关($r = 0.796, P < 0.05$), 该结果与 KHOORY 等^[15]在以色列人群中的研究结果一致。ROC 曲线分析结果显示, NLR 评估早期脂肪性肝炎的 AUC 为 0.903, 优于 TNF、IL-6 的 0.736、0.729 ($P < 0.05$), 当 NLR 的最佳临界值为 1.734 时, 其灵敏度为 68.2%, 特异度为 99.0%, 其对早期脂肪性肝炎评估效果最佳。同时, NLR 评估进展期脂肪性肝炎的 AUC 为 0.877, 灵敏度为 76.3%, 特异度为 90.9%, 最佳临界值为 2.541, 说明 NLR 对进展期脂肪性肝炎的评估效果也较好。可见 NLR 不管对早期还是进展期脂肪性肝炎的评估效果都很好, 不仅有助于早期诊断脂肪性肝炎, 进行治疗逆转, 也适用于病情进展的监测, 同时 NLR 简便易操作, 可重复性高, 可在临床推广使用。

本研究还发现, 在进展期脂肪性肝炎患者中, IL-6、TNF 水平明显高于单纯性脂肪肝组($P < 0.05$), 考虑为免疫和炎症系统的激活在 MAFLD 的进展过程中起了重要作用, 导致了 IL-6、TNF 水平升高。单因素分析结果显示, 随着肝纤维化程度加重(F 评分从 0 分到 4 分), IL-6 水平也随之升高, 其水平与 F 评分呈正相关($r = 0.488, P < 0.05$), 而 TNF 水平在不同程度肝纤维化患者中差异无统计学意义($P > 0.05$), 且与 F 评分无相关性($r = -0.145, P = 0.212$)。ROC 曲线分析结果显示: IL-6、TNF 评估早期脂肪性肝炎的 AUC 为 0.736、0.729, 评估价值一般; IL-6、TNF 评估进展期脂肪性肝炎的 AUC 为 0.544、0.666, 评估价值较差。可见 NLR 对早期、进展期脂肪性肝炎的评估价值明显优于 IL-6、TNF。MAFLD 多合并腹型肥胖, 脂肪组织增多, 易诱导产生 IL-6 和 TNF- α 等

促炎因子, 诱发炎症级联反应, 从而导致低慢性炎症状态的产生。免疫系统及炎症反应的持续激活, 会进一步导致肝脏损伤。免疫失衡导致中性粒细胞增多和低慢性炎症导致的淋巴细胞相对减少可能解释了高 NLR 的发生^[16]。本研究存在不足之处, 如单中心的研究, 而且研究对象局限于本地区的小范围人群, 而且 MAFLD 患者常伴有糖尿病, 且糖尿病明显与 NLR 升高有关, 而本研究中未排除糖尿病的因素, 因此有必要扩大样本, 对代谢因素再分层, 进一步研究 NLR 与 MAFLD 患者的相关性。

综上所述, NLR 作为一项简便快捷、经济有效的监测指标, 可动态观察 MAFLD 患者肝纤维化程度, 较好地评估早期脂肪性肝炎, 并为临床诊疗提供较好的参考价值。

参考文献

- [1] FAN J G, KIM S U, WONG V W. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.
- [2] YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2672-2682.
- [3] WHITE D L, KANWAL F, EL-SERAG H B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(12): 1342-1359.
- [4] GUCLU M, FARUQ AGAN A. Association of severity of Helicobacter pylori infection with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2017, 7(1): 11-16.
- [5] WADELIN F R, FULTON J, COLLINS H M, et al. Correction: PRAME is a Golgi-targeted protein that associates with the Elongin BC complex and is upregulated by interferon-Gamma and bacterial PAMPs[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129297.
- [6] LEI Q, AO K, ZHANG Y, et al. Prognostic factors of the short-term outcomes of patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. Clinics (Sao Paulo), 2017, 72(11): 686-692.
- [7] BEDOSSA P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 565-575.
- [8] DE JAGER C P, VAN WIJK P T, Mathoera R B, 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.

(下转第 1858 页)

于 HR-HPV DNA, 可为宫颈癌前病变分流提供依据。

参考文献

- [1] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e191-e203.
 - [2] WANG H Y, KIM H, PARK K H. Diagnostic performance of the E6/E7 mRNA-based optimygene HR-HPV RT-qDx assay for cervical cancer screening[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 78: 22-30.
 - [3] 何晓青, 唐跃华, 胡惠军, 等. 惠州地区高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的意义[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(3): 334-335.
 - [4] 韩少聪, 史惠蓉, 肖静文, 等. 人乳头瘤病毒 E6/E7mRNA 检测联合薄层液基细胞学检测在宫颈病变筛查中的应用价值[J]. *肿瘤基础与临床*, 2020, 33(1): 30-33.
 - [5] 孙宇虹, 朱正英. 液基细胞学检查和高危性人类乳头状瘤病毒 DNA 检测对宫颈病变的诊断价值[J]. *安徽医药*, 2017, 21(1): 109.
 - [6] GRADISSIMO A, BURK R D. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(4): 379-391.
 - [7] REBOLJ M, RIMMER J, DENTON K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study[J]. *BMJ*, 2019, 364: 1240.
 - [8] 陈飞, 任琛琛, 杨立, 等. HPV E6/E7mRNA、p16/Ki67 检测在 ASCUS 中的诊断价值[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(1): 54-57.
 - [9] 梁馨元, 谢杏美, 肖小敏. HPV E6/E7mRNA 检测在宫颈癌筛查中应用价值的 Meta 分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(6): 454-458.
 - [10] SHAIKH F, SANEHI P, RAWAL R. Molecular screening of compounds to the predicted protein-protein Interaction site of Rb1-E7 with p53-E6 in HPV[J]. *Bioinformatics*, 2012, 8(13): 607-612.
 - [11] TAGHIZADEH E, JAHANGIRI S, ROSTAMI D, et al. Roles of E6 and E7 human papillomavirus proteins in molecular pathogenesis of cervical cancer[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(9): 926-934.
 - [12] REN C, ZHU Y, YANG L, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(2): 425-432.
 - [13] BARON C, HENRY M, TAMALET C, et al. Relationship between HPV 16, 18, 31, 33, 45 DNA detection and quantitation and E6/E7 mRNA detection among a series of cervical specimens with various degrees of histological lesions[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(8): 1389-1396.
 - [14] BRUNO M T, FERRARA M, FAVA V, et al. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up[J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(5): 612-618.
 - [15] 黄美园, 杨珍玉, 邓爽, 等. 高危型 HPV E6/E7mRNA 在不同年龄段宫颈病变筛查中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1179-1184.
- (收稿日期: 2021-07-05 修回日期: 2022-05-24)
-
- (上接第 1853 页)
- [9] LI Z, ZHAO R, CUI Y, et al. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio can predict clinical outcome in stage I - III colon cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9453.
 - [10] FAN Z, ENQIANG C, YAO D L, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175332.
 - [11] YOON N B, SON C, UM S J. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(2): 105-110.
 - [12] DOGAN M, AKYEDL A, BILGIN M, et al. Can admission neutrophil to lymphocyte ratio predict infarct-related artery patency in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(2): 172-176.
 - [13] PENG Y, LI Y, HE Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(5): 503-513.
 - [14] 张正林, 杨志林. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值在非酒精性脂肪肝诊断中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(23): 3323-3324.
 - [15] KHOURY T, MARI A, NSEIR W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(9): 1110-1115.
 - [16] KANG H S, CHA Y S, PARK K H, et al. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker of emergent surgical intervention for acute diverticulitis in the emergency department [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187629.
- (收稿日期: 2021-09-02 修回日期: 2022-06-08)