

NLR和PLR在慢性阻塞性肺疾病急性加重治疗中的临床价值探讨

方涵 赵兵 刘东红

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)在慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)治疗中的指导价值。**方法** 选取101例AECOPD患者、48例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者、46例健康体检者分别纳入AECOPD组、COPD稳定期组和对照组。AECOPD组患者于入院后第2天和经临床治疗病情稳定达到出院标准后分别进行采血检查, COPD稳定期组和对照组患者于就诊当日空腹进行采血检查。比较三组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分率(NEU%)、NLR、PLR、C反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白A(SAA)和降钙素原(PCT)等水平,并采用受试者工作特征曲线分析NLR和PLR在AECOPD中的诊断价值。**结果** AECOPD组患者治疗后NLR、CRP、SAA、PCT、WBC、NEU%、PLR均明显低于治疗前(t 分别=3.40、5.22、3.29、2.67、2.01、3.07, $Z=-2.27$, $P<0.05$)。AECOPD组患者治疗前NLR、CRP、SAA、PCT、NEU%水平均明显高于COPD稳定期组和对照组, PLR水平亦明显高于COPD稳定期组和对照组(t 分别=6.40、4.29、2.56、3.23、5.28; 7.67、8.91、8.03、4.36、12.09, Z 分别=-4.44、-6.47, $P<0.05$)。NLR与CRP、SAA、WBC和NEU%呈正相关(r 分别=0.34、0.41、0.65、0.94, P 均 <0.05), PLR与CRP、PCT、SAA和WBC没有明显相关性(r 分别=0.23、0.10、0.12、0.16, P 均 >0.05)。NLR和PLR指数对AECOPD的诊断价值曲线下面积分别为0.90和0.82。**结论** NLR和PLR可作为临床诊治AECOPD的预测指标。**[关键词]** 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重

Clinical values of NLR and PLR in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

FANG Han, ZHAO Bing, LIU Donghong. Department of Laboratory, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, China.

[Abstract] **Objective** To explore the clinical values of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Totally 101 patients with AECOPD, 48 cases with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and 46 healthy subjects from the physical examination center were chosen as AECOPD group, stable COPD group, and control group, respectively. Blood samples were taken from the patients with AECOPD at the second day of hospitalization and before discharge. On the other hand, fasting blood collection were applied on the patients in the stable COPD group and control group. The levels of WBC, NEU%, NLR, PLR, C reactive protein (CRP), serum amyloid protein A (SAA), and procalcitonin (PCT) among three groups were compared, and the diagnostic values of NLR and PLR in AECOPD were analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** There were significant differences in NLR, CRP, SAA, PCT, WBC, NEU%, PLR before and after treatment in the AECOPD group ($t=3.40, 5.22, 3.29, 2.67, 2.01, 3.07, Z=-2.27, P<0.05$). Compared with the stable COPD group and the control group, the NLR, CRP, SAA, PCT, NEU%, and PLR of the AECOPD group before treatment were significantly higher ($t=6.40, 4.29, 2.56, 3.23, 5.28, 7.67, 8.91, 8.03, 4.36, 12.09, Z=-4.44, -6.47, P<0.05$). In the patients with AECOPD, NLR was positively related with CRP, SAA, WBC, and NEU% ($r=0.34, 0.41, 0.65, 0.94, P<0.05$). But the PLR was related with CRP, PCT, SAA, and WBC with no significance ($r=0.23, 0.10, 0.12, 0.16, P>0.05$). Areas under ROC curve of NLR and PLR for diagnosing AECOPD were 0.90 and 0.82. **Conclusion** NLR and PLR can be as the predictor for diagnosis and treatment of AECOPD.

[Key words] neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.008.007

作者单位: 318020 浙江台州, 台州市第一人民医院检验科

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续性气道受限和慢性炎症反应为特征的常见呼吸系统疾病,我国40岁以上人群中COPD的发病率高达8.2%^[1]。而慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是COPD患者接受住院治疗 and 死亡的主要原因,AECOPD的发生与患者气道炎症和全身性炎症反应增强有关,因此抗炎治疗仍然是AECOPD患者面临的首要任务。近年来中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)以及血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)作为反映机体炎症状态的生物标志物,在心血管疾病、肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病治疗、预后中发挥重要作用^[2-5]。本研究探讨NLR、PLR在AECOPD患者治疗中的指导价值,并分析与其它传统炎症指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年6月于台州市第一人民医院呼吸内科接受住院治疗的AECOPD患者101例为AECOPD组,其中男性71例、女性30例;年龄51~73岁,平均年龄(62.45±11.12)岁;选择呼吸内科门诊随访的COPD稳定期患者48例为COPD稳定期组,其中男性32例、女性16例;年龄48~72岁,平均年龄(60.68±12.01)岁。选择同期我院体检中心健康体检者46例为对照组,其中男性32例、女性14例;年龄50~72岁,平均年龄(61.13±11.55)岁。三组研究对象一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 纳入排除标准 纳入标准为:①COPD诊断符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)^[6];②AECOPD诊断符合AECOPD诊治中国专家共识(2017修订版)^[7];③COPD稳定期患者为过去2个月

病情稳定,期间没有接受过全身性皮质类固醇和/或抗生素治疗;④AECOPD患者经过7~10 d综合治疗,症状明显缓解且达到出院标准。所有研究对象排除合并因肺炎、肺癌、肺脓肿、支气管哮喘、支气管扩张、活动性肺结核和肺栓塞等其它原因住院的COPD患者。

1.3 方法 AECOPD组患者入院后第2天早上(治疗前)空腹采血进行相关实验室检查,并且在治疗后经临床医师评估症状稳定达到出院标准时(治疗后)进行第2次采血检查。COPD稳定期组和对照组患者均在就诊当日空腹抽血。采用日本Sysmex XE-2100全自动血细胞分析仪及配套试剂检测血常规,包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分率(percent of neutrophil, NEU%)、NLR、PLR。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)采用日立HITACHI 7600全自动生化分析仪检测。降钙素原(procalcitonin, PCT)采用德国Roche Cobas e602电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测。上述检验项目检测期间室内质控均在允许值范围内,工作人员严格按照科室标准操作规程进行操作。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验,多组比较采用Kruskal-Wallis H检验,相关性分析采用Pearson相关分析,诊断价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象炎症指标结果比较见表1

表1 三组研究对象炎症指标比较

组别	NLR	PLR	CRP/mg/L	SAA/mg/L	PCT/ng/ml	WBC/ $\times 10^9/L$	NEU%
AECOPD组							
治疗前	7.09 ± 2.38 ^{#△}	183.21(141.91, 269.58) ^{#△}	45.21 ± 16.27 ^{#△}	237.20 ± 61.46 ^{#△}	0.18 ± 0.05 ^{#△}	8.74 ± 2.21	76.13 ± 11.52 ^{#△}
治疗后	4.57 ± 1.49*	151.29(120.88, 192.53)*	9.85 ± 3.26*	52.92 ± 14.83*	0.11 ± 0.03*	7.37 ± 2.89*	69.47 ± 13.58*
COPD稳定期组							
对照组	1.59 ± 0.50	97.24(83.86, 126.00)	1.20 ± 0.37	3.48 ± 1.42	0.03 ± 0.01	6.63 ± 1.92	54.43 ± 7.06

注:*,与治疗前比较, $P < 0.05$;#,与COPD稳定期组比较, $P < 0.05$;△,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,三组NLR、CRP、SAA、PCT、WBC、NEU%比较,差异均有统计学意义(F 分别=37.82、

57.10、60.18、9.12、12.30、32.11, P 均 <0.05), 三组 PLR 比较, 差异有统计学意义(近似 $\chi^2=46.81$, $P < 0.05$)。AECOPD 组治疗后 NLR、CRP、SAA、PCT、WBC、NEU%、PLR 均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=3.40、5.22、3.29、2.67、2.01、3.07, $Z = -2.27$, P 均 <0.05)。AECOPD 组治疗前 NLR、CRP、SAA、PCT、NEU% 水平均明显高于 COPD 稳定期组和对照组, PLR 水平亦明显高于 COPD 稳定期组和对照组(t 分别=6.40、4.29、2.56、3.23、5.28; 7.67、8.91、8.03、4.36、12.09, Z 分别=-4.44、-6.47, P 均 <0.05)。COPD 稳定期组 NLR、CRP、SAA、NEU% 明显高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=3.50、4.10、4.33、2.95, P 均 <0.05), 但两组 PLR、WBC 比较, 差异均无统计学意义($Z = -0.76$, $t = 1.00$, P 均 >0.05)。

2.2 AECOPD 患者 NLR 和 PLR 与其他炎症指标 CRP、SAA、PCT、WBC 及 NEU% 相关性分析 NLR 与 CRP、SAA、WBC 和 NEU% 呈正相关(r 分别=0.34、0.41、0.65、0.94, P 均 <0.05), 与 PCT 没有明显相关性($r = 0.15$, $P > 0.05$); PLR 与 CRP、PCT、SAA 和 WBC 没有明显相关性(r 分别=0.23、0.10、0.12、0.16, P 均 >0.05), 与 NLR、NEU% 呈正相关(r 分别=0.54、0.52, P 均 <0.05)。

2.3 NLR 及 PLR 对 AECOPD 诊断价值分析见图 1

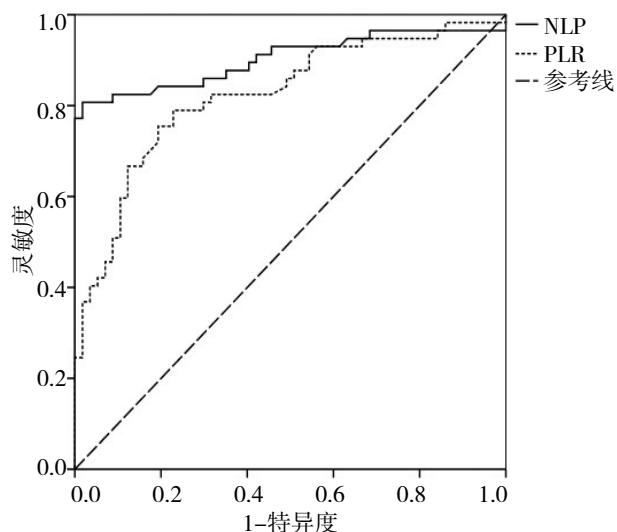


图1 NLR 及 PLR 对 AECOPD 诊断价值的 ROC 曲线分析

由图 1 计算可得, NLR 诊断 AECOPD 的曲线下面积为 0.90, 截断值为 3.31。PLR 诊断 AECOPD 的曲线下面积为 0.82, 截断值为 131.67。

3 讨论

AECOPD 的发生是炎症级联反应产生的结果, 其中感染是诱发 AECOPD 的最重要原因, 同时细菌

定植及其负荷增加也和 AECOPD 的发生密切相关。临床上常使用炎症标志物结合临床表现对 AECOPD 患者进行病因分析、病情评估、治疗方案选择及预后判断^[8-10]。Teng 等^[11]认为在 AECOPD 发生过程中会刺激中性粒细胞浸润、淋巴细胞凋亡和血小板活化, 而 NLR 和 PLR 各包含了其中两种炎症生物标志物, 是近年来临床上日益关注且简单易得的常规指标, 本次研究探讨其在 AECOPD 疾病治疗中的潜在价值及可能性。

本次研究结果显示, 治疗前 AECOPD 组患者 NLR 和 PLR 不仅明显高于治疗后, 也明显高于 COPD 稳定期组和对照组, 且 NLR 与 CRP、SAA、WBC、NEU% 结果呈正相关, 与 PCT 没有明显相关性; 但 PLR 与 CRP、PCT、SAA、WBC 结果都没有明显相关性, 与 NLR 和 NEU% 呈正相关, 显示 NLR 比 PLR 具有更高的敏感性, 这可能与 AECOPD 患者发作时应激状况导致的中性粒细胞浸润和淋巴细胞减少有关, 同时应激过程虽然可以通过炎症因子过度激活使血小板活化计数升高, 但血小板数量与感染的严重程度呈负相关, 因此 PLR 的灵敏度不如 NLR。ROC 曲线分析显示, 用 NLR 和 PLR 指标诊断 AECOPD 的曲线下面积高达 0.90 和 0.82, 提示 NLR 和 PLR 都具有较高的预测 AECOPD 的价值, 因此这两项指标可以为临床快速诊断 AECOPD 及治疗提供实验室依据。本次研究还发现 COPD 稳定期组 NLR、CRP、SAA、NEU% 明显高于对照组, 证实了 COPD 稳定期组患者中还存在低级别的炎症反应, 这种低级别的炎症反应可能在 COPD 患者反复发作中起着主导作用, 因此 NLR 可以作为反映 COPD 患者炎症状况的预测因子。

总之, NLR 和 PLR 指标简单、快速易得, 临床医生可以用来预测 AECOPD 患者的发生, 评估患者的炎症水平及指导临床治疗。而目前临床上常用指标 CRP、SAA 和 NEU% 等炎症指标还受多种因素影响, 因此使用多个炎症标志物与临床表现综合判断更有利于疾病的诊治, 而 NLR 和 PLR 的检测为临床诊治 AECOPD 提供了更多的选择。

参考文献

- 1 Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: A large population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(8):753-760.
- 2 Tahto E, Jadric R, Pojskic L, et al. Neutrophil-to-lympho-

- cyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome[J].*Med Arch*,2017,71(5):312-315.
- 3 蒋奕,王惠临.中性粒细胞/淋巴细胞比值评估肿瘤预后价值的研究进展[J].*中国癌症防治杂志*,2016,8(5):329-332.
 - 4 Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients[J].*Mod Rheumatol*, 2016,26(3):372-376.
 - 5 吕常智.中性粒细胞与淋巴细胞比值比介入治疗后急性心肌梗死患者预后的影响[J].*中国现代医生*,2016,54(12):1-4.
 - 6 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[S].*中华结核和呼吸杂志*,2013,36(4):255-264.
 - 7 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)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(2017年修订版)[S].*国际呼吸杂志*,2017,37(14):1041-1057.
 - 8 顾宇彤.诊断慢性阻塞性肺疾病急性加重的生物标志物[J].*中华结核和呼吸志*,2014,37(4):247-249.
 - 9 Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis[J].*Chest*,2000,118(6):1557-1565.
 - 10 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.《AECOPD诊治中国专家共识》座谈会——抗菌药物在AECOPD治疗中的应用[J].*国际呼吸杂志*,2013,5(33):326-329.
 - 11 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.

(收稿日期 2020-01-10)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第681页)

参考文献

- 1 Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J].*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(5):713-732.
- 2 Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J].*J Clin Oncol*,2011,29(15):2011-2019.
- 3 Halil SI, Kazmi SMA, Yorio JT, et al. Rare though not mutually exclusive: A report of three cases of concomitant KRAS and BRAF mutation and a review of the literature [J].*J Cancer*, 2013, 4(4):320-322.
- 4 Zhang J, Zheng J, Yang Y, et al. Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Chinese colorectal cancer patients: Analysis of 1,110 cases[J].*Sci Rep*,2015,5:18678.
- 5 Anusha V, Akshay M, Anup KLK. Are all mutations the same? A rare case report of coexisting mutually exclusive KRAS and BRAF mutations in a patient with metastatic colon adenocarcinoma[J].*Case Reports*,2017,2017:2321052.
- 6 Larki P, Gharib E, Taleghani MY, et al. Coexistence of KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer: A case report supporting the concept of tumoral heterogeneity[J].*Cell J*,2017,19(Suppl 1):113-117.
- 7 Deshwar A, Margonis GA, Andreatos N, et al. Double KRAS and BRAF mutations in surgically treated colorectal cancer liver metastases: An international, multi-institutional case series[J].*Anticancer Res*, 2018, 38(5):2891-2895.
- 8 AACR Project GENIE Consortium. AACR project GENIE: Powering precision medicine through an international consortium[J].*Cancer Discov*,2017,7(8):818-831.
- 9 Danysh BP, Rieger EY, Sinha DK, et al. Long-Term vemurafenib treatment drives inhibitor resistance through a spontaneous KRAS G12D mutation in a BRAF V600E papillary thyroid carcinoma model[J].*Oncotarget*, 2016, 7(21):30907-30923.
- 10 Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS[J].*Nature*,2017,548(7666):234-238.
- 11 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J].*Ann Oncol*, 2016, 27(8):1386-1422.

(收稿日期 2020-05-09)

(本文编辑 蔡华波)