

文章编号 1006-8147(2019)04-0366-03

论著

中性粒细胞与淋巴细胞比值在类风湿关节炎诊断中的价值分析

刘勤^{1,2}, 张学军¹, 岳超^{1,3}

(1.天津医科大学基础医学院免疫学系,天津 300070;2.天津市第五中心医院检验科,天津 300450;3.天津市第五中心医院输血科,天津 300450)

摘要 目的:探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)在类风湿关节炎(RA)诊断中的临床价值。方法:选取在我院确诊 RA 患者 148 例、非 RA 风湿病患者 135 例(结缔组织病、强直性脊柱炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征)、健康体检者 138 名,检测 3 组中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞体积分布宽度、超敏 C 反应蛋白(CRP)和血沉,且计算 NLR 数值,进行统计学分析比较;通过 Spearman 相关分析及多元线性回归分析探讨 NLR 与其他指标关系;ROC 曲线比较各指标的诊断性能。结果:RA 患者及非 RA 自身免疫疾病患者 NLR 值均显著高于健康对照组 ($P<0.05$);Spearman 相关分析显示 RA 患者 NLR 与 WBC、NC、LC、CRP 相关性显著($P\leq 0.01$),多元线性回归分析显示 NLR 也与以上指标相关,标准化系数为 $-0.767(P<0.05)$;ROC 曲线分析显示,NLR 诊断 RA 的 AUC 值为 0.741,敏感度为 73.0%,特异性为 65.2%,同时显示 ACCP 诊断 RA 的特异性最高。结论:NLR 可作为一种新的炎症反应指标对 RA 的诊断及疗效观察具有一定的价值。

关键词 类风湿关节炎;中性粒细胞与淋巴细胞比值;超敏 C 反应蛋白;血沉;类风湿因子

中图分类号 R446.6

文献标志码 A

Value of the ratio of neutrophil to lymphocyte in the diagnosis of rheumatoid arthritis

LIU Qin^{1,2}, ZHANG Xue-jun¹, YUE Chao^{1,3}

(1.Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China; 3. Department of Blood Transfusion, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical value of neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: One hundred and forty-eight RA patients and 135 non-RA Rheumatic diseases (connective tissue disease, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome) patients and 138 healthy people were selected and tested for neutrophils, lymphocytes, red blood cell volume distribution width and hypersensitive C-reactive protein(CRP). The relationship between NLR and other indexes was studied by Spearman correlation analysis and multiple linear regression analysis, and the diagnostic performance of each index was compared by ROC curve. **Results:** The NLR values of RA patients and non-RA patients with autoimmune diseases were significantly higher than those of healthy controls ($P<0.05$); Spearman correlation analysis showed that NLR of RA patients was significantly correlated with WBC, NC, LC and CRP($P<0.01$), and multiple linear regression analysis showed that NLR was also correlated with the above indexes, and the standardization coefficient was $-0.767(P<0.05)$. ROC curve analysis showed that the AUC value of NLR in diagnosis of RA was 0.741, sensitivity was 73.0%, specificity was 65.2%, and ACCP had the highest specificity in diagnosis of RA. **Conclusion:** NLR can be used as a new index for inflammatory response and may have certain value in the diagnosis and effect observation of RA.

Key words rheumatoid arthritis; neutrophil to lymphocyte ratio; hypersensitive C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; rheumatoid factor

类风湿关节炎(RA)是一种以滑膜关节病变为主要临床表现的系统性自身免疫疾病。其特征是小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎,可导致关节畸形及功能丧失,给患者生活质量造成了严重影响^[1-2]。在诊断治疗 RA 时,客观指标显得尤为重要。目前,国内已将超敏 C 反应蛋白(CRP)和血沉(ESR)作为炎性生物标志物纳入 RA 评估指标中。而近期,国

外研究将中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)作为一种新兴的炎性标志物,广泛用于恶性肿瘤、心血管系统疾病、神经系统疾病领域^[3-5],被看作是判断以上疾病与预后的良好指标。但 NLR 在系统性自身免疫疾病方向研究报道较少,本文通过统计分析类风湿关节炎患者 NLR 数值及与其他相关指标的关系,旨在探讨 NLR 在 RA 诊断中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月-2018 年 8 月经

作者简介 刘勤(1984-),女,初级技师,硕士在读,研究方向:临床免疫学;通信作者:张学军, E-mail: xjzh@tjmu.edu.cn。

我院感染免疫科确诊的 RA 患者 148 例,其中男 9 例,女 139 例,年龄(55 ± 13)岁;非 RA 风湿病患者 135 例(结缔组织病 54 例、强直性脊柱炎 21 例、骨关节炎 30 例、系统性红斑狼疮 12 例、干燥综合征 18 例),其中男 36 例,女 99 例,年龄(47 ± 17)岁。在我院同期健康体检者 138 例,其中男 36 例,女 102 例,年龄(48 ± 14)岁。RA 组和非 RA 组患者均按照《实用内科学 13 版》的诊断标准确诊,且排除其他疾病干扰。通过 χ^2 检验比较分析,RA 组、非 RA 组以及健康对照组 3 组研究对象之间年龄、性别比例差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组纳入对象资料比较表

Tab 1 Comparison among three groups of subjects

组别	例数	性别 (男/女)	年龄/岁
RA 组	148	(9/139) [△]	55±13*
非 RA 组	135	(36/99) [△]	47±17*
健康对照组	138	(36/102) [△]	48±14*

3 组间性别比较, $\Delta P>0.05$; 3 组间年龄比较, $*P>0.05$

1.2 仪器、试剂与方法 血细胞分类计数与 CRP 测定仪器为贝克曼 DXH800; 血沉测定仪器为亚坤电子 EHK-40, 检测原理为改良魏氏法; 类风湿六项中 (ASO、ACCP、RA33-IgG、RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM) 测定仪器为深圳亚辉龙 UNION-C, 检测原理为间接酶联免疫法, 试剂由深圳亚辉龙生物科技有限公司提供; RF 测定仪器为美国贝克曼 Beckman IMMAGE800, 检测原理为免疫投射比浊法, 试剂由贝克曼库尔特商贸有限公司提供。

表 2 3 组间检测指标比较表

Tab 2 Comparison of test indicators between three groups

组别	RA 组	非 RA 组	健康对照组
WBC($\times 10^9/L$)	6.55±2.6 [△]	7.30±2.50 [△]	5.45±1.26
NC($\times 10^9/L$)	4.15±2.21 [△]	4.87±4.40 [△]	3.13±0.85
LC($\times 10^9/L$)	1.60±0.70	1.69±0.79	1.80±0.51
NLR	3.11(1.00~14.44) [△]	3.64(0.79~11.51) [△]	1.82(1.10~3.76)
RDW/(fL)	46.41±7.17	42.88±6.01	41.36±1.60
CRP/(ng/mL)	18.13(0.80~100.95) [△]	21.89(0.56~184.51) [△]	2.07(0.57~8.66)
ESR/(mm/h)	41(9~66)* [△]	25(3~63) [△]	10(5~25)

与非 RA 组比较, $*P<0.05$; 与健康对照组比较, $\Delta P<0.05$

2.2 RA 患者 NLR 与 WBC、NC、LC、RDW、CRP、ESR 相关分析 通过 Spearman 相关分析, RA 患者 NLR 与 WBC、NC、CRP 呈正相关, 相关系数分别为 0.058、0.565、0.678($P\leq 0.01$); 与 LC 呈负相关, 相关系数为 -0.611($P<0.01$)。P 值在 0.01 级别, 显示 RA 患者 NLR 与 WBC、NC、LC、RDW、CRP 相关性显著。见表 3。

表 3 RA 患者 NLR 与 WBC、NC、LC、RDW、CRP、ESR 相关分析表
Tab 3 Correlation Analysis of NLR and WBC, NC, LC, RDW, CRP and ESR in RA patients

组别	WBC	NC	LC	RDW	CRP	ESR
R_s	0.058	0.565	-0.611	0.054	0.678	0.305
P	0.01	<0.01	<0.01	0.751	<0.01	0.067

1.3 统计学分析 应用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析, 正态分布计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 χ^2 检验比较分析; 采用 Spearman 秩相关分析和多元逐步回归分析检测 NLR 与其他指标的关系; 采用 Pearson 相关分析对两变量进行分析比较。采用 ROC 曲线分析对不同指标性能进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组、非 RA 组、健康对照组 3 组 WBC、NC、LC、NLR、RDW、CRP、ESR 数据比较分析 与健康对照组相比, RA 组与非 RA 组 WBC、NC、NLR、CRP、ESR 数值均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$), LC、RDW 数值相差不大, 差异无统计学意义($P>0.05$); 与非 RA 组相比, RA 组 WBC、NC、LC、NLR、CRP、RDW 数值较小, 差异无统计学意义($P>0.05$), ESR 数值显著升高, 差异有统计学意义。见表 2。

2.3 RA 患者 NLR 与 WBC、NC、LC、RDW、CRP、ESR 的回归分析 通过多元线性回归分析, RA 患者 NLR 与 WBC、NC、CRP 呈正相关, 标准化系数分别为 0.693、0.110、0.216($P<0.05$); 与 LC 呈负相关, 标准化系数为 -0.767($P<0.05$)。回归方程决定系数(R^2)为 0.861。见表 4。

表 4 RA 患者 NLR 与 WBC、NC、LC、RDW、CRP、ESR 多元线性回归分析表

Tab 4 Multiple linear regression analysis of NLR and WBC, NC, LC, RDW, CRP and ESR in RA patients

组别	WBC	NC	LC	RDW	CRP	ESR
标准化系数	0.693	0.110	-0.767	-0.010	0.216	-0.122
t	4.094	0.752	-7.348	-0.142	2.102	-1.647
P	<0.01	0.458	<0.01	0.888	0.044	0.110

2.4 NLR 诊断 RA 的 ROC 曲线及性能分析 以健康体检者为对照组,RA 患者为实验组,绘制 NLR 诊断 RA 的 ROC 曲线。经 ROC 曲线分析结果显示,AUC 为 0.741,其值介于 0.7~0.9 之间,说明 NLR 对 RA 具有中等诊断价值($P<0.05$),同时约登指数(YI)为 0.484,临界值为 2.68,敏感度为 61.4%,特异度为 87.0%,见图 1。

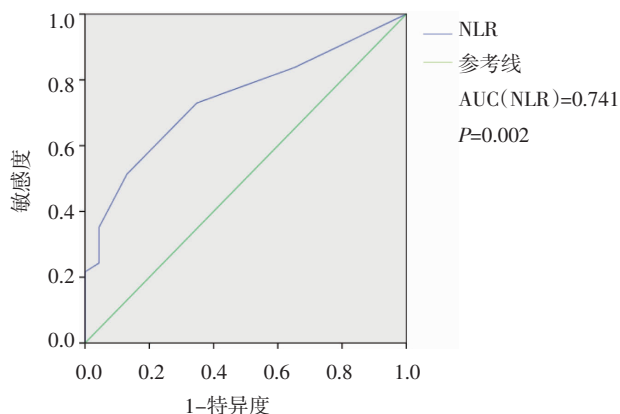


图 1 NLR 诊断 RA 的 ROC 曲线图

Fig 1 ROC diagram of NLR diagnosing RA

2.5 NLR 与 NC、LC、CRP、ESR、RF、ACCP 的 ROC 曲线分析比较 通过 ROC 曲线分析结果显示,NC、LC 诊断 RA 的 P 值分别为 0.166、0.212($P>0.05$),不具有统计学意义。ACCP 是诊断 RA 的最佳血清学指标,其 AUC、约登指数、敏感度、特异度均优于 NLR、CRP、ESR、RF。而 NLR 与 ACCP 相比,其敏感度与特异度较 ACCP 稍差,见表 5。

表 5 NLR、CRP、ESR、RF、ACCP 诊断 RA 性能比较

Tab 5 NLR, CRP, ESR, RF, ACCP diagnostic RA performance

项目	AUC	临界值	约登指数(YI)	敏感度/%	特异度/%
NLR	0.741	2.68	0.382	73	65.2
CRP	0.732	3.645	0.358	62.2	73.6
ESR	0.723	30	0.289	58.5	70.4
RF	0.763	35.3	0.542	73.9	80.3
ACCP	0.861	38.93	0.728	81.1	91.7

3 讨论

类风湿关节炎(RA)作为一种慢性自身免疫性疾病,可导致不同程度的关节与全身炎症,在制约病人活动的同时也会导致中枢和周围神经系统的改变,甚至国外有研究表明 RA 患者患有抑郁症的概率为 32.4%^[6]。因此,RA 患者的早期诊断与治疗显得尤为重要,同时,RA 的诊断与治疗技术也亟待不断深入研究与创新。经国外研究表明,IL-6、IL-37、IL-18、TNF- α 等^[7-8]炎性细胞因子在 RA 患者 T 细

胞中含量显著升高,对 RA 的诊治有一定的价值,但是日常中以上细胞因子检测操作复杂,价格昂贵,受到一定的制约。而中性粒细胞、淋巴细胞作为炎性细胞,其检测已在临床中广泛应用。其中,中性粒细胞已被认为是 RA 发病与发展的重要参与者,Cecchi 等^[9]对中性粒细胞在 RA 中的作用机制做了详细阐述,并认为它可作为 RA 未来治疗的新靶点。但是,诸如脱水状态或者运动状态等不同生理条件下,中性粒细胞与淋巴细胞的绝对值会不准确。鉴于此,近年来中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)同样作为炎性指标,不受生理条件变化的影响,且取值方便,已被广泛用于各种疾病炎症发生与发展的研究中。在 RA 方面,国内外对于 NLR 与 RA 疾病关系的研究报道较少,因此,本文旨在通过一系列数据分析来探索 NLR 与 RA 之间的关系,对以后 RA 的诊断与治疗会有一定的帮助。

本研究发现 RA 患者 NLR 水平较健康者显著增高,中性粒细胞作为炎性细胞,CRP 以及 ESR 作为炎性指标,以上三者的水平也显著增高,且均具有统计学意义。因此,NLR 作为一个炎性指标,与中性粒细胞、CRP、ESR 比较,也能够很好地区分 RA 患者与健康者。而对于 RA 患者与非 RA 风湿病患者的比较,NLR 与中性粒细胞、淋巴细胞、RDW、CRP 一起均数值相差不大,仅 ESR 数值相差较大,具有统计学意义。因此,NLR 不能用来区分 RA 患者与非 RA 风湿病患者。这与国内彭婉禅等^[10]关于 RA 患者 NLR 水平显著高于非 RA 自身免疫疾病患者与健康对照者的结论有些许偏差。通过 Spearman 相关分析与多元线性回归分析结果显示,RA 患者 NLR 与 NC、CRP 呈正相关,与 LC 呈负相关,且都相关性显著,这与国外的有关报道研究相吻合^[11-12],表明 NLR 可作为新的炎性指标,在 RA 的诊断与预测中具有重要的价值。同时发现,NLR 与 ESR 无相关性,基于 ESR 的反应原理,这可能是由于 ESR 受血浆和红细胞等多方面因素影响所致(例如:血浆纤维蛋白原数量变化、血液中某些免疫物质的出现、A/G 比值的变化等)。通过 ROC 曲线进一步探索 NLR 对 RA 的诊断性能,结果显示 AUC 为 0.741,其值介于 0.7~0.9 之间,说明 NLR 对 RA 具有中等诊断价值($P<0.05$),敏感度为 73.0%,特异度为 65.2%。血常规(包括 NC、LC 炎性细胞)、CRP、ESR、RF、ACCP 作为诊断 RA 的血清学常规指标,通过 ROC 曲线分析以上诊断指标对 RA 的诊断性能,并将 NLR 与上述指标的诊断性能结果进行比较,进而

(下转第 377 页)

参考文献:

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7
- [2] Kamat A M, Hahn N M, Efstathiou J A, et al. Bladder cancer[J]. Lancet (London, England), 2016, 388(10061): 2796
- [3] Rose T L, Milowsky M I. Improving Systemic Chemotherapy for Bladder Cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(5): 27
- [4] Kamachi Y, Kondoh H. Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation[J]. Development (Cambridge, England), 2013, 140(20): 4129
- [5] Sarkar A, Hochedlinger K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate[J]. Cell stem cell, 2013, 12(1): 15
- [6] Li Y, Xiao M, Guo F. The role of Sox6 and Netrin-1 in ovarian cancer cell growth, invasiveness, and angiogenesis[J]. Tumour Biol, 2017, 39(5): 1010428317705508
- [7] Yu Y, Wang Z, Sun D, et al. miR-671 promotes prostate cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor SOX6[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 823: 65
- [8] Qin Y R, Tang H, Xie F, et al. Characterization of tumor - suppressive function of SOX6 in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(1): 46
- [9] Jiang W, Yuan Q, Jiang Y, et al. Identification of Sox6 as a regulator of pancreatic cancer development[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(3): 1864
- [10] 刘恩令,周玉秀,王立群,等. 过表达 SOX6 基因对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 39
- [11] Wang Z, Li J, Li K, et al. SOX6 is downregulated in osteosarcoma and suppresses the migration, invasion and epithelial -mesenchymal transition via TWIST1 regulation [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6803
- [12] Li Y C, Li C F, Chen L B, et al. MicroRNA-766 targeting regulation of SOX6 expression promoted cell proliferation of human colorectal cancer [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 2981
- [13] Elenich L A, Nandi D, Kent A E, et al. The complete primary structure of mouse 20S proteasomes[J]. Immunogenetics, 1999, 49(10): 835
- [14] Mittenberg A G, Moiseeva T N, Kuzyk V O, et al. Mass-spectrometric analysis of proteasomal subunits possessing endoribonuclease activity[J]. Tsitologiia, 2014, 56(4): 300
- [15] Li Y, Huang J, Sun J, et al. The transcription levels and prognostic values of seven proteasome alpha subunits in human cancers[J]. Onco-target, 2017, 8(3): 4501
- [16] Collins G A, Goldberg A L. The Logic of the 26S Proteasome[J]. Cell, 2017, 169(5): 792
- [17] Voutsadakis I A, Papandreou C N. The ubiquitin-proteasome system in prostate cancer and its transition to castration resistance[J]. Urol Oncol, 2012, 30(6): 752

(2018-10-12 收稿)

(上接第 368 页)

评价 NLR 对 RA 的诊断性能。其对比结果显示, ACCP 的敏感度与特异度均最高, 为诊断 RA 的最佳血清学指标。NLR 的 AUC、敏感度、特异度与 ACCP 和 RF 相比稍差, 与 CRP 相差不大, 但同样属于中等诊断价值, 因此均可用来诊断 RA。

综上所述, NLR 可被作为诊断 RA 的一种新的炎症指标, 对区分 RA 患者与健康人及评估 RA 患者的炎症程度有一定的预测价值。由于本实验所选取样本量相对较少, 且未对 RA 患者分型作细致研究, 需要日后积累相当量的 RA 患者标本做更广泛细致研究来正式确立 NLR 对 RA 的病情评估价值。

参考文献:

- [1] Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(10): 2603
- [2] Thenganatt M A, Jankovic J. Parkinson disease subtypes[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 499
- [3] Yu L, Lv C Y, Yuan A H, et al. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(20): 6280
- [4] Wang X, Fan X, Ji S, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients[J]. Clin Chim Acta, 2018, 485: 44
- [5] Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2016, 47(6): 1654
- [6] Cheon Y H, Lee S G, Kim M, et al. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 274
- [7] Huang X E, Auinger P, Eberly S, et al. Serum cholesterol and the progression of parkinson's disease: results from DATATOP[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e22854
- [8] Wang L Q, Wang Y E, Xia L P, et al. Elevated frequency of IL-37- and IL-18R alpha-positive T cells in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients[J]. Cytokine, 2018, 110: 291
- [9] Cecchi I, de la Rosa I A, Meneqatti E, et al. Neutrophils: novel key players in rheumatoid arthritis. current and future therapeutic targets[J]. Autoimmun Rev, 2018, pii: S1568-9972(18)30216-7. doi:10.1016/j.autrev.2018.06.006
- [10] 彭婉娟,李婷婷,汪维. 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值对类风湿关节炎的预测价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15): 2089
- [11] Acarturk G, Acay A, Demir K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease-as a new predictor of disease severity[J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116(4): 213
- [12] Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. J Clin Lab Anal, 2015, 30(5): 597

(2018-09-27 收稿)