

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.009

中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值及平均血小板体积与系统性红斑狼疮活动度的相关性研究^{*}

覃凤娴, 韦 维, 邹 燕, 陈纪飞, 戴盛明[△]
(广西医科大学第四附属医院医学检验科, 广西柳州 545005)

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)及平均血小板体积(MPV)与系统性红斑狼疮(SLE)疾病活动度的相关性。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2017 年 11 月该院 SLE 住院患者 100 例(SLE 组),根据 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分将其分为活动组(SLEDAI 评分大于 10 分, $n=58$)与非活动组(SLEDAI 评分小于或等于 10 分, $n=42$)。另选取同期体检健康者 47 例作为对照组。检测 NLR、PLR、MPV、血清补体 C3(C3)、C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR),比较并分析各指标的相关性。**结果** 与对照组比较,SLE 组患者 NLR、PLR 升高,MPV 降低,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);经治疗后活动组 SLE 患者 NLR、PLR、SLEDAI 评分下降,MPV 上升,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。SLE 患者 NLR、PLR 和 MPV 均分别与 SLEDAI 评分、CRP、ESR 及 C3 相关(NLR: $r=0.779, 0.622, 0.684, -0.702$;PLR: $r=0.542, 0.547, 0.579, -0.618$;MPV: $r=0.236, -0.321, -0.347, 0.318, P<0.05$)。**结论** NLR、PLR 及 MPV 可以作为评估 SLE 疾病活动度的生物学指标。

[关键词] 红斑狼疮,系统性;粒细胞;淋巴细胞;血小板;平均血小板体积;疾病活动度

[中图法分类号] R593.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)18-2428-04

Correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume with disease activity in systemic lupus erythematosus^{*}
QIN Fengxian, WEI Wei, ZOU Yan, CHEN Jifei, DAI Shengming[△]
(Department of Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV) and disease-activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** From January 2014 to November 2017, 100 patients with SLE in the hospital were included into the SLE group, and other 47 healthy individuals undergoing physical examination were included into the control group. According to SLE disease activity index (SLEDAI), the patients in the SLE group were further divided into the active group (SLEDAI score >10 points, $n=58$) and non-active group (SLEDAI score ≤ 10 points, $n=42$). The NLR, PLR, MPV, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were detected, and their relationships were analysed. **Results** Compared with the control group, the NLR and PLR in the SLE group were significantly increased, while the MPV had a significant decrease ($P<0.01$ or $P<0.05$). After treatment, NLR, PLR and SLEDAI score decreased promptly in parallel with an increase of MPV in the active group ($P<0.01$ or $P<0.05$). Furthermore, the NLR, PLR, and MPV of patients with SLE was correlated with SLEDAI score, CRP level, ESR and complement C3 (NLR: $r=0.779, 0.622, 0.684, -0.702$; PLR: $r=0.542, 0.547, 0.579, -0.618$; MPV: $r=0.236, -0.321, -0.347, 0.318, P<0.05$). **Conclusion** NLR, PLR and MPV can serve as biological indicators for the assessment of disease activity in patients with SLE.

[Key words] lupus erythematosus, systemic; granulocytes; lymphocytes; blood platelets; mean platelet volume; disease activity

系统性红斑狼疮(SLE)是由自身免疫介导的一种慢性异质性自身免疫病,其特点是疾病过程中产生大量自身抗体同时激活机体补体系统,导致多器官多脏器的损伤^[1]。SLE 的治疗需根据病情活动度的变

^{*} 基金项目:柳州市科技研究与技术开发计划项目(2016G020204)。 作者简介:覃凤娴(1985—),主管技师,硕士,主要从事临床血液学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: daishm@sina.com。

表 1 SLE 组与对照组各观察指标比较(̄x±s)

组别	n	NLR	PLR	MPV(fL)	C3(g/L)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
对照组	47	1.47±1.01	90.23±3.39	9.84±1.39	1.35±0.77	4.29±2.67	6.50±3.12
SLE 组	100	4.94±2.11	181.71±6.55	7.14±1.41	0.56±0.48	24.39±4.57	24.84±4.36
P		<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05

表 2 SLE 患者活动组与非活动组各观察指标比较(̄x±s)

组别	n	NLR	PLR	MPV(fL)	C3(g/L)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
非活动组	42	4.06±1.33	159.65±11.09	8.72±1.44	0.73±0.32	14.98±5.74	12.28±2.67
活动组	58	6.32±1.28	198.91±9.77	7.68±1.27	0.32±0.51	27.65±6.39	27.45±3.38
P		<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05

化调整治疗方案。因此,SLE 的活动度监测对疾病疗效至关重要。目前,临床主要根据 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分判断患者病情活动度^[2]。该评分标准不仅包括客观的实验室检测指标,还包括医生主观评价指标,具有一定的主观性。因此,有必要寻找更多的可反映 SLE 患者病情活动度的检测指标。机体的免疫系统异常是引起 SLE 发病的主要因素之一。无限制活化的免疫系统导致抗原抗体免疫复合物沉积,补体系统异常激活,炎性细胞因子大量释放,从而造成疾病的发生及恶化^[3]。此外,慢性炎症在自身免疫疾病的发生、发展中也发挥重要作用^[4]。由环境或遗传因素刺激的慢性炎症是多数自身免疫性疾病的一个共同特征^[5]。C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)及干扰素等炎性标志物已被证实与 SLE 的进展密切相关^[6-8]。外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)及平均血小板体积(MPV)是参与炎症反应及反映炎症系统激活的一类敏感指标^[9-11]。作为炎症的新型生物学指标,可能与自身免疫性疾病的进展相关。然而,三者在 SLE 中的研究甚少。本研究拟通过检测 100 例 SLE 患者 NLR、PLR 及 MPV,探讨三者与 SLE 疾病活动度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2014 年 1 月至 2017 年 11 月 SLE 住院患者 100 例(SLE 组),男 46 例,女 54 例,年龄 21~63 岁,诊断参照美国风湿病学会(ACR)1997 年修订的 SLE 分类诊断标准^[12]。根据疾病活动度将 SLE 组患者再分为两个亚组:SLEDAI 评分大于 10 分者纳入活动组(n=58),≤10 分者纳入非活动组(n=42)。排除标准:(1)其他自身免疫性疾病患者,如类风湿性关节炎、干燥综合征;(2)感染性疾病患者;(3)动脉粥样硬化性疾病患者;(4)血液系统疾病患者。同时选取本院 47 例体检健康者为对照组,男 22 例,女 25 例,年龄 19~62 岁。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 采集所有受试者清晨空腹静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中,混匀,4 h 内使用日本 Sysmex 公司 XN-3000 型血细胞分析仪及其配套试剂检测血细胞参数,分别计算 NLR、PLR 及 MPV。同时所有受试者采集无抗凝血 3 mL,离心分离血清,采用罗氏 702 型生化分析仪及配套试剂检测血清补体 C3(C3)和 CRP。另抽取外周静脉血 2~3 mL,经枸橼酸钠抗凝后及时采用改良魏氏法检测 ESR。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 ̄x±s 表示,组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SLE 组与对照组各观察指标比较 SLE 组与对照组 NLR、PLR、MPV、ESR 及 C3、CRP 水平比较,差异均有统计学意义(P<0.01 或 P<0.05),见表 1。

2.2 各观察指标与疾病活动度的关系 SLE 患者活动组与非活动组 NLR、PLR、MPV、ESR 及 C3、CRP 水平比较,差异均有统计学意义(P<0.01 或 P<0.05),见表 2。

2.3 活动组 SLE 患者治疗前后 NLR、PLR、MPV 及 SLEDAI 评分比较 进一步对入院时病情处于活动期的 58 例 SLE 患者(SLEDAI 评分≥10)进行随访,经 2 个月的治疗后,患者 NLR、PLR 及 SLEDAI 评分较治疗前降低,MPV 较治疗前升高,差异均有统计学意义(P<0.01 或 P<0.05),见表 3。

表 3 活动组 SLE 患者治疗前 NLR、PLR、MPV 及 SLEDAI 评分比较(n=58,̄x±s)

时间	NLR	PLR	MPV(fL)	SLEDAI 评分(分)
治疗前	6.34±1.45	197.41±8.55	7.75±1.21	12.16±3.34
治疗后	3.64±1.60	162.26±8.47	8.86±1.49	4.31±2.74
P	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

2.4 各观察指标的相关性分析 Pearson 相关分析

显示, SLEDAI 评分与 NLR、PLR 呈正相关($r = 0.779, 0.542, P < 0.05$), 与 MPV 呈负相关($r = -0.236, P < 0.05$)。同时, 将 NLR、PLR 及 MPV 分别与 CRP、C3 及 ESR 进行相关性分析, 结果显示, NLR、PLR 均与 CRP 水平呈正相关($r = 0.622, 0.547, P < 0.05$), 与 ESR 亦呈正相关($r = 0.684, 0.579, P < 0.05$), 与 C3 呈负相关($r = -0.702, -0.618, P < 0.05$); MPV 与 CRP、ESR 均呈负相关($r = -0.321, -0.347, P < 0.05$), 与 C3 呈正相关($r = 0.318, P < 0.05$)。

3 讨论

SLE 可产生大量的免疫复合物沉积到组织器官, 补体系统的激活可以清除免疫复合物, 但此过程会引起补体的大量消耗, 因此传统观念认为补体水平降低, 尤其是 C3 水平下降是 SLE 活动的重要标志。机体炎症也是诱发自身免疫性疾病的原因之一。机体在炎症反应时可释放一系列抑制性的免疫介质, 导致机体免疫功能紊乱及肿瘤免疫逃避, 同时也引起造血系统功能的改变, 从而导致患者外周血相关指标的变化^[13-14]。NLR、PLR 及 MPV 被认为是新的炎性指标。本研究发现, 与对照组比较, SLE 组患者 NLR 和 PLR 明显升高, MPV 明显下降; 经过治疗后, 活动期 SLE 患者 NLR 和 PLR 明显下降, MPV 明显上升, 且这 3 项指标均与 SLE 患者的 SLEDAI 评分相关。表明 NLR、PLR 升高及 MPV 下降是 SLE 活动的内在特征, 这 3 项炎性指标可用来评估 SLE 患者的疾病活动。

在 SLE 的疾病进展中细胞因子发挥着重要的作用, 而白细胞和血小板参与这些细胞因子的生成。最近的研究表明, 白细胞计数及其亚型具有预测炎症过程的价值, 其中 NLR 被认为是近年来新发现的炎性指标^[15]。NLR 是两种不同却互补的免疫途径的比值。中性粒细胞主要参与非特异性炎性反应, 可以分泌多种炎性因子; 淋巴细胞则主要代表了免疫系统调控途径^[16], 二者结合可以更好地反映机体的炎症状态^[17]。SLE 患者的 PLR 反映疾病的活动度^[18-19]。MPV 作为血小板的重要参数之一, 是研究最为广泛的血小板活化标记物, MPV 水平随者病情的变化出现明显波动, 并与机体炎症程度、疾病预后等具有一定的相关性。在一些慢性炎性疾病中, 如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺疾病急性发作期, MPV 被认为是一种重要的炎性标志物^[20-22]。本研究结果显示, 与对照组比较, SLE 组患者 NLR 和 PLR 均明显增高, MPV 明显下降, 这与其他研究者的结论一致^[23-24]。因此, 可以将 NLR、PLR 及 MPV 作为 SLE 的炎性指标, 表明 NLR、PLR 及 MPV 对 SLE 疾病监控具有潜在的价值。根据 SLEDAI 评分进一步

将 SLE 患者分为活动组和非活动组, 结果显示活动组 NLR 和 PLR 明显高于非活动组, 而 MPV 明显低于非活动组。Pearson 相关分析结果显示, SLEDAI 评分与 NLR、PLR 呈正相关, 与 MPV 呈负相关。提示 NLR、PLR 及 MPV 对 SLE 疾病的活动度具有一定的预测价值。

另外, 本研究对目前较公认的 SLE 活动指标 C3、CRP 和 ESR 也进行检测。SLE 患者的 CRP 水平和 ESR 较对照组均明显升高, C3 水平明显下降, 与其他研究报道一致^[25-26]。进一步分析 NLR、PLR、MPV 与 CRP、ESR 及 C3 的相关性, 结果发现 NLR 和 PLR 分别与 CRP、ESR 呈正相关, 与 C3 呈负相关; 而 MPV 与 CRP、ESR 呈负相关, 与 C3 呈正相关。以上研究结果进一步表明, 外周血 NLR、PLR 和 MPV 可能是评价 SLE 疾病活动度的 3 个潜在指标。

综上所述, NLR、PLR 和 MPV 的改变是 SLE 的内在特征, 可以作为新的炎性标志物评估 SLE 的疾病活动。同时, NLR、PLR 和 MPV 是一类非特异性炎性指标, 由于采集患者外周血进行血细胞参数分析即可获得这 3 个指标, 并不增加患者的负担和痛苦。因此, NLR、PLR 和 MPV 可作为方便、快速、经济的检测指标, 应用于 SLE 患者的活动度及病情评估。

参考文献

- [1] RAHMAN A, ISENBERG D A. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 929-939.
- [2] GLADMAN D D, IBÁÑEZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.
- [3] TIAN X P, ZHANG X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(24): 2971-2977.
- [4] MUÑOZ L E, JANKO C, SCHULZE C, et al. Autoimmunity and chronic inflammation — two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE [J]. Autoimmun Rev, 2010, 10(1): 38-42.
- [5] GOODNOW C C. Multistep pathogenesis of autoimmune disease[J]. Cell, 2007, 130(1): 25-35.
- [6] REZAEIYAZDI Z, SAHEBARI M, HATEF M R, et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? [J]. Lupus, 2011, 20(14): 1494-1500.
- [7] KEENAN R T, SWEARINGEN C J, YAZICI Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(5): 814-819.
- [8] STOJAN G, FANG H, MAGDER L, et al. Erythrocyte

- sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity[J]. *Lupus*,2013,22(8):827-834.
 - [9] TEMPLETON A J, ACE O, MCNAMARA M G, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors; a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2014,23(7):1204-1212.
 - [10] PAN L L, DU J, LI T T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study[J]. *BMJ Open*,2017,7(4):e014451-e014451.
 - [11] MAYDA H, AHSEN A, BAGCIOGLU E, et al. The effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values in acute mania to inflammation[J]. *Noropsikiyatri ARSIVI*,2016,53(4):317-320.
 - [12] HOCHBERG M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*,1997,40(9):1725.
 - [13] QI Q, GENG Y, SUN M, et al. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as Independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer [J]. *Pancreatology*,2015,15(2):145-150.
 - [14] JIANG N, DENG J Y, LIU Y, et al. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer[J]. *Biomarkers*,2014,19(6):444-451.
 - [15] MCMILLAN D C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*,2009,12(3):223-226.
 - [16] 李影, 闫鹏. 胰岛素抵抗的分子学机制[J]. *医学综述*,2014,20(17):3122-3124.
 - [17] ZAHOREC R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. *Bratisl Lek Listy*,2001,102(1):5-14.
 - [18] FU H, QIN B, HU Z, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Lab*,2015,61(3/4):269-273.
 - [19] USLU A U, KÜÇÜK A, SAHIN A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio[J]. *Int J Rheum Dis*,2015,18(7):731-735.
 - [20] ŞAHİN A, YETİŞGİN A, ŞAHİN M, et al. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases[J]. *West Indian Med J*,2015,65(1):165-169.
 - [21] GÜNEŞ A, ECE A, ŞEN V, et al. Correlation of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and disease activity in children with juvenile Idiopathic arthritis [J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(7):11337-11341.
 - [22] ULASLI S S, OZYUREK B A, YILMAZ E B, et al. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*,2012,122(6):284-290.
 - [23] QIN B D, MA N, TANG Q 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]. *Modern Rheumatol*,2016,26(3):372-376.
 - [24] DELGADO-GARCIA G, ANGEL GALARZA-DELGADO D A, DAVID BORJAS-ALMAGUER O A, et al. Mean platelet volume is decreased in adults with active lupus disease[J]. *Rev Bras Reumatol*,2016,56(6):504-508.
 - [25] 俞晓洁, 潘立勇, 陈永健. 系统性红斑狼疮患者血清补体 C3 和 C4 水平及相关因素探讨[J]. *中国卫生检验杂志*,2010,20(10):2511-2513.
 - [26] ILLEI G G, TACKEY E, LAPTEVA L, et al. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability[J]. *Arthritis Rheum*,2004,50(6):1709-1720.
- (收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-03-10)
-
- (上接第 2427 页)
- A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*,2002,6(2):143-149.
- [23] SHIRAISHI Y, NAKAJIMA Y, KATSURAGI N, et al. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2004,128(4):523-528.
- [24] NAIDOO R, REDDI A. Lung resection for multidrug resistant tuberculosis[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*,2005,13(2):172-174.
- [25] WANG H, LIN H, JIANG G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis; a retrospective study of 56 cases[J]. *Ann Thorac Surg*,2008,86(5):1640-1645.
- (收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-03-10)