

文章编号:1003-2754(2021)05-0437-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2021.0116

# 视神经脊髓炎谱系病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值 血小板/淋巴细胞比值与疾病活动的关系

孙庆利, 孙阿萍, 傅 瑜, 樊东升

**摘 要:** **目的** 探索视神经脊髓炎谱系病(NMOSD)患者中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)与疾病活动的关系。**方法** 回顾性分析2015年1月至2019年6月北京大学第三医院收治的NMOSD患者临床资料、实验室检查和影像学资料,计算NLR和PLR。并与100例健康体检者的NLR和PLR做比较。**结果** 共纳入48例NMOSD患者。NMOSD发作期白细胞计数、中性粒细胞绝对值及NLR显著高于缓解期及对照组,而淋巴细胞绝对值显著低于缓解期及对照组,差异有统计学意义。NMOSD组发作期、缓解期与对照组的血小板计数及PLR无统计学差异。NMOSD组发作期水通道蛋白4抗体(AQP4 Ab)(+)患者与AQP4 Ab(-)患者相比,两者在白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血小板计数、NLR及PLR等无统计学差异。NLR受试者工作特征曲线下面积(AUC)为0.806( $P=0.000$ ,95%CI:0.734~0.878)。**结论** NMOSD患者发作期NLR明显升高,NLR升高与NMOSD炎性活动有关。

**关键词:** 视神经脊髓炎谱系病; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值

中图分类号:R744.5<sup>+2</sup> 文献标识码:A

**Study on the relationship between Neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio and disease activity in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders** SUN Qingli, SUN Aping, FU Yu, et al. (Department of Neurology, Perking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship between the neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and the platelet to lymphocyte ratio(PLR) and disease activity in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSD). **Methods** The clinical data, laboratory examination and imaging data of NMOSD patients admitted to Peking University Third Hospital from January 2015 to June 2019 were retrospectively analyzed to calculate the NLR and PLR. The NLR and PLR of 100 healthy subjects were compared. **Results** A total of 48 patients with NMOSD were enrolled. The white blood cell count, neutrophil absolute value and NLR of NMOSD in attack period were significantly higher than those in remission period and control group, while the lymphocyte absolute value was significantly lower than those in remission period and control group. There was no significant difference in platelet count and PLR between NMOSD group and control group. There were no statistically significant differences in WBC count, neutrophil absolute value, lymphocyte absolute value, platelet count, NLR and PLR between AQP4 Ab(+) patients and AQP4 Ab(-) patients in the NMOSD patients at the onset stage. The area under curve(AUC) the NLR in receiver operating characteristics was 0.806( $P=0.000$ ,95%CI 0.734~0.878). **Conclusion** NLR was significantly increased in NMOSD patients in attack period, and NLR was associated with NMOSD inflammatory activity.

**Key words:** Neuromyelitis optica spectrum disorders; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio

视神经脊髓炎谱系病(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)和多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)均是免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘性疾病,主要侵犯视神经和脊髓,但亦可累及大脑、小脑和脑干等<sup>[1]</sup>。已有研究显示,中性粒细胞增高与MS复发触发的炎症反应有关<sup>[2]</sup>。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是许多疾病的生物标记物及评估预后的指标,如心肌梗死<sup>[3]</sup>、慢性阻塞性肺病等<sup>[4]</sup>。已有研究显示NLR

在MS患者中显著增高<sup>[5]</sup>,与复发缓解型MS的疾病活动有关<sup>[6,7]</sup>。有研究显示,血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)亦与一些自身免疫性疾病有关<sup>[8,9]</sup>。NLR及PLR两者结合,可以更好地反映机体的炎症变化。NMOSD属于自身免

收稿日期:2020-11-20;修订日期:2021-03-25

作者单位:(北京大学第三医院,北京 100191)

通讯作者:樊东升, E-mail: dsfan@sina.com

疫性疾病,目前关于 NMOSD 与 NLR、PLR 关系的研究较少,本文主要研究 NLR、PLR 与 NMOSD 急性发作期和缓解期的关系。

### 1 研究对象

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 6 月北京大学第三医院收治的 48 例视神经脊髓炎谱系病患者。入选标准:(1)NMOSD 患者符合 2015 年国际 NMO 诊断小组制定的 NMOSD 诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)患者疾病发作或复发前 1 m 未使用激素;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重的肝肾功能障碍者;(2)合并恶性肿瘤、风湿系统疾病的患者;(3)近期合并发热及感染的患者;(4)怀孕患者。

### 1.2 方法

收集 48 例患者的临床资料、实验室检查结果和影像学资料。临床资料包括性别、年龄、病程时间,复发次数,EDSS 评分等。实验室检查包括血常规、肝肾功能、血沉、C 反应蛋白,甲状腺功能及抗体、水通道蛋白 4 抗体(AQP4 Ab)、肿瘤标记物以及 ANA、ENA 等风湿相关检查。计算 NLR 及 PLR。其中 42 例 NMOSD 患者进行了随访。同时收集 100 例健康者的血常规结果及性别、年龄等信息。

患者在出现新发临床症状或者影像学病灶 1 w 内进行血常规采集,作为发作期的血常规。缓解期血常规采集时间距患者停用激素治疗 6 m 以上。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件对资料进行分析。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布计量资料以中位数(P25,P75)表示。正态分布计量资料两组间均数比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料采用单因素 ANOVA 检验;两组间计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线,根据 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)评估诊断价值,AUC < 0.50 提示指标无

预测性;0.50 ≤ AUC ≤ 0.70 提示指标预测性较低;0.70 < AUC ≤ 0.90 提示指标预测性中等;AUC > 0.90 提示指标预测性高。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 NMOSD 组患者一般情况 NMOSD 组共 48 例,男性 15 例,女性 33 例,年龄平均(47.27 ± 16.96)岁(15~81岁),AQP4 Ab(+)患者 33 例,阳性率为 68.75%。健康对照组男性 36 例,女性 64 例,年龄平均(46.45 ± 15.71)岁(25~80岁)。两组间性别及年龄无统计学差异。NMOSD 组患者发作次数中位数为 2(1.25,3)次。病程中位数为 2(1,5)年,发作期 EDSS 评分为(3.70 ± 1.60)分,缓解期 EDSS 评分为(2.32 ± 1.36)分,差异有统计学意义。

2.2 NMOSD 组患者发作期、缓解期与对照组炎症指标比较 NMOSD 患者发作期白细胞计数、中性粒细胞绝对值及 NLR 显著高于缓解期及对照组,而淋巴细胞绝对值显著低于缓解期及对照组,差异有统计学意义。NMOSD 患者缓解期与对照组的白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值及 NLR 无统计学差异。NMOSD 患者发作期、缓解期与对照组的血小板计数及 PLR 无统计学差异。NMOSD 患者缓解期白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血小板计数及 NLR、PLR 与对照组无明显统计学差异(见表 1)。

2.3 NMOSD 组 AQP4 Ab(+)与 AQP4 Ab(-)患者指标比较 NMOSD 组发作期 AQP4 Ab(+)患者与 AQP4 Ab(-)患者相比,两者在白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血小板计数、NLR 及 PLR 等无统计学差异(见表 2)。

2.4 NLR 诊断 NMOSD 炎性变化的 ROC 分析 以 NLR 作为因变量绘制 ROC 曲线,计算 AUC 为 0.806(*P* = 0.000,95% *CI* 0.734 ~ 0.878)(见图 1)。

表 1 NMOSD 患者和对照组血液指标比较

	发作期( <i>n</i> = 48)	缓解期( <i>n</i> = 42)	对照组( <i>n</i> = 100)	<i>P</i> value <sup>*</sup>	<i>P</i> value <sup>#</sup>	<i>P</i> value <sup>Δ</sup>
白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	7.30 ± 1.90	6.19 ± 1.30	5.77 ± 1.49	0.002	0	0.117
中性粒细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	5.10 ± 1.75	3.75 ± 1.15	3.42 ± 1.35	0	0	0.159
淋巴细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	1.61 ± 0.52	1.87 ± 0.61	1.88 ± 0.48	0.03	0.002	0.923
血小板(×10 <sup>9</sup> /L)	213.42 ± 45.27	224.67 ± 43.07	222.67 ± 40.60	0.232	0.213	0.793
NLR	3.61 ± 1.94	2.31 ± 1.28	1.98 ± 1.17	0	0	0.128
PLR	145.21 ± 63.78	130.43 ± 41.14	125.94 ± 39.47	0.202	0.059	0.550

NLR;中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR;血小板/淋巴细胞比值;*P* value<sup>\*</sup>:NMOSD 发作期与缓解期比较;*P* value<sup>#</sup>:NMOSD 发作期与对照组比较;*P* value<sup>Δ</sup>:NMOSD 缓解期与对照组比较

表2 NMOSD 患者 AQP4 Ab(+)与 AQP4 Ab(-)患者指标比较

	例数	白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞 ( $\times 10^9/L$ )	血小板 ( $\times 10^9/L$ )	NLR	PLR
AQP4 Ab(+)	33	7.56 $\pm$ 1.89	5.27 $\pm$ 1.74	1.70 $\pm$ 0.56	214.33 $\pm$ 46.68	3.53 $\pm$ 1.89	139.85 $\pm$ 62.02
AQP4 Ab(-)	15	6.71 $\pm$ 1.85	4.71 $\pm$ 1.75	1.40 $\pm$ 0.36	211.40 $\pm$ 43.50	3.78 $\pm$ 2.12	157.01 $\pm$ 68.17
PValue	-	0.156	0.31	0.061	0.838	0.682	0.393

NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR:血小板/淋巴细胞比值

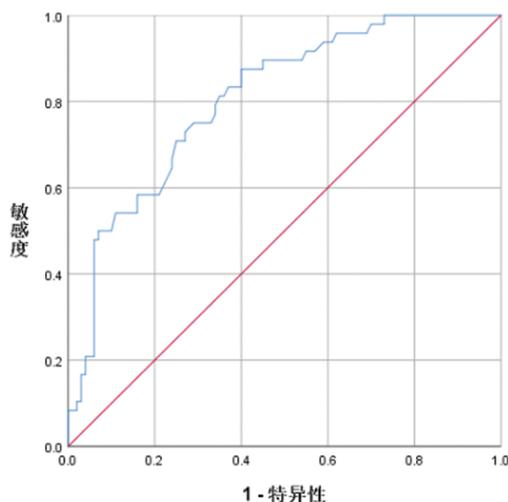


图1 NLR 诊断 NMOSD 患者炎性变化的受试者工作特征曲线

### 3 讨论

NMOSD 是一种与 AQP4 Ab 相关的以体液免疫为主的自身免疫性疾病,大多数患者具有反复发作的特点。NMOSD 易合并其它自身免疫性疾病,异常免疫反应在 NMOSD 发病中起到重要作用。

中性粒细胞是先天免疫系统中最丰富的细胞类型,与 NMOSD 的发病机制有关<sup>[10,11]</sup>。对实验性自身免疫性脑脊髓炎的动物模型研究表明,中性粒细胞的减少可以延缓疾病发展。中性粒细胞可能通过产生细胞因子、损伤血脑屏障和促进脑实质炎症,在实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病机制中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。现已证实中性粒细胞是参与 NMOSD 模型发病早期的主要炎症细胞<sup>[13]</sup>。浸润 NMOSD 病变的炎性细胞主要包括中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞,T 淋巴细胞相对较少<sup>[10]</sup>。在 NMOSD 的发病过程中,中性粒细胞是第一种进入病损的炎性细胞,可以在炎症出现几个小时内进入病灶。在起病 12 h 内,血管周围补体激活,AQP4 Ab 丢失伴早期髓鞘脱失。到 24 h,中性粒细胞进入病灶并在小血管周围聚集,AQP4 Ab 高度表达。在慢性期(7 d),病变中几乎没有中性粒细胞,巨噬细胞主导并广泛浸

润到白质<sup>[10,14]</sup>。本研究中,NMOSD 发作期白细胞计数、中性粒细胞绝对值显著高于缓解期及对照组,提示中性粒细胞在 NMOSD 发作期起到一定作用,与 NMOSD 发病的病理生理过程是一致的。因此,针对 NMOSD 的治疗,应阻断中性粒细胞凋亡产生的持续性炎症,促进中性粒细胞凋亡,增强炎症的消退,抑制过度组织损伤,避免持续性慢性炎症<sup>[15]</sup>。

血常规检查是临床上最常用的一种血液检查,包括白细胞、中性粒细胞、血小板等指标,可以反映患者体内炎症变化的基本情况。NLR 是基于血常规分析的全身炎症标志物,检测成本低,易于获得。炎症反应时,中性粒细胞上升,淋巴细胞减少,NLR 可以同时反映两者的变化。NLR 不仅与一些自身免疫疾病相关<sup>[16,17]</sup>,还与神经系统疾病,如帕金森病<sup>[18]</sup>和阿尔茨海默病<sup>[19]</sup>等相关。先前的研究已证实 NLR 与类风湿性关节炎<sup>[16]</sup>、癌症<sup>[20,21]</sup>和卒中<sup>[22]</sup>等疾病的预后相关。

之前的研究显示,MS 和视神经炎患者 NLR 高于健康人群<sup>[7]</sup>。MS 患者复发期的 NLR 高于缓解期,预测疾病活动的敏感性为 67%,特异性为 97%<sup>[5]</sup>。Naegele 等证实,复发缓解型 MS 患者中性粒细胞增高可能是由于细胞凋亡的减少,中性粒细胞表面某些特定蛋白质的表达发生改变,这可能会增加新的炎症部位<sup>[23]</sup>。中性粒细胞具有增强效应机制,可以导致组织损伤和脱髓鞘,增强 T 淋巴细胞活化和损伤血脑屏障的作用,从而促成 MS 发病<sup>[23]</sup>。NLR 与 MS 患者病情轻重是否有关尚存争议<sup>[5,7]</sup>。

有关 NLR 与 NMOSD 的研究目前罕有报道。中性粒细胞参与了 NMOSD 的发病过程<sup>[10,12,13]</sup>,NLR 可以反映体内中性粒细胞的变化。本研究显示,NMOSD 发作期 NLR 显著高于缓解期及对照组,而与缓解期及对照组的 NLR 无明显差异。NLR 的变化是由于中性粒细胞绝对值增高及淋巴细胞绝对值降低所致。说明 NLR 可以作为 NMOSD 患者疾病活动的生物标记之一。进一步研究显示,NLR 诊断

NMOSD 炎性变化的 ROC 分析 AUC 为 0.806, 提示指标预测性为中等程度, 说明 NLR 是 NMOSD 患者疾病活动的生物标记的有益补充。

PLR 作为炎症指标越来越受到重视。PLR 与 NLR 结合在一起, 可以更好地反映体内炎症的变化, 避免其他因素对白细胞亚型绝对值的影响。本研究显示血小板绝对值、PLR 在 NMOSD 患者发作期及缓解期与对照组无显著差异, 但淋巴细胞绝对值在发作期显著低于缓解期及对照组。PLR 发作期与对照组比较,  $P$  值为 0.059, 有显著性差异的趋势。NMOSD 患者发作期淋巴细胞显著下降, 但并没有与 PLR 发生一致性的变化, 可能与 NMOSD 患者例数偏少有关, 需进一步扩大研究病例数。

总之, NMOSD 患者发作期 NLR 明显升高, NLR 升高与 NMOSD 炎性活动有关。NLR 可以作为 NMOSD 患者发作期疾病活动的生物标记之一, 有一定的临床应用价值。但本研究为单中心研究, 且入组例数相对较少, 有一定的局限性, 需进一步扩大增加病例数。

#### [参考文献]

- [1] Wingerchuk DM, Brenda B, Bennelt JL. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2):177-189.
- [2] Tillack K, Naegele M, Haueis C, et al. Gender differences in circulating levels of neutrophil extracellular traps in serum of multiple sclerosis patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 261(1-2):108-119.
- [3] Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(6):747-752.
- [4] Gunay E, Sarinc Ulasli S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective study[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2):374-380.
- [5] Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, et al. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(8):700-706.
- [6] D'Amico E, Zanghi A, Romano A, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is related to disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis[J]. *Cells*, 2019, 8(20):1114.
- [7] Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 18:213-217.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Saadoun S, Waters P, MacDonald C, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(3):323-333.
- [11] Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5):2306-2316.
- [12] Pierson ER, Wagner CA, Goverman JM. The contribution of neutrophils to CNS autoimmunity[J]. *Clin Immunol*, 2018, 189:23-28.
- [13] Gong Y, Zhang YL, Wang Z, et al. Tanshinone IIA alleviates brain damage in a mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorder by inducing neutrophil apoptosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):198.
- [14] Saadoun S, Waters P, Macdonald C, et al. T cell deficiency does not reduce lesions in mice produced by intracerebral injection of NMO-IgG and complement[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 235(1-2):27-32.
- [15] Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, et al. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(5):401-416.
- [16] 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.
- [17] 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):213-217.
- [18] Akil E, Bulut A, Kaplan I, et al. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(3):423-428.
- [19] Kuyumcu ME, Yesil Y, Ozturk ZA, et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(2):69-74.
- [20] Sun YG, Zhang LF. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 22(10):6167-6179.
- [21] Wei B, Yao M, Xing C, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *OncoTargets Ther*, 2016, 9:5567-5575.
- [22] Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7):1169-1174.
- [23] Naegele M, Tillack K, Reinhardt S, et al. Neutrophils in multiple sclerosis are characterized by a primed phenotype[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 242(1-2):60-71.