

HBV 感染患者外周血 NLR、PLR 的临床意义及其与 PTA 的关系

龚娇 周文营 陈洪平 揭育胜

【摘要】 目的 研究中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)在 HBV 感染患者中的变化, 以及其与 HBV 感染者凝血酶原活动度(PTA)的相关性。**方法** 收集 197 例 HBV 感染者, 其中慢性乙型肝炎(CHB)患者 154 例(CHB 组)、肝硬化患者 43 例(肝硬化组), 另选择 94 名健康体检者为健康对照组, 分别检测 3 组研究对象的外周血血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数, 计算 NLR、PLR, 另外检测 HBV 感染患者的 PTA, 根据 PTA 中位数分组, 观察 PTA 对 HBV 感染者血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数和 NLR、PLR 的影响, 分析 NLR、PLR 与 PTA 的相关性。**结果** 3 组研究对象的血小板、淋巴细胞及 NLR 比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01); 与健康对照组相比, CHB 组和肝硬化组患者的血小板、淋巴细胞下降、NLR 升高(P 均 < 0.05); CHB 组和肝硬化组患者的血小板、淋巴细胞组间比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 2 组 NLR 比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。3 组研究对象的中性粒细胞及 PLR 组间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。197 例 HBV 感染者的 PTA 为 58(48, 85)%, 按 PTA 中位数分为 A 组($PTA \leq 58\%$)98 例和 B 组($PTA > 58\%$)99 例。与 A 组相比, B 组的血小板、中性粒细胞及 NLR 较低(P 均 < 0.01), 淋巴细胞较高($P < 0.05$); 组间 PLR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。197 例 HBV 感染患者的 PTA 与 NLR 呈负相关($r_s = -0.324, P < 0.01$), 与 PLR 无关($P > 0.05$)。**结论** NLR 与 HBV 感染患者的肝损伤程度有关。

【关键词】 乙型肝炎; 凝血酶原活动度; 血小板与淋巴细胞比值;
中性粒细胞与淋巴细胞比值

Clinical significance and relationship between peripheral platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio and prothrombin activity in hepatitis B patients Gong Jiao, Zhou Wenying, Chen Hongping, Jie Yusheng. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author, Jie Yusheng, E-mail: jieyusheng@163.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients infected with hepatitis B virus (HBV), and analyze their correlation with prothrombin activity (PTA). **Methods** A total of 197 HBV-infected patients including 154 cases with chronic hepatitis B (CHB group) and 43 cases with cirrhosis (cirrhosis group) were recruited in this investigation. Ninety-four healthy subjects receiving physical examination were enrolled in the control group. Peripheral platelet, neutrophil and lymph cells were counted in all groups. Both NLR and PLR were calculated. PTA of the HBV-infected patients was detected. All patients were divided into two groups according to the median PTA. The effect of PTA upon the platelet, neutrophil, lymph cell count, NLR and PLR was observed. The correlation between NLR, PLR and PTA was analyzed. **Results** The platelet, lymphocyte counts and NLR significantly differed among three groups (all $P < 0.01$). Compared with the control group, the platelet and lymphocyte count were significantly declined, whereas the NLR was considerably increased in the CHB and cirrhosis groups (all $P < 0.05$). The platelet and lymphocyte count significantly differed between the CHB and cirrhosis groups (both $P < 0.05$). No statistical significance was noted in the NLR between two groups ($P > 0.05$). No statistical significance was observed in the neutrophil count and PLR among three groups (all $P >$

0.05)。The PTA was 58% in 197 HBV-infected patients (range: 48-85%)。According to the median PTA, all patients were assigned into groups A (PTA ≤58%, n=98) and B (PTA >58%, n=99)。Compared with group A, the platelet, neutrophil counts and NLR were significantly lower (all $P < 0.01$), whereas the lymphocyte count was dramatically higher in group B ($P < 0.05$)。No statistical significance was noted in PLR between groups A and B ($P > 0.05$)。Among 197 HBV-infected patients, PTA was negatively correlated with NLR ($r_s = -0.324, P < 0.01$), whereas it was not associated with PLR ($P > 0.05$)。Conclusion NLR is correlated with the severity of liver injury in HBV-infected patients.

【Key words】 Hepatitis B; Prothrombin activity; Platelet-to-lymphocyte ratio; Neutrophil-to-lymphocyte ratio

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)为一种常见的传染病。全球约有 20 亿人曾经感染过 HBV, 其中 3.5 亿人为慢性感染者。虽然抗病毒治疗在 CHB 的治疗中发挥重要作用, 但每年约 100 万人死于 HBV 感染所导致的肝衰竭、肝硬化和肝癌, 我国属于 HBV 感染流行区^[1-2]。血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)为系统炎症标志物^[3]。研究发现, PLR、NLR 在多种肿瘤或疾病中升高, 且可预测患者的预后^[4-7]。另有报道, PLR、NLR 与肝癌患者的预后相关^[8-9]。CHB 患者的 PLR 和 NLR 可以部分反映血清中 HBV DNA 和 HBeAg 的水平^[10]。凝血酶原活动度(PTA)是判断肝细胞坏死的严重程度及预后的敏感指标^[11]。在肝脏功能正常时, 凝血因子的含量和活动度在正常范围; 肝脏发生炎症时, PTA 可能会受到影响。但 PLR 和 NLR 在 CHB 患者、肝硬化患者中的变化, 以及其与 PTA 的关系报道极少。因此, 本研究通过观察炎症标志物 PLR 和 NLR 在 CHB、肝硬化患者中的变化, 探讨其是否与肝病的严重程度有关, 以及 CHB 患者中 PTA 与 PLR、NLR 的相关性。

对象与方法

一、研究对象

选择 2013 ~ 2014 年在我院感染科住院的 197 例 HBV 感染患者, 其中 CHB 患者 154 例(CHB 组)、肝硬化患者 43 例(肝硬化组), 其诊断均符合《2015 年 CHB 防治指南》的相关诊断标准。另选取同期在我院进行健康体检的 94 人作为健康对照组。3 组研究对象的年龄、性别构成比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1。排除患心血管疾病、肝癌、脂肪肝、肾病及血液系统疾病者。本研究经医院医学伦理委员会审批, 所有受试对象均签署知情同意书。

表 1 3 组研究对象的年龄、性别构成比较

组 别	例数	年龄 (岁)	性别 (例, 男/女)
健康对照组	94	36 (31, 48)	85/9
CHB 组	154	39 (30, 47)	129/25
肝硬化组	43	43 (41, 62)	35/5
H/χ^2 值		1.226	2.254
P 值		0.220	0.324

二、方 法

所有研究对象在清晨空腹抽取外周静脉血 6 ml, 分别置于依地酸二钠抗凝管和枸橼酸钠抗凝管中混匀待测。检测前均对仪器进行预温及标准校正, 保证仪器的测试状态良好, 且质控数据均在控制范围内。血小板、中性粒细胞和淋巴细胞采用希森美康 XE-5000 型全自动血常规分析仪检测, 分别计算 NLR、PLR 值。197 例 HBV 感染者的 PTA 采用希森美康 CA-1500 凝血分析仪检测, 根据其 PTA 中位数值分为 A 组和 B 组, 比较组间血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、PLR 和 NLR 差异。

三、统计学处理

采用 SPSS 16.0 分析数据。由于计量资料为非正态分布, 故以中位数(上、下四分位数)表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、3 组研究对象的血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、PLR 和 NLR 比较

3 组研究对象的血小板、淋巴细胞及 NLR 比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01); 与健康对照组相比, CHB 组和肝硬化组患者的血小板、淋巴细胞均下降、NLR 均升高(P 均 < 0.05); CHB 组和肝硬化组患者的血小板、淋巴细胞组间比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 2 组 NLR 比较差异

无统计学意义(P 均 >0.05)。3组研究对象的中性粒细胞及PLR比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)，见表2。

表2 3组研究对象的PLR、NLR比较 [中位数(上、下四分位数)]

组别	例数	血小板($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	PLR	NLR
健康对照组	94	228(187,262)	3.0(2.9,4.0)	2.0(1.7,2.0)	108(87,131)	2.0(1.3,2.0)
CHB组	154	155(112,191) ^a	4.0(2.6,5.4)	1.2(1.0,1.8) ^a	101(76,133)	3.0(1.5,4.1) ^a
肝硬化组	43	99(55,133) ^{ab}	3.4(2.1,5.9)	0.9(0.7,1.4) ^{ab}	92(55,143)	3.3(2.3,5.9) ^a
H 值		2.744	1.628	4.069	0.287	5.498
P 值		0.006	0.104	<0.001	0.774	<0.001

注：与健康对照组比较，^a $P<0.05$ ；与CHB组比较，^b $P<0.05$ 。

二、PTA对HBV感染者血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、PLR和NLR的影响

197例HBV感染者的PTA为58(48, 85)%，按PTA中位数分为A组(PTA $\leq 58\%$)98例和B组(PTA $>58\%$)99例。与A组相比，B组的血小板、中性粒细胞及NLR较低(P 均 <0.01)，淋巴细胞较高($P<0.05$)；组间PLR比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 PTA对HBV感染者血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、PLR和NLR的影响[中位数(上、下四分位数)]

组别	例数	血小板($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	PLR	NLR
A组	98	122(90,165)	4.9(3.2,7.2)	1.2(0.8,1.5)	99(79,149)	3.6(2.6,6.1)
B组	99	159(113,207)	3.0(2.1,4.2)	1.6(1.2,1.9)	96(75,125)	1.7(1.3,2.9)
Z 值		3.482	4.221	2.285	1.224	4.273
P 值		<0.001	<0.001	0.022	0.221	<0.001

三、HBV感染患者的PTA与NLR、PLR相关性分析

Spearman秩相关分析显示，197例HBV感染患者的PTA与NLR呈负相关($r_s = -0.324$, $P<0.01$)，与PLR无关($P>0.05$)。

讨 论

凝血酶原是血液凝固因子之一，也是由肝脏合成的其中一个维生素K依赖因子。PTA是判断肝细胞坏死的严重程度及预后的敏感指标。在肝脏功能正常时，凝血因子的含量和活动度在正常范围，而HBV感染患者因为肝细胞损伤因素和损伤程度的不同，可能引起PTA以及炎症指标的变化，但其在反映肝细胞损伤的灵敏程度上并不相同。

研究发现，HBV感染患者外周血中存在中性粒细胞、淋巴细胞及血小板在内的比例失衡。中性粒细胞在血液的非特异性细胞免疫系统中发挥重要作用，是血液中含量最多、具有吞噬功能的细胞。炎症反应释放的细胞因子、自由基等介质会导致肝细胞损伤。淋巴细胞属于适应性免疫细胞，具有免疫和防御功能。血小板则可以促进白细胞及内皮细胞分析趋化因子，促进中性粒细胞的活化。

NLR和PLR仅需全血细胞计数仪便可轻易获得，是机体系统炎症的新标志物。研究发现，NLR与多种肿瘤如肝癌、结肠癌、恶性间皮瘤等的预后相关^[8-10]。另外，CHB患者的NLR不仅可以部分反映血清中HBV DNA和HBeAg的水平，且可以预测肝衰竭患者的预后^[12]。本研究显示，CHB组和肝硬化组的NLR均高于健康对照组，且HBV感染患者的NLR与PTA有关，可能可以为肝病患者肝脏的损伤程度提供新的参考。

PLR也可以反映血清中HBV DNA和HBeAg的水平，但本研究中，CHB和肝硬化患者的PLR略低于健康对照组，但差异不明显，且其与PTA的相关性也不强，这可能是由于HBV感染者的血小板和淋巴细胞均有不同程度的降低。

综上所述，NLR有助提示CHB患者的肝损伤程度，但结果仍有待进一步多中心、更大样本量的研究结果证实。

参 考 文 献

[1] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat, 2004, 11 (2): 97-107.

- [2] 张潇, 罗杰, 林国莉, 李向永, 崇雨田. 慢性乙型肝炎患者的恩替卡韦联合阿德福韦酯挽救治疗. 新医学, 2013, 44 (3): 149-153.
- [3] Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 94-99.
- [4] Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamcı M, Karaahmet F, Coşkun Y, Üstün Y, Şimşek Z, Erarslan E, Yüksel İ. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev*, 2015, 24 (4): 328-333.
- [5] Zhou XL, Li YQ, Zhu WG, Yu CH, Song YQ, Wang WW, He DC, Tao GZ, Tong YS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *Sci Rep*, 2017, 7: 42581.
- [6] Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, Sun H, Chen J, Wang F, Gao T, Zhang L, Wang S. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Transl Med*, 2015, 13: 66.
- [7] Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65 (12): 1283-1287.
- [8] 李天翔, 吴力群, 蒋晓, 孔杰, 辛洋. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在预测 HBV 相关肝细胞癌术后患者预后中的价值. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2014, 3 (1): 12-15.
- [9] Lu SD, Wang YY, Peng NF, Peng YC, Zhong JH, Qin HG, Xiang BD, You XM, Ma L, Li LQ. Preoperative ratio of neutrophils to lymphocytes predicts postresection survival in selected patients with early or intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (5): e2722.
- [10] Zhao Z, Liu J, Wang J, Xie T, Zhang Q, Feng S, Deng H, Zhong B. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Int Immunopharmacol*, 2017, 51: 1-8.
- [11] 张薇薇, 袁学华, 谭华炳, 占国清, 胡波. PTA、INR、ALB、TBIL、ALT、并发症与重型肝炎预后关系的分析. 临床消化病杂志, 2012, 24 (1): 47-48.
- [12] 范玥, 李欣, 周晓芳, 张大志, 石小枫. 中性粒细胞淋巴细胞比值在预测乙型肝炎相关肝衰竭中的作用. 中华肝脏病杂志, 2017, 25 (10): 726-731.

(收稿日期: 2017-12-19)

(本文编辑: 林燕薇)

