·临床研究·

中性粒细胞/淋巴细胞比值与狼疮性肾炎的相关性研究

丁蓓蓓　陆世凯　林胜芬

[摘要]　目的　探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与狼疮性肾炎(LN)的相关性。**方法**　选取系统性红斑狼疮(SLE)患者138例,根据有无LN及系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI)将SLE患者分为三组:LN活动组(n=36)、LN非活动组(n=47)和SLE无LN组(n=55)。比较三组的NLR值,采用*logistic*回归分析NLR与LN疾病活动的关系,通过受试者工作特征曲线(ROC)评估NLR对LN疾病活动的预测价值。**结果**　三组患者的NLR值比较,差异有统计学意义(F=224.47,P<0.05)。LN活动组和LN非活动组的NLR值高于SLE无LN组,且LN活动组高于LN非活动组,差异均有统计学意义(t分别=21.16、8.02、13.29,P均<0.05)。在LN患者中,NLR与超敏C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、抗双链DNA(ds-DNA)抗体和SLEDAI评分均呈正相关(r分别=0.29、0.31、0.40、0.41,P均<0.05),与补体C3和补体C4呈负相关(r分别=-0.27、-0.25,P均<0.05)。*logistic*回归分析显示,NLR是LN疾病活动的危险因素(OR=2.35,P<0.05)。ROC曲线分析发现,NLR诊断LN疾病活动的曲线下面积为0.82,最佳截断值为3.26,灵敏度为82.60%,特异度为67.40%。**结论**　NLR可作为评估LN疾病活动的一种有效的炎症标记物。

[关键词]　中性粒细胞/淋巴细胞比值;　狼疮性肾炎;　疾病活动

Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and lupus nephritis

DING Beibei, LU Shikai, LIN Shengfen. Department of Nephrology, Wenzhou Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract]　Objective　To explore the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and lupus nephritis (LN). **Methods**　Totally 138 patients with SLE were divided into three groups according to whether LN or not and systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI): LN active group (36 cases), LN inactive group (47 cases) and SLE without LN group (55 cases).The NLR value among three groups was compared.The relationship between NLR and LN disease activity was analyzed by logistic regression.The predictive value of NLR for LN disease activity was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results**　The NLR value among three groups was significantly different (F=224.47, P<0.05).The NLR values in LN active group and LN inactive group were higher than that in SLE without LN group, and the NLR value in LN active group was higher than that in LN inactive group (t=21.16, 8.02, 13.29, P<0.05).In patients with LN, NLR was positively correlated with high-sensitivity C-reaction protein, erythrocyte sedimentation rate, double stranded-DNA antibody and SLEDAI score (r=0.29, 0.31, 0.40, 0.41, P<0.05), but it was negatively correlated with C3 and C4 (r=-0.27, -0.25, P<0.05).Logistic regression analysis showed that NLR was risk factor for LN disease activity (OR=2.35, P<0.05).According to the analysis of ROC curves, the area under the curve of NLR diagnosing LN disease activity was 0.82, the cut-off value was 3.26, the sensitivity was 82.60%, and the specificity was 67.40%. **Conclusion**　NLR can be used as an effective inflammatory marker for assessing LN disease activity.

[Key words]　neutrophil-to-lymphocyte ratio;　lupus nephritis;　disease activity

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)活动是导致系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)病情反复和加重的重要因素,甚至导致肾衰竭的发

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.001.010

作者单位:325000　浙江温州,温州市中西医结合医院肾内科

生。中性粒细胞与淋巴细胞比值(eutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)是一种新型的全身炎症指标,与干燥综合征、类风湿性关节炎等多种自身免疫疾病密切相关。有研究发现,NLR与SLE患者的肾脏受累、浆膜炎及疾病活动密切也相关[1]。本次研究拟探讨NLR与LN发生及疾病活动度的关系,以便指导临床。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2018年12月浙江省温州市中西医结合医院肾内科收治的138例SLE患者,均为女性,年龄23~55岁,平均(41.04±4.15)岁;系统性红斑狼疮疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 2~31分,平均(8.77±2.13)分。纳入标准为:符合SLE的诊断标准;认知功能正常,可进行正常交流;病历资料完整者。排除标准:合并急慢性感染性疾病,血液系统疾病如淋巴瘤,白细胞计数异常,其他原发或继发肾脏病,恶性肿瘤,其他自身免疫系统疾病等病史者,严重的心肝功能不全者,妊娠或哺乳期者,已使用过激素或免疫抑制剂者。本次研究得到本院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 根据有无LN及SLEDAI评分是否>10分分为三组,比较三组患者的年龄、入院时收缩压、舒张压、SLEDAI评分,中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白、hs-CRP、ESR、补体C3、补体C4、ds-DNA等实验室指标。根据血常规结果计算NLR;采用全自动生化仪(由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产)测定尿素氮、肌酐;采用全自动免疫散射速率比浊法检测超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、补体C3、补体C4,试剂由武汉中帜生物科技股份有限公司生产;魏氏法检测血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR),试剂由上海太阳生物技术有限公司生产;酶联免疫吸附法检测抗双链脱氧核糖核酸(double stranded deoxyribonucleic acid, ds-DNA)抗体,试剂由沈阳百创特生物科技有限公司生产。留取24 h尿液,采用全自动生化仪(由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产)检测24 h尿蛋白。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。三组之间的比较采用单因素方差分析,两两之间的比较采用LSD-t检验。采用*Pearson*相关分析NLR与疾病活动度指标的相关性;采用*logistic*回归分析LN疾病活动的危险因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)判定NLR评估LN疾病活动的灵敏度和特异度。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据有无LN及SLEDAI评分是否>10分分组:LN活动组(有LN且SLEDAI≥10分,n=36)、LN非活动组(有LN且SLEDAI<10分,n=47)和SLE无LN组(无LN,n=55)。三组患者一般资料和实验室指标的比较见表1。

由表1可见,三组患者的年龄、收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义(F分别=0.35、0.10、0.62,P均>0.05)。三组患者的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白、hs-CRP、ESR、补体C3、补体C4、ds-DNA和SLEDAI评分比较,差异均有统计学意义(F分别=198.55、17.50、224.47、22.52、650.07、790.52、634.24、353.79、474.53、302.07、297.16、217.97,P均<0.05)。LN活动组和LN非活动组的中性粒细胞计数、NLR、尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白、hs-CRP、ESR、ds-DNA和SLEDAI评分均高于SLE无LN组,且LN活动组高于LN非活动组,差异均有统计学意义(t分别=19.24、12.89、21.16、8.02、6.69、2.40、35.96、12.93、37.12、28.75、33.05、26.11、25.45、17.87、24.22、7.89、20.83、10.17、7.06、13.29、4.33、23.21、10.14、8.57、8.61、16.37、11.04,P均<0.05)。LN活动组和LN非活动组的淋巴细胞计数、补体C3、补体C4均低于SLE无LN组,且LN活动组低于LN非活动组,差异均有统计学意义(t分别=5.85、3.31、29.25、21.23、24.39、13.16、2.69、9.28、11.80,P均<0.05)。

2.2 LN患者中NLR与疾病活动度指标的相关性分析 *Pearson*分析显示,在LN患者中,NLR与hs-CRP、ESR、ds-DNA抗体和SLEDAI评分呈正相关(r分别=0.29、0.31、0.40、0.41,P均<0.05),与补体C3和补体C4呈负相关(r分别=-0.27、-0.25,P均<0.05)。

2.3 以有无疾病活动为因变量,以NLR为自变量,模型1:未校正;模型2:校正年龄、收缩压、舒张压、尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白;模型3:校正年龄、收缩压、舒张压、尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白、hs-CRP、ESR、补体C3、补体C4、ds-DNA抗体和SLEDAI评分。*logistic*回归分析LN疾病活动的危险因素见表2。

表1　三组患者一般资料和实验室指标的比较

指标	LN活动组（n=36）	LN非活动组（n=47）	SLE无LN组（n=55）
年龄/岁	41.46 ± 4.05	41.14 ± 4.85	40.68 ± 3.99
收缩压/mmHg	122.15 ± 6.11	121.87 ± 5.99	121.56 ± 6.48
舒张压/mmHg	71.53 ± 6.12	70.79 ± 5.13	70.28 ± 4.45
中性粒细胞计数/×10^9/L	6.01 ± 0.81*#	4.16 ± 0.77*	3.03 ± 0.47
淋巴细胞计数/×10^9/L	1.59 ± 0.33*#	1.80 ± 0.34*	1.99 ± 0.27
NLR	3.79 ± 0.62*#	2.33 ± 0.51*	1.54 ± 0.38
尿素氮/mmol/L	8.98 ± 1.64*#	7.25 ± 1.96*	6.39 ± 1.77
血肌酐/μmol/L	163.26 ± 18.90*#	94.59 ± 11.74*	60.28 ± 9.86
24 h尿蛋白/g/d	0.96 ± 0.12*#	0.72 ± 0.14*	0.11 ± 0.05
hs-CRP/mg/L	17.25 ± 3.37*#	13.14 ± 2.26*	1.91 ± 0.08
ESR/mm/h	30.06 ± 5.73*#	22.59 ± 4.21*	8.68 ± 1.42
补体C3 /g/L	0.30 ± 0.06*#	0.68 ± 0.11*	1.46 ± 0.27
补体C4/g/L	0.12 ± 0.03*#	0.28 ± 0.05*	0.44 ± 0.07
ds-DNA抗体	0.68 ± 0.17*#	0.31 ± 0.09*	0.15 ± 0.02
SLEDAI评分/分	14.42 ± 3.85*#	9.13 ± 1.19*	4.76 ± 0.94

注：*：与SLE无LN组比较，P<0.05；#：与LN非活动组比较，P<0.05。

表2　LN疾病活动的危险因素的*logistic*回归分析

模型	β	*SE*	*Wald* χ^2	*OR*	95% *CI*	*P*
模型1	1.83	0.39	7.77	2.97	2.01 ~ 4.40	<0.05
模型2	1.76	0.37	8.92	2.68	1.92 ~ 4.18	<0.05
模型3	1.64	0.42	9.68	2.35	1.67 ~ 3.90	<0.05

由表2可见，NRL是LN疾病活动的危险因素。

2.4　NLR对LN疾病活动的诊断价值见图1

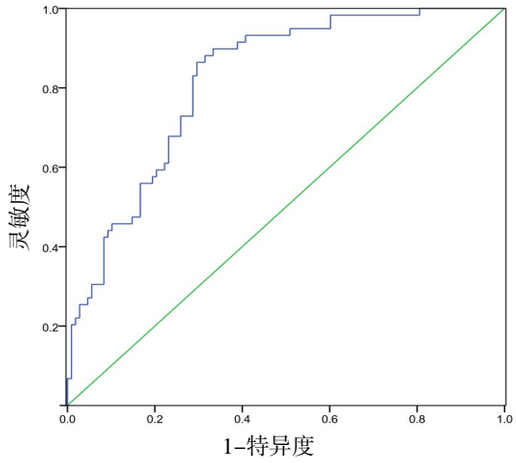

图1　NLR对LN疾病活动的诊断价值

由图1可见，NLR诊断LN疾病活动的曲线下面积为0.82，最佳截断值为3.26，灵敏度为82.60%，特异度为67.40%。

3　讨论

LN是SLE合并肾的免疫性损害，其疾病活动是导致终末期肾衰竭的主要原因，严重者危及患者生命，早期发现、早期治疗至关重要。肾脏活检是诊断LN及疾病活动的金标准，因其有创性且存在并发症的发生风险，限制了其在临床上的运用，因此，寻找评估LN疾病活动的特异性血清学指标是国内外学者致力于研究的重要课题。

在免疫性疾病中，中性粒细胞是相关性炎症的激活因素，而淋巴细胞是炎症的调节因素，NLR结合了两种不同因素的免疫途径，比单一的某个因素更能反映全身反应的炎症状态，其比值越高，机体的炎症稳态破坏的可能性越大。NLR与糖尿病及其并发症、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤等多种疾病密切相关，其与自身免疫疾病的关系也是近年来研究的热点，如Sargin等[2]发现，类风湿性关节炎

患者NLR高于正常组，NLR与评估类风湿性关节炎疾病活动的指标密切相关；Hu等[3]则发现NLR与评估原发性干燥综合征疾病活动的指标呈正相关，推测NLR可以作为评估原发性干燥综合征疾病活动的有效指标。

在SLE研究领域，国内外学者也认为NLR可作为评估SLE疾病病情和活动度的生物学指标。余建林等[4]和覃凤娴等[5]研究均发现，在SLE患者中活动组患者NLR高于非活动组，且NLR水平与SLEDAI评分呈正相关，认为NLR可以作为评估SLE疾病活动度的辅助指标。Ayna等[6]发现SLE合并LN患者NLR水平明显高于未合并LN患者。虽然目前关于NLR与SLE关系的研究较多，但是在SLE合并LN患者中探讨NLR与LN疾病活动度的研究仍较少。本次研究发现，SLE合并LN的患者NLR高于SLE无LN者，LN活动组NLR高于LN非活动组（P均<0.05），并且NLR与疾病活动度指标如hs-CRP、ESR、ds-DNA抗体、SLEDAI评分、补体C3和补体C4水平均相关，*logistic*回归分析结果也显示NLR是LN疾病活动的独立危险因素。因此，认为NLR可以作为新的炎症标志物，其值增高在一定程度上反映了LN患者疾病的活动程度。

此外，本次研究采用ROC曲线分析评估NLR对LN疾病活动的预测价值，结果提示NLR评估LN疾病活动的曲线下面积为0.82，当其最佳临界值为3.26时，NLR评估LN疾病活动度的灵敏度为82.60%，特异度为67.40%，提示NLR对LN疾病活动有很好的预测价值。

综上所述，LN活动的患者NLR明显升高，NLR与LN疾病活动度密切相关，NLR来源于血常规，价格低廉，操作简便，门诊或者基层医院都能常规开展血常规，因此NLR可能是评估LN疾病活动的一种简单、经济、有效的指标。但是本次研究样本量较少，NLR最佳截断值仍需要大样本研究进行进一步确认。

参考文献

1 林维，张卫茹，李通，等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮脏器受累及疾病活动的相关性分析[J].中华肾脏病杂志，2019，35(3)：191-197.

2 Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, et al. Relationship between neutrophil- lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(12): 2122-2127.

3 Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al.Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren´s syndrome [J].Clin Biochem, 2014, 47(18):287-290.

4 余建林，吴洋，曾婷婷，等.中性粒细胞与淋巴细胞比值、中性细胞与补体 C3 比值在评估系统性红斑狼疮疾病活动度中的应用[J].临床检验杂志，2018，36（7）：490-492.

5 覃凤娴，韦维，邹燕，等.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[J].重庆医学，2018，47(18)：2428-2431.

6 Ayna AB, Ermurat S, Coşkun BN, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume as inflammatory indicators in systemic lupus erythematosus nephritis[J].Arch Rheumatol, 2016, 32(1):21-25.

（收稿日期 2019-06-25）

（本文编辑 蔡华波）