

急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与低氧血症的关系

冯梅¹, 罗兵¹, 王学东¹, 霍星星², 王志贤¹

1. 安徽省第二人民医院医学检验中心, 安徽 合肥 230041; 2. 安徽省中医院科研中心, 安徽 合肥 230020

摘要: **目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)患者低氧血症诊断中的预测价值。**方法** 回顾性分析2020年1月至2021年12月安徽省第二人民医院呼吸内科收治确诊的AECOPD患者130例的临床资料和实验室指标结果,根据动脉血氧分压(PaO₂)水平将130例患者分为低氧血症组70例(PaO₂<83 mm Hg)和非低氧血症组60例(PaO₂≥83 mm Hg)。检测两组患者静脉血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、淋巴细胞计数(L)、单核细胞计数(M)、血小板(PLT)、红细胞分布宽度(RDW)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白蛋白(ALB)及纤维蛋白原(FIB),计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。采用ROC曲线评估hs-CRP、WBC、NLR、FIB在低氧血症诊断中的预测效能,采用logistic回归分析NLR与低氧血症之间的相关性。**结果** 低氧血症组的NLR显著高于非低氧血症组,(13.5±6.3 vs 3.9±1.7, P<0.01);NLR与AECOPD患者PaO₂呈负相关(r=-0.549, P<0.01);预测低氧血症的ROC曲线中,NLR的AUC最大,其他依次为hs-CRP、WBC和FIB;NLR是AECOPD患者并发低氧血症的独立危险因素(OR=15.102, 95% CI: 3.137~72.688, P=0.001)。**结论** NLR可能是预测AECOPD患者并发低氧血症的生物标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病, 急性加重期; 低氧血症; 中性粒细胞与淋巴细胞比值

中图分类号: R563 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1292-04

Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and hypoxemia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

FENG Mei*, LUO Bing, WANG Xue-dong, HUO Xing-xing, WANG Zhi-xian

* Department of Medical Laboratory Center, Anhui No.2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui 230041, China

Corresponding author: LUO Bing, E-mail: luob2008lb@126.com; WANG Zhi-xian, E-mail: ahs2y1985@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in predicting hypoxemia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data and laboratory indicators of 130 patients with AECOPD treated in the Second People's Hospital of Anhui Province from January 2020 to December 2021. Based on the arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) level, the patients were divided into hypoxemia group (PaO₂<83 mm Hg, n=70) and non-hypoxemia group (PaO₂≥83 mm Hg, n=60). White blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LYM), monocyte count (MC), platelet count (PLT), red blood cell distribution width (RDW), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), albumin (ALB), and fibrinogen (FIB) were measured, and NLR was calculated in two groups. ROC curve was used to evaluate the predictive efficacy of hs-CRP, WBC, NLR and FIB in the diagnosis of hypoxemia. Logistic regression was used to analyze the correlation between NLR and hypoxemia. **Results** NLR in hypoxemia group was significantly higher than that in non-hypoxemia group (13.5±6.7 vs 3.9±1.7, P<0.01) and was negatively correlated with PaO₂ level (r=-0.549, P<0.01). The AUC of NLR for predicting hypoxemia was the largest, followed by hs-CRP, WBC and FIB. Low NLR was an independent risk factor for hypoxemia in patients with AECOPD

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.023

基金项目: 安徽省教育厅自然科学重点项目 (KJ2019A1099)

通信作者: 罗兵, E-mail: luob2008lb@a16.com; 王志贤, E-mail: ahs2y1985@126.com

出版日期: 2022-09-20

($OR=15.102, 95\%CI: 3.137-72.688, P=0.001$). **Conclusion** NLR can be a potential biomarker for predicting hypoxemia in patients with AECOPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation; Hypoxemia; Neutrophil to lymphocyte ratio

Fund program: Key Natural Science Project of Anhui Provincial Department of Education (KJ2019A1099)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是世界范围内第三大主要死亡原因^[1]。急性加重期慢性阻塞性肺疾病(acute exacerbations of COPD, AECOPD)是COPD患者住院和死亡最常见的原因^[2]。随着肺功能的恶化以及疾病的进展,肺泡缺氧和随之而来的低氧血症的风险增加^[3],组织缺氧是许多COPD的不良适应过程和肺外合并症的关键因素。

在稳定期COPD人群,严重低氧血症发生率相对较低,而在AECOPD患者中发生率相对较高。而低氧血症会导致生活质量下降,运动耐力下降,骨骼肌功能下降,并最终增加死亡风险^[4]。另一方面,长期氧疗(LTOT)治疗严重低氧血症是延长AECOPD合并低氧血症患者寿命的少数干预措施之一,但此干预措施是以患者气体交换恶化为代价^[5-6]。因此寻找AECOPD患者早期预测标志物,评估AECOPD的严重性将具有重要临床意义^[7-8]。

炎症在AECOPD疾病进展中起着关键作用^[9-10],气道持续炎症会加重患者气道气流受限从而增加低氧血症的发病风险,而持续缺氧又加重炎症的进展^[11]。全身炎症标志物中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophils-to-lymphocytes ratio, NLR)是AECOPD中研究较多的标志物之一,在疾病严重程度评估和炎症状态评估中有良好的应用前景^[12-14],而NLR与AECOPD患者低氧血症之间的关系鲜有报道,因此本研究拟探讨AECOPD患者NLR与低氧血症之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年1月至2021年12月期间安徽省第二人民医院呼吸内科收治确诊的AECOPD患者130例,根据AECOPD患者的动脉血氧分压(PaO_2)将130例AECOPD患者分为低氧血症组($PaO_2 < 83$ mm Hg)和非低氧血症组($PaO_2 \geq 83$ mm Hg)。研究对象本人或家属对本研究知情同意,本研究符合医院伦理委员会要求并通过审批[审批号:(L)2022-006]。

1.2 试剂、仪器与检测方法 检测指标为白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、淋巴细胞计数

(L)、单核细胞计数(M)、血小板(PLT)、红细胞分布宽度(RDW)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白蛋白(ALB)、纤维蛋白原(FIB)和 PaO_2 。于入院后次日清晨空腹采集静脉血送检, PaO_2 即时采集动脉血。血常规用全自动血细胞分析仪XN-1001和全血细胞计数(CBC)试剂盒采用电阻抗法检测,NLR以绝对N和L之间的简单比率计算;FIB采用凝固法检测(全自动血凝分析仪CS-5100和试剂盒FIB购自日本希森美康株式会社);hs-CRP、ALB采用胶乳增强免疫比浊法检测(试剂盒购自美康生物科技); PaO_2 采用血气分析仪GEM3000及试剂(购自美国伯乐公司)检测。所有的操作均严格按照仪器标准操作规程、试剂说明书所规定的要求进行。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0软件进行统计分析。K-S法检验数据正态性;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验。采用ROC曲线分析各指标对低氧血症的诊断效能。相关性采用Pearson相关性分析和二元logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 低氧血症组和非低氧血症组患者临床特征及实验室指标结果 对低氧血症组和非低氧血症组患者各参数进行评估,结果见表1。与非低氧血症组比较,WBC、N、NLR、hs-CRP、FIB在低氧血症组患者中增高,L降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 4项指标预测AECOPD患者并发低氧血症的ROC曲线下面积(AUC)比较 采用ROC曲线比较WBC、NLR、hs-CRP、FIB的AUC,结果见图1、表2。预测AECOPD患者并发低氧血症的AUC,由大到小依次为NLR、hs-CRP、WBC和FIB。

2.3 AECOPD患者 PaO_2 与4项指标的相关性分析 对WBC、NLR、hs-CRP、FIB与 PaO_2 进行双变量Pearson相关性分析,结果显示WBC($r=-0.327, P < 0.001$)、NLR($r=-0.549, P < 0.001$)、hs-CRP($r=-0.317, P < 0.001$)、FIB($r=-0.254, P=0.004$)与 PaO_2

分别呈负相关。

2.4 AECOPD 并发低氧血症影响因素的多因素 logistic 回归分析 选取表 1 中有统计学意义的变量 WBC、N、L、NLR、hs-CRP、FIB 为协变量进行回归分析,由于 WBC 和 N 存在共线性诊断(方差膨胀因子 VIF=26.341),因此 N 被剔除出回归方程。见表 3。多因素 logistic 回归分析显示低 NLR 是 AECOPD 并发低氧血症独立危险因素($P<0.01$)。

表 1 两组患者临床特征及实验室指标结果 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Clinical characteristics and laboratory indicators of patients in two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	非低氧血症组 (n=60)	低氧血症组 (n=70)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	50/10	62/8	0.743	0.389
年龄(岁)	74.7±9.6	75.9±8.1	0.780	0.437
WBC($\times 10^9/L$)	6.3±2.2	9.5±4.4	5.323	<0.001
N($\times 10^9/L$)	4.5±1.9	8.3±4.0	7.093	<0.001
L($\times 10^9/L$)	1.2±0.4	0.7±0.3	8.414	<0.001
NLR	3.9±1.7	13.5±6.7	11.633	<0.001
M($\times 10^9/L$)	0.5±0.2	0.4±0.4	0.213	0.832
RDW(%)	13.9±1.2	14.2±1.7	1.244	0.216
PLT($\times 10^9/L$)	190.9±70.1	193.6±84.8	0.193	0.847
hs-CRP(mg/L)	24.3±37.5	69.7±73.1	4.549	<0.001
ALB(g/L)	36.4±4.4	35.3±5.4	1.315	0.191
FIB(g/L)	3.7±1.3	4.5±1.8	3.039	0.003
PaO ₂ (mm Hg)	119.2±30.5	63.9±13.6	12.975	<0.001

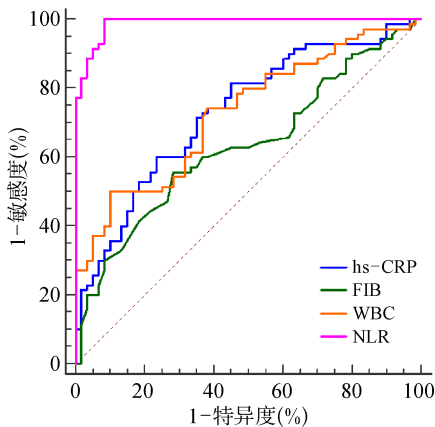


图 1 4 项指标预测 AECOPD 患者并发低氧血症的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC of 4 indicators predicting hypoxemia in AECOPD patients

表 2 4 项指标预测 AECOPD 患者并发低氧血症的 ROC 曲线分析

Tab. 2 ROC curve analysis for 4 indicators predicting hypoxemia in AECOPD patients

炎症标志物	截断值	AUC	标准误	P 值	95%CI
NLR	6.08	0.989	0.006	<0.001	0.952~0.999
hs-CRP	9.10×10 ⁹ /L	0.730	0.044	<0.001	0.646~0.805
WBC	30.61 mg/L	0.728	0.044	<0.001	0.643~0.802
FIB	4.20 g/L	0.631	0.049	<0.001	0.542~0.714

表 3 AECOPD 并发低氧血症影响因素的多因素 logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of influencing factors of AECOPD complicated with hypoxemia

变量	B 值	SE	Wald	OR	95%CI	P 值
NLR	2.715	0.802	11.466	15.102	3.137~72.688	0.001
WBC	-0.190	0.195	0.950	0.827	0.564~1.212	0.330
hs-CRP	0.009	0.019	0.239	1.009	0.972~1.048	0.625
FIB	-0.022	0.417	0.003	0.978	0.432~2.216	0.958

3 讨论

本研究的主要结果如下,与 AECOPD 不伴有低氧血症患者相比,AECOPD 伴有低氧血症患者中 WBC、N、NLR、hs-CRP、FIB 水平显著升高,L 显著降低。在预测低氧血症的 ROC 曲线中,NLR 的 AUC 最大。此外,NLR 与 AECOPD 患者 PaO₂ 呈显著负相关,且 NLR 是 AECOPD 患者并发低氧血症的独立危险因素。

AECOPD 是呼吸道症状的恶化,反映了气道潜在慢性炎症恶化并导致额外的治疗^[15]。AECOPD 与慢性炎症相关,影响肺实质和外周气道,导致气道很大程度上不可逆转和气流受限,这种炎症的特征是炎症细胞如肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、白细胞在数量上的增加及炎症标志物水平的升高^[16-17]。另一方面 AECOPD 患者并发低氧血症的风险较高,在持续的缺氧状态下,NF-κB 与 HIF-1α 相互作用,以促进炎症基因(如环合酶 II)的表达进而加重炎症^[11],进一步加重患者缺氧从而形成恶性循环,AECOPD 患者炎症和低氧血症之间的恶性循环预示反映患者炎症状态的标志物可能与低氧血症之间存在关联。

如 WBC 和 N 已被证明与 COPD 的炎症水平、预后、急性加重的诊断和并发症有关^[17],本研究与文献报道一致的是,WBC 和 N 的水平与 AECOPD 低氧血症相关。Tofan 等^[18]证明 hs-CRP 与 COPD 严重程度及预后相关;另一项研究表明 FIB 是识别 COPD 严重程度的有效标志物^[19]。全身炎症标志物 NLR 被证明与 COPD 住院死亡率相关^[20],迄今为止关于 NLR 与 AECOPD 患者低氧血症之间的关系未见文献报道,而本研究发现与 AECOPD 不伴有低氧血症患者相比,AECOPD 伴有低氧血症患者中 NLR 水平显著升高,且 NLR 与 AECOPD 患者 PaO₂ 呈显著负相关;另外,NLR 预测低氧血症的 AUC 最大(0.989),预测效能最好,NLR 是 AECOPD 患者并发低氧血症的独立危险因素。

本研究存在以下局限:其一是仅为回顾性病例对

照研究,部分炎症指标如降钙素原、血沉、IL-6 未被评估;其二病例数相对较少,可能会存在选择偏倚,因此有必要进行大样本量的前瞻性研究,探讨 AECOPD 患者 NLR 与低氧血症的确切关系。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Golpe R, Suárez-Valor M, Martín-Robles I, et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1433-1439.
- [2] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 1900164.
- [3] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5): 557-582.
- [4] Xie J, Covassin N, Fan ZY, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19 [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(6): 1138-1147.
- [5] Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 199-208.
- [6] 胡志敏, 张永, 钱朝霞. 高强度无创正压通气治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的临床疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(9): 1507-1509, 1607.
- Hu ZM, Zhang Y, Qian CX. Clinical observation of high-intensity non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of AECOPD patients complicated with type II respiratory failure[J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 19(9): 1507-1509, 1607.
- [7] 张艳, 王春梅. 血红蛋白和白蛋白水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的相关性[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(8): 1094-1096, 1100.
- Zhang Y, Wang CM. Relationship between the serum levels of hemoglobin and albumin and the prognosis in patients with acute exacerbation of COPD[J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(8): 1094-1096, 1100.
- [8] 潘彬, 杨帆, 马春兰. AECOPD 患者免疫功能及其血清 PCT 水平与病情严重程度相关性研究[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(2): 184-187.
- Pan B, Yang F, Ma CL. Correlation between immune function, serum PCT level and disease severity in AECOPD patients[J]. *J Trop Med*, 2021, 21(2): 184-187.
- [9] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [10] 江平飞, 胡强, 王利玲. COPD 急性加重期患者血清 miR-21 表达与 MMP-9/TIMP-1 平衡的关系[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(7): 869-873.
- Jiang PF, Hu Q, Wang LL. The relationship between the expression of serum miR-21 and the balance of MMP-9/TIMP-1 in patients with acute exacerbation of COPD[J]. *J Trop Med*, 2021, 21(7): 869-873.
- [11] Fitzpatrick SF, Tambuwala MM, Bruning U, et al. An intact canonical NF- κ B pathway is required for inflammatory gene expression in response to hypoxia[J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 1091-1096.
- [12] Huang YB, Wang JN, Shen JM, et al. Relationship of red cell index with the severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 825-834.
- [13] Luo ZB, Zhang W, Chen LN, et al. Prognostic value of neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios for 28-day mortality of patients with AECOPD[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 2839-2848.
- [14] 王丽芳, 韩寒, 施斌. 红细胞分布宽度联合中性粒细胞/淋巴细胞比值对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的评估价值[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(35): 34-37.
- Wang LF, Han H, Shi B. Evaluation value of red blood cell distribution width combined with neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *China Med Her*, 2020, 17(35): 34-37.
- [15] Duffy SP, Criner GJ. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 453-461.
- [16] Aksoy E, Karakurt Z, Gungor S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2721-2730.
- [17] Mannino DM. Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and progression: insights, disappointments and promise [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(2): 144-149.
- [18] Tofan F, Rahimi-Rad MH, Rasmi Y, et al. High sensitive C-reactive protein for prediction of adverse outcome in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pneumologia*, 2012, 61(3): 160-162.
- [19] Mohan M, Parthasarathi A, S K C, et al. Fibrinogen: a feasible biomarker in identifying the severity and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e16864.
- [20] El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(1): 111-116.

收稿日期:2022-03-11 修回日期:2022-03-24 编辑:石嘉莹