

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.02.06

中性粒细胞与淋巴细胞比值与乙肝及 乙肝肝硬化关系研究

夏银银, 孙平

(安徽医科大学附属六安医院 感染科, 安徽 六安 237000)

摘要: [目的] 研究乙型肝炎患者外周血中性粒细胞和淋巴细胞计数随乙型肝炎病情进展变化情况, 并探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与乙型肝炎及乙肝肝硬化间的关系。 [方法] 将健康对照组 20 例, 乙型肝炎组 25 例, 乙肝肝硬化组 90 例患者应用血液全自动分析仪进行外周血白细胞计数并计算 NLR, 对比分析 3 组间 NLR 水平差异。采用 Child-Pugh 评分系统对乙肝肝硬化组 90 例患者进行分级, 且分析 NLR 水平同 Child-Pugh 评分相关性。 [结果] ①与健康对照组比较, 乙型肝炎组和乙肝肝硬化组患者具有更低水平的 NLR ($P < 0.05$); ②在乙肝肝硬化患者中, 随着肝脏纤维化及损伤程度加重, NLR 水平呈显著下降趋势; ③线性分析显示, Child-Pugh 评分会随 NLR 的升高而降低, NLR 水平同乙肝肝硬化患者 Child-Pugh 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。 [结论] NLR 水平同乙型肝炎和乙肝肝硬化病理进程密切相关, 伴随乙型肝炎的进展, NLR 水平显著降低; NLR 是 Child-Pugh 评分的预测因子, 其水平与乙肝肝硬化和肝功能损伤程度负相关, 可辅助预测乙型肝炎患者肝功能情况, 评估肝脏纤维化程度。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 中性粒细胞; 淋巴细胞

中图分类号: R575.2

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2017)02-0101-04

Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio level and hepatitis B virus infection/HBV induced liver cirrhosis

XIA Yin-yin, SUN Ping

(Department of Infectious Diseases, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237000, China)

Corresponding author: XIA Yin-yin, E-mail: xyy_ah@163.com

Abstract: [Objective] To evaluate the manifestations of neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) in HBV infection and HBV induced liver cirrhosis and to compare these patients with those of healthy controls. [Methods] Ninety patients with HBV-induced liver cirrhosis, 25 patients with HBV infection but without cirrhosis, and 20 additional healthy controls were enrolled in this study. Serum levels of neutrophil and lymphocyte cells were measured by automated blood analyzers; Child-Pugh classification was adopted to evaluate the degree of liver cirrhosis. And the relationship between NLR and Child-Pugh classification was explored. [Results] ①When compared to control group (4.35 ± 1.54), NLR levels were significantly reduced in HBV infection (2.71 ± 0.89) and cirrhosis (1.96 ± 0.86) ($P < 0.05$). ②NLR level was correlated with the severity of liver damage according to Child-Pugh classification. Mean NLR levels were notably lower in patients with advanced liver cirrhosis. [Conclusion] Decreased NLR level were found to play an important role in the development of HBV infection and HBV induced liver cirrhosis. NLR level is correlated to the histological degree of fibrosis in HBV infection and HBV induced cirrhosis, and might be a useful non-invasive progression marker in patients with chronic liver disease.

Key words: hepatitis B virus; liver cirrhosis; neutrophil; lymphocyte

收稿日期: 2016-09-07

作者简介: 夏银银, 女, 学士, 主治医师, 从事感染性疾病及肝病的研究

通讯作者: 夏银银, E-mail: xyy_ah@163.com

据世界卫生组织统计,目前全球约4亿人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),而我国则占1.1亿,每年新增乙型肝炎患者约3 000万例^[1-2]。乙型肝炎是进展性的肝损伤,可发展为肝硬化、肝衰和肝癌^[3],其发病率呈逐年上升趋势^[4]。临床上如何评估乙型肝炎病情进展及分析乙肝肝硬化和肝功能损伤程度,成为肝脏疾病研究重点。大量研究证实,机体免疫状态是决定HBV感染后疾病进展快慢的最关键因素^[5-6]。白细胞作为机体主要的免疫细胞,参与了肝脏慢性炎症坏死和纤维化的全过程,白细胞总数及其在血液中最常见的淋巴细胞和中性粒细胞两亚群计数与乙型肝炎病情进展有关^[7-9]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(the neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)将这2种白细胞亚群在乙型肝炎病程进展中的作用整合为一高效的预测因素^[10],本研究将通过对比分析健康人群、乙型肝炎和乙肝肝硬化患者外周血NLR水平,研究其随乙型肝炎病情进展变化情况,并探讨其与乙型肝炎及乙肝肝硬化间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经我院伦理委员会批准,前瞻性连续收集2013年6月~2015年6月就诊患者135例,其中包括健康对照组20例,乙型肝炎组25例,乙肝肝硬化组90例。乙型肝炎、肝硬化诊断标准均符合《病毒性肝炎防治指南》(2000年修订版本)。研究对象排除标准包括:存在其他病因的肝脏类疾病;急性感染;临床数据不完整或存在经超声波检查法和血清升高甲胎蛋白证实的肝癌。入组研究人群均符合纳入标准并不符合排除标准,并签署知情同意书。

1.2 方法

患者就诊2 h内,平躺休息30 min后抽取静脉血,用血液全自动分析仪进行白细胞计数,并采集有关病史、个人史、家族史等人口学资料。于禁食水10 h后抽取静脉血,用全自动生化分析仪(Beckman,美国)检测,项目包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清胆红素(TBIL)、血清白蛋白(ALB)及凝血酶原时间(PT)等生化临床资料。

采用Child-Pugh分级评分系统,评估乙肝肝硬化患者肝功能;运算法则综合考虑腹水、肝性脑病、TBIL、ALB及PT这5个因素,每个因素的积分相加得出Child-Pugh评分,并根据评分分成A(5~6分)、B(7~9分)、C(10~15分)3个等级,级别越高,肝功能损伤越严重^[11]。

1.3 统计学处理

应用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用%表示;满足正态分布的计量资料采用方差检验分析组间差异,不满足正态分布的计量资料采用秩和检验分析组间差异;计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法分析组间差异。作NLR与Child-Pugh评分之间的散点图,根据两者关系建立相应的线性回归方程。双侧 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床资料比较

3组间在年龄、性别、吸烟、饮酒间差异无统计学意义;血液学指标中白细胞总数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数在3组间差异有统计学意义($P < 0.05$);肝功能指标中AST、ALT、TBIL、ALB和PT随着乙型肝炎发展,在3组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

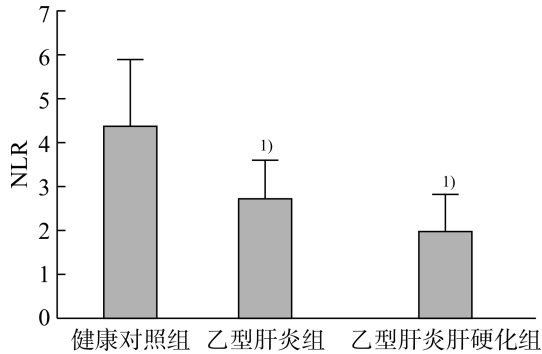
表1 3组患者临床资料比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

变量	健康对照组(n=20)	乙型肝炎组(n=25)	乙肝肝硬化组(n=90)	P
年龄/岁	52.46±3.84	50.79±3.75	51.24±4.53	0.17
男	11(55.00)	14(56.00)	50(55.56)	0.46
吸烟	10(50.00)	13(52.00)	47(52.22)	0.49
饮酒	9(45.00)	12(48.00)	44(48.89)	0.32
白细胞/ $\times 10^9$	7.38±2.11	6.96±1.60	6.52±1.65	0.02
中性粒细胞/ $\times 10^9$	5.61±1.69	4.62±1.27	3.88±1.21	0.001
淋巴细胞/ $\times 10^9$	1.32±0.49	1.83±0.57	2.18±0.83	0.001
NLR	4.35±1.54	2.71±0.89	1.96±0.86	0.001
AST/(U·L ⁻¹)	24.77±10.43	84.65±16.58	125.62±56.18	0.03
ALT/(U·L ⁻¹)	20.86±14.03	86.82±32.77	122.53±59.60	0.03
TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	12.37±1.57	31.15±1.89	51.92±2.51	0.001
ALB/(mmol·L ⁻¹)	47.01±2.19	38.53±1.70	28.16±1.52	0.001
PT/s	12.90±0.80	14.50±0.92	17.80±1.15	0.001

2.2 3组患者NLR水平比较

正常健康对照组 NLR 平均值为 4.35 ± 1.54 , 乙型肝炎组 2.71 ± 0.89 , 乙型肝炎肝硬化组为 1.96 ± 0.86 , 3组间 NLR 水平差异有统计学意义, 见图 1。



与健康对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$ 。

图 1 3组间 NLR 水平比较

2.3 NLR 与乙型肝炎肝硬化患者肝功能损伤程度相关性

根据 Child-Pugh 分级标准, 乙型肝炎肝硬化患者中 A 级 35 例, B 级 30 例, C 级 25 例。NLR 水平 A 级 (2.49 ± 0.63) 分, B 级 (2.04 ± 0.34) 分, C 级 (1.19 ± 0.30) 分, NLR 水平随着肝脏纤维化及损伤程度加重而显著降低 ($P < 0.05$)。且以 NLR 为横坐标, 以 Child-Pugh 评分为纵坐标作散点图, 发现 NLR 与 Child-Pugh 评分之间存在线性相关趋势, 对两者进行线性分析, 建立方程 $\text{Child-Pugh} = ANLR + B$, 求得 $A = -3.52$, $B = 15.45$, 相关系数 R 为 0.68 。见图 2。

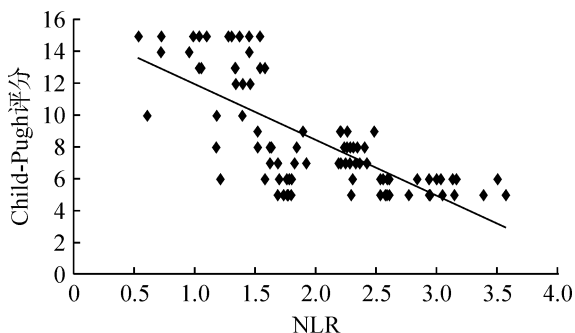


图 2 NLR 与 Child-Pugh 评分散点图

3 讨论

乙型肝炎呈全球流行趋势, 在我国是主要的感染类疾病之一, 如干预措施不当, 可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化, 对患者的健康和生命危害极大, 已成为严重的社会和公共卫生问题^[12-13]。临床上如何分析乙型肝炎肝硬化阶段及评估乙型肝炎患者进展为肝硬化、肝癌的风险成为肝脏疾病研究重点。大量研

究发现, 乙型肝炎患者白细胞、中性粒细胞计数降低, 淋巴细胞计数升高^[14-16]。NLR 作为将中性粒细胞与淋巴细胞这 2 种白细胞亚群整合后的独立因子, 与乙型肝炎病情进展密切相关。本研究显示, 同健康对照组相比, 乙型肝炎组和乙型肝炎肝硬化组具有更低水平的 NLR, 且呈下降趋势。

HBV 在对肝脏造成损害的同时, 也对全身器官造成损害, 其中以骨髓最为严重^[17]。本研究结果显示, 乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化组患者的白细胞、中性粒细胞计数显著低于健康对照组, 且呈下降趋势。乙型肝炎患者白细胞、中性粒细胞计数的降低, 主要与病毒抑制骨髓造血功能、造血功能障碍以及肝硬化等因素有关; 病毒可对骨髓干细胞造成染色体损害, 引起异常分化, 另外肝硬化也可对骨髓干细胞的增殖、分化阶段造成严重的破坏^[18-19]。本研究还发现, 乙型肝炎与乙型肝炎肝硬化组患者的淋巴细胞计数显著高于健康对照组, 且呈上升趋势。乙型肝炎患者淋巴细胞计数的升高, 主要与肝脏纤维化进展, 即反复的炎症反应有关。淋巴细胞作为机体主要的免疫细胞, $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞在 HBV 感染者的细胞免疫应答中, 起着重要作用; $CD4^+$ T 细胞主要产生相应的抗体, 在保护机体免于 HBV 感染方面起着重要的作用^[20]; $CD8^+$ T 细胞在清除 HBV 时可破坏靶细胞, 而造成肝脏细胞的直接损伤, 是导致肝脏炎症的主要淋巴细胞。

目前肝脏组织学检查, 即取一小块肝脏组织进行组织、病理学分析, 是进行肝脏纤维化及其严重程度鉴定诊断的“金标准”^[21]。肝脏组织学检查存在一定的风险, 需局部麻醉, 易导致出血性并发症 ($1.1\% \sim 1.6\%$), 甚至可能诱发致命性出血^[22-23]。研究无创性检测技术如生化标志物, 替代肝组织学检查, 判断肝脏纤维化程度, 对于诊断及制定治疗策略有重大临床意义。本研究根据 Child-Pugh 分级标准, 发现随着肝脏纤维化及损伤程度加重, NLR 水平呈下降趋势; 且经 NLR 与 Child-Pugh 评分之间进行线性分析发现, NLR 是 Child-Pugh 评分的预测因子, Child-Pugh 评分会随 NLR 水平的升高而降低 ($P < 0.05$), 即 NLR 与乙型肝炎肝硬化和肝功能损伤程度负相关。

本研究发现, NLR 水平由正常健康对照组至乙型肝炎组再到乙型肝炎肝硬化组呈下降趋势, 同乙型肝炎不同阶段有密切关系, 即伴随乙型肝炎的进展, NLR 水平显著降低; 且 NLR 是 Child-Pugh 评分的预测因子, 其水平与乙型肝炎肝硬化和肝功能损伤程度负相关。NLR 作为简单易行的指标, 可辅助预测乙型肝炎患者肝脏功能情况, 评估肝脏纤维化程度, 有

助于分析病情进展和制定更有针对性的治疗方案。

参考文献

- [1] 李杰, 庄辉. 病毒性肝炎流行病学进展[J]. 肝脏, 2012, 17(1):2-5.
- [2] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2015, 9(3):1-18.
- [3] Guidotti L G, Chisari F V. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1:23-61.
- [4] Sun W B. How is radiofrequency ablation going in treating hepatocellular carcinoma in China? [J]. *Austral Asian J Cancer*, 2008, 7(4):221-224.
- [5] Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review[J]. *Rev Med Virol*, 2005, 15(4):235-268.
- [6] Lavanchy D D, Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures[J]. *J Viral Hepat*, 2004, 11(2):97-107.
- [7] Czaja A J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2515-2532.
- [8] Saile B, Ramadori G. Inflammation, damage repair and liver fibrosis--role of cytokines and different cell types [J]. *Z Gastroenterol*, 2007, 45(1):77-86.
- [9] Kershenovich S D, Weissbrod A B. Liver fibrosis and inflammation. A review[J]. *Ann Hepatol*, 2003, 2(4):159-163.
- [10] Kekilli M, Tanoglu A, Sakin Y S, et al. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(18):5575-5581.
- [11] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis[J]. *Seminars Liver Dis*, 2008, 28(1):110-122.
- [12] 胡晓丽, 赵宏伟, 吴晓岩等. 乙型肝炎病毒感染的流行现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(6):413-416.
- [13] 王岩, 贾继东. 中国大陆抗击乙型肝炎病毒感染的进展和挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(4):341-343.
- [14] Abdelrazik A, Mousa N, Besheer T A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a reliable marker to predict insulin resistance and fibrosis stage in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Acta Gastroenterol Belgica*, 2015, 78(4):2169-2172.
- [15] Mera K, Uto H, Mawatari S, et al. Serum levels of apoptosis inhibitor of macrophage are associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2014, 14(1):1-10.
- [16] Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 130(1):104-116.
- [17] 李冶刚, 张超飞, 郭希邦, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血淋巴细胞亚群的变化及检测意义[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(10):775-776.
- [18] Lorenzini S, Andreone P. Stem Cell Therapy for Human Liver Cirrhosis; A Cautious Analysis of the Results[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(9):2383-2384.
- [19] Kishimoto Y, Shiota G, Wada K, et al. Frequent loss in chromosome 8 ploci in liver cirrhosis accompanying hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1996, 122(10):585-589.
- [20] Hashimoto N, Shimoda S, Kawanaka H, et al. Modulation of CD4⁺, T cell responses following splenectomy in hepatitis C virus-related liver cirrhosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 165(2):243-250.
- [21] Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, et al. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41(1):103-110.
- [22] Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin F L, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors[J]. *Digestion*, 2003, 67(3):138-145.
- [23] Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(5):710-721.