

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.31.012

文章编号: 1005-8982 (2018) 31-0064-05

联合检测 NLR、IL-6、CRP、PCT 对急性胰腺炎的诊断价值

梁育飞¹, 李春秀², 李春英¹

(1. 河北省沧州市中心医院 消化内科, 河北 沧州 061001;

2. 河北省沧州市沧县医院 儿科, 河北 沧州 061007)

摘要: 目的 探讨炎性指标中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)在急性胰腺炎(AP)中的表达及对该疾病严重性的诊断价值。**方法** 选取河北省沧州市中心医院AP患者99例(重症AP 34例、轻症AP 65例)和体检健康者38例,检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MON)、NLR水平,了解不同等级体重指数(BMI)分组中各指标的变化,AP患者同时检测IL-6、CRP、PCT及血淀粉酶(AMY)水平,绘制ROC曲线,预测炎性指标的临床应用价值。**结果** 急性胰腺炎中WBC、NLR、NE、MON均高于对照组,而LYM低于对照组($P < 0.05$)。不同等级BMI分组中的WBC、NLR、NE、LYM、MON差异无统计学意义($P > 0.05$)。重症急性胰腺炎组(SAP组)中WBC、NLR、NE、LYM、MON、PCT、CRP、IL-6、AMY与轻症急性胰腺炎组(MAP组)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴细胞与SAP呈负相关($r = -0.240, P = 0.017$),其余均呈正相关。对于AP严重程度诊断效能最大的是IL-6(敏感性70.6%,特异性87.7%, $AUC = 0.859$),其次是PCT(敏感性88.2%,特异性78.5%, $AUC = 0.848$)。**结论** IL-6、NLR、CRP、PCT的变化与AP的病情严重程度有关,PCT的敏感性最高,而NLR的特异性最强,IL-6对预测AP严重程度具有很大临床价值。

关键词: 急性胰腺炎; 白细胞介素6; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; C反应蛋白; 预测价值

中图分类号: R576

文献标识码: A

Value of combined detection of NLR, IL-6, CRP and PCT in diagnosis of acute pancreatitis

Yu-fei Liang¹, Chun-xiu Li², Chun-ying Li¹

(1. Department of Gastroenterology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China;

2. Department of Pediatrics, Cangxian Hospital, Cangzhou, Hebei 061007, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and the expressions of interleukin 6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in acute pancreatitis (AP). **Methods** In this study 99 cases of AP (34 cases of severe acute pancreatitis and 65 cases of mild acute pancreatitis) and 38 healthy controls in Cangzhou Central Hospital were selected. White blood cell count (WBC), neutrophil count (NE), lymphocyte count (LYM), monocyte count (MON), and NLR were measured to understand the changes of various indexes in different grades of body mass index (BMI); simultaneously, serum levels of IL-6, CRP, PCT and amylase (AMY) in the patients with AP were detected, the ROC curves were drawn to predict the clinical value of the inflammatory indexes. **Results** Compared to the normal control group, the levels of NLR, NE, WBC and MON

were significantly higher, but LYM was lower in the AP group ($P < 0.05$). There was no significant difference in NLR, NE, WBC, LYM or MON among different BMI groups ($P > 0.05$). The indexes of NLR, NE, WBC, LYM, MON, PCT, CRP, IL-6 and AMY in the severe acute pancreatitis (SAP) group were statistically different from those in the mild acute pancreatitis group ($P < 0.05$). LYM was negatively correlated with SAP ($r = -0.240, P = 0.017$), and the rest were positively correlated with SAP. The diagnostic efficiency of IL-6 for AP was the highest (sensitivity 70.6%, specificity 87.7%, AUC = 0.859), followed by that of PCT (sensitivity 88.2%, specificity 78.5%, AUC = 0.848).

Conclusions The changes in the levels of IL-6, NLR, CRP and PCT are related to the severity of AP; PCT has the highest sensitivity, NLR has the highest specificity, while IL-6 has the greatest clinical value in predicting the severity of AP.

Keywords: acute pancreatitis; interleukin 6; neutrophil and lymphocyte ratio; C-reactive protein; predictive value

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是由多种原因引起的胰腺炎症, 国内常见的原因有胆源性、酒精性、高脂血症性等。胰腺腺泡内皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等是炎症反应的主要效应细胞^[1], 对胰腺炎的早期预测具有重要意义。根据严重程度可分为轻症急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP) 和重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)^[2]。疾病程度越重, 病死率越高。血淀粉酶 (Amylase, AMY) 是常用的实验室检测酶学指标, 但其活性的高低与疾病严重程度无相关^[3]。近年研究表明, 中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 均是快速反映炎症程度且易获得的指标, 与 AP 的病情严重程度有密切关系^[4-6]。本文旨在探讨与血淀粉酶 (AMY) 比较, 血清 NLR、IL-6、CRP 及 PCT 对 AP 的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月-2017 年 6 月在河北省沧州市中心医院消化内科门诊和急诊 ICU 住院的 99 例 AP 患者作为 AP 组, 其中, 男性 59 例, 女性 40 例; 年龄 17 ~ 85 岁, 平均 (49.15 ± 16.08) 岁; 其中 MAP 患者 65 例, SAP 患者 34 例。同时从体检健康者中选择 38 例血液学、彩超等检查未见异常者作为对照组, 其中, 男性 17 例, 女性 21 例; 年龄 42 ~ 78 岁, 平均 (52.29 ± 10.76) 岁。所有患者与健康体检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

拜耳 120 五分类全自动血球计数仪 (德国拜耳

公司), 罗氏 e601 电化学发光免疫机 (瑞士巴塞尔罗氏公司), 日立全自动生化分析仪 (日本日立公司), DG5031 型酶标仪 (上海京工实业有限公司)。IL-6 试剂 (上海恒远生物科技有限公司), CRP 试剂 (四川迈克生物科技股份有限公司), AMY 试剂 (北京森美希克玛公司)。

1.3 标本采集与实验方法

所有胰腺炎患者入院后 24 h 内和健康志愿者均空腹采集静脉血 3 ml, 离心分离血清。应用拜耳 120 五分类全自动血球计数仪对中性粒细胞及淋巴细胞进行计数, 计算 NLR。应用电化学发光免疫法检测血清 PCT, 设备为罗氏 e601 电化学发光免疫机。应用日立全自动生化分析仪检测血清 CRP 及 AMY。应用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测血清 IL-6。所有操作均严格按照实验室的操作规程进行, 并有质量控制措施。体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高 (m)², BMI < 24 kg/m² 为体重正常, 24 kg/m² ≤ BMI < 28 kg/m² 为超重, BMI ≥ 28 kg/m² 为肥胖。比较 AP 组与对照组 BMI 和血常规指标水平, 比较所有受试者不同 BMI 等级分组中血常规指标水平, 比较 MAP 组与 SAP 组中炎症指标的变化, 分析炎症指标与 AP 严重程度的相关性。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 采用 Pearson 法进行相关性分析, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 取敏感性与 (1-特异性) 之差最大对应数作为各指标的最佳分界值 (cutoff value), 并计算曲线下面积 (AUC)、敏感性、特异性等, 评价诊断效能, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料的比较

AP 组患者的 BMI 与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 NLR、中性粒细胞 (Neutrophils, NE)、白细胞 (white blood cells, WBC)、淋巴细胞 (Lymphocyte, LYM)、单核细胞 (Monocytes, MON) 与对照组比较

差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同 BMI 等级分组中 WBC、NLR、NE、LYM、MON 的比较

应用单因素方差分析进行统计, 结果显示, 不同等级 BMI 分组中的 WBC、NLR、NE、LYM、MON 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 1 AP 组与对照组基本资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI/ (kg/m ²)	WBC/ (×10 ⁹ 个/L)	NLR/%	NE/ (×10 ⁹ 个/L)	LYM/ (×10 ⁹ 个/L)	MON/ (×10 ⁹ 个/L)
AP 组 (n=99)	24.58 ± 3.38	11.73 ± 5.84	11.19 ± 9.61	9.76 ± 5.68	1.20 ± 0.57	0.53 ± 0.29
对照组 (n=38)	24.77 ± 3.31	6.51 ± 1.85	2.02 ± 0.81	4.07 ± 1.60	2.09 ± 0.63	0.34 ± 0.12
t 值	0.310	7.917	9.407	9.079	-7.945	5.632
P 值	0.757	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同 BMI 患者各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC/ (×10 ⁹ 个/L)	NLR/%	NE/ (×10 ⁹ 个/L)	LYM/ (×10 ⁹ 个/L)	MON/ (×10 ⁹ 个/L)
正常组 (n=56)	9.33 ± 4.46	9.61 ± 10.64	7.47 ± 4.51	1.27 ± 0.61	0.49 ± 0.25
超重组 (n=66)	11.06 ± 6.51	8.33 ± 8.32	8.83 ± 6.42	1.56 ± 0.78	0.49 ± 0.30
肥胖组 (n=15)	10.45 ± 4.47	6.42 ± 6.05	7.96 ± 4.57	1.60 ± 0.59	0.40 ± 0.16
F 值	1.480	0.793	0.928	2.987	0.698
P 值	0.231	0.455	0.398	0.054	0.499

2.3 MAP 组与 SAP 组中 WBC、NLR、NE、LYM、MON、PCT、CRP、IL-6、AMY 的比较

99 例 AP 患者中, MAP 患者 65 例, SAP 患者 34 例, 统计结果显示, 两组中各指标差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 AP 患者 WBC、NLR、NE、LYM、MON、PCT、CRP、IL-6、AMY 预测 SAP 的相关分析

经 Pearson 统计学分析, 所有指标与 SAP 均具有相关性 ($P<0.05$), 其中淋巴细胞与 SAP 呈负相关, 其余均呈正相关。见表 4。

表 3 MAP 组与 SAP 组各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC/ (×10 ⁹ 个/L)	NLR/%	NE/ (×10 ⁹ 个/L)	LYM/ (×10 ⁹ 个/L)	MON/ (×10 ⁹ 个/L)
MAP 组 (n=65)	10.34 ± 4.25	8.20 ± 7.10	8.25 ± 4.12	1.30 ± 0.55	0.48 ± 0.23
SAP 组 (n=34)	14.40 ± 7.43	16.90 ± 11.18	12.64 ± 7.05	1.01 ± 0.57	0.64 ± 0.36
t 值	-3.466	-4.124	-3.912	2.431	-2.767
P 值	0.001	0.000	0.000	0.017	0.007

组别	CRP/ (mg/L)	IL-6/ (mg/L)	PCT/ (mg/L)	AMY/ (u/L)
MAP 组 (n=65)	51.65 ± 50.88	34.54 ± 23.93	0.38 ± 0.44	152.56 ± 148.92
SAP 组 (n=34)	130.51 ± 77.45	94.98 ± 57.03	1.29 ± 1.17	609.65 ± 542.24
t 值	-5.363	-5.914	-4.372	-4.821
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 SAP 与各项指标的相关性

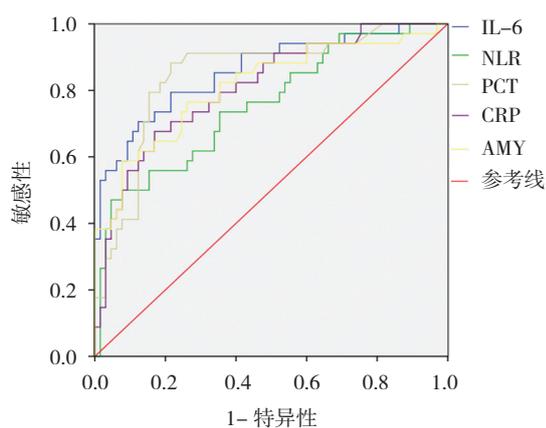
相关值	WBC	NLR	NE	LYM	MON
r 值	0.332	0.432	0.369	-0.240	0.270
P 值	0.001	0.000	0.000	0.017	0.007
相关值	CRP	IL-6	PCT	AMY	
r 值	0.526	0.601	0.493	0.544	
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	

2.5 NLR、IL-6、CRP、PCT、AMY 预测 SAP 的 ROC 曲线分析

以 SAP 组为阳性组, MAP 组为阴性组, 构建 ROC 曲线。截断点、敏感性、特异性及 AUC (见表 5)。IL-6 的曲线下面积最大, 为 0.859, 对诊断胰腺炎有较大价值, 随后依次为 PCT、AMY、CRP、NLR。PCT 的敏感性最高, 为 88.2%; NLR 的特异性最强, 为 95.4% (见附图)。

表 5 各项指标预测 SAP 的价值评估

指标	截断点值	敏感性 /%	特异性 /%	AUC
IL-6	66.54	70.6	87.7	0.859
NLR	15.96	47.1	95.4	0.757
PCT	0.425	88.2	78.5	0.848
CRP	94.85	67.6	83.1	0.810
AMY	389.5	58.8	92.3	0.812



附图 IL-6、NLR、PCT、CRP 和 AMY 的 ROC 曲线

3 讨论

AP 是临床常见病, 是胰酶提前在胰管或腺泡内被激活后引起胰腺组织自身消化所致的急性化学性炎症, 若不及时有效治疗, 会导致复杂的全身炎症性改

变, 甚至危及生命, 早期诊断治疗能够获得良好的预后。国人对于此种疾病的认识相对不足, 导致部分患者就诊时已经处于重症 SAP 期, 治疗棘手, 病死率高达 20% ~ 30%, 因此, 普及胰腺炎知识及早期诊断显得尤为重要。

多种炎症细胞参与了胰腺炎的发生、发展过程, 其中, 白细胞是 AP 重要的炎症细胞之一。在发病早期, 大量白细胞迁移并集聚于炎症部位, 数量急剧上升, 吞噬坏死细胞。由此可见, 白细胞的集聚对于胰腺组织具有一定防护作用。过度炎症反应的发展过程中, 白细胞的趋化和过度激活是导致组织损伤的重要起始因素^[7]。本研究中, 白细胞随着胰腺炎症的加重呈现增高趋势, 且与 SAP 呈正相关。NLR 是快速判断炎症程度且容易获得的临床指标, 在多个研究中得到肯定。余贤恩^[8]报道, SAP 患者的 WBC 总数和 NLR 均较 MAP 患者高, WBC 总数和 NLR 与 SAP 具有相关性, 但 NLR 对 AP 严重性的预测具有更高的价值。NLR 较 WBC 更能预测 AP 患者住院时间等情况, 同时 AP 患者的外周血淋巴细胞减少, 凋亡增加, 导致 NLR 增大^[9-10], NLR 越高, 表明这种炎症状态的失衡越明显^[11]。本研究结果显示, WBC、中性粒细胞、淋巴细胞及 NLR 水平在 SAP 组与 MAP 组间的差异有统计学意义, 淋巴细胞随着病情加重逐渐降低, 主要与凋亡及淋巴功能障碍相关^[10]。经 ROC 分析发现, NLR 预测 SAP 的 AUC 值为 0.757, 并且其特异性最高, 提示它们在 AP 早期对 SAP 具有一定的诊断价值。

降钙素原 (PCT) 被认为是一种全身性感染的特异性指标。它是降钙素的前体物, 在炎症及创伤等患者血清中显著升高, 是早期感染诊断的特异性指标^[12]。有研究发现, 在 SAP 的早期即可检测到 PCT 浓度升高, PCT 不仅与感染的存在密切相关, 而且与感染的进展有关, 它是 AP 早期诊断及病情评估的特异性指标, 可有效评估患者的预后, 并且检测方法简便^[13]。本研究中, PCT 随着疾病的进展而逐渐升高, 与文献一致^[14]。同时, PCT 的敏感性是最高的, 提示对于 SAP 的早期诊断具有很大参考价值。IL-6 是在炎症刺激下, 由多种细胞如单核细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞等释放的介导急性时相反应的主要因子, 在 AP 的早期即可出现 IL-6 的升高, 在 AP 病程发展以及感染性胰腺坏死患者发生感染性多器官功能衰竭中可能发挥着重要作用^[2]。STIMAC 等^[15]研究发现 IL-6 可作为早期衡量 AP 严重程度的标志之一。在本研究中, IL-6 显著升高,

并且 ROC 曲线下面积最大, 特异性相对较高, 对 AP 的早期诊断具有很大参考价值。CRP 是一种急性时相蛋白, 是炎症的检测指标之一, 也可以作为肿瘤的辅助诊断指标。已有研究证实 CRP 的水平动态变化与胰腺炎的严重程度、并发症及预后密切相关^[6]。本研究中, CRP 随着疾病的演进, 逐渐升高, 与 SAP 呈正相关, 同时, CRP 的 ROC 曲线下面积 >0.8, 对 AP 的诊断具有一定价值。血 AMY 作为传统的检测方法, 在发病 2 h 左右后呈现异常增高趋势, 提示血 AMY 对于早期诊断 AP 有参考价值, 但是若 AP 出现组织坏死时, 少数患者 AMY 与正常水平差异无统计学意义。因此, 无法将血 AMY 单独作为 AP 诊断的特异性指标。本研究中, 血 AMY 的特异性相对较高, AUC 次于 IL-6 和 PCT, 若联合检测, 会提高诊断准确率。

综上所述, IL-6、NLR、CRP、PCT 的变化与 AP 的病情严重程度有关, 对于诊断 AP 具有很大参考价值, IL-6 是预测 AP 严重程度的一个重要指标, 值得临床推广。本研究中纳入的病例数尚少, 得出的结果可能有所偏差, 需进一步大样本深入探讨。

参 考 文 献:

- [1] SHRIVASTAVA P, BHATIA M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(32): 3995-4002.
- [2] 范永熙, 单海滨, 李兆然. 急性胰腺炎患者血清 PCT、IL-6 和 hs-CRP 水平变化的临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(10): 46-49.
- [3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4): 217-222.
- [4] SUPPIAH A, MALDE D, ARAB T, et al. The prognostic value of the Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(4): 675-681.
- [5] BEZMAREVIC M, KOSTIC Z, JOVANOVIC M, et al. Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2012, 69(5): 425-431.
- [6] 王中波, 白驹, 雷鸣, 等. 降钙素原和白细胞介素 -6 对急性胰腺炎严重程度及预后的评价 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(7): 824-826.
- [7] 孙亮, 曾玉剑, 罗华友, 等. 急性胰腺炎胰腺白细胞、血清白细胞介素 6、腹水胰淀粉酶变化的意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(1): 43-45.
- [8] 余贤恩. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性胰腺炎严重性的预测价值 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(6): 574-577.
- [9] AZAB B, JAGLALL N, ATALLAH J P, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2011, 11(4): 445-452.
- [10] GRAVANTE G, GARCEA G, ONG S L, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence[J]. *Pancreatology*, 2009, 9(5): 601-614.
- [11] VENKATRAGHAVAN L, TAN T P, MEHTA J, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of systemic inflammation-A cross-sectional study in a pre-admission setting[J]. *F1000Res*, 2015, 4: 123.
- [12] 林波, 黄智春, 许晓琴. 血清降钙素原和可溶性髓样细胞触发受体 -1 对急性胰腺炎患者病情的预测效果 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(9): 54-58.
- [13] ZHAO B Q, CHEN Y Q, ZHENG M F. Former of calcitonin and whole body inflammatory response syndrome[J]. *Medical Recapitulate*, 2014, 10(2): 74-75.
- [14] 杨院平, 全巧云, 黄若. 血清降钙素原测定对重症急性胰腺炎的诊断价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(12): 2795-2796.
- [15] STIMAC D, FISIC E, MILIC S, et al. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(3): 209-212.
- [16] NISTAL M, ZOLTANI M, LOHSE A W, et al. Analysis of the power of common diagnostic tools in the management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014(2014): 438697.

(张西倩 编辑)