

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.015

文章编号: 1005-8982 (2019) 17-0079-05

中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性胰腺炎 并发急性呼吸窘迫综合症的预测价值

张荟杰¹, 王美红¹, 王俊平², 栗凤霞²

(1. 山西医科大学附属人民医院, 山西 太原 030012; 2. 山西省人民医院 消化科, 山西 太原 030012)

摘要: 目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 在急性胰腺炎 (AP) 并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 中的预测价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 10 月—2018 年 2 月山西省人民医院收治符合入组标准的 93 例确诊为急性胰腺炎 (AP) 患者的临床资料。根据 2012 年 ARDS 柏林标准, 按是否发生 ARDS 分为 ARDS 阳性组和 ARDS 阴性组, 观察两组患者临床指标、生化指标及 NLR。采用受试者操作特征 (ROC) 曲线和 Logistic 回归分析评估 NLR、白细胞计数 (WBC) 对 AP 并发 ARDS 的预测价值。**结果** 93 例符合标准的患者, 其中 ARDS 阳性组 18 例, ARDS 阴性组 75 例。两组患者 WBC、中性粒细胞计数 (ANC)、淋巴细胞计数 (ALC)、NLR、淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR) 及心率的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线下最佳临界值为: NLR 15.43、WBC $17.05 \times 10^9/L$, ROC 曲线下面积分别为 NLR 0.948、WBC 0.869, 联合检测为 0.955。NLR 和 WBC 串联检测时预测 AP 发生 ARDS 的特异性最高, 为 100%; NLR 和 WBC 并联检测时预测 AP 发生 ARDS 的敏感性最高为 88.9% (误诊率 11.1%)。**结论** NLR、WBC 与 AP 并发 ARDS 密切相关, 且两者联合检测对早期预测 AP 并发 ARDS 的特异性和敏感性最高。

关键词: 胰腺炎, 急性坏死性; 急性呼吸窘迫综合征, 成人; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 白细胞计数
中图分类号: R576 **文献标识码:** A

Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and WBC in acute pancreatitis complicated with ARDS

Hui-jie Zhang¹, Mei-hong Wang¹, Jun-ping Wang², Feng-xia Li²

(1. People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China; 2. Department of Gastroenterology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and WBC in severe acute pancreatitis (SAP) complicated with ARDS. **Methods** The clinical data of 93 patients of acute pancreatitis (AP) who were admitted to Shanxi Provincial People's Hospital during October 2015 to February 2018 were analyzed retrospectively. According to ARDS Berlin criteria in 2012, the patients was divided into ARDS group and ARDS-negative group. The clinical indicators, biochemical indicators and NLR of the two groups were observed. The *t*-test and chi-square test were used to compare the NLR and other indicators between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve and logistic regression analysis were used to evaluate the predictive value of NLR for AP complicated with ARDS. **Results** Of the 93 patients who met the criteria, 18 were in the ARDS-positive group and 75 in the ARDS-negative group. There were significant differences in WBC, absolute neutrophil count (ANC), absolute lymphocyte count (ALC), NLR, lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and heart

收稿日期: 2019-03-28

[通信作者] 栗凤霞, E-mail: doctorlfx@163.com

rate between the two groups ($P < 0.05$). The optimal cutoff values under the ROC curve for NLR and WBC was 15.43 and $17.05 \times 10^9/L$, respectively. The area under the ROC curve for NLR, WBC or combination of NLR and WBC was 0.948, 0.869, and 0.955, respectively. The specificity and sensitivity for combined NLR and WBC was 100% and 88.9%, respectively. **Conclusions** NLR and WBC are closely related to ARDS in AP patients. Combination of NLR and WBC has the highest specificity and sensitivity for early prediction of AP complicated with ARDS.

Keywords: pancreatitis, acute pancreatitis; acute respiratory distress syndrome, adult; neutrophil-lymphocyte ratio; leukocyte count

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是多种病因导致胰腺组织自身消化所致胰腺水肿、出血、坏死, 同时胰腺酶原激活、炎症介质释放、细胞因子产生, 可引起多器官功能障碍。在早期受累的胰腺外器官中, 以急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 最为突出, >50% 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 患者出现严重的肺部并发症^[1]。因此, 对 SAP 合并 ARDS 的早期发现, 早期治疗及改善 SAP 的预后具有重要意义。AP 发生瀑布级联反应时, 胰腺腺泡内的中性粒细胞、淋巴细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞等是炎症反应的主要效应细胞^[2], 已有研究认为中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophils-lymphocytes ratio, NLR)、白细胞计数 (white blood cell, WBC) 与 AP 严重程度有相关性^[3-4], 但对 AP 并发 ARDS 缺乏早期的预测指标, 不利于早期的、针对性的进行呼吸功能支持。本研究分析 NLR、WBC 及其他指标对 AP 并发 ARDS 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月—2018 年 2 月山西省人民医院消化科和重症医学科收治的 AP 患者, 回顾性分析其相关资料。AP 诊断标准参照 2013 年中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的标准^[5]: 临床上符合以下 3 项特征中的 2 项, 即可诊断为 AP: ①与 AP 相符的腹痛 (急性、突发、持续、剧烈的上腹部疼痛, 常向背部放射); ②血清淀粉酶和 / 或脂肪酶活性至少高于正常上限值 3 倍; ③增强 CT/MRI 或腹部超声呈 AP 影像学改变。纳入标准: ①符合 AP 诊断标准; ②发病 24 h 内就诊于该院; ③年龄 18 ~ 80 岁。排除标准: ①创伤性胰腺炎或继发性胰腺炎患者; ②有慢性疾病 (如慢性胰腺炎、糖尿病、血液、心血管、肾脏、肝脏疾病等); ③使用糖皮质激素、抗肿瘤制剂的患者; ④因转院、怀孕或拒绝抽血检查等造成数据丢失患者; ⑤研究者认为不适合参加本次临床试

验者。筛选出临床资料完整的患者共 93 例, 分组参照 2012 年 ARDS 柏林标准^[6], 按是否发生 ARDS 分为 ARDS 阳性组 (18 例) 和 ARDS 阴性组 (75 例)。①起病时间: 1 周内急性起病的或者加重的呼吸系统症状; ②低氧血症: 氧合指数 $< 300 \text{ mmHg}$ 且呼气末正压通气或持续呼气末正压 $> 5 \text{ mmHg}$; ③肺水肿来源: 呼吸衰竭无法用心功能不全或液体过负荷解释, 如果没有危险因素, 需要客观指标 (如超声心动图) 排除高静水压性肺水肿; ④胸部影像学: 双侧浸润影, 不能由胸腔积液、结节、肿块、肺叶塌陷所完全解释 (胸部影像学包括 X 射线摄片和 CT)。

1.2 观察指标

记录符合入组条件患者的一般临床资料, 包括年龄、性别、体重指数 (BMI)、有无吸烟及饮酒史、心率等指标。采集患者入院首次的血常规及生化结果 (发病 12 h 内), 包括外周静脉血 WBC、中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count, ANC)、淋巴细胞计数 (absolute lymphocyte count, ALC)、单核细胞计数、红细胞分布宽度 (red cell distribution with, RDW)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、乳酸 (lactic acid, LA), 计算 NLR、淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte to monocyte ratio, LMR)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 t 检验, 呈偏态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较用非参数检验。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 Logistic 回归分析及受试者操作特征 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (AUC) 及 95% 可信区间评估各指标的预测价值。联合预测敏感性和特异性的计算: ①敏感性 = 真阳性人数 / (真阳性人数 + 假阴性人数) $\times 100\%$; ②特异性 = 真阴性人数 / (真阴性人数 + 假阳性人数) $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较

两组性别、年龄、BMI、有无吸烟及饮酒史方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清学等指标的比较

两组患者 FPG、LA、RDW 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者 WBC、ANC、ALC、NLR、LMR、心率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 NLR 和 WBC 单独及联合预测 AP 是否并发 ARDS 的 ROC 曲线分析

NLR 用于预测 AP 并发 ARDS 的 ROC 曲线下面积为 0.948 (0.901 ~ 0.995), 本组数据 NLR 的最佳预测界值为 15.43, 为 AP 未并发 ARDS 上限。同样, WBC 用于预测 AP 并发 ARDS 的 ROC 曲线下面积为 0.869 (0.753 ~ 0.985), 本组数据 WBC 的最佳预测界值为 $17.05 \times 10^9/L$, 为 AP 未并发 ARDS 上限。当 NLR 与 WBC 联合检测时, 用于预测 AP 是否并发 ARDS 的

表 1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	男 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	吸烟 例 (%)	饮酒 例 (%)
ARDS 阳性组	18	10 (55.6)	51 ± 19	24.626 ± 3.685	6 (33.3)	5 (27.8)
ARDS 阴性组	75	48 (64.0)	43 ± 14	25.565 ± 1.792	29 (38.7)	31 (41.3)
χ^2/t 值		0.441	-1.802	0.495	0.176	1.124
<i>P</i> 值		0.591	0.075	0.625	0.790	0.420

表 2 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC / ($\times 10^9/L$)	ANC / ($\times 10^9/L$)	ALC / ($\times 10^9/L$)	NLR	LMR
ARDS 阳性组	18	18.528 ± 4.862	16.991 ± 4.451	0.825 ± 0.392	23.031 ± 8.445	1.188 ± 0.488
ARDS 阴性组	75	11.470 ± 3.955	9.262 ± 3.803	1.412 ± 0.798	8.621 ± 6.509	2.282 ± 1.670
<i>t</i> 值		-6.496	-7.488	4.497	-6.773	4.874
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	FPG / (mmol/L)	LA / (mmol/L)	RDW	心率 / (次/min)
ARDS 阳性组	10.477 ± 2.944	2.511 ± 1.233	41.739 ± 3.669	103 ± 21
ARDS 阴性组	8.927 ± 3.346	2.759 ± 1.371	43.501 ± 6.688	88 ± 20
<i>t</i> 值	-1.327	0.460	1.076	-2.894
<i>P</i> 值	0.191	0.650	0.285	0.005

ROC 曲线下面积为 0.955 (0.910 ~ 1.000)。见图 1。

2.4 NLR、WBC 对 AP 是否并发 ARDS 的影响

以是否为 AP 并发 ARDS 作为因变量, 以 NLR、WBC 作为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示, NLR [$\hat{OR}=32.288$ (95% CI: 5.472, 190.532), $P=0.000$]、WBC [$\hat{OR}=26.449$ (95% CI: 4.561, 153.371), $P=0.000$] 是预测发生 AP 并发 ARDS 的危险因素, 回归方程: $\text{Logit}(P) = -3.741 + 3.275(WBC) + 3.475(NLR)$, 对上述模型行似然比检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=50.101$, $P=0.000$), 预测准确率为 91.4%, 见表 3。

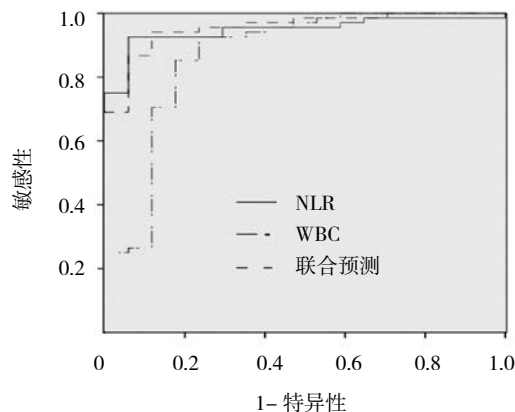


图 1 NLR 和 WBC 独立及联合预测 ARDS 的 ROC 曲线

表 3 NLR、WBC 与 AP 是否并发 ARDS 的 Logistic 回归分析

变量	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
WBC	3.275	0.897	13.339	0.000	26.449	4.561	153.371
NLR	3.475	0.906	14.719	0.000	32.288	5.472	190.532
常量	-3.741	0.744	25.275	0.000			

2.5 NLR、WBC 单独及联合预测 AP 是否并发 ARDS 的有效性分析

以 NLR 大于最佳预测界值 15.43 预测 AP 是否并发 ARDS, 此时预测 AP 合并 ARDS 的敏感性 72.2% (13/18)、特异性 93.3% (70/75), ROC 曲线下面积为 0.828; 以 WBC 大于最佳预测界值 $17.05 \times 10^9/L$ 预测 AP 是否并发 ARDS, 此时预测 AP 合并 ARDS 的敏感性 72.2% (13/18)、特异性 92.0% (69/75), ROC 曲线下面积为 0.821。

当两者联合检测, 以 $NLR > 15.43$ 且 $WBC > 17.05 \times 10^9/L$ 时 (两指标串联), 预测 AP 合并 ARDS 的敏感性 55.6% (10/18)、特异性 100% (75/75), ROC 曲线下面积为 0.778; 以 $NLR > 15.43$ 或 $WBC > 17.05 \times 10^9/L$ 时 (两指标并联), 预测 AP 合并 ARDS 的敏感性 88.9% (16/18)、特异性 85.3% (64/75), ROC 曲线下面积为 0.871。NLR 和 WBC 串联检测时预测 AP 发生

ARDS 的特异性 100% 为最高; NLR 和 WBC 并联检测时预测 AP 发生 ARDS 的敏感性是 88.9% (误诊率 11.1%) 为最高, 见图 2 和表 4。

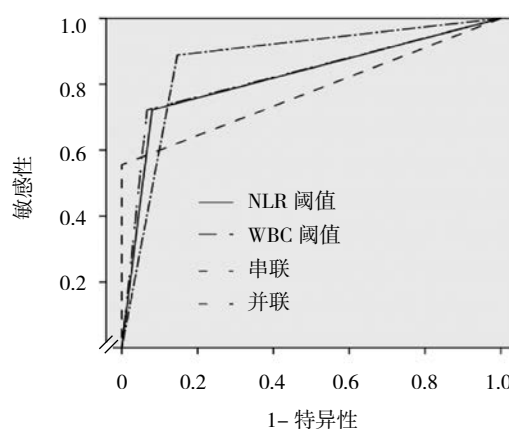


图 2 NLR、WBC 均取最佳临界值时独立及联合检测的 ROC 曲线

表 4 NLR、WBC 单项及联合检测对 AP 是否并发 ARDS 的有效性分析

预测指标	敏感性 /%	特异性 /%	LR+	LR-	AUC	95% CI	
						下限	上限
$NLR > 15.43$	72.2	93.3	10.78	0.30	0.828	0.700	0.956
$WBC > 17.05 \times 10^9/L$	72.2	92.0	9.03	0.30	0.821	0.693	0.950
$NLR > 15.43$ 且 $WBC > 17.05 \times 10^9/L$	55.6	100	无限大	0.44	0.778	0.775	0.968
$NLR > 15.43$ 或 $WBC > 17.05 \times 10^9/L$	88.9	85.3	6.05	0.13	0.871	0.629	0.926

注: LR+: 阳性似然比, LR-: 阴性似然比, 当 $LR+ > 10$ 或 $LR- < 0.1$ 时, 表明诊断或排除疾病的可能性较大。

3 讨论

AP 是局部胰腺的消化、水肿、坏死, 进一步激活释放炎症因子, 引起全身炎症反应综合征, 当 AP 发生全身炎症反应时, 蛋白激酶及信号转导与转录活化因子等抑制及延迟中性粒细胞凋亡, 使外周血白细胞及中性粒细胞数量增多。有报道指出, 淋巴细胞在炎症反应中有调节及缓解非特异性炎症反应过程^[7], 外周血较低的淋巴细胞数量与 AP 的严重程度相关。

NLR 则融合中性粒细胞计数和淋巴细胞计数 2 个指标的表达意义, 中性粒细胞计数增多和淋巴细胞计数减少程度越深, 炎症失衡状态越严重, NLR 越高。有学者研究认为 NLR 与 AP 严重程度有相关性^[8], 本研究表明 NLR、WBC 是预测发生 AP 并发 ARDS 的危险因素, 当 WBC、NLR 单独及联合预测时, AP 并发 ARDS 的 ROC 曲线下面积均能够较好的预测 AP 是否并发 ARDS, 且联合检测较各指标独立检测有更高的预测效能。

2012 年柏林标准取消了急性肺损伤 (ALI) 的概念, 将其归于 ARDS 中, 在早期受累的胰外器官中, 以 ARDS 最为突出, 超过 50% 的 SAP 患者会出现严重的肺部并发症。一方面炎症反应可导致 WBC 或 NLR 升高, 导致肺毛细血管和肺泡上皮细胞损伤, 肺泡膜通透性增加, 引起弥漫性肺间质和肺泡水肿^[9]; 肺表面活性物质减少, 导致小气道陷闭和肺泡萎缩不张, 从而引起严重通气/血流比例失调、肺内分流和弥散障碍, 导致 ARDS^[10]; 另一方面肠道炎症反应及菌群移位, 产生大量内毒素, 也可以进入肺毛细血管网激活炎症反应, 亦可使 WBC 或 NLR 升高, 导致低血容量休克, 促进肺毛细血管和肺泡产生缺氧性损伤等, 最终形成 ARDS^[11-12]。当 NLR>15.43 或 WBC>17.05×10⁹ 个/L, NLR、WBC 预测 AP 并发 ARDS 的敏感性和特异性分别为 72.2%、93.3% 及 72.2%、92.0%。

在 NLR 和 WBC 两项指标的联合预测试验中, 串联试验预测 AP 并发 ARDS 的特异性高达 100%, 并联试验的敏感性可达 88.9%, 可见应用两项指标联合分析可进一步提高对早期预测急性胰腺炎并发 ARDS 的特异性和敏感性, 对预测 AP 是否并发 ARDS 具有更高的价值。并联试验可提高检测的敏感性, 主要针对 AP 并发 ARDS 的早期预测, 而高特异性的串联试验可应用于疑似 AP 并发 ARDS 患者的确诊。NLR、WBC 两者联合检测起到互补作用, 实际应用中根据不同的情况选择不同的组合, 可大大提高检测的准确度, 对 AP 并发 ARDS 的早期预测起到重要作用。当 NLR>15.43、WBC>17.05×10⁹ 个/L 及两项指标串联、并联预测 AP 是否并发 ARDS 的均>0.7, 也印证了具有较高的预测效能。

参 考 文 献:

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 王兴鹏, 李兆申, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013, 上海) [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 13(7):73-78.
- [2] LI Y, YING Z, FENG L, et al. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e013206.
- [3] HAN C, ZENG J, LIN R, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 10704.
- [4] ZHANG Y, WEI W, DONG L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis [J]. *Medicine*, 2016, 95(37): e4746.
- [5] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2013, 29(7): 656-660.
- [6] 李刚莲, 简华刚. ARDS 诊断标准和通气策略的进展 [J]. 重庆医学, 2015(32): 4592-4594.
- [7] WHERRY E J, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(8): 486-499.
- [8] İLHAN M, İLHAN G, GÖK A F, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy [J]. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 2016, 29(9): 1476-1480.
- [9] ELDER A S F, SACCONI G T, BERSTEN A D, et al. Evaluation of lung injury in a caerulein rat model of acute pancreatitis complicated with lipopolysaccharide [C]//American Thoracic Society 2010 International Conference, 2010 New Orleans, 2010: A2159-A2159.
- [10] WILLIAMS A E, CHAMBERS R C. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS [J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology*, 2014, 306(3): 217-230.
- [11] SHIELDS C J, WINTER D C, REDMOND H P. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy [J]. *Current Opinion in Critical Care*, 2002, 8(2): 158-163.
- [12] 周菁. 腹腔穿刺引流对重症急性胰腺炎相关肺损伤的保护作用及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.

(王荣兵 编辑)