

# 血细胞各比值对慢性丙型肝炎病毒患者 肝纤维化程度的评估\*

邵林楠<sup>1</sup> 张树婷<sup>1</sup> 王霓<sup>1</sup> 周世航<sup>1</sup> 刘铭<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:分析探究在慢性丙型肝炎病毒(HCV)患者血细胞中血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)和肝纤维化严重程度的关联。方法:随机选取慢性HCV患者210例,检测血常规、肝纤维化指标数据,通过相关性分析及对患者按照肝纤维化指标高低分组比较的方法研究PLR、NLR及LMR与肝纤维化的关系。结果:相关性分析结果显示,PLR与透明质酸(HA)、Ⅲ型氨基末端前肽胶原蛋白(PIIINP)、层黏连蛋白(LN)、胶原Ⅳ(C-Ⅳ)、谷草转氨酶与血小板比值指数(APRI)和纤维化4评分(FIB-4)等肝纤维化指标均呈负相关;NLR只与LN和APRI成弱相关性;LMR与上述肝纤维化指标均不相关。分组比较高纤维化指标患者的PLR显著降低( $P < 0.05$ ),NLR及LMR在肝纤维化指标的高低分组中差异均无统计学意义。结论:在慢性HCV感染患者中,PLR与患者肝纤维化存在显著相关性,本研究为临床评估肝纤维化的进展提供了简便、有效的观测指标。

**[关键词]** 慢性丙型肝炎病毒;肝纤维化;血小板/淋巴细胞比值;中性粒细胞/淋巴细胞比值;淋巴细胞/单核细胞比值

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.008

[中图分类号] R512.6 [文献标志码] A

## Evaluation of PLR, NLR and LMR on hepatic fibrosis in chronic HCV patients

SHAO Linnan<sup>1</sup> ZHANG Shuting<sup>1</sup> WANG Ni<sup>1</sup> ZHOU Shihang<sup>1</sup> LIU Ming<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Dalian Blood Center, Dalian, 116001, China; <sup>2</sup>Department of Cell Biology, Dalian Medical University)

Corresponding author: LIU Ming, E-mail: liuminglinxi@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the association between platelet lymphocyte ratio(PLR), neutrophil lymphocyte ratio(NLR), lymphocyte monocyte ratio(LMR) and liver fibrosis in chronic HCV patients. **Methods:** A total of 210 cases patients with chronic HCV infection in Dalian were studied. Blood routine examination data and liver fibrosis related parameters were collected. The association between PLR, NLR, LMR and liver fibrosis were studied by correlation analysis and comparing the PLR, NLR and LMR in different groups according to the liver fibrosis indices. **Results:** PLR was negatively correlated with LN, HA, PIIINP, C-IV, APRI and FIB-4; NLR was only weakly correlated with LN and APRI; LMR was not correlated with the liver fibrosis indices. Further grouping comparison showed that PLR decreased significantly in high fibrosis indices group and there was no significant differences of NLR and LMR between two groups. **Conclusion:** In patients with chronic HCV infection, PLR was a useful index to predict the degree of liver fibrosis.

**Key words** hepatitis C virus; hepatic fibrosis; platelet lymphocyte ratio; neutrophil lymphocyte ratio; lymphocyte monocyte ratio

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是全球公共卫生问题。随着时间的推移,大多数慢性HCV感染的患者发展为肝纤维化、肝硬化和终末期肝病。肝纤维化是由于构成细胞外基质过量沉积导致的正常肝细胞功能丧失<sup>[1]</sup>。肝穿刺活检虽可以较好地诊断肝纤维化,但有创伤性,且技术要

求高。非侵入性血清生物标志物[胶原Ⅳ(C-Ⅳ)、Ⅲ型氨基末端前肽胶原蛋白(PⅢNP)、层黏连蛋白(LN)和透明质酸(HA)]作为预测肝纤维化程度的参数被广泛应用。此外,常用于肝纤维化和肝损伤评价参数还包含纤维化4评分(FIB-4)和谷草转氨酶(AST)与血小板比值指数(APRI)等<sup>[2-4]</sup>。

基于淋巴、中性粒、单核等细胞和血小板的系统性炎性生物指标,如血小板/淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、中性粒

\*基金项目:大连市青年科技之星(No:2017RQ170)

<sup>1</sup>大连市血液中心(辽宁大连,116001)

<sup>2</sup>大连医科大学,细胞生物学教研室

通信作者:刘铭, E-mail: liuminglinxi@163.com

细胞/淋巴细胞比值(NLR)可通过血常规检测中白细胞数值算得,这类指标与机体免疫应答反应联系紧密,并发现其与众多疾病发生、发展过程相关<sup>[5-9]</sup>。HCV 感染时,病毒通过机体免疫应答使肝组织受到损伤,血小板、淋巴细胞等免疫细胞也参与免疫反应过程,在丙型肝炎及其相关病情发展中起到重要作用<sup>[10]</sup>,然而 PLR、NLR 及 LMR 对患者肝纤维化预测效果的报道相对较少。本文探讨慢性 HCV 感染患者 PLR、NLR 及 LMR 等对肝纤维化程度的预测价值。

1 资料与方法

1.1 对象

本研究共招募 210 例慢性 HCV 患者,其中男 109 例,女 101 例;平均年龄(53.74±13.57)岁,符合 HCV 诊断标准,收集患者肝功及血常规数据,白细胞 4.19(3.35~5.41)×10<sup>9</sup>/L,淋巴细胞(1.80±0.78)×10<sup>9</sup>/L,单核细胞 0.19(0.14~0.24)×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞 2.27(1.62~3.11)×10<sup>9</sup>/L,血小板(157.16±64.81)×10<sup>9</sup>/L,ALT 120.45(84.28~160.28) U/L,AST 78.70(52.20~109.65) U/L,C-IV 85.50(64.75~134.50) μg/L,LN 73.50(44.00~111.25) μg/L,PIIINP 3.00(3.00~13.25) μg/L,HA 134.00(77.00~225.25) μg/L,PLR 91.00(67.42~119.89),NLR 1.38(1.04~1.81),LMR 8.58(6.66~12.02),APRI 1.25(0.82~2.29),FIB-4 2.59(1.57~4.34)。

1.2 试剂和仪器

肝纤维化指标 HA、LN、PⅢ NP、C-Ⅳ 检测试剂盒由上海海军医学研究所提供(批号 20080111、20080310、20080213、20080201),均用放射免疫法检测,严格按照厂家使用说明书操作。

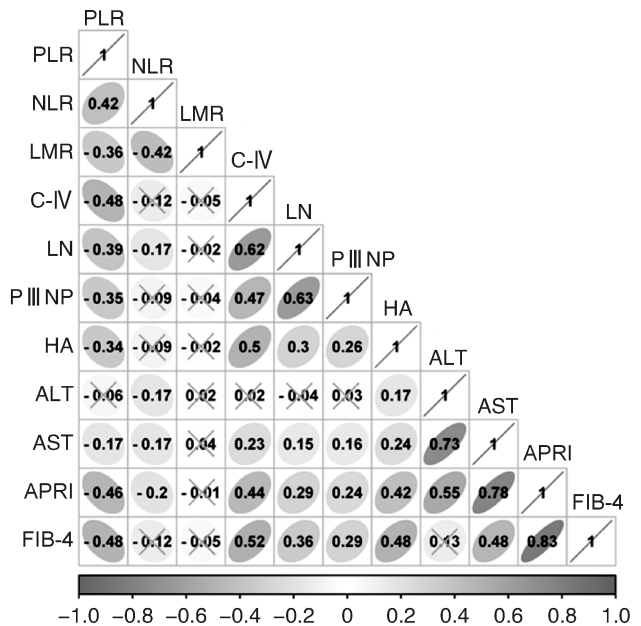
1.3 统计学方法

正态分布验证采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,数据以  $\bar{X} \pm S$  表示,使用 *t* 检验比较 2 组数据之间的差异;不满足正态分布数据采用 *M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)表示,用 Mann-Whitney *U* 秩和检验比较 2 组之间的差异。相关性分析采用 Spearman 相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

PLR、NLR、LMR 与肝纤维化指标的相关性分析结果见图 1。PLR 与 HA、PⅢ NP、LN、C-Ⅳ、FIB-4、APRI 等肝纤维化指标存在负相关性(*P*<0.05),相关系数 rho 的范围为 -0.48~-0.34;NLR 只与个别肝纤维化指标(LN 和 APRI)呈弱相关性(rho 分别为 -0.17、-0.2);LMR 与各肝纤维化指标均不相关。将患者按照上述肝纤维化指标的高低分成 2 组,比较低指标和高指标组中 PLR、NLR、LMR 等参数,结果显示高纤维化指标患者的 PLR 显著降低(*P*<0.05),LMR 及 NLR

在肝纤维化指标的高低分组中差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。



椭圆向右倾斜表示正相关,向左倾斜表示负相关,方格内数字表示相关系数 rho;不相关用“×”符号标示。

图 1 慢性 HCV 患者 PLR、NLR、LMR 与肝纤维化指标间的相关性分析

3 讨论

肝脏在人体的物质合成、解毒、代谢等多个方面发挥至关重要的作用。HCV 感染时,病毒通过机体免疫应答使肝组织受到损伤,血小板和淋巴细胞也参与免疫应答过程,在丙型肝炎及其相关病情发展中起到重要作用<sup>[10]</sup>。本文通过相关性分析及分组比较的方法得到慢性 HCV 患者 PLR 对肝纤维化进程有一定评估作用,PLR 值越低,肝纤维化越严重;虽然相关性分析显示 NLR 指标与 LN 和 APRI 呈负相关,但是相关系数绝对值很低,而且在不同程度肝纤维化患者分组中 NLR 并无显著性差异,说明 NLR 欠缺对慢性 HCV 患者肝纤维化严重程度的评估能力;LMR 与肝纤维化指标均不相关,不能作为肝纤维化严重程度的评估指标。

PLR 被认为是全身性炎症生物标志物,与免疫反应相关,已经证实与多种疾病的进展和预后有关<sup>[10-13]</sup>。此外,Meng 等<sup>[14]</sup>发现 PLR 与 HCV 感染相关的肝病严重程度密切相关。还有研究表明 PLR 与慢性 HCV 患者纤维化进展程度相关<sup>[15-16]</sup>。Catanzaro 等<sup>[17]</sup>研究证实纤维化程度加重时,血小板计数逐渐减少,淋巴细胞计数稳定,由此可知 PLR 是预测 HCV 相关性慢性肝炎患者肝纤维化的一项重要指标,被认为是瞬时弹性成像的良好替代品。以上研究与靠本次所得结论相符,慢性 HCV 感染患者持续感染状态下导致机体免疫应

答,肝脏长期处于炎症状态、门脉高压、脾功能亢进、肝脏生成血小板生成素减少等多因素导致血小

板的大量消耗,血小板计数降低寿命缩短,血小板减少程度比淋巴细胞更明显。

表 1 慢性 HCV 患者 PLR、NLR、LMR 在高低纤维化指标分组间比较  $M(P_{25}, P_{75})$

指标	PLR	NLR	LMR	
C-IV	≤100 μg/L	103.05(79.01,130.97)	1.44(1.05,1.89)	8.83(6.70,11.67)
	>100 μg/L	70.75(47.88,90.09)	1.32(0.95,1.64)	8.32(6.57,13.41)
LN	≤100 μg/L	97.42(75.42,123.43)	1.44(1.11,1.85)	8.53(6.70,11.90)
	>100 μg/L	72.00(47.88,98.22)	1.24(0.93,1.74)	8.63(6.40,13.29)
PⅢNP	≤10 μg/L	98.91(77.83,123.95)	1.40(1.09,1.80)	8.51(6.73,11.67)
	>10 μg/L	70.15(44.53,89.93)	1.29(0.91,1.91)	8.99(6.39,13.37)
HA	≤100 μg/L	101.25(72.19,126.03)	1.42(1.09,1.89)	8.81(6.89,12.09)
	>100 μg/L	81.48(58.56,109.70)	1.32(0.96,1.77)	8.19(6.50,11.95)
APRI	≤1	106.06(80.58,132.14)	1.45(1.12,1.79)	9.16(6.73,12.30)
	>1	80.12(54.84,104.84)	1.31(0.94,1.87)	8.19(6.62,11.58)
FIB-4	≤2	108.50(87.47,138.57)	1.45(1.12,1.79)	8.67(6.72,12.21)
	>2	79.27(55.23,102.11)	1.32(0.95,1.85)	8.41(6.62,11.70)

NLR 指标被用于炎症性疾病的评估,淋巴细胞与中性粒细胞分别反映了炎症的免疫调节及进行反应<sup>[18-19]</sup>。中性粒细胞受炎症水平的调节,而中性粒细胞水平会影响淋巴细胞(抑制或削弱)的活化、增殖以及淋巴细胞的数量,从而推动炎症进行或结束<sup>[20]</sup>。目前关于 NLR 与慢性 HCV 患者肝纤维化程度之间的关系尚不明确。有学者发现,在 HCV 患者中,晚期纤维化的患者与轻度纤维化患者相比,NLR 更高<sup>[21]</sup>。另有部分研究则表明,在 HCV 患者中,NLR 与肝纤维化水平并不相关<sup>[15,22-23]</sup>。本次研究结果更近于后者:尽管 NLR 在高纤维化指标分组中的分布趋势低于低纤维化指标组,但 NLR 在 2 组间的差异均无统计学意义;在相关性研究中 NLR 仅与部分纤维化指标有弱相关性。因此,笔者认为在慢性 HCV 患者中,NLR 是否能作为评估纤维化程度的指标还有待考量。

LMR 是一项全身炎症的指标,在对恶性肿瘤患者的研究中越来越得到重视。血液中的单核或淋巴细胞计数均可提示癌症患者的预后情况:预后不良则淋巴细胞绝对值呈下降趋势,而单核细胞则上升,两者趋势相反,LMR 作为二者的复合指标其变化会更加显著,从而增加在肿瘤患者预后评估中的价值<sup>[24]</sup>。Yang 等<sup>[25]</sup> 研究结果表明术前 LMR 是肝癌患者总生存期的独立预后指标。Lin 等<sup>[26]</sup> 发现术前 LMR 是根治性切除肝癌患者术后的独立预后因素。本文结果显示,LMR 与慢性 HCV 患者肝纤维化程度无相关性,而且 LMR 在高、低纤维化指标分组中的差异无统计学意义。相似的结果也被其他研究证实<sup>[15-16]</sup>。因此 LMR 虽然是某些疾病预后的重要指标,但是缺乏对慢性 HCV 患者肝纤维化程度的评估能力。

综上所述,在慢性 HCV 感染患者中 PLR 对患者肝纤维化程度的评估有一定的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李为雨,杨爱婷,尤红. 利用肝前体细胞治疗肝纤维化[J]. 肝脏,2020,25(7):660-662.
- [2] 叶向阳,邱荣仙,何雄志,等. APRI 和 FIB4 在慢性丙型肝炎肝纤维化诊断中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(12):1657-1660.
- [3] 刘天会. 肝纤维化和肝硬化逆转的血清学评价[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(4):714-719.
- [4] 仇丽霞,梁珊,范作鹏,等. FibroScan 对慢性丙型肝炎进展期肝纤维化的诊断价值及其影响因素[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(9):1950-1953.
- [5] Meng X, Chang Q, Liu Y, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based [J]. J Clin Lab Ana, 2018, 32(2): e22228.
- [6] 安然,陈钰,张苏江,等. 免疫炎症指标和淋巴细胞亚群在初诊多发性骨髓瘤预后判断中的意义[J]. 临床血液学杂志,2022,35(3):168-173.
- [7] 汪阔,徐忠意,何家花. 外周血 NLR, PLR 和 LMR 水平分析在儿童流感病毒与疱疹性咽峡炎感染鉴别诊断中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2021, 36(2):136-139.
- [8] 陈敏霞. 人类免疫缺陷病毒感染者 NLR、PLR、LMR、d-NLR 测定的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(5):597-599,602.
- [9] 潘婉婉,董孟浩,余发智,等. 外周血炎症指标 NLR、PLR、LMR 预测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值[J]. 中华全科医学,2021,19(9):1442-1446.
- [10] 肖成钢,田度玉,明全. 慢性丙型肝炎与血细胞减少之间的关系分析[J]. 贵州医药,2018,42(6):747-749.



- [11] 邓胜,陈键. 血细胞比值、平均血小板体积评估系统性红斑狼疮活动性研究[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(6):415-418,422.
- [12] 范东,葛萍萍,吴琼,等. 外周血 NLR 和 PLR 在胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(4):291-297.
- [13] 孙照勇,张桂铭,刘勇. 血小板与淋巴细胞比值对前列腺癌预后的临床价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2022, 58(4):559-562.
- [14] Meng X, Wei G, Chang Q, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 45:72-77.
- [15] 王飞,于庆功,吕梅,等. 血小板/淋巴细胞比值与慢性丙型肝炎患者胰岛素抵抗和肝纤维化的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12):1328-1332.
- [16] 杨娜,何华,赵天业,等. 红细胞分布宽度/血小板比值、血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值对慢性丙型肝炎肝硬化代偿期的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6):1319-1325.
- [17] Catanzaro R, Sciuto M, Lanzafame C, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive biomarker of liver fibrosis (on elastography) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related liver disease [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2020, 39(3):253-260.
- [18] 李乔,郭宏华. 血中性粒细胞/淋巴细胞比率与相关肝脏疾病预后关系的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4):780-784.
- [19] Xue TC, Zhang L, Xie XY, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e96072.
- [20] Guo Z, Yu S, Xiao L, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):199.
- [21] Abdel-Razik A, Mousa N, Besheer TA, 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 Belg*, 2015, 78(4):386-392.
- [22] Coskun BD, Dizdar OS, Baspınar O, et al. Usefulness of the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet Morphologic Parameters in Predicting Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(4):380-386.
- [23] 杨娜,何华,赵天业,等. 红细胞分布宽度/血小板比值、血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值对慢性丙型肝炎肝硬化代偿期的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6):1319-1325.
- [24] 马迎光,孟玮,刘永烁. LMR 对实体肿瘤预后评估作用的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(3):481-486.
- [25] Yang YT, Jiang JH, Yang HJ, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival compared to established biomarkers in HCC patients undergoing liver resection [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2535.
- [26] Lin ZX, Ruan DY, Li Y, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(38):10898-10906.

(收稿日期:2022-08-02 修回日期:2022-09-28)

(上接第 873 页)

DBIL、ALB、GLU 的 Kappa 值分别为 0.790、0.753、0.861,对 DBIL、ALB 的检测具有高度一致性,对 GLU 的检测具有完全一致性。ISO 15189:医学实验室国际通行标准要求,在日常的临床检验工作中,应当对尿液分析仪检测结果的准确性进行验证或者方法学上的比较,与其他检测仪器进行一致性分析<sup>[9]</sup>。

综上所述,生化分析仪与尿液分析仪检测尿液中 DBIL、ALB、GLU 的一致性均较高,对于无标准液的检测项目,生化分析仪可以替代尿液分析仪。目前,国内外并无关于尿液分析仪性能验证的指南或标准,还需要进行进一步的研究及探讨。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 杨若凡,刘家云,郑善鑫,等. UF-5000i 全自动尿液分析仪测定尿液有形成分参考值的建立[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21):3159-3161.
- [2] 杨洪乐,杜欢欢,杨丽妙,等. 2 种尿液干化学分析仪检测血尿标本对策及评价[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(8):957-962.
- [3] 孙京花,陈昊,邸平,等. 干化学法和湿化学法对 24 h 尿蛋白定量检测的比较及样本保存条件研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):120-122.
- [4] 韩启福,刁晓艳,聂静,等. 2 种方法检测尿液中胆红素、蛋白质、葡萄糖的准确性分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(4):270-272.
- [5] 刘莹. 全自动尿液分析仪对尿液中红细胞、白细胞的检测价值[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(2):55-56.
- [6] 陈莹. 尿干化学分析仪与尿沉渣分析仪在尿液红细胞与白细胞检测中的联合应用[J]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(3):232.
- [7] 刘文华. Uritest-500B 自动尿液分析仪同步日立 7100 生化仪检测尿微量白蛋白对糖尿病早期肾损伤诊断价值的价值分析[J]. 医学信息, 2020, 33(z1):170-171.
- [8] 李若倩. UF-5000 全自动尿沉渣分析仪检测红细胞、白细胞的性能评价[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(11):1588-1590.
- [9] 李焱鑫,钟凌,何贝,等. 实验室内多台 Sysmex UF-5000i 尿沉渣分析仪校准微调仪器参数后结果一致性分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(5):395-398.

(收稿日期:2022-08-05)