

## 自身免疫性肝炎 NLR、LMR、PLR 及肝功能指标检测结果分析

张西安, 李婷, 李斌

西安市中医医院检验科, 陕西 西安 710021

**【摘要】** 目的 研究自身免疫性肝炎(AIH)患者中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)、血小板至淋巴细胞比值(PLR)及肝功能指标的变化情况, 为患者的诊断提供实验室指标参考依据。方法 选择2016年3月至2018年6月西安市中医医院收治的80例AIH患者作为观察组, 并选择同期健康体检者60例为对照组。比较观察组患者入院时与对照组受检者的血清NLR、LMR、PLR水平和血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)等肝功能相关指标。上述指标与AIH的相关性采用二元Logistic回归方法分析, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标对AIH的诊断价值。结果 观察组患者的NLR为 $3.15 \pm 1.21$ , 明显高于对照组的 $1.23 \pm 0.21$ , LMR和PLR分别为 $3.23 \pm 2.11$ 、 $82.91 \pm 21.12$ , 明显低于对照组的 $95.12 \pm 1.34$ 、 $164.42 \pm 33.34$ , 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者的TBIL、ALT、AST及 $\gamma$ -GT水平分别为( $104.78 \pm 73.62$ ) mol/L、( $198.23 \pm 102.34$ ) U/L、( $1138.98 \pm 37.42$ ) U/L、( $156.05 \pm 92.30$ ) g/L, 明显高于对照组的( $12.13 \pm 9.51$ ) mol/L、( $27.24 \pm 12.42$ ) U/L、( $22.73 \pm 9.35$ ) U/L、( $34.75 \pm 15.2$ ) g/L, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 经Logistic回归分析结果显示, NLR、LMR、PLR是AIH肝硬化的独立危险因素, 其OR(95%CI)分别为1.256(1.113~1.343)、1.339(1.128~1.624)和1.475(1.034~2.046); 三者诊断AIH的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.823、0.735和0.674。结论 NLR、LMR、PLR是AIH的危险因素, NLR、LMR、PLR以及肝功能指标与AIH发生相关, 对AIH具有一定诊断价值。

**【关键词】** 自身免疫性肝炎; 中性粒细胞-淋巴细胞比值; 淋巴细胞-单核细胞比值; 血小板-淋巴细胞比值; 肝功能

**【中图分类号】** R575.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)23-3047-03

**Detection and analysis of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and liver function indexes in autoimmune hepatitis.** ZHANG Xi-an, LI Ting, LI Bin. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710021, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the changes of serum neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and liver function indexes in patients with autoimmune hepatitis (AIH), and to provides laboratory indicators reference for the diagnosis. **Methods** From March 2016 to June 2018, 80 patients with AIH received by Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the observation group, and 60 healthy people in the same period were selected as the control group. The levels of NLR, LMR, PLR, total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),  $\gamma$ -glutamyl transferase ( $\gamma$ -GGT) of the two groups were measured and compared after admission. The correlation between the above indexes and AIH was analyzed by binary logistic regression, and the diagnostic value of each index to AIH was evaluated by ROC curve. **Results** The NLR of the observation group was  $3.15 \pm 1.21$ , which was significantly higher than  $1.23 \pm 0.21$  of the control group; while LMR and PLR were  $3.23 \pm 2.11$  and  $82.91 \pm 21.12$ , respectively, which were significantly lower than corresponding  $95.12 \pm 1.34$  and  $164.42 \pm 33.34$  of the control group (all  $P < 0.05$ ). The levels of TBIL, ALT, AST and  $\gamma$ -GGT in the observation

通讯作者: 李斌, E-mail: xa929@163.com

\*\*\*\*\*

- PRSS2: ERG mRNA 的检测在前列腺癌早期临床诊断中的应用[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(9): 20-24.
- [8] 余泽辉, 冯军, 于得水, 等. 尿液 PCA3 评分在前列腺超声引导穿刺患者中的诊断作用[J]. 军事医学, 2017, 41(1): 65-68.
- [9] BAKKER IL, VAN TIEL ST, HAECK J, et al. In vivo stabilized SB3, an attractive GRPR antagonist, for pre- and intra-operative imaging for prostate cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2018, 20(6): 973-983.
- [10] 张振奇, 刘桂丽, 张旭, 等. 尿 PCA3 评分对血清总 PSA 灰区前列腺癌患者的早期诊断价值[J]. 山东医药, 2017, 57(45): 53-55.
- [11] 谭璐媛, 王妍, 钟文静, 等. 非编码 RNA 作为疾病诊断标志物[J]. 生命科学, 2018, 30(2): 204-212.
- [12] 谭思嘉, 许露伟, 徐郑, 等. PHI/PCA3 在前列腺癌早期诊断中的应用价值探讨[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2): 100-103.
- [13] 张振奇, 刘桂丽, 夏小彬, 等. 血清 PHI 和尿 PCA3 联合检测评分对 PSA 灰区前列腺癌诊断价值探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(5): 329-333.
- [14] 韩兴涛, 杨凌博, 魏澎涛, 等. 长链非编码 PCA3 靶向 miR-194 影响前列腺癌细胞增殖和凋亡行为[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1766-1770, 1775.
- [15] NEUMANN E, HENNENLOTTER J, TODENHÖFER T, et al. The value and evaluability of the PCA3 urine assay in prostate carcinoma is independent of the tumor localization [J]. Adv Ther, 2017, 34(4): 966-974.
- [16] ABDELLAOUI MAANE I, EL HADI H, QMICHOU Z, et al. Evaluation of combined quantification of PCA3 and AMACR gene expression for molecular diagnosis of prostate cancer in moroccan patients by RT-qPCR [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(12): 5229-5235.
- [17] 胡存利, 王超, 牛文斌, 等. 血清 EPCA-2 联合尿液 PCA-3 检测在前列腺癌诊断中的临床意义[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(5): 37-38.

(收稿日期: 2019-08-06)

group were (104.78±73.62) mol/L, (198.23±102.34) U/L, (1 138.98±37.42) U/L, (1 156.05±92.30) g/L, respectively, which were significantly higher than corresponding (12.13±9.51) mol/L, (27.24±12.42) U/L, (22.73±9.35) U/L, (34.75±15.2) g/L in the control group (all  $P<0.05$ ). Logistic regression analysis confirmed that NLR, LMR and PLR were independent risk factors for AIH cirrhosis: OR (95% CI), 1.256 (1.113-1.343), 1.339 (1.128-1.624) and 1.475 (1.034-2.046), respectively, and the area under the ROC curve (AUC) for diagnosis of AIH with three indexes were 0.823, 0.735 and 0.674, respectively. **Conclusion** NLR, LMR and PLR are risk factors of AIH. NLR, LMR, PLR and liver function indexes of patients with autoimmune hepatitis are correlated with AIH, which has certain diagnostic value for AIH.

**【Key words】** Autoimmune hepatitis (AIH); Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); Lymphocyte-monocyte ratio (LMR); Platelet-lymphocyte ratio (PLR); Liver function

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种特殊类型的慢性肝病,其发病机制与自身免疫有关<sup>[1]</sup>。其临床特征包括不同程度的血清转氨酶升高、自身抗体阳性等。病情发展迅速,严重时快速进展为肝硬化和肝衰竭<sup>[2]</sup>。大多数患者表现为慢性肝炎,约 34% 的患者无任何症状,仅因体检发现肝功异常而就诊,错过了治疗的最佳时机,因此临床上对 AIH 患者早期诊断极其重要<sup>[3]</sup>。为进一步了解 AIH 患者生化指标的变化,掌握患者疾病的发展,对患者病情做出精确的判断,准确评估患者肝功能,我院对患者的中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)及肝功能指标进行检测并分析,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 3 月至 2018 年 6 月西安市中医医院收治的 80 例患有 AIH 的患者作为观察组。纳入标准:(1)经过肝穿刺病理检查和影像学检查确诊;(2)存在血清转氨酶升高,血清免疫球蛋白 IgG 水平显著升高(>20 g/L),血清抗核抗体等自身抗体阳性。排除标准:(1)病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎和代谢性肝病等;(2)妊娠期的女性;(3)患者精神状态欠佳,不配合相关工作;(4)合并其他疾病;(5)意识或精神障碍。观察组患者中男性 40 例,女性 40 例;年龄 23~43 岁,平均(36.7±3.4)岁;病程 6 周~7 年,平均(3.2±2.2)年。另选择同期健康体检者 60 例为对照组,其中男性 39 例,女性 21 例;年龄 25~41 岁,平均(37.1±2.9)岁。两组受检者的年龄、性别比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,全体患者知情并签署同意书。

**1.2 观察指标与检测方法** (1)中性粒细胞分离与计数:于清晨采集受检者空腹静脉血 8 mL 置于肝素抗凝管中。取 3 mL 静脉血加入有 5 mL 人淋巴细胞分离液中的 15 mL 离心管中;在室温下以 2 500 r/min 离心 30 min,收集低带中性粒细胞(分两层,第一层为单核细胞,第二层为中性粒细胞),用纯水将 RP1640 稀释为 50%RP1640,加入管中重悬中性粒细胞,恢复细胞活性,持续 5~10 min,4 000 r/min 离心 10 min,去除上清液,收集中性粒细胞,重悬于 RP1640 中,进行细胞计数。(2)淋巴细胞与单核细胞分离与计数:于清晨采集受检者空腹静脉血 8 mL 置于肝素抗凝管中,使用我院血细胞分类计数仪进行检密度梯度离心分离计

数。(3) NLR、LMR 和 PLR:采用普通光镜直接计数法计算血小板数量。通过 EXCEL 软件分别计算 NLR、LMR 和 PLR。(4)肝功能指标检测:于清晨采集受检者空腹静脉血 8 mL 置于肝素抗凝管中,采用 AU5811 全自动生化分析仪(Beckman Coulter K.K 生产)检测肝功能指标,包括血清总胆红素(total serum Bilirubin, TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转氨酶(glutamyltransferase,  $\gamma$ -GT)等。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。各指标与 AIH 的相关性采用二元 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标对 AIH 的诊断价值。

## 2 结果

**2.1 两组受检者的 NLR、LMR、PLR 比较** 观察组 NLR 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 LMR 和 PLR 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组受检者的 NLR、LMR、PLR 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NLR	LMR	PLR
观察组	80	3.15±1.21	3.23±2.11	82.91±21.12
对照组	60	1.23±0.21	5.12±1.34	164.42±33.34
$t$ 值		7.043 8	3.810 0	13.595 8
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05

**2.2 两组受检者的肝功能指标比较** 观察组 TBIL、ALT、AST、 $\gamma$ -GT 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组受检者的肝功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TBIL (mol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	$\gamma$ -GT (g/L)
观察组	80	104.78±73.62	198.23±102.34	156.05±92.30	138.98±77.42
对照组	60	12.13±9.51	27.24±12.42	22.73±9.35	34.75±15.2
$t$ 值		3.255 3	12.859 7	11.135 7	10.270 3
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

**2.3 NLR、LMR、PLR 与 AIH 的关系** NLR、LMR、PLR 与 AIH 相关( $P<0.05$ ), OR (95%CI)分别为 1.296 (1.183~1.393)、1.389 (1.148~1.694) 和 1.495 (1.094~2.086),经多变量调整后 NLR (OR=1.256, 95% CI 1.113~1.343,  $P=0.010$ ) 及 LMR (OR=1.339, 95%CI 1.128~1.624,  $P=0.027$ ), LMR (OR=1.475, 95%CI

1.034~2.046,  $P=0.017$ ), 三者诊断 AIH 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.823、0.735 和 0.674。经过 Logistic 回归分析 NLR、LMR、PLR 被证实是患者患 AIH 的独立危险因素, 见表 3。

表 3 AIH 危险因素的单变量及多变量 Logistic 回归分析

因素	单变量分析 OR (95%CI)	多元分析
NLR	1.296 (1.183~1.393)	1.256 (1.113~1.343)
LMR	1.389 (1.148~1.694)	1.339 (1.128~1.624)
PLR	1.495 (1.094~2.086)	1.475 (1.034~2.046)

2.4 NLR、LMR、PLR 的诊断价值 绘制 ROC 曲线提示, NLR、LMR、PLR 诊断 AIH 的 AUC 分别为 0.823、0.735 和 0.674。NLR 对 AIH 鉴别能力高于 LMR、PLRS, PLR 对 AIH 诊断价值最低。

### 3 讨论

机体对自身抗原发生免疫反应将导致自身组织损害, 临床将这一类疾病统称为自身免疫性疾病<sup>[4-5]</sup>。AIH 是自身免疫性肝病中的其中之一, 由于疾病起病隐匿, 病情发展迅速, 对患者健康影响严重, 因此对 AIH 的早期诊断越发的突出重要<sup>[6-7]</sup>。目前临床上主要依靠症状、实验室检查及病理学检测等方法, 综合分析做出诊断, 并且需要排除由于其他病因引起的肝脏疾病<sup>[8]</sup>。我院通过对 AIH 患者中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)和血小板-淋巴细胞比值(PLR)进行分析比较, 结合患者的多项肝功能指标统计分析, 取得了一定的结果, 对 AIH 的早期诊断和实验室检查上有很大的帮助。

本研究发现, 在自身免疫性疾病中, 由于自身抗体的产生和一系列生理生化改变, AIH 患者外周血中的中性粒细胞数目以及淋巴细胞数目减少, 单核细胞数目轻度上升。相比于正常患者, AIH 患者 PLR 明显上升, NLR 和 LMR 明显下降。NLR、LMR、PLR 与 AIH 相关, NLR 对 AIH 鉴别能力高于 LMR、PLRS, PLR 对 AIH 诊断价值最低。但是其他研究者研究认为 AIH 的各项诊断指标均缺乏特异性, 在疾病早期可能存在变化不明显或受其他疾病的干扰, 数值变化过大, 不能作为诊断 AIH 的确切依据, 需要辅助其他诊断以提高诊断的准确率<sup>[9-10]</sup>。对比其他研究者的研究结果, 本研究证实低 NLR 和 LMR 与 AIH 患者严重肝脏病变相关, 在诊断中结合其他指标检测可提示 AIH 的发展程度。本次研究提示通过白细胞数目和各细胞数目比值的变化能够较灵敏的反映患者炎症发展的严重程度, 在目前临床工作中对于评价 AIH 的预后具有一定参考价值<sup>[11]</sup>。

本研究主要以 TBIL、ALT、AST、 $\gamma$ -GT 等指标评价肝功能, 指标为肝功能受损的相关参数, 其水平高低与机体炎症程度相关。根据 AIH 的病理学依据可知 AIH 是以肝细胞的炎性破坏为主要病理表现<sup>[12-13]</sup>。以此理论为基础, 检测结果显示 ALT 和 AST 明显比其他指标变化更大, 升高更明显, 而 TBIL 和  $\gamma$ -GT 变化幅度不是很明显, 但也有轻度的上升, 指标的大小提示

患者是否存在肝脏异常, 还可反映病肝的损伤程度, 并能以此为依据对患者目前的肝功能做出评价。其他研究提示 AIH 的发病率和确诊率相比其他肝脏疾病较低, 同时炎症性指标影响因素较多<sup>[14-15]</sup>。相较于其他研究, 本研究存在样本量小, 且未对 AIH 患者进行分级等局限<sup>[16]</sup>。研究表明, TBIL、ALT、AST、 $\gamma$ -GT 等指标在检测肝细胞受损的严重程度上具有敏感的提示作用, 且操作简便, 成本低廉, 具有很大的临床应用前景。

综上所述, AIH 患者的 NLR、LMR、PLR、肝功能指标明显高于正常人, 自身免疫性肝炎患者的 NLR、LMR、PLR 以及肝功能指标与 AIH 发生相关, NLR、LMR、PLR 是 AIH 的危险性因素, 可用于 AIH 患者的早期诊断, 有很高的临床应用价值。

### 参考文献

- [1] 张爱芸, 马娟, 张旭, 等. 自身免疫性肝病血清 IL-17 与 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  及肝功能的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(7): 1674-6309.
- [2] 李元元, 耿华, 于双杰, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与乙型肝炎相关性慢急性肝衰竭疾病进展的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(4): 411-414.
- [3] 杜莉. 外周血淋巴细胞和单核细胞比值与替比夫定治疗基因 B 型慢性乙型肝炎早期病毒学应答的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 750-753.
- [4] 陈曦, 李志艳, 车骥, 等. 自身免疫性肝炎患者的超声表现与病理及实验室检查的相关性分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2018, 15(4): 28-32.
- [5] 曾东良, 莫宝妹, 姜焕好, 等. 自身抗体检测在慢性肝病诊断中的意义[J]. 海南医学, 2011, 22(20): 117-119.
- [6] 黄志杰, 许正锯, 曾翠萍, 等. 他克莫司治疗类固醇抗性自身免疫性肝炎的临床疗效分析[J]. 海南医学, 2013, 24(21): 3143-3145.
- [7] HE Q, HE Q, QIN X, et al. The relationship between inflammatory marker levels and hepatitis C virus severity [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 2978479.
- [8] KALRA A, WEDD JP, BAMBHA KM, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis [J]. Liver Transpl, 2017, 23(2): 155-165.
- [9] 曾婷婷, 谭立明, 田永建. 红细胞分布宽度及平均血小板体积对自身免疫性肝炎肝硬化的预测与诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(12): 1039-1043.
- [10] 廖海燕. ANA 和自身免疫性肝病相关抗体联合检测对自身免疫性肝病的诊断价值[J]. 世界临床医学, 2016, 10(9): 249-250.
- [11] 吴学联, 王永良, 罗浩元, 等. 利用 ROC 曲线分析 PCT 对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 1928-1929.
- [12] 苗琪, 陈晓宇. 自身免疫性肝病相关病理特征[J]. 胃肠病学, 2018, 23(5): 37-42.
- [13] 王敏, 汤绍辉, 刘倩倩, 等. 广东省 62 例自身免疫性肝炎的流行病学及临床特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(8): 677-684.
- [14] SHIHA G, IBRAHIM A, HELMY A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update [J]. Hepatol Int, 2017, 11(1): 1-30.
- [15] 周晓冬, 钱宏波, 刘会利, 等. 不同临床类型肝病患者血清中自身抗体的检测及临床应用[J]. 海南医学, 2016, 27(10): 1602-1605.
- [16] 翁艳, 刘晓川, 贾志伟, 等. HBeAg 阴性与阳性慢性乙型肝炎肝硬化患者血清 HBV DNA 载量与肝脏生化指标的相关性[J]. 海南医学, 2019, 30(4): 420-423.

(收稿日期: 2019-08-09)