

- 化关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(9):903-905.
- [4] NAM JH, PARK KH, LEE JH, et al. Discordant relationships between systemic inflammatory markers and burden of oxidative stress in patients with atrial fibrillation[J]. Korean Circ J, 2017, 47(5):752-761.
- [5] 郑黎晖, 姚焰, 吴灵敏, 等. 孤立性心房颤动患者血浆超敏 C 反应蛋白与大内皮素-1 浓度变化及相互的关系[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(3):240-243.
- [6] 格日勒, 郭欣君. 高血压患者血同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24):3750-3752.
- [7] DAWOOD FZ, JUDD S, HOWARD VJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of stroke in atrial fibrillation (from the reasons for geographic and racial differences in stroke study) [J]. Am J Cardiol, 2016, 118(12):1826-1830.
- [8] 李红旗, 胡立群, 徐艳龙, 等. 老年高血压患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(4):379-382.
- [9] 贾杰芳, 刘玉美, 杨文东, 等. 原发性高血压并发颈动脉粥样硬化患者血清 HCY 水平与氧化应激的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(10):80-81.
- [10] 詹碧鸣, 孙文华, 董一飞, 等. 老年高血压合并心房颤动患者脉压与血栓前状态分子标志物的关系研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(16):1887-1890.
- [11] 娄国忠, 卢佩颖, 陈建明. 血浆同型半胱氨酸水平和冠状动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中国临床保健杂志, 2014, 17(3):303-304.
- [12] ZAGORKA JB, ALEKSANDRA PM, BOSILJKA VT, et al. The significance of the ultrasound diagnostics in evaluation of the emboligenic pathogenesis of transient ischemic attacks[J]. Ultrasound Med Biol, 2013, 39(4):597-603.

(收稿日期:2017-10-17)

• 论著 •

中性粒细胞/淋巴细胞比值与 D-二聚体在深静脉血栓诊断中的价值

汪文锐, 胡何节, 王晓天, 方征东, 孙小杰, 葛新宝, 程灿

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院血管外科, 合肥 230001)

[摘要] 目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和 D-二聚体在下肢深静脉血栓(DVT)诊断中的价值。方法 选取 DVT 患者 180 例, 其中男 88 例, 女 92 例; 健康对照组为 216 名健康体检者, 其中男 124 例, 女 92 例。分析两组白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR 和 D-二聚体水平, 并进行比较。结果 DVT 组白细胞、中性粒细胞、NLR 和 D-二聚体水平显著高于健康对照组($P < 0.001$), 而淋巴细胞计数比健康对照组明显降低($P < 0.001$)。Logistic 分析显示: NLR、D-二聚体与深静脉血栓的发生呈正相关($P < 0.05$)。两者在深静脉血栓中的诊断敏感性分别为 65.6% 和 95.6%, 阴性预测值分别为 76.7% 和 96%, NLR 的 ROC 曲线下面积大小为 0.871, D-二聚体的为 0.963。结论 NLR 和 D-二聚体可作为下肢深静脉血栓的辅助诊断指标, NLR 的阳性诊断价值较高。

[关键词] 静脉血栓栓塞; 淋巴细胞; 脱氧核糖核酸酶(噬啉二聚体); 炎症

中图分类号: R543.31 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.02.018

The diagnostic value of NLR and D-dimmer in patients with deep venous thrombosis Wang Wenrui, Hu Hejie, Wang Xiaotian, Fang Zhengdong, Sun Xiaojie, Ge Xinbao, Cheng Can (Department of Vascular Surgery, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Hu Hejie, Email: hu.hejie@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and D-dimmer in patients with deep venous thrombosis. **Methods** 180 patients with deep venous thrombosis (88 males, 92 fe-

作者简介: 汪文锐, 硕士在读, Email: wangwenrui1994@126.com

通信作者: 胡何节, 主任医师, 教授, 硕士生导师, Email: hu.hejie@163.com

males) and 216 healthy controls(124 males,92 females) were retrospectively enrolled. The leukocytes,neutrophile,lymphocytes and D-dimmed of the two groups were detected and their NLR were calculated and compared. **Results** The counts of leukocytes and neutrophile and level of D-dimmed were remarkably higher in DVT than those in control group ($P<0.05$),while the counts of lymphocytes were lower in DVT than that in control group($P<0.05$). Logistic analysis showed the level of NLR and D-dimmed was strongly correlated with deep venous thrombosis($P<0.05$). Diagnostic sensitivity of NLR and D-dimmed was 65.6% and 95.6% in DVT,while negative predictive value was 76.7% and 96%. ROC curve analysis showed area under curve of NLR(0.871) and D-dimmed(0.963). **Conclusion** NLR and D-dimmed can be used as complementary diagnostic marker of deep venous thrombosis,and the positive diagnostic value of NLR is higher.

[**Keywords**] Venous thromboembolism;Lymphocytes;Deoxyribonuclease (Pyrimidine Dimer);Inflammation

下肢深静脉血栓(DVT)是临床常见的外周血管疾病,且发病率逐年上升。急性期可能发生血栓脱落导致肺栓塞,严重者可危及生命;慢性期常遗留深静脉血栓形成后综合征(PTS),严重影响患者的生活质量。临床上,深静脉血栓的症状和体征大多不典型,因此,在诊断DVT时客观指标就显得尤为重要。炎症作为多种疾病的病因,与血栓的形成关系密切。近年来,许多研究^[1-4]表明,炎症在动脉血栓和静脉血栓的发病中起了重要作用。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)作为一种新兴的、稳定性高的炎性标志物,是判定心脏疾病和非心脏疾病及其预后的良好指标^[5-7]。但是有关NLR用于DVT诊断的报道较少。D-二聚体既能反映凝血功能,又能反映纤溶活性,可作为体内高凝状态和血栓形成的间接指标^[8]。本研究旨在探讨NLR和D-二聚体在下肢深静脉血栓诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月至2017年1月安徽省立医院血管外科180例下肢DVT患者为DVT组,入院时均行彩色多普勒超声检查确诊。其中男88例,女92例;年龄21~90岁,平均年龄(61.3±15.5)岁。所有患者均排除恶性肿瘤、风湿炎症性肠疾病、抗磷脂抗体综合征、慢性肝肾疾病、妊娠、手术、未知感染性疾病和1个月内曾使用过抗炎药物。发病均在7d以内,临床表现主要有突发

的肢体肿胀、疼痛、腓肠肌压痛和Homans征阳性等表现。选择该院体检中心健康体检者216名为健康对照组,其中男124名,女92名,年龄34~79岁,平均(56.6±10.2)岁。患者均签署知情同意书,研究方案经安徽省立医院医学伦理委员会批准。

1.2 血液样本的采集与检测 DVT组于入院当日采集静脉血5 mL,对照组于体检中心采集晨起空腹静脉血5 mL送检,用Sysmex全自动血细胞分析仪进行白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数。D-二聚体的检测采用免疫比浊法,检测试剂为日本Sysmex公司生产的D-二聚体试剂盒,使用日本Sysmex ca7000全自动凝血分析仪检测,按照试剂说明书操作。计算出NLR值($NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$)。

1.3 统计学处理 应用SPSS17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用二分类logistic回归分析;临床诊断价值分析采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各观察指标的比较 DVT组白细胞、中性粒细胞、NLR和D-二聚体水平显著高于健康对照组($P<0.001$),而淋巴细胞计数比健康对照组低($P<0.001$)。见表1。

表1 两组观察指标比较

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	性别(例)		白细胞总数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	中性粒细胞总数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	淋巴细胞总数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)	D-二聚体 ($\bar{x} \pm s, mg/L$)
			男	女					
健康对照组	216	56.63±10.20	124	92	5.59±1.47	3.30±1.12	1.79±0.50	1.93±0.67	0.52±0.67
DVT组	180	61.30±15.53	88	92	7.92±2.93	5.81±2.81	1.34±0.45	5.05±3.27	8.96±9.39
$t(\chi^2)$ 值		2.537	(1.432)		7.273	8.559	-6.598	9.648	9.313
P 值		0.012	0.231		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组各观察指标与深静脉血栓的发生相关性分析 以有无深静脉血栓为因变量,NLR 和 D-二聚体水平为自变量进行 logistic 回归分析,结果表明:NLR($OR = 2.33, 95\% CI: 1.32 \sim 4.11, P = 0.004$)和 D-二聚体($OR = 3.94, 95\% CI: 2.42 \sim 6.43, P < 0.001$)与深静脉血栓的发生呈正相关。见表 2。

表 2 下肢深静脉血栓发生的多因素分析

影响因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI) 值
NLR	0.844	0.291	8.437	0.004	2.325 (1.316 ~ 4.110)
D-二聚体	1.372	0.249	30.336	0.001	3.944 (2.420 ~ 6.428)

2.3 NLR 和 D-二聚体在深静脉血栓中的诊断价值 ROC 曲线分析 NLR 和 D-二聚体对 DVT 的诊断价值结果显示:NLR 和 D-二聚体在对深静脉血栓的诊断中的敏感性分别为 65.6% 和 95.6%;阳性预测值分别为 90.80% 和 87.80%,而阴性预测值分别为 76.70% 和 96.00%。见表 3。ROC 曲线下面积分别为 0.871(95% CI:0.820 ~ 0.921)和 0.963(95% CI:0.935 ~ 0.991)(如图 1)。

表 3 NLR 和 D-二聚体在 DVT 中的诊断价值(%)

类别	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
D-二聚体	95.60	88.00	87.80	96.00
NLR	65.60	94.40	90.80	76.70

注:D-二聚体的诊断截点为 0.62 mg/L;NLR 的诊断截点为 3.06

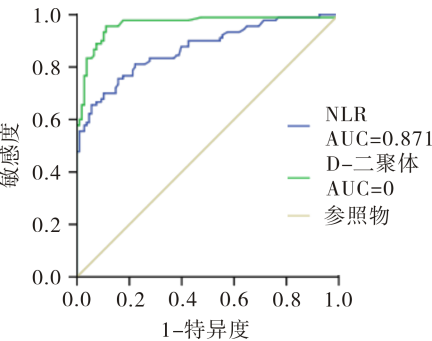


图 1 NLR 和 D-二聚体在诊断深静脉血栓的 ROC 曲线图

3 讨论

过去认为,炎症与血栓形成是互相独立的两个病理生理过程。随着对静脉血栓分子水平认识的加深,人们逐渐认识到血栓和炎症两者之间存在着密切的联系。有研究^[9-10]显示:炎症与血栓形成之间存在网络关系,一方面炎症促进高凝状态,另一方面

血栓形成中的产物也可导致炎症。本研究显示,下肢 DVT 患者存在炎症反应,白细胞、中性粒细胞计数显著高于对照组,淋巴细胞计数显著低于对照组,这与国内外^[3,11-13]的报道一致。炎症细胞在血栓形成中的作用可能是通过白细胞及中性粒细胞分泌的多种细胞因子及炎症介质作用于内、外源性凝血系统的一些环节而引起血栓形成,如白细胞及中性粒细胞分泌的白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)可促使纤维蛋白原凝集,抑制纤溶,TNF 可抑制内皮细胞血栓调节素的表达,使内皮细胞从抗凝状态转化为凝血前状态^[14]。

NLR 作为一个新出现的炎症标志物,反映了体内中性粒细胞和淋巴细胞的平衡,是判定冠心病^[5,15]、糖尿病并发症^[16-17]、动脉粥样硬化、胃癌^[18]等疾病及其预后的良好指标。有研究表明^[13,19]:NLR 指标经济且方便获取,对判断 VTE 的范围以及 VTE 患者危险程度的分级有一定的指导意义。本研究发现 DVT 组 NLR 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且回归分析表明 NLR 每升高 1 个单位,患 DVT 的风险就升高 8 倍。对下肢深静脉血栓形成有一定的预测价值。

D-二聚体是交联纤维蛋白特异性终末降解产物,其含量的升高表明体内继发性纤溶活性增强,是反映体内血栓形成和高凝状态的重要指标^[20]。在生理状态下,由于 2% ~ 3% 血浆纤维蛋白原形成纤维蛋白并降解,在正常健康人体内可检测出少量 D-二聚体^[21]。本研究结果显示,DVT 组血浆 D-二聚体均显著高于健康对照组,提示 DVT 患者体内存在活动性血栓形成和继发性纤溶亢进过程;同时对照组 D-二聚体含量低,将其作为 DVT 的阴性筛查具有更高的应用价值。

本研究结果显示,NLR 和 D-二聚体在对深静脉血栓的诊断中的敏感性分别为 65.6% 和 95.6%,阳性预测值分别为 90.80% 和 87.80%,阴性预测值分别为 76.7% 和 96%,其中 D-二聚体相关数据与国外相关报道^[22]一致。本研究数据表明,NLR 的诊断价值大于阴性排除价值。ROC 曲线及 ROC 曲线下面积(AUC)可以用来评价诊断试验的正确度和估计检验项目诊断准确性的高低,其判断标准如下:AUC < 0.5,认为试验无诊断价值;在 0.5 ~ 0.7 之间试验有较低的准确性;在 0.7 ~ 0.9 之间,试验有一定的准确性;> 0.9 时,则有较高的准确性^[23]。本研究发现 NLR 和 D-二聚体的 AUC 值分别为 0.871

和0.963,表明两者对深静脉血栓的诊断有一定的价值。

综上所述,炎症与下肢深静脉血栓形成关系密切,NLR和D-二聚体可作为下肢深静脉血栓的辅助诊断指标,其阴性排除价值较大。目前,对于炎症反应促进血栓形成的机制尚不明,炎症与血栓之间的相互作用还有待进一步研究,以期对DVT的临床诊断提供帮助。

参考文献

- [1] REGANON E, VILA V, MARTINEZ-SALES V, et al. Sialic acid is an inflammation marker associated with a history of deep vein thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2007, 119(1): 73-78.
- [2] ROUMEN-KLAPPE EM, DEN HEIJER M, VAN UUM SH, et al. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis[J]. *Vasc Surg*, 2002, 35(4): 701-706.
- [3] REITER M, BUCEK RA, KOCA N, et al. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2003, 115(3/4): 111-114.
- [4] MATOS MF, LOURENC DM, ORIKAZA CM, et al. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6-174GC, IL-8-251AT and MCP-1-2518AG in the risk of venous thromboembolism: a case-control study[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(3): 216-220.
- [5] PAPA A, EMDIN M, PASSINO C, MICHELASSI C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 395(1/2): 27-31.
- [6] GUL M, UYAREL H, ERGELEN M, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in clinical outcomes of non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(4): 378-384.
- [7] BUYUKKAYA E, KARAKAS MF, KARAKAS E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(2): 159-163.
- [8] BATES SM, JAESCHKE R, STEVENS SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 351-418.
- [9] STRUKOVA S. Blood coagulation-dependent inflammation and venous thrombosis[J]. *Front Biosci*, 2006, 11(1): 59-80.
- [10] 张卉, 贺荣, 贺石林. 炎症与血栓形成[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(9): 784-786.
- [11] 徐斌, 吴楠, 刘壮, 等. 下肢深静脉血栓形成患者外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板计数变化及其临床意义分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(1): 98-101.
- [12] 文建峰, 张阁, 康昭, 等. 白介素-6及纤维蛋白原在下肢深静脉血栓中的表现及意义[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(9): 1181-1183.
- [13] EFTAL MB, SELIM T, KAMURAN K, et al. The role of nonspecific inflammatory markers in determining the anatomic extent of venous thromboembolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(2): 181-185.
- [14] 王玉琦, 叶建荣. 血管外科治疗学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 216-217.
- [15] TAMHANE UU, ANEJA S, MONTGOMERY D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6): 653-657.
- [16] AFSAR B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio with urinary protein and albumin excretion in newly diagnosed patients with type 2 diabetes[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(3): 217-220.
- [17] ULU SM, DOGAN M, AHSEN A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(11): 942-947.
- [18] SHIMADA H, TAKIGUCHI N, KAINUMA O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(3): 170-176.
- [19] PATRIZIA F, SILVIA R, VINCENZO F, et al. Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: Clinical significance of neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / Lymphocyte ratio[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 1234-1240.
- [20] PABINGER I, AY C. Biomarkers and venous thromboembolism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(3): 332-336.
- [21] SIE P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism[J]. *Haematologica*, 1995, 80(2): 57-60.
- [22] CHOPRA N, DODDAMREDDY P, GREWAL H, et al. An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals[J]. *Int J Gen Med*, 2012, 5: 87-92.
- [23] ENG J. Teaching receiver operating characteristic analysis: an interactive laboratory exercise[J]. *Acad Radiol*, 2012, 19(21): 1452-1456.

(收稿日期: 2017-12-04)