

血清炎症标志物在间质性肺病相关肺动脉高压中的临床意义

杨俊因¹, 李甜甜², 吴梅², 顾辨辨², 孙梦雯¹

1. 蚌埠医学院研究生院, 蚌埠 233030; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科

[摘要] **目的** 探讨血清炎症标志物在间质性肺病相关肺动脉高压中的临床意义。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2022 年 4 月间质性肺病(ILD)患者资料,本研究共收集了 non-PH 组 79 例、ILD-PH 组 72 例,健康对照组资料 167 例。根据患者是否继发肺动脉高压(PH)进一步划分为 ILD-PH 组与 non-PH 组,同时设置健康对照组。依据血常规计算出血清炎症标志物:中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)及全身免疫炎症指数(SII)的数值。比较上述指标在 3 组间的差异,并通过绘制 ROC 曲线以评价它们对 ILD 及继发 PH 的预测诊断价值。**结果** 结果显示 NLR、PLR、SII 在 3 组间差异有统计学意义(ILD-PH 组 > non-PH 组 > 健康对照组)。根据 ROC 曲线预测 ILD 的发生, SII 的曲线下面积最大为 0.757,其次 MLR 曲线下面积为 0.726、NLR 曲线下面积为 0.723。当 SII 最佳截断值为 471.16 时,其敏感度 56%,特异度 86%;当 MLR 最佳截断值为 0.25 时,其敏感度 68%,特异度 72%;当 NLR 最佳截断值为 2.33 时,其敏感度 43%,特异度 93%。对于预测 ILD 患者是否伴有 PH, NLR 的曲线下面积最大为 0.749,其次 SII 曲线下面积为 0.726。当 NLR 最佳截断值为 3.25 时,其敏感度 61%,特异度 80%。当 SII 最佳截断值为 574.97 时,其敏感度 78%,特异度 66%。**结论** 监测 NLR、SII 水平对预测间质性肺病及评估其是否继发肺动脉高压具有临床意义,对于疾病早期指导治疗具有参考价值。

[关键词] 肺疾病, 间质性; 肺动脉高压; 临床实验室技术

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.026

Clinical significance of serum inflammatory markers in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease

Yang Junnan*, Li Tiantian, Wu Mei, Gu Bianbian, Sun Mengwen

* Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author: Sun Mengwen, Email: sunmengwen2009@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of serum inflammatory markers in interstitial lung disease (ILD) related pulmonary hypertension (PH). **Methods** The data of patients with interstitial lung disease who met the inclusion and exclusion criteria from June 2017 to April 2022 were retrospectively analyzed. A total of 79 cases in the non-PH group, 72 cases in the ILD PH group and 167 cases in the healthy control group were collected. They were divided into ILD-PH group and non-PH group according to whether they had PH, and we set up another healthy control group. Serum inflammatory markers including NLR, PLR, mLR and SII were calculated based on blood routine tests at admission. The differences of the above indexes among the three groups were investigated, and ROC curves were drawn to evaluate the predictive diagnostic value of NLR, PLR, mLR and SII in interstitial lung disease and pulmonary hypertension. **Results** The results showed that the differences of NLR, PLR and SII among the three groups were statistically significant (the ILD-PH group > non-PH group > healthy control group). According to the ROC curve, for predicting the occurrence of ILD, the maximum area under the curve of SII was 0.757, followed by 0.726 for mLR and 0.723 for NLR. When SII was 471.16, the sensitivity and specificity were 56% and 86%. When mLR was 0.25, its sensitivity was 68% and specificity was 72%. When NLR equals 2.33, the sensitivity is 43% and specificity is 93%. For predicting ILD patients with PH, the maximum area under the curve was 0.749 for NLR and 0.726 for SII. When THE NLR was 3.25, the sensitivity was 61% and the specificity was 80%. When SII was 574.97, the sensitivity was 78% and specificity was

作者简介: 杨俊因, 硕士研究生, Email: 2718109615@qq.com

通信作者: 孙梦雯, 主任医师, Email: sunmengwen2009@163.com

66%。 **Conclusions** Monitoring the levels of NLR and SII is of great clinical significance for early prediction of interstitial lung disease and assessment of pulmonary hypertension, which has reference value for early guidance and treatment of the disease.

[**Keywords**] Lung diseases; interstitial; Pulmonary arterial hypertension; Clinical laboratory techniques

间质性肺病(ILD)是一组主要累及肺间质和肺泡腔的弥漫性实质性肺疾病^[1]。肺内纤维化进展可使肺顺应性降低、容量减少,表现为限制性通气障碍,此外,肺小血管闭塞和细支气管的炎症可以引起通气血流比例失调以及气体交换障碍,最终导致呼吸衰竭的发生^[2]。研究表明,随着机体发生进行性加重且不可逆的肺间质纤维化肺动脉高压(PH)可能会由此发生,对于间质性肺病的疾病进展、预后情况以及生存率各个方面肺动脉高压的发生是其中重要影响因素之一^[3]。由于肺动脉高压的临床症状与ILD表现相似即气促和活动受限,且因其缺乏特异性,通常会导致对于早期继发PH的诊断延误,因此寻找一种可以对ILD患者早期预测并且可以评估有无PH发生的临床标志物,对ILD患者的尽早干预、改善预后和提高生存质量有着重要的影响。

近年来炎症标志物如中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)及全身免疫炎症指数(SII)作为疾病筛查和诊断指标在国内外被广泛研究,然而在ILD继发PH的研究领域关于这些炎症标志物的报道较少。因此本研究尝试使用回顾性分析的方法,以探讨NLR、PLR、MLR及SII可以早期预测ILD以及评估是否继发PH这一假设的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入中国科学技术大学附属第一医院自2017年6月1日至2022年4月1日期间住院明确诊断的151例ILD患者病历资料,ILD患者肺动脉收缩压(PASP) ≥ 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[4-5]的纳入ILD-PH患者组,共72例,其中男39例,女33例,年龄(67.6 ± 10.9)岁;不伴有PH患者纳入non-PH组,共79例,其中男39例,女40例,年龄(66.2 ± 9.1)岁。ILD患者符合《呼吸系统的诊疗指南》诊断标准,由2名副主任以上医师综合评估后诊断。同时收集中国科学技术大学附属第一医院体检中心同期167例健康者体检资料,除按照排除标准外,还需排除ILD及肺动脉高压。3组患者年龄、性别的差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。

1.2 排除标准 (1)合并其他可继发肺动脉高压的心血管疾病(如冠心病、心肌病、高血压性心脏病、心脏瓣膜病等)或特发性肺动脉高压;(2)合并慢阻肺、支气管哮喘、肺结核、肺栓塞等其他肺疾病;(3)伴随血液系统疾病、严重肝肾衰竭、恶性肿瘤、免疫功能缺陷等;(4)合并其他急重症疾病如急性脑卒中、急性心肌梗死、意识障碍、休克;(5)临床资料或体检资料不完整。

1.3 相关指标采集 采集ILD患者及健康体检者的血常规相关指标:包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT)、淋巴细胞绝对值(LYM)、血小板计数(PLT)、单核细胞绝对值(MON)。采集患者组心脏超声报告中肺动脉收缩压值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用单因素ANOVA检验(统计量 F);非正态分布数据以四分位间距描述,组间差异用非参数Kruskal-Wallis test H 检验(统计量 H),使用Bonferroni校正法调整显著性值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估诊断价值,通过约登指数确定敏感度和特异度最佳组合的合适截断值。

2 结果

2.1 3组血常规、NLR、PLR、MLR、SII结果比较 NEUT、NLR、PLR及SII在3组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);ILD-PH组与non-PH组的WBC及MLR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但患者组与健康组中的此两指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 各炎症标志物对ILD的预测作用 将WBC、NEUT、NLR、PLR、MLR、SII纳入ROC曲线,结果显示:对于预测ILD发生,SII的AUC为0.757(0.680 ~ 0.825),最佳截断值471.16,敏感度56%、特异度86%;MLR的AUC为0.726(0.653 ~ 0.799),最佳截断值0.25,敏感度68%、特异度72%;NLR的AUC为0.723(0.654 ~ 0.793),最佳截断值2.33,敏感度43%、特异度93%(见表2)。对于预测ILD

患者是否继发 PH, NLR 的 AUC 为 0.749 (0.670 ~ 0.827), 最佳截断值 3.25, 敏感度 61%、特异度 80%; SII 的 AUC 为 0.726 (0.644 ~ 0.807), 最佳截断值 574.97, 敏感度 78%、特异度 66% (见表 3)。

表 1 3 组血常规及炎症标志物指标比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	男性[例(%)]	WBC[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	NEUT[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	LYM[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]
健康对照组	167	67.8 $\pm$ 4.8	93(56)	5.91(5.02, 7.08)	3.21(2.60, 3.76)	204.52 $\pm$ 56.60	2.11(1.67, 2.72)
non-PH 组	79	66.2 $\pm$ 9.1	39(49)	6.91(5.44, 8.62)	3.72(2.92, 5.36)	226.16 $\pm$ 66.08	1.98(1.30, 2.34)
ILD-PH 组	72	67.6 $\pm$ 10.9	39(54)	7.34(5.88, 9.19)	5.22(3.61, 6.74)	228.13 $\pm$ 79.76	1.32(1.00, 1.70)
F 或 H 值		3.854	0.431	23.346	66.885	7.545	61.266
P_1 值		0.146	0.650				
P_2 值				0.004	<0.001	0.055	<0.001
P_3 值				0.810	0.004	1.000	0.011
P_4 值				<0.001	<0.001	0.114	<0.001

组别	例数	MON[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	NLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	PLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	MLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	SII[$M(P_{25}, P_{75})$]
健康对照组	167	0.45(0.37, 0.56)	1.52(1.18, 1.90)	91.62(75.40, 120.87)	0.21(0.17, 0.27)	288.83(222.79, 411.82)
non-PH 组	79	0.55(0.42, 0.67)	2.06(1.54, 3.12)	117.59(95.00, 173.33)	0.29(0.23, 0.43)	504.28(333.58, 742.93)
ILD-PH 组	72	0.48(0.37, 0.68)	3.73(2.57, 5.71)	162.86(118.14, 215.73)	0.36(0.26, 0.50)	756.11(584.27, 1292.26)
F 或 H 值		10.795	117.021	68.836	76.735	117.631
P_2 值		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
P_3 值		0.186	<0.001	0.002	0.072	<0.001
P_4 值		0.917	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:WBC 为白细胞计数;NEUT 为中性粒细胞绝对值;PLT 为血小板计数;LYM 为淋巴细胞绝对值;MON 为单核细胞绝对值;NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR 为血小板/淋巴细胞比值;MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值;SII 为全身免疫炎症指数; P_1 为 3 组比较的统计量; P_2 为健康对照组与 non-PH 组比较的统计量; P_3 为 non-PH 组与 ILD-PH 组比较的统计量; P_4 为健康对照组与 ILD-PH 组比较的统计量。

表 2 各炎症标志物对 ILD 的预测作用

预测指标	AUC(95% CI)	标准误	P 值	最佳截断值	敏感度	特异度
WBC	0.628(0.551 ~ 0.705)	0.039	0.001	7.18	47%	78%
NEUT	0.672(0.595 ~ 0.748)	0.039	<0.001	4.35	48%	89%
NLR	0.723(0.654 ~ 0.793)	0.036	<0.001	2.33	43%	93%
PLR	0.676(0.604 ~ 0.749)	0.037	<0.001	94.76	76%	54%
MLR	0.726(0.653 ~ 0.799)	0.037	<0.001	0.25	68%	72%
SII	0.757(0.689 ~ 0.825)	0.035	<0.001	471.16	56%	86%

注:ILD 为间质性肺病;WBC 为白细胞计数;NEUT 为中性粒细胞绝对值;NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR 为血小板/淋巴细胞比值;MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值;SII 为全身免疫炎症指数。

表 3 各炎症标志物对 ILD 是否继发 PH 的预测作用

预测指标	AUC(95% CI)	标准误	P 值	最佳截断值	敏感度	特异度
WBC	0.552(0.460 ~ 0.644)	0.047	0.268	7.04	61%	52%
NEUT	0.651(0.569 ~ 0.738)	0.045	0.001	3.76	75%	51%
NLR	0.749(0.670 ~ 0.827)	0.040	<0.001	3.25	61%	80%
PLR	0.680(0.594 ~ 0.765)	0.044	<0.001	133.55	67%	65%
MLR	0.611(0.521 ~ 0.701)	0.046	0.018	0.30	67%	57%
SII	0.726(0.644 ~ 0.807)	0.042	<0.001	574.97	78%	66%

注:ILD 为间质性肺病;PH 为肺动脉高压;WBC 为白细胞计数;NEUT 为中性粒细胞绝对值;NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR 为血小板/淋巴细胞比值;MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值;SII 为全身免疫炎症指数。

3 讨论

近些年 NLR、PLR、MLR、SII 等新型的炎性标志物在各种急慢性疾病中广泛研究为我们打开了新思路,大量研究证实这些炎性标志物对恶性肿瘤^[6]、急性肺栓塞、慢性阻塞性肺病^[7]、肺间质纤维化、心血管疾病^[8]、急性脑卒中以及自身免疫性疾病^[9]具有较高的预测诊断及评估预后价值。

尽管迄今为止 ILD 的病因尚不能彻底明确,不同分类的 ILD 发病机制也有显著的差别。但它们都有着相似的病理生理发展规律,即不同程度的炎症反应的发生。机体的炎症反应会导致中性粒细胞升高、淋巴细胞降低,同时某些细胞随着血小板的增加产生趋化作用,大量的炎症因子聚集至炎症部位从而引发更强大的炎症效应^[10]。NLR、PLR 等炎性标志物是通过血细胞之间比值计算得出可以更加清晰地放大这一变化趋势,而且因它们为比值关系,所以即使有生理、病理及物理等因素影响了白细胞各分型的绝对值计数,仍然可以保证稳定性。研究证实与健康人群相比,结缔组织病相关间质性肺病患者 NLR、PLR 值显著升高,且这些指标与肺功能受限程度以及生存率相关,较高的数值往往提示预后不良^[11-12]。炎性细胞过度浸润是除内皮细胞功能病理性损伤外 PH 患者肺血管重塑的重要病理生理学表现^[13]。

本研究发现 PH 组的 NLR、PLR、MLR、SII 显著高于 non-PH 组,non-PH 组显著高于健康对照组,NLR 预测 ILD 的曲线下面积为 0.723,MLR 预测 ILD 的曲线下面积为 0.726,SII 预测 ILD 的曲线下面积为 0.757;NLR 预测 PH 的曲线下面积为 0.749,SII 预测 PH 的曲线下面积为 0.726,说明这些炎性标志物对 ILD 及是否继发 PH 的早期预测具有重要意义,且相较白细胞计数和中性粒细胞比值等炎性指标效果更好,这一发现为临床预测诊断 ILD 及其是否继发 PH 提供了更简便、经济、创伤性小的血清学参考指标。本研究不足在于采用心脏超声 PASP 值作为诊断标准,相较于右心导管检查测量平均肺动脉压可能不够精确,因此含糊了部分患者的分组;另外不同类型的 ILD 发病机制中炎症反应参与的程度可能不同,因此需要根据不同种类的 ILD 继发的 PH 进行具体分析,探讨这些血清炎性标志物在不同种类 ILD 中预测 PH 发生的价值。

综上所述,血清炎性标志物 NLR 及 SII 对早期

预测 ILD 的发生及预测其是否继发 PH 具有重要参考价值。

参 考 文 献

- [1] RAGHU G,ROCHWERG B,ZHANG Y,et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline:treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. an update of the 2011 clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med,2015,192(2):e3-e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- [2] 王红军,贾金广,朱婉凌,等.血清 Occludin、MMP-2 在间质性肺炎中的表达及其对预后的影响研究[J].现代医药卫生,2021,37(5):750-754.
- [3] LV H,LIU J,PAN Q,et al. Clinical retrospective analysis of interstitial lung disease patients associated with pulmonary hypertension[J]. Med Sci Monit,2019,25:7763-7769.
- [4] 李飞,于洪涛,朱明慧,等.特发性肺纤维化患者发生肺动脉高压的危险因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(11):1096-1099.
- [5] 张雪梅,郑晓,郑桂敏,等.结缔组织病相关肺动脉高压患者临床特点比较[J].河北医药,2019,41(2):178-181.
- [6] FANG T,WANG Y,YIN X,et al. Diagnostic sensitivity of NLR and PLR in early diagnosis of gastric cancer[J]. J Immunol Res,2020;9146042.
- [7] EL-GAZZAR A G,KAMEL M H,ELBAHNASY O,et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients[J]. Expert Rev Respir Med,2020,14(1):111-116.
- [8] CHEN T,YANG M. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with cardiovascular disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. Int Immunopharmacol,2020,78:106063.
- [9] WANG Z,KONG L,ZHANG H,et al. Tumor necrosis Factor Alpha-308G/A gene polymorphisms combined with neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio predicts the efficacy and safety of Anti-TNF- α therapy in patients with ankylosing spondylitis,rheumatoid arthritis,and psoriasis arthritis[J]. Front Pharmacol,2021,12:811719.
- [10] MARTIN H L,OHARA K,KIBERU A,et al. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer[J]. Intern Med J,2014,44(7):676-682.
- [11] 金颖昭,谢茂盛,周澄波,等.生物标志物在特发性炎症性肌病相关间质性肺炎中的预后价值[J].安徽医科大学学报,2021,56(7):1147-1151.
- [12] CHEN Q,CHEN D Y,XU X Z,et al. Platelet/lymphocyte,lymphocyte/monocyte,and neutrophil/lymphocyte ratios as biomarkers in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Med Sci Monit,2019,25:6474-6481.
- [13] ZUO H,XIE X,PENG J,et al. Predictive value of novel inflammation-based biomarkers for pulmonary hypertension in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Anal Cell Pathol (Amst),2019;5189165.

(收稿日期:2022-06-07)