

血清炎性标志物对溃疡性结肠炎严重程度的预测价值

解丽 王松 王巧民 余跃

[摘要] 目的 探讨中性粒细胞/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)对中重度溃疡性结肠炎(UC)严重程度的预测价值。方法 回顾性分析2018年1月至2021年3月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)收治的214名UC患者临床资料,根据改良Mayo评分将患者分为轻度组(90例)和中重度组(124例)。采用logistic回归分析确定中重度UC患者疾病严重程度相关危险因素。根据患者疾病状态绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算NLR、PLR、MLR及SII各指标对UC严重程度的预测价值。结果 logistic回归分析结果显示,CRP、MLR和SII是中重度UC患者的危险因素。ROC曲线结果显示,NLR、MLR、PLR和SII预测UC严重程度的曲线下面积分别为0.744、0.762、0.706和0.764($P < 0.001$),最佳截断值分别为2.249、0.274、112.167和680.399;NLR预测UC严重程度的敏感度和特异度分别为75.81%和63.33%,MLR为79.03%和63.33%,PLR为87.10%和42.22%,SII为58.87%和82.22%。结论 UC患者血清NLR、MLR、PLR和SII水平对UC疾病严重程度具有一定的预测价值,CRP、MLR和SII是中重度UC患者的危险因素。

[关键词] 溃疡性结肠炎;中性粒细胞/淋巴细胞比值;血小板/淋巴细胞比值;单核细胞/淋巴细胞比值;全身免疫炎症指数

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.002

The predictive value of serum inflammatory markers in severity of ulcerative colitis

XIE Li, WANG Song, WANG Qiaomin, YU Yue

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, China

Corresponding author: YU Yue, yuyuemd@ustc.edu.cn

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and systemic immune-inflammation index (SII) in the severity of ulcerative colitis (UC).

Methods The clinical records of 214 UC patients between January 2018 and March 2021 at the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China (USTC) were retrospectively analyzed. UC patients were divided into mild (90 cases) and moderate-to-severe (124 cases) groups according to the Modified Mayo score. Logistic regression models were used to determine disease severity-related risk factors. The predictive values of NLR, PLR, MLR and SII in moderate to severe ulcerative colitis were calculated using receiver operator characteristics (ROC) curves according to the disease status of patients. **Results** Logistic regression analysis indicated that CRP, high MLR and high SII were risk factors for the diagnosis of moderate-to-severe UC. ROC curves showed that the area under the curve for predicting UC severity was 0.744, 0.762, 0.706, 0.764 ($P < 0.001$) for NLR, MLR, PLR and SII respectively, with the optimized cut-offs of NLR (2.249), MLR (0.274), PLR (112.167) and SII (680.399). The sensitivity and specificity was 75.81% and 63.33% for the NLR, 79.03% and 63.33% for the MLR, 87.10% and 42.22% for the PLR, 58.87% and 82.22% for the SII. **Conclusions** CRP, high levels of MLR and SII are risk factors for the diagnosis of moderate-to-severe UC, which provide high clinical guiding significance. Serum NLR, MLR, PLR and SII levels in patients with ulcerative colitis have predictive values for the severity of UC. CRP, MLR and SII are risk factors for patients with moderate to severe UC.

[Key words] Ulcerative colitis; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio; Monocyte-lymphocyte ratio; Systemic immune-inflammation index

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种主要累及肠道的非特异性、慢性、复发性炎症性疾病。UC临幊上主要表现为

腹痛、腹泻和粘液脓血便,呈周期性反复发作。研究^[1-2]表明,发展中国家UC的发病率呈上升趋势,我国2013至2016年UC的患病率由8.72/10万上升至17.24/10万。结肠镜检查及镜下病理活检被认为是

UC 诊断的金标准,常用来指导治疗和监测;但结肠镜检查是一种有创检查,可能会出现出血、感染甚至穿孔等并发症。因此,寻找预测 UC 患者疾病活动的生物标志物成为研究热点。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)和单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)可用于预测新型冠状病毒肺炎死亡率^[3]。血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)与泡型包虫病、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等多种疾病严重程度和预后具有相关性^[4-5]。课题组前期研究^[6]发现,UC 患者单核细胞、MLR 水平明显增高,且与临床和内镜严重程度显著相关。而目前上述血清炎性标志物在 UC 严重程度中的预测价值研究仍较少。因此,本研究选择 214 例 UC 患者作为研究对象,以探讨上述血清炎性标志物水平与 UC 严重程度的关系,并探讨其预测 UC 严重程度危险因素的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 3 月在中国科学技术大学第一附属医院(安徽省立医院)确诊的 214 例 UC 患者资料。纳入标准:所有患者均经内镜及病理确诊为 UC^[7],住院期间均行结肠镜检查。排除标准:①合并恶性肿瘤、血液系统疾病或合并其他感染性疾病;②未能完成结肠镜检查者;③临床或随访资料不全者。

1.2 方法 从电子病历中提取入组患者一般资料(年龄、性别),住院期间临床表现及结肠镜下表现和检验结果,如血常规、血沉(erythrocyte sedimentation

rate, ESR)、C 反应蛋白(C - reactive protein, CRP)。计算 NLR、MLR、PLR 和 SII, SII = 血小板计数 × 中性粒细胞计数 / 淋巴细胞计数。本研究入组患者分别采用改良 Mayo 评分^[7]评估疾病严重程度,评分 3 ~ 5 分为轻度、6 ~ 10 分为中度和 11 ~ 12 分为重度;因中度及重度 UC 疾病负担较重,将中度、重度 UC 归为研究组,轻度为对照组。中重度 UC 患者 124 例,年龄 16 ~ 77 岁,平均(45.52 ± 15.06)岁,男 70 例,女 54 例;轻度 UC 患者 90 例,年龄 16 ~ 73 岁,平均(44.84 ± 14.62)岁,男 50 例,女 40 例。

使用 logistic 回归确定中重度 UC 的危险因素;根据患者的疾病状态绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,计算 NLR、PLR、MLR 及 SII 预测 UC 严重程度的最佳截断值,并计算出曲线下面积(area under curve, AUC)。

1.3 统计学方法 使用 IBM SPSS 软件 22.0 进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,偏态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann - Whitney *U* 方法检验。计数资料以例或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析中重度 UC 的影响因素,绘制 ROC 曲线计算 NLR、PLR、MLR 及 SII 预测 UC 严重程度的最佳截断值、敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料及炎症指标比较 中重度 UC 患者 WBC、CRP、ESR、NLR、MLR、PLR 和 SII 水平均明显高于轻度 UC 患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料及炎症指标比较

指标	轻度 UC 组($n = 90$)	中重度 UC 组($n = 124$)	$t/\chi^2/Z$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	44.84 ± 14.62	45.52 ± 15.06	-0.326	0.745
性别(男/女,例)	50/40	70/54	0.017	0.896
WBC ($\times 10^9/L$)	5.95(5.11, 6.68)	7.01(5.70, 9.17)	-4.531	<0.001
CRP (mg/L)	3.13(3.11, 3.84)	10.55(3.15, 41.15)	-6.814	<0.001
ESR (mm/h)	12.50(4.75, 23.00)	23.50(10.25, 48.75)	-4.704	<0.001
NLR	1.82(1.37, 2.66)	2.96(2.26, 4.12)	-6.094	<0.001
MLR	0.25(0.20, 0.32)	0.37(0.28, 0.54)	-6.547	<0.001
PLR	125.09(95.03, 164.67)	161.02(124.97, 242.76)	-5.130	<0.001
SII	432.25(283.96, 633.13)	755.90(479.24, 1344.84)	-6.591	<0.001

注:WBC 为白细胞,CRP 为 C - 反应蛋白,ESR 为血沉,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值,PLR 为血小板/淋巴细胞比值,SII 为全身免疫炎症指数。

2.2 中重度 UC 患者疾病严重程度危险因素的 logistic 回归分析 纳入单因素分析中差异有统计学意义

的变量(WBC、CRP、ESR、NLR、MLR、高 PLR、高 SII)进入多元模型(变量赋值见表 2),采用逐步向前选择变

量,以中重度 UC 为因变量(否=0,是=1)进行 logistic 回归分析,结果显示,CRP、MLR 和 SII 是中重度 UC 的危险因素。见表 3。

2.3 血清炎性标志物对中重度 UC 的预测价值 以中重度 UC 为状态变量,NLR、MLR、PLR 和 SII 为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,NLR、MLR、PLR 和 SII 预测中重度 UC 的 AUC 分别为 0.744, 0.762, 0.706 和 0.764, 最佳截断值分别为 2.249、0.274、112.167 和 680.399。NLR、MLR、PLR 和 SII 预测中重度 UC 具有良好的敏感度和特异度。见表 4、图 1。

表 2 logistic 回归变量赋值表

项目	赋值
性别	0=女,1=男
NLR	0=低 NLR 组,1=高 NLR 组
MLR	0=低 MLR 组,1=高 MLR 组
PLR	0=低 PLR 组,1=高 PLR 组
SII	0=低 SII 组,1=高 SII 组

注:NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值,PLR 为血小板/淋巴细胞比值,SII 为全身免疫炎症指数。

表 3 logistic 回归分析影响因素

变量	单因素		多因素	
	OR(95% CI) 值	P 值	OR(95% CI) 值	P 值
年龄	1.003 (0.985~1.022)	0.743	-	-
性别	1.037 (0.600~1.792)	0.896	-	-
WBC	1.403 (1.203~1.637)	<0.001	-	-
CRP	1.089 (1.044~1.136)	<0.001	1.060 (1.023~1.099)	0.001
ESR	1.039 (1.022~1.056)	<0.001	-	-
NLR	5.412 (2.988~9.802)	<0.001	-	-
MLR	6.510 (3.541~11.969)	<0.001	4.073 (2.064~8.036)	<0.001
PLR	4.933 (2.521~9.652)	<0.001	-	-
SII	6.620 (3.463~12.656)	<0.001	2.686 (1.281~5.634)	0.009

注:WBC 为白细胞,CRP 为 C-反应蛋白,ESR 为血沉,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值,PLR 为血小板/淋巴细胞比值,SII 为全身免疫炎症指数。

表 4 NLR、PLR、MLR 及 SII 在中重度 UC 患者中的预测价值

指标	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P 值
NLR	0.744	75.81	63.33	0.679~0.810	<0.001
MLR	0.762	79.03	63.33	0.698~0.826	<0.001
PLR	0.706	87.10	42.22	0.637~0.775	<0.001
SII	0.764	58.87	82.22	0.702~0.826	<0.001

注:NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,MLR 为单核细胞/淋巴细胞比值,PLR 为血小板/淋巴细胞比值,SII 为全身免疫炎症指数。

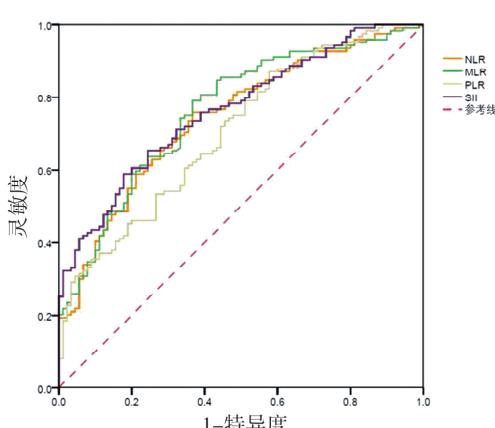


图 1 NLR、PLR、MLR 及 SII 预测中重度 UC 的 ROC 曲线

3 讨论

UC 的确切发病机制尚不明确,其病变主要限于结直肠粘膜及粘膜下层,炎症因子和细胞在 UC 的发生发展过程中起至关重要的作用^[1]。结肠镜检查是诊断 UC 和监测其疾病活动的金标准^[7],但结肠镜检查是一种侵入性检查,因此寻找合适的无创分子标志物来准确监测和评估 UC 患者的疾病活动性和严重程度具有重要临床价值。粪便钙卫蛋白已广泛应用于 IBD 患者的疾病严重程度、疗效评估及疾病活动度的监测^[8~9],但国内仅少数医院开展此项检测,仍无法满足临床需要,需要寻找更简便、易于获得的评估 UC 疾病严重程度的生物学指标。

WBC、CRP 和 ESR 是 UC 患者常规临床诊疗中最常用的血清炎症标志物^[9]。本研究发现血清 WBC、CRP 和 ESR 在中重度 UC 患者中的表达水平较轻度 UC 患者高 ($P < 0.05$)；进一步行 logistic 回归分析发现，CRP 是中重度 UC 患者疾病严重程度危险因素。与 ESR 相比，CRP 是急性期反应更为敏感和特异性的标记物，对患者病情的变化更敏感^[10]。本研究提示，作为传统的炎性标志物，CRP 在预测 UC 的疾病严重程度上可能比 ESR 更有优势。全血细胞计数 (complete blood count, CBC) 中的中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞及血小板计数等是临床容易获得的指标，基于 CBC 衍生的指标被公认为新的炎症标志物；PLR、NLR 分别是血小板和淋巴细胞的计数比值和中性粒细胞和淋巴细胞的计数比值。Akpinar 等^[11] 基于 Rachmilewitz 内镜指数 (endoscopic activity index, EAI) 研究发现，UC 患者内镜活动期疾病组的 NLR 和 PLR 平均值高于内镜缓解组和健康对照组，内镜缓解组的 NLR 和 PLR 平均值高于健康对照对照组。多个评分系统可用于评估 UC 的疾病活动情况，目前临床较常用的是改良 Mayo 评分系统^[12]。本研究基于改良 Mayo 评分确定 UC 疾病严重程度，进一步探讨活动期 UC 不同严重程度 PLR 和 NLR 表达，结果提示中重度 UC 患者 PLR 与 NLR 表达水平较轻度 UC 患者增高，ROC 曲线显示其对于区分中重度 UC 和轻度 UC 具有良好的敏感性和特异性。

既往报道^[13] 显示，活动性 UC 患者较非活动性 UC 患者的外周血单核细胞计数升高、淋巴细胞计数和淋巴细胞/单核细胞比值显著下降。本研究提示 UC 患者单核细胞、MLR 水平明显增高，且与临床和内镜严重程度显著相关^[6]；但未进一步研究 MLR 是否为 UC 疾病活动程度的危险因素。本研究使用 logistic 回归分析中重度 UC 患者疾病严重程度危险因素，结果提示 MLR 是中重度 UC 患者的危险因素。SII 是 Hu 等^[14] 基于炎症和免疫的预后评分提出的，是基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数评估炎症的一种指标，能够更客观反映机体炎性变化。近期，SII 也被报道与 UC 患者的疾病活动有关^[15-16]。本研究提示中重度 UC 患者 SII 水平较轻度 UC 患者增高，ROC 曲线提示 SII 对于区分中重度 UC 和轻度 UC 具有良好的敏感性和特异性，与既往研究一致；并进一步行 logistic 回归分析提示 SII 是预测中重度 UC 患者的危险因素。

综上所述，UC 患者血清 NLR、MLR、PLR 和 SII 水平对其疾病严重程度具有一定的预测价值，CRP、MLR

和 SII 是中重度 UC 患者的危险因素。上述血清炎性标志物具有无创、易于获得、成本低廉和重复性好等优点，是现有临床评估 UC 严重程度手段的有效补充。

参考文献

- [1] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):74.
- [2] YANG H, ZHOU R, BAI X, et al. Trend and geographic variation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in regions across China: a nationwide employee study between 2013 and 2016 [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9:900251.
- [3] CITU C, GORUN F, MOTOC A, et al. The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(1):122.
- [4] REN B, CHEN X, LEI P, et al. The relationship between preoperative systemic immune inflammation index and prognostic nutritional index and the prognosis of patients with alveolar hydatid disease [J]. Front Immunol, 2021, 12:691364.
- [5] WANG Z, ZHANG J, LUO S, et al. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Front Oncol, 2021, 11:655259.
- [6] 王松, 刘流, 张开光. 单核细胞和单核细胞/淋巴细胞比值对判断溃疡性结肠炎严重程度的临床价值 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(6): 895-898, 1065.
- [7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年, 北京) [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- [8] KOSTAS A, SIAKAVELLAS S I, KOSMIDIS C, et al. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(41):7387-7396.
- [9] SONOYAMA H, KAWASHIMA K, ISHIHARA S, et al. Capabilities of fecal calprotectin and blood biomarkers as surrogate endoscopic markers according to ulcerative colitis disease type [J]. J Clin Biochem Nutr, 2019, 64(3):265-270.
- [10] HARRISON M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein [J]. Aust Prescr, 2015, 38(3):93-94.
- [11] AKPINAR M Y, OZIN Y O, KAPLAN M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis [J]. J Med Biochem, 2018, 37(2):155-162.
- [12] LOBATÓN T, BESSISSION T, DE HERTOGH G, et al. The modified mayo endoscopic score (mmes): a new index