

• 临床研究 •

中性粒细胞淋巴细胞比值变异度对慢性阻塞性肺疾病急性加重再住院的预测价值分析

杨欢欢,葛金林,蒋龙翔

【摘要】目的 探讨中性粒细胞淋巴细胞比值变异度对急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)患者再住院的预测价值。**方法** 选取2018年1月至2022年6月温州市中西医结合医院收治的AECOPD患者180例。收集所有患者临床资料,近3个月内稳定期及住院首次实验室检查结果。出院后,对患者进行为期6个月的随访,记录患者因AECOPD再次住院发生情况。采用多因素Cox回归分析探究影响再住院的相关因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关指标的预测价值。**结果** 单因素Cox回归分析显示,年龄、慢性阻塞性肺疾病(COPD)病程、家庭氧疗、口服糖皮质激素、白细胞计数、中性粒细胞百分数、淋巴细胞百分数、急性加重期中性粒细胞和淋巴细胞计数比值(NLR)、NLR变异度(Δ NLR)及血小板与淋巴细胞比值(PLR)是6个月内AECOPD再住院的相关影响因素(均 $P < 0.05$)。多因素Cox回归分析显示,COPD病程、家庭氧疗、口服糖皮质激素、白细胞计数、急性加重期NLR及 Δ NLR是6个月内AECOPD再住院的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, Δ NLR曲线下面积为0.868,大于白细胞计数及急性加重期NLR。高 Δ NLR组住院天数多于低 Δ NLR组,6个月内急性加重再住院,静脉糖皮质激素、无创呼吸机应用及联合两种以上抗生素占比均高于低 Δ NLR组(均 $P < 0.05$)。**结论** Δ NLR能有效反映COPD患者病情程度,对于6个月内急性加重再住院的预测价值优于常用临床炎症指标。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;中性粒细胞淋巴细胞比值;炎症;再住院

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.007

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)02-0138-04

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)作为呼吸系统中的常见疾病,其病情反复发作不仅严重影响患者生活质量,更是为家庭及社会带来沉重负担^[1-2]。在COPD的进展过程中,最重要的病理生理反应为慢性炎症。中性粒细胞和淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是衡量全身系统性炎症水平的一个重要指标^[3],其水平在健康人群、稳定期COPD人群和急性加重期COPD(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)人群中呈逐级升高趋势^[4-5]。AECOPD患者的NLR约为稳定期COPD患者的两倍。即便在COPD稳定期,由于外周血细胞基线数量存在差异,不同患者的NLR也存在显著差异。仅依靠NLR难以准确评估COPD患者的病情严重程度。本研究通过对比

COPD患者稳定期和急性加重期的NLR变异度(Δ NLR),探究其在预测AECOPD患者病情转归方面的价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月至2022年6月温州市中西医结合医院收治的180例AECOPD患者作为研究对象。纳入标准:(1)因COPD急性加重住院,符合2015年GOLD指南的AECOPD诊断标准^[6];(2)吸入支气管舒张剂后,第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC) < 0.7 ;(3)有近3个月内稳定期血常规检查资料;(4)出院后6个月接受电话或者门诊随访。排除标准:(1)患有免疫系统相关疾病者;(2)存在支气管哮喘、肺结核、矽肺、肺部肿瘤或充血性心力衰竭者;(3)过去3个月内接受过免疫抑制剂或全身性激素治疗者;(4)其他可能导致起到阻塞和气流受限的相关疾病者;(5)拒绝或中途退出研究者。本研究获得温州市中西医结合医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署

基金项目: 温州市科技计划项目(Y20210855)

作者单位: 325000 浙江省温州,温州市中西医结合医院

通信作者: 杨欢欢, Email: yangh19880227@163.com

书面知情同意书。

1.2 方法 患者入院后予以卧床、低流量吸氧、解痉及化痰等常规治疗,初步判断患者诱因后予对应抗感染、抗炎或无创面罩辅助通气等治疗,必要时气管插管辅助机械通气。收集患者近 3 个月 COPD 稳定期时门诊随访记录的血常规结果。收集患者住院后首次实验室检查结果包括白细胞计数、淋巴细胞百分数、中性粒细胞百分数、嗜酸性粒细胞百分数、血小板、血红蛋白、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及肝肾功能等。除此之外收集住院期间患者病原体检测结果、抗生素使用情况、住院天数及激素使用情况。患者稳定期和急性加重期 COPD 时 NLR 值分别记为 $NLR_{\text{稳定期}}$ 和 $NLR_{\text{急性加重期}}$, NLR 变异度(ΔNLR)= $NLR_{\text{急性加重期}}-NLR_{\text{稳定期}}$ 。对患者进行为期 6 个月的随访,每 2 个月进行一次的电话或门诊随访。主要研究终点为患者因 AECOPD 再次住院。根据 ΔNLR 截断值分为低 ΔNLR 组和高 ΔNLR 组。依据患者出院后 6 个月内是否因 AECOPD 再次入院分为再次入院组和未再次入院组。

1.3 统计方法 使用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。正态分布的计量数据用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;分类数据采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。Kaplan-Meier 曲线用于观察再住院情况, Cox 回归模型识别影响再住院的相关因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 180 例因 AECOPD 患者中男 144 例,女 36 例;平均年龄(66.2 ± 12.6)岁;平均 COPD 病程(6.17 ± 3.13)年;有吸烟史 130 例(72.2%);平均体质质量指数(23.5 ± 3.3) kg/m^2 ;高血压 92 例,糖尿病 30 例,慢性肾病史 6 例,脑血管意外史 3 例。

2.2 随访期间 AECOPD 再住院发生情况 在随访的 6 个月期间,发生 AECOPD 再住院患者 31 例,发生率 17.2%。

2.3 AECOPD 患者随访期间再住院事件风险因素分析 单因素 Cox 回归分析显示,年龄、COPD 病程、家庭氧疗、口服糖皮质激素、白细胞计数、中性

粒细胞百分数、淋巴细胞百分数、急性加重期 NLR、 ΔNLR 及 PLR 是 6 个月内 AECOPD 再住院的相关影响因素(均 $P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, COPD 病程、家庭氧疗、口服糖皮质激素、白细胞计数、急性加重期 NLR 及 ΔNLR 是 6 个月内 AECOPD 再住院的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.4 ΔNLR 评估 COPD 患者 6 个月再住院事件的价值 白细胞计数评估 6 个月内 AECOPD 再住院的曲线下面积为 0.746,敏感性为 61.6%,特异性为 77.6%;急性加重期 NLR 的曲线下面积为 0.733,敏感性为 66.7%,特异性为 66.3%; ΔNLR 的曲线下面积为 0.868,敏感性为 72.7%,特异性为 89.8%,见表 2。

2.5 ΔNLR 分组患者随访期间再住院事件比较 根据 ΔNLR 的截断值分为低 ΔNLR 组($\Delta NLR < 5.7$, 102 例)和高 ΔNLR 组($\Delta NLR \geq 5.7$, 78 例)。低 ΔNLR 组有 9 例(8.8%)患者 6 个月内因 AECOPD 再住院事件,因高 ΔNLR 组有 22 例(28.2%)患者 6 个月内因 AECOPD 再住院,两组再住院发生率差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.6 ΔNLR 分组患者临床资料比较 高 ΔNLR 组住院天数多于低 ΔNLR 组($P < 0.05$),静脉糖皮质激素、无创呼吸机应用及联合两种以上抗生素治疗占比高于低 ΔNLR 组(均 $P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

AECOPD 患者病情迁延,且易反复恶化加重,严重影响患者健康状况、再入院率及疾病进展。积极探索 AECOPD 患者再入院的危险因素,早期识别高危患者,并积极实施有效干预,对降低再入院率、改善患者预后具有重要意义。

COPD 患者在急性加重期,体内炎症反应迅速放大^[6]。准确和动态评估 COPD 患者系统性炎症水平,对于预测患者病情、治疗效果及预后至关重要。NLR 值能间接评估炎症状态和细胞介导的免疫功能,成为全身炎症反应的标志物^[7]。

白细胞计数、CRP、NLR 及 PLR 都是可以用于评估全身炎症状态的指标^[8]。NLR 与 CPR 在评估 AECOPD 的炎症水平方面具有类似的效用^[9]。在早期 AECOPD 患者中,白细胞计数和 CPR 等指标尚未升高,外周血中 NLR 就已显著升高。当体内发生

表1 6个月内COPD患者急性加重再住院的影响因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
年龄	1.04(1.00, 1.07)	< 0.05	1.02(0.98, 1.06)	> 0.05
性别	0.72(0.27, 1.97)	> 0.05		
体质量指数	0.85(0.71, 1.03)	> 0.05		
COPD 病程	1.21(1.08, 1.36)	< 0.05	1.25(1.11, 1.46)	< 0.05
吸烟史	1.35(1.10, 2.20)	> 0.05		
高血压	0.89(0.38, 2.09)	> 0.05		
糖尿病	0.49(0.19, 1.26)	> 0.05		
家庭氧疗	0.11(0.05, 0.28)	< 0.05	0.14(0.04, 0.42)	< 0.05
口服糖皮质激素	1.12(1.00, 1.41)	< 0.05	1.18(1.05, 1.42)	< 0.05
白细胞计数	1.13(1.05, 1.21)	< 0.05	1.15(1.03, 1.29)	< 0.05
中性粒细胞百分数	1.04(1.00, 1.07)	< 0.05	4.95(3.58, 8.25)	> 0.05
淋巴细胞百分数	0.01(0.00, 0.65)	< 0.05	0.25(0.14, 1.06)	> 0.05
嗜酸性粒细胞百分数	0.38(0.13, 1.13)	> 0.05		
血小板	1.00(0.99, 1.00)	> 0.05		
血红蛋白	0.98(0.96, 1.00)	> 0.05		
CRP	1.00(1.00, 1.01)	> 0.05		
稳定期 NLR	1.04(0.97, 1.11)	> 0.05		
急性加重期 NLR	1.08(1.02, 1.14)	< 0.05	1.28(1.09, 1.50)	< 0.05
ΔNLR	1.37(1.24, 1.51)	< 0.05	1.50(1.14, 1.99)	< 0.05
PLR	1.00(1.00, 1.01)	< 0.05	1.00(0.99, 1.01)	> 0.05
葡萄糖	0.99(0.90, 1.09)	> 0.05		
血清肌酐	1.01(1.00, 1.02)	> 0.05		
乳酸	1.41(0.67, 2.99)	> 0.05		
总胆固醇	1.09(0.80, 1.48)	> 0.05		

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, CRP 为 C 反应蛋白, NLR 为中性粒细胞和淋巴细胞计数比值, ΔNLR 为 NLR 变异度, PLR 为血小板与淋巴细胞比值

表2 NLR、ΔNLR、白细胞计数预测 COPD 患者 6 个月再住院的价值分析

项目	敏感性(%)	特异性(%)	曲线下面积	标准误	P 值	95%CI
白细胞计数($\times 10^9/L$)	61.9	77.6	0.746	0.051	< 0.05	0.646 ~ 0.846
急性加重期 NLR	66.7	66.3	0.733	0.061	< 0.05	0.612 ~ 0.853
ΔNLR	72.7	89.8	0.868	0.047	< 0.05	0.777 ~ 0.960

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, NLR 为中性粒细胞和淋巴细胞计数比值, ΔNLR 为 NLR 变异度

表3 低ΔNLR 组和高ΔNLR 组 AECOPD 患者临床资料比较

组别	年龄	性别	病程	FEV1	FEV1/FVC	住院天数	静脉糖皮质	口服糖皮质	吸入β受体阻
	(岁)	(男/女, 例)	(年)	(L)	(%)	(d)	激素[例(%)]	激素[例(%)]	剂[例(%)]
低ΔNLR 组($n=102$)	67.8±14.5	80/22	5.83±4.23	1.69±0.42	59.33±4.46	7.8±3.3	4(5.9)	14(20.6)	65(95.6)
高ΔNLR 组($n=78$)	64.0±11.2	64/14	6.54±3.64	1.74±0.38	60.24±4.52	10.0±3.5	10(19.2)	18(34.6)	48(92.3)
$t(\chi^2)$ 值	0.91	(3.04)	1.19	0.45	0.67	9.60	(5.10)	(2.97)	(0.58)
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05
组别	吸入激素制剂	无创呼吸机	铜绿假单胞菌	流感嗜血杆菌	肺炎链球菌	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌	联合两种以上	
	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	抗生素[例(%)]	
低ΔNLR 组($n=102$)	65(95.6)	2(2.9)	1(1.5)	1(1.5)	2(2.9)	1(1.5)	4(5.9)	4(5.9)	
高ΔNLR 组($n=78$)	48(92.3)	8(15.4)	2(3.8)	1(1.9)	2(3.8)	2(3.8)	1(1.9)	10(19.2)	
$t(\chi^2)$ 值	(0.58)	(4.46)						(5.10)	
P 值	> 0.05	< 0.05	> 0.05 ^a	> 0.05 ^a	> 0.05 ^a	> 0.05 ^a	> 0.05 ^a	< 0.05	

注: a 为应用 Fisher's 确切概率法。FEV1 为第 1 秒用力呼气容积, FEV1/FVC 为第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量, ΔNLR 为中性粒细胞和淋巴细胞计数比值的变异度

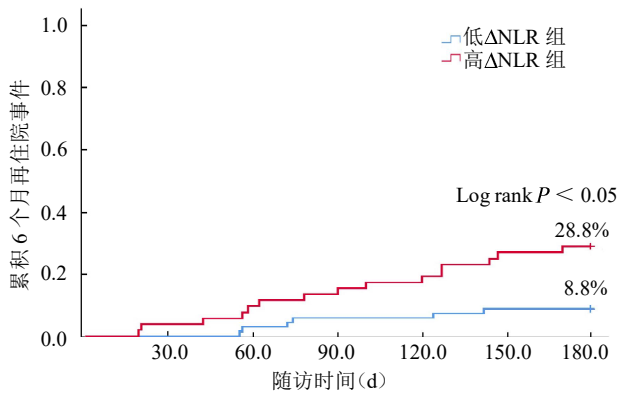


图 1 ΔNLR 分组患者随访期间 6 个月再住院事件曲线

炎症时,中性粒细胞的数量将在数小时内急剧增加,淋巴细胞数量相应减少,最终引起NLR水平的迅速升高^[10],可敏感地揭示体内微妙的炎症变化。本研究表明,ΔNLR对6个月内AECOPD再住院中的预测价值要高于急性加重期NLR及白细胞计数。

本研究表明,相较于低ΔNLR组,高ΔNLR组患者具有较高的6个月内AECOPD再住院发生率,更长住院天数,更多的静脉激素、无创呼吸机及联合两种以上抗生素使用率。这表明在识别AECOPD的病情中,ΔNLR的预测价值优于传统的炎症标志物。此外,AECOPD患者中较高的ΔNLR往往提示更大的可能合并有细菌感染^[3],这有助于明确AECOPD诱因和指导早期用药。

有学者指出,NLR值 $0.8 \sim 3.5$ 、 $> 3.5 \sim 5$ 、 $> 5 \sim 10$ 、 > 10 分别对应正常、轻、中、重度生理应激^[11]。稳定期COPD患者 $NLR \geq 2.7$,但是NLR水平受生理应激和血液激素水平影响,确定通用NLR异常范围较为复杂^[12]。ΔNLR一定程度上反映了患者在应激下炎症响应的差异性。由于研究规模限制,本研究未能进一步明确ΔNLR在不同诱因COPD中的差异,这有待后续进一步完善。

综上所述,ΔNLR指标有助于反映AECOPD患者病情严重程度,并在预测6个月内AECOPD再住院优于临床常用炎症指标,值得在临床中推广应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨欢欢:实验操作、论文撰写;杨欢欢、葛金林、蒋龙翔:数据整理、统计学分析;杨欢欢、蒋龙翔:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 李若瞳,饶蓁蓁,傅晏红,等.2030年中国慢性阻塞性肺疾病的疾病负担预测与危险因素控制效果模拟[J].中华流行病学杂志,2022,43(2):201-206.
- [2] AGUSTI A, BOHM M, CELLI B, et al. GOLD COPD DOCUMENT 2023: A brief update for practicing cardiologists[J]. Clin Res Cardiol, 2024, 113(2): 195-204.
- [3] 冯梅,罗兵,王学东,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与低氧血症的关系[J].中国临床研究,2022,35(9):1292-1295.
- [4] 赵男.白细胞及中性粒细胞-淋巴细胞比值、血小板-淋巴细胞比值对慢性阻塞性肺疾病的评估价值探讨[J].中国现代药物应用,2022,16(13):83-85.
- [5] 李宇祺,李梁远,段昊珂,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值、血浆D-二聚体及B型钠尿肽联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者预后的预测意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(6):432-435.
- [6] 陈亚红(摘译),王辰(点评).2015年更新版GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015(2):34-39.
- [7] LAN C C, SU W L, YANG M C, et al. Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin, neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios for mortality in patients with COPD: Evidence from NHANES 2011-2018[J]. Respirology, 2023, 28(12): 1136-1146.
- [8] 阮汉江,李新武,武鹏,等.系统免疫炎症指数在强直性脊柱炎中的预测价值研究[J].中国免疫学杂志,2022,38(4):457-461.
- [9] TAYLAN M, DEMIR M, KAYA H, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Clin Respir J, 2017, 11(3): 311-317.
- [10] 唐娟,陈娟,林国新,等.中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞比值是评价托法替尼治疗后类风湿关节炎活动性的有效指标[J].南方医科大学学报,2023,43(10):1651-1656.
- [11] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(7): 474-488.
- [12] 李四香,赵爽,李为民.中性粒细胞与淋巴细胞比值在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(3):304-308.

收稿日期:2024-09-27

(本文编辑:孙海儿)