

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20211025.1435.040.html\(2021-10-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20211025.1435.040.html(2021-10-26))

ET 患者外周血 NLR 与促炎症细胞因子水平的相关性分析*

李娅南¹, 高丽丽², 张迎红³, 左荣霞¹, 闻艳², 宋建新⁴, 撒亚莲^{1△}
(云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院:1. 临床医学研究中心;
2. 国家临床重点专科血液科;3. 病理科;4. 检验科, 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨原发性血小板增多症(ET)患者外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)与促炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 与 IL-8 水平的相关性。**方法** 收集 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在云南省第一人民医院确诊的 56 例 Ph 染色体阴性(BCR-ABL-)的 ET 患者为试验组, 同期 56 例健康体检人员为对照组。采用全自动血液分析仪进行外周血常规参数检测, 计算 NLR, 应用流式细胞仪检测 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平, 分析 NLR 与 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平的相关性。**结果** ET 组 NLR 4.37(0.33~13.66) 高于对照组 1.79(0.92~3.13), 比较差异有统计学意义($U=6.814, P<0.05$)。ET 组外周血中 IL-1 β 、IL-6 与 IL-8 水平分别为 2.06(0.45~28.24)、6.57(0.10~159.06) 和 9.34(0.43~155.65) ng/L 均高于对照组 1.76(0.57~3.64)、3.42(0.83~13.02) 和 3.88(1.54~45.10) ng/L, 比较差异均有统计学意义($U=1.799, 2.668, 3.828, P<0.05$)。ET 组 NLR 与 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平呈正相关($r=0.280\ 5, 0.372\ 7, 0.257\ 3, P<0.05$)。**结论** NLR 有可能作为初步判断 ET 患者体内炎症环境的一项简易指标。

[关键词] 原发性血小板增多症; 外周血; 细胞因子; 中性粒细胞-淋巴细胞比值

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)22-3825-03

Analysis on correlation between peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and level of pro-inflammatory cytokines in patients with essential thrombocythemia*

LI Yanan¹, GAO Lili², ZHANG Yinghong³, ZUO Rongxia¹, WEN Yan², SONG Jianxin⁴, SA Yalian^{1△}

(1. Center for Clinical Medicine Research; 2. State Key Clinical Department of Hematology;

3. Department of Pathology; 4. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial

First People's Hospital/Affiliated Hospital of Kunming University of

Science and Technology, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood and the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and IL-8 in the patients with essential thrombocythemia (ET). **Methods** Fifty-six Ph chromosome negative (BCR-ABL-) patients with ET definitely diagnosed in the Yunnan Provincial First People's Hospital from June 2017 to June 2020 were collected as the experimental group. Contemporaneous 56 subjects undergoing physical examination served as the control group. The automatic hematology analyzer was used to detect the blood routine parameters. NLR was calculated. The levels of IL-1 β , IL-6 and IL-8 were measured by using flow cytometry. The correlation between NLR and the expression levels of IL-1 β , IL-6 and IL-8 were analyzed. **Results** NLR in the ET group was 4.37(0.33-13.66), which was higher than 1.79(0.92-3.13) in the control group, and the difference was statistically significant ($U=6.814, P<0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6 and IL-8 in peripheral blood of the ET group were 2.06(0.45-28.24), 6.57(0.10-159.06) and 9.34(0.43-155.65) ng/L respectively, which were higher than 1.76(0.57-3.64), 3.42(0.83-13.02) and 3.88(1.54-45.10) ng/L in the control group respectively, and the differences were statistically significant ($U=1.799, 2.668, 3.828, P<0.05$). In the ET group, NLR was positively correlated with IL-1 β , IL-6 and IL-8 levels ($r=0.280\ 5, 0.372\ 7, 0.257\ 3, P<0.05$). **Conclusion** NLR may serve as a simple indicator for preliminary judgment of in vivo inflammation environment in the patients with ET.

[Key words] essential thrombocythemia; peripheral blood; cytokine; neutrophil-lymphocyte ratio

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060028); 云南省血液疾病临床医学中心开放课题项目(2020LCZXKF-XY04, 2020LCZXKF-XY05); 云南省卫生科技计划项目(L-2019003)。 作者简介: 李娅南(1995-), 在读硕士, 主要从事骨髓微环境研究。 △ 通信作者, E-mail: sayalian@126.com。

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)属于经典 Ph 染色体阴性(BCR-ABL-)的骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN),其主要特点是外周血中血小板计数明显升高,骨髓中巨核细胞体积增大,数量增多,集簇存在。ET 起病隐匿,进展缓慢,病因和发病机制尚不明了。慢性炎症和免疫系统失调被认为是 MPN 发生、发展的关键要素^[1]。血常规参数中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是全身性的炎症-免疫指标,NLR 升高提示参与炎症的中性粒细胞较多,炎性反应明显增强,淋巴细胞减少则提示免疫防御和免疫清除作用减弱^[2]。NLR 在判断初诊、初治 ET 患者发生血栓事件、冠心病严重程度和心血管并发症中有一定的预测价值^[3],是判断乳腺癌、结肠癌与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等恶性肿瘤病情进展与预后的指标之一^[4-5]。然而,NLR 与 ET 患者促炎症细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-8 表达量的关系尚不十分清楚。

细胞因子是一类重要的炎症介质,其常用检测方法耗时、费用高、干扰因素多。本文探讨 ET 患者外周血 NLR 与促炎症细胞因子水平的相关性,为 NLR 能否用于评价 ET 患者体内炎性微环境提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 6 月至 2020 年 6 月于云南省第一人民医院确诊的 Ph 染色体阴性(BCR-ABL-)的 56 例 ET 患者为试验组,诊断依据为 2016 年 WHO 制定的 ET 诊断标准;同期 56 例健康体检人员为对照组。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集研究对象的一般资料包括性别、年龄。采集研究对象空腹静脉血各 5 mL 分别置于 EDTA-K2 抗凝管及干燥管(武汉致远医疗科技有限公司),采用 Sysmex 1000 型全自动血液分析仪(希森美康医用电子上海股份有限公司)及配套试剂对研究对象的 ED-

TA-K2 抗凝外周血样本进行全血细胞参数的测定;将已采集研究对象外周血的干燥管置于 L500 离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),室温,1 700 \times g 离心 15 min,收集上层血清待检;依照 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 细胞因子检测试剂盒(北京旷博生物技术有限公司)说明书使用 Agilent NovoCyte 流式细胞仪(安捷伦科技中国有限公司)检测血清中 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布计量资料以中位数(范围)表示,采用 Mann-Whitney U 非参数检验;相关分析采用 Spearman 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本特征

56 例 ET 患者平均年龄(52.50 \pm 16.10)岁,男 20 例,平均年龄(56.20 \pm 14.40)岁;女 36 例,平均年龄(51.30 \pm 19.40)岁。56 例健康体检者平均年龄(53.00 \pm 15.70)岁,男 20 例,平均年龄(56.20 \pm 14.20)岁;女 36 例,平均年龄(51.30 \pm 16.30)岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.022, P > 0.05$)。ET 组患者血小板计数 987(483 ~ 4 076) $\times 10^9/L$,白细胞计数 10.35(1.82 ~ 40.88) $\times 10^9/L$,血红蛋白计数 144.00(78 ~ 197)g/L。56 例 ET 患者病程 2(1 ~ 96)个月;其中有 54 例 ET 患者进行 JAK2 V617F 基因位点检测,28 例携带突变位点,阳性率为 51.85%;52 例患者进行基因 CALR 检测,12 例为阳性;病情危险度分级:低危 7 例,中危 14 例,高危 35 例。

2.2 两组 NLR、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平比较

ET 组 NLR[4.37(0.33 ~ 13.66)]明显高于对照组[1.79(0.92 ~ 3.13)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。ET 组 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组外周血 NLR、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平比较

组别	<i>n</i>	NLR	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
ET 组	56	4.37(0.33~13.66)	2.06(0.45~28.24)	6.57(0.10~159.06)	9.34(0.43~155.65)
对照组(血常规)	56	1.79(0.92~3.13)			
对照组(细胞因子)	30		1.76(0.57~3.64)	3.42(0.83~13.02)	3.88(1.54~45.10)
<i>U</i>		6.814	1.799	2.668	3.828
<i>P</i>		<0.001	0.036	0.004	<0.001

2.3 相关性分析

ET 组 NLR 与 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平呈正相关($r = 0.280 5, 0.372 7, 0.257 3, P < 0.05$),IL-6 与 IL-1 β 、IL-8 水平呈正相关($r = 0.236 8, 0.338 5, P <$

0.05),IL-1 β 与 IL-8 无相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

ET 常在中年后发病,起病隐匿,病程长,并发血栓或出血、骨髓纤维化及转化为急性白血病是患者致

死、致残的主要原因。本研究纳入 56 例 ET 患者平均年龄为(52.50±16.10)岁,其中女性占 64.29%,年龄(51.30±19.40)岁;男性占 35.71%,年龄为(56.20±14.40)岁,与文献报道的 ET 好发于中老年人,以女性发病率高于男性,且发病年龄早于男性的结果相一致。ET 患者 JAK2 V617F 基因携带率为 51.85%, CALR 基因阳性率为 23.08%,与文献报道基本一致^[6-7]。

ET 的病因和发病机制尚未完全阐明,有研究认为细胞因子网络失衡在 ET 发生、发展过程中扮演着重要角色^[8]。HASSELBALCH 等^[9]提出 MPN 是一个经典的慢性炎症促进肿瘤发生、发展的疾病模型。通过检测炎症指标有助于疾病诊疗,协助评估病情变化与预后。而作为炎症指标之一的细胞因子在各种疾病中也扮演着不同角色。蔡晓盛等^[10]报道不同级别的 COPD 患者的 IL-6 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。陈晓露等^[11]观察到 50 例胃癌患者血清 IL-1 β 、IL-6 水平高于对照组。有研究显示,MPN 患者外周血 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等多种细胞因子表达失调,ET 组中 IL-6、IL-8 等细胞因子均升高较为明显^[12-14]。

血常规检查参数 NLR 是判断机体系统性炎症的指标之一,已有研究表明,NLR 与恶性肿瘤的复发、转移、疗效与预后密切相关。MUSHTAQ 等^[15]报道复发/难治性急性髓系白血病患者 NLR ≥ 3 中位总生存期为 3.4 个月,而 NLR < 3 的患者中位总生存期为 9.2 个月。BELTRAN 等^[16]报道 NLR ≥ 4 为 T 细胞淋巴瘤不良预后因素。周典等^[3]报道,NLR 与 ET 患者初诊时血栓形成无相关性,但是与诊断明确后未来血栓事件进展密切相关。NLR 越高,患者形成新发血栓或者原有血栓进一步发展可能性越大,预后不佳。本研究显示,ET 患者外周血 NLR、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平升高,NLR 与 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平呈正相关,提示 NLR 有助于判断 ET 患者体内的促炎症细胞因子表达水平,可用于评估系统性炎症内环境。

本研究存在一定的局限性:(1)纳入研究的样本量较少,代表性不够强,需要进一步加大样本量开展回顾性和(或)前瞻性研究予以验证;(2)有待分析 NLR 与 ET 病程、转归、预后的相关性,明确 NLR 在 ET 中的临床意义,评估其能否转化应用到临床,指导 ET 的诊疗实践。

综上所述,ET 患者外周血 NLR、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平上调,而且 NLR 与 IL-1 β 、IL-6、IL-8 有一定的相关性,NLR 可能作为评估 ET 患者体内炎症微环境的一个简易指标。

参考文献

- [1] LONGHITANO L, VOLTI G L, GIALLON-
GO C, et al. The role of inflammation and inflammasome in myeloproliferative disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2334.
- [2] YUCEL S, BILGIN B. The prognostic values of systemic immune-inflammation index and derived neutrophil-lymphocyte ratio in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(1): 71-77.
- [3] 周典,程海,陈伟,等.原发性血小板增多症患者初诊初治时外周血粒淋比与血栓事件关系研究[J].中国实验血液学杂志,2019,27(2):534-538.
- [4] ASHIZAWA N, FURUYA S, KATSUTOSHI S, et al. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2020, 40(4): 2311-2317.
- [5] DAGCI G, MASTANZADE M G, OZBALAK M, et al. Prognostic value of pre-treatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience [J]. Hematol Transf Cell, 2020, 42: 48-49.
- [6] 肖捷,肖健,黄刚,等.经典型骨髓增殖性肿瘤驱动基因突变的临床分析[J].白血病·淋巴瘤,2020,29(7):389-393.
- [7] 吕晓东,李扬威,郭珍,等. BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤的基因特征研究[J].中华内科杂志,2020,59(1):35-39.
- [8] ALLAIN-MAILLET S, BOSSEBOEUF A, MENNESSON N, et al. Anti-glucosylsphingosine autoimmunity, JAK2V617F-Dependent Interleukin-1 β and JAK2V617F-Independent cytokines in myeloproliferative neoplasms[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9): 2446.
- [9] HASSELBALCH H C. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer[J]. Blood, 2012, 119(14): 3219-3225.
- [10] 蔡晓盛,池琼,吴建华,等.不同 COPD 分级患者肾损伤及炎症因子的相关性研究[J].重庆医学,2020,49(4):614-618.
- [11] 陈晓露,罗昊,吴蓉宜.胃癌合并 Hp-L 感染患者 MIF 和 MMP-9 表达变化及其(下转第 3832 页)
- [1] LONGHITANO L, VOLTI G L, GIALLON-

意义。

参考文献

- [1] SKOWNO J J. Hemodynamic monitoring in children with heart disease; overview of newer technologies [J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29 (5):467-474.
- [2] O'NEILL R, DEMPSEY E M, GARVEY A A, et al. Non-invasive cardiac output monitoring in neonates [J]. *Front Pediatr*, 2021, 8:614585.
- [3] NARULA J, CHAUHAN S, RAMAKRISHNAN S, et al. Electrical cardiometry: a reliable solution to cardiac output estimation in children with structural heart disease [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(3):912-917.
- [4] SUEHIRO K, JOOSTEN A, MURPHY L S, et al. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Monit Comput*, 2016, 30(5):603-620.
- [5] GROLLMUSS O, DEMONTOUX S, CAPDE-ROU A, et al. Electrical velocimetry as a tool for measuring cardiac output in small infants after heart surgery [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(6):1032-1039.
- [6] LUO D, LIU F, DAI W, et al. Diagnostic accuracy of stroke volume variation for predicting fluid responsiveness in children undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Paediatr Anaesth*, 2021, 31(7):755-762.
- [7] ASLAN N, YILDIZDAS D, HOROZ O O, et al. Central venous pressure, global end-diastolic index, and the inferior vena cava collapsibility/distensibility indices to estimate intravascular volume status in critically ill children: a pilot study [J]. *Aust Crit Care*, 2021, 34(3):241-245.
- [8] SONG Y, HOU H, BAI J, et al. Prediction of fluid responsiveness by stroke volume variation in children undergoing fontan operation [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2595960.
- [9] DILLI D, AKDUMAN H, ORUN U A, et al. Predictive value of vasoactive-inotropic score for mortality in newborns undergoing cardiac surgery [J]. *Indian Pediatr*, 2019, 56(9):735-740.
- [10] LOOMBA R S, FLORES S. Use of vasoactive agents in postoperative pediatric cardiac patients: insights from a national database [J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(6):1176-1184.
- [11] 巴宏军, 徐玲玲, 彭慧敏, 等. 婴幼儿先天性心脏病术后呼吸机撤离影响因素分析 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(5):743-746.
- [12] BELLOS I, ILIOPOULOS D C, PERREA D N. Association of postoperative fluid overload with adverse outcomes after congenital heart surgery: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(6):1109-1119.
- (收稿日期:2021-04-11 修回日期:2021-08-26)
-
- (上接第 3827 页)
- 与血清炎症因子的关系 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(2):250-253.
- [12] PANTELI K E, HATZIMICHAEL E C, BOURANTA P K, et al. Serum interleukin (IL)-1, IL-2, sIL-2Ra, IL-6 and thrombopoietin levels in patients with chronic myeloproliferative diseases [J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(5):709-715.
- [13] POURCELOT E, TROCME C, MONDET J, et al. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications [J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(5):360-368.
- [14] GREGOR H, GEORG G, PETER V. Cytokine regulation of microenvironmental cells in myeloproliferative neoplasms [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:869242.
- [15] MUSHTAQ M U. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2018, 132(S1):5246.
- [16] BELTRAN B E, CASTRO D, DE LA CRUZ-VARGAS J A, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral T cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(4):650-653.
- (收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-07-08)