

中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值与骨质疏松症相关性的研究

高坤¹ 余伟吉¹ 李全¹ 莫其农¹ 杨金龙¹ 赖锦泉² 张吉亮² 吴益宏² 林展鹏² 曹亚飞^{1*}

1. 深圳市中医院骨伤科, 广东 深圳 518000

2. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518100

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1134-04

摘要: 目的 研究中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)与骨质疏松症的关系, 评价其对骨质疏松症的诊断价值。方法 回顾性分析于我院接受住院治疗的骨质疏松患者, 分析其年龄、体重、性别、白细胞数、红细胞数、淋巴细胞数、中性粒细胞数、单核细胞数、血小板数、血红蛋白量、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、骨密度值(bone mineral density, BMD), 计算NLR水平。并通过ROC曲线计算NLR的诊断价值, 通过Pearson检测NLR与其他指标的相关性。结果 骨质疏松症以女性患者居多, 其白细胞、中性粒细胞、单核细胞较对照组明显升高, 骨密度值、淋巴细胞水平明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CRP水平较正常范围升高。骨质疏松患者NLR水平(2.23 ± 1.65)明显高于正常对照组水平(1.56 ± 0.54), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通过ROC曲线检测, NLR的AUC面积为0.747, cut-off值为0.436, 灵敏度为0.629, 特异性为0.807(95% CI: 0.682~0.813), 具有较高的诊断价值。NLR与CRP、ESR呈正相关性($r = 0.324, 0.305, P < 0.05$), 与BMD呈负相关($r = -0.250, P < 0.05$), 与年龄无明显相关性。且NLR与CRP的相关性优于与BMD相关性。结论 骨质疏松症中, NLR可作为预测诊断指标, 对临床具有指导作用。

关键词: 骨质疏松症; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值; 诊断价值

Study on the relationship between the ratio of neutrophil to lymphocyte and osteoporosis

GAO Kun¹, YU Weiji¹, LI Quan¹, MO Qinong¹, YANG Jinlong¹, LAI Jinquan², ZHANG Jiliang², WU Yihong², LIN Zhanpeng², CAO Yafei^{1*}

1. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518100

2. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518100, China

* Corresponding author: CAO Yafei, Email: caoyafei64@163.com

Abstract: Objective To study the relationship between the ratio of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and osteoporosis, and to evaluate its diagnostic value for osteoporosis. **Methods** A retrospective analysis of patients with osteoporosis treated in our hospital was performed. Age, weight, sex, white blood cell count, red blood cell count, lymphocyte count, neutrophil count, monocyte count, platelet count, hemoglobin volume, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), bone mineral density (BMD), and NLR levels were examined. The diagnostic value of NLR was calculated with ROC curve. The correlation between NLR and other indicators was detected with Pearson analysis. **Results** The majority of patients with osteoporosis were female patients. The white blood cells, neutrophils, and monocytes in osteoporotic patients were significantly higher than in the control group, but BMD and lymphocyte levels were significantly lower ($P < 0.05$). The CRP level was higher than the normal range. ESR, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and uric acid were all within the normal range. The level of NLR in patients with osteoporosis (2.23 ± 1.65) was significantly higher than that in the normal control group (1.56 ± 0.54), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). AUC of was 0.747, with a cut-off value of 0.436, a sensitivity of 0.629, and a specificity of 0.807 (95% CI: 0.682-0.813), which had a high diagnostic value. NLR was positively correlated with CRP and ESR ($r = 0.324, 0.305, P < 0.05$), but was negatively correlated with BMD ($r = -0.250, P < 0.05$). It had no significant correlation with age. The correlation between NLR and CRP was better than that between NLR and BMD. **Conclusion** This study

基金项目: 深圳市医疗“三名工程”(SZSM201812066)

* 通信作者: 曹亚飞, Email: caoyafei64@163.com

confirms that NLR can be used as a predictive diagnostic indicator for osteoporosis and has a clinical guiding role.

Key words: osteoporosis; neutrophil to lymphocyte ratio; diagnostic value

骨质疏松症已逐渐成为一项公共健康问题。据统计,在世界范围内大约有2亿的骨质疏松患者,且该数字正逐年增加^[1]。骨质疏松症是骨代谢疾病,骨骼的骨量减少、骨折发生的风险升高^[2]。在骨质疏松的患者中,约三分之一的为绝经后妇女。该类人群发病率高,多是由于老年女性卵巢功能下降、雌激素的分泌缺乏、导致骨量大量丢失^[3]。一些炎症疾病,例如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、肠炎、腹腔炎症、胆囊炎、慢性阻塞性肺炎,均被证实与骨吸收有关。许多研究证实促炎因子,例如 IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-11、IL-15,能够刺激破骨细胞的骨吸收^[4-6]。破骨细胞与巨噬细胞集落刺激因子和促炎因子之间的联络能解释炎症与骨质疏松的关系。

早期诊断、早期干预对于预防骨质疏松及其引发的并发症极其重要。但目前其诊断主要依靠影像学检查,诊断效果不理想,现急需一项简便的、早期监测的预测指标。最近很多炎症及免疫疾病的研究中发现,中性粒细胞与淋巴细胞比例(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)对于疾病的诊断具有早期预测的功能^[7-8],且具有检测方便、便宜、稳定的优点。NLR也许能够反映骨质疏松过程中激活的中性粒细胞与淋巴细胞的情况,但目前骨质疏松症中尚未见报道。

因此本研究的开展,目的是研究 NLR 与骨质疏松病的关系,评价其与其他实验室指标的相关性。另外比较 NLR 和 CRP 对于骨质疏松患者的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2018 年 8 月于我院骨伤科住院,被诊断为骨质疏松症的患者,总共 87 例。选取 80 例我院体检的正常人为对照组。两组受试者的年龄、性别、体重差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:严格按照中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)作为入选标准。排除标准:患有高血压、糖尿病、病理性骨折、恶性肿瘤及合并可能导致继发性骨质疏松的疾病,如内分泌

疾病(甲亢、甲旁亢、库欣综合征)、慢性胃肠疾病、免疫疾病、血液病、结缔组织疾病、感染等。

1.3 观察指标

观察年龄、体重、性别、白细胞数、红细胞数、淋巴细胞数、中性粒细胞数、单核细胞数、血小板数、血红蛋白量、血沉、CRP、骨密度值,计算 NLR 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计数资料采用计数及比例表示,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,分类资料用卡方检验,连续性资料用独立样本 t 检验,相关性检测采用 *Pearson* 检测,诊断价值采用 ROC 曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者和对照组的基本特征

骨质疏松患者以女性患者居多,其白细胞、中性粒细胞、单核细胞较对照组明显升高,骨密度值、淋巴细胞水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CRP 水平较正常范围升高,血沉、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿酸均在正常值范围内(表 1)。

2.2 骨质疏松患者 NLR 和 CRP 的水平

如表 1 所示,骨质疏松患者 NLR 水平(2.23 ± 1.65)明显高于正常对照组水平(1.56 ± 0.54),差异具有统计学意义($P<0.05$)。CRP 水平(10.27 ± 9.34)mmol/L 高于正常范围值($0\sim 5$ mmol/L)。

2.3 NLR 的诊断价值

通过 ROC 曲线对 NLR 的诊断价值进行了分析,NLR 的 AUC 面积为 0.747, cut-off 值为 0.436,灵敏度为 0.629,特异性为 0.807 (95% CI: 0.682~0.813)具有较高的诊断价值(图 1)。

2.4 NLR 与 CRP、ESR、BMD 的相关性

NLR 与 CRP、ESR 呈正相关性($r = 0.324$ 、 0.305 , $P<0.05$),与 BMD 呈负相关($r = -0.250$, $P<0.05$),与年龄无明显相关性。且 NLR 与 CRP 的相关性优于与 BMD 相关性(见表 2)。

3 讨论

骨质疏松症是与年龄相关的骨代谢失调疾病,在该过程中成骨细胞的骨重建与破骨细胞的骨吸收之间的平衡被打破。骨重建和代谢的过程中,激素、

表1 患者和对照组的基本特征

Table 1 Basic characteristics of patients and controls

项目	对照组 (n=80)	骨质疏松组 (n=87)	P 值
年龄/岁	59.2±9.2	60.2±9.4	0.524
性别/(男/女)	23/57	25/62	0.430
白细胞/(10 ⁹ /L)	5.21±3.14	7.81±2.23	0.029
淋巴细胞/(10 ⁹ /L)	2.54±0.64	1.89±0.63	<0.001
中性粒细胞/(10 ⁹ /L)	3.21±0.83	4.17±1.98	<0.001
单核细胞/(10 ⁹ /L)	0.25±0.10	0.32±0.39	<0.001
血小板/(10 ⁹ /L)	246.36±44.75	242.25±68.74	0.291
血红蛋白/(g/L)	142.13±15.24	143.37±14.16	0.340
红细胞/(10 ¹² /L)	4.67±0.84	4.98±0.87	0.394
NLR	1.56±0.54	2.23±1.65	<0.001
骨密度	3.086±0.32	1.562±0.86	<0.001
血沉/(mm/h)		14.34±10.27	
C反应蛋白/(mmol/L)		10.27±9.34	
谷丙转氨酶/(IU/L)		23.09±6.32	
谷草转氨酶/(IU/L)		23.36±6.30	
尿酸/(μmol/L)		35.23±15.64	

表2 NLR 与其他指标相关性

Table 2 The correlation between NLR and the other variables

项目	ESR		CRP		BMD		Age	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
NLR	0.305	0.025	0.324	0.023	-0.250	0.013	-0.212	0.352

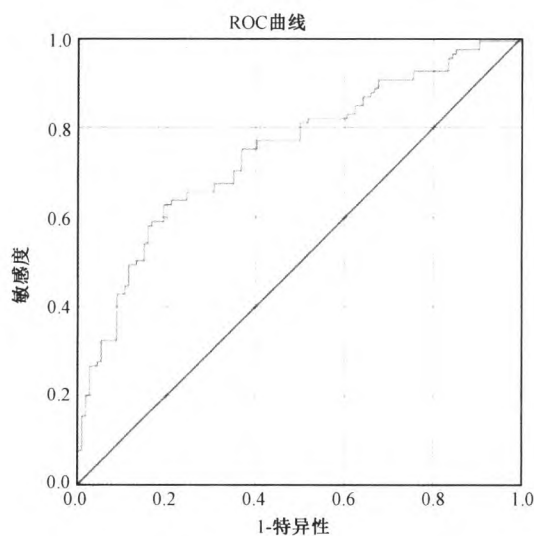


图1 ROC曲线检测NLR的诊断价值

Fig.1 ROC detects the diagnose value of NLR

生长因子、白介素和其他的炎性因子扮演重要角色^[5]。炎症疾病和骨质疏松的密切关系已经在很多的研究中被证实,包括风湿性关节炎、肾炎、系统性红斑狼疮等。破骨细胞的激活能够介导炎性环境的形成,炎性细胞因子能够促进中性粒细胞核因子κB受体活化因子配体(RANKL)的表达,RANKL调控的信号通路在破骨细胞形成及骨吸收的过程中扮

演着重要角色。激活的中性粒细胞表达RANKL,对促进破骨细胞的骨吸收到起作用^[9-10]。NLR已经在很多炎症疾病、肿瘤疾病、免疫疾病里被证实具有诊断价值,但在骨质疏松疾病中尚未有报道^[11-12]。

笔者的研究证实,与正常对照组相比,骨质疏松患者NLR明显升高。猜测其可能的机制是慢性炎症疾病和雌激素缺乏在骨质疏松症中扮演关键作用。骨质疏松症在很多炎症疾病常见,如多发性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、血液系统疾病、炎症性肠病^[14]。在骨质疏松症患者中,很多炎性细胞因子水平升高,如TNF-α、IL-1、IL-6、IL-7、IL-11、IL-15、IL-17等^[9-16]。细胞因子的变化能够促进雌二醇(E2)抑制骨吸收和生长因子水平,促进T细胞活化^[15-17]。E2对骨细胞的作用是通过雌激素受体α(ER-α)介导^[18],E2诱导破骨细胞凋亡,同时抑制成骨细胞凋亡^[19]。E2缺乏所导致的细胞因子的上调,如IL-1、IL-7、TNF-α、干扰素(IFN)-γ和IL-6,有助于破骨细胞的活化。有研究表明更年期后雌激素缺乏导致OPG下调,促进骨骼局部炎症的发生^[15]。雌激素缺乏促进炎性细胞因子的表达,反过来炎性因子表达增加又会促进破骨细胞的活性导致更严重的骨量流失。有研究证实老年2型糖尿病骨质疏松症患者NLR水平升高,与骨密度相关,表明炎症可

能在骨重建中发挥着重要的作用^[21]。NLR升高预示着骨质疏松症患者慢性活动性炎症的增强。本研究发现,NLR对骨质疏松具有较高的诊断价值,通过ROC曲线发现,NLR的诊断值为0.747,具有较高的诊断效能。

C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是系统性炎症急性期的标志蛋白。CRP是由肝脏分泌的pentaxin家族的一员,通常是由一系列的炎性因子刺激所引起的释放。CRP与许多疾病的关系已经被证实,例如心血管疾病、肝硬化、糖尿病、癌症等。既往研究中发现,CRP是所有骨折中独立的风险因子,CRP与BMD之间明确相关^[20-21]。Koh等^[22]研究证实BMD较低的骨质疏松患者中CRP水平高于韩国正常女性。此次研究发现NLR与CRP、ESR、BMD有明显相关性,其中与CRP的相关性大于与BMD及ESR的相关性。

本研究具有一定的局限性,首先该研究为一项单中心研究,纳入病例数量一般。其次,本研究缺少机制研究,不能解析NLR水平升高的分子机制。因此接下来将拓展该项研究,纳入更多的医疗中心和病例数,且加强基础实验研究,从分子机制上解析NLR水平升高的原因。

综上所述,本研究发现骨质疏松患者NLR水平明显升高,且具有较高的诊断价值,与CRP、ESR、BMD相关,与CRP的相关性优于与BMD及ESR的相关性。通过本研究,证实NLR能够对骨质疏松症的发生具有预测诊断的能力,对临床具有一定指导作用。

【参 考 文 献】

- [1] Huang C, Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(3): 762-765.
- [2] de Pablo P, Cooper MS, Buckley CD. Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample[J]. Arthritis Rheumat, 2012, 64(8): 2624-2631.
- [3] Barbour KE, Lui L, Ensrud KE, et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(9): 2057-2064.
- [4] Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, et al. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period [J]. Endocrinol, 1995, 136(7): 3054-3061.
- [5] Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6[J]. Science, 1992, 257(5066): 88-91.
- [6] Ogata Y, Kukita A, Kukita T, et al. A novel role of IL-15 in the development of osteoclasts: inability to replace its activity with IL-2[J]. J Immunol, 1999, 162(5): 2754-2760.
- [7] Huang Y, Liu A, Liang L, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 64: 10-15.
- [8] Du J, Chen S, Shi J, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(12): 2689-2695.
- [9] Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2010, 54(2): 123-132
- [10] Moschen AR. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss [J]. Gut, 2005, 54(4): 479-487.
- [11] Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis [J]. Pancreato, 2011, 11(4): 445-452.
- [12] Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2010, 106(4): 470-476.
- [13] Huang Y, Deng W, Zheng S, et al. Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 57: 43-46.
- [14] Roldán JF, Del Rincón I, Escalante A. Loss of cortical bone from the metacarpal diaphysis in patients with rheumatoid arthritis: independent effects of systemic inflammation and glucocorticoids [J]. J Rheumatol, 2006, 33(3): 508-516.
- [15] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation [J]. Endocrine Rev, 2007, 28(5): 521-574.
- [16] Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and fracture risk in elderly women [J]. JAMA, 2006, 296(11): 1353-1355.
- [17] Zhao R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective [J]. Int J Med Sci, 2012, 9(9): 825-832.
- [18] Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review [J]. Expert Rev Cardiovascular Therapy, 2014, 11(1): 55-59.
- [19] 陈玉凤,郭献山,赵建林,等.老年2型糖尿病中性粒细胞/淋巴细胞比率与骨质疏松症的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 824-826.
- [20] Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran T H, et al. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females [J]. J Natl Med Assoc, 2005, 97(3): 329-333.
- [21] Bhupathiraju SN, Alekel DL, Stewart JW, et al. Relationship of circulating total homocysteine and C-reactive protein to trabecular bone in postmenopausal women [J]. J Clin Densitomet, 2007, 10(4): 395-403.
- [22] Koh J, Khang Y, Jung C, et al. Higher circulating hs CRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(10): 1263-1271.

(收稿日期: 2018-09-08; 修回日期: 2018-10-15)