



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.012

· 论著 ·

中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值及血小板平均体积对亚急性甲状腺炎的 诊断价值分析

张兰 邓敏 周小花 刘栋梁 范小云

【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)及血小板平均体积(MPV)对亚急性甲状腺炎(SAT)的诊断价值。**方法** 分析于我院首次诊断的 37 例 SAT 患者(SAT 组)的临床资料,并随机选取同期健康体检者 56 例作为对照组。回顾性分析比较两组受试者年龄、性别、全血细胞计数、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、甲状腺功能、NLR、PLR、MLR 及 MVP。对 SAT 患者的 NLR、PLR、MLR、MPV、CRP 及 ESR 行 *Pearson* 相关分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 NLR、PLR 及 MLR 在 SAT 诊断中的价值。**结果** SAT 组患者 NLR、PLR、MLR、ESR 和 CRP 均明显高于对照组($P < 0.05$),两组 MPV 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SAT 组患者 NLR、PLR、MLR 与 ESR、CRP 均呈正相关($P < 0.05$)。NLR、PLR、MLR 预测 SAT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.785、0.711 和 0.856。**结论** NLR、PLR、MLR 与 SAT 炎症有关,对 SAT 诊断具有一定价值,联合检测并与临床相结合有助于更准确地诊断 SAT,尤其对复杂的 SAT 病例。

【关键词】 亚急性甲状腺炎; 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; 血小板平均体积

[中图分类号] R581.4

[文献标识码] A

亚急性甲状腺炎(SAT)是一种自限性炎症性疾病,患者常表现为颈部疼痛,伴发热、乏力等。由于临床症状无特异性,常出现误诊。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)及血小板平均体积(MPV)是血常规参数或可通过简单计算得出的指标,近来研究表明其可作为炎症、心血管系统疾病和恶性肿瘤新的炎症标志物,用于疾病的诊断及预后评估^[1-7]。目前,有研究观察到 NLR 和 PLR 可准确反映 SAT 炎症负荷状态,用于 SAT 随访^[8],但相关研究报道较少。本研究旨在通过探讨 NLR、PLR、MLR 及 MPV 对 SAT 的诊断价值,以期提供简单、廉价且容易检测的指标帮助疾病诊断。

对象与方法

1. 对象:收集 2018 年 1 月~2019 年 12 月于我院内分泌代谢科首次诊断的 SAT 患者 37 例作为 SAT 组。纳入标准:(1)符合以下 6 条中至少 4 条^[9]诊断为 SAT:①典型的临床症状:甲状腺肿大、疼痛等,常伴有上呼吸道症状及体征(发热、乏力、颈部淋巴结肿大等);②红细胞沉降率(ESR)加快、C 反应蛋白(CRP)升高;③甲状腺摄¹³¹碘(I)率降低;④一过性甲状腺毒症;⑤甲状腺过氧化物酶抗体或甲状腺球蛋白抗体阴性或低滴度;⑥甲状腺细针穿刺或活检有多核巨细胞或肉芽肿改变。(2)年龄为 20~60 岁。排除已经接受治疗的 SAT 患者[包括使用糖皮质激素和(或)非甾体抗炎药]及合并妊娠、血液病、恶性肿瘤、严重肝肾疾病、持续感染、慢性炎症性疾病及自身免疫性疾病者。37 例患者中,男 17 例,女 20 例,平均年龄(45.35 ± 11.79)岁。随机选取同期我院健康体检者 56 例作为对照组,其中男 26 例,女 30 例,平均年龄(46.07 ±

14.76)岁。两组的年龄及性别构成比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 方法:记录初诊时受试者的临床资料,包括年龄、性别、WBC 计数、中性粒细胞(NEU)计数、淋巴细胞(LYM)计数、单核细胞(MON)计数、血小板(PLT)计数、MVP、CRP、ESR、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)和促甲状腺激素(TSH),计算 NLR、PLR 及 MLR。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。预测价值评估采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者临床资料比较: SAT 组患者 WBC 计数、NEU 计数、MON 计数、PLT 计数、NLR、PLR、MLR、ESR、CRP、FT₄、FT₃ 均明显高于对照组, TSH 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 两组 MPV 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. SAT 患者 NLR、PLR、MLR、MPV、CRP 及 ESR 的相关性分析: *Pearson* 相关分析结果显示, SAT 患者的 NLR 与 PLR、MLR、ESR、CRP 均呈正相关($P < 0.05$); PLR 与 MLR、ESR 及 CRP 均呈正相关($P < 0.05$); MLR 与 ESR、CRP 呈正相关($P < 0.05$)。而 MPV 与其他参数均无明显相关性($P > 0.05$)。见表 2。

3. NLR、PLR 及 MLR 对 SAT 的诊断价值分析:以健康者作为对照,将 37 例 SAT 患者的 NLR、PLR、MLR 绘制 ROC 曲线,结果显示,NLR 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.786 (95% CI 0.686 ~ 0.885, $P < 0.001$), 取 3.009 为最佳截点值,敏感度为 68%,特异度为 86%。PLR 的 AUC 为 0.711 (95% CI 0.604 ~ 0.891,

表2 SAT患者NLR、PLR、MLR、MPV、CRP及ESR的相关性分析

| 指标 | NLR | | PLR | | MLR | | MPV | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| NLR | - | - | 0.922 | <0.001 | 0.927 | <0.001 | -0.191 | 0.258 |
| PLR | 0.922 | <0.001 | - | - | 0.926 | <0.001 | -0.351 | 0.033 |
| MLR | 0.927 | <0.001 | 0.926 | <0.001 | - | - | -0.215 | 0.201 |
| MPV | -0.191 | 0.258 | -0.351 | 0.030 | -0.215 | 0.201 | - | - |
| CRP | 0.624 | <0.001 | 0.551 | <0.001 | 0.507 | 0.001 | -0.195 | 0.246 |
| ESR | 0.463 | 0.004 | 0.401 | 0.014 | 0.413 | 0.011 | -0.109 | 0.522 |

$P=0.001$);取 131.354 为最佳截点值,敏感度为 89%,特异度为 50%。MLR 的 AUC 为 0.856(95% CI 0.769~0.943, $P<0.001$),取 0.289 为最佳截点值,敏感度为 78%,特异度为 89%。

讨 论

作为一种甲状腺炎症性疾病, SAT 的典型临床表现包括颈部疼痛、发热、乏力等, 但无痛性 SAT 病例越来越多, 患者仅表现为发热, 体温可超过 $39\text{ }^{\circ}\text{C}$, 多出现在夜间^[10]; 实验室检查可见 ESR、CRP 水平明显升高, WBC 计数轻微升高, 而甲状腺抗体通常为阴性; 甲状腺超声检查显示为甲状腺边缘模糊、低回声、不均质, 血流信号减弱; 甲状腺摄¹³¹I 率降低; 甲状腺细针穿刺或活检可见多核巨细胞或肉芽肿改变。尽管目前有多种 SAT 标准诊断, 但由于 SAT 的临床表现无特异性、疾病早期临床症状较重以及细胞学检查并非常规检查, 容易误诊为扁桃体炎、急性细菌性甲状腺炎等, 被予以不恰当的治疗手段, 如抗生素、甲状腺手术治疗等^[11]。NLR、PLR、MLR 及 MPV 是简单、廉价且容易检测的指标, 已被用于多种疾病的诊断及预后评估。本研究结果显示, SAT 组 NLR、PLR、MLR、ESR 和 CRP 水平明显高于对照组, 同时 NLR、PLR、MLR 与 ESR、CRP 呈正相关, 表明 NLR、PLR、MLR 可以反映 SAT 的炎症状态; NLR、PLR、MLR 的 AUC 均大于 0.7, 表明三者均对 SAT 具有诊断价值。

WBC 及其各种亚型与炎症反应密切相关。炎症

表1 两组受试者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | WBC计数 ($\times 10^9/L$) | NEU计数 ($\times 10^9/L$) | LYM计数 ($\times 10^9/L$) | MON计数 ($\times 10^9/L$) | PLT计数 ($\times 10^9/L$) | MPV (fL) |
|------|----|-------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| SAT组 | 37 | 17/20 | 45.35 ± 11.79 | 7.95 ± 1.61 | 5.63 ± 1.44 | 1.60 ± 0.73 | 0.60 ± 0.23 | 261.94 ± 114.83 | 10.95 ± 1.60 |
| 对照组 | 56 | 26/30 | 46.07 ± 14.76 | 5.87 ± 1.55 | 3.63 ± 1.28 | 1.71 ± 0.55 | 0.34 ± 0.10 | 220.39 ± 52.24 | 10.96 ± 1.01 |
| P值 | | 0.842 | 0.804 | <0.001 | <0.001 | 0.413 | <0.001 | 0.045 | 0.948 |

| 组别 | 例数 | ESR(mm/h) | CRP[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$] | TSH[mIU/L, $M(P_{25}, P_{75})$] | FT ₄ (ng/dl) | FT ₃ (pg/ml) | NLR | PLR | MLR [$M(P_{25}, P_{75})$] |
|------|----|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|
| SAT组 | 37 | 44.89 ± 15.85 | 48.79(28.76,83.29) | 0.03(0.02,0.13) | 2.30 ± 1.46 | 6.00 ± 3.04 | 4.49 ± 3.33 | 224.32 ± 168.98 | 0.35(0.29,0.49) |
| 对照组 | 56 | 11.86 ± 4.84 | 2.49(0.87,5.34) | 3.37(1.71,4.47) | 0.90 ± 0.18 | 3.22 ± 0.37 | 2.30 ± 0.98 | 165.21 ± 45.77 | 0.18(0.16,0.26) |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.001 | <0.001 |

反应发生后,中性粒细胞和血小板增加,淋巴细胞减少,但它们极易受到机体状态影响,如脱水等。NLR 和 PLR 为指标比值,也随之升高,已在多个领域被证实能更为准确地反映疾病炎症状态。目前,甲状腺疾病领域也有一些相关研究:Keskin 等^[12]发现桥本甲状腺炎患者的 NLR 和 PLR 明显高于健康对照组;Bilge 等^[13]发现甲状腺功能异常者的 NLR 和 PLR 明显高于甲状腺功能正常者;且两项研究均显示 NLR 和 PLR 与 CRP 呈正相关。Calapkulu 等^[14]在 SAT 组与健康对照组中也观察到类似现象,可见 NLR 和 PLR 可以反映甲状腺的炎症状态。我们的研究与以上研究结果一致,且 NLR 和 PLR 对 SAT 具有诊断价值,NLR 的特异性较好,PLR 灵敏度较高,二者结合预测的准确性可能更高。

单核细胞具有合成炎症因子的作用,淋巴细胞是调控免疫的细胞,二者的比值 MLR 可以反映机体的炎症状态。MLR 作为一项新的炎症预测指标,有研究发现其在某些疾病炎症状态评估中甚至更优于 NLR 和 PLR^[15]。本研究结果显示,SAT 组患者 MLR 明显升高,其 AUC 大于 NLR 和 PLR,提示 MLR 对 SAT 的诊断价值可能更高。但在 Taşkaldiran 等^[16]的研究中,SAT 患者的 MLR 虽比健康对照组高,但两组间差异并无统计学意义。可见,MLR 可以反映 SAT 的炎症状态,但其对 SAT 的诊断价值还有待大样本量研究进行深入探讨。

MPV 是 PLT 活化的一个标记,在炎症状态下,PLT 生成增加,MPV 下降。此前有研究指出 MPV 可用于部分炎症疾病的诊断或随访^[5],但其能否反映甲状腺炎症状态尚存在争议。Calapkulu 等^[14]观察到 SAT 患者的 MPV 降低,然而在另一些疾病中,如桥本甲状腺炎中 MPV 却出现升高,其原因尚不清楚^[17]。本研究中,两组患者的 MPV 比较差异无统计学意义,提示 MPV 是否可作为生物标志物用于 SAT 与健康者的鉴别尚需进一步研究。

综上,NLR、PLR 及 MLR 可反映 SAT 炎症状态,对 SAT 具有一定的诊断价值。当怀疑 SAT 时,可以将这些血液学参数与其他炎症标志物结合起来帮助诊断。但本研究病例数量较少;没有将炎症标记物如肿瘤坏死因子、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 等纳入研究用于结果比较;且本研究为回顾性研究,三者对 SAT 的诊断价值尚需多中心、大样本研究进行前瞻性评估。

参 考 文 献

- [1] Wu Y, Chen Y, Yang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 94-99.
- [2] Tahto E, Jadric R, Pojskic L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome [J]. *Med Arch*, 2017, 71 (5): 312-315.
- [3] Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 6036979.
- [4] 陈志勇,叶振君,周园,等. 红细胞分布宽度、血小板/淋巴细胞比值与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床病理参数及预后的关系 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37 (4): 297-299.
- [5] Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, et al. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 9213074.
- [6] 张万增,赵旺森,葛春燕,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与自发性脑出血后神经功能恶化的关系 [J]. *中国医药*, 2019, 14 (3): 378-381.
- [7] 曹润泽,李雪锋. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37 (7): 508-510.
- [8] Cengiz H, Varim C, Demirci T, et al. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36 (2): 240-245.
- [9] 余叶蓉. 内分泌与代谢疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2012. 142-143.
- [10] Görges J, Ulrich J, Keck C, et al. Long-term outcome of subacute thyroiditis [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128 (11): 703-708.
- [11] Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, et al. Time-Lag between symptom onset and diagnosis of subacute thyroiditis-how to avoid the delay of diagnosis and unnecessary overuse of antibiotics [J]. *Horm Metab Res*, 2020, 52 (1): 32-38.
- [12] Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis [J]. *Endocr Regul*, 2016, 50 (3): 148-153.
- [13] Bilge M, Yesilova A, Adas M, et al. Neutrophil-and platelet-to lymphocyte ratio in patients with euthyroid Hashimoto's Thyroiditis [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127 (8): 545-549.
- [14] Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients [J]. *Endocrine*, 2020, 68 (1): 138-143.
- [15] Huang Y, Deng W, Zheng S, et al. Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 43-46.
- [16] Taşkaldiran I, Omma T, Önder ÇE, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in different etiological causes of thyrotoxicosis [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49 (6): 1687-1692.
- [17] Arpacı D, Gürol G, Ergenc H, et al. A controversial new approach to address hematological parameters in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Clin Lab*, 2016, 62 (7): 1225-1231.

(收稿日期:2020-08-29)

(本文编辑:张一冰)