

· 论 著 ·

血小板/淋巴细胞比值与类风湿关节炎的相关性研究

杨晓燕¹ 张虹^{2*} 梅坚² 赵珊²

1. 云南中医学院研究生院, 云南 昆明 650000

2. 云南省第一人民医院风湿免疫科, 云南 昆明 65000

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1712-04

摘要: **目的** 观察类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)的变化及其与 RA 病情活动性的相关性。**方法** 选取 RA 患者 200 例,其中活动组 86 例、非活动组 114 例,同时选取 100 例健康者为正常对照组,比较各组 PLR、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity reactive protein, hs-CRP)、抗环瓜氨酸抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, CCP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、免疫球蛋白、补体 C3(complement 3, C3)、补体 C4(complement 4, C4)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)的差异,采用 Logistic 回归分析 PLR 与 RA 病情活动性的关系。**结果** RA 活动组 PLT、PLR、超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4 和 RF 均较 RA 非活动组和健康对照组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),RA 非活动组 PLT、PLR、超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4 和 RF 均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 回归分析提示校正超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4、RF 等影响因素后,PLR [OR=3.235 (95% CI 1.997~5.894), $P=0.008$]仍然是 RA 病情活动性的独立危险因素;ROC 曲线分析发现,PLR 的曲线下面积为 0.804 (95% CI 0.738~0.869, $P=0.006$),但其最佳临界值为 120.37 时,PLR 评估 RA 病情活动性的灵敏度为 80.20%,特异度为 68.60%。**结论** PLR 是 RA 病情活动性的独立危险因素,动态监测 PLR 对临床判断 RA 的疾病活动性有一定的价值。

关键词: 血小板/淋巴细胞比值;类风湿关节炎;病情活动性

The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and rheumatoid arthritis

YANG Xiaoyan¹, ZHANG Hong^{2*}, MEI Jian², ZHAO Shan²

1. Graduate School of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650000, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 65000, China

* Corresponding author: ZHANG Hong, Email: qwbl26@163.com

Abstract: **Objective** To investigate platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its correlation with disease activity. **Methods** 200 patients with rheumatoid arthritis (RA) were divided into patients with RA activity ($n=86$) and RA non activity ($n=114$). 100 healthy people were also enrolled into our study. Their clinical and biochemical data were collected. Between group comparisons made include PLR, high-sensitivity reactive protein (hs-CRP), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies, erythrocyte sedimentation rate (ESR), immunoglobulin, complement 3 (C3), complement 4 (C4) and rheumatoid factor (RF). Logistic regression was used to evaluate the association between PLR and RA disease activity. **Results** Levels of PLT, PLR, hsCRP, anti-CCP antibodies, ESR, C3, C4 and RF were significantly higher in the RA activity group compared with those of the RA non activity group and the control group ($P < 0.05$), and were significantly higher in the RA non activity group than the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that after adjusted for hsCRP, anti-CCP antibodies, ESR, C3, C4 and RF, PLR [OR=3.235 (95% CI 1.997~5.894), $P=0.008$] was an independent risk factor of the disease activity of RA. According to the analysis of ROC curves, the area under the curve (AUC) of PLR was 0.804 (95% CI 0.738~0.869, $P=0.006$) and the cut off value of PLR for predicting the disease activity of RA was set at 120.37, with the sensitivity of 80.20% and the specificity of 68.60%. **Conclusion** PLR was a new inflammatory marker which could be used to assess disease activity in patients with RA.

Key words: platelet-to-lymphocyte ratio; rheumatoid arthritis; disease activity

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种累及周围关节为主的多系统性炎症性自身免疫疾病,其特征性的症状为对称性、多个周围性关节的慢性炎症病变,炎症反应在 RA 的发生发展中发挥重要的作用。血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 是一种新型炎症指标,国内外研究报道 PLR 与多种慢性炎症性疾病如糖尿病及其并发症、冠心病密切相关^[1-2],且 PLR 的升高与肿瘤的大小、淋巴结的浸润、远处转移及预后相关^[3],在结缔组织病的研究中,系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者 PLR 高于健康对照组,且 PLR 与系统性红斑狼疮病情活动相关^[4]。日前关于 PLR 与 RA 关系的报道较少,本研究回顾了本院 200 例 RA 病例资料,探讨 PLR 与 RA 患者病情活动的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据 2009 年 ACR/EULAR 类风湿关节炎分类标准,选取 2014 年 1 月至 2017 年 12 月在我院风湿免疫科住院新诊断的类风湿关节炎 (RA) 患者 200 例,根据欧洲风湿病防治联合会 (European League Against Rheumatism, EULAR) 推荐的 RA 疾病活动指数 (disease activity score 28, DAS28) 评分^[5]将患者分为活动组 (86 例) 和非活动组 (114 例)。排除标准:患有急慢性感染性疾病、肿瘤、血液系统疾病 (淋巴瘤、血小板减少症)、其他自身免疫系统疾病等病史者,严重的肝肾功能不全者,既往有服用抗血小板药物者。另选取同期至本院体检中心体检的 100 名健康者作为正常对照组。该研究得到本院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

采取所有受试者未经治疗前的空腹静脉血用于检测临床指标。用全自动血细胞分析仪进行血常规测定,根据血常规结果计算血小板/淋巴细胞比值 (PLR);采用全自动免疫散射速率比浊法检测超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity reactive protein, hs-CRP)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、补体 C3 (complement 3, C3)、补体 C4 (complement 4, C4)、

类风湿因子 (rheumatoid factors, RF);魏氏法检测血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR);ELISA 法检测抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, CCP);所有步骤均参照产品说明书。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析,结果以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组之间的比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),方差分析两两比较采用 Bonferroni 法;分析 RA 病情活动的影响因素时,采用 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 判定使用 PLR 评估 RA 病情活动的灵敏度和特异度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料和实验室指标的比较

RA 活动组 PLT、PLR、超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4 和 RF 均较 RA 非活动组和健康对照组明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),三组之间年龄、性别、收缩压、舒张压、IgM 和 IgA 均无明显差异;与对照组相比,RA 活动组和 RA 非活动组 IgG 升高,而 LC 降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);RA 非活动组 PLT、PLR、超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4 和 RF 均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 Logistic 回归分析 PLR 与 RA 病情活动的关系

在 RA 患者中,以有无症状活动为因变量,以 PLR 为自变量进行 Logistic 回归分析,校正年龄、性别、血压、超敏 CRP、CCP、ESR、IgM、IgG、IgA、C3、C4 和 RF 后,结果显示,PLR [OR = 3.235 (95% CI 1.997~5.894), $P = 0.008$] 是 RA 病情活动的独立危险因素 (表 2)。

2.3 ROC 曲线分析 PLR 对 RA 病情活动的预测价值

ROC 曲线进一步评价 PLR 在诊断 RA 病情活动的临床价值,以约登指数最大的 CUT-OFF 为临界点,确定最佳临界值为 120.37 时,其曲线下面积为 0.804 (95% CI 0.738~0.869, $P = 0.006$),PLR 评估 RA 病情活动性的灵敏度为 80.20%,特异度为 68.60% (图 1)。

表 1 各组患者一般资料和实验室指标的比较

Table 1 Comparison of clinical and biochemical data in the three groups

组别	年龄/岁	性别/(男/女)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	PLT/($10^9/L$)	LC/($10^9/L$)
对照组	48.82±7.63	18/82	126.37±7.89	72.58±6.93	188.45±15.36	2.28±0.35
RA 非活动组	49.25±6.69	20/94	124.92±9.15	70.68±7.35	206.81±18.93 ^a	1.78±0.29 ^a
RA 活动组	50.05±7.73	16/70	126.04±8.42	71.49±6.74	220.31±21.75 ^{a,b}	1.75±0.26 ^a

组别	PLR	超敏 CRP/(mg/L)	CCP/(U/mL)	ESR/(mm/h)	IgM/(g/L)	IgG/(g/L)
对照组	86.64±12.47	0.96±0.36	7.85±1.64	6.62±1.53	1.31±0.37	12.86±2.99
RA 非活动组	116.89±16.36 ^a	3.99±0.81 ^a	40.63±7.39 ^a	15.87±4.63 ^a	1.35±0.45	15.82±2.79 ^a
RA 活动组	28.83±20.06 ^{a,b}	5.87±1.06 ^{a,b}	65.19±8.57 ^{a,b}	24.89±5.73 ^{a,b}	1.38±0.42	16.26±3.87 ^a

组别	IgA/(g/L)	C3/(g/L)	C4/(g/L)	RF/(IU/mL)	DAS28/分
对照组	1.72±0.37	0.94±0.29	0.22±0.11	5.69±1.02	—
RA 非活动组	1.76±0.43	1.26±0.32 ^a	0.43±0.17 ^a	21.63±5.32 ^a	2.1±0.4
RA 活动组	1.80±0.48	1.99±0.41 ^{a,b}	0.62±0.21 ^{a,b}	29.46±6.17 ^{a,b}	4.8±0.6 ^b

注: PLT:血小板计数;LC:淋巴细胞计数;PLR:血小板与淋巴细胞比值;CRP:C-反应蛋白;CCP:抗环瓜氨酸肽抗体;ESR:血沉;IgM:免疫球蛋白 M;IgG:免疫球蛋白 G;IgA:免疫球蛋白 A;C3:补体 C3;C4:补体 C4;RF:类风湿因子。与对照组相比,^a $P<0.05$;与 RA 非活动组相比,^b $P<0.05$ 。

表 2 Logistic 回归分析 PLR 与 RA 病情活动的关系

Table 2 Logistic analysis between PLR and disease activity of RA

模型	偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald χ^2	OR 值	OR 值的 (95% CI)	P 值
1	2.867	0.683	9.578	3.793	2.137-5.649	<0.001
2	2.031	0.869	11.463	3.235	1.997-5.894	0.008

注:模型 1: 未校正;模型 2: 校正年龄、性别、血压、超敏 CRP、CCP、ESR、IgM、IgG、IgA、C3、C4 和 RF 后。

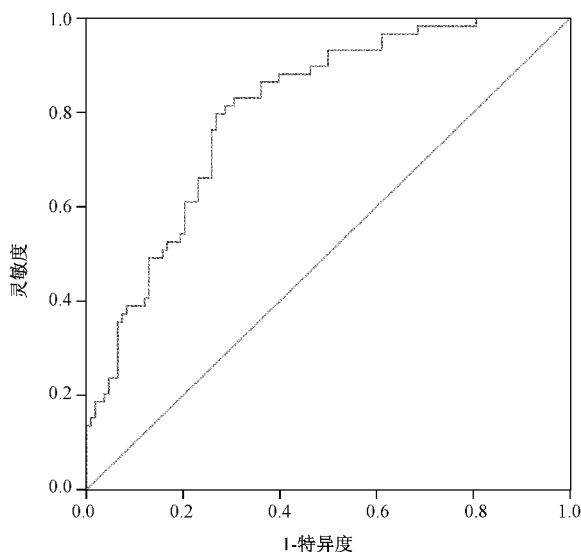


图 1 ROC 曲线分析 PLR 对 RA 病情活动的预测价值

Fig.1 ROC curve for predicting disease activity of RA

3 讨论

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种

以滑膜关节病变为主要表现的慢性全身性自身免疫性疾病,主要侵犯外周关节,早期以血管翳形成、滑膜炎为主,中晚期可导致骨质疏松,累及软骨及骨质,甚至因关节功能障碍、结构出现破坏而引起畸形,严重影响患者的生活质量^[6],如能早期诊断及治疗,有可能逆转滑膜炎改变,进而缓解及控制病情。但是 RA 病因复杂,其早期诊断及治疗均比较困难,因此寻找 RA 早期诊断及评估病情活动的特异性血清学指标是许多学者一直关注的话题。

血小板是血细胞中最小的细胞,来源于成熟的巨核细胞胞浆,具有黏附、聚集和释放的功能,血小板是急性期反应物,系统感染或炎症等刺激可引起巨核细胞增生,造成血小板增多,反过来,血小板又可与内皮细胞、白细胞等相互作用,释放炎症因子,启动及加重炎症反应^[7]。研究^[8]发现,血小板定位于 RA 活动期滑膜炎的病灶中,静期的关节内不出现,在 RA 患者关节滑膜液和血清中均可发现血小板特异性蛋白,血小板可能具有扩大和维持炎症的作用进而参与了 RA 的发病过程;淋巴细胞的高度活化及 T、B 淋巴细胞之间相互作用导致致病性自身抗体的产生是 RA 发病的重要因素^[9],RA 患者的 T 细胞更多聚集于滑膜,导致循环中 T 细胞数量减少;血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 结合了炎症和免疫系统,作为一种新的血清学标志物在很多疾病中倍受到关注,与肿瘤的分期、病理分级、浸润深度、淋巴结转移密切相关,并可作为评估肿瘤预后的标志物^[10]。此外 PLR 与炎症性疾病如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease,

COPD)的严重程度密切相关,可反映患者机体的炎症反应程度及临床症状,用于临床对 COPD 患者病情的评估^[11];并可作为社区获得性肺炎患者临床诊断的潜在炎症指标,其价值与 CRP 相当^[12];PLR 在结缔组织病中的研究也有相关报道,Qin 等^[13]研究发现,在 SLE 患者中,PLR 与 SLE 疾病活动评分(SLEDAI),SLE 合并狼疮肾炎者 PLR 升高,并提出 PLR 可反映炎症反应和 SLE 疾病活动性;Zengin 等^[14]研究发现,RA 患者 PLR 高于健康对照组,在抗 TNF 和改变病情抗风湿药(DMARDs)治疗的 RA 患者中,病情活动组 PLR 高于缓解组,但是在早期 RA 患者中病情活动组和缓解组间 PLR 无明显差异,提示 PRL 不适合用于早期诊断 RA;Fu 等^[15]研究发现,RA 患者 PLR 升高,PLR 与 CRP 和 DAS28 呈正相关,而与 ESR 无明显相关性。本研究发现,RA 活动组 PLR 高于 RA 非活动组和健康对照组,并且 RA 非活动组 PLR 高于健康对照组,这一结果与 Uslu 等^[16]的研究结果一致。但是本研究的 RA 为新诊断患者,还未经药物治疗,与上述研究人群不同,目前在新诊断的中国人群 RA 患者中 PRL 与 RA 病情活动的关系的研究较少。本研究采用 Logistic 回归分析研究 PLR 与 RA 病情活动的关系,结果提示,校正超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4、RF 等影响因素后,PLR [OR = 3.235 (95% CI 1.997 ~ 5.894), $P = 0.008$] 仍然是 RA 病情活动的独立危险因素,因此笔者认为 PLR 的增高在一定程度上反映了 RA 患者关节滑膜侵蚀性炎症的活动程度;此外,本研究采用 ROC 曲线分析 PLR 对 RA 病情活动的预测价值,结果提示 PRL 的曲线下面积为 0.804 (95% CI 0.738~0.869),当其最佳临界值为 120.37 时,灵敏度为 80.20%,特异度为 68.60%,提示 PLR 对 RA 病情活动有很好的预测价值。

此外本研究还发现,RA 活动组和 RA 非活动组超敏 CRP、CCP、ESR、IgG、C3、C4 和 RF 均高于对照组,RA 活动组超敏 CRP、CCP、ESR、C3、C4 和 RF 均高于 RA 非活动组,这一结果与肖雪野^[17]的研究结果基本一致,进一步提示特异性免疫系统和非特异性免疫系统参与 RA 的生理病理过程。

综上所述,本研究发现,PLR 是 RA 病情活动的独立危险因素,并且 PLR 对 RA 病情活动有很好的预测价值,动态监测 PLR 对临床判断 RA 的疾病活动性、指导治疗及预后具有一定的实用价值。

【参 考 文 献】

[1] Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-

lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus [J]. *Diabetes MetabSyndr*, 2017, Suppl 1: S127-S131.

- [2] Trakarnwijitr I, Li B, Adams H, et al. Age modulates the relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 349-354.
- [3] Zhu M, Feng M, He F, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical Cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483:296-302.
- [4] 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.
- [5] 谢则金,王厚照,林一,等. CD62p、IL-6 和 hs-CRP 检测在类风湿性关节炎中的临床价值[J]. *检验医学*, 2017, 32(11): 966-969.
- [6] 陈宇航,庄宇,叶石保,等. 类风湿性关节炎继发骨质疏松症患者的生命质量调查及慢性病管理[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1187-1190.
- [7] 张国娟,黄雯. 血小板/淋巴细胞比值与维持性血液透析患者炎症状态的关系[J]. *中国血液进化*, 2017, 16(7): 459-462.
- [8] Schmitt-Sody M, Klose A, Gottschalk O, et al. Platelet-endothelial cell interactions in murine antigen-induced arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(7): 885-889.
- [9] 邹晓月,熊御云,张龙,等. 类风湿关节炎患者外周血滤泡辅助性 T 淋巴细胞百分率的变化及意义[J]. *重庆医学*, 2017, 46(35): 4920-4922.
- [10] Zhang X, Wang Y, Zhao L, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(4): 172460081876688.
- [11] Kumar P, Law S, Sriram KB, et al. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(6): 1509-1516.
- [12] 郑阳,施倩,冯丽丽,等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞对社区获得性肺炎的诊断价值[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(16): 2927-2928.
- [13] Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients [J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(3): 372-376.
- [14] Zengin O, Onder ME, Kalem A, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis [J]. *Z Rheumatol*, 2018, 77(2): 144-150.
- [15] Fu H, Qin B, Hu Z, et al. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Lab*, 2015, 61(3-4): 269-273.
- [16] Uslu AU, Küçük A, Şahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(7): 731-735.
- [17] 肖雪野. 抗 CCP 抗体、补体及免疫球蛋白在类风湿性关节炎病理过程中的变化及临床意义[J]. *海南医学院学报* 2017, 23(4): 514-517.