

# 中性粒细胞与淋巴细胞比值对 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性乙型肝炎病毒感染患者肝脏炎症的诊断价值

管子妹 郜玉峰 代倩 马双双 叶珺 邹桂舟

**摘要** 目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)评估谷丙转氨酶(ALT) < 2 倍正常值上限的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染患者肝脏炎症活动度的临床价值。方法 选取 117 例 ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者进行肝脏穿刺病理学检查,同时采用全自动生化分析仪和全血细胞分析仪分析患者外周血中 ALT、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数等指标。采用 Pearson 相关系数分析患者 NLR 比值与肝脏炎症指标的相关性。以肝脏穿刺病理学结果为“金标准”,通过受试者工作特征曲线(ROC)评估 NLR 比值在鉴别肝脏炎症活动度  $\geq 2$  的慢性 HBV 感染患者的敏感度和特异度。结果 117 例 ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者中,肝脏炎症活动度分级为 G0、G1、G2 及 G3 患者所占比例分别为 4.27%、45.28%、44.44% 及 5.12%。ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者 NLR 比值随着肝脏炎症活动度分级升高而逐渐增高,并分别与 ALT 和 AST 呈正相关性( $r = 0.307$ 、 $0.349$   $P = 0.001$ )。ROC 曲线分析结果显示,NLR 比值鉴别肝脏炎症活动度  $\geq 2$  的慢性 HBV 感染患者时,ROC 曲线下面积为 0.84,显著高于 ALT 和 AST 曲线下面积 0.65 和 0.63,差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。结论 部分 ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者肝脏存在较严重的炎症病变,NLR 具有评估该部分患者肝脏炎症活动度的临床应用价值。

**关键词** 乙型肝炎病毒; 肝脏炎症; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 受试者工作特征曲线

中图分类号 R 512.6+2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)04-0550-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.019

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种部分环状双链 DNA 病毒,感染人体后引起的慢性乙型肝炎是严重危害人类健康的重要传染病<sup>[1]</sup>。慢

性 HBV 感染患者抗病毒治疗时机的正确选择是保证临床治疗慢性乙型肝炎获得满意的抗病毒疗效的关键,而正确评估患者肝脏炎症活动度分级是临床确定治疗时机的前提之一<sup>[2]</sup>。

目前,肝穿检查是早期诊断肝脏疾病的有效方法,但作为一种侵入性操作,肝穿具有一定的局限性,从而制约其在临床的应用<sup>[3-4]</sup>。近年来,新型无创肝脏炎症指标不断涌现,为传统的肝穿检查提供简便的替代方法<sup>[5]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是反映机体炎症的新型指标,既往研究<sup>[6-7]</sup>显示 NLR 与心血管疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的治疗预后密切相关。最新研究<sup>[8]</sup>显示,NLR 比值与肝脏疾病也密切相关,并可作为慢加急性乙型肝炎肝衰竭预测的评估指标。然而,对于 NLR 是否具有预测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者肝脏炎症活动度的临床价值,目前尚不清楚。为此,该研究在探讨 ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者 NLR 比值与肝脏炎症活动度分析的关系基础上,旨在评估 NLR 能否作为临床诊断慢性 HBV 感染患者的肝脏炎症指标之一。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2011 年 1 月~2013 年 12 月在安徽医科大学第二附属医院肝病科就诊住院的未经抗病毒治疗的慢性 HBV 感染患者 117 例。其中,男 68 例,女 49 例;年龄 25~51( $38.2 \pm 18.9$ )岁。所有患者的临床诊断依据 2010 年中华医学会肝病学会颁布的《慢性乙型肝炎防治指南》。所有入选患者已排除其它病毒性肝炎的重叠感染、酒精性肝病、自身免疫性肝病及非酒精性脂肪肝等其它慢性肝病。

**1.2 患者临床实验室指标的检测** Sysmex 全自动血细胞分析仪 XT-4000i 分析外周血中性粒细胞和淋巴细胞计数;全自动生化分析仪 Beckman AU5800 分析血清 ALT、谷草转氨酶(aspartate transaminase,

2017-02-05 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1608085MH164)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肝病科,合肥 230601

作者简介:管子妹,女,硕士研究生;

郜玉峰,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: aydgyf@126.com

AST)、白蛋白(albumin, ALB)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)等肝功能指标的分析。上述指标的分析均在仪器质控结果在控情况下进行。

**1.3 肝活组织检查** 在B超引导下,采用快速穿刺方法,抽取患者约1.5 cm长度的肝脏组织。穿刺肝组织经甲醛固定、石蜡包埋、连续切片和染色,由两名高资历病理医师在显微镜下进行独立阅片诊断。肝脏炎症活动度分级(G)和纤维化分期(S)诊断标准参照《2000年病毒性肝炎防治方案》。

**1.4 统计学处理** 运用SPSS 17.0软件进行分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。中性粒细胞、淋巴细胞计数及NLR比值差异比较采用单因素方差分析,NLR与ALT、AST相关性采用Pearson相关分析。运用ROC曲线分析NLR比值鉴别肝脏炎症活动度分级 $\geq 2$ 的慢性HBV感染患者的特异度和敏感度。

## 2 结果

**2.1 ALT < 2倍正常值上限的慢性HBV感染患者肝脏穿刺病理学结果** 参照《2000年病毒性肝炎防治方案》诊断标准,117例ALT < 2倍正常值上限的慢性HBV感染患者中,5例患者肝脏炎症活动度分级为G0,53例患者肝脏炎症活动度分级为G1,52例患者肝脏炎症活动度分级为G2,6例患者肝脏炎症活动度分级为G3,分别占研究对象总数的4.27%、45.28%、44.44%及5.12%。

**2.2 ALT < 2倍正常值上限的慢性HBV感染患者实验室指标** ALT < 2倍正常值上限的慢性HBV感染患者血清ALT、AST、TBIL和ALB等肝功能指标检测结果见表1。中性粒细胞计数随着患者肝脏炎症活动度增高而逐渐升高,不同肝脏炎症活动度(G0~G3)患者中性粒细胞计数分别为:( $1.95 \pm 0.81$ )、( $3.33 \pm 1.12$ )、( $5.11 \pm 2.35$ )、( $9.48 \pm 1.40$ )  $10^9/L$ ,差异有统计学意义( $P < 0.0001$ );而淋巴细胞计数在不同肝脏炎症分级(G0~G3)患者外周血中无显著差异。

**2.3 ALT < 2倍正常值上限的慢性HBV感染患者**

**NLR比值与肝脏炎症指标相关性** 肝脏炎症活动度G0、G1、G2、G3的患者NLR比值分别为: $1.13 \pm 0.27$ 、 $2.26 \pm 0.84$ 、 $3.71 \pm 1.49$ 、 $7.53 \pm 3.31$ ,差异有统计学意义( $P < 0.0001$ )。NLR比值与ALT、AST相关性分析结果显示,患者NLR比值与ALT和AST均呈正相关性( $r = 0.307$ 、 $0.349$ ,  $P = 0.001$ )。见图1。

**2.4 ROC曲线分析NLR比值鉴别肝脏炎症活动度分级 $\geq 2$ 的慢性HBV感染患者** ROC曲线分析结果显示,NLR、ALT、AST曲线下面积分别为0.84(0.774~0.916)、0.65(0.538~0.739)、0.63(0.550~0.748),NLR的曲线下面积最大;当NLR的截断值为3.12时,判断肝脏炎症活动度分级 $\geq 2$ 的敏感度和特异度分别为67.24%和89.83%,见图2。

## 3 讨论

HBV感染人体后,通过在肝细胞内持续复制,募集中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞逐步浸润至肝脏病变部位,导致肝脏出现免疫损伤与炎症破坏,并逐步发展成慢性肝炎、肝硬化甚至肝细胞癌等HBV相关性肝病。就慢性乙型肝炎患者临床治疗而言,肝脏炎症的准确评估是实施有效的临床抗病毒治疗的关键环节之一。

高水平的ALT的慢性乙型肝炎患者一般被认为免疫激活期,所以国内慢性乙型肝炎防治指南推荐抗病毒适应证多为ALT高于2倍正常值上限或肝脏炎症活动度分级和纤维化程度 $\geq 2$ 的患者<sup>[9]</sup>。然而,本研究结果显示,117例ALT < 2倍正常值上限的慢性HBV感染患者中,44.44%的患者肝脏炎症活动度分级为G2,5.12%患者肝脏炎症活动度分级为G3,提示部分低水平ALT的乙型肝炎患者肝脏存在较为严重的炎症病变。一般认为,机体免疫系统之间相互作用是HBV感染慢性化及肝脏炎症的重要基础,中性粒细胞属于机体天然免疫系统,而淋巴细胞属于适应性免疫系统。Yang et al<sup>[10]</sup>研究

表1 不同肝脏炎症患者临床实验室指标的检测结果( $n = 116$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	G0( $n = 5$ )	G1( $n = 53$ )	G2( $n = 52$ )	G3( $n = 6$ )	F值	P值
ALT(U/L)	35.16 ± 23.62	40.81 ± 21.85	50.64 ± 22.79	58.57 ± 18.76	3.473	0.018
AST(U/L)	25.17 ± 10.44	31.12 ± 12.29	37.56 ± 17.25	48.85 ± 21.20	6.524	<0.001
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	14.04 ± 9.37	14.59 ± 7.81	17.65 ± 6.71	18.61 ± 11.16	0.607	0.611
ALB(g/L)	41.35 ± 3.46	42.84 ± 4.42	41.92 ± 4.88	40.13 ± 4.84	0.917	0.435

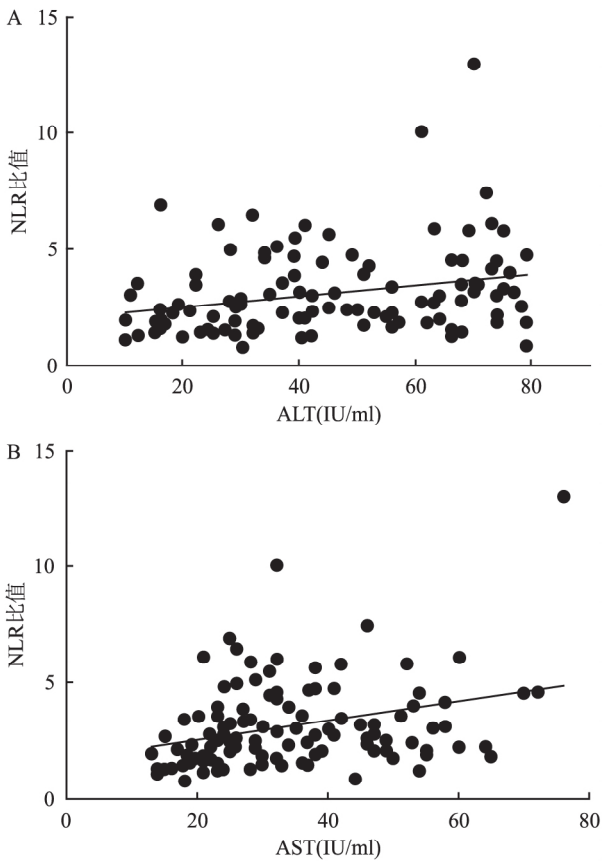


图1 慢性 HBV 感染患者 NLR 比值与肝脏炎症指标相关性分析  
A: 慢性 HBV 感染患者 NLR 比值与 ALT 相关性; B: 慢性 HBV 感染患者 NLR 比值与 AST 相关性

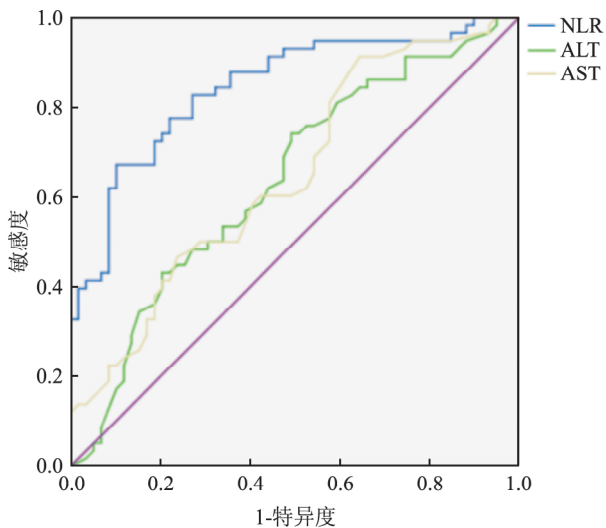


图2 NLR、ALT、AST 鉴别肝脏炎症活动度分级  $\geq 2$  的慢性 HBV 感染患者 ROC 曲线分析

发现,HBV 通过上调肝细胞白介素-8 (interleukin, IL-8) 的表达,募集机体免疫细胞,尤其是中性粒细胞向慢性乙型肝炎患者的肝脏定向迁移,导致患者肝脏出现局部炎症。本研究结果显示,慢性乙型肝炎

炎患者外周血中性粒细胞计数随着肝脏炎症活动度分级增高而逐步升高,而淋巴细胞计数变化无显著差异。上述结果表明,慢性 HBV 感染患者中性粒细胞与肝脏炎症发生发展存在密切联系。NLR 一种新型机体炎症反应指标,在评估肝癌的预后具有重要临床意义<sup>[11]</sup>。然而,NLR 与慢性 HBV 感染患者肝脏炎症活动度的研究尚未见相关报道。为此,在本研究中分析 NLR 比值与肝脏炎症生化指标 ALT、AST 的相关性,结果显示,ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者 NLR 比值与血清 ALT 和 AST 均呈正相关性,提示该部分慢性 HBV 感染患者 NLR 比值可能具有评估肝脏炎症活动度的临床价值。

ALT 和 AST 是反映慢性 HBV 感染患者的肝脏损伤较为灵敏的临床指标,本研究通过 ROC 曲线比较分析 NLR 比值、ALT 和 AST 在鉴别肝脏炎症活动度分级  $\geq 2$  的慢性 HBV 感染患者特异度和敏感度时显示,ALT 和 AST 曲线下面积显著小于 NLR 曲线下面积,且当 NLR 比值  $\geq 3.12$  时,其诊断肝脏炎症活动度分级  $\leq 2$  的慢性 HBV 感染患者的敏感度和特异度分别为 67.24% 和 89.83%。本研究结果揭示 NLR 具有评估慢性 HBV 感染患者肝脏炎症活动度的临床应用价值。

综上所述,部分 ALT < 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者的肝脏存在较为严重的炎症病变,而 NLR 作为一种新型无创的肝脏炎症评估指标具有简便、快速和高效等优点,能够较为准确评估该部分患者肝脏炎症活动度,有望成为现有肝脏穿刺活组织检查的替代检测手段之一,从而提升临床对慢性乙型肝炎的诊疗水平。

参考文献

[1] Li C H, Xu F, Chow S et al. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinoma transformation through interleukin-6 activation of microRNA-21 expression [J]. Eur J Cancer, 2014, 50 (15): 2560-9.  
 [2] Cho H J, Kim S S, Ahn S J, et al. Serum markers for predicting significant necroinflammatory activity in patients with chronic hepatitis B [J]. Clin Biochem, 2012, 45(18): 1564-7.  
 [3] Bonnard P, Elsharkawy A, Zalata K et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive techniques for liver fibrosis assessment in patients infected with HCV-genotype 4 in Egypt [J]. J Viral Hepat, 2015, 22(3): 245-53.  
 [4] 殷宏娟, 郝玉峰, 叶 璐, 等. FIB-4 指数对 ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性 HBV 感染患者肝纤维化的诊断价值 [J]. 安徽

- 医科大学学报, 2015, 50(6): 812-5.
- [5] Trembling P M, Lampertico P, Parkes J et al. Performance of enhanced liver fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection[J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(6): 430-8.
- [6] Bhat T, Teli S, Rijal J et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(1): 55-9.
- [7] Oehadian A, Suryadinata H, Dewi S et al. The role of neutrophil lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus[J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(3): 170-4.
- [8] Liu H, Zhang H, Wan G et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(7): 499-507.
- [9] 中华医学会肝病学会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志* 2005, 13(12): 881-91.
- [10] Yang K, Guan S H, Zhang H et al. Enhanced levels of interleukin-8 are associated with hepatitis B virus infection and resistance to interferon-alpha therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 21286-98.
- [11] 李天翔, 吴力群, 蒋晓, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在预测 HBV 相关肝细胞癌术后患者预后中的价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 3(1): 12-5.

## Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) to liver inflammation in chronic hepatitis B virus infection with alanine aminotransferase less than two times of upper limits of normal

Guan Zishu, Gao Yufeng, Dai Qian, et al

(Dept of Hepatopathy, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** To investigate the clinical diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) to liver inflammation of chronic HBV infected patients with alanine aminotransferase (ALT) less than two times of upper limits of normal. **Methods** A total of 117 patients diagnosed chronic HBV infection with ALT less than two times of upper limits of normal were enrolled to undergo liver biopsy. Blood hematology analyzer was used for blood routine examination, such as neutrophil and lymphocyte counts. The serum levels of ALT, AST, Alb were determined by automatic biochemical instrument. Pearson's correlation coefficient was applied to analyze the correlation between NLR and liver inflammation indexes. Taking the pathology results of liver biopsy as a gold standard, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to estimate the sensitivity and the specificity of NLR ratio for distinguishing chronic HBV infected patients whose liver inflammation grade were 2 or above. **Results** Among 117 cases of chronic HBV infected patients, 4.27% had liver inflammation activity grade 0, 45.28% had liver inflammation activity grade 1, 44.44% had liver inflammation activity grade 2, and 5.12% had liver inflammation activity grade 3, respectively. NLR was increased with increasing liver inflammation grade, and was positively correlated with serum ALT and AST ( $r=0.307$ ,  $\rho=0.349$ ,  $P=0.001$ ). Area under the ROC curve of NLR was 0.84, while that of ALT and AST were 0.65 and 0.63. **Conclusion** A part of chronic HBV infected patients with ALT less than two times of upper limits of normal suffers from severe liver inflammation. As a simple and noninvasive method to assess the severity of liver inflammation, NLR may have broad clinical application prospects.

**Key words** hepatitis B virus; liver inflammation; neutrophil-to-lymphocyte ratio; receiver operating characteristic curve