

中性粒细胞/淋巴细胞比例与绝经后骨质疏松的关系

陈 遥 褚斌翔 洪正华

摘 要 **目的** 本研究通过比较分析体检绝经后女性人群中正常女性与骨质疏松、骨量减少女性中性粒细胞/淋巴细胞比例的差异,探讨中性粒细胞/淋巴细胞比例与绝经后骨质疏松之间的关系。**方法** 入选 2017 年 1~8 月的绝经后体检女性 125 例,根据双能 X 线吸收测定法 (DEXA) 测量股骨颈和腰椎 ($L_2 \sim L_4$) 所得到骨密度,与同性别年轻中国人的平均值相比较,从而得到 T 值,其中 $T \geq -1.0$ 为正常组, $T < -1.0$ 为骨量减少和骨质疏松组。比较两组的身高、体重、体重指数、 T 值、 Z 值、白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比例、红细胞沉降率、碱性磷酸酶、葡萄糖、甘油三酯、胆固醇含量。**Logistic** 分析中性粒细胞/淋巴细胞比例与骨质疏松之间的关系。**结果** 与正常组相比,骨量减少和骨质疏松组的年龄、中性粒细胞/淋巴细胞比例、红细胞沉降率、碱性磷酸酶显著上升 ($P < 0.05$)。年龄、中性粒细胞/淋巴细胞比例、红细胞沉降率是骨量减少和骨质疏松的危险因素。**结论** 中性粒细胞/淋巴细胞比例与绝经后女性的骨质疏松呈显著相关性,可以成为绝经后女性的骨质疏松的一种预测指标。

关键词 中性粒细胞/淋巴细胞比例 绝经 骨质疏松 炎症

中图分类号 R681

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.017

Relationship between Neutrophils Lymphocyte Ratio and Postmenopausal Osteoporosis. Chen Yao, Chu Binxiang, Hong Zhenghua. Department of Orthopedic Surgery, Taizhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Zhejiang 317000, china

Abstract **Objective** To compare NLR between normal women and women of osteopenia and osteoporosis, and discussed the relationship between NLR and osteoporosis. **Methods** From January 2017 to August 2017, there were 125 cases of female subjects. The femoral neck and lumbar spine ($L_2 - L_4$) of bone density was tested by the dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), and the value of T was the results compared to the average of the same-sex Chinese young people. Women with the value of $T \geq -1.0$ were listed in group of normal bone mass, and women with the value of $T < -1.0$ were listed in the group of osteopenia and osteoporosis. The height, weight, body mass index, T value, Z value, white blood cell count, lymphocyte count, NLR, alkaline phosphatase, glucose, triglyceride and cholesterol in normal women and women of osteopenia and osteoporosis were retrospectively compared. Logistic regression analysis showed the relationship between osteoporosis and NLR. **Results** Compared with the normal group, the group of osteopenia and osteoporosis, NLR, erythrocyte sedimentation, and alkaline phosphatase increased significantly (P value was less than 0.05). Age, NLR, erythrocyte sedimentation, and alkaline phosphatase may be a risk factor for osteoporosis. **Conclusion** NLR has a significant correlation with postmenopausal osteoporosis, which can be used as a predictor of postmenopausal osteoporosis.

Key words Neutrophil lymphocyte ratio; Menopause; Osteoporosis; Inflammation

骨质疏松,表现为骨脆性增加,骨量和骨组织微结构破坏和损失,进展中易造成骨折,现已成为世界上主要的公共卫生问题之一^[1]。而骨质疏松患者中 80% 是女性,这主要是与绝经后卵巢功能丧失导致雌激素缺乏有关^[2]。骨质疏松的许多风险因素是公认的,包括年龄、性别、吸烟、缺乏体力活动和维生素 D 与雌激素缺乏^[3]。近年来,炎症也被认为是骨质疏松的风险因素之一,炎性标志物水平升高与髋部

骨折的风险增加相关^[4]。

外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 作为一种简单、廉价,反应全身炎症负担和疾病不同预后的有用指标^[5]。许多研究表明炎症与全身多种疾病的预后相关。Gao 等^[6]发现中性粒与淋巴细胞比例与胰腺癌的预后有关, Lattanzi 等^[7]发现 NLR 与急性脑出血的预后有关。Tan 等^[8]发现 NLR 是心血管发病率的独立预测因素。然而有关绝经后骨质疏松与 NLR 之间关系的研究较少,本研究比较绝经后骨质疏松症患者 NLR 水平,探讨 NLR 与绝经后骨质疏松的相关性。

资料与方法

1. 研究对象:入选自 2017 年 1~8 月在温州医科

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (80212076)

作者单位:317000 临海,温州医科大学附属台州医院

通讯作者:洪正华,电子信箱:001hzh@163.com

大学附属台州医院体检中心的至少绝经 3 年的 125 例女性,根据骨密度评价分为骨量减少和骨质疏松组与对照组(正常骨密度)。以下人员被排除,1 型糖尿病或服用降糖药或胰岛素,或禁食后血糖浓度等于或超过 126mg/dl;有临床症状者影响骨代谢,如肝脏、肾脏、甲状腺、副甲状腺、风湿疾病,吸收不良综合征,恶性肿瘤和血液系统疾病;或影响骨代谢的激素,如糖皮质激素、雌激素、甲状腺激素,或服用氟化物、磷酸盐、降钙素、噻嗪类利尿药、巴比妥类、维生素 D。

2. 基线资料测定:根据体检结果以及问卷调查对年龄、吸烟史、饮酒史和既往病史进行筛查和记录。有经验的护士测定参与人员的身高、体重,计算出身高体重指数。

3. 血标本测量:血液样本测定白细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、碱性磷酸酶、红细胞沉降率、钙、磷含量。使用以下 NLR 公式: $NLR = \text{中性粒细胞} / \text{淋巴细胞}$ 。

4. 骨密度测量:骨密度值由有经验的操作人员使用双能 X 线吸收检测法(Prodigy; Lunar, Madison, WI)测量股骨颈和腰椎($L_2 \sim L_4$)所得,与同性别年轻中国人的平均值相比较得到 T 值,与同年龄、同性别的平均值相比得到 Z 值。根据世界卫生组织分类标准:正常($T \geq -1.0$),骨量减少($-1.0 > T > -2.5$),骨质疏松($T \leq -2.5$),笔者所研究的正常组 $T \geq -1.0$,骨量减少和骨质疏松组 $T < -1.0$ 。

5. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。对数据进行 Levene 检验评估方差齐性并进行正态性检验。将正常组定义为 0,骨量减少和骨质疏松组为 1,进行多元 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

在此次横断面研究中,参与人员均为女性,且绝经至少 3 年,其中正常组 42 例,骨量减少和骨质疏松组 83 例。参与人员基线情况及实验室检查见表 1,骨量减少和骨质疏松组的年龄显著高于正常组($P = 0.001$);骨量减少和骨质疏松组的身高、体重均显著低于正常组(P 分别为 0.004 和 0.002);骨量减少和骨质疏松组的 BMI 低于正常组,但差异无统计学意义,这可能与纳入的人数较少有关;骨量减少和骨质疏松组的中性粒细胞数显著大于正常组($P = 0.026$),白细胞和淋巴细胞数两组之间比较差异无统计学意义(P 分别为 0.417 和 0.234);骨量减少和骨质疏松组的红细胞沉降率,碱性磷酸酶显著大于正常

组(P 分别为 0.047 和 0.007);甘油三酯、胆固醇、葡萄糖、钙、磷含量两组之间比较差异无统计学意义;骨量减少和骨质疏松组的中性粒细胞/淋巴细胞比例(NLR)显著高于正常组($P = 0.003$)。

表 1 基线资料

项目	正常组	骨质疏松组	P
患者(n)	42	83	
年龄(岁)	63.93 ± 6.83	69.50 ± 6.48	0.000
身高(cm)	157.98 ± 6.01	155.31 ± 4.94	0.004
体重(kg)	62.48 ± 9.06	56.85 ± 8.83	0.002
体重指数比(kg/m^2)	25.02 ± 3.33	23.57 ± 3.50	0.063
骨密度(BMD)值	1.15 ± 0.11	0.83 ± 0.10	0.000
T 值	-0.32 ± 0.90	-2.3 ± 0.95	0.000
Z 值	1.18 ± 1.19	0.43 ± 0.79	0.000
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	5.63 ± 1.51	5.69 ± 1.57	0.417
中性粒细胞($\times 10^9/\text{L}$)	3.17 ± 1.15	3.69 ± 1.20	0.026
淋巴细胞($\times 10^9/\text{L}$)	1.55 ± 0.55	1.57 ± 0.48	0.234
中性粒/淋巴细胞	2.07 ± 0.88	2.35 ± 0.95	0.003
红细胞沉降率(mm/H)	12.92 ± 8.82	14.61 ± 7.93	0.047
碱性磷酸酶(U/L)	86.16 ± 26.77	92.48 ± 27.62	0.007
钙(mmol/L)	2.26 ± 0.09	2.37 ± 0.73	0.685
磷(mmol/L)	1.17 ± 0.15	1.12 ± 0.12	0.101
葡萄糖(mmol/L)	5.43 ± 0.87	5.44 ± 1.03	0.544
甘油三酯(mmol/L)	1.80 ± 0.84	1.43 ± 0.64	0.213
总胆固醇(mmol/L)	5.48 ± 0.98	5.15 ± 1.01	0.753

通过多元 Logistic 回归分析骨质疏松与年龄、身高、体重、中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比例、红细胞沉降率、碱性磷酸酶之间的关系,其中身高、体重、中性粒细胞数量,碱性磷酸酶与骨量减少和骨质疏松的发生差异无统计学意义,年龄($P = 0.001$),中性粒细胞/淋巴细胞比例($P = 0.012$),红细胞沉降率($P = 0.035$)是骨量减少和骨质疏松的危险因素。

表 2 多元 Logistic 回归分析绝经后骨质疏松的可能因素

项目	OR	95% CI	P
年龄(岁)	1.153	1.068 ~ 1.246	0.000
身高(cm)	0.988	0.877 ~ 1.112	0.839
体重(kg)	0.912	0.846 ~ 0.983	0.072
中性粒细胞($\times 10^9/\text{L}$)	1.841	0.856 ~ 3.955	0.118
中性粒/淋巴细胞	1.131	1.029 ~ 1.250	0.012
红细胞沉降率(mm/H)	1.110	1.034 ~ 1.191	0.035
碱性磷酸酶(U/L)	0.867	0.755 ~ 0.955	0.053

讨 论

骨质疏松症是与年龄相关的一种疾病,主要由于成骨细胞与破骨细胞的平衡发生改变^[9]。近些年研究表明,炎症与骨质疏松症密切相关,其中 IL-1 β 、

TNF- α 、IL-6 等能激活巨噬细胞的 NF- κ B 通路, 从而使其向破骨细胞方向分化^[10]。雌激素能抑制促炎细胞因子的产生, 刺激骨保护素(OPG)的产生, 在骨吸收研究中表明绝经后雌激素缺乏导致这些细胞因子增加, 同时下调 OPG^[11]。因此, 雌激素缺乏导致炎性细胞因子的产生增加, 进而促进破骨细胞活性, 引起骨丢失。临床研究表明, IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 在骨质疏松中显著上升, 是骨质疏松的独立危险因素^[12]。

中性粒细胞/淋巴细胞比例作为一种全身炎症的指标, 已经在各种炎症性和肿瘤性疾病如溃疡性结肠炎、急性胰腺炎、急性阑尾炎、结直肠、肺癌和肝癌中被证明可以作为一种独立危险因素^[13-17]。有研究认为中性粒细胞/淋巴细胞比例可能优于 C 反应蛋白作为炎症疾病的预测指标, 可能是 C 反应蛋白在疾病的亚临床过程中反应炎症的敏感度较低有关^[18]。Chakravar 等认为炎症疾病中的炎性骨丢失与 NF- κ B 配体(RANKL)的受体激活导致破骨细胞活性增加相关, 中性粒细胞是这过程中的主要浸润细胞, 存在于骨质溶解及相邻炎症部位。Poubelle 等认为中性粒细胞具有表达 RANK 和 OPG 的能力, 参与局部免疫反应和骨重建过程。Yan 等^[19]发现 IL-1 β 通过 IL-1 β -MYD88 信号轴促进中性粒细胞在炎症部位的浸润。雌激素缺乏会使 B 淋巴细胞扩增, B 细胞通过 RANKL 产生导致卵巢切除术后骨质疏松^[20]。这些研究提示中性粒细胞和淋巴细胞促进 RANKL 的表达, 与炎性因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6)均能激活巨噬细胞的 NF- κ B 通路, 促进破骨细胞形成, 从而引起骨质疏松。本研究发现绝经后骨质疏松女性的 NLR 比例高于绝经后正常女性, 提示 NLR 可能成为绝经后骨质疏松的独立危险因素之一。

参考文献

- Andersson A, Bernardi AI, Nurkalla - Karlsson M, *et al.* Suppression of experimental arthritis and associated bone loss by a tissue - selective estrogen complex[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(3): 1013 - 1020
- Mpalari V, Anagnostis P, Goulis DG, Iakovou I. Complex association between body weight and fracture risk in postmenopausal women [J]. *Obes Rev*, 2015, 16(3): 225 - 233
- Gambacciani M, Levancini M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures[J]. *Panminerva Med*, 2014, 56(2): 115 - 131
- Berglundh S, Malmgren L, Luthman H, *et al.* C - reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2): 727 - 735
- Bhat T, Teli S, Rijal J, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and car-

- diovascular diseases: a review [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(1): 55 - 59
- Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88835 - 88844
- Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, *et al.* Neutrophil - to - lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1654 - 1657
- Tan TP, Arekapudi A, Metha J, *et al.* Neutrophil - lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review[J]. *ANZ J Surg*, 2015, 85(6): 414 - 419
- Tanaka Y, Nakayama S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3): 325 - 328
- Neumann E, Müller - Ladner U, Frommer KW. Inflammation and bone metabolism [J]. *Z Rheumatol*, 2014, 73(4): 342 - 348
- Brinca SD, Borg M, Camilleri G, Calleja - Agius J. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis [J]. *Minerva Ginecol*, 2014, 66(4): 391 - 407
- Azizieh F, Raghupathy R, Shehab D, *et al.* Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias [J]. *Menopause*, 2017, 24(9): 1057 - 1064
- Suppiah A, Malde D, Arab T, *et al.* The prognostic value of the neutrophil - lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(4): 675 - 681
- Kahraman S, Ozgehan G, Seker D, *et al.* Neutrophil - to - lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2014, 20(1): 19 - 22
- Liu R, Truax AD, Chen L, *et al.* Expression profile of innate immune receptors, NLRs and AIM2, in human colorectal cancer: correlation with cancer stages and inflammasome components [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33456 - 33469
- Koh CH, Bhoo - Pathy N, Ng KL, *et al.* Utility of pre - treatment neutrophil - lymphocyte ratio and platelet - lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(1): 150 - 158
- Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, *et al.* Neutrophil - lymphocyte and platelet - lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early - stage non - small - cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(2): 280 - 285
- Yombi JC, Schwab PE, Thienpont E. Neutrophil - to - lymphocyte ratio (NLR) distribution shows a better kinetic pattern than C - reactive protein distribution for the follow - up of early inflammation after total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(10): 3287 - 3292
- Yan B, Han P, Pan L, *et al.* IL - 1 β and reactive oxygen species differentially regulate neutrophil directional migration and Basal random motility in a zebrafish injury - induced inflammation model [J]. *J Immunol*, 2014, 192(12): 5998 - 6008
- Weitzmann MN. T - cells and B - cells in osteoporosis [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(6): 461 - 467

(收稿日期: 2017 - 12 - 21)

(修回日期: 2018 - 01 - 15)