

NLR、AGR 在急性哮喘重度发作中的预测价值

杨 芳 陈 碧 朱洁晨 朱述阳

摘 要 目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil - lymphocyte ratio, NLR)与白蛋白与球蛋白比值(albumin - globulin ratio, AGR)在急性哮喘重度发作中的预测价值。**方法** 回顾性分析于徐州医科大学附属医院就诊的 211 例哮喘患者的临床资料,根据哮喘急性发作时病情严重程度分级将其分为轻度、中度和重度组,分别为 65、98 和 48 例。比较 3 组间中性粒细胞绝对值(neutrophil, Neu)、淋巴细胞绝对值(lymphocyte, Lym)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、NLR、AGR 的差异,以受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价各指标对急性哮喘重度发作的预测价值。**结果** 各组间 Neu、Lym、ALB、GLB、NLR、AGR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Neu、Lym、NLR、ALB、GLB、AGR 预测急性哮喘重度发作的曲线下面积(AUC)分别为 0.749、0.627、0.757、0.715、0.687 和 0.748($P < 0.05$)。其中 NLR 预测急性哮喘重度发作的最佳临界值为 4.715,敏感度为 60.4%,特异性为 84.0%。AGR 预测急性哮喘重度发作的最佳临界值为 1.565,敏感度为 62.0%,特异性为 79.2%。**结论** 支气管哮喘急性发作患者外周血 NLR 升高,AGR 降低,对评估哮喘病情严重程度有一定的临床指导意义。

关键词 支气管哮喘 中性粒细胞与淋巴细胞比值 白蛋白与球蛋白比值

中图分类号 R562

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.035

Predictive Value of NLR and AGR in the Severe Asthma Acute Exacerbation. YANG Fang, CHEN Bi, ZHU Jiechen, et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the predictive value of neutrophil - lymphocyte ratio (NLR) and albumin - globulin ratio (AGR) in the severe asthma exacerbation. **Methods** The clinical data of 211 patients with asthma who visited the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were analyzed retrospectively. And they were divided into mild, moderate and severe groups (65 cases, 98 cases and 48 cases, respectively) according to the severity of asthma exacerbations. The differences of inflammatory indexes (Neu, Lym, ALB, GLB, NLR, AGR) among the three groups were compared, and the predictive value of each index for severe attack of acute asthma was evaluated by the receiver - operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were significant differences in the above inflammatory indexes among the 3 groups ($P < 0.05$). The areas under the curve of Neu, Lym, NLR, ALB, GLB and AGR for the predictive value of severe asthma exacerbation were 0.749, 0.627, 0.757, 0.715, 0.687, 0.748 ($P < 0.05$). The optional cut - off value of NLR was 4.715, the sensitivity was 60.4% and the specificity was 84.0%. While the optional cut - off value of AGR was 1.565, the sensitivity was 62.0% and the specificity of 79.2%. **Conclusion** NLR increased and AGR decreased in peripheral blood of patients with acute bronchial asthma, which has certain clinical guiding significance for assessing the severity of asthma.

Key words Bronchial asthma; Neutrophil - lymphocyte ratio; Albumin - globulin ratio

支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是最常见的慢性呼吸道疾病之一,以反复发作的胸闷、气短、咳嗽为主要临床表现^[1]。截至 2017 年,全球哮喘患者高达 2.727 亿,其中哮喘急性加重人口达 4312 万人^[2]。哮喘急性加重不仅严重影响患者的生活质量及寿命,而且给国家卫生服务系统带来了沉重的经济负担,因此寻找合适的炎症标志物以预测哮喘严重程度有利于识别重度哮喘,及时做出相应治疗,从而降低死亡风险,减轻医疗负担。目前与哮喘严重程度、治疗反

应及预后相关的生物学标志物主要有肺功能、呼出气一氧化氮(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO)、嗜酸粒细胞计数、免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)、C 反应蛋白(C - reactive protein, CRP)、骨膜蛋白(periostin)等,上述检查方法各有利弊。而 NLR、AGR 是一种新兴的炎性标志物,具有简单、经济、易获得等特点,与机体慢性炎症及免疫状态密切相关。研究表明,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophilic - lymphocyte ratio, NLR)、白蛋白与球蛋白比值(albumin - globulin ratio, AGR)在评估感染严重程度及判断疾病预后方面意义重大^[3,4],然而 NLR、AGR 水平在支气管哮喘病情评估中的作用机

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院

通信作者:朱述阳,主任医师,电子信箱:zshuyangxyfy@163.com

制尚不十分明确。本研究旨在探讨 NLR、AGR 与急性哮喘重度发作间的关系,明确 NLR、AGR 是否可以预测哮喘严重程度,从而指导后续临床诊疗工作。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析 2019 年 9 月~2021 年 1 月在徐州医科大学附属医院就诊的哮喘患者 211 例,根据哮喘急性发作病情严重程度分级,将其分为轻度、中度和重度组,分别有 65、98 和 48 例。纳入标准:①符合《支气管哮喘防治指南(2020 年版)》的哮喘急性发作期诊断标准;②临床资料完整。排除标准:①合并其他呼吸系统疾病,如慢性阻塞性肺疾病、肺炎、支气管扩张、肺结核、肺栓塞、肺纤维化等;②近 1 个月有口服或静脉滴注激素、抗生素病史;③存在其他合并症,如胃食管反流、心功能不全、肝功能不全、肾功能不全、恶性肿瘤等。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:XYFY 2022-KL083-01)。

2. 研究方法:收集所有研究对象的一般临床资料,如姓名、住院号、身高、体重、年龄、性别等。所有入选对象于次日 7:00~8:00 时空腹采血,于徐州医科大学附属医院检验科进行血常规及生化检查,记录 Neu、Lym、ALB、GLB 值,并根据公式计算 NLR、AGR。

3. 统计学方法:应用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布及方差齐

性,采用单因素方差分析,否则采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 NLR、AGR 在重度哮喘中的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组一般临床资料的比较:对 3 组患者的一般临床资料(性别、年龄、体重指数)进行单因素方差分析和 χ^2 检验,结果发现 3 组患者的一般临床资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ,表 1)。

表 1 各组一般临床资料的比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	男性	女性	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
轻度组	65	26(40.0)	39(60.0)	52.28±11.39	24.98±3.76
中度组	98	37(37.8)	61(62.2)	55.40±12.42	25.38±4.33
重度组	48	20(41.7)	28(58.3)	56.48±12.75	25.08±4.27
F/χ^2		0.224		1.957	0.198
<i>P</i>		0.894		0.144	0.821

2. 各组炎性指标的比较:对 3 组患者的炎性指标进行非参数检验,结果发现在急性哮喘重度发作患者中,Neu、NLR、GLB 显著升高,而 Lym、ALB、AGR 显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 Lym、ALB 在轻度及中度组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 各组炎性指标的比较[M(Q1,Q3)]

项目	轻度组	中度组	重度组	<i>P</i>
Neu($\times 10^9/L$)	3.61(2.84,4.68)	5.48(3.99,7.06)	7.53(5.05,9.60)	<0.001
Lym($\times 10^9/L$)	1.80(1.45,2.25)	1.65(1.10,2.10)	1.40(1.00,1.88)	0.007
NLR	2.02(1.51,3.01)	3.27(2.30,4.59)	5.55(3.32,8.40)	<0.001
ALB(g/L)	42.40(41.35,43.20)	41.90(37.85,42.00)	40.95(37.85,42.00)	<0.001
GLB(g/L)	25.00(23.85,25.95)	26.70(25.60,29.20)	27.65(25.35,31.85)	<0.001
AGR	1.70(1.63,1.79)	1.54(1.43,1.65)	1.47(1.30,1.56)	<0.001

3. 各指标对急性哮喘重度发作的预测价值:各指标预测急性哮喘重度发作的曲线下面积、最佳临界值及其敏感度、特异性详见表 3。NLR 预测急性哮喘重度发作的曲线下面积为 0.757,诊断临界值为 4.715,敏感度为 60.4%,特异性为 84.0%。AGR 预测急性

哮喘重度发作的曲线下面积为 0.748,诊断的临界值为 1.565,敏感度为 62.0%,特异性为 79.2%。Neu、GLB、NLR 越大(图 1),Lym、ALB、AGR 越小(图 2),哮喘急性发作期病情就越重。

表 3 各指标对哮喘急性发作期重度组的效果评价

项目	AUC	95% CI	诊断临界值	敏感度(%)	特异性(%)	<i>P</i>
Neu	0.749	0.667~0.831	6.620	68.8	77.9	<0.001
Lym	0.627	0.531~0.723	1.550	63.2	58.3	0.007
NLR	0.757	0.676~0.838	4.715	60.4	84.0	<0.001
ALB	0.715	0.633~0.797	41.850	57.7	72.9	<0.001
GLB	0.687	0.595~0.778	30.900	33.3	98.8	<0.001
AGR	0.748	0.671~0.824	1.565	62.0	79.2	<0.001

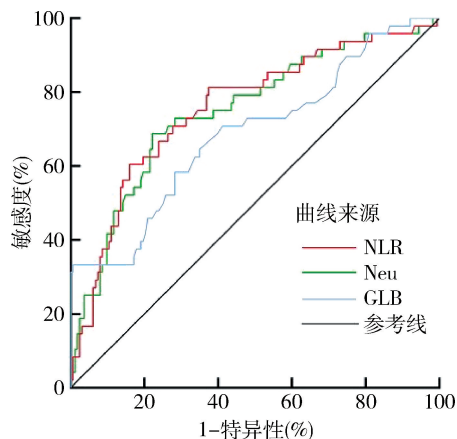


图1 外周血 Neu、GLB、NLR 评估急性哮喘重度发作的 ROC 曲线

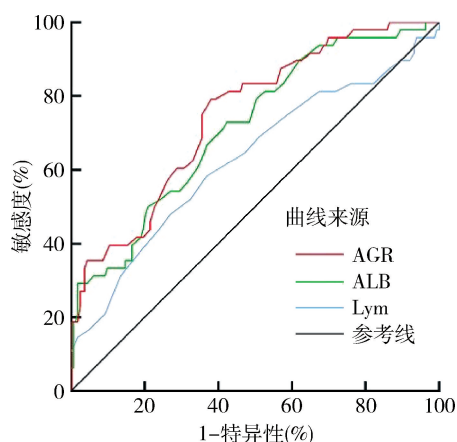


图2 外周血 Lym、ALB、AGR 评估急性哮喘重度发作的 ROC 曲线

讨 论

支气管哮喘在临床表现、气道炎症及气道重塑的类型和强度上表现出巨大的异质性,根据炎症类型可将哮喘大致分为嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型、寡细胞型及混合粒细胞型炎症。近年来,一些炎症性标志物,如 FeNO、痰嗜酸性粒细胞计数、IgE 等被提出用来反映支气管哮喘病情严重程度。其中 FeNO 及嗜酸性粒细胞均属于气道嗜酸性标志物,FeNO 主要反应 Th2 通路的气道炎症水平,有助于哮喘诊断。研究指出,哮喘患者的平均 FeNO 值显著高于非哮喘患者,两组之间比较,差异有统计学意义^[5];且 FeNO 可以用于指导激素治疗反应,但其值易受测量技术、鼻腔污染、吸烟、抗生素影响,且需要患者一定的配合度,实施较困难^[6]。痰嗜酸性粒细胞计数与病情严重程度及激素治疗反应有关,在嗜酸性水平较高的患者中,激素治疗反应较好,但诱导痰细胞学检查操作

复杂,对标本状态有一定要求,合格的痰液标本较少,从而影响其分析结果^[7,8]。而 NLR、AGR 作为简单、经济、易获得的炎症参数,不仅可以作为多种实体肿瘤的独立预后因子,而且与多种慢性炎症性疾病的严重程度相关^[9-12]。本研究结果示,NLR、AGR 作为非特异性炎症指标,与哮喘急性发作期病情严重程度有关,对支气管哮喘的病情评估有重要价值。

本研究探讨了 NLR、AGR 在急性哮喘重度发作中的预测价值,最终发现哮喘急性发作重度组中 Neu、GLB、NLR 显著高于中度组及轻度组,而 Lym、ALB、AGR 显著低于中度组及轻度组。通过 ROC 曲线下分析比较,NLR、AGR 在预测急性哮喘重度发作中有较大的应用价值($P < 0.05$)。

中性粒细胞作为先天免疫系统的主要组成部分,不仅参与机体急性炎症过程,而且与慢性炎症、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等密切相关。研究显示,中性粒细胞可通过中性粒细胞外陷阱的作用,吸引树突状细胞向肺部聚集,从而加重 2 型炎症反应,导致哮喘的急性加重^[13]。淋巴细胞作为适应性免疫的主要参与者,在哮喘发病中起重要作用。在过敏原的刺激下,Th2 细胞通过产生大量 2 型炎症细胞因子,如 IL-4、IL-5、IL-13 等,进一步激活嗜酸性粒细胞、B 淋巴细胞等,从而导致黏液分泌增加,气道平滑肌收缩,促进哮喘的急性加重^[14]。NLR 反映了先天免疫及适应性免疫之间的动态关系,与多种疾病的筛查、严重程度及预后相关。在哮喘中,Dorgu 等^[15]研究发现,哮喘组患儿与对照组患儿间的 NLR 水平比较,差异有统计学意义,NLR 可用于评估哮喘患儿的全身炎症状况。研究指出,病毒感染、过敏原、尘螨常常会引起支气管哮喘急性发作,NLR 越高,一秒钟呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)越低,两者呈负相关,且 NLR 是哮喘急性发作的独立危险因素^[16]。本研究结果随病情严重程度逐渐加重,NLR 逐渐升高与其一致。

白蛋白作为血浆蛋白的主要组成部分,不仅能够维持血浆胶体渗透压,而且参与了清除自由基、抗炎、抗氧化过程,其值高低不仅反映机体的营养状态,而且与肝脏疾病、肾脏疾病、感染严重程度及肿瘤预后密切相关。研究指出,白蛋白作为急性相反应蛋白,是败血症患者的死亡危险因素之一,在败血症患者中,动态监测其变化,发现幸存者的白蛋白水平显著高于非幸存者^[17]。而球蛋白由免疫球蛋白、补体、C 反应蛋白、白三烯、肿瘤坏死因子等多种蛋白组成,与

机体免疫功能密切相关。其中免疫球蛋白、CRP、肿瘤坏死因子在哮喘急性加重时均有不同程度的升高。AGR 兼顾白蛋白、球蛋白水平,反映机体的营养及炎症反应程度,可作为肿瘤及其他许多疾病的预后标志物,如肺癌、鼻咽癌、结肠癌、慢性肾脏病、心力衰竭等^[18~22]。Qin 等^[11]研究发现,AGR 可用于慢性阻塞性肺疾病的病情严重程度评估,在慢性阻塞性肺疾病患者中,AGR 水平显著低于正常对照组,且 GOLD 分级越高,AGR 水平越低。本研究发现,随哮喘病情加重,AGR 逐渐降低,与其研究结果一致。

综上所述,外周血 NLR、AGR 作为简单、经济、易获得的炎症标志物,对支气管哮喘的病情严重程度评估有一定的指导意义,具有重要的临床价值。

参考文献

- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 393(10190): e44
- 沙正凯, 钱江, 张祥杰, 等. 降钙素原与中性粒细胞淋巴细胞计数比值在 COPD 急性加重期细菌感染的诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5401-5403, 5406
- 周寅川, 荣蓉, 黄祎丹, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后 30d 内再入院的影响因素分析及 Nomogram 模型构建 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(8): 57-63
- Manoharan A, Lipworth BJ, Craig E, et al. The potential role of direct and indirect bronchial challenge testing to identify overtreatment of community managed asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(10): 1240-1245
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ats clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (Feno) for clinical applications [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 602-615
- Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level [J]. N Engl J Med, 2019, 380(21): 2009-2019
- Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, et al. Tailoring asthma treatment on

- eosinophilic markers (Exhaled Nitric Oxide or Sputum Eosinophils): a systematic review and Meta-analysis [J]. Thorax, 2018, 73(12): 1110-1119
- Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19673
- Niwa N, Matsumoto K, Ide H, et al. Prognostic value of pretreatment albumin-to-globulin ratio in patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Clin Genitourin Cancer, 2018, 16(3): e655-e661
- Qin J, Qin Y, Wu Y, et al. Application of albumin/globulin ratio in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8): 4923-4930
- Wiwanitkit V. Neutrophil to lymphocyte ratio in allergic rhinitis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(10): 3443
- 陈菲, 虞敏, 钟永红, 等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2021, 50(1): 123-130
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma [J]. Cell, 2021, 184(6): 1469-1485
- Dogru M, Yesiltepe Mutlu RG. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in children with asthma [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016, 44(4): 292-296
- 乔宇, 朱述阳. 中性粒细胞-淋巴细胞比值与哮喘患者肺功能、急性发作关系研究 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 1026-1029
- Takegawa R, Kabata D, Shimizu K, et al. Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: an observational study [J]. J Crit Care, 2019, 51: 139-144
- Li J, Wang Y, Wu Y, et al. Prognostic value of pretreatment albumin to globulin ratio in lung cancer: a Meta-analysis [J]. Nutr Cancer, 2021, 73(1): 75-82
- Gundog M, Basaran H. Pretreatment low prognostic nutritional index and low albumin-globulin ratio are predictive for overall survival in nasopharyngeal cancer [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(11): 3221-3230
- 李生平, 周业江. 手术前后白蛋白与球蛋白比值变化对结肠癌预后的评估价值 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 783-788
- 彭思琪, 卢文, 江肖, 等. 742 例原发性 IgA 肾病患者的临床病理特征及其预后分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(2): 87-94
- Li K, Fu W, Bo Y, et al. Effect of albumin-globulin score and albumin to globulin ratio on survival in patients with heart failure: a retrospective cohort study in China [J]. BMJ Open, 2018, 8(7): e022960

(收稿日期: 2021-11-28)

(修回日期: 2021-12-03)

(接第 165 页)

- Luo WJ, Zhang WF. The relationship of blood cell-associated inflammatory indices and diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review [J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(2): 312-323
- Yue S, Zhang J, Wu J, et al. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy [J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(8): 10009-10019
- Huang Q, Wu H, Wo M, et al. Clinical and predictive significance of plasma fibrinogen concentrations combined monocyte-lymphocyte ratio in patients with Diabetic Retinopathy [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(6): 1390-1398
- 王亚柱, 马珂琳, 祝丽丽, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性研究 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 44-48
- 徐瑞君, 韦玉和, 沈文明, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与 2 型

糖尿病血管病变的相关性研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(3): 267-270

- Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 387
- Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis [J]. Circ Res, 2018, 123(4): 477-494
- 任焕欣, 吴晓明, 赵伟, 等. 外周血血小板与淋巴细胞比值和 2 型糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 406-407
- Sung KC, Ryu S, Sung JW, et al. Inflammation in the prediction of type 2 diabetes and hypertension in healthy adults [J]. Arch Med Res, 2017, 48(6): 535-545

(收稿日期: 2021-11-28)

(修回日期: 2021-12-03)