

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.06.007

妊娠中期中性粒细胞淋巴细胞比值 与子痫前期的关联性

李玉婷¹ 陈雁丽² 刘婵² 王凤鸽² 刘淼² 满冬梅²⁽¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院产科, 济宁 272029)

摘要 **目的** 探究妊娠中期中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在轻度子痫前期、重度子痫前期及健康孕妇之间的差异关系,以及NLR在子痫前期筛查中潜在的预测价值。**方法** 选取了2018年1月1日至2021年1月30日在济宁医学院附属医院就诊的所有孕妇1115例,其中轻度子痫前期395例,重度子痫前期339例,正常妊娠孕妇381例。同时,收集患者年龄、BMI、外周血NLR、收缩压及舒张压等资料,探究子痫前期与NLR的关系。**结果** 轻/重度子痫前期组外周血中NLR数值均高于正常妊娠组,并且重度子痫前期组NLR高于轻度子痫前期组($P<0.001$),在调整BMI、年龄、血压等变量因素后,发现NLR仍是子痫前期的独立危险因素($OR=2.814, 95\%CI=2.130\sim3.717$)。**结论** 妊娠中期外周血的NLR增高是子痫前期的独立危险因素。因此,NLR对子痫前期的发生可能具有预测作用。

关键词 子痫前期;中性粒细胞/淋巴细胞;妊娠中期;疾病预测

中图分类号:R179 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2024)12-490-04

Correlation of neutrophil lymphocyte ratio with preeclampsia in the second trimester of pregnancy

LI Yuting¹, CHEN Yanli², LIU Chan², WANG Fengge², LIU Miao², MAN Dongmei²⁽¹ Clinic Medical College, Jining Medical University, Jining 272013, China; ² Department of

Obstetrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To investigate the differential relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in mild preeclampsia, severe preeclampsia and healthy pregnant women in the second trimester, and the potential value of NLR in screening for preeclampsia and predicting the severity of its disease development. **Methods** A total of 1115 pregnant women were selected from the Affiliated Hospital of Jining Medical University from January 1, 2018 to January 30, 2021, including 395 cases of mild preeclampsia and 339 cases of severe preeclampsia, and 381 cases of normal pregnant women hospitalized. At the same time, the patient's age, BMI, peripheral blood NLR, systolic and diastolic blood pressure were collected to explore the relationship between preeclampsia and NLR. **Results** NLR in peripheral blood of preeclampsia pregnant women (including mild and severe preeclampsia pregnant women) was significantly higher than that of healthy pregnant women. Moreover, NLR was significantly higher in patients with severe preeclampsia than in patients with mild preeclampsia ($P<0.001$). After adjusting for variables such as BMI, age, and blood pressure, NLR was still found to be an independent risk factor for preeclampsia ($OR = 2.814, 95\% CI = 2.130 \sim 3.717$). **Conclusion** The increase of NLR in peripheral blood during the second trimester of pregnancy is an independent risk factor for preeclampsia. Therefore, NLR may be predictive of the occurrence of preeclampsia.

[基金项目]国家自然科学基金(82201876);山东省自然科学基金-青年基金(ZR2021QH114);山东省自然科学基金-联合基金(ZR2021LZY001);中国博士后科学基金(2023M731307);济宁医学院附属医院博士后项目(322155);济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2021MS24);济宁医学院高层次科研项目培育计划(JYGC2021KJ007);济宁市重点研发项目(2023YXNS070)

[通信作者]满冬梅, E-mail: mandongmei@163.com

Keywords: Preeclampsia; Neutrophils/lymphocytes; Second trimester of pregnancy; Disease prediction

子痫前期是一种怀孕 20 周以后,以新发高血压伴有新发蛋白尿或者原有蛋白尿加重为特征的妊娠期特有疾病。该疾病严重威胁胎儿生长,是胎儿宫内发育迟缓的主要原因,同时可导致母体多种器官的损害^[1]。全球子痫前期的发病率高达 2%~8%,因子痫前期造成的胎儿死亡占围产儿死亡的 10%~15%^[2],并且子痫前期的孕妇出现心肌病、高血压以及肾脏疾病等产后并发症的概率也显著升高^[3]。鉴于子痫前期的高发病率及不良妊娠结局,为提高子痫前期的早期筛查能力,延长妊娠时间,改善妊娠结局,迫切需要一项用于早期筛查子痫前期的指标。

免疫系统的变化在子痫前期发病中起着至关重要的作用,滋养层侵入不足引起的胎盘缺氧,会促进包括中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞在内的炎症细胞分泌和活化^[1]。中性粒细胞过度活化黏附于内皮是子痫前期内皮损伤的关键原因^[4]。当激活的中性粒细胞形成的中性粒细胞胞外陷阱(neutrocyte extracellular traps NETs)过量或机体清除不及时,NETs 附着于内皮,引起内皮细胞凋亡,损伤内皮^[5]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),作为一项亚临床的标记物,反应机体特异性系统炎症和免疫状态,可能参与子痫前期的发生和发展^[6]。因此,我们认为 NLR 对早期子痫前期的诊断价值及其对预测子痫前期有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文回顾性分析自 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 30 日就诊于济宁医学院附属医院所有孕妇 1115 例,其中包括轻度子痫前期组孕妇 395 例,重度子痫前期组孕妇 339 例,正常妊娠组孕妇 381 例。将血压正常(收缩压<140mmHg,舒张压<90mmHg)且无妊娠糖尿病、甲状腺功能减退、胎心异常等并发症的孕妇视为正常妊娠组。子痫前期和重度子痫前期的诊断依据《妊娠期高血压疾病管理指南(2020)》:妊娠 20 周后收缩压 \geq 140mmHg 和/或舒张压 \geq 90mmHg,尿蛋白 \geq 0.3g/24h,尿蛋白/肌酐比值 \geq 0.3,或随机尿蛋白 \geq (+)者诊断为轻度子痫前期;若出现下列任何一种特征,则诊断为重度子痫前期,即:收缩压 \geq

160mmHg 和/或舒张压 \geq 110mmHg;新发头痛、视觉障碍或中枢神经系统异常;持续性右上腹或上腹疼痛;丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高;尿蛋白定量 \geq 2g/24h 或肌酐浓度 $>106\mu\text{mol/L}$;血小板计数 $<100\times 10^9/L$;肺水肿。排除标准:1)有任何胎儿生长受限、早产、妊娠合并急性肾盂肾炎、胎膜早破及感染可影响孕妇中性粒细胞计数的孕妇;2)未追踪最终结局及临床资料的妊娠孕妇;3)既往有心血管病、造血系统疾病、恶性肿瘤、妊娠糖尿病的孕妇以及目前正在服用影响血常规检查的药物的孕妇;4)双胎或多胎妊娠;5)流产或死胎。为了保护孕妇的隐私,我们承诺不透露任何有关她们的个人信息。本研究经济宁医学院附属医院医学科学伦理委员会批准(2022B031)。

1.2 方法

我们从海泰病历信息系统中检索了孕妇的人口学和病史信息,按纳入标准和排除标准选取各组病例后,调取各组孕妇在妊娠 16~27 周时于我院采集的外周静脉血数据。观察指标包括 BMI、血压水平、淋巴细胞、中性粒细胞等。

1.3 统计学方法

计量资料不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间采用 Kruskal-Wallis H 检验分析。采用 logistic 回归法分析可能发生子痫前期的危险因素。使用 SPSS26.0 进行统计。 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组孕妇全血 NLR 水平及相关资料的比较

结果显示 3 组间采血孕周无统计学意义($P>0.05$)。重度子痫前期组和轻度子痫前期组确诊时 BMI、收缩压、舒张压均高于对照组($P<0.001$)。轻/重度子痫前期组分娩孕周、新生儿出生体重低于正常妊娠组($P<0.001$)。而轻/重度子痫前期组 NLR 高于正常妊娠组($P<0.001$)。且重度子痫前期组 NLR 高于轻度子痫前期组。见表 1。

2.2 子痫前期可能危险因素的 logistic 回归分析

以正常妊娠组为参照组,赋值为 0,将轻度和重度子痫前期组合为一组,赋值 1,采用二分类反应变量进行 logistic 分析。模型调整前,Logistic 回

归分析显示年龄、收缩压、舒张压、NLR 水平是子痫前期的危险因素。经过对 BMI、年龄、血压调整

后,我们发现 NLR 水平升高是子痫前期的独立危险因素。见表 2。

表 1 不同组别临床指标比较

	正常妊娠组 (n=381)	轻度子痫前期组 (n=395)	重度子痫前期组 (n=339)	H	P
年龄(岁)	29.00(26.00,33.00)	32.00(27.75,36.25)	31.00(28.00,36.00)	23.589	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.68(20.58,24.84)	24.01(21.41,25.86)	24.34(22.04,28.93)	110.435	<0.001
采血时孕周(周)	15.14(12.29,16.71)	16.14(12.43,18.14)	16.43(14.43,19.71)	3.003	0.223
分娩时孕周(周)	39.00(38.29,39.86)	37.14(34.82,38.71)	35.93(34.57,37.57)	76.781	<0.001
收缩压(确诊时)(mmHg)	120.00(113.00,127.5)	157.00(155.00,172.50)	176.50(166.00,182.00)	888.132	<0.001
舒张压(确诊时)(mmHg)	72.00(67.00,78.50)	100.00(95.50,109.00)	109.50(102.00,118.00)	770.264	<0.001
新生儿出生体重(kg)	3.35(3.05,3.70)	2.96(2.30,3.21)	2.45(1.83,3.12)	271.507	<0.001
淋巴细胞计数(×10 ⁹ /L)	1.96(1.57,2.26)	1.66(1.54,2.30)	1.61(1.532,56)	103.763	<0.001
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.07(5.02,7.45)	7.02(4.89,6.78)	7.82(5.51,7.74)	274.884	<0.001
NLR	3.01(2.51,4.16)	4.02(2.40,4.06)	4.59(2.54,4.52)	381.754	<0.001

表 2 不同模型中 NLR 与子痫前期的关系

变量	β	SE	Waldχ ²	P	OR	95%CI
调整前						
NLR	1.092	0.077	198.901	<0.001	2.981	2.561~3.469
收缩压	0.171	0.013	186.187	<0.001	1.187	1.158~1.216
舒张压	0.219	0.016	189.556	<0.001	1.245	1.207~1.284
BMI	0.051	0.012	19.598	<0.001	1.053	1.029~1.077
年龄	0.016	0.013	1.485	0.223	1.016	0.991~1.041
调整后						
NLR	1.035	0.142	53.081	<0.001	2.814	2.130~3.717

3 讨论

子痫前期是妊娠期特有疾病,是引起母体器官损害和宫内发育迟缓的主要原因之一。本文结果显示子痫前期患者外周静脉血中 NLR 较正常妊娠孕妇升高($P<0.05$),并且重度子痫前期患者较轻度患者升高更为显著($P<0.05$)。后经过多因素分析示外周静脉血中 NLR 水平是子痫前期发生的独立危险因素。

正常妊娠时,T 细胞向抗炎型 Th2 表型转化,可合成 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 和抗体^[7]。这些因子可中和炎症反应,抑制氧化应激,减轻细胞损伤^[1]。子痫前期时,T 细胞向 Th1 型转化,可合成 IL-12、IL-18、IFN 和 TNF,这些促炎细胞因子可刺激全身炎症反应,导致细胞凋亡,减少滋养细胞侵袭^[8]。子痫前期作为一种全身炎症反应综合征,可增加白细胞的表达,中性粒细胞是人类循环系统中最丰富的白细胞类型,是炎症反应过程中的

主要细胞^[9]。有学者发现,在子痫前期的母体循环中所有类型的白细胞都被激活,但只有中性粒细胞可以渗入到全身血管中^[10]。本研究也证实子痫前期组 NLR 高于正常妊娠组($P<0.05$)。中性粒细胞可以导致 NETs 的产生,NETs 是含有 DNA 纤维的网状结构,子痫前期患者的母体绒毛间隙中,特别是在组织损伤区域,可以观察到大量的 NETs^[11],大量 NETs 未被机体及时清除时,会导致内皮损伤,加重子痫前期^[12]。同时,也有研究报道 NETs 水平与疾病严重程度呈正相关^[12]。这些 NETs 可作为母体游离 DNA 水平升高的来源,导致内皮损伤,增加子痫前期的严重程度^[11]。因此,NLR 水平升高可能是子痫前期发病的一个促进因素。

子痫前期病因和发病机制复杂。在妊娠相关的免疫学方面,除了广泛的母体血管损伤外,更重要的是胎盘改变。由于此病是因胎盘植入不良引起的,所以只有分娩出胎盘后才能得以解决^[13]。因此,子痫前期也被称为“胎盘疾病”,滋养层侵犯及子宫螺旋动脉重塑不足被认为是胎盘植入不良的主要原因,螺旋小动脉不足导致母体血管狭窄,会形成低流量、低容积、高阻力血管^[14]。有学者认为氧化应激是胎盘和内皮功能障碍的中枢成分,并认为是子痫前期的主要病因,在氧化应激状态下,高 ROS 产生的低氧/再灌注可通过 NF-κb 诱导 sFlt-1 和可溶性内皮素的释放^[15]。核因子 NF-κb 进入细胞核,可以促进促炎介质的转录,而促炎细

胞因子的分泌可以激活全身炎症反应,这些活化的中性粒细胞在子痫前期孕妇胎盘绒毛间隙可导致过多的氧化脂质,脂质进一步激活中性粒细胞,导致环氧化酶(COX)的表达^[16]。COX-2 促进血栓素前列腺素 E2、TNF- α 和超氧阴离子的分泌,引起内皮细胞氧化应激和功能障碍^[17]。

多项报道表明,白细胞与动脉粥样硬化有关^[18]。各种学者认为 NLR 是预测心血管事件的客观指标^[19]。子痫前期作为全身过度炎症反应性疾病,其血管内皮损伤的机制已得到广泛的认识。本研究结果显示 NLR 是子痫前期发生的独立危险因素。

尽管如此,我们的研究仍存在局限性。第一,由于回顾性研究的局限性,没有收集更多可能对中性粒细胞及淋巴细胞产生影响的因素,仍需要前瞻性研究来验证这一结果。第二,本研究为单中心研究,从而无法减少区域背景等混杂因素。因此,需要大样本、多中心的研究给予验证。

综上所述,本研究显示妊娠中期外周血中 NLR 增高是子痫前期发生的独立危险因素,妊娠中期 NLR 可用于子痫前期的早期诊断,对临床预测子痫前期的发生可能具有一定的参考价值。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
- [2] Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): e237-e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- [3] Goel A, Maski MR, Bajracharya S, et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period [J]. *Circulation*, 2015, 132(18): 1726-1733. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721.
- [4] Clark P, Boswell F, Greer IA. The neutrophil and preeclampsia [J]. *Semin Reprod Endocrinol*, 1998, 16(1): 57-64. DOI: 10.1055/s-2007-1016253.
- [5] Hu Y, Li H, Yan R, et al. Increased neutrophil activation and plasma DNA levels in patients with pre-eclampsia [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(12): 2064-2073. DOI: 10.1055/s-0038-1675788.
- [6] Serin S, Avci F, Ercan O, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2016, 6(1): 22-25. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.01.005.
- [7] Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia [J]. *J Reprod Immunol*, 2003, 59(2): 161-173. DOI: 10.1016/s0165-0378(03)00045-7.
- [8] Wielgosz J, Goldberg SB, Kral T, et al. Mindfulness meditation and psychopathology [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2019, 15: 285-316. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093423.
- [9] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6): 653-657. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
- [10] Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, et al. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(5): 662-669. DOI: 10.1111/jog.12619.
- [11] Moodley M, Moodley J, Naicker T. The role of neutrophils and their extracellular traps in the synergy of pre-eclampsia and HIV infection [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(6): 41. DOI: 10.1007/s11906-020-01047-z.
- [12] Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(14): 3193-3197. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.06.006.
- [13] Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia [J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.
- [14] Mancia G, Hall JE. Introduction to a compendium on the pathophysiology and treatment of hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 967-968. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314953.
- [15] Aouache R, Biquard L, Vaiman D, et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5). DOI: 10.3390/ijms19051496.
- [16] Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184(3): 414-419. DOI: 10.1067/mob.2001.109594.
- [17] Pillay P, Moodley K, Vatish M, et al. Exosomal Th1/Th2 cytokines in preeclampsia and HIV-positive preeclamptic women on highly active anti-retroviral therapy [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154795. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154795.
- [18] Zernecke A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas [J]. *Circ Res*, 2020, 127(3): 402-426. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316903.
- [19] Imano H, Sato S, Kitamura A, et al. Leukocyte count is an independent predictor for risk of acute myocardial infarction in middle-aged Japanese men [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): 147-152. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.002.

(收稿日期 2023-11-23)

(本文编辑:甘慧敏)