

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.014

❖ 临床研究 ❖

# 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血 NLR、CRP、EOS 水平与病情严重程度的相关性

罗立, 熊沿, 聂晓红

(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院呼吸与危重症科, 四川 成都 610051)

**【摘要】目的:** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)、C反应蛋白(CRP)、嗜酸性粒细胞(EOS)水平与病情严重程度的相关性。**方法:** 130例AECOPD患者, 依照是否发生呼吸衰竭分为呼吸衰竭组( $n=41$ )与未呼吸衰竭组( $n=89$ ); 并参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》分级标准, 将患者疾病分为A级( $n=25$ )、B级( $n=33$ )、C级( $n=32$ )、D级( $n=40$ ), 检测患者外周血NLR、CRP、EOS水平, 分析外周血液指标在疾病评估中的诊断价值, 分期与病情严重程度的相关性。**结果:** 呼吸衰竭组外周血NLR、CRP水平高于未呼吸衰竭组, EOS水平低于未呼吸衰竭组( $P<0.05$ ); 外周血NLR、CRP、EOS联合检测评估AECOPD患者呼吸衰竭情况ROC曲线下面积为0.923, 高于单独NLR、CRP、EOS检测时的0.816、0.812、0.833( $P<0.05$ ); 外周血NLR、CRP水平, A级<B级<C级<D级; EOS水平, A级>B级>C级>D级患者( $P<0.05$ ); 外周血NLR、CRP水平与患者疾病分级呈正相关( $r=0.703、0.755, P<0.05$ ); 外周血EOS水平与患者疾病分级呈现负相关( $r=-0.707, P<0.05$ )。**结论:** AECOPD患者血NLR、CRP水平随病情加重有逐渐增高的趋势, 而EOS水平随病情加重呈现下降趋势, 两者均与患者病情严重程度相关, 且三项指标联合检测对于AECOPD呼吸衰竭情况的判断具有较高的鉴别效能。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值; C反应蛋白; 嗜酸性粒细胞; 病情严重程度; 相关性

**【中图分类号】** R563.9 **【文献标志码】** A

## Relationship between blood NLR, CRP, EOS levels and disease severity in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LUO Li, XIONG Yan, NIE Xiao-hong

(Department of Respiratory and Critical Care, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610051, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the correlation between peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), eosinophil (EOS) levels and disease severity in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** A total of 130 AECOPD patients were enrolled. According to presence or absence of respiratory failure, they were divided into respiratory failure group ( $n=41$ ) and non-respiratory failure group ( $n=89$ ). According to the classification standards of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, they were divided into grade A group ( $n=25$ ), grade B group ( $n=33$ ), grade C group ( $n=32$ ) and grade D group ( $n=40$ ). The levels of NLR, CRP and EOS in peripheral blood were detected. The value of peripheral blood indexes in disease assessment was analyzed. And their correlation with disease severity was analyzed. **Results:** The levels of peripheral blood NLR and CRP in respiratory failure group were higher than those in non-respiratory failure group, while EOS level was lower than that in non-respiratory failure group ( $P<0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) of NLR combined with CRP and EOS for assessing respiratory failure in AECOPD patients was 0.923, which was higher than that of NLR, CRP and EOS alone (0.816, 0.812, 0.833,  $P<0.05$ ). The levels of peripheral blood NLR and CRP increased in ture of grade A, B, C and D, while EOS level decreased in ture of grade A, B, C and D ( $P<0.05$ ). The levels of peripheral blood NLR and CRP were positively correlated with disease grading ( $r=0.703, 0.755, P<0.05$ ), while EOS level was negatively correlated with it ( $r=-0.707, P<0.05$ ). **Conclusion:** The levels of peripheral blood NLR and CRP gradually increase, while EOS level decreases with the aggravation of disease in AECOPD patients. They are related to disease severity. The combination of the three indexes has high dif-

基金项目: 四川省卫生厅课题(17PJ051)

作者简介: 罗立(1970-), 男, 副主任医师。E-mail: luoli13688327615@163.com

通讯作者: 聂晓红。E-mail: xhnie1226@sina.com

ferential efficiency for respiratory failure in AECOPD patients.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation period; Neutrophil lymphocyte ratio; C-reactive protein; Eosinophil; Disease severity; Correlation

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一类呼吸系统常见慢性疾病, 发病率较高, 发病机制为气道与肺部对有毒气体及颗粒表现出异常的炎症反应, 继发慢性气道阻塞<sup>[1]</sup>。与稳定期 COPD 患者相比, 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者支气管黏膜炎症反应更严重, 并伴有支气管黏膜增厚、分泌物增多等症状; 再加上支气管病变导致的狭窄与痉挛, 易造成机体通气功能迅速下降, 发生二氧化碳潴留, 导致缺氧, 进一步诱发肺性脑病, 导致患者死亡<sup>[2]</sup>。COPD 作为一种肺部慢性炎症疾病, 多项生物标志物水平均与 AECOPD 发生发展密切相关。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是机体炎症刺激下, 肝脏分泌的急性时相蛋白, 是炎症反应的标志物。中性粒细胞与淋巴细胞计数比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 是血中性粒细胞与血淋巴细胞计数水平的比值, 被广泛应用于心血管疾病、肺炎等疾病严重程度及预后评估。嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS) 隶属于白细胞范畴, 与其他免疫细胞共同调节免疫系统, 是嗜酸性气道炎症敏感的生物学标志物<sup>[3]</sup>。本研究拟分析 AECOPD 患者血清 NLR、CRP、EOS 水平与病情严重程度的相关性, 探讨其对患者病情评估及预后的应用价值, 旨在为该病的早期治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取成都医学院第二附属医院 2017 年 9 月至 2018 年 11 月 130 例 AECOPD 患者作为研究组对象。其中, 男性 69 例, 女性 61 例; 年龄 46 ~ 79 岁, 平均 (63.97 ± 6.83) 岁; COPD 病程 3 ~ 9 年, 平均 (8.43 ± 2.04) 年。130 例 AECOPD 患者, 依照是否发生呼吸衰竭分为呼吸衰竭组 ( $n = 41$ ) 与未呼吸衰竭组 ( $n = 89$ ); 并参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》分级标准, 将患者疾病分为 A 级 ( $n = 25$ )、B 级 ( $n = 33$ )、C 级 ( $n = 32$ )、D 级 ( $n = 40$ )。纳入标准: (1) 符合慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识中 AECOPD 诊断标准<sup>[4]</sup>; (2) 临床表现为气促加重, 伴喘息、胸闷、咳嗽加剧、呼吸困难、痰量增多且颜色和粘度异常; (3) 患者意识清晰, 无沟通障碍; (4) 经医院伦理委员会批准, 患者及家属知情同意。排除标准: (1) 合并肿瘤疾病;

(2) 合并 COPD 之外的急慢性呼吸系统疾病, 如: 支气管哮喘、胸腔积液、肺间质纤维化等; (3) 合并严重心、脑、肝、肾、血液系统疾病; (4) 入组前两周内使用过激素类药物或自行口服抗生素等治疗; (5) 合并自身免疫性疾病; (6) 临床资料不全。

### 1.2 疾病严重程度分级

根据患者是否发生呼吸衰竭分为呼吸衰竭组与未呼吸衰竭组, 呼吸衰竭诊断标准<sup>[5]</sup>: 呼吸空气 (海平面大气压、静息状态), 动脉血气分析结果显示动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) 水平低于 60 mmHg, 可伴或不伴有动脉二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>) 高于 50 mmHg。依据中华医学会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》综合评估分级标准<sup>[6]</sup>将 AECOPD 患者疾病严重程度分为四级: A 级: 风险低, 临床症状少, 肺功能 GOLD 1 或 GOLD 2 和 (或) 每年 0 ~ 1 次急性加重, 同时改良呼吸困难 (modified medical research council, mMRC) 评分为 0 ~ 1 级或 COPD 评估测试 (COPD assessment test, CAT) 分值 < 10; B 级: 风险低, 症状较多, 肺功能 GOLD 1 或 GOLD 2 和 (或) 每年 0 ~ 1 次急性加重, 同时 mMRC ≥ 2 级或 CAT ≥ 10; C 级: 风险高, 症状较少, 肺功能 GOLD 3 或 GOLD 4 和 (或) 每年 ≥ 2 次急性加重表现, 同时 mMRC 为 0 ~ 1 级或 CAT < 10; D 级: 风险高, 临床症状多, 肺功能 GOLD 3 或 GOLD 4 和 (或) 每年 ≥ 2 次急性加重表现, 同时 mMRC ≥ 2 级或 CAT ≥ 10。

### 1.3 标本采集及检测

采集 5 mL 空腹肘静脉血, 其中 2 mL 采用迈瑞 BC-5390CRP 全自动血液细胞分析仪检测 EOS% 及中性粒细胞计数、淋巴细胞计数水平, 计算 NLR; 另外 3 mL 在 3 500 rpm 下离心 10 min, 取血清, 通过酶联免疫吸附法测定 CRP 水平。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用  $F$  检验, 组间两两比较通过独立样本  $t$  检验; 采用 Spearman 相关性分析外周血 NLR、CRP、EOS 含量与疾病严重程度的相关性, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 评估外周血 NLR、CRP、EOS 水平检测对患者呼吸衰竭情况的评估价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 呼吸衰竭与未呼吸衰竭组外周血 NLR、CRP、

## EOS 水平比较

呼吸衰竭组外周血 NLR、CRP 水平高于未呼吸衰竭组, EOS 水平低于未呼吸衰竭组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 呼吸衰竭与未呼吸衰竭组外周血 NLR、CRP、EOS 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NLR	CRP(mg/L)	EOS(%)
呼吸衰竭组( $n=49$ )	10.65 ± 1.06*	39.03 ± 5.50*	1.87 ± 0.17*
未呼吸衰竭组( $n=81$ )	6.12 ± 0.75	22.83 ± 3.59	2.30 ± 0.22

\*  $P < 0.05$ , 与未呼吸衰竭组比较。

## 2.2 外周血 NLR、CRP、EOS 水平评估 AECOPD 患者呼吸衰竭效能分析

外周血 NLR、CRP、EOS 联合检测评估 AECOPD 患者呼吸衰竭情况 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.923, 高于单独 NLR、CRP、EOS 检测时的 0.816、0.812、0.833 ( $P < 0.05$ )。见表 2 及图 1。

表 2 外周血 NLR、CRP、EOS 水平评估 AECOPD 患者呼吸衰竭效能分析

指标	临界值	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NLR	8.23	0.816	0.735 ~ 0.897	< 0.001	77.60	67.90
CRP(mg/L)	29.06	0.812	0.735 ~ 0.888	< 0.001	79.60	71.60
EOS(%)	2.05	0.833	0.765 ~ 0.900	< 0.001	83.70	70.40
联合检测	-	0.923	0.880 ~ 0.967	< 0.001	89.80	82.70

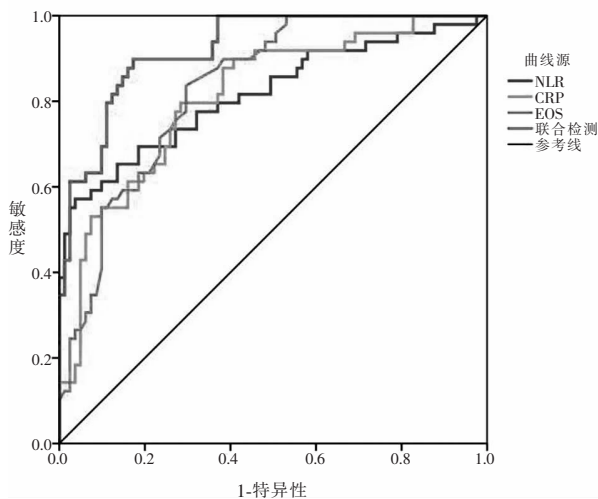


图 1 外周血 NLR、CRP、EOS 水平评估 AECOPD 患者呼吸衰竭效能分析

## 2.3 不同疾病分级患者外周血 NLR、CRP、EOS 水平比较

外周血 NLR、CRP 水平: A 级 < B 级 < C 级 < D 级 ( $P < 0.05$ ); EOS 水平: A 级 > B 级 > C 级 > D 级 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 外周血 NLR、CRP、EOS 水平与患者疾病分级的相关性分析

外周血 NLR、CRP 水平与患者疾病分级均呈正相关 ( $r = 0.703, 0.755, P < 0.05$ ); 外周血 EOS 水平与患者疾病分级呈现负相关 ( $r = -0.707, P < 0.05$ )。见表 4 及图 2。

表 3 不同疾病分级患者外周血 NLR、CRP、EOS 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NLR	CRP(mg/L)	EOS(%)
A 级( $n=25$ )	5.22 ± 0.50*#△	19.98 ± 2.01*#△	2.69 ± 0.24*#△
B 级( $n=33$ )	6.83 ± 0.64*#	24.26 ± 2.39*#	2.40 ± 0.22*#
C 级( $n=32$ )	7.91 ± 0.75*	30.11 ± 3.01*	2.03 ± 0.19*
D 级( $n=40$ )	10.22 ± 0.98	37.45 ± 3.53	1.80 ± 0.16

\*  $P < 0.05$ , 与 D 级比较; #  $P < 0.05$ , 与 C 级比较; △  $P < 0.05$ , 与 B 级比较。

表 4 外周血 NLR、CRP、EOS 水平与患者疾病分级的相关性分析

指标	r 值	P 值
NLR	0.703	< 0.001
CRP	0.755	< 0.001
EOS	-0.707	< 0.001

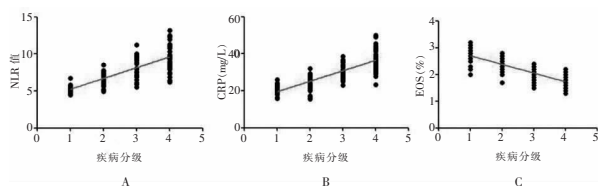


图 2 外周血 NLR、CRP、EOS 水平与患者疾病分级的相关性分析

## 3 讨论

在我国 40 岁以上群体中, COPD 患病率超过 8.2%, 且由于 COPD 而死亡的病例超过 100 万<sup>[7]</sup>。随着患者病情进一步发展, COPD 导致的一系列并发症使得疾病不仅仅影响机体肺部, 还使部分肺外器官受累。AECOPD 是导致患者疾病进展加快和死亡的重要原因, 因此临床上要求医务工作者及时、准确对患者病情程度和再发加重风险进行评估, 从而合理指导临床治疗<sup>[8]</sup>。

一直以来, 肺功能是 COPD 疾病诊断的“金标准”, 对疾病诊断、病情评估、预后均有重要价值, 然而在 GOLD 2011 指南<sup>[9]</sup>提出, 单纯肺功能无法全面反映疾病严重程度。CRP 是机体炎症反应发生时, 体液中快速生成的一种急性时相反应蛋白, 具耐热和抗蛋白酶降解能力, 通常情况下, 在健康人血液中浓度较低, 但当机体存在炎症或损伤时, CRP 水平升高, 同时不受免疫抑制剂、抗炎药物、激素等的影响, 和白细胞、血沉检查相比, 敏感性更高, 病变消退时可迅速降低至正常水平。COPD 患者表现为全身系统性炎症以及呼吸道炎症, CRP 水平对反映下呼

呼吸道感染程度具有重要价值。本研究中表明,外周血 CRP 水平与患者疾病分级呈正相关,与杜瑱男等<sup>[10]</sup>研究结果一致。当细胞因子呈现出较高水平时,使得气道黏液分泌过多,对气道产生阻塞,导致患者机体肺功能进一步降低,病情进一步加重。

NLR 是外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数水平之间的比值,水平上升已成为炎症性疾病的重要标志,相对于单纯中性粒细胞升高在感染程度方面的敏感性更高<sup>[11]</sup>。Zuo 等<sup>[12]</sup>研究表明,NLR 水平不仅与 COPD 急性加重有关,还与疾病严重程度相关,具体表现为 AECOPD 患者 NLR 明显高于稳定期,且患者肺气肿程度以及 mMRC 评分均与 NLR 水平呈正相关。本研究中,AECOPD 患者外周血 NLR 水平与患者疾病分级呈正相关,且合并呼吸衰竭患者外周血 NLR 水平高于未合并呼吸衰竭患者,外周血 NLR 水平可作为 AECOPD 患者疾病严重程度的评估指标。AECOPD 患者呼吸道 T 淋巴细胞过度凋亡,局部免疫防御下降可导致疾病进一步加重。

EOS 存在于机体血液、组织液、分泌液中,与哮喘、过敏反应、寄生虫感染等密切相关,EOS 参与 Th2 免疫应答,在细胞因子作用下,骨髓和血液中的 EOS 募集到炎症部位,产生多种促炎因子和免疫调节因子<sup>[13]</sup>。GOLD 指南<sup>[9]</sup>提出,血液 EOS 计数可作为 AECOPD 疾病预测的生物标志物,指导 COPD 患者稳定期糖皮质激素个体化治疗。Macdonald 等<sup>[14]</sup>研究表明痰 EOS 浓度与 COPD 患者气道炎症有关,可用来预测患者病情,本研究鉴于 COPD 患者痰 EOS 检测方法中支气管肺泡灌洗为侵入性操作,诱导痰操作复杂,且有痰细胞容易退化而导致无法辨别,选择外周血 EOS 水平来评估其与 COPD 病情的关系,结果显示外周血 EOS 水平与患者疾病严重程度呈负相关,与上述研究结果一致。AECOPD 是由炎症细胞及炎症介质参与的反应,炎症细胞和炎症因子作用下可引起肺损伤,当肺损伤较为严重时,机体肾上腺分泌皮质激素的释放增多,骨髓 EOS 释放被抑制,外周血 EOS 水平降低。毛彦华等<sup>[15]</sup>研究显示外周血 EOS 水平 $\leq 2\%$  组的患者炎症反应较重,合并呼吸衰竭的概率也更高,本研究分析 EOS 在合并与未合并呼吸衰竭 AECOPD 患者中的评估价值,结果显示其 ROC 曲线下面积为 0.833,具有较高的评估效能。

综上所述,AECOPD 患者血 NLR、CRP 水平随病情加重有逐渐增高的趋势,EOS 水平随病情加重呈降低趋势,与患者疾病严重程度相关,三项指标

联合对于 AECOPD 呼吸衰竭情况的判断具有较高的鉴别效能。

#### 参考文献

- [1] Wang Z, Singh R, Miller BE, *et al.* Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: An analysis of the COPD MAP study [J]. *Thorax*, 2018, 73(4): 331-338.
- [2] Li Z, Yuan X, Yu L, *et al.* Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(32): e16775.
- [3] Obeidat M, Sadatsafavi M, Sin DD. Precision health: treating the individual patient with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *The Medical Journal of Australia*, 2019, 11(4): 208-210.
- [4] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识[J].中华哮喘杂志(电子版),2013,7(1):1-13.
- [5] 程静,马乐,苏春芳.动脉血乳酸及早期乳酸清除率与老年 COPD 合并呼吸衰竭患者预后的相关性[J].实用医学杂志,2016,32(6):952-954.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [7] 包鹤龄,丛舒,王宁,等.2014年中国慢性阻塞性肺疾病高危人群现状调查与分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(5):580-585.
- [8] Dull R, Dull S. Redundant medication use during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalized patients [J]. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2020, 24(5): 93-95.
- [9] 王强.慢性阻塞性肺病患者血清中 CAPI 含量检测及其与病情严重程度的相关关系[J].国际呼吸杂志,2018,38(21):1646-1650.
- [10] 杜瑱男,董永权,王明明,任义峰.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 C-反应蛋白指标与肺功能的相关性研究[J].中国卫生检验杂志,2020,30(1):61-63.
- [11] Wang H, Chun L, Wang S, *et al.* NLRP3 inflammasome involves in the acute exacerbation of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2018, 41(6): 107-109.
- [12] Zuo H, Xie X, Peng J, *et al.* Predictive value of novel inflammation-based biomarkers for pulmonary hypertension in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Analytical Cellular Pathology*, 2019, 39(5): 675-677.
- [13] Saito Z, Yoshida M, Kojima A, *et al.* Benefits and risks of inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease classified by blood eosinophil counts [J]. *Lung*, 2020, 17(10): 1-7.
- [14] Macdonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, *et al.* Low and high blood eosinophil counts as biomarkers in hospitalised acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chest*, 2019, 156(1): 406-408.
- [15] 毛彦华,曹卫军. COPD 稳定期血 EOS% 与 FeNO 测定对糖皮质激素疗效的预测价值分析 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 254-257, 262.

(收稿日期:2020-12-14

修回日期:2021-01-02)