

NPR 预测 ANCA 相关血管炎不良肾脏预后及其协同多因素优化模型

刁玉洁¹, 林琳², 李文瑄¹, 王洲洋¹, 江蓓¹, 胡迎迎³, 刘广义¹

(1.山东大学齐鲁医院肾内科, 山东 济南 250012; 2.潍坊市人民医院肾内科, 山东 潍坊 261041;

3.山东大学齐鲁医院医务处, 山东 济南 250012)

摘要: **目的** 本研究旨在探讨中性粒细胞血小板比值(neutrophil-to-platelet ratio, NPR)与抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)肾损害患者1年肾脏预后的关系,寻找评估1年肾脏预后的NPR截断值,并将NPR纳入1年肾脏预后分析中,联合多因素构建高效能的预后预测模型。**方法** 回顾性分析2010年1月至2021年11月山东大学齐鲁医院收治的258例AAV肾损害患者。分析NPR水平与诊断时实验室指标以及1年肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)率之间的关系,构建ROC曲线,计算NPR截断值,按照NPR水平将患者分为高NPR组($n=41$ 例)和低NPR组($n=82$ 例)。采用Mann-Whitney U 检验和卡方检验分析两组数据差异。构建二元Logistic回归模型,分析NPR与1年肾脏替代治疗率的关系,纳入NPR联合多因素建立1年肾脏预后预测模型。**结果** 高NPR组男22例(53.7%),女19例(46.3%);低NPR组男46例(56.1%),女36例(43.9%)。24例(19.5%)肾脏受累患者1年内进入RRT。对其进行单因素和多因素二元Logistic回归分析,将单因素分析有意义的指标纳入多因素分析。本研究中较高的伯明翰血管炎活动评分(Birmingham vasculitis activity score, BVAS)($OR=1.272, 95\%CI:1.034\sim1.567, P=0.023$)、较高的肌酐(serum creatinine, SCR)水平($OR=1.008, 95\%CI:1.004\sim1.012, P<0.001$)以及较高的NPR($OR=4.931, 95\%CI:1.153\sim21.091, P=0.031$)是患者1年内进入RRT的预测因素。NPR >0.0332 是AAV肾损害患者1年内进入RRT的独立预测因素。NPR联合多因素的二元Logistic回归模型预测1年RRT率效果好,ROC曲线下面积为0.960($95\%CI:0.889\sim0.997, P<0.001$)。**结论** NPR是一种便利且成本低廉的炎症指标,NPR >0.0332 的患者更易在初诊1年内进入终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)并接受RRT。本研究构建的包括BVAS、血红蛋白、白蛋白、SCR、NPR指标在内的1年肾脏预后预测模型预测性能较好。

关键词: 抗中性粒细胞胞浆抗体;血管炎;中性粒细胞血小板比值;肾脏预后;预测模型构建

中图分类号:R692

文献标志码:A

Neutrophil-to-platelet ratio predicts adverse renal outcomes in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and its synergistic multifactor optimization model

DIAO Yujie¹, LIN Lin², LI Wenxuan¹, WANG Zhouyang¹, JIANG Bei¹, HU Yingying³, LIU Guangyi¹

(1. Department of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Department of Nephrology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China;

3. Department of Medical Affairs, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between neutrophil-to-platelet ratio (NPR) and the first-year renal prognosis in patients with renal damage caused by anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis

(AAV), so as to find the cut-off value of NPR for assessing first-year renal prognosis, and to construct a high-performance prognostic prediction model. **Methods** Clinical data of 258 patients with renal damage caused by AAV who were admitted to Qilu Hospital of Shandong University during Jan. 2010 and Nov. 2021 were retrospectively analyzed. The relationship between NPR and laboratory indicators at diagnosis as well as the first-year renal replacement therapy (RRT) rate was analyzed. Receiver operating characteristic curve was plotted to calculate the cut-off value of NPR. After that, patients were classified into high NPR group ($n = 41$) and low NPR group ($n = 82$). Mann-Whitney U test and chi-square test were used to analyze the differences between the two groups. The relationship between NPR and first-year RRT rate was analyzed by constructing a binary Logistic regression model. The first-year renal prognosis prediction model was established with NPR and other factors. **Results** There were 22 male (53.7%) and 19 female (46.3%) in the high NPR group, and 46 male (56.1%) and 36 female (43.9%) in the low NPR group. Altogether 24 patients (19.5%) underwent RRT within the first year. Univariate and multivariate binary Logistic regression analysis were performed, and significant variables in univariate analysis were included in multivariate analysis. High level of Birmingham vasculitis activity score (BVAS) ($OR = 1.272$, 95% CI : 1.034-1.567, $P = 0.023$), high level of serum creatinine (SCR) ($OR = 1.008$, 95% CI : 1.004-1.012, $P < 0.001$), and high level of NPR ($OR = 4.931$, 95% CI : 1.153-21.091, $P = 0.031$) were predictors of RRT within the first year. $NPR > 0.0332$ was an independent predictor of RRT. The binary Logistic regression model of NPR combined with multifactor functioned well in predicting the first-year RRT rate, with an area under the curve (AUC) of 0.960 (95% CI : 0.889-0.997, $P < 0.001$). **Conclusion** NPR is a convenient and cost-effective inflammation indicator. Patients with $NPR > 0.0332$ are more likely to enter end-stage renal disease (ESRD) and undergo RRT within the first year after initial diagnosis. The first-year renal prognostic prediction model constructed in this study, including BVAS, hemoglobin, albumin, SCR and NPR, has a good predictive performance. **Key words:** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody; Vasculitis; Neutrophil-to-platelet ratio; Renal prognosis; Construction of predictive model

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 是一种以炎症细胞浸润引起血管坏死为特征的自身免疫性疾病。根据临床表现可分为肉芽肿性多血管炎 (granulomatous polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatous polyangiitis, EGPA)^[1-2]。AAV 相对罕见,既往研究中 AAV 发病率为每百万人 48~184 例,近年 AAV 发病率升高,约为每百万人 300~421 例^[3]。AAV 发病人群通常没有明确的性别倾向,但在某些研究中男性略占优势。AAV 可发生于全年龄段的人群,但其发病率随年龄增长而增加,在 60~70 岁年龄段达到高峰^[4]。AAV 通常累及多器官,常见肺部和肾脏受累。肾脏受累的 AAV 患者通常直至肾功能衰竭时才出现症状,因此 AAV 预后较差^[5]。GPA 和 MPA 常累及肾脏,5 年内 20%~40% 的 AAV 患者可进入终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)。与无肾损害的 AAV 患者相比,AAV 肾损害患者,尤其是 ESRD 患者的生存期更短^[6]。糖皮质激素、环磷酰胺、利妥昔单抗等是 AAV 缓解诱导治疗的重要方案,生物制剂在 AAV 的诱导缓解过程中发挥重要作用^[7]。然而,AAV 患

者 5 年复发率仍然较高^[8-9]。近年 AAV 的研究逐渐增多,但 ANCA 相关性肾炎的诊断金标准仍然是肾活检。通常 AAV 肾脏受累患者预后更差,短期内即进入终末期,无法早期识别 AAV 肾脏受累患者肾脏预后,可能会导致严重的后果甚至危及生命^[10]。迄今为止,临床上仍然缺乏有效便利的 AAV 肾脏预后的风险预测模型。

中性粒细胞血小板比值 (neutrophil-to-platelet ratio, NPR) 是一种炎症标志物,可以反映急性炎症程度。中性粒细胞参与并影响炎症反应的发生、发展,在感染或组织损伤过程中,中性粒细胞产生增多,并短时间内受趋化因子招募,募集于受损组织,介导微血管损伤进而导致机体损害^[11-12]。血小板是一种炎症效应细胞,在从急性炎症到适应性免疫的整个过程中发挥作用。活化的血小板介导中性粒细胞与内皮细胞的黏附,并上调其促炎功能。此外,血小板与树突状细胞相互作用,刺激树突状细胞释放炎症趋化因子和细胞因子。血小板在炎症反应过程中发挥重要作用^[13]。AAV 疾病活动状态下,患者的血小板计数明显高于缓解期^[14]。研究发现,中性粒细胞和血小板聚集,产生中性粒细胞-血小板聚集物 (neutrophils-platelet aggregates, NPA),进一步促进炎症和血栓形成,加速疾病进展,导致疾病急

慢性病程的进一步恶化^[15]。NPR既可以反映急性炎症反应的强度(由中性粒细胞反映),又可以反映慢性炎症状态(由血小板反映)^[16]。NPR作为一种炎症标志物,在肿瘤、感染性心内膜炎和ST段抬高型心肌梗死等疾病中对预测预后具有重要的作用。较高的NPR预示着较高的炎症反应,通常与患者的死亡率增加有关^[17-19]。本研究旨在探讨诊断时的NPR与AAV肾损害患者临床特征以及与患者1年肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)率的关系,寻找预测1年肾脏预后的NPR截断值,并通过新指标NPR的加入联合多因素构建预测AAV肾损害患者1年肾脏预后的预测模型。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2010年1月至2021年11月在山东大学齐鲁医院就诊并诊断为AAV肾损害患者258例,其中男124例(48.1%),女134例(51.9%),10~87岁,中位年龄66岁。纳入标准:①首次诊断为AAV并表现为肾脏受累的患者,10~90岁;②符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)1990年标准和2012年提出的教堂山共识会议(Chapel Hill Consensus Conferences, CHCC)血管炎命名法;③病历资料记录完整,无MPO-ANCA和PR3-ANCA结果缺失。排除标准:①曾患恶性肿瘤、血液系统疾病、严重感染等疾病的患者;②初诊前曾用过异烟肼、丙硫氧嘧啶、米诺环素等药物的患者。本研究由山东大学齐鲁医院伦理委员会审查批准(No. KYLL-202306-054)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集及整理

本研究基于患者首次诊为AAV肾损害时的医疗记录,收集患者初诊时的年龄和性别等人口学数据,并收集初诊时的实验室指标,包括血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、血清肌酐(serum creatinine, SCR)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、ANCA抗体滴度(ANCA antibodies titers, ANCA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, Alb)、髓过氧化物酶抗体滴度(myeloperoxidase-ANCA, MPO-ANCA)、抗蛋白酶3抗体滴度(anti-proteinase 3-ANCA, PR3-ANCA)。此外,根据病历资料中的临床表现,计算诊断时的伯明翰血管炎活动评分(Birmingham vasculitis activity score,

BVAS)。

1.2.2 随访及分析

通过电子病历系统、门诊复诊资料以及电话询问等方式对患者进行随访,记录患者初诊1年内的肾脏结局。以NPR=0.0332为截断值,将AAV患者分为高NPR组和低NPR组。其中高NPR组患者41例,男22例,女19例;低NPR组患者82例,其中男46例,女36例。分析两组实验室指标以及临床特征是否有明显差异。分析肾脏受累AAV患者中1年内有明确肾脏结局患者的NPR与1年内进入ESRD并接受肾脏替代治疗的关系。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件。采用Shapiro-Wilk检验分析连续变量的正态性,非正态分布变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量通过例数(n)及其所占百分比(%)表示。采用Mann-Whitney U 检验分析非正态分布连续变量的统计学差异,采用皮尔逊和似然比卡方检验比较分类变量的统计学差异。通过Spearman相关检验分析NPR和诊断时实验室指标的相关关系,相关系数通过 r_s 表示。通过构建NPR与1年RRT率的ROC曲线,寻找NPR的截断值,根据初诊时的NPR水平对患者进行分组,对不同组的基线数据分别进行卡方检验及Mann-Whitney U 检验,分析高低NPR组患者可能的临床特点。对肾脏受累AAV患者中1年内有明确肾脏结局的患者进行单因素二元Logistic回归,分析可能影响患者1年RRT率的重要因素,分析数据的结果以比值比(odds ratio, OR)的95%置信区间(confidence interval, CI)以及回归系数 β 表示。将单因素二元Logistic回归有意义的指标纳入多因素二元Logistic回归,对多因素二元Logistic回归模型采用ROC曲线评价该模型的预测能力。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

年龄大于60岁的AAV患者175例(67.8%),老年患者占比最高。诊断时的BVAS中位数为14(11,17)。24例(19.5%)患者在1年内进入ESRD,接受肾脏替代治疗。肾脏替代治疗通常包括血液透析、腹膜透析及肾移植,本研究随访1年期间进入ESRD的患者均接受血液透析治疗。AAV肾损害患者中,MPO-ANCA阳性患者177例(68.6%),PR3-ANCA阳性患者26例(10.0%),双阳性患者

10 例 (3.9%), 双阴性患者 45 例 (17.4%)。初诊时伴有高血压患者 120 例 (46.5%), 伴发热患者 128 例 (49.6%), 伴咳嗽患者 95 例 (36.8%), 伴有关节痛、皮疹、腹痛、头晕症状患者占比较少。诊断时的人口学数据、实验室指标数据以及伴随症状数据见表 1。

表 1 258 例 AAV 肾损害患者基线数据

Table 1 Baseline data of 258 AAV patients with renal damage

变量	$M(P_{25}, P_{27})$
确诊时年龄/岁	66.00(57.00, 73.00)
≤35/n(%)	18(7.00)
36~≤60/n(%)	65(25.20)
>60/n(%)	175(67.80)
性别/n(%)	
男	124(48.10)
女	134(51.90)
ANCA 抗体/n(%)	
MPO-ANCA 阳性	177(68.60)
PR3-ANCA 阳性	26(10.00)
双阳性	10(3.90)
双阴性	45(17.40)
伴随症状/n(%)	
高血压	
有	120(46.50)
无	138(53.50)
发热	
有	128(49.60)
无	130(50.40)
关节痛	
有	27(10.50)
无	231(89.50)

表 2 NPR 与实验室指标的斯皮尔曼相关分析

Table 2 Spearman correlation analysis of laboratory indicators with NPR

指标	NPR	WBC	Hb	PLT	Alb	ALT	SCR	eGFR	MPO	PR3
NPR	1									
WBC	0.563**	1								
Hb	0.083	0.162*	1							
PLT	-0.384**	0.449**	0.021	1						
Alb	-0.259**	-0.282**	0.327**	-0.113	1					
ALT	0.172*	0.328**	0.235**	0.238**	-0.088	1				
SCR	0.120	-0.126*	-0.497**	-0.248**	-0.063	-0.288**	1			
eGFR	-0.119	0.133*	0.531**	0.235**	0.081	0.296**	-0.973**	1		
MPO	0.053	0.097	-0.234**	0.048	-0.195*	-0.131*	0.118	-0.117	1	
PR3	0.002	0.120	0.092	0.113	-0.029	0.091	0.020	0.009	-0.150*	1

斯皮尔曼相关*表示在 0.05 级别 (双尾), 相关性显著 ($P<0.05$); **表示在 0.001 级别 (双尾), 相关性显著 ($P<0.001$)。

2.3 高 NPR 组和低 NPR 组的截断值分析及特点

建立 NPR 与 1 年 RRT 率的 ROC 曲线模型, AUC 为 0.693 (95% CI : 0.570~0.816, $P=0.003$), 当

续表		$M(P_{25}, P_{27})$
变量		
皮疹		
有		9(3.50)
无		249(96.50)
咳嗽		
有		95(36.80)
无		163(63.20)
腹痛		
有		24(9.30)
无		234(90.70)
头晕		
有		9(3.50)
无		249(96.50)
实验室指标		
BVAS		14.00(11.00, 17.00)
WBC/($\times 10^9/L$)		9.75(6.85, 12.95)
Hb/(g/L)		94.00(79.75, 106.00)
PLT/($\times 10^9/L$)		274.00(204.75, 364.50)
Alb/(g/L)		31.80(27.95, 35.80)
ALT/(U/L)		13.00(8.00, 21.50)
SCR/($\mu\text{mol/L}$)		197.50(114.75, 396.25)
eGFR/(mL/min)		26.89(11.04, 52.87)
MPO/(RU/mL)		28.20(4.17, 65.18)
PR3/(RU/mL)		2.33(1.45, 3.42)

2.2 NPR 与诊断时实验室指标的相关关系

对 NPR 和诊断时的实验室指标进行 Spearman 相关分析, NPR 与 WBC ($r_s=0.563, P<0.001$)、ALT ($r_s=0.172, P=0.006$) 呈正相关。NPR 与 PLT ($r_s=-0.384, P<0.001$)、Alb ($r_s=-0.259, P<0.001$) 呈负相关, 见表 2。

NPR = 0.033 2 时, 其敏感度为 62.5%, 特异度为 73.7%, 见图 1。以 NPR = 0.033 2 为截断值分为高低 NPR 组, 两组在性别、年龄、ANCA 抗体差异无统

计学意义,见表3。

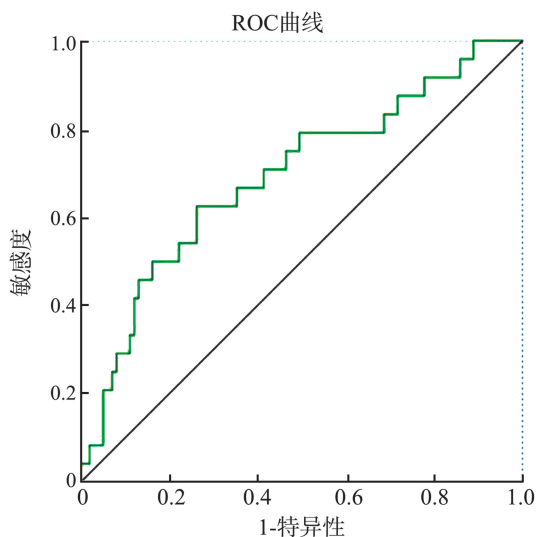


图1 NPR与1年RRT率的ROC曲线

Figure 1 ROC curve for NPR to first-year RRT rate

对高NPR组和低NPR组的各项临床指标进行Mann-Whitney U 检验,两组患者在初诊时WBC ($Z=-5.408, P<0.001$)、ALT ($Z=-2.373, P=0.018$)、SCR ($Z=-2.653, P=0.008$)、PLT ($Z=-3.270, P=$

0.001)、eGFR ($Z=-2.854, P=0.004$)的指标均差异有统计学意义,见表4。

表3 高NPR组和低NPR组临床资料比较/ $n(\%)$
Table 3 Chi-square analysis of AAV patients with high and low levels of NPR/ $n(\%)$

项目	NPR <0.033 2	NPR ≥0.033 2	χ^2	P
性别				0.066
男	46(56.1)	22(53.7)		
女	36(43.9)	19(46.3)		
年龄/岁			3.308	0.191
≤35	9(11.0)	1(2.4)		
36~≤60	24(29.3)	12(29.3)		
>60	49(59.8)	28(68.3)		
ANCA 抗体			0.408	0.939
MPO-ANCA 阳性	53(64.6)	27(65.9)		
PR3-ANCA 阳性	11(13.4)	4(9.7)		
双阳性	4(4.9)	2(4.9)		
双阴性	14(17.1)	8(19.5)		

表4 高NPR组和低NPR组实验室指标特点

Table 4 Laboratory indicators of patients with high and low levels of NPR

变量	NPR<0.033 2	NPR≥0.033 2	P	Z
BVAS	14.00(10.00,16.00)	15.00(12.00,17.50)	0.410	-0.824
WBC	8.03(6.20,10.54)	12.61(9.57,16.46)	<0.001**	-5.408
Hb	98.05(77.00,109.75)	92.00(77.00,107.50)	0.269	-1.105
PLT	286.50(207.50,385.00)	211.00(151.50,297.50)	0.001*	-3.270
Alb	33.00(28.28,36.53)	31.30(27.85,34.65)	0.179	-1.344
ALT	13.00(8.00,20.00)	18.00(10.00,26.50)	0.018*	-2.373
SCR	158.00(90.00,318.00)	289.00(138.50,572.00)	0.008*	-2.653
eGFR	31.74(16.22,77.58)	16.32(7.18,43.18)	0.004*	-2.854

2.4 1年RRT率的预后影响因素

分别对临床指标及高NPR组和低NPR组与1年RRT率进行单因素二元Logistic回归分析,

BVAS、SCR水平较高、高NPR组患者更易1年内进入ESRD。Hb、Alb水平较低的患者通常1年内进入ESRD,接受肾脏替代治疗,见表5。

表5 1年肾脏替代治疗率的单因素二元Logistic回归分析

Table 5 Univariate binary Logistic regression analysis of first-year RRT rate

变量	OR(95%CI)	β	P
年龄	1.008(0.979~1.038)	0.008	0.581
BVAS	1.214(1.080~1.364)	0.194	0.001
WBC	1.052(0.963~1.150)	0.051	0.263
Hb	0.950(0.924~0.978)	-0.051	<0.001
Alb	0.861(0.777~0.953)	-0.150	0.004
ALT	1.005(0.996~1.013)	0.005	0.271
SCR	1.009(1.005~1.012)	0.009	<0.001
MPO	1.004(0.975~1.012)	0.004	0.400
NPR 分组	4.679(1.828~11.977)	1.543	0.001

2.5 1年RRT率综合预测模型的构建

将单因素二元 Logistic 回归分析有统计学意义的指标 BVAS、Hb、Alb、SCR、高低 NPR 组纳入多因素二元 Logistic 回归分析,较高的 BVAS、SCR 以及 NPR 是患者 1 年 RRT 率的独立预测因素,见表 6。

表 6 1 年肾脏替代治疗率的多因素二元 Logistic 回归分析
Table 6 Multivariate binary Logistic regression analysis of first-year RRT rate

变量	OR(95%CI)	β	P
BVAS	1.272(1.034~1.567)	0.241	0.023
Hb	1.011(0.964~1.060)	0.011	0.657
Alb	0.967(0.809~1.155)	-0.034	0.708
SCR	1.008(1.004~1.012)	0.008	<0.001
NPR 分组	4.931(1.153~21.091)	1.595	0.031

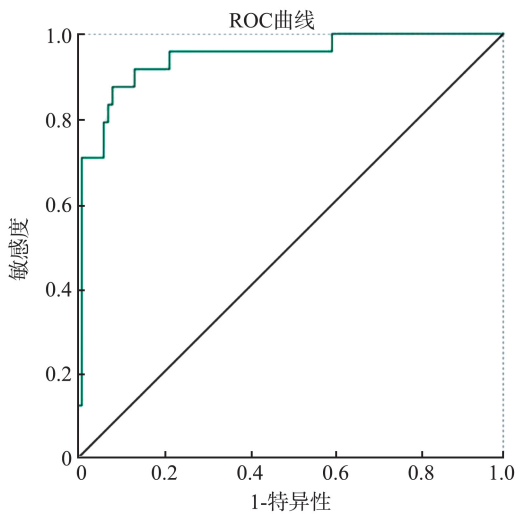


图 2 1 年 RRT 率二元 Logistic 回归分析的 ROC 曲线
Figure 2 ROC curve for binary Logistic regression analysis of first-year RRT rate

3 讨论

AAV 是一种全身性疾病,以呼吸系统和肾脏受累最为严重、常见,AAV 患者男女发病率相似^[3]。Sinico 等^[20]研究发现,AAV 肾脏受累可发生于任何年龄,但中老年患者常见,发病中位年龄通常在 55~65 岁之间。AAV 患者男女比例为 1:1.08。本研究与既往研究结果相似,AAV 发病无明显性别倾向,常见于老年人群。

Chen 等^[21]研究发现,炎症负担越重,患者疾病活动度越高,患者出现急性肾损伤的可能性更高。NPR 与 WBC 都是反映炎症水平的标志物,其水平升高常意味着患者疾病活动。既往关于 AAV 的研究大多认为 AAV 肝脏受累比较少见^[22],然而亚临床肝脏受累可见于活动性 AAV 患者。ALT 是肝功能的重要指标,ALT 升高可能与疾病高活动度有

绘制 ROC 曲线评估联合指标对 1 年 RRT 率的预测能力, AUC 为 0.960 (95% CI: 0.889 ~ 0.997, $P < 0.001$),联合指标的预测概率为 0.256 3,其灵敏度为 87.5%,特异度为 91.8%。见图 2。

关,可能预示着患者的结局较差^[23]。Ahn 等^[24]研究发现,Alb 通常随着炎症的进展而降低。本研究在 NPR 与诊断时实验室指标的线性相关分析发现,NPR 与 WBC、ALT 呈正相关,与 Alb 呈负相关。AAV 是一种炎症性疾病,通常炎症负担越重,疾病活动度越高。NPR 水平高,AAV 患者炎症水平高,意味着 AAV 活动度高,因此 WBC、ALT 水平升高,Alb 水平低。

NPR 在肾脏疾病方面的研究较少。既往研究中,NPR 在感染性心内膜炎、主动脉夹层、心梗、脑卒中等疾病的研究中应用较多,被认为是有效的炎症标志物,高水平的 NPR 意味着更重的炎症负担^[17-18,25-27]。WBC 增多是急性炎症的表现,炎症通常是由组织应激或损伤激活的内源性分子引起。受损组织中的 WBC 和 PLT 在血管损伤部位聚集和激活,可以激活下游反应,Foy 等^[28]研究认为,WBC 增多以及 PLT 减少是炎症恢复的风险因素。研究发现,ALT 升高是全身炎症激活和氧化应激增加的独立标志物,Willeke 等^[23]研究认为,ALT 水平升高可能意味着全身炎症程度较高。此外 SCR 和 eGFR 是评估肾功能的重要指标,Tsirpanlis^[29]认为,ESRD 患者的炎症指数通常较高,炎症负担通常与较差的肾功能有关。本研究根据 NPR 与 AAV 患者 1 年 RRT 率构建 ROC 曲线,计算出最佳截断值 $NPR = 0.033 2$,按照 NPR 的截断值分为高低 NPR 组,高低 NPR 组的性别、年龄分布无明显差异。根据高 NPR 组和低 NPR 组实验室指标的中位数以及四分位数间距比较,推断高 NPR 组的患者炎症水平较高,诊断时 WBC、ALT、SCR 水平较高,PLT、eGFR 水平较低。本研究认为,NPR 表示较高的炎症水平并且一定程度上可以反映较差的肾功能。

研究发现,NPR 是一种炎症指标,NPR 水平可以反映疾病炎症负担,炎症负担重,疾病活动度高,

更易早期进入 ESRD, 预后通常越差^[30-31]。感染是 AAV 患者确诊 1 年内死亡的主要原因, NPR 较高, AAV 患者感染风险更高, 预后较差, 患者更易进入 RRT^[32]。BVAS 是评估血管炎活动度最可靠的评分, BVAS 越高, AAV 肾损害患者疾病活动度越高, Crnogorac 等^[33] 研究认为, 较高的 BVAS 与死亡或进展为 ESRD 显著相关。SCR 水平越高, 患者肾功能越差, 通过 SCR 计算 eGFR, eGFR 水平是慢性肾脏病的诊断标准。既往研究认为, 慢性肾脏病患者通常会伴有肾性贫血, 低水平的血红蛋白可能预示着短期内的不良预后^[34-36]。此外 Alb 通常随着炎症的进展而降低, 炎症水平高, 影响白蛋白的合成、分解代谢和细胞内外分布而导致白蛋白的减少^[24]。本研究纳入 NPR 及各项临床指标与 1 年 RRT 率进行单因素二元 Logistic 回归分析, 既往研究发现, 高活动度的 AAV 患者易早期进入 ESRD, 并且高 BVAS、SCR、高 NPR 组以及低 Hb、Alb 水平均与 AAV 高活动度有关, 更易进入 ESRD, 接受肾脏替代治疗。对 BVAS、Hb、Alb、SCR、高低 NPR 组与 1 年 RRT 率进行多因素二元 Logistic 回归分析, 构建 1 年肾脏预后预测模型, 发现较高的 BVAS、SCR、NPR 是患者 1 年内进入肾脏替代治疗的独立预测因素。构建 ROC 曲线评估预测模型对 1 年 RRT 率的预测效果, AUC 为 0.960, 联合指标的预测概率为 0.2563, 其灵敏度为 87.5%, 特异度为 91.8%, 本研究的模型评估效能较好。

本研究首次评估了 NPR 在 AAV 肾损害患者中的作用, 提出 NPR 可以预测 AAV 肾损害患者 1 年肾脏的预后, 为后续开展大规模临床实验验证打下了基础。并且 NPR 是一种经济且便利的基础血液学检查指标, 利于早期迅速预测 1 年肾脏预后, 以便早期采取针对性的治疗措施。此外, 本研究确定了预测 AAV 肾损害患者 1 年 RRT 率的 NPR 截断值, 创新性地将 NPR 纳入二元 Logistic 回归模型构建, 建立包括 BVAS、Hb、Alb、SCR、NPR 在内的 1 年肾脏预后预测模型, 便于其临床应用, 早期识别高危患者, 指导治疗并最终改善患者预后。但是本研究仍存在一定的缺陷, 首先, 本研究是一项单中心研究, 其指标的可推广性在一定程度上受限。此外, 作为回顾性研究, 本研究可能缺失某些对预后有影响的混杂因素资料的收集。最后, 由于年龄偏倚导致的失访, 部分老年患者的终末期结局缺失, 可能对本研究产生一些不可避免的影响。失访患者较多也可能导致结论存在一定局限性。尽管有这些局限性, 本研究仍有很大的优势。

综上所述, 本研究发现 NPR 在预测 AAV 肾脏受累患者 1 年肾脏预后有一定的价值, 为随后临床开展大规模实验验证 NPR 在 AAV 肾脏受累患者中的意义提供了先导价值, NPR > 0.0332 的 AAV 肾损害患者更易在 1 年内进入 ESRD, 接受肾脏替代治疗, 将 NPR 分组联合多因素用于构建二元 Logistic 回归综合预测模型预测 1 年肾脏预后, 该预测模型评估效能较好, 其临床应用对于快速识别高危患者和早期指导针对性的治疗方案至关重要。

参考文献:

- [1] Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis[J]. Clin Med (Lond), 2017, 17(1): 60-64.
 - [2] Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): E7319.
 - [3] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 71.
 - [4] Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1): 124-137.
 - [5] Sánchez úlamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(7): 1655-1665.
 - [6] Sagmeister MS, Grigorescu M, Schönermarck U. Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis[J]. J Nephrol, 2019, 32(6): 919-926.
 - [7] 胡浪涛, 魏佳莉. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的治疗新进展[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(2): 151-155.
 - [8] Emejuaiwe N. Treatment strategies in ANCA-associated vasculitis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(7): 33.
 - [9] Monti S, Brandolino F, Milanese A, et al. Novel therapies for ANCA-associated vasculitis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23(6): 38.
 - [10] Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. J Nephrol, 2018, 31(2): 197-208.
 - [11] 陈燕燕, 欧希龙. 中性粒细胞影响炎症反应的受控因素及与机体损伤关系[J]. 东南大学学报(医学版), 2013, 32(4): 511-514.
- CHEN Yanyan, OU Xilong. Controlled factors of neutrophils affecting inflammatory response and their relationship with body injury[J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2013, 32(4): 511-514.

- [12] Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018; 3758068. doi: 10.1155/2018/3758068.
- [13] Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 264-274. doi: 10.1038/nri2956.
- [14] Willeke P, Kumpers P, Schlüter B, et al. Platelet counts as a biomarker in ANCA-associated vasculitis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2015, 44(4): 302-308.
- [15] Banka AL, Guevara MV, Brannon ER, et al. Cargo-free particles divert neutrophil-platelet aggregates to reduce thromboinflammation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 2462. doi: 10.1038/s41467-023-37990-z.
- [16] 朱晓明, 李奎宝, 卢长林, 等. 中性粒细胞/血小板计数比值对接受连续性肾脏替代治疗的心血管疾病危重患者预后的评估价值[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(3): 258-262.
ZHU Xiaoming, LI Kuibao, LU Changlin, et al. Neutrophil to platelet ratio: a novel prognostic biomarker in patients with critical cardiovascular disease received continuous renal replacement therapy[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2022, 27(3): 258-262.
- [17] Pang J, Liu J, Liang W, et al. High neutrophil-to-platelet ratio is associated with poor survival in patients with acute aortic dissection [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 5402507. doi: 10.1155/2022/5402507.
- [18] Lin Y, Dai W, Chen Y, et al. Neutrophil-to-platelet ratio predicts mortality following percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1011048. doi: 10.3389/fphys.2022.1011048.
- [19] 周宇, 刘卓然, 梅名强, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞和血小板比值联合评分对于肝细胞癌切除术后的预后预测价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(8): 970-973.
- [20] Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4): 477-482.
- [21] Chen D, Xiao D, Guo JC, et al. Neutrophil - lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(2): 126-135.
- [22] 黄静麟, 王宝娟. ANCA 相关性血管炎合并肝损伤病例报道 1 例[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(11): 1916-1917.
- [23] Willeke P, Schlüter B, Limani A, et al. Liver involvement in ANCA-associated vasculitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(2): 387-394.
- [24] Ahn SS, Yoon T, Song JJ, et al. Serum albumin, prealbumin, and ischemia-modified albumin levels in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0271055.
- [25] He W, Ruan Y, Yuan C, et al. High neutrophil-to-platelet ratio is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1310. doi: 10.3389/fneur.2019.01310.
- [26] Wei XB, Liu YH, He PC, et al. The impact of admission neutrophil-to-platelet ratio on in-hospital and long-term mortality in patients with infective endocarditis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(6): 899-906.
- [27] Shaafi S, Bonakdari E, Sadeghpour Y, et al. Correlation between red blood cell distribution width, neutrophil to lymphocyte ratio, and neutrophil to platelet ratio with 3-month prognosis of patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective study[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 191.
- [28] Foy BH, Sundt TM, Carlson JCT, et al. Human acute inflammatory recovery is defined by co-regulatory dynamics of white blood cell and platelet populations [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4705.
- [29] Tsirpanlis G. The pattern of inflammation and a potential new clinical meaning and usefulness of C-reactive protein in end-stage renal failure patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2005, 28(1): 55-61.
- [30] Ahn SS, Park YB, Lee SW. Serological biomarkers and indices for the current activity and prognosis of ANCA-associated vasculitis: experience in a single centre in Korea[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(4): 279-287.
- [31] Ahn SS, Jung SM, Song JJ, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 187.
- [32] Fonseca JA, Gameiro J, Duarte I, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of vasculitis activity, severe infection and mortality in anca-associated vasculitis: a retrospective study[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2021, 41(3): 321-328.
- [33] Crnogorac M, Horvatic I, Toric L, et al. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an analysis from a referral centre [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(8): 1419-1431.

[34] Baier E, Tampe D, Hakroush S, et al. Low levels of hemoglobin associate with critical illness and predict disease course in patients with ANCA-associated renal vasculitis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 18736. doi: 10.1038/s41598-022-23313-7.

[35] Kawamura T, Usui J, Kaneko S, et al. Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study [J]. *BMC Nephrol*,

2017, 18(1): 337.

[36] Palaka E, Grandy S, van Haalen H, et al. The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes-a systematic literature review[J]. *Int J Nephrol*, 2020, 2020: 7692376. doi: 10.1155/2020/7692376.

(编辑:徐苗蓁)

读者·作者·编者

参数与偏差范围的表示

a. 数值范围号的使用应统一,一般使用浪纹连接号“~”。例如:5至10可写成5~10;但5万至10万应写成5万~10万,不能写成5~10万。b. 幂次相同的参数范围:前一个参数的幂次不能省略。例如: $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ 不能写成 $3 \sim 5 \times 10^9$,但可以写成 $(3 \sim 5) \times 10^9$ 。c. 百分数范围:前一个参数的百分号不能省略。例如:20%~30%不能写成20~30%。d. 单位相同的参数范围:只需写出后一个参数的单位。例如:15~20℃不必写成15℃~25℃。e. 单位不完全相同的参数范围:每个参数的单位必须全部写出。例如:36°~42°18'。f. 偏差范围:参数与其偏差单位相同时,单位可以只写1次,并应加圆括号将数值组合,置共同的单位符号于全部数值之后。例如:(15.2±0.2)mm。表示带中心值的百分数偏差时,可以写成(27±2)%,也可以写成27%±2%,而不应写成27±2%。

(本刊编辑部)