

## 外周血中 NLR、PLR、FRA 对骨折后骨质正常和骨质减少的影响

姚敬宇<sup>1)</sup>, 韦睿<sup>2)</sup>, 张琳<sup>1)</sup>, 石胜柳<sup>1)</sup>, 白鹏<sup>3)</sup>

(1)昆明医科大学第一附属医院康复医学科; 2)急诊医学科; 3)介入科, 云南昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨系统性炎症指标中的中性粒细胞/淋巴细胞比率、血小板/淋巴细胞比率、纤维蛋白/白蛋白比率, 对骨折后骨质减少和骨质正常的影响。**方法** 采用回顾性临床研究方法, 所有数据均为昆明医科大学第一附属医院电子病例系统内公开信息和患者资料, 期限为 2023 年 1 月至 2023 年 9 月, 对病例库中骨折术后 2 652 例患者病历资料, 根据患者骨密度检测结果进行分组, 分别为骨质减少组 141 例、骨质正常组 79 例。根据采集的相关数据分别把每组的相关信息 NLR、PLR、FAR、性别、年龄、甘油三酯、血糖、血压等相关信息采用 SPSS25.0 软件进行分析。**结果** NLR、PLR、FAR 在 2 组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ), BMI、年龄和性别差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 骨折后骨质减少的炎症反应可能与女性骨质疏松炎症因子不同。

**[关键词]** 骨质; 炎症因子; 外周血; 骨折

**[中图分类号]** R493 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)11-0125-05

## The Effects of NLR, PLR, and FRA in Peripheral Blood on Normal Bone Mass and Bone Loss after Fractures

YAO Jingyu<sup>1)</sup>, WEI Rui<sup>2)</sup>, ZHANG Lin<sup>1)</sup>, SHI Shengliu<sup>1)</sup>, BAI Peng<sup>3)</sup>

(1) Dept. of Rehabilitation Medicine; 2) Dept. of Emergency Medicine; 3) Dept. of Intervention, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and fibrin/albumin ratio in systemic inflammatory markers on bone loss and normal bone function after fractures. **Methods** A retrospective study was conducted from January 2023 to September 2023 on the medical records of 2 652 postoperative fracture patients publicly available in the electronic case system of the 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University. According to the results of bone density testing, patients were divided into two groups: 141 patients with the reduced bone mass and 79 patients with the normal bone mass. According to the collected data, the relevant information of each group, including NLR, PLR, FAR, gender, age, triglycerides, blood glucose, blood pressure, etc, was analyzed using SPSS 25.0 software. **Results** There was no significant statistical difference in NLR, PLR, and FAR between the two groups( $P>0.05$ ). There were statistical differences in BMI, age and gender( $P<0.05$ ). **Conclusion** The inflammatory response of bone loss after the fracture may be different from the inflammatory factors of female osteoporosis.

**[Key words]** Bone; Inflammatory factors; Peripheral blood; Fracture

骨愈合是一个复杂的再生过程, 可分为原发性骨愈合和继发性(间接)骨愈合<sup>[1-2]</sup>。原发性骨愈合几乎没有或完全没有炎症反应, 是缓慢的愈合过程<sup>[1]</sup>。继发性骨愈合是骨折愈合中最常见的

**[收稿日期]** 2024-08-28

**[基金项目]** 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项计划基金资助项目(202301AY070001-195, 202101AY070001-094)

**[作者简介]** 姚敬宇(1988~), 男, 云南巍山人, 医学硕士, 主管技师, 主要从事疼痛康复、骨科康复治疗工作。韦睿与姚敬宇对本文有同等贡献。

**[通信作者]** 张琳, E-mail: zlygf@163.com; 白鹏, E-mail: 295738908@qq.com

形式,继发性骨愈合包括:炎症期、修复期和重塑期<sup>[1]</sup>。最终的愈合在很大程度上取决于最初的炎症阶段。炎症反应持续时间和损伤后的骨愈合,是一个复杂的生理学和生物力学过程。慢性炎症,影响因素未解除前可持续数周,有时甚至数月至数年<sup>[3-4]</sup>。骨折后出现的骨质减少或骨质疏松没有既定的临床模式,张胜利等<sup>[5]</sup>提出骨折愈合修复过程中至少有3种因素参与了骨量丢失:(1)骨折反应本身所致的分解代谢增强终导致骨量减少;(2)手术治疗进一步加重了骨量丧失;(3)骨折后的固定、制动、肢体不能负重、废用等导致了骨量的丧失。

系统性炎症指标包括全身免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)、中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)以及单核细胞/淋巴细胞比率(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)等,是由人体外周血各项免疫细胞数计算而来,可系统全面地反映机体的免疫与炎症水平<sup>[6]</sup>。研究发现外周血炎症生物标志物(源自常规血细胞计数)NLR、PLR、纤维蛋白/白蛋白比率(fibrinogen to albumin ratio, FAR)等与绝经后女性骨质疏松症或骨质减少有关<sup>[7]</sup>。董晓芬等<sup>[8]</sup>研究发现骨质减少组、骨质正常组骨质疏松组的NLR、PLR均高于骨量正常组。目前已有相关研究表明系统性炎症指标与绝经后及老年性骨质疏松症具有相关性<sup>[5]</sup>,但系统性炎症指标与骨折后骨质减少以及骨质疏松的关系尚未报道。结合NLR、PLR、FAR在骨质疏松中的差异<sup>[9]</sup>,该类炎症因子是否也是导致创伤后骨折继发骨质减少的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本次研究采用回顾性临床研究方法,所有数据均为医院电子病例系统内公开信息和患者资料,未涉及患者隐私及其他不安全因素,所以不需要患者签字同意。采集的患者主要为昆明医科大学第一附属医康复医学科收住的骨折术后康复患者,数据收集按照医院出院病例库,回顾2023年1月至2023年9月康复医学科出院骨折患者2652例相关信息。本研究获得昆明医科大学伦理委员会审核批准(kmmu20220958)。

### 1.2 纳排标准<sup>[9]</sup>

纳入标准:(1)男性患者年龄<60岁,女性患者<50岁;(2)骨折术后患者;(3)做过骨密度

检查;(4)近期无感染者。

排除标准:(1)有甲状腺及其他内分泌系统疾病患者;(2)中枢神经系统损伤患者;(3)偏瘫后骨折;(4)烧伤等大面积创伤患者;(5)绝经后女性;(6)血液指标不齐;(7)骨密度测试记录非髌关节者。

### 1.3 研究方法

回顾性分析收集到的总计符合要求的220例资料,其中骨质减少患者为141例(包含骨质疏松),骨质正常为79例。

**1.3.1 诊断标准<sup>[10]</sup>** 根据世卫组织专家委员会的规定骨密度值的分类:(1)正常:T值 $\geq -1.0$ ;(2)骨密减少: $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$ ;(3)骨质疏松症:T值 $\leq -2.5$ ;(4)严重骨质疏松:T值 $\leq -2.5$ 伴有骨质疏松性骨折。该分类T值取值,是同一性别的正常人的平均骨密度以上或以下的标准偏差值<sup>[11]</sup>。本次研究对于绝经前妇女、50岁以下男子T值,选择与诊断标准相统一的取值标准<sup>[12]</sup>。

**1.3.2 设备** 骨质疏松评估设备:型号Discovery wi (S/N85112),骨密度分析软件13.1.2。血液数据均为医院统一入院血液采集,结果由医院检验科提供。

**1.3.3 收集资料方法及质量控制** 所有临床数据采集均由临床一线工作人员参与采集,工作年限均为10a以上,具备中级职称。所有数据均采用统一格式收集,所有患者入院当天均完成血浆采集,当次入院完成信息收集和骨密度采集。

**1.3.4 相关数据计算公式** 外周血炎症生物标志物(源自常规血细胞计数),NLR=中性粒细胞/淋巴细胞比率、PLR=血小板/淋巴细胞比率、FAR=纤维蛋白/白蛋白比率。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS.25软件分析,计量资料中符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,组间比较采用两个独立样本t检验;计量资料中不符合正态分布采用中位数和四分位数描述组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用频数和百分比描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。影响骨质是否异常的多因素分析采用多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病历资料

回顾2023年1月至2023年9月康复医学科

出院骨折患者 2 652 例相关信息, 根据纳入和排除标准, 收集上述符合要求患者病历详细资料、骨密度、血常规等相关信息, 计算 NLR、PLR、FAR 值。最终符合本次研究的 220 例患者中骨质减少患者 141 例(64.1%), 骨质正常 79 例(35.9%), 见表 1。年龄、性别、BMI 在骨质是否减少上的

差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 本次研究观察主要指标 NLR、PLR、FAR 在该组数据中差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

## 2.2 骨质减少的多因素分析

以骨质是否减少(减少/正常: 1/0)为因变量, 以单因素分析中显著指标年龄、性别(男/女: 1/0)、

表 1 各个临床指标与骨质减少的比较分析结果 [ $M(P_{25}, P_{75})/n(\%)/(\bar{x} \pm s)$ ](1)

Tab. 1 Comparison of various clinical indicators with bone loss [ $M(P_{25}, P_{75})/n(\%)/(\bar{x} \pm s)$ ](1)

基本信息	骨质分类		$Z/\chi^2/t$	$P$
	正常( $n=79$ )	减少( $n=141$ )		
年龄(岁)	40(34, 47)	45(38, 50)	-2.267	0.023*
性别			6.182	0.013*
女	38(46.3)	44(53.7)		
男	41(29.7)	97(70.3)		
婚姻状况			0.974	0.324
已婚	67(34.7)	126(65.3)		
未婚	12(44.4)	15(55.6)		
高血压			1.077	0.299
无	73(37.1)	124(62.9)		
有	6(26.1)	17(73.9)		
糖尿病			2.600	0.107
无	79(37.1)	134(62.9)		
有	0(0.0)	7(100.0)		
吸烟			1.362	0.243
无	76(36.9)	130(63.1)		
有	3(21.4)	11(78.6)		
饮酒			0.319	0.572
无	78(36.4)	136(63.6)		
有	1(16.7)	5(83.3)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.10(23.31, 27.99)	22.86(21.48, 25.62)	-4.144	0.000*
骨折类型			4.074	0.130
上肢骨折	24(37.5)	40(62.5)		
下肢骨折	50(38.8)	79(61.2)		
多发骨折	5(18.5)	22(81.5)		
神经损伤			1.006	0.316
无	62(37.8)	102(62.2)		
有	17(30.4)	39(69.6)		
收缩压(mmHg)	124(115, 129)	125(116, 132)	-1.079	0.280
舒张压(mmHg)	76(74, 85)	78(75, 84)	-0.433	0.665
纤维蛋白原(g/L)	2.65(2.30, 3.20)	2.70(2.30, 3.30)	-0.623	0.534
白蛋白(g/L)	40.65(38.83, 42.58)	40.80(38.40, 42.80)	-0.145	0.885
FAR(纤/白)	0.065 5(0.055 7, 0.078 7)	0.066 5(0.055 4, 0.080 9)	-0.152	0.879
血糖(mmol/L)	4.80(4.50, 5.20)	4.80(4.60, 5.20)	-0.586	0.558
血钙(mmol/L)	1.24(1.21, 1.26)	1.24(1.22, 1.26)	-0.102	0.919

\* $P < 0.05$ 。

表 1 各个临床指标与骨质减少的比较分析结果  $[M(P_{25}, P_{75})/n(\%)/(\bar{x} \pm s)](2)$ Tab. 1 Comparison of various clinical indicators with bone loss  $[M(P_{25}, P_{75})/n(\%)/(\bar{x} \pm s)](2)$ 

基本信息	骨质分类		$Z/\chi^2/t$	$P$
	正常( $n=79$ )	减少( $n=141$ )		
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.12 ± 0.77	3.15 ± 0.76	-0.235	0.815
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.05(0.82, 1.20)	1.02(0.90, 1.16)	-0.105	0.916
甘油三酯(mmol/L)	1.42(1.08, 2.29)	1.45(1.06, 2.11)	-0.278	0.781
淋巴细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	1.91(1.49, 2.24)	1.88(1.60, 2.27)	-0.431	0.667
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	237(204, 274)	227(198, 267)	-0.904	0.366
中性粒细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	3.10(2.50, 3.70)	2.90(2.40, 3.70)	-0.002	0.998
单核细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.43(0.36, 0.54)	0.44(0.34, 0.54)	-0.271	0.786
NLR(中/淋)	1.62(1.28, 2.08)	1.68(1.31, 2.00)	-0.458	0.647
PLR(血/淋)	125.14(99.18, 148.69)	125.60(99.03, 157.56)	-0.058	0.954

BMI 为自变量采用输入法进行多因素 Logistic 回归分析得到结果。可知影响骨质是否减少的独立因素有年龄、性别、BMI( $P < 0.05$ ), 其中 BMI ( $B: -0.218, OR: 0.804, 95\%CI: 0.731 \sim 0.884, P < 0.001$ )为保护因素, 即 BMI 越高越不容易出现

骨质减少; 年龄( $B: 0.049, OR: 1.051, 95\%CI: 1.014 \sim 1.088, P < 0.01$ )、性别( $B: 1.069, OR: 2.912, 95\%CI: 1.538 \sim 5.512, P < 0.01$ )均为危险因素, 即年龄越大越容易出现骨质减少, 性别中男性较女性更容易出现骨质减少, 见表 2。

表 2 影响骨质减少的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting bone loss

因素	$B$	标准误差	瓦尔德	$P$	Exp( $B$ )	EXP( $B$ ) 的 95%CI	
						下限	上限
年龄	0.049	0.018	7.588	0.006*	1.051	1.014	1.088
性别	1.069	0.326	10.773	0.001*	2.912	1.538	5.512
BMI	-0.218	0.049	20.101	0.000*	0.804	0.731	0.884

\* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

系统性炎症指标是通过计算外周血常规中不同的免疫相关细胞数量比值得到的参数, 其主要通过不同细胞数的比值反映了机体全身性的免疫状态<sup>[13]</sup>。既往研究<sup>[14]</sup>表明在绝经期后女性中 SII、NLR、FAR 以及 PLR 等系统性炎症指标较绝经前女性高, 且对绝经后女性出现骨质疏松骨折具有良好的预测价值, 但是在本次研究中, 未发现该类指标在骨折后骨质正常与骨质减少间存在明显统计学差异。骨折后骨质减少和绝经后女性以及原发性骨质疏松这类全身系统性反应的形成原因不相同。增龄衰老的过程会导致机体处于氧化应激状态并使免疫系统维持低水平的免疫活化, 而这样的免疫微环境下可能会不同程度地影响骨代谢的平衡<sup>[15]</sup>。而骨折后骨质失衡与免疫活化可能

不相关, 可能是由于应激状态下骨代谢失衡导致骨量总体减少有关。

以单因素分析中显著指标年龄、性别(男/女: 1/0)、BMI 为自变量采用输入法进行多因素 Logistic 回归分析得到结果。年龄和性别均为骨质减少的影响因素, 绝经后女性为骨质疏松好发人群, 激素水平降低导致骨质流失。随着年龄增长, 骨折后骨质减少速度快于年青人, 必须加强中老年患者骨折预防和宣教。BMI 与骨质减少呈负相关, 与骨密度呈正相关, BMI 越高骨质减少的概率越小。但不是越高越好, 越来越多的研究显示, 肥胖可能并非骨质疏松症的保护因素, 甚至可能对骨骼健康有害<sup>[16-17]</sup>。有研究<sup>[18]</sup>把 BMI 与骨密度的相关性比作倒 U 型关系, 表明过度的体重指数可能对骨质产生负面影响。相关数据集中有相关血脂指标, 未见统计学差异( $P > 0.05$ ), 具体原因可能有待后续进一步研究。

本次研究样本量不足, 希望后续研究能够扩大样本量, 更深入的研究骨折后骨质减少的根本原因。

### [参考文献]

- [1] Marsell R, Einhorn T A. The biology of fracture healing[J]. *Injury*, 2011, 42(6): 551–555.
- [2] Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(3): 133–143.
- [3] Fullerton J N, Gilroy D W. Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(8): 551–567.
- [4] Lin T H, Tamaki Y, Pajarinen J, et al. Chronic inflammation in biomaterial-induced periprosthetic osteolysis: NF- $\kappa$ B as a therapeutic target[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(1): 1–10.
- [5] 张胜利, 谢玲霞, 杨欣建. 创伤后骨质疏松症的研究进展 [J]. *临床医学*, 2006, 26(6): 88–89.
- [6] 周泽霖, 尚奇, 卓航, 等. 男性原发骨质疏松症骨密度与新型炎症指标的相关性 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(5): 636–640.
- [7] Du Y N, Chen Y J, Zhang H Y, et al. Inverse association between systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(7): 650–654.
- [8] 董晓芬, 李香波, 吴震宇, 等. 绝经后 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者外周血 NLR、PLR、Cys-C 水平与骨密度的相关性分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(2): 174–177.
- [9] 宋云霄, 童巍, 张海晨, 等. 系统性炎症指标与老年骨质疏松症患者骨折发生的相关性 [J]. *检验医学*, 2022, 37(3): 235–239.
- [10] Cun - Yu Wang, Yu B. Osteoporosis and periodontal diseases – An update on their association and mechanistic links[J]. *Periodontology* 2000, 2022, 89(1): 99–113.
- [11] Heuchert J, Kozie S, Spinek A E. Radiomorphometric indices of the mandible as indicators of decreased bone mineral density and osteoporosis – meta-analysis and systematic review[J]. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2024, 35(3): 401–412.
- [12] Karunanithi R, Ganesan S, Panicker T M, et al. Assessment of bone mineral density by DXA and the trabecular microarchitecture of the calcaneum by texture analysis in pre- and postmenopausal women in the evaluation of osteoporosis[J]. *J Med Phys*, 2007, 32(4): 161–168.
- [13] Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2012, 19(1): 1–10.
- [14] Kamel H M, Amin E S, El-Adawy A R. Endothelial and some cytokine inflammatory markers as risk factors of hypertension in postmenopausal women[J]. *Life Science Journal*, 2014, 11(3): 220–223.
- [15] 冯红红, 高飞. 新型炎症因子与原发性骨质疏松症的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1): 152–156.
- [16] Zhao L J, Jiang H, Papasian C J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: Effect of fat mass on the determination of osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(1): 17–29.
- [17] Liu H W, Lee K S. Effects of resistance training with elastic bands on bone mineral density, body composition, and osteosarcopenic obesity in elderly women: A meta-analysis[J]. *Journal of Orthopaedics*, 2024, 53(4): 168–175.
- [18] Li Y. Association between obesity and bone mineral density in middle-aged adults[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 268–274.