

血液中 NLR、PLR 及 SII 与儿童腺样体肥大程度的关系

钱永恒¹ 张晓雪² 王伟³ 庞文会¹ 刘杰¹ 许贞菊¹ 韩敏¹

(1 青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 青岛 266003;

2 锦州医学院第三附属医院耳鼻咽喉头颈外科; 3 青岛大学附属医院心血管外科)

[摘要] 目的 探讨血液中中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、血小板淋巴细胞比值(PLR)及全身免疫炎症指数(SII)与腺样体肥大患儿腺样体肥大程度的关系。方法 选取 2020 年 2 月—2021 年 2 月就诊于我院耳鼻咽喉头颈外科,经电子纤维喉镜确诊为腺样体肥大患儿 181 例。根据腺样体肥大分型及分度将患儿分为病理性腺样体肥大(Ⅲ~Ⅳ度肥大)组和生理性腺样体肥大(I~Ⅱ度肥大)组(A组),进一步将病理性腺样体肥大组患儿分为Ⅲ度肥大组(B组)和Ⅳ度肥大组(C组)。比较各组间血浆 NLR、PLR、SII 差异,并分析上述指标对患儿腺样体肥大程度的影响。结果 三组患儿间血浆 NLR 及 SII 比较差异有显著性($F=27.346, 22.533, P<0.001$),血浆 PLR 水平比较则无显著差异($P>0.05$),C 组患儿血浆 NLR、SII 显著高于 A、B 组($P<0.05$),B 组患儿血浆 NLR、SII 显著高于 A 组($P<0.05$)。ROC 曲线显示血浆 NLR、SII 诊断病理性腺样体肥大曲线下面积分别为 0.809 和 0.763, NLR 诊断病理性腺样体肥大的灵敏度、特异度分别为 93.85% 和 52.94%, SII 诊断的灵敏度、特异度分别为 42.31% 和 98.04%;当血浆 NLR ≥ 0.57 和(或)SII ≥ 356.41 时,提示病理性腺样体肥大(Ⅲ度及以上肥大)可能性较大。结论 血浆 NLR 和 SII 与儿童腺样体肥大程度具有相关性,且可作为初步预测病理性腺样体肥大的简易参考指标。

[关键词] 增殖腺;肥大;中性白细胞;淋巴细胞计数;血小板计数

[中图分类号] R364.31 **[文献标志码]** A

ASSOCIATION OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO, AND SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX WITH THE DEGREE OF ADENOID HYPERTROPHY IN CHILDREN QIAN Yongheng, ZHANG Xiaoxue, WANG Wei, PANG Wenhui, LIU Jie, XU Zhenju, HAN Min (Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the association of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammation index (SII) with the degree of adenoid hypertrophy in children. **Methods** This study was conducted for 181 children who attended Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery in our hospital and were diagnosed with adenoid hypertrophy by fibrolaryngoscopy from February 2020 to February 2021. According to the type and degree of adenoid hypertrophy, the children were divided into pathological adenoid hypertrophy (degree Ⅲ—Ⅳ hypertrophy) group and physiological adenoid hypertrophy (degree I—Ⅱ hypertrophy) group (group A), and the pathological adenoid hypertrophy group was further divided into degree Ⅲ hypertrophy group (group B) and degree Ⅳ hypertrophy group (group C). Plasma NLR, PLR, and SII were compared between the above groups, and the influence of these indices on the degree of adenoid hypertrophy in children were analyzed. **Results** There were significant differences in plasma NLR and SII between the three groups ($F=27.346, 22.533, P<0.001$), while there was no significant difference in plasma PLR between the three groups ($P>0.05$); group C had significantly higher plasma NLR and SII than groups A and B ($P<0.05$), and group B had significantly higher plasma NLR and SII than group A ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that plasma NLR and SII had an area under the ROC curve of 0.809 and 0.763, respectively, in the diagnosis of pathological adenoid hypertrophy, and NLR had a sensitivity of 93.85% and a specificity of 52.94%, while SII had a sensitivity of 42.31% and a specificity of 98.04%. Plasma NLR ≥ 0.57 and/or SII ≥ 356.41 might suggest the possibility of pathological adenoid hypertrophy (degree Ⅲ or above). **Conclusion** Plasma NLR and SII are correlated with the degree of adenoid hypertrophy in children and can thus be used as simple reference indices for predicting pathological adenoid hypertrophy.

[KEY WORDS] Adenoids; Hypertrophy; Neutrophils; Lymphocyte count; Platelet count

腺样体是隶属于咽淋巴环(Waldeyer环)的淋巴器官,具有一定的细胞免疫和体液免疫功能^[1]。

正常生理情况下,腺样体体积在 4~6 岁时达到高峰,保持到 8~9 岁后逐渐退化萎缩。腺样体过度增生,可能引起相应临床症状(如睡眠打鼾、张口呼吸等),称腺样体肥大,该病在全球儿童中发病率大约为 42%~70%^[2]。目前腺样体肥大的发病机制尚

没有明确,临床多认为与慢性炎症、变态反应等因素有关^[3],其中慢性炎症反应是导致腺样体淋巴组织增生的重要因素之一。因此监测和评估反映患儿慢性炎症水平的指标,对于初步明确腺样体增生程度及选择治疗方案有重要意义。血浆中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、血小板淋巴细胞比值(PLR)及全身免疫炎症指数(SII)是反映免疫反应及慢性炎症的标志物,其在机体各系统肿瘤及急、慢性炎症等疾病的检测中受到广泛关注^[4]。本研究通过分析腺样体肥大患儿血浆 NLR、PLR 及 SII 等炎性指标表达水平的变化,探究其与腺样体肥大程度的相关性,以期为该疾病的临床诊疗提供有效参考指标。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 2 月—2021 年 2 月就诊于我院耳鼻咽喉头颈外科的腺样体肥大患儿 181 例。患儿纳入标准:①经电子纤维喉镜检查确诊为腺样体肥大者;②专科查体未见扁桃体肥大者。患儿排除标准:①有全身及邻近器官的炎性疾病(如上呼吸道感染、扁桃体肥大及其慢性炎症、分泌性中耳炎、鼻-鼻窦炎等)者;②有严重全身性疾病(如先天性免疫缺陷、代谢紊乱等)者;③临床资料缺失者。所有患儿根据《儿童扁桃体腺样体低温等离子射频消融术规范化治疗临床实践指南》^[5]中腺样体肥大分型及分度标准,由固定的两名经验丰富的耳鼻咽喉科医生共同进行诊断,最终将患儿分为病理性腺样体肥大(Ⅲ~Ⅳ度肥大)组(130 例)和生理性腺样体肥大(Ⅰ~Ⅱ度肥大)组(A 组,51 例),进一步将病理性腺样体肥大组患儿分为Ⅲ度肥大组(B 组,53 例)以及Ⅳ度肥大组(C 组,77 例)。A 组的 51 例患儿中,男 31 例,女 20 例,平均年龄(5.55±2.10)岁,BMI(16.81±3.13)kg/m²;B 组 53 例患儿,男 37 例,女 16 例,平均年龄(5.58±1.83)岁,BMI(17.73±2.96)kg/m²;C 组的 77 例患儿中,男 46 例,女 31 例,平均年龄(5.01±1.55)岁,BMI(16.84±2.59)kg/m²。三组患儿性别、年龄及 BMI 等基线资料进行比较无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 研究方法

三组患儿均在入院时空腹下采集肘部静脉血 2 mL,置于真空 EDTA 抗凝管内,使用标本冷藏转运箱送至本院检验科,利用 Sysmex XE-2100 血液分析仪进行血常规检查,记录各组患者血浆中性粒

细胞、血小板及淋巴细胞计数,然后计算血浆 NLR、PLR 及 SII。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料以例(率)表示,多组间比较采用 Pearson 卡方检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Tamhane T2 法;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对腺样体肥大的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿血浆 NLR、PLR 及 SII 比较

单因素方差分析显示,三组患儿血浆 NLR 以及 SII 比较差异有显著性($F=27.346, 22.533, P<0.001$),血浆 PLR 则无显著差异($P>0.05$),B、C 组患儿血浆 NLR、SII 均显著高于 A 组($P<0.05$),并且 C 组患儿的血浆 NLR、SII 均显著高于 B 组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血浆 NLR、PLR 及 SII 对儿童腺样体肥大的预测价值分析

ROC 曲线显示,血浆 NLR、SII 预测病理性腺样体肥大的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.809、0.763,血浆 NLR 预测的灵敏度以及特异度分别为 93.85%、52.94%,SII 预测的灵敏度以及特异度分别为 42.31%、98.04%,而血浆 PLR 预测病理性腺样体肥大的 AUC 为 0.492。通过 ROC 曲线指定诊断界值可计算出血浆 NLR 预测病理性腺样体肥大的约登指数为 0.47,其对应血浆 NLR 值为 0.57;SII 预测病理性腺样体肥大的约登指数为 0.40,对应 SII 值为 356.41,即当血浆 NLR ≥ 0.57 和(或)SII ≥ 356.41 时,患儿病理性腺样体肥大可能性较大。见表 2、图 1。

表 1 三组患儿的血浆 NLR、PLR 及 SII 比较

组别	血浆 NLR	血浆 PLR	SII
A 组	0.67±0.29	97.24±28.55	248.12± 80.18
B 组	1.08±0.43	96.42±32.28	350.81±146.53
C 组	1.62±1.51	96.33±28.32	488.83±366.00

表 2 血浆 NLR、PLR 及 SII 的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	SE	95%CI	P
血浆 NLR	0.809	0.034	0.743~0.876	<0.001
血浆 PLR	0.492	0.048	0.399~0.586	0.872
SII	0.763	0.036	0.692~0.834	<0.001

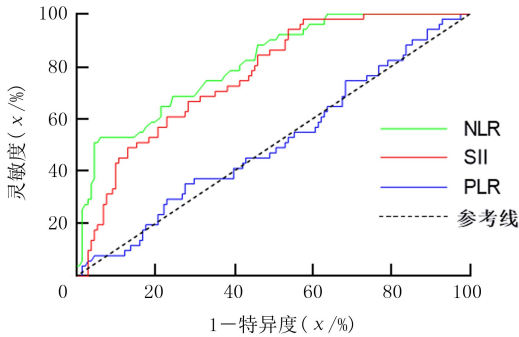


图1 血浆NLR、PLR及SII预测病理性腺样体肥大的ROC曲线

3 讨论

腺样体肥大是引起儿童上气道阻塞最常见的原因之一。增生的腺样体会致鼻咽部空间缩小并加剧睡眠过程中的气道塌陷,导致患儿长期频发睡眠呼吸暂停、睡眠微觉醒及间歇性缺氧等。研究表明,反复的低氧血症和腺样体肥大相关的微觉醒都会造成氧化应激和全身炎症反应^[6-7]。研究显示,炎症递质刺激鼻咽部位组织及其毗邻组织或腺样体自身受到炎症反应刺激,均可使患儿免疫功能被激活,炎症递质大量释放,从而导致患儿体内相关炎症因子水平发生变化^[8]。

血浆NLR、PLR、SII是近年来肿瘤、心血管疾病等领域预测病情发展程度及预后的研究热点,三者均是根据全血细胞计数衍生来的新型炎症指标,相较于中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数等单一的炎症指标,更能反映患者的全身炎症状态^[4]。目前,腺样体肥大的发病机制尚无明确论,但可以确定慢性炎症反应参与了其发病过程^[9],因此对于患儿血浆NLR、PLR及SII的研究有助于客观真实地评估腺样体肥大患儿的生理病理及炎症反应状态。白细胞及其亚型是典型的炎症标志物^[10],当机体发生炎症反应时,产生的生理应激会使血液循环中白细胞亚群中的中性粒细胞数量增加,淋巴细胞数量减少^[11]。血浆NLR评估腺样体肥大的优势在于,其体现了非特异性及特异性两种免疫途径的免疫情况,因此可以更客观综合地反映机体的免疫平衡状态^[12]。曾有研究表明,在全身其他部位的炎症性疾病中血浆NLR明显升高,可以用于反映炎症的严重程度^[11-13]。ZHOU等^[14]对406例急性胰腺炎患者研究显示,血浆NLR与急性胰腺炎患者病情的严重程度呈正相关,且对患者病死率有较高的预测价值。NACAROGLU等^[15]研究显示,支气管扩张症患者急性加重期血浆NLR显著高于稳

定期。上述相关研究均表明血浆NLR在多种炎症性和肿瘤疾病中可以作为判断疾病严重程度和预后的指标。与血浆NLR类似,血浆PLR也可作为多种疾病(如炎症性疾病、恶性肿瘤)的鉴别诊断或者预后预测指标^[16],最新研究表明PLR对于重症新型冠状病毒感染具有良好的诊断效能^[17]。SII是基于血浆中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数的一项新定义的炎症指标,能综合反映宿主局部免疫反应和全身炎症状态,最早是由HU^[18]等在对肝癌患者的研究中提出。迄今为止,已有多项研究显示SII与多种恶性肿瘤(如宫颈癌、结直肠癌)及卒中相关性肺炎等疾病的预后相关^[19-21]。SII的升高多由血浆中性粒细胞和血小板水平增加、淋巴细胞水平降低所致,即患者的炎症反应增强、免疫反应减弱所致。腺样体肥大患儿体内SII升高的机制可能有:①夜间睡眠时反复出现间歇性缺氧及再氧合过程,该过程类似机体内发生缺血再灌注^[22],从而激活氧化应激反应,导致机体产生大量氧自由基,使局部和全身炎症反应增强;②腺样体肥大患儿在夜间发生反复低氧时,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,直接或间接引起血管内皮受损,释放大量炎症因子^[23-24]。

本研究结果显示,B、C组患儿血浆NLR、SII显著高于A组,C组患儿血浆NLR、SII显著高于B组,即生理性与病理性腺样体肥大之间血浆NLR和SII表达有显著差异,且腺样体IV度肥大患儿血浆NLR、SII显著高于III度肥大患儿。上述结果说明炎症反应可能是腺样体肥大致病的重要因素,且血浆NLR、SII随腺样体肥大程度增加升高。另外,ROC曲线显示血浆NLR、SII预测病理性腺样体肥大的效能可达80.9%和76.3%,在血浆NLR \geq 0.57和(或)SII \geq 356.41时可初步考虑患儿可能有病理性腺样体肥大。但在本研究中,各组间PLR值比较无显著差异,该结果或与本研究为单中心研究、样本量较少、研究人群较单一有关,PLR与腺样体肥大的相关性有待进一步研究。

目前,腺样体肥大的主要辅助检查方法为电子鼻咽镜检查 and 影像学检查。电子鼻咽镜检查作为一种侵入性检查,部分患儿不能配合并且费用较高。影像学检查不可避免地存在射线影响。血浆NLR、SII虽然不能代替电子鼻咽镜检查或影像学检查作为诊断腺样体肥大的标准,但其简单易测、经济安全,且与腺样体肥大程度具有相关性,因此临床可以尝试将二者作为初步预判腺样体肥大的简易指标,并通过今后更深入的研究探讨其作为腺样体肥大治

疗效果评判指标的可行性。

综上所述,本研究发现儿童腺样体肥大与血浆 NLR 及 SII 表达具有相关性,且因其检测简易、直观、经济的特点,在预测患儿病理性腺样体肥大的程度上具有一定临床价值。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27728)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:钱永恒、张晓雪参与了研究设计;钱永恒、庞文会、王伟、刘杰、许贞菊、韩敏参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 王娟,苏金柱,温鑫,等.腺样体肥大患儿机体免疫功能变化研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(12):635-636.

[2] PEREIRA L, MONYROR J, ALMEIDA F T, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2018,38:101-112.

[3] BOZKURT G, DIZDAR S K, KORKUT A Y, et al. Adenoid vegetation in children with allergic rhinitis[J]. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2015,53(4):168-172.

[4] KURASHINA R, ANDO K, INOUE M, et al. Pretreatment hemoglobin levels and platelet-to-lymphocyte ratio predict survival benefit from pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma[J]. Cancer Diagn Progn, 2023,3(2):230-235.

[5] 中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科医师分会.儿童扁桃体腺样体低温等离子射频消融术规范化治疗临床实践指南[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(3):193-199.

[6] SUKUMAR M, LIU J, JI Y, et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8⁺ T cell memory and antitumor function[J]. J Clin Invest, 2013,123(10):4479-4488.

[7] NIETO F J, PEPPARD P E, YOUNG T, et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the wisconsin sleep cohort study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,186(2):190-194.

[8] BABADEMEZ M A, ÖZDAŞ T, ÖZDAŞ S. The common genetic variants of toll-like receptor and susceptibility to adenoid hypertrophy: A hospital-based cohort study[J]. Turk J Med Sci, 2016,46(5):1449-1458.

[9] MARTÍNEZ-GARCÍA M Á, CAMPOS-RODRIGUEZ F, BARBÉ F. Cancer and OSA: Current evidence from human studies[J]. Chest, 2016,150(2):451-463.

[10] CHEN L, XIA S H, ZUO Y, et al. Systemic immune inflammation index and peripheral blood carbon dioxide concentration at admission predict poor prognosis in patients with severe traumatic brain injury[J]. Front Immunol, 2022,13:1034916.

[11] ÖZDEMİR C, SÖKÜCÜ S, AYDIN Ş, et al. Response of blood parameters to CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea[J]. Noro Psikiyatı Ars, 2019,56(3):182-185.

[12] CELIKBILEK M, DOĞAN S, OZBAKIR O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(1):72-76.

[13] SEN B B, RIFAI OGLU E N, EKİZ O, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2014,33(3):223-227.

[14] ZHOU H J, MEI X, HE X H, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(16):e15275.

[15] NACAROGLU H T, ERDEM S B, KARAMAN S, et al. Can mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio be biomarkers of acute exacerbation of bronchiectasis in children? [J]. Cent Eur J Immunol, 2017,42(4):358-362.

[16] DRAGER L F, BORTOLOTTI L A, KRIEGER E M, et al. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis [J]. Hypertension, 2009,53(1):64-69.

[17] 周灵,宋梨园,刘威. LWR、NLR、LMR 和 PLR 对重症新型冠状病毒肺炎的诊断效能[J]. 国际病毒学杂志, 2020(3):187-190.

[18] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6212-6222.

[19] HUANG H P, LIU Q, ZHU L X, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer[J]. Sci Rep, 2019,9(1):3284.

[20] CHEN J H, ZHAI E T, YUAN Y J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34):6261-6272.

[21] 曾喜,李岫,刘红兵,等. 全身免疫炎症指数预测卒中相关性肺炎[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020,37(3):222-226.

[22] OYAMA J, NAGATOMO D, YOSHIOKA G, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea [J]. J Cardiol, 2016,67(3):295-302.

[23] FONSECA F A H, DE OLIVEIRA IZAR M C. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease across countries and ethnicities[J]. Clinics, 2016,71(4):235-242.

[24] FENG J F, HUANG Y, CHEN Q X. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 58.

(本文编辑 范睿心 厉建强)