

· 临床研究 ·

术前PLR和NLR预测重度胆囊炎的效用

张科明, 胡行前, 吴益斌, 周 雄, 李增耀*

南京医科大学附属无锡人民医院腔镜外科, 江苏 无锡 214023

[摘要] 目的: 评估胆囊切除术前血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是否可以区分单纯性和重度胆囊炎。方法: 回顾性研究评估了2009年1月—2019年1月因胆囊炎在无锡市人民医院腔镜外科行胆囊切除术的280例患者的病例资料。重度胆囊炎定义为胆囊炎合并继发性改变, 包括出血、坏疽、化脓和穿孔。PLR和NLR分别根据患者入院时血小板计数与绝对淋巴细胞计数的比值、绝对中性粒细胞计数与绝对淋巴细胞计数的比值进行计算。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析来确定PLR、NLR与胆囊炎严重程度相关的最佳值, 并根据PLR和NLR临界值对临床表现的差异进行分析。结果: 所有患者包括单纯性胆囊炎212例(75.7%)和重度胆囊炎68例(24.3%)。PLR为129.0可预测重度胆囊炎, 敏感性为86.8%, 特异性为60.4%。PLR \geq 129组包括较多重度胆囊炎($P < 0.001$)、白细胞计数较高($P < 0.001$)及首诊为急诊的患者($P < 0.001$)。NLR为3.0可预测重度胆囊炎, 敏感性为82.4%, 特异性为84.4%。NLR数值增高(≥ 3.0)与高龄($P = 0.039$)、男性($P = 0.010$)、重度胆囊炎($P < 0.001$)、白细胞计数较高($P < 0.001$)、经急诊收入院($P < 0.001$)及住院时间延长($P < 0.001$)有显著相关性。多变量分析发现患者年龄 ≥ 55 岁($OR = 2.808, 95\%CI: 1.375 \sim 5.735, P = 0.005$), 术前白细胞计数 $\geq 10\ 000/\mu L$ ($OR = 3.004, 95\%CI: 1.130 \sim 7.981, P = 0.027$), 术前NLR ≥ 3.0 ($OR = 9.564, 95\%CI: 4.194 \sim 21.812, P < 0.001$)和经急诊入院($OR = 2.657, 95\%CI: 1.166 \sim 6.054, P = 0.020$)是与住院时间延长相关的独立危险因素。结论: 术前PLR和NLR可作为重度胆囊炎的预测指标, 可为是否选择手术提供参考。

[关键词] 重度胆囊炎; 血小板与淋巴细胞比值; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 胆囊切除术; 住院时间

[中图分类号] R657.41

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)05-719-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20220519

急性胆囊炎(acute cholecystitis, AC)是一种以胆囊炎性相关右上腹痛、墨菲征出现、发热、白细胞计数和C反应蛋白升高为特征的综合征(东京指南2013版), 是最常见的胃肠道疾病之一, 也是因胃肠道问题住院的主要原因^[1]。约90%的急性胆囊炎患者是由于1个或多个结石阻塞胆管而引起胆道系统发炎^[2], 延迟治疗可导致重度胆囊炎发生, 即发生出血、坏疽性改变、脓肿形成或胆囊穿孔, 其发生率为22%~30%, 病死率与单纯性胆囊炎相比显著增高^[3,4]。因此, 对有重度胆囊炎风险的患者进行及时检测和妥善处理对降低手术并发症发生率、改善预后至关重要。血小板、淋巴细胞和中性粒细胞在炎症过程、免疫应答和凝血状态中发挥重要作用, 与多种炎症性疾病和一些恶性肿瘤进展和预后密切相关^[5]。目前已经提出的炎症评分标准包括: 改良格拉斯哥预后评分, 血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lympho-

cyte ratio, PLR), 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), 预后营养指数及C反应蛋白等^[6-8]。其中, PLR和NLR受到了极大关注, 因为它们使用的是标准全血细胞计数, 容易计算且费用较低。炎症诱导的花生四烯酸代谢物释放和血小板活化因子导致中性粒细胞和血小板增多, 皮质醇诱导的应激则导致相对淋巴细胞减少, 因此, PLR和NLR可准确反映体内的炎症过程^[9]。越来越多的证据支持PLR和NLR用作炎症性疾病和恶性肿瘤预后的预测指标, 但其在炎症性胆囊疾病中的应用鲜有报道。本研究旨在评估PLR和NLR作为胆囊炎患者预后指标的临床效用, 并确定区分单纯性和重度胆囊炎的相关PLR和NLR值。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2010年3月—2019年3月在无锡市人民医院普外科接受胆囊切除术的患者病历资

[基金项目] 南京医科大学重点项目(2017NJMUZD120)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: daniu810@126.com

料。纳入标准:①临床症状、影像学 and 病理学报告明确诊断为胆囊炎者;②全部病例经腹腔镜或开腹方法行胆囊切除术,术前术后常规检查血常规及凝血功能等,有完整的随访资料。排除标准:①失访或临床资料不全者;②为精确鉴别单纯性和重度胆囊炎,排除最初就诊没有明显胆囊炎特征及入院与手术时间间隔 >5 d的患者;③同时合并有自身免疫性疾病、恶性肿瘤和血液系统疾病者。最终共纳入280例患者进行该研究。健康组为本院同一时期体检报告均为健康人员的体检者54例。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者术前均签署知情同意书。

1.2 方法

胆囊炎定义为病理学检查发现胆囊壁的炎症浸润。重度胆囊炎定义为胆囊炎并发继发性改变,包括出血,坏疽,脓肿或穿孔,和/或病理学检查显示黄色肉芽肿性胆囊炎;重度胆囊炎的典型形式是坏疽性胆囊炎和胆囊穿孔。此外所有其他病理学检查结果均归类为单纯性胆囊炎。受试者工作特征(ROC)曲线分析,以区分单纯性和重度胆囊炎的术前PLR、NLR的临界值。选择ROC曲线上最突出的点作为PLR、NLR的临界值。然后,根据临界值将患者分成两组,并检测这两组之间临床相关变量的差异。此后,进行了单变量和多变量分析,以研究PLR、NLR等因素对住院时间的影响。

1.3 统计学方法

统计学分析使用SPSS 17.0软件。数据描述为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),或为中位数四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 。使用独立 t 检验比较连续变量,使用 χ^2 检验比较分类变量。行单因素Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为选取标准,筛选符合标准的影响因素,再行多因素非条件Logistic逐步回归分析,进入方程的水准 $\alpha = 0.05$,从方程中剔除的水准 $\alpha = 0.1$,以确定与住院时间延长独立相关的因素,在95%置信区间(CI)中估计相应的比值比(OR), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PLR和NLR临界值的确定以及术前变量的比较

本研究共纳入研究对象280例,所有患者年龄22~88岁,平均 (55.12 ± 14.05) 岁,包括132例男性(47.1%)和148例女性(52.9%)。其中267例(95.4%)为结石性胆囊炎,13例(4.6%)为非结石性胆囊炎。病理检查示212例(75.7%)为单纯性胆囊炎,68例(24.3%)为重度胆囊炎。入院途径示56例(20.0%)为急诊入院,224例(80.0%)为门诊入院。健康组为我院同一时期体检报告为健康人员的体检者共54例。

重度胆囊炎组PLR和NLR的四分位数均高于单纯胆囊炎组和健康组,重度胆囊炎和单纯胆囊炎组间行Kruskal-Wallis检验,两组PLR和NLR的差异均具有统计学意义($P < 0.001$,表1)。

建立ROC曲线以确定PLR和NLR的临界值,区分单纯性胆囊炎和健康者,以及单纯性胆囊炎和重度胆囊炎(图1、2)。单纯性胆囊炎组和健康组(图1):PLR和NLR曲线下的ROC面积分别为0.850和0.904。约登指数最大时PLR和NLR值分别为99.735和1.205,PLR的灵敏度和特异度分别为73.6%和81.5%,NLR的灵敏度和特异度分别为84.4%和94.4%。单纯性胆囊炎组和重度胆囊炎组(图2):PLR和NLR曲线下的ROC面积分别为0.801和0.886。约登指数最大时PLR和NLR值分别为128.958和2.951,PLR的灵敏度和特异度分别为86.8%和60.4%,NLR的灵敏度和特异度分别为82.4%和84.4%。因此,我们将129.0定为PLR临界值,将3.0定为NLR临界值,并将患者分为两组:术前PLR值 < 129.0 ($n=134$)和术前PLR值 ≥ 129.0 ($n=146$);或术前NLR值 < 3.0 ($n=189$)和术前NLR值 ≥ 3.0 ($n=91$)。

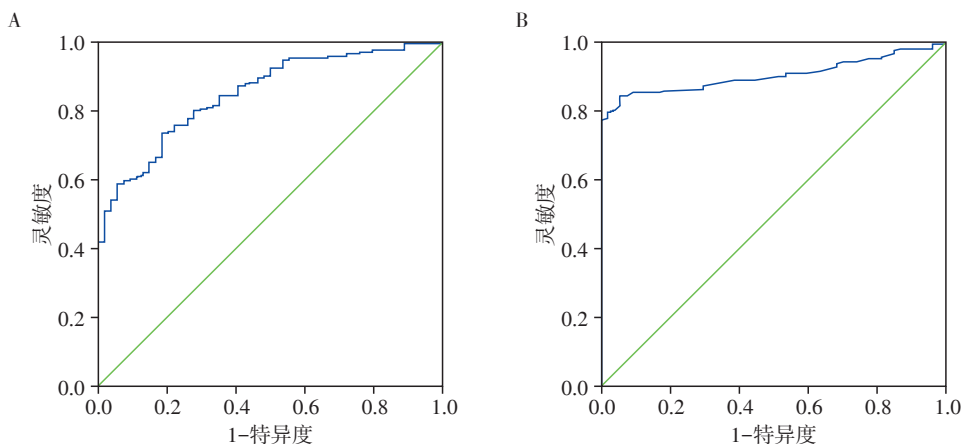
比较术前变量,PLR两组在胆囊炎严重程度、白细胞计数及入院途径方面存在差异。PLR ≥ 129.0 组包括较多重度胆囊炎($P < 0.001$)、白细胞计数较

表1 三组PLR和NLR比较

$[M(P_{25}, P_{75})]$

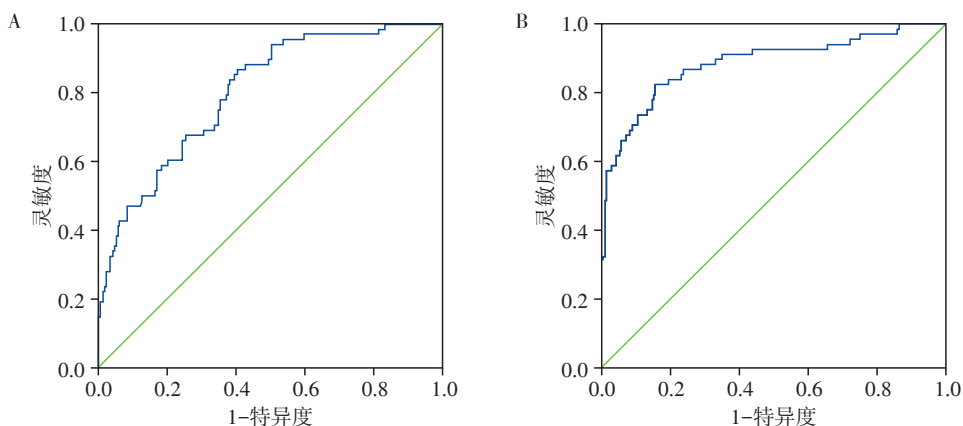
分组	PLR	NLR
重度胆囊炎组($n=68$)	161.11(125.37, 206.57)	6.77(3.22, 10.27)
单纯性胆囊炎组($n=212$)	119.41(97.23, 153.29)	1.84(1.34, 2.47)
健康组($n=54$)	81.65(67.77, 95.94)	1.03(0.88, 1.12)
χ^2 值*	60.37	91.96
P 值*	< 0.001	< 0.001

*:重度胆囊炎组与单纯胆囊炎组比较。



A: PLR的ROC曲线下面积为0.850,95%CI:0.800~0.900, $P < 0.001$;B:NLR的ROC曲线下面积为0.904,95%CI:0.869~0.940, $P < 0.001$ 。

图1 单纯性胆囊炎组和健康组ROC曲线



A: PLR的ROC曲线下面积为0.801,95%CI:0.744~0.859, $P < 0.001$;B:NLR的ROC曲线下面积为0.886,95%CI:0.834~0.939, $P < 0.001$ 。

图2 单纯性胆囊炎组和重度胆囊炎组ROC曲线

高($P < 0.001$)及首诊为急诊的患者($P < 0.001$,表2),其他变量两组未显示差异,NLR两组在年龄、性别、胆囊炎严重程度、血白细胞计数及入院途径方面存在差异。NLR ≥ 3.0 组包括较高龄($P=0.039$)、男性($P=0.010$)、重度胆囊炎($P < 0.001$)、白细胞计数较高($P < 0.001$)及首诊为急诊的患者($P < 0.001$,表2),其他变量两组未显示差异,此外,PLR两组和NLR两组在住院天数方面均存在显著差异。PLR ≥ 129.0 组和NLR ≥ 3.0 组的住院天数均较长($P < 0.001$,表2)。

2.2 分析影响住院时间的因素

住院时间3~26 d,中位时间为9 d,住院时间的第75百分位数为13 d。将患者分为对照组(住院时间 < 13 d)和延长组(住院时间 ≥ 13 d),进行单变量和多变量分析以确定与住院时间延长相关的因素(表3)。在单变量分析中,患者年龄($P=0.005$),术前白细胞计数($P=0.031$),术前NLR($P < 0.001$)和通过急诊入院($P=0.020$)均与住院时间延长相关。随后的多变量分析确定患者年龄 ≥ 55 岁(OR=

2.808,95%CI:1.375~5.735, $P=0.005$),术前白细胞计数 $\geq 10\ 000/\mu\text{L}$ (OR=3.004,95%CI:1.130~7.981, $P=0.027$),术前NLR ≥ 3.0 (OR=9.564,95%CI:4.194~21.812, $P < 0.001$)和经急诊入院(OR=2.657,95%CI:1.166~6.054, $P=0.020$)是与住院时间延长相关的独立危险因素。

3 讨论

重度胆囊炎临床表现更加严重,其伴发的并发症与单纯胆囊炎相比多且重,因此,重度胆囊炎的早期发现并及早行手术干预对避免围手术期炎症和出现后期组织学相关并发症以及延长住院时间至关重要^[10]。且患有重度胆囊炎的患者在手术期间主胆管损伤,异常肝管结扎及右肝动脉损伤的风险亦显著增加^[11]。目前,重度胆囊炎的检测通常依赖于影像学检查。然而,影像学在检测重度胆囊炎时不够敏感^[12]。本研究证明术前PLR为129.0和术前NLR为3.0具有区分单纯性和重度胆囊炎的可能。因此,术

表2 不同PLR和NLR与患者临床特征之间关系

临床特征	总例数 (n=280)	PLR			NLR		
		< 129.0(n=134)	≥129.0(n=146)	P值	< 3.0(n=189)	≥3.0(n=91)	P值
年龄(岁)	55.12(22~88)	54.4(22~82)	55.8(23~88)	0.155	54.3(22~88)	56.8(23~82)	0.039
性别				0.661			0.010
男	132(47.1)	65(48.5)	67(45.9)		79(41.8)	53(58.2)	
女	148(52.9)	69(51.5)	79(54.1)		110(58.2)	38(41.8)	
BMI(kg/m ²)	24.09 ± 2.56	24.15 ± 2.62	24.03 ± 3.21	0.500	23.88 ± 3.28	24.51 ± 2.53	0.339
严重程度				<0.001			<0.001
单纯胆囊炎	212(75.7)	124(92.5)	88(60.3)		176(93.1)	36(39.6)	
重度胆囊炎	68(24.3)	10(7.5)	58(39.7)		13(6.9)	55(60.4)	
内容物				0.487			0.092
无	13(4.6)	5(3.7)	8(5.5)		6(3.2)	7(7.7)	
结石	267(95.4)	129(96.3)	138(94.5)		183(96.8)	84(92.3)	
白细胞计数(/μL)	7 072 (2 610~21 100)	6 314 (3 120~17 100)	7 767 (2 610~21 100)	<0.001	5 483 (2 610~11 810)	10 371 (4 210~21 100)	<0.001
住院途径				<0.001			<0.001
急诊	56(20.0)	14(10.4)	42(28.8)		14(7.4)	42(46.2)	
门诊	224(80.0)	120(89.6)	104(71.2)		175(92.6)	49(53.8)	
住院天数(d, $\bar{x} \pm s$)	9.93 ± 3.63	8.98 ± 3.45	10.81 ± 4.36	<0.001	8.96 ± 4.10	11.95 ± 4.74	<0.001
Mean±SD							

表3 影响住院时间的单因素和多因素 Logistic 回归分析结果

因素	单变量分析			多变量分析			
	OR	95%CI	P值	β	OR	95%CI	P值
年龄	2.838	1.378~5.849	0.005	1.032	2.808	1.375~5.735	0.005
性别	0.863	0.432~1.726	0.678	—	—	—	—
BMI	0.702	0.342~1.441	0.335	—	—	—	—
术前NLR	9.145	3.849~21.730	<0.001	2.258	9.564	4.194~21.812	<0.001
术前PLR	1.158	0.555~2.417	0.696	—	—	—	—
术前白细胞计数	2.960	1.103~7.943	0.031	1.100	3.004	1.130~7.981	0.027
经急诊入院	2.711	1.172~6.272	0.020	0.977	2.657	1.166~6.054	0.020

前PLR和NLR值可用于在影像学检查不确定时提高诊断准确性,也可通过预测患者从单纯性胆囊炎向重度胆囊炎发展的风险来确定手术优先级。

进展期炎症或恶性疾病的患者常表现出PLR或NLR升高作为全身性炎症反应的表现。这些患者血浆中促炎细胞因子水平的升高(如IL-1、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12)使组织微环境发生变化,有利于炎症侵袭和肿瘤转移^[13]。因此,PLR或NLR升高似乎是先天免疫应答上调的准确指标。本研究结果表明,术前PLR和术前NLR在预测重度胆囊炎方面的有效性,从而确定胆囊炎患者的手术优先级。本研究术前PLR和术前NLR升高证明是重度胆囊炎的预测因子,术前NLR≥3.0也是住院时间延长的独立危险因素。早期行胆囊切除术可降低急性重度胆

囊炎患者的住院时间^[14]。

目前PLR、NLR与胆囊炎之间关系的研究较少,根据疾病种类及其严重程度,已经计算出一系列PLR和NLR临界值,但不同疾病数值波动范围较大,PLR多在80~180之间,NLR多在3~8之间^[15-16]。根据ROC曲线分析,确定重度胆囊炎的PLR临界值为129.0,NLR临界值为3.0,PLR值129.0的灵敏度和特异度分别为86.8%和60.4%,NLR值3.0的灵敏度和特异度分别为82.4%和84.4%,具有可接受的可靠性。因此,认为PLR和NLR临界值分别为129.0和3.0是合适的,但仍需要进一步的研究来验证,更准确地确定胆囊炎的严重程度及预后。

本研究的局限性是有关术前抗炎治疗的数据缺失,此外该研究为回顾性研究,所以应通过前瞻

性试验验证研究结果。此外,当根据NLR临界值划分患者人群时,患者分布不均衡,NLR \geq 3.0组包括更多年龄较大的患者和男性患者。因此,年龄和性别可能作为混杂因素,影响NLR临界值与胆囊炎的严重程度独立相关的结论。因此,对于本文得出的结果,应考虑患者群体组成的差异。

综上所述,胆囊炎患者的常规术前PLR和术前NLR值不仅提供了识别重度胆囊炎患者的简单方法,而且术前NLR还可作为预测住院时间延长的替代指标。根据入院时的PLR和NLR值,我们发现胆囊炎患者可分为重度胆囊炎低风险(PLR $<$ 129.0或NLR $<$ 3.0)和重度胆囊炎高风险(PLR \geq 129.0或NLR \geq 3.0)。这种基于术前PLR和术前NLR值确定手术优先级的方法有望成为明确重度胆囊炎的替代指标,并协助完善围手术期管理。

[参考文献]

[1] ANDREI M B, NEVILLE A, MICHAEL B, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis [J]. *J Surg Res*, 2017, 209: 93-101

[2] JOSS R W, JULIET M L, DAVID O, et al. Comparing the diagnostic accuracy of ultrasound and CT in evaluating acute cholecystitis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(2): W92-W97

[3] VESELIN S, MIROSLAV M, NIKOLA K, et al. A prospective cohort study for prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020, 60: 728-733

[4] DAVID W DA C, NICOLIEN J S, STEFAN A B, et al. Colicky pain and related complications after cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis [J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(8): 745-751

[5] İBRAHİM M, ÇİLEM B D, ŞERİFE B, et al. Correction to: does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 12

[6] MECHTELD C DE J, RADU M, SHAHAB K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR)and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as possible prognostic markers for patients undergoing resection of adrenocortical carcinoma [J]. *World J*

Surg, 2021, 45(3): 754-764

[7] PROCTOR M J, MORRISON D S, TALWAR D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. a glasgow inflammation outcome study [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(17): 2633-2641

[8] DUŠAN M, SANJA S, NEBOJŠA L, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for prediction of severe cholecystitis [J]. *J Med Biochem*, 2018, 37(2): 121-127

[9] CHAO H D, ZHANG M W, SI Y C. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Biochem*, 2018, 52: 131-136

[10] GORDON C G, MATTA K, JAYARAM S, et al. C-reactive protein is an independent predictor of difficult emergency cholecystectomy [J]. *Cureus*, 2019, 11(4): e4573

[11] DAVIS B, CASTANEDA G, LOPEZ J. Subtotal cholecystectomy versus total cholecystectomy in complicated cholecystitis [J]. *Am Surg*, 2012, 78(7): 814-817

[12] WEI C C, YU X S, EN H W, et al. CT findings for detecting the presence of gangrenous ischemia in cholecystitis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 207(2): 302-309

[13] MOTOMURA T, SHIRABE K, MANO Y, et al. Neutrophillymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 58-64

[14] KOICHI I. Predictive factors for a long postoperative stay after emergency laparoscopic cholecystectomy using the 2013 tokyo guidelines: a retrospective study [J]. *Minim Invasive Surg*, 2019, 2019: 3942584

[15] DAVID W, NIKLAS J, JONAS Z, et al. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2021, 121(7): 1803-1814

[16] SIMPSON G, SAUNDERS R, WILSON J, et al. The role of the neutrophil: lymphocyte ratio (NLR) and the CRP: albumin ratio (CAR) in predicting mortality following emergency laparotomy in the over 80 age group [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2018, 44(6): 877-882

[收稿日期] 2021-11-27

(本文编辑:唐震)