



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.012

• 论著 •

# 中性粒细胞与白蛋白比值在溃疡性结肠炎活动判断中的临床价值

邓蓓莹 田山 胡嘉铭 董卫国

**[摘要]** **目的** 探讨中性粒细胞与白蛋白比值(NAR)在溃疡性结肠炎(UC)活动判断中的临床价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月~2019 年 12 月我科收治的 UC 患者(UC 组)86 例及同期健康体检者(对照组)100 例。根据 Mayo 内镜评分,将 UC 组患者分为 3 分组(40 例)和 <3 分组(46 例);再根据改良 Mayo 评分系统,将 UC 组患者分为中重度组(54 例)和非中重度组(13 例)。收集所有受试者一般临床资料(性别、年龄、病变范围、Mayo 内镜评分及改良 Mayo 评分结果)、入院后首次实验室检查结果[中性粒细胞计数、白蛋白(Alb)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)]及 NAR 并分组进行比较。采用 Spearman 相关分析评估 NAR 与临床指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 NAR 对 UC 及其疾病活动度的诊断效能。**结果** UC 组患者中性粒细胞计数及 NAR 均显著高于对照组,Alb 水平显著低于对照组( $P < 0.01$ )。内镜表现 3 分组患者 NAR 高于 <3 分组( $P < 0.05$ );临床活动中重度组患者 NAR 高于非中重度组( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,NAR 对 UC 及中重度 UC 有一定诊断价值,最佳截断值分别取 9.34 及 12.44 时,对应敏感度为 65.1% 及 51.9%,特异度为 75.0% 及 92.3%。**结论** NAR 在 UC 活动判断中具有一定临床价值。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎; 活动度; 中性粒细胞与白蛋白比值

**[中图分类号]** R574.62

**[文献标识码]** A

溃疡性结肠炎(UC)是一种免疫介导的肠道慢性炎症<sup>[1-2]</sup>。结肠镜检查是评估 UC 患者疾病活动度的主要手段<sup>[3]</sup>。然而结肠镜检查对 UC 患者并非全部可行,部分活动期 UC 患者在检查过程中对空气注入过度敏感,甚至无法耐受结肠镜检查。此外,昂贵的价格及肠道准备的不便也使部分患者不接受肠镜检查。除结肠镜检查外,还可使用侵入性较小的生物标志物评估疾病的严重程度,目前临床上常用生物学标志物包括 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、粪便钙卫蛋白(FCP)等<sup>[4]</sup>。然而,ESR 及 CRP 水平用于预测病情的特异度及敏感度均较低,FCP 检测费用较昂贵且难以在基层医院常规开展。有文献报道联合检测中性粒细胞与白蛋白比值(NAR)和糖类抗原(CA)19-9 可用于预测胰腺导管癌患者的总生存率<sup>[5]</sup>。此外,研究发现辅助放化疗前 NAR 还可作为直肠癌术后辅助放化疗急性不良反应和预后的生物标志物<sup>[6]</sup>。肿瘤的发生发展与炎症密不可分。因此,有学者就 NAR 在

炎症中发挥的作用进行探究,发现联合 NAR 及乳酸检测可用于评估脓毒症休克患者的早期预后<sup>[7]</sup>。不但如此,NAR 还可用于预测接受颈动脉支架置入术患者术后支架内再狭窄的风险<sup>[8]</sup>。NAR 可能是一种新型慢性炎症相关指标<sup>[9]</sup>。本研究主要分析 NAR 在 UC 疾病活动度评估中的临床价值。

## 对象与方法

1. 对象:回顾性分析 2017 年 1 月~2019 年 12 月我科收治的 UC 患者(UC 组)86 例及同期健康体检者(对照组)100 例。纳入标准:符合 2018 年炎症性肠病诊疗指南<sup>[1]</sup>中 UC 的诊断标准。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)儿童、妊娠或哺乳期;(3)合并胃肠道外炎症反应或感染,且入院前 1 个月内有服用抗生素、非甾体类抗炎药及免疫抑制剂史;(4)合并肿瘤;(5)合并自身免疫性疾病、神经、循环、呼吸、内分泌及血液系统等严重原发性疾病。UC 组男 54 例、女 32 例,年龄 22~73 岁,平均年龄(45.13±12.66)岁;对照组男 54 例、女 46 例,年龄 31~58 岁,平均年龄(47.83±7.52)岁。本研究已通过我院医学伦理委员会审核批准。

2. 方法:参照蒙特利尔分型标准,根据病变范围不同将 UC 组患者分为直肠型(E1)组 8 例,左半结肠型(E2)组 28 例及全结肠型(E3)组 46 例。采用 Mayo 内镜评分评价 UC 患者的内镜下严重程度。采用改良 Mayo 评分系统评价 UC 组患者临床活动度,<3 分且无单个分项>1 分为临床缓解,3~5 分为轻度活动,6~10 分为中度活动,11~12 分为重度活动。根据 Mayo 内镜评分,将 UC 组患者分为 3 分组(40 例)和<3 分组(46 例,其中 2 分 40 例、1 分 2 例及 0 分 4 例);再根据改良 Mayo 评分系统,将 UC 组患者分为中重度组(54 例,其中中度 45 例、重度 9 例)和非中重度组(13 例,其中临床缓解 3 例、轻度 10 例)。收集所有受试者一般临床资料(性别、年龄、病变范围、Mayo 内镜评分及改良 Mayo 评分结果)、入院后首次实验室检查结果[中性粒细胞计数、白蛋白(Alb)、CRP、ESR]及 NAR。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析评估 NAR 与临床指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 NAR 对 UC 及其疾病活动度的诊断效能。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果 讨 论

1. UC 组和对照组受试者一般资料及实验室检查结果比较:UC 组患者中性粒细胞计数、NAR、CRP 及 ESR 均显著高于对照组,而 Alb 水平显著低于对照组( $P<0.01$ ),两组受试者性别及年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

2. 不同病变范围、内镜表现及临床活动度的 UC 组患者 NAR 比较:病变范围:E1 组[10.12(6.44, 12.22)]、E2 组[10.56(7.77, 13.17)]及 E3 组[12.03(8.15, 18.02)]UC 患者 NAR 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。内镜表现:3 分组患者 NAR 高于<3 分组[12.86(7.93, 19.48)比 10.27(7.16, 12.97), $P<0.05$ ];临床活动度:中重度组患者 NAR 高于非中重度组[12.55

(8.17, 17.13)比 8.81(6.85, 11.49), $P<0.05$ ]。

3. NAR 与 UC 患者临床指标的相关性分析:Spearman 相关分析结果显示,NAR 与 CRP( $r=0.419$ ,  $P<0.001$ )、改良 Mayo 评分( $r=0.325$ ,  $P=0.007$ )、内镜表现( $r=0.217$ ,  $P=0.044$ )均呈正相关,与 ESR( $r=0.202$ ,  $P=0.076$ )无明显相关性。

4. NAR 对诊断 UC 及其疾病活动度的临床价值:NAR 用于诊断 UC 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.749, 95% CI 0.678~0.820,当约登指数取值 0.401 时,最佳截断值为 9.34,其对应敏感度及特异度分别为 65.1% 及 75.0%。NAR 用于诊断中重度 UC 的 AUC 为 0.712, 95% CI 0.570~0.855,当约登指数取值 0.442 时,最佳截断值为 12.44,其对应敏感度及特异度分别为 51.9% 及 92.3%。NAR 用于诊断内镜表现 3 分 UC 的 AUC 为 0.636。见图 1。

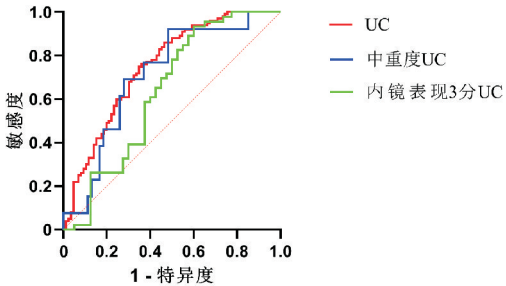


图1 NAR 用于诊断 UC 及其临床、内镜活动度的 ROC 曲线

UC 作为一种慢性间歇性的肠道炎症性疾病<sup>[10]</sup>,具有复发和加重的趋势,需要进行有效的监测和反复评估。及时并准确评估 UC 患者的病情对于治疗方案的制定及预后评估十分重要。目前结肠镜检查是最常用的疾病监测手段。然而,通过反复内镜检查以评估肠道炎症并不总是可行,且对患者无论在身体层面亦或经济水平上均为不小的负担。寻找非侵入性的可用于预测疾病活动度的生物标志物正成为 UC 的研究热点之一。

本研究中,相比对照组,UC 患者中性粒细胞计数显著升高。UC 是一种自身免疫性疾病,其疾病的活动或暴发与中性粒细胞介导的炎症及上皮损伤密切相

表1 UC 组和对照组受试者一般资料及实验室检查结果比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	Alb(g/L)	NAR	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
对照组	100	54/46	50(41,53)	3.33(2.56,4.19)	44.00(42.70,45.08)	7.42(6.17,9.39)	5.00(2.25,9.00)	0.43(0.14,1.02)
UC 组	86	54/32	47(34,53)	4.48(3.43,5.98)	41.90(39.52,44.16)	10.97(7.87,15.89)	24.00(12.00,41.00)	7.08(1.78,23.34)
$\chi^2/Z$ 值		1.467	-1.725	5.198	-4.677	5.848	8.391	8.923
$P$ 值		0.226	0.084	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

关<sup>[11]</sup>。当机体免疫耐受性发生缺陷时,大量中性粒细胞在发炎的黏膜中积聚并引起隐窝的结构破坏,使上皮屏障受损并促进炎性介质的产生,从而加剧黏膜炎症。中性粒细胞在破坏上皮屏障完整性、对微生物群的异常免疫反应及肠道炎症的发展中发挥重要作用。浸润性中性粒细胞可分泌炎症介质,导致炎症级联反应和与 IBD 发展相关的上皮损伤,破坏上皮屏障的完整性。中性粒细胞的过度激活和功能缺失均可导致肠道的病理性炎症。有学者指出 IBD 患者的中性粒细胞超氧化物生成和吞噬功能存在缺陷,肠道病原体清除减少,从而加剧淋巴细胞介导的免疫反应<sup>[11]</sup>。中性粒细胞功能障碍与巨噬细胞功能受损有关,包括促炎细胞因子及中性粒细胞趋化因子的产生减少。研究发现黏膜中性粒细胞的出现与较高的糖皮质激素使用率和住院率有关<sup>[12]</sup>。而无黏膜中性粒细胞浸润的 UC 患者疾病复发风险相对降低 60% ~ 70%<sup>[13]</sup>。

此外,本研究中,相比对照组,UC 组患者 Alb 水平显著降低。血清 Alb 通常被认为是反映营养状况的指标,低水平 Alb 往往提示存在营养不良。研究发现,65.6% 的活动期 UC 患者存在营养不良风险,此部分 UC 患者较无营养不良风险患者病情重、病变范围广且疾病复发比例增加<sup>[14-15]</sup>。急性感染的严重程度直接影响 Alb 的合成率。研究发现,Alb 水平与炎症反应程度呈反比,炎症过程相关的高分解代谢状态可导致肝脏 Alb 合成减少及肿瘤坏死因子和 IL-6 等细胞因子下调 Alb 合成<sup>[16]</sup>。此外,肠道炎症也使营养物质的吸收受到影响。有一项研究表明,Alb 对鉴别潜在的儿童型克罗恩病患者具有一定诊断价值<sup>[17]</sup>。研究证实低蛋白血症与急性重度 UC 患者的疾病活动度、治疗无应答及结肠切除术风险增加均有关<sup>[15,18-19]</sup>。可见,中性粒细胞和 Alb 均在 UC 活动期中扮演重要角色。

本研究结果显示,UC 组患者外周血 NAR 明显高于对照组,提示其可能在 UC 判断中具有一定潜在价值。因此,本研究采用 Mayo 内镜评分及改良 Mayo 评分系统分别对 UC 内镜下严重程度及临床活动度进行评估,结果发现 NAR 与内镜表现、改良 Mayo 评分及临床上常用于评估 UC 活动的炎症指标 CRP 有较好的相关性,采用 ROC 曲线进一步分析发现 NAR 用于判断中重度 UC 的最佳截断值为 12.44,敏感度为 51.9%,特异度为 92.3%。本研究同样也探究了 NAR 与 UC 病变范围的关系,结果显示各组 UC 患者 NAR 之间的差异无统计学意义,可能与 UC 患者例数较少,各组例数不均衡等原因有关。

综上所述,NAR 作为一项新型炎症指标,有助于判断 UC 患者疾病活动度。由于其可直接通过全血细

胞计数和 Alb 来计算,检测成本低、易于获取,不受脱水或补液的影响,适用于检测设备短缺的基层医院,有助于临床医生对于 UC 的长期监测与管理,以利于临床诊疗方案的制定。本研究的不足之处主要在于:(1)样本例数较小,为单中心回顾性病例对照研究,未进行 UC 患者治疗前后指标变化的随访观察;(2)所获得的研究结果未在前瞻性研究中进一步验证。

## 参 考 文 献

- [1] 张玉洁,梁洁,吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)溃疡性结肠炎部分解读[J]. 中华消化杂志,2018,38(5): 312-314.
- [2] 柳慧,张玉洁,吴开春. 炎症性肠病临床研究现状及进展[J]. 临床内科杂志,2021,38(2): 90-93.
- [3] 陈霞飞,徐成虎,张晓琦,等. 活动期溃疡性结肠炎患者内镜特征对治疗后内镜缓解的影响[J]. 中华炎症性肠病杂志,2022,6(1): 50-54.
- [4] Jusue V, Chaparro M, Gisbert JP. Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. Dig Liver Dis, 2018,50(4): 353-359.
- [5] Tingle SJ, Severs GR, Goodfellow M, et al. NARCA: A novel prognostic scoring system using neutrophil-albumin ratio and CA19-9 to predict overall survival in palliative pancreatic cancer[J]. J Surg Oncol, 2018, 118(4): 680-686.
- [6] 冯燕茹,刘鲁迎,朱远. 中性粒细胞与白蛋白比值预测病理Ⅱ/Ⅲ期直肠癌术后辅助化疗急性不良反应和生存[J]. 中华放射医学与防护杂志,2019,39(9): 663-667.
- [7] 陈文秀,沈晓,宋晓春,等. 联合检测中性粒细胞与白蛋白比值和乳酸对脓毒性休克患者早期预后的评估价值[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2020,13(2): 100-105.
- [8] Shen H, Dai Z, Wang M, et al. Preprocedural neutrophil to albumin ratio predicts in-stent restenosis following carotid angioplasty and stenting[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019,28(9): 2442-2447.
- [9] Tawfik B, Mokdad AA, Patel PM, et al. The neutrophil to albumin ratio as a predictor of pathological complete response in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiation[J]. Anticancer Drugs, 2016,27(9): 879-883.
- [10] 戴小玲,林江. 溃疡性结肠炎的治疗目标:组织学缓解[J]. 中华炎症性肠病杂志,2021,5(3): 233-236.
- [11] Zhou GX, Liu ZJ. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease[J]. J Dig Dis, 2017,18(9): 495-503.
- [12] Pai RK, Hartman DJ, Rivers CR, et al. Complete resolution of mucosal neutrophils associates with improved long-term clinical outcomes of patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020,18(11): 2510.
- [13] Park S, Abdi T, Gentry M, et al. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2016,111(12): 1692-1701.
- [14] 王凤纤,缪应雷,张晖敏,等. 372 例住院活动期溃疡性结肠炎患者的营养风险筛查[J]. 中华炎症性肠病杂志,2020,4(1): 47-50.
- [15] 徐刚,甘华田. 脂代谢和营养代谢指标与溃疡性结肠炎严重程度的相关性分析[J]. 临床内科杂志,2016,33(7): 53-55.
- [16] Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, et al. A practical market to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio[J]. North Clin Istanbul, 2020,7(1): 49-55.
- [17] Daniluk J, Daniluk J, Krasnodebska M, et al. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease[J]. Adv Med Sci, 2019,64(1): 9-14.
- [18] Garcia-Bosch O, Aceituno M, Ordás I, et al. Long-term follow-up of patients treated with infliximab for ulcerative colitis: predictive factors of response-an observational study[J]. Dig Dis Sci, 2016,61(7): 2051-2059.
- [19] Fitzpatrick K, Rupawala A, Marya N, et al. Low albumin is still a significant risk factor for surgery in patients admitted with severe ulcerative colitis flare[J]. Am J Gastroenterol, 2016,111(11): S1254-S1255.

(收稿时间:2022-02-10)

(本文编辑:高婷)