

PLR及NLR对子痫前期预测价值的研究进展

黄德厚, 邹新雨, 王慧, 高群, 付磊, 詹瑛

青岛大学附属医院, 山东 青岛
Email: huangdehou@126.com

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月11日; 发布日期: 2020年12月18日

摘要

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是妊娠特有的全身性疾病, 基本病理变化是全身小血管痉挛, 内皮损伤和局部缺血。现在PE发展存在两个阶段的学说被学者普遍认同, 第一阶段以胎盘灌注不足引起的氧化应激为核心, 第二阶段表现为局部氧化应激诱发全身炎症反应。PE的高危因素包括: 年龄 > 40岁、肥胖、初产、家族史或既往PE病史、肾脏疾病、自身免疫性疾病、多胎妊娠等。仅靠以上高危因素来预测PE是有限的, 而开发有效的分子标志物, 实现对PE的预测及早期诊断, 从而为开展症状前治疗提供理论依据, 减少子痫前期并发症, 改善妊娠结局。本文就血小板/淋巴细胞比值(Blood platelet lymphocyte ratio, PLR)及中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil lymphocyte ratio, NLR)早期预测诊断子痫前期的价值及意义进行综述如下。

关键词

子痫前期, 中性粒细胞, 淋巴细胞, 血小板, 预测

Research Progress on the Predictive Value of PLR and NLR in Preeclampsia

Dehou Huang, Xinyu Zou, Hui Wang, Qun Gao, Lei Fu, Ying Zhan

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: huangdehou@126.com

Received: Nov. 21st, 2020; accepted: Dec. 11th, 2020; published: Dec. 18th, 2020

Abstract

Pre-eclampsia (PE) is a systemic disease unique to pregnancy. The basic pathological changes are small blood vessel spasm, endothelial injury and ischemia. At present, the theory that there are two stages of PE development is generally accepted by scholars. The first stage is centered on

oxidative stress caused by hypoperfusion of the placenta, and the second stage is that local oxidative stress induces systemic inflammation. High-risk factors for PE include: age > 40 years old, obesity, first birth, family history or previous PE history, kidney disease, autoimmune disease, multiple pregnancy, etc. It is limited to predict PE based on the above-mentioned high-risk factors, but the development of effective molecular markers can realize the prediction and early diagnosis of PE, so as to provide a theoretical basis for the development of presymptomatic treatment, reduce preeclampsia complications, and improve pregnancy outcomes. This article reviews the value and significance of platelet/lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in the early prediction and diagnosis of preeclampsia.

Keywords

Pre-Eclampsia, Neutrophils, Lymphocyte, Blood Platelet, Prediction

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子痫前期(PE)是妊娠期特有的血管性疾病,发病率为2%~8%,分为轻度和重度,临床造成母体不同程度的高血压、蛋白尿、水肿,累及多器官,影响胎儿宫内生长发育甚至死亡[1]。世界卫生组织一项孕产妇死亡调查研究显示,全球妊娠高血压病死率虽然较前下降,但仍高达15%,仍是孕产妇死亡的三大原因之一[2]。在妊娠20周之后发病。本病是一种动态性疾病,可呈持续性进展,其病因仍未完全明了,有研究认为子痫前期的发生与氧化应激、免疫失衡[3]、滋养细胞侵袭异常、胎盘缺氧缺血、遗传、营养缺乏、血清铁蛋白水平等多种因素有关[4]。目前学者们大多认同二阶段学说[5]。第一阶段发生在子宫胎交界处,那里的滋养层细胞缺乏侵入子宫壁和螺旋动脉,导致子宫胎盘血流量减少和胎盘灌注不足。这导致缺氧和活性氧的释放,进一步加剧了胎盘的氧化应激和胎盘功能障碍。这种低氧状态还通过释放趋化因子,促炎性细胞因子,抗血管生成因子以及单核细胞和嗜中性粒细胞的活化来诱发炎症。中性粒细胞在PE的发病机制中起重要作用[6]。当嗜中性粒细胞通过绒毛间隙时,其暴露于胎盘分泌的氧化脂质,从而激活嗜中性粒细胞。当这些活化的中性粒细胞浸润母体血管组织并与母体全身血管炎症相关时,PE的第二阶段开始。这导致血小板活化,血管收缩,高血压,内皮功能障碍和终末器官缺血。研究发现[7],PE中白细胞计数增加,尤其是重度PE患者与健康孕妇相比,中性粒细胞计数更高。严重的PE中的炎症通常伴随着中性粒细胞活化,并与患者的临床症状同时发展[7][8]。一些研究者提出,先兆子痫组中的中性粒细胞和淋巴细胞可以释放多种炎性细胞因子来激活炎性细胞和免疫反应,并导致内皮功能障碍。与未患PE的女性相比,患PE的女性的血小板明显减少,平均血小板体积(MPV)明显增加。因此,中性粒细胞、血小板以及淋巴细胞的水平可用作PE的预测指标。

中性粒细胞参数在子痫前期的作用:中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)是为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数之比,是全身系统炎症的标志物之一[9]。NLR的临床价值未得到足够的关注,但近年来,研究发现[10],NLR可用于疾病诊断、鉴别诊断、评估治疗效果及判断患者预后等。如一份包括18项前列腺癌研究的meta分析显示,伴NLR升高的前列腺癌患者往往具有更低的总体生存率及无复发生存率。此外在胃癌、胰腺癌、肺癌、系统性红斑狼疮等肿瘤、自身免疫性疾病中也有类似的发现[11]。目前有研究[7]表明在炎症状态下,循环系统中白细胞分类结构可发生相应改变,以中性粒

细胞及淋巴细胞计数改变最为典型,表现为中性粒细胞计数明显升高而淋巴细胞计数却下降,中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR)升高。鉴于白细胞各亚群在炎症状态下的典型性改变,NLR 被视为潜在的亚临床炎症标志物之一,与其他炎症标志物相同,或可用于临床,分析机体炎症活动状态。

目前研究发现妊娠期高血压的发生可能与母体免疫改变引起母体过度炎症反应妊娠以及早期滋养细胞侵入不足密切相关。过度炎症应激反应,直接损伤血管内皮细胞,而早期滋养细胞浸润不足使胎盘血管形成障碍,母体外周血中白细胞通过胎盘时被激活,从而浸润血管损伤血管内皮细胞,二者共同作用参与 HDP 的发生。有研究证实,中性粒细胞和淋巴细胞通过直接浸润子痫前期患者血管以及调节免疫平衡参与 HDP 发生发展。Avsar, E.等人的回顾性研究结果表明在妊娠第 20 周之前,与对照组相比,PE 组在妊娠末期 NLR 和 MPV 较高,而 PLR 较低[12]。尤拉全对 2007 年 1 月至 2016 年 12 月间入院的 188 名孕妇的人口统计学数据和实验室检查结果进行了回顾性分析,得出 PE 患者的 NLR 值显著高于 GH 患者($p = 0.011$),PNR 对于区分 PE 和 GH 患者具有统计学意义($p < 0.001$) [8]。在 Cenk Gezer 的研究中,他们的数据显示与健康对照组相比,在血清标志物中,中性粒细胞($p < 0.001$),血小板($p < 0.001$),NLR ($p < 0.001$)和 PLR ($p < 0.001$)的值与对照组相比差异具有统计学意义,PE 患者 NLR 明显高于对照组[13]。在一项研究[5]表明与轻度和重度 PE 相比,对照组的 NLR 值在统计学上较低($P < 0.001$),但轻度和重度 PE 之间无统计学差异($P = 0.305$)。尽管一些研究表明先兆子痫中 NLR 的增加具有统计学意义,特别是在重症患者中[14] [15],Yavuzcan 等的研究结论[16]显示,与健康的未怀孕患者相比,重度先兆子痫中的 NLR 并未显著升高。虽然国外研究报道 NLR 与妊娠期高血压疾病存在密切联系,但是国内鲜有报道,故还需进行大量本、多中心进行进一步研究证实,NLR 是否可以评估妊娠期高血压疾病严重程度,以及是否可以通过抗炎治疗改善预后,而且 NLR 由产前常规检查(血常规)得来,具有价格便宜、快速、操作简单易行等特点,因此具有临床研究价值。

血小板参数在子痫前期中的作用:血小板是止血的主要细胞,但其在机体炎症中的作用常被忽略。有关研究表明,血小板同中性粒细胞类似,在血管炎症中扮演重要角色。血小板是血管及血管内皮细胞损伤发生后最先反应细胞,故其计数升高可在一定程度上反映血管免疫及炎症情况。血小板计数(PLT)主要反映血小板生成和消耗的动态平衡;血小板平均容积(MPV)是评估血小板大小,反映血小板功能和活性的参数;血小板分布宽度(PDW)直接反映血小板大小变化,体现了血小板的再生情况。常用血小板/淋巴细胞比(PLR)来作为参数检测。正常生理状态下,血小板减少后,会刺激骨髓增生,使血小板数保持平衡,而新生血小板的特点是体积偏大、功能活性增强。

PE 患者凝血系统激活,消耗大量血小板,反馈性激活血小板再生,MPV 和 PDW 值显著增加,PE 的循环血小板计数由于内皮损伤而降低,从而增加了血小板更新和平均血小板体积。Cenk Gezer 在他的研究中证明了 $PLR \geq 126.8$ 的临界值预测先兆子痫,敏感性分别为 71.8%,研究证明 PLR 可作为子痫前期特异的独立预测因子。Dominique Mannaerts 回顾性收集 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 31 日之间 2050 名孕妇(164 名 PE 和 1886 名对照)的人口统计学数据和实验室得出结论在妊娠第 20 周之前,与对照组相比,PE 组的 MPV 显著升高($p = 0.006$),预测 PE 的最佳临界点为 8.15,敏感性为 66.7%。与对照组相比,PE 组在妊娠结束时(即 PCS 之前),其 NLR 明显较高,PLR 较低,MPV 较高。Shilpa Gopal Reddy 在他的研究中发现了与无重度特征子痫前期相比预期的那样,在重度特征子痫前期患者中,MPV 明显升高,这也进一步证实了子痫前期与血小板损伤的关系。Jaya Manchanda 对 100 例诊断为妊高征(子痫前期[PE; 88 例]和子痫[12 例和 100 例对照])的病例进行了前瞻性医院研究。结果提示大多数病例发生在 22~26 岁(43.3%)。血小板体积指数(PVI)分析显示平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)和血小板浓缩细胞比率/非(P-LCR)是高血压危象发生的重要危险因素。这与血压升高是一致的。Ckmak 发现 PLR 在子痫前期患者的预测敏感性为 93.0%,特异性为 80.0%。Burak Yücel 的回顾性队列研究采用前瞻性收

集的数据所得出的结论提示 MPV 或 PCT 可能是预测严重 PE 的临床有用标志。Han 等发现 MPV 可以作为 PE 发作和严重程度的早期监测标志[17]。Dundar 和 Jaremo 等报道了 MPV 和 PE 之间的重要关系[18] [19]。Karateke 等发现重度 PE 组的 PCT 显著低于轻度 PE 组和健康的孕妇对照组[20]。另一方面, 他们发现最终妊娠先兆子痫的妇女的 MPV 较高[21]。Kurt 等[22]表明高 MPV 水平与先兆子痫的存在和严重程度有关。Konuralp, Duzce [21]得出的结论证明 MPV 和 PLR 在子痫前期与对照组之间有统计学差异, 但是重度 PE 患者 PLR 与健康孕妇之间未发现统计学上的显著差异。Kashanian 等[23]报道先兆子痫的 MPV 明显升高, 这与 Yavuzcan 等的结果相反, 他们得出结论, 患有严重先兆子痫的患者与健康的孕妇和非孕妇对照组之间的 MPV 和 PLR 差异有统计学意义。国内外研究报道 PLR 与子痫前期存在密切联系, 但是众多研究者结论不完全统一, 故还需进行进一步研究证实, 而且 PLR 由产前常规检查得来, 具有价格便宜、快速、操作简单易行等特点, 因此具有临床研究价值。

NLR 与 PLR 对于妊娠结局的影响: NLR 已被证实与多种不良妊娠结局(如: 胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、早产等)的发生相关[16]。一项关于中性粒细胞淋巴细胞比率与不良妊娠结局相关性荟萃分析结果表明早产患者的 NLR 水平较对照组升高(MD = 1.29, 95% CI: 0.46~2.12), 我们的研究结果表明 NLR 的升高和绒毛膜羊膜炎、早产、子痫前期的发生显著相关[24]。土耳其的一项研究探索了 783 例健康的单身孕妇的血细胞比例与出生体重之间的联系[25]。Claire de Moreuil 在他的研究中发现低 NLR 和低 PLR 与高出生体重有关, 在子痫前期人群中, 发现低 PLR 与低出生体重(即不良的妊娠结局)相关。邹雁雁的病例对照分析得出了子痫前期患者的红细胞压积、血小板更低, 平均血小板体积更高, 不良妊娠结局如早产、胎儿生长受限发病率更高[26]。子痫前期可累计孕产妇多个脏器, 是造成不良妊娠结局的原因之一, 可造成严重的母儿并发症甚至引起母儿死亡。选择合适的指标预测子痫前期是很有必要的。目前子痫前期的预测方法包括传统预测、生物物理预测和血清生物学预测, 其中血清标志物研究较多[10] [27] [28] [29], 但是目前尚无一項可靠、公认的筛查模型。血细胞计数是一种可用的低成本生物测试, 获得率高。血细胞比率(PLR 和 NLR)是系统性炎症的敏感生物标志物, 并且与不同类型不良妊娠结局的发生密切相关。综上, 子痫前期患者与正常妊娠孕妇相比 NLR 较高, PLR 较低, MPV 较高。临床中可以通过收集这几項指标的差异以及联合其他预测指标来预测子痫前期的发生。

基金项目

青岛市西海岸新区科技局科技惠民专项 2019-56。

参考文献

- [1] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-84.
- [2] Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., *et al.* (2018) Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*, **72**, 24-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
- [3] 刘莹, 黄楚冰, 王晨虹. 重视子痫前期发生的免疫学机制[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(7): 961-965.
- [4] 漆洪波. 从母胎界面着眼探究子痫前期的发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 61-64.
- [5] Redman, C.W.G. and Sargent, I.L. (2009) Placental Stress and Pre-Eclampsia: A Revised View. *Placenta*, **30**, 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.021>
- [6] Cintesun, E., *et al.* (2018) Systemic Inflammatory Response Markers in Preeclampsia. *Journal of Laboratory Physicians*, **10**, 316-319. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_144_17
- [7] 李海鹏, 姚建华, 孙天胜. 中性粒细胞在炎症反应中的作用及机制[J]. 医学综述, 2015, 21(9): 1576-1578.
- [8] Jeon, Y., *et al.* (2017) Modified Complete Blood Count Indices as Predicting Markers of Preeclampsia from Gestational Hypertension: Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio. *Clinical Laboratory*, **63**, 1897-1902. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170705>
- [9] Unal, D., Eroglu, C., Kurtul, N., *et al.* (2013) Are Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Rates in Patients

- with Nonsmall Cell Lung Cancer Associated with Treatment Response and Prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 5237-5242. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.9.5237>
- [10] Pillay, P., Moodley, K., Moodley, J., *et al.* (2017) Placenta-Derived Exosomes: Potential Biomarkers of Preeclampsia. *International Journal of Nanomedicine*, **12**, 8009-8023. <https://doi.org/10.2147/IJN.S142732>
- [11] 杨洁, 王晨, 徐庆春, 等 结直肠癌患者术前 NLR、PLR、PDW 与其预后的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(24): 61-63.
- [12] Avsar, E. (2019) Comment on “Are Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR), and/or Mean Platelet Volume (MPV) Clinically Useful as Predictive Parameters for Preeclampsia?” *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1645111>
- [13] Gezer, C., *et al.* (2016) High First-Trimester Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Are Indicators for Early Diagnosis of Preeclampsia. *Ginekologia Polska*, **87**, 431-435. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0021>
- [14] Kurtoglu, E., Kokcu, A., Celik, H., Tosun, M. and Malatyalioglu, E. (2015) May Ratio of Neutrophil to Lymphocyte Be Useful in Predicting the Risk of Developing Preeclampsia? A Pilot Study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **28**, 97-99. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.905910>
- [15] Serin, S., Avci, F., Ercan, O., Köstü, B., Bakacak, M. and Kıran, H. (2016) Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio a Useful Marker to Predict the Severity of Pre-Eclampsia? *Pregnancy Hypertension*, **6**, 22-25. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.005>
- [16] Yavuzcan, A., Çağlar, M., Ustün, Y., Dilbaz, S., Ozdemir, I., Yildiz, E., *et al.* (2014) Mean Platelet Volume, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Severe Preeclampsia. *Ginekologia Polska*, **85**, 197-203. <https://doi.org/10.17772/gp/1713>
- [17] Han, L., Liu, X., Li, H., Zou, J., Yang, Z., Han, J., *et al.* (2014) Blood Coagulation Parameters and Platelet Indices: Changes in Normal and Preeclamptic Pregnancies and Predictive Values for Preeclampsia. *PLoS ONE*, **9**, e114488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114488>
- [18] Dunder, O., Yoruk, P., Tutuncu, L., Erikci, A.A., Muhcu, M., Ergur, A.R., *et al.* (2008) Longitudinal Study of Platelet Size Changes in Gestation and Predictive Power of Elevated MPV in Development of Pre-Eclampsia. *Prenatal Diagnosis*, **28**, 1052-1056. <https://doi.org/10.1002/pd.2126>
- [19] Jaremo, P., Lindahl, T.L., Lennmarken, C. and Forsgren, H. (2000) The Use of Platelet Density and Volume Measurements to Estimate the Severity of Pre-Eclampsia. *European Journal of Clinical Investigation*, **30**, 1113-1118. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00753.x>
- [20] Karateke, A., Kurt, R.K. and Baloglu, A. (2015) Relation of Platelet Distribution width (PDW) and Platelet Crit (PCT) to Preeclampsia. *Ginekologia Polska*, **86**, 372-375. <https://doi.org/10.17772/gp/2425>
- [21] Kashanian, M., Hajjaran, M., Khatami, E. and Sheikhsari, N. (2013) Evaluation of the Value of the First and Third Trimester Maternal Mean Platelet Volume (MPV) for Prediction of Pre-Eclampsia. *Pregnancy Hypertension*, **3**, 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.06.001>
- [22] Kurt, R.K., Aras, Z., Silfeler, D.B., Kunt, C., Islimye, M. and Kosar, O. (2015) Relationship of Red Cell Distribution Width with the Presence and Severity of Preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **21**, 128-131. <https://doi.org/10.1177/1076029613490827>
- [23] Kashanian, M., Hajjaran, M., Khatami, E. and Sheikhsari, N. (2013) Evaluation of the Value of the First and Third Trimester Maternal Mean Platelet Volume (MPV) for Prediction of Pre-Eclampsia. *Pregnancy Hypertension*, **3**, 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.06.001>
- [24] 严昕玥, 徐若霆, 刘慈娣, 钟梅, 黄启涛. 中性粒细胞淋巴细胞比率与不良妊娠结局相关性荟萃分析[J]. 妇产与遗传, 2017(2): 23-28.
- [25] Akgun, N., Namli Kalem, M., Yuce, E., Kalem, Z. and Aktas, H. (2017) Correlations of Maternal Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) with Birth Weight. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **30**, 2086-2091. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1237497>
- [26] 邹雁雁. 子痫前期患者与正常妊娠晚期孕妇凝血指标及妊娠结局的差异研究[J]. 临床检验杂志, 2020, 9(1): 202-204.
- [27] Erez, O., Romero, R., Maymon, E., *et al.* (2017) The Prediction of Late-Onset Preeclampsia: Results from a Longitudinal Proteomics Study. *PLoS ONE*, **12**, e0181468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181468>
- [28] Fung, M.F., Reid, A., Faught, W., *et al.* (2003) Prospective Longitudinal Study of Ultrasound Screening for Endometrial Abnormalities in Women with Breast Cancer Receiving Tamoxifen. *Gynecologic Oncology*, **91**, 154-159. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00441-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00441-4)
- [29] Gan, L., Liu, Z., Wei, M., *et al.* (2017) miR-210 and miR-155 as Potential Diagnostic Markers for Pre-Eclampsia Pregnancies. *Medicine*, **96**, e7515. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007515>