

生物标志物在特发性炎症性肌病相关间质性肺炎中的预后价值

金颖昭, 谢茂盛, 周滢波, 金莉, 马艳, 李向培, 汪国生, 厉小梅

摘要 目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)、血小板/淋巴细胞(PLR)、单核细胞/淋巴细胞(MLR)、C反应蛋白/白蛋白(CAR)对特发性炎症性肌病相关间质性肺炎患者(IIM-ILD)预后的影响。方法 选取117例IIM-ILD患者,比较生存和死亡两组患者的临床和实验室指标,用受试者工作特征曲线(ROC)计算NLR、MLR、PLR和CAR预测累积生存率的最佳切点,Cox比例风险模型用于多变量分析,确定影响患者预后的相关因素。结果 117例IIM-ILD患者中,37例(31.62%)在随访期间死亡。多因素分析提示年龄、高激素用量、低蛋白血症、抗MDA5抗体阳性及高MLR值(>0.599)是患者预后不良的独立预测指标。结论 高MLR值可以与其他指标一起进行综合考虑,可能具有评估IIM-ILD患者预后的价值。

关键词 特发性炎症性肌病相关性间质性肺炎;抗MDA5抗体;中性粒细胞/淋巴细胞;血小板/淋巴细胞;单核细胞/淋巴细胞;C反应蛋白/白蛋白

中图分类号 R 593.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)07-1147-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.027

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)是一种全身性自身免疫性疾病,其亚型包括皮肌炎(dermatomyositis, DM)、多发性肌炎

(polymyositis, PM)、包涵体肌炎和免疫介导的坏死性肌炎。PM的特点是进行性对称性近端肌无力,当出现皮肤受累时称为DM。间质性肺炎(interstitial pneumonia, ILD)是IIM常见的肺部并发症,与预后恶化有关。近年来,有研究^[1-2]表明中性粒细胞/淋巴细胞值(NLR)、血小板/淋巴细胞值(PLR)、单核细胞/淋巴细胞值(MLR)和C反应蛋白/白蛋白值(CAR)在IIM的发生发展中有重要作用。然而,在特发性炎症性肌病相关间质性肺炎(idiopathic inflammatory myopathies associated interstitial pneumonia, IIM-ILD)患者中此类研究较少。因此,该研究探讨了NLR、PLR、MLR和CAR在预测IIM-ILD患者预后中的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析2017年1月—2019年8月在安徽省立医院诊断为IIM的368例患者的临床资料。PM/DM符合Bohan和Peter1975年诊断标准^[3-4]。参考美国呼吸协会/欧洲呼吸协会制定的分类标准,ILD通过典型的HRCT表现诊断^[5]。HRCT典型的间质性改变表现包括实变、蜂窝、磨玻璃影等。排除139例无ILD的患者,112例患者因缺少有关特异性抗体的基线数据($n=76$)或存在恶性肿瘤($n=36$)而被排除在外。比较随访期间生存和死亡两组IIM-ILD患者的临床和实验室结果。医院医学伦理委员会已经通过该研究申请。

1.2 数据收集 收集的数据包括人口统计学资料、临床、实验室资料和糖皮质激素的最大用量。基线

2021-04-19 接收

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81871271);安徽省重点研究与开发计划项目(编号:1804b06020354)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院风湿免疫科,合肥 230001

作者简介:金颖昭,女,硕士研究生;

厉小梅,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: lixiaomei@ustc.edu.cn

related pathological data were collected, and the two main markers of SPNS2 and EMT, N-cadherin (N-cadherin), E-cadherin (E-cadherin) expression in cancer and adjacent tissues were detected, and the correlation between SPNS2 and clinicopathological features and EMT was analyzed. **Results** The expression level of SPNS2, N-cadherin in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.01$), and the expression of E-cadherin was lower than that of adjacent tissues ($P < 0.01$). The analysis showed that SPNS2 was positively correlated with N-cadherin and negatively correlated with E-cadherin. The expression of SPNS2 in HCC was not associated with the patient's age, gender, and degree of differentiation, but was closely related to TNM grade and microvascular invasion. **Conclusion** SPNS2 is differentially expressed in HCC, and it may promote the occurrence of HCC by regulating EMT transcription factors. SPNS2 is closely related to TNM grade and microvascular invasion, and can be used for clinical prognosis assessment.

Key words spinster homolog2; hepatocellular carcinoma; epithelial-mesenchymal transition

实验室变量包括中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count ,ANC)、单核细胞绝对计数(absolute monocyte count ,AMC)、淋巴细胞绝对计数(absolute lymphocyte count ,ALC)、血小板(platelet ,PLT)、白蛋白(albumin ,ALB)、血沉(erythrocyte sedimentation rate ,ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein ,CRP)、肌酸激酶(creatine kinase ,CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase hemoglobin ,LDH)、IIM 相关自身抗体 并计算 NLR、MLR、PLR 和 CAR。随访期间的生存状况由医院记录和电话随访确定。

1.3 指标定义 中性粒细胞/淋巴细胞(NLR) 定义为中性粒细胞与淋巴细胞比值,血小板/淋巴细胞(PLR) 定义为血小板与淋巴细胞比值,单核细胞/淋巴细胞(MLR) 定义为单核细胞与淋巴细胞比值,C反应蛋白/白蛋白(CAR) 定义为 C 反应蛋白与白蛋白比值。CK 分为正常和异常。

1.4 统计学处理 连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或以中位数(最小值 ~ 最大值) 表示,非正态分布资料使用 Mann-Whitney U 检验,正态分布治疗使用双尾 t 检验进行比较。分类变量以计数(%) 形式表示,使用 χ^2 检验进行比较。用受试者工作特征(ROC) 曲线预测累积生存率的最佳切点,并计算 ROC 曲线下面积(AUC)。采用 Kaplan-Meier 生存分析评估生存率,并通过生存曲线比较各组间的差异。采用 Cox 比例风险模型分析确定影响预后的因素。使用 IBM SPSS 22.0 进行统计分析。 $P < 0.05$ 被认为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 生存组和死亡组患者的临床特征 该研究中,共纳入 117 例患者[男性 32 例(27.4%),女性 85 例(72.6%)],平均年龄: (52.2 ± 11.9) 岁。共有 98 例(83.8%) 为 DM,19 例(16.2%) 为 PM。中位随访时间为 16 个月(0 ~ 114 个月)。在整个随访期间,共有 37 例死亡。75 例(64.10%) 并发感染。免疫抑制剂使用情况: 21 例(17.95%) 环孢素,6 例(5.13%) 吗替麦考酚酯,27 例(23.08%) 他克莫司,35 例(29.91%) 环磷酰胺。表 1 总结了 2 组研究人群的临床特征。2 组患者在年龄、随访时间、ALC、PLT、ALB、ESR、CRP、NLR、MLR、PLR、CAR、抗 MDA5 抗体阳性及激素最大用量方面差异有统计学意义($P < 0.05$),而在性别、IIM 亚型、ANC、AMC、CK 及 LDH 等方面差异无统计学意义。

2.2 血液学参数及截断值测定对预后的意义 由于 NLR、MLR、PLR 和 CAR 值在 2 组间差异有统计学意义,因此,该研究使用 ROC 曲线分析确定每个参数的最佳截断值,见图 1、表 2。NLR 的敏感度和特异性分别为 51.4% 和 78.8%,MLR 为 56.8% 和 80.0%,PLR 为 32.4% 和 92.5%,CAR 为 75.7% 和 51.3%。根据最佳截断值将患者分为低分组和高分组(图 2)。高截断值组患者的生存率明显低于低截断值组患者($P < 0.05$)。

表 1 IIM-ILD 患者临床特征($\bar{x} \pm s$)

项目	生存组(n = 80)	死亡组(n = 37)	检验值	P 值
性别(男/女)	19/61	13/24	1.650 ^b	0.199
年龄(岁)	50.06 ± 11.97	56.81 ± 10.34	-2.956 ^a	0.004
随访时间(月)	21.50 (1.00 ~ 114.00)	2.00 (0.00 ~ 55.00)	-7.454 ^c	<0.001
亚型(DM/PM)	65/15	33/4	1.172 ^b	0.279
ANC(10 ⁹ /L)	4.78 (1.54 ~ 16.16)	5.50 (1.34 ~ 12.66)	-1.038 ^c	0.299
AMC(10 ⁹ /L)	0.46 (0.09 ~ 5.10)	0.39 (0.07 ~ 1.80)	-1.683 ^c	0.092
ALC(10 ⁹ /L)	1.09 (0.25 ~ 4.85)	0.73 (0.12 ~ 3.70)	-3.002 ^c	0.003
PLT(10 ⁹ /L)	225.98 ± 81.10	194.11 ± 75.87	2.016 ^a	0.046
ALB(g/L)	35.30 ± 4.66	31.24 ± 4.82	4.337 ^a	<0.001
ESR(mm/h)	28.00 (3.00 ~ 105.00)	40.00 (2.00 ~ 134.00)	-2.261 ^c	0.024
CRP(mg/L)	4.71 (0.55 ~ 130.56)	12.09 (1.01 ~ 126.41)	-2.629 ^c	0.009
CK(正常值/异常值)	46/34	24/13	0.571 ^b	0.450
LDH (IU/L)	365.00(138.00 ~ 3 260.00)	458.00(200.00 ~ 2 974.00)	-1.489 ^c	0.137
NLR	4.10(1.05 ~ 22.20)	7.00(1.84 ~ 51.31)	-3.233 ^c	0.001
MLR	0.42(0.14 ~ 2.74)	0.61(0.11 ~ 2.23)	-2.685 ^c	0.007
PLR	203.65(53.18 ~ 800.00)	266.67(50.00 ~ 1 175.00)	-2.485 ^c	0.013
CAR	0.131(0.013 ~ 3.311)	0.420(0.027 ~ 4.938)	-2.966 ^c	0.003
分组(MDA5 - /MDA5 +)	52/28	13/24	9.139 ^b	0.003
激素最大用量*	100.00(10.00 ~ 1 250.00)	200.00(30.00 ~ 1 250.00)	-3.201 ^c	0.001

a: 两独立样本 t 检验得出的 t 值; b: 经 χ^2 检验得出的卡方值; c: 经秩和检验得出的 z 值; * 强的松等效剂量 1 mg/d

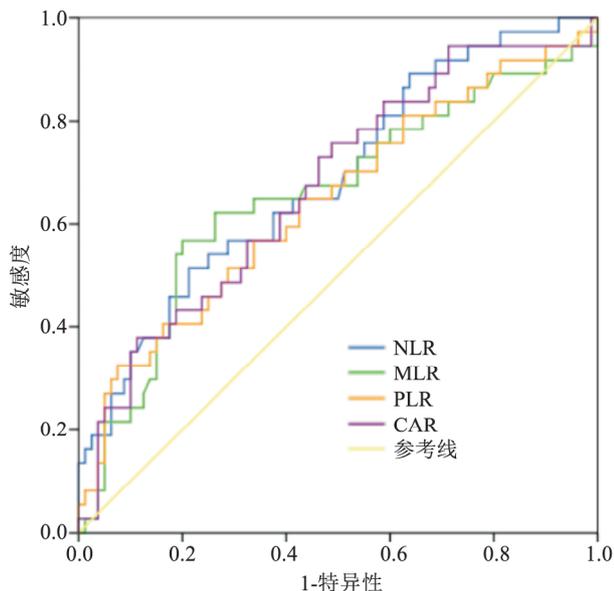


图1 ROC 曲线分析 NLR、PLR、MLR 及 CAR 在 IIM-ILD 患者中的预测价值

表2 NLR、MLR、PLR、CAR 在 IIM-ILD 患者中的预测价值

项目	AUC	95% CI	P 值
NLR	0.686	0.583 ~ 0.790	0.001
MLR	0.655	0.541 ~ 0.768	0.007
PLR	0.643	0.531 ~ 0.755	0.013
CAR	0.671	0.565 ~ 0.777	0.003

2.3 Cox 回归分析结果 采用逐步向前选择变量进行 Cox 比例风险回归分析确定预后的独立预测因子。单变量分析中差异有统计学意义的变量(年龄、ALC、PLT、ALB、ESR、CRP、高 NLR 值、高 MLR 值、高 PLR 值、高 CAR 值、抗 MDA5 抗体阳性及激素最大用量) 进入多元模型,变量赋值见表 3。在多元分析中,MLR 是评估死亡风险的独立预测因子 ($HR = 2.134$ 95% $CI: 1.028 \sim 4.431$, $P < 0.05$),年龄、低蛋白血症、抗 MDA5 抗体阳性和大剂量糖皮质激素也是死亡风险的重要决定因素(表 4)。

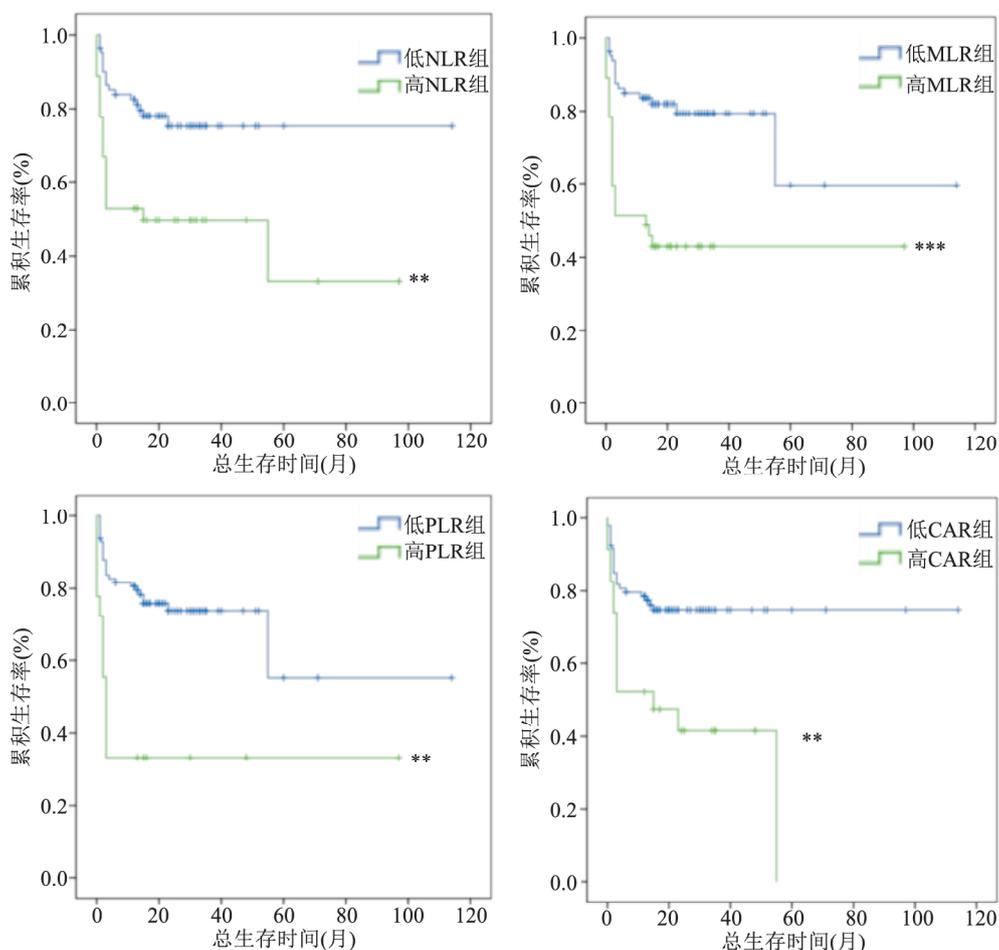


图2 IIM-ILD 患者生存曲线
与低截断值组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表3 Cox 回归变量赋值表

项目	赋值
死亡风险	0 = 生存, 1 = 死亡
分组	0 = 抗 MDA5 抗体阴性, 1 = 抗 MDA5 抗体阳性
NLR	0 = 低 NLR 组, 1 = 高 NLR 组
MLR	0 = 低 MLR 组, 1 = 高 MLR 组
PLR	0 = 低 PLR 组, 1 = 高 PLR 组
CAR	0 = 低 CAR 组, 1 = 高 CAR 组

表4 Cox 回归分析预后影响因素

项目	B	SE	P 值	HR 值	95% CI
年龄	0.048	0.017	0.005	1.049	1.015 ~ 1.084
白蛋白	-0.081	0.038	0.034	0.922	0.855 ~ 0.994
分组	0.946	0.383	0.013	2.576	1.217 ~ 5.453
激素	0.002	0.001	0.002	1.002	1.001 ~ 1.003
MLR	0.758	0.373	0.042	2.134	1.028 ~ 4.431

3 讨论

该研究首次综合评估 NLR、MLR、PLR 和 CAR 在 IIM-ILD 患者预后中的作用。IIM-ILD 病死率高, 早期评估有助于临床监测和及时调整治疗方案, 控制病情, 改善预后。既往报道^[6]表明 IIM 不同亚型发生 ILD 的危险有差异, 临床中 DM-ILD 相较于 PM-ILD 更常见。抗 MDA5 抗体被认为是肌炎特异性自身抗体, 其存在与 DM 患者的不良预后相关^[7]。在该研究中, 抗 MDA5 抗体阳性是评估死亡风险的独立预测因子, 与既往研究结果一致。

既往研究^[2]表明, NLR 升高可能是 DM 活动和 IIM-ILD 诊断的重要预测因子, 而高 NLR 是 PM/DM 患者死亡的独立危险因素。NLR 和 MLR 是由炎症激活因子(中性粒细胞/单核细胞)和炎症调节因子(淋巴细胞)计算得出的比值指标。它们是全身炎症的有效指标, 在许多疾病的诊断、预后和治疗评价中起着至关重要的作用。然而, 这些生物标志物与 IIM-ILD 预后之间关系的证据是有限的。

中性粒细胞在非特异性炎症中被激活, 而淋巴细胞计数则表明机体处于弱免疫状态。NLR 是一种较全面的生物标志物, 其与自身免疫性疾病的关系得到了广泛的研究。荟萃分析总结了 NLR 值在几乎所有的系统性自身免疫性风湿性疾病中都处于较高水平, 如白塞病、干燥综合征和系统性硬化症^[8]。在该研究中, IIM-ILD 生存组的基线 NLR 低

于死亡组, 然而 NLR 不是 IIM-ILD 患者总体生存率的独立危险因素, 可能与 ILD 合并重症感染等因素有关, 需进一步研究探讨。

MLR 是炎症的另一个潜在生物学标志物。该研究结果显示高 MLR 是 IIM-ILD 患者死亡的一个独立预测指标。既往研究^[9]显示 MLR 在几乎所有的系统性自身免疫风湿性疾病(systemic autoimmune rheumatic diseases, SARDs)中均增加, 表明单核细胞与淋巴细胞失衡可能导致了 SARDs 的发展。单核细胞和巨噬细胞产生肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)- α 和白介素(interleukin, IL)-6^[10], PM 患者体内 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 水平升高, 且与疾病活动相关^[11], 提示炎症细胞因子可能是 MLR 升高的原因。IL-6 是一种促炎细胞因子, 其负责骨髓中性粒细胞的产生。最近的研究^[12]表明, IIM 患者单核细胞中 TLR2 的表达与循环中 IL-6 的表达有关, ILD 的存在与 CD16+ 单核细胞中 TLR2 和 TLR4 的差异表达有关。此外, 调节性 T 细胞的减少是肌炎患者发生 ILD 的危险因素^[11]。因此, MLR 可能通过影响细胞因子和 T 细胞亚群来影响 IIM-ILD 患者的预后, 需要进一步的实验验证。PLR 和 CAR 也是炎症指标。该研究结果显示, 生存组的 PLR 和 CAR 均高于死亡组, 然而, 在多元 Cox 比例风险回归分析中, PLR 和 CAR 并不是显著的独立因素, 其机制需进一步研究。

在该研究中, 高龄、高糖皮质激素剂量和低蛋白血症也是 IIM-ILD 患者重要的预后指标, 与之前的研究^[2, 13]结果一致。

参考文献

- [1] Yang W, Wang X, Zhang W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis [J]. Clin Chim Acta, 2017, 465: 11-6.
- [2] Ha Y J, Hur J, Go D J, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: a retrospective observational study [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190411.
- [3] Bohan A, Peter J B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts) [J]. N Engl J Med, 1975, 292(8): 403-7.
- [4] Bohan A, Peter J B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) [J]. N Engl J Med, 1975, 292(7): 344-7.
- [5] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idio-

- pathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733–48.
- [6] 王妍华, 莫凌菲, 罗静, 等. 多发性肌炎和皮肌炎 145 例临床特点与治疗转归分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, (2): 116–20.
- [7] Li L, Wang Q, Yang F, et al. Anti-MDA5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26552–64.
- [8] Hao X, Li D, Wu D, et al. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10833.
- [9] Yang Z, Zhang Z, Lin F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases [J]. *APMIS*, 2017, 125(10): 863–71.
- [10] He Y, Tang J, Wu B, et al. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500: 149–54.
- [11] Feng M, Guo H, Zhang C, et al. Absolute reduction of regulatory T cells and regulatory effect of short-term and low-dose IL-2 in polymyositis or dermatomyositis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105912.
- [12] Torres-Ruiz J, Carrillo-Vazquez D A, Padilla-Ortiz D M, et al. TLR expression in peripheral monocyte subsets of patients with idiopathic inflammatory myopathies: association with clinical and immunological features [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 125.
- [13] Fujiki Y, Kotani T, Isoda K, et al. Evaluation of clinical prognostic factors for interstitial pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(1): 133–40.

Prognostic value of biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial pneumonia

Jin Yingzhao, Xie Maosheng, Zhou Yingbo et al

(Dept of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate the effect of neutrophil/lymphocyte (NLR), platelet/lymphocyte (PLR), monocyte/lymphocyte (MLR) and C-reactive protein/albumin (CAR) on the prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial pneumonia (IIM-ILD). **Methods** A total of 117 patients with IIM-ILD were selected. The clinical and laboratory characteristics in survivors and non-survivors were compared. The NLR, MLR, PLR and CAR optimal cut-off values of the predicted survival rate were calculated by using the receiver operating characteristic curves (ROC). Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis to determine the factors affecting prognosis. **Results** Among 117 patients with IIM-ILD, 37 patients (31.62%) died during the follow-up period. Multivariate analysis suggested that age, high-dose glucocorticoid, hypoproteinemia, anti MDA5 antibody positive and high MLR (> 0.599) were independent predictors of poor prognosis in patients with IIM-ILD. **Conclusion** High MLR can be used to assess the prognosis of the IIM-ILD patients together with other indicators, which may have the value of evaluating the prognosis of IIM-ILD patients.

Key words idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease; anti-MDA5 antibody; neutrophil/lymphocyte; platelet/lymphocyte; monocyte/lymphocyte; C-reactive protein/albumin