

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2022.03.11

关节腔积液白细胞、腺苷脱氨酶、中性粒细胞/淋巴细胞比值在骨关节炎中的临床价值

庄丽花^a, 饶华春^a, 郭庆昕^a, 张焕堂^b(泉州市正骨医院 a.检验科, b.关节科, 福建泉州 362000)

摘要:目的 探讨关节腔积液白细胞(WBC)、腺苷脱氨酶(ADA)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在骨关节炎(OA)中的临床价值。方法 收集泉州市正骨医院 2016 年 1 月至 2019 年 12 月明确诊断的 90 例 OA 患者(早期组 24 例、中期组 48 例、晚期组 18 例),另选取类风湿关节炎(RA)144 例、强直性脊柱炎(AS)65 例及痛风性关节炎(GA)80 例,回顾性分析 OA 患者与 RA、AS、GA 患者关节腔积液的一般性状检查、细胞分类计数、生化检查结果。结果 OA 患者关节腔积液 WBC、NLR、ADA 均低于 RA、AS、GA 患者($P < 0.01$);晚期组 OA 患者关节腔积液 WBC、NLR 均低于 RA、AS、GA 患者(P 均 < 0.01),ADA 仅低于 RA 患者($P < 0.01$)。不同 K-L 分期 OA 患者关节腔积液中的浑浊度检出率、ADA、NLR 比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且晚期组 OA 患者 ADA 均高于中期组、早期组 OA 患者(P 均 < 0.01),晚期组 OA 患者 NLR 均低于中期组、早期组(P 均 < 0.01)。ROC 曲线分析结果显示,WBC、ADA、NLR 及联合检测预测 OA 患者的敏感性分别为 72.7%、61.4%、60.2%、60.2%,特异性分别为 81.1%、83.9%、78.6%、90.9%。WBC、ADA、NLR 及联合检测预测晚期 OA 患者的敏感性分别为 68.8%、81.3%、56.3%、56.3%,特异性分别为 85.3%、55.6%、78.3%、91.3%。结论 关节腔积液 WBC、ADA、NLR 作为实验室常规开展的项目,可为 OA 及晚期 OA 的预测提供方向,能辅助判断 OA 的严重程度。

关键词:骨关节炎;关节腔积液;中性粒细胞/淋巴细胞比值;腺苷脱氨酶

中图分类号:R446

文献标志码:A

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一类可累及全身负重关节,以关节疼痛、僵硬、变性等关节软骨退行性病变或继发性骨质增生为主要特征,最终导致肢体活动受限,影响患者健康和生命质量的疾病^[1]。截至 2017 年,全球 OA 患者近 3.03 亿人^[2]。研究表明,炎症在 OA 的发病中发挥巨大作用。炎症相关细胞因子如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等在 OA 发生的不同阶段参与炎症反应^[3]。关节腔积液位于关节腔内,具有润滑和保护关节的作用,当关节滑膜发生炎症时,关节腔积液的成分也随之变化。WBC、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)检测在临床上已广泛开展,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)是一种易得的参数。本研究旨在探讨关节腔积液 WBC、ADA、NLR 在 OA 中的临床价值。

1 材料与方 法

1.1 研究对象 回顾性收集泉州市正骨医院 2016 年 1 月至 2019 年 12 月明确诊断的 90 例 OA 患者。

排除标准:合并肿瘤、有其他风湿病或关节感染者;孕妇或哺乳期妇女。WHO Kellgren-Lawrance(K-L)分类法是临床及科研应用广泛的分级标准^[4-5],以 K/L 分级作为金标准,将 90 例 OA 患者分为早期组 24 例,中期组 48 例,晚期组 18 例。另选取我院明确诊断为类风湿关节炎(RA)患者 144 例、强直性脊柱炎(AS)患者 65 例、痛风性关节炎(GA)患者 80 例,4 组患者均选取膝关节液作为研究标本,4 组差异患者的一般资料见表 1。

表 1 OA 与 RA、AS、GA 患者一般资料

项目	OA 组	RA 组	AS 组	GA 组
例数(n)	90	144	65	80
男(n)	26	40	47	79
女(n)	64	104	18	1
中位年龄(岁)	53.0	55.0	45.0	47.5

1.2 主要仪器与试剂 BC6900 全自动化血液体液细胞分析仪及其配套试剂(深圳迈瑞公司),Eclipse E100 普通显微镜(日本尼康公司),7180 生化仪及其配套试剂(日本日立公司),DM LB2 偏振光显微镜(德国莱卡公司),TDZ5 离心机(湖南湘仪公司),瑞氏-姬姆萨染色试剂(珠海 BASO 公司)。

作者简介:庄丽花,1990 年生,女,主管技师,大学本科,主要从事临床基础检验研究。

通信作者:郭庆昕,副主任技师,E-mail:51699688@qq.com。

1.3 标本采集与处理 采集关节腔积液并进行一般性状检查(包括颜色、送检量、透明度、凝块、黏蛋白凝集试验),采用偏振光显微镜查找结晶。采用 BC-6900 全自动血液体液细胞分析仪进行细胞计数,瑞氏染色后分类计数中性粒细胞和淋巴细胞,计算 NLR 值($NLR = Neut/Lymph$)。关节腔积液静置 20 min,以 3 000 r/min 离心 5 min,取上清液于 -20°C 保存。采用 7180 生化仪及其配套试剂检测关节腔积液 ADA。

1.4 统计学分析 用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料行方差齐性检验,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布以 $M [P_{25}, P_{75}]$ 表示,多组间采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料用率表示,组间比较采用 Pearson 卡方检验。绘制 ROC 曲线,计算 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})、最佳临界值及其敏感性、特异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OA 组、晚期 OA 组分别与 RA 组、AS 组、GA 组患者关节腔积液检查结果比较 OA 组与 RA 组比较,关节腔积液颜色异常、浑浊、凝块、结晶、黏蛋白凝集不良的检出率差异均有统计学意义(P 均 <

0.05);OA 组与 AS 组比较,关节腔积液除颜色异常的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其他差异均有统计学意义($P < 0.05$);OA 组与 GA 组比较,关节腔积液除凝块的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其他差异均有统计学意义($P < 0.05$)。OA 组与 RA 组、AS 组、GA 组比较,关节腔积液 WBC、NLR、ADA 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),其中 OA 患者关节腔积液 WBC、NLR、ADA 均低于 RA、AS、GA 患者(P 均 < 0.01)。

晚期 OA 组与 RA 组比较,关节腔积液浑浊、凝块、结晶的检出率均有统计学意义(P 均 < 0.05),颜色异常、黏蛋白不良的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$);与 AS 组比较,关节腔积液颜色异常、浑浊、凝块、结晶、黏蛋白凝集不良的检出率均无统计学意义($P > 0.05$);与 GA 组比较,关节腔积液结晶的检出率差异有统计学意义($P < 0.05$),其他均无统计学意义($P > 0.05$)。

晚期 OA 组与 RA 组、AS 组、GA 组比较,关节腔积液 WBC、NLR 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);与 RA 组比较,关节腔积液 ADA 差异有统计学意义($P < 0.05$),与 AS 组、GA 组比较,关节腔积液 ADA 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 OA 组、晚期 OA 组、RA 组、AS 组、GA 组患者关节腔积液检查结果

项目	OA 组($n=90$)	晚期 OA 组($n=18$)	RA 组($n=144$)	AS 组($n=65$)	GA 组($n=80$)
颜色异常* [%(n)]	48.9(44)	50.0(9)	63.2(91) ^a	61.5(40)	65.0(52) ^a
浑浊 [%(n)]	74.4(67)	94.4(17)	99.3(143) ^{ab}	98.5(64) ^a	98.8(79) ^a
凝块 [%(n)]	8.9(8)	5.6(1)	24.3(35) ^{ab}	24.6(16) ^a	11.3(9)
结晶 [%(n)]	18.9(17)	33.3(6)	9.0(13) ^{ab}	13.8(9) ^a	68.8(55) ^{ab}
凝蛋白凝集不良(n)	24.4(22)	77.8(14)	76.4(110) ^a	80(52) ^a	82.5(66) ^a
WBC($\times 10^9/L$)	2.1(0.5, 9.7)	4.4(0.5, 12.2)	21.7(127.0, 35.4) ^{ab}	14.7(7.1, 25.7) ^{ab}	20.5(6.4, 36.4) ^{ab}
NLR	1.2(0.2, 6.2)	0.1(1.0, 1.6)	5.9(2.2, 13.9) ^{ab}	5.3(1.7, 10.7) ^{ab}	14.9(5.3, 36.0) ^{ab}
ADA(U/L)	13.5(8.0, 24.6)	17.3(8.6, 29.7)	34.6(25.2, 45.9) ^{ab}	21.9(16.3, 30.9) ^a	24.9(16.1, 34.8) ^a

注:*,将除淡黄色以外的其他颜色纳入颜色异常;与 OA 比较,a, $P < 0.05$;与晚期 OA 比较,b, $P < 0.05$ 。

2.2 关节腔积液中 WBC、ADA、NLR 预测 OA 的价值 OA 患者关节腔积液 WBC、ADA、NLR 及联合

检测预测 OA 的 AUC^{ROC} 分别为 0.808、0.777、0.718、0.810,见表 3。

表 3 关节腔积液中 WBC、ADA、NLR 及联合检测预测 OA 的价值

项目	AUC^{ROC}	95%可信区间	最佳临界值	敏感性(%)	特异性(%)
WBC	0.808	74.5~87.1	$7.275 \times 10^9/L$	72.7	81.1
ADA	0.777	71.7~83.6	16.350 U/L	61.4	83.9
NLR	0.718	65.4~78.2	2.215	60.2	78.6
联合检测	0.810	75.1~86.8	-	60.2	90.9

2.3 关节腔积液中 WBC、ADA、NLR 预测晚期 OA 的价值 晚期 OA 患者关节腔积液 WBC、ADA、

NLR 及联合检测预测晚期 OA 的 AUC^{ROC} 分别为 0.764、0.695、0.665、0.729,见表 4。

表 4 关节腔积液中 WBC、ADA、NLR 及联合检测预测晚期 OA 的价值

项目	AUC ^{ROC}	95%可信区间	最佳临界值	敏感性 (%)	特异性 (%)
WBC	0.764	61.1~91.6	5.33×10 ⁹ /L	68.8	85.3
ADA	0.695	54.3~84.7	26.65 U/L	81.3	55.6
NLR	0.665	52.1~80.8	2.215	56.3	78.3
联合检测	0.729	56.7~89.1	-	56.3	91.3

2.4 不同 K-L 分期 OA 患者关节腔积液检查结果比较 不同 K-L 分期 OA 患者关节腔积液中的浑浊度检出率、结晶检出率、NLR、ADA 比较差异均有统计学意义 (P 均 <0.05), 晚期 OA 组关节腔积液浑浊度检出率、结晶检出率、ADA 均高于中期、早期

OA 组 (P 均 <0.01), 而晚期 OA 组关节腔积液 NLR 均低于中期、早期 OA 组 (P 均 <0.01); 颜色异常检出率、凝块检出率、凝蛋白凝集不良检出率、WBC 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

表 5 不同 K-L 分期 OA 患者关节腔积液检查结果比较

组别/项目	早期组 ($n=24$)	中期组 ($n=48$)	晚期组 ($n=18$)	统计值	P 值
颜色异常* [% (n)]	58.3 (14)	64.6 (31)	50.0 (9)	1.198	>0.05
浑浊 [% (n)]	25.0 (6)	37.5 (18)	94.4 (17)	17.067	<0.01
凝块 [% (n)]	25.0 (6)	18.8 (9)	5.6 (1)	2.706	>0.05
结晶 [% (n)]	4.2 (1)	20.8 (10)	33.3 (6)	6.177	<0.05
凝蛋白凝集不良 (n)	62.5 (15)	68.8 (33)	77.8 (14)	1.121	>0.05
WBC ($\times 10^9$ /L)	2.0 (0.5, 8.9)	1.6 (0.5, 11.4)	4.4 (0.5, 12.2)	0.751	>0.05
NLR	1.0 (0.3, 3.7)	0.9 (0.2, 9.6)	0.1 (1.0, 1.6)	5.760	<0.01
ADA (U/L)	11.6 (6.7, 17.4)	12.9 (7.8, 25.1)	17.3 (8.6, 29.7)	3.291	<0.01

注: *, 将除淡黄色以外的其他颜色纳入颜色异常。

3 讨论

OA 被视为一种软骨退行性疾病, 但证据表明炎症在其发病机制中起关键作用。研究发现, OA 的发病机制不仅涉及软骨的破坏, 还涉及下层骨的重塑、异位骨的形成、关节囊肥大和滑膜衬里的炎症^[6], 即 OA 是整个关节的疾病, 炎症会导致病理变化。关节腔积液 WBC、ADA、NLR 作为实验室常规开展的项目, 廉价且容易获取, 有助于为预测 OA 提供方向, 辅助判断 OA 的严重程度。

本研究结果显示, OA 组、晚期 OA 组关节腔积液 WBC、ADA、NLR 均低于 RA 组、AS 组、GA 组, 但晚期 OA 组与 RA 组仅 ADA 差异有统计意义, 提示关节腔积液 WBC、NLR 可用于辅助鉴别 OA、晚期 OA 与 RA、AS、GA 患者。关节腔积液 ADA 可用来辅助鉴别 OA 组与其他 3 组关节炎, 与 Zakeri 等^[7]和 Yuksel 等^[8]的报道结果相似。但关节腔积液 ADA 用于辅助鉴别晚期 OA 组与 AS 组、GA 组患者的能力由于本组数据晚期组样本量少的原由, 有待加大样本量时进一步考证。

此外, 本研究表明关节腔积液 WBC、ADA、NLR 可以为预测 OA 提供方向, 单独检测关节腔积液 WBC 对预测 OA 及晚期 OA 的价值最高, 其最佳临界值分别为 7.275×10^9 /L、 0.541×10^9 /L, AUC^{ROC} 分

别为 0.808、0.764, 特异性分别为 81.1%、85.3%。三项指标联合检测预测 OA 及晚期 OA 的敏感性不足, 但特异性分别为 90.9%、91.3%, 说明联合检测关节腔积液 WBC、ADA、NLR 可提升对 OA 及晚期 OA 的预测能力。

Herrero-Beaumont 等^[9]研究表明, OA 滑膜液中的 WBC 被归为“非炎症性”, 但可以变化超过 10 倍。本研究分析显示, 不同分期 OA 患者关节腔积液 WBC 数量差异无统计学意义, 但随着 OA 严重程度越高, 关节腔积液 WBC 总数越高, 浑浊程度越严重。不同分期 OA 患者关节腔积液 ADA、NLR 差异明显, OA 患者关节腔积液中 ADA 水平随着 OA 严重程度增高而升高, ADA 通过调节软骨细胞、滑膜细胞、成骨细胞、破骨细胞和免疫细胞的功能在关节重塑中发挥重要作用^[10], ADA 活性的增加会破坏免疫平衡而导致炎症产生, 抑制 ADA 活性有助于减少全身炎症, 从而减少疾病活动^[11]。ADA 反映细胞介导的免疫, 也参与淋巴细胞的成熟及其功能^[12]。NLR 是全血细胞分析中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 是一种反映系统炎症状态的标志物, 显示了中性粒细胞与淋巴细胞之间的平衡关系, 并被认为是评估一些疾病有价值的生物学标记物^[13-14]。本组数据发现随着 OA 分期程度越高, 关节腔积液 NLR 越低, 这是因为在晚期 OA 的滑膜内

膜基质中, NF- κ B 主要在 WBC 中表达, 且滑膜内层 WBC 中 iNOS 的产生在晚期 OA 中呈指数增长, 特别是在淋巴细胞中, 从而在这个阶段保持炎症过程活跃。在晚期 OA 中血管周围结节性淋巴细胞浸润是对慢性炎症的反应^[15]。OA 患者的滑膜炎表现出淋巴细胞免疫反应的特征, 淋巴细胞数量随着 OA 的严重程度成比例地逐渐增加^[16], 淋巴细胞主要存在于滑膜和 OA 关节的 Hoffa 脂肪垫中, 作为促炎细胞^[17]。因此, 笔者认为关节腔积液 ADA、NLR 有助于辅助判断 OA 的严重程度。

综上所述, 关节腔积液 WBC、ADA、NLR 3 项指标检测便捷易得, 三者联合检测有利于提高预测 OA 及晚期 OA 的方向, 有助于辅助判断 OA 的严重程度, 在 OA 疾病的诊疗方面具有实际的价值。

致谢: 本文撰写过程中得到我院脊柱科杨声坪医师的指导及建议, 在此表示衷心感谢。

4 参考文献

- [1] Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(3): 319-325.
- [2] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [3] Imamura M, Ezquerro F, Marcon Alfieri F, et al. Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization[J]. *Int J Inflam*, 2015, 2015: 329792.
- [4] Park HJ, Kim SS, Lee SY, et al. A practical MRI grading system for osteoarthritis of the knee: association with Kellgren-Lawrence radiographic scores[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(1): 112-117.
- [5] Lee S, Nardo L, Kumar D, et al. Scoring hip osteoarthritis with MRI (SHOMRI): a whole joint osteoarthritis evaluation system[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(6): 1549-1557.
- [6] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592.

- [7] Zakeri Z, Izadi S, Niazi A, et al. Comparison of adenosine deaminase levels in serum and synovial fluid between patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2012, 5(2): 195-200.
- [8] Yuksel H, Akoğlu TF. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1988, 47(6): 492-495.
- [9] Herrero-Beaumont G, Largo R. Glucosamine and O-GlcNAcylation: a novel immunometabolic therapeutic target for OA and chronic, low-grade systemic inflammation? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(10): 1261-1263.
- [10] Strazzulla LC, Cronstein BN. Regulation of bone and cartilage by adenosine signaling[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(4): 583-593.
- [11] Adanin S, Yalovetskiy IV, Nardulli BA, et al. Inhibiting adenosine deaminase modulates the systemic inflammatory response syndrome in endotoxemia and Sepsis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 282(5): R1324-R1332.
- [12] Haskó G, Pacher P, Deitch EA, et al. Shaping of monocyte and macrophage function by adenosine receptors[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(2): 264-275.
- [13] Gu LY, Ma X, Li HZ, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma and the establishment of a nomogram[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23846.
- [14] 张明威, 洪骏, 戴雯, 等. 脑脊液中中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对神经外科开颅术后颅内感染的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(3): 7-9.
- [15] Ostojic M, Zevrnja A, Vukojevic K, et al. Immunofluorescence analysis of NF- κ B and iNOS expression in different cell populations during early and advanced knee osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6461.
- [16] Sakkas LI, Platsoucas CD. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(2): 409-424.
- [17] Klein-Wieringa IR, de Lange-Brokaar BJE, Yusuf E, et al. Inflammatory cells in patients with endstage knee osteoarthritis: a comparison between the synovium and the infrapatellar fat pad[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(4): 771-778.

(收稿日期: 2021-08-09)

(本文编辑: 王海燕)