

[临床研究]

中性粒细胞/淋巴细胞比值与妊娠早期妊娠剧吐程度的相关性分析

杨玉梅¹, 朱丽华², 陈琳琳², 陈香楠², 叶文凤^{1,2}

(1.上海市浦东新区人民医院妇产科, 上海 201299; 2.苏州大学附属第三医院妇产科, 江苏 常州 215006)

[摘要]目的 探究中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与妊娠早期妊娠剧吐(HG)程度的相关性。**方法** 选取2021年1月至2023年12月期间上海市浦东新区人民医院收治的HG患者158例为研究对象,根据恶心呕吐妊娠专用量化指数(PUQE)评分结果分为轻度组、中度组和重度组,比较三组临床资料。根据NLR水平从低到高等分为四分位数组($Q_1 \sim Q_4$),进行NLR水平与重度HG风险相关性的亚组分析。构建广义线性混合模型分析NLR水平与重度HG风险相关性。使用NLR作为连续变量,应用限制性三次样条分析NLR与重度HG的关系。**结果** 不同HG程度的患者在白细胞介素6(IL-6)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、C反应蛋白(CRP)、NLR、血小板-淋巴细胞比值(PLR)水平方面的差异显著($F=2.140, 2.311, 2.234, 2.369, 3.264, 2.167, 2.248, P<0.05$),重度组HG患者 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平明显高于轻度组和中度组患者,孕酮(P)水平明显低于轻度组和中度组患者($F=2.485$ 和 $2.072, P<0.05$)。广义线性混合模型结果显示,调整IL-6、LDH、CRP、 β -hCG、P指标之后,与 $NLR<2.88$ 比较, $2.88\sim3.15, 3.15\sim3.42, \geq 3.42$ NLR发生重度HG的OR分别为 $2.368(95\%CI: 1.269\sim3.558), 2.480(95\%CI: 1.933\sim2.847), 2.751(95\%CI: 2.163\sim3.425)$ 。限制性三次样条回归结果表明,NLR水平与重度HG呈明显的相关性($P<0.001$)。**结论** 中性粒细胞/淋巴细胞比值水平越高,妊娠早期妊娠剧吐程度越高。调整混杂因素后,中性粒细胞/淋巴细胞比值水平与重度妊娠剧吐风险仍显著相关。

[关键词] 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 妊娠早期; 妊娠剧吐; 相关性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.08.012

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)08-0076-08

Correlations of different neutrophil/lymphocyte ratios with degrees of hyperemesis gravidarum in early pregnancy

YANG Yumei¹, ZHU Lihua², CHEN Linlin², CHEN Xiangnan², YE Wenfeng^{1,2}

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 215006, China)

[Abstract] Objective To explore correlation between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and degree of hyperemesis gravidarum (HG) in the first trimester of pregnancy. **Methods** A total of 158 early pregnant women with HG who admitted to our hospital from January 2021 to December 2023 were selected as study subjects. According to score in pregnancy-unique quantification of emesis and nausea (PUQE), the pregnant women were divided into mild HG group ($n=62$), moderate HG group ($n=42$) and severe HG group ($n=54$). The clinical data of the pregnant women were compared among the three groups. Subgroup analysis of association between NLR level and risk of severe HG was performed by dividing NLR levels into quartile arrays (Q_1-Q_4) from low to high in order. A generalized linear mixed model was constructed to analyze correlation between NLR and severe HG. Using NLR as a continuous variable, the correlation between NLR and HG severity was analyzed by restricted cubic spline regression. **Results** There were significant differences in serum levels of interleukin-6 (IL-6), lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), NLR and platelet/lymphocyte ratio (PLR) among the early pregnant women with different HG levels ($F=2.140, 2.311, 2.234, 2.369, 3.264, 2.167$ and 2.248 respectively, $P<0.05$). β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) of the pregnant women in the severe HG group was significantly higher than those in the mild HG group and the moderate HG group, while the serum level of progesterone (P) was significantly lower than those in the mild HG

[收稿日期] 2024-04-03

[基金项目] 江苏省中医药科技发展计划项目(YB202055); 常州市应用基础研究计划(CJ20200110); 上海市浦东新区卫生健康委员会重点学科(PWZxk2022-28)

[作者简介] 杨玉梅(1983—), 女, 主治医师, 主要从事重症产科相关研究。

[通讯作者] 叶文凤, 主任医师。

group and the moderate HG group ($F=2.485$ and 2.072 respectively, both $P<0.05$). Subgroup analysis of association between NLR level and risk of severe HG showed that NLR level was more significantly associated with severe HG in these pregnant women with $IL-6 \geq 4.95 \text{ pg/mL}$ compared with HG patients with $IL-6 < 4.95 \text{ pg/mL}$ ($P_{\text{interaction}} = 0.031$). The generalized linear mixed model showed that after adjusting such indexes as $IL-6$, LDH , CRP , $\beta\text{-hCG}$ and P , compared with $NLR < 2.88$, the ORs of NLR in ranges of $2.88\text{--}3.15$, $3.15\text{--}3.42$ and ≥ 3.42 for severe HG were 2.368 (95% $CI: 1.269\text{--}3.558$), 2.480 (95% $CI: 1.933\text{--}2.847$) and 2.751 (95% $CI: 2.163\text{--}3.425$) respectively. The restricted cubic spline regression analysis showed that the level of NLR was significantly correlated with the severity of HG ($P<0.001$). **Conclusions** The higher the level of NLR, the higher the degree of HG in early pregnancy. After adjusting for confounding factors, NLR levels are still significantly correlated with risk of severe HG.

[Key words] neutrophil-to-lymphocyte ratio; early pregnancy; hyperemesis gravidarum; correlation

妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum, HG)其症状表现为恶心、呕吐,严重情况下甚至导致患者引发肝功能异常、出现脱水、电解质紊乱、体重减轻过多等严重情况^[1-2]。重度 HG 患者由于长期进食不足,可能消耗体内脂肪,造成丙酮聚积,进一步引发代谢性酸中毒,且蛋白质、脂肪和能量摄入不足不仅会影响孕妇自身的健康,还会对胎儿的生长发育产生负面影响,增加胎儿畸形风险^[3]。目前, HG 发生机制尚未被完全明确,但近年有研究表明^[4-5],免疫失衡、炎症指标的变化可能与 HG 发病有着密切的关系。中性粒细胞和淋巴细胞均是免疫系统中的重要角色,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是一种可及时反映全身炎症情况的重要指标,其水平的变化可能反映了孕妇免疫状态的变化,与妊娠早期妊娠剧吐程度存在关联^[6-7]。既往研究证实^[8],炎症标记物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)与 HG 的发生发展存在密切联系,可用于 HG 发病的预测。目前关于 HG 程度的相关研究鲜见报道,基于此,本研究旨在收集 HG 患者临床资料,探讨 NLR 与 HG 程度的相关性,为重度 HG 高危人群的防控提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月期间上海市浦东新区人民医院收治的 HG 患者 158 例为研究对象。

1.2 纳排标准

纳入标准:①临床确诊为 HG 者^[9];②自然受孕;③临床资料完整;④沟通理解能力正常者;⑤患者签署知情同意书。排除标准:①心肝肾严重障碍

者;②合并恶性肿瘤者;③先兆流产者;④合并严重精神疾病者。本研究通过本院伦理审查。

1.3 研究方法

1.3.1 临床资料收集

收集患者临床资料,包括年龄、孕前体质质量指数(body mass index, BMI)、分娩史、糖尿病家族史、口服避孕药史、孕前吸烟史、孕前饮酒史、妊娠早期工作、多囊卵巢综合征。

入院次日清晨检测患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率,采集静脉血标本,检测实验室指标甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、胱抑素 C(cystatin c, Cys-C)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、NLR、血小板-淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)、孕酮(progesterone, P)水平。

1.3.2 HG 程度标准

采用改进版恶心呕吐妊娠专用量化指数(pregnancy-unique quantification of emesis and nausea, PUQE)^[10]评估 HG 的标准: >4 分可诊断为 HG。PUQE 评分 ≤ 6 分定义为轻度 HG, $7\sim 12$ 分为中度 HG, ≥ 13 分为重度 HG。根据 PUQE 评分结果将

158 例 HG 患者分为轻度组(n=62)、中度组(n=42)和重度组(n=54)。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 22.0 软件。服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用方差检验;计数资料以率(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验。构建广义线性混合模型判断 NLR 与重度 HG 之间的关系,通过 E 值法对研究结果进行敏感性分析,使用 NLR 作为连续变量,应用限制性三次样条回归法分析 NLR 与重度 HG 的关系。以 $P < 0.05$ 表示差异具备统计学意义。

2 结果

2.1 不同 HG 组患者临床资料比较

在 158 例 HG 患者中,年龄 22~31 岁,平均(27.82 ± 2.24)岁,孕周 6~10 周,平均(8.25 ± 1.23)周,其中首胎 106 例,二胎 52 例。不同 HG 程度的患者在 IL-6、LDH、AST、ALT、CRP、NLR、PLR 水平方面的差异显著($F = 2.140、2.311、2.234、2.369、3.264、2.167、2.248, P < 0.05$),重度组 HG 患者 β -hCG 水平明显高于轻度组和重度组患者, P 水平明显低于轻度组和重度组患者($F = 2.485$ 和 $2.072, P < 0.05$),见表 1。

表 1 三组 HG 患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	轻度组(n=62)	中度组(n=42)	重度组(n=54)	F/χ^2	P
年龄(岁)	27.37±2.48	28.05±2.17	28.15±2.03	1.072	0.559
孕前 BMI(kg/m ²)	24.52±5.01	25.68±4.96	26.09±5.12	0.174	0.862
分娩史				5.029	0.081
首胎	47(75.81)	23(54.76)	36(66.67)		
二胎	15(24.19)	19(45.24)	18(33.33)		
妊娠期高血压				1.287	0.525
是	11(17.74)	8(19.05)	14(25.93)		
否	51(82.26)	34(80.95)	40(74.07)		
糖尿病家族史				0.449	0.799
是	9(14.52)	6(14.29)	10(18.52)		
否	53(85.48)	36(85.71)	44(81.48)		
口服避孕药史				1.168	0.558
是	13(20.97)	11(26.19)	16(29.63)		
否	49(79.03)	31(73.81)	38(70.37)		
孕前吸烟				1.147	0.564
是	12(19.35)	10(23.81)	15(27.78)		
否	50(80.65)	32(76.19)	39(72.22)		
孕前饮酒				1.258	0.533
是	9(14.52)	7(16.67)	5(9.26)		
否	53(85.48)	35(83.33)	49(90.74)		
妊娠早期工作				1.771	0.413
是	22(35.48)	17(40.48)	15(27.78)		
否	40(64.52)	25(59.52)	39(72.22)		
多囊卵巢综合征				1.687	0.430
是	10(16.13)	9(21.43)	14(25.93)		
否	52(83.87)	33(78.57)	40(74.07)		

(转下表)

(续上表)

项目	轻度组(n=62)	中度组(n=42)	重度组(n=54)	F/χ^2	P
入院时实验室指标					
SBP(mmHg)	185.94±24.53	189.37±27.75	187.25±25.94	0.150	0.881
DBP(mmHg)	102.13±11.09	104.32±12.81	101.48±10.69	1.566	0.120
心率(次/min)	93.41±14.39	96.57±18.52	94.62±15.93	1.111	0.774
TC(mmol/L)	4.28±1.19	4.21±1.05	4.33±1.22	0.392	0.531
TG(mmol/L)	2.14±0.65	2.04±0.62	2.03±0.53	0.169	0.920
LDL-C(mmol/L)	2.84±0.87	2.79±0.72	2.80±0.84	0.935	0.069
HDL-C(mmol/L)	1.45±0.39	1.43±0.47	1.45±0.42	0.928	0.356
IL-6(pg/mL)	4.57±0.58	5.12±0.93	5.64±0.99	2.140	<0.001
LDH(UI/L)	140.63±21.44	147.91±26.58	153.59±28.36	2.311	0.022
Hb(g/L)	131.59±24.61	134.28±30.88	132.75±28.69	1.220	0.115
Scr(μmol/L)	77.35±13.11	76.28±12.16	76.94±12.73	1.629	0.106
AST(U/L)	17.46±2.75	19.38±2.97	22.43±3.16	2.369	0.019
ALT(U/L)	14.13±2.42	16.89±3.15	20.37±4.85	2.234	0.027
CysC(mg/L)	1.22±0.23	1.23±0.34	1.22±0.28	0.217	0.829
CRP(mg/L)	5.31±1.08	7.52±1.19	10.84±1.35	3.264	<0.001
WBC($\times 10^{-9}/L$)	12.13±1.24	12.49±1.47	12.28±1.33	0.893	0.671
NLR	2.79±0.62	3.12±0.77	3.49±0.81	2.167	0.004
PLR	112.58±18.37	120.49±20.14	123.68±23.51	2.248	0.025
β -hCG(IU/L)	40 056.34±245.89	43 516.62±303.77	48 638.14±364.23	2.485	<0.001
P(nmol/L)	30.78±5.66	26.42±3.89	23.17±3.56	2.072	0.003

2.2 不同 NLR 比值的 HG 患者临床资料比较

将研究对象按 NLR 水平从低到高分为四分位数组($Q_1 \sim Q_4$),对四组患者基线资料进行对比发现,各组患者 IL-6、LDH、CRP、 β -hCG、P 水平及 HG

程度占比差异具有统计学意义($P < 0.05$),随着 NLR 水平的升高,IL-6、LDH、CRP、 β -hCG 水平及重度 HG 患者人数逐渐升高,P 水平逐渐降低,见表 2。

表 2 不同 NLR 比值的 HG 患者临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 2 Comparison of clinical data among HG patients with different NLR ratios $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	总体	NLR 四分位数组				F/χ^2	P
		$Q_1(\leq 2.88, n=38)$	$Q_2(2.88 \sim 3.15, n=42)$	$Q_3(3.15 \sim 3.42, n=41)$	$Q_4(\geq 3.42, n=37)$		
年龄(岁)	27.82±2.24	27.63±2.01	27.45±2.12	28.31±2.48	27.894±2.36	0.552	0.538
孕前 BMI(kg/m ²)	25.36±5.03	25.36±4.85	25.73±5.42	24.82±4.76	25.56±5.09	1.138	0.093
分娩史						1.297	0.730
首胎	106(67.09)	23	30	27	26		
二胎	52(32.91)	15	12	14	11		
妊娠期高血压						1.938	0.585
是	33(20.89)	6	11	7	9		
否	125(79.11)	32	31	34	28		

(转下表)

(续上表)

项目	总体	NLR 四分位数组				F/χ^2	P
		$Q_1(\leq 2.88, n=38)$	$Q_2(2.88\sim 3.15, n=42)$	$Q_3(3.15\sim 3.42, n=41)$	$Q_4(\geq 3.42, n=37)$		
糖尿病家族史						2.465	0.482
是	25(15.82)	7	9	4	5		
否	133(84.18)	31	33	37	32		
口服避孕药史						4.288	0.232
是	40(25.32)	10	15	9	6		
否	118(74.68)	28	27	32	31		
孕前吸烟						4.746	0.191
是	37(23.42)	7	12	13	5		
否	121(76.58)	31	30	28	32		
孕前饮酒						0.994	0.803
是	21(13.29)	4	6	7	4		
否	137(86.71)	34	36	34	33		
妊娠早期工作						2.171	0.538
是	54(34.18)	13	18	12	11		
否	104(65.82)	25	24	29	26		
多囊卵巢综合征						3.620	0.305
是	33(20.89)	6	12	10	5		
否	125(79.11)	32	30	31	32		
入院时实验室指标							
SBP(mmHg)	187.30±25.87	186.54±24.37	190.75±26.56	184.21±26.83	187.59±25.55	0.823	0.416
DBP(mmHg)	102.49±11.41	101.73±11.15	103.64±11.22	102.19±12.08	102.30±11.15	1.235	0.677
心率(次/min)	94.66±16.01	94.01±16.48	92.48±15.32	97.16±17.02	95.05±15.21	0.138	0.746
TC(mmol/L)	4.28±1.16	4.20±1.04	4.36±1.32	4.25±1.12	4.30±1.16	0.023	0.789
TG(mmol/L)	2.08±0.60	2.01±0.48	2.06±0.56	2.18±0.71	2.05±0.65	0.198	0.652
LDL-C(mmol/L)	2.81±0.82	2.71±0.69	2.76±0.72	2.83±0.92	2.96±0.96	0.562	0.545
HDL-C(mmol/L)	1.44±0.42	1.38±0.35	1.40±0.39	1.48±0.42	1.52±0.53	0.785	0.326
IL-6(pg/mL)	5.08±0.81	4.42±0.64	4.98±0.75	5.32±0.84	5.61±1.03	4.362	<0.001
LDH(UI/L)	146.99±25.17	142.71±22.06	146.29±24.18	148.66±27.04	150.35±27.42	1.108	0.021
Hb(g/L)	132.70±27.67	129.92±23.28	133.46±29.62	134.95±30.17	132.21±27.20	1.564	0.667
Scr(μ mol/L)	76.93±12.73	75.98±11.39	76.15±12.58	77.44±13.34	78.21±13.59	0.049	0.862
AST(U/L)	19.67±2.95	18.26±2.61	19.73±2.72	20.85±3.16	19.74±3.32	0.682	0.476
ALT(U/L)	16.99±3.44	15.18±2.87	16.94±3.01	17.53±3.79	18.33±4.15	0.023	0.789
CysC(mg/L)	1.22±0.28	1.19±0.21	1.23±0.26	1.24±0.28	1.23±0.36	0.122	0.751
CRP(mg/L)	7.79±1.20	5.24±0.93	6.75±1.21	9.17±1.30	10.05±1.36	1.181	0.005
WBC($\times 10^{-9}/L$)	7.28±1.33	7.15±1.26	7.31±1.42	7.29±1.30	7.36±1.34	0.562	0.545
PLR	118.48±20.60	114.79±19.58	116.38±20.13	122.74±21.47	119.92±21.21	0.785	0.326
β -hCG(IU/L)	43 909.18±301.72	41 185.72±253.48	42 976.48±292.76	45 294.55±324.59	46 229.85±336.10	2.064	0.015
P(nmol/L)	27.02±4.47	31.64±5.51	29.18±4.94	24.25±3.78	22.89±3.64	1.552	0.009
HG 程度						22.363	0.001
轻度	62(39.24)	20	22	14	6		
中度	42(26.58)	11	10	13	8		
重度	54(34.18)	7	10	14	23		

2.3 NLR 比值与重度 HG 相关性

以重度 HG 发生为因变量拟合广义线性混合效应模型,参数估计基于惩罚准似然(penalised quasi-likelihood, PQL)函数通过迭代加权最小二乘法(iterated weighted least squares, IWLS)求得。结果显示(模型 1),与 $NLR < 2.88$ 比较, $2.88 \sim 3.15$ 、 $3.15 \sim 3.42$ 、 ≥ 3.42 NLR 发生重度 HG 的风险分别

为 1.078、1.117、1.585, NLR 水平较高时重度风险更大,调整年龄与 BMI 后不同 NLR 水平与重度 HG 存在统计学关联(模型 2)。进一步调整 IL-6、LDH、CRP、 β -hCG、P 指标之后(模型 3), $2.88 \sim 3.15$ 、 $3.15 \sim 3.42$ 、 ≥ 3.42 NLR 发生重度 HG 的风险分别是参照组的 2.368、2.480、2.751 倍,两组差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 NLR 水平与重度 HG 的广义混合效应模型

Table 3 Generalized mixed effect model of association between NLR level and severe HG

调整模型	NLR	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
模型 1	< 2.88	—	—	—	—	—	—
	$2.88 \sim 3.15$	0.085	0.036	2.385	1.078	1.011~1.618	0.015
	$3.15 \sim 3.42$	0.111	0.030	3.658	1.117	1.035~1.887	0.011
	≥ 3.42	0.461	0.382	1.456	1.585	1.132~1.976	0.004
模型 2	< 2.88	—	—	—	—	—	—
	$2.88 \sim 3.15$	0.159	0.042	3.807	1.173	1.005~1.293	0.001
	$3.15 \sim 3.42$	0.296	0.079	2.481	1.341	1.173~1.862	< 0.001
	≥ 3.42	0.494	0.460	1.153	1.639	1.224~2.315	< 0.001
模型 3	< 2.88	—	—	—	—	—	—
	$2.88 \sim 3.15$	0.862	0.825	1.092	2.368	1.269~3.558	< 0.001
	$3.15 \sim 3.42$	0.908	0.880	1.065	2.480	1.933~2.847	< 0.001
	≥ 3.42	1.012	0.996	1.032	2.751	2.163~3.425	< 0.001

注:模型 1 为单因素模型;模型 2 调整年龄、BMI;模型 3 调整年龄、BMI、IL-6、LDH、CRP、 β -hCG、P。

2.4 分组分析

不同 IL-6、LDH、CRP、 β -hCG、P 水平亚分组

中, NLR 水平与重度 HG 的相关性稳定存在,且亚组间不存在交互作用($P_{交互} > 0.05$),见表 4。

表 4 NLR 水平与重度 HG 相关性的亚组分析

Table 4 Subgroup analysis of correlations between different NLR levels and severe HG

项目	NLR 四分位数组				$P_{趋势}$	$P_{交互}$
	$Q_1 (\leq 2.88, n=38)$	$Q_2 (2.88 \sim 3.15, n=42)$	$Q_3 (3.15 \sim 3.42, n=41)$	$Q_4 (\geq 3.42, n=37)$		
IL-6(pg/mL)						0.538
< 4.95	1.00	1.28(0.85~1.53)	1.60(1.34~1.86)	1.92(1.66~2.39)	0.056	
≥ 4.95	1.00	1.33(0.97~1.60)	1.63(1.39~1.89)	2.12(1.77~2.77)	0.039	
LDH(UI/L)						0.729
< 142.63	1.00	1.41(1.15~1.99)	1.66(1.40~1.91)	2.87(1.59~4.14)	0.001	
≥ 142.63	1.00	1.46(1.19~1.73)	1.48(1.23~1.73)	2.24(1.26~3.71)	0.008	
CRP(mg/L)						0.394
< 7.42	1.00	1.25(1.02~1.52)	1.56(1.30~1.81)	1.89(1.61~2.15)	0.127	
≥ 7.42	1.00	1.41(1.15~1.67)	1.59(1.35~1.86)	1.93(1.68~2.21)	0.018	
β -hCG(IU/L)						0.259
$< 42\ 160.35$	1.00	1.64(1.39~1.91)	1.87(1.60~2.14)	2.29(2.08~2.57)	0.038	
$\geq 42\ 160.35$	1.00	1.66(1.38~1.92)	1.90(1.65~2.15)	2.18(1.94~2.43)	0.145	
P(nmol/L)						0.563
≥ 25.98	1.00	1.16(0.93~1.53)	1.40(1.14~1.68)	1.61(1.34~1.88)	0.001	
< 25.98	1.00	1.29(1.03~1.55)	1.48(1.27~1.81)	1.62(1.35~1.91)	0.001	

2.5 敏感性分析

E 值法敏感性分析结果显示,在研究对象中结局发生率 $>15\%$, $RR=1.81$, E 值 $=RR + \sqrt{RR \times (RR - 1)} = 3.021$, $95\%CI$ 下限为 1.58。

2.6 NLR 比值与重度 HG 风险关联强度的剂量-反应关系

使用限制性三次样条分析 NLR 水平与重度 HG 风险之间的非线性关联,结果表明 NLR 水平与重度 HG 明显相关($P<0.001$)。在 $NLR=3.11$ 时,曲线的风险比值最大,见图 1。

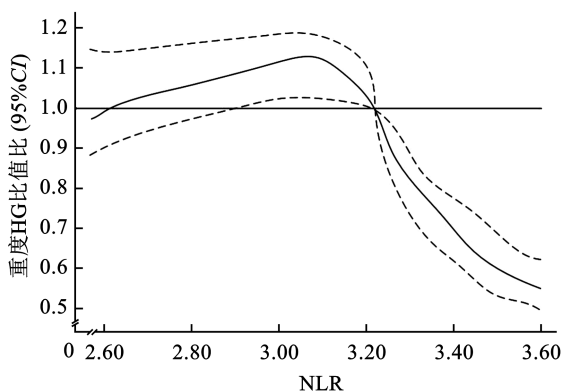


图1 NLR 水平与重度 HG 的限制性三次样条回归

Fig.1 Restricted cubic spline regression analysis of association between NLR level and severe HG

3 讨论

3.1 NLR 与妊娠剧吐

恶心呕吐为妊娠早期常见反应,70%~80%的孕妇在妊娠早期由于体内多种激素水平变化都会出现胃部不适、食欲下降等症状^[11]。多数孕妇在妊娠4个月左右可以缓解或消失,但少部分 HG 孕妇恶心呕吐症状频繁,长期影响食物、营养摄入,对身体健康造成严重影响,更甚者可引发酸中毒、肝功能衰竭等致死性并发症^[12]。及时明确妊娠剧吐患者病情,积极开展相关治疗,对保障母婴安全至关重要。尽管医学界已经对妊娠早期妊娠剧吐程度进行了大量的研究,但其发病机制仍不完全清楚,有研究表明^[13-14],HG 的发生发展与机体免疫、炎症反应关系密切。目前关于 HG 的研究多侧重于 HG 的发生与否,关于 HG 程度与 NLR 水平关系的研究较少,因此探究并明确 HG 患者 NLR 水平与 HG 程度的关系具有重要意义。

3.2 不同严重程度 HG 患者临床表现

本研究 158 例 HG 患者中,轻度 HG 62 例,中度 HG 42 例,重度 HG 54 例,比较三组患者临床资料发现,与轻度、中度 HG 患者相比,重度 HG 患者 IL-6、LDH、AST、ALT、CRP、NLR、PLR 水平较高,分析其原因可能是重度 HG 患者出现症状时,可能会引发机体炎症反应,这种炎症反应可能由呕吐导致的组织损伤、营养不良、电解质失衡等多种因素触发。随着炎症反应的加剧,IL-6、CRP、NLR、PLR 等炎症相关因子水平的升高,而患者体内剧烈的炎症反应可打破体内免疫平衡,引发严重代谢紊乱和器官功能受损^[15]。此外,妊娠期间机体对蛋白质需求升高,但重度 HG 患者摄食量不足,内源性激素水平升高,进而导致肝脏代谢负荷增加,损伤患者肝功能,血清 AST、ALT 水平升高^[16-17]。 β -hCG 是一种由胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白,其水平变化与恶心呕吐症状密切。卵巢分泌的具有生物活性的主要孕激素 P,具有保护女性子宫内膜、保障胎儿早期生长及发育的作用。既往研究表明^[18], β -hCG 及 P 水平的变化可刺激胃肠道蠕动减缓,进而造成胃排空延迟及食物在胃肠道内的滞留时间延长,这种情况容易诱发患者的消化不良症状,从而进一步加重 HG 的表现。

3.3 NLR 与 HG 程度的相关性

NLR 越高,表明炎症激活因子与炎症调节因子之间的平衡失衡状态越明显,炎症越严重^[19]。有研究表明^[20],NLR 水平与糖尿病、炎症性疾病和多种恶性肿瘤疾病有关,提示 NLR 可被作为炎症参数用于临床妇产科工作。Yildirim 等^[5] 研究分析了炎症指标与 HG 程度的关系,检测并收集了 83 例 HG 患者 NLR 水平,比较不同 HG 程度患者临床资料发现,NLR 水平较高的患者恶心呕吐症状更严重,HG 程度更高,与本研究结果相似。本研究结果显示,NLR 水平的升高,IL-6、LDH、CRP、 β -hCG 水平及重度 HG 患者人数逐渐升高,P 水平逐渐降低。本研究采用 2.88、3.15、3.42 为分界点划分研究对象,发现 NLR 水平与重度 HG 风险存在独立相关性,且相比 $IL-6 < 4.95 \text{ pg/mL}$ 的 HG 患者 $IL-6 \geq 4.95 \text{ pg/mL}$ 的 HG 患者的 NLR 水平与重度 HG 风险的相关性更明显。在观察性研究中,未汇集到的

混杂因素往往会对结果产生影响, E 值为风险比量度上最小的关联强度,即需要多达的混杂因素才能使得到的结果无效。在本研究中 E 值为3.021,95%CI的下限为1.58,表示未汇集到的混在因素RR值需达到1.58,才可解释本研究结果。本研究使用限制性三次样条结果表明NLR水平与重度HG呈明显的相关性。

综上所述,重度HG患者NLR水平显著高于轻度、中度HG患者,调整混杂因素后,NLR水平与重度HG患病风险仍显著相关。本研究存在一定的局限性,纳入的样本数据来自同一医疗中心,且研究对象数量有限,存在一定偏倚,未来还需要扩大样本量进一步研究。

[参考文献]

- [1] Aktulay A, Engin-Ustun Y, Kaymak O, et al. Levels of glucagon-like peptide 1 in hyperemesis gravidarum[J]. Interv Med Appl Sci, 2021, 11(4): 213-215.
- [2] Nurmi M, Rautava P, Gissler M, et al. Readmissions due to hyperemesis gravidarum: a nation-wide Finnish register study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 306(5): 1519-1529.
- [3] Saglam A, Derwig I, Sezik M, et al. The incidence of biliary sludge in first trimester pregnancies with hyperemesis gravidarum and its effect on the course of hyperemesis gravidarum[J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42(6): 1775-1781.
- [4] Bayram F, Ozgen G, Karasin S S, et al. The predictive value of HALP score and systemic immune inflammation (SII) index in hyperemesis gravidarum [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023, 49(7): 1729-1735.
- [5] Yildirim S B, Ayaydin Yilmaz K I, Altuntas N B, et al. Relationship between combined systemic inflammatory indices with presence and severity of hyperemesis gravidarum[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(18): 8868-8876.
- [6] Liu J, Zhang S, Mi R, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral T-cell lymphoma: a meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 688.
- [7] Aslan M M, Yeler M T, Biyik I, et al. Hematological Parameters to Predict the Severity of Hyperemesis Gravidarum and Ketonuria[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2022, 44(5): 458-466.
- [8] Uçkan K, Demir H, Demir C. Maternal serum ischemia-modified albumin (IMA), total-sulphydryl concentrations, and some subclinic inflammatory markers in hyperemesis gravidarum (HG) [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2023, 62(1): 101-106.
- [9] 于德春, 郑启云. 临床疾病诊断标准与国家体检标准[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1991: 99.
- [10] Beser D M, Oluklu D, Hendem D U, et al. The role of systemic immune-inflammation index in the severity of hyperemesis gravidarum [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2023, 52(5): 102583.
- [11] Asrade L, Misikir D, Alemu H, et al. Determinants of hyperemesis gravidarum among pregnant women attending antenatal care at public and private hospitals in Bahir Dar City, North-West Ethiopia, 2022: a multi-center unmatched case control study[J]. BMC Womens Health, 2023, 23(1): 225.
- [12] Şimşek Y, Şimşek G, Bayar Muluk N, et al. Olfactory dysfunction and oxidative stress in pregnant women with hyperemesis gravidarum[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(3): 657-661.
- [13] Soysal C, Işikalan M M, Biyik I, et al. The relationship between inflammation markers and ketonuria in hyperemesis gravidarum [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(9): 3078-3083.
- [14] 林奕岑, 潘丽莎, 章恒端. 妊娠剧吐患者相关指标与中医体质的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(6): 144-146.
- [15] 李伟, 陈晓冰, 陈端婕. CRP、IL-6、NLR及PLR的水平与妊娠剧吐的相关性[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(2): 188-191.
- [16] 文燕青, 漆洪波. 妊娠剧吐合并肝功能损害的诊治[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(12): 885-888.
- [17] 应斐. 妊娠剧吐孕妇甲状腺功能变化[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 280-281.
- [18] 李凤, 鲁海峰, 崔冰漪等. 血清 β -hCG和孕酮表达与妊娠剧吐患者甲状腺功能和胃动素相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4): 511-515.
- [19] Kan E, Emektar E, Corbacioglu K, et al. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department[J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(2): 292-295.
- [20] 陈小丽, 李建国, 任艳琴. 中性粒细胞/淋巴细胞与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 现代医学, 2020, 48(9): 1230-1233.

[专业责任编辑:冯玲]

[中文编辑:牛惠;英文编辑:杨周岐]