

**GIÁ TRỊ CỦA TỶ LỆ LYMPHO BÀO
VÀ TỶ LỆ BẠCH CẦU NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE
TRONG DỰ BÁO MỨC ĐỘ NẶNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM TỤY CẤP**

Dương Quang Huy^{1}, Mak SreyPov¹
Phạm Minh Quyết¹, Đào Đức Tiến²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị của tỷ lệ lympho bào (lymphocyte ratio - LR) và tỷ lệ bạch cầu neutrophil/lymphocyte (NLR) trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh viêm tụy cấp (VTC). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 111 bệnh nhân (BN) VTC điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa và Trung tâm Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Quân y 103. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu tại thời điểm nhập viện để xác định NLR và LR, đối chiếu với mức độ bệnh theo phân loại Atlanta sửa đổi 2012. **Kết quả:** LR có giá trị tốt trong tiên lượng VTC nặng với AUROC 0,87 (95%CI: 0,78 - 0,99); tại điểm cắt 0,12 có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 77,2%. NLR có giá trị tương đương với LR trong tiên lượng VTC nặng (AUROC 0,89, 95%CI: 0,80 - 0,99); tại điểm cắt 6,29 có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 75,2%. **Kết luận:** NLR và LR là những thông số không xâm lấn đơn giản hữu ích trong tiên lượng VTC.

Từ khóa: Tỷ lệ neutrophil/lymphocyte; Tỷ lệ lympho bào; Viêm tụy cấp.

**THE VALUE OF LYMPHOCYTE RATIO AND NEUTROPHIL TO
LYMPHOCYTE RATIO FOR THE PROGNOSIS OF SEVERITY
IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS**

Abstract

Objectives: To determine the value of lymphocyte ratio (LR) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for the prognosis of severe acute pancreatitis (AP).

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Dương Quang Huy (huyduong hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/4/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 07/6/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i6.816>

Methods: A prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 111 patients with AP in the Digestive Department and Internal Medicine Emergency Department, Military Hospital 103. Laboratory parameters (LR, NLR) were assessed at admission and compared with AP grade based on the 2012 Revised Atlanta Classification. **Results:** LR had a good value for the detection of severe AP with AUROC 0.87 (95%CI: 0.78 - 0.99) at the cut-off value of 0.12 with 90% sensitivity and 77.2% specificity. NLR predicted severe AP, equaled with LR (AUROC of 0.89, 95%CI: 0.80 - 0.99), at the cut-off value of 6.29 with 90% sensitivity and 75.2% specificity. **Conclusion:** LR and NLR were useful non-invasive indexes in the prediction of severe AP.

Keywords: Lymphocyte ratio; Neutrophil to lymphocyte ratio; Acute pancreatitis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp là một trong những nguyên nhân gây đau bụng cấp cần nhập viện phổ biến trên thế giới, tỷ lệ mắc đang gia tăng 2 - 5% mỗi năm và số lượng ước tính khoảng 3,4 - 73,4/10.000 dân [1]. Mặc dù hầu hết BN VTC ở thể nhẹ nhưng khoảng 15 - 20% BN tiến triển thành VTC nặng với rối loạn chức năng một hay nhiều cơ quan, tỷ lệ tử vong có thể lên đến 17% và cần được chăm sóc đặc biệt [2]. Vì vậy, tiên lượng được BN diễn tiến nặng sớm để có chiến lược điều trị tích cực ngay từ thời điểm ban đầu rất quan trọng. Hiện nay, có nhiều phương pháp đánh giá mức độ nặng và tiên lượng VTC như thang điểm Ranson, BISAP, Imrie (Glassgow), APACHE II, CTSI... nhưng việc áp dụng vẫn còn bất cập vì

sử dụng nhiều thông số phức tạp, một số cần thời gian để hoàn thành đánh giá và một số đòi hỏi chi phí cao [1]. Do đó, việc tìm chỉ số đơn giản, dễ thực hiện, có thể lặp lại nhiều lần để tiên lượng độ nặng của VTC sớm là rất cần thiết.

Cùng với những hiểu biết mới về bệnh sinh của VTC, cho thấy vai trò quan trọng của bạch cầu trung tính (Neutrophil - N) và bạch cầu lympho (L). Bạch cầu N chịu trách nhiệm chính trong phản ứng viêm đặc hiệu, khởi động và nhân rộng quá trình phá hủy mô trong VTC thông qua hoạt hóa các đợt phân bào của các yếu tố gây viêm (IL-6, IL-8, và TNF- α), các enzyme (*myeloperoxidase*, *elastase*, *collagenase*, và β -*glucoronidase*) và các gốc oxy tự do. Ngược lại, bạch cầu

L phản ánh đáp ứng miễn dịch xảy ra sau, có chức năng chính là trung hòa và giải quyết các quá trình viêm không đặc hiệu trước đó [3]. Do vậy, sự thay đổi các loại bạch cầu này trong máu BN VTC được xem là các dấu ấn giúp tiên lượng bệnh và đã được nhiều nghiên cứu chứng minh thông qua các chỉ số như chỉ số lympho bào (lymphocyte rate - LR) và tỷ số bạch cầu N trên bạch cầu L (neutrophil to lymphocyte ratio - NLR) [4, 5, 6].

Hiện nay ở Việt Nam, nghiên cứu giá trị của chỉ số LR, NLR ở BN VTC còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá giá trị của chỉ số LR và NLR trong dự báo viêm tụy cấp nặng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

111 BN VTC được điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa và Trung tâm Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 - 4/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định VTC theo tiêu chuẩn Atlanta 2012 (có ít nhất 2 trong 3 triệu chứng là đau bụng cấp kiểu tụy, tăng hoạt độ enzyme amylase và/hoặc lipase > 3 lần giá trị bình thường cao nhất và hình ảnh học phù hợp với VTC) [2] và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có thời gian khởi phát bệnh đến lúc nhập viện > 72 giờ; đang có thai; đang dùng các thuốc chống viêm, corticoid, thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 30 ngày; có các bệnh lý kèm theo như các bệnh viêm cấp/mạn tính, các bệnh mạch vành, bệnh lý ác tính,...; đợt cấp viêm tụy mạn.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, cỡ mẫu thuận tiện.

- Tất cả BN VTC thỏa mãn tiêu chuẩn chọn và loại trừ được ghi nhận thông tin về bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng và làm một số xét nghiệm trong đó có chụp CT scanner bụng có cản quang để xác định biến chứng tại chỗ. BN được điều trị theo một phác đồ thống nhất và theo dõi hàng ngày để đánh giá mức độ bệnh theo phân loại Atlanta hiệu chỉnh 2012 [2], bao gồm:

+ Mức độ nhẹ: Không suy tạng và không biến chứng tại chỗ và/hoặc toàn thân;

+ Mức độ vừa: Có suy tạng thoáng qua < 48h và/hoặc biến chứng tại chỗ;

+ Mức độ nặng: Suy tạng kéo dài trên 48h, trong đó suy tạng được chẩn đoán theo hệ thống tính điểm Marshall sửa đổi [1, 2];

Bảng 1. Hệ thống điểm Marshall sửa đổi đánh giá suy tạng trong viêm tụy cấp.

| Hệ thống tạng | Điểm | | | | |
|--|-------|---------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Hô hấp (PaO ₂ /FiO ₂) | > 400 | 301 - 400 | 201 - 300 | 101 - 200 | ≤ 101 |
| Thận (creatinine huyết tương, μmol/L) | ≤ 134 | 134 - 169 | 170 - 310 | 311 - 349 | > 349 |
| Tuần hoàn (huyết áp tâm thu, mmHg) | > 90 | < 90 (đáp ứng bù dịch) | < 90 (không đáp ứng bù dịch) | < 90, pH < 7,3 | < 90, pH < 7,2 |

Suy tạng khi điểm của tạng đó ≥ 2;

Đánh giá suy tuần hoàn khi BN chưa được sử dụng thuốc vận mạch.

VTC mức độ nhẹ và vừa được coi là VTC không nặng để so sánh với nhóm VTC nặng [1, 6].

- Trong tổng phân tích tế bào máu ngoại vi tại thời điểm nhập viện, chúng tôi xác định 2 chỉ số:

+ Chỉ số lympho bào: Tỷ số giữa tổng số tế bào L trên tổng số lượng bạch cầu trong 1 đơn vị thể tích.

+ Chỉ số NLR: Tỷ số giữa số lượng tuyệt đối bạch cầu N chia cho số bạch cầu L trong cùng 1 đơn vị thể tích.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0. Xây dựng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) và

xác định diện tích dưới đường cong (AUC - Area under the curve) để tìm điểm cắt hợp lý có độ nhạy với độ đặc hiệu tương ứng (điểm cắt là điểm mà tại đó giá trị J lớn nhất với $J = \text{độ nhạy} + \text{độ đặc hiệu} - 1$). Với điểm cắt tìm được, sử dụng bảng 2x2 để xác định lại độ nhạy (Sensitivity - Se), độ đặc hiệu (Specificity - Sp), giá trị dự báo dương (PPV) và giá trị dự báo âm (NPV).

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 (số 2030/HĐĐĐ) ngày 23/6/2023 và không có bất kỳ xung đột lợi ích nào.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 111).

| Chỉ tiêu nghiên cứu | | $\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%) |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Tuổi trung bình | | 45,9 ± 16,1 |
| Giới tính | Nam | 90 (81,1) |
| | Nữ | 21 (18,9) |
| Nguyên nhân VTC | Sỏi mật | 12 (10,8) |
| | Rượu | 31 (27,9) |
| | Tăng triglyceride | 29 (26,1) |
| | Rượu và tăng triglyceride | 22 (19,8) |
| | Khác | 17 (15,3) |
| Thể bệnh VTC | Phù nề | 96 (86,5) |
| | Hoại tử | 15 (13,5) |
| Suy tạng | Không suy tạng | 92 (82,7) |
| | Có suy tạng | 19 (17,3) |
| Mức độ bệnh | Nhẹ | 43 (38,7) |
| | Vừa | 58 (52,3) |
| | Nặng | 10 (9,0) |
| LR | | 0,17 ± 0,08 |
| NLR | | 5,93 ± 4,45 |

111 BN nghiên cứu có độ tuổi trung bình 45,9 ± 16,1, nam chiếm 81,1%, nữ chiếm 18,9%, tỷ lệ nam/nữ là 4/1. Nguyên nhân hay gặp của VTC là rượu và tăng TG máu (73,8%). Có 13,5% BN VTC hoại tử với tỷ lệ suy tạng là 17,3% và mức độ nặng có 10 BN (9,0%). LR và NRL có giá trị trung bình lần lượt là 0,17 và 5,93.

Bảng 3. Mối liên quan giữa LR, NLR với tình trạng suy tạng và mức độ bệnh.

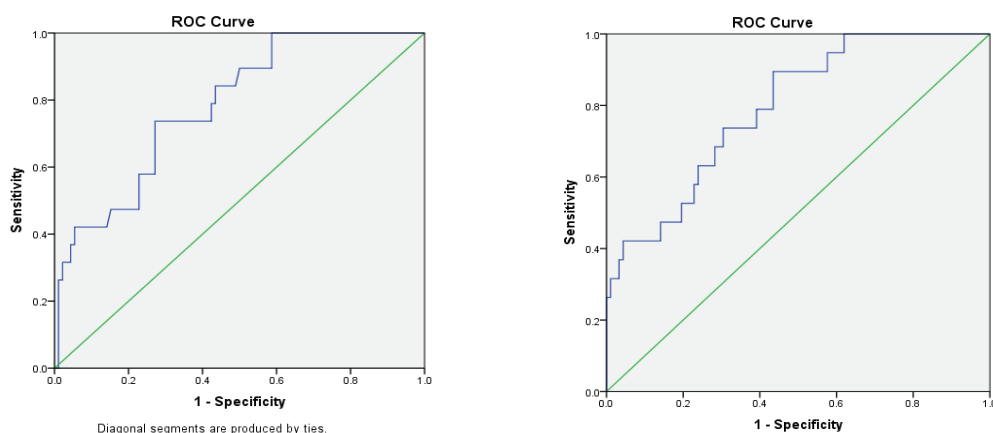
| Suy tạng và mức độ bệnh | | LR | NLR |
|-------------------------|------------|-------------|--------------|
| Tình trạng suy tạng | Không | 0,18 ± 0,08 | 4,94 ± 2,71 |
| | Có | 0,10 ± 0,05 | 10,75 ± 7,37 |
| p | | 0,003 | < 0,001 |
| Mức độ bệnh | Không nặng | 0,18 ± 0,08 | 5,10 ± 2,87 |
| | Nặng | 0,08 ± 0,04 | 14,32 ± 8,06 |
| p | | < 0,001 | < 0,001 |

Nhóm BN VTC có suy tạng và nhóm VTC mức độ bệnh nặng có giá trị trung bình LR thấp hơn và NLR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số tương ứng ở nhóm không có suy tạng và mức độ bệnh không nặng, $p < 0,05$.

Bảng 4. AUROC của LR và NLR trong dự đoán suy tạng.

| Chỉ số | Điểm cắt | AUROC | 95%CI | Se (%) | Sp (%) | PPV (%) | NPV (%) | p |
|--------|----------|-------|-------------|--------|--------|---------|---------|---------|
| NLR | > 5,11 | 0,79 | 0,69 - 0,90 | 89,5 | 56,5 | 29,8 | 96,3 | < 0,001 |
| LR | < 0,13 | 0,78 | 0,68 - 0,89 | 73,7 | 72,8 | 35,9 | 93,1 | < 0,001 |

Trong dự báo tình trạng suy tạng, LR và NLR đều có giá trị dự báo khá với AUROC lần lượt là 0,79 (95%CI: 0,69 - 0,90) và 0,78 (95%CI: 0,68 - 0,89). Tại điểm cắt > 5,11, NLR có độ nhạy là 89,5%, trong khi tại điểm cắt < 0,13 LR chỉ có độ nhạy là 73,7%.

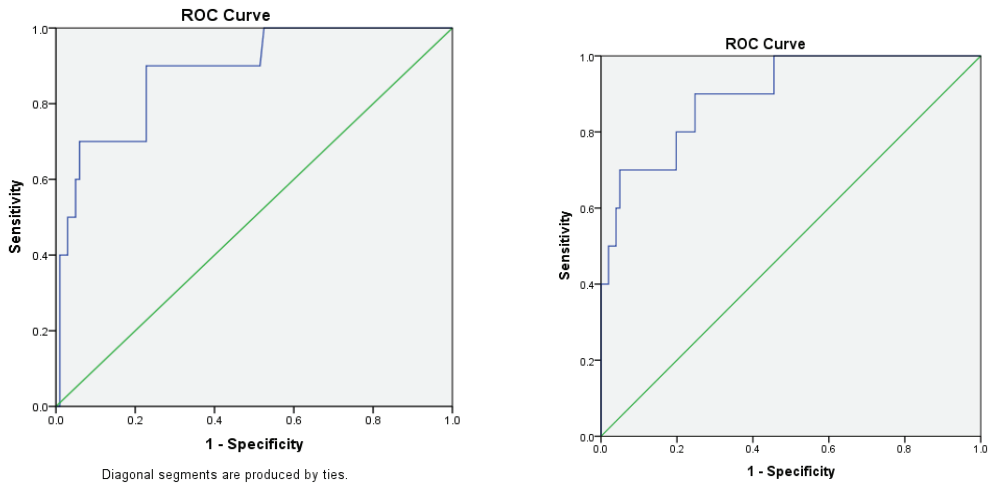


Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của LR và NLR trong dự báo suy tạng.

Bảng 5. AUROC của LR và NLR trong dự đoán mức độ nặng.

| Chỉ số | Điểm cắt | AUROC | 95%CI | Se (%) | Sp (%) | PPV (%) | NPV (%) | p |
|--------|----------|-------|-------------|--------|--------|---------|---------|---------|
| NLR | > 6,29 | 0,89 | 0,80 - 0,99 | 90,0 | 75,2 | 26,5 | 98,7 | < 0,001 |
| LR | < 0,12 | 0,87 | 0,78 - 0,99 | 90,0 | 77,2 | 27,3 | 98,7 | < 0,001 |

Khi tiên lượng mức độ bệnh nặng, cả LR và NLR đều có giá trị dự báo tốt với AUROC lần lượt là 0,89 (95%CI: 0,80 - 0,99) và 0,87 (95%CI: 0,78 - 0,99). Tại điểm cắt > 6,29, NLR có độ nhạy là 90%, tương đương với độ nhạy của LR tại điểm cắt < 0,12.



Biểu đồ 2. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của nồng độ LR và NLR trong dự báo mức độ nặng của VTC.

BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

* Một số đặc điểm tuổi, giới tính và nguyên nhân:

Thực hiện nghiên cứu trên 111 BN VTC chúng tôi thấy 81,1% BN là nam giới với tuổi trung bình $45,9 \pm 16,1$;

73,8% căn nguyên gây VTC liên quan đến rượu và tăng triglyceride máu. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu tại Việt Nam khi điều ghi nhận BN VTC hay gặp ở nhóm tuổi trung niên, nam nhiều hơn nữ do liên quan đến yếu tố nguy cơ VTC là rượu và bệnh lý chuyển hóa [7].

* *Đặc điểm thể bệnh, tình trạng suy tạng và mức độ bệnh:*

Theo phân loại Atlanta sửa đổi 2012, VTC gồm 2 thể bệnh là VTC phù nề và VTC hoại tử, trong đó chủ yếu gặp là thể phù nề, chỉ khoảng 5 - 10% VTC hoại tử. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hoại tử tụy là 13,5% cao hơn so với thống kê trong y văn có lẽ do Bệnh viện Quân y 103 là bệnh viện tuyến cuối nên thu nhận nhiều BN nặng chuyển từ tuyến dưới lên.

Có 19 BN (17,3%) suy tạng trong đó 10 BN suy tạng kéo dài > 48 giờ và được xếp nhóm VTC nặng (9,0%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Park HS và CS (2019) ghi nhận 7,7% BN VTC nặng [8] và Zhou H và CS (2019) với tỷ lệ VTC nặng là 13,8% [9].

2. Giá trị của LR, NLR trong tiên lượng suy tạng và mức độ nặng viêm tụy cấp

Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân liên quan với những thay đổi trong tăng bạch cầu N và giảm bạch cầu L, phản ánh sự thay đổi đáng kể trong hệ thống miễn dịch trong môi trường VTC. Hiện tượng này xảy ra do quá trình chết theo chương trình của bạch cầu N bị trì hoãn dẫn tới tăng số lượng

bạch cầu, bạch cầu N trong máu ngoại vi, làm tăng mức độ trầm trọng của quá trình viêm. NLR đại diện cho sự cân bằng giữa bạch cầu N hoạt hóa viêm và lympho bào điều hòa viêm. Giá trị này càng cao thì trạng thái viêm càng mất cân bằng [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của NLR là $5,93 \pm 4,45$, cao hơn rõ ở nhóm VTC có suy tạng so với nhóm không suy tạng ($10,75 \pm 7,37$ so với $4,94 \pm 2,71$, $p < 0,001$), ở nhóm VTC nặng so với nhóm VTC không nặng ($14,32 \pm 8,06$ so với $5,10 \pm 2,87$, $p < 0,001$). Trong khi đó, giá trị trung bình của LR là $0,17 \pm 0,08$, thấp hơn rõ ở nhóm suy tạng và VTC nặng so với nhóm không suy tạng và VTC không nặng ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu đã được công bố như nghiên cứu của Qi X và CS (2017) [4] và Liu P và CS (2020) [5]. Điều này cho thấy LR và NLR lúc nhập viện có liên quan tới mức độ nặng của VTC.

Sử dụng thuật toán đường cong ROC để xác định giá trị của LR, NLR trong tiên lượng suy tạng và mức độ nặng VTC chúng tôi ghi nhận LR có giá trị trung bình dự báo suy tạng với AUROC 0,78 (95%CI: 0,68 - 0,89) nhưng có giá trị tốt trong tiên lượng VTC nặng với AUROC 0,87 (95%CI:

0,78 - 0,99); tại điểm cắt 0,12 có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 77,2%. NLR cũng có giá trị tương đương với LR với AUROC trong tiên lượng suy tạng và mức độ nặng lần lượt là 0,79 và 0,89, tại điểm cắt 6,29 có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 75,2%. Nghiên cứu của Qi X và CS (2017) cũng ghi nhận kết quả LR và NLR đều có giá trị khá trong tiên lượng mức độ nặng VTC với AUROC cùng bằng 0,729, điểm cắt của LR là 0,081 có độ nhạy là 80,4% và độ đặc hiệu 53,3% và điểm cắt của NLR là 10,6 có độ nhạy 80,4% và độ đặc hiệu 51,1% [4]. Trong khi đó nghiên cứu của Park HS và CS (2019) lại cho thấy NLR có giá trị tốt trong tiên lượng bệnh nặng với AUROC 0,821 [8], tương đương với tổng quan hệ thống của Kong W và CS (2020) [6]. Như vậy các nghiên cứu đều ghi nhận LR và NLR có giá trị tiên lượng bệnh VTC sớm nhưng mức độ tiên lượng khác nhau có lẽ do tính không đồng nhất của nhóm đối tượng nghiên cứu cũng như sự khác nhau về nguyên nhân, tiêu chuẩn phân loại mức độ bệnh. Do đó các nghiên cứu trên phạm vi cỡ mẫu lớn hơn, nguyên nhân VTC khu trú hơn với tiêu chuẩn thống nhất sẽ giúp đánh giá chính xác hơn giá trị của LR cũng như NRL trong tiên lượng BN VTC.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu giá trị LR, NRL trong dự báo mức độ bệnh nặng của VTC trên 111 BN, chúng tôi ghi nhận:

- LR có giá trị tốt trong tiên lượng VTC nặng với AUROC 0,87 (95%CI: 0,78 - 0,99); tại điểm cắt 0,12 có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 77,2%.

- NRL có giá trị tương đương với LR trong tiên lượng VTC nặng với AUROC 0,89 (95%CI: 0,80 - 0,99); tại điểm cắt 6,29 có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 75,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American college of gastroenterology guidelines: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2024; 119:419-437.
2. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg Clin N Am.* 2013; 93:549-562.
3. Wan J, Ren Y, Yang X, et al. The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis. *Front Cell Dev. Biol.* 2021; 8:565758.
4. Qi X, Yang F, Huan H, et al. A reduced lymphocyte ratio as an early marker for predicting acute pancreatitis. *Scientific reports.* 2017; 7:44087.

5. Liu P, Feng ZD, Ji Y, et al. Ratios of lymphocyte and neutrophil to lymphocyte as early predictors of the severity of acute pancreatitis at different age stratifications. *Environ Dis.* 2020; 5:9-15.
6. Kong W, He Y, Bao H, et al. Diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio for predicting the severity of acute pancreatitis: A meta-analysis. *Disease Markers.* 2020: 9731854.
7. Nguyễn Hữu Huân, Đào Xuân Cơ. Một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân viêm tụy cấp tính nặng có phẫu thuật. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021; 507(2):65-68.
8. Park HS, In SG, Yoon HJ, et al. Predictive values of neutrophil-lymphocyte ratio as an early indicator for severe acute pancreatitis in the emergency department patients. *J Lab Physicians.* 2019; 11:259-264.
9. Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(16):e15275.