

การประยุกต์ใช้ค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ในเลือดเพื่อการพยากรณ์โรค

สาลักษณ์ แทนแก้ว¹, โสพิศ วงศ์คำ^{1,2}

¹ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ ²ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Application of Using Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio for Prognosis

Salak Thaenkaew¹, Sopit Wongkham^{1,2}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

²Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Khon Kaen University

เซลล์เม็ดเลือดขาวทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จำนวนและชนิดของเม็ดเลือดขาวจึงเปลี่ยนแปลงตามสภาวะของร่างกาย ปัจจุบันมีการนำอัตราส่วนของจำนวนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซด์ (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) เพื่อบ่งชี้พยาธิสภาพและการดำเนินโรคของผู้ป่วยหลายประเภท บทปริทรรศน์นี้ได้สรุปรายงานที่ใช้ NLR เพื่อพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งท่อน้ำดี โรคติดเชื้อที่มีอาการแสดงใกล้เคียงกัน เช่น Sarcodiosis และวัณโรคปอด โรคตับอักเสบ ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะอ้วนลงพุง

มีการใช้ค่า NLR ในวัตถุประสงค์ที่แตกต่างกัน ส่วนใหญ่พบความสัมพันธ์ของค่า NLR สูงกับพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วย โดยมีค่าความไว ความจำเพาะและความแม่นยำของการใช้ค่า NLR ที่แตกต่างกัน ขึ้นกับความสัมพันธ์ของ NLR กับโรคนั้น เนื่องจาก NLR สามารถคำนวณได้จากผลเลือดที่เป็นการตรวจประจำพื้นฐาน สะดวกและมีราคาถูก จึงเป็นประโยชน์ในการประเมินเบื้องต้นสำหรับโรคที่ต้องการทราบผลทำนายที่รวดเร็ว อย่างไรก็ตามควรทดสอบเพื่อให้ได้ค่า cutoff จริงของกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการใช้ก่อน และใช้ประกอบกับอาการแสดงทางคลินิกเพื่อประเมินสภาวะโรคของผู้ป่วยก่อนการประเมินโรคด้วยเทคนิคที่มีความเสี่ยงและราคาแพงต่อไป

White blood cells play role in the immune system of our body. Number of white blood cell types varies according to the patho-physiological conditions. Recently, the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has been used as a marker related to the clinicopathological features of patients. This review summarized the accumulating reports of using NLR in patients with gastric cancer, cholangiocarcinoma, infectious diseases, e.g., sarcodiosis and pulmonary tuberculosis, hepatitis, complications of diabetes mellitus, heart and coronary diseases, and obesity.

NLR has been used in various purposes. Most of the studies reported the high NLR values and poor patient outcomes. The sensitivity, specificity and accuracy of using NLR are varied based on the association of NLR and the particular diseases. As NLR can be calculated from the routine blood analysis, easily accessible and low cost, it is useful for the investigation that needs immediate diagnosis or primary evaluation. The appropriate cutoff of an NLR, however, should be evaluated in the specified patients before use. It is suggested to use NLR in combination with the clinical findings prior to the further invasive and costly investigations.

สรินกรินทร์เวชสาร 2559; 31(5): 332-8. • Srinagarind Med J 2016; 31(5): 332-8.

บทนำ

ปริมาณเม็ดเลือดขาวในระบบหมุนเวียนโลหิตที่เพิ่มขึ้นหรือน้อยลงกว่าค่าปกติ สามารถบอกถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นในร่างกายได้ โดยเฉพาะหากร่างกายเกิดการอักเสบ (inflammation) จะมีการเพิ่มจำนวนของนิวโทรฟิล (neutrophilia) และลดจำนวนของลิมโฟไซต์ (lymphocytopenia)¹ ซึ่งสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะอักเสบในร่างกายได้ ตัวบ่งชี้ภาวะอักเสบในเลือดที่ใช้ในปัจจุบันคือ C-reactive protein (CRP) ซึ่งสร้างจากตับและมีปริมาณในเลือดสูงขึ้นเมื่อร่างกายเกิดการอักเสบ และ erythrocyte sedimentation rate (ESR; เป็นการวัดอัตราที่เม็ดเลือดแดงตกตะกอนในเวลา 1 ชั่วโมง มีหน่วยเป็นมิลลิเมตรต่อชั่วโมง) ซึ่งจะมีค่าลดลงหากร่างกายเกิดการอักเสบ แต่การวัดค่า CRP และ ESR มิใช่การตรวจพื้นฐาน จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมเมื่อได้รับการวินิจฉัยหรือข้อบ่งชี้ของการเกิดการอักเสบในร่างกาย

การตรวจเม็ดเลือดพื้นฐานเพื่อประเมินสภาวะของร่างกายในการตรวจสุขภาพทั่วไป หรือเพื่อการวินิจฉัยโรคเบื้องต้น ที่เรียกว่า complete blood count (CBC) มีการตรวจจำนวนและชนิดของเม็ดเลือดขาวร่วมด้วย โดยทั่วไปความผิดปกติของจำนวนนิวโทรฟิลจะบอกถึงการติดเชื้อแบคทีเรียและความผิดปกติของจำนวนลิมโฟไซต์บ่งชี้ภาวะการติดเชื้อไวรัสในร่างกาย แต่ในระยะ 5 ปีที่ผ่านมา มีรายงานการนำอัตราส่วนของจำนวนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) มาใช้ในการพยากรณ์โรคต่างๆ มากขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งเห็นได้จากจำนวนรายงานวิจัยที่เพิ่มมากขึ้นจาก 100 เรื่องในปี ค.ศ. 2008 เป็นมากกว่า 600 เรื่องในปี ค.ศ. 2014 (จากฐานข้อมูล SCOPUS โดยใช้คำค้น neutrophil to lymphocyte ratio) บทความปริทรรศน์นี้ได้รวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ค่า NLR ในการพยากรณ์โรคและภาวะการดำเนินโรคของโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็งโรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ และโรคไม่ติดเชื้อ เพื่อกระตุ้นให้เกิดการนำค่า NLR ซึ่งเป็นการตรวจพื้นฐานในโรงพยาบาลหรือคลินิกทั่วไป มาใช้ประโยชน์ในการคัดกรองและพยากรณ์โรคเบื้องต้น

เม็ดเลือดขาวในระบบหมุนเวียนโลหิต

ในระบบหมุนเวียนโลหิตของมนุษย์มีเซลล์เม็ดเลือดขาว (white blood cell) หรือ ลิวโคไซด์ (leukocyte) ที่ทำหน้าที่เป็นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยทำลายสิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อก่อโรคที่เข้ามาในร่างกาย ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวในระบบหมุนเวียนโลหิตของคนปกติมีประมาณ 4,500 ถึง 10,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร เซลล์เม็ดเลือดขาวมีหลายชนิด แต่ละชนิดมีลักษณะและหน้าที่แตกต่างกันแบ่งเป็น 2 กลุ่ม

คือ กลุ่มที่มีแกรนู (granule) ภายในเซลล์เรียกว่า แกรนูโลไซต์ (granulocyte) และกลุ่มที่ไม่มีแกรนูภายในเซลล์ เรียกว่า อะแกรนูโลไซต์ (agranulocyte) กลุ่มแกรนูโลไซต์ มี 3 ชนิดคือ นิวโทรฟิล (neutrophil) หรือโพลีมอร์โฟนิวเคลียร์ (polymorphonuclear leukocyte: PMN) มีหน้าที่สำคัญในการทำลายสิ่งแปลกปลอมโดยการโอบล้อมและทำลายสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) โดยปกติจะพบนิวโทรฟิลในเลือดประมาณร้อยละ 57-67 ของปริมาณเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ชนิดที่ 2 คืออีโอสิโนฟิล (eosinophil) เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันจากติดเชื้อปรสิต พบในเลือดประมาณร้อยละ 1-3 และเบโซฟิล (basophil) ซึ่งจะหลั่งสารที่เรียกว่า ฮิสตามีน (histamine) เมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอม ทำให้ร่างกายเกิดภูมิแพ้ (allergy) ชนิดนี้มีปริมาณน้อยมากเพียงร้อยละ 0.75 ส่วนอะแกรนูโลไซต์ (agranulocyte) แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ทำหน้าที่ตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันอย่างจำเพาะของร่างกาย มีประมาณร้อยละ 25-33 แบ่งเป็น 2 ชนิดตามแหล่งกำเนิด คือ บี-ลิมโฟไซต์ (B lymphocyte) พัฒนมาจากไขกระดูก และที-ลิมโฟไซต์ (T lymphocyte) ที่พัฒนามาจากต่อมไทมัส กลุ่มที่ 2 คือ โมโนไซต์ (monocyte) สามารถพัฒนาเป็นแมโครฟาจ (macrophage) เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอมในเนื้อเยื่อต่างๆ โดยวิธีฟาโกไซโตซิส (phagocytosis)

การใช้ค่า NLR กับการพยากรณ์โรคมะเร็ง

มะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในระดับต้นๆ ของประชากรในหลายประเทศทั่วโลก โดยส่วนมากผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเมื่อมะเร็งได้ลุกลามแล้ว การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าภาวะอักเสบมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งโดยมีส่วนสนับสนุนให้เกิดการลุกลามของมะเร็ง การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะต่างๆ ในที่นี้จะกล่าวถึงตัวอย่างของการใช้ค่า NLR ในการทำนายโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) ทั้งระยะต้นและระยะแพร่กระจาย ก่อนการรักษาทั้งวิธีผ่าตัดและการรักษาทางเคมีบำบัด (chemotherapeutic) รวมทั้งตัวอย่างการใช้ค่า NLR ในการทำนายโรคมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma)

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งที่พบทั่วโลกและเป็นอันดับ 2 ของมะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต³ การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารชาวญี่ปุ่นจำนวน 55 ราย⁴ พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า NLR >2 มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหารขั้นต้นมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า NLR <2 (ตารางที่ 1) การศึกษา ค่า NLR ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารขั้นสุดท้ายจำนวน

1,220 ราย⁵พบว่าค่า NLR >2.5 เป็นตัวบ่งชี้อาการของผู้ป่วยที่แย่ลงและมีอัตราการรอดชีวิตที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีค่า NLR ต่ำกว่า 2.5 ค่า NLR >2.37 สามารถบ่งชี้การลุกลามของมะเร็งกระเพาะอาหารไปยังเยื่อช่องท้อง (peritoneal metastasis)³ และค่า NLR >3.5 สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้มะเร็งกระเพาะอาหารระยะสุดท้ายได้ โดยผู้ป่วยที่มีค่า NLR สูงจะมีอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปีน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีค่า NLR

ต่ำ และค่า NLR ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งในผู้ป่วย⁶นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งที่มีค่า NLR สูงในเลือดก่อนรับการรักษาดังวิธีผ่าตัด มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival), ระยะปลอดโรค (disease-free survival) และระยะเวลาที่ไม่พบการดำเนินโรค (progression-free survival) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า NLR สูง

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ของ NLR กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะเริ่มต้นและระยะสุดท้าย

มะเร็งกระเพาะอาหาร	NLR cutoff point	ความสัมพันธ์กับภาวะโรค	อ้างอิง
ระยะเริ่มต้น	>2	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	Hirashima et al., 1998 ⁴
ระยะท้าย	>2.5	การพยากรณ์โรคไม่ดี	Yamanaka et al., 2007 ⁵
	>2.37	มะเร็งลุกลามไปยังช่องท้อง	Nakayama et al., 2014 ³
	>3.5	การพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปีต่ำ	Yu et al., 2015 ⁶

สำหรับมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma; CCA) ซึ่งเป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อผนังของท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ และพบอุบัติการณ์สูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย มีรายงานจำนวนไม่มากนักที่ศึกษาค่า NLR เพื่อทำนายการดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ รายงานในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (intrahepatic CCA) จากประเทศจีน ที่ได้รับการผ่าตัด¹³ พบว่าค่า NLR >2.49 เป็นปัจจัยอิสระในการบ่งชี้อัตราการรอดชีวิตต่ำของผู้ป่วยหลังผ่าตัดในระยะ 5 ปี และผู้ป่วยที่มีค่า NLR ก่อนผ่าตัด ≥ 5 สัมพันธ์กับผลการรักษาที่ไม่ดีหลังการผ่าตัดและสัมพันธ์กับความรุนแรงของมะเร็ง¹⁵ ในขณะที่รายงานการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ขั้วตับ (perihilar CCA)¹⁵ ไม่พบความสัมพันธ์ของค่า NLR กับอัตราการรอดชีวิตและระยะเวลาที่ปลอดโรคของผู้ป่วย และไม่สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยท่อน้ำดีได้¹⁶

ในภาพรวมจะเห็นได้ว่าค่า NLR ที่สูงของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับขนาดก้อนมะเร็ง ระยะของโรค การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหาร ในขณะที่ความสัมพันธ์ของค่า NLR กับภาวะการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดียังไม่ชัดเจน สำหรับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยซึ่งมีสาเหตุเชื่อมโยงกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับนั้นยังไม่มีรายงานและควรมีการศึกษาค่า NLR ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีไทยเพื่อใช้ประโยชน์ต่อไป

การใช้ NLR กับการพยากรณ์ภาวะโรคติดเชื้อในปอด

ปัญหาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียและไวรัสยังเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับต้นๆ ของประเทศที่กำลังพัฒนา การบ่งชี้สาเหตุของการติดเชื้อและภาวะอักเสบที่เกิดขึ้น รวมทั้งการพยากรณ์การดำเนินโรคได้อย่างรวดเร็ว จะช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและการลดลงของลิมโฟไซต์เป็นการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต แพทย์ส่วนใหญ่คุ้นเคยกับการใช้การเพิ่มขึ้นของนิวโทรฟิลมากกว่าการลดลงของลิมโฟไซต์ในการบอภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต อย่างไรก็ตามในระยะหลังพบว่าการใช้อัตราส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งสองชนิด (NLR) มีความแม่นยำในการบอภาวะติดเชื้อและความรุนแรงของโรคได้ดีกว่าการใช้ตัวบ่งชี้อื่นที่ใช้เป็นประจำในเวชปฏิบัติ เช่น จำนวนเม็ดเลือดขาว และ C-reactive protein (CRP) เป็นต้น

โรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia; CAP) ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย เป็นโรคที่รุนแรงถึงตายหากไม่ได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วและได้รับการรักษาที่ถูกต้องทันการณ์ การวินิจฉัยเชื้อก่อโรคทำได้ยากและต้องใช้การวินิจฉัยขั้นสูงที่มีราคาแพง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการค้นหาตัวตรวจชีวภาพ (biomarker) ที่สามารถบอกความเสี่ยงของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรค การพยากรณ์การดำเนินโรค รวมทั้งชี้แนะยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ รายงานในผู้ป่วย CAP จำนวน 395 ราย¹⁷ พบว่าผู้ป่วย CAP ทั้งหมดมีค่า NLR >10 และมีค่าสูงขึ้นเป็นลำดับ

ตามความรุนแรงของโรค โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีค่า NLR สูงที่สุดและสูงกว่าผู้ป่วยที่ต้องนอนรักษาในห้อง ICU และที่ต้องนอนรักษาในโรงพยาบาลตามลำดับ ในขณะที่ตัวบ่งชี้อื่นได้แก่ CRP จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนนิวโทรฟิลและจำนวนลิมโฟไซต์ ไม่สามารถแยกผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคได้

วัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis หรือ TB) เป็นโรคติดต่อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย Mycobacterium การวินิจฉัยวัณโรคปอดโดยการตรวจเสมหะจากเสมหะให้มีความไวต่ำเพียงร้อยละ 50-60¹⁸ การวินิจฉัยทางคลินิกร่วมกับภาพถ่ายรังสีไม่มีความจำเพาะ เนื่องจากการติดเชื้ออื่นที่ให้อาการแสดงและผลคล้ายคลึงกับวัณโรคปอด เช่น โรค CAP และ Sarcoidosis ความล่าช้าในการวินิจฉัยโรคเป็นผลเสียต่อการรักษาผู้ป่วยและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการหาตัวบ่งชี้เพื่อการวินิจฉัยที่รวดเร็วในการแยก

โรคเหล่านี้ การศึกษาในผู้ป่วยวัณโรค 112 รายและผู้ป่วย CAP 94 ราย¹⁹ พบว่าระดับค่า NLR ของกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคต่ำกว่าผู้ป่วย CAP และค่า cut-off ของ $NLR < 7$ สามารถวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองได้ โดยให้ค่าความจำเพาะและความไวที่ดีกว่าตัวบ่งชี้อื่นที่ใช้อยู่ เช่น CRP, จำนวนเม็ดเลือดขาวจำนวนนิวโทรฟิลและจำนวนลิมโฟไซต์

เนื่องจากอาการแสดงของโรค Sarcoidosis กับวัณโรคปอด เกี่ยวข้องกับปอดและต่อมน้ำเหลืองเหมือนกัน ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองในระยะเริ่มแรกให้ถูกต้องได้ จากการศึกษาผู้ป่วยวัณโรคปอด 51 ราย และผู้ป่วย Sarcoidosis 40 ราย²⁰ พบว่า การใช้ค่า cut-off ของ $NLR \geq 2.55$ สามารถแยกวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคปอดจากผู้ป่วย Sarcoidosis ได้ โดยให้ค่าความถูกต้องร้อยละ 76 และแยกโรคปอดอักเสบชุมชนที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย (CAP) ออกจากวัณโรคปอด โดยให้ค่าความถูกต้องร้อยละ 86.9 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าการวินิจฉัยโรค Sarcoidosis และโรคปอดอักเสบชุมชนที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย (CAP) โดยใช้ค่า NLR

โรค	NLR Cutoff point	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ทำนายผลบวก (ร้อยละ)	ทำนายผลลบ (ร้อยละ)	ความแม่นยำ (ร้อยละ)	พื้นที่ใต้กราฟ ROC
Sarcoidosis	2.55	79	69	73	75	76	0.788
CAP	7	91.1	81.9	85.7	88.5	86.9	0.93

CAP: Bacterial community-acquired pneumonia

การใช้ NLR กับการพยากรณ์ภาวะโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ

จากข้อมูลระบาดวิทยาพบว่า HBV และ HCV เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศทั่วโลกเนื่องจากเป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การเกิดโรคตับแข็ง (liver cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต^{21, 22} การเกิดภาวะแทรกซ้อน ความล้มเหลวจากการปลูกถ่ายตับ และการเสียชีวิตเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วย HCV ทั่วโลก พบว่าค่า NLR สัมพันธ์กับพยาธิวิทยาคลินิกของ ผู้ป่วยและภาวะการติดเชื้อ HCV โดยค่า NLR สูงสัมพันธ์กับจำนวนการติดเชื้อไวรัสในตัวผู้ป่วย²³ และค่า NLR ที่ ≥ 1.42 บ่งชี้ภาวะพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วย HCV genotype-2 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่า NLR ต่ำ บ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา peginterferon ร่วมกับยา ribavirin ที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีค่า NLR สูง

การเกิดพังผืดที่ตับเกิดจากการติดเชื้อ HBV การประเมินระดับการเกิดพังผืดเป็นข้อมูลสำคัญในการพยากรณ์โรคและการเลือกการรักษาที่เหมาะสม การเจาะตับ (liver biopsy)

เป็นการตรวจพื้นฐานในการประเมินความรุนแรงของการเกิดพังผืด แต่การเจาะตับต้องอาศัยหัตถกรรมที่แม่นยำและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HBV ที่มีค่า $NLR \leq 1.9$ สามารถแยกการเกิดพังผืดระดับที่ < 2 จากผู้ป่วยที่เกิดพังผืดที่ระดับสูงกว่า 2 ได้²⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อ HBV ที่มีค่า NLR ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ≤ 2.36 มีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะตับวายต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า $NLR > 6.12$ ²⁵ โดยสรุปค่า NLR ของผู้ป่วย HCV สัมพันธ์กับภาวะการติดเชื้อ พยาธิวิทยาคลินิกและการตอบสนองต่อยา ในขณะที่ค่า NLR ในผู้ป่วย HBV สัมพันธ์กับภาวะการเกิดพังผืดและความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะตับวาย

การใช้ NLR กับการพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน

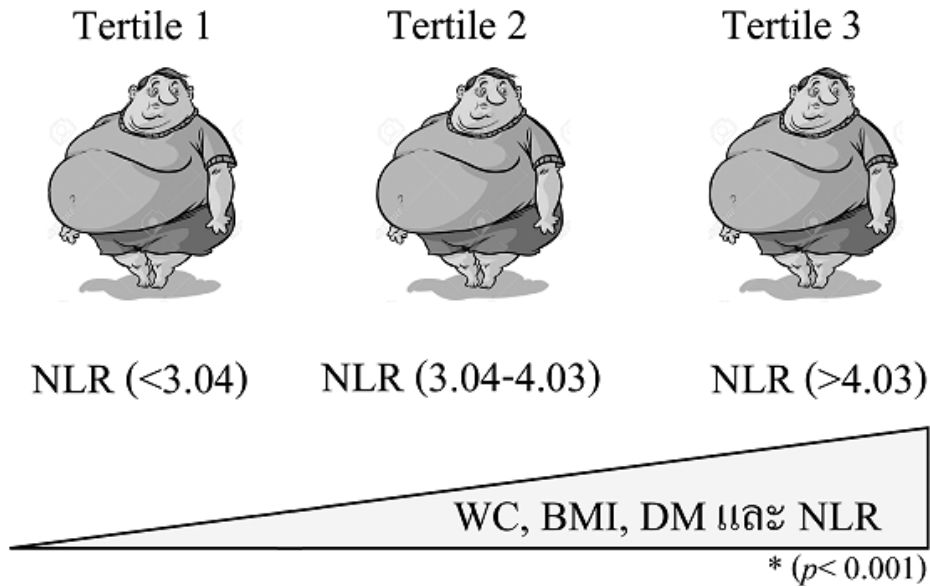
โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นโรคไม่ติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญในประเทศต่างๆ ทั่วโลก เกิดจากการขาดฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) หรือการดื้อต่ออินซูลิน ทำให้ร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลไปใช้ได้ตามปกติ ส่งผลให้

ระดับน้ำตาลในเลือดสูง หากผู้ป่วยเบาหวานไม่ได้รับการรักษาอย่างจริงจัง อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้พบว่าค่า NLR ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตขั้นต้นมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะแทรกซ้อนอย่างมีนัยสำคัญ²⁶ สำหรับภาวะการสูญเสียประสาทการได้ยิน (sensorineural hearing loss; SNHL) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน เกิดการอักเสบของหลอดเลือดจนเป็นสาเหตุของ SNHL ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ยินเสียง >25 เดซิเบลมีค่าเฉลี่ย NLR สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยินเสียง <25 เดซิเบล อย่างมีนัยสำคัญ²⁷ สำหรับภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) เป็นภาวะที่การทำงานของอินซูลินและความไวในการตอบสนองต่ออินซูลินลดลง พบว่าค่า NLR ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ Homeostasis Model

Assessment (HOMA-IR)²⁸ และระดับ HbA_{1c}²⁹ จึงอาจใช้ค่า NLR เป็นตัวบ่งชี้การเกิดภาวะดังกล่าวได้

การใช้ NLR กับการพยากรณ์ภาวะอ้วนลงพุง

ภาวะอ้วนลงพุง เป็นกลุ่มความผิดปกติของไขมันในเลือด ความดันโลหิต และระดับน้ำตาลสูงกว่าปกติ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular)³⁰ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)³¹ พบว่าค่า NLR ที่ 3.12 สามารถจำแนกคนอ้วนที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ และค่า NLR ของคนอ้วนที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ยังสัมพันธ์กับขนาดของรอบเอว ดัชนีมวลกาย และอัตราการพัฒนาการเป็นโรคเบาหวาน (รูปที่ 1) ดังนั้นค่า NLR จึงอาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะเสี่ยงต่อเบาหวานในกลุ่มคนอ้วนลงพุงได้



รูปที่ 1 ค่า NLR ในกลุ่มคนอ้วนลงพุงสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของขนาดรอบเอว ดัชนีมวลกาย และภาวะการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (WC; รอบเอว, BMI; ดัชนีมวลกาย, DM; เบาหวาน, NLR; neutrophil to lymphocyte ratio)

(รูปการ์ตูนจาก <http://juracare.co.za/being-underweight-linked-to-higher-dementia-risk/>)

สรุป

NLR เป็นอัตราส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อจำนวนลิมโฟไซต์ในเลือด โดยค่า NLR มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณและการทำงานของเม็ดเลือดขาวเมื่อร่างกายเกิดการอักเสบพบว่าค่า NLR มีความสัมพันธ์กับภาวะของโรคต่างๆ ทั้งโรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ และเบาหวาน ซึ่งการวินิจฉัยโรคเหล่านี้มีความซับซ้อนและข้อ

จำกัดของเครื่องมือและอุปกรณ์ การตรวจหาอัตราส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นเทคนิคพื้นฐานในห้องปฏิบัติการขั้นสูงที่ทั่วไปที่ไม่ซับซ้อนและราคาไม่แพง จึงมีการใช้ค่า NLR เพื่อวินิจฉัยโรคและทำนายภาวะการดำเนินโรคของโรคต่างๆ เพิ่มมากขึ้น ส่วนใหญ่พบว่า ค่า NLR สูงมักบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วยโรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ และโรคไม่ติดเชื้อ อย่างไรก็ตามค่า NLR อาจไม่สามารถทำนายโรคได้ทุกโรค

ดั่งนั้การตัดตลนใจใช้ค่า NLR ในการวณจจยหรือประเมณ ภาวะการดำเนนโรคจจจควรได้รบการค้กษาและทดสอบ กอนนำมมาใช้จจจ และควรใช้เพยงเพอประกอบการวณจจจย เมยงต่น กอนรบการวณจจจด้วยวธที่ม่ความเสี่ยงและมีราคา แพงตอไป

กตตกรรรมประกาศ

การค้กษานั้ได้รบการสนบสนุนจากโครงการสงเสริมการ วจจยในอุดมค้กษาและการพัฒนามหาวทยาลยวจจยแห่งชาติ ของสํานักงานคณะกรรรมการการอุดมค้กษามหาวทยาลย ขอนแก่น (NRU59-2010) และเมธวธวจจยอาวุโส สกว. (RTA 5780012)

เอกสารอํางอจ

1. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy 2001;102: 5-14.
2. Junqueira LCU, Mescher AL. Junqueira's basic histology : text and atlas. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. xi, 467 p. p.
3. Nakayama Y, Gotohda N, Shibasaki H, Nomura S, Kinoshita T, Hayashi R. Usefulness of the neutrophil/lymphocyte ratio measured preoperatively as a predictor of peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. Surgery today 2014; 44: 2146-52.
4. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124: 329-34.
5. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. Oncology 2007; 73: 215-20.
6. Yu L, Lv CY, Yuan AH, Chen W, Wu AW. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer. World J Gastroenterol 2015; 21: 6280-6.
7. Hsu JT, Liao CK, Le PH, Chen TH, Lin CJ, Chen JS, et al. Prognostic Value of the Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Resectable Gastric Cancer. Medicine 2015; 94: e1589.
8. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. J Surg Oncol 2011; 104: 504-10.

9. Cho IR, Park JC, Park CH, Jo JH, Lee HJ, Kim S, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2014; 17: 703-10.
10. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. Gastric Cancer 2010; 13: 170-6.
11. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, Rebonato A, Cavazzoni E, Donini A. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. Am J Surg 2015; 209: 333-7.
12. Kim JH, Han DS, Bang HY, Kim PS, Lee KY. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for overall survival in patients with gastric cancer. Ann Surg Treat Res 2015; 89: 81-6.
13. Chen Q, Yang LX, Li XD, Yin D, Shi SM, Chen EB, et al. The elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients undergoing hepatectomy. Tumour Biol 2015; 36: 5283-9.
14. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Surg Oncol 2008; 97: 513-8.
15. Hakeem AR, Marangoni G, Chapman SJ, Young RS, Nair A, Hidalgo EL, et al. Does the extent of lymphadenectomy, number of lymph nodes, positive lymph node ratio and neutrophil-lymphocyte ratio impact surgical outcome of perihilar cholangiocarcinoma? Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 1047-54.
16. McNamara MG, Templeton AJ, Maganti M, Walter T, Horgan AM, McKeever L, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic factor in biliary tract cancer (BTC). Eur J Cancer 2014; 50: 9.
17. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PloS one 2012; 7: e46561.
18. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. Lancet Infect Dis 2003; 3: 288-96.
19. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. Ann Lab Med 2013; 33: 105-10.

20. Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, Bahadir A, Bagci BA, Caglar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Thorac Med* 2014; 9: 232-5.
21. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
22. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 553-62.
23. Kuo MT, Hu TH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Chen CH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of response to peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Dis Markers* 2014; 2014: 462958.
24. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5575-81.
25. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2014; 21: 499-507.
26. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 229-33.
27. Ulu S, Bucak A, Ulu MS, Ahsen A, Duran A, Yucedag F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2681-6.
28. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 9.
29. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2014; 42: 581-8.
30. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 111-8.
31. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9: 299-304.

