

류마티스관절염 활성도와 호중구-림프구 비, 혈소판-림프구 비의 상관관계

김성준¹ · 이지현¹ · 김성만² · 박민기¹ · 박수호¹ · 김동규¹ · 황지연¹ · 최준설¹ · 박석기¹
 메리놀병원 ¹류마티스내과, ²순환기내과

Relationship between Neutrophil-lymphocyte, Platelet-lymphocyte Ratio and Rheumatoid Arthritis Activity

Sung Jun Kim¹, Ji Hyun Lee¹, Seong Man Kim², Min Gi Park¹, Su Ho Park¹, Dong Kyu Kim¹, Ji Yeon Hwang¹, Joon Sul Choi¹, Suk Ki Park¹

Divisions of ¹Rheumatology and ²Cardiology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Objective. Although previous trials suggested a relationship between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammatory response, clinical utility of NLR and PLR in rheumatoid arthritis (RA) is not well defined. This study was conducted to assess the efficiency of NLR and PLR as an inflammatory index in patients with RA. **Methods.** A total of 107 patients with newly diagnosed RA who had never used steroid and a control group of 50 age- and gender-matched healthy subjects whose high sensitive C-reactive protein (hsCRP) was within normal range were included. Those with cerebrovascular diseases, diabetes, malignancies, or any cardiovascular diseases were excluded from both groups. The patients were divided into two groups according to the Disease Activity Score of 28 joints (DAS28). Group 1 included patients with a DAS28 score of 3.2 and lower (low disease activity) and group 2 included patients with a score higher than 3.2 (moderate to high disease activity). **Results.** NLR and PLR in the patient group were 2.99 ± 2.04 , 170.90 ± 86.49 , significantly higher than that of the control group. NLR and PLR in group 2 were 4.16 ± 2.50 , 225.23 ± 93.21 , significantly higher than those of group 1 patients (2.26 ± 1.22 , 137.15 ± 61.92). NLR and PLR both showed correlation with rheumatoid factor, hsCRP, serum albumin, Korean Health Assessment Questionnaire, and DAS28. **Conclusion.** These data showed a positive correlation between NLR or PLR level and RA disease activity, suggesting that NLR or PLR can be used as an additional inflammatory marker in patients with RA. (*J Rheum Dis* 2016;23:96-100)

Key Words. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Platelet-to-lymphocyte ratio, Rheumatoid arthritis, Inflammatory markers

서론

급성기 반응은 염증 반응에 동반되는 주요한 병태 생리학적인 현상으로 류마티스관절염의 대표적인 현상이다. 급성반응단백은 염증반응 동안 혈청에서 적어도 25% 이상의 변화가 있는 단백 물질을 말하며 C-반응단백(C-reactive

protein, CRP)과 혈청 아밀로이드와 같이 혈중 농도가 증가하는 물질과 알부민, 트랜스페린(transferrin)과 같이 감소하는 물질들이 있다. 진단적 특이성이 부족하지만 염증의 정도를 잘 반영하므로 임상에서 유용하게 사용되는데, 가장 널리 사용되는 것은 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 CRP이다. 이들 검사는 류마티스

Received : July 14, 2015, Revised : (1st) August 18, 2015, (2nd) September 1, 2015, (3rd) September 15, 2015, Accepted : September 15, 2015

Corresponding to : Ji Hyun Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, 121 Junggu-ro, Jung-gu, Busan 48972, Korea. E-mail : ete@lycos.co.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2016 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

관절염에서 치료에 대한 반응을 반영하며 지속적 상승은 질병의 지속적인 진행으로 인한 방사선적 진행과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다[1].

염증반응의 정도를 반영하는 또 다른 표지자로는 백혈구 수와 그 아형이 있으며[2], 이 중 호중구-림프구 비(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)와 염증반응과의 상관성에 대한 연구 결과가 최근 보고되고 있다. 뇌졸중 예후에 대한 연구에서 호중구의 증가는 뇌경색 재발과 관계가 있었으며 림프구 수가 감소할수록 뇌졸중 재발률이 높았다[3]. 호중구 증가와 림프구 감소의 두 가지 측면을 모두 반영하는 NLR은 여러 가지 백혈구 지표 중 염증반응에 대한 표지자로 의미를 갖는다. NLR은 관상동맥질환이나 뇌경색 등의 질환에서 혈관계통의 초기 염증반응의 활성도를 알려주며 전체 백혈구 수에 비해 사망률에 대한 예측도가 높은 것으로 보고되었다[4,5]. 특히 사망 및 심근경색의 예측인자로서는 기존연구에서 보고한 CRP의 예측도보다 높았다[6]. 혈소판-림프구 비(platelet-lymphocyte ratio, PLR) 역시 동맥경화와 관련이 있으며 말초혈관질환에서 염증의 정도 및 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 보고되어 있다[7,8].

이렇게 NLR, PLR과 혈관 질환의 염증 정도 사이의 상관성에 대한 보고가 있어 왔으나 류마티스관절염에서 NLR, PLR이 염증반응의 정도를 반영하는지에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 특히 류마티스관절염에서 사용되는 스테로이드의 경우 혈관벽 및 골수의 호중구를 혈관 내로 이동시켜 호중구증가증을 야기하고 호산구와 림프구는 감소시키는 경우가 많아 스테로이드를 사용 중인 류마티스관절염 환자에서 NLR, PLR이 염증 정도를 잘 반영하는지 평가하기가 쉽지 않다. 이에 저자들은 연구 대상을 이전에 스테로이드를 사용한 적이 없는, 처음 류마티스관절염으로 진단 받은 환자로 제한하고 이 환자군에서 질병활성도와 NLR, PLR 사이에 관련이 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대상

2013년 1월부터 2014년 12월까지 본원 류마티스내과에서 미국류마티스학회 분류기준[9]에 따라 류마티스관절염으로 처음 분류된 환자 107명(56.28±11.99세, 남자 33명, 여자 74명)을 대상으로 하였다. 대조군의 경우 병원에 건강 검진을 위해 방문한 50명의 건강한 지원자(58.60±9.02세, 남자 16명, 여자 34명) 중 high sensitivity CRP (hsCRP)가 정상 범위 내에 있는 자를 선발하였다. 환자군과 대조군 모두에서 설문을 통해 당뇨, 고혈압, 허혈성 심질환, 심부전, 뇌졸중, 중앙 등과 같은 질환을 가진 자와 3개월 이내에 스테로이드 사용력이 있는 자는 제외하였다. 이 연구는 메리놀병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

방법

1) 설문 조사

검진 당시 구조화된 설문지를 통해 발병 시기 및 이환 기간, 현재의 약제복용력을 확인하였고 조사하였다. 또한 류마티스관절염과 관련된 건강 상태 확인을 위하여 건강 평가설문지(Health Assessment Questionnaire, HAQ) [10]와 질병활성도 점수(Disease Activity Score with 28 joints, DAS28-CRP) [11]를 사용하였다.

2) 혈액 검사

첫 내원 시 채취한 정맥혈을 분석한 결과를 사용하였으며 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)는 turbid immunometry (Advia 1800; Siemens, Munich, Germany)를 사용하여 cut-off>15 IU/mL로 정량화하였다. hsCRP의 혈장농도는 automated turbid immunometry (Advia 1800)를 사용하여 측정하였다. 총 백혈구 수 및 백혈구 백분율(lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil, neutrophil)의 측정은 Coulter counter (Beckman coulter Inc., Brea, CA, USA)로 측정하였으며, NLR은 전체혈구 감별계산에서 측정된 호중구 수를 림프구 수로 나누어 계산하였고 PLR은 혈소판 수를 림프구 수로 나누어 계산하였다.

3) 통계 분석

통계분석은 통계 프로그램 IBM SPSS Statistics for Windows ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 수행하였으며 결과값은 평균±표준편차로 표시하였다. 두 그룹 간의 연속형 자료의 평균치 비교는 independent t-test를 시행하였다. 변수 사이의 연관성은 Pearson correlation tests을 통한 상관계수를 계산하여 확인하였다. 모든 통계적 유의성은 p-value가 0.05 미만일 때로 정의하였다.

결 과

임상적 특징 및 혈액검사 소견

총 환자 107명 중 남성은 33명, 여성은 74명, 평균 유병 기간은 14.6±19.1개월이었으며 RF는 85명(79.4%)에서 양성이었다. 환자군이 대조군에 비해 백혈구 수, 호중구 수, 혈소판 수, NLR, PLR이 현저히 높았으며 림프구 수, 혈색소, 알부민 수치는 낮게 나타났다(Table 1).

DAS28-CRP에 따른 양상의 비교

전체 환자를 대상으로 DAS28-CRP의 값을 구했으며 DAS28-CRP가 3.2 미만인 낮은 질병활성도 군(group 1)과 3.2 이상인 중등도 이상의 질병활성도 군(group 2)으로 나누었다. Group 2는 group 1에 비해 RF, hsCRP, Korean HAQ (KHAQ), NLR, PLR 수치가 통계적으로 유의하게 높았으며

Table 1. Subjects' characteristics

Characteristic	RA patients (n = 107)	Controls (n = 50)	p-value
Age (yr)	56.28 ± 11.99	58.60 ± 9.02	0.181
Sex (male)	33 (30.8)	16 (32.0)	0.884
WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7,587.85 ± 2,630.90	5,978.00 ± 1,548.18	< 0.001
PML (%)	63.34 ± 10.99	52.78 ± 9.46	< 0.001
Lymphocyte (%)	26.58 ± 9.60	37.25 ± 9.39	< 0.001
NLR	2.99 ± 2.04	1.64 ± 1.10	< 0.001
Monocyte	7.42 ± 2.28	6.91 ± 2.03	0.178
Eosinophil	2.11 ± 2.36	2.53 ± 2.14	0.285
Hemoglobin (g/dL)	12.71 ± 1.49	13.84 ± 1.58	< 0.001
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	285.35 ± 100.64	234.00 ± 49.42	< 0.001
PLR	170.90 ± 86.49	117.01 ± 43.40	< 0.001
RF (IU/mL)	143.61 ± 189.00	5.15 ± 4.12	< 0.001
hsCRP (mmol/L)	15.94 ± 28.00	0.29 ± 0.23	< 0.001
Albumin (g/dL)	4.19 ± 0.38	4.49 ± 0.25	< 0.001

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: platelet-lymphocyte ratio, PML: polymorphonuclear leukocyte, RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor, WBC: white blood cell.

Table 2. Subjects' characteristics according to the DAS28

Characteristic	Group 1 (DAS28 < 3.2)	Group 2 (DAS28 ≥ 3.2)	p-value
Age (yr)	57.94 ± 10.57	53.61 ± 13.70	0.088
Duration (mo)	18.20 ± 22.98	8.80 ± 7.82	0.003
Sex (male)	18 (27.3)	15 (36.6)	0.311
RF (IU/mL)	112.57 ± 165.41	193.58 ± 214.57	0.030
hsCRP (mmol/L)	2.99 ± 4.50	36.78 ± 36.37	< 0.001
Albumin (g/dL)	4.29 ± 0.28	4.03 ± 0.45	0.001
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	242.16 ± 91.84	354.90 ± 69.26	< 0.001
NLR	2.26 ± 1.22	4.16 ± 2.50	< 0.001
PLR	137.15 ± 61.92	225.23 ± 93.21	< 0.001
KHAQ	1.17 ± 0.48	2.01 ± 0.34	< 0.001

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). DAS28: Disease Activity Score with 28 joints, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, KHAQ: Korean Health Assessment Questionnaire, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: platelet-lymphocyte ratio, RF: rheumatoid factor.

알부민 수치는 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 2).

고 찰

NLR, PLR과 다른 임상적 인자와의 관계

전체 환자를 대상으로 보았을 때 NLR는 RF, hsCRP, KHAQ, DAS28, PLR과 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 알부민 수치와는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다. PLR 역시 유병기간과는 관련이 없었으나 RF, hsCRP, KHAQ, DAS28, NLR과 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 알부민 수치와는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(Table 3).

이 연구에서 저자들은 이전에 스테로이드나 항류마티스 약제를 사용한 적이 없는, 처음 류마티스관절염으로 진단 받은 환자에서 질병활성도 및 CRP의 증가와 NLR 사이에 관련이 있는지를 알아보려고 하였다. 현재까지 류마티스관절염에서 염증의 지표로 널리 사용되고 있는 급성반응단백은 ESR과 CRP이다. CRP의 경우 ESR에 비해 염증 외 다른 요소에 의한 영향을 덜 받고 반감기가 18시간으로 짧아 염증을 평가하는 데 유용하게 사용되고, 류마티스관절염의 질병활성도와 연관성이 있어 침범관절의 개수와 함께 질병활성도 평가를 위한 지표의 일부분으로 사용된다. 최근 연구들에 따르면 NLR의 증가가 염증반응과 관련이

Table 3. Correlation coefficients between clinical parameters and NLR, PLR

Characteristic	NLR		PLR	
	r	p	r	p
Age	0.023	0.815	0.001	0.992
Duration	-0.116	0.235	-0.185	0.057
RF	0.375	<0.001	0.380	<0.001
hsCRP	0.419	<0.001	0.371	<0.001
Albumin	-0.370	<0.001	-0.359	<0.001
NLR	Uncalculable	Uncalculable	0.751	<0.001
PLR	0.751	<0.001	Uncalculable	Uncalculable
KHAQ	0.520	<0.001	0.480	<0.001
DAS28	0.533	<0.001	0.486	<0.001

DAS28: Disease Activity Score with 28 joints, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, KHAQ: Korean Health Assessment Questionnaire, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: platelet-lymphocyte ratio, RF: rheumatoid factor.

있으며 여러 질병에서 재발 및 예후와 관련이 있는 인자로 보고했다. Tamhane 등[4]은 경피관상동맥 중재술을 받은 환자와 급성관상동맥 증후군 환자에서 NLR이 예후와 관련 있다고 보고하였으며 감염성 심내막염[12]이나 급성 충수돌기염[13]과 같은 염증 질환에서도 예후와 관련이 있다고 알려져 있다. 또한 전이성 신장암에서 호중구가 불량한 예후와 관계가 있음이 보고된 이후[14], 간암, 담도암, 직장암, 신장암, 유방암, 위암, 췌장암, 폐암, 갑상선암 등 여러 암에서 술 전 NLR이 재발 및 예후에 연관이 있다는 보고들도 있다[15]. PLR 역시 말초혈관질환에서 염증의 정도 및 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 보고되어 있다[7,8].

말초혈액 내 백혈구 수는 급성 염증, 조직 손상 및 다양한 염증 상태의 객관적 지표로서 일반적으로 전신적 염증 반응의 발생 시 호중구 수는 증가하고 림프구 수는 감소하는 경향이 있다[16]. 호중구증가증은 일반적으로 백혈구의 재분배나 증가된 골수의 배출에 기인하며, 드물게 혈액 내 순환기간이 연장되어 나타날 수 있다. 혈액 내 호중구 수는 연령, 성별, 인종 등에 따라 참고범위가 다르고 임신, 운동, 약물 등의 여러 가지 요인에 의해서도 증가될 수 있다. 가임기 여자는 남자보다 호중구 수가 다소 높으며 월경주기에 따라 변화된다. 임신기간에는 호중구 수가 더욱 증가되며 분만이나 출산 후까지 증가가 계속된다. 심한 통증도 호중구증가증을 일으킬 수 있으며 스테로이드는 경구 투여 하루 후나 정맥 주사 수 시간 후 호중구 수를 증가시킬 수 있다.

백혈구 수의 분획에 대한 유용성은 여러 연구에서 평가되었으나 백혈구의 어느 분획이 더 중요한지는 다소 차이가 있었다. Prentice 등[17]은 호중구, 호산구와 단핵구 수가 심혈관계질환의 발생과 연관이 있다고 보고하였으며, Paris prospective study II에서는[18] 관상동맥 질환의 다른 위험인자들을 교정한 후에도 단핵구의 수가 100개/ μ L 증가할 때마다 심혈관계 질환의 위험도가 1.15배 증가한다고

보고하였다. Sweetnam 등[19]의 연구에서는 관상동맥 질환의 상대위험도가 호중구, 호산구, 림프구, 단핵구, 호염기구 수가 높은 군에서 2배 이상 증가되었다고 하였고 제2형 당뇨병에서 대사증후군과 백혈구 수와의 관계를 본 국내의 한 연구[20]에서는 대사증후군의 항목을 만족시키는 개수가 증가할수록 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구의 수가 증가하지만 통계적 유의성은 없다고 보고하였다.

류마티스관절염에서는 백혈구 수는 대부분 정상이지만 약간 증가되는 경우도 있다. 일반적으로 질병활성도와 비례하는 것은 빈혈 정도와 혈소판 증가 정도이다. 일반적으로 혈소판은 급성염증반응으로 증가되는데 이로 인해 혈전증은 잘 생기지 않는 것으로 알려져 있다.

최근 류마티스관절염 환자에서 NLR과 질병활성도의 상관관계를 본 연구들이 보고되었는데, Uslu 등[21]과 Fu 등[22]은 NLR과 DAS28 간에 상관관계가 관찰된다고 보고하였다. 이번 연구는 NLR에 대한 스테로이드의 영향을 배제하기 위해 이전에 스테로이드를 사용한 적이 없는, 처음 류마티스관절염으로 진단받은 환자들을 대상으로 하였으며 NLR, PLR 모두 RF, hsCRP, KHAQ, DAS28과 유의한 양의 상관관계를 보였고 알부민 수치와는 유의한 음의 상관관계를 보였다. 이와 같은 결과는 NLR이나 PLR을 뇌혈관질환이나 심혈관질환, 여러 중양에서뿐만 아니라 류마티스관절염에서도 염증반응의 정도를 반영하는 또 다른 표지자로 사용할 수 있음을 시사한다. 향후 NLR이나 PLR의 지속적 상승이 질병의 지속적인 진행으로 인한 방사선적 진행과 상관관계가 있는 지에 대한 추가 연구는 필요할 것이다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 적은 환자수로 인하여 결과를 일반화하기 어렵고 단일기관 연구로 대상자 선별에 있어 선택 치우침의 가능성이 있다. 둘째, 단편 연구로 진행되었기 때문에 시간에 따른 인과 관계를 알 수 없다. 염증 수치인 hsCRP 및 NLR, PLR은 첫 내원 당시에 측정된 결과만을 사용하였고 시간이 지남에 따라 이

수치의 변화에 대한 평가를 하지 않았다. 따라서 향후 추적 관찰 시의 변화나 질병활성도와와의 연관성에 대한 추가적인 관찰이 필요할 것으로 생각되며 예후인자와의 연관성 등에 대한 연구도 시행되어야 할 것이다.

결론

이번 연구에서는 NLR, PLR이 류마티스관절염의 질병활성도를 나타내는 hsCRP, KHAQ, DAS28과 유의한 양의 상관관계를 보였으며 알부민 수치와는 유의한 음의 상관관계를 보였다. 상기 기술한 제한점을 고려하여 향후 더 많은 대상을 포함한 비교 연구가 필요하다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 1977;1:195-7.
2. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al; Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:500-8.
3. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Bugge F, Lichy C, Brandt T, et al; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35:1147-52.
4. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
5. Park JK, Oh HG, Park TH. Neutrophil to lymphocyte ratio at admission: prognostic factor in patients with acute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2010;28:172-8.
6. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
7. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One* 2013;8:e67688.
8. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17:216-22.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
10. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
11. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
12. Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yılmaz S, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. *Can J Cardiol* 2013;29:1672-8.
13. Choi WJ. A review of WBC count and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with acute appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:456-61.
14. Lopez Hänninen E, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 1996;155:19-25.
15. Han SW, Kang SY, Kim SK, Youn HJ, Jung SH. Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Endocr Surg* 2014;14:184-9.
16. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
17. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol* 1982;116:496-509.
18. Olivares R, Ducimetière P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol* 1993;137:49-53.
19. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Baker IA, Elwood PC. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol* 1997;145:416-21.
20. Shim WS, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, Lee HC, et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:284-91.
21. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015;18:731-5.
22. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab* 2015;61:269-73.