

· 临床研究 ·

中性粒细胞/淋巴细胞比值对脓毒症患者预后的评估价值

王印华¹, 王宝华¹, 唐明贵¹, 李志强¹, 柴海霞¹, 郭炜妍¹, 轩兴伟¹, 庞楠²

1. 华北理工大学附属医院重症医学科, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对脓毒症患者预后的评估价值。**方法** 入选 2015 年 5 月至 2019 年 10 月脓毒症患者 138 例,根据随访 28 d 生存情况分为死亡组(48 人)及存活组(90 人),比较两组 APACHE II 评分、NLR 等参数的差异,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价 NLR 对预后的预测价值。**结果** 脓毒症患者 28 d 总死亡率为 34.78%,其中不同预后组 APACHE II 评分、入选 24 h 的 NLR(NLR-1)等组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线提示 NLR-1 曲线下面积(AUC)为 0.913,高于 APACHE-II 评分的 0.827。以 $NLR > 17.5$ 作为预测 28 d 死亡风险的临界值,敏感度为 87.5%,特异度为 81.1%。**结论** 高 NLR 与脓毒症患者的死亡密切相关,对于 NLR 高的患者应予以高度重视。

关键词: 脓毒症; 预后; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; APACHE II

中图分类号: R 631. +2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)09-1211-03

Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with sepsis

WANG Yin-hua*, WANG Bao-hua, TANG Ming-gui, LI Zhi-qiang, CHAI Hai-xia, GUO Wei-yan, XUAN Xing-wei, PANG Nan

* Department of Critical Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To explore the value of neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) in predicting the prognosis of patient with sepsis. **Methods** A total of 115 septic patients treated from May 2015 to October 2019 were divided into death group ($n = 48$) and survival group ($n = 90$) according to the 28-day survival. APACHE II score and NLR were compared between two groups, and ROC curve was plotted for assessing the prognostic evaluation of NLR. **Result** The 28-day mortality rate was 34.78%. There were significant differences in APACHE II score and 24-hour NLR(NLR-1) after entering ICU between two groups (all $P < 0.05$). ROC curve showed that the area under NLR-1 curve (AUC) was 0.913, which was higher than that of APACHE-II score (0.827). Based on $NLR > 17.5$ as a predictor of cut-off value of death in 28 days. The sensitivity and specificity were 87.5% and 81.1%, respectively. **Conclusion** High NLR is closely related to the death of patients with sepsis, so attention should be paid to the septic patients with a higher NLR.

Key words: Sepsis; Prognosis; Neutrophil to lymphocyte ratio; APACHE II

Fund program: Hebei Medical Science Research Key Project Project (20180787, 20180788)

由于早期脓毒症缺乏特异性表现,导致其早期重视不够及针对性治疗不足,目前其院内死亡率仍高达 28.3%~41.1%^[1]。虽当前细菌学培养技术日益完善,检测敏感性大大提高,但其检测周期过长,以致早期无法判断细菌的毒力、侵袭力。为寻求易于测量且可用于反映感染严重程度的指标,研究者开始着眼于血常规、降钙素原等相关炎性指标值的变化。Zahorec^[2]观察到外周血中性粒细胞(PMN)及淋巴细胞变化与脓毒症的病情严重程度及预后有关,为此,本研究拟通过分析发病初期 PMN/淋巴细胞比值

(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与脓毒症患者预后的关系,在疾病早期提高对感染程度的认知。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 5 月至 2019 年 10 月以脓毒症为主要诊断入住华北理工大学附属医院重症医学科的成年患者,脓毒症诊断及治疗标准参考脓毒症救治指南^[3]。排除肿瘤放化疗、实体器官移植、血液病等严重免疫功能障碍者及放弃治疗、自动出院患者。符合标准的患者共计 138 例(男性 90

例,女性 48 例),年龄(67.8 ± 4.6)岁,入住 ICU 天数 13(2,66)d。根据出院转归分为死亡组(48 人)和存活组(90 人)。两组患者在年龄、性别、感染部位、病原菌方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。具有可比性。

1.2 资料收集 (1)一般情况:性别、年龄、基础疾病;(2)入住 ICU 后即刻及 24 h 采集外周静脉血送血常规,计算 APEACHE II 评分及 NLR。血常规由中心检验科采用全自动血细胞分析仪检测完成,NLR 通过公式($NLR = PMN$ 计数/ $淋巴细胞$ 计数)计算得出,入 ICU 和入 ICU 24 h 分别记为 NLR-0、NLR-1;(3)记录患者 28 d 时转归情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。计数资料用构成比或率表示,组间比较用 χ^2 检验。将 APACHE II 评分、NLR-1 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估危险因素的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 不同预后组患者性别、合并基础疾病(高血压、糖尿病、COPD、脑血管病、外伤)、原发感染部位、病原菌、NLR-0 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。而年龄、APACHE II 评分、NLR-1 组间差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 死亡组与存活组基线资料比较 例(%)

项目	死亡组 (n=48)	存活组 (n=90)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	31/17	59/31	0.013	0.909
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.0 ± 3.5	67.4 ± 4.3	2.212	0.026
原发感染部位				
肺部	20(41.7)	42(46.7)		
肠道	12(25.0)	23(25.6)		
腹腔	7(14.6)	12(13.3)		
泌尿系	5(10.4)	8(8.9)	1.286	0.973
血流	3(6.3)	4(4.4)		
颅内	1(2.0)	1(1.1)		
病原菌				
革兰氏阴性菌	38(79.2)	69(76.7)		
革兰氏阳性菌	7(14.6)	12(13.3)		
真菌	2(4.2)	4(4.4)	0.846	0.921
不明病原菌	1(2.0)	5(5.6)		
基础疾病				
高血压	23(47.9)	48(53.3)	0.316	0.574
糖尿病	35(72.9)	61(67.8)	0.390	0.523
COPD	18(37.5)	38(42.2)	0.290	0.591
脑血管病	21(43.8)	40(44.4)	0.006	0.983
外伤	7(14.6)	9(10.0)	0.642	0.423
肾病	13(27.1)	30(33.3)	0.570	0.450
NLR-0($\bar{x} \pm s$)	15.8 ± 2.5	16.3 ± 3.0	1.698	0.085
NLR-1($\bar{x} \pm s$)	22.4 ± 3.1	14.2 ± 2.7	2.768	0.007
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$)	29.0 ± 3.8	20.8 ± 4.5	2.524	0.018

2.2 脓毒症患者 NLR-1、APACHE II 评分对脓毒症预后的预测价值 NLR-1、APACHE II 评分以及联合预测值的 ROC 曲线下面积分别为 0.916、0.827、0.961。见表 2、图 1。

表 2 NLR、APACHE II 及联合应用对脓毒症预后对的预测价值

变量	AUC	P 值	截断值	敏感度	特异度	95% CI
NLR-1	0.916	0.000	17.5	0.875	0.811	0.870 ~ 0.962
APACHE II 评分	0.827	0.000	26.5	0.646	0.911	0.751 ~ 0.903
联合预测值	0.961	0.000	0.252	0.938	0.867	0.927 ~ 0.994

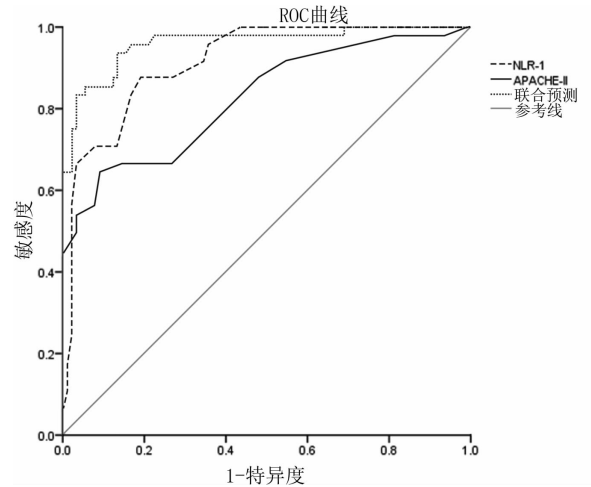


图 1 NLR-1、APACHE II 评分、联合预测值 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症已成为全球范围内危重患者死亡的一个主要病因^[4],脓毒症以高医疗费用及高死亡率著称,脓毒症进展至脓毒性休克阶段死亡率将显著升高^[5],因此,早期识别高死亡风险的患者,给予及时有效的治疗是十分重要的^[6]。在脓毒症的病理生理过程中炎症反应发挥重要作用。而炎症反应的不同阶段,不同生物标志物的表达不同^[7],如 C 反应蛋白、降钙素原等,反复监测增加病人住院费用,而血常规作为住院患者常规监测项目,外周血 PMN 及淋巴细胞,则是参与炎症反应的主要效应细胞^[8]。NLR 是指 PMN 与淋巴细胞的比值,因其方便、价廉、实用已成为评估机体全身炎症反应的重要指标之一。NLR 正常生理水平 5.5 ~ 8.4^[9]。

本研究中脓毒症死亡率为 34.78%,与既往研究一致^[1]。本研究表明,28 d 死亡组患者入院 24 h 时 NLR 高于存活组,而入院即刻的 NLR 较存活组无统计学差异。在脓毒症发病过程中中性粒细胞发挥重要作用,能够杀灭细菌、真菌和病毒等病原微生物,对机体起重要的防御作用,但在上述过程中释放一系列溶酶体物质,这些物质可导致组织损伤,从而加重脓

毒症病情。由于细菌与各种毒素的作用,特异性免疫活化和非特异性损伤也会使成熟和非成熟的淋巴细胞凋亡^[10]。病情进一步发展,大量的淋巴细胞凋亡,淋巴细胞的增殖能力下降,表现出严重免疫功能抑制状态,增加了宿主对病原体的感染性^[11],导致感染进展、多器官功能障碍综合征,甚至死亡,由于中性粒细胞数量的增加和淋巴细胞数量的减少,NLR 会升高。本研究发现两组初始 NLR 对比无统计学差异,而经过 24 h 治疗后,死亡组 NLR 仍继续升高,但存活组 NLR 明显下降,死亡组病情进展,引起炎症瀑布样反应,导致组织细胞损伤进一步加重,最终死亡,而存活组经过有效治疗后,感染及炎症反应得到控制,NLR 失调纠正,病情好转,故单凭入科时 NLR 无法准确评估预后,24 h 的 NLR(NLR-1)较入 ICU 时的 NLR 更能反映患者的病情演变。

APACHE II 评分是危重患者病情严重程度评估系统^[12],其分值越高,则其病情越危重,预后越差,其是当前普遍应用的非特异性重症疾病评分系统,但此系统涉及大量临床数据,操作复杂、耗时长,而 NLR 可直接通过外周血常规获取,方便、快捷。且本研究显示 NLR-1 曲线下面积(0.916)大于 APACHE II 评分(0.827)。NLR-1 预测脓毒症患者 28 d 死亡的灵敏度为 87.5% 特异度为 81.1%。NLR 作为一种容易获取的炎症指标,可以反映脓毒症疾病的严重性。NLR-1 可预测脓毒症 28 d 死亡率,对早期积极干预有一定指导作用。可将 NLR 作为入 ICU 患者 24 h 时测量的常规指标。同时,NLR 与 APACHE II 两指标联合应用对预后的预测价值提高至 96.1%。

综上所述,脓毒症患者死亡率高,特别是病情进展为脓毒症休克的患者,预后极差,早期识别危重患者及其可能预后对采取有针对性的措施具有重要意义。本研究结果提示 NLR 较 APACHE II 评分对脓毒症患者 28 d 死亡率有更重要的评估指导价值,因此,应重视 NLR 异常增高的脓毒症患者并及时采取有针对性的措施以降低患者的死亡率。但本研究有其局

限性,研究为单中心、回顾性研究,仍需大样本、多中心、前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(12): 919-924.
- [2] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill [J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2001, 102(1): 5-14.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe Sepsis and septic shock; 2008 [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1): 17-60.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [5] 崔久庆,刘秀娟,滑立伟.中性粒细胞/淋巴细胞比值对脓毒性休克患者预后的评估价值[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(9): 1267-1270.
- [6] Ticlea M, Bratu LM, Bodog F, et al. The use of exosomes as biomarkers for evaluating and monitoring critically ill polytrauma patients with sepsis [J]. *Biochem Genet*, 2017, 55(1): 1-9.
- [7] 何缘,王然,郝静,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值在脓毒症中的应用进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(18): 3595-3598, 3603.
- [8] Lesur O, Kokis A, Hermans C, et al. Interleukin-2 involvement in early acute respiratory distress syndrome: Relationship with polymorphonuclear neutrophil apoptosis and patient survival [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(12): 3814-3822.
- [9] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill [J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2001, 102(1): 5-14.
- [10] 孙成栋,张淑文,董军.脓毒症临床实验免疫指标研究进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(12): 760-763.
- [11] 胡清甫,张尤帅,林莹雪,等.不同连续性肾脏替代治疗模式对脓毒症急性肾损伤患者溶质清除效果的比较[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(2): 236-238, 243.
- [12] 曾凡鹏,冯祥兴,陈冬莲.清热化瘀汤对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(7): 876-878.

收稿日期:2019-12-25 编辑:王娜娜