

动态监测外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值能够预测血流感染患者的预后

杨萌 李丽娟 苏楠 林江涛 王靖

【摘要】目的 探讨动态监测外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对预测血流感染(BSI)患者预后的价值。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2013年1月至2014年10月北京中日友好医院收治的年龄 ≥ 18 岁、住院时间 >24 h的脓毒症BSI患者205例,根据28 d生存情况分为存活组(160例)和死亡组(45例)。收集患者入院1、3、7 d时外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、中性粒细胞比例(Neut%)、淋巴细胞计数(LYM)、淋巴细胞比例(Lym%)、NLR等外周血细胞数据;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估其对28 d预后的预测价值;并进行logistic回归分析,评估预测预后的危险因素。**结果** ①死亡组BSI患者入院1 d时WBC、NEU、Neut%、NLR、降钙素原(PCT)均明显高于存活组[WBC($\times 10^9/L$): 15.28 ± 8.23 比 11.58 ± 6.55 , NEU($\times 10^9/L$): 13.34 ± 7.53 比 10.03 ± 5.31 , Neut%: 0.886 ± 0.076 比 0.845 ± 0.102 , NLR: $21.20(13.10, 28.80)$ 比 $12.08(6.81, 20.47)$, PCT($\mu g/L$): $3.13(0.85, 10.12)$ 比 $1.34(0.36, 5.81)$, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$],血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)明显低于存活组[Hb(g/L): 86.09 ± 19.83 比 107.89 ± 22.82 , PLT($\times 10^9/L$): 157.51 ± 117.81 比 195.44 ± 97.28 , ALB(g/L): 24.11 ± 6.94 比 31.99 ± 6.89 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$];3 d和7 d时WBC、NEU、NLR明显高于存活组[WBC($\times 10^9/L$): 16.61 ± 10.25 比 8.91 ± 4.93 , 16.05 ± 9.46 比 8.79 ± 4.45 ; NEU($\times 10^9/L$): 14.15 ± 9.98 比 6.97 ± 4.64 , 14.36 ± 9.03 比 6.59 ± 4.07 ; NLR: $24.13(8.49, 38.26)$ 比 $5.52(3.58, 8.87)$, $17.74(10.74, 32.85)$ 比 $4.35(2.78, 7.27)$, 均 $P < 0.01$], LYM、Lym%明显低于存活组[LYM($\times 10^9/L$): $0.61(0.38, 1.04)$ 比 $1.05(0.78, 1.43)$, $0.69(0.35, 0.92)$ 比 $1.37(0.93, 1.76)$; Lym%: $0.039(0.024, 0.101)$ 比 $0.135(0.094, 0.186)$, $0.056(0.033, 0.082)$ 比 $0.170(0.108, 0.237)$, 均 $P < 0.01$]。②ROC曲线显示,WBC、NEU、Neut%、LYM、Lym%、NLR预测BSI预后的ROC曲线下面积(AUC)均为7 d时最大,分别为0.777、0.819、0.905、0.755、0.880、0.887。以7 d Neut% >0.855 作为预测28 d死亡的临界点,敏感度为78.8%,特异度为89.1%;以7 d Lym% <0.088 作为预测28 d死亡的临界点,敏感度为89.5%,特异度为83.9%;以7 d NLR >10.34 作为预测28 d死亡的临界点,敏感度为81.8%,特异度为91.0%。③生存曲线分析显示,7 d NLR <10.34 者28 d存活率明显高于7 d NLR >10.34 者(95.0%比34.1%, $\chi^2=82.650$, $P=0.000$)。④多因素logistic回归分析显示,1 d Hb水平和7 d NLR是预测28 d病死率的独立预后指标[Hb:优势比(OR)=0.946, 95%可信区间(95%CI)=0.913~0.981, $P=0.003$; 7 d NLR:OR=34.941, 95%CI=8.728~139.884, $P=0.000$]。**结论** 动态监测BSI患者外周血NEU和LYM水平及NLR的变化趋势有助于判断BSI患者的预后;1 d Hb水平和7 d NLR是预测28 d病死率的独立预后指标。

【关键词】 血流感染; 脓毒症; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 预后

Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection Yang Meng*, Li Lijuan, Su Nan, Lin Jiangtao, Wang Jing. * Department of Respiratory Disease, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Lin Jiangtao, Email: jiangtao_1@263.net

【Abstract】Objective To explore the value of dynamic monitoring of the neutrophils/lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood for the prognosis of patients with bloodstream infection (BSI). **Methods** A retrospective study was conducted. 205 patients who were ≥ 18 years old, their length of hospital stay > 24 hours, and they were treated in the China-Japanese Friendship Hospital from January 2013 to October 2014 were enrolled. According to the 28-day survival, the patients were divided into survival group ($n = 160$) and death group ($n = 45$). The white blood cell (WBC), neutrophils count (NEU), neutrophils ratio (Neut%), lymphocyte count (LYM), lymphocyte ratio (Lym%),

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.06.011

基金项目:北京市科技计划项目(Z131107002213038)

作者单位:100029 北京,中日友好医院呼吸内科(杨萌、李丽娟、苏楠、林江涛),检验科(王靖)

通讯作者:林江涛, Email: jiangtao_1@263.net

and NLR in peripheral blood were recorded at 1, 3, 7 days after admission. Receiver-operating characteristic curve (ROC) was plotted for evaluating the value of these factors on the 28-day prognosis, and logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors for predicting the outcome. **Results** ① On the 1st day, WBC, NEU, Neut%, NLR, and procalcitonin (PCT) in the death group were significantly higher than those in the survival group [WBC ($\times 10^9/L$): 15.28 ± 8.23 vs. 11.58 ± 6.55 , NEU ($\times 10^9/L$): 13.34 ± 7.53 vs. 10.03 ± 5.31 , Neut%: 0.886 ± 0.076 vs. 0.845 ± 0.102 , NLR: 21.20 (13.10, 28.80) vs. 12.08 (6.81, 20.47), PCT ($\mu g/L$): 3.13 (0.85, 10.12) vs. 1.34 (0.36, 5.81), $P < 0.05$ or $P < 0.01$], while hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), albumin (ALB) content were significantly lower than those of the survival group [Hb (g/L): 86.09 ± 19.83 vs. 107.89 ± 22.82 , PLT ($\times 10^9/L$): 157.51 ± 117.81 vs. 195.44 ± 97.28 , ALB (g/L): 24.11 ± 6.94 vs. 31.99 ± 6.89 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. On the 3rd day and 7th day, WBC, NEU and NLR in the death group were significantly higher than those of the survival group [WBC ($\times 10^9/L$): 16.61 ± 10.25 vs. 8.91 ± 4.93 , 16.05 ± 9.46 vs. 8.79 ± 4.45 ; NEU ($\times 10^9/L$): 14.15 ± 9.98 vs. 6.97 ± 4.64 , 14.36 ± 9.03 vs. 6.59 ± 4.07 ; NLR: 24.13 (8.49, 38.26) vs. 5.52 (3.58, 8.87), 17.74 (10.74, 32.85) vs. 4.35 (2.78, 7.27), all $P < 0.01$], and the LYM and Lym% were significantly lower than those in the survival group [LYM ($\times 10^9/L$): 0.61 (0.38, 1.04) vs. 1.05 (0.78, 1.43), 0.69 (0.35, 0.92) vs. 1.37 (0.93, 1.76); Lym%: 0.039 (0.024, 0.101) vs. 0.135 (0.094, 0.186), 0.056 (0.033, 0.082) vs. 0.170 (0.108, 0.237), all $P < 0.01$]. ② It was shown by ROC curve that the maximum area under the ROC curve (AUC) of WBC, NEU, Neut%, LYM, Lym%, and NLR about prognosis of BSI were observed on 7 days (0.777, 0.819, 0.905, 0.755, 0.880, 0.887). Based on Neut% > 0.855 on the 7th day as a predictor of cut-off value of death in 28 days, the sensitivity was 78.8%, specificity 89.1%, respectively. When Lym% < 0.088 on the 7th day as a predictor of cut-off value of death on 28 days, the sensitivity was 89.5%, and specificity was 83.9%. When NLR > 10.34 on the 7th day as a predictor of cut-off value of death in 28 days, the sensitivity was 81.8%, and specificity was 91.0%. ③ Survival analysis showed that the 28-day survival rate in the patients with 7-day NLR < 10.34 was significantly higher than that in those with 7-day NLR > 10.34 (95.0% vs. 34.1%, $\chi^2 = 82.650$, $P = 0.000$). ④ It was shown by multi-factor logistic regression analysis that the levels of 1-day Hb and 7-day NLR were the independent prognostic predictors of 28-day mortality [Hb: odds ratio (OR) = 0.946, 95% confidence interval (95%CI) = 0.913–0.981, $P = 0.003$; 7-day NLR: OR = 34.941, 95%CI = 8.728–139.884, $P = 0.000$]. **Conclusions** The trend of changes in NEU, LYM and NLR as shown by repeated routine blood examinations contributes to prediction of the outcome of patients with BSI. The levels of 1-day Hb and 7-day NLR are the independent prognostic predictors for 28-day mortality.

【Key words】 Bloodstream infection; Sepsis; Neutrophil/lymphocyte ratio; Prognosis

临床重症加强治疗病房 (ICU) 患者大多合并来自肺部、腹腔、尿道及皮肤黏膜单一菌种或混合菌种感染导致的脓毒症或脓毒性休克, 尤其是血流感染 (BSI) 带来的后果更为严重。美国的一项调查显示, 大约 10% 的院内获得性感染为 BSI, 与院内获得性感染相关的死亡事件中, 院内获得性 BSI 是仅次于院内获得性肺炎的死亡原因^[1]; ICU 患者院内获得性 BSI 的发生率为 1%^[2], 骨髓移植患者 BSI 的发生率可达到 36%^[3]。近年来对血中炎性因子的深入研究使人们开始更多地关注这些可能具有预测 BSI 价值的炎性因子对临床早期诊断或鉴别诊断的指导意义。研究发现, 血中降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP)、内毒素以及白细胞介素 -6 (IL-6) 等在 BSI 所致脓毒症的早期诊断中可以作为预警和预后判断的炎性指标, 有一定的临床指导意义^[4-5]。BSI 患者通常存在免疫功能低下, 文献报道 BSI 患者淋巴细胞大量凋亡, 而持续降低的淋巴细胞水平又使机体的免疫功能急剧下降, 故低淋巴细胞水平

与患者的病情严重程度和预后存在密切关系^[6]; 外周血白细胞亚群计数, 尤其是中性粒细胞的增加和淋巴细胞的减少, 即中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 可以作为反映炎症状态的指标^[7]。故本研究通过动态监测 BSI 患者中性粒细胞、淋巴细胞水平及 NLR, 探讨其对 BSI 患者病情严重程度的评估和预测预后。

1 资料和方法

1.1 研究对象: 采用回顾性研究方法, 选择 2013 年 1 月至 2014 年 10 月在本院治疗的经临床和微生物学明确诊断的成人 BSI 患者作为研究对象, 收集其人口学特征、基础疾病、BSI 发生时的临床表现 (包括体温高峰、发热持续时间、是否出现脓毒性休克等), BSI 的来源、患者预后 (死亡或存活出院)。在基础疾病中, 肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、间质性肺病、过敏性哮喘等慢性疾病; 循环系统疾病包括高血压、冠心病、充血性心力衰竭 (心衰)、心律失常等; 肾脏疾病包括慢性肾小球疾

病、慢性肾功能不全及终末期肾病;神经系统疾病包括各种原因引起的瘫痪及活动障碍;肿瘤包括实体肿瘤;其他还包括糖尿病及中性粒细胞减少症。有创性治疗措施如留置血管内装置和有创机械通气治疗。

研究对象入选标准:① 临床及微生物学明确诊断为BSI,符合2012年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南中脓毒症诊断标准^[8];② 年龄≥18岁;③ 住院治疗的病史资料齐全。

排除标准:① 年龄<18岁;② 入住时间<24h;③ 既往存在血液系统恶性肿瘤患者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究方法:患者出现体温大于38.5℃且根据临床表现怀疑BSI者,根据标准操作规程进行血培养检查至少2次;于患者入院后1、3、7d取血测定外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、中性粒细胞比例(Neut%)、淋巴细胞计数(LYM)和淋巴细胞比例(Lym%)。细菌培养及菌种鉴定在中日友好医院检验科细菌室进行。

1.3 统计学方法:采用Stata 16.0软件对数据进行统计分析,连续变量均通过正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。对各指标绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算ROC曲线下面积(AUC),进行多因素逐步logistic回归分析;采用K-M法进行生存曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):符合入选条件的革兰阴性(G⁻)菌BSI的严重脓毒症或脓毒性休克患者共205例,男性127例,女性78例;年龄18~94岁,平均(67.01±15.09)岁。根据28d生存情况将205例脓毒症患者分为存活组(160例)和死亡组(45例)。两组患者性别、年龄差异无统计学意义;死亡组感染菌种除鲍曼不动杆菌例数多于存活组($P < 0.01$)外,其他差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 不同预后两组患者外周血细胞的变化趋势比较(表2):死亡组1d时血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)均明显低于存活组,降钙素原(PCT)明显高于存活组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。死亡组1、3、7d时外周血WBC、NEU、NLR均明显高于存活组,Lym%均明显低于存活组;1d时Neut%明显高于存活组;3d、7d时LYM均明显低于存活组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 外周血WBC、NEU、Neut%、LYM、Lym%、NLR对BSI患者预后的预测价值(表3;图1):WBC、NEU、Neut%、LYM、Lym%、NLR的AUC均为7d时最大。以7d WBC>9.335×10⁹/L作为预测28d死亡的临界点,敏感度为82.8%,特异度为67.5%;以7d NEU>8.385×10⁹/L作为预测28d死亡的临界点,敏感度为81.8%,特异度为78.3%;以7d Neut%>0.855作为预测28d死亡的临界点,敏感度为78.8%,特异度为89.1%;以7d LYM<0.955×10⁹/L作为预测28d死亡的临界点,敏感度为74.4%,特异度为78.8%;以7d Lym%<0.088作为预测28d死亡的临界点,敏感度为89.5%,特异度为83.9%;以7d NLR>10.34作为预测28d死亡的临界点,敏感度为81.8%,特异度为91.0%。

表1 不同预后两组脓毒症血流感染患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并症[例(%)]						
		男性	女性		冠心病	心功能不全	糖尿病	肿瘤	肾功能不全	脑血管病	COPD
存活组	160	99	61	65.60±15.82	26(16.2)	18(11.2)	44(27.5)	51(31.9)	22(13.8)	44(27.5)	6(3.8)
死亡组	45	28	17	70.57±12.47	6(13.3)	8(17.8)	9(20.0)	22(48.9)	7(15.6)	11(24.4)	0(0)
χ^2/t 值		0.042		1.829	0.506	1.160	1.055	2.101	0.306	0.430	1.319
P值		0.966		0.069	0.613	0.246	0.291	0.036	0.759	0.667	0.187
组别	例数 (例)	感染菌种[例(%)]									
		大肠杆菌	肺炎克雷伯杆菌	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	阴沟肠杆菌	葡萄球菌	粪/屎肠球菌	其他		
存活组	160	33(20.6)	11(6.9)	8(5.0)	2(1.2)	5(3.1)	50(31.2)	18(11.2)	30(18.8)		
死亡组	45	8(17.8)	6(13.3)	10(22.2)	1(2.2)	1(2.2)	9(20.0)	4(8.9)	6(13.3)		
χ^2 值		0.120	1.579	10.057	0.222	0.095	1.263	0.167	0.513		
P值		0.729	0.209	0.002	0.637	0.757	0.261	0.683	0.474		

注: COPD为慢性阻塞性肺疾病,葡萄球菌包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌

表2 不同预后两组脓毒症血流感染患者入院不同时间点外周血细胞的变化比较

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)			NEU ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)			Neut% ($\bar{x} \pm s$)		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
存活组	160	11.58 ± 6.55	8.91 ± 4.93	8.79 ± 4.45	10.03 ± 5.31	6.97 ± 4.64	6.59 ± 4.07	0.845 ± 0.102	0.744 ± 0.114	0.762 ± 0.541
死亡组	45	15.28 ± 8.23	16.61 ± 10.25	16.05 ± 9.46	13.34 ± 7.53	14.15 ± 9.98	14.36 ± 9.03	0.886 ± 0.076	0.882 ± 0.084	0.894 ± 0.071
t 值		2.367	5.086	3.586	2.599	5.298	4.087	2.399	1.587	1.225
P 值		0.022	0.000	0.001	0.012	0.000	0.000	0.017	0.121	0.223

组别	例数 (例)	LYM [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]			Lym% [$M(Q_L, Q_U)$]		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
存活组	160	0.80 (0.47, 1.11)	1.05 (0.78, 1.43)	1.37 (0.93, 1.76)	0.071 (0.044, 0.121)	0.135 (0.094, 0.186)	0.170 (0.108, 0.237)
死亡组	45	0.62 (0.35, 1.15)	0.61 (0.38, 1.04)	0.69 (0.35, 0.92)	0.043 (0.032, 0.068)	0.039 (0.024, 0.101)	0.056 (0.033, 0.082)
Z 值		1.380	4.060	4.516	3.443	6.021	6.504
P 值		0.168	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

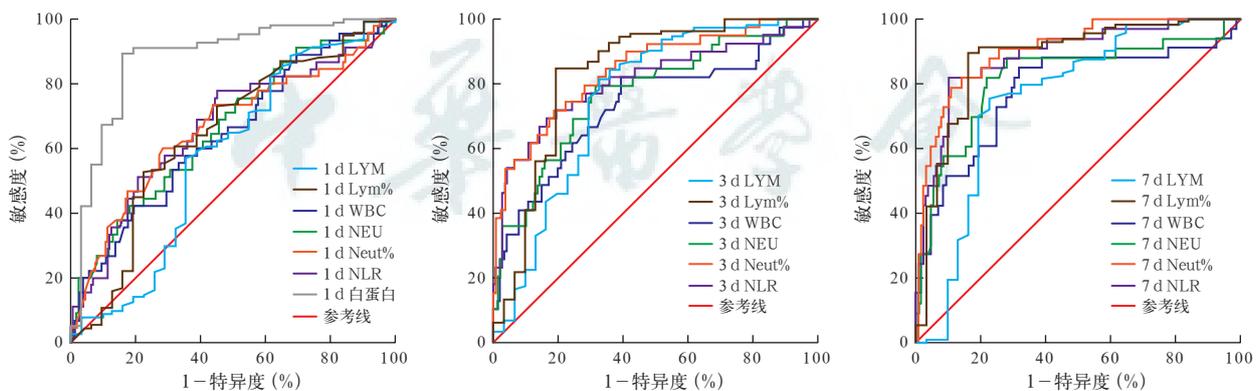
组别	例数 (例)	NLR [$M(Q_L, Q_U)$]			1 d Hb	1 d PLT	1 d ALB	1 d PCT
		1 d	3 d	7 d	(g/L, $\bar{x} \pm s$)	($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	(g/L, $\bar{x} \pm s$)	($\mu g/L, M(Q_L, Q_U)$)
存活组	160	12.08 (6.81, 20.47)	5.52 (3.58, 8.87)	4.35 (2.78, 7.27)	107.89 ± 22.82	195.44 ± 97.28	31.99 ± 6.89	1.34 (0.36, 5.81)
死亡组	45	21.20 (13.10, 28.80)	24.13 (8.49, 38.26)	17.74 (10.74, 32.85)	86.09 ± 19.83	157.51 ± 117.81	24.11 ± 6.94	3.13 (0.85, 10.12)
Z/t 值		3.484	6.214	6.847	5.727	2.488	6.411	2.200
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.014	0.000	0.028

注: WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞计数, Neut% 为中性粒细胞比例, LYM 为淋巴细胞计数, Lym% 为淋巴细胞比例, NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, ALB 为白蛋白, PCT 为降钙素原

表3 入院 7 d 时 WBC、NEU、Neut%、LYM、Lym%、NLR 对脓毒症血流感染患者预后的诊断价值

指标	AUC	临界点	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	95%CI
7 d WBC	0.777	9.335	82.8	67.5	71.8	80.0	0.675 ~ 0.879
7 d NEU	0.819	8.385	81.8	78.3	79.0	81.1	0.727 ~ 0.912
7 d Neut%	0.905	0.855	78.8	89.1	87.8	80.8	0.851 ~ 0.960
7 d LYM	0.755	0.955	74.4	78.8	77.8	75.5	0.648 ~ 0.863
7 d Lym%	0.880	0.088	89.5	83.9	85.1	88.9	0.803 ~ 0.957
7 d NLR	0.887	10.34	81.8	91.0	90.1	83.3	0.821 ~ 0.952

注: WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞计数, Neut% 为中性粒细胞比例, LYM 为淋巴细胞计数, Lym% 为淋巴细胞比例, NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

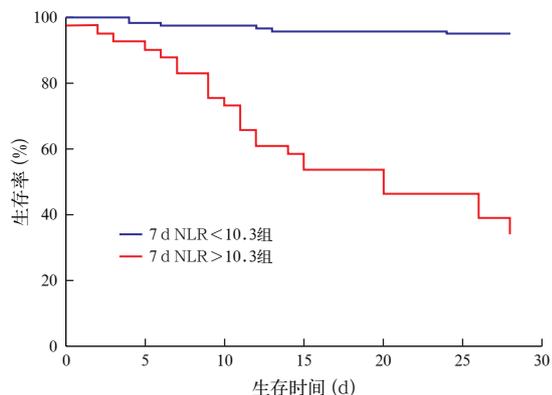


注: WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞计数, Neut% 为中性粒细胞比例, LYM 为淋巴细胞计数, Lym% 为淋巴细胞比例, NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 入院 1、3、7 d (左、中、右) 时 WBC、NEU、Neut%、LYM、Lym%、NLR 及白蛋白对脓毒症血流感染患者预后评估的 ROC 曲线

2.4 生存曲线分析 (图 2): 若根据 7 d NLR 是否大于 10.34 将患者分为两组, 以存活 28 d 为上限, 两组生存曲线分析 (K-M 曲线) 可见, NLR < 10.34 组 121 例患者中死亡 6 例, 生存期为 (27.13 ± 0.37) d ;

而 NLR > 10.34 组 41 例患者中死亡 27 例, 生存期为 (18.41 ± 1.51) d ; 两者 28 d 存活率比较差异具有统计学意义 (95.0% 比 34.1%, $\chi^2 = 82.650$, $P = 0.000$)。



注：NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值；两组比较 $\chi^2=82.650, P=0.000$

图 2 7 d NLR 是否大于 10.34 两组脓毒症血流感染患者 28 d 生存曲线分析

2.5 多因素 logistic 回归分析结果 (表 4): 将 1、3、7 d 血常规各指标分别纳入预测 28 d 病死率的多因素 logistic 回归方程中, 结果显示, 1 d Hb 和 7 d NLR 是预测 28 d 病死率的独立预后指标 (均 $P < 0.01$)。

表 4 脓毒症血流感染患者 28 d 病死率的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
1 d Hb	-0.055	0.018	9.036	0.003	0.946	0.913 ~ 0.981
7 d NLR	3.554	0.708	25.212	0.000	34.941	8.728 ~ 139.884
常数	2.603	1.643	2.510	0.113	13.498	

注: Hb 为血红蛋白, NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值, OR 为优势比, 95% CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

3 讨论

NLR 指外周血 NEU 绝对值与 LYM 绝对值之比, 对该指标的研究始于 20 世纪 90 年代, Ietomi^[9] 就观察到恶性肿瘤进展时外周血 WBC 中 Neut% 增高的现象, 曾提出 NLR 与癌症患者预后相关的观点。但当时因理论依据不充分, 而未予以重视。近些年来, 国内外有学者陆续报道用 NLR 评估急性阑尾炎、冠心病、动脉粥样硬化等病情^[10-12]。De Jager 等^[13] 用 NLR 评估 18 岁以上社区获得性肺炎 (CAP) 患者的病情发现, NLR 随着 CAP 患者 CURB-65 评分的增加而升高, 二者呈正相关, 在预测病死率方面, NLR 明显优于 NEU、WBC、LYM、CRP。

患者在 BSI 过程中所表现出来的疾病过程及预后很大程度上与患者的免疫状态相关, 是防御免疫和调节免疫相互平衡、共同作用的结果, 这一观点目前已达成共识。De Jager 等^[14] 研究发现, NLR 与机体免疫功能受抑制密切相关, 当病情较重、机体免疫抑制加重时, LYM 绝对值及其在白细胞总数中所占

比例均有所下降, 尤其患者白细胞总数无明显升高时, NLR 的检测较 WBC 意义更大。2004 年, Wyllie 等^[15] 研究发现, BSI 患者的淋巴细胞明显减少, 病因是在细菌刺激下 T 细胞出现大量凋亡, 使机体免疫功能下降, 增加耐药菌感染的机会, 进而出现多器官功能障碍综合征 (MODS), 甚至死亡。已有相关研究表明, 在脓毒症患者中淋巴细胞凋亡增加, 且与患者预后有一定关系^[16]。但关于 BSI 患者外周血 LYM、Lym% 与预后的关系研究不多, 因此本研究比较了 BSI 存活组和死亡组患者 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞等有无差异, 进一步分析其能否预测 BSI 患者的预后, 结果发现, 死亡组患者入院 1 d 时 WBC、NEU、Neut%、NLR、PCT 均明显高于存活组, Lym% 明显低于存活组, 此时 LYM 水平无明显差异; 3 d、7 d 时 LYM 及 Lym% 均明显低于存活组。故在死亡组患者中 LYM、Lym% 均呈显著降低趋势; 相关炎性指标 WBC 和 NEU 随着炎症反应程度的加重呈显著升高趋势。国内外研究都显示, 脓毒性休克时外周血淋巴细胞出现大量凋亡, LYM 明显减少, 进而影响患者的预后, 因此, 动态观察外周血淋巴细胞凋亡程度, 可以判断脓毒症患者病情预后^[16-18]。

在脓毒症发病过程中, 病原体作用于人体造成 T 细胞凋亡存在两种机制: ① 缺少有效抗原刺激或免疫细胞赖以生存的细胞因子微环境; ② T 细胞的激活触发了自身调节系统, 进而抑制 T 细胞的分化和增殖, 从而限制炎症反应的无限扩大。Felmet 等^[19] 在脓毒性休克患儿中发现, LYM 绝对值低于 $100 \times 10^9/L$ 并持续超过 7 d 者几乎都发展为多器官功能衰竭 (MOF), 且是死亡的独立危险因素 [优势比 (OR) = 6.8, 95% 可信区间 (95% CI) = 1.3 ~ 4.0, $P < 0.05$]。本研究发现, 以 7 d Lym% 来预测患者 28 d 病死率, 其 AUC 为 0.880; 以 7 d Lym% < 0.088 作为预测 28 d 死亡的临界点, 敏感度为 89.5%, 特异度为 83.9%; WBC、NEU、Neut% 的 AUC 最大值也出现在 7 d (0.777、0.819、0.905), 以 7 d Neut% > 0.855 作为预测 28 d 死亡的临界点, 敏感度为 78.8%, 特异度为 89.1%。NEU 增加, LYM、Lym% 减少是 BSI 患者最常见的异常指标之一。随着感染程度的加重, Neut% 呈上升趋势, 而 LYM、Lym% 呈降低趋势, 因此, 二者均可预测 BSI 患者预后, 但治疗后的 LYM 则可以作为独立的预后因素, 故动态监测 LYM 水平可能作为判断 BSI 患者治疗效果及预后的辅助评估指标。

近些年来研究发现, NLR 在预测实体肿瘤患者预后^[20]、急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者介入治疗预后^[21]、急性胰腺炎 (AP) 严重程度^[22] 等方面均可作为较好的预测指标。李斌等^[23] 研究了 116 例发热待查患者后发现, NLR 诊断细菌与非细菌感染的敏感度和特异度分别是 74% 和 62%, AUC 均为 0.706, 优于传统指标 WBC、NEU、LYM。其原因可能是 NEU 增高反映了全身炎症的恶化, 而 LYM 降低则反映了机体应激的加剧, NLR 则能更好地预示机体的炎症和应激程度。本研究中死亡组患者 1、3、7 d 时 NLR 明显高于存活组; ROC 曲线显示, NLR 预测 BSI 预后的 AUC 最大值为 7 d 时 (0.887), 以 7 d NLR > 10.34 作为预测 28 d 死亡的临界点, 敏感度为 81.8%, 特异度为 91.0%; 预测 28 d 病死率的多因素回归分析显示, 1 d Hb 和 7 d NLR 是预测 28 d 病死率的独立预后指标。由于外周血常规中 NEU 及 LYM 绝对值和 Lym% 经常受到其他因素的影响, 因此 NLR 作为预测 BSI 预后的指标会更加理想。本研究的缺点是由于为回顾性研究, 有些时间点的数据不完整, 所以只将入院 1 d 时 Hb、PLT、ALB、PCT 的数据纳入了研究, 而其他时间点数据未纳入分析。

总之, NLR 可以作为炎性指标预测 BSI 患者的预后, 有助于临床医生对 NLR 较高水平患者的病情作出正确的判断, 而且简便易行。

参考文献

- [1] Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S.hospitals, 2002 [J]. Public Health Rep, 2007, 122 (2): 160-166.
- [2] Warren DK, Zack JE, Elward AM, et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33 (8): 1329-1335.
- [3] Collin BA, Leather HL, Wingard JR, et al. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33 (7): 947-953.
- [4] 杜斌, 陈德昌, 潘家琦, 等. 降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标 [J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14 (8): 474-477.
- [5] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (5): 298-301.
- [6] 刘慧琳, 刘桂花, 田兆兴. 脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 148-152.
- [7] Schroeder S, Lindemann C, Decker D, et al. Increased susceptibility to apoptosis in circulating lymphocytes of critically ill patients [J]. Langenbecks Arch Surg, 2001, 386 (1): 42-46.
- [8] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501-505.
- [9] Ietomi K. A study on the role of granulocytes in carcinoma-bearing hosts-G/L ratio as a new host indicator [J]. Nihon Gan Chiryō Gakkai Shi, 1990, 25 (3): 662-671.
- [10] 刘学军, 檀碧波, 韩杰, 等. 免疫抑制酸性蛋白与中性粒细胞/淋巴细胞比值及血清 C-反应蛋白检测对急性阑尾炎诊断的意义 [J]. 河北医药, 2008, 30 (11): 1660-1661.
- [11] Park JJ, Jang HJ, Oh IY, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2013, 111 (5): 636-642.
- [12] Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis [J]. Echocardiography, 2014, 31 (9): 1166-1167.
- [13] De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e46561.
- [14] De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit [J]. Crit Care, 2010, 14 (5): R192.
- [15] Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies [J]. J Clin Pathol, 2004, 57 (9): 950-955.
- [16] 林玲, 蔡秀军, 潘孔寒. 外科危重病患者外周血淋巴细胞凋亡与预后的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19 (1): 25-27.
- [17] Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome [J]. Shock, 2002, 18 (6): 487-494.
- [18] Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways [J]. J Immunol, 2005, 174 (8): 5110-5118.
- [19] Felmet KA, Hall MW, Clark RS, et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure [J]. J Immunol, 2005, 174 (6): 3765-3772.
- [20] Kang MH, Go SI, Song HN, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 111 (3): 452-460.
- [21] 牛小伟, 张益铭, 贺生亮, 等. 急性心肌梗死患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与介入术后冠状动脉血流的相关性研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (7): 856-860.
- [22] 胡秦妮, 张玉琴, 邓芝云, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测急性胰腺炎严重程度的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34 (23): 3119-3121.
- [23] 李斌, 张周良, 杨珍珍, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值在呼吸道感染性疾病中的应用价值 [J]. 中国血液流变学杂志, 2012, 22 (3): 522-524.

(收稿日期: 2015-03-25)

(本文编辑: 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对标注染色方法及放大倍数的有关要求

本刊从 2012 年 1 期起, 论文图片说明中标注的染色方法及放大倍数, 均使用“低倍放大”“中倍放大”或“高倍放大”表示。图片放大倍数低于 200 倍为低倍, 等于 200 倍为中倍, 大于 200 倍为高倍, 例如“HE 染色 ×40”将标注为“HE 染色 低倍放大”, 不再标注具体放大倍数。