

中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年脓毒症患者进展为慢重症的预测价值

王玲玲 陈蕊 董家辉 郭振辉

解放军南部战区总医院重症医学科内科病区,广州市老年感染与脏器功能支持重点实验室,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)广东分中心,广东广州 510010
通信作者:陈蕊, Email: crui_rui@126.com

【摘要】目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对老年脓毒症患者进展为慢重症(CCI)的预测价值。**方法** 纳入2019年8月至2021年4月解放军南部战区总医院内科重症监护病房(MICU)连续收治的住院时间 ≥ 24 h、年龄 >60 岁的脓毒症患者。收集患者入科1、4、7 d的中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、NLR等外周血细胞数据。根据是否进展为CCI〔CCI定义为MICU住院时间 ≥ 14 d且持续器官功能障碍(序贯器官衰竭评分,SOFA ≥ 2 分)]将患者分为CCI组和非CCI组,比较两组各指标的差异;Logistic回归分析CCI发生的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评价NLR对老年脓毒症进展为CCI的预测价值。**结果** ①共纳入老年脓毒症患者103例,其中16例(15.5%)在入MICU 2周内死亡,46例(44.7%)进展为CCI,41例(39.8%)未进展为CCI。②两组间比较,CCI组7 d时NEU显著高于非CCI组〔 $\times 10^9/L$:9.80(6.72, 16.80)比6.66(5.14, 9.29), $P < 0.01$ 〕,LYM显著低于非CCI组〔 $\times 10^9/L$:0.77(0.46, 1.20)比1.00(0.86, 1.48), $P < 0.05$ 〕;4 d和7 d时NLR均显著高于非CCI组〔4 d:12.85(6.56, 17.56)比8.26(5.34, 13.17),7 d:13.76(6.97, 23.66)比6.14(4.04, 8.84),均 $P < 0.05$ 〕。组内不同时间点比较,非CCI组随时间延长NEU、NLR呈下降趋势,LYM呈升高趋势(χ^2 值分别为10.216、28.343、7.189,均 $P < 0.05$),并趋于正常;而CCI组各时间点NEU、LYM、NLR无明显变化(χ^2 值分别为0.798、4.478、5.783,均 $P > 0.05$)。③多因素Logistic回归分析显示,7 d时NLR是老年脓毒症患者进展为CCI的独立危险因素〔优势比(OR)=1.155, $P=0.005$ 〕。④ROC曲线分析显示,7 d时NLR预测老年脓毒症患者进展为CCI的曲线下面积(AUC)为0.775,95%可信区间(95%CI)为0.670~0.860, $P < 0.01$;其最佳截断值为9.25时,敏感度为69.57%,特异度为80.56%。**结论** 动态监测NLR有助于判断老年脓毒症患者的进展,病程7 d时NLR对预测CCI的发生具有一定价值。

【关键词】 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 老年; 脓毒症; 慢重症

基金项目: 国家自然科学基金(81771710);广东省医学科研基金(A2020496);广东省自然科学基金(2018A030313787);军队后勤科研项目(20BJZ20)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952

Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in the progression of sepsis to chronic critical illness in elderly patients

Wang Lingling, Chen Rui, Dong Jiahui, Guo Zhenhui

Department of Medical Intensive Care Unit, General Hospital of Southern Theatre Command, Guangzhou Key Laboratory of Geriatric Infection and Organ Function Support, Branch of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Guangzhou 510010, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Rui, Email: crui_rui@126.com

【Abstract】Objective To explore the predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in the progression of sepsis to chronic critical illness (CCI) in elderly patients. **Methods** Patients with sepsis who were hospitalized more than 24 hours and older than 60 years old admitted to the department of medical intensive care unit (MICU) of General Hospital of Southern Theatre Command from August 2019 to April 2021 were enrolled. The neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LYM) and NLR of peripheral blood cells were recorded on the 1st, 4th and 7th day after admission. Patients were divided into the CCI group and the non-CCI group according to whether they progressed to CCI, and differences between the two groups were compared. The CCI was defined as a MICU length of stay (LOS) ≥ 14 days and persistent organ dysfunction [sequential organ failure assessment (SOFA) score ≥ 2]. Logistic regression analysis was performed to evaluate the risk factors for predicting CCI. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted for evaluating the predictive value of NLR in the progression of sepsis to CCI in elderly patients. **Results** ① Among 103 sepsis patients enrolled, 16 (15.5%) died within 2 weeks of admission to the MICU, 46 (44.7%) developed CCI, and 41 (39.8%) were non-CCI. ② Compared between the two groups, the NEU of CCI group on day 7 was significantly higher than that of non-CCI group [$\times 10^9/L$: 9.80 (6.72, 16.80) vs. 6.66 (5.14, 9.29), $P < 0.01$], LYM was significantly lower than that of non-CCI group [$\times 10^9/L$: 0.77 (0.46, 1.20) vs. 1.00 (0.86, 1.48), $P < 0.05$], and NLR on day 4 and day 7 were significantly higher than those of non-CCI group [12.85 (6.56, 17.56) vs. 8.26 (5.34, 13.17),

13.76 (6.97, 23.66) vs. 6.14 (4.04, 8.84), both $P < 0.05$]. Compared with different time points in the same group, NEU and NLR decreased gradually and LYM increased gradually in non-CCI group (χ^2 values were 10.216, 28.343, 7.189, respectively, all $P < 0.05$), which tended to be normal. There were no significant differences in NEU, LYM and NLR of CCI group at each time point (χ^2 values were 0.798, 4.478, 5.783, respectively, all $P > 0.05$). ③ Multivariate Logistic regression analysis showed that NLR on day 7 was an independent risk factor for sepsis progression to CCI [odds ratio (OR) = 1.155, $P = 0.005$]. ④ ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of NLR predicting the sepsis progression to CCI on day 7 was 0.775, and the 95% confidence interval (95%CI) was 0.670–0.860, $P < 0.01$; when the cut-off value was 9.25, the sensitivity was 69.57% and the specificity was 80.56%. **Conclusion** Dynamic monitoring of NLR is helpful to determine the progress of sepsis in elderly patients, NLR on day 7 has a certain predictive value for the occurrence of CCI.

【Key words】 Neutrophil to lymphocyte ratio; Elderly; Sepsis; Chronic critical illness

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771710); Medical Research Foundation of Guangdong Province of China (A2020496); Guangdong Provincial Natural Science Foundation of China (2018A030313787); Military Logistics Research Project (20BJZ20)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952

脓毒症是宿主对感染的反应失调而出现危及生命的器官功能障碍^[1]。随着治疗技术的进步,更多的脓毒症患者得以渡过早期重症阶段,但部分幸存者,尤其是存在基础疾病的老年人,难以脱离器官支持,长期依赖机械通气和其他重症医学疗法而滞留于重症监护病房(intensive care unit, ICU),进入慢重症(chronic critical illness, CCI)阶段。此类患者存在持续炎症、免疫抑制和蛋白质分解代谢等特征,临床表现为呼吸衰竭、神经-内分泌异常、营养不良、脑功能障碍、免疫功能低下易发感染等,生存质量极差,中远期病死率较高。早期识别 CCI,防止急重症向 CCI 转化是改善脓毒症患者预后的重要手段,但目前尚无特异性生物标志物用于 CCI 的早期识别。

免疫失衡是脓毒症进展为 CCI 的关键。中性粒细胞和淋巴细胞分别是固有免疫、适应性免疫的核心,脓毒症时,前者反映炎症状态,后者反映免疫功能,而中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可反映炎症与免疫间的动态平衡关系。关于 NLR 在脓毒症患者中的价值,既往研究主要集中于对脓毒症感染来源的诊断、病情严重程度和短期预后判断等方面,而其对脓毒症进展为 CCI 状态的预测鲜有研究报道。鉴于 CCI 存在炎症与免疫异常,以及 NLR 的临床意义和简便易行性,动态监测 NLR 可能会为脓毒症进展为 CCI 提供一定的预测价值。本研究以老年脓毒症患者为研究对象,动态监测中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、NLR 等,探讨其对脓毒症进展为 CCI 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 本研究为观察性研究,选择 2019 年 8 月至 2021 年 4 月解放军南部战区总医院内科重

症监护病房(medical intensive care unit, MICU)连续收治的老年脓毒症患者为研究对象。

1.1.1 入选标准: 年龄 > 60 岁;符合脓毒症诊断,即感染 + 序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分^[1]。

1.1.2 排除标准: 存在血液系统疾病及造血功能障碍而影响中性粒细胞生成者;入 MICU 时间 < 24 h;自动出院或放弃治疗者。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经解放军南部战区总医院医学伦理委员会批准(审批号:2021-25)。

1.2 数据收集: 收集患者的年龄、性别、基础疾病、原发感染部位、感染病原菌、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、SOFA 评分,以及入科 1、4、7 d 的 NEU、LYM、NLR。

1.3 CCI 诊断标准及分组: 根据是否进展为 CCI 将老年脓毒症患者分为 CCI 组和非 CCI 组进行分析。CCI 定义为 MICU 住院时间 ≥ 14 d,且持续器官功能障碍(SOFA ≥ 2 分)^[2]。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理及分析。计量数据先行正态性检验及方差齐性检验,若服从正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,组内各时间点比较采用重复测量数据的方差分析;若服从偏态分布以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验,组内各时间点比较采用多个相关样本的非参数 Friedman 检验;若两组数据分布状态不一致,先行对数转换。计数资料比较采用 χ^2 检验。采用二分类变量 Logistic 回归分析老年脓毒症患者进展为 CCI 的危险因素。应

用 MedCalc 12.7.2.0 软件绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线), 分析 NLR 对老年脓毒症患者进展为 CCI 的预测价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 (表 1): 入选 109 例老年脓毒症患者, 排除白血病 2 例、入科 24 h 内死亡 2 例、自动出院或放弃治疗 2 例, 最终纳入 103 例, 其中 16 例 (15.5%) 在入 MICU 2 周内死亡, 46 例 (44.7%) 进展为 CCI, 41 例 (39.8%) 未进展为 CCI。与非 CCI 组比较, CCI 组患者年龄更大, APACHE II 评分和 SOFA 评分更高 (均 P<0.05); 而两组在性别、基础疾病、原发感染部位、病原菌等方面差异均无统计学意义 (均 P>0.05)。

指标	CCI 组 (n=46)	非 CCI 组 (n=41)	Z/ χ^2 / t 值	P 值
年龄 [岁, M(Q _L , Q _U)]	90.5 (87.5, 93.3)	88.0 (77.5, 90.0)	-2.892	0.004
性别 (男/女, 例)	41/5	32/9	1.972	0.160
基础疾病 [例 (%)]			0.715	0.982
冠心病	35 (76.1)	29 (70.7)		
高血压	28 (60.9)	26 (63.4)		
糖尿病	23 (50.0)	18 (43.9)		
脑血管病	15 (32.6)	10 (24.4)		
慢性肾功能不全	18 (39.1)	15 (36.6)		
慢性阻塞性肺疾病	8 (17.4)	5 (12.2)		
原发感染部位 [例 (%)]			0.163	0.997
肺	25 (54.3)	23 (56.1)		
泌尿系	13 (28.3)	11 (26.8)		
胆道	3 (6.5)	3 (7.3)		
血流	3 (6.5)	2 (4.9)		
部位不明	2 (4.3)	2 (4.9)		
病原菌 [例 (%)]			0.645	1.000
鲍曼不动杆菌	9 (19.6)	8 (19.5)		
肺炎克雷伯杆菌	9 (19.6)	8 (19.5)		
铜绿假单胞菌	7 (15.2)	6 (14.6)		
大肠埃希菌	5 (10.9)	6 (14.6)		
奇异变形杆菌	5 (10.9)	4 (9.8)		
葡萄球菌	3 (6.5)	3 (7.3)		
肠球菌	3 (6.5)	2 (4.9)		
白色假丝酵母菌	2 (4.3)	1 (2.4)		
其他	3 (6.5)	3 (7.3)		
APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	27.15 ± 6.58	23.34 ± 7.24	-2.571	0.012
SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	10.48 ± 4.63	8.44 ± 3.91	-2.769	0.007

注: CCI 为慢重症, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.2 两组 NEU、LYM、NLR 的变化比较 (表 2): 两组间比较, CCI 组 7 d 时 NEU 显著高于非 CCI 组, LYM 显著低于非 CCI 组, 4 d 和 7 d 时 NLR 均显著

高于非 CCI 组 (均 P<0.05)。组内不同时间点比较, 非 CCI 组随时间延长 NEU、NLR 呈下降趋势, LYM 呈升高趋势 (χ^2 值分别为 10.216、28.343、7.189, 均 P<0.05), 并趋于正常; 而 CCI 组各时间点 NEU、LYM、NLR 无明显变化, 差异均无统计学意义 (χ^2 值分别为 0.798、4.478、5.783, 均 P>0.05)。

表 2 外周血 NEU、LYM、NLR 在老年脓毒症患者是否进展为 CCI 两组间的变化比较 [M(Q_L, Q_U)]

指标	时间	CCI 组 (n=46)	非 CCI 组 (n=41)	Z 值	P 值
NEU ($\times 10^9/L$)	1 d	10.97 (7.88, 15.89)	12.37 (7.16, 15.56)	-0.684	0.496
	4 d	9.57 (6.99, 14.10)	7.77 (5.66, 11.47)	-1.853	0.064
	7 d	9.80 (6.72, 16.80)	6.66 (5.14, 9.29) ^a	-2.895	0.004
LYM ($\times 10^9/L$)	1 d	0.68 (0.39, 1.05)	0.76 (0.40, 1.12)	0.263	0.793
	4 d	0.83 (0.56, 1.29)	1.00 (0.66, 1.41)	0.686	0.495
	7 d	0.77 (0.46, 1.20)	1.00 (0.86, 1.48) ^a	-2.483	0.013
NLR	1 d	20.07 (10.55, 26.17)	14.07 (9.42, 30.16)	-0.714	0.475
	4 d	12.85 (6.56, 17.56)	8.26 (5.34, 13.17) ^a	-2.052	0.040
	7 d	13.76 (6.97, 23.66)	6.14 (4.04, 8.84) ^a	-4.261	0.000

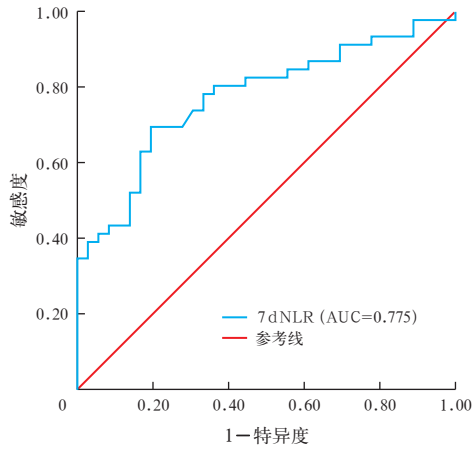
注: NEU 为中性粒细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, CCI 为慢重症; 与本组 1 d 比较, ^aP<0.05

2.3 Logistic 回归分析老年脓毒症患者进展为 CCI 的危险因素 (表 3): 单因素分析显示, 入科 7 d 的 NEU、NLR 与老年脓毒症患者进展为 CCI 相关 (均 P<0.01)。将得到的变量进行多因素分析, 结果显示, 入科 7 d 时 NLR 是老年脓毒症患者进展为 CCI 的独立危险因素 (P<0.01)。

变量	单因素分析				
	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值
7 d NEU	0.125	0.047	7.123	0.008	1.133
7 d LYM	-0.634	0.370	2.933	0.087	0.530
4 d NLR	0.045	0.025	3.278	0.070	1.046
7 d NLR	0.145	0.041	12.284	0.000	1.156
变量	多因素分析				
	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值
7 d NLR	0.144	0.051	7.825	0.005	1.155

注: CCI 为慢重症, NEU 为中性粒细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, OR 为优势比

2.4 7 d 时 NLR 对老年脓毒症患者进展为 CCI 的预测价值 (图 1): ROC 曲线分析显示, 7 d 时 NLR 预测老年脓毒症患者进展为 CCI 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.775, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.670~0.860, P<0.01; 其最佳截断值为 9.25 时, 敏感度为 69.57%, 特异度为 80.56%, 阳性似然比为 3.58, 阴性似然比为 0.38。



注：NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，CCI 为慢重症，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为曲线下面积

图 1 内科 7 d 时 NLR 预测老年脓毒症患者进展为 CCI 的 ROC 曲线

3 讨论

全球普遍存在人口老龄化问题，目前我国 60 岁以上老年人多达 2.6 亿，人口占比 18.7%，且呈增长趋势。老年人由于衰老、共病，容易并发脓毒症，脓毒症是其病情危重化和死亡的主要病因。由于对休克的早期识别和支持手段的规范实施，脓毒症及其诱导的多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 导致的早期死亡有所减少，而幸存者存在两种不同的转归：一是迅速达到免疫内稳实现快速康复；二是因需要长期的重症监护和持续的低强度器官功能支持滞留于 ICU 而进展为 CCI^[3]。进展为 CCI 的患者即使出院后也是长期周转于急性照护机构、慢重症监护病房、专业护理机构之间^[4]，生活质量差，中远期病死率较高。据美国流行病学数据统计，有 7.6% 的 ICU 重症患者演变为 CCI，医疗费用增加，占同期 ICU 医疗费用的 13%，且住院病死率高达 30%^[5]。这些 CCI 患者有 63.7% 由脓毒症进展而来，且随着年龄的增长，CCI 发生率随之增高。新的证据表明，外科 ICU 患者中脓毒症相关 CCI 发生率为 36%，此类患者 1 年内日常活动受限，仅能进行有限的生活自理或完全不能自理，卧床时间超过 50% 或绝对卧床，1 年病死率高达 45%^[6]。其他研究表明，躯干重大创伤的患者 CCI 发生率约为 20%；若合并脓毒症，CCI 发生率则高达 50%^[2,7]；半年内病死率超过 30%^[2]。本研究聚焦于内科 ICU 老年脓症患者，结果显示 CCI 发生率为 44.7%，与上述外科 ICU 脓毒症患者的研究结果基本接近。有学者指出，老年、脓毒症、脓毒性休克是 CCI 发生的独立危险因素^[8-9]。因此，

有必要关注老年脓毒症所致的 CCI，早期识别 CCI 以阻止急重症向 CCI 转变，是临床工作中亟须解决的难题。

炎症反应与免疫异常是脓毒症进展为 CCI 的关键发病机制。有研究显示，脓毒症时存在炎症反应、炎症损伤和促炎 / 抗炎反应失常；同时，促炎 / 抗炎反应失常诱导淋巴细胞凋亡、耗竭和适应性免疫抑制，导致反复院内获得性感染、蛋白质高分解代谢以至于恶病质，出现持续炎症免疫抑制分解代谢综合征^[10]，直至惰性死亡。因此，炎症与免疫失衡是 CCI 发生及防治的关键。与炎症和免疫抑制相关的实验室指标有白细胞介素 (interleukins, IL-6、IL-8、IL-10)、单核细胞人白细胞 DR 抗原、程序性死亡受体 1 及其配体 1 等，但这些指标的临床检测难以普及，因此，寻找简单易行的临床指标具有重要意义。NLR 在临床中简单易测、可重复；正常生理状态下，NLR 介于 5.5 ~ 8.4，其水平升高意味着 NEU 升高或 LYM 相对下降，前者反映炎症反应增加，后者反映免疫功能下降^[11]。与单一的 NEU、LYM 相比，NLR 可反映二者的动态平衡状态，从而体现机体炎症反应与免疫状态的相互作用关系。本研究显示，老年患者在发生脓毒症时，NLR、NEU 增高，LYM 下降。进展为 CCI 的患者，1 周内 NLR、NEU、LYM 未恢复；而未进展为 CCI 的患者上述指标逐渐恢复正常，提示老年脓毒症进展为 CCI 的患者存在持续炎症、免疫低下的可能。

有研究表明，NLR 有助于脓毒症感染来源的诊断以及病情严重程度、短期预后的判断。在诊断方面，Loonen 等^[12]分析了 C-反应蛋白、降钙素原、NLR 等指标，结果显示 NLR 是鉴别血流感染与非血流感染最有前景的生物标志物，其 AUC 为 0.770；de Jager 等^[13]评估了常规感染标志物预测急诊科成人患者疑似社区获得性菌血症的能力，发现 NLR 升高和 LYM 下降较 C-反应蛋白、白细胞计数等指标能更好地预测细菌感染。在病情严重程度方面，姜迎厚等^[14]回顾性分析老年重症肺炎患者的资料，根据肺炎严重程度评分、英国胸科协会改良肺炎评分对病情进行分级，发现 NLR 在不同分级间差异具有统计学意义，即评分越高 NLR 值越高，表明 NLR 是评估老年重症肺炎病情严重程度的简易指标；张培杰和许铁^[15]回顾性分析脓毒症患者的资料，并根据病情严重程度将患者分为脓毒症组和脓毒性休克组，结果显示脓毒性休克组患者 NLR 明显高于脓毒

症组,且 NLR 与 SOFA 评分呈正相关,表明 NLR 是评估脓毒症患者病情严重程度的良好指标。在预后方面,对于重症肺炎患者,入院时 NLR 增高是 28 d 死亡的高危因素,NLR 对 28 d 死亡具有良好的预测价值^[16];对于新型冠状病毒肺炎患者,NLR 是影响核酸转阴时间及住院时间的独立危险因素^[17],且 NLR 在疾病转变过程中对临床治疗有指导作用^[18];对于血流感染患者,动态监测外周血 NEU、LYM 及 NLR 的变化趋势有助于判断 28 d 预后,7 d 时 NLR 是预测 28 d 病死率的独立预后指标^[19];对于脓毒症患者,动态监测 3 d 内 NEU、LYM、血小板计数等指标,发现 NLR 对患者 28 d 预后有一定的预测价值,其 AUC 为 0.762^[20]。然而,对于脓毒症进展为 CCI 的中间状态目前鲜见研究报道。本研究以老年脓毒症患者为研究对象,动态监测早期(7 d 内) NLR 的变化,探讨其与 CCI 发生的关系,结果显示,7 d 时 NLR 是老年脓毒症患者进展为 CCI 的独立危险因素,其可预测老年脓毒症患者 CCI 的发生。

综上所述,脓毒症是老年重症患者的常见病因,老年脓毒症患者容易进展为 CCI,而动态监测 NLR 可预测老年脓毒症患者 CCI 的发生。但本研究为小样本单中心研究,该结果尚需进一步研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84 (2): 342–349. DOI: 10.1097/TA.0000000000001758.
- [3] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (2): 253–262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- [4] Unroe M, Kahn JM, Carson SS, et al. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153 (3): 167–175. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00007.
- [5] Kahn JM, Le T, Angus DC, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (2): 282–287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000710.
- [6] Gardner AK, Ghita GL, Wang ZK, et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (4): 566–573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003655.
- [7] Mira JC, Cuschieri J, Ozrazgat-Baslanti T, et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (12): 1989–1996. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002697.
- [8] Marchioni A, Tonelli R, Sdanganelli A, et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting [J]. *Pulmonology*, 2020, 26 (3): 151–158. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006.
- [9] Loss SH, Marchese CB, Boniatti MM, et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit [J]. *Rev Assoc Med*

- Bras (1992), 2013, 59 (3): 241–247. DOI: 10.1016/j.ramb.2012.12.002.
- [10] Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, et al. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001.
- [11] 潘萌萌,宋维,廖明喻,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值在脓毒症中的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40 (1): 70–73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2020.01.014.
- Pan MM, Song W, Liao MY, et al. Progress in the study of neutrophil-lymphocyte ratio in sepsis [J]. *Int J Respir*, 2020, 40 (1): 70–73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2020.01.014.
- [12] Loonen AJ, de Jager CP, Tisserams J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e87315. DOI: 10.1371/journal.pone.0087315.
- [13] 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. DOI: 10.1186/cc9309.
- [14] 姜迎厚,王瑛,韩云宏. NLR 评估老年重症肺炎严重程度及预后的价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23 (12): 2170–2174. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.12.009.
- Jiang YH, Wang Y, Han YH. Value of neutrophil to lymphocyte ratio in evaluating the severity and prognosis of elderly patients with severe pneumonia [J]. *J Clin Pulmonary Med*, 2018, 23 (12): 2170–2174. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.12.009.
- [15] 张培杰,许铁.中性粒细胞/淋巴细胞比值对脓毒症患者病情严重程度及预后的评估和预测价值 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2018, 13 (7): 642–647. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.07.013.
- Zhang PJ, Xu T. The value of neutrophil/lymphocyte ratio in evaluating and predicting severity and prognosis of patients with sepsis [J]. *Chin J Emerg Resusc Disaster Med*, 2018, 13 (7): 642–647. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.07.013.
- [16] 梁欢,高焯,苗常青,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对重症肺炎患者 28 d 死亡风险的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (7): 827–831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.006.
- Liang H, Gao Y, Miao CQ, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio on 28-day mortality of patients with severe pneumonia [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (7): 827–831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.006.
- [17] 高惜惜,方志仙,陈文字,等.中性粒细胞-淋巴细胞比值与新型冠状病毒肺炎患者预后的相关性研究 [J]. *浙江医学*, 2021, 43 (3): 298–302. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.3.2020-1143.
- Gao XX, Fang ZX, Chen WY, et al. Correlation between neutrophil-lymphocyte ratio and prognosis of patients with corona virus disease 2019 [J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43 (3): 298–302. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.3.2020-1143.
- [18] 吕建森,徐勋,徐洪铭,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和超敏 C-反应蛋白在 1 例治愈的新型冠状病毒肺炎患者治疗中的指导作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 50–52. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.014.
- Lyu JS, Xu X, Xu HM, et al. Exploring the guiding role of neutrophil/lymphocyte ratio and high-sensitivity C-reactive protein in treatment of a cured case of corona virus disease 2019 [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (1): 50–52. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.014.
- [19] 杨萌,李丽娟,苏楠,等.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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 471–476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.011.
- Yang M, Li LJ, Su N, et al. Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 471–476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.011.
- [20] 刘大东,虞宗颖,张德厚,等.外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (1): 33–37. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200727-00545.
- Liu DD, Yu ZY, Zhang DH, et al. Value of neutrophil to lymphocytes and platelets ratio for predicting 28-day mortality in sepsis patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33 (1): 33–37. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200727-00545.

(收稿日期: 2021-06-28)