

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

刘大东¹ 虞宗颖² 张德厚¹ 张建国¹ 张亚峰³ 王旭⁴

¹ 江苏大学附属医院重症医学科, 江苏镇江 212001; ² 镇江市第四人民医院心电图室, 江苏镇江 212001; ³ 江苏大学附属医院感染管理科, 江苏镇江 212001; ⁴ 江苏大学附属医院放疗科, 江苏镇江 212001

通信作者: 王旭, Email: jsdxwx@126.com

【摘要】目的 评价外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值(N/LPR)对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2020 年 6 月江苏大学附属医院重症医学科收治的 154 例脓毒症患者的临床资料。以患者入住重症监护病房(ICU)首次诊断为脓毒症的时间为研究起点,以患者死亡或 28 d 为研究终点,并记录患者 28 d 预后。收集所有患者诊断为脓毒症后 3 d 内外周血中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)和血小板计数(PLT),分别计算 N/LPR 和 NEU 与 LYM 比值(NLR)。比较两组患者 N/LPR 和 NLR 的差异;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评价 N/LPR 和 NLR 对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值;根据 ROC 曲线分析得出的最佳截断值对脓毒症患者的 28 d 病死率进行亚组分析,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析脓毒症患者 28 d 累积生存情况。**结果** 154 例脓毒症患者中,排除年龄<18 岁、妊娠期、存在血液系统疾病、近 1 周内服用过阿司匹林或其他抗血小板药物、近 1 周内服用过升白细胞药物、ICU 住院时间<3 d 及资料不完整患者,最终共 50 例患者纳入分析,其中 28 d 存活 30 例,死亡 20 例。死亡组患者 N/LPR 和 NLR 均显著高于存活组(N/LPR:23.85±11.99 比 12.41±5.25, NLR:17.83±8.69 比 10.75±3.63),差异均具有统计学意义(均 $P<0.01$)。ROC 曲线分析显示, N/LPR 预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.827,高于 NLR(AUC=0.762);以 15.48 作为 N/LPR 预测脓毒症患者 28 d 死亡的最佳截断值,敏感度为 75.0%,特异度为 80.0%;以 10.65 作为 NLR 预测脓毒症患者 28 d 死亡的最佳截断值,敏感度为 75.0%,特异度为 56.7%。亚组分析显示, N/LPR \geq 15.48 组脓毒症患者(21 例)28 d 病死率显著高于 N/LPR<15.48 组(29 例;71.4% 比 17.2%, $\chi^2=14.901, P<0.01$);NLR \geq 10.65 组脓毒症患者(28 例)28 d 病死率亦显著高于 NLR<10.65 组(22 例;53.6% 比 22.7%, $\chi^2=4.884, P<0.05$),与 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果吻合。**结论** 外周血 N/LPR 对脓毒症患者 28 d 病死率有较好的预测价值,且优于 NLR。

【关键词】 脓毒症; 中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值; 病死率

基金项目: 国家自然科学基金(81701945)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200727-00545

Value of neutrophil to lymphocytes and platelets ratio for predicting 28-day mortality in sepsis patients

Liu Dadong¹, Yu Zongying², Zhang Dehou¹, Zhang Jianguo¹, Zhang Yafeng³, Wang Xu⁴

¹Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China;

²Department of Electrocardiograph, the 4th Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China;

³Department of Infection Management, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China;

⁴Department of Oncology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China

Corresponding author: Wang Xu, Email: jsdxwx@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the value of neutrophil to lymphocyte and platelet ratio (N/LPR) for predicting 28-day mortality in sepsis patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted. The clinical data of 154 sepsis patients admitted to intensive care unit (ICU) of the Affiliated Hospital of Jiangsu University from June 2017 to June 2020 were enrolled. The time of first diagnosis of sepsis in ICU was taken as the research starting point, and the death or 28 days as the end point. The 28-day outcomes of patients were recorded. The counts of peripheral blood neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM) and platelet (PLT) were collected from all the enrolled patients within 3 days after diagnosis of sepsis. The ratios of N/LPR and NEU/LYM (NLR) were calculated respectively. The differences of N/LPR and NLR between survival group and death group were compared. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was used to analyze the value of N/LPR and NLR on predicting the 28-day mortality of sepsis patients. According to the best cut-off value of ROC curve analysis, the 28-day mortality of patients with sepsis was analyzed by subgroup analysis, and the 28-day cumulative survival of patients with sepsis was analyzed by Kaplan-Meier survival curve. **Results** Of the 154 sepsis patients, the patients with age < 18 years, pregnancy, blood disease, taking aspirin or other antiplatelet drugs within 1 week, taking leucocyte drugs within 1 week, length of ICU stay < 3 days and incomplete data were excluded. Finally, 50 patients were enrolled. Among them, 30 patients survived on the 28th

day and 20 died. Compared with the survival group, the levels of N/LPR and NLR in the death group were significantly increased (N/LPR: 23.85 ± 11.99 vs. 12.41 ± 5.25 , NLR: 17.83 ± 8.69 vs. 10.75 ± 3.63), with statistical differences (both $P < 0.01$). ROC curve analysis indicated that the area under ROC curve (AUC) of N/LPR for predicting 28-day death of sepsis patients was 0.827, it was higher than that of NLR (AUC = 0.762). Base on N/LPR ≥ 15.48 as a predictor of cut-off value of death in 28 days of sepsis patients, the sensitivity was 75.0% and the specificity was 80.0%, respectively. Base on NLR ≥ 10.65 as a predictor of cut-off value of death in 28 days of sepsis patients, the sensitivity was 75.0% and specificity was 56.7%, respectively. Subgroup analysis showed that the 28-day mortality in the patients with N/LPR ≥ 15.48 ($n = 21$) was significantly higher than those with N/LPR < 15.48 ($n = 29$; 71.4% vs. 17.2%, $\chi^2 = 14.901$, $P < 0.01$); and the 28-day mortality in the patients with NLR ≥ 10.65 ($n = 28$) was also significantly higher than those with NLR < 10.65 ($n = 22$; 53.6% vs. 22.7%, $\chi^2 = 4.884$, $P < 0.05$). The results were consistent with Kaplan-Meier survival curve analysis. **Conclusion** Peripheral blood N/LPR has a good predictive value for 28-day mortality of sepsis patients, and which is better than NLR.

【Key words】 Sepsis; Neutrophils to lymphocytes and platelets ratio; Mortality

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701945)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200727-00545

脓毒症是指机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,是重症医学科常见疾病,发病率及病死率居高不下^[1]。免疫功能失调和凝血功能紊乱是脓毒症发生发展的重要因素^[2-4]。中性粒细胞和淋巴细胞是机体的重要免疫细胞,在机体免疫应答过程中发挥重要作用。血小板是联系内源性与获得性免疫应答的“桥梁”,是影响机体凝血功能和炎症反应的关键因素^[5]。既往研究表明,通过检测外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)能够判断脓毒症患者的预后^[6]。但 NLR 未考虑脓症患者凝血状态,存在一定局限性。近期 Gameiro 等^[7]证实,外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值(neutrophil to lymphocyte and platelet ratio, N/LPR)与伴有肾损伤的脓症患者住院病死率密切相关。这一结果提示, N/LPR 可作为一种评价脓症患者预后的新指标。因此,本研究旨在通过回顾性分析脓症患者外周血 N/LPR 数据,并与 NLR 进行比较,评价外周血 N/LPR 对脓症患者 28 d 死亡的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性分析方法,收集 2017 年 6 月至 2020 年 6 月江苏大学附属医院重症医学科收治的 154 例脓毒症患者的临床资料。以患者入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)首次诊断为脓毒症的时间为研究起点,以患者死亡或 28 d 为研究终点,并记录患者 28 d 预后。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 脓毒症的诊断参照 2016 年脓毒症/脓毒性休克治疗国际指南^[1],即存在明确或可疑的感染,同时序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)为 2 分或以上;③ ICU 住院时间 > 3 d,且能获得完整资料者。

1.1.2 排除标准:① 妊娠及哺乳期妇女;② 存在血液系统疾病及造血功能障碍而影响中性粒细胞和血小板生成者;③ 近 1 周内使用过影响血小板药物者;④ 近 1 周内使用过升白细胞药物者。

1.2 伦理学:本研究为国家自然科学基金(81701945)子项目,符合医学伦理学要求,相关伦理已经过江苏大学医学伦理委员会的批准(审批号:2017-02-28),诊疗过程中涉及的相关检测均获得过患者或其家属的知情同意。

1.3 资料收集:收集所有患者的性别、年龄、吸烟饮酒史、基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病和心律失常)、原发感染部位(呼吸道、消化道、泌尿道及其他)、感染病原体种类(革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌)、合并器官功能衰竭情况(呼吸系统、凝血系统、心血管系统、中枢系统、肝脏、肾脏)及急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。同时收集患者入 ICU 诊断为脓毒症后 3 d 内外周血常规检测结果,记录中性粒细胞计数(neutrophil, NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LYM)以及血小板计数(platelet, PLT),并分别计算 N/LPR 和 NLR。N/LPR = $[\text{NEU}(\times 10^9/\text{L}) \times 100] / [\text{LYM}(\times 10^9/\text{L}) \times \text{PLT}(\times 10^9/\text{L})]$; NLR = $\text{NEU}(\times 10^9/\text{L}) / \text{LYM}(\times 10^9/\text{L})$ 。所有指标均取 3 d 内最差值。

1.4 统计学分析:所有数据均采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异性检验采用独立样本 t 检验。计数资料以例数(%)表示,组间差异性检验采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),评价外周血 N/LPR 和 NLR 对脓症患者 28 d 死亡的

预测价值,根据最佳截断值对脓毒症患者28 d病死率进行亚组分析。用Kaplan-Meier法对脓毒症患者进行生存曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脓毒症患者一般资料比较:在154例脓毒症患者中,年龄 < 18 岁4例,妊娠期3例,存在血液系统疾病18例,近1周内服用过阿司匹林或其他抗血小板药物32例,近1周内服用过升白细胞药物13例,ICU住院时间 < 3 d 22例,资料不完整12例,均予以排除。最终共有50例脓毒症患者纳入分析,其中男性29例,女性21例;年龄51~88岁,平均 (72.14 ± 8.31) 岁;28 d存活30例,死亡20例。两组患者性别、年龄、吸烟饮酒史、基础疾病、原发感染部位、感染病原体种类、合并器官功能衰竭情况以及APACHE II评分等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表1)。

2.2 两组脓毒症患者外周血细胞比较(表2):与存活组相比,死亡组患者外周血NEU、N/LPR和NLR均显著升高,而LYM和PLT显著降低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

组别	例数(例)	NEU($\times 10^9/L$)	LYM($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
存活组	30	12.31 ± 2.72	1.22 ± 0.36	91.97 ± 21.83
死亡组	20	15.45 ± 4.39	0.98 ± 0.32	77.70 ± 20.57
t 值		0.036	-2.477	0.498
P 值		0.003	0.017	0.025

组别	例数(例)	N/LPR	NLR
存活组	30	12.41 ± 5.25	10.75 ± 3.63
死亡组	20	23.85 ± 11.99	17.83 ± 8.69
t 值		4.620	3.989
P 值		0.000	0.000

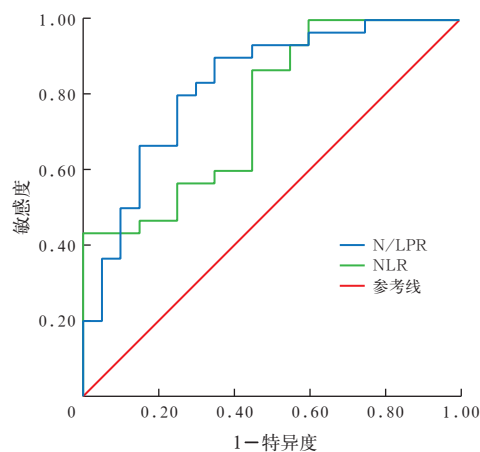
注:NEU为中性粒细胞计数,LYM为淋巴细胞计数,PLT为血小板计数,N/LPR为NEU与LYM和PLT比值,NLR为NEU与LYM比值

组别	例数(例)	女性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史[例(%)]	饮酒史[例(%)]	基础疾病[例(%)]				感染病原体种类[例(%)]		APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)
						糖尿病	高血压	冠心病	心律失常	G ⁻ 杆菌	G ⁺ 球菌	
存活组	30	14(46.7)	73.40 ± 7.86	25(83.3)	24(80.0)	14(46.7)	11(36.7)	5(16.7)	9(30.0)	18(60.0)	12(40.0)	26.87 ± 3.91
死亡组	20	7(35.0)	70.25 ± 8.99	14(70.0)	17(85.0)	5(25.0)	6(30.0)	2(10.0)	8(40.0)	15(75.0)	5(25.0)	27.65 ± 3.25
χ^2/t 值		0.670	-1.310	1.243	0.203	2.391	0.238	0.443	0.535	1.203		0.741
P 值		0.413	0.196	0.256	0.625	0.122	0.626	0.506	0.465	0.273		0.462

组别	例数(例)	原发感染部位[例(%)]				合并器官功能衰竭[例(%)]					
		呼吸道	消化道	泌尿道	其他	呼吸系统	凝血系统	心血管系统	中枢系统	肝脏	肾脏
存活组	30	14(46.7)	7(23.3)	7(23.3)	2(6.7)	22(73.3)	20(66.7)	27(90.0)	11(36.7)	14(46.7)	29(96.7)
死亡组	20	9(45.0)	5(25.0)	4(20.0)	2(10.0)	17(85.0)	12(60.0)	19(95.0)	9(45.0)	8(40.0)	18(90.0)
χ^2 值			0.248			0.952	0.231	0.408	0.347	0.216	0.946
P 值			0.969			0.329	0.630	0.523	0.556	0.642	0.331

注:G⁻杆菌为革兰阴性杆菌,G⁺球菌为革兰阳性球菌,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II

2.3 外周血N/LPR、NLR预测脓毒症患者28 d死亡的ROC曲线分析(图1):N/LPR预测脓毒症患者28 d死亡的ROC曲线下面积(area under ROC curve, AUC)为0.827,95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为0.707~0.946;最佳截断值为15.48时,敏感度为75.0%,特异度为80.0%。NLR预测脓毒症患者28 d死亡的AUC为0.762,95%CI为0.627~0.986;最佳截断值为10.65时,敏感度为75.0%,特异度为56.7%。说明N/LPR对脓毒症患者28 d死亡的预测价值较NLR更大。



注:N/LPR为中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值,NLR为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值,ROC曲线为受试者工作特征曲线

图1 N/LPR和NLR预测脓毒症患者28 d死亡的ROC曲线

2.4 脓毒症患者28 d病死率的亚组分析(表3~4):分别根据ROC曲线分析得出的N/LPR或NLR的最佳截断值将50例脓毒症患者分为两组,对28 d病死率进行亚组分析,结果显示,N/LPR ≥ 15.48 组脓毒症患者28 d病死率较N/LPR < 15.48 组明显升高,生存时间较N/LPR < 15.48 组明显缩短,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$);NLR ≥ 10.65 组脓毒症患

者 28 d 病死率较 NLR < 10.65 组明显升高, 生存时间较 NLR < 10.65 组明显缩短, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

组别	例数 (例)	28 d 病死率 [% (例)]	生存时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
N/LPR < 15.48 组	29	17.2 (5)	26.03 ± 4.72
N/LPR ≥ 15.48 组	21	71.4 (15)	13.14 ± 9.79
χ^2/t 值		14.901	6.183
P 值		0.000	0.000

注: N/LPR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值

组别	例数 (例)	28 d 病死率 [% (例)]	生存时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
NLR < 10.65 组	22	22.7 (5)	24.64 ± 6.51
NLR ≥ 10.65 组	28	53.6 (15)	17.46 ± 10.62
χ^2/t 值		4.884	2.781
P 值		0.027	0.008

注: NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值

2.5 脓毒症患者 28 d 生存曲线分析 (图 2): 以 28 d 为生存上限, 对不同 N/LPR 或 NLR 脓毒症患者进行生存曲线分析, 结果显示, N/LPR ≥ 15.48 组患者 28 d 累积生存率明显低于 N/LPR < 15.48 组 (28.57% 比 82.76%; Log-Rank 检验: $\chi^2 = 21.630, P = 0.000$); 同时, NLR ≥ 10.65 组患者 28 d 累积生存率亦明显低于 NLR < 10.65 组 (46.43% 比 82.76%; Log-Rank 检验: $\chi^2 = 9.965, P = 0.002$)。

3 讨论

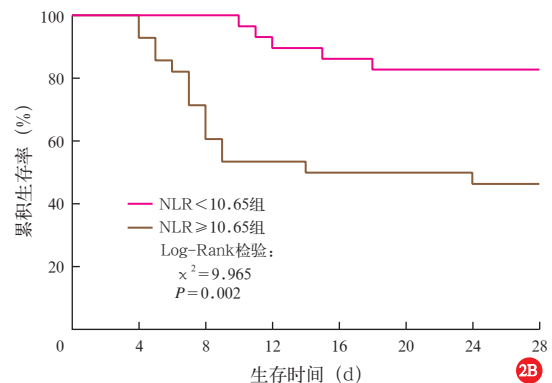
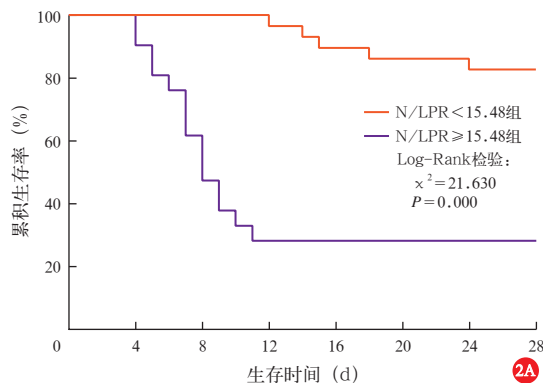
众所周知, 病原微生物入侵及机体免疫功能抑制是脓毒症发生发展的两大重要因素, 二者互相促进, 在脓毒症发生发展中扮演重要角色^[8-11]。研究脓毒症时机体相关细胞计数及其功能状态, 对临床

上脓毒症的诊断及相关治疗措施的实施至关重要。

中性粒细胞是机体早期免疫应答细胞, 能够快速到达感染部位, 清除病原微生物; 同时招募并激活其他免疫细胞, 促进机体免疫功能活化, 加速病原微生物及毒素的清除^[12]。淋巴细胞是体内极其重要的免疫细胞, 是机体非特异性和特异性免疫的重要细胞^[13]。通过对 NEU 和 LYM 的监测能够在一定程度上指导脓毒症患者的临床治疗, 但是受限于个体差异和检测条件的不同, 二者对脓毒症患者预后的预测价值较小。

NLR 是外周血 NEU 与 LYM 的比值, 可反映中性粒细胞和淋巴细胞的平衡状态^[14]。近年来大量文献报道, NLR 与脓毒症患者的病情严重程度密切相关, 且 NLR 是脓毒症患者预后不良的独立危险因素^[15-18]。本研究亦证实, 28 d 死亡脓毒症患者 NLR 显著高于存活者, 且 NLR 能够预测脓毒症患者 28 d 死亡。分析其原因考虑主要有以下两方面: 首先, 脓毒症的早期阶段, 在大量的病原微生物和炎症因子的刺激下, 机体为应对强烈的炎症反应, 加速骨髓中储备的中性粒细胞的激活和释放; 同时延迟循环中的中性粒细胞凋亡; 最终导致循环中的中性粒细胞数量急剧增加^[19]。数量增加的中性粒细胞在杀灭病原微生物的同时, 释放大量的细胞因子和一系列的溶酶体物质, 造成不同程度的免疫抑制和机体炎性损伤, 从而加重脓毒症患者的病情。其次, 脓毒症时大量病原微生物及毒素可以加速淋巴细胞凋亡, 同时抑制淋巴细胞增殖, 进而导致机体外周血中 LYM 减少。

然而, NLR 只评估了机体免疫功能活化的情况, 未考虑机体凝血功能的变化。众所周知, 脓毒症早期, 大量病原微生物的入侵导致机体凝血功能异常活化, 对脓毒症患者预后不利。血小板是联系机体



注: N/LPR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值, NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值

图 2 不同外周血 N/LPR (A) 或 NLR (B) 两组脓毒症患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

凝血系统与免疫应答的“桥梁”，在机体炎症反应及凝血活化中扮演重要的角色^[20-22]。研究表明，脓毒症患者通常伴有不同程度的血小板减少，而血小板减少是脓毒症患者预后不良的独立危险因素^[23-25]。

2018年Koo等^[26]发现，N/LPR与心脏手术患者术后发生急性肾损伤以及长期病死率密切相关。2020年Gameiro等^[7]证实，N/LPR与伴有肾损伤的脓毒症患者住院病死率密切相关，且N/LPR对此类患者预后具有一定的预测价值。本研究亦证实，28d死亡脓毒症患者N/LPR显著高于存活者，且N/LPR预测脓毒症患者28d死亡的价值高于NLR。分析其原因考虑主要为：脓毒症时机体释放的毒素可导致凝血功能亢进，微血栓形成，大量血小板被破坏和消耗；同时，大量毒素进入机体，直接抑制骨髓的造血功能，导致血小板的生成减少，最终导致外周血PLT急剧下降，促进弥散性血管内凝血的发生，增加脓毒症患者病死率。

综上所述，脓毒症患者N/LPR显著升高，N/LPR能够有效预测脓毒症患者28d死亡。但本研究为单中心小样本的回顾性研究，该结果还需要多中心大样本的前瞻性研究来验证。

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] 梁伟智, 陈灿, 李理, 等. 免疫功能对脓毒症患者预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (12): 1128-1131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.005.
- [3] Liang WZ, Chen C, Li L, et al. Effect of immune function on prognosis of patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (12): 1128-1131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.005.
- [4] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132 (5): 1238-1245. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003122.
- [5] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (5): 517-528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
- [6] Wang Y, Ouyang Y, Liu B, et al. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: a narrative review [J]. *Thromb Res*, 2018, 166: 28-36. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.04.007.
- [7] Huang Z, Fu Z, Huang W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38 (3): 641-647. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.10.023.
- [8] Gameiro J, Fonseca JA, Jorge S, et al. Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of mortality in septic-acute kidney injury patients [J]. *Nephrologia (Engl Ed)*, 2020, 40 (4): 461-468. DOI: 10.1016/j.nefro.2019.11.006.
- [9] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (7): 417-427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- [10] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (12): e422-e436. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
- [11] 董丽华, 吕娟, 丁黎莉, 等. 脓毒症免疫治疗的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (2): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.
- [12] Dong LH, Lyu J, Ding LL, et al. Advances in immunotherapeutic research of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (2): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.
- [13] 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (4): 505-509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [14] Zhao PY, Li YX, Zhu SY, et al. Research advances in risk factors of death in sepsis patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (4): 505-509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [15] Sheats MK. A comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils [J]. *Front Vet Sci*, 2019, 6: 69. DOI: 10.3389/fvets.2019.00069.
- [16] Tian L, Zhu J, Jin J, et al. Prognostic value of circulating lymphocyte B and plasma immunoglobulin M on septic shock and sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (12): 7223-7232.
- [17] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts: rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2001, 102 (1): 5-14.
- [18] Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, et al. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e0212861. DOI: 10.1371/journal.pone.0212861.
- [19] Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35 (2): 234-239. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.10.055.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 陈洁, 周小洁, 王晓蓉, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测脓毒症患者预后的价值研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (5): 533-537. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.05.006.
- [23] Chen J, Zhou XJ, Wang XR, et al. Value of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting the prognosis of patients with sepsis [J]. *Chin Gen Pract*, 2017, 20 (5): 533-537. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.05.006.
- [24] Alves-Filho JC, de Freitas A, Spiller F, et al. The role of neutrophils in severe sepsis [J]. *Shock*, 2008, 30 Suppl 1: 3-9. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181818466.
- [25] Greco E, Lupia E, Bosco O, et al. Platelets and multi-organ failure in sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (10): 2200. DOI: 10.3390/ijms18102200.
- [26] Strukova SM. Role of platelets and serine proteinases in coupling of blood coagulation and inflammation [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2004, 69 (10): 1067-1081. DOI: 10.1023/b:biry.0000046880.91848.01.
- [27] Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine [J]. *Inflamm Res*, 1997, 46 (1): 4-18. DOI: 10.1007/PL00000158.
- [28] Tsirigotis P, Chondropoulos S, Frantzeskaki F, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: prognostic value and association with a distinct serum cytokine profile [J]. *J Crit Care*, 2016, 32: 9-15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.11.010.
- [29] 张德厚, 陈义坤, 刘大东. 脓毒症患者早期血小板功能变化及预后分析[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2017, 10 (1): 28-33. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.01.006.
- [30] Zhang DH, Chen YK, Liu DD. Changes of platelet function at the early phase of sepsis and its prognosis [J/CD]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2017, 10 (1): 28-33. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.01.006.
- [31] 钟林翠. 脓毒症时血小板的功能改变及抗血小板治疗的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32 (2): 196-200. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.02.017.
- [32] Zhong LC. The research progress for the role of platelet in sepsis and anti-platelet therapy [J]. *J Med Postgrad*, 2019, 32 (2): 196-200. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.02.017.
- [33] Koo CH, Eun Jung D, Park YS, et al. Neutrophil, lymphocyte, and platelet counts and acute kidney injury after cardiovascular surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (1): 212-222. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.08.033.

(收稿日期: 2020-07-27)