

中性粒细胞/淋巴细胞比值早期预测脓毒症器官功能损伤及28 d病死率的临床价值

潘树滨 张芳晓 马晓春 章志丹

中国医科大学附属第一医院重症医学科, 辽宁沈阳 110000

通信作者: 章志丹, Email: 13998318999@163.com

【摘要】 目的 评价中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)早期预测脓毒症器官功能损伤发生率及28 d病死率的临床价值。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2017年1月至2019年12月中国医科大学附属第一医院重症医学科收治的成人脓毒症患者815例。收集患者的性别、年龄、合并症等临床资料和诊断脓毒症24、48及72 h的外周血常规指标,并计算NLR。研究的主要终点为脓毒症相关急性肾损伤(AKI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、弥散性血管内凝血(DIC)、急性肝衰竭(ALF)的发生率;次要终点为脓毒症合并器官功能损伤患者28 d内死亡。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者发生器官功能损伤及28 d病死率的危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),计算ROC曲线下面积(AUC),评估NLR对脓毒症患者发生器官功能损伤及28 d病死率的预测价值。**结果** 共714例脓毒症患者纳入最终统计分析。诊断脓毒症24、48及72 h的NLR在发生器官功能损伤(AKI、ARDS、DIC、ALF)与未发生器官功能损伤患者间差异均无统计学意义。Logistic 回归分析显示:诊断脓毒症24 h的NLR与28 d病死率无明显相关性[优势比(OR)及95%可信区间(95%CI)为1.006(0.994~1.019), $P=0.323$];但诊断脓毒症48 h和72 h的NLR与28 d病死率之间均有显著相关性[48 h NLR与28 d病死率的OR及95%CI为1.026(1.013~1.040), $P=0.001$;72 h NLR与28 d病死率的OR及95%CI为1.021(1.005~1.037), $P=0.010$],说明脓毒症诊断48 h和72 h的NLR是预测患者28 d病死率的独立危险因素。ROC曲线分析显示:诊断脓毒症48 h的NLR预测28 d病死率的AUC为0.598,95%CI为0.540~0.658, $P=0.02$;当NLR为10.1时预测28 d病死率的敏感度为75.2%,特异度为58.0%;诊断脓毒症72 h的NLR预测28 d病死率的AUC为0.595,95%CI为0.536~0.655, $P=0.03$;当NLR为9.24时预测28 d病死率的敏感度为75.3%,特异度为59.9%。**结论** NLR不能早期预测脓毒症相关AKI、ARDS、DIC、ALF的发生。NLR在预测脓毒症患者28 d病死率方面有一定的临床价值,但其预测效能偏低。

【关键词】 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 脓毒症; 器官功能损伤; 28 d病死率; 预后

基金项目: 辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力建设项目(LNCC2014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210325-00437

Clinical value of neutrophil/lymphocyte ratio in early prediction of the incidence of organ dysfunction and 28-day mortality in patients with sepsis

Pan Shubin, Zhang Fangxiao, Ma Xiaochun, Zhang Zhidan

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

Corresponding author: Zhang Zhidan, Email: 13998318999@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in early prediction of the incidence of sepsis-induced organ dysfunction and 28-day mortality. **Methods** A retrospective study was conducted in 815 adult patients with sepsis admitted to the department of critical care medicine of the First Affiliated Hospital of China Medical University from January 2017 to December 2019. The clinical data including age, gender and complication were collected, and the peripheral blood routine indexes at 24, 48 and 72 hours after the diagnosis of sepsis were collected, and the NLR was calculated. The primary endpoint of the study was the incidences of sepsis related acute kidney injury (AKI), acute respiratory distress syndrome (ARDS), disseminated intravascular coagulation (DIC) and acute liver failure (ALF); the secondary endpoint was the 28-day in-hospital mortality in septic patients with organ dysfunction. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the risk factors of organ dysfunction and 28-day mortality in patients with sepsis, the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn and the area under the ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the predictive value of NLR for organ dysfunction and 28-day mortality in patients with sepsis. **Results** A total of 714 patients with sepsis were enrolled for final statistical analysis. There was no significant difference in NLR at 24, 48 and 72 hours in patients with or without organ dysfunction (such as AKI, ARDS, DIC and ALF). Logistic regression analysis showed that there was no significant difference in NLR at 24 hours with 28-day in-hospital mortality [odds ratio (OR) = 1.006, 95% confidence interval (95%CI) was 0.994-1.019, $P = 0.323$]. However, NLR at 48 hours and 72 hours had a significant difference with 28-day mortality (48 hours: OR = 1.026, 95%CI was 1.013-1.040, $P = 0.000$; 72 hours: OR = 1.021, 95%CI was 1.005-1.037, $P =$

0.010), which suggested that NLR at 48 hours and 72 hours after diagnosis were independent risks factor for 28-day mortality in patients with sepsis. ROC curve showed that the AUC of NLR at 48 hours was 0.598, 95%CI was 0.540–0.658, $P = 0.02$; when the cut-off value was 10.1, the sensitivity and specificity for predicting 28-day mortality was 75.2% and 58.0%, respectively; the AUC of NLR at 72 hours was 0.595, 95%CI was 0.536–0.655, $P = 0.03$; when the cut-off value was 9.24, the sensitivity and specificity for predicting 28-day mortality was 75.3% and 59.9%, respectively. **Conclusions** NLR cannot predict the occurrence of AKI, ARDS, DIC and ALF in sepsis in early stage. NLR has a certain clinical value in predicting 28-day mortality in patients with sepsis, but its predictive efficiency is low.

【Key words】 Neutrophil/lymphocyte ratio; Sepsis; Organ dysfunction; 28-day mortality; Prognosis

Fund program: The Building Project of Liaoning Provincial Hospital Reform Diagnosis and Treatment Capacity of Key Clinical Departments (LNCC2014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210325-00437

脓毒症是感染引起宿主反应失调所致器官功能障碍的临床综合征,由脓毒症导致的多器官功能障碍是危重患者死亡的主要原因^[1]。据统计,全球每年约有3 150万人罹患脓毒症,1 940万例进展为重症,死亡患者约530万例^[2]。早期诊断脓毒症并给予及时有效的器官功能支持治疗是降低脓毒症患者病死率的重要手段。随着临床医生对脓毒症认识的不断深入以及科技的进步,脓毒症的治疗方法也有了诸多突破性进展,但迄今为止脓毒症的病死率仍维持在较高的水平,约为25%~30%,其中多器官功能障碍是造成脓毒症高病死率的重要原因。研究显示,60%~98%发生多器官功能障碍的脓毒症患者最终死亡^[3-5]。因此,早期预测脓毒症器官功能损伤的发生,并进行器官功能支持治疗对降低脓毒症病死率有重要意义。在脓毒症的发病机制中,过度的全身炎症反应及免疫功能抑制是重要的环节,而中性粒细胞和淋巴细胞是参与其中的重要细胞成分。全身炎症反应会导致中性粒细胞比例升高,而淋巴细胞计数降低则提示脓毒症免疫功能抑制的发生。因此,中性粒细胞与淋巴细胞比例在一定程度上反映了机体过度的炎症反应及免疫功能抑制的状态,可作为评估脓毒症病情严重程度的生物标志物。

临床上中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)可通过外周血常规获得,使用方便且检测价格低廉。NLR升高已被证实对心血管疾病^[6-7]、脓毒症^[8-9]、癌症^[10]和各种危重症患者^[11]的预后均有评估价值。研究显示,NLR也有助于早期识别发生中重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的高危新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者^[12]。在脓毒症相关器官功能损伤中,虽已有研究提示NLR可能与脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生有一定的相关性^[13-15],但目前鲜见NLR与脓毒症相关

coagulation, DIC)、急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)相关性的分析。因此,本研究通过分析NLR与脓毒症相关AKI、ARDS、DIC、ALF的相关性,评估NLR能否早期预测脓毒症相关器官功能损伤的发生,并进一步验证NLR预测脓毒症患者病死率的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法。选择2017年1月至2019年12月本院重症医学科收治的成人脓毒症患者作为研究对象。依据脓毒症3.0标准诊断脓毒症^[16];依据柏林定义诊断ARDS^[17];依据2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南诊断AKI^[18];依据国际血栓与止血学会制定的关于DIC标准诊断DIC^[19];依据美国胃肠病学会制定的ALF诊断和管理指南诊断ALF^[20]。

1.1.1 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间至少24h;③临床资料完整。

1.1.2 排除标准:①肝硬化(肝功能Child-Pugh分级 $\geq B$ 级);②血液系统肿瘤或实体肿瘤进展期;③曾使用过激素、细胞毒性药物或免疫抑制剂;④心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)术后;⑤慢性肾功能不全;⑥有其他引起淋巴细胞减少的疾病,如营养不良、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、自身免疫性疾病等。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,为“严重脓毒症/感染性休克相关凝血功能障碍规范化诊断与抗凝治疗标准平台建立项目”的一部分,并通过医院科学研究伦理委员会审批(审批号:2015-01-02),对患者采取的治疗和检测获得过患者或家属知情同意。

1.2 资料收集:收集患者诊断脓毒症后的人口统计

学、临床指标、生化数据等指标。根据外周血常规，采用中性粒细胞绝对计数/淋巴细胞绝对计数来计算NLR，收集诊断脓毒症24、48及72h的NLR。研究主要终点为脓毒症相关AKI、ARDS、DIC、ALF的发生。次要终点为脓毒症合并器官功能损伤(AKI、ARDS、DIC、ALF)患者28d内死亡。比较是否发生器官功能损伤患者和不同预后患者各时间点NLR水平的差异。

1.3 统计学分析：使用SPSS 23.0统计软件处理数据。符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本t检验。分类变量资料以例(构成比)表示，采用 χ^2 检验。采用单因素分析影响脓症患者发生器官功能损伤及28d病死率的危险因素，将单变量分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素Logistic回归分析，筛选出影响脓症患者发生器官功能损伤及28d病死率的独立预测因子，并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristics curve, ROC曲线)，计算ROC曲线下面积(the areas under ROC curve, AUC)，评价各危险因素对患者预后的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者一般情况分析：本研究共纳入脓症患者805例，排除慢性肾功能不全53例和使用激素、细胞毒性药物或免疫抑制剂16例以及24、48、72h NLR资料不完整者22例，最终纳入714例患者进行统计分析。

2.2 脓毒症合并器官功能损伤患者的基本特征比较

2.2.1 脓毒症是否合并AKI两组患者的基本特征比较(表1)：714例脓症患者中，344例合并AKI，370例未合并AKI。合并AKI组男性及高血压患者的比例均明显高于未合并AKI组(均 $P < 0.05$)。两组年龄和除高血压外的其他合并症及脓毒症诊断24、48及72h NLR比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.2 脓毒症是否合并ARDS两

组患者的基本特征比较(表2)：714例脓症患者中，279例合并ARDS，435例未合并ARDS。与未合并ARDS组比较，合并ARDS组患者男性比例较高，但年龄及合并陈旧性脑梗死、慢性心功能不全及心房颤动(房颤)的比例均较低($P < 0.05$)。两组脓毒症诊断24、48、72h NLR及合并高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.3 脓毒症是否合并DIC两组患者的基本特征比较(表3)：714例脓症患者中，合并DIC 386例，未合并DIC 328例。与未合并DIC组比较，合并DIC组患者的年龄更小，合并恶性肿瘤的比例更低(均 $P < 0.05$)。两组性别、脓毒症诊断24、48、72h NLR及合并高血压、糖尿病、冠心病、陈旧性脑梗死、慢性心功能不全、COPD、房颤的比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.4 脓毒症是否合并ALF两组患者的基本特征比较(表4)：714例脓症患者中，合并ALF 236例，

表1 脓毒症是否合并AKI两组患者基本特征比较

组别	例数 (例)	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	NLR($\bar{x} \pm s$)		
		男性	女性		24 h	48 h	72 h
合并AKI组	344	252(73.3)	92(26.7)	64.86±16.37	14.35±11.36	16.51±14.78	14.41±10.92
未合并AKI组	370	226(61.1)	144(38.9)	64.37±15.42	15.52±14.73	15.96±12.52	14.83±13.33
χ^2/t 值			11.940	-0.410	1.170	-0.510	0.410
P值			0.000	0.680	0.242	0.609	0.681

组别	例数 (例)	合并症[例(%)]							
		高血压	糖尿病	冠心病	恶性肿瘤	陈旧性 脑梗死	慢性心功 能不全	COPD	心房 颤动
合并AKI组	344	143(41.57)	70(20.35)	67(19.48)	75(21.80)	31(8.38)	18(5.23)	14(4.07)	16(4.65)
未合并AKI组	370	102(27.57)	74(19.46)	56(15.14)	100(27.03)	35(10.17)	19(5.14)	17(4.59)	22(5.95)
χ^2 值		15.510	0.090	2.360	2.630	0.680	0.010	0.120	0.590
P值		0.000	0.766	0.125	0.105	0.408	0.953	0.731	0.441

注：AKI为急性肾损伤，NLR为中性粒细胞/淋巴细胞比值，COPD为慢性阻塞性肺疾病

表2 脓毒症是否合并ARDS两组患者基本特征比较

组别	例数 (例)	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	NLR($\bar{x} \pm s$)		
		男性	女性		24 h	48 h	72 h
合并ARDS组	279	206(73.8)	73(26.2)	62.29±15.70	15.69±13.91	17.45±16.52	15.39±13.24
未合并ARDS组	435	272(62.5)	163(37.5)	66.10±15.83	14.49±12.94	15.42±11.33	14.08±11.37
χ^2/t 值			9.820	3.150	-1.180	-1.720	-1.240
P值			0.001	0.002	0.247	0.087	0.217

组别	例数 (例)	合并症[例(%)]							
		高血压	糖尿病	冠心病	恶性肿瘤	陈旧性 脑梗死	慢性心功 能不全	COPD	心房 颤动
合并ARDS组	279	89(31.90)	58(20.79)	43(15.41)	69(24.73)	18(6.45)	5(1.79)	9(3.23)	9(3.23)
未合并ARDS组	435	156(35.86)	84(19.31)	80(18.39)	106(24.37)	48(11.03)	32(7.36)	22(5.06)	29(6.67)
χ^2 值		1.180	0.230	1.060	0.010	4.260	10.710	1.370	3.990
P值		0.277	0.630	0.304	0.912	0.004	0.001	0.241	0.046

注：ARDS为急性呼吸窘迫综合征，NLR为中性粒细胞/淋巴细胞比值，COPD为慢性阻塞性肺疾病

未合并 ALF 478 例。与未合并 ALF 组比较,合并 ALF 组男性比例更高,年龄更小,恶性肿瘤的比例更低(均 $P < 0.05$)。两组脓毒症诊断 24、48 及 72 h 的 NLR 及除恶性肿瘤外的合并症比例比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 各时间点 NLR 预测脓毒症器官功能损伤及 28 d 病死率的单因素 Logistic 回归分析(表 5):单因素分析显示, NLR 不能预测脓毒症器官功能损伤的发生。脓毒症诊断 48 h 及 72 h 的 NLR 是预测脓毒症患者 28 d 病死率的危险因素(均 $P < 0.05$)。

2.4 不同时间点 NLR 预测脓毒症患者 28 d 病死率的多因素 Logistic 回归分析(表 6):多因素 Logistic 回归分析显示,脓毒症诊断 48 h 和 72 h 的 NLR 是预测脓毒症 28 d 病死率的独立危险因素(均 $P < 0.05$),其余指标对脓毒症 28 d 病死率无预测

表 3 脓毒症是否合并 DIC 两组患者的基本特征比较

组别	例数 (例)	性别 [例 (%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)				
		男性	女性		24 h	48 h	72 h		
合并 DIC 组	386	258 (66.8)	128 (33.2)	63.03 ± 16.91	15.14 ± 13.04	16.53 ± 14.33	14.82 ± 11.57		
未合并 DIC 组	328	220 (67.0)	108 (32.9)	66.47 ± 14.37	14.75 ± 13.68	15.85 ± 12.79	14.36 ± 12.97		
χ^2/t 值		0.010		2.940	-0.390	-0.630	-0.440		
<i>P</i> 值		0.947		0.003	0.695	0.531	0.661		
组别	例数 (例)	合并症 [例 (%)]							
		高血压	糖尿病	冠心病	恶性肿瘤	陈旧性 脑梗死	慢性心功 能不全	COPD	心房 颤动
合并 DIC 组	386	131 (33.94)	72 (18.65)	65 (16.84)	83 (21.50)	34 (8.81)	17 (4.40)	12 (3.11)	15 (3.89)
未合并 DIC 组	328	114 (34.76)	70 (21.34)	58 (17.68)	92 (28.05)	32 (9.76)	20 (6.10)	19 (5.79)	19 (5.79)
χ^2 值		0.050	0.810	0.090	4.110	0.190	1.030	3.080	3.440
<i>P</i> 值		0.819	0.370	0.766	0.043	0.663	0.309	0.080	0.064

注: DIC 为弥散性血管内凝血, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, COPD 为慢性阻塞性肺疾病

表 4 脓毒症是否合并 ALF 两组患者的基本特征比较

组别	例数 (例)	性别 [例 (%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)				
		男性	女性		24 h	48 h	72 h		
合并 ALF 组	236	183 (77.1)	53 (22.5)	61.65 ± 16.39	15.58 ± 12.30	16.78 ± 12.99	14.97 ± 10.35		
未合并 ALF 组	478	295 (61.7)	183 (38.2)	66.07 ± 15.42	14.65 ± 13.82	15.94 ± 13.98	14.43 ± 13.12		
χ^2/t 值		17.890		3.520	-0.870	-0.740	0.610		
<i>P</i> 值		0.000		0.000	0.384	0.459	0.609		
组别	例数 (例)	合并症 [例 (%)]							
		高血压	糖尿病	冠心病	恶性肿瘤	陈旧性 脑梗死	慢性心功 能不全	COPD	心房 颤动
合并 ALF 组	236	84 (35.59)	46 (19.49)	41 (19.37)	46 (19.49)	25 (10.59)	11 (4.66)	8 (3.39)	11 (4.66)
未合并 ALF 组	478	161 (33.68)	96 (20.08)	82 (17.15)	129 (26.99)	41 (8.58)	26 (5.44)	23 (4.81)	27 (5.65)
χ^2 值		0.260	0.030	0.010	4.800	0.770	0.190	0.770	0.310
<i>P</i> 值		0.613	0.852	0.942	0.029	0.382	0.659	0.381	0.580

注: ALF 为急性肝衰竭, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, COPD 为慢性阻塞性肺疾病

表 5 各时间点 NLR 预测脓毒症器官功能损伤及 28 d 病死率的单因素 Logistic 回归分析

指标	诊断脓毒症 24 h NLR			诊断脓毒症 48 h NLR			诊断脓毒症 72 h NLR		
	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
AKI	0.993	0.982 ~ 1.005	0.244	1.003	0.992 ~ 1.014	0.609	0.997	0.983 ~ 1.011	0.682
ARDS	1.007	0.996 ~ 1.018	0.242	1.011	0.999 ~ 1.023	0.070	1.009	0.995 ~ 1.023	0.210
DIC	1.002	0.994 ~ 1.013	0.696	1.004	0.992 ~ 1.015	0.531	1.003	0.989 ~ 1.017	0.655
ALF	1.005	0.994 ~ 1.017	0.385	1.004	0.993 ~ 1.016	0.460	1.004	0.990 ~ 1.018	0.609
28 d 病死率	1.006	0.994 ~ 1.019	0.323	1.026	1.013 ~ 1.040	0.000	1.021	1.005 ~ 1.037	0.010

注: NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, AKI 为急性肾损伤, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, DIC 为弥散性血管内凝血, ALF 为急性肝衰竭, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

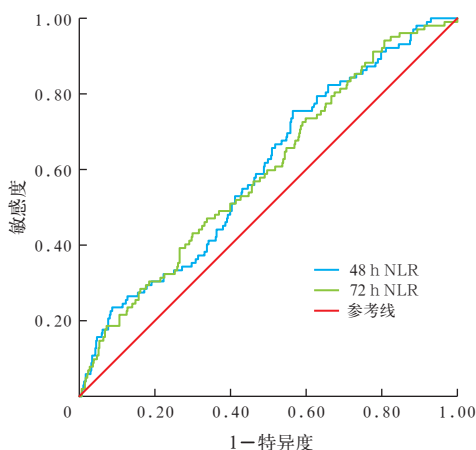
表 6 各时间点危险因素预测脓毒症患者 28 d 病死率的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	诊断脓毒症 24 h			危险因素	诊断脓毒症 48 h			危险因素	诊断脓毒症 72 h		
	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值		OR 值	95%CI	<i>P</i> 值		OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
NLR	1.007	0.994 ~ 1.019	0.300	NLR	1.027	1.014 ~ 1.041	0.000	NLR	1.021	1.005 ~ 1.038	0.010
年龄	1.012	1.000 ~ 1.025	0.060	年龄	1.010	0.996 ~ 1.025	0.167	年龄	1.018	1.002 ~ 1.034	0.031
性别	1.162	0.793 ~ 1.704	0.441	性别	1.187	0.761 ~ 1.852	0.449	性别	1.210	0.744 ~ 1.968	0.441
高血压	1.273	0.855 ~ 1.896	0.235	高血压	1.274	0.801 ~ 2.028	0.306	高血压	1.145	0.697 ~ 1.880	0.592
糖尿病	1.013	0.642 ~ 1.598	0.956	糖尿病	1.128	0.674 ~ 1.888	0.647	糖尿病	1.273	0.728 ~ 2.227	0.397
恶性肿瘤	1.293	0.867 ~ 1.928	0.208	恶性肿瘤	1.137	0.716 ~ 1.806	0.586	恶性肿瘤	1.109	0.665 ~ 1.850	0.692
冠心病	0.897	0.550 ~ 1.465	0.664	冠心病	1.148	0.668 ~ 1.973	0.617	冠心病	1.089	0.604 ~ 1.963	0.776
陈旧性脑梗死	1.161	0.646 ~ 2.087	0.617	陈旧性脑梗死	1.239	0.641 ~ 2.398	0.524	陈旧性脑梗死	1.376	0.705 ~ 2.688	0.349
COPD	1.418	0.642 ~ 3.132	0.388	COPD	1.786	0.773 ~ 4.128	0.175	COPD	1.973	0.807 ~ 4.824	0.137
心房颤动	1.134	0.528 ~ 2.434	0.748	心房颤动	0.755	0.279 ~ 2.046	0.581	心房颤动	0.550	0.183 ~ 1.651	0.286

注: NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

价值(均 $P > 0.05$)。

2.5 NLR 对脓毒症患者 28 d 病死率的预测价值(图 1): ROC 曲线分析显示,脓毒症诊断 48 h 和 72 h 的 NLR 可预测脓毒症患者的 28 d 病死率, AUC 分别为 0.598 和 0.595, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)分别为 0.540 ~ 0.658、0.536 ~ 0.655; 当 48 h 和 72 h NLR 的截断值为 10.10、9.24 时, 敏感度分别为 75.2%、75.3%, 特异度分别为 58.0%、59.9%, P 值分别为 0.02、0.03, 但其诊断价值不高, 且敏感度及特异度均较低。



注: 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 各时间点 NLR 预测脓毒症患者 28 d 病死率的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症具有起病急、进展迅速、预后差的特点。在脓毒症的发生发展过程中,过度的炎症反应和免疫功能抑制起到了非常关键的作用。中性粒细胞是机体炎症反应及固有免疫系统中的一种主要细胞成分,具有黏附、渗出、活化和凋亡的特性,这些特性是造成脓毒症进一步恶化的重要因素。脓毒症的发生可激活机体的炎症反应过程,使骨髓受到一定程度刺激,从而增加中性粒细胞的释放,并使中性粒细胞得以活化,共同促进外周血中性粒细胞计数升高,脓毒症既可通过中性粒细胞的杀菌机制消灭病原微生物,又可激活机体的炎症反应,促进损伤的修复过程。另一方面,淋巴细胞是机体非特异性和特异性免疫的重要细胞^[21]。发生脓毒症时,由于细胞因子对微环境及自身调节系统的影响,导致淋巴细胞凋亡显著增加,外周血淋巴细胞计数显著减少,通过凋亡清除淋巴细胞能减轻炎症反应,但过度的淋巴细胞凋亡可导致机体免疫功能下降^[22-23],使机体处于免疫抑制状态,无法有效调控特异性免疫反应以抵

抗病原体的感染^[24-25]。在脓毒症患者中, NLR 会相应增加,且随着脓毒症病情严重程度的进展, NLR 也会随之进一步升高。与单一的炎症指标如白细胞计数、中性粒细胞计数以及淋巴细胞计数等比较, NLR 能更加全面体现出机体在脓毒症时的全身炎症反应与免疫功能的平衡特性,对于提示脓毒症的严重程度及器官功能损伤情况或许有一定意义。

研究显示, NLR 对胰腺炎、肿瘤等的病情严重程度及预后均有预测价值,相关研究也提示, NLR 与脓毒症患者 AKI 的发生可能有关^[13-15],但鲜见 NLR 与脓毒症其他器官功能损伤之间的报道。本研究显示, NLR 在预测脓毒症患者发生 AKI 方面无显著意义,与既往研究结果存在一定差异。分析造成这种差异的原因:首先,可能与研究中留取患者 NLR 的时间点与发生 AKI 的时间点并不一致有关;其次,可能与患者同时合并多种器官功能损伤,从而造成入组患者整体病情严重程度较重有关;最后可能与研究中未排除应用免疫增强剂的脓毒症患者影响了淋巴细胞的数量,从而影响了 NLR 与最终研究结果有关。本研究也评估了 NLR 在预测脓毒症患者发生 ARDS、DIC 及 ALF 方面的临床价值,为 NLR 在预测脓毒症器官功能损伤方面的研究作出了一定贡献。虽然本研究并未显示 NLR 在预测 ARDS、DIC 及 ALF 器官功能损伤方面有临床意义,但因受到样本量、留取 NLR 时间点以及病情严重程度的影响,因此并不能完全否定 NLR 预测脓毒症器官功能损伤的临床价值,仍需进一步研究加以验证。

目前关于 NLR 对脓毒症患者预后的预测价值尚无统一结论。Hwang 等^[26]对 1 728 例脓毒症患者进行的回顾性研究发现,初始 NLR 是预测脓毒症患者 28 d 病死率的独立危险因素,且持续的低 NLR 和持续的高 NLR 均与患者 28 d 病死率增加有关。Li 等^[27]的研究发现, NLR 是预测脓毒症患者 28 d 病死率的独立危险因素。但 Saliccioli 等^[28]的研究中并未发现 NLR 与脓毒症患者 28 d 病死率有关。本研究结果表明,脓毒症诊断 24 h 的 NLR 对患者 28 d 病死率无预测价值,但脓毒症诊断 48 h 和 72 h 的 NLR 是影响患者 28 d 病死率的独立危险因素,提示 NLR 在预测脓毒症患者 28 d 病死率方面有一定临床价值。但脓毒症诊断 48 h 和 72 h 时 NLR 的 AUC 均较小,提示 NLR 虽能预测脓毒症患者的病死率,但其预测效能偏低,尚不能应用到脓毒症患者的临床诊治过程中,仍需要进行深入的研

究加以验证。

本研究的不足之处有以下几点:第一,本研究为单中心研究,样本量较少,研究结果并不能推广到所有脓毒症合并器官功能损伤患者;第二,本研究为回顾性研究,缺乏前瞻性;第三,对NLR预测脓毒症患者28 d病死率效能方面未进行完整的临床队列验证。

综上所述,本研究结果表明,脓毒症合并AKI、ARDS、DIC及ALF等器官功能损伤患者与未合并器官功能损伤患者NLR比较差异均无统计学意义,因此,NLR不能有效预测脓毒症器官功能损伤的发生。脓毒症诊断48 h和72 h的NLR是预测28 d病死率的独立危险因素,但其预测效能偏低,仍需进一步深入研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 马晓春. 应提高对脓毒症肝损伤的认识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 198-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.003.
Ma XC. The understanding of sepsis liver injury should be improved [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 198-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.003.

[2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.

[3] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2 (5): 380-386. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.

[4] Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, et al. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (3): 519-526. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000754.

[5] van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis [J]. JAMA, 2016, 315 (14): 1469-1479. DOI: 10.1001/jama.2016.2691.

[6] Durmus E, Kivrak T, Gerin F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure [J]. Arq Bras Cardiol, 2015, 105 (6): 606-613. DOI: 10.5935/abc.20150126.

[7] Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Pre-procedural neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term cardiac outcomes after percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2017, 265: 35-40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.007.

[8] 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.

[9] Riché F, Gayat E, Barthélémy R, et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock [J]. Crit Care, 2015, 19: 439. DOI: 10.1186/s13054-015-1144-x.

[10] Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23 (2): 646-654. DOI: 10.1245/s10434-015-4869-5.

[11] Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study [J]. Crit Care, 2015, 19 (1): 13. DOI: 10.1186/s13054-014-0731-6.

[12] Ma AJ, Cheng JL, Yang J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe

COVID-19 patients [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 288. DOI: 10.1186/s13054-020-03007-0.

[13] Bu X, Zhang L, Chen PN, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: a retrospective study [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 372-377. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.043.

[14] Abu Alfeilat M, Slotki I, Shavit L. Single emergency room measurement of neutrophil/lymphocyte ratio for early detection of acute kidney injury (AKI) [J]. Intern Emerg Med, 2018, 13 (5): 717-725. DOI: 10.1007/s11739-017-1715-8.

[15] Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? [J]. Ren Fail, 2015, 37 (2): 225-229. DOI: 10.3109/0886022X.2014.982477.

[16] 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.

[17] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.

[18] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120 (4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.

[19] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Haemost, 2001, 86 (5): 1327-1330.

[20] Flamm SL, Yang YX, Singh S, et al. American gastroenterological association institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure [J]. Gastroenterology, 2017, 152 (3): 644-647. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.026.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 马少林, 邵蕾, 刘杨, 等. 脓毒症淋巴细胞凋亡和内质网应激状态以及与预后关系的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 115-120. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.008.
Ma SL, Shao L, Liu Y, et al. A study of lymphocyte apoptosis and endoplasmic reticulum stress in the development of sepsis and their association with outcome in septic patients [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 115-120. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.008.

[24] 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. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.12.018.
Sun CD, Zhang SW, Dong J. Research progress of immune indexes in sepsis clinical experiment [J]. Chin Crit Care Med, 2005, 17 (12): 760-763. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.12.018.

[25] 刘慧琳, 刘桂花, 田兆兴. 脓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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.005.
Liu HL, Liu GG, Tian ZX. Changes in blood lymphocytes in sepsis patients [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 148-152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.005.

[26] 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.

[27] Li WJ, Ai XL, Ni YN, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study [J]. Shock, 2019, 51 (2): 161-167. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001136.

[28] Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study [J]. Crit Care, 2015, 19 (1): 13. DOI: 10.1186/s13054-014-0731-6.