

中性粒细胞与淋巴细胞比值对评估急诊脓毒症患者病情及预后的意义

天津医科大学总医院 李兴明 陈佳悦 李晨 周海强 寿松涛 柴艳芬*, 天津 300052

摘要 目的:探讨动态监测外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对急诊脓毒症患者病情及预后的评估价值。方法:采用前瞻性研究,连续选取脓毒症患者133例。收集患者入院24 h及72 h相关化验指标,并计算急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。根据患者入院28 d后存活情况,分为存活组(92例)和死亡组(41例),比较2组间各指标的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并采用多因素 Logistic 回归分析法分析脓毒症患者预后的危险因素。采用 Pearson 相关性试验分析 NLR 与 APACHE II 评分及 SOFA 评分的相关性。结果:存活组与死亡组入院24 h白细胞、血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数、NLR 及降钙素原等比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),2组患者血 pH、血乳酸、APACHE II、SOFA 评分及入院72 h白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数、NLR 比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示72 h后白细胞、中性粒细胞计数、NLR 及 APACHE II、SOFA 评分预测能力较强,ROC 曲线下面积(AUC)分别为0.709、0.728、0.731、0.739、0.716。多因素 Logistic 回归分析显示72 h NLR 及 APACHE II 评分是急诊脓毒症患者预后的独立危险因素。联合72 h NLR、淋巴细胞及 APACHE II 评分3个指标预测脓毒症病死率的 ROC 曲线下面积为0.803。24h NLR 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r = 0.262, 0.193$, 均 $P < 0.05$)。结论:入院时 NLR 可以评估急诊脓毒症患者的病情;72 h NLR 和 APACHE II 评分是脓毒症患者28 d死亡的独立危险因素;联合72 h NLR、APACHE II 评分及72 h淋巴细胞计数3个指标预测急诊脓毒症患者预后价值更大。

关键词 脓毒症; 中性粒细胞; 淋巴细胞; APACHE II 评分

中图分类号 R631 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200615

脓毒症是由感染所致的威胁生命的器官功能障碍^[1]。美国每年急诊的脓毒症患者达85万^[2]。近年由于人口老龄化及合并症增多,脓毒症相关死亡人数不断增加^[3,4]。有研究发现中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可预测危重症患者预后,但对脓毒症患者中的预后价值仍存争议^[5,6]。本文探讨 NLR 及相关指标动态变化在评估急诊脓毒症患者预后中的应用价值。

资料和方法

一般资料 本研究为前瞻性观察研究,连续收集2017年12月~2018年6月就诊于天津医科大学总医院急诊科并诊断为脓毒症和脓毒性休克的患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合脓毒症3.0定义及对脓毒症或脓毒性休克的诊断标准^[1]。排除标准:①住院时间 < 24 h;②合并血液系统恶性肿瘤;③接受化疗、长期糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;④合并中性粒细胞减少症、白细胞减少症。本研究经过医院伦理委员会审核通过,患者或家属均知情并签署同意书。

方法 收集入选患者包括人口学特征、基础疾病、感染源等资料。患者入院后立即完善全血细胞计数、动脉血气、常规生化等检查并记录结果,根据患者入院24 h内最差检测指标计算急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分,并于入院后72 h复查血常规。根据全血细胞计数的相关数值,计算 NLR。随访所有入选患者入院后28 d存活情况,出院患者行电话随访,并将患者分为存活组和死亡组,根据患者病情严重程度分为脓毒症和脓毒性休克组。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,连续变量用 Kolmogorov-Smirnov 行正态分布检验,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[(QL, QU)]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;绘制 ROC 曲线,比较不同独立危险因素对脓毒症和脓毒性休克患者预后的预测价值;使用多因素 Logistic 回归分析建立模型,并确定脓毒症患者预后的独立预测因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

* 通信作者:柴艳芬, E-mail: chaiyanfen2012@126.com

结 果

一般资料 符合纳入标准的研究对象共 133 例,平均年龄 71.0 (62.5 ~ 80.0) 岁,男性 72 例 (54.14%),脓毒症 103 例 (77.44%),脓毒性休克 30 例 (22.56%)。存活组 (92 例),死亡组 (41 例)。2 组性别、基础疾病比较,差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),最常见基础疾病是高血压 (33.83%) 和糖尿病 (39.09%);2 组年龄、软组织感染、疾病严重程度比较,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),最常见感染源是肺 (72.9%) 及腹部 (16.54%),见表 1。

表 1 脓毒症患者的一般资料比较

组别	例	男 [例 (%)]	年龄 (岁)	基础疾病 [例 (%)]				
				高血压	糖尿病	心力衰竭	慢性肺疾病	慢性肝疾病
存活组	92	45 (48.9)	66.4 ± 18.0	31 (33.7)	36 (39.1)	5 (5.4)	12 (13.0)	3 (3.3)
死亡组	41	27 (65.9)	73.0 ± 11.9*	14 (34.1)	16 (39.0)	6 (14.6)	7 (17.1)	4 (9.8)

组别	例	感染源 [例 (%)]						脓毒症 [例 (%)]	脓毒性休克 [例 (%)]
		肺	泌尿系	腹部	软组织	2 个及以上 部位感染	其 他 感染源		
存活组	92	66 (71.7)	15 (16.3)	18 (19.6)	1 (1.1)	10 (10.9)	2 (2.2)	78 (84.7)	14 (15.2)
死亡组	41	31 (75.6)	5 (12.2)	4 (9.8)	4 (12.9)*	3 (7.3)	4 (9.8)	25 (61.0)*	16 (39.0)*

注:与存活组比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组实验室指标及相关评分比较

组别	例	24 h 实验室指标			
		白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)
存活组	92	16.06 ± 7.70	195.26 ± 114.52	14.26 ± 7.61	0.81 (0.50 ~ 1.16)
死亡组	41	16.15 ± 8.60	236.54 ± 165.05	14.19 ± 8.15	0.62 (0.26 ~ 1.16)

组别	例	24 h 实验室指标			
		NLR	降钙素原 (ng/mL)	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)
存活组	92	16.87 (9.92 ~ 30.51)	2.37 (0.25 ~ 13.76)	72.95 (58.25 ~ 87.65)	32.00 (28.42 ~ 36.60)
死亡组	41	21.59 (9.82 ~ 36.74)	3.21 (0.85 ~ 20.21)	59.80 (47.35 ~ 88.30)	30.50 (26.30 ~ 45.30)

组别	例	24 h 实验室指标			
		pH	血乳酸 (mmol/L)	LDH (mmol/L)	白蛋白 (g/L)
存活组	92	7.43 (7.37 ~ 7.46)	1.70 (1.20 ~ 2.70)	224.00 (159.00 ~ 322.50)	33.39 ± 7.96
死亡组	41	7.38 (7.28 ~ 7.46)*	2.10 (1.40 ~ 3.65)*	277.00 (190.00 ~ 519.00)	31.88 ± 6.79

组别	例	24 h 实验室指标			
		丙氨酸转氨酶 (U/L)	天门冬氨酸转氨酶 (U/L)	胆红素 (mg/dL)	肌酐 (mmol/L)
存活组	92	32.50 (23.25 ~ 58.50)	33.00 (21.75 ~ 70.75)	16.20 (11.30 ~ 27.60)	85.50 (59.75 ~ 142.00)
死亡组	41	31.00 (24.25 ~ 94.25)	43.50 (23.00 ~ 110.75)	19.65 (11.65 ~ 34.07)	90.00 (65.00 ~ 194.50)

组别	例	72h 实验室指标			
		白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)
存活组	92	10.65 ± 5.72	184.75 ± 107.35	8.58 ± 5.45	1.08 (0.74 ~ 1.56)
死亡组	41	15.39 ± 7.49*	198.95 ± 115.49	12.70 ± 5.63*	0.68 (0.50 ~ 1.32)*

组别	例	72h 实验室指标		APACHE II 评分	SOFA 评分
		NLR		(分)	(分)
存活组	92	6.27 (4.15 ~ 11.38)		15.91 ± 5.79	4.00 (3.00 ~ 6.00)
死亡组	41	15.11 (9.57 ~ 25.07)*		22.61 ± 8.07*	7.00 (4.00 ~ 9.00)*

注:与存活组比较,* $P < 0.05$

实验室指标及病情严重程度 存活组与死亡组入院 24 h 白细胞、血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数、NLR、降钙素原及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 等比较,差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),2 组 pH、血乳酸、APACHE II、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分及 72 h 白细胞、中性粒细胞计数、淋巴细胞、NLR 比较,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 2。

72 h 白细胞、中性粒细胞计数、NLR 及 APACHE II、SOFA 评分对脓毒症患者预后的预测价值 将表 2 中差异有统计学意义的变量分别进行受

试者工作特征(ROC)曲线分析,结果显示 72 h 后白细胞、中性粒细胞计数、NLR 及 APACHE II、SOFA 评分预测脓毒症患者死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.709、0.728、0.731、0.739、0.716;Z 检验显示各指标预测效能相当。分别为:72 h NLR 与 APACHE II 评分($Z = 0.025, P = 0.984$), 72 h NLR 与 SOFA 评分($Z = 0.263, P = 0.795$), 72 h NLR 与 72 h 白细胞计数($Z = 0.317, P = 0.757$), 72h NLR 与 72h 中性粒细胞($Z = 0.106, P = 0.912$),见图 1、表 3。

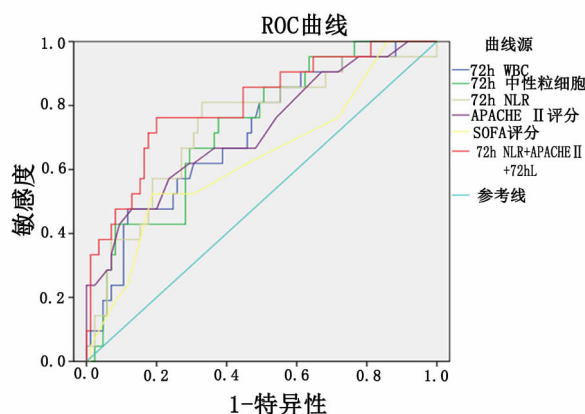


图1 入院 72h 后白细胞、中性粒细胞计数、NLR 及 APACHE II、SOFA 评分预测急诊脓毒症患者预后的 ROC 曲线

多因素 Logistic 回归分析 本文采用多因素 Logistic 回归,使用向后算法评估各指标对急诊脓毒症患者病死率的影响,得到了 $Y = -4.885 + 0.118 \times \text{APACHE II} + 0.230 \times 72 \text{ h 淋巴细胞} + 0.073 \times 72 \text{ h NLR}$ 的 Logistic 模型,该模型解释了 28 d 死亡情况的 31.7% 变异(Nagelkerke R 方),并能够正确分类 85.8% 的研究对象,模型的敏感度为 33.3%,特异度为 98.8%,模型纳入的 72 h 后的 NLR 和 APACHE II 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析研究显示:72 h NLR 和 APACHE II 评分是预测脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素,见图 1、表 4。

联合指标对脓毒症患者预后的预测价值 72 h NLR、APACHE II 评分、淋巴细胞 3 个生物标志物预

测脓毒症病死率的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.803,其 AUC 大于 72 h NLR 及 APACHE II 等单个指标。Z 检验显示联合指标预测能力更佳。分别为:联合指标与 72 h NLR($Z = 1.983, P = 0.046$),联合指标与 APACHE II 评分($Z = 2.088, P = 0.037$),见图 1。

相关指标与疾病严重程度的关系 与脓毒症患者比较,脓毒性休克患者入院时中性粒细胞和 NLR 更高,而淋巴细胞更低,这种差异在患者入院治疗 72 h 后更为明显(均 $P < 0.05$)。脓毒症休克患者的 APACHE II 及 SOFA 评分更高($P < 0.05$),见表 5。进一步行 Pearson 相关性分析显示,入院时 24 h NLR 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r = 0.262, 0.193, P < 0.05$),SOFA 评分与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.611, P < 0.05$)。

讨论

2001 年 Zahorec 等^[7]首先报道了在肿瘤患者中,严重脓毒症或脓毒性休克患者中性粒细胞显著升高,淋巴细胞明显降低,且与疾病的严重程度相关,NLR 可作为评估全身炎症反应和严重应激反应的生物学指标。Jager 等^[8]研究发现急诊入院时 NLR 可预测社区获得性肺炎患者的疾病严重程度及预后,且较传统的感染标志物(CRP 等)具有更高的准确性。Liu 等^[6]得出 NLR 与脓毒症患者 28 d 的病死率有关,死亡组中性粒细胞及 NLR 显著增高,淋巴细胞明显减低。近期研究还发现 NLR 可预测癌症、缺血性相关疾病患者的预后^[9, 10]。

本研究表明入院 24 h 内白细胞、血小板、中性粒细胞计数在 2 组间差异无统计学意义,存活组淋巴细胞的中位数更高、NLR 中位数更低,但 2 组间比较差异无统计学意义,与文献报道一致^[7],入院时 NLR 不能预测脓毒症患者的短期病死率。本文中存活组比较,死亡组患者 72 h 后的白细胞、中性粒细胞计数、NLR 更高,而淋巴细胞更低。

脓毒症患者 NLR 升高与不良结局相关的原因目前尚不清楚,推测可能与脓毒症某些病理生理过程相关。中性粒细胞增多是由中性粒细胞从内皮细

表3 入院 72h 后白细胞计数、中性粒细胞、NLR 及 APACHE II、SOFA 评分对急诊脓毒症患者预后的预测价值

指标	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	95% CI	P 值
72 h 白细胞计数	0.709	16.000	0.476	0.882	0.359	0.581 ~ 0.831	0.003
72 h 中性粒细胞	0.728	9.340	0.762	0.624	0.385	0.615 ~ 0.840	0.001
72 h NLR	0.731	9.197	0.810	0.671	0.480	0.631 ~ 0.861	0.001
APACHE II 评分	0.739	18.500	0.631	0.685	0.319	0.650 ~ 0.829	0.000
SOFA 评分	0.716	6.5000	0.561	0.815	0.376	0.620 ~ 0.811	0.000

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β 值	标准误	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
72h NLR	0.073	0.028	6.769	0.009	1.075	1.018 ~ 1.136
APACHEII 评分	0.118	0.043	7.716	0.005	1.125	1.035 ~ 1.223
72h 淋巴细胞	0.230	0.197	1.372	0.241	1.259	0.856 ~ 1.850

表 5 相关指标与疾病严重程度关系

组别	例	24h 中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	24h 淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	24h NLR	72h 中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)
脓毒症组	103	13.30(7.62 ~ 17.60)	0.81(0.46 ~ 1.22)	22.96 $\pm$ 22.51	8.89(4.70 ~ 11.63)
脓毒性休克组	30	15.31(9.21 ~ 25.17)	0.62(0.33 ~ 1.09)	34.02 $\pm$ 38.14 *	9.25(5.31 ~ 15.14) *

组别	例	72h 淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	72 h NLR	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
脓毒症组	103	1.07(0.65 ~ 1.55)	11.11 $\pm$ 10.03	15.00(12.00 ~ 21.00)	4.00(3.00 ~ 6.00)
脓毒性休克组	30	1.02(0.64 ~ 1.34) *	13.57 $\pm$ 20.34 *	22.50(18.00 ~ 29.00) *	7.00(6.75 ~ 11.00) *

注:与脓毒症组比较,* $P < 0.05$

胞去边缘化,凋亡延迟,以及生长因子对造血干细胞的作用所致^[11]。中性粒细胞在天然免疫反应中起着关键作用,但不受控制的先天免疫系统激活可能导致组织损伤、多器官衰竭甚至死亡。此外,大量的未成熟中性粒细胞尚可分泌 PD-L1 表面蛋白,该蛋白可促进 T 淋巴细胞的凋亡和抑制单核细胞功能,导致脓毒症患者免疫系统抑制和功能障碍^[12]。淋巴细胞减少可能是由于淋巴细胞在网状/内皮系统、内脏淋巴系统内的边缘化和再分布,以及淋巴细胞的加速凋亡所致^[13~15]。

本文发现不论是在单因素或是多因素的分析中,NLR 都是有效的风险预测指标。相较于其他新型脓毒症预后生物标志物如:肝素结合蛋白、可溶性髓样细胞触发受体-1 等^[16],NLR 具有获取方便、价格便宜、耗时短等优点,且可在评价脓毒症患者预后转归方面提供有力依据。

综上所述,入院时 NLR 值可反映急诊脓毒症患者的疾病严重程度,治疗 72 h 后值可以预测脓毒症患者的预后,其联合 72 h 淋巴细胞及 APACHE II 评分预测急诊脓毒症患者预后的价值较单一指标更佳。本研究为单中心研究,且纳入的研究对象较少。有研究报道不同病原体(如革兰阳性菌或革兰阴性菌)所致脓毒症患者及不同感染源的脓毒症患者中性粒细胞、淋巴细胞及变化趋势不同,本研究未进一步探讨。

参考文献

- 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.
- Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised National Estimates of Emergency Department Visits for Sepsis in the United States [J]. Crit

Care Med, 2017, 45(9):1443-1449.

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16):1546-1554.
- Du B, An Y, Kang Y, et al. Characteristics of Critically Ill Patients in ICUs in Mainland China [J]. Crit Care Med, 2013, 41(1):84-92.
- Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel M, 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):1-8.
- Liu X, Shen Y, Wang H, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016:1-8.
- 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.
- 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.
- Xia W, Liu Z, Shen D, et al. Prognostic performance of pre-treatment NLR and PLR in patients suffering from osteosarcoma [J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1):127.
- Hu ZD, Huang YL, Qin BD, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer [J]. Ann Transl Med, 2015, 3(4):50.
- Mahidhara R, Billiar TR. Apoptosis in sepsis [J]. Crit Care Med, 2000, 28(4 Suppl):N105-N113.
- Leliefeld PH, Wessels CM, Leenen LP, et al. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation [J]. Crit Care, 2016, 20:73.
- Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, et al. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators [J]. Blood, 1996, 87(10):4261-4275.
- Lang JD, Matute-Bello G. Lymphocytes, apoptosis and sepsis: making the jump from mice to humans [J]. Crit Care, 2009, 13(1):109.
- 刘黎明, 成熙芸. 外周血淋巴细胞、单核细胞计数及其比值、红细胞分布宽度对急性冠脉综合征患者预后的预测价值 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4):325-328.
- 郭磊, 沈华, 张铮. 脓毒症的新型生物标志物研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2):155-158.

(2019-03-26 收稿 2020-11-27 修回)