

NLR、PLR对侵袭性念珠菌感染致重症脓毒症患者的诊断意义及预后价值

刘建军, 王泽田, 翟勋凯, 唐建国

复旦大学附属上海市第五人民医院创伤急救危重病医学中心, 上海
Email: scopesky@126.com, scopesky@126.com

收稿日期: 2021年2月25日; 录用日期: 2021年3月12日; 发布日期: 2021年3月31日

摘要

目的: 探究淋巴细胞计数和外周血炎症细胞比值(中性粒细胞/淋巴细胞比值NLR及血小板/淋巴细胞比值PLR)在侵袭性念珠菌感染(ICI)脓毒症中的变化以及临床诊断价值, 为临床评估患者预后和预防侵袭性念珠菌感染提供科学依据。方法: 选取2018年1月至2020年6月在复旦大学附属上海市第五人民医院综合ICU诊断重症脓毒症227例患者为研究对象, 其中侵袭性念珠菌感染患者27例, 非侵袭性念珠菌感染患者200例。检测所有研究对象血常规参数以及G试验水平, 计算NLR以及PLR值, 检测IL-6, IL-8和TNF- α 水平。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析外周血炎症细胞比值对侵袭性念珠菌感染的诊断价值, 采用COX分析影响侵袭性念珠菌感染重症脓毒症患者的预后因素。结果与非ICI组相比, ICI组患者、G实验、NLR以及PLR明显升高($P < 0.05$), 淋巴细胞计数、淋巴细胞比率和G试验 $\geq 52.60\text{ng/L}$ 与侵袭性念珠菌感染密切相关。NLR诊断ICI的敏感性为62.2%, 特异性为86.5%; PLR敏感度为76.5%, 特异度为86.5%; G试验敏感度为89.5%, 特异度为92.7%。年龄、糖尿病、APCCHE II评分、腹腔感染、NLR、PLR和淋巴细胞计数均是影响ICH患者预后的危险因素($HR = 2.685, 3.627, 1.691, 2.153, 2.967, 2.067, 1.82$); 多因素COX分析显示, NLR、PLR和淋巴细胞计数是影响ICI患者不良预后的独立危险因素($HR = 2.632, 3.956, 3.0163, P < 0.05$)。ICI患者27 d死亡12例(44.4%), 存活15例。与预后良好者比较, 预后不良者淋巴细胞计数水平降低, NLR和PLR升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 侵袭性念珠菌感染重症脓毒症患者早期外周血参数中淋巴细胞计数和淋巴细胞比值(NLR, PLR)显著降低, 作为一种源于全血细胞参数的炎症指标, 对于侵袭性念珠菌感染的早期诊断具有一定的临床检测价值。

关键词

脓毒症, 侵袭性念珠菌感染, 外周血淋巴细胞

Diagnostic and Prognostic Value of NLR and PLR for Invasive Candidiasis Infection in Severe Sepsis Patients

Jianjun Liu, Zetian Wang, Xunkai Zhai, Jianguo Tang

文章引用: 刘建军, 王泽田, 翟勋凯, 唐建国. NLR、PLR 对侵袭性念珠菌感染致重症脓毒症患者的诊断意义及预后价值[J]. 临床医学进展, 2021, 11(3): 1380-1386. DOI: 10.12677/acm.2021.113197

Department of Trauma-Emergency & Critical Care Medicine, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai
Email: scopesky@126.com, scopesky@126.com

Received: Feb. 25th, 2021; accepted: Mar. 12th, 2021; published: Mar. 31st, 2021

Abstract

Objective: To explore the diagnostic and prognostic value of lymphocyte neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) for invasive candidiasis infection (ICI) in critically ill patients with sepsis, and to provide scientific basis for clinical evaluation of prognosis and prevention of ICI. **Methods:** 227 patients with severe sepsis diagnosed in the general ICU of Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University from January 2018 to June 2020 were divided into the invasive Candida infection group (27 cases) and the non-invasive Candida infection group (200 cases). Peripheral blood routine parameters blood, G test, inflammatory factors such as interleukin (IL)-6, IL-8 and tumor necrosis factor were detected, and NLR and PLR values were calculated. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of inflammatory cell ratio in peripheral blood for ICI, and Cox was used to analyze the prognostic factors of severe sepsis patients with ICI. **Results:** Compared with non ICI group, G test, NLR and PLR in ICI group increased significantly ($P < 0.05$). Lymphocyte count, lymphocyte ratio and G test $\geq 52.60\text{ng/l}$ were closely related to the diagnosis of ICI. The sensitivity and specificity of NLR in the diagnosis of ICI were 62.2% and 86.5%, respectively; the sensitivity and specificity of PLR were 76.5% and 86.5%, respectively; the sensitivity and specificity of G test were 89.5% and 92.7%, respectively. Age, diabetes mellitus, the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, abdominal infection, NLR, PLR and lymphocyte count were the risk factors affecting the prognosis of patients with ICH (HR = 2.685, 3.627, 1.691, 2.153, 2.967, 2.067, 1.82); multivariate Cox analysis showed that NLR, PLR and lymphocyte count were the independent risk factors affecting the poor prognosis of patients with ICI (HR = 2.632, 3.956, 3.0163, $P < 0.05$), while 27 patients with ICI 12 cases (44.4%) died and 15 cases survived. Compared with the patients with good prognosis, the level of lymphocyte count in the patients with poor prognosis was lower, while NLR and PLR were higher ($P < 0.05$). **Conclusions:** In the early stage of severe sepsis patients with invasive Candida infection, lymphocyte count in peripheral blood and lymphocyte ratio (NLR, PLR) decreased significantly, which could be a certain clinical detection value for the early diagnosis of ICI as an inflammatory index derived from whole blood cell parameters.

Keywords

Sepsis, Invasive Candidiasis Infection, Peripheral Blood Lymphocyte

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

念珠菌属于条件致病菌，是人体正常微生物系统的重要成员。近年来，由于各种侵入性操作、放疗、化疗、广谱抗生素、免疫抑制剂和糖皮质激素的广泛应用，使患者的免疫力下降，侵袭性真菌病(Invade fungal disease, IFD)所致脓毒症的发病率不断增加，其中 50% 以上为白念珠菌感染，称为侵袭性念珠菌感

染(*Invasive candidiasis infection, ICI*)，成为严重威胁人类健康的感染性疾病[1] [2]。由于侵袭性真菌感染症状不典型，其诊断往往需要微生物实验室培养结果，而真菌培养耗时长、敏感性低，故 ICI 早期诊断非常困难，早期治疗受到严重制约。为此，本研究分析 NLR、PLR 和淋巴细胞计数对 ICI 患者的诊断意义及预后评估的价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

采用前瞻性研究方法，收集 2018 年 1 月至 2020 年 6 月入住复旦大学附属上海市第五人民医院综合 ICU 收治的重症脓毒症患者 227 例为研究对象。根据是否为侵袭性念珠菌感染分成两组，一组为侵袭性念珠菌感染(ICI 组)27 例，另一组为非侵袭性念珠菌感染组(非 ICI)200 例。其中 ICI 组男性 16 例，女 11 例，平均年龄(78.58 ± 8.19)；非 ICI 组男性 124 例，女 76 例，平均年龄(79.32 ± 10.11)。2 组研究对象性别、年龄等一般资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案经复旦大学附属上海第五人民医院伦理委员会批准(批件号：2018-072)，符合医学伦理标准，并经患者及家属的知情同意。

2.2. 纳入标准

1) 符合 Sepsis 3.0 定义和诊断标准[3] [4]；2) 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II [5] (the acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 ≥ 15 分；3) ICU 内住院时间 > 7 d。

2.3. 排除标准

恶性肿瘤、年龄 < 18 岁、孕妇、尿毒症、以及自身免疫性疾病长期使用激素等患者。

2.4. 标本收集

收集 24 h 内入住 ICU 诊断重症脓毒症患者的临床资料(基础疾病、感染高危因素)、2 个疾病评分(急性生理与慢性健康状况评分 II, APACHE II 和序贯器官衰竭评分 Sequential organ failure assessment, SOFA)；各种治疗手段，包括药物治疗(抗生素、血管活性药物、激素)、侵入性操作(气管插管、深静脉置管、体内引流管等)，并随访患者 28 d 的预后情况。

2.5. 病原学资料

根据脓毒症相关救治流程，在诊断脓毒症 24 h 内留取可以感染病灶标本送微生物实验室细菌和真菌涂片及培养。

2.6. 实验室资料

按照 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪操作流程，检测中性粒细胞、淋巴细胞、血小板绝对值计数并记录，计算 NLR 与 PLR。NLR=中性粒细胞/淋巴细胞，PLR = 血小板/淋巴细胞[6]。采用 ELISA 法检测血浆中白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平和 G 试验(1,3- β -D 葡聚糖)。

2.7. 诊断标准

根据中华医学会重症医学分会 2007 年发布的《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南》[7]。

2.8. 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计学分析，符合正态分布的计量数据均使用均数±标准差

($\bar{x} \pm S$)表示, 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料采用两组t检验, 配对的两组比较采用配对t检验, 独立的两组数据比较使用两独立样本t检验。若方差不齐, 两组间比较采用Mann-Whitney U检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

2组受试者性别、年龄、基础疾病、获得ICI的危险因素、SOFA评分的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 与非ICI患者比, ICI患者APACHE II显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 患者28 d病死率为44.4%, ICI患者28 d病死率较非ICI患者明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

Table 1. General data and laboratory data of non ICI Group and ICI Group

表 1. 非 ICI 组与 ICI 组一般资料及实验室资料

临床资料	所有患者	非 ICI 组	ICI 组	P 值
例数(男/女)	227 (140/87)	200 (124/76)	27 (16/11)	0.593
年龄	78.85 ± 12.53	78.58 ± 8.19	79.32 ± 10.11	0.728
COPD/哮喘	25 (11.0%)	22 (11.0%)	3 (11.1%)	0.558
冠心病/高血压	86 (37.9%)	74 (37.0%)	12 (44.4%)	0.056
糖尿病/甲状腺疾病	72 (31.7%)	65 (32.5%)	7 (25.9%)	0.067
肝功能衰竭	23 (10.1%)	20 (10.0%)	3 (11.1%)	0.862
III, IV 级手术	38 (16.7%)	33 (16.5%)	5 (18.5%)	0.425
全肠外营养	112 (49.3%)	99 (49.5%)	13 (48.1%)	0.632
APACHE II 评分[分, M (P25, P75)]	19.0 (15,26)	16.0 (15,26)	19.0 (17,26)	0.027
SOFA 评分[分, M (P25, P75)]	10.0 (7.0,15.0)	10.5 (7.0,15.0)	11.0 (8.0,14.0)	0.671
深静脉置管	225 (99.1%)	198 (99.0%)	27 (100.0%)	0.952
有创机械通气	135 (59.5%)	120 (60.0%)	15 (55.5%)	0.652
肾脏替代治疗	58 (25.6%)	50 (25.0%)	8 (29.6%)	0.521
血管活性药物	162 (71.4%)	142 (71.0%)	20 (74.1%)	0.363
WBC ($\times 10^9/L$)	12.20 ± 4.02	12.86 ± 4.86	11.97 ± 4.45	0.286
NC ($\times 10^9/L$)	8.95 ± 3.21	9.01 ± 4.01	8.90 ± 3.52	0.351
LC ($\times 10^9/L$)	2.51 ± 0.78	2.65 ± 0.51	1.92 ± 0.45	0.021
PLT ($\times 10^9/L$)	135.28 ± 95.64	156.52 ± 103.21	114.62 ± 68.52	0.012
C 反应蛋白(mg/L)	38.6 ± 10.75	39.11 ± 12.54	37.15 ± 9.65	0.625
降钙素原(μg/L)	2.56 ± 1.20	2.95 ± 2.02	2.48 ± 2.01	0.452
G 实验(ng/L)	69.50 ± 15.60	56.33 ± 12.10	118.70 ± 21.33	0.001
IL-6 (ng/L)	40.162 ± 8.26	42.17 ± 9.32	38.65 ± 10.11	0.358
IL-8 (ng/L)	127.60 ± 15.80	130.72 ± 20.11	125.31 ± 12.30	0.625
TNF-α (ng/L)	20.45 ± 8.30	24.65 ± 6.32	20.01 ± 2.56	0.367

APACHE II 评分为急性生理与慢性健康状况评分 II, WBC 为白细胞计数, NC 为中性粒细胞计数, LC 为淋巴细胞计数, PLT 为血小板计数, IL-6 为白细胞介素-6, IL-8 为白细胞介素-8, TNF-α 肿瘤坏死因子-α。

3.2. 真菌培养结果

在 27 例 ICI 患者中念珠菌菌血流感染 8 例，腹腔念珠菌感染 6 例，泌尿道念珠菌感 10 例，胸腔念珠菌感染 3 例；念珠菌分布是白色念珠菌 14 例，光滑念珠菌 6 例，近平滑假丝酵母菌 4 例，热带念珠菌感染 3 例。ICI 患者 G 试验水平明显升高，与非 ICI 患者箱比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3. 2 组 NLR、PLR、G 实验水平比较

与非 ICI 组比较，ICI 组 NLR、PLR、G 实验水平均明显升高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，其他细胞计数、CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平两者间差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 1。

3.4. ROC 曲线分析

NLR、PLR 和 G 实验 3 个指标单项或联合检测对 ICI 的诊断价值 ROC 曲线分析显示，NLR 预测 ICI 的曲线下面积为 0.752，截断值为 1.72，灵敏度为 62.2%，特异度为 86.5%；PLR 预测 ICI 的曲线下面积为 0.829，截断值为 2.56，灵敏度为 76.5%，特异度为 86.5%；G 实验预测 ICI 曲线下面积为 0.895，截断值为 2.57，灵敏度为 89.5%，特异度为 92.7%；3 项指标联合检测预测 ICI 的曲线下面积为 0.952，灵敏度为 91.7%，特异度为 85.6%。淋巴细胞计数、NLR、PLR 和 G 试验与 ICI 密切相关。

3.5. 28 d 预后分析

ICI 组患者 28 d 死亡 12 例(44.2%)，存活 15 例。与预后良好者比较，预后不良者淋巴细胞计数水平降低，NLR 和 PLR 升高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.6. ICI 预后 COX 分析

单因素 COX 分析显示，年龄、糖尿病、APCCHE II 评分、腹腔感染、NLR、PLR 和淋巴细胞计数均是影响 ICH 患者预后的危险因素(HR = 2.685, 3.627, 1.691, 2.153, 2.967, 2.067, 1.82)；多因素 COX 分析显示，NLR、PLR 和淋巴细胞计数是影响 ICI 患者不良预后的独立危险因素(HR = 2.632, 3.956, 3.0163, $P < 0.05$)。

4. 讨论

侵袭性真菌感染(IFI)是 ICU 病房患者常见的感染，重症患者真菌感染以念珠菌为主，起病隐匿、进展迅速，病死率高达 30%~60%，正确的早期诊断和经验性治疗是影响重症侵袭性念珠菌感染(ICI)患者预后的独立危险因素[8]。而实验室培养是诊断感染的金标准，但其检测周期较长，不利于疾病的早期诊断，标本培养检出念珠菌是否能够确诊确实为集体念珠菌感染是临床医师及微生物实验室一直以来共同面临的挑战。临床医务工作者常根据临床感染症状结合 G 实验，高危因素等多种指标综合判断是否为侵袭性念珠菌感染[9]。

机体抵抗白念珠菌感染的免疫过程是一个机器复杂的过程，在这个过程中特异性的细胞免疫、体液免疫都参与了这一过程，其中细胞免疫在抗白念珠菌感染中一直被认为处于主导地位[10][11]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是一种新的用来评价机体应激状态下炎症反应及免疫功能的敏感指标。早期研究的关注点主要集中在 NLR 与肿瘤患者预后关系，新近的研究发现，脓毒症患者中性粒细胞大量释放入血参与炎症反应，同时凋亡延迟，而淋巴细胞凋亡却更早的发生，细胞免疫功能抑制，增加死亡。有文献报道 NLR 可以作为炎症状态指标，有研究认为动态监测外周血 NLR 能够预测血流感染患者的预后[12]。

G 试验检测的是真菌的细胞壁成分(1,3)- β -D-葡聚糖，人体的吞噬细胞吞噬真菌后，能持续释放该物

质，使血液及体液中含量增高(浅部真菌感染无类似现象)。1-3- β -D-葡聚糖可特异性激活鲎变形细胞裂解物中的G因子，引起裂解物凝固，故称G试验，是目前公认诊断念珠菌感染的最佳参考指标[9]。目前临上G实验检测试剂盒价格昂贵且部分医院不能开始该实验检测需要外送至第三方检测，导致临床开展很不方便。因此，寻找一种更为廉价、方便、快速的检测指标具有重要的临床意义。中性粒细胞/淋巴细胞比值是目前公认的能快速反映患者免疫炎症状态的指标，常作为危重患者全身炎症反应和多种疾病的预后指标，近年来受到广泛关注[13]。血小板/淋巴细胞比值反映血小板和淋巴细胞计数的相对变化，也是反映机体全身炎症反应的变化[14]。

本研究结果显示，ICI组淋巴细胞计数较非ICI组明显减少，淋巴细胞计数具有较好的ICI诊断价值；免疫学指标在两者间无明显差异。

本研究结果显示，ICI组NLR、PLR比非ICI组明显增高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；NLR诊断念珠菌感染的ROC曲线下面积为0.752，PLR区分念珠菌感染的曲线下面积为0.829，综合该试验可以看出，NLR和PLR对于鉴别念珠菌感染具有较好的临床应用，NLR可以很好地区分是否念珠菌引起感染全身侵袭性感染。

APACHE II评分及SOFA评分与病情的严重程度及预后的相关性已得到充分认可，评分越高，发生器官衰竭和死亡的风险越大。本研究显示ICI死亡患者上述评分均明显升高，同时伴随NLR及PLR的显著增高，其预判效能AUC分析提示NLR及PLR对ICI患者有很好的预测价值。NLR及PLR是临床极其普通、便捷的化验指标，极易获得，本研究为临床医师对ICI患者的预后评估提供了新的观察指标。当然由于本研究样本量较小，且是单中心，研究结果可能存在一定偏差，尚需更多的研究以加以证实。

5. 结论

综上所述，NLR和PLR与ICI诊断及预后密切相关，是影响ICI患者28 d病死率的独立危险因素。临上可快速检测，可作为ICI早期诊断和预后评估的有效指标，有较高的临床应用价值和应用前景。

基金项目

上海市闵行区自然科学研究课题(2018MHZ003)。

参考文献

- [1] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(1): 29-43.
- [2] Alangaden, G.J. (2011) Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Disease Clinics*, **25**, 201-225. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.003>
- [3] Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., et al. (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Sepsis Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- [4] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志. 2018, 19(9): 567-588.
- [5] 谢锋文, 潘景业. 急性生理学与慢性健康状况评分系统: 1978-2010[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 378-381.
- [6] Fan, W., Zhang, Y., Wang, Y., et al. (2015) Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Predictors of Survival and Metastasis for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Transarterial Chemoembolization. *PLoS One*, **10**, e0119312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119312>
- [7] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 960-966.
- [8] Brown, G.D., Denning, D.W., Gow, N.A.R., et al. (2012) Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Transla-*

- tional Medicine, **4**, 165rv13-165rv13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>
- [9] 徐明均, 张慧婷, 张玉洁, 等. 血浆1,32-D葡聚糖检测联合念珠菌评分对侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(1): 11-14.
- [10] Richardson, J.P. and Moyes, D.L. (2015) Adaptive Immune Responses to *Candida albicans* Infection. *Virulence*, **6**, 327-337. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1004977>
- [11] 于垚, 何慧倩, 吴梦雪, 贾鑫明. 念珠菌与宿主相互作用的研究进展[J]. 菌物学报, 2020, 39(11): 2088-2108.
- [12] Hwang, S.Y., Shin, T.G., Jo, I.J., et al. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Critically-Ill Septic Patients. *American Journal of Emergency Medicine*, **35**, 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.055>
- [13] 杨萌, 李丽娟, 苏楠, 等. 动态监测外周中性粒细胞/淋巴细胞比值能够预测血流感染患者的预后[J]. 中华危重症急救医学, 2015, 27(6): 471-476.
- [14] Jialal, G., Adams-Huet, B., Jialal, I., et al. (2019) Both the Platelet Count and the Platelet: Lymphocyte Ratio Are Not Increased in Nascent Metabolic Syndrome. *Platelets*, **30**, 1057-1058. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1648783>