

# NLR 对脓毒症患者预后评估的研究进展

谢小玉 梁 群 朱嘉敏

**摘 要** 脓毒症具有高病死率的特点,其发病机制主要与机体“炎症风暴”导致的免疫反应失衡密切相关。中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)为血常规中的两项指标之比,可反映机体炎症与免疫状态。脓毒症早期机体启动固有免疫,中性粒细胞迅速增殖并通过趋化、边集、贴附到达病灶,以脱颗粒及呼吸爆发等形式对病菌进行杀灭。到了脓毒症代偿性抗炎反应期,适应性免疫系统被激活,但由于机体持续的“炎症风暴”消耗抗炎介质过多,抑制淋巴细胞增殖及加速凋亡,造成机体免疫抑制甚至麻痹。本文着重分析了 NLR 在脓毒症发生炎症及免疫过程中的机制,从脓毒症的发病机制、中性粒细胞及淋巴细胞在脓毒症时的变化进展等方面进行论述,以期探究 NLR 对评估脓毒症患者预后价值。

**关键词** 脓毒症 中性粒细胞与淋巴细胞的比值 NLR 预后 研究进展

**中图分类号** R459.7

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.038

脓毒症是机体对感染反应失调引起的可威胁生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。全球每年确诊为脓毒症的患者超过 1900 万,若病发时未能及时参照指南救治,其 72h 生存率将急速下降,而脓毒症休克的病死率高达 40%~70%<sup>[2-4]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为新型评估感染和预后的指标,能综合反映机体炎症及免疫状态<sup>[5]</sup>。且相较于其他新型脓毒症预后指标如肝素结合蛋白、可溶性髓样细胞触发受体-1 等,具有临床易获得的优点<sup>[6]</sup>。现就通过探讨 NLR 在脓毒症发生炎症及免疫过程中的机制,以探究其对脓毒症患者的预后价值。

## 一、脓毒症的发病机制

有研究表明,脓毒症发病与发展的诱因和关键机制有感染、免疫抑制、内皮损伤与凝血系统紊乱等,其中与宿主免疫反应失衡密切相关<sup>[7]</sup>。在脓毒症早期,严重感染诱发免疫细胞通过识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-related molecular patterning molecules, DAMPs)激活细胞内信号转导系统,释放大量的细胞因子入血,过量的细胞因子诱导免疫细胞过度活化,进一步释放大量细胞因

子,形成恶性循环,造成机体免疫功能紊乱,难以精准调控细胞因子的级联反应,形成“炎症风暴”,导致机体的固有免疫系统功能紊乱,适应性免疫细胞增殖能力下降及凋亡,甚至并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)<sup>[8]</sup>。研究脓毒症的炎症与免疫功能的变化机制,有助于寻找指标来指导早期干预与治疗,改善预后。

## 二、NLR 的定义及意义

NLR 为血常规中中性粒细胞计数与淋巴细胞计数之间的比值,该比值可在一定程度上反映机体炎症情况及免疫功能状态。在机体发生感染、组织损伤或大出血时免疫系统被激活,中性粒细胞作为第一道防线,吞噬并杀灭细菌,后期淋巴细胞如 T 淋巴细胞通过直接杀伤、B 淋巴细胞分泌特异性 IgG 类抗体等方式,清理侵入机体“异己”物质,保证机体内部平衡。

NLR 正常生理水平为 0.78~3.53<sup>[9]</sup>。正常感染情况下, NLR 早期增大,后期因适应性免疫系统的激活而减小。但由于脓毒症特殊的“炎症风暴”,过度活化的机体免疫系统导致内源性抗炎介质失控性释放,即极剧增加的中性粒细胞参与早期细菌的杀伤,后期因机体炎性反应亢进导致淋巴细胞的持续损伤凋亡。因此,若 NLR>7,便可作为脓毒症患者高病死率的独立预测指标,即 NLR 的增大表明脓毒症患者机体的“炎症风暴”难以得到控制,免疫处于抑制甚至麻痹状态,提示脓毒症患者病情危重,预后较差<sup>[10]</sup>。因此,监测 NLR 对于评估脓毒症患者住院期间的病情变化具有重要意义。

## 三、NLR 在脓毒症时的变化及机制

1. 脓毒症时中性粒细胞的变化过程:在机体发生

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81974557);黑龙江中医药大学校级科技创新研究平台项目(2018pt06)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(谢小玉、朱嘉敏);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(梁群)

通信作者:梁群,主任医师,博士生导师,电子信箱:2955271723@qq.com

脓毒症时,就代表着全身在经历促炎-抗炎的病程,这个病程主要分为两个阶段:炎症反应综合征期和代偿性抗炎反应期。在炎症反应综合征期时,机体会立即启动固有免疫应答,而中性粒细胞在固有免疫系统中占据着重要的地位,中性粒细胞数量常与炎症程度呈正相关<sup>[11]</sup>。脓毒症时,机体会产生、释放趋化因子白细胞介素(interleukin, IL)-8并诱导周边的巨噬细胞向感染部位聚集。活化后的巨噬细胞释放IL-6、IL-1 $\beta$ 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等诱导中性粒细胞离开血流,发生边集后贴附于血管壁上。附壁的中性粒细胞通过表面的整合素受体与内皮细胞黏附因子结合,牢靠黏附于血管内皮细胞。一旦中性粒细胞膜表面的趋化受体与因子结合,中性粒细胞中的钙泵便被激活,促使其胞质形成伪足并插入到内皮细胞间隙,逐步游移的同时分泌胶原酶降解血管基膜,并通过表面的整合素和CD44分子而黏附于细胞外基质,使其滞留于病灶,以脱颗粒及呼吸爆发等形式杀灭、消化和降解病原微生物。从启动固有免疫系统到吞噬完细菌的24~48h间,中性粒细胞逐渐崩解。死亡后的中性粒细胞还可释放胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)与细菌结合,降解其毒性物质并通过高浓度的丝氨酸蛋白酶杀死病原体。

脓毒症全身炎症反应会持续刺激中性粒细胞过度激活且造成其凋亡延迟。同时,在中性粒细胞持续发挥吞噬作用及免疫反应的过程中,也会不可避免地造成组织损伤。在中性粒细胞发生趋化、激活和吞噬等一系列动作时,其细胞膜可被磷脂酶激活,释放花生四烯酸(arachidonic acid, AA)到胞外,并通过环氧化酶和脂氧化酶两个代谢途径,分别生成前列腺素(prostaglandin, PG)、血栓素(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)和白三烯(leukotriene, LT)等炎症细胞因子<sup>[12]</sup>。这些炎症细胞因子会致使机体组织水肿、形成微小血栓,从而造成组织损伤,释放细胞因子,诱导中性粒细胞增殖。同时受细菌产物、抗原抗体复合物等作用时,中性粒细胞不仅会释放氧自由基,加剧内皮细胞的损伤,导致血管通透性增高;且溶酶体内酶的大量释放也会降解细胞外成分如血管基膜、胶原蛋白与弹性蛋白等,引起细胞损伤甚至自溶,分解及释放出中性粒细胞的趋化因子又能吸引更多的中性粒细胞到损伤部位,最终导致固有免疫系统失控,引起全身炎症反应。在这一个过程中,中性粒细胞趋化游走、释放炎症细胞因子、组织细胞再受损又释放趋化因子,导致持续的全身炎症状态,在此刻脓毒症患者的体内

中性粒细胞数值明显增高,NLR的比值相对变大,提示患者体内感染严重。

2. 脓毒症时体内淋巴细胞的变化及机制:机体免疫反应进行96h后,巨噬细胞与中性粒细胞发生大量凋亡并会诱导适应性免疫系统的激活。但由于机体持续的“炎症风暴”导致抗炎性细胞因子与促炎性细胞因子失衡,造成机体代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),即机体对感染的易感性及免疫的抑制甚至麻痹<sup>[13]</sup>。在相关的临床实验中发现脓毒症患者的T淋巴细胞数量较正常人明显低,且脓毒症休克患者比脓毒症患者T淋巴细胞下降更多<sup>[14,15]</sup>。淋巴细胞减少的机制与淋巴细胞在网状/内皮系统、内脏淋巴系统内的边缘化和再分布有关<sup>[16]</sup>。机体发生脓毒症时,淋巴细胞由血中转移至炎症或感染部位,这样血常规中淋巴细胞计数就会减少。此外,淋巴细胞的减少还与凋亡诱导应激调节素的释放有关,主要包括TNF- $\alpha$ 、Fas配体(Fas ligand, FasL)及糖皮质激素等<sup>[17]</sup>。活化后的CD8<sup>+</sup>T细胞,可通过大量表达的Fas(CD95)或分泌TNF细胞因子,分别与靶细胞表面FasL或表面TNFR1结合的途径,利用配体的死亡结构域引起死亡信号逐级转导,生成、集聚死亡诱导信号复合物(death-inducing signal complex, DISC),最终激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase),启动半胱氨酸天冬酶活化的信号通路引发核纤层解体而导致细胞死亡<sup>[18]</sup>。脓毒症诱导淋巴细胞减少,其减少使机体难以形成有效的特异性免疫,致使患者的病死率剧增。

3. NLR对脓毒症患者预后价值的文献研究:2001年,Zahorec<sup>[5]</sup>提出NLR可作为全身炎症指标用于评估ICU患者的病情。此后越来越多研究证实该比值对脓毒症患者的预后有评估价值。周凯等<sup>[19]</sup>研究发现,低NLR组脓毒症患者的生存期明显延长,预后改善。马琴琴等<sup>[20]</sup>研究发现,细菌组脓毒症患者的NLR明显高于非细菌组,提示监测NLR有助于鉴别脓毒症细菌感染者与非细菌感染者,对脓毒症的诊治有一定指导意义。Rehman等<sup>[21]</sup>对168例脓毒症患者进行横断面分析发现,NLR与脓毒症的发生和严重程度密切相关,且NLR和PCT均与SOFA评分呈显著相关( $P < 0.05$ )。Huang等<sup>[22]</sup>通过Meta分析探讨NLR与脓毒症患者的预后关系,发现符合脓毒症标准的11564例患者中,非幸存者的NLR值显著高于幸存者。这些研究皆表明,NLR是脓毒症患者的独立可靠预后预测指标。

同样在儿童脓毒症的预后分析中,NLR亦与预

后密切相关。Emilija 等<sup>[23]</sup>研究表明, NLR 可作为儿童脓毒症的早期预测指标, 且可用于鉴别是病毒或细菌引起的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。一项对 122 例新生儿早发脓毒症 (early-onset sepsis, EOS) 的前瞻性研究发现, NLR 与新生儿 EOS 呈正相关<sup>[24]</sup>。另外一项研究 1480 例脓毒症患儿的预测模型显示, NLR 是新生儿脓毒症的独立危险因素, 且 ROC 曲线推断其预测最佳临界值为 1.62, 特异性为 75%<sup>[25]</sup>。

4. NLR 对脓毒症患者的临床指导价值: 对于 NLR 升高的脓症患者, 临床医生可通过其来辅助判断患者是否存在细菌感染, 在等待病原学检查结果的同时, 可经验性地选择  $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、碳青霉烯类和抗菌肽等抗生素进行治疗<sup>[26]</sup>。当病原学结果明确后, 应及时改用敏感抗生素。NLR 升高还预示着脓症患者全身免疫的抑制甚至麻痹, 临床医生应早期应用免疫治疗药物如干扰素  $\gamma$ 、胸腺肽  $\alpha 1$  等, 增强患者免疫力, 提高生存率<sup>[27]</sup>。

### 三、展 望

NLR 的相关研究逐渐成为肿瘤及急危重症领域的热点, 并且取得了一定的研究成果。中性粒细胞与淋巴细胞作为机体重要的免疫细胞, 研究其比值的动态变化可综合反映机体炎症与免疫状态, 由此可为临床医生判断病情及处置给予一定的帮助。本文重点讨论了 NLR 在脓毒症发生炎症及免疫过程时的机制, 并且通过文献研究发现, NLR 是脓毒症患者的独立可靠预后指标。且因其具有易获取、操作便捷的优点, 可更好地服务于临床。此外, NLR 若能联合 APACHE II 评分、NT-proBNP、PCT、IL-6 检测、乳酸清除率等系列指标, 其对脓毒症患者的预后评估的准确性会更高。

### 参考文献

- 1 齐文旗, 张斌, 郑忠骏, 等. 拯救脓毒症运动: 2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(11): 1300-1304
- 2 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]. 中国急救医学, 2019, 38(9): 741-756
- 3 Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis[J]. BMJ, 2007, 335(7625): 879-883
- 4 Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. Crit Care Med, 2006, 34(6): 1589-1596
- 5 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
- 6 蒋剑文, 郭端, 蒋涵, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在脓毒症诊断及预后评估中的作用[J]. 海南医学院学报, 2019, 25

- (19): 1492-1495
- 7 廖明喻, 刘雪健, 武免免, 等. 脓毒症病理生理机制及治疗新方法的探索[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 475-479
- 8 蒋龙元. 免疫紊乱在脓毒症中的作用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6): 701-704
- 9 Forget P, Khalifa C, Defour JP, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? [J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 12
- 10 廖静, 景清, 吴艳梅, 等. 儿童过敏性紫癜消化道出血的血清学相关危险因素分析[J]. 现代临床医学, 2019, 45(1): 44-46
- 11 方晓君, 魏天南. 脓毒性休克患者外周血 NLR、PLR 与凝血指标的变化及其临床意义[J]. 中国现代医生, 2019, 57(36): 19-22
- 12 毛凌, 贾蝉忆, 贺滢, 等. 20-HETE 作用受体的发现及其对高血压的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(12): 2294-2299
- 13 耿延青. 脓症患者血中 CD4<sup>+</sup>~CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞水平与机体细胞免疫状态的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2015, 12(3): 7-10, 23
- 14 Cheng Xiang Lu et al. Peripheral T lymphocyte and natural killer cell population imbalance is associated with septic encephalopathy in patients with severe sepsis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 11(3): 1077-1084
- 15 龙盼, 李响, 姜丽静, 等. 脓毒症休克患者临床免疫功能分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(2): 198-200
- 16 李兴明, 陈佳悦, 李晨, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对评估急诊脓症患者病情及预后的意义[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(6): 499-502
- 17 黄顺伟, 管向东, 陈娟, 等. 免疫调理对脓毒症大鼠中性粒细胞和淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2009, 3(5): 362-365
- 18 孙旖旎, 马晓春. 脓毒症获得性 T 细胞免疫功能障碍与治疗的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志: 网络版, 2020, 6(4): 448-452
- 19 周凯, 胡沥, 曹洪英, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在脓毒症诊断和预后中的临床价值[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3359-3362, 3372
- 20 马琴琴, 陈琛, 周莹, 等. 慢性肾衰脓症患者 NLR、CD64 及 CRP/Alb 比值对细菌感染的早期诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(7): 840-843
- 21 Rehman FU, Khan A, Aziz A, et al. Neutrophils to lymphocyte ratio: earliest and efficacious markers of sepsis [J]. Cureus, 2020, 12(10): e10851
- 22 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
- 23 Emilija Tamelytė, Gineta Vaičekauskienė, Algirdas Dagys, et al. Early blood biomarkers to improve sepsis/bacteremia diagnostics in pediatric emergency settings [J]. Medicina, 2019, 55(4): 99
- 24 Can Emrah, Hamilcikan Şahin, Can Ceren. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(4): e229-e232
- 25 Li T, Dong G, Zhang M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and the presence of neonatal sepsis [J]. J Immunol Res, 2020: 7650713
- 26 沈艺宏, 杨卓, 刘世平. 成人脓毒症抗感染治疗研究进展[J]. 华西医学, 2021, 36(11): 1598-1602
- 27 张锦鑫, 沈括, 胡大海, 等. 脓毒症早期诊断和治疗进展[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2022, 17(1): 76-80

(收稿日期: 2022-08-10)

(修回日期: 2022-09-13)