

外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值在重症 COVID-19 中的应用价值

马汝飞,高 岚[△],李 刚,许金玲,刘艳红

河南省人民医院检验科,河南郑州 450000

摘要:目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)在重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的应用价值。方法 回顾性分析该院收治的 55 例 COVID-19 患者的临床资料。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》的临床分型标准,将重型和危重型患者纳入重症组(35 例),轻型和普通型患者纳入非重症组(20 例)。比较重症组和非重症组患者的临床基线资料、血常规[血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(LYM)、白细胞计数(WBC)]、NLR、炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]、T 淋巴细胞亚群(CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)。分析 NLR 对重症 COVID-19 的预测价值。结果 与非重症组比较,重症组年龄较大,糖尿病患病率较高,传染期天数较长,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重症组 WBC、NLR、PLT、IL-6、CRP、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于非重症组,CD8⁺ 水平低于非重症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NLR 预测重症 COVID-19 的效能最高,其曲线下面积为 0.798,灵敏度为 64.5%,特异度为 90.9%。结论 NLR 在重症 COVID-19 的早期诊断中有一定价值。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 重症

中图分类号:R446.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)06-0744-03

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的呼吸系统疾病,该病传染性强,重症患者病死率高,是一种严重危害患者生命健康的重大传染性疾病^[1]。目前,COVID-19 仍在全球大范围的暴发、流行,及时地检测、隔离和有效地诊断治疗是控制疫情的关键^[2-3]。本研究通过分析 COVID-19 确诊患者血常规、外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、炎症因子、T 淋巴细胞亚群等相关指标的水平变化,旨在探讨实验室指标检测在重症 COVID-19 中的临床应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 利用医院信息系统和病案管理系统资料库,采用回顾性病例对照研究方法采集本院收治的 55 例 COVID-19 患者的临床资料,所有患者均符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中的相关诊断标准,临床表现为发热、咳嗽或咳痰等呼吸道症状,有病毒性肺炎的肺部 CT 表现,呼吸道咽拭子标本 SARS-CoV-2 核酸检测结果阳性。55 例患者中男 25 例,女 30 例;平均年龄(53.91 ± 19.32)岁;根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》的临床分型标准,其中轻型 8 例(14.5%),普通型 12 例(21.8%),重型 21 例(38.2%),危重型 14 例(25.5%)。本研究将轻型和

普通型患者纳入非重症组(20 例),重型和危重型患者纳入重症组(35 例)。本研究经本院医学伦理审查委员会批准,批准文号为(2020)伦审第(90)号。

1.2 方法 收集患者的临床资料,包括性别、年龄、首发症状、基础疾病、传染期天数、血常规[血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(LYM)、白细胞计数(WBC)]、炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]、T 淋巴细胞亚群(CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺),计算 NLR。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 与非重症组比较,重症组年龄较大,糖尿病患病率较高,传染期天数较长,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组性别、首发症状及高血压、冠心病患病率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组实验室指标比较 重症组 WBC、NLR、

[△] 通信作者, E-mail: gaolan6@126.com。

PLT、IL-6、CRP、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于非重症组, (0.05)。两组 LYM 水平比较, 差异无统计学意义 CD8⁺ 水平低于非重症组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床基线资料比较

| 组别 | n | 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 男/女 (n/n) | 首发症状[n(%)] | | | | | 基础疾病[n(%)] | | | 传染期天数 ($\bar{x} \pm s$, d) |
|-------------|----|--------------------------|--------------|------------|----------|---------|---------|----------|------------|----------|---------|---------------------------------|
| | | | | 发热 | 咳嗽 | 咳痰 | 胸闷 | 乏力 | 糖尿病 | 高血压 | 冠心病 | |
| 非重症组 | 20 | 40.55±15.98 | 11/9 | 17(85.0) | 9(45.0) | 1(5.0) | 1(5.0) | 8(40.0) | 0(0.0) | 3(15.0) | 0(0.0) | 7.95±3.46 |
| 重症组 | 35 | 61.54±16.90 | 14/21 | 29(82.9) | 23(65.7) | 6(17.1) | 7(20.0) | 11(31.4) | 14(40.0) | 13(37.1) | 4(11.4) | 15.29±8.15 |
| t/ χ^2 | | 4.517 | 1.155 | 0.043 | 2.245 | — | — | 0.414 | — | — | — | 4.609 |
| P | | 0.001 | 0.283 | 0.836 | 0.134 | 0.402 | 0.234 | 0.520 | 0.001 | 0.124 | 0.285 | <0.001 |

注: —表示采用 Fisher 确切概率法, 故无 χ^2 值。

表 2 两组实验室指标比较[M(P₂₅, P₇₅)]

| 组别 | n | PLT($\times 10^9/L$) | WBC($\times 10^9/L$) | LYM($\times 10^9/L$) | CRP(mg/L) |
|------|----|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| 非重症组 | 20 | 170.0(156.0, 205.0) | 3.85(3.20, 4.50) | 1.2(0.9, 1.6) | 12.45(3.20, 20.63) |
| 重症组 | 35 | 229.0(157.8, 336.5) | 6.75(4.07, 9.65) | 1.1(0.8, 1.5) | 20.35(7.83, 68.87) |
| Z | | 2.230 | 3.480 | 0.573 | 2.024 |
| P | | 0.041 | 0.001 | 0.571 | 0.043 |

| 组别 | n | NLR | IL-6(pg/L) | CD8 ⁺ (个/微升) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|------|----|---------------|--------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 非重症组 | 20 | 1.7(1.1, 2.9) | 1.53(0.00, 6.93) | 299(202, 428) | 1.15(0.94, 1.58) |
| 重症组 | 35 | 3.5(1.9, 8.8) | 14.61(1.11, 44.48) | 229(117, 332) | 1.91(1.50, 3.30) |
| Z | | 3.278 | 2.055 | 2.481 | 3.431 |
| P | | 0.002 | 0.040 | 0.013 | 0.001 |

2.3 各指标对重症 COVID-19 的预测价值 将结果 2.2 中差异有统计学意义的指标纳入 ROC 曲线分析, 结果显示, NLR 预测重症 COVID-19 的效能最高, 其 AUC 为 0.798, 灵敏度为 64.5%, 特异度为 90.9%; 其次为 WBC, 其 AUC 为 0.780, 灵敏度为 60.6%, 特异度为 85.0%。见表 3。

表 3 各指标对重症 COVID-19 的预测价值

| 指标 | AUC | 灵敏度(%) | 特异性(%) | 截断值 |
|------------------------------------|-------|--------|--------|---------------------|
| CRP | 0.680 | 63.6 | 90.0 | 40.0 mg/L |
| CD8 ⁺ | 0.287 | 51.5 | 90.9 | 176 个/微升 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 0.751 | 66.7 | 81.8 | 0.88 |
| WBC | 0.780 | 60.6 | 85.0 | 3.2 $\times 10^9/L$ |
| NLR | 0.798 | 64.5 | 90.9 | 2.9 |
| PLT | 0.673 | 60.6 | 87.0 | 172 $\times 10^9/L$ |
| IL-6 | 0.708 | 71.0 | 72.7 | 4.85 pg/L |

3 讨 论

SARS-CoV-2 属于冠状病毒 β 属, S 蛋白是其主要的蛋白之一, S 蛋白编码基因可用于病毒分型^[4-5]。虽然 SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒及中东呼吸综合征冠状病毒有很大的相似性, 但其基

因特点有明显区别。SARS-CoV-2 的传播途径以呼吸道飞沫和密切接触传播为主, 以发热和病毒性肺炎为首发症状, 也有少量为无症状感染者^[6]。COVID-19 潜伏期长、病情发展迅速, 要求临床应早期诊断、早期干预。

实验室检查结果能给临床提供大量的数据, 有助于疾病诊断、病情监测和疗效观察。本研究分析了实验室指标在重症与非重症 COVID-19 患者中的差异, 结果显示, 重症组 WBC、NLR、PLT、IL-6、CRP、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于非重症组, CD8⁺ 水平低于非重症组, 出现该结果的原因可能与重症 COVID-19 患者合并细菌感染率及糖皮质激素使用率均较高有关, 导致炎性反应及免疫反应水平升高。此外, 当病毒进入靶器官后, 可激活人体免疫系统, 机体在清除病毒的同时淋巴细胞(尤其是 T 淋巴细胞)被大量激活, 并在抗病毒过程中被耗竭, 进而表现为细胞免疫功能下降和机体免疫功能紊乱。

血常规中的中性粒细胞和淋巴细胞都属于白细胞, 二者的比值 NLR 是一项价格低、检测快、易获得的反映炎症程度的临床指标。已有大量研究将 NLR 用于消化系统疾病、心血管疾病及肿瘤等疾病的预后评估^[7-9]。中性粒细胞分泌的多种炎症介质参与非特

异性炎性反应,淋巴细胞参与适应性免疫反应,而 NLR 反映的是两者的相互关系,能体现全身性的炎性反应状态。研究发现,全身性的炎性反应以中性粒细胞计数 (NEUT) 升高和 LYM 下降为特征^[7]。NEUT 升高主要与中性粒细胞的凋亡延迟、黏附性降低及生长因子刺激干细胞的增殖有关^[10]。LYM 下降主要与淋巴细胞的附壁增加、凋亡加速及再分布有关^[11]。上述两种白细胞的此消彼长也是细胞免疫功能低下的标志,与患者的不良预后有关^[12-13]。COVID-19 的外周血细胞学特征为 LYM 下降和 NEUT 正常或稍低,从而导致 NLR 增大,随着病情的加重 LYM 进一步下降, NLR 也随之增大。本研究中,重症组 NLR 明显高于非重症组, NLR 诊断重症 COVID-19 的 AUC 为 0.798,截断值为 2.9 时,灵敏度为 64.5%,特异度为 90.9%,相比其他实验室指标具有更高的诊断价值,同时 NLR 更具时效性、便捷性。

在本研究中,与非重症组比较,重症组年龄较大,糖尿病患者病率较高,提示高龄、合并糖尿病的患者是发生重症 COVID-19 的高危人群,这类患者发病后病情可能更严重,进展也更迅速,与 CHEN 等^[14]的研究结果类似。临床应重点关注入院时合并基础疾病的老年 COVID-19 患者,预防病情加重。

综上所述,高龄、合并糖尿病的患者是发生重症 COVID-19 的高危人群, NLR 在重症 COVID-19 的早期诊断中有一定价值。

参考文献

[1] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144.

[2] WU Y C, CHEN C S, CHAN Y J. Overview of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): the pathogen of Severe Specific Contagious Pneumonia (SSCP)[J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(3): 82-87.

[3] THOMPSON R N. Novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, 2020: intense surveillance is vital for preventing sustained transmission in new locations[J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 498-502.

[4] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J].

N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.

- [5] WANG Q, QIU Y, LI J Y, et al. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility[J]. Virologica Sinica, 2020, 35(3): 337-339.
- [6] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [7] PATRICK B, SCHWART Z, GEORGE P, et al. PLR and NLR are poor predictors of survival outcomes in sarcomas: a new perspective from the USSC[J]. J Surg Res, 2020, 251: 228-238.
- [8] TANAKA N, MIZUNO R, YASUMIZU Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line and subsequent second-line targeted therapy: a proposal of the modified-IMDC risk model[J]. Urol Oncol, 2017, 35(2): e19-e28.
- [9] 周冠文. 年龄及术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对肾细胞癌预后的影响[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [10] 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.
- [11] SULIMAN M, JUMA B, ALMADHANI A, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome[J]. Arch Med Res, 2010, 41(8): 618-622.
- [12] TERRADAS R, GRAU S, BLANCH J, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42860.
- [13] 孙晓方, 姚娟, 黄婷婷, 等. 新型冠状病毒肺炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群分析[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(7): 696-699.
- [14] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.

(收稿日期: 2020-07-29 修回日期: 2020-12-28)