

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.024

中性粒细胞与淋巴细胞比值在儿童流感重症化中的价值*

樊华峰¹, 陈媛², 徐鹏飞², 张玉凤^{2△}

1. 榆林高新医院心内科, 陕西榆林 719000; 2. 陕西省西安市儿童医院感染二科, 陕西西安 710003

摘要:目的 探讨流感病情进展的危险因素及中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与儿童流感重症化的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月西安市儿童医院感染二科 286 例流感患儿作为研究对象, 根据症状轻重程度分为普通病例(轻症组)181 例, 重症病例(重症组)105 例。通过回顾性研究方法收集患儿临床资料, 对病情进展可能有影响的相关因素进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。结果 临床资料中, 轻症组和重症组患儿热程及合并基础疾病比例比较, 差异均有统计学意义($t=4.190, \chi^2=18.351, P<0.05$)。实验室辅助检查中, 单因素分析结果显示, 重症组患儿白细胞计数、NLR、NLR ≥ 1.41 比例及降钙素原(PCT) $>0.05 \mu\text{g/L}$ 比例与轻症组比较, 差异均有统计学意义($t=6.687, t=5.545, \chi^2=18.286, \chi^2=7.864, P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, NLR ≥ 1.41 (OR=2.091, $P<0.05$)及 PCT $>0.05 \mu\text{g/L}$ (OR=1.303, $P<0.05$)均为流感重症化的危险因素。受试者工作特征曲线分析结果显示, 当 NLR 的 cut off 值为 1.41 时, 其约登指数最大, 该值对应的灵敏度为 72.2%, 特异度为 78.7%。结论 NLR ≥ 1.41 及 PCT $>0.05 \mu\text{g/L}$ 均为流感重症化的危险因素, NLR 与儿童流感病情存在相关性。

关键词: 流感; 重症化; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 危险因素

中图法分类号: R725.1; R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)13-1824-04

The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the severity of influenza in children*

FAN Huafeng¹, CHEN Yuan², XU Pengfei², ZHANG Yufeng^{2△}

1. Department of Cardiology, Yulin High-tech Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China;

2. Second Department of Infectious Disease, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors of influenza progression and the correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the severity of influenza in children. **Methods** A total of 286 children with influenza in the Second Department of Infectious Disease, Xi'an Children's Hospital from January 2018 to December 2020 were selected as the research objects. According to the severity of symptoms, they were divided into 181 normal cases (mild group) and 105 severe cases (severe group). The clinical data of the children were collected by retrospective research method, and univariate and multivariate Logistic regression analysis was performed on the related factors that may have an influence on the progression of the disease. **Results** In the clinical data, there were statistically significant differences between the mild group and the severe group in terms of heat duration and the proportion of combined underlying diseases ($t=4.190, \chi^2=18.351, P<0.05$). In the laboratory auxiliary examination, the univariate analysis results showed that white blood cell count, NLR, the proportion of NLR ≥ 1.41 and the proportion of procalcitonin (PCT) $>0.05 \mu\text{g/L}$ in the severe group were significantly different from those in the mild group ($t=6.687, t=5.545, \chi^2=18.286, \chi^2=7.864, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NLR ≥ 1.41 (OR=2.091, $P<0.05$) and PCT $>0.05 \mu\text{g/L}$ (OR=1.303, $P<0.05$) were risk factors for severe influenza. The receiver operating characteristic curve analysis results showed that when the cut off value of NLR was 1.41, its Youden index was the largest, and the corresponding sensitivity was 72.2%, the specificity was 78.7%. **Conclusion** Both NLR ≥ 1.41 and PCT $>0.05 \mu\text{g/L}$ are risk factors for severe influenza, and there is a correlation between NLR and the severity of influenza in children.

Key words: influenza; severity; neutrophil-to-lymphocyte ratio; risk factor

* 基金项目: 陕西省西安市卫生健康委员会科研项目(2020qn15)。

作者简介: 樊华峰, 男, 主治医师, 主要从事心血管疾病及感染性疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 568276013@qq.com。

急性呼吸道疾病是儿童最常见的问题,流感病毒是引起这些疾病的常见病原菌之一。虽然目前流感病毒有疫苗可以预防,但流感病毒疫苗接种率低,流感病毒通过抗原转换和抗原漂移导致其出现变异,重配为新的亚型,引起人群大范围流行,威胁患儿生命安全。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)作为一种炎症指标,在临床上容易获得且作用可靠,近年来获得了学者们较为广泛的关注^[1]。有研究发现,NLR 与儿童多种感染性疾病的严重度及预后有一定相关性^[2-3]。有研究发现,NLR 对恶性肿瘤预后较好的预测作用^[4],对糖尿病肾病^[5]、慢性阻塞性肺疾病^[6]及急性心肌梗死^[7]等的预后也有重要临床预测价值。目前,NLR 的作用在临床上已引起极大关注。因此,探讨 NLR 在流感重症化中的临床应用价值有重要意义,能更好地指导流感初诊患儿临床决策和治疗方案制订。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月西安市儿童医院感染二科收治的 286 例流感患儿作为研究对象,根据症状轻重程度分为普通病例(轻症组)181 例,重症病例(重症组)105 例。轻症组男 104 例,女 77 例;≤3 岁 71 例(39.23%);城镇居住 102 例(56.35%)。重症组男 55 例,女 50 例;≤3 岁 40 例(38.10%);城镇居住 60 例(57.14%)。轻症组和重症组患儿性别、≤3 岁比例和城镇居住比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。采用统一设计的调查表通过回顾性收集所有患儿临床资料。所有患儿流感诊断及病情分类标准均依据《流行性感冒诊疗方案:2020 年版》^[8],即有流

感样症状且咽拭子病毒核酸检测阳性即可确诊为流感。排除标准:(1)避免区域影响,所有患儿均选择同区域(均为西安市区内);(2)病例资料不完整者。所有患儿家属均知情同意并签署知情同意书。本研究通过西安市儿童医院医学伦理委员会批准(批准文号:20210044)。

1.2 方法 收集所有患儿临床资料,包括性别、年龄、居住区域、出生体质量、母乳喂养情况、体温、热程、是否合并基础疾病等;实验室辅助检查包括外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、降钙素原(PCT)、EB 病毒、支原体等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。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;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析重症病例发生的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 NLR 的曲线下面积(AUC)及 cut off 值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻症组和重症组患儿临床资料及实验室辅助检查指标比较 临床资料中,轻症组和重症组患儿热程及合并基础疾病比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。实验室辅助检查指标中,轻症组和重症组患儿 WBC、PCT $>0.05 \mu\text{g/L}$ 比例、NLR 及 NLR ≥ 1.41 比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 轻症组和重症组患儿临床资料比较[n(%)或 n/n 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	出生体质量		母乳喂养	顺产/剖宫产	热峰(°C)	热程(d)	肌肉酸痛	合并基础疾病
		$\geq 2500 \text{ g}$	$< 2500 \text{ g}$						
轻症组	181	170(93.92)	11(6.08)	150(82.87)	113/68	39.60 \pm 0.61	4.08 \pm 2.02	67(37.02)	23(12.71)
重症组	105	100(95.24)	5(4.76)	86(81.90)	66/39	39.63 \pm 0.82	5.51 \pm 2.17	40(38.10)	31(29.52)
χ^2/t		0.218		0.108	0.068	0.248	4.190	1.678	18.351
P		0.641		0.742	0.794	0.804	<0.001	0.195	<0.001

表 2 轻症组和重症组患儿实验室辅助检查指标检测结果比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n(%)]

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	PCT $>0.05 \mu\text{g/L}$	NLR	NLR ≥ 1.41	合并支原体阳性	合并 EB 病毒阳性
轻症组	181	6.47 \pm 2.34	42(23.20)	1.21 \pm 0.41	39(21.55)	17(9.39)	5(2.76)
重症组	105	8.10 \pm 2.98	66(62.86)	3.22 \pm 0.55	86(81.90)	10(9.52)	3(2.86)
t/χ^2		6.687	7.864	5.545	18.286	1.138	0.086
P		<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.286	0.994

2.2 NLR 水平预测流感病情的 ROC 曲线 ROC 曲线分析结果显示,NLR 的 AUC 为 0.706,95%CI: 0.641~0.771,NLR 的 cut off 值为 1.41 时,其约登

指数最大,该值对应的灵敏度为 72.2%,特异度为 78.7%,见图 1。

2.3 NLR 与流感病情严重程度的相关性分析 将

单因素分析中差异有统计学意义的实验室指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,PCT > 0.05 μg/L(OR = 1.303, P < 0.05)、NLR ≥ 1.41 (OR = 2.091, P < 0.05) 均为流感重症化的危险因素。见表 3。

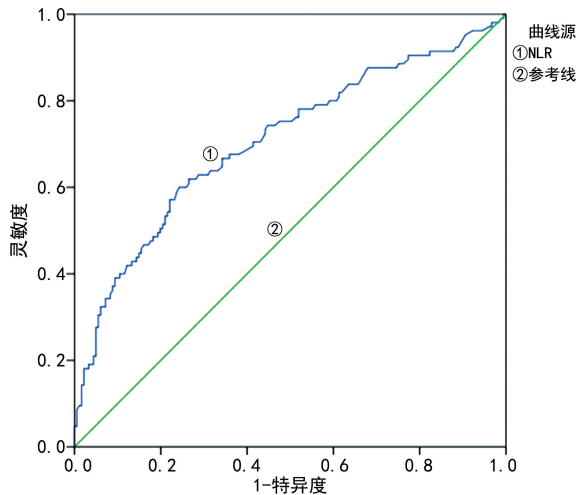


图 1 NLR 水平预测流感病情的 ROC 曲线

表 3 NLR 与流感重症化的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	β	P	OR	95%CI
WBC	0.047	0.267	1.233	0.584~8.502
PCT > 0.05 μg/L	1.082	<0.001	1.303	1.162~1.460
NLR ≥ 1.41	1.027	<0.001	2.091	1.628~2.642

3 讨 论

流感是常见的全球性呼吸道传染病,亦是导致呼吸道疾病死亡的主要原因之一。世界卫生组织最新统计数据,季节性流感每年会导致全球 20%~30% 的儿童和 5%~10% 的成人罹患流感,每年可造成 3 000 000~5 000 000 例严重疾病和 290 000~650 000 例死亡病例,对患儿身体健康及生命安全造成严重威胁^[9]。因此,深入探讨影响流感重症化的指标,对于重症流感的预防和治疗十分重要。由于年龄及原发疾病等的影响,WBC 差异较大。而 NLR 是外周血中性粒细胞与淋巴细胞绝对值计数的比值,该指标将中性粒细胞和淋巴细胞绝对值计数相关联,当机体受到病毒或细菌感染时,NLR 的变化比单一 WBC、中性粒细胞绝对值计数及淋巴细胞绝对值计数能更好地反映疾病的严重程度及体内感染状况。作为一种简单的炎症指标,NLR 近年来引起了学者们的关注。有研究发现,NLR 在食管鳞癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、脑梗死等的预后评估及血流感染评价等方面均有意义^[10-13]。袁晓红等^[14]研究发现,NLR 在对甲型流感进行病原预测时明显优于中性粒细胞和淋巴细胞绝对值计数,提示 NLR 对甲型流感诊断病原筛查有一定的辅助价值,但能否根据 NLR 判断

甲型、乙型和非流感尚有待进一步研究。肖四方等^[15]研究发现,NLR 的变化与流感病毒感染密切相关,临床工作中可能为甲型或乙型流感病毒感染的诊断及治疗提供新依据。黄丹等^[16]研究发现,NLR 可作为甲型、乙型流感或普通感冒的鉴别诊断指标,但 NLR 与流感重症化的相关性如何,尚需进一步研究。

本研究发现,重症组患儿 NLR 较轻组明显升高,差异有统计学意义(P < 0.05),单因素分析结果显示,轻症组和重症组患儿 WBC、PCT > 0.05 μg/L 比例、NLR 及 NLR ≥ 1.41 比例比较,差异均有统计学意义(P < 0.05),进一步进行多因素 Logistic 回归分析各相关因素与流感重症化的关联性发现,只有 PCT > 0.05 μg/L 及 NLR ≥ 1.41 为流感轻症向重症发展的危险因素,NLR 与流感重症化的相关性明显优于 WBC,NLR 作为一个比值,来源于外周血常规中不同但又互补的 2 项指标,相对于单项指标更能反映机体炎症反应和免疫状态。重症流感患儿 NLR 明显升高,推测重症患者淋巴细胞减少可能与感染后淋巴细胞增殖反应降低和(或)淋巴细胞凋亡增加有关,从而引起机体淋巴细胞减少。淋巴细胞是机体免疫功能中不可或缺的细胞成分,其水平的动态变化与病情发展、预后紧密相关^[17]。PCT > 0.05 μg/L 为流感预后的危险因素,与多项研究一致^[18-19]。

本研究对轻症及重症流感患儿的 NLR 绘制 ROC 曲线发现,在流感患儿中,NLR ≥ 1.41 提示病情有向重症发展的可能,但其灵敏度和特异度仅分别为 72.2% 和 78.7%,说明 NLR 是识别重症流感的一项辅助指标,尚不能作为流感重症化的独立危险因素。因此,在临床工作中建议将 NLR 与 PCT 等其他指标进行综合评估,以便更好地评估流感病情。因此,当流感患者在发病初期出现 NLR 和 PCT 异常时,需高度警惕预后不良的可能,积极调整治疗方案,争取治疗时机。NLR 的检测所需设备简单,在基层医院就能进行,报告时间较短,且便利、经济,减轻了患者的负担,应尽早采取干预措施,降低并发症发生率及病死率。

综上所述,本研究结果显示,NLR 与流感重症化密切相关,是流感重症化的危险因素之一。近年来,NLR 与感染性疾病的研究受到更加广泛的关注。临床工作中监测 NLR 动态变化,有利于更好地评估流感的病情变化,关口前移,降低病死率及并发症发生率。

参考文献

[1] SINAN GUVENC T, EKMEKCI A, ULUGANYAN M, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for pa-

- tients undergoing heart valve replacement[J]. *J Heart Valve Dis*, 2016, 25(3):389-396.
- [2] WILSON J R F, SAEED F, TYAGI A K, et al. Pre-operative neutrophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) in predicting the histological grade of paediatric brain tumours: a preliminary study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(4):793-800.
- [3] YANG Y, CAO Z L, ZHOU X Y, et al. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(18):3026-3033.
- [4] 李亚萍, 翟嵩, 李梅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与手足口病患儿童重症化的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(6):559-564.
- [5] KHANDARE S A, CHITTAWAR S, NAHAR N, et al. Study of neutrophillymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(3):387-392.
- [6] 徐永谦, 濮荔, 钟亚花, 等. D-D、NLR 和 PLR 在慢性阻塞性肺疾病并肺栓塞患者中的变化及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(6):909-912.
- [7] GUL U, KAYANI A M, MUNIR R, et al. Neutrophil lymphocyte ratio: a prognostic marker in acute ST elevation myocardial infarction [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(1):4-7.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感胃诊疗方案: 2020 年版[J]. *传染病信息*, 2020, 33(5):385-390.
- [9] HAYWARD A C, FRAGASZY E B, BERMINGHAM A, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the flu watch cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(6):445-454.
- [10] 熊凯, 肖何, 郑继军, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值对食管鳞状细胞癌术前新辅助化疗效果的预测价值[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(2):168-174.
- [11] 钱香, 王宏, 任真, 等. NLR 与 FIB 和 CEA 及 CA19-9 在结直肠癌中的应用价值[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(4):499-505.
- [12] 肖兴莉, 陈秀. 入院早期中性粒细胞/淋巴细胞水平对急性脑梗死病情评估及预后判断的价值[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(4):231-233.
- [13] 李宝华. C-反应蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值在血流感染诊断中的应用[J]. *吉林医学*, 2021, 42(5):1225-1226.
- [14] 袁晓红, 李鹏. NLR 值在 6 岁及以下儿童流感辅助诊断中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(2):208-211.
- [15] 肖四方, 潘建华, 向延根. NLR、PLR 和 LMR 在急诊甲、乙型流感病毒感染患者中的临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(11):1478-1481.
- [16] 黄丹, 张彬, 王飞容. WBC、NLR 和 LMR 水平检测在 0~12 岁儿童流感病毒感染早期诊断中的应用价值[J]. *中国民康医学*, 2021, 33(7):105-107.
- [17] 陈小桥, 林杰, 王静, 等. 2017-2018 年冬季流感患儿临床特点和血常规表现[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2):90-92.
- [18] SHI S J, LI H, LIU M, et al. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO/FiO combined lymphocyte count is the answer[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(3):352-360.
- [19] 王优雅, 李冉, 高占成. 2014 至 2018 年 69 例流感肺炎临床特点研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(3):251-257.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-05-06)

(上接第 1823 页)

- hemostatic complications in pediatric patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 14(5):e12553.
- [7] O' MEARA L C, ALTEN J A, GOLDBERG K G, et al. Anti-xa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(3):339-344.
- [8] MOYNIHAN K, JOHNSON K, STRANEY L, et al. Coagulation monitoring correlation with heparin dose in pediatric extracorporeal life support[J]. *Perfusion*, 2017, 32(8):675-685.
- [9] IRBY K, SWEARINGEN C, BYRNES J, et al. Unfractionated heparin activity measured by anti-factor Xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change: a retrospective pediatric study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(4):175-182.
- [10] SAINI S B, FOLTA A N, HARSH K L, et al. Anti-Factor Xa-Based monitoring of unfractionated heparin: clinical outcomes in a pediatric cohort [J]. *J Pediatr*, 2019, 209:212-219.
- [11] ELISIA I, LAM V, HOFES E, et al. Effect of age on chronic inflammation and responsiveness to bacterial and viral challenges[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188881.
- [12] TAKEMOTO C M, STREIFF M B, SHERMOCK K M, et al. Activated partial thromboplastin time and anti-xa measurements in heparin monitoring: Biochemical basis for discordance[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(4):450-456.

(收稿日期:2021-12-08 修回日期:2022-04-08)