



风险计算器与中性粒细胞/淋巴细胞比值在新生儿早发型败血症中的预测价值

沈虹, 韩旻

引用本文:

沈虹, 韩. 风险计算器与中性粒细胞/淋巴细胞比值在新生儿早发型败血症中的预测价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 1033–1036.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.011>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

124例新生儿败血症的临床特点和病原学分析

Analysis of the clinical features and etiology in 124 neonatal septicemia cases

蚌埠医学院学报. 2018, 43(7): 887–891 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.07.013>

淋巴细胞、C反应蛋白联合外周血中性粒细胞淋巴细胞比值检测在新型冠状病毒肺炎早期诊断中的应用价值

Value of lymphocyte, C reactive protein combined with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio in the early diagnosis of COVID-19

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 701–703 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.001>

NLR和WBC联合检测在重症手足口病中的预测价值

The predictive value of the combined detection of NLR and WBC in severe hand foot and mouth disease

蚌埠医学院学报. 2020, 45(4): 519–522 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.026>

新生儿败血症76例血培养阳性结果及耐药性分析

Analysis of positive results and drug resistance in 76 cases of blood culture of neonatal septicemia

蚌埠医学院学报. 2017, 42(1): 64–66 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.01.017>

新生儿败血症96例病原菌构成及其耐药性分析

Analysis of pathogen composition and antibiotic resistance in 96 cases of neonatal sepsis

蚌埠医学院学报. 2016, 41(2): 164–166, 167 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.008>

风险计算器与中性粒细胞/淋巴细胞比值 在新生儿早发型败血症中的预测价值

沈虹, 韩旻

[摘要] **目的:** 分析败血症风险计算器与中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)在新生儿早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)的预测价值。**方法:** 回顾性分析 43 例诊断为 EOS 患儿及 43 例同期住院非感染性疾病患儿的临床及实验室资料, 使用败血症风险计算器评估其 EOS 的发病风险, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估败血症风险计算器与 NLR 的诊断效能。**结果:** 败血症组 NLR 为 3.89 ± 3.11 , 对照组为 1.82 ± 0.73 , 差异有统计学意义($P < 0.01$)。败血症组风险计算器计算每千例患儿发病风险系数为 4.03 ± 10.31 , 对照组为 0.02 ± 0.06 , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。风险计算器、NLR、二者联合 ROC 曲线下面积分别为 0.857、0.710、0.910, 诊断灵敏度分别为 74.4%、62.8%、83.7%, 特异度分别为 97.7%、90.7%、97.7%, 风险计算器与 NLR 两者联合高于单独检测 NLR 的诊断效能($P < 0.01$)。**结论:** 败血症风险计算器与 NLR 对 EOS 均有较高预测价值, 两者联合有助于 EOS 的早期诊断与治疗。

[关键词] 败血症; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 风险计算器; 新生儿

[中图分类号] R 515.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.011

Value of risk calculator and neutrophil/lymphocyte ratio in the prediction of neonatal early-onset sepsis

SHEN Hong, HAN Min

(Department of Pediatrics, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of risk calculator and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in the prediction of the neonatal early-onset sepsis (EOS). **Methods:** The clinical and laboratory data of 43 patients diagnosed by EOS (sepsis group) and 43 hospitalized patients with non-infectious diseases (control group) were retrospectively analyzed. The risk of EOS was assessed using the sepsis risk calculator, and the diagnostic efficacy of the sepsis risk calculator and NLR were assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The NLR value in the sepsis group and control group was (3.89 ± 3.11) and (1.82 ± 0.73), respectively, and the difference of which between two groups was statistical significant ($P < 0.01$). The incidence risk coefficient per thousand children in the sepsis group and control group was (4.03 ± 10.31) and (0.02 ± 0.06), respectively, and the difference of which between two groups was statistical significant ($P < 0.05$). The area under the curve, diagnostic sensitivity and specificity of the risk calculator, NLR and their combination were (0.857, 0.710 and 0.910, respectively), (74.4%, 62.8% and 83.7%, respectively) and (97.7%, 90.7% and 97.7%, respectively), respectively. The diagnostic efficiency of the risk calculator combined with NLR was higher than that of NLR alone ($P < 0.01$). **Conclusions:** Both the sepsis risk calculator and NLR have high predictive value for EOS, and the combination of the two is helpful for the early diagnosis and treatment of EOS.

[Key words] sepsis; neutrophil/lymphocyte ratio; risk calculator; neonatus

新生儿败血症症状不典型且死亡率高, 世界卫生组织认为败血症是威胁全球健康的重大威胁, 将其预防及诊治列为全球优先卫生事项^[1], 其早期诊断至关重要, 败血症风险计算器是美国一项基于 204 485 例新生儿数据研究而建立的风险预测模型^[2], 主要用于新生儿早发败血症 (early-onset sepsis, EOS) 的预测和指导抗生素应用, 既往大量研究主要致力于生物学标志物如 C 反应蛋白 (CRP)、

降钙素原 (PCT) 等在 EOS 诊断中的应用, 有研究显示将该风险预测模型与生物学标志物相结合有助于早期诊断^[3], 除常用生物学标志物外, 中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 易于获得但其在新生儿 EOS 中诊断价值尚不明确, 因此, 本研究采用回顾性研究方法探讨败血症风险计算器与 NLR 在新生儿 EOS 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2020 年 9 月蚌埠市第三人民医院新生儿重症监护室 (NICU) 收

[收稿日期] 2021-01-16 [修回日期] 2021-06-20

[作者单位] 安徽省蚌埠市第三人民医院 儿科, 233000

[作者简介] 沈虹 (1982-), 女, 主治医师。

治的43例新生儿EOS患儿为败血症组,入组标准:(1)符合第4版实用新生儿学新生儿败血症诊断标准^[4](包括确诊败血症和临床诊断败血症),且起病为生后3d内;(2)胎龄均 ≥ 34 周。同时纳入同期住院非感染性疾病新生儿43例为对照组,排除标准:(1)严重新生儿溶血病;(2)严重先天性畸形;

表1 败血症组与对照组间基线资料对比[n;百分率(%)]

分组	n	男	胎龄 ($\bar{x} \pm s$)/周	体质量 ($\bar{x} \pm s$)/g	采血 时龄/h	顺产	母发热	母绒毛膜 羊膜炎	母GBS 感染	产前 抗生素应用	胎膜 早破>18h
败血症组	43	22(51.2)	38.93 \pm 1.52	3 183.02 \pm 463.18	2.09 \pm 1.04	27(62.8)	9(20.9)	2(4.7)	3(7.0)	8(18.6)	8(18.6)
对照组	43	27(62.8)	38.61 \pm 2.00	3 044.88 \pm 562.08	2.07 \pm 0.91	26(60.5)	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	4(9.3)	2(4.7)
t	—	1.19 Δ	0.84	1.24	0.09	0.05 Δ	7.94 Δ	0.51 Δ	1.38 Δ	1.55 Δ	4.07 Δ
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

Δ 示 χ^2 值

1.2 方法 回顾性收集2组患儿入院24h内白细胞(WBC)计数、NLR及CRP检测结果及其临床资料,其中败血症组实验室数据为抗生素应用前采集。比较2组WBC计数、NLR及CRP水平,应用败血症风险计算器计算2组病例的发病风险,计算方法为登录EOS风险计算器网站(<http://newbornsepsiscalculator.org>),录入临床资料计算出初步发病风险,再结合临床风险分层(见表2),得出每位患儿的最终EOS发病风险系数,并参照表3得出推荐处置。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析风险计算器及实验室指标的曲线下面积(AUC)及其诊断灵敏度、特异度。

1.3 统计学方法 采用t检验和 χ^2 检验。采用ROC曲线评价风险计算器与NLR等非特异性指标的诊断价值。

2 结果

2.1 血培养情况 43例确诊新生儿EOS患儿,血培养阳性9例,阳性率仅为20.93%。培养出6株细菌,分别为表皮葡萄球菌4例、金黄色葡萄球菌1例、大肠埃希菌1例、B族链球菌1例、肺炎克雷伯杆菌1例、华纳葡萄球菌1例。

2.2 2组间风险计算器计算发病风险及WBC计数、NLR、CRP水平比较 败血症组发病风险、WBC计数、NLR、CRP水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表4)。

2.3 基于EOS风险计算器推荐处置建议的回顾性验证 应用风险计算器对2组患儿进行回顾性验证,败血症组69.76%的新生儿将接受“完善血培养并抗生素治疗”,对照组则95.35%的新生儿均被推

(3)外院分娩无法采集生后新生儿临床资料者。2组患儿性别、胎龄、出生体质量、采血时间、产式差异均无统计学意义($P > 0.05$),2组围生期高危因素中,其母有无发热及胎膜早破 > 18 h对比差异均有统计学意义($P < 0.05$),其余均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

荐“继续观察”,风险计算器在EOS疾病处置建议中正确判断的比例达82.56%(见表5)。

表2 根据新生儿临床表现的EOS风险分层^[2]

临床表现	描述
疾病状态	<p>生后12h内出现以下情况之一:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.5 min Apgar评分< 5 持续需要NCPAP/HFNC/机械通气(产房外) 血流动力学不稳定,需要血管活性药物 有惊厥发作 生后6h内吸氧 其他:低血压需静脉滴注0.9%氯化钠溶液或低血糖需持续静脉滴注葡萄糖
可疑	<p>生后12h出现以下2项超过2h或1项超过4h:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.心率≥ 160次/分 呼吸≥ 60次/分 体温≥ 38.0℃或< 36.4℃ 有呼吸窘迫的表现(鼻翼扇动、呼噜声、暂停)
正常	生后12h内没有上述临床症状

表3 风险计算器推荐处理方案^[2]

临床表现	风险计算器初步计算发病风险		
	$< 0.65/1 000$ 例 活产婴儿	$(0.65 \sim 1.54)/1 000$ 例 活产婴儿	$> 1.54/1 000$ 例 活产婴儿
正常	观察	观察+血培养	抗生素+血培养
可疑	观察+血培养	抗生素+血培养	抗生素+血培养
疾病状态	抗生素+血培养	抗生素+血培养	抗生素+血培养

2.4 ROC曲线分析风险计算器与WBC计数、NLR、CRP对新生儿EOS的预测价值 风险计算

器、WBC 计数、NLR、CRP 用于新生儿早发型败血症早期诊断时的 ROC 曲线见图 1。风险计算器、NLR、CRP 用于诊断 EOS 时 AUC 值分别为 0.895、0.710、0.751 ($P < 0.01$), 风险计算器用于诊断 EOS 灵敏度及特异度高, 诊断效能最高, 其与 NLR 两者联合高于单一检测 NLR 的诊断效能 ($P < 0.01$) (见表 6)。

表 4 2 组发病风险及 WBC、NLR、CRP 对比 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	发病风险 (/1 000)	NLR	WBC 计数/ ($\times 10^9/L$)	CRP/ (mg/L)
败血症组	43	4.03 \pm 10.31	3.89 \pm 3.11	15.41 \pm 9.31	21.18 \pm 21.51
对照组	43	0.02 \pm 0.06	1.82 \pm 0.73	11.59 \pm 3.68	6.96 \pm 3.76
t	—	2.55	4.24	2.50	4.27
P	—	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

表 5 基于风险计算器对 2 组推荐处置建议的回顾性验证 [n; 百分率 (%)]

分组	n	推荐处置			正确率
		观察	观察 + 血培养	抗生素 + 血培养	
败血症组	43	10 (23.26)	3 (6.98)	30 (69.76)	30 (69.76)
对照组	43	41 (95.35)	2 (4.65)	0 (0.00)	41 (95.35)
合计	86	—	—	—	71 (82.56)

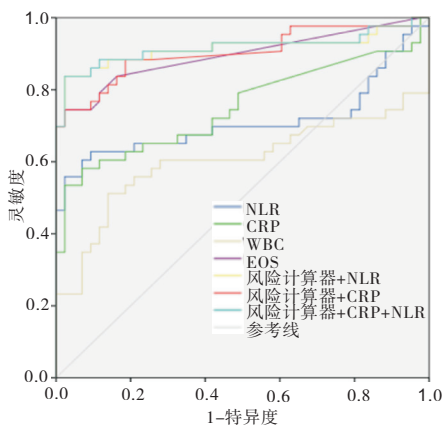


图 1 风险计算器、WBC、NLR、CRP 及联合指标预测新生儿 EOS 的 ROC 分析

3 讨论

新生儿 EOS 指生后 72 h 内发生的败血症, 常见致病菌为 B 族链球菌和大肠埃希菌, 本研究中共培养出 6 株细菌, 其中, B 族链球菌和大肠埃希菌各一株。EOS 起病隐匿, 症状重, 发展快, 早期诊断与尽早有效抗生素治疗尤为重要, 传统培养技术仍是国际公认的诊断新生儿败血症的金标准, 但血培养耗时且培养率低, 本研究血培养阳性率仅为 20.

93%。早期诊断的困难会造成经验性抗生素应用比例的上升, 而抗生素的不规范应用却使得新生儿暴露于其潜在危害中。抗生素暴露与新生儿早期不良后果密切相关, 如坏死性小肠结肠炎、侵袭性真菌感染和死亡^[5]。抗生素应用可致新生儿正常肠道菌群定值延迟, 肠道菌群的改变, 甚至诱导发生多重耐药^[6]。此外, 生命早期应用抗生素与儿童过敏性疾病如过敏性哮喘、过敏性鼻炎等存在显著相关^[7]。因此, 尽早识别或排除诊断都很重要, 并且给予规范合理的抗生素治疗是新生儿医生所关注的重点。

表 6 风险计算器及 WBC、NLR、CRP 灵敏度与特异度比较

指标	AUC	灵敏度/ %	特异度/ %	约登 指数	截断值	P	95% CI
WBC	0.603	51.2	86.0	0.372	14.420	>0.05	0.474 ~ 0.732
NLR	0.710	62.8	90.7	0.535	2.853	<0.01	0.589 ~ 0.830
CRP	0.751	58.1	93.0	0.512	11.930	<0.01	0.643 ~ 0.858
风险计算器	0.895	74.4	97.7	0.721	0.095	<0.01	0.822 ~ 0.967
风险计算器 + CRP	0.903	74.4	97.7	0.721	0.367	<0.01	0.835 ~ 0.972
风险计算器 + NLR	0.914*	83.7	97.7	0.814	0.340	<0.01	0.843 ~ 0.985
风险计算器 + NLR + CRP	0.916#	83.7	97.7	0.814	0.353	<0.01	0.846 ~ 0.986

注: 与单一 NLR 比较 * $P < 0.01$, # $P < 0.01$; 与单一风险计算器比较 * $P > 0.05$, # $P > 0.05$

EOS 风险计算器系大样本临床研究建立的风险预测模型, 对 EOS 发病风险的预测中纳入了当地 EOS 发病率、胎膜早破时间、胎龄、产时抗生素预防应用情况、产妇产前最高体温、母亲 B 族链球菌感染状态共计 6 项 EOS 发病危险因素, 并在计算其初步发病风险系数后, 再结合新生儿临床症状得出最终的发病风险系数。既结合了孕产妇危险因素, 也将新生儿临床症状纳入其中, 提高其预测准确性与合理性, 并最终给出合理的诊治建议, 增加了其临床实用性。其实施零成本、无创、便捷, 可行性高, 与其他实验室指标相比存在其不可取代的优势。本研究中, 由于我国缺乏 EOS 发病率多中心大样本研究结果, 故参考一项亚洲多中心研究结果将其发病率设定为 0.6/1 000 例活产婴儿^[8], 通过计算发现其在回顾性验证中, 败血症组 69.76% 的新生儿将接受“完善血培养并抗生素治疗”, 6.98% 将接受“完善血培养并密切观察”, 23.26% 将接受“继续观察”, 其正确识别并给予合理诊治建议患儿占比为 69.76%。对照组则 95.35% 的新生儿均被推荐“继续观察”, 仅 4.65% 被认为“完善血培养并密切观察”, 正确判断比率高达 95.35%。绘制 ROC 曲线发现其 AUC 达 0.895, 其灵敏度达 74.4%, 特异度

为 97.7%。在一项单中心前瞻性研究中,应用 EOS 风险计算器后,对疑似 EOS 病人使用静脉注射抗生素的经验治疗从 4.8% 降至 2.7% [相对风险降低 44% (95% CI 21.4% ~ 59.5%)],且不会增加 EOS 的延迟治疗^[9]。2019 年一项荟萃分析也显示风险计算器的使用与疑似 EOS 经验性抗生素应用的大量减少有关^[10]。因此,EOS 风险计算器在 EOS 预测及抗生素合理应用上有较高的实际应用价值。

此外,本研究除探讨 EOS 风险计算器的临床应用价值外,还探索可应用于临床实践的 EOS 感染标志物 NLR 的诊断价值及其与风险计算器联合应用时的价值。在我国最新“新生儿败血症诊疗及治疗专家共识(2019 版)”中指出非特异性炎症指标如 WBC 计数、CRP、PCT 等在 EOS 早期诊断价值均不高,主要诊断价值可能在于指导抗生素的停用方面^[11]。本研究中 WBC 计数在 EOS 诊断中灵敏度仅为 51.2%,特异度为 86.0%,CRP 在 EOS 诊断灵敏度也仅为 58.1%,特异度 97.7%,均提示两者对 EOS 诊断主要作用在于其较高的阴性预测价值,而诊断灵敏度较低。NLR 系中性粒细胞与淋巴细胞绝对值的比值,同时纳入了中性粒细胞和淋巴细胞,无论中性粒细胞还是淋巴细胞,均在免疫系统防御病原体感染中发挥重要作用,败血症期间中性粒细胞从内皮细胞去边缘化,凋亡延迟,循环中性粒细胞数目增多,而淋巴细胞凋亡则显著增加^[12-13],两者共同作用促使 NLR 增高。在本研究中败血症组 NLR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),绘制 ROC 曲线,其 AUC 值为 0.710,NLR 界值为 2.853 时,诊断灵敏度为 62.8%,特异度为 90.7%。诊断灵敏度高于 WBC 计数和 CRP,特异度也较高。此外,其具有廉价、快速、易获得且需血量小的特点,在临床实践中易于推行,可与 CRP 采用同一血标本进行分析。在本研究中,将风险计算器、NLR、CRP 三者联合诊断 EOS 时其诊断效能进一步提高,AUC 值可达 0.916,诊断灵敏度为 83.7%,特异度达 97.7%。近年研究也显示 NLR 与 EOS 呈正相关^[14-15],说明其在 EOS 预测中的潜在价值。

本研究也有其局限性,因本研究为单中心资料、样本数量少,如能进行多中心大样本量研究,得出结论会更有说服力,还需要更多的临床研究来明确风险计算器及 NLR 在新生儿 EOS 中的预测价值。

综上所述,EOS 风险计算器与 NLR 比对新生儿 EOS 均具有较高预测价值,两者联合时有助于 EOS 的早期诊断,规范早期经验性抗生素的应用,减少不

必要的抗生素暴露。

[参 考 文 献]

- [1] REINHART K, DANIELS R, KISSOON N, *et al.* Recognizing Sepsis as a Global Health Priority-A WHO Resolution[J]. *New Engl J Med*,2017,377(5):414.
- [2] KUZNIEWICZ M, PUPOLO K, FISCHER A, *et al.* A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis[J]. *JAMA Pediatr*,2017,171(4):365.
- [3] HE Y, CHEN J, LIU Z, *et al.* Efficacy and safety of applying a neonatal early-onset sepsis risk calculator in China[J]. *J Paediatr Child Health*,2020,56(2):237.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:933.
- [5] ESAIASSEN E, FJALSTAD JW, JUVET LK, *et al.* Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*,2017,72(7):1858.
- [6] 刘尊杰,陈霞,李娟,等.新生儿重症监护病房早期新生儿肠道细菌定植影响因素及抗生素耐药性研究[J]. *中华新生儿科杂志*,2020,35(2):118.
- [7] MITRE E, SUSI A, KROPP LE, *et al.* Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood[J]. *JAMA Pediatr*,2018,172(6):e180315.
- [8] AL-TAIAR A, HAMMOUD MS, CUIQING L, *et al.* Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2013,98(3):F249.
- [9] ACHTEN NB, DORIGO-ZETSMA JW, VAN DER LINDEN PD, *et al.* Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(5):741.
- [10] ACHTEN NB, KLINGENBERG C, BENITZ WE, *et al.* Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(11):1032.
- [11] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会.新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*,2019,57(4):252.
- [12] MAHIDHARA R, BILLIAR TR. Apoptosis in sepsis[J]. *Crit Care Med*,2000,28(4 Suppl):N105.
- [13] WESCHE DE, LOMAS-NEIRA JL, PERL M, *et al.* Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock[J]. *J Leukoc Biol*,2005,78(2):325.
- [14] CAN E, HAMILCIKAN S, CAN C. The Value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2018,40(4):e229.
- [15] LI T, DONG G, ZHANG M, *et al.* Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Presence of Neonatal Sepsis[J]. *J Immunol Res*,2020,2020:7650713.