

NLR 和 WBC 联合检测在重症手足口病中的预测价值

张 峰¹,汪小五¹,唐晓磊²

[摘要]目的:应用 ROC 曲线及 logistic 回归评价中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、白细胞(WBC)联合检测对重症手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)的预测价值。方法:收集 HFMD 86 例,其中重症 44 例,轻症 42 例,分析轻重症组间 WBC、血糖(GLU)、中性粒细胞与降钙素原(PCT)、NLR、前白蛋白(PA)等临床资料,并绘制 ROC 曲线及进行 logistic 回归分析。结果:PA、PCT、GLU、NLR、WBC 在重症组与轻症组比较差异有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),利用 ROC 曲线确定 NLR 的最优临界值为 2.252, WBC 预测重症化的最优临界值为 $13.19 \times 10^9/L$,对其两个连续变量指标重新赋值后成为分类指标进行 logistic 多因素回归分析,发现 NLR、WBC 高于临界值是发生重症 HFMD 的独立危险因素,预测模型的回归方程为 $\text{Logit}(P) = -2.601 + 2.933X_1 + 4.530X_2$,模型拟合优度检验结果显示 $P = 0.830, > 0.05$ 。当两者联合检测,串联时预测重症 HFMD 的灵敏度和特异度分别为 70.45% 和 100.00%, AUC 为 0.852;并联时的灵敏度和特异度分别为 93.18% 和 88.10%, AUC 为 0.906。结论:NLR 与 WBC 联合检测对重症 HFMD 具有重要的临床预测价值。

[关键词] 手足口病;白细胞计数;中性粒细胞与淋巴细胞比值

[中图分类号] R 725.1 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.026

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

ZHANG Feng¹, WANG Xiao-wu¹, TANG Xiao-lei²

(1. Department of Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Fuyang, Fuyang Anhui 236000;

2. Department of Basic Medical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu Anhui 241000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the predictive value of the combined detection of neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and white blood count(WBC) in severe hand foot mouth disease(HFMD) by ROC curve and logistic regression. **Methods:** The clinical data of WBC, blood glucose(GLU), neutrophils, procalcitonin(PCT), NLR and pre-albumin(PA) in 44 cases with severe HFMD and 42 cases with mild HFMD were collected, the ROC curve was drew, and the logistic regression analysis was conducted. **Results:** The differences of the PA, PCT, GLU, NLR and WBC between the severe group and mild group were statistically significant($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The ROC curve showed that the optimal threshold of NLR was 2.252, and the WBC predicted that the optimal threshold of severe change was $13.19 \times 10^9/L$. After two continuous variable indexes were reassigned, the results of logistic multifactor regression analysis showed that the NLR and WBC were independent risk factors of severe HFMD. The regression equation of the prediction model was $\text{Logit}(P) = -2.601 + 2.933X_1 + 4.530X_2$, and the goodness of fit test of the model showed that the P value was 0.830, which was more than 0.05. When two indicators were tested together, the sensitivity and specificity of the series predicting severe HFMD were 70.45% and 100.00%, respectively, and the AUC was 0.852. The sensitivity and specificity of the parallel predicting severe HFMD were 93.18% and 88.10%, respectively, and the AUC was 0.906. **Conclusions:** The combined detection of NLR and WBC has important clinical predictive value for severe HFMD.

[Key words] hand foot and mouth disease; white blood count; neutrophil-to-lymphocyte ratio

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒感染引起的严重威胁婴幼儿健康的急性传染病,以 EV71 及 CoxA16 型感染居多,5

岁以下的儿童多发^[1-2],首发症状表现为发热,伴有手、足、口腔、臀部出现疱疹、皮疹,一般预后良好,但是重症病人可出现病毒性脑炎、肺水肿及肺出血、循环系统障碍、休克等症状^[3],一旦发生重症化病死率非常高,尤其是在 3 岁以下儿童极有可能短期内发展为危重病例威胁患儿生命^[4]。因此早期诊断重症病人进行及时的治疗意义重大。本研究通过对检验指标包括白细胞(WBC)、淋巴细胞比值(NLR)等进行 ROC 曲线分析和建立 logistic 模型,寻找重症 HFMD 的预测指标。

[收稿日期] 2019-11-14 [修回日期] 2020-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81601806)

[作者单位] 1. 安徽省阜阳市第二人民医院 检验科, 236000; 2. 皖南医学院第二附属医院 基础实验室, 安徽 芜湖 241000

[作者简介] 张 峰(1985-),男,主管检验师。

[通信作者] 唐晓磊,博士,硕士研究生导师,副教授。E-mail: 278471655@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年12月至2017年9月在阜阳市第二人民医院收治临床诊断为HFMD住院病人,均符合卫生部手足口病诊疗指南(2010版)诊断标准^[5]86例,其中重症44例,轻症42例;男55例,女31例;年龄3个月至7岁。重症组和轻症组年龄、性别均具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:诊断标准均符合卫生部制定2010年制定的《HFMD诊疗指南》临床分类:①轻症病例(即普通病例),发热或不伴发热,手、足、口和臀部出现疱疹、皮疹,可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。②重症病例,出现不同程度的肢体抖动、嗜睡、精神差、易惊、脑膜炎刺激征阳性;或者出现频繁抽搐、昏迷、脑疝,呼吸困难、发绀、血性泡沫痰、肺部闻及湿啰音或痰鸣音;休克等循环功能不全表现^[5]。(2)排除标准:患有先天性肝、心、肾及脑功能疾病,其他疾病所致脑炎、心肌、肺炎

等,临床病例资料不全者。

1.3 资料收集 患儿入院24h内进行血常规、生化、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)检测,收集其回访联系方式。采用SYSMEX XE2100型全自动血细胞分析仪检测WBC、PLT,采用日立-7600型全自动生化分析仪检测前白蛋白(PA)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟基丁酸脱氢酶(HBDH)、CRP。PCT检测采用法国生物梅里埃公司miniVIDAS型全自动酶联荧光分析仪。

1.4 统计学方法 采用 t 检验、Mann-whitney U 检验和logistic回归分析,并采用ROC曲线计算曲线下面积(AUC)。

2 结果

2.1 2组患儿血常规和生化指标的比较 PA、PCT、GLU、NLR、WBC重症组均高于轻症组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表1)。

表1 2组患儿血常规和生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	PA/(mg/dL)	ALB/(g/L)	HBDH/(U/L)	PLT/($\times 10^9/L$)	WBC/($\times 10^9/L$)
重症组	44	14.51 \pm 3.87	43.23 \pm 4.32	254.95 \pm 51.97	345.23 \pm 112.00	18.34 \pm 6.38
轻症组	42	12.52 \pm 3.25	44.58 \pm 3.03	237.73 \pm 38.63	317.17 \pm 85.27	9.02 \pm 2.62
t	—	2.57	1.69	1.72	1.30	8.94
P	—	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

分组	n	PCT [△] /(ng/mL)	CRP [△] /(mg/L)	GLU [△] /(mmol/L)	CK/(U/L) [△]	NLR [△]
重症组	44	0.74(0.36,1.46)	8.55(1.88,20.03)	5.72(4.89,6.37)	102.50(62.25,193.75)	4.27(2.58,9.48)
轻症组	42	0.36(0.32,0.49)	11.00(4.90,29.40)	4.95(4.05,5.47)	100.00(62.50,126.50)	0.55(0.29,0.94)
t	—	3.10*	1.27*	3.53*	0.77*	6.46*
P	—	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

*示 Z 值; Δ 示 $M(P_{25}, P_{27})$ 值

2.2 ROC曲线分析 对2组患儿指标中差异有统计学意义的指标采用ROC曲线分析其灵敏度和特异度,结果见表2。取AUC>75%的指标(一般认为AUC>75%说明该指标的区分度较好)做联合检测(串联),WBC和NLR联合检测灵敏度为86.36%,特异度为95.24%,AUC为0.952(0.738~0.905);比单个指标具有较高的预测效能(见图1)。

2.3 NLR、WBC对是否发生重症HFMD的影响 以是否发生重症HFMD为因变量,NLR、WBC为自变量。取ROC曲线分析时获得的最优临界值进行赋值,使其连续变量变成分类变量(见表3)。赋值后进行logistic回归分析结果显示:NLR、WBC高于

临界值是发生重症HFMD的独立危险因素。预测模型回归方程为:Logit(P) = -2.60 + 2.93 X_1 + 4.53 X_2 ,模型拟合优度检验结果显示 $P > 0.05$,说明模型校准度好(见表4)。

表2 各指标检测的ROC曲线分析

指标	AUC	特异度/%	灵敏度/%	AUC(95%CI)	Z	P	临界值
GLU	0.722	78.57	65.12	0.615~0.814	3.93	<0.01	>5.47 mmol/L
WBC	0.939	97.62	81.82	0.866~0.979	18.17	<0.01	>13.19 $\times 10^9/L$
NLR	0.905	95.24	79.55	0.822~0.957	11.10	<0.01	>2.25
PCT	0.694	80.95	65.91	0.585~0.789	3.26	<0.01	>0.50 ng/mL
PA	0.667	59.52	67.44	0.556~0.765	2.84	<0.01	>12.50 mg/dL

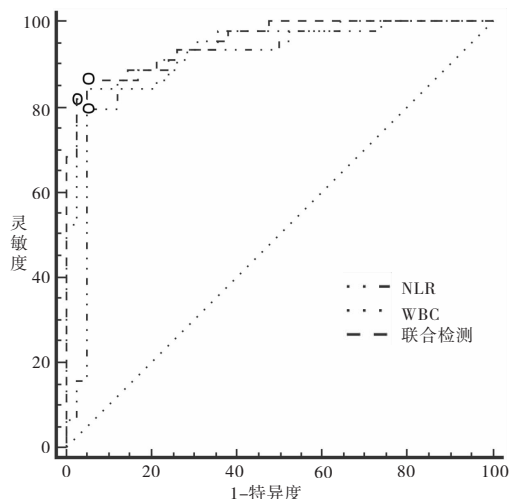


图1 NLR、WBC以及联合检测的ROC曲线图

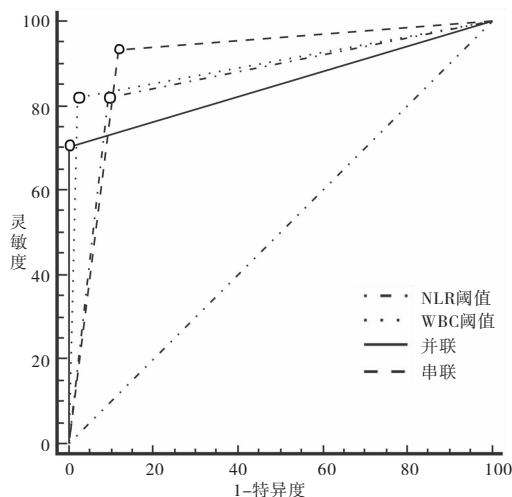


图2 NLR、WBC取最优临界值时单独和联合检测的ROC曲线图

表3 变量和赋值情况

变量名称	变量	赋值情况
发生重症 HFMD	Y	1:是;0:否
NLR	X_1	$> 2.252 = 1; \leq 2.252 = 0$
WBC	X_2	$> 13.19 = 1; \leq 13.19 = 0$

表4 NLR、WBC 是否影响重症 HFMD 发生的 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
NLR	2.93	0.86	11.70	<0.01	92.721(9.525~902.640)
WBC	4.53	1.16	15.22	<0.01	18.776(3.490~101.003)
常量	-2.60	0.61	18.49	<0.01	—

2.4 NLR、WBC 单独检测以及串并联检测预测重症 HFMD 的效能分析 当两者联合检测,串联时即以 $NLR > 2.252$ 且 $WBC > 13.19 \times 10^9/L$ 时,预测重症 HFMD 的灵敏性和特异度分别为 70.45% 和 100.00%,AUC 为 0.852,串联时特异度为最高;并联时即 $NLR > 2.252$ 或 $WBC > 13.19 \times 10^9/L$,诊断重症 HFMD 的灵敏性和特异度分别为 93.18 和 88.10%,AUC 为 0.906,其并联灵敏度最高(见表 5、图 2)。

表5 NLR、WBC 单项及联合检测对是否发生重症 HFMD 的效能分析

预测指标	灵敏度/%	特异度/%	LR+	LR-	AUC(95% CI)
NLR	81.82	90.48	8.59	0.20	0.861(0.770~0.927)
WBC	81.82	97.62	34.36	0.19	0.897(0.813~0.952)
串联	70.45	100.00	无限大	0.30	0.852(0.759~0.920)
并联	93.18	88.10	7.64	0.10	0.906(0.824~0.959)

注:LR+示阳性似然比,LR-示阴性似然比,当 $LR+ > 10$ 或 $LR- < 0.1$ 时,表明诊断或排除疾病的可能性较大

3 讨论

由于 HFMD 重症病例早期临床表现不典型,首诊时容易忽略,而病情进展凶猛,尤其是伴有 EV71 抗体阳性的患儿发生重症 HFMD 的概率更大^[6],一旦出现肺水肿、肺出血等呼吸、循环并发症,患儿可短时间内死亡,给治疗带来极大困难^[7]。所以寻找重症 HFMD 的早期预警指标显得尤为重要。WBC 是人体血细胞重要组成部分,可以在血管及组织间相互迁移,由不同的细胞群组成,其中中性粒细胞占据了 50%~70%,主要抵御病原微生物的入侵,在血液中起非特异性免疫作用^[8],当机体出现感染时,外周血中 WBC 相关细胞的绝对计数及其比值会发生变化,如中性粒细胞增多、淋巴细胞减少,这些变化反映了机体的炎症状态^[9]。有研究者^[10]发现 $WBC > 12.0 \times 10^9/L$ 时可以作为重症 HFMD 的预警指标。本研究也对 HFMD 重症化的预测指标进行了分析,同样发现 $WBC > 13.19 \times 10^9/L$ 时其预警重症 HFMD AUC 达到 0.939,灵敏度 81.82%,特异度 97.62%。NLR 是一个新兴的研究指标,反映全身炎症反应负荷及亚临床炎症状态的新指标^[11],当其升高时与克罗恩病、皮炎、糖尿病肾病等很多种炎症疾病及肝癌、胃癌等肿瘤性疾病的预后有着密切的关系^[12]。在本研究中 NLR 在诊断重症 HFMD 的 AUC 能达到 0.906,灵敏度能达到 81.82%,特异度 90.48%。在两个指标联合应用时,串联预测重症 HFMD 的灵敏度和特异度分别为 70.45% 和 100%,并联时其灵敏度和特异度分别为 93.18% 和 88.10%,可见两项指标的联合应用可很好地提高重症 HFMD 的早期预测效能,串联时可明

显提高预警的特异度,并联时灵敏度明显得到提升。经过赋值后进行 logistic 回归分析发现模型拟合优度检验结果显示 $P = 0.830, > 0.05$,说明模型校准度较好。 $WBC > 13.19 \times 10^9/L$ 、 $NLR > 2.252$ 时两项指标串联、并联时预测重症 HFMD 的 AUC 均 > 0.75 ,表明此项研究所选用指标对重症 HFMD 的早期预警均具有很好的预警效能。

综上所述,NLR、WBC 联合检测可以作为重症 HFMD 的早期预警指标,能尽早帮助临床发现重症患儿使其得到及时治疗,从而降低重症率及死亡率。由于所选病例有限,未进一步进行临床分期,故在以后的工作中会继续扩大病例可以建立预警效能更高的诊断模型,进一步提升对重症 HFMD 早期预测能力。

[参 考 文 献]

- [1] 马婉婉,吴家兵,孙良,等.阜阳市 2008~2016 年手足口病流行病学及病原学特征分析[J].安徽医科大学学报,2018,53(12):1898.
- [2] YANG Y, YOU E, WU J, *et al.* Effects of relative humidity on childhood hand, foot, and mouth disease reinfection in Hefei, China[J]. *Sci Total Environ*,2018,630:820.
- [3] 李亚萍,翟嵩,李梅,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与手足口

病患儿重症化的相关性[J].中华实验和临床感染病杂志,12(6):559.

- [4] 张立霞,马进.重型手足口病临床特征及预警指标分析[J].蚌埠医学院学报,2018,43(5):631.
- [5] 手足口病诊疗指南(2010年版)(一)[J].浙江中西医结合杂志,2012,22(7):586.
- [6] 薛爱丽,任祥欣,贾静,等.101例手足口病重症病例流行病学和临床特征分析[J].临床研究,2019,27(10):6.
- [7] 陶建平,杨思达,邓力,等.重症手足口病的诊断与治疗[J].中国实用儿科杂志,2009,24(6):423.
- [8] 洪峰,周大勇,马娣,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度对脑卒中并发肺部感染病人预后的评估价值[J].临床肺科杂志,2019,24(9):1592.
- [9] 陈康鏊,黄耀光,李辉,等.常用血常规指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重的预测和诊断价值[J].中国全科医学,2020,23(13):1663.
- [10] 王猛,孙丽敏,刘洋,等.重症手足口病危险因素分析[J].泰山医学院学报,2019,40(10):796.
- [11] 陈杰翔,廖大忠.NLR 及 PLR 在膀胱尿路上皮癌中的表达及相关性分析[J].重庆医学,2019,48(22):3837.
- [12] 陈国平,孙良,方庆丰,等.手足口病重症影响因素及控制措施研究进展[J].公共卫生与预防医学,2019,30(4):94.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 518 页)

- [4] M100-S28 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-eighth informational supplement[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.
- [5] 石庆新,吕小萍,於青峰,等.盐酸小檗碱和亚胺培南联合作用耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的体外药敏实验研究[J].中国现代医生,2017,55(1):114.
- [6] 马冬梅,陶庆春,齐宏伟.双黄连对泛耐药肺炎克雷伯菌的体外抑菌试验[J].检验医学,2017,32(3):242.
- [7] 王晓云,陈渝渝,鲍锦库.广藜香酮抗金黄色葡萄球菌分子机制的研究[J].中国抗生素杂志,2018,43(6):759.
- [8] 张步彩,袁橙,苏治国,等.4味中药复方治疗鸡大肠杆菌病效果的研究[J].中国畜牧兽医,2019,46(9):2803.
- [9] 丁月霞,叶梓茵,岑雪萍,等.中草药水提物对罗非鱼无乳链球菌的体外抑菌效果[J].中兽医医药杂志,2019,38(4):15.
- [10] 许韦,邵志伟,李小东,等.黄芩等 10 种中药对大肠埃希菌的

体外抑菌试验观察[J].安徽医药,2013,17(5):846.

- [11] 李秋明.绿原酸联合左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌生物膜的体外抑制现象观察[D].广州:广州医科大学,2016.
- [12] 程成,张薇,朱波,等.中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展[J].南京中医药大学学报,2019,35(2):229.
- [13] 秦建鲜,黄锁义.鸡血藤药理作用的研究进展[J].时珍国医国药,2014,25(1):180.
- [14] 殷姿,欧宜文,李蓓,等.黄芩对肺炎克雷伯菌抑制作用及其机制研究[J].中国病原生物学杂志,2016,11(5):388.
- [15] 于江泳,马锐,王平,等.中华人民共和国药典[M].10版.北京:中国医药科技出版社,2015:301.
- [16] 任书青,曹德英,杨继章,等.五倍子、黄芩和黄连联合应用对 MRSA 的体外抗菌活性研究[J].中国药房,2010,21(3):198.

(本文编辑 刘璐)