

## 中性粒细胞/淋巴细胞比值 在区分不同病原菌引起血流感染的价值\*

任党利, 韩海燕, 周鑫, 刘锦, 靳颖 (武警后勤学院附属医院检验科, 天津 300162)

**摘要:**目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在区分不同病原菌引起的血流感染及鉴别诊断凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)血培养污染中的临床应用价值。方法 选取500例同时送检血培养和血常规检查患者资料进行回顾性分析,血培养结果阴性356例,血培养结果阳性144例,根据血培养结果将血培养阳性组分为革兰氏阴性细菌组、革兰氏阳性细菌组、真菌组、CNS污染组以及混合菌感染组。收集血培养结果和计算NLR,采用 $t$ 检验比较各组细菌NLR水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价NLR区分不同病原菌引起的血流感染和血培养污染的可能。结果 ①NLR在血培养阴性组、血培养阳性组、CNS血流感染组和血培养污染组分别为6.12,13.15,10.11和6.24。血培养阴性与阳性组和CNS血流感染组与血培养污染组之间经统计学分析差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。②NLR在革兰氏阴性菌组、革兰氏阳性菌组以及真菌组分别为15.33,11.63和10.58。革兰氏阴性菌组与革兰氏阳性菌组分别与真菌组对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而在区分革兰氏阴性菌组与革兰氏阳性菌组时,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。③NLR区分血培养阴性与阳性、革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌、CNS血流感染与血培养污染的曲线下面积分别为0.86,0.60,0.75;最佳截断值分别为10.45,7.50,8.10。结论 NLR对预判血流感染及鉴别诊断CNS引起的血流感染具有较好的应用价值。

**关键词:**中性粒细胞/淋巴细胞比值;血流感染;血培养污染

中图分类号:R515;R446.111 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)02-102-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.028

### Clinical Evaluation on Ratio of Neutrophil-to-Lymphocyte in Different Pathogens

REN Dang-li, HAN Hai-yan, ZHOU Xin, LIU Jin, JIN Ying (Department of  
Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Logistics College of PAP, Tianjin 300162, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) in identifying blood stream infection caused by different pathogens and for differentiating coagulase negative staphylococcus(CNS) bloodstream infection and contamination. **Methods** Medical records of 500 patients who underwent blood culture test and routine blood test at the same time were retrospectively analyzed, blood culture negative group 356 patients, blood culture positive group 144 patients, which included Gram-negative group, Gram-positive group, fungi group, CNS bloodstream contamination and mingled group. Collected the results and calculated the NLR at the same time. NLR were applied by  $t$  test of each group. ROC curve was used to determine the cut-off value of NLR. **Results** ①Mean values of NLR in negative blood culture, blood stream infection group, CNS bloodstream infection and contamination were 6.12, 13.15, 10.11 and 6.24. NLR had statistical difference between negative blood culture and blood stream infection group, CNS bloodstream infection group and contamination group ( $P<0.05$ ). ②Mean values of NLR in and fungi group were 15.33, 11.63 and 10.58, respectively. NLR had statistical difference between Gram-positive bacteria group and Gram-negative bacteria group ( $P<0.05$ ). NLR had no differences among Gram-positive bacteria (15.33) and Gram-negative bacteria (11.63) compared with (10.58) fungi respectively ( $P>0.05$ ). ③The area under the curve of NLR predicting a positive blood culture, distinguishing Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria, differentiating CNS bloodstream infection and contamination were 0.86, 0.60 and 0.75, respectively. The optimal cut-off values of NLR for predicting a positive blood culture, distinguishing Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria, differentiating CNS bloodstream infection and contamination were 10.45, 7.50 and 8.10 respectively. **Conclusion** NLR is highly effective in distinguishing blood stream infection and differentiating CNS bloodstream infection and contamination.

**Keywords:** ratio of neutrophil to lymphocyte; blood stream infection; blood stream contamination

血流感染(blood stream infection, BSI)是一种严重的全身感染性疾病,也是住院患者尤其是危重患者住院期间死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>,通常血培养

作为诊断血流感染的金标准,但存在敏感度低、检测时间长、并且样本采集时易受到皮肤正常菌群的污染,不利于及时准确的诊断结果。凝固酶阴性葡

\* 作者简介:任党利(1985—),女,硕士,检验技师,主要从事临床检验诊断学工作和研究, Tel:022-60577195, 15022625256, E-mail:ren.dangli@163.com。

通讯作者:靳颖,副主任技师,主要从事临床微生物学检验, E-mail:jinying9032@hotmail.com。

萄球菌 (coagulase negative staphylococcus aureus, CNS) 是引起医院血流感染和血培养污染的常见病原菌<sup>[2]</sup>, 正确区分不同病原菌引起的血流感染及鉴别诊断 CNS 血流感染可为临床使用抗菌药物提供依据, 同时减少抗生素的滥用以及医疗费用支出, 因此临床急需一种快速、准确诊断血流感染的实验室指标。国内外新研究发现, 中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 对血流感染有一定的诊断价值, 原因是血流感染患者存在血液淋巴细胞数目和功能低下, 通常细菌感染后淋巴细胞下降的同时伴有中性粒细胞的增多。因此 MLR 可以作为炎症状态指标<sup>[3,4]</sup>。但 NLR 能否区分患者体内血流感染的病原菌类型和鉴别诊断 CNS 引起的感染或污染尚未可知, 因此本文着力研究 NLR 在区分不同病原菌引起血流感染及鉴别诊断 CNS 血流感染诊断中的价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法, 选择 2014 年 1~12 月武警后勤学院附属医院同时送检血培养阳性和血常规的患者共 144 例, 同时纳入送检血常规和血培养阴性患者 356 例, 对其临床资料进行回顾性分析。其中血培养阳性组患者排除检测前使用过抗生素 10 例, 18 例血培养污染病例 (包括 CNS 污染病例), 其中男性 81 例, 女性 73 例, 平均年龄  $63.1 \pm 16.3$  岁。根据血培养结果将血培养阳性组分为革兰氏阴性细菌组、革兰氏阳性细菌组、真菌组、血培养 CNS 污染组以及混合菌感染组。排除标准: 年龄  $< 18$  岁, 入院时间  $< 24$  h, 既往存在血液系统恶性肿瘤的患者。

1.2 试剂和仪器 血常规及微生物鉴定均在武警后勤学院附属医院检验科进行, 所用仪器包括: BacT/Alert 血培养仪 (Organon Teknika 公司), VITEK-2 COMPACT 全自动微生物鉴定分析仪 (法国梅里埃), SYSMEX XN1000 全自动五分类血细胞分析仪 (日本 Sysmex 公司)。所用试剂均为仪器配套试剂。

1.3 方法 患者出现体温  $> 38.5^{\circ}\text{C}$ , 临床疑似细菌感染的发热患者在无菌条件下采集静脉血, 选择特定的血培养瓶及真空采血管。分别送检做血培养和血常规检测, 血常规和血培养送检时间相差  $< 24$  h, 同一患者送检时间间隔超过 7 天, 则记录为两次结果。根据血流感染的诊断标准<sup>[5]</sup>判断 CNS 血流感染, 诊断标准为: 至少含有两项全身炎症反应综合征 (SIRS) 的指征, 且符合下列情况之一: ① 2 次或 2 次以上血培养 CNS 阳性; ② 血培养阳性时间  $< 15$  h; ③ 不同部位血培养同时阳性且均为

CNS; ④ 分离 CNS 耐药谱及基因型一致; ⑤ 排除导管内定植菌 CNS。收集血培养结果以及根据血常规结果计算 NLR。

1.4 统计学分析 应用 SPSS19.0 统计软件统计分析数据。对所用定量资料进行正态检验, 数据呈正态分布, 采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 形式表示, 则各组间比较采用独立样本  $t$  检验。NLR 的 Cut-off 值选取及诊断性能评价采用 ROC 曲线分析, 计算曲线下面积。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血培养检出细菌情况及各组细菌 NLR 水平比较 本研究中涉及的三种 CNS 分别为: 表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌以及人性葡萄球菌。这三种菌根据血流感染的诊断标准, 根据 CNS 是否引起血流感染分为 CNS 感染组和 CNS 污染组, CNS 感染组归为血培养阳性组革兰氏阳性细菌, CNS 污染菌单成一组。临床收集的各类病原菌分布详细数据见表 1。

表 1 500 例血培养结果及 NLR 检测结果

类别	<i>n</i>	NLR	F 值	P 值	<i>t</i> 值	P 值
血培养阳性	144	13.15				
革兰氏阴性菌	71	15.33				
大肠埃希菌	26	19.65				
肺炎克雷伯菌	19	12.21				
鲍曼不动杆菌	8	13.32				
铜绿假单胞菌	6	16.2				
其它	12	15.29				
革兰氏阳性菌	51	11.63	5.009 *	0.029 *	2.104 *	0.013 *
金黄色葡萄球菌	6	14.39				
表皮葡萄球菌	10	9.05				
溶血葡萄球菌	6	11.22				
人形葡萄球菌	5	10.90				
尿肠球菌	7	9.24				
粪肠球菌	7	15.59				
其它	10	12.07				
真菌	2	10.58	5.245 **	0.034 **	1.689 **	0.143 **
白色假丝酵母菌	2	10.58	4.997 **	0.038 **	1.506 **	0.089 *△
混合菌	2	14.34				
血培养 CNS 污染组	18	6.24	6.023 △	0.021 △	2.673 △	0.004 △
表皮葡萄球菌	8	5.67				
溶血葡萄球菌	5	6.47				
人形葡萄球菌	3	6.90				
其他	2	6.98				
血培养阴性	356	6.12	3.688 △△	0.061 △△	2.166	0.023 △△

注: \* 革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌比较, \*\* 革兰氏阴性菌和真菌比较, \*△ 革兰氏阳性菌和真菌比较, △ CNS 感染组和污染组比较, △△ 血培养阳性组和阴性组比较。

几组数据均服从正态分布,分析数据采用两个独立样本  $t$  检验,血培养阴性组 NLR 明显高于血培养阳性组 ( $P=0.023$ )。CNS 血流感染组比血培养 CNS 污染组高 ( $P=0.004$ ),革兰氏阴性菌组 NLR 与革兰氏阳性菌组比较明显增高 ( $P=0.013$ ),而革兰氏阴性菌组和革兰氏阳性菌组分别与真菌组比较,差异均无统计学意义 ( $P=0.143, 0.089$ )。

2.2 ROC 曲线对 NLR 诊断性能评价 NLR 对各种病原菌的诊断价值见表 2。NLR 诊断有无血流感染曲线下面积为 0.86,最佳截断值为 10.45 ( $P<0.05$ );NLR 区分革兰氏阳性菌组与革兰氏阴性菌组曲线下面积为 0.60,最佳截断值为 12.13,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );NLR 鉴别 CNS 引起的血流感染或者污染 ROC 曲线下面积为 0.75,最佳截断值为 8.10 ( $P<0.01$ )。

3 讨论 血流感染是一种严重的全身感染性疾病,全身无中毒症状,但血液中可查到细菌,病情凶险,死亡率高达 30%<sup>[6]</sup>。血培养是诊断血流感染的金标准,但其检测周期较长,不利于疾病的早期诊断;同时随着各种血管导管留置技术的快速发展、抗菌药物广泛使用及大量免疫受损宿主的出现,条件致病菌导致血流感染的现象越来越多,CNS 是引起医院血流感染和血培养污染的常见病原菌,以往观点认为 CNS 为污染菌,但随着创伤性

诊断技术的开展和导管的使用,CNS 引起的菌血症也随之增加。血培养检出 CNS 是否确实为血流感染是临床医师及微生物实验室一直以来共同面临的挑战,污染菌的鉴别不仅能够帮助临床做出准确的诊断,还能减少抗生素的过度使用。临床工作人员常根据临床症状结合降钙素原、C-反应蛋白、血培养阳性报警时间,以及 CNS 报阳次数等实验室指标综合判断是否为 CNS 感染<sup>[7,8]</sup>。及时区分不同病原菌引起血流感染及鉴别诊断 CNS 血流感染显得尤为重要。近年发现 NLR 在诊断阑尾炎、结直肠癌以及心肌梗死疾病的预后中也有很好的敏感度和特异度<sup>[9~12]</sup>。文献报道 NLR 可以作为炎症状态指标,有研究认为动态监测外周血 NLR 能够预测血流感染患者的预后<sup>[13]</sup>。本研究结果显示革兰氏阴性菌组 NLR 比革兰氏阳性菌组明显增高,CNS 血流感染组 NLR 比血培养 CNS 污染组高,血流感染组与血培养阴性组 NLR 比较,三组差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ );NLR 诊断血流感染的 ROC 曲线下面积为 0.86,NLR 区分 CNS 感染组和污染组曲线下面积为 0.75,综合该试验可以看出,NLR 对于鉴别血流感染以及 CNS 感染组与污染组具有较好的临床应用,NLR 可以很好地区分不同病原菌引起血流感染及鉴别诊断 CNS 血流感染。

综上所述,NLR 是诊断血流感染的一个辅助

表 2

ROC 曲线评价 NLR 的诊断性能

分 组	AUC	最佳截断值	敏感度	特异度	Youden 指数	标准误	P 值
有菌生长组与无菌生长组	0.86	10.45	0.65	0.92	0.57	0.065	<0.01
革兰氏阳性菌组与革兰氏阴性菌组	0.60	12.13	0.80	0.33	0.13	0.069	>0.05
CNS 感染组与污染组	0.75	8.10	0.80	0.77	0.57	0.063	<0.01

指标,能够弥补血培养周期长的缺点。在排除干扰的情况下,NLR 能够反映是否有细菌感染,并进一步区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌感染,同时可有效鉴别诊断 CNS 引起的血流感染和血培养污染,为临床早期诊断提供依据,预测抗生素的使用。由于 NLR 检测比较快捷和廉价,有望成为预测血流感染的指标之一。

#### 参考文献:

- [1] 翟华丽,刘艳丽,丁丽丽,等. 2012~2014 年医院血培养主要病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(3):104-106,110.  
Zhai HL, Liu YL, Ding LL, et al. Distribution and drug resistance of main pathogens isolated from blood culture from 2012 to 2014[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(3): 104-106, 110.
- [2] Kristóf K1, Kocsis E, Szabó D, et al. Significance of

methicillin-teicoplanin resistant *Staphylococcus haemolyticus* in bloodstream infections in patients of the Semmelweis University Hospitals in Hungary[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(5): 691-699.

- [3] 刘慧琳,刘桂花,田兆兴. 脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 148-152.  
Liu HL, Liu GH, Tian ZX. Changes in blood lymphocytes in sepsis patients[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2014, 26(3): 148-152.
- [4] Karlsson S, Heikkinen M, Pettil V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care (London, England), 2010, 14(6): R205.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.  
Ministry of Health, People's Republic of China. Clinical

- al criteria of nosocomial infection (trial implementation)[J]. National Medical Journal of China, 2001, 81(5): 314-320.
- [6] Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, et al. Bacteremia in hemodialysis patients[J]. World J Nephrol, 2016, 5(6): 489-496.
- [7] 侯伟伟, 肖倩茹, 江 涟, 等. 血清降钙素原作为菌血症预后因子临床价值的研究[J]. 检验医学, 2014, 29(8): 802-805.
- Hou WW, Xiao QR, Jiang L, et al. Research on the clinical significance of serum procalcitonin in predicting bacteremia[J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(8): 802-805.
- [8] 曹慧玲, 李 岷, 魏源华, 等. 血培养病原菌分布及污染菌判定的实验室检查[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(18): 2067-2068, 2071.
- Cao HL, Li M, Wei YH, et al. Distribution of pathogens and laboratory examination for identification of contaminants in blood culture[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(18): 2067-2068, 2071.
- [9] Yardimci S, Ugurlu MU, Coskun M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2016, 22(2): 163-168.
- [10] 陈小林, 姚国强, 刘剑荣. 术前外周血中 NLR, d-NLR, PLR 和 LMR 四种比值在结直肠癌患者预后诊断中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10): 1389-1393.
- Chen XL, Yao GQ, Liu JR. Prognostic value of pre-operative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients[J]. Chinese Journal of Immunology, 2015, 31(10): 1389-1393.
- [11] 金露萍, 黄淑田, 尹慧娟, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞与急性冠状动脉综合征及其预后的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(13): 55-58.
- Jin LP, Huang ST, Yin HJ, et al. The association of the neutrophil/lymphocyte ratio and patients suspected of acute coronary syndrome and its prognosis[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2012, 6(13): 55-58.
- [12] 胡道军, 郁 森, 张洪磊, 等. 基于 Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价 IMA, NLR, hs-CRP 和 CK-MB 联合检测对早期急性心肌梗死的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 76-80.
- Hu DJ, Yu M, Zhang HL, et al. Comprehensive evaluation of the diagnostic value of the combined detection of IMA, NLR, hs-CRP and CK-MB for acute myocardial infarction based on ROC curve and logistic regression analysis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5): 76-80.
- [13] 杨 萌, 李丽娟, 苏 楠, 等. 动态监测外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值能够预测血流感染患者的预后[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 471-476.
- Yang M, Li LJ, Su N, et al. Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2015, 27(6): 471-476.
- 收稿日期: 2016-12-15  
修回日期: 2017-01-26
- (上接 101 页)
- diabetes mellitus[J]. International Journal of Pathological and Clinical Medicine, 2015, 35(12): 2112-2116.
- [14] Mecacci F, Parretti E, Cioni R, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2000, 46(1): 39-50.
- [15] Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice[J]. Hum Reprod, 2003, 18(5): 1094-1099.
- [16] Kit Y, Starykovich M, Vajrychova M, et al. Detection of novel auto-antigens in patients with recurrent miscarriage: description of an approach and preliminary findings[J]. Croat Med J, 2014, 55(3): 259-264.
- [17] Harpham M, Abbott J. Use of a hysteroscopic morcellator to resect miscarriage in a woman with recurrent Asherman syndrome[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(6): 1118-1120.
- [18] Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(5): 522-525.
- [19] 马英英, 夏舟岚, 陈惠娟, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与自然流产史的关系探讨[J]. 中华全科医学, 2014, 12(3): 411-413.
- Ma YY, Xia ZL, Chen HJ. The relationship between subclinical hypothyroidism and history of spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of General Practice, 2014, 12(3): 411-413.
- [20] Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000, 29(2): 239-253.
- 收稿日期: 2016-08-13  
修回日期: 2016-11-06