

卫气营血辨证结合中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与脓毒症病原学的关系研究*

张国鹏^{1,2} 程 序² 赵梦竹² 刘梦华² 魏 琼² 张冬梅^{2△} 梁腾霄^{2△}

(1.北京王府中西医结合医院,北京 102209;2.北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2023)08-1332-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.08.004

【摘要】目的 探讨中医卫气营血辨证结合中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与脓症患者病原学的相关性。**方法** 采用回顾性病例对照研究,选取2019年1月至2022年5月北京王府中西医结合医院急诊科收治的脓毒症住院患者180例,根据卫气营血辨证为气分证73例、营分证48例、血分证59例。探讨中医证型与动态演变的中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)相关性,及NLR在不同病原菌感染脓症患者中的特异性和敏感性。收集患者基本信息和临床资料,采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,并使用Graphpad prism8.0对分析数据进行绘图整理。**结果** 随着脓毒症病情的进展加重,不同证型的NLR数值动态演变,血分证中NLR值显著高于其他两组($P<0.05$)。且动态演变的NLR在不同病原菌感染相比较,NLR在革兰阴性菌脓症患者中敏感性和特异性更高($P<0.05$)。**结论** 中医卫气营血辨证结合NLR在未明确病原菌学检测结果的脓毒症中,早期预测感染病原菌类型上具有优势。本结果可指导临床合理使用抗生素及中药干预。

【关键词】 脓毒症 病原学 NLR 卫气营血辨证

Study on the relationship between Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation of Weifen, Qifen, Yingfen and Xuefen Combined with Neutrophil/Lymphocyte Ratio and the Etiology of Sepsis Patients Zhang Guopeng, Cheng Xu, Zhao Mengzhu, Liu Menghua, Wei Qiong, Zhang Dongmei, Liang Tengxiao. Beijing Wangfu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 102209, China.

【Abstract】Objective: To study the correlation between Traditional Chinese medicine(TCM) syndrome differentiation of Weifen, Qifen, Yingfen and Xuefen combined with neutrophil/lymphocyte ratio(NLR) and the etiology of sepsis patients. **Methods:** A retrospective case-control study was conducted to select 180 inpatients with sepsis admitted to the emergency department of Beijing Wangfu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2019 to May 2022. According to the syndrome differentiation of Weifen, Qifen, Yingfen and Xuefen, there were 73 cases of Qifen syndrome, 48 cases of Yingfen syndrome and 59 cases of Xuefen syndrome. The correlation between TCM syndrome types and the dynamically evolving NLR, and the specificity and sensitivity of NLR in patients with sepsis caused by different pathogens were explored. Basic information and clinical data of patients were collected, and statistical analysis and mapping were carried out using SPSS 20.0 software. **Results:** With the aggravation of sepsis, the value of NLR in different syndrome types was dynamically evolving, and the NLR value in blood syndrome was significantly higher than that in the other two groups, the difference was statistically significant($P<0.05$). In addition, the dynamically evolving NLR was more sensitive and specific in patients with gram-negative bacterial sepsis than in patients with different pathogens($P<0.05$). **Conclusion:** In sepsis with unclear results of pathogenic bacteria detection, the combination of TCM syndrome differentiation of Weifen, Qifen, Yingfen and Xuefen and NLR has advantages in early prediction of the type of infectious pathogens, which would guide the rational use of antibiotics and Chinese medicine intervention in clinical practice.

【Key words】 Sepsis; Aetiology; Neutrophil/lymphocyte ratio(NLR); TCM syndrome differentiation of Weifen, Qifen, Yingfen and Xuefen

* 基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1705902)

△通信作者(电子邮箱:chaweto@126.com, 13601133923@163.com)

脓毒症是宿主对感染反应失调并出现严重器官功能障碍,甚至可危及生命的一组综合征。尽管随着医学的高度发展,临床上应用了综合评估、集束化治疗方案,脓毒症的发病率和死亡率仍居高不下。导致脓毒症发病的病原微生物以细菌居多。临床针对新入院尤其是危重症的患者往往采用经验性用药,这导致因抗生素使用不当带来的耐药问题^[1-2],其中因抗生素耐药导致死亡的脓毒症患者更是达到了40.2%^[3],且以革兰氏阴性菌感染为主。因此,探索能够更加敏感地确定病原菌类型^[4],评估病情严重程度的常规临床指标对指导早期经验性用药、降低耐药风险、提高脓毒症患者生存率、改善预后具有重要意义。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是反映机体炎症与免疫动态平衡的生物标志物。近年研究发现,其对脓毒症炎症趋势、评估病情严重程度及预后具有重要价值^[5]。临床研究显示,NLR在细菌性和病毒性肺炎中具有敏感性和特异性^[6]。中医学将脓毒症归为“外感热病”范畴。叶天士所创卫气营血辨证在脓毒症中应用最广,公认度最高。卫气营血辨证反映了脓毒症患者病情由表入里、由浅入深、由轻而重的发展过程。目前关于NLR与多重耐药菌感染脓毒症患者病原菌类型和证候变化的关系尚未完全阐明^[7]。笔者通过研究在中医卫气营血辨证结合NLR对脓毒症患者病原菌的鉴别作用,以期对脓毒症早期诊治提供参考文献。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断:依据“脓毒症3.0标准”诊断脓毒症^[8]。中医诊断:依据《中药新药临床研究指导原则》,卫气营血中医辨证标准^[9]。纳入标准:年龄>60岁;符合上述诊断标准,感染加序贯器官衰竭评分(SOFA)≥2分;标本培养细菌阳性结果。排除标准:细菌培养结果为多系统感染和多重混合感染患者;有血液系统疾病的病例;免疫系统疾病病例;临床资料不完整的病例。

1.2 临床资料 研究采用回顾性病例对照研究方法,研究对象为2019年1月至2022年5月北京王府中西医结合医院急诊科收治脓毒症住院患者。本研究方案获得北京王府中西医结合医院伦理委员会批准(批准号:2022AP103)。

1.3 资料收集 收集患者诊断脓毒症后的人口统计学资料,基础疾病,临床感染指标,生化指标,感染病原菌,急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ),SOFA评分以及入院后第1、3、5、末天的NLR,入院时的卫气营血证型诊断。

1.4 统计学处理 应用SPSS20.0软件对所有数据进行统计学分析,Graphpad prism8.0进行绘图整理。

连续正态变量表示以($\bar{x}\pm s$)表示;偏态变量表示为M(P25,P75)。分类变量表示以“n、%”表示。各组之间对于符合正态分布和方差齐性的连续变量采用单因素方差分析(one-way ANOVA 方差分析),事后比较采用LSD法;对不符合正态分布的计量资料采用秩和检验,两样本比较采用Mann-Whitney 检验;分类变量采用卡方检验或Fisher精确概率法分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算ROC曲线下面积(AUC),不同时间NLR鉴别脓毒症感染不同类型病原菌的敏感度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床情况 本研究共纳入脓毒症患者180例,入院初次培养出致病菌共192株,其中以革兰阴性菌为主(56.77%),以肺炎克雷伯菌为主,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主。见表1。180例患者中男性127例,平均年龄(82.36 ± 9.83)岁;原发肺部感染者159例,其他有泌尿系感染12例、腹腔感染5例、皮肤感染4例;根据卫气营血辨证分组,包括气分证73例、营分证48例、血分证59例,感染症状逐渐加重;常见合并基础疾病为心脑血管疾病(51.67%);器官损伤以肺(71.67%)和心(70.56%)部损伤最多,其次是肾(30.00%)。各组患者基本特征见表2。

表1 菌种情况

菌种	n(%)	菌种	n(%)
革兰阴性菌	109	革兰氏性菌	83
肺炎克雷伯菌	32(29.36)	金黄色葡萄球菌	26(31.33)
鲍曼不动杆菌	27(24.77)	溶血葡萄球菌	24(28.92)
铜绿假单胞菌	22(20.18)	屎肠球菌	19(22.89)
大肠埃希菌	18(16.51)	人葡萄球菌人亚种	9(10.84)
嗜麦芽糖寡养单胞菌	7(6.42)	头状葡萄球菌解脲亚种	5(6.02)
奇异变形菌	3(2.75)		

表2 基本情况特征

一般资料	气分证(n=73)	营分证(n=48)	血分证(n=59)	P值
男[n(%)]	53(72.60)	34(70.83)	40(67.79)	0.600
女[n(%)]	20(27.39)	14(29.16)	19(32.20)	0.017
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	83.27±10.69	82.91±9.91	79.22±12.85	<0.01
APACHEⅡ评分(分, $\bar{x}\pm s$)	23.66±5.76	22.89±5.41	26.75±5.85	<0.01
SOFA评分(分, $\bar{x}\pm s$)	5.05±2.92	4.97±3.05	6.28±3.50	<0.01

2.2 中医证型与中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)的关系 见表3、图1。分析脓毒症患者气分证、营分证、血分证入院后第1、3、5、末天的NLR数值动态变化情况,结果表明NLR在3种证型中存在差异,随着病情的进展加重,血分证患者NLR值显著高于其他两组($P<0.05$)。

表3 NLR在卫气营血证型中的差异性分析

指标	总计(n)	检验统计量(Z)	自由度(V)	P值
NLR1	180	4.344	2	0.114
NLR3	180	12.739	2	0.002
NLR5	180	13.448	2	0.001
NLR末	180	12.724	2	0.002

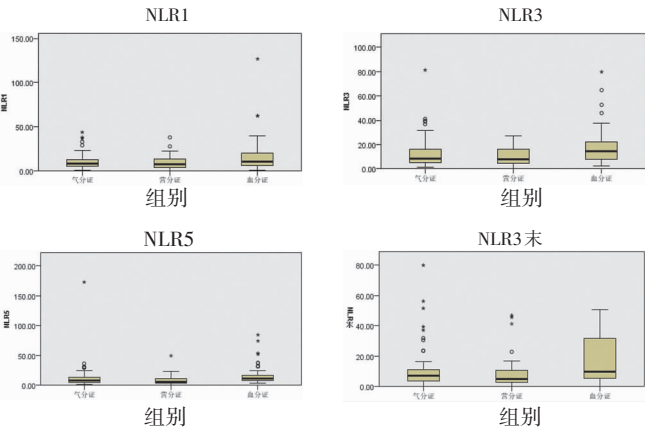


图1 各组证候中不同时间NLR数值的比较

2.3 病原菌类型与不同时间NLR分析 见表4、图2。分析脓毒症患者中NLR在革兰阳性菌与革兰阴性菌中的敏感性和特异性得出:NLR1的AUC为0.771($P<0.001$),截断值为0.596时,敏感度为92.9%,特异度为66.7%;NLR3的AUC为0.789($P<0.001$),截断值为0.64时,敏感度为92.2%,特异度为71.8%;NLR5的AUC为0.774($P<0.001$),截断值为0.516时,敏感度为69.5%,特异度为82.1%;NLR末的AUC为0.632($P=0.012$),截断值为0.377时,敏感度为91.5%,特异度为46.2%。分析得出:与革兰阳性菌患者相比,NLR在革兰阴性菌患者中更具有高敏感($P<0.05$)。

表4 NLR在革兰阳性菌与革兰阴性菌中差异性分析

指标	AUC	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
NLR1	0.771	0.596	0.929	0.667
NLR3	0.789	0.64	0.922	0.718
NLR5	0.774	0.516	0.695	0.821
NLR末	0.632	0.377	0.915	0.462

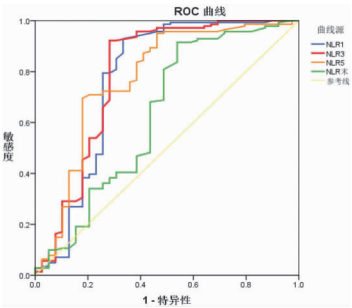


图2 不同病原菌类型NLR的ROC曲线分析

3 讨论

脓毒症是ICU常见疾病,具有病情重、变化率高等特点,对人类健康构成严重威胁。细菌感染是脓毒症的主要病因,临床上由于抗生素的滥用,耐药性问题愈发严峻,是造成脓毒症患者死亡风险增高的主要原因^[10]。尽早确定感染病原体,并采取针对性抗生素是脓毒症早期治疗的关键。目前,明确感染病原学主要依赖于病原微生物培养技术,由于传统的微生物培养存在耗时长、覆盖面窄的缺陷,因此,脓毒症感染早期预测病原菌及经验性思维选择抗生素,对于阻断脓毒症进展起着至关重要的作用^[11]。

NLR近年来作为生物学指标受到越来越多的关注。其可反映重症患者全身炎症反应程度,并与疾病严重程度相关^[12-13]。革兰阴性杆菌感染在脓毒症患者中最为常见^[14]。研究表明,革兰阴性杆菌菌群中产生的大量广谱 β -内酰胺酶(ESBL)可以水解氧亚氨基类内酰胺类抗生素,导致机体对包括第3代头孢菌素如头孢他啶、头孢曲松的不敏感^[15]。本研究结果同样表明了革兰阴性菌感染脓毒症患者显著多于革兰阳性菌感染者,研究还发现高NLR在革兰阴性菌脓毒症患者中敏感性和特异性更高。郭艳梅等^[16]对108例血流感染患者回顾研究,发现血清炎症因子能在一定程度上反映血流感染患者病原菌构成情况;杨翔等^[17]在ICU细菌性血流感染患者中同样观察到NLR水平在革兰菌鉴别诊断中的价值。因此,NLR较抗生素敏感性测试方法简单且可更快获得,将其作为急诊科医生选用合理抗生素经验性用药的敏感性生物标志物可能具有较高的临床价值。

中医学无脓毒症这一病名。根据临床表现,通常将其归为“外感热病”“热毒症”等范畴。陈雪梅等^[18]研究表明脓毒症患者从气分证至营分证至血分证,疾病危重评分逐渐升高。由于脓毒症传变迅速的特点,患者入院时往往已经脱离卫分证。本研究显示与气分证、营分证相比,脓毒症患者入院时血分证的NLR值显著增高,且病情严重、病死率更高,而营分证病位在半表半里,若没有得到及时准确的治疗,则迅速向里证转变,在住院后期病死率迅速增高。脓毒症卫气营血的传变过程对应了发病机制上的局部炎症、全身炎症阶段、多器官损伤期、多器官功能衰竭期^[19]。在营分入血分的过程中,可能由于大量炎症细胞因子促使骨髓释放不成熟中性粒细胞增加并使其凋亡延迟,导致外周血中性粒细胞数目增加;另一方面,淋巴细胞作为自适应性免疫反应细胞,通过自身凋亡来减轻炎症反应,大量淋巴细胞凋亡导致机体严重的免疫抑制和器官功能障碍^[20]。从中医角度看,入院临床辨证为气分证时,需发挥中医药诊治的特色优势,及时干预截断病情入

营入血,警惕病情传变入里恶化的风险。当脓毒症患者机体器官功能障碍,对病邪的抵抗能力下降,邪毒入侵时表现出严重的正气不足之象,这与脓毒症病情进展中出现“免疫麻痹”的临床表现相类似。本研究亦体现出NLR越高,虚证的可能性越大^[21]。此时应注意顾护营阴、保养正气,同时透达热邪,达到“入营尤可透热转气”的目的。综上,通过采集中医四诊信息及实验室相关指标,在卫气营血辨证理论的指导下,早期识别脓毒症所处阶段,可为脓毒症提供新的治疗方向,改善患者的预后。

本研究存在一定局限性。首先,样本例数偏少,研究主体单一;其次,回顾性研究不可避免受到回忆偏倚和选择偏倚的影响。尽管如此,通过本研究,我们认为NLR在提示脓症患者感染病原菌类型上具有优势,可指导临床合理使用抗生素及中药干预,后续将开展更大样本研究或前瞻性研究,以期对脓症患者减少耐药性、改善预后提供更为准确的依据。

参 考 文 献

- [1] ZILBERBERG MD, SHORR AF, MICEK ST, et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study[J]. Crit Care, 2014(18):596.
- [2] BASSETTI M, VENA A, GIACOBBE DR, et al. Management of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: recent advances and future directions[J]. Arch Med Res, 2021, 52(8):817-827.
- [3] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. CHinese epidemiological study of sepsis (CHESS) study investigators. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A national cross-sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):e209-e218.
- [4] 陈唐田, 吴夏楠, 李萌萌, 等. 鉴别细菌与病毒感染的宿主生物标志物研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16):3135-3140.
- [5] HUANG Z, FU Z, HUANG W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis[J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(3):641-647.
- [6] 尤其, 黄支密, 郭辉, 等. 炎症指标与血常规对病毒和细菌性肺炎患者鉴别诊断及并发症预测中的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9):1342-1344+1351.
- [7] HUANG Z, FU Z, HUANG W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis[J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(3):641-647.
- [8] SINGER M, DEUTSCHMANO CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准:ZY/T001.1-94[S]. 南京:南京大学出版社, 1994:3.
- [10] KAWALE P, KALITSILO L, MPHANDE J, et al. On prioritising global health's triple crisis of sepsis, COVID-19 and antimicrobial resistance: a mixed-methods study from Malawi. BMC Health Serv Res, 2022, 22(1):613.
- [11] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7):577-588.
- [12] 潘萌萌, 宋维, 廖明喻, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在脓毒症中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(1):70-73.
- [13] 耿一凡, 吴萌, 江波, 等. PIV、NLR、PLR、MLR对晚期非小细胞肺癌免疫治疗近期疗效和预后的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 37(1):163-167.
- [14] 戴国兴, 郭刚, 吴先正. 脓症患者血培养病原菌分析[J]. 同济大学学报:医学版, 2009, 30(4):120-123.
- [15] 黄红川, 袁锦屏, 杨灵, 等. ICU脓毒症革兰阴性杆菌超广谱 β -内酰胺酶的产酶率和耐药性[J]. 广州医学院学报, 2005, 33(6):36-39.
- [16] 郭艳梅, 李永伟, 杨玉林, 等. 血清炎症因子对血流感染患者病原菌早期鉴别诊断价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(2):192-195.
- [17] 杨翔, 余维丽, 储雯雯, 等. PCT、IL-6、CRP、NLR在ICU细菌性血流感染患者革兰氏阳性菌和阴性菌中的鉴别作用及对死亡风险的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 36(15):2926-2931.
- [18] 陈雪梅, 余颢, 张贵方, 等. Sepsis3.0定义下脓毒症中医证型分布特点及与预后的相关性研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(11):1926-1929.
- [19] 戴林峰. 脓症患者卫气营血辨证与肿瘤坏死因子- α 及APACHE II评分的相关性研究[C]. 2014第十届全国中西医结合灾害医学学术大会江苏省中西医结合学会灾害医学、重症医学专业委员会成立大会暨健康产业成果展示洽谈会, 2014:1.
- [20] 李慧琳, 刘舒嫣, 刘盛, 等. 检测脓症患者白细胞分类及中性粒细胞/淋巴细胞比值的临床意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 44(1):32-36, 146.
- [21] 殷雪莲. 脓毒症虚实辨证的意义及其与中性粒细胞/淋巴细胞比值的相关性研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.

(收稿日期 2023-03-16)