

中性粒细胞/淋巴细胞比值对急性一氧化碳中毒病情评估及预后的预测价值*

韩永燕¹ 王岩¹ 赵国强² 王岚¹ 王维展¹

[摘要] 目的: 研究中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)对急性一氧化碳中毒(ACOP)病情评估及预后的预测价值。方法: 回顾性分析 2015~2017 年河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急救医学部收治的 ACOP 患者, 最后入组 181 例。根据 ACOP 的中毒程度分为 3 组: 轻度 ACOP 组 30 例, 中度 ACOP 组 84 例, 重度 ACOP 组 67 例。采集性别、年龄、血压等一般资料, 记录患者中毒后昏迷时间及入院时简易精神状态检查量表(MMSE)评分, 测定入院时血常规、血糖、血脂、肌酐、凝血酶原时间、纤维蛋白原含量, 并计算 NLR 值, 对三组相关指标进行比较, 并分析 MMSE 评分与 NLR 的关系。采用 Logistics 回归分析 ACOP 患者的危险因素, 根据随访 60 d 后是否出现迟发型脑病(DEACMP), 分为预后良好组和不良组, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价入院时 NLR 水平对 ACOP 预后不良的预测作用。结果: ①轻度、中度及重度 ACOP 组的昏迷时间分别为: 0, (3.86±4.30) h, (5.24±4.60) h, 3 组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。3 组血常规比较: WBC 计数、NLR 值差异均有统计学意义($P<0.01$); 3 组生化指标中空腹血糖、凝血指标中纤维蛋白原含量差异均有统计学意义($P<0.05$); NLR 与 MMSE 评分呈负相关($r=-0.278, P<0.01$)。②多项 Logistic 回归分析结果显示: NLR 值(OR 重度=1.037, 95%CI: 1.012~1.121, $P<0.05$)为重度 ACOP 的独立危险因素。③入院时 NLR 水平对 ACOP 预后不良的诊断界值为 2.305, 其敏感度为 91.2%, 特异度为 61.5%。结论: NLR 可用于评估 ACOP 病情; 入院时 NLR 水平增高对 ACOP 患者出现迟发型脑病具有一定的预测价值。

[关键词] 中性粒细胞; 淋巴细胞; 比值; 一氧化碳; 中毒; 预后

doi: 10.13201/j.issn.1009-5918.2017.12.009

[中图分类号] R595.1 **[文献标志码]** A

The effect of neutrophil lymphocyte ratio on the evaluation and prognosis of acute carbon monoxide poisoning

HAN Yongyan¹ WANG Yan¹ ZHAO Guoqiang² WANG Lan¹ WANG Weizhan¹

(¹Department of Emergency, Harrison International Peace Hospital, Hengshui, 053000, China; ²Department of Internal Medicine, the Second People's Hospital of Hengshui)

Corresponding author: HAN Yongyan, E-mail: hanyongyan.2008@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and acute carbon monoxide poisoning. **Method:** One hundred and eighty-one patients with acute carbon monoxide poisoning admitted to our hospital from 2015 to 2017 were retrospectively analyzed. All the patients were divided into mild group ($n=30$), moderate group ($n=84$) and severe group ($n=67$). The general information, age, sex, blood pressure, coma time and the minimal state examination (MMSE) score was collected. Routine blood cell test, blood glucose, blood lipid, Creatinine, prothrombin time and fibrinogen was detected. Then NLR was calculated. Compare the differences in all the data among three groups and to investigate the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and MMSE score. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis of ACOP. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive effect of the NLR level on patients with ACOP on admission. **Result:** ① There were significant differences among three groups in coma time ($P<0.01$), White blood cell count ($P<0.01$), NLR ($P<0.01$), fasting plasma glucose ($P<0.01$) and fibrinogen ($P<0.05$). The NLR on admission was negatively correlated with MMSE score ($r=-0.278, P<0.01$). ② Multivariate logistic regression analysis showed that the increase of NLR was independent risk factor for the severe ACOP ($OR=1.037, 95\%CI$ was 1.012~1.121, $P<0.05$). ③ The diagnostic cut-off value of the NLR level on admission for the poor prognosis of ACOP was 2.305, Its sensitivity was 91.2%, and specificity was 61.5%. **Conclusion:** NLR on admission can be used to evaluate the degree of ACOP, and can be used as a detection indicator for poor prognosis of ACOP.

Key words neutrophils; lymphocytes; ratio; carbon monoxide; poisoning; prognosis

* 基金项目: 河北省卫生计生委员会批准的科研基金(No:20170234)

¹ 河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急救医学部(河北衡水, 053000)

² 衡水市第二人民医院内科

通信作者: 韩永燕, E-mail: hanyongyan.2008@163.com

急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning, ACOP)系吸入一氧化碳气体引起的中毒,俗称煤气中毒,是常见的生活中毒和职业中毒,尤其是在我国北方冬天多见。ACOP 严重程度与血液中碳氧血红蛋白浓度(COHb)及患者中毒前身体状况有关。ACOP 可导致全身多系统器官损害,尤其是对大脑皮层的影响最为严重。若不给予及时有效救治,易并发迟发型脑病,且预后较差。NLR 是炎症及生理应激状态下产生的一个整合数据参数。大量事实证实,NLR 与多种缺血、缺氧性心脑血管疾病之间存在相关性,鉴于其更少的受到各种生理状况的影响,因此,可以推测,由于一氧化碳中毒后,脑细胞缺血、缺氧,可能导致 WBC 总数及其组分明显升高,NLR 可以作为评估 ACOP 病情及预后的炎性指标。本研究目的即在于探寻 NLR 与 ACOP 后病情评估及预后的关系,为 ACOP 后快速评估病情及启动救治措施提供简单、可靠、经济的生物学参考指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015—2017 年于我院急救医学部收治的 ACOP 患者 181 例,其中男 77 例,女 104 例,平均年龄(61.58±13.31)岁。入选标准:明确一氧化碳气体接触史;血液中 COHb 浓度>10%,且出现头晕、胸闷、气短等中毒症状。根据《职业性急性一氧化碳中毒诊断标准》^[1],本研究课题共分为 3 组:轻度 30 例,中度 84 例,重度 67 例;参照 2013 年第八版《内科学》中关于 DEACMP 的诊断,定义为:ACOP 患者在意识恢复后的第 2~60 天的“假愈期”后出现以下临床表现之一者:神经精神症状;锥体外系神经障碍;锥体系神经损伤;大脑皮层局灶性功能障碍;脑神经及周围神经损害^[2]。本次研究根据随访后的结果是否出现迟发型脑病(参照 DEACMP 诊断标准,根据电话随访及复诊结果),分为预后良好组和不良组。排除标准:入院合并感

染、血液系统疾病及免疫系统疾病、严重心肺疾病、恶病质者及随访 60 d 后失防者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者或家属均知情同意。

1.2 方法

本研究作为回顾性分析,记录入院患者性别、年龄、既往高血压病、冠心病、脑卒中病史,中毒后昏迷时间及入院时简易精神状态检查量表(MMSE)评分,并收集收缩压、舒张压等基线资料。记录全部患者入院血常规和空腹血糖(FPG)、血脂(TC)、肌酐(Scr)、凝血酶原时间(APTT)及纤维蛋白原(Fib)结果,计算 NLR。根据 ACOP 的中毒程度分为 3 组:轻度、中度和重度,比较三组一般情况、MMSE 评分、血常规、NLR 及生化指标。根据随访后是否出现迟发型脑病分为两组:预后良好组和预后不良组,分析 NLR 对 ACOP 预后诊断界值。

1.3 统计学方法

Spss19.0 统计软件分析,计量资料以 或中位数及四分位数[M(P25, P75)]表示(偏态分布),计数资料以百分比(%)表示;计量资料符合方差齐性,采用单因素方差分析,不符合方差齐性者采用秩和检验;计数资料采用卡方检验;相关性分析采用 Pearson 相关检验;使用多项 Logistic 回归分析 ACOP 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价入院时 NLR 对 ACOP 预后不良的敏感度及特异度,计算 Youden 指数,并确定诊断最佳界值,其中 Youden 指数最大时为最佳界值,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料

各组 ACOP 昏迷时间比较,差异有统计学意义(P<0.01),各组在年龄、性别、吸烟、高血压病、冠心病、糖尿病及脑梗死病史使用比较,差异无统计学意义;NLR 与 MMSE 评分呈负相关(r=-0.886, P<0.01);见表 1、图 1。

表 1 各组一般资料比较

项目	轻度 ACOP 组(n=30)	中度 ACOP 组(n=84)	重度 ACOP 组(n=67)	F/χ ²	P
年龄/岁	57.43±14.22	61.38±13.23	63.69±13.23	2.340	0.099
昏迷时间/h	0	3.86±4.30	5.24±4.60	0.236	0.000
MMSE 评分	29.36±4.16	26.12±3.46	20.13±3.12	2.485	0.012
收缩压/mmHg [△]	133.33±24.47	135.45±21.92	140.25±23.47	1.247	0.290
舒张压/mmHg	79.87±10.19	80.92±12.00	84.84±15.36	2.236	0.110
男性	11(36.67)	36(42.86)	30(44.78)	0.564	0.377
吸烟	8(26.67)	55(65.48)	42(62.69)	1.980	0.180
高血压病	13(43.33)	29(34.52)	26(38.81)	2.560	0.317
冠心病	4(13.33)	11(13.10)	9(13.43)	0.004	0.499
糖尿病	1(3.33)	12(14.29)	8(11.94)	2.597	0.316
脑梗死	5(16.67)	9(10.71)	12(17.91)	1.724	0.211

注:MMSE 评分:简易精神状态检查量表评分。△1 mmHg=0.133 kPa。

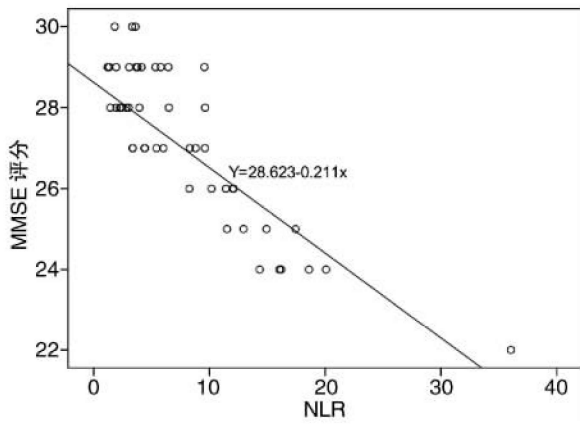


图 1 MMSE 评分与 NLR 的相关性

2.2 各组血常规和生化指标

各组入院 WBC 计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、NLR、PLT、FPG、Fib 含量比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2); 各组 TC、Scr、PT 比较,差异无统计学意义(表 2)。

2.3 多项 logistic 回归分析

多项 logistic 回归分析,结果提示 NLR 值(OR 重度=1.037,95%CI:1.012~1.121, $P < 0.05$)为 ACOP 的独立危险因素。见表 3。

2.4 入院时 NLR 水平对 ACOP 预后的预测分析

ROC 曲线下的面积以 0.5 作为参考界值,入院时 NLR 水平曲线下面积为 0.836 (0.759, 0.912),经过 ROC 曲线移动预测界值的观察,当入

表 2 各组血常规和各项生化指标比较

项目	轻度 ACOP 组 (n=30)	中度 ACOP 组 (n=84)	重度 ACOP 组 (n=67)	$\bar{x} \pm s, [M(P25, P75)]$	F/χ^2	P
WBC 计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	9.14 ± 5.07	9.79 ± 3.53	12.43 ± 5.38		8.228	0.000
NEUT 计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	7.35 ± 4.88	8.96 ± 8.65	10.99 ± 5.15		3.202	0.043
LYM 计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.38(0.95,2.09)	1.28(0.80,1.69)	1.03(0.83,1.47)		1.604	0.022
NLR	4.42(2.96,8.89)	6.57(3.82,10.10)	11.21(6.56,15.17)		27.062	0.000
FPG/(mmol · L ⁻¹)	6.12(5.55,7.05)	6.53(6.02,8.43)	7.64(1.62,9.20)		8.972	0.011
TC/(mmol · L ⁻¹)	4.15(3.77,4.84)	4.51(3.78,5.12)	4.12(3.74,5.01)		0.704	0.703
Scr/($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	55.95(43.23,68.73)	52.55(42.57,65.93)	58.40(42.90,72.30)		2.301	0.317
PT/s	10.95(10.45,11.63)	10.95(10.50,11.60)	11.10(10.60,11.90)		2.649	0.266
Fib/(g · L ⁻¹)	2.87(2.55,3.28)	2.98(2.59,3.17)	3.12(2.83,3.65)		7.377	0.025

表 3 ACOP 严重程度的相关性危险因素

相关因素	中度 ACOP 组 ¹⁾ OR(95%CI)	Wald	P	重度 ACOP 组 ¹⁾ OR 值(95%CI)	Wald	P
年龄/岁	1.016(0.985~1.048)	1.029	0.310	1.033(0.997~1.071)	3.216	0.073
WBC 计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.073(0.921~1.249)	0.716	0.383	1.196(1.024~1.397)	4.853	0.028
NLR	1.029(0.593~1.111)	0.531	0.466	1.037(1.012~1.121)	3.932	0.038
FPG/(mmol · L ⁻¹)	1.096(0.908~1.322)	0.918	0.338	1.145(0.945~1.387)	1.912	0.167
PLT 计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.992(0.983~1.000)	3.592	0.058	0.995(0.986~1.004)	1.055	0.304
Fib/(g · L ⁻¹)	0.935(0.462~1.892)	0.028	0.867	1.600(0.777~3.295)	1.633	0.201

注:¹⁾与轻度 ACOP 相比。

院时 NLR 水平预测值为 2.305 时获得最大 Youden 指数为 0.527,其敏感度为 91.2%,特异度为 61.5%;见图 2。

3 讨论

一氧化碳(carbon monoxide,CO)是由于含碳化合物不完全燃烧产生的无色、无味气体^[3]。CO 吸收入血后与 Hb 结合,由于其亲和力是 O₂ 的 150~200 倍^[4],导致 Hb 携氧能力降低,氧释放量减少,从而致组织缺氧。NLR 作为新近提出的炎症状态标记物^[5],是中性粒细胞数目绝对值与淋巴细胞数目绝对值的比值,所以仅需要检测患者的血白细胞就可以。目前 NLR 的升高,多用于肿瘤^[6]及多种缺血性心血管疾病的评估及预后。Tokgoz 等^[7]通过回顾性研究发现,急性脑梗死患者缺血越

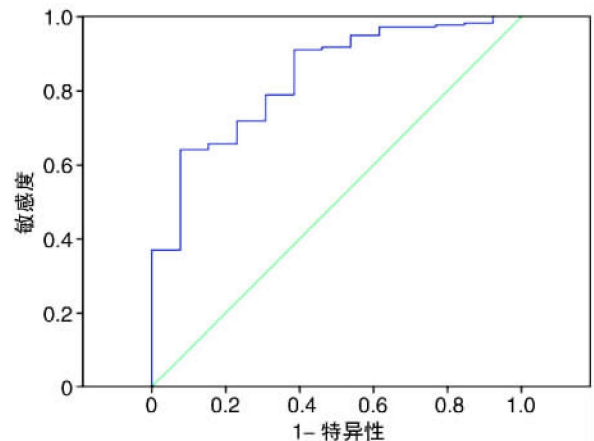


图 2 入院时 NLR 预测 ACOP 患者预后的受试者工作特征曲线

严重,入院时 NLR 越高。翟萌萌等^[8]发现入院时 NLR 水平增高可用于评估急性脑梗死的预后。Zhang 等^[9]研究证实 NLR 与冠状动脉狭窄呈正相关。由于缺血、缺氧引起的心血管病变在病理机制上存在相似性,本次研究得出了与上述相类似的结果即 NLR 与 ACOP 的病情相关,是重度 ACOP 的独立危险因素。

本次研究课题按照轻、中、重度对 ACOP 进行研究,比较了 ACOP 患者入院时的血常规及生化指标,其中血常规中的 WBC 计数、NLR 差异有统计学意义;生化指标中 FPG、凝血指标中 Fib 含量差异有统计学意义。可以认为,在 ACOP 后由于组织缺血缺氧,激活体内的炎性递质,促进 WBC 升高,作为炎性指标之一的中性粒细胞的升高,导致 NLR 值升高。本研究发现 NLR 是重度 ACOP 的独立危险因素。

MMSE 评分量表是目前国际上公认的评估神经系统损伤程度的工具^[10],其评分分值越低,神经功能缺失越严重,临床多用来评估 DEACMP 的病情^[11-12]。本次研究结果证实,NLR 与 MMSE 评分呈负相关,故可用于评估 ACOP 的预后。本次课题初步探讨了入院时 NLR 与 ACOP 预后不良即出现 DEACMP 的风险的相关性,研究发现,其最佳预测值为 2.305,即入院时 NLR 水平 > 2.305 时提示 ACOP 的预后不良的风险越大。DEACMP 是指 ACOP 患者在临床症状缓解后,经过 2~60 d 的“假愈期”后^[13],出现以锥体系、椎体外系等神经损害及精神障碍为主要表现的脑损伤,其发病率在重度 CO 中毒后可高达 50%^[14-15]。缺氧时间越长,脑组织损伤越重,更易发生 DEACMP^[16-17]。关于 DEACMP 的发病机制尚无统一定论,近期国内外研究者提出 CO 中毒后中性粒细胞、血小板等因子聚集是脑组织损伤的一种重要机制^[18]。本次研究亦发现,ACOP 患者昏迷时间越长,中毒程度越重,WBC 计数水平越高,NLR 值越高,出现迟发型脑病的机率越大。

综上所述,入院时 NLR 作为一个简单易得的炎性指标,入院时 NLR 与 ACOP 的相关性进一步证实了炎症在 ACOP 后的病情进展中起到了重要作用,NLR 是重度 ACOP 的独立危险因素,对 ACOP 不良预后具有一定的预测作用。但 NLR 值能否作为药物治疗的靶点,用于 DEACMP 的治疗,值得进一步研究和探讨。由于本次研究为单中心回顾性研究,样本量偏少,缺乏动态性,且 NLR 与机体的免疫、炎性状态相关,故本次研究结论适用人群有限。今后可扩大样本量、采用多中心、前瞻性研究进一步分析 NLR 与 ACOP 的关系。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. GBZ23-2002 职业性急性一

氧化碳中毒诊断标准[J]. 北京:中国标准出版社,2002.

- [2] 胡守芹. 依达拉奉联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒致迟发性脑病的临床观察[J]. 临床急诊杂志,2016,17(4):289-291.
- [3] Bleecker M L. Carbon monoxide intoxication [J]. *Handb Clin Neurol*,2015,131:191-203.
- [4] 吕信鹏,邓颖. 一氧化碳中毒迟发性脑病的相关研究进展[J]. 医学综述,2017,23(1):100-103.
- [5] Imtiaz F,Shafique K,Mirza S S,et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. *Int Arch Med*,2012,5:2-2
- [6] Sahin A G,Aydin C,Unver M,et al. Predictive value of preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio in determining the stage of gastric tumor[J]. *Med Sci Monit*,2017,23:1973-1979.
- [7] Tokgoz S,Keskin S,Kayrak M,et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2014;23:2163-2168.
- [8] 翟萌萌,王建平,余列,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值[J]. 中国脑血管病杂志,2017,14(2):26-28.
- [9] Zhang G Y,Chen M,Yu Z M,et al. Relation between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis[J]. *Genet Mol Res*,2014,13:9382-9389.
- [10] Seino K,Hayashida A,Iseki K. Case of carbon monoxide poisoning with delayed encephalopathy assessed by magnetic resonance imaging [J]. *Chudoku Kenkyu*,2013,26:54-60.
- [11] 王维展,齐洪娜,肖青勉,等. 金纳多对一氧化碳中毒迟发性脑病患者一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(1):30-34.
- [12] 李伟,肖青勉,刘倩,等. 舒血宁注射液对急性重度一氧化碳中毒患者脑氧利用率和丙二醛以及超氧化物歧化酶的影响和意义[J]. 临床急诊杂志,2017,18(10):732-734.
- [13] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京人民卫生出版社,2013:906-909.
- [14] 孔繁托,张桂兰,李敬,等. 神经节苷脂联合纳美芬对急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者血浆丙二醛、超氧化物歧化酶及诱导型一氧化氮合酶的影响[J]. 临床急诊杂志,2016,17(1):26-29.
- [15] 李海军,张铭,张东健,等. 早期激素干预对一氧化碳中毒迟发性脑病的影响[J]. 临床急诊杂志,2015,16(4):256-259.
- [16] Hou X, Ma L, Wu L, et al. Diffusion tensor imaging for predicting the clinical outcome of delayed encephalopathy of acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Eur Neurol*,2013,69:275-280.
- [17] Doi H,Nagasaki H,Yamakawa K,et al. Serial assessment of delayed encephalopathy after Carbon monoxide poisoning using magnetic resonance imaging[J]. *Chudoku Kenkyu*,2012,25:299-301.
- [18] 谢军. 早期高压氧对一氧化碳中毒迟发脑病发病的影响[J]. 临床急诊杂志,2010,11(2):111-112.

(收稿日期:2017-08-06)