

• 论 著 •

PCT、IL-6、NLR 和 PLR 在判断 CAP 患者预后中的价值*

韩 玉,陈 碧,季 磊,刘文静,朱洁晨,李元芹,朱述阳[△]
徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科,江苏徐州 221000

摘 要:**目的** 探讨降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)在判断社区获得性肺炎(CAP)患者预后中的价值。**方法** 选取 2018 年 8 月至 2020 年 4 月在该院住院治疗的 206 例 CAP 患者,根据治疗结局分为良好结局组(170 例)与不良结局组(36 例),比较两组患者 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平,并探讨其变化趋势对预后的价值。**结果** 入院后第 7 天不良结局组 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平明显高于良好结局组($P<0.05$)。比较第 1、3、7 天的 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平,良好结局组呈下降趋势,不良结局组呈上升趋势。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,第 1、3、7 天 PCT、IL-6、NLR 及第 7 天 PLR 在判断不良结局方面均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平越高或随时间持续升高,对 CAP 患者不良预后有较高的预测价值。

关键词:社区获得性肺炎; 降钙素原; 白细胞介素-6; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.003 中图法分类号:R563.1
文章编号:1673-4130(2021)15-1802-05 文献标志码:A

Value of PCT, IL-6, NLR and PLR in judging prognosis of patients with community-acquired pneumonia*

HAN Yu, CHEN Bi, JI Lei, LIU Wenjing, ZHU Jiechen, LI Yuanqin, ZHU Shuyang[△]
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou
Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract:**Objective** To investigate the value of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in judging the prognosis of the patients with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** A total of 206 inpatients with CAP in this hospital from August 2018 to April 2020 were selected and divided into the good outcome group (170 cases) and poor outcome group (36 cases) according to the treatment outcome. The levels of PCT, IL-6, NLR and PLR were compared between the two groups, and the value of their changing trend on prognosis was investigated. **Results** The PCT, IL-6, NLR and PLR levels on 7 d after admission in the poor outcome group were significantly higher than those in the good outcome group ($P<0.05$). The comparison of PCT, IL-6, NLR and PLR levels on 1, 3, 7 d, which in the good outcome group showed the decreasing trend, while which in the poor outcome group showed the increasing trend. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that PCT, IL-6 and NLR on 1, 3, 7 d and PLR on 7 d had statistical significance in judging the poor outcome ($P<0.05$). **Conclusion** The higher levels of PCT, IL-6, NLR and PLR, or the continuous increase with time have higher predictive value in poor prognosis of the patients with CAP.

Key words:community-acquired pneumonia; procalcitonin; interleukin-6; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio

社区获得性肺炎(CAP)具有较高的发病率及病死率^[1-4],我国 CAP 发病率为 0.2%~1.2%,每年因 CAP 死亡的人数约为 12.5 万,占 CAP 患者总数的 5%^[5]。对于 CAP 患者,临床医师均期望通过简单易

* 基金项目:江苏省第十五批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助方案(WSN-081);江苏省青年医学重点人才基金项目(QNRC2016798);江苏省徐州市重点研发计划(KC20072)。

作者简介:韩玉,女,医师,主要从事肺炎的诊疗与预后研究。 [△] 通信作者, E-mail: xyfyzsy@163.com。

本文引用格式:韩玉,陈碧,季磊,等. PCT、IL-6、NLR 和 PLR 在判断 CAP 患者预后中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15): 1802-1806.

获得的指标来早期判断患者病情及预后,以期有效降低并发症发生率、重症监护室(ICU)入住率及缩短住院时间。而降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)均为临床易获得的指标,且已有较多研究证明其与 CAP 患者的预后有关^[6-9]。本研究通过探讨外周血 PCT、IL-6、NLR、PLR 水平及变化趋势,以评估以上指标在判断 CAP 患者预后中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2020 年 4 月在本院普通病房住院治疗的 206 例 CAP 患者。纳入标准:符合《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中的诊断标准。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)合并其他肺部疾病,如肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性细胞浸润症及肺血管炎等;(3)免疫抑制状态(①使用口服性糖皮质激素,②其他免疫抑制治疗,③人类免疫缺陷病毒感染);(4)入院前 1 周内使用过抗菌药物。本研究设计符合赫尔辛基宣言要求,通过本院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 采用 LH755 型全自动血液分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血常规;采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(美国贝克曼库尔特公司流式细胞仪)检测 IL-6;采用循环增强荧光免疫法检测 PCT。

1.3 方法 记录患者一般资料(性别、年龄、住院号)、既往基础疾病,根据患者在普通病房的治疗结局分为良好结局组(170 例,病情稳定后出院)和不良结局组(36 例,转入 ICU 或自动出院或死亡),采集患者入院后第 1、3、7 天清晨空腹静脉血,检测中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数、PCT、IL-6 水平,并计算 NLR、PLR。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,不符合正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用广义估计方程对不同组间各时间点指标的组间、组内及交互效应进行分析,进一步采用 LSD-*t* 法进行两两比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对预后的判断价值。采用 Logistic 回归筛选影响患者预后的相关因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 良好结局组与不良结局组患者入院第 1、3、7 天外周血 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平比较 同一时间不同结局患者相关指标经广义估计方程分析结果显示:入院第 1 天两组患者 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 差异无统计学意义($P>0.05$);第 3 天不良结局组患者 PCT、IL-6 和 NLR 高于良好结局组,第 7 天不良结局组患者 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 明显高于良好结局组($P<0.05$)。同组同一指标在不同时间经广义估计方程分析结果显示:良好结局组第 1、3、7 天 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不良结局组第 1、3、7 天 IL-6、NLR 和 PLR 差异有统计学意义($P<0.05$),PCT 差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步采用 LSD-*t* 法对同组患者第 1、3、7 天各指标进行两两比较,结果显示:良好结局组第 3 天 PLR、NLR、IL-6 水平明显低于第 1 天,第 7 天 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平明显低于第 3 天及第 1 天,差异均有统计学意义($P<0.05$);不良结局组第 3、7 天 NLR 水平明显高于第 1 天,第 7 天 PLR 水平明显高于第 1 天及第 3 天,第 7 天 IL-6 水平明显高于第 1 天及第 3 天,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。良好结局组 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平随时间延长呈下降趋势,不良结局组患者 PCT、IL-6、NLR、PLR 水平随时间延长呈上升趋势。见表 1。

表 1 各时间点相关指标在两组患者间比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	时间点	良好结局组($n=170$)	不良结局组($n=36$)	Wald χ^2	P
PCT(ng/mL)	第 1 天	0.10(0.04,0.33)	0.38(0.12,2.23)	3.351	0.067
	第 3 天	0.06(0.03,0.20)	0.64(0.14,2.37)	4.058	0.044
	第 7 天	0.04(0.02,0.08)*#	1.80(0.38,3.70)	4.812	0.028
	Wald χ^2	9.281	3.464		
	P	0.010	0.177		
IL-6(ng/L)	第 1 天	22.00(8.00,72.50)	55.50(12.00,233.00)	3.835	0.050
	第 3 天	12.00(4.00,33.50)*	63.00(19.25,222.00)	13.571	<0.001
	第 7 天	6.00(2.00,15.25)*#	205.00(49.25,310.50)*#	35.823	<0.001
	Wald χ^2	31.369	12.030		
	P	<0.001	0.002		

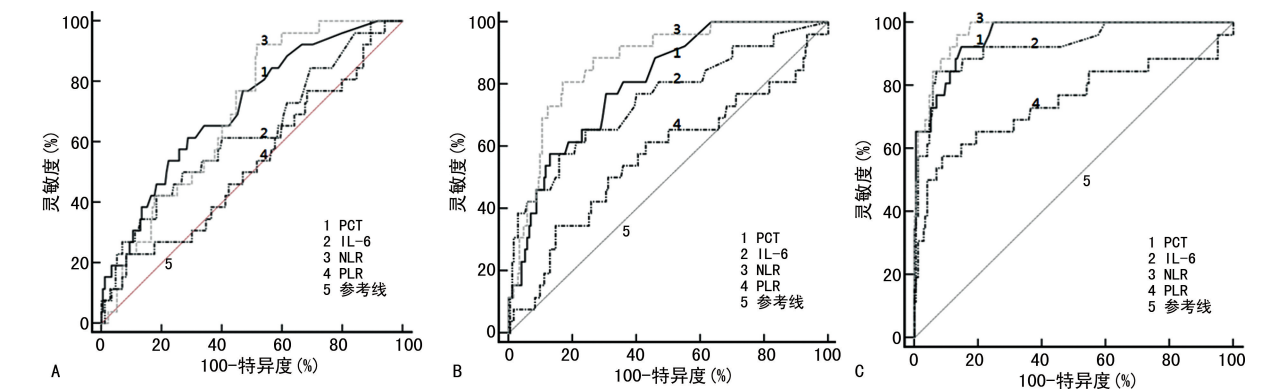
续表 1 各时间点相关指标在两组患者间比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	时间点	良好结局组($n=170$)	不良结局组($n=36$)	Wald χ^2	P
NLR	第 1 天	5.61(3.28,10.86)	8.58(5.81,20.10)	3.075	0.080
	第 3 天	3.70(2.17,7.18) *	13.53(8.81,21.13) *	11.718	0.001
	第 7 天	2.67(1.93,4.31) * #	19.11(9.61,30.73) *	51.203	<0.001
	Wald χ^2	59.167	16.388		
	P	<0.001	<0.001		
PLR	第 1 天	238.68(163.67,331.85)	236.94(133.71,319.17)	0.722	0.396
	第 3 天	207.04(155.53,293.89) *	265.33(155.89,364.43)	1.046	0.307
	第 7 天	183.87(127.95,233.61) * #	343.1(190.01,530.63) * #	10.574	0.001
	Wald χ^2	72.095	9.274		
	P	<0.001	0.010		

注:与同组第 1 天比较, * $P<0.05$;与同组第 3 天比较, # $P<0.05$ 。

2.2 不同时间点 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平判断患者预后的 ROC 曲线分析 由 ROC 曲线可知,患者第 1 天、第 3 天及第 7 天 NLR、PCT、IL-6 水平判断预后不良的曲线下面积(AUC)所对应 P 值均小于 0.05,说明不同时间点 NLR、PCT、IL-6 水平判断预

后不良均有统计学意义($P<0.05$)。第 7 天的 PLR 水平判断预后不良的 AUC 对应 P 值小于 0.05,说明第 7 天 PLR 水平判断预后不良有统计学意义($P<0.05$)。见图 1、表 2。



注:A 为第 1 天;B 为第 3 天;C 为第 7 天。

图 1 PCT、IL-6、NLR、PLR 预测预后不良的 ROC 曲线

表 2 PCT、IL-6、NLR、PLR 预测预后不良的 ROC 曲线

指标	时间点	AUC(95%CI)	P	阈值	灵敏度(%)	特异度(%)
PCT	第 1 天	0.710(0.608~0.813)	0.001	0.235 ng/mL	61.5	71.2
	第 3 天	0.803(0.723~0.884)	<0.001	0.145 ng/mL	76.9	69.4
	第 7 天	0.955(0.924~0.986)	<0.001	0.145 ng/mL	92.3	85.3
IL-6	第 1 天	0.629(0.509~0.750)	0.034	96.500 ng/L	42.3	81.8
	第 3 天	0.750(0.638~0.862)	<0.001	59.500 ng/L	57.7	84.1
	第 7 天	0.925(0.866~0.984)	<0.001	41.500 ng/L	84.6	92.9
NLR	第 1 天	0.696(0.607~0.785)	0.001	5.270	92.3	48.2
	第 3 天	0.869(0.803~0.934)	<0.001	8.591	80.8	82.9
	第 7 天	0.969(0.946~0.992)	<0.001	5.666	96.2	86.5
PLR	第 1 天	0.471(0.347~0.594)	0.629	409.286	19.2	84.7
	第 3 天	0.567(0.436~0.698)	0.269	334.464	34.6	85.3
	第 7 天	0.747(0.618~0.875)	<0.001	311.705	57.7	91.2

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 以患者是否预后不良为因变量(是 = 1, 否 = 0), 以患者性别、年龄、第 1 天外周血 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平为自变量, 采用向前法建立二元 Logistic 回归模型。结果显示, 年龄、第 1 天外周血 PCT 水平在模型中有统计学意义($P < 0.05$), 为患者预后不良的危险因素。即年龄每增加 1 岁, 患者发生预后不良的风险变为原来的 1.049 倍; PCT 每增加 1 ng/mL, 患者发生预后不良的风险变为原来的 1.043 倍。见表 3。

表 3 影响患者预后的 Logistic 回归分析

因素	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.047	8.624	0.003	1.049	1.016~1.082
第 1 天外周血 PCT	0.042	6.526	0.011	1.043	1.010~1.077
常量	-5.068	20.021	<0.001	0.006	

3 讨 论

在传染性疾病中, CAP 是导致患者住院和死亡的最常见原因之一。因病原体种类较多, 引发肺炎的机制各不相同, 且机体对抗病原体的免疫反应复杂多样, 在这个过程中, 血液中许多物质随之发生较大改变。因此, 笔者希望发现一些简单、临床易获得的血液生物标记物^[10], 它们可在患者肺部感染时升高或降低, 通过对其进行检测以期临床诊断疾病、判断预后提供可靠的依据。

PCT 是具有 116 个氨基酸的降钙素前体多肽, 通常由甲状腺 C 细胞合成, 在健康成人体内水平很低, 发生细菌感染时, 肝、肾、肺、肠、肌肉等实质组织均可以合成及释放 PCT, 导致血液中 PCT 水平升高。因其在体内外稳定性好, 可作为判断肺炎严重程度及预后的良好指标^[11-12]。NLR 作为全身性炎症指标, 已被证实与多种疾病的预后相关^[13-14], 且其易于获得、价格低廉, 适宜在基层医院推行。PLR 在既往研究中作为新型炎症指标应用于临床^[15], 但在判断肺炎预后中的作用尚不明确。IL-6 是机体常见的细胞因子, 主要由淋巴细胞和巨噬细胞产生, 起到调节免疫、抗感染的作用, 其水平可以反映机体炎症水平, 在儿童肺炎的诊断与鉴别诊断中有重要价值^[16-17], 在 CAP 的诊断及预后判断上也有一定价值^[9, 18]。

本研究采用回顾性分析, 根据临床诊断, 收录了大量 CAP 患者, 首先排除一部分年龄 < 18 岁、有肺部基础疾病、1 周内使用过抗菌药物的患者, 其次根据患者相关化验结果, 排除未在入院第 1、3、7 天抽取空腹静脉血并测得相关指标的患者。因此, 虽收录超过 1 000 例患者, 但最终纳入统计的患者仅有 206 例。根据本研究结果, 入院第 1 天良好结局组和不良结局组分别测得的 PCT、IL-6、NLR、PLR 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 但第 3 天及第 7 天不良结局组

患者 NLR、PCT、IL-6 水平明显高于良好结局组, 主要因为良好结局组患者相关指标在入院治疗后明显下降, 若患者入院后第 3 天 PCT、IL-6、NLR 水平不降或上升, 第 7 天 PLR 上升, 均是患者预后不良的标志, 这个结论在同组组内纵向比较中也可以得到验证, 并且与国外相关前瞻性研究结论一致^[19]。通过 ROC 曲线分析, 外周血 PCT、IL-6、NLR 水平均可判断 CAP 患者预后, 并且随着时间进程延长, 其判断预后的灵敏度及特异度呈升高趋势。多因素 Logistic 回归分析发现, 患者年龄越大, PCT 水平越高, 预后不良的可能性越高。这可以帮助临床医师在众多 CAP 患者中快速筛选出高危人群^[20]。为了评估 CAP 的预后, 理想的方法是连续测量 PCT、IL-6、NLR、PLR 等指标, 以明确预后良好患者指标下降的时间范围, 在临床上有针对性地对患者进行复查, 以便及时调整预后不良患者的治疗方案或者对病情恶化的患者进行密切监测。

综上所述, 外周血 PCT、IL-6、NLR、PLR 水平可以作为炎症指标判断 CAP 患者的预后, CAP 患者 PCT、IL-6、NLR 和 PLR 水平越高或随时间持续升高均与患者出现不良结局的关系密切。但本研究作为回顾性研究, 在选择炎症指标上有一定局限性, 下一步可行前瞻性研究, 扩大血液生物标志物的种类, 把一些临床常规检测指标(如红细胞分布宽度、C 反应蛋白、D-二聚体、N 末端脑钠肽前体等)均进行比较^[21-24], 或与肺炎严重指数(PSI)评分等联合应用来判断预后^[21], 以降低患者的检查及治疗成本。

参考文献

[1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.

[2] WUNDERINK R G, WATERER G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults[J]. BMJ, 2017, 358: 2471.

[3] SELF W H, WUNDERINK R G, JAIN S, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(10): 1640-1641.

[4] SONG J H, OH W S, KANG C I, et al. Epidemiology and clinical out-comes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(2): 107-114.

[5] 中华医学会呼吸病学会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.

- [6] ZHANG H F, GE Y L, WANG H Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves the accuracy and sensitivity of pneumonia severity index in predicting 30-Day mortality of CAP patients[J]. Clin Lab, 2019, 65(10): 754-760.
- [7] ZHOU H, GUO S, LAN T, et al. Risk stratification and prediction value of procalcitonin and clinical severity scores for community-acquired pneumonia in ED[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(12): 2155-2160.
- [8] EL-GAZZAR A G, KAMEL M H, ELBAHNASY O K M, et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(1): 111-116.
- [9] ANDRIJEVIC I, MATIJASEVIC J, ANDRIJEVIC L, et al. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia[J]. Ann Thorac Med, 2014, 9(3): 162-167.
- [10] CERDA-MANCILLAS M C, SANTIAGO-GERMÁN D, ANDRADE-BRAVO B, et al. D-dimer as a biomarker of severity and adverse outcomes in patients with community acquired pneumonia[J]. Arch Med Res, 2020, 51(5): 429-435.
- [11] BECKER K L, SNIDER R, NYLEN E S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941-952.
- [12] KARHU J, ALA-KOKKO T I, VUORINEN T, et al. Interleukin-5, interleukin-6, interferon induced protein-10, procalcitonin and C-reactive protein among mechanically ventilated severe community-acquired viral and bacterial pneumonia patients[J]. Cytokine, 2019, 113: 272-276.
- [13] CATAUDELLA E, GIRAFFA C M, DI MARCA S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(8): 1796-1801.
- [14] CURBELO J, LUQUERO BUENO S, GALVÁN-ROMÁN J M, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173947.
- [15] KARATASSM, BÜYÜKSEKERCI M, GÜNDÜZÖZ M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as inflammatory markers in patients with welders' lung disease[J]. J Occup Environ Med, 2020, 62(9): e523-e526.
- [16] ZHAO J, ZHANG W, SHEN L, et al. Association of the ACE, GSTM1, IL-6, NOS3, and CYP1A1 polymorphisms with susceptibility of mycoplasma pneumoniae pneumonia in Chinese children[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(15): e6642.
- [17] XU X F, LI X J, LIU J L, et al. Serum cytokine profile contributes to discriminating M. pneumoniae pneumonia in children[J]. Cytokine, 2016, 86: 73-78.
- [18] NASCIMENTO-CARVALHO E C, VASCONCELLOS Ä G, CLARÊNCIO J, et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(1): 169-176.
- [19] ITO A, ITO I, INOUE D, et al. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalized community-acquired pneumonia: a multicentre, prospective study[J]. Int J Infect Dis, 2020, 92: 228-233.
- [20] YIN H, WANG S, QU J, et al. Long-term prognosis of adolescent and middle-aged Chinese patients with low-medium risk community-acquired pneumonia: a cohort study[J]. Clin Respir J, 2020, 14(10): 933-939.
- [21] GE Y L, LIU C H, XU J, et al. Serum high-sensitivity C reactive protein improves sensitivity of curb-65 in predicting icu admission and mortality in community-acquired pneumonia patients[J]. Clin Lab, 2018, 64(10): 1749-1754.
- [22] GE Y L, LIU C H, RANA M A, et al. Elevated red blood cell distribution width combined white blood cell in peripheral blood routine have a better sensitivity than CURB-65 scores in predicting ICU admission and mortality in adult community-acquired pneumonia patients[J]. Clin Lab, 2019, 65(3): 775-779.
- [23] GE Y L, LIU C H, WANG N, et al. Elevated plasma D-Dimer in adult community-acquired pneumonia patients is associated with an increased inflammatory reaction and lower survival[J]. Clin Lab, 2019, 65(1): 112-126.
- [24] AKPINAR E E, HOSGÜN D, AKPINAR S, et al. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia[J]. J Bras Pneumol, 2019, 45(4): e20180417.

(收稿日期: 2020-10-06 修回日期: 2021-04-17)