

# 肝素结合蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值和降钙素原在急诊老年脓毒症患者中的应用价值

李静, 唐娜, 王长远, 王晶

首都医科大学宣武医院急诊科, 北京 100053

**[摘要]** **目的** 探讨肝素结合蛋白(HBP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和降钙素原(PCT)对急诊老年脓毒症患者病情和预后的评估价值。**方法** 选择首都医科大学宣武医院急诊科2020年1月至2021年12月老年脓毒症住院患者158例,入院后给予全血细胞、生化全项、胸部CT、病原学检查、PCT和HBP等检查,根据检查结果进行急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分,随访28 d,根据患者预后分成生存组120例和死亡组38例。分别比较2组患者APACHE II评分、NLR、C反应蛋白(CRP)、PCT、HBP和白细胞计数(WBC);分析HBP、NLR、PCT与APACHE II评分的相关性,应用多元logistic回归分析老年脓毒症患者预后的危险因素;比较HBP、NLR和PCT预测老年脓毒症患者死亡的受试者工作特征曲线(ROC)下面积的区别。**结果** 死亡组患者APACHE II评分、HBP、NLR和PCT均大于生存组( $P < 0.05$ );HBP、NLR、PCT与APACHE II评分呈正相关( $r = 0.264, 0.337, 0.372, P$ 值均 $< 0.01$ );多元logistic回归分析显示HBP和PCT升高为老年脓毒症患者预后的独立危险因素;PCT预测死亡的ROC曲线下面积为0.867(95% CI:0.809~0.925),HBP的ROC曲线下面积为0.826(95% CI:0.755~0.897),NLR的ROC曲线下面积为0.707(95% CI:0.616~0.799)。**结论** PCT、NLR和HBP均对急诊老年脓毒症患者的病情和预后有良好的预测评估价值。

**[关键词]** 脓毒症;降钙素原;急性病生理学和长期健康评价;预后;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.04.019

## Application value of heparin binding protein, neutrophil to lymphocyte ratio and procalcitonin in emergency elderly patients with sepsis

Li Jing, Tang Na, Wang Changyuan, Wang Jing

Department of Emergency, Xuanwu hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wang Changyuan, Email: wangchangyuan73@163.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of heparin binding protein (HBP), neutrophil to lymphocyte rate (NLR) and procalcitonin (PCT) in evaluating the condition and prognosis of elderly patients with sepsis in emergency. **Methods** One hundred and fifty-eight elderly patients with sepsis were selected in the emergency department of Xuanwu Hospital of Capital Medical University from January 2020 to December 2021. After admission, they were given blood routine, biochemical examination, Chest CT, etiological examination, PCT and HBP examination, and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) scores. They were followed up for 28 days. According to the prognosis, they were divided into the survival group (120 cases) and the death group (38 cases). The differences of white blood cell count (WBC), NLR, C-reactive protein (CRP), PCT, HBP and APACHE II scores were compared between the two groups; The correlation between HBP, NLR, PCT and APACHE II score was analyzed, Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of prognosis in elderly patients with sepsis; The difference of area under receiver operating characteristic curve (ROC) of HBP, NLR and PCT in predicting mortality was compared in elderly patients with sepsis. **Results** The levels of HBP, PCT, NLR and APACHE II scores in death group were higher than those in survival group ( $P < 0.05$ ); HBP, NLR, PCT were correlated with APACHE II score ( $r = 0.264, 0.337, 0.372, all P < 0.01$ ); Multivariate logistic regression analysis showed that elevated HBP and PCT were independent risk factors for the prognosis.

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2005402)

作者简介:李静,主治医师,Email:lihuixwy@163.com

通信作者:王长远,主任医师,Email:wangchangyuan73@163.com

sis of elderly sepsis patients; The area under the ROC curve (AUC) of PCT in predicting mortality was 0.867 (95% CI: 0.809 - 0.925), the AUC of HBP was 0.826 (95% CI: 0.755 - 0.897), and the AUC of NLR was 0.707 (95% CI: 0.616 - 0.799). **Conclusions** PCT, NLR and HBP have good predictive value for the condition and prognosis of elderly patients with sepsis in emergency.

[**Keywords**] Sepsis; Procalcitonin; APACHE; Prognosis; Aged

脓毒症是机体对感染反应失调导致威胁生命的器官功能障碍,是导致患者死亡的主要原因之一。每年全球约3 000万脓毒症患者,超过500万人死亡<sup>[1]</sup>,对于合并高血压、糖尿病和冠心病等多种慢病的老年脓毒症患者,病死率明显升高<sup>[2]</sup>。早期对急诊老年脓毒症患者病情进行准确评估对指导治疗和改善预后具有重要意义。目前用来评价脓毒症患者病情和预后的临床指标有急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、乳酸、C反应蛋白(CRP)等<sup>[3]</sup>,但是这些临床指标由于准确性差或需要数据较多等原因在临床应用受限;因此需要更合适的临床指标提高评估的准确性<sup>[4]</sup>。本研究探讨肝素结合蛋白(HBP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和降钙素原(PCT)对急诊老年脓毒症患者病情和预后的评估价值。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2020年1月至2021年12月于首都医科大学宣武医院急诊科住院的老年脓毒症患者。纳入标准:①年龄 $\geq 60$ 岁;②诊断符合2016年脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南(sepsis-3)的标准<sup>[5]</sup>;③入院时间 $\geq 24$  h;④获得患者本人或家属书面知情同意并签字。排除标准:①急性心肌梗死、急性卒中患者;②结缔组织病或服用免疫抑制剂患者;③合并肝癌、肺癌等恶性肿瘤晚期患者;④患者或家属放弃治疗。本研究获首都医科大学宣武医院伦理委员会批准(编号:2019087)。共收集脓毒症患者158例,年龄60~96(79.6 $\pm$ 8.9)岁;女77例,男81例;社区获得性肺炎72例,慢性阻塞性肺疾病急性加重36例,泌尿系感染14例,胆管感染11例,菌血症7例,其他18例;随访28 d。根据患者预后分为生存组120例,其中男61例,女59例;死亡组38例,其中男20例,女18例。2组患者的疾病构成比和性别等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

1.2 研究方法 老年脓毒症患者急诊入院后,根据纳入标准和排除标准,登记患者性别、年龄、所患疾病等一般资料,给予血常规、尿常规、CRP、生化全

项、动脉血气分析、PCT、HBP、核酸检测和胸部CT等检查。HBP检测采用ELISA法,美国Bio-Rad公司生产酶标仪(型号:MODEL550)进行检测。采用荧光定量法检测血浆PCT含量。根据患者的生化检查、血气分析及患者合并基础疾病情况进行APACHE II评分,根据全血细胞计数结果计算NLR值。随访28 d,根据患者是否死亡把患者分成死亡组和生存组。比较2组患者的APACHE II评分、CRP、NLR、PCT、HBP和WBC的差异,分析HBP、NLR、PCT与APACHE II评分的相关性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验,相关性分析应用Pearson相关分析法;计数资料比较应用 $\chi^2$ 检验。应用多元logistic回归分析老年脓毒症患者预后的危险因素,应用MedCalc 16.2统计软件对HBP、PCT和NLR预测死亡的ROC曲线下面积进行计算和比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 生存组与死亡组WBC、HBP、NLR、PCT、CRP和APACHE II评分等的比较 生存组患者年龄、性别、WBC、CRP与死亡组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但HBP、NLR、PCT和APACHE II评分明显小于死亡组( $P < 0.01$ ),见表1。PCT、HBP、NLR均与APACHE II评分有相关性( $r = 0.372, 0.264, 0.337; P = 0.001, 0.001, 0.001$ )。

2.2 老年脓毒症患者预后危险因素的多元logistic回归分析 以患者预后因变量(赋值:1 = 死亡,0 = 存活),将HBP、NLR、PCT为协变量,进行logistic回归分析,显示PCT和HBP升高为预后的独立危险因素( $P < 0.01$ )。见表2。

2.3 NLR、PCT和HBP对死亡预测的ROC曲线下面积的比较 NLR预测死亡的ROC曲线下面积为0.707(95% CI: 0.616 ~ 0.799),最佳截断点为7.74,特异度61.7%,敏感度73.7%。PCT的ROC曲线下面积为0.867(95% CI: 0.809 ~ 0.925),最佳截断点为1.58,特异度78.3%,敏感度84.2%。HBP的

表1 生存组与死亡组 WBC、HBP、NLR、PCT、CRP 和 APACHE II 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别(例)		WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	HBP ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu g/L$ )	NLR ( $\bar{x} \pm s$ )	PCT ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu g/L$ )	CRP ( $\bar{x} \pm s$ , $mg/L$ )	APACHE II 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)
			男	女						
生存组	120	79.1 $\pm$ 9.2	61	59	9.65 $\pm$ 4.76	77.91 $\pm$ 10.58	7.70 $\pm$ 3.89	1.12 $\pm$ 0.80	37.61 $\pm$ 29.10	14.18 $\pm$ 2.73
死亡组	38	80.9 $\pm$ 8.1	20	18	10.27 $\pm$ 3.40	91.59 $\pm$ 9.55	10.37 $\pm$ 3.75	2.54 $\pm$ 1.21	46.99 $\pm$ 29.23	18.61 $\pm$ 2.49
<i>t</i> 或 $\chi^2$ 值		1.083	0.037		0.747	7.11	3.729	6.782	1.726	8.885
<i>P</i> 值		0.280	0.847		0.456	0.001	0.001	0.001	0.089	0.001

注:WBC 为白细胞计数;HBP 为肝素结合蛋白;NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值;PCT 为降钙素原;CRP 为 C 反应蛋白;APACHE II 为急性生理及慢性健康状况评估系统。

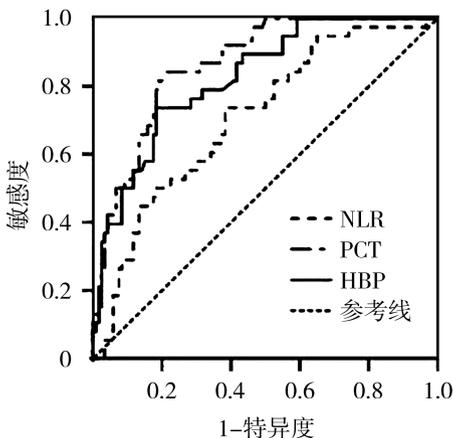
表2 老年脓毒症患者预后危险因素的多元 logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值(95% CI)
PCT	1.745	0.397	19.300	0.001	5.728(2.629 ~ 12.480)
HBP	0.137	0.031	19.436	0.001	1.147(1.079 ~ 1.219)
NLR	0.127	0.067	3.609	0.057	1.136(0.996 ~ 1.295)

注:PCT 为降钙素原;HBP 为肝素结合蛋白;NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值。

ROC 曲线下面积为 0.826(95% CI:0.755 ~ 0.897), 最佳截断点为 87.45, 特异度 81.7%, 敏感度 73.7%。HBP、PCT 预测老年脓毒症患者死亡的 ROC 曲线下面积均大于 NLR( $P = 0.043, 0.005$ ), 但 HBP 和 PCT 预测患者死亡的 ROC 曲线下面积差异无统计学意义( $P = 0.363$ ), 见图 1。

脏器功能衰竭,且临床症状不典型,给判断病情和制定有效诊疗计划带来一定难度<sup>[6]</sup>。因此有必要寻找快捷有效的临床指标和生化标志物来预测急诊老年脓毒症患者的病情和预后,以便制定合适的治疗方案,提高生存率。



注:NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值;PCT 为降钙素原;HBP 为肝素结合蛋白。

图1 PCT、NLR 和 HBP 预测老年脓毒症患者死亡的 ROC 曲线下面积的比较

### 3 讨论

脓毒症是急诊老年患者的重要病因之一,同时老年患者免疫功能下降,慢性基础疾病多,被病原体感染后病情迅速恶化,快速发展为脓毒性休克和多

WBC 是经常用于诊断脓毒症或脓毒症休克的重要指标,WBC 明显升高提示患者可能存在感染或预后差,但在老年脓毒症患者中,许多患者的 WBC 正常,因此 WBC 在脓毒症中的诊断和预后评估价值较差<sup>[7]</sup>。在本研究中,死亡组患者和生存组患者 WBC 差异无统计学意义,考虑 WBC 不能准确评估脓毒症患者的预后,这与一些研究结果<sup>[8-9]</sup>一致。CRP 也是经常用来鉴别感染性疾病的重要标志物,本研究发现死亡组和生存组 CRP 差异无统计学意义,考虑 CRP 对于诊断有一定价值,但对患者临床转归预测价值较小,这与国内一些研究结果<sup>[10]</sup>一致。

NLR 反映机体内中性粒细胞与淋巴细胞的平衡状态。中性粒细胞在急性炎症反应中起着至关重要的作用,当机体发生脓毒症时,在肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素  $1\beta$ 、白细胞介素 6 等炎症因子的作用下,中性粒细胞数量快速增加,快速迁移到发生炎症部位杀死病原体。同时由于大量淋巴细胞异常凋亡,中性粒细胞与淋巴细胞的稳态被破坏,NLR 值会明显升高<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,老年脓毒症死亡组患者 NLR 值高于生存组,且与 APACHE II 评分

呈正相关,预测死亡的 ROC 曲线下面积为 0.707,多元 logistic 回归分析显示 NLR 不是独立危险因素,这与国内外一些研究结果<sup>[12-13]</sup>一致。监测 NLR 的动态改变对脓毒症患者预后评估价值更大,如果 NLR 持续处在较高水平提示病死率高,NLR 迅速降低反映患者预后较好。PCT 目前被认为是诊断和评估脓毒症患者预后非常准确的指标,在临床中得到广泛应用<sup>[14]</sup>。本研究显示 NLR 预测老年脓毒症死亡的 ROC 曲线下面积 0.707 小于 PCT 的 0.867,但是 NLR 与 PCT 相比价格低廉,应用方便,在急诊或基层医院仍有重要应用价值<sup>[15]</sup>。

HBP 是一种中性粒细胞分泌的蛋白,具有广泛的抗菌活性,能够介导炎症反应,调节血管内皮功能,促进单核细胞等激活的化学诱导剂,在机体炎症早期保护宿主免受病原体侵袭等方面发挥着重要作用。Kahn 等<sup>[16]</sup>研究发现,HBP 评估脓毒症患者病情有良好的应用价值,患者病情越重,HBP 水平越高,预测脓毒症患者死亡的曲线下面积为 0.88,与本研究结果相近。同时,HBP 还可以预测 72 h 因感染引起的脏器功能不全,ROC 曲线下面积为 0.82。非感染因素也可以导致机体脏器功能不全 HBP 升高,但升高幅度明显小于感染导致的脏器功能不全,因此 HBP 在鉴别是否由感染因素导致的脏器功能不全也有重要的应用价值。本研究发现 HBP 预测死亡的 ROC 曲线下面积为 0.826,与 PCT 比较,差异无统计学意义,但是明显大于 NLR 的 ROC 曲线下面积,与国内一些研究结果<sup>[17-18]</sup>一致。本研究显示 PCT、HBP 均与 APACHE II 评分呈正相关,均能评估老年脓毒症患者的病情。多元 logistic 回归分析显示 HBP 和 PCT 都是老年脓毒症患者预后的独立危险因素。脓毒症是一个非常复杂的动态的病理生理过程,应动态观察 NLR、HBP 和 PCT 的变化,综合评估患者疾病严重程度,根据病情制定最佳治疗方案以改善预后。

#### 参 考 文 献

[1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (11): 1181-1247.

[2] 韩天勇,程涛,何亚荣,等.急性生理学评分对老年脓毒症患者院内死亡风险的预测价值[J].*医学研究杂志*,2022,51(2):33-37.

[3] WANG C, XU R, ZENG Y, et al. A comparison of qSOFA, SIRS

and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: a meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17 (4): e0266755. DOI:10.1371/journal.pone.0266755.

[4] 李璐,李文强,胡念丹,等.血清 IL-18 水平评估脓毒症患者病情严重程度的价值[J].*中国急救复苏与灾害医学杂志*,2022,17(2):221-224,229.

[5] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810.

[6] 赵刚,郁红萍,张一凡.降钙素原与 D-二聚体联合序贯器官衰竭评分对老年脓毒症患者病情及预后评估的价值[J].*中华老年多器官疾病杂志*,2021,20(5):355-358.

[7] 尹小燕,徐兵,吴莘,等. D-二聚体联合血清白蛋白对急诊科老年脓毒症患者预后的评估[J].*中国临床保健杂志*,2022,25(1):62-65.

[8] KRISHNA V, PILLAI G, VELICKAKATHU SUKUMARAN S. Red cell distribution width as a predictor of mortality in patients with sepsis [J/OL]. *Cureus*, 2021, 13 (1): e12912. DOI:10.7759/cureus.12912.

[9] 郭亚威,王征,王长远,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值联合序贯器官衰竭评分对老年脓毒症患者预后的评估价值[J].*中国临床保健杂志*,2021,24(5):628-631.

[10] 陈君,王妮,陈栩栩,等. ICU 脓毒症患者血清 Presepsin、内毒素、IL-6、PCT 水平与预后的相关性[J].*中华医院感染学杂志*,2022,32(3):356-359.

[11] KARABULUT B, ALATAS S O. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume on early onset neonatal sepsis on term neonate [J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2021, 10(2): 143-147.

[12] 刘大东,虞宗颖,张德厚,等.外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞和血小板计数比值对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值[J].*中华危重病急救医学*,2021,33(1):33-37.

[13] 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.

[14] WU Y, YU C, ZHOU Y, et al. Risk stratification and prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL) in sepsis patients [J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(1): 113-117.

[15] 牛秋丽,张鑫,王晶,等. PLR 和 NLR 在老年脓毒症患者中的应用价值[J].*医学研究杂志*,2021,50(9):124-126,132.

[16] KAHN F, TVERRING J, MELLHAMMAR L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department [J/OL]. *Shock*, 2019, 52 (6): e135-e145. DOI:10.1097/SHK.0000000000001332.

[17] 刘珍,王峰,高晖,等.血浆肝素结合蛋白联合降钙素原及 C-反应蛋白对脓毒症及脓毒性休克患者诊断价值的研究[J].*中国卫生检验杂志*,2021,31(22):2696-2701.

[18] 徐策,葛新,宦陟榕.脓毒症患者血清 HBP 水平与常规炎症标志物相关性及其联合 HBP 清除率对不良预后的预测价值[J].*临床急诊杂志*,2021,22(9):582-586.