

文章编号: 1673-8640 (2025) 03-0271-07 中图分类号: R446.11 文献标志码: A DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2025.03.012

白细胞群落参数对脓毒血症的诊断和预测价值

张浩旻 鹿 麟 宗 明 何 龙 丁媛媛 范列英

(同济大学附属上海市东方医院检验科, 上海 200120)

摘要: **目的** 探讨白细胞群落参数 (CPD) 对脓毒血症的诊断价值。**方法** 选取2022年1月—2022年5月同济大学附属上海市东方医院44例脓毒血症患者 (脓毒血症组)、27例肺炎患者 (肺炎组)、20名健康体检者 (健康对照组)。检测所有研究对象CPD、C反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT), 建立诊断模型。比较各组各项指标差异; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价各项指标诊断脓毒血症的效能。另选取2022年6月—2023年1月同济大学附属上海市东方医院脓毒血症患者70例, 进行交叉验证。**结果** 脓毒血症组中性粒细胞荧光强度 (NE-SFL)、中性粒细胞荧光强度分布宽度 (NE-WY)、单核细胞细胞复杂程度 (MO-X) 分别为50.40 (46.65, 55.20)、717.5 (642.3, 832.5)、123.4 (120.9, 125.7), 均显著高于健康对照组 [43.60 (43.03, 46.88)、579.0 (558.5, 595.8)、119.7 (118.6, 121.0), $P<0.05$] 和肺炎组 [46.45 (44.73, 49.00)、616.5 (589.8, 634.5)、120.8 (119.3, 122.7), $P<0.05$]。NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT诊断脓毒血症的曲线下面积分别为0.734、0.841、0.727、0.817、0.862; 敏感性分别为61.9%、77.4%、44.0%、87.8%、88.6%; 特异性分别为80.0%、84.0%、92.0%、69.4%、71.4%。交叉验证结果显示, NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT的真阳性率分别为71.83%、91.55%、47.89%、73.02%、82.61%; 假阴性率分别为28.17%、8.45%、52.11%、26.98%、17.39%。确诊前5 d NE-WY的阳性率明显高于PCT和CRP, NE-SFL、MO-X的阳性率低于PCT、CRP。血培养报阳时间较NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT滞后。**结论** CPD、CRP、PCT在脓毒血症的诊断中有较高的预测价值; NE-WY的诊断效能优于PCT, NE-SFL的诊断效能接近于CRP; NE-WY与PCT联合诊断脓毒血症效能更优。

关键词: 白细胞群落参数; 脓毒血症; 中性粒细胞; 单核细胞; 降钙素原; C反应蛋白

Diagnostic and predictive value of white blood cell population data in patients with sepsis ZHANG Haoyang, LU Lin, ZONG Ming, HE Long, DING Yuanyuan, FAN Lieying. (Department of Clinical Laboratory, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of white blood cell population data (CPD) in patients with sepsis. **Methods** Totally, 44 sepsis patients admitted to Shanghai East Hospital of Tongji University School of Medicine from January 2022 to May 2022 were enrolled, and 27 patients with pulmonary infection, and 20 healthy subjects were enrolled as well. CPD, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were determined and analyzed to establish diagnostic model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficiency for the diagnosis of sepsis. A total of 70 sepsis patients from June 2022 to January 2023 at Shanghai East Hospital of Tongji University were enrolled for cross validation. **Results** In sepsis group, neutrophil fluorescence intensity (NE-SFL), width of dispersion of neutrophil fluorescence (NE-WY) and monocyte complexity (MO-X) were 50.40 (46.65, 55.20), 717.5 (642.3, 832.5), 123.4 (120.9, 125.7), respectively, which were higher than those in healthy control group [43.60 (43.03, 46.88), 579.0 (558.5, 595.8), 119.7 (118.6, 121.0)] ($P<0.05$) and those in pulmonary infection group [46.45 (44.73, 49.00), 616.5 (589.8, 634.5), 120.8 (119.3, 122.7)] ($P<0.05$). The areas under curves of NE-SFL, NE-WY, MO-X, CRP and PCT were 0.734, 0.841, 0.727, 0.817 and 0.862, respectively. The sensitivities of NE-SFL, NE-WY, MO-X, CRP and PCT were 61.9%, 77.4%, 44.0%, 87.8% and 88.6%, respectively. The specificities were 80.0%, 84.0%, 92.0%, 69.4% and 71.4%, respectively. The cross validation results showed that the true positive rates of NE-SFL, NE-WY, MO-X, CRP and PCT were 71.83%, 91.55%, 47.89%, 73.02% and 82.61%, respectively. The false

基金项目: 上海市浦东新区学科带头人计划 (PWRd2022-03)

作者简介: 张浩旻, 女, 1991年生, 硕士, 检验医师, 主要从事临床检验工作。

通信作者: 范列英, E-mail: 13386057093@163.com。

引用本文: 张浩旻, 鹿麟, 宗明, 等. 白细胞群落参数对脓毒血症的诊断和预测价值[J]. 检验医学, 2025, 43 (3): 271-277.

negative rates were 28.17%, 8.45%, 52.11%, 26.98% and 17.39%, respectively. The positive rate of NE-WY before diagnosis for 5 d was higher than those of PCT and CRP, while the positive rates of NE-SFL and MO-X were lower than those of PCT and CRP. The positive time of blood culture was delayed compared to NE-SFL, NE-WY, MO-X, CRP and PCT. **Conclusions** CPD have certain predictive value in the diagnosis of sepsis. The diagnostic efficacy of NE-WY is superior to that of PCT. The diagnostic efficacy of NE-SFL is similar to that of CRP. The combined diagnosis of sepsis using NE-WY and PCT has better diagnostic efficacy.

Keywords: White blood cell population datum; Sepsis; Neutrophil; Monocyte; Procalcitonin; C-reactive protein

脓毒血症是机体对感染的反应失控导致的威胁生命的器官功能障碍^[1], 常由肺炎、腹膜炎、泌尿道感染、胆管炎等引起, 病死率为 30%~70%^[2]。全球每年脓毒血症患者例数超过 3 000 万, 死亡例数达 600 万^[3]。每延迟治疗 1 小时, 脓毒血症相关死亡率可增加 7%~10%^[4]。因此, 早期诊断和快速治疗对脓毒血症患者的预后至关重要。

中性粒细胞和单核细胞是先天免疫系统细胞, 是机体抵抗感染的第一道防线, 脓毒血症的发生与二者密切相关。中性粒细胞内所含的大量蛋白水解酶能够快速产生活性氧, 引发内皮损伤、内皮屏障破坏、毛细血管通透性增强, 导致器官实质炎性浸润, 从而对抗感染。同时, 机体通过细胞凋亡机制消除中性粒细胞, 防止组织损伤^[5-6], 从而达到动态平衡。脓毒血症患者的中性粒细胞凋亡受到抑制, 不能有效地防止组织损伤, 从而导致器官衰竭, 甚至使患者死亡^[7]。单核细胞参与免疫反应的早期阶段, 具有吞噬、抗原呈递和产生细胞因子的作用, 其抗原呈递能力降低和促炎细胞因子释放减少会导致脓毒血症^[8-9]。单核细胞是一组异质细胞, 其表型、大小、核形态和功能均不同。在脓毒血症中, 由于某些单核细胞亚群的功能产生变化, 其形态也会明显改变^[9]。因此, 中性粒细胞和单核细胞的形态及内部结构变化可能对脓毒血症的诊断起到提示作用。

随着血液分析仪功能的不断完善, 扩大了对全血细胞计数的信息范围, 其中白细胞群落参数 (white blood cell population datum, CPD) 能提供有关白细胞 (中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞) 形态和功能特征的定量信息, 对细胞的形态变化进行更准确的测量, 在细胞激活阶段和功能活动阶段提供有价值的信息^[10]。本研究拟分析与中性粒细胞和单核细胞形态结构相关的中性粒细胞荧光强度 (neutrophil fluorescence intensity, NE-SFL)、中性粒细胞荧光强度分布宽度 (width of dispersion of

neutrophil fluorescence, NE-WY)、中性粒细胞前向散射光分布宽度 (width of dispersion of neutrophil size, NE-WZ)、单核细胞细胞复杂程度 (monocyte complexity, MO-X)、单核细胞侧向散射光分布宽度 (width of dispersion of monocyte complexity, MO-WX)、单核细胞前向散射光分布宽度 (width of dispersion of monocyte size, MO-WZ) 等 CPD 对脓毒血症的诊断和预测价值, 并与 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 进行比较。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 1 月—2022 年 5 月上海市东方医院脓毒血症患者 44 例 (男 31 例, 年龄 23~93 岁; 女 13 例, 年龄 53~87 岁) (脓毒血症组)、肺炎患者 27 例 (男 14 例, 年龄 56~93 岁; 女 13 例, 年龄 49~93 岁) (肺炎组)、健康体检者 20 名 (男 11 名, 年龄 21~59 岁; 女 9 名, 年龄 21~40 岁) (健康对照组), 检测 CPD, 建立诊断模型。另选取 2022 年 6 月—2023 年 1 月上海市东方医院脓毒血症患者 70 例 (男 46 例, 年龄 29~97 岁; 女 24 例, 年龄 50~95 岁), 进行交叉验证。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准: 1) 确诊为脓毒血症[序贯器官衰竭 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分 ≥ 2]; 2) 确诊为肺炎[①新近出现咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重, 并出现脓性痰, 伴或不伴胸痛; ②发热; ③肺实变体征和 (或) 闻及湿性啰音; ④白细胞计数 $>10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $<4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 伴或不伴细胞核左移; ⑤胸部 X 线检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变, 伴或不伴胸腔积液; 第 ①~④ 项中任何 1 项+第 ⑤ 项, 并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管炎等]; 3) 健康对照组血常规各项指标均正常; 4) 年龄 >18 岁。排除标准: 1) 合并自身免疫性疾病; 2) 合并肿瘤;

3) 合并血液疾病; 4) 处于妊娠期和哺乳期; 5) 临床资料不完整。本研究通过同济大学附属上海市东方医院伦理委员会审批, 并免除患者知情同意。

1.3 方法

采集所有研究对象静脉血 2 mL, 乙二胺四乙酸二钾抗凝, 进行血常规、CRP 和 PCT 检测。采用日本希森美康公司 XN-2000 血液分析仪及配套试剂检测血常规。采用上海奥普公司 Ottoman-1000 特定蛋白即时检测分析仪和全程 C 反应蛋白检测试剂盒 (免疫比浊法, 参考区间 $<10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 检测 CRP。采用瑞士罗氏公司 cobas e411 电化学发光全自动免疫分析仪和配套试剂 (参考区间 $<0.046\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 检测 PCT。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价各项指标诊断脓毒血症的效能。计数资料用例或率表示, 组间比较采用 χ^2 检

验。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 个组比较采用 t 检验, 多组比较采用单因素 ANOVA 分析, 两两比较采用 LSD- t 检验。呈非正态分布的计量资料用中位数 (M) [四分位数 ($P_{25}\sim P_{75}$)] 表示, 2 个组比较采用秩和检验, 多组间比较采用 $K-W$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒血症组、肺炎组、健康对照组一般资料和相关指标比较

除性别外, 脓毒血症组、肺炎组、健康对照组一般资料和相关指标差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 脓毒血症组、肺炎组、健康对照组 CPD 参数比较

脓毒血症组、肺炎组、健康对照组 CPD 参数差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。脓毒血症组 NE-SFL、NE-WY、MO-X、MO-WX 高于肺炎组 ($P<0.05$); 脓毒血症组、肺炎组 NE-WY 高于健康对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表1 脓毒血症组、肺炎组、健康对照组一般资料比较

组别	例数	性别		年龄/岁	白细胞计数/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	中性粒细胞百分比/%
		男/例	女/例			
脓毒血症组	44	31	13	75.00 (66.00, 84.00) [*]	14.43 (10.31, 21.39) ^{*#}	86.50 (80.13, 93.00) ^{*#}
肺炎组	27	14	13	81.00 (68.00, 86.00) [*]	7.68 (5.67, 9.40)	71.35 (61.60, 81.88) [*]
健康对照组	20	11	9	29.00 (25.25, 32.75)	5.55 (4.82, 6.68)	56.20 (49.33, 60.38)
统计值		2.900		43.551	65.218	72.120
P值		0.233		<0.001	<0.001	<0.001

组别	单核细胞百分比/%	血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	血小板/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
脓毒血症组	5.80 (3.15, 7.58) [#]	107.56±29.29 ^{*#}	178.00 (103.00, 261.25) [#]	90.09 (32.05, 189.17) [#]
肺炎组	8.00 (6.18, 9.05)	116.24±16.72 [*]	249.50 (144.50, 309.50)	16.19 (5.22, 38.52)
健康对照组	7.35 (6.43, 7.68)	143.55±12.74 [#]	255.00 (214.75, 281.00)	
统计值	17.857	18.023	13.630	-5.910
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	血清淀粉样蛋白A/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	PCT/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	白细胞介素-6/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
脓毒血症组	225.86 (79.26, 288.00) [#]	2.14 (0.24, 30.57) [#]	115.40 (28.00, 766.15) [#]
肺炎组	23.60 (8.78, 119.61)	0.10 (0.06, 0.21)	13.92 (7.52, 28.63)
健康对照组			
统计值	-4.160	-6.610	-5.690
P值	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, * $P<0.05$; 与肺炎组比较, # $P<0.05$; 空白表示无此项。

表2 脓毒血症组、肺炎组、健康对照组CPD比较

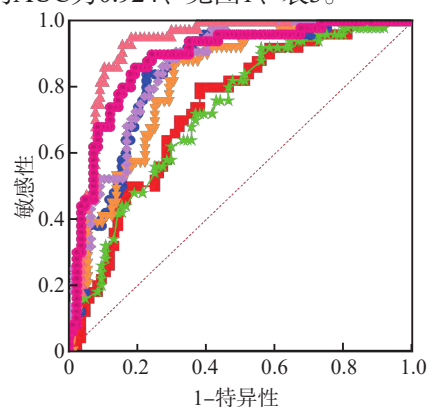
组别	NE-SFL	NE-WY	NE-WZ	MO-X	MO-WX	MO-WZ
脓毒血症组	50.40 (46.65, 55.20) *#	717.5 (642.3, 832.5) *#	651.5 (614.0, 713.5) *	123.4 (120.9, 125.7) *#	267.5 (248.8, 293.3) #	577.0 (539.8, 631.5) *
肺炎组	46.45 (44.73, 49.00)	616.5 (589.8, 634.5) *	642.0 (604.0, 701.0)	120.8 (119.3, 122.7)	248.0 (235.0, 271.3) *	590.5 (551.5, 656.8)
健康对照组	43.60 (43.03, 46.88)	579.0 (558.5, 595.8)	615.5 (587.5, 642.0)	119.7 (118.6, 121.0)	276.0 (254.3, 290.5)	536.0 (511.0, 583.5)
统计值	39.632	70.366	8.978	33.800	12.705	7.928
P值	<0.001	<0.001	0.011	<0.001	0.002	0.019

注: 与健康对照组比较, * $P<0.05$; 与肺炎组比较, # $P<0.05$ 。

2.3 NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT单项检测和联合检测诊断脓毒血症的效能

选取脓毒血症组与健康对照组、肺炎组差异有统计学意义的指标（NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT）进行ROC曲线分析。结果显示，NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT单项诊断脓毒血症的曲线下面积（area under curve, AUC）分别为0.734、0.841、0.727、0.817、0.862。采用Logistic回归分析建立3个CPD项目（NE-SFL、NE-WY、MO-X）诊断脓毒血症的联合检测模型，方程为 $\text{Logit}(P) = -36.001 + 0.073 \times \text{NE-SFL} + 0.019 \times \text{NE-WY} + 0.167 \times \text{MO-X}$ ，其诊断脓毒血症的AUC为0.884。采用Logistic回归分析建立NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT的联合检测模型，其中

最优的组合为NE-WY+PCT，方程为 $\text{Logit}(P) = -11.239 + 0.016 \times \text{NE-WY} + 1.139 \times \text{PCT}$ ，其诊断脓毒血症的AUC为0.924、见图1、表3。



注：—NE-SFL；—NE-WY；—MO-X；—CRP；—PCT；—NE-WY+PCT；—NE-SFL+NE-WY+MO-X。

图1 NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT单项检测和联合检测诊断脓毒血症的ROC曲线

表3 NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT单项检测和联合检测诊断脓毒血症的效能

项目	AUC (95%可信区间)	P值	最佳临界值	敏感性/%	特异性/%	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
NE-SFL	0.734 (0.650~0.819)	<0.001	49.30	61.9	80.0	83.87	55.56	0.419
NE-WY	0.841 (0.774~0.909)	<0.001	641.00	77.4	84.0	87.67	68.85	0.614
MO-X	0.727 (0.641~0.813)	<0.001	124.05	44.0	92.0	90.24	49.46	0.360
CRP	0.817 (0.743~0.891)	<0.001	55.54	87.8	69.4	89.29	66.15	0.572
PCT	0.862 (0.799~0.925)	<0.001	0.29	88.6	71.4	85.00	65.57	0.601
NE-SFL+NE-WY+MO-X	0.884 (0.825~0.943)	<0.001	0.509	81.0	86.0	79.79	77.50	0.67
NE-WY+PCT	0.924 (0.875~0.972)	<0.001	0.590	80.5	95.5	87.06	91.43	0.76

2.4 NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT诊断脓毒血症的交叉验证

选取70例脓毒血症患者进行交叉验证。以确诊当天或之前检测结果>最佳临界值为阳性，反之为阴性。NE-SFL+NE-WY+MO-X检测和NE-WY+PCT检测诊断脓毒血症的真阳性率和假阴性率一致。见表4。

表4 NE-SFL、NE-WY、MO-X和CRP、PCT诊断脓毒血症的效能

项目	真阳性率/%	假阴性率/%
NE-SFL	71.83	28.17
NE-WY	91.55	8.45
MO-X	47.89	52.11
CRP	73.02	26.98
PCT	82.61	17.39
NE-SFL+NE-WY+MO-X	97.14	2.86
NE-WY+PCT	97.14	2.86

2.5 NE-SFL、NE-WY、MO-X和CRP、PCT预测脓毒血症的价值

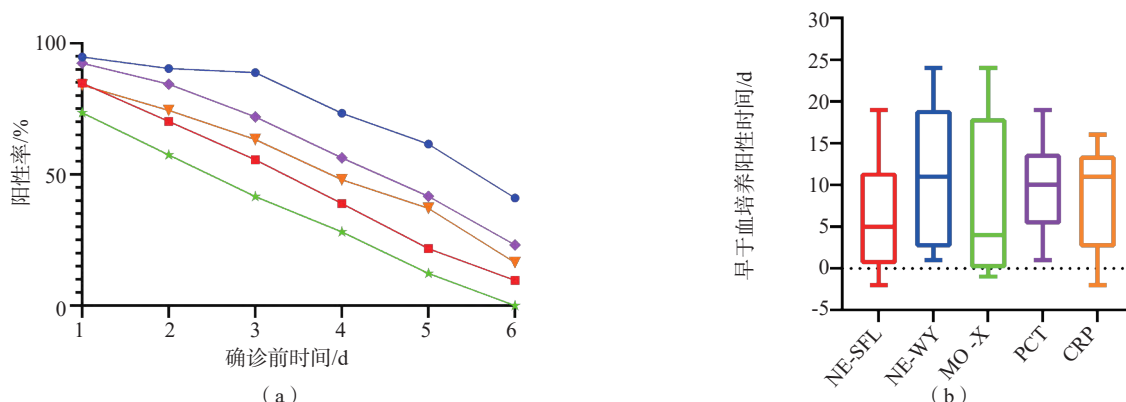
以确诊脓毒血症当天为1 d，确诊前1天为2 d，依此类推。采用Kaplan-Meier生存曲

线分析用于交叉验证的70例脓毒血症患者NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT出现阳性到脓毒血症确诊的时间分布。5项指标的阳性率差异均有统计学意义（Log-rank $\chi^2=78.75$, $P<0.0001$ ）。脓毒血症患者确诊当天各项指标阳性率从高到低分别为NE-WY（94.70%）、PCT（92.36%）、NE-SFL（84.77%）、CRP（84.00%）、MO-X（73.51%）。确诊前5 d的阳性率由高到低依次为NE-WY（41.02%）、PCT（23.13%）、CRP（16.47%）、NE-SFL（9.69%）、MO-X（0.00%）。

在进行交叉验证的70例患者中，有28例未送检血培养，血培养阴性患者33例，血培养阳性患者9例。选取9例血培养阳性患者相关数据，绘制脓毒血症患者CPD、PCT、CRP达到最佳临界值的中位时间。以血培养阳性当天为基线0，早于血培养阳性1 d达到最佳临界值为1，延后血培养阳性1 d达到最佳临界值为-1，以此

类推。NE-WY、PCT、CRP达到最佳临界值的中位时间较血培养阳性时间提前约10 d, NE-

SFL和MO-X约为5 d, NE-WY和PCT阳性时间均早于血培养阳性时间。见图2。



注: (a) 脓毒血症患者各项指标阳性率回归分析; (b) 血培养阳性脓毒血症患者各项指标达到cut-off值时间 $t_{0.5}$; ■ NE-SFL; ● NE-WY; ▲ MO-X; ◆ PCT; ▼ CRP。

图2 NE-SFL、NE-WY、MO-X和PCT、CRP预测脓毒血症的价值

3 讨论

脓毒血症尽早治疗可以降低死亡率, 早期诊断至关重要^[11]。对于感染或疑似感染的患者, 脓毒症相关SOFA评分较基线上升 ≥ 2 分可诊断, 但SOFA评分操作较复杂, 临床也可以使用床旁快速SOFA标准识别重症患者, 当患者符合呼吸 ≥ 22 次/min、意识状态改变、收缩压 ≤ 13 kPa (100 mmHg) 中至少2个条件时, 应进一步评估患者是否存在器官功能障碍^[12]。微生物学检测可以特异地鉴定病原体, 准确指导用药, 但检测时间长, 且存在假阴性的可能。生物标志物是临床判断患者是否存在感染和评估病情的常用依据^[13-14]。传统的脓毒症生物标志物包括白细胞、PCT和CRP^[15-16]。白细胞升高能快速提示感染, 但不能特异性提示脓毒症^[17]。PCT和CRP诊断性能不足, 不能用于判断早期感染。因此, 找出早期诊断脓毒血症的生物标志物尤为重要。

中性粒细胞和单核细胞作为先天免疫系统细胞, 在脓毒血症的病程中发挥作用。CPD可提供白细胞 (中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞) 的定量形态和功能信息, 其侧向散射光反应细胞内的颗粒和前向散射光反应细胞体积、形状, 表明活性剂和荧光染料可以穿透活化的细胞, 并结合细胞质和核酸的细胞器, 可反映细胞核酸/蛋白含量^[18]。因此, CPD可用于监测感染刺激后细胞形态变化, 提供细胞的激活和功能信息^[19]。

为了明确CPD对于脓毒血症的诊断价值, 本

研究统计了2022年1月—2022年5月同济大学附属上海市东方医院脓毒血症患者、肺炎患者、健康体检者的中性粒细胞、单核细胞相关CPD数据, 结果显示, 脓毒症组NE-SFL、NE-WY、NE-WZ、MO-X、MO-WZ与健康对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 脓毒症组NE-SFL、NE-WY、MO-X、MO-WX与肺炎组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 本研究主要探讨NE-SFL、NE-WY、MO-X对脓毒血症的诊断价值, 并与传统的生物标志物CRP和PCT进行比较。发生脓毒症时, 患者机体受到感染等因素刺激产生应激反应, 骨髓储存池粒细胞或边缘池粒细胞进入血液循环, 出现反应性粒细胞增多, 可表现为中性分叶核、杆状核粒细胞增多或幼稚粒细胞增多, 胞质中可出现中毒颗粒、空泡和杜勒氏小体等病理性改变, 此时细胞中的DNA、RNA量增多, 感染可刺激细胞核酸增加, 进而激活细胞因子^[5-6]。CPD中的NE-FSL参数可量化中性粒细胞的成熟和活化, 特别是高荧光强度表明细胞中的RNA和DNA含量增加, 这反映了大量细胞因子的产生。在脓毒血症的早期阶段, 中性粒细胞作为先天性免疫反应中的第一反应者, 在受到补体5a、脂多糖、细胞因子的有序信号序列触发刺激后, 从循环池的静息状态转变为感染部位的激活状态, 活化的中性粒细胞形态学亦发生相应改变。NE-WY可反映中性粒细胞群体的异质性程度。脓毒血症患者NE-SFL、NE-WY高于普通感

染患者,说明中性粒细胞胞核随着脓毒血症的发生变得更复杂。在发生脓毒血症时,单核细胞表型、大小、核形态和功能均产生异质性,随病情进展,这种变异更为明显。MO-X的数值在颗粒、滤泡和其他细胞质包涵体含量增多时会增大,反之则减小。因此,脓毒血症患者MO-X值高于普通感染者,也体现出脓毒症患者单核细胞的异质性。本研究ROC曲线分析结果显示,NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT诊断脓毒血症的AUC分别为0.734、0.841、0.727、0.817、0.862,均具有较高的诊断效能,与BUORO等^[20]的研究结果(NE-SFL、MO-X诊断脓毒血症的AUC分别为0.72、0.75)和《感染相关生物标志物临床意义解读专家共识》解读^[21]中PCT的AUC(0.85)接近,但低于PARK等^[22]的研究结果(NE-SFL、NE-WY诊断脓毒血症的AUC分别为0.909、0.905)。本研究显示,NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT的约登指数分别为0.419、0.614、0.360、0.572、0.601,敏感性分别为61.9%、77.4%、44.0%、87.8%、88.6%,特异性分别为80.0%、84.0%、92.0%、69.4%、71.4%,提示相较于CRP和PCT,3个CPD参数诊断脓毒血症的敏感性较低,但特异性较高,其中NE-WY在脓毒血症诊断中具有更好的效能。若将3个CPD参数联合,其诊断脓毒血症的曲线下面积为0.884,高于PCT;NE-WY与PCT联合诊断脓毒血症有更好的诊断效能,曲线下面积可达0.924。URRECHAGA等^[19]证实了NE-SFL和MO-X在脓毒血症中的重要性,并基于中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、未成熟粒细胞、NE-SFL和MO-X等参数进行评分,建立了脓毒血症诊断和风险分层量表,根据发生脓毒血症的概率对患者进行分类。

本研究得出的NE-SFL的最佳临界值为49.30,NE-WY的最佳临界值为641.00,MO-X的最佳临界值为124.05。与URRECHAGA等^[19]和PARK等^[21]的研究结果较为接近。CRP的最佳临界值为55.54 mg·mL⁻¹,PCT的最佳临界值为0.29 mg·mL⁻¹。本研究进一步统计了同济大学附属上海市东方医院2022年6月—2023年1月70例脓毒血症患者NE-SFL、NE-WY、MO-X和CRP、PCT数据,并以本研究统计所得最佳临界值为诊

断标准进行验证,统计患者的真阳性率和假阴性率,结果显示,NE-SFL的真阳性率为71.83%,假阴性率为28.17%;NE-WY的真阳性率为91.55%,假阴性率为8.45%;MO-X的真阳性率为47.89%,假阴性率为52.11%;CRP的真阳性率为73.02%,假阴性率为26.98%;PCT的真阳性率为82.61%,假阴性率为17.39%;这提示NE-WY诊断脓毒血症的真阳性率高于PCT和CRP;NE-SFL的真阳性率与CRP接近,MO-X的真阳性率较低。

本研究回归分析结果表明,诊断脓毒血症当天阳性率从高到低分别为NE-WY、PCT、CRP、NE-SFL和MO-X,且在病程中,NE-WY的阳性率明显高于其他指标。在70例交叉验证的脓毒血症患者中,血培养阳性率较低,仅为21.43%。血培养阳性中位时间较NE-WY、PCT、CRP达到最佳临界值的时间滞后约10 d,较NE-SFL和MO-X滞后约5 d。血培养结果能为临床提供准确的病原体诊断并指导抗感染治疗,但单独应用不利于脓毒血症的早期诊断。综合分析,NE-WY诊断效能略胜于PCT,NE-SFL诊断效能与CRP相近。

CPD能提供有关白细胞(中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞)形态和功能特征的定量信息。对各种刺激(如感染)的反应变化可提供白细胞激活的快速信息,为改善脓毒血症的早期诊断提供了一种新思路。CPD的优势在于这些参数是在血常规检测过程中生成的,无需额外的样本。不仅可以进行白细胞计数,还可以评估这些白细胞的形态特征,是定量分析,较人工差异计数更客观、更准确。与白细胞计数相比,CPD在受试者内和受试者间的总体生物学变化较小,表明这些形态学参数在个体内部和个体之间的稳态设定点附近变化较小,个体指数较低^[23]。需要注意的是,CPD也存在劣势,CPD代表原始测量值,受限于所用分析仪的光学设计,对单个工具的依赖可能会严重限制CPD的广泛使用,且由于缺乏标准化,这些参数不能互换使用,需要特定仪器,限制了临床决策^[24]。不同仪器和临床实验室之间缺乏协调,这些CPD的另一个缺点是分析质量规范较少,稳定性、质量控制和CPD的协调性等计量规范目前正在进一步评估^[25-26]。

本研究尚有局限性。首先,这是一项单中心回顾性研究,样本量相对较小;其次,用于分析的CPD都是在脓毒症发作时收集的。尽管如此,本研究也发现了一些关于CPD在脓毒症早期检测中的潜在作用的新信息,有利于更及时地对这种危及生命的器官功能障碍进行临床管理。有必要对更大量的人群作进一步研究,以分析CPD作为脓毒症诊断参数的可能性。本研究认为CPD可能有助于指导脓毒症的治疗,并提供预后指征。

综上所述,NE-SFL、NE-WY、MO-X、CRP、PCT对脓毒症具有较高的诊断价值。NE-WY的诊断效能优于PCT,NE-SFL的诊断效能与CRP接近,NE-WY与PCT联合诊断脓毒症诊断效能更优。为了证实本研究结果,有必要进行更大规模的前瞻性试验。此外,连续监测CPD可以支持临床跟踪脓毒症的治疗反应和预测临床转归。

参考文献

- [1] 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.
- [2] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259-272.
- [3] GYAWALI B, RAMAKRISHNA K, DHAMOON A S. Sepsis: the evolution in definition, pathophysiology, and management[J]. SAGE Open Med, 2019, 7: 2106907043.
- [4] SHASHIKUMAR S P, STANLEY M D, SADIQ I, et al. Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics[J]. J Electrocardiol, 2017, 50 (6): 739-743.
- [5] MORTAZ E, ALIPOOR S D, ADCOCK I M, et al. Update on neutrophil function in severe inflammation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2171.
- [6] LI Y, WANG W, YANG F, et al. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17 (1): 147.
- [7] MARTINS P S, KALLAS E G, NETO M C, et al. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock[J]. Shock, 2003, 20 (3): 208-212.
- [8] TAK T, VAN GROENENDAEL R, PICKKERS P, et al. Monocyte subsets are differentially lost from the circulation during acute inflammation induced by human experimental endotoxemia[J]. J Innate Immun, 2017, 9 (5): 464-474.
- [9] YONA S, JUNG S. Monocytes: subsets, origins, fates and functions[J]. Curr Opin Hematol, 2010, 17 (1): 53-59.
- [10] XU D. Clinical applications of leukocyte morphological parameters[J]. Int J Pathol Clin Res, 2015, 1: 1-4.
- [11] 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.
- [12] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (9): 567-588.
- [13] LARSEN F F, PETERSEN J A. Novel biomarkers for sepsis: a narrative review[J]. Eur J Intern Med, 2017, 45: 46-50.
- [14] KARON B S, TOLAN N V, WOCKENFUS A M, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients[J]. Clin Biochem, 2017, 50 (16-17): 956-958.
- [15] FAIX J D. Biomarkers of sepsis[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013, 50 (1): 23-36.
- [16] LIPPI G. Sepsis biomarkers: past, present and future[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57 (9): 1281-1283.
- [17] HORECZKO T, GREEN J P, PANACEK E A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the emergency department[J]. West J Emerg Med, 2014, 15 (3): 329-336.
- [18] NAUSEEF W M, BORREGAARD N. Neutrophils at work[J]. Nat Immunol, 2014, 15 (7): 602-611.
- [19] URRECHAGA E, BOVEDA O, AGUIRRE U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis[J]. J Clin Pathol, 2018, 71 (3): 259-266.
- [20] BUORO S, SEGHEZZI M, VAVASSORI M, et al. Clinical significance of cell population data (CPD) on Sysmex XN-9000 in septic patients with or without liver impairment[J]. Ann Transl Med, 2016, 4 (21): 418.
- [21] 朱美英, 曹鄂洪. 降钙素原的检测和应用——《感染相关生物标志物临床意义解读专家共识》解读[J]. 上海医药, 2018, 39 (1): 14-18.
- [22] PARK S H, PARK C J, LEE B R, et al. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis[J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37 (2): 190-198.
- [23] TANG H, JING J, BO D, et al. Biological variations of leukocyte numerical and morphologic parameters determined by UniCel DxH 800 hematology analyzer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136 (11): 1392-1396.
- [24] ARORA P, GUPTA P K, LINGAIAH R, et al. Volume, conductivity, and scatter parameters of leukocytes as early markers of sepsis and treatment response[J]. J Lab Physicians, 2019, 11 (1): 29-33.
- [25] PEREZ I, REDIN M E. Stability of leukocyte research parameters over time on the Sysmex XN: how to quantify the changes in cell morphology[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40 (5): 569-576.
- [26] SEGHEZZI M, BUORO S, PREVITALI G, et al. A preliminary proposal for quality control assessment and harmonization of leukocytes morphology-structural parameters (cell population data parameters) [J]. J Med Biochem, 2018, 37 (4): 486-498.

(收稿日期: 2023-05-15; 修回日期: 2024-04-16)

(本文编辑: 李 欣)