

# 中性粒细胞/淋巴细胞比值与手足口病患儿重症化的相关性

李亚萍<sup>1</sup> 翟嵩<sup>1</sup> 李梅<sup>1</sup> 王媛<sup>1</sup> 邓慧玲<sup>1,2</sup> 张欣<sup>1</sup> 党双锁<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)预测手足口病(HFMD)患儿重症化的临床价值。**方法** 回顾性分析2008年5月至2017年12月西安交通大学第二附属医院和西安市儿童医院收治的1 593例手足口病患儿,根据病情程度分为普通病例组(929例)和重症病例(664例)。利用受试者工作特征曲线(ROC工作曲线)计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)预测HFMD重症化的最佳临界值,根据NLR将1 593例患儿分为高NLR组和低NLR组;多因素二分类Logistic回归分析各相关因素与手足口病患儿重症化的相关性。**结果** 重症手足口病组与普通病例组患儿的发热、高热、神经系统症状、循环系统症状、白细胞(WBC)、NLR、降钙素原(PCT)、血糖、肠道病毒71型IgM抗体(EV71-IgM)阳性、合并Epstein-Barr病毒(EBV)感染等差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。利用受试者工作特征曲线(ROC工作曲线)确定NLR比值预测重症化的最佳临界值为1.59;多因素Logistic回归分析显示,高热( $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ )、EV71-IgM阳性、合并EBV感染、血糖 $> 8.3\text{ mmol/L}$ 、 $\text{PCT} > 0.1\text{ ng/ml}$ 和 $\text{NLR} > 1.59$ 均为HFMD重症化的危险因素[比值比(OR)值分别为1.557、5.124、3.533、7.323、1.727和2.031,  $P < 0.01$ ]。**结论**  $\text{NLR} > 1.59$ 与HFMD重症化密切相关,具有重要的预测价值。NLR为指导HFMD初诊患儿临床决策和治疗方案的临床指标之一。

**【关键词】** 手足口病; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 重症化; 危险因素

**Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in severe hand, foot and mouth disease** Li Yaping<sup>1</sup>, Zhai Song<sup>1</sup>, Li Mei<sup>1</sup>, Wang Yuan<sup>1</sup>, Deng Huiling<sup>1,2</sup>, Zhang Xin<sup>1</sup>, Dang Shuangso<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Disease, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710043, China  
Corresponding author: Zhai Song, Email: zhaisongsong@189.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical implication of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in predicting the severity of hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** From May 2008 to December 2017, a total of 1 593 children with HFMD were collected from The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University and Xi'an Children's Hospital. According to the degree of illness, they were divided into mild HFMD group (929 cases) and severe HFMD group (664 cases). The best critical value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) for predicting the severity of HFMD was calculated by receiver operating characteristic curve (ROC curve). According to NLR, 1 593 children were divided into high NLR group and low NLR group. Multivariate two-classification Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between the factors and the severity of children with HFMD. **Results** Fever, hyperpyrexia, nervous system symptom, circulatory system symptom, leukocyte (WBC), NLR, procalcitonin (PCT), blood sugar, enterovirus 71 IgM antibody (EV71-IgM) positive and infection with Epstein-Barr virus (EBV) were all with significant differences in severe HFMD group compared with those of mild HFMD group (all  $P < 0.05$ ). The optimal critical value of NLR ratio to predict severity was 1.59 detected by ROC curve. Multivariate Logistic regression analysis showed that high fever ( $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), positive EV71-IgM, complicated with EBV infection, blood glucose  $> 8.3\text{ mmol/L}$ ,  $\text{PCT} > 0.1\text{ ng/ml}$  and  $\text{NLR} > 1.59$  were all risk factors for severe HFMD. The ratio of odds ratio (OR) were 1.557, 5.124, 3.533, 7.323, 1.727 and 2.031, respectively (all  $P < 0.01$ ). **Conclusions**  $\text{NLR} > 1.59$  is closely related to the severity of HFMD, which has important predictive value. NLR is one of the clinical indexes to guide the clinical decision and treatment of children with HFMD.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Severity; Risk factor

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.06.008

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(No. 81701632); 陕西省重点项目-社会发展领域(No. 2017ZDXM-SF-07)

作者单位: 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院感染科<sup>1</sup>; 710043 西安市, 西安市儿童医院<sup>2</sup>

通信作者: 翟嵩, Email: zhaisongsong@189.cn

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是近年来严重威胁婴幼儿健康的急性传染病,从2008年至2017年我国已有1 380万学龄前儿童发病;重症病例的病死率呈上升趋势,最新统计数据显示已有3 700例HFMD患儿死亡(<http://www.chinacdc.cn>),是目前丙类传染病中病死率最高的疾病<sup>[1]</sup>;因其发病率高、传染性极强, HFMD已成为我国严重的公共卫生问题之一,其致病机制和致死原因尚不明确,故寻找关键的临床指标来预测危重症HFMD非常必要和迫切。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)作为近来公认的全身炎症反应的可靠指标<sup>[2]</sup>,有研究表明NLR与儿童多种感染性疾病活动有着一定相关性<sup>[3-4]</sup>,同时发现NLR能可靠地预测成人恶性肿瘤的炎症反应和预后<sup>[5-6]</sup>,对急性心肌梗死<sup>[7]</sup>、慢性阻塞性肺病<sup>[8]</sup>、糖尿病肾病<sup>[9-10]</sup>等预测或预后也有重要临床价值,引起临床上极大的关注。因此,探讨NLR对手足口病患儿重症化预测的临床应用价值具有重要意义,以期更好地指导HFMD初诊患儿临床决策和治疗方案的制定。

本研究回顾性分析2008年5月至2017年12月西安交通大学第二附属医院和西安市儿童医院收治的1 593例手足口病患儿,探讨NLR与HFMD重症化的相关性,为指导HFMD的临床治疗提供一定理论依据,现报道如下。

## 资料和方法

### 一、病例选择

收集2008年5月至2017年12月西安交通大学第二附属医院和西安市儿童医院收治HFMD住院患儿共1 593例为研究对象,根据病情程度分为普通病例(929例)和重症病例(664例)。

### 二、研究方法

1. 病例的纳入和排除标准:(1)纳入标准:手足口病(普通病例和重症病例)的诊断标准符合我国国家卫生和计划生育委员会制定的《2010年版手足口病诊疗指南》<sup>[10]</sup>,保证入组研究对象的同质性。

根据病情程度分组,①普通病例:手、足、口、臀部皮疹,口腔疱疹,伴或不伴发热,可伴有头痛、咳嗽和呕吐等非特异性表现。②重症病例:此组病例包括重型和危重型患儿,重型:神经系统

受累表现有精神差、嗜睡、频繁肢体抖动、易惊、谵妄;眼球震颤、共济失调、吞咽困难、饮水呛咳;肌无力、脊髓灰质炎样急性弛缓性麻痹;腱反射减弱或消失,脑膜刺激征阳性,巴宾斯基征阳性。危重型:出现以下3种情况之一:频繁抽搐、昏迷、脑疝;呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰等;休克等循环功能不全表现。

(2)排除标准:病例资料及信息不全的病例不予纳入。无皮疹者;其他儿童发疹性疾病;其他病毒所致脑炎或脑膜炎;肺炎;脊髓灰质炎;心肌炎等。

2. HFMD病例诊断标准:流行季节发生手、足、臀等部位皮疹及口腔疱疹,伴或不伴发热的婴幼儿。外周血样本中利用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)检测肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71) IgM(抗-EV71 IgM)阳性,同时应用荧光定量PCR技术检测EV71 RNA均阳性者,可确诊为EV71型HFMD。

3. 临床病例资料收集:①一般资料:年龄、性别、症状、体征,诊断与治疗情况及临床转归。②实验室指标检查:测定首次入院24 h内的各项指标:白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、空腹血糖及降钙素原;③病原学检测:EV71、合并EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染。

4. 治疗方法:普通病例予以对症治疗,均治愈出院。重症病例予以并发症对症治疗,酌情使用糖皮质激素,丙种球蛋白等治疗,严重者必要时予以呼吸机辅助治疗,重症病例患儿中567例治愈、97例死亡。

### 三、统计学处理

采用SPSS 17.0软件(SPSS Inc. Chicago)进行分析。所有资料进行正态性检验,计量资料(NLR)以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(全距)[M(R)]表示,组间比较采用Student's t检验或Wilcoxon Rank-sum检验;计数资料(临床特征)采用 $\chi^2$ 检验。相关性以比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI)。普通病例和重症病例组数据先后用单因素及多因素二分类Logistic回归分析各相关因素与HFMD重症化的相关性。单因素分析变量,若 $P < 0.05$ ,可进一步进行多因素Logistic回归分析方法以筛选相关危险因素。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating

characteristic curve, ROC曲线)分析NLR指标的ROC曲线下面积及Cut-off值,并根据结果将NLR分成两组,进行多因素回归分析NLR与重症化的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、普通病例和重症病例HFMD患儿的临床特点

1 593例HFMD患儿中929例普通病例和664例重症病例,重症病例中567例患儿治愈,97例死亡。普通病例与重症病例性别和年龄差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),重症HFMD组与普通病例组相比,发热、高热、神经系统症状、循环系统症状、白细胞(white blood cell, WBC)、NLR、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血糖、EV71-IgM阳性、合并EBV感染差异均有统计学意义,见表1。

### 二、粒细胞淋巴细胞比值的受试者工作特征曲线

基于Youden指数统计方法对受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析,计算出NLR最佳临界值为1.59,根据NLR临界值1.59将1 593例患者分成高NLR组( $NLR > 1.59$ )和低NLR组( $NLR \leq 1.59$ )的组。高NLR组HFMD患儿重症化的风险显著高于低NLR组( $\chi^2 = 72.709$ ,  $P < 0.001$ ),见图1。

### 三、粒细胞淋巴细胞比值与HFMD严重程度的相关性

将HFMD患儿性别、年龄、高热、EV71-IgM阳性、EBV IgG阳性、白细胞、血糖、降钙素原、 $NLR > 1.59$ 纳入Logistic回归分析,进一步行多因素Logistic回归分析发现高热( $> 39^\circ\text{C}$ )、EV71-IgM阳性、合并EBV IgG、 $WBC > 15 \times 10^9/\text{L}$ 、血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ 、降钙素原 $> 0.1 \text{ ng/ml}$ 和 $NLR > 1.59$ 均为HFMD重症化的危险因素,见表2。

表1 HFMD患儿普通病例和重症病例的临床特点

临床特征	普通病例 (929例)	重症病例 (664例)	统计量	P值
男/女(例)	568/361	418/246	$\chi^2 = 0.538$	0.463
年龄 $\leq 3$ 岁[例(%)]	726 (78.1)	526 (79.2)	$\chi^2 = 0.263$	0.608
皮疹[例(%)]	929 (100.0)	664 (100.0)	—	—
发热[例(%)]	836 (89.9)	663 (99.8)	$\chi^2 = 59.812$	$< 0.001$
热程 $> 3$ d[例(%)]	328 (38.1)	520 (78.4)	$\chi^2 = 246.915$	$< 0.001$
高热 $> 39^\circ\text{C}$ [例(%)]	325 (38.9)	363 (63.5)	$\chi^2 = 51.289$	$< 0.001$
嗜睡[例(%)]	29 (3.2)	385 (67.4)	$\chi^2 = 714.127$	$< 0.001$
易惊[例(%)]	404 (44.7)	549 (96.1)	$\chi^2 = 404.521$	$< 0.001$
肢体抖动[例(%)]	62 (6.9)	475 (83.2)	$\chi^2 = 879.832$	$< 0.001$
抽搐[例(%)]	15 (1.7)	117 (20.5)	$\chi^2 = 152.111$	$< 0.001$
呕吐[例(%)]	257 (19.6)	506 (63.4)	$\chi^2 = 330.970$	$< 0.001$
病理反射[例(%)]	0 (0.0)	656 (98.8)	—	—
呼吸困难[例(%)]	0 (0.0)	120 (18.0)	—	—
循环障碍[例(%)]	0 (0.0)	137 (20.6)	—	—
$WBC > 15 \times 10^9/\text{L}$ [例(%)]	146 (15.7)	194 (29.2)	$\chi^2 = 42.044$	$< 0.001$
NLR[M(R)]	1.43 (0.11~15.52)	2.04 (0.20~19.35)	$Z = 4.581$	$< 0.001$
NLR( $\bar{x} \pm s$ )	1.91 $\pm$ 1.68	2.90 $\pm$ 2.55	$t = -9.288$	$< 0.001$
$NLR > 1.59$ [例(%)]	392 (42.2)	424 (63.9)	$\chi^2 = 72.709$	$< 0.001$
降钙素原 $> 0.1 \mu\text{g/ml}$ [例(%)]	267 (28.7)	292 (44.0)	$\chi^2 = 39.461$	$< 0.001$
空腹血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ [例(%)]	21 (2.3%)	164 (24.7)	$\chi^2 = 189.935$	$< 0.001$
EV71-IgM阳性[例(%)]	253 (27.2)	450 (67.8)	$\chi^2 = 258.088$	$< 0.001$
合并EBV IgG阳性[例(%)]	190 (20.5)	396 (59.6)	$\chi^2 = 255.708$	$< 0.001$
<sup>a</sup> 死亡[例(%)]	0 (0.0)	97 (14.6)	—	—

注:白细胞(white blood cell, WBC),降钙素原(procalcitonin, PCT),肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71),EB病毒(epstein-barr virus, EBV),粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR);<sup>a</sup>:死亡原因主要是脑干脑炎、急性肺水肿和循环衰竭;“—”:未行统计学分析



表2 NLR与手足口病重症化的多因素分析

相关因素	未调整 [OR (95%CI) ]	调整 [OR (95%CI) ]	P值
性别	0.938 (0.735~1.197)	0.966 (0.745~1.252)	0.791
年龄< 3岁	0.926 (0.754~1.137)	0.803 (0.591~1.091)	0.161
高热> 39℃	2.124 (1.726~2.614)	1.557 (1.206~2.011)	0.001
EV71 IgM阳性	5.619 (4.520~6.984)	5.124 (3.954~6.639)	< 0.001
合并EBV感染	5.747 (4.601~7.178)	3.533 (2.726~4.580)	< 0.001
WBC > 15 × 10 <sup>9</sup> /L	2.214 (1.736~2.823)	1.262 (0.916~1.738)	0.155
血糖> 8.3 mmol/L	14.182 (8.889~22.628)	7.323 (4.297~12.478)	< 0.001
降钙素原> 0.1 ng/ml	1.946 (1.579~2.399)	1.727 (1.321~2.258)	< 0.001
NLR > 1.59	2.420 (1.972~2.971)	2.031 (1.564~2.637)	< 0.001

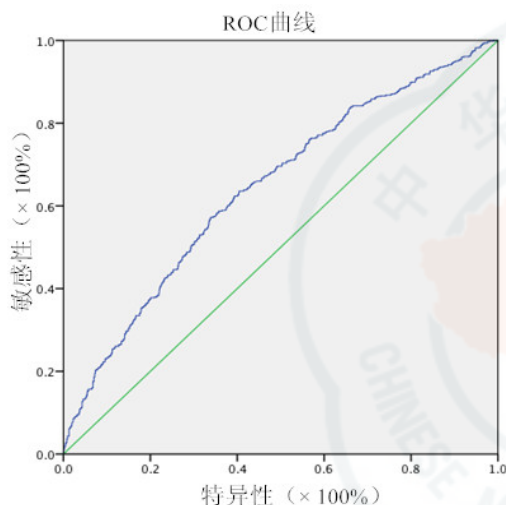


图1 1593例HFMD患儿粒细胞淋巴细胞比值预测重症化的受试者工作曲线

## 讨 论

自2008年以来HFMD发病率、病死率逐年升高,严重危害婴幼儿健康,成为我国最严重的公共卫生问题之一<sup>[11-12]</sup>。HFMD患儿临床表现差异巨大,轻症者仅出现手、足、臀部皮疹或口腔疱疹,而严重者则会出现中枢神经损害(包括急性无菌性脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样麻痹、格林-巴利综合征、急性小脑炎等),最严重的表现为脑干脑炎并发神经源性肺水肿、心肺功能衰竭<sup>[12-13]</sup>;而HFMD进程与多因素有关,如感染发生的年龄、性别及是否合并细菌感染等,因此非常有必要探寻行之有效的预后预测指标以指导HFMD患儿的临床管理和治疗。

NLR是目前国内外新兴的一种炎症反应标志物,与其他炎症标志物相比具有稳定性高、易获取、成本低的优势<sup>[14]</sup>,与中性粒细胞相比更能稳定

地反映机体炎症状态;研究表明升高的NLR与成人多发性肌炎和皮炎<sup>[15]</sup>、克罗恩病<sup>[16]</sup>、2型糖尿病<sup>[17]</sup>以及糖尿病肾病<sup>[18]</sup>等多种炎症性疾病以及胃癌、肝癌、肾细胞癌等肿瘤性疾病的预后密切相关<sup>[19-21]</sup>,同时显著升高的NLR也是冠心病患者死亡的独立危险因素<sup>[22]</sup>。NLR升高(> 5)的成人患者血浆炎性细胞因子可以建立和维持肿瘤微环境,有利于肿瘤的侵袭<sup>[23]</sup>。而在慢加急性肝功能衰竭患者中,升高的NLR是患者死亡的独立预测因素<sup>[24-25]</sup>,NLR升高和IL-17表达上调相关,IL-17可募集中性粒细胞,而中性粒细胞则是炎症反应重要的炎性细胞,具有趋化、黏附、吞噬和杀菌等作用,故推测NLR升高是细胞因子募集中性粒细胞的结果<sup>[26]</sup>。

在多种儿童感染性疾病中,NLR能很好地预测炎症反应及临床结局<sup>[27]</sup>;NLR和CRP/MPV联合应用可用于预测5岁以下儿童细菌性和病毒性肺炎及并发症<sup>[3]</sup>;另有研究表明NLR可作为儿童尿路感染的诊断标志物之一<sup>[28]</sup>,NLR也可预测儿童脑膜炎的诊断<sup>[29]</sup>;HFMD发病过程研究发现,多种细胞因子和趋化因子参与炎症的发生,并对疾病发展和预后具有潜在的预测价值;重症HFMD患儿体内可观察到大量细胞因子,从而引起过度免疫反应、细胞因子级联反应甚至细胞因子风暴<sup>[30]</sup>。促炎因子和急性期反应物过度释放导致白细胞计数增加,这同HFMD发病过程中所观察到的结果一致<sup>[12, 31]</sup>;全身炎症反应研究发现中性粒细胞凋亡被抑制,而淋巴细胞凋亡则增加<sup>[32]</sup>,重症HFMD属于一种全身炎症反应,患儿体内的中性粒细胞和淋巴细胞必然会发生不同程度的改变。基于此,本研究应用多因素二分类Logistic回归分析各相关因素与手足口病患儿重症化的关系,并发现高热、EV71感染、血糖等HFMD重症化因素同前期研究结果一致<sup>[12, 33]</sup>,而

NLR > 1.59与HFMD重症化的密切相关性尚少有报道。

与中性粒细胞相比, NLR通常比较稳定, 通过中性粒细胞和淋巴细胞比值变化更能反映机体炎症和免疫调节过程的整体状态, 在炎症疾病和感染性疾病中发挥了积极作用, 可作为良好的预测指标。基于本研究, 认为相较于已知的高危因素: 高热、EV71感染、白细胞计数、血糖等, NLR可能是预测手足口病重症化简便快捷的炎症标志物, 具有重要临床意义。临床工作中将NLR与高热、EV71感染、白细胞计数、血糖等联合应用、综合考虑, 有利于更好地筛查重症HFMD, 及时进行规范化诊治。

本研究表明NLR > 1.59是HFMD重症化的危险因素之一, 具有很高的预测价值。但因研究样本量所限, 未对患者进行临床分期, 故在今后的研究中需扩大样本量, 探索更加有效的评估模型, 以提高对重症HFMD的预测能力。

### 参 考 文 献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 2017年法定传染病报告[EB/OL]. <http://www.chinacdc.cn/tjsj/fdcrrbg/>.
- [2] Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1):218-230.
- [3] Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, et al. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children[J]. *Saudi Med J*, 2014, 35(5):442-447.
- [4] Yang Y, Cao ZL, Zhou XY, et al. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis?[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 20:1-11.
- [5] 王宪波, 高方媛, 刘尧. 中性粒细胞与淋巴细胞比值: 一项评价肝细胞癌患者预后的新指标[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(4):649-652.
- [6] Wilson JRF, Saeed F, Tyagi AK, et al. Pre-operative neutrophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) in predicting the histological grade of paediatric brain tumours: a preliminary study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(4):793-800.
- [7] Gul U, Kayani AM, Munir R, et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio: A prognostic marker in acute ST elevation myocardial infarction[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(1):4-7.
- [8] Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(12):1283-1287.
- [9] Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, et al. Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(3): 387-392.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊疗指南(2010年版)[DB/OL]. (2010-04-20)[2017-05-15]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>.
- [11] Gui J, Liu Z, Zhang T, et al. Epidemiological characteristics and spatial-temporal clusters of hand, foot, and mouth disease in Zhejiang Province, China, 2008-2012[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0139109.
- [12] Li YP, Dang SS, Deng HL, et al. Breastfeeding, previous Epstein-Barr virus infection, Enterovirus 71 infection, and rural residence are associated with the severity of hand, foot, and mouth disease[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(5):661-666.
- [13] Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(3):391-398.
- [14] Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. *Int Arch Med*, 2012, 5(1):2.
- [15] Ha YJ, Hur J, Dong JG, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1) e019041.
- [16] Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):14779-14785.
- [17] Navarro J F, Mora C, Maca M, et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1):53-61.
- [18] Huang W, Huang J, Liu Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2):229-233.
- [19] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(3):170-176.
- [20] Gao F, Li X, Geng M, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: an independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(11):e639.
- [21] Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 184(3):873-878.
- [22] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6):653-657.
- [23] Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1):58-64.
- [24] Chen L, Lou Y, Chen, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(8):1034-1040.
- [25] 李乔, 郭宏华. 血中性粒细胞/淋巴细胞比率与相关肝脏疾病预后关系的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(4):780-784.
- [26] Miyamoto M, Prause O, Sjostrand M, et al. Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways[J]. *J Immunol*, 2003, 170(9):4665-4672.
- [27] Duxal F, Alaygut D, Güven AS, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in

- children with familial Mediterranean fever: Original article[J]. *Eur J Rheumatol*,2015,2(1):20-23.
- [28] Lee JW, Park JS, Park KB, et al. Prediction of renal cortical defect and scar using neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with febrile urinary tract infection[J]. *Nuklearmedizin*,2017,56(3):109-114.
- [29] Mentis AA, Kyprianou MA, Tzanakaki G. Age-specific application of neutrophil-to-lymphocyte ratio in meningitis: a nationwidedstudy[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2017,36(9):1553-1557.
- [30] Shang WZ, Qian SY, Fang LJ, et al. Association study of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand foot and mouth disease[J]. *Oncotarget*,2017,8(45):79425-79432.
- [31] Li Y, Zhu R, Qian Y, Deng J. The characteristics of blood glucose and WBC counts in peripheral blood of cases of hand foot and mouth disease in China: a systematic review[J]. *PLoS One*,2012,7(1):e29003.
- [32] Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock[J]. *J Leukoc Biol*,2005,78(2):325-337.
- [33] Deng HL, Zhang YF, Li YP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with severe hand, foot and mouth disease[J]. *BMC Infect Dis*,2016,16(1):585.
- (收稿日期: 2018-05-02)  
(本文编辑: 孙荣华)

李亚萍, 翟嵩, 李梅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与手足口病患儿重症化的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(6):559-564.

