

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.006

## 外周血 NLR 对 IM 患儿发生肝损伤风险的预测价值\*

孙真真<sup>1</sup>, 刘丹丹<sup>2</sup>, 王小利<sup>1</sup>, 程国平<sup>1</sup>, 许德英<sup>1△</sup>

河南科技大学第一附属医院:1. 检验科;2. 儿科, 河南洛阳 471023

**摘要:**目的 探讨初诊传染性单核细胞增多症(IM)患儿外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对其发生肝损伤风险的预测价值。方法 选取 70 例住院 IM 患儿作为研究对象,患儿于入院当日采集空腹静脉血检测全血细胞计数,根据全血细胞计数结果计算得出 NLR,并以中位数为临界值,将患儿分为高 NLR 组(NLR $\geq$ 0.42)36 例和低 NLR 组(NLR $<$ 0.42)34 例。所有研究对象进行血清 EB 病毒(EBV)-DNA 载量,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)和清蛋白水平检测。结果 2016—2018 年 EBV-DNA 检出率分别为 1.62%、3.49%、3.99%,呈逐年上升趋势,其中 2018 年 6~15 岁患儿检出率为 2.18%,在各年龄组中最高。与低载量组患儿相比,中载量组和高载量组患儿 NLR 降低,LDH、HBDH 表达水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与低载量组相比,高载量组 IM 患儿清蛋白水平明显降低( $P < 0.05$ );两组 ALT、AST、TB 与 DB 表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与高 NLR 组比较,低 NLR 组 ALT $\geq$ 80 U/L 的患儿比例,ALT、AST、LDH 和 HBDH 表达水平均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),TB、DB 和清蛋白水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );IM 患儿 NLR 与 ALT、AST、LDH 和 HBDH 表达水平均呈负相关( $r = -0.586$ 、 $-0.506$ 、 $-0.577$ 、 $-0.665$ ,均  $P < 0.05$ )。结论 IM 患儿 NLR 越低,EBV-DNA 载量越高,肝脏损伤越重。

**关键词:** 儿童; 传染性单核细胞增多症; EB 病毒; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 肝脏损伤  
中图分类号:R725.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)09-1169-04

**Clinical value of the ration of neutrophils to lymphocytes in predicting the liver injury induced by infectious mononucleosis in children\***

SUN Zhenzhen<sup>1</sup>, LIU Dandan<sup>2</sup>, WANG Xiaoli<sup>1</sup>, CHENG Guoping<sup>1</sup>, XU Deying<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471023, China

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood for the the liver injury induced by infectious mononucleosis (IM) in IM children. **Methods** A total of 70 children with IM were included in the study. Fasting venous blood was taken to detect the complete blood cell count from children with IM on the day of admission. NLR was calculated according to the complete blood cell count. All children with IM were divided into high NLR (NLR $\geq$ 0.42, 36 patients) group and low NLR (NLR $<$ 0.42, 34 patients) group according to the median of NLR. The serum was isolated to measure serum EB virus (EBV)-DNA load, alanine aminotransferase (ALT), aspartic aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), hydroxybutyrate dehydrogenase (HBDH), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB) and albumin levels. **Results** The detection rates of EBV-DNA were 1.62%, 3.49%, 3.99% from 2016 to 2018 in our hospital, which showed increasing trend, and which was the highest with the detection rate of 2.18% in children aged 6 to 15 years in 2018. Compared with the low load group, NLR in the medium load group and the high load group were lower, the level of LDH and HBDH in the medium load group and the high load group were high, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of albumin in high load group was significantly lower than that of low load group ( $P < 0.05$ ). In addition, there was no difference on the level of ALT, AST, TB and DB ( $P > 0.05$ ). Compared with the high NLR group, the proportion of children with ALT $\geq$ 80 U/L, and the level of ALT, AST, LDH and HBDH in the low NLR group significantly increased, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). There was no significant difference on the level of TB, DB and albumin ( $P > 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that there were negative correlations between NLR and the level of ALT, AST, LDH and HBDH ( $r = -0.586$ ,  $-0.506$ ,  $-0.577$ ,  $-0.665$  respec-

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572794)。

作者简介:孙真真,女,主管技师,主要从事血液病发病机制及实验室诊断研究。△ 通信作者, E-mail:903995417@qq.com。

tively, all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** In children with IM, the lower level of NLR in peripheral blood, the higher EBV-DNA peak load, the more serious the liver damage.

**Key words:** children; infectious mononucleosis; EB virus; neutrophil-to-lymphocyte ratio; liver damage

传染性单核细胞增多症(IM)是一种由机体原发性 EB 病毒(EBV)感染所致的亚急性或急性淋巴细胞良性增生的传染病。本病潜伏期为 2~8 周,临床以发热、咽峡炎和颈淋巴结肿大为主要临床表现,可合并肝、脾肿大和外周血异型淋巴细胞数增高,2/3 左右的患儿会出现肝功能受损<sup>[1]</sup>,严重者可引起肝衰竭或进展为 EBV 相关性噬血细胞综合征。近年来 IM 的发病率呈逐年上升趋势<sup>[2-4]</sup>,但是临床针对 IM 患儿肝功能受损的预测评估方式仍十分有限,因此寻找 IM 患儿发生肝损伤风险的特异性预测指标迫在眉睫。目前,系统性炎症反应指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是肿瘤、心脑血管疾病、感染性疾病炎症标志物研究领域的热点之一,能综合体现患者体内炎症反应和免疫状态,对疾病的诊断、治疗和预后评估有重要的参考价值<sup>[5]</sup>,但在 IM 中的研究鲜有报道。本研究旨在探讨 IM 患儿初诊时 NLR 对其发生肝损伤风险的预测价值,以期对 IM 合并症的诊断及早期干预提供帮助。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月本院收治的 70 例初诊住院 IM 患儿作为研究对象,其中男 38 例(54.29%),女 32 例(45.71%),年龄 11 个月至 15 岁。所有入选患儿诊断均符合《诸福棠实用儿科学》<sup>[6]</sup>中的诊断标准。排除标准:(1)伴有 EBV 以外的细菌、病毒、支原体、衣原体等引起的急性期严重感染;(2)近期服用过肝损伤药物;(3)伴有其他原发性或继发性致肝损伤的疾病。

**1.2 方法** 患儿入院后采集空腹肘静脉抗凝血 2 mL,采用中国迈瑞公司 BC-6800 全自动血细胞分析仪检测全血细胞计数。根据患儿全血细胞计数结果,计算 NLR,以 NLR 中位数 0.42 为分界点将患者分为高 NLR 组(NLR  $\geq 0.42$ ) 36 例和低 NLR 组(NLR  $< 0.42$ ) 34 例。

**1.3 EBV-DNA 及生化指标检测** 患儿入院后采集非抗凝静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清备用。使用美国 ABI7500 实时荧光定量 PCR 及其配套试剂检测血清中 EBV-DNA 载量。按 EBV-DNA 峰值载量将患儿分为低载量组(EBV-DNA 载量  $< 10^3$ /mL) 28 例,中载量组(EBV-DNA 载量  $10^3 \sim 10^4$ /mL) 15 例,高载量组(EBV-DNA 载量  $> 10^4$ /mL) 27 例。采用日本日立 7600 全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、清蛋白

等指标。以 ALT  $\geq 80$  U/L 作为肝损伤的标准<sup>[7]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本  $t$  检验或 SNK- $q$  检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距  $[M(Q_1)]$  表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两组比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性检验采用 Spearman 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 EBV-DNA 检出率** 2016—2018 年,EBV-DNA 检出率分别为 1.62%、3.49%、3.99%,呈逐年上升趋势。2017 年和 2018 年 6~15 岁年龄组检出率均最高(2.06%、2.18%),见图 1。

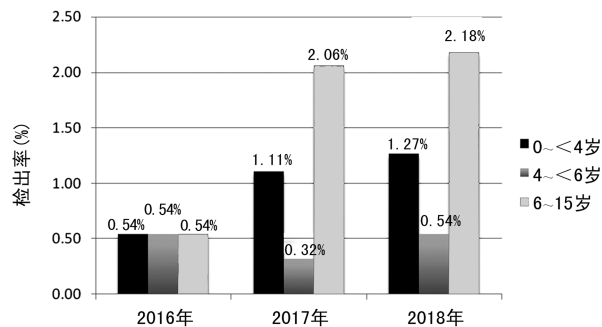


图 1 不同年龄组 IM 患儿 EBV-DNA 检出率比较

**2.2 EBV-DNA 峰值载量与 NLR 及肝功能主要指标的关系** NLR 随着 EBV-DNA 峰值载量的升高而降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );LDH 和 HBDH 的表达水平随着 EBV-DNA 峰值载量的升高而升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同 EBV-DNA 峰值载量组,清蛋白表达水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),TB、DB、ALT 和 AST 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.3 不同 NLR 组的初诊 IM 患儿肝功能主要指标表达水平比较** 与高 NLR 组相比,低 NLR 组 ALT  $\geq 80$  U/L 的 IM 患儿比例升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),ALT、AST、LDH 和 HBDH 的表达水平均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),TB、DB 和清蛋白水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.4 NLR 与肝功能指标的相关性分析** IM 患儿 NLR 与 ALT、AST、LDH 和 HBDH 的表达水平之间呈负相关关系( $r = -0.586, -0.506, -0.577, -0.665$ ,均  $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 EBV-DNA 峰值载量与 NLR 及肝功能主要指标的关系

组别	n	NLR	清蛋白	TB	DB	ALT	AST	LDH	HBDH
		[M(Q1)]	( $\bar{x} \pm s, g/L$ )	[M(Q1)]	[M(Q1)]	[M(Q1)]	[M(Q1)]	[M(Q1)]	[M(Q1)]
低载量组	28	0.63(0.77)	42.08±4.66	6.85(4.05)	2.25(1.55)	21.00(59.25)	31.00(21.5)	311.50(161.75)	261.50(148.25)
中载量组	15	0.60(0.64)	43.57±4.70	8.90(4.90)	2.60(2.70)	24.00(42.00)	37.00(15.00)	427.00(219.00)	328.00(215.00)
高载量组	27	0.28(0.30)	39.16±3.18	7.15(3.18)	3.20(1.83)	61.50(78.75)	50.00(46.00)	467.50(261.25)	369.00(164.75)
H/F		7.863	4.646	0.957	1.771	4.001	2.649	14.933	9.398
P		0.020	0.014	0.620	0.413	0.135	0.266	<0.001	0.009

表 2 不同 NLR 组的初诊 IM 患儿肝功能主要指标表达水平比较

组别	n	ALT[n(%)]		ALT	AST	LDH	HBDH	TB	DB	清蛋白
		≥80 U/L	<80 U/L	[M(Q1),U/L]	[M(Q1),U/L]	[M(Q1),U/L]	[M(Q1),U/L]	[M(Q1),μmol/L]	[M(Q1),μmol/L]	( $\bar{x} \pm s, g/L$ )
高 NLR 组	36	7.00(19.44)	29.00(80.56)	21.00(15.5)	36.0(22.0)	435.00(197.00)	337.00(176.00)	7.00(4.25)	2.20(1.90)	42.23±4.51
低 NLR 组	34	17.00(50.00)	17.00(50.00)	86.00(50.0)	79.5(67.0)	512.00(246.25)	422.50(182.75)	7.75(10.85)	3.20(1.92)	40.59±4.03
$\chi^2/F/Z$		9.097		-3.736	-2.856	-2.726	-3.478	-0.432	-1.315	0.683
P		0.003		<0.001	0.004	0.006	<0.001	0.666	0.188	0.176

表 3 NLR 与肝功能指标的相关性分析

NLR	ALT	AST	LDH	HBDH
r	-0.586	-0.506	-0.577	-0.665
P	<0.001	0.003	0.005	<0.001

### 3 讨 论

EBV 即人类疱疹病毒 IV 型,具有明显的嗜淋巴细胞特性,能以多种潜伏感染方式在淋巴细胞内长期潜伏,是目前已知的 7 种人类肿瘤病毒中最早被证实的病毒,与多种恶性肿瘤发生、发展密切相关。近些年,EBV 感染在一些国家呈逐年上升趋势,本研究中发现本院 2016—2018 年,EBV-DNA 检出率也呈逐年上升趋势。国外文献报道发病人群主要集中于 15~24 岁的青少年<sup>[2]</sup>。2011 年吕洁等<sup>[8]</sup>报道我国儿童 IM 的好发年龄是学龄前期,而本项研究中,2017—2018 年 6~15 岁年龄组儿童 EBV-DNA 检出率均最高。本研究结果还显示,男性 IM 患儿 38 例(54.29%)略高于女性 IM 患儿 32 例(45.71%),与相关报道一致<sup>[9]</sup>。

EBV 感染引起的 IM 可累及各个器官造成损伤,而肝脏是 EBV 感染侵犯的主要器官之一,有报道称 EBV 感染时肝功能异常者可达 2/3<sup>[1,10]</sup>。EBV 感染所致的肝损伤,不是 EBV 对肝细胞的直接损伤,而可能是 EBV 作为一种免疫启动因子而致的间接免疫损伤。由于 EBV 本身不感染肝细胞和胆管上皮细胞,其原发性感染特点为淋巴细胞明显扩增活化。有研究发现,EBV 感染的 CD8<sup>+</sup>T 细胞可选择性地被肝脏捕获<sup>[11]</sup>,使肝 KUPPERFER 细胞表达可溶性分子,包括 Fas 配体、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ ,从而导致肝脏损伤。

外周血病毒载量可用于反映病毒与机体免疫之间的平衡性。本研究发现,高载量组患儿 NLR 明显低于低载量组患儿,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );LDH 和 HBDH 的表达水平随着 EBV-DNA 峰值载量的升高而升高,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。陈

德胜等<sup>[12]</sup>研究认为中载量组、高载量组患儿外周血 LDH 水平较低载量组患儿均明显升高,与本研究结果一致。本研究中,不同 EBV-DNA 峰值载量组,TB、DB、ALT 和 AST 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这与叶丽静等<sup>[10]</sup>的研究结果一致,提示 EBV 感染造成肝功能损伤与病毒量无直接关系,支持 EBV 本身对肝细胞没有直接的作用这一结论。

NLR 作为系统炎性反应相关指标,在一定程度上反映了机体固有免疫系统和适应性免疫系统的状态,NLR 水平降低意味着中性粒细胞的减少和(或)淋巴细胞的增多,前者说明炎性反应减弱,后者说明免疫系统功能升高,因此,从理论上来说系统性炎性反应指标直接反映机体的炎性反应和抗病能力。本研究发现,与高 NLR 组相比,低 NLR 组 IM 患儿 ALT $\geq 80$  U/L 的比例及 ALT、AST、LDH、HBDH 的表达水平均明显升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 NLR 较低的 IM 患儿更容易并发肝损伤,且肝损伤更严重。有研究报道,IM 患儿肝功能改变以酶学改变多见,LDH 能反映组织损伤程度,可作为反映病情严重程度的主要依据之一<sup>[13]</sup>。吕洁等<sup>[8]</sup>的研究证明病情越重,LDH 表达水平越高。而 HBDH 是 LDH 同工酶 LDH1 和 LDH2 的共同底物,从本质上来说,HBDH 的活性代表 LDH1 和 LDH2 活性之和。这可能与 EBV 感染后淋巴细胞的扩增活化,引起强烈的免疫反应,从而导致肝脏的免疫损伤有关。本研究中,低 NLR 组与高 NLR 组比较,TB、DB 和清蛋白水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这可能是因为单纯 EBV 感染引起的肝功能损伤,出现明显黄疸者少见<sup>[14-15]</sup>。此外,经 Spearman 相关性分析结果发现,IM 患儿初诊 NLR 与 ALT、AST、LDH 和 HBDH 的表达水平之间存在负相关( $r = -0.586, -0.506, -0.577, -0.665$ ,均  $P < 0.05$ )。

本研究不足之处:(1)入选病例数相对较少,因此今后仍需增加样本量以进一步分析和总结;(2)因未

对 IM 患儿外周血 NLR、EBV-DNA 等进行动态随访,不能很好诠释急性 EBV 感染病毒本身及机体免疫情况在发病过程中的作用及变化。

参考文献

[1] 王咏梅,曲熙波. EB 病毒引起肝脏损伤 110 例临床分析[J]. 传染病信息, 2006, 19(3): 156-157.

[2] FOURCADE G, GERMI R, GUERBER F, et al. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000 – 2016[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175574.

[3] CHEN C Y, HUANG K Y, SHEN J H, et al. A large-scale seroprevalence of Epstein Barr virus in Taiwan[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0115836.

[4] TOPP S K, ROSENFELDT V, VESTERGAARD H, et al. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection[J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(12): 908-914.

[5] 黄燕,罗二平,朱义玲,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值预测 H7N9 禽流感预后的临床应用[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(1): 10-15.

[6] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 916-921.

[7] 宋国培. 肝功能、血清酶学检测的临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2003, 19(4): 195-197.

[8] 吕洁,金莲花,孙景辉,等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特点与发病年龄的关系:附 312 例分析[J]. 临床儿科

杂志, 2011, 29(6): 518-521.

[9] GAO L W, XIE Z D, LIU Y Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China[J]. World J Pediatr, 2011, 7(1): 45-49.

[10] 叶丽静,张婧,叶颖子,等. 急性 EB 病毒感染患儿肝功能损伤临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22): 1713-1716.

[11] 谢正德. EB 病毒感染与儿童肝损伤[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(12): 893-895.

[12] 陈德胜,严如金,楼世贵. 不同 EB 病毒载量的 IM 患儿临床特点分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(7): 840-843.

[13] BHASKARAN P N, PULIYEL M, MYERS M, et al. Multiple pulmonary nodules in an immunocompetent adolescent with infectious mononucleosis[J]. Indian Pediatr, 2018, 55(2): 161-162.

[14] KOFTERIDIS D P, KOULENTAKI M, VALACHIS A, et al. Epstein Barr virus hepatitis[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(1): 73-76.

[15] EBELL M H, CALL M, SHINHOLSER J, et al. Does this patient have infectious mononucleosis? The rational clinical examination systematic review[J]. JAMA, 2016, 315(14): 1502-1509.

(收稿日期:2019-11-26 修回日期:2019-03-22)

(上接第 1168 页)

抗体检测及核酸定量结果以外,还应多参考免疫、生化等其他指标,为丙型病毒性肝炎患者的早期诊断、及时治疗及预后评估提供更好的临床证据。

目前,国内对丙型病毒性肝炎患者的抗病毒治疗目标是清除 HCV,减轻相关损伤,使就诊患者获得治愈,或提高患者的长期生存率及生活质量,同时预防病毒的传播<sup>[10]</sup>。因此,对于丙型病毒性肝炎的尽早发现、明确诊断和及时治疗尤为重要。根据我国社会发展情况,不同实验室应用的方法学及试剂有所不同, S/CO 参考值也会存在差异,所以还应该积极探讨适合于资源有限地区的最佳 S/CO 值来更好地辅助临床诊断工作。

参考文献

[1] 陈卿,石璟,冯永亮,等. 血液透析者乙肝和丙型病毒性肝炎感染情况及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(11): 1577-1580.

[2] LAVANCHY D. The global burden of hepatitis C[J]. Liver International, 2009, 29(1): 74-81.

[3] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [M]. Geneva: World Health Organization, 2014: 75-76.

[4] 陈园生,李黎,崔富强,等. 中国丙型病毒性肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(9): 888-891.

[5] Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus[J]. MMWR, 2003, 52(RR-3): CE1-CE4.

[6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型病毒性肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 194-198.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 丙型病毒性肝炎诊断行业标准[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(8): 1619-1621.

[8] LONG L, SHEN T, GAO J, et al. Effectiveness of HCV core antigen and RNA quantification in HCV-infected and HCV/HIV-1-coinfected patients [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 577.

[9] LONG L, LIU Y, DUAN Z, et al. A preliminary assessment of the clinical utility of measuring hepatitis C virus antibody to evaluate infection status[J]. Chinese J Hepatol, 2014, 22(4): 244-250.

[10] 王佳佳,唐筛娣,丁伟良,等. 不同感染途径丙型病毒性肝炎患者 HCV 基因分型[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(6): 809-811.

(收稿日期:2019-10-17 修回日期:2020-01-17)