

CD4+/CD8+、NLR 和 MLR 在儿童传染性单核细胞增多症早期评估肝脏损害的临床价值

高学清 何朝晖 涂维娜

昌吉回族自治州人民医院 新疆昌吉 831100

摘要：目的：探讨 CD4+/CD8+、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 和单核细胞/淋巴细胞比值 (MLR) 在儿童传染性单核细胞增多症早期评估肝脏损害的临床价值。方法：选取 2018 年 8 月到 2023 年 8 月昌吉回族自治州人民医院收治的 94 例初诊 IM 患儿 (试验组) 及同期来院健康体检的 50 例儿童 (对照组) 为研究对象，采用 Spearman 相关分析各指标间的相关性，并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标对 IM 早期评估并发肝损害的预测价值。结果：CD4+/CD8+、NLR、MLR 对 IM 诊断特异性及灵敏性均较高 ($P < 0.05$)；CD4+/CD8+、NLR、MLR 是预测 IM 并发肝损害的独立危险因素 ($P < 0.05$)，CD4+/CD8+、NLR、MLR 与 IM 合并肝损害患儿存在相关性，且为负相关。结论：CD4+/CD8+、NLR、MLR 考虑与 IM 肝损伤患儿病情严重程度及疾病预后有关，对早诊断、治疗及预后评估有临床价值。

关键词：儿童；传染性单核细胞增多症；CD4+/CD8+；中性粒细胞与淋巴细胞比值；单核细胞与淋巴细胞比值；肝脏损害

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 是一种主要由 EB 病毒 (EBV) 感染引起的全身免疫异常性疾病，多见于学龄前及学龄儿童，除典型临床表现如发热、咽峡炎、淋巴结肿大外，还可累及全身多个器官的功能损害，其中肝功能损害是最为常见。国外文献报道 IM 患儿合并肝功能损害的发生率为 80%~90%，而国内显示为 50% 左右。多以肝转氨酶升高为主，大部分 IM 患儿就诊时为疾病的初期，此时转氨酶未见明显异常，容易延诊、漏诊，故若未能予以早期识别可能进展为重症^[1-2]。有研究表明外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值 (monocyte to lymphocyte ratio, MLR) 作为新型的炎症标志物，已广泛用于多种炎症性疾病的辅助诊断，但 NLR、MLR 在 IM 中的研究较少。本研究旨在探讨 CD4+/CD8+、NLR、MLR 对 IM 早期评估出现肝损害并发症的相关性，为其早期干预提供临床参考依据。本研究已通过昌吉回族自治州人民医院伦理委员会审查 (审批号：CJZ202307310046)。所有患儿家属均对本研究知情并签署知情同意书。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究选取 2018 年 8 月到 2023 年 8 月住院并确诊 IM 94 例患儿 (试验组) 及同期儿保门诊 50 例健康体检儿童 (对照组) 为研究对象。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：实验组：(1)IM 患儿所有病例符合《诸福堂实用儿科学第九版》EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症诊断标准，明确诊断为 IM 的患儿^[3]；(2)临床资料完善，且首次确诊年龄 ≤ 14 岁；(3)签署知情同意书。健康组：(1)所有检测指标均在参考范围内；(2)临床资料完善，且首次确诊年龄 ≤ 14 岁；(3)签署知情同意书。

排除标准 (1) 合并先天畸形、免疫缺陷、严重的肝肾或其他脏器功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性和血液性疾病；(2)1 月内使用糖皮质激素或免疫抑制剂者。

1.3 方法

收集资料：收集试验组及健康组儿童临床资料 (性别、年龄、WBC、N、M、L、NLR、MLR、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+、异型淋巴细胞百分比、ALT、AST)，记录于自制 excel 表中。

观察指标及方法：IM 患儿入院 24 h 内采血，采用全自动血细胞分析仪（迈瑞 BC6800）检测 WBC、NEUT、MONO 等全血细胞计数，并计算 NLR、MLR；采用全自动生化仪检测 ALT、AST，采用流式细胞仪（迈瑞 E16）检测 T 淋巴细胞亚群分析 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+。对照组儿童采用相同相应的仪器检验血常规、肝功能及 T 淋巴细胞亚群分析。数据记录于自制 excel 表中。

1.4 统计学分析

将 excel 数据导入 SPSS22.0 统计软件进行分析，经检验定量资料为非正态分布采用中位数和四分位数间距 [M (P25~P75)] 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，通过 Logistic 回归分析再进行多因素分析，计数资料用 n(%) 表示，通过 Spearman 相关性分析 CD4+/CD8+、NLR 和 MLR 与肝函数的关系，绘制 ROC 曲线，并利用约登指数确定最佳截断值（约登指数 = 敏感度 + 特异度 - 1），评价这

三个指标在 IM 并发肝损害的诊断及预测价值，统计分析以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组一般情况比较

性别、年龄无统计学意义，两组具有可比性，CD4+、CD8+、CD4+/CD8+、L、NLR、MLR P<0.05 差异具有统计学意义（表 1）。

2.2 CD4+/CD8+、NLR 和 MLR 诊断 IM 效能分析

CD4+/CD8+、NLR、MLR 对 IM 诊断特异性及灵敏性均较高（P<0.05）（表 2、图 1）。

2.3 CD4+/CD8+、NLR、MLR

是预测 IM 并发肝损害的独立危险因素（P<0.05）（表 3），CD4+/CD8+、NLR、MLR 与 IM 合并肝损害患儿存在相关性，且为负相关，值越低（表 4）

表 1 对照组与试验组性别、年龄、CD4+/CD8+ 及外周血细胞比值的比较

项目	对照组 (n=50)	试验组 (n=86)	Z/ χ^2	P
性别 (男/女)	32/18	52/34	0.167	0.683
年龄	4.63 (3.04, 6.69)	4.58 (2.90, 6.69)	-0.061	0.951
CD4+	42.00 (38.00, 48.00)	13.81 (9.30, 23.98)	-9.172	<0.001
CD8+	28.00 (24.00, 30.00)	58.34 (47.06, 64.14)	-8.709	<0.001
CD4+/CD8+	1.61 (1.36, 1.85)	0.27 (0.14, 0.43)	-9.023	<0.001
WBC	10.22 (9.48, 11.80)	10.84 (8.13, 14.49)	-0.059	0.953
N	3.35 (2.65, 4.17)	3.02 (1.90, 4.54)	-1.196	0.232
M	0.84 (0.73, 0.93)	0.70 (0.41, 1.00)	-2.632	0.008
L	2.43 (1.96, 3.2)	8.63 (6.31, 12.00)	-8.749	<0.001
NLR	1.48 (0.95, 1.99)	0.30 (0.15, 0.61)	-8.120	<0.001
MLR	0.31 (0.25, 0.42)	0.07 (0.04, 0.15)	-8.655	<0.001

表 2 CD4+/CD8+、NLR 和 MLR 诊断 IM 效能分析

指标	AUC (95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	P
CD4+/CD8+	0.872 (0.797~0.947)	0.275	0.742	1.000	<0.001
NLR	0.928 (0.875~0.928)	0.376	0.806	1.000	<0.001
MLR	0.916 (0.853~0.979)	0.102	0.839	0.917	<0.001

表 3 IM 患儿肝功能损害的 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	OR95%CI	
						上线	下限
CD4+/CD8+	-1.564	0.700	4.995	0.025	0.209	0.053	0.825
NLR	-3.279	1.667	3.872	0.049	0.038	0.001	0.987
MLR	-13.968	6.919	4.075	0.044	8.584*10 ⁻⁷	1.106*10 ⁻¹²	0.666

表 4 CD4+/CD8+、NLR 和 MLR 与儿童 IM 合并肝损害的相关性

项目	对比			
	ALT		AST	
	r	p	r	p
CD4+/CD8+	-0.496	<0.001	-0.517	<0.001
NLR	-0.663	<0.001	-0.736	<0.001
MLR	-0.621	<0.001	-0.686	<0.001

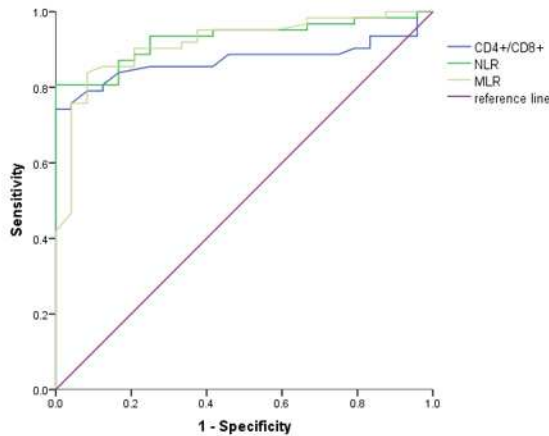


图 1 ROC 曲线

3 讨论

IM 是一种淋巴组织增生性疾病, 学龄前及学龄儿童较常见, 有自限性^[4], 部分轻症患者可以自愈, 部分患者可出现各个脏器损害, 严重可以进展为慢性活动性 EBV 感染、EBV 相关的噬血细胞综合征及淋巴瘤, 预后不良^[5-6]。在并发症中, 肝功能损害是最为常见。国外文献报道 IM 患儿合并肝功能损害的发生率为 80%~90%, 而国内显示为 50% 左右^[7-9], 此次统计确诊 IM 病例肝功能损害发生率为 69%, 与国内外文献相符, 故在临床诊疗中对 IM 患儿要更加警惕肝功能损害的发生。

目前临床上对常用确诊 IM 检查① EBV 相关抗体检测, 因儿童免疫系统发育不完善, 对抗原刺激产生抗体具有一定延时性, 部分患者或无法产生抗 CA-IgM, 或约 1-2 月产生, 同时 EBV 相关抗体检测在许多基层医院无法检查, 部分医院外送, 送检价格昂贵及 1 周回报结果, 时间较长, 给临床早期诊断和治疗带来一定困难。②异型淋巴细胞, 在儿童 IM 的诊断中, 异淋占全血有核细胞分类比率高于 10% 时判定为阳性, 国内外研究显示外周血异型淋巴细胞比例 > 10% 的病例在学龄前儿童 IM 中只有 41.8%^[10-11], 往往在发病早期一周左右出现, 此次收集病例中外周血异型淋巴细胞比例 > 9% 的病例只有 5.7%, 更低, 可能与异淋检测受人因素为影响因素较大有关。故临床需经济、实用易开展的检查来协助传单合诊断及对早期肝脏损害的评估。

EBV 感染后的 B 淋巴细胞异常增殖, 病毒复制, 在大量病毒抗原刺激下诱导 T 淋巴细胞增殖。机体正常免疫过

程中, CD4+、CD8+ 在 B 淋巴细胞活化过程中扮演相反角色^[12-13], 本研究与此相符。

本研究显示: IM 患儿 CD4+/CD8+、NLR、MLR 异常, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 与以往研究结果一致。CD4+/CD8+、NLR、MLR 与 IM 合并肝损害患儿存在相关性, 且为负相关, 值越低, 出现肝损害的几率越多^[14]。CD4+/CD8+、NLR、MLR 对诊断 IM 的灵敏度及特异性也均较高, 且能直接或间接反应 IM 患儿肝损伤的程度。

综上所述, 血常规里 NLR 和 MLR 单一不具有特异性, 联合 CD4+/CD8+ 对于较大部分 IM 临床表现较典型但医疗条件有限无法化验血清学抗体, 或者血清学抗体检测显示为阴性的患者诊断具有一定参考性, IM 具有自限性, 但出现并发症时需要治疗, 而本研究发现, CD4+/CD8+、NLR、MLR 与 IM 合并肝损害患儿存在负相关, 因此可以通过监测 CD4+/CD8+、NLR、MLR 来早期预测发生肝损害并发症, 指导早期肝酶正常, 有出现肝损害并发症风险的患者及早进行抗病毒等对症治疗, 及时控制病情。本研究不足之处: 本研究主要是回顾性研究, 样本量有限, 存在一定偏倚。未来可进一步开展前瞻性随机对照研究并增大样本量, 以确定诊断和评估 IM 肝损害的最佳 CD4+/CD8+、NLR 和 MLR 范围。

参考文献:

- [1]Wang J,Lu X,Xu X,et al .Predictive role of monocyteto-lymphocyte ratio in patients with Klebsiella pneumonia infection:a single-center experience [J].Medicine,2019,98(38):1-5.
- [2]Yayla M E,Ilggen U,Okatan I E,et al .Association of simple hematological parameters with disease manifestations,activity and severity in patients with systemic sclerosis[J].Clin Rheumatol,2019,39(1):77-83.
- [3] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等.诸福棠实用儿科学[M].9 版.北京人民卫生出版社,2022:1008-1011.
- [4] 钱冰涛,汤殿维,刘海涛,等.儿童传染性单核细胞增多症临床特点及淋巴细胞亚群变化的意义[J].河北医药,2022,44(6):838-842.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童 EB 病毒感染协作组.儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J].中华儿科杂志.2016,(8):563-568.
- [6] SUN C,CHEN X C,KANG Y F,etal. The status and prospect of Epstein-Barr virus prophylactic vaccine dev

elopment[J].FrontImmunol,2021,12:677027.

[7] 房丽云,王洁英,吕梅等. NLR、MLR与儿童传染性单核细胞增多症的相关性研究[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research,2021,32(11):1672-1675.

[8] Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis [J]. J Int Med Res, 2020, 48(10):1-7.

[9] 张雨涵,李飞,施鹏,等. 儿童原发性EB病毒感染伴随转氨酶升高的相关因素及变化规律[J]. 中华儿科杂志. 2021,(8):640-644.

[10] 张坤龙,王会平,刘亢亢等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特征及T细胞亚群分析[J]. China Pediatr Blood Cance, 2017, 22(6):309-312.

[11] 刘姜艳,孙军,茆康卫等. 儿童传染性单核细胞增多症免疫功能变化与肝功能损害相关性研究[J]. 中国医药导

报, 2022, 19(3):91-94.

[12] 张东兰,王淑香,张志刚,等. 传染性单核细胞增多症并发肝损害的相关因素分析[J]. 中国医师进修杂志. 2012,(31):32-34.

[13] Lai W, Wang Y, Wang J, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents – a life-threatening disease: Analysis of 133 cases from a single center [J]. Hematol, 2018, 23(10):810-816.

[14] 孙真真,刘丹丹,王小利,等. 外周血NLR对IM患儿发生肝损伤风险的预测价值[J]. 检验医学与临床. 2020,(9):1169-1172.

作者简介:

高学清(1989—),女,汉族,籍贯:山西省大同市,大学本科学历,昌吉回族自治州人民医院儿科主治医师,研究方向:儿科呼吸与感染。