

儿童甲、乙型流感病毒感染外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞比值的临床意义

王珍凤, 田晓怡

(国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院检验中心, 北京 100045)

摘要: **目的** 探讨外周血全血细胞分析中的四项指标在儿童甲、乙型流感病毒感染中的临床意义。**方法** 回顾性分析2018年1月~2019年1月在北京儿童医院就诊的发热和/或急性呼吸道症状的门诊患儿468例。采用间接免疫荧光法检测血清甲、乙型流感病毒IgM抗体,采用流式细胞计数法进行外周血全血细胞分析。每组按年龄分为<4岁组和≥4岁组。研究组纳入甲型流感患儿138例,乙型流感患儿177例,对照组纳入有呼吸道感染症状但甲、乙型流感病毒阴性的患儿153例。分别比较三组白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)的水平,并对结果进行统计学分析。**结果** 在<4岁组和≥4岁组中,四项指标与对照组相比差异有统计学意义(<4岁组 $\chi^2=48.721\sim 159.45$, ≥4岁组 $\chi^2=36.79\sim 93.56$, 均 $P < 0.001$)。<4岁组,四项指标的受试者特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.765, 0.904, 0.742和0.924,当NLR取临界值1.12时,敏感度为87.8%,特异度为86.3%。≥4岁组,四项指标的ROC-AUC分别为0.823, 0.937, 0.799和0.977,当NLR取临界值1.65时,敏感度为94.1%,特异度为94.8%。进一步对甲、乙流感组进行比较,<4岁组中,两组之间WBC, NEU和NLR差异有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** NLR优于其他三项常规感染指标,有望作为诊断儿童甲、乙型流感病毒感染的潜在指标。

关键词: 儿童; 甲、乙型流感病毒感染; 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值

中图分类号: R373.13; R446.111 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)06-060-04

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.014

Clinical Significance of Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Influenza A and B Virus Infections in Children

WANG Zhen-feng, TIAN Xiao-yi

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of four markers in peripheral complete blood cell count in children with influenza A and B virus infections. **Methods** 468 pediatric outpatients with fever and/or acute respiratory illness from January 2018 to January 2019 in Beijing Children's Hospital were studied retrospectively. Influenza A and B virus IgM antibodies were detected by indirect immunofluorescent assay, and peripheral complete blood cell count was analyzed by flow cytometry. Each group was divided into less than four years old and greater than or equal to four years old. Included 138 influenza A patients, 177 influenza B patients as research group and 153 patients with respiratory symptoms but influenza virus A and B test-negative as control group. Compared the white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LYM) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) among these three groups. **Results** The levels of four markers in influenza groups were different than those in control group in both age groups, and the difference were statistically significant (in < 4 years old group $\chi^2=48.721\sim 159.45$ and in ≥ 4 years old group $\chi^2=36.79\sim 93.56$, all $P < 0.001$). In < 4 years old age group, the area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) for diagnosing influenza infection of four markers were 0.765, 0.904, 0.742 and 0.924, respectively, when the cutoff value for NLR was 1.12, the sensitivity was 87.8% and the specificity was 86.3%. In ≥ 4 years old age group, the ROC-AUC of four markers were 0.823, 0.937, 0.799 and 0.977 respectively, when the cutoff value for NLR was 1.65, the sensitivity was 94.1% and the specificity was 94.8%. Furtherly, in < 4 years old age group, WBC, NEU and NLR were significantly different between influenza A and B groups ($P < 0.001$). **Conclusion** NLR was the better marker than

基金项目: 北京市医院管理局“青苗”计划专项(QML20171205);首都医科大学附属北京儿童医院苗圃计划(BCHYIPB-2016-01)。

作者简介: 王珍凤(1984-),女,本科,检验技师,主要研究方向:临床检验诊断学, E-mail: zx_cn999@163.com。

通讯作者: 田晓怡(1985-),女,博士,主管技师,主要研究方向:儿童疾病分子诊断, E-mail:xiaoyitianpumc@163.com。

the other three ones, and it may have the potential to serve as an auxiliary diagnostic marker for pediatric influenza A and B virus infections.

Keywords: children; influenza A and B virus infections; neutrophil-to-lymphocyte ratio

儿童流行性感冒(以下简称流感)主要是由甲、乙型流感病毒引起的,与普通感冒不同,流感严重威胁儿童健康。目前流感病毒的分离培养是诊断金标准,但对样本采集时间和保存条件要求严格,只有在适宜的条件下才能分离出病毒。外周血白细胞及其细胞分类作为评估感染有效且简单的指标,并且中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)作为一个新型炎症指标,已被用于多种炎性损伤相关疾病的临床诊治评估,如急性胰腺炎、脓毒性休克、溃疡性结肠炎等^[1-3]。本研究通过检测甲、乙型流感患儿以及普通感冒患儿外周血中的白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophil count, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte count, LYM)和NLR的水平,探讨上述指标与儿童甲、乙型流感病毒感染的相关性并评估其临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年1月至2019年1月北京儿童医院门诊就诊的发热和/或上呼吸道感染症状的患儿468例,年龄7月~13岁,除外肺炎、支气管炎、咽炎、扁桃体炎等细菌感染。甲型流感病毒阳性患者138例,乙型流感病毒阳性患者177例,有呼吸道感染症状但甲、乙流感病毒阴性患儿153例。根据年龄分为<4岁组和≥4岁组。<4岁组中甲型流感病毒阳性95例(男性55例,女性40例),平均年龄 1.72 ± 0.78 岁;乙型流感病毒阳性135例(男性89例,女性46例),平均年龄 1.88 ± 0.88 岁;普通感冒组95例,其中男性57例,女性38例,平均年龄 1.8 ± 0.83 岁。≥4岁组中甲型流感病毒阳性43例(男性26例,女性17例),平均年龄 5.84 ± 2.14 岁;乙型流感病毒阳性42例(男性24例,女性18例),平均年龄 5.21 ± 1.55 岁;普通感冒组58例(男性39例,女性19例),平均年龄 5.43 ± 1.78 岁。无论<4岁组还是≥4岁组,甲、乙型流感病毒阳性组和阴性组及对照组三组间年龄、性别构成比人口学资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 仪器: XS-800i型血常规分析仪(日本希森美康公司)。

1.2.2 试剂: 呼吸道病原体谱抗体IgM检测试剂盒(欧蒙医学实验诊断股份有限公司);血细胞分析用溶血剂、稀释液、染色液(日本希森美康公司)。

1.3 实验方法 空腹采集静脉血于分离胶真空采血管以及EDTA抗凝真空采血管。分离胶真空采血管的血液标本经 $3\ 000 \times g$ 离心10 min,获得的上层血清采用间接免疫荧光法检测血清中甲、乙型流感病毒IgM抗体;EDTA抗凝的全血采用流式细胞计数法进行血常规分析。四项感染指标WBC, NEU, LYM来源于血细胞分析, NLR由中性粒细胞除以淋巴细胞计算得到。

1.4 统计学分析 采用JMP和MedCalc version 19.0.5软件进行统计学分析。首先,通过Shapiro-Wilk(SW)检验判断定量数据的正态性,数据不符合正态分布,因此用中位数表示集中趋势,甲、乙流阳性组和对照组三组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验,发现三组间有统计学差异后,组间两两比较采用Steel-Dwass方法。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)评价WBC, NEU, LYM和NLR用于甲、乙流感病毒感染诊断的性能。

2 结果

2.1 四项血细胞分析指标在甲、乙流感组和对照组中的水平 见表1、表2。在<4岁组和≥4岁组中,外周血WBC, NEU, LYM和NLR水平在三组间比较差异有统计学意义(<4岁组 $\chi^2=48.721\sim 159.45$, ≥4岁组 $\chi^2=36.79\sim 93.56$, 均 $P < 0.001$),并且两两比较,甲流组和乙流组分别与对照组比较,两者差异均具有统计学意义($P < 0.001$)。在<4岁组中,外周血WBC, NEU和NLR水平在甲流组和乙流组两组之间比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$),而外周血LYM水平在两组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在≥4岁组中,外周血WBC, NEU, LYM和NLR水平在甲流组和乙流组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 <4岁流感组与对照组之间四项血细胞指标水平比较

项目	甲流组(n=95)	乙流组(n=135)	对照组(n=95)	χ^2	Z^a	Z^b	Z^c
WBC($\times 10^9/L$)	7.79(5.76,12.16)	10.17(7.54,15.25)	6.37(4.69,7.97)	69.92	-4.373	-8.308	3.717
NEU($\times 10^9/L$)	5.01(2.79,8.21)	7.37(5.00,11.84)	2.11(1.26,2.97)	148.92	-7.902	-11.725	4.652
LYM($\times 10^9/L$)	2.08(1.22,3.15)	1.8(1.21,2.69)	3.62(2.26,4.35)	48.721	4.821	6.947	-1.163
NLR	2.3(1.2,4.81)	4.53(2.31,6.93)	0.72(0.35,0.88)	159.45	-8.377	-12.246	4.158

表2 ≥ 4 岁流感组与对照组之间四项血细胞指标水平比较

项目	甲流组 (n=43)	乙流组 (n=42)	对照组 (n=58)	χ^2	Z ^a	Z ^b	Z ^c
WBC($\times 10^9/L$)	8.86(7.26,12.86)	8.87(6.38,12.27)	4.75(3.65,7.10)	43.18	-5.910	-5.116	-0.325
NEU($\times 10^9/L$)	7.24(4.86,9.88)	7.74(4.50,9.20)	2.04(1.20,3.06)	78.37	-7.592	-7.308	-0.053
LYM($\times 10^9/L$)	1.19(0.74,2.21)	1.15(0.73,1.96)	2.41(1.72,3.27)	36.79	4.980	5.224	-0.237
NLR	5.45(3.82,10.61)	6.38(3.90,8.34)	0.84(0.51,1.23)	93.56	-7.950	-8.335	0.092

注:表中为各组的中位数,括号内为四分位间距。表格中 χ^2 值表示三组间比较Kruskal-Wallis秩和检验的结果,均 $P<0.001$;^a甲流组与对照组比较, $P<0.001$;^b乙流组与对照组比较, $P<0.001$;^c甲流组与乙流组比较, $P<0.001$ 。

2.2 四项血细胞指标对甲、乙型流感的诊断价值

2.2.1 < 4 岁组:用于诊断甲、乙型流感的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)分别是WBC为0.765, NEU为0.904, LYM为0.742, NLR最大为0.924,且当NLR取临界值为1.12时,敏感度为87.8%,特异度为86.3%,见图1。

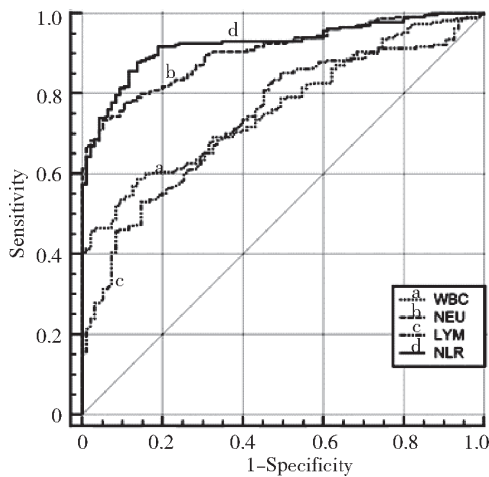


图1 四项血细胞指标对甲、乙型流感病毒感染诊断的ROC-AUC比较(< 4 岁组)

2.2.2 ≥ 4 岁组:用于诊断甲、乙型流感的ROC-AUC分别是WBC为0.823, NEU为0.937, LYM为0.799, NLR最大为0.977,且当NLR取临界值为1.65时,敏感度为94.1%,特异度为94.8%,见图2。

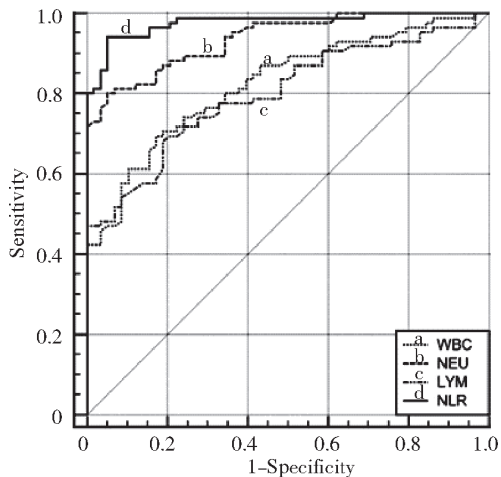


图2 四项血细胞指标对甲、乙型流感病毒感染诊断的ROC-AUC比较(≥ 4 岁组)

3 讨论

流感病毒经飞沫传播侵入易感者呼吸道,在呼吸道上皮细胞内复制增殖扩散引起细胞变性、坏死乃至脱落,轻者有发热和呼吸道症状,重者可能出现急性呼吸窘迫综合征、休克及多脏器功能衰竭,儿童可发生急性坏死性脑病^[4]。早期诊断早期治疗可以缓解流感症状、缩短病程,降低并发症发生率。全血细胞分析是疾病感染初期最常规的检查项目,WBC, NEU, LYM和NLR代表机体的炎症反应,研究这些指标在甲、乙型流感病毒感染时的水平变化,有助于了解机体在病毒感染时发生的病理反应,有助于疾病的早期诊断。本研究发现,儿童在甲、乙型流感病毒感染时,WBC, NEU和NLR水平与普通感冒对照组相比明显升高,LYM水平明显降低,差异具有统计学意义,这与先前成人中的相关报道一致^[5]。

此外,血细胞中这四项指标的研究需要考虑到儿童的年龄,相关研究表明婴幼儿外周血中LYM比例较高,随着年龄的增长LYM比例逐渐下降,而NEU的变化趋势正好相反^[6-7]。因此,根据儿童血细胞参考区间的分界点^[7],本研究以4岁为节点分为 < 4 岁组和 ≥ 4 岁组,分别评价血细胞四项指标在两个年龄段患儿甲、乙型流感病毒感染时的临床诊断价值。我们的研究结果发现,在 ≥ 4 岁组中四项指标的ROC-AUC均高于 < 4 岁组,且敏感度和特异度也高于 < 4 岁组。进一步对甲流组和乙流组进行比较,我们发现 < 4 岁组中WBC, NEU和NLR水平差异具有统计学意义,而 ≥ 4 岁组差异无统计学意义。因此,探讨全血细胞分析用于甲、乙型流感诊断时有必要考虑年龄的因素,不同的年龄组的临床价值不同。

NLR作为一个新型炎症指标,综合了NEU和LYM两种炎症参与细胞,更能综合反映机体炎症状态,本实验发现无论在 < 4 岁组还是 ≥ 4 岁组,相比于WBC, NEU和LYM, NLR均具有最高的诊断价值,ROC-AUC均大于0.9,且敏感度和特异度较高,均大于86%。本研究结果表明,NLR优于其他三项血细胞感染指标,有望作为诊断儿童甲、

(下转66页)