

- cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2711-2720.
- [15] WANG W, HAN T, TONG W, et al. Overexpression of GPR35 confers drug resistance in NSCLC cells by β -arrestin/Akt signaling[J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11: 6249-6257.
- [16] GUO Y J, ZHOU Y J, YANG X L, et al. The role and clinical significance of the CXCL17-CXCR8 (GPR35) axis in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3): 1159-1167.
- [17] MORADI S H, GOODARZI M T, YADEGAR A R, et al. Prostate cancer antigen 3 gene expression in peripheral blood and urine sediments from prostate cancer and benign prostatic hyperplasia patients versus healthy individuals[J]. *Urol J*, 2014, 11(6): 1952-1958.
- [18] CUI Y, CAO W, LI Q, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25776.
- [19] MATSUI A, YOKOO H, NEGISHI Y, et al. CXCL17 expression by tumor cells recruits CD11b+Gr1 high F4/80-cells and promotes tumor progression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e44080.
- [20] SCHNEDITZ G, ELIAS J E, PAGANO E, et al. GPR35 promotes glycolysis, proliferation, and oncogenic signaling by engaging with the sodium potassium pump[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(562): eaau9048.
- [21] PAGANO E, ELIAS J E, SCHNEDITZ G, et al. Activation of the GPR35 pathway drives angiogenesis in the tumour microenvironment[J]. *Gut*, 2022, 71(3): 509-520.
- (收稿日期: 2022-05-23 修回日期: 2022-12-19)
- 短篇论著 •

NLR、PLR 联合检测在婴幼儿巨细胞病毒感染中的临床意义

李婷婷, 叶志成, 董妞妞, 吴 茗, 张 磊[△]

复旦大学附属儿科医院临床检验中心, 上海 201102

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、平均血小板体积与血小板计数比值(MPR)在早期诊断婴幼儿巨细胞病毒感染中的应用价值。方法 回顾性分析复旦大学附属儿科医院 2021 年 1—12 月通过聚合酶链反应检测尿液 cmv-DNA 为阳性确诊为巨细胞病毒感染的患儿 162 例, 另选同期在该院就诊的未感染巨细胞病毒的婴幼儿 114 例作为对照组, 两组婴幼儿年龄均 ≤ 6 个月。采用血细胞分析仪检测两组婴幼儿的血常规各项指标, 从而计算 NLR、PLR、LMR、MPR 4 项指标并对结果进行统计学分析。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价以上指标对巨细胞病毒感染诊断的效能。结果 NLR、PLR、LMR、MPR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.718、0.702、0.631、0.620。NLR、PLR 联合检测诊断巨细胞病毒感染的 AUC 为 0.755, 对应的灵敏度为 59.88%, 特异度为 85.09% ($P < 0.001$)。结论 NLR、PLR、LMR、MPR 作为炎症指标在 ≤ 6 个月的婴幼儿巨细胞病毒感染中具有诊断价值, 且 NLR、PLR 联合检测在巨细胞病毒感染诊断中有更高的价值。

关键词: 巨细胞病毒; 早期诊断; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.024

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2023)08-1017-03

文献标志码: A

巨细胞病毒(CMV)是最大的 DNA 病毒, 属于疱疹病毒 β 亚科。CMV 感染在人群中广泛存在, 且多在婴幼儿人群中发生^[1]。我国一般人群中, CMV 的血清学阳性率为 86%~96%, 婴幼儿人群为 60%~80%^[2-4]。在大多数免疫正常的个体中, CMV 感染常呈潜伏状态。但在免疫功能低下的婴幼儿中, CMV 感染可导致患儿出现发育迟缓、听力损伤、视力损伤及其他神经系统后遗症^[5]。目前临床检测 CMV 的方法主要有: 血清学特异性抗体检查、人 CMV 病毒抗原检测, 病毒学培养检查, 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法等^[6]。目前本院主要通过荧光定量 PCR 法检测患儿体液或组织中的 CMV DNA 来确诊, 但一些不具备检测能力的医院对 CMV 感染的确诊、预测困

难, 可能导致部分感染 CMV 的婴儿被漏诊或误诊。在患儿出生 3 周之内感染 CMV 的先天性 CMV 感染患儿, 只有 10%~15% 出现临床症状, 如小于胎龄(SGA)、血小板减少、黄疸、高胆红素血症、肝脾肿大或小头畸形等, 因此, 在早期快速识别是否感染 CMV 具有重要的临床研究价值^[7-8]。

来医院就诊的患儿最基础、最常规的检查为血常规。近年来, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、平均血小板体积与血小板计数比值(MPR)值已被用作新的炎症标志物, 用于预测传染病、病毒感染、肿瘤和心血管疾病的进展^[9]。因此, 本研究旨在分析白细胞计数(WBC)、血小板计数

[△] 通信作者, E-mail: 372960460@qq.com。

(PLT)、NLR、PLR、LMR、MPR 等血常规指标在≤6 个月 CMV 感染的婴幼儿中的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取复旦大学附属儿科医院 2021 年 1—12 月通过 PCR 检测尿液 cmv-DNA 为阳性确诊为 CMV 感染且≤6 个月的婴幼儿共计 162 例作为阳性组,年龄 5 d 至 6 个月,其中男 110 例,女 52 例。设置对照组为≤6 个月未感染 CMV 的婴幼儿 114 例作为对照组,年龄 6 d 至 6 个月,其中男 71 例,女 43 例。此外,纳入标准为符合 CMV 诊断;排除标准:重复住院、细菌感染、血液疾病、肝脏疾病。两组之间年龄和性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 XN-B3 型血细胞分析仪(日本希森美康公司),台式高速冷冻离心机(德国艾本德公司,5424R 型),干式恒温器(杭州奥盛仪器有限公司, MK200 型),ABI7500 扩增仪。

1.2.2 试剂 人 CMV 核酸定量测定试剂盒(PCR-荧光探针法)中山大学达安基因股份有限公司、血细

胞分析仪配套日本希森美康公司试剂和染色液。

1.3 方法 根据《中国末梢采血操作共识》采集末梢血,置于 EDTA-K₂ 抗凝管中,上机检测血细胞各参数,并计算出 NLR、PLR、LMR、MPR;取晨尿 1 mL 于 1.5 mL 的无菌离心管中,离心取沉淀即为标本,标本 12 000 r/min 离心 5 min,沉淀加 50 μL DNA 提取液打匀,100 ℃ 保温 10 min,12 000 r/min 离心 5 min,取上清液 2 μL 上机做 PCR 扩增。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据处理及统计分析。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 MedCalc 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析比较 PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 以及 NLR、PLR 联合检测对 CMV 感染的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 WBC、PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 比较 阳性组 WBC、PLT、NLR、PLR 低于对照组($P<0.05$),而阳性组 LMR、MPR 高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 WBC、PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	PLT($\times 10^9$ /L)	NLR	PLR	LMR	MPR
阳性组	162	8.62(6.23,10.80)	281.00(210.00,384.00)	0.28(0.19,0.42)	49.54(35.15,70.94)	7.31(3.75,9.85)	0.04(0.03,0.05)
对照组	115	9.38(8.02,11.42)	355.00(287.25,423.25)	0.53(0.33,0.72)	69.67(55.76,87.45)	5.31(3.79,8.58)	0.03(0.03,0.04)
<i>Z</i>		-2.19	-4.63	-6.95	-5.75	-3.92	-3.21
<i>P</i>		0.030	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 单项检测及 NLR、PLR 联合检测用于 CMV 感染的诊断价值 为了进一步评估血细胞参数诊断 CMV 感染的效能,采用 ROC 分析。PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 诊断 CMV 的曲线下面积(AUC)分别为 0.641、0.718、0.702、0.631、0.620。NLR、PLR 联合检测诊断 CMV 的 AUC 为 0.755,最佳截断值为>0.62,灵敏度为 59.88%,特异度为 85.09%($P<0.001$)。见图 1、表 2。

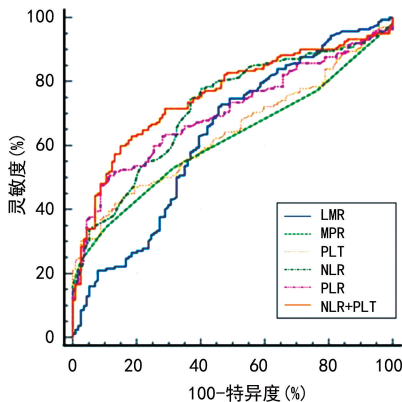


图 1 PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 诊断 CMV 的 ROC 曲线图

表 2 PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 单项检测及 NLR、PLR 联合检测对 CMV 诊断效能比较

指标	AUC	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
NLR+PLR	0.755	—	59.88	85.09	<0.001
NLR	0.718	≥0.44	74.69	63.16	<0.001
PLR	0.702	≥49.54	50.62	88.60	<0.001
PLT	0.641	≥260	41.98	86.84	<0.001
LMR	0.631	>5.52	72.22	54.39	<0.001
MPR	0.62	>0.04	34.57	89.47	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

人 CMV 属于疱疹病毒亚科,是导致人类传染病最为常见的病因之一。在健康宿主中,多为隐性感染,但对于免疫功能低下者,则会发生危及生命的病变^[10],有研究发现,CMV 侵入机体早期,在鼻咽部呼吸道症状出现和引流淋巴结肿大的同时,可通过血液循环进入骨髓感染幼稚造血细胞,对其细胞核和细胞质造成破坏,影响血细胞发育^[11]。RT-PCR 作为诊断 CMV 的“金标准”,由于其费用昂贵和耗时较长等因

素,限制了它作为新生儿筛查的手段,因此造成有部分 CMV 感染的婴幼儿被漏诊或误诊为细菌感染。寻找一种快速、经济、常规的可靠辅助诊断是非常有必要的,可提高 CMV 活动性感染阳性率,降低被漏诊或误诊的概率。

有研究表明,CMV 会伤害患儿的造血功能和免疫功能,具体表现为 WBC、淋巴细胞数、PLT 升高,但色素降低,即“三高一低”表现^[12]。血常规参数可以作为可靠又便捷的辅助诊断手段,并且近年来,NLR、PLR、LMR、MPR 已被用作新的炎症标志物,用于传染病、肿瘤、病毒感染等疾病的诊断和评估,与单纯中性粒细胞、淋巴细胞和 PLT 相比,NLR、PLR、LMR 和 MPR 更稳定^[13-15]。本研究中,阳性组 LMR、MPR 高于对照组,而 NLR、PLR 低于对照组。阳性组 LMR 高可能是因为 CMV 感染会造成淋巴细胞增多,NLR、PLR 低则是由于 CMV 感染造成 PLT 升高所致,因此对于 LMR 极高或 NLR 和 PLR 极低的婴儿,可以考虑为 CMV 感染。

在本研究中,PLT、NLR、PLR、LMR、MPR 诊断 CMV 的 AUC 均 >0.600 ,可以用来诊断 CMV 感染。而其中 NLR、PLR 两项指标的 AUC 均 >0.700 ,诊断 CMV 感染的价值比其他指标更高,所以笔者进一步分析了 NLR、PLR 联合检测诊断 CMV 感染的价值。当 NLR、PLR 两项指标联合检测时,其 AUC 比两项指标单独检测的 AUC 更大,表明 NLR、PLR 联合检测在 CMV 感染诊断中具有较高的价值。

综上所述,本研究认为,NLR、PLR、LMR、MPR 作为炎症指标在检测 ≤ 6 个月的婴幼儿 CMV 感染中具有诊断价值,而 NLR、PLR 联合检测在诊断 CMV 感染中有较高的价值。本研究局限性在于 NLR、PLR、LMR、MPR 作为炎症标志物,可能会受到其他炎症或者疾病的干扰,本研究虽已经排除一些明确的细菌感染,但在免疫力低下的婴幼儿中,合并感染较为常见且不易完全检出,可能存在干扰指标的问题。本研究只回顾分析了 2021 年感染 CMV 的 ≤ 6 个月的婴幼儿,之后还可以分析在较大年龄儿童中 NLR、PLR、LMR、MPR 这 4 项指标是否还有诊断价值。

参考文献

- [1] 吴际,禄梦笛,郑有为,等. ELISA 和荧光定量 PCR 诊断婴幼儿巨细胞病毒感染的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2020,35(2):150-152.
- [2] 赵义学. 婴幼儿巨细胞病毒感染后对肝功能及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2020,31(24):3977-3979.
- [3] 王紫燕,吴亦琳,朱翌昕,等. 尿液巨细胞病毒 DNA 检测在诊断婴幼儿巨细胞病毒感染中的作用评价[J]. 名医, 2021(9):95-96.
- [4] GANTT S, BITNUN A, RENAUD C, et al. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection[J]. Paediatr Child Health, 2017,22(2):72-74.
- [5] RONCHI A, SHIMAMURA M, MALHOTRAP S, et al. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017,15(5):417-419.
- [6] 留静,付金龙. 尿液巨细胞病毒 DNA 检测在诊断婴幼儿巨细胞病毒感染应用中的价值[J]. 浙江临床医学, 2020,22(4):570-571.
- [7] LI B, ZHOU P, LIU Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018,483:48-56.
- [8] 梁欢,苗常青,吴梦茹,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对脓毒性休克患者 28 d 死亡风险的预测价值评估[J]. 临床急诊杂志, 2019,20(7):503-508.
- [9] SHAH N, PARIKH V, PATEL N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III [J]. Int J Cardiol, 2014,171(3):390-397.
- [10] 张晓,李伟,屠荣良,等. 婴幼儿巨细胞病毒感染的临床特点及其影响分析[J]. 中国现代医生, 2017,55(14):53-56.
- [11] 崔东艳,张杰,张桥,等. 巨细胞病毒感染对骨髓造血细胞的免疫损伤作用[J]. 中华医学杂志, 2019,99(22):1727-1730.
- [12] 宋明媚,曾昭成,王静,等. 血常规在儿童巨细胞病毒活动性感染辅助诊断中的价值研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014,17(2):197-200.
- [13] 王珍凤,田晓怡. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(6):60-62.
- [14] CALAPKULU M, SENCARM E, SAKIZ D, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients [J]. Endocrine, 2020,68(1):138-143.
- [15] LARMANN J, HANDKE J, SCHOLZA S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020,20(1):230.

(收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-12-23)