

淋巴细胞与单核细胞比值、C 反应蛋白与前白蛋白比值检测对甲型流感病毒重症感染婴幼儿的临床价值

于瑞杰, 卢 洋, 陈 杰

(泰安市妇幼保健院检验科, 山东 泰安 271000)

[摘要]目的 探讨淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、C 反应蛋白与前白蛋白比值(CRP/PA)预测甲型流感病毒重症感染婴幼儿的临床价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月泰安市妇幼保健院儿内科住院的婴幼儿甲型流感病毒感染重症组(192 例)、轻症组(187 例)及健康对照者(393 例),检测其血常规、CRP 及 PA 水平,计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、LMR、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、系统免疫炎症指数(SII)、CRP/PA。采用受试者工作特征(ROC)曲线和 Logistic 回归分析 LMR、CRP/PA 对甲型流感病毒重症感染的诊断及预测价值。结果 与对照组和轻症组比较,重症组 NLM、PLR、SII、CRP/PA 均显著升高,LMR 显著降低(分别为 1.09、88.07、310.75、0.05 和 3.90, $P < 0.05$)。与对照组相比,轻症组 CRP/PA 显著升高,LMR 显著降低(分别为 0.04 和 6.31, $P < 0.05$)。ROC 曲线显示,诊断重症感染时,CRP/PA 的特异度最高,为 96.1%,LMR、CRP/PA 联合检测的灵敏度、ROC 曲线下面积(AUC)均优于单项检测(分别为 88.5%、0.941)。LMR、CRP/PA 联合检测对轻症与重症感染鉴别诊断的灵敏度、特异度和 AUC 均优于单项检测(分别为 76.4%、60.2%、0.707)。校正年龄、性别及 NLM、PLR、SII 后,CRP/PA 的升高与 LMR 的降低与甲型流感病毒感染独立相关,并区分轻症和重症。结论 甲型流感病毒感染患儿 CRP/PA 升高与 LMR 降低,还有助于区分轻症和重症,可为预测感染严重程度的指标,LMR、CRP/PA 联合分析对轻重症感染的鉴别诊断具有重要价值。

[关键词]淋巴细胞与单核细胞比值;C 反应蛋白与前白蛋白比值;甲型流感病毒;重症感染;婴幼儿

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.04.011

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)04-0074-05

Clinical value of detecting lymphocyte to monocyte ratio and C-reactive protein to prealbumin ratio in infants with severe influenza A virus infection

YU Ruijie, LU Yang, CHEN Jie

(Department of Laboratory Medicine, Women and Children Health Care Hospital of Taian, Shandong Taian 271000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of lymphocyte to monocyte ratio (LMR) and C-reactive protein to prealbumin ratio (CRP/PA) in predicting severe influenza A virus infection in infants. **Methods** Infants hospitalized in the Department of Pediatrics of Tai'an Women and Children Health Care Hospital with influenza A virus infection from January 2019 to December 2022, including a severe group (192 cases), a mild group (187 cases), and healthy controls (393 cases) were selected. Their blood routine, CRP and PA levels were detected and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), LMR, platelet to lymphocyte ratio (PLR), systemic immunoinflammatory index (SII), CRP/PA were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve and Logistic regression were used to analyze the diagnostic and predictive value of LMR and CRP/PA for severe influenza A virus infection. **Results** Compared with control group and mild group, NLM, PLR, SII and CRP/PA in severe disease group were significantly increased, while LMR was significantly decreased (1.09, 88.07, 310.75, 0.05 and 3.90, respectively, $P < 0.05$). Compared with the control group, the mild group exhibited a significant increase in CRP/PA and a significant decrease in LMR (0.04 and 6.31, respectively, $P < 0.05$). ROC curve showed that when diagnosing severe infections, CRP/PA had the highest specificity at 96.1%, and the sensitivity and area under ROC curve (AUC) of the combined detection of LMR and CRP/PA were superior to individual detections (88.5% and 0.941, respectively). Combined detection of LMR and CRP/PA for distinguishing between mild and severe infections showed higher sensitivity, specificity, and AUC compared to individual detections (76.4%, 60.2%, and 0.707,

[收稿日期]2023-10-27

[作者简介]于瑞杰(1988—),女,主管技师,主要从事儿童感染性疾病研究。

[通讯作者]陈 杰,副主任技师。

respectively). After adjusting for age, sex, and NLM, PLR, and SII, the increased CRP/PA and decreased LMR were independently associated with influenza A virus infection and can distinguish between mild and severe cases. **Conclusion** The increase of CRP/PA and the decrease of LMR in infants infected with influenza A virus can also help to distinguish mild and severe cases, and can be used as an indicator to predict the severity of infection. The combined analysis of LMR, CRP/PA is of great value in the differential diagnosis of mild and severe infections.

[Key words] lymphocyte to monocyte ratio; C-reactive protein to prealbumin ratio; influenza A virus; severe infection; infant

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道感染性疾病,流感病毒分为甲、乙、丙、丁四型。甲型流感病毒抗原变异性高,容易引发大范围流行。儿童免疫力低下,更易被感染。目前临床上甲型流感病毒感染的早期识别和病情判断尚缺乏简便、敏感且能反映病情严重程度的血液学生物标志物。近年来,淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)作为一种炎症相关指标,常用于肿瘤如淋巴瘤、乳腺癌等的诊断及预后评估^[1-2]和急性白血病房疗效及预后^[3],且对心血管疾病^[4-5]具有重要预测价值。C 反应蛋白与前白蛋白比值(C-reactive protein to prealbumin ratio, CRP/PA)作为新型炎症标志物,对慢性阻塞性肺疾病^[6]的早期诊断,类风湿关节炎疾病活动度^[7]及急性心脑血管疾病^[8-9]的预后评估具有重要价值。本研究旨在通过分析甲型流感病毒感染婴幼儿的 LMR、CRP/PA 水平,评估其与病情严重程度关联,并探讨其预测、区分甲流患者轻重症的临床价值,为临床上甲型流感病毒感染的病情监测与风险评估提供新的途径与方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月泰安市妇幼保健院儿内科的甲型流感病毒感染婴幼儿 379 例,其中,轻症组 187 例,月龄为 14.00(8.87~24.50),男女婴分别为 102 和 85 例;重症组 192 例,月龄为 17.00(11.17~26.00),其中男女婴分别为 118 和 74 例。393 例同期按性别、年龄匹配的健康体检者为对照组,月龄为 16.00(7.37~30.00),其中男女婴分别为 202 和 191 例。三组婴幼儿的年龄、性别及一般临床资料差异性比较均无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过泰安市妇幼保健院伦理委员会审核批准(TAFY-LL-KY202310)。

1.2 研究方法

所有对象静脉血与咽拭子标本均于入院 24h 内采集。血清 PA 采用免疫比浊法测定,全血 CRP 采用高敏感微粒增强型浊度法测定,全血血常规采用电阻抗法测定,甲型流感病毒核酸采用荧光 PCR 法测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布数据两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两组间比较采用 LSD- t 检验,方差不齐时采用 Tamhane's T^2 检验。偏态分布数据两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 LMR、CRP/PA 单独或联合检测对甲型流感病毒感染诊断的预测价值,计算灵敏度(%)、特异度(%)、ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)及约登指数。约登指数=(灵敏度+特异度)-1。采用多元 Logistic 回归分析 LMR、CRP/PA 预测甲型流感病毒感染的风险比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 感染患儿炎症指标水平

与对照组比较,重症组中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、系统免疫炎症指数(systemic immunoinflammatory index, SII)、CRP/PA 均显著升高,LMR 显著降低($P<0.05$);轻症组 CRP/PA 显著升高,LMR 显著降低($P<0.05$)。与轻症组比较,重症组 NLM、

PLR、SII、CRP/PA 均显著升高, LMR 显著降低 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 LMR、CRP/PA 鉴别甲型流感病毒轻重症感染

ROC 曲线分析显示, LMR、CRP/PA 联合检测对轻症感染诊断的灵敏度、特异度、AUC 均优于单

项检测, 见表 2。诊断重症感染时, CRP/PA 的特异度最高, 为 96.1%, LMR、CRP/PA 联合检测的灵敏度、AUC 均优于单项检测, 见表 3。LMR、CRP/PA 联合检测对轻症与重症感染鉴别诊断的灵敏度、特异度、AUC 均优于单项检测, 见表 4。

表 1 各组炎症指标的比较

Table 1 Comparison of inflammation indexes in each group

组别	NLR	LMR	PLR	SII	CRP/PA
轻症组	0.34(0.22,0.93)	6.31(3.73,9.37) ^a	64.70(47.16,101.06)	105.97(54.83,286.66)	0.04(0.01,0.07) ^a
重症组	1.09(0.66,2.15) ^{ab}	3.90(2.56,5.73) ^{ab}	88.07(65.30,137.45) ^{ab}	310.75(186.75,589.47) ^{ab}	0.05(0.03,0.15) ^{ab}
对照组	0.41(0.28,0.60)	9.26(7.40,11.66)	65.87(53.87,78.57)	130.88(92.69,178.74)	0.01(0.01,0.02)
$F/H/\chi^2$	180.203	235.037	62.868	154.593	176.406
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a与对照组比较, $P<0.05$; ^b与轻症组比较, $P<0.05$ 。NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值; LMR:淋巴细胞/单核细胞比值; PLR:血小板/淋巴细胞比值; SII:血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

表 2 LMR、CRP/PA 单独及联合检测诊断轻症感染

Table 2 Diagnosis of mild infections through the individual and combined detection of LMR, CRP/PA

变量	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LMR	0.715	0.666~0.764	6.355	52.7	85.0	0.377
CRP/PA	0.744	0.691~0.797	0.034	57.8	90.4	0.482
LMR+CRP/PA	0.806	0.760~0.852	—	64.0	91.5	0.555

表 3 LMR、CRP/PA 单独及联合检测诊断重症感染

Table 3 Diagnosis of severe infections through the individual and combined detection of LMR, CRP/PA

变量	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LMR	0.881	0.847~0.915	6.100	78.6	86.8	0.654
CRP/PA	0.852	0.810~0.893	0.039	65.5	96.1	0.616
LMR+CRP/PA	0.941	0.915~0.967	—	88.5	92.5	0.810

表 4 LMR、CRP/PA 单独及联合检测鉴别轻症与重症感染

Table 4 Individual and combined detection of LMR, CRP/PA for distinguishing between mild and severe infections

变量	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LMR	0.678	0.622~0.733	5.725	74.9	58.7	0.336
CRP/PA	0.620	0.560~0.679	0.045	61.5	56.5	0.180
LMR+CRP/PA	0.707	0.651~0.762	—	76.4	60.2	0.366

2.3 LMR、CRP/PA 与甲型流感病毒轻重症感染的相关性

Logistic 单因素回归分析显示, CRP/PA 升高、LMR 降低与甲型流感病毒轻重症感染独立相关。

多因素回归分析显示, 校正年龄、性别及 NLM、PLR、SII 后, CRP/PA 升高、LMR 降低可作为轻重症感染预测因子, 有助于区分轻症和重症, 见表 5。

表 5 LMR、CRP/PA 与甲型流感病毒轻重症感染的 Logistic 回归分析
Table 5 Logistic regression analysis of LMR,CRP/PA and mild and severe influenza A virus infection

变量	单因素 Logistic 回归 ^a		多因素 Logistic 回归 ^b	
	未校正 OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
模型 1				
轻症组				
LMR	0.826(0.783~0.872)	<0.001	0.940(0.878~0.999)	0.040
CRP/PA	1.784(1.600~1.990)	<0.001	1.960(1.716~2.238)	<0.001
重症组				
LMR	0.651(0.606~0.699)	<0.001	0.773(0.702~0.852)	<0.001
CRP/PA	1.836(1.646~2.048)	<0.001	1.995(1.746~2.279)	<0.001
模型 2				
重症组				
LMR	0.855(0.803~0.910)	<0.001	0.860(0.793~0.932)	<0.001
CRP/PA	1.029(1.011~1.047)	0.001	1.019(1.001~1.036)	0.034

注:模型 1 中,非独立变量为“轻症、重症和对照组”的三分类变量,以“对照组”为参考类别;模型 2 中,非独立变量为“轻症和重症组”的二分类变量,以“轻症组”为参考类别。a:LMR、CRP/PA 分别纳入回归模型,独立变量为 LMR、CRP/PA;b:模型中校正了年龄、性别、NLM、PLR 和 SII,独立变量为 LMR、CRP/PA、年龄、性别、NLM、PLR 和 SII。

3 讨论

3.1 甲型流感病毒感染与炎症反应指标

基于血常规指标比值的 NLR、LMR 和 PLR,可有效反映机体的炎症反应水平。由于其临床数据获得的便利性,近年在感染性疾病的应用受到关注。汪阔等^[10]研究发现 NLR、PLR 水平的升高及 LMR 的降低对甲、乙型流感病毒感染与疱疹性咽峡炎的鉴别诊断具有一定的辅助价值。另有文献报道,流感患者外周血 NLR、PLR 均明显高于对照组,LMR 明显低于对照组,且 NLR、LMR 在预测流感病毒感染方面优于 PLR^[11]。本研究发现,与对照组比较,重症组 NLM、PLR 均显著升高,LMR 显著降低;轻症组 LMR 显著降低。与轻症组比较,重症组 NLM、PLR 均显著升高,LMR 显著降低。表明 NLM、PLR 尤其 LMR 可作为甲型流感病毒感染的初筛指标,LMR 可能与感染严重程度相关。SII 是新近发现的一种系统免疫炎症反应标志物,可综合反映局部和全身免疫炎症状态,已有研究表明其用于预测多种疾病如肿瘤^[12]、心血管疾病^[13-14]的发生和预后。本研究中,重症组 SII 较对照组及轻症组均显著升高,提示其水平变化与甲型流感病毒感染密切相关,对感染的早期诊断中具有一定价值。

CRP/PA 比值作为一种反映全身炎症和营养状况的综合指标,与炎症反应相关,已被用于多种炎症相关疾病的诊断与预后^[6-9,15]。本研究发现,重症组和轻症组 CRP/PA 较对照组均显著升高,且重症组 CRP/PA 较轻症组显著升高,提示随着病情的加重,CRP/PA 变化更为显著,可作为诊断甲型流感病毒感染及轻症向重症转变的预警指标。

3.2 LMR、CRP/PA 的鉴别诊断价值

为探讨 LMR、CRP/PA 对甲型流感病毒轻症与重症感染的鉴别诊断价值,本研究通过 ROC 曲线分析,发现 LMR、CRP/PA 联合检测对轻重症感染具有一定的临床诊断效能,CRP/PA 的特异度最高为 96.1%,LMR、CRP/PA 联合检测的灵敏度(88.5%)、AUC(0.941)均优于单项检测。LMR、CRP/PA 联合检测鉴别轻症与重症感染的灵敏度、特异度、AUC 均优于单项检测,提示联合检测可提高甲型流感病毒轻症与重症感染的鉴别诊断价值。为明确 LMR、CRP/PA 对甲型流感病毒轻症、重症感染的预测价值,本研究通过 Logistic 回归分析发现,在校正年龄、性别及 NLM、PLR、SII 影响后,CRP/PA 升高、LMR 降低与甲型流感病毒轻症、重症感染独立相关,有助于区分轻症和重症,提示高 CRP/PA、低 LMR 可作为甲型流感病毒感染的独立

预测因子及重症化发展的危险因素。因此监测甲型流感病毒感染患者的 LMR、CRP/PA,有助于疾病进展的预测及严重程度评估,且联合检测对轻症与重症感染有较高鉴别诊断及预警价值。

综上所述,甲型流感病毒感染患儿 CRP/PA 升高,LMR 降低,与感染密切相关,还可区分轻症和重症。LMR、CRP/PA 联合分析的敏感度、特异度及 AUC 更高,对轻症和重症感染有较好的鉴别诊断价值,有望成为预测甲型流感病毒感染严重程度的新指标。后续可通过多中心队列研究,进一步明确 LMR、CRP/PA 在病毒性感染疾病病情监测、预后评估等方面的应用价值。

[参考文献]

- [1] Kamiya N, Ishikawa Y, Kotani K, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of lymphoma in adult patients[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 4221-4226.
- [2] Pivatto Júnior F, Santos Â B S, Englert E F, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio as predictor of cancer therapy-related cardiotoxicity in patients with breast cancer: a pilot cohort study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 200(3): 355-362.
- [3] 李妍, 张合成, 王国锋, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值、淋巴细胞与单核细胞比值对患儿急性髓系白血病情疗效及预后的评估价值[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(12): 1516-1519.
- [4] Hua Y, Sun J Y, Lou Y X, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 379: 118-126.
- [5] 李鹏飞, 赵晓峰. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者淋巴细胞/单核细胞比值与 PCI 术后左心室重构和心血管事件的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(2): 172-175.
- [6] 石芳. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白与前白蛋白比值诊断慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并下呼吸道感染的价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(19): 22-25.
- [7] Yang W M, Zhang W H, Ying H Q, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 293-298.
- [8] Yamada T, Haruki S, Minami Y, et al. The C-reactive protein to prealbumin ratio on admission and its relationship with outcome in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(4): 308-313.
- [9] 吴曹荣, 崔雯, 汤滨滨, 等. C 反应蛋白/前白蛋白比值与急性心力衰竭患者预后的相关性[J]. *检验医学*, 2023, 38(6): 579-583.
- [10] 汪阔, 徐忠意, 何家花. 外周血 NLR、PLR 和 LMR 水平分析在儿童流感病毒与疱疹性咽峡炎感染鉴别诊断中的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(2): 136-139.
- [11] 曹义, 胡伟强, 李金玉, 等. 外周血 CRP、NLR、PLR、LMR 检测在甲/乙型流感患者中的临床应用[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(24): 3816-3819.
- [12] 段惠娟, 李希, 党傲, 等. 系统免疫炎症指数与外周血相关指标对进展期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(5): 74-78.
- [13] 陈卓, 依布拉音, 高颖, 等. 系统性凝血-炎症指数和系统性免疫-炎症指数及全系统性炎症反应指数与冠心病患病风险的相关性分析[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(9): 822-828.
- [14] 申慧鑫, 孙蔚, 武霄, 等. 炎性反应相关指标对急性缺血性卒中患者血管内治疗临床预后的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(6): 382-391.
- [15] Maruyama S, Okamura A, Kanie Y, et al. C-reactive protein to prealbumin ratio: a useful inflammatory and nutritional index for predicting prognosis after curative resection in esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2022, 407(5): 1901-1909.

[专业责任编辑: 肖延凤]

[中文编辑: 向婉婉; 英文编辑: 冯佳圆]