

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.006

妇幼健康专题

NLR、SAA 和 CD19⁺ 水平检测对传染性单核细胞增多症肝损害患儿病情及预后的评估价值

苏丽丽, 储开东, 崔蕾, 袁伯稳

基金项目: 2021 年度中国管理科学研究院重点课题(KJCX11322)

作者单位: 226600 江苏省南通大学附属海安医院儿科

通信作者: 储开东, E-mail: 276104417@qq.com

【摘要】目的 分析中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)、淀粉样蛋白 A(SAA)和 CD19⁺ 水平对传染性单核细胞增多症(IM)合并肝损害患儿病情程度及预后评估的价值。**方法** 选择 2020 年 1 月—2021 年 12 月南通大学附属海安医院儿科收治 IM 患儿 110 例,根据丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,分成肝损害组 58 例和非肝损害组 52 例;肝损害组再根据 ALT 和 AST 水平分成轻、中、重度肝损害 3 个亚组,根据总胆红素(TBil)是否升高分成非黄疸和黄疸 2 个亚组;并选择同期健康体检儿童 45 例列入健康对照组。检测 NLR、ALT、AST、TBil、SAA、腺苷脱氨酶(ADA)、CD19⁺ 和 EBV-DNA 载量。比较 3 组受试者及肝损伤患儿不同亚组间的 NLR、SAA 和 CD19⁺ 水平;Pearson 分析肝损害组 NLR、SAA、CD19⁺ 水平与肝功能异常时间、ADA 和 EBV-DNA 载量的相关性;绘制 ROC 曲线分析 NLR、SAA、CD19⁺ 水平及 3 项联合检测对 IM 合并肝损害的评估效能。**结果** NLR 和 CD19⁺ 水平比较,肝损害组 < 非肝损害组 < 健康对照组;SAA 水平比较,肝损害组 > 非肝损害组 > 健康对照组 ($F = 18.539, 32.681, 56.427, P$ 均 < 0.001)。肝损害组中 NLR 和 CD19⁺ 水平比较,重度亚组 < 中度亚组 < 轻度亚组;SAA 水平比较,重度亚组 > 中度亚组 > 轻度亚组 ($F = 13.376, 17.648, 19.274, P$ 均 < 0.001);黄疸亚组 NLR 和 CD19⁺ 水平低于无黄疸亚组, SAA 水平高于无黄疸亚组 ($t = 6.985, 7.562, 7.318, P$ 均 < 0.01)。Pearson 分析显示,肝损害组 NLR、CD19⁺ 水平与肝功能异常时间、ADA 和 EBV-DNA 载量呈负相关 (NLR: $r = -0.587, -0.549, -0.604$; CD19⁺: $r = -0.614, -0.651, -0.687, P$ 均 < 0.001), SAA 水平与肝功能异常时间、ADA 和 EBV-DNA 载量呈正相关 ($r = 0.634, 0.718, 0.693, P$ 均 < 0.001)。ROC 曲线显示, NLR、SAA、CD19⁺ 水平单独及三者联合检测评估 IM 患儿肝损害的 AUC 分别为 0.735、0.824、0.769 和 0.928,三者联合检测高于任一单项检测的效能 ($Z = 7.253, 7.809, 6.975, P$ 均 < 0.001)。**结论** NLR、SAA 和 CD19⁺ 水平检测对 IM 合并肝损害患儿的病情严重程度及疾病预后的评估价值较高,联合检测的效能更佳。

【关键词】 传染性单核细胞增多症;肝损害;中性粒细胞/淋巴细胞比率;淀粉样蛋白 A;CD19⁺;评估价值;儿童**【中图分类号】** R512.7 **【文献标识码】** A

The evaluation value of NLR, SAA and CD19⁺ levels in the evaluation of the condition and prognosis of children with infectious mononucleosis with liver damage Su Lili, Chu Kaidong, Cui Lei, Ben Guoping, Yuan Bowen. Department of Pediatrics, Haian Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Province, Haian 226600, China

Corresponding author: Chu Kaidong, E-mail: 276104417@qq.com

Funding program: Key Project of China Academy of Management Sciences in 2021 (KJCX11322)

【Abstract】 Objective To analyze the value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), amyloid A (SAA) and CD19⁺ levels in evaluating the severity and prognosis of children with infectious mononucleosis (IM) complicated with liver damage. **Methods** Selected from January 2020 to December 2021, 110 children with IM who were admitted to the Pediatrics Department of Haian Hospital Affiliated to Nantong University were divided into liver groups according to the levels of alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST). There were 58 cases in the damage group and 52 cases in the non-hepatic damage group; the liver damage group was further divided into 3 subgroups of mild, moderate and severe liver damage according to the levels of ALT and AST, and divided into non-jaundice and jaundice according to whether the total bilirubin (TBil) increased. 2 subgroups; and 45 healthy children were selected to be included in the healthy control group during the same period. Detection of NLR, ALT, AST, TBil, SAA, adenosine deaminase (ADA), CD19⁺ and EBV

DNA loads. The levels of NLR, SAA and CD19⁺ were compared among the three groups of subjects and different subgroups of children with liver injury; Pearson analyzed the correlation between the levels of NLR, SAA, CD19⁺ and the time of abnormal liver function, ADA and EBV-DNA load in the liver injury group. The ROC curve was drawn to analyze the NLR, SAA, CD19⁺ levels and the evaluation performance of the three combined detection in IM complicated with liver damage. **Results** Comparison of NLR and CD19⁺ levels, liver damage group < non-hepatic damage group < healthy control group, comparison of SAA levels, liver damage group > non-hepatic damage group > healthy control group ($F = 18.539, 32.681, 56.427$, all $P < 0.001$). Comparison of NLR and CD19⁺ levels in liver damage group, severe subgroup < moderate subgroup < mild subgroup, SAA level comparison, severe subgroup > moderate subgroup > mild subgroup ($F = 13.376, 17.648, 19.274$, Both $P < 0.001$); the levels of NLR and CD19⁺ in the jaundice subgroup were lower than those in the non-jaundice subgroup, and the SAA level was higher in the non-jaundice subgroup ($t = 6.985, 7.562, 7.318$, all $P < 0.01$). Pearson analysis showed that the levels of NLR and CD19⁺ in the liver damage group were negatively correlated with the time of abnormal liver function, ADA and EBV DNA loads (NLR: $r = -0.587, -0.549, -0.604$; CD19⁺: $r = -0.614, -0.651, -0.687$, $P < 0.001$), SAA level was positively correlated with the time of abnormal liver function, ADA and EBV-DNA load ($r = 0.634, 0.718, 0.693$, $P < 0.001$). The ROC curve showed that the AUC of NLR, SAA, CD19⁺ levels alone and the combination of the three to evaluate liver damage in children with IM were 0.735, 0.824, 0.769, and 0.928, respectively, and the combined detection of the three was higher than any single detection ($Z = 7.253, 7.809, 6.975$, all $P < 0.001$). **Conclusion** The detection of NLR, SAA and CD19⁺ levels has higher value in evaluating the disease severity and disease prognosis of children with IM complicated with liver damage, and the combined detection efficiency is better.

【Key words】 Infectious mononucleosis; Liver damage; Neutrophil/lymphocyte ratio; Amyloid A; CD19⁺; Assessed value; Children

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是EB病毒(EBV)感染所致的急性或亚急性单核—巨噬细胞系统良性增生性疾病,常合并外周血异型淋巴细胞数增高和肝脾肿大^[1]。有近2/3的IM患儿出现肝功能受损,极少数出现急性肝功能衰竭,可能与EBV抗原诱发的免疫反应浸润肝门静脉周围的淋巴细胞,毒性T淋巴细胞浸润并诱导肝细胞损伤等相关^[2-3]。中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)反映机体的炎性应激反应水平和免疫功能失调状态^[4]。淀粉样蛋白A(SAA)在机体受病毒和细菌等抗原刺激时血清水平明显升高^[5]。CD19⁺是B淋巴细胞亚群重要的免疫因子^[6]。现分析NLR、SAA和CD19⁺水平与IM肝损害患儿病情程度及疾病预后的相关性,为病情和预后评估提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年1月—2021年12月南通大学附属海安医院儿内科收治IM患儿110例,按照丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 50 U/L和/或天冬氨酸氨基转移酶(AST) > 40 U/L,分成肝损害组58例和非肝损害组52例;选择同期在医院健康体检儿童45例为健康对照组。肝损害组男37例,女21例,年龄3~14(7.51 ± 2.12)岁;BMI 12.3~18.9(15.47 ± 1.54) kg/m²;病程2~6(3.42 ± 1.27) d。非肝损害组男31例,女21例,年龄3~14(7.58 ± 2.09)岁;BMI 12.4~18.6(15.42 ± 1.53) kg/m²;病程2~6(3.48 ± 1.25) d。

健康对照组男29例,女16例,年龄4~14(7.62 ± 2.15)岁;BMI 12.4~18.7(15.46 ± 1.50) kg/m²。3组性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。再根据血清ALT和AST水平,将肝损害组患儿分成轻度肝损害亚组(ALT < 50 U/L和/或AST ≤ 80 U/L, $n = 25$)、中度肝损害亚组(ALT 50~80 U/L和/或AST 80~200 U/L, $n = 20$)和重度肝损害亚组(ALT > 80 U/L和/或AST > 200 U/L, $n = 13$)。根据是否合并黄疸,将肝损害组患儿分成非黄疸亚组(TBil < 20 μmol/L, $n = 39$)和黄疸亚组(TBil ≥ 20 μmol/L, $n = 19$)。本研究经医院伦理委员会批准(海人医学伦理号20200023),受试儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:根据流行病学、症状体征、血液和病毒学检查,符合《儿科学》(第9版)中关于IM的诊断标准^[7];肝损伤为ALT > 50 U/L和/或AST > 40 U/L和/或TBil ≥ 20 μmol/L^[8]。(2) 入选标准:年龄 ≤ 14岁。(3) 排除标准:合并其他病毒感染,原发性肝炎、自身免疫性和血液性疾病,全身感染性疾病;病情危重合并噬血细胞综合征,重要脏器功能衰竭;1个月内使用免疫抑制剂者。(4) 剔除标准:资料不全,中途退出研究,失访等。

1.3 观测指标与方法 采集IM患儿入院后24 h内、健康体检儿童清晨空腹上肢静脉血液5 ml,以3 500 r/min的速度离心10 min,分离血清后备用。

1.3.1 血清NLR、SAA和CD19⁺水平检测:使用迈瑞

BC-6800 全自动血液细胞分析仪,采用流式细胞术检测中性粒细胞(NEU)和淋巴细胞比率(L),计算 NLR。使用锦瑞 PA 300 全自动特定蛋白分析仪,采用免疫散射比浊法检测 SAA 水平,试剂盒购自上海一研生物科技公司。使用美国贝克曼库尔特 DxFLEX 流式细胞分析仪和配套试剂,检测 T 淋巴细胞亚群 CD19⁺ 的表达水平。

1.3.2 血清 ALT、AST 和 TBil 水平检测:使用日本日立 7600 全自动生化分析仪,采用连续监测法检测 ALT、AST 和 TBil 水平,试剂盒购自合肥莱尔生物科技公司。

1.3.3 肝损害指标检测:过氧化酶法测定腺苷脱氨酶(ADA)水平,使用美国 ABI 7500 荧光定量基因扩增分析仪,采用实时荧光探针定量 PCR 技术检测 EBV-DNA 载量,试剂盒购自合肥莱尔生物科技公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 Dunnett-*t* 检验;变量之间的相关性采用 Pearson 分析;绘制 ROC 曲线,分析 NLR、SAA、CD19⁺ 水平单独和联合检测对 IM 患儿肝损害的评估效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平比较 NLR 和 CD19⁺ 水平比较,肝损害组 < 非肝损害组 < 健康对照组,而 SAA 水平比较,肝损害组 > 非肝损害组 > 健康对照组(P 均 < 0.01),见表 1。

表 1 3 组血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum NLR, SAA and CD19⁺ levels among the three groups

组别	例数	NLR	SAA(mg/L)	CD19 ⁺ (%)
健康对照组	45	0.76 ± 0.20	8.47 ± 2.36	17.45 ± 3.48
非肝损害组	52	0.51 ± 0.17	135.82 ± 17.43	8.59 ± 1.46
肝损害组	58	0.35 ± 0.12	203.54 ± 26.58	4.63 ± 0.87
<i>F</i> 值		18.539	56.427	32.681
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肝损害不同病情程度亚组患儿血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平比较 NLR、CD19⁺ 水平比较,重度肝损害亚组 < 中度肝损害亚组 < 轻度肝损害亚组,而 SAA 水平比较,重度肝损害亚组 > 中度肝损害亚组 > 轻度肝损害亚组(P 均 < 0.01),见表 2。

2.3 肝损害黄疸亚组与非黄疸亚组患儿血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平比较 肝损害患儿中,黄疸亚组的

NLR、CD19⁺ 水平显著低于非黄疸亚组,而 SAA 水平高于非黄疸亚组(P 均 < 0.01),见表 3。

表 2 肝损害不同病情程度亚组患儿血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum NLR, SAA, CD19⁺ levels in children with different severity of liver damage

组别	例数	NLR	SAA(mg/L)	CD19 ⁺ (%)
轻度肝损害亚组	25	0.42 ± 0.14	165.39 ± 18.47	5.83 ± 1.16
中度肝损害亚组	20	0.35 ± 0.12	197.86 ± 24.75	4.52 ± 0.89
重度肝损害亚组	13	0.28 ± 0.09	246.75 ± 32.41	3.64 ± 0.73
<i>F</i> 值		13.376	19.274	17.648
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 肝损害黄疸亚组与非黄疸亚组患儿血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum NLR, SAA and CD19⁺ levels between jaundice subgroup and non-jaundice subgroup with liver damage

组别	例数	NLR	SAA(mg/L)	CD19 ⁺ (%)
非黄疸亚组	39	0.39 ± 0.13	173.54 ± 21.49	5.12 ± 0.97
黄疸亚组	19	0.32 ± 0.11	219.48 ± 27.65	4.03 ± 0.81
<i>t</i> 值		6.985	7.318	7.562
<i>P</i> 值		0.003	<0.001	<0.001

2.4 肝损害组血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平与肝功能异常时间、ADA、EBV-DNA 载量的相关性 Pearson 分析显示,肝损害组的 NLR、CD19⁺ 水平与肝功能异常时间、ADA、EBV-DNA 载量呈负相关,SAA 水平与肝功能异常时间、ADA、EBV-DNA 载量呈正相关(P 均 < 0.01),见表 4。

表 4 NLR、SAA、CD19⁺ 水平与肝功能异常时间、ADA、EBV-DNA 载量的相关性

Tab. 4 NLR, SAA, CD19⁺ levels and the time of abnormal liver function, ADA, EBV-DNA load correlation

指标	肝功能异常时间		ADA		EBV-DNA 载量	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
NLR	-0.587	<0.001	-0.549	<0.001	-0.604	<0.001
SAA	0.643	<0.001	0.718	<0.001	0.693	<0.001
CD19 ⁺	-0.614	<0.001	-0.651	<0.001	-0.687	<0.001

2.5 NLR、SAA、CD19⁺ 水平检测对 IM 肝损害患儿的评估价值分析 ROC 曲线结果显示,NLR、SAA、CD19⁺ 水平单独及三者联合检测评估 IM 患儿肝损害的 AUC 分别为 0.735、0.824、0.769、0.928,三者联合检测预测效能较单项检测高($Z = 7.253, 7.809, 6.975, P$ 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5 NLR、SAA、CD19⁺水平对 IM 患儿肝损害评估价值分析

Tab. 5 The value of NLR, SAA, CD19⁺ levels in the assessment of liver damage in children with IM

变量	cut-off 值	AUC	敏感度	特异度	约登指数
NLR	0.37	0.735	0.808	0.792	0.600
SAA	191.26 mg/L	0.824	0.856	0.843	0.699
CD19 ⁺	4.47%	0.769	0.836	0.824	0.660
联合检测	—	0.928	0.957	0.948	0.905

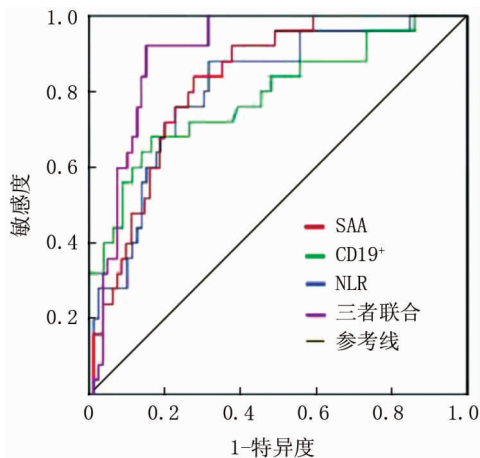


图 1 血清 NLR、SAA、CD19⁺水平检测对 IM 肝损害预测价值的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curve of serum NLR, SAA, CD19⁺ levels for the prediction of IM liver damage

3 讨论

IM 是一种多因素和多类型的临床综合征,可累及并导致多个器官功能损害,其中以肝损害最常见^[2]。有报道称 70%~90% 的 IM 患儿可出现不同程度的肝功能损害,以 ALT 和 AST 等肝酶升高为主,部分可出现高胆红素血症,极少数患儿出现暴发性肝炎时预后不佳^[9]。报道称^[10],IM 导致肝损害的机制为异型淋巴细胞浸润导致 Kupffer 细胞活化和肝细胞嗜酸性改变,炎性细胞因子和毒性 T 淋巴细胞导致免疫功能障碍。因此,本研究将炎症反应和免疫反应作为重点。

研究报告^[11],机体感染 EBV 后引起脂质过氧化应激反应,释放大量的氧自由基,诱发炎症反应导致肝细胞损害。NLR 是反映中性粒细胞与淋巴细胞平衡状态的炎性标志物,提示机体处于炎性过氧化应激反应和免疫功能调节能力下降的状态^[12]。EBV 感染激活机体的细胞免疫反应使 T 淋巴细胞过度活化,诱导大量异型淋巴细胞生成,集聚浸润在肝中央静脉和肝小叶周围,导致中性粒细胞破坏增加和淋巴细胞绝对值上升,使 NLR 水平相应降低^[4]。本结果显示,NLR 水平与 IM 肝损害患儿的病情严重程度及疾病预后呈

显著负相关,可作为病情和预后评估的预测因子。多项研究报告^[13-14],外周血 NLR 反映患者机体炎症反应、免疫及营养状态,在 IM 患儿发生肝损伤时水平明显降低,提示机体炎症应激和免疫功能失调状态,可作为肝损害的预测因子,成为早预防、早发现和早治疗的依据,与本研究结果一致。但吕梅等^[15]报道 IM 患儿的 NLR 高于健康儿童,与本研究不符,有待于进一步研究和考证。

EBV 感染后在肝胆管浸润,释放大量的促炎细胞因子损伤肝细胞,影响肝窦和小胆管的转运功能,表现为肝酶和胆红素代谢异常^[8]。SAA 作为肝细胞产生的急性反应蛋白,是病毒和细菌感染的敏感性指标^[5]。EBV 在肝脏内引发持续性炎症反应,诱导免疫应答反应释放大量炎性细胞因子,血清 SAA 水平在病毒感染最初的 3~6 h 内显著升高,于第 3 d 达到峰值,且与 C 反应蛋白等多种炎性细胞因子水平呈正相关^[16-18]。本结果显示,SAA 水平与 IM 肝损害患儿的病情严重程度及疾病预后呈显著正相关,可作为病情和预后评估的预测因子。刘文田等^[19]报道,IM 患儿的血清 SAA 水平显著高于健康儿童,与异型淋巴细胞和 ALT 水平升高一致,与 IM 患儿肝损害程度呈正相关。陆丹等^[20]报道,IM 并发肝损害患儿的血清 SAA 水平显著高于健康儿童,治疗好转恢复期水平逐渐下降,SAA 水平在 IM 并发肝损害患儿的早期诊断、病情监测和预后评估方面的临床意义较高,均有力佐证了本研究结果。

EBV 侵袭患儿的免疫系统引发免疫反应诱导 CD8⁺ 等 T 淋巴细胞大量增殖,通过穿孔素和 T 细胞内抗原等细胞毒性颗粒的高表达,产生大量细胞因子诱发细胞因子风暴,与肝窦内活化淋巴细胞发生旁观者效应,导致肝细胞损伤^[21-22]。CD19⁺ 是 T 淋巴细胞亚群的重要指标,在限制 EBV 感染的 B 淋巴细胞增殖、分化和活化等过程中发挥关键作用^[6]。大量具有细胞毒性的 CD8⁺ 淋巴细胞逐渐消耗具有免疫调节功能的 CD4⁺ 和 CD19⁺ 等 T 淋巴细胞,导致自身免疫功能紊乱^[11]。本研究显示,CD19⁺ 的表达水平与 IM 肝损害患儿的病情严重程度和疾病预后呈显著负相关,可作为病情和预后评估的预测因子。多项研究报告^[23-25],IM 肝损害患儿的 CD19⁺ 水平显著低于无肝损害组,经过治疗后恢复期的 CD19⁺ 水平逐渐升高,CD19⁺ 可作为评估病情进展和疾病转归的可靠指标,应早期给予护肝和调节免疫治疗,均与本研究结果相符。

ADA 是由多种血液细胞合成的参与核酸代谢的关键酶,与淋巴细胞增殖、分化和成熟相关,是细胞免

疫的敏感指标^[26-27]。EBV 侵入血液系统后易发生病毒血症,生成异型淋巴细胞释放大量的 ADA。EBV-DNA 载量能准确反映 IM 患儿体内 EBV 复制情况,利于早期诊断和病情评估^[28]。本研究 Pearson 分析显示,IM 合并肝损害患儿的病情越严重,NLR 和 CD19⁺ 水平越低,SAA 水平越高,能反映病情严重程度和疾病预后,与以往报道一致^[19,28-29]。本研究采用 ROC 曲线分析显示,对 IM 肝损害患儿采用 NLR、SAA、CD19⁺ 水平联合检测的效能显著高于单项检测,对 IM 肝损害患儿病情和预后评估的价值较高,与以往报道一致^[13,20,30]。

综上,血清 NLR、SAA、CD19⁺ 水平与 IM 合并肝损害患儿的病情严重程度及疾病预后显著相关,联合检测的效能更高,在早期诊断、病情监测和预后评估等方面具有较高的临床价值。当然,本研究也存在一定的不足,为单中心回顾性研究、样本量相对较小、不排除存在入组偏倚、未能对相关指标进行动态监测,有待于今后开展多中心前瞻性研究进一步验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

苏丽丽、储开东:设计研究方案,实施研究过程,采集数据,论文撰写;崔蕾:进行统计学分析,课题设计,论文审核;贵国平:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;袁伯稳:资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] Naughton P, Healy M, Enright F, et al. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78 (3): 107-116. DOI:10.1080/09674845.2021.1903683.

[2] Dasari V, Sinha D, Neller MA, et al. Prophylactic and therapeutic strategies for Epstein-Barr virus-associated diseases: emerging strategies for clinical development [J]. Expert Rev Vaccines, 2019, 18 (5): 457-474. DOI:10.1080/14760584.2019.1605906.

[3] Zhang L, Zhou P, Meng Z, et al. Infectious mononucleosis and hepatic function [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (3): 2901-2909. DOI: 10.3892/etm.2018.5736.

[4] Hayrettin T, Mehmet G, Ayse TI, et al. The importance of Neutrophil/Lymphocyte and Lymphocyte/Monocyte Ratios in the diagnosis of influenza in children [J]. Clin Lab, 2021, 67 (4): 1073-1081. DOI: 10.7754/CLIN.LAB.2020.200907.

[5] Wu F, Hou XQ, Sun RR. The predictive value of joint detection of serum amyloid protein A, PCT, and hs-CRP in the diagnosis and efficacy of neonatal septicemia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (13): 5904-5911. DOI:10.26355/eurrev_201907_18335.

[6] 姚艳青,孔玮晶,丁瑛雪,等. EB 病毒传染性单核细胞增多症肝肾功能异常患儿的临床特征及高危因素分析[J]. 中国医刊, 2021, 56(3): 317-320. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2021.03.025. Yao YQ, Kong WJ, Ding YX, et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors of abnormal liver function in children with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis [J]. Chinese Journal of Medicine,

2021, 56(3): 317-320. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2021.03.025.

[7] 王卫平,孙琨,常立文. 儿科学[M]. 9 版,北京:人民卫生出版社,2018:176-178.

[8] 樊亚楠,施逸怡,徐京杭,等. 274 例青少年和成人传染性单核细胞增多症患者肝损伤临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 636-641. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.026. Fan YN, Shi YY, Xu JH, et al. Clinical characteristics of liver injury in 274 adolescent and adult patients with infectious mononucleosis [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37 (3): 636-641. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.026.

[9] 徐京杭,于岩岩,徐小元. 青少年和成人 EB 病毒感染相关肝损伤的临床特征 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29 (10): 915-918. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20210902-00445. Xu JH, Yu YY, Xu XY. Clinical features of Epstein-Barr virus infection-associated liver injury in adolescents and adults [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2021, 29 (10): 915-918. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210902-00445.

[10] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49 (2): 331-346. DOI:10.1016/j.gtc.2020.01.008.

[11] 施金金,储鑫,张丹丹,等. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损伤的临床危险因素分析 [J]. 江苏医药, 2021, 47 (4): 348-351. DOI:10.19460/j.cnki.0253-3685.2021.04.007. Shi JJ, Chu C, Zhang DD, et al. Clinical risk factors of infectious mononucleosis complicated with liver damage in children [J]. Jiangsu Medical Journal, 2021, 47 (4): 348-351. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2021.04.007.

[12] 彭华彬,李淑芹,李莎,等. NLR 和 RDW 对乙型肝炎肝硬化预后的预测价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29 (5): 587-593. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.05.023. Peng HB, Li SQ, Li S, et al. Prognostic value of NLR and RDW in hepatitis B cirrhosis [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29 (5): 587-593. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.05.023.

[13] 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, 17 (9): 1169-1172. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.006. Sun ZZ, Liu DD, Wang XL, et al. Predictive value of peripheral blood NLR in the risk of liver injury in IM children [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2020, 17 (9): 1169-1172. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.006.

[14] 卢丹丹,李玉芬,卢毅,等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值和红细胞分布宽度水平与传染性单核细胞增多症患儿肝损伤的相关性分析 [J]. 中国当代医药, 2021, 28 (12): 51-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.12.013.

[15] 吕梅,王洁英,孙大庆,等. 外周血细胞比值变化在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值 [J]. 西安交通大学学报:医学版, 2021, 42(3): 460-462. DOI:10.7652/jdyxb202103024.

[16] 李福刚,雷蕾,石晓强,等. 血清淀粉样蛋白 A (SAA) 水平检测在临床实验诊断及健康监测中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 1-5. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.001.