

· 论 著 ·

血细胞分析及相关参数对登革热早期诊断的意义

邝美华, 张丽梅, 李倩珺

(广州医科大学附属第一医院检验科, 广东广州 510120)

摘要:目的 分析登革热初诊患者的血象及探讨早期诊断指标。方法 采用贝克曼库尔特 DxH 800 血细胞分析仪, 对广医附一院 2014 年 10 月疑似登革热初诊患者的血象进行分析, 收集血常规结果及中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞每项参数的平均值和平均值的标准差, 运用 SPSS 软件对其进行统计学分析, 探讨具有早期诊断意义的指标。结果 登革热阳性组与登革热阴性组比较, 白细胞、血小板、淋巴细胞参数、单核细胞参数具有显著性差异, MoV、MoV-SD、LYV、LYV-SD 诊断登革热的正确度均较高 (AUC 均大于 0.8)。结论 绝大部分初诊登革热患者 MoV、MoV-SD、LYV、LYV-SD 显著增高, 对登革热的早期诊断及防止漏诊误诊具有重要意义。

关键词:登革热; 血细胞分析; 早期诊断; MoV; MoV-SD

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)01-0019-03

Significance of blood cell analysis and related parameters in early diagnosis of dengue fever

Kuang Meihua, Zhang Limei, Li Qianjun

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To analyze the hemogram in the patients with newly diagnosed dengue fever and to explore its early diagnostic indexes. **Methods** The patients with suspected dengue fever at first visiting to our hospital in October 2014 were performed the hemogram analysis by using the Beckman Coulter DxH 800 hematology analyzer. The blood routine results and the means and mean standard deviation of neutrophil, lymphocyte and monocyte were collected. The statistical analysis was performed by using the SPSS software for exploring the early diagnosis indexes. **Results** The leukocyte, platelet, lymphocyte and monocyte parameters had statistically significant differences between the dengue fever positive group and the dengue fever negative groups, MoV, MoV-SD, LYV and LYV-SD had a higher accuracy for diagnosing dengue fever (AUC > 0.8). **Conclusion** MoV, MoV-SD, LYV and LYV-SD are significantly increase in most of the patients with dengue fever at first visiting to hospital, which has an important significance to the early diagnosis of dengue fever and prevention of misdiagnosis and missed diagnosis of dengue fever.

Key words: dengue fever; blood cell analysis; early diagnosis; MoV; MoV-SD

2014 年下半年登革热在广东省爆发流行, 确诊患者多达 4 万例。登革热是由登革病毒引起的由伊蚊传播的急性传染病, 患者典型的血象变化是白细胞和血小板减少, 但在疾病的早期未出现或有少部分患者可能整个疾病过程不出现典型的血象变化。因此, 探讨一些具有早期诊断意义的指标, 对早期诊断及防止漏诊误诊具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 10 月 11~20 日到广州医科大学附属第一医院初次就诊, 挑选诊断为“急性上呼吸道感染”, 具有发热、疲乏、头痛、肌肉酸痛和皮疹等临床症状, 且无其他基础疾病的患者 200 例。

1.2 实验室检查 对入选病例进行血常规及 NS1 抗原检测。血常规检测采用贝克曼库尔特 DxH 800 血细胞分析仪, 该仪器运用 VCS 技术, 单细胞在鞘液的包裹下最适排列通过流式通道, 在流式通道的监测点, 对通过的单列白细胞进行逐个的、同时的、三重的检测, 用三维分析技术确定白细胞各亚群。运用电阻抗原理测量细胞体积 (V); 运用高频波检测细胞核及核质比的特性 (C); 运用激光检测细胞颗粒度和胞核复杂情况 (S)。血细胞分析仪会自动计算出针对中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞每项参数的平均值和平均值的标准差。同时, 仪器会对异常的细胞进行提示。NS1 抗原检测采用胶体金法, 采用全

血进行检测, 根据 NS1 抗原结果把患者分为登革热阳性组和登革热阴性组。

1.3 统计学处理 选取与登革热密切相关的指标进行分析, 采用 SPSS19.0 软件包对数据进行统计学分析, 同时绘制 ROC 曲线。差异性检验采用 *t* 检验, 相关性检验采用 pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组数据的比较分析 登革热阳性组和阴性组各项指标的比较见表 1, 患者总数为 200 例, 其中登革热阳性组为 122 例, 阴性组为 78 例, 年龄和性别经统计学分析差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 登革热阳性组和阴性组各项指标的比较

检测指标	分组	均值	标准差	<i>P</i>
白细胞 ($\times 10^9/L$)	登革热阳性组	5.09	2.14	0.00
	登革热阴性组	6.95	1.36	
中性粒细胞 (%)	登革热阳性组	66.75	13.89	0.00
	登革热阴性组	53.96	6.50	
淋巴细胞 (%)	登革热阳性组	17.61	11.70	0.00
	登革热阴性组	35.56	5.78	
单核细胞 (%)	登革热阳性组	14.53	5.01	0.00
	登革热阴性组	7.21	1.38	

续表 1 登革热阳性组和阴性组各项指标的比较

检测指标	分组	均值	标准差	P
血小板($\times 10^9/L$)	登革热阳性组	150.31	45.83	0.00
	登革热阴性组	224.53	56.92	
NEV	登革热阳性组	146.43	6.73	0.44
	登革热阴性组	147.13	5.07	
NEV-SD	登革热阳性组	17.26	1.70	0.00
	登革热阴性组	16.66	0.91	
LYV	登革热阳性组	90.18	3.68	0.00
	登革热阴性组	86.27	2.50	
LYV-SD	登革热阳性组	8.56	2.65	0.00
	登革热阴性组	7.32	1.04	
MOV	登革热阳性组	179.92	8.24	0.00
	登革热阴性组	165.35	4.36	
MOV-SD	登革热阳性组	25.05	2.95	0.00
	登革热阴性组	17.19	1.57	

NEV 为中性粒细胞体积, NEV-SD 为中性粒细胞体积标准差; LYV 为淋巴细胞体积, LYV-SD 为淋巴细胞体积标准

差; MOV 为单核细胞体积, MOV-SD 单核细胞体积标准差。

2.2 淋巴细胞参数和单核细胞参数对登革热的诊断效能 选取 LYV、LYV-SD、MOV、MOV-SD 4 项指标对登革热阳性组进行 ROC 曲线分析, 结果见图 1。

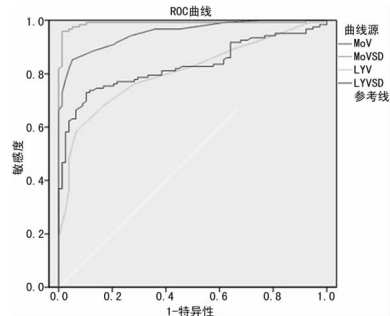


图 1 LYV、LYV-SD、MOV、MOV-SD 诊断登革热阳性组的 ROC 曲线

4 项指标的 AUC 面积, 标准误, 95% 的近似参考置信区间, 最大诊断效能, 诊断特异度, 敏感度如表 2。

表 2 ROC 曲线诊断效能

检测指标	面积	标准误	渐近 95% 置信区间		最佳诊断界值	敏感度	特异度
			下限	上限			
LYV	0.807	0.030	0.747	0.866	89.500	0.582	0.936
LYV-SD	0.829	0.029	0.773	0.886	14.260	0.730	0.897
MOV	0.954	0.013	0.929	0.980	171.500	0.852	0.949
MOV-SD	0.988	0.008	0.973	1.000	20.455	0.959	0.987

3 讨 论

2014 年 8 月至 10 月登革热在广东爆发流行, 医院每天接诊较多疑似登革热患者, 登革热典型症状是发热、疲乏、头痛、肌肉酸痛和皮疹等, 实验室检查白细胞和血小板明显降低, 实际上在疾病初期, 较多患者仅有其中一种症状或甚至症状不明显, 白细胞和血小板也无明显降低, 导致未能及时进行 NS1 抗原或核酸确诊试验, 容易造成漏诊、误诊或诊断延迟。

从表 1 可以看出, 登革热阳性组跟阴性组比较, 白细胞、血小板虽具有显著性差异, 但仍处于正常参考范围白细胞参考范围 $[(4\sim 10)\times 10^9/L]$, 血小板参考范围 $(100\sim 300)\times 10^9/L$, 因此, 较多初诊患者血常规结果表面上看似正常的, 加上症状不典型, 很容易漏诊。如果能在不增加患者检验负担的基础上, 寻找一些能够早期提示疾病的指标, 便于登革热的早期诊治。

登革热病毒进入人体后, 淋巴细胞和单核细胞参与免疫反应, 形态和体积上会出现相应的变化。贝克曼库尔特 DxH 800 血细胞分析仪运用 VCS 技术, 自动计算出针对中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞每项参数的平均值和平均值的标准差, 如 Jung 等^[2]的报道。经过探讨研究和统计分析, 如表 2 所示, 登革热阳性组的淋巴细胞和单核细胞体积显著增大, 大小不一明显。特别是 MOV 和 MOV-SD, 具有较好的诊断敏感度和特异度, 与 Simon-Lopez 等^[1]的报道一致。

另外, 有 14.8% 的阳性标本, 仪器出现“MO Blast”标识, 提示出现单核幼稚细胞, 而阴性组未出现此标识, Jung 等^[2]及

Briggs 等^[3]也有提及。表 1 提示登革热阳性组单核细胞比率为 14.53%, 与阴性组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 较参考范围(3~8%)明显升高, 这跟登革热患者单核细胞增多及细胞幼稚化有关, 同时这也是导致 MOV 和 MOV-SD 具有显著性差异的原因。因此, 仪器提示“MO Blast”与 MOV 和 MOV-SD 显著性差异联合起来更具诊断性意义。

综上所述, 结合 LYV、LYV-SD、MOV、MOV-SD、单核细胞比率和“MO Blast”仪器标识等指标, 对登革热早期诊断具有较大帮助。

参考文献

- [1] Simon Lopez, Ramon, Soto, Rabssary Martinez, Chaves, Fernando (December 6, 2010). Monocyte Anisocytosis; a New Hematological Marker for the Detection of Dengue Fever[M]. 52nd ASH Annual Meeting and Exposition.
- [2] Jung YJ, Kim JH, Park YJ, et al. Evaluation of cell population data on the UniCel DxH 800 Coulter Cellular Analysis system as a screening for viral infection in children[J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2012, 34(3): 283-289.
- [3] Briggs Carol, Simon Lopez, Ramon, Costa Anabela Da et al. Development of an Automated Malaria Discriminant Factor Using VCS Technology[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2006, 126(5): 691-698.
- [4] Haschke-Becher, Elisabeth, Vockenhuber, et al. A new high-throughput screening method for the detection (下转第 23 页)

情越重 CA19-9 水平越高。

本研究中的 SCC-Ag 是宫颈的鳞状上皮细胞中分离出来, 一种特异性很好的鳞状细胞癌肿瘤标志物^[11]。研究表明 SCC-Ag 是宫颈鳞癌的首选标志物, 早期的宫颈鳞癌患者血清 SCC-Ag 水平就会升高, 且对定性是鳞癌还是腺癌具有很高的特异性^[12]。患者病情越重, SCC-Ag 水平越高。近期研究表明, 术前 SCC-Ag 水平与宫颈癌临床分期、肿瘤病灶大小、间质浸润深度、淋巴结转移是否等因素具有相关性。研究中有 2 例复发的宫颈鳞癌患者, 血清 SCC-Ag 水平明显升高。

综上所述, 治疗后, 宫颈癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平明显降低, 这几种标记物可用于宫颈癌治疗效果的判定。并且这几种标记物应该联合检查, 互相补充提高临床诊断的阳性率。宫颈鳞癌的患者更应该监测血清 SCC-Ag 水平, 为防止宫颈鳞癌的复发提供可靠的依据。血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 检测可协助临床宫颈癌分期诊断及其治疗效果的判定。

本研究未研究肿瘤细胞恶性程度与这几种肿瘤标记物的关系, 由于腺癌的患者数量不多, 腺癌患者与 CA125 的关系也为进一步深入研究。

参考文献

[1] Kim SH, Kim JM, Shin MH, et al. Correlation of epithelial-mesenchymal transition markers with clinicopathologic parameters in adenocarcinomas and squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(5): 581-591.

[2] Li Z, Yu CP, Zhong Y, et al. Sam68 expression and cytoplasmic localization is correlated with lymph node metastasis as well as prognosis in patients with early-stage cervical cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(3): 638-646.

[3] 石一复. 12 年来第 1~4 版 FIGO 妊娠滋养细胞疾病分期、分类及临床实践指南的演变和思考[J]. *国际妇产科学杂志*, 2013, 40

(3): 195-197.

[4] Boland GM, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy in melanoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(2): 185-191.

[5] Della-Longa S, Arcovito A. Structural and functional insights on folate receptor a (FR- α) by homology modeling ligand docking and molecular dynamics[J]. *Graph Model*, 2013, 44(1): 197-207.

[6] Gao J, Ma L, Liu D, et al. Microarray-based technology for glycomics analysis[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2012, 15(1): 90-99.

[7] Abirami Rajarajan, Angela Stokes, Balvinder K, et al. CD44 expression in oro-pharyngeal carcinoma tissues and cell Lines[J]. *PLoS One*, 2012, 7(26): 2776-2781.

[8] Huang L, Lin JX, Yu YH, et al. Down regulation of Six MicroRNAs Is Associated with Advanced Stage, Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Small Cell Carcinoma of the Cervix[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): 33762.

[9] Michelle KY Siu, Daniel SH Kong, Hoi Yan Chan, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, FR- α and RFC, in ovarian cancer: Effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47201.

[10] Verry H, Lord SJ, Martin A, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy compared with axillary node dissection in patients with early stage breast cancer: a decision model analysis[J]. *Cancer*, 2012, 116(6): 1045-1052.

[11] 王喜青, 邓敬兰, 汪静, 等. 鳞状上皮细胞癌抗原检测在宫颈鳞癌中的临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(2): 336-337.

[12] 努尔满古力·肉孜, 玛依努尔·尼牙孜. 鳞状上皮细胞癌抗原与宫颈癌患者血清相关性及其临床意义[J]. *新疆医学*, 2014, 44(1): 13-16.

(收稿日期: 2015-08-12)

(上接第 20 页)

of chronic lymphatic leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2008, 46(1): 85-88.

[5] Chaves F, Tierno B. Quantitative Determination of Neutrophil VCS Parameters by the Coulter Automated Hematology Analyzer: New and Reliable Indicators for Acute Bacterial Infection[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2005, 124(3): 440-444.

[6] Silva M, Fourcade C, Fartoukh C, et al. Lymphocyte volume and conductivity indices of the haematology analyser Coulter R GEN. STM in lymphoproliferative disorders and viral diseases[J]. *Clinical and Laboratory Haematology*, 2006, 28(1): 1-8.

[7] 傅强, 田疆, 方丹云, 等. 登革病毒 NS1 蛋白的原核表达及其在登革热快速诊断中的应用[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2012, 33(3): 316-321.

[8] 廖宝林, 张复春, 周伟泽, 等. 登革热重症病例的临床与实验室预警指标[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(19): 3483-3484.

[9] 徐华, 车小燕. 登革病毒感染的实验诊断方法进展[J]. *广东医学*, 2005, 26(6): 864-866.

[10] 张霞意, 张复春, 胡凤玉, 等. 2010 年广州登革热患者临床及实验室特征分析[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(19): 3480-3482.

[11] 李颖, 卫鹭, 袁祖英, 等. 上海市长宁区 2005-2011 年输入性登革热临床及流行病学特征分析[J]. *中国初级卫生保健*, 2013, 27(1): 97-99.

[12] 周开姣, 陈敏玫, 谭毅, 等. 广西登革热监测点健康人群血清学监测[J]. *应用预防医学*, 2013, 19(4): 236-237.

[13] 张顺先, 王英, 闫磊, 等. 我国 2005~2012 年登革热流行特征分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(4): 401-402.

[14] 赵慧, 秦成峰. 登革热的实验室诊断[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(19): 3466-3467.

(收稿日期: 2015-07-28)