

• 论 著 •

希森美康 XN 血液分析仪淋巴细胞结构参数在 IM 与 B-CLPD 鉴别诊断中的临床意义

周正宇, 马 炜[#], 吴 康, 张 明, 岳展伊[△]

(海军军医大学附属上海长海医院实验诊断科, 上海 200433)

摘要:目的 研究希森美康 XN 血液分析仪淋巴细胞结构参数在传染性单核细胞增多症(IM)与 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)鉴别诊断中的临床意义。方法 回顾性分析 2017 年 12 月至 2019 年 3 月于上海长海医院门诊就诊的淋巴细胞增多患者(343 例)希森美康 XN 血液分析仪淋巴细胞结构参数结果,并依据诊断分为 IM 组(111 例),B-CLPD 组(87 例)与非肿瘤性增殖组(145 例),通过受试者工作曲线(ROC 曲线)与 Logistic 回归分析对淋巴细胞结构参数在 IM 组与 B-CLPD 组鉴别诊断中的价值进行评估。结果 通过 Logistic 回归生成联合诊断因子 pre1,当 pre1 临界值为 0.594 5 时,pre1 鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 的灵敏度为 91.9%,特异度为 96.6%。结论 希森美康 XN 血液分析仪淋巴细胞结构参数在鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 中有较高的价值。

关键词:淋巴细胞结构参数; 传染性单核细胞增多症; B 细胞慢性淋巴增殖性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.013 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2020)06-0686-04 **文献标识码:**A

Clinical significance of lymphocyte structure parameters of Sysmex XN hematology analyzer in the differential diagnosis of infectious mononucleosis and B cell chronic lymphoproliferative disease

ZHOU Zhengyu, MA Wei[#], WU Kang, ZHANG Ming, YUE Zhanyi[△]

(Department of Laboratory Diagnosis, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of lymphocyte structure parameters of Sysmex XN hematology analyzer in the differential diagnosis of infectious mononucleosis(IM) and B cell chronic lymphoproliferative disease(B-CLPD). **Methods** Totally 343 patients with lymphocytosis admitted to Shanghai Changhai Hospital from December 2017 to March 2019 were retrospectively enrolled. Lymphocyte structure parameters of the patients were detected by Sysmex XN hematology analyzer. By the diagnosis of patients the samples were divided to 3 groups: IM group, B cell chronic lymphoproliferative disease group and non-neoplastic lymphocytosis group. Evaluated the value of lymphocyte structure parameters in the differential diagnosis of IM group and B-CLPD group by ROC curve and Logistic regression analysis. **Results** The combined diagnosis factors pre1 was formulated by Logistic regression analysis. When the cut-off value of pre1 was 0.594 5, the sensitivity and specificity in the differential diagnosis of IM and B-CLPD was 91.9% and 96.6%. **Conclusion** Lymphocyte structure parameters of Sysmex XN hematology analyzer has a great value in the differential diagnosis of IM and B-CLPD.

Key words: lymphocyte structure parameters; infectious mononucleosis; B cell chronic lymphoproliferative disease

传染性单核细胞增多症(IM)是一种以咽喉肿痛、病,可合并肝脾大,外周血淋巴细胞增多,其中含大量淋巴肿大、发热和疲劳为典型临床症状的传染性疾 异型淋巴细胞(>10%),多种病原体可以导致 IM,约

作者简介:周正宇,男,技师,主要从事临床检验诊断的相关研究;马炜,男,技师,主要从事临床检验诊断的相关研究。 [#] 共同第一作者。

[△] 通信作者, E-mail: yuezhanyi@163.com。

本文引用格式:周正宇,马炜,吴康,等. 希森美康 XN 血液分析仪淋巴细胞结构参数在 IM 与 B-CLPD 鉴别诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 686-689.

90%的病例由一种 γ 疱疹病毒 EB 病毒 (EBV) 引起, 另一种疱疹病毒人类巨细胞病毒 (CMV) 通常被认为与 EBV 阴性的 IM 有关^[1-3]。B 细胞慢性淋巴增殖性疾病 (B-CLPD) 是一组累及外周血和骨髓的成熟 B 细胞克隆增殖性疾病, 包括慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL)、毛细胞白血病 (HCL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区淋巴瘤 (MZL) 等疾病, 各类型均可出现淋巴结/脾大, 或可出现发热、贫血等症状, 血常规检测外周血淋巴细胞增多^[4], 其临床表现与血常规仪器检测结果与 IM 类似, 在初诊时易将二者混淆, 若能便捷、快速地对二者进行鉴别, 将有效提高诊断效率。希森美康 XN 血液分析仪的淋巴细胞结构参数包括 L-WX、L-WY、L-WZ、L-X、L-Y、L-Z, 是淋巴细胞结构与形态的量化指标, 本研究将探讨其在 IM 与 B-CLPD 鉴别诊断中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 12 月至 2019 年 3 月于上海长海医院门诊就诊的淋巴细胞增多患者 (343 例) 希森美康 XN 血液分析仪淋巴细胞结构参数结果, 根据患者临床诊断分为 3 组, 其中 IM 组样本 111 例, B-CLPD 组样本 87 例, 其他原因引起的非肿瘤性淋巴细胞增殖组样本 145 例。

1.2 主要仪器与试剂 希森美康 XN 血液分析流水线 (含 SP-10 推片仪) 及其配套试剂与耗材 (日本希森美康公司); EDTA-K₂ 真空采血管 (山东威高公司)。

1.3 方法 患者 EDTA-K₂ 抗凝血样本使用希森美

康 XN 血液分析流水线检测, 记录各样本淋巴细胞结构参数的结果及患者的临床诊断。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件进行统计学分析, 所有数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验均不符合正态分布, 因此计量资料使用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 3 组数据间差异性比较使用 Kruskal-Wallis H 检验, 并进一步使用 Dunn-Bonferroni 检验比较 3 组中两两之间的差异, 利用 Logistic 回归分析生成各淋巴细胞结构参数的联合诊断因子, 受试者工作曲线 (ROC 曲线) 用以评价各指标在诊断中的价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间淋巴细胞结构参数比较 各淋巴细胞结构参数 (L-WX、L-WY、L-WZ、L-X、L-Y、L-Z) 水平在 IM 组、B-CLPD 组、非肿瘤性增殖组 3 组间有差异, 差异有统计学意义 ($H = 46.399 \sim 190.487, P < 0.001$), 见表 1。使用 Dunn-Bonferroni 检验进一步对各组间淋巴细胞结构水平进行两两比较, IM 组 L-WX、L-WY、L-X、L-Y、L-Z 水平高于 B-CLPD 组, IM 组 L-WX、L-WY、L-WZ、L-X、L-Y、L-Z 水平高于非肿瘤性增殖组, B-CLPD 组 L-WZ、L-X、L-Z 水平高于非肿瘤性增殖组, 差异均有统计学意义 (调整后 $P < 0.001$), L-WZ 在 IM 组与 B-CLPD 组间差异无统计学意义 (调整后 $P = 0.091$), L-WX、L-WY、L-Y 在 B-CLPD 组与非肿瘤性增殖组间差异无统计学意义 (调整后 $P = 0.079, 0.841, 0.507$)。

表 1 各组淋巴细胞结构参数水平比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

项目	IM 组 ($n=111$)	B-CLPD 组 ($n=87$)	非肿瘤性增殖组 ($n=145$)	H	P
L-WX	642(563~725)	487(444~553)	508(475.5~568.5)	86.813	<0.001
L-WY	1 140(1 184~1 620)	891(732~978)	852(787.5~912.5)	190.487	<0.001
L-WZ	686(602~814)	652(605~689)	597(509.5~673.5)	46.339	<0.001
L-X	83.7(82.3~85.2)	80.3(76.9~83.0)	77.0(75.2~79.15)	171.652	<0.001
L-Y	87.2(82.3~94.2)	76.5(68.0~82.5)	75.1(72.15~78.35)	131.766	<0.001
L-Z	63.0(62.0~63.8)	60.6(59.0~62.3)	58.9(58.1~60.05)	182.426	<0.001

2.2 Logistic 回归模型的建立 以诊断结果为 IM 或 B-CLPD 作为二分类因变量, 各淋巴细胞结构参数为协变量, 利用 SPSS 软件中 LR 前进法功能对参数进行筛选, 生成联合诊断因子 pre1, 建立 Logistic 回归方程, 方程表达为 $\text{logist}(\text{pre1}) = -72.090 + 0.014(L-WY) + 0.171(L-X) + 0.683(L-Z)$ 。见表 2。

2.3 pre1 鉴别 IM 与 B-CLPD 的临床价值 利用 SPSS22.0 生成 pre1 与各淋巴细胞结构参数鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 的 ROC 曲线, 见图 1, pre1 鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 的 ROC 曲线下面积为 0.980, 高于

各淋巴细胞结构参数, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 当取临界值为 0.594 5 时, 灵敏度为 91.9%, 特异度为 96.6%, 见表 3。

表 2 各淋巴细胞结构参数鉴别 IM 与 B-CLPD 的 Logistic 模型拟合参数 (LR 前进法)

项目	参数	β	标准误	Wald χ^2	P	OR
步骤 1	L-WY	0.009	0.001	45.408	<0.001	1.009
	常数	-9.995	1.468	46.374	<0.001	-
步骤 2	L-WY	0.013	0.002	34.671	<0.001	1.013

续表 2 各淋巴细胞结构参数鉴别 IM 与 B-CLPD 的 Logistic 模型拟合参数 (LR 前进法)

项目	参数	β	标准误	Wald χ^2	P	OR
步骤 3	L-X	0.357	0.090	15.793	<0.001	1.428
	常数	-43.285	8.705	24.726	<0.001	-
	L-WY	0.014	0.003	29.774	<0.001	1.015
	L-X	0.171	0.077	4.906	<0.001	1.187
	L-Z	0.683	0.211	10.493	<0.001	1.979
	常数	-72.090	13.980	26.590	<0.001	-

注：- 表示该项无数据。

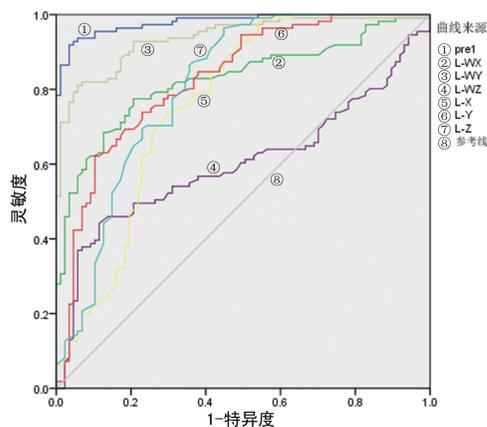


图 1 pre1 与各淋巴细胞结构参数鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 的 ROC 曲线

表 3 pre1 与各淋巴细胞结构参数鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 的诊断价值

项目	AUC	标准误	P	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
pre1	0.980	0.008	<0.001	0.594 5	91.9	96.6
L-WX	0.826	0.029	<0.001	557.5	77.5	79.3
L-WY	0.937	0.017	<0.001	1 134.0	81.1	94.3
L-WZ	0.601	0.041	0.015	710.5	44.1	88.5
L-X	0.764	0.036	<0.001	79.65	98.2	46.0
L-Y	0.828	0.030	<0.001	84.95	62.2	89.7
L-Z	0.808	0.033	<0.001	60.75	96.4	55.2

2.4 联合诊断因子效能的验证 选取 2019 年 4 月至 2019 年 7 月 IM 患者样本与 B-CLPD 患者样本各 16 例,使用希森美康 XN 血液分析仪对样本进行检测并将测得的淋巴细胞结构参数,原方程变形后得到 $pre1 = 1 / \{ 1 + e^{-[-72.090 + 0.014(L-WY) + 0.171(L-X) + 0.683(L-Z)]} \}$, 将数据代入方程,计算 pre1 的值, $pre1 \geq 0.594 5$ 诊断为 IM, $pre1 < 0.594 5$ 诊断为 B-CLPD,验证得出联合诊断因子鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 的灵敏度为 87.5%,特异度为 100.0%,准确度为 93.8%。

3 讨论

IM 病程多数为自限性且预后良好,少数迁延不愈则可能会出现严重并发症,外周血中出现的大量异

型淋巴细胞是诊断 IM 的重要证据^[3,5],这些异型淋巴细胞被 ICSH 建议报告为反应性淋巴细胞,用以和肿瘤性增殖的淋巴细胞区分^[6],异型淋巴细胞形态与正常淋巴细胞相比,胞体增大,胞质增多,胞核母细胞化,嗜碱性增强,目前国内一般根据细胞形态将其分为浆细胞型、单核细胞型、幼稚型 3 类^[7]。B-CLPD 多数进展缓慢,但可向侵袭性发展,难以治愈,淋巴细胞以成熟淋巴细胞为主^[4],但是形态与正常淋巴细胞形态相比,亦有不同:CLL 与 MCL 常见异常的成熟淋巴细胞,偶见带有核仁的幼稚淋巴细胞;LPL 细胞核具有淋巴细胞特征,其他方面具有浆细胞特征;HCL 细胞胞质较丰富,有不规则“毛发样”突起,核比正常淋巴细胞大,染色质较疏松;MZL 核质比较大,核仁明显,胞质一侧具有短小绒毛^[8]。当怀疑 IM 或是淋巴组织增生时,血涂片检查是一项重要的辅诊手段,通过观察细胞形态可以辨别增殖淋巴细胞的性质:异型淋巴细胞增多、肿瘤性淋巴细胞增殖或是其他类型非肿瘤性淋巴细胞增殖。故而识别和报告血涂片中白细胞分类的能力非常重要,技术人员鉴别细胞的能力基于其个人经验,且各种细胞的形态没有标准化的定义,因此,个体技术人员识别细胞的能力存在偏差^[9]。虽然通过流式细胞术等技术检测细胞表面标志物可以鉴别淋巴细胞的性质,但是与血常规及血涂片检测相比,检测时间较长,成本较高,作为初筛检测效率较低。

希森美康 XN 系列血液分析仪虽然可以给出异型淋巴细胞或是异常淋巴细胞等报警信息,但这种报警信息的准确度不高^[10],希森美康 XN 血液分析仪分类计数白细胞的原理是通过检测前向散射光、侧向散射光、侧向荧光对不同形态的白细胞进行判断:前向散射光是激光束照射细胞时,光以 0°角散射的讯号,其强度反映细胞的大小;侧向散射光是激光束照射细胞时,光以 90°角散射的讯号,其强度反映细胞的复杂程度;侧向荧光是荧光染料对细胞核酸染色后产生的荧光讯号,其强度反映细胞核酸的量。相对于散点图以可视化的形式反映这 3 种光对白细胞的检测结果,淋巴细胞结构参数以量化的形式反映这 3 种光对白细胞的检测结果:X、Y、Z 的值分别代表细胞胞内的平均复杂程度、细胞核酸的平均含量、细胞胞体平均大小;WX、WY、WZ 的值分别代表细胞胞内复杂程度不均一性、细胞核酸含量不均一性、细胞胞体大小不均一性^[11]。由于异型淋巴细胞、B-CLPD 外周血淋巴细胞、正常淋巴细胞形态上的差异,IM 组淋巴细胞结构参数中的 L-WX、L-WY、L-X、L-Y、L-Z 高于 B-CLPD 组 ($P < 0.001$),IM 组所有淋巴细胞结构参数均高于非肿瘤性增殖组 ($P < 0.001$),而 L-WZ 在两组间差异

无统计学意义($P=0.091$)的原因可能为 IM 组与 B-CLPD 组淋巴细胞胞体大小均存在一定不均一性。B-CLPD 组部分淋巴细胞结构参数(L-WZ、L-X、L-Z)高于非肿瘤性增殖组($P<0.001$),说明两组间淋巴细胞的体积与胞内复杂程度差异较大;反映核染色质的淋巴细胞结构参数 L-WY 与 L-Y 在两组间差异无统计学意义($P=0.841, P=0.507$)著说明两组间核染色质的量差异不大,其原因可能如前文所述,虽然 B-CLPD 的淋巴细胞以成熟淋巴细胞为主但仍与正常淋巴细胞形态有差异。

已有一些学者研究血液分析仪提供的淋巴细胞结构参数在 IM 的诊断价值,谢晓英等^[12]研究表明 L-Y 在 IM 患者与健康人群间有差异,王宏等^[13]探讨了 L-X、L-Y 在筛查 IM、ALL 中的应用。SALE 等^[14]的研究虽然与本研究类似,探讨了淋巴细胞结构参数在 IM 与慢性淋系肿瘤鉴别中的价值,但其只探讨了 L-WX、L-WY、L-WZ 3 项指标,且在对 3 项指标设定阈值联合诊断的方法上较为粗糙,而本研究根据淋巴细胞结构参数与淋巴细胞形态间的关系,探讨所有淋巴细胞结构参数(L-WX、L-WY、L-WZ、L-X、L-Y、L-Z),并用 Logistic 回归研究各参数联合鉴别诊断 IM 与 B-CLPD、其他类型非肿瘤性淋巴细胞增殖的临床意义,本研究结果表明淋巴细胞结构参数在鉴别 IM 与 B-CLPD 方面,均具有较高的灵敏度(91.9%)、特异度(96.6%)。

本研究的不足首先在于样本量不大,其次,淋巴系统增殖性疾病远不止 B-CLPD 一种,较为繁多,分类较细,若能在扩大样本量的基础上探讨各类淋巴系统增殖性疾病的淋巴细胞结构参数,可能会得到更加全面的研究结果。

4 结 论

通过 Logistic 回归联合淋巴细胞结构参数中的 L-WY、L-X、L-Z 在鉴别诊断 IM 与 B-CLPD 中有较高的价值,这些指标在通过希森美康 XN 血液分析仪检测血常规时即可便捷获得,在拥有一定诊断准确性的同时拥有较高的筛查效率。

参考文献

[1] DUNMIRE S K, HOGQUIST K A, BALFOUR H H, et al. Infectious mononucleosis[J]. Curr Top Microbiol Im-

munol, 2015, 390(1): 211-240.

- [2] BRAVENDER T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis[J]. Adolesc Med State Art Rev, 2010, 21(2): 251-264.
- [3] 杨绍基, 李兰娟, 任红, 等. 传染病学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 97-100.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 359-365.
- [5] KULKARNI J D. Apoptotic lymphocyte as a clue to infectious mononucleosis[J]. Blood, 2012, 120(4): 708.
- [6] PALMER L, BRIGGS C, MCFADDEN S, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features[J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37(3): 287-303.
- [7] 刘成玉, 罗春丽. 临床检验基础[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2005: 57-67.
- [8] 张会超, 何芳, 贾晓云, 等. 慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病的病理学及免疫表型特征分析[J]. 山东医药, 2016, 56(30): 20-24.
- [9] VAN D W, VAN GELDER W, DE KEIJZER R, et al. The divergent morphological classification of variant lymphocytes in blood smears[J]. J Clin Pathol, 2006, 60(7): 838-839.
- [10] 曹科, 郎家庆, 罗小娟, 等. Sysmex XN-3000 血液分析仪 WDF 和 WPC 通道报警阈值的验证及调整策略[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(3): 166-170.
- [11] URRECHAGA E, BOVEDA O, AGUIRRE U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(3): 259-266.
- [12] 谢晓英, 林向华, 何健, 等. 淋巴细胞参数 LYMPH-Y 在 EB 感染的传染性单核细胞增多症患者中的变化及应用价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(18): 4111-4113.
- [13] 王宏, 戎国栋, 陈丹, 等. Lymph-X 和 Lymph-Y 在筛查 IM、ALL 中的应用[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(8): 634-635.
- [14] SALE S, CARONE A E, FUMI M, et al. Detection of apoptotic lymphocytes through sysmex XN-1000 as a diagnostic marker for mononucleosis syndrome[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(5): 779-793.

(收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2019-11-12)