

• 论 著 •

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值

温大科, 李天宇[△]

无锡市儿童医院血液科, 江苏无锡 214000

摘要:目的 探讨肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症(IM)中的诊断价值。方法 选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月于该院确诊为 IM 的患儿 47 例纳入 IM 组,另选择同期就诊的非 IM 发热患儿 50 例纳入非 IM 发热组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患儿空腹静脉血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平,并收集患儿一般资料及实验室检查资料。通过 Logistic 回归分析 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平与 IM 的关系,而后建立基于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平的预测列线图,分析其对儿童 IM 的诊断价值。结果 IM 组患儿肝脏及脾大占比,中性粒细胞计数(Neu)、淋巴细胞计数(Lym)、异型淋巴细胞占比, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平均显著高于非 IM 发热组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肝大($OR = 35.128, 95\%CI: 4.467 \sim 127.556$)、异性淋巴细胞占比($OR = 1.277, 95\%CI: 1.021 \sim 1.476$)、TNF- α ($OR = 15.991, 95\%CI: 5.476 \sim 369.052$)、IL-1 β ($OR = 2.015, 95\%CI: 1.095 \sim 3.706$)、IL-6($OR = 2.853, 95\%CI: 1.398 \sim 5.822$)及 IL-10($OR = 1.221, 95\%CI: 1.083 \sim 1.377$)为 IM 的危险因素($P < 0.05$)。根据多因素 Logistic 分析结果,应用列线图模型建立 IM 的预测评分,列线图预测 IM 的 C 指数为 0.922($95\%CI: 0.871 \sim 0.963$)。内部验证显示,列线图模型预测 IM 与实际可能性绝对误差为 0.009,一致性良好。结论 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 联合检测可以有效地提升 IM 患儿的诊断效能,可以将之运用于基层医院发热患儿 IM 的早期诊断中。

关键词:肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素; 传染性单核细胞增多症; 儿童; 诊断效能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.023 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)13-1630-05 **文献标志码:**A

Diagnostic value of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 combined detection in children with infectious mononucleosis

WEN Dake, LI Tianyu[△]

Department of Hematology, Wuxi Children's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6 and IL-10 combined detection in children with infectious mononucleosis (IM). **Methods** From December 2017 to December 2019, 47 children diagnosed with IM in this hospital and 50 patients with fever and non-IM disease diagnosed in the same period were included in the IM group and non-IM fever group. The levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 in fasting venous serum of the two groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the general data and laboratory examination data of the children were collected. Logistic regression was used to analyze the relationship between TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 and IM, and then the predictive histogram based on TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 was established to analyze its diagnostic value for IM in children. **Results** The proportions of hepatomegaly and spleen enlargement, the proportions of Neu, Lym, atypical lymphocytes, the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 in IM group were significantly higher than those in non-IM fever group, with statistical significance ($P < 0.05$). Hepatomegaly ($OR = 35.128, 95\%CI: 4.467 \sim 127.556$), proportion of heterogenous lymphocytes ($OR = 1.277, 95\%CI: 1.021 \sim 1.476$), TNF- α ($OR = 15.991, 95\%CI: 5.476 \sim 369.052$), IL-1 β ($OR = 2.015, 95\%CI: 1.095 \sim 3.706$), IL-6 ($OR = 2.853, 95\%CI: 1.398 \sim 5.822$) and IL-10 ($OR = 1.221, 95\%CI: 1.083 \sim 1.377$) were the risk factors for IM ($P < 0.05$). According to the results of multivariate Logistic analysis, the prediction score

作者简介:温大科,男,副主任医师,主要从事血液肿瘤方面的感染免疫、危重症治疗相关研究。 [△] **通信作者,** E-mail: wxlty999@163.com。

本文引用格式:温大科,李天宇. TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(13): 1630-1634.

of IM was established by using the histogram model, and the C index of the predicted IM by the histogram was 0.922 (95% CI: 0.871~0.963). Through internal verification, it can be seen that the absolute error between the predicted IM and the actual possibility by the histogram model is 0.009, showing good consistency. **Conclusion** The combined detection of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 can effectively improve the diagnostic efficiency of IM in children, and can be applied in the early diagnosis of IM in children with fever in primary hospitals.

Key words: tumor necrosis factor α ; interleukin; infectious mononucleosis; children; diagnostic efficacy

传染性单核细胞增多症(IM)患儿的免疫因子表达可能发生异常^[1-2]。IM 作为以发热起病的感染性疾病,免疫因子并非其特异性诊断因素,容易与其他感染性疾病混淆^[3]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 由巨噬细胞释放,在感染性疾病中 TNF- α 水平可能出现异常;白细胞介素(IL)由白细胞释放,在感染性疾病发病过程中起着传递抗原信息的作用^[4-6]。本研究旨在进一步明确 IM 与 TNF- α 、IL 的关系,探讨上述指标联合应用对 IM 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月于本院确诊为 IM 的患儿 47 例纳入 IM 组,另选择同期就诊的非 IM 发热患儿 50 例作为非 IM 发热组。纳入标准:(1)IM 组患儿符合《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》中 IM 的诊断标准,且为首次诊断^[1];(2)非 IM 发热组患儿均明确诊断为上呼吸道感染,符合《急性上呼吸道感染基层诊疗指南 2018 版》标准^[7];(3)腋温 ≥ 37.3 °C;(4)年龄 3~12 岁;(5)患儿监护人签署知情同意书。排除标准:(1)血液系统恶性疾病;(2)先天性缺陷或发育异常;(3)半月内抗菌药物或免疫抑制剂使用史;(4)器官功能明显异常;(5)热程(发热天数)超过 3 d。

1.2 方法 所有患儿均行 EB 病毒抗体(包括 CA-IgM、CA-IgG 及 NA-IgG)检测。

1.2.1 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平检测 抽取患儿空腹静脉血后分离上清液,使用上海酶联生物科技有限公司提供的相关酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(双抗夹心法)对血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平进行检测,并采用酶标仪对结果进行定量,具体方法如下。将所有试剂充分混匀,注意轻拿轻放,同时缓慢混匀,避免气泡产生导致取样误差。标本用标本稀释液 1:1 稀释后加 50 μ L 于反应孔内建立标本孔,并将等量的稀释液加入其他反应孔作为空白孔。立即加入 50 μ L 的生物素标记的抗体。盖上膜板,轻轻振荡混匀,37 °C 温育 1 h。甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡 30 s,弃去洗涤液,用吸水纸拍干。重复此操作 3 次后每孔加入 80 μ L 的亲合链酶素-辣根过氧化物酶(HRP),轻轻振荡混匀,37 °C 温育 30 min。而后每孔加入底物 A、B 各 50 μ L,轻轻振荡

混匀,于 37 °C 温育 10 min,孵育过程中避免光照。取出酶标板,迅速加入 50 μ L 终止液,使用上海谱原仪器有限公司提供的 Alpha1500 型分光光度计在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度(A)值。以 A 值为纵坐标(Y),相应的待测物质标准品浓度为横坐标(X),绘制相应的曲线,样品中待测物质含量可根据其 A 值由标准曲线换算出。试剂盒性能:(1)敏感度,最小的检测浓度小于 1 号标准品,样品线性回归与预期浓度相关系数(R)值为 0.990。(2)特异度,不与其他细胞因子反应。(3)重复性,板内、板间变异系数均小于 10%。

1.2.2 临床资料及实验室检查结果收集 收集患儿临床资料,包括年龄、性别、出生体质量、热程、1 年内抗菌药物使用次数、临床症状,以及实验室检查结果,包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(Neu)、淋巴细胞计数(Lym)、异型淋巴细胞占比、C 反应蛋白、降钙素原。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 R(3.6.2 for windows)软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归模型评估 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平与 IM 的相关性,构建基于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平的预测列线图。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料及实验室检查结果比较 IM 组患儿肝大及脾大占比、Neu、Lym、异型淋巴细胞占比,以及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平均显著高于非 IM 发热组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 IM 相关指标的 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,将 IM 患病作为因变量(1=是,0=否);将肝大(1=是,0=否)及脾大(1=是,0=否)、Neu(实测值)、Lym(实测值)、异型淋巴细胞占比(实测值)、TNF- α (实测值)、IL-1 β (实测值)、IL-6(实测值)及 IL-10(实测值)作为自变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,肝大($OR = 35.128, 95\% CI: 4.467 \sim 127.556$)、异性淋巴细胞占比($OR = 1.277, 95\% CI: 1.021 \sim 1.476$)、TNF- α ($OR = 15.991, 95\% CI:$

5.476~369.052)、IL-1 β ($OR=2.015, 95\%CI: 5.822$)及 IL-10($OR=1.221, 95\%CI:1.083\sim1.377$)
1.095~3.706)、IL-6 ($OR=2.853, 95\%CI:1.398\sim$ 为 IM 的危险因素 ($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患儿临床资料及实验室检查结果比较

因素	IM 组($n=47$)	非 IM 发热组($n=50$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	7.29 $\pm$ 1.17	6.82 $\pm$ 1.34	1.842	0.068
性别构成(男/女, n/n)	29/18	24/26	1.835	0.176
出生体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	3.47 $\pm$ 0.79	3.26 $\pm$ 0.64	1.433	0.155
热程($\bar{x}\pm s$,d)	1.47 $\pm$ 0.79	1.21 $\pm$ 0.82	1.591	0.115
1 年内抗菌药物使用次数($\bar{x}\pm s$,次)	3.82 $\pm$ 1.17	3.76 $\pm$ 1.04	0.266	0.791
临床症状[$n(\%)$]				
咽峡炎	39(82.98)	36(72.00)	1.655	0.197
颈部淋巴结肿大	37(78.72)	31(62.00)	3.233	0.072
肝大	13(27.66)	4(8.00)	4.370	0.037
脾大	17(36.17)	5(10.00)	9.462	0.002
眼睑水肿	7(14.89)	2(4.00)	3.441	0.064
WBC($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	13.61 $\pm$ 4.07	12.60 $\pm$ 2.61	1.137	0.256
Neu($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	5.11 $\pm$ 1.79	4.43 $\pm$ 0.99	2.075	0.038
Lym($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	5.91 $\pm$ 2.44	4.03 $\pm$ 1.61	3.743	<0.001
异型淋巴细胞占比($\bar{x}\pm s, \%$)	5.34 $\pm$ 1.96	3.24 $\pm$ 1.17	4.010	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	13.57 $\pm$ 5.94	15.44 $\pm$ 8.01	−1.415	0.157
PCT($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)	0.47 $\pm$ 0.21	0.51 $\pm$ 0.25	−0.383	0.702
TNF- α ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	2.45 $\pm$ 0.68	1.83 $\pm$ 0.47	4.281	<0.001
IL-1 β ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	9.51 $\pm$ 3.99	7.39 $\pm$ 2.56	2.866	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	17.84 $\pm$ 4.66	14.97 $\pm$ 3.59	3.216	0.001
IL-10($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	78.43 $\pm$ 22.37	50.31 $\pm$ 11.21	6.092	<0.001

2.3 基于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平的预测模型的构建与验证 根据多因素 Logistic 分析结果,构建基于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平的预测列线图,见图 1。列线图预测 IM 的 C 指数为 0.922

(95%CI:0.871~0.963)。内部验证显示,列线图模型预测 IM 与实际可能性绝对误差为 0.009,一致性良好,见图 2。

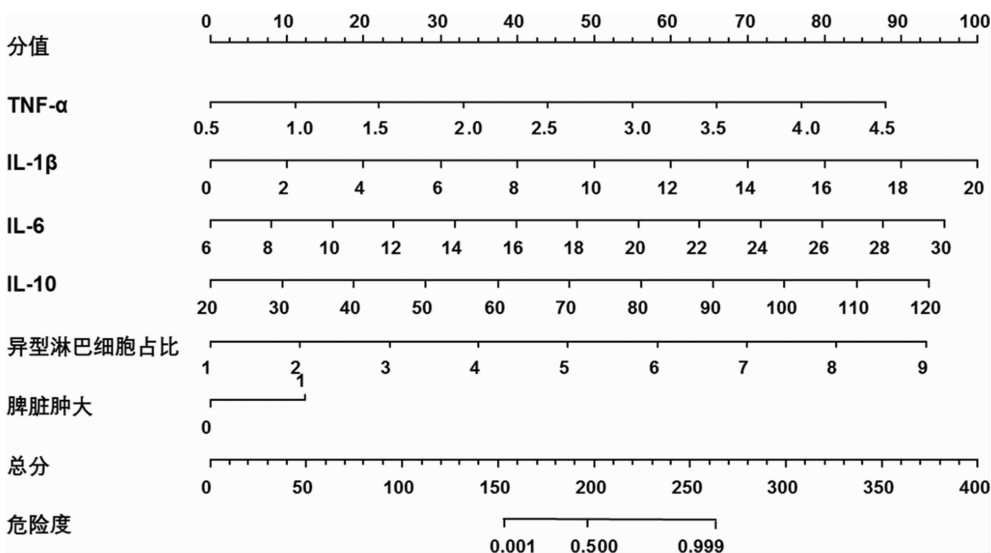


图 1 基于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平预测 IM 的列线图

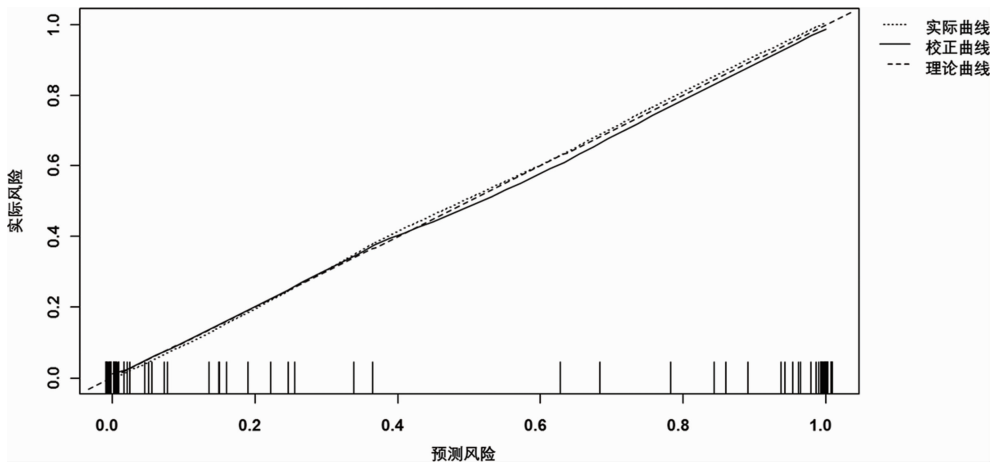


图 2 基于 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10 水平预测 IM 模型的内部验证

表 2 IM 相关指标的 Logistic 回归分析							
因素	β	标准误	Wald χ ²	P	OR	95%CI	
						下限	上限
肝大	3.559	2.072	7.194	0.007	35.128	4.467	127.556
脾大	1.106	1.412	0.614	0.433	3.022	0.192	48.118
Neu	-0.506	0.542	0.869	0.351	0.603	0.208	1.746
Lym	0.308	0.326	0.889	0.346	1.360	0.718	2.578
异型淋巴细胞占比	0.205	0.094	4.752	0.029	1.227	1.021	1.476
TNF-α	2.772	3.098	6.294	0.012	15.991	5.476	369.052
IL-1β	0.700	0.311	5.072	0.024	2.015	1.095	3.706
IL-6	1.049	0.364	8.305	0.004	2.853	1.398	5.822
IL-10	0.200	0.061	10.646	0.001	1.221	1.083	1.377
常数	-57.485	19.159	9.003	0.003	0.000	—	—

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

国内 IM 发病人群主要集中于学龄及学龄前儿童,IM 是一类自限性疾病,患儿症状会在一定时间后消失,但在 SENJO 等^[8]的研究中,少部分临床治愈后的患儿淋巴组织内仍有少量 EB 病毒残留,而此类残留病毒会诱发小儿恶性肿瘤疾病。通过早期确诊并采取积极的治疗手段能尽可能地在病毒复制早期进行遏制,并减少治愈后的病毒残留量。目前,根据《诸福棠儿科学(第八版)》中的描述,通过症状及相关抗原的检测能对 IM 进行有效诊断,但大部分发热患儿首诊的乡村卫生院及社区医院等基层医疗机构开展相关抗原检测的难度大。本课题组在前期的研究中,针对 EB 病毒所致的 IM 诱发的单核-巨噬细胞系统增生的特点,结合国内外多个研究^[9-10],筛选出了 TNF-α、IL-1β、IL-6 及 IL-10 对 IM 进行联合诊断,效果显著。

本研究中,单因素分析结果显示,IM 组患儿较非 IM 发热组患儿肝大、脾大占比,以及 Neu、Lym、异型淋巴细胞占比升高明显。IM 患儿的诊断标准中肝大是其中重要的一项标准,而刘立飞等^[11]的研究中,IM

患儿肝大、脾大占比高达 62.1% 及 80.6%,显著高于本次研究中的 27.6% 及 78.7%,原因在于本研究主要针对早期发热的 IM 患儿,纳入患儿热程均<3 d,而该研究中患儿热程在 7~10 d,由于此时间段内肝、脾二器官受到病毒感染的影响时间长,其所致的免疫功能异常亢进更严重,故肝大、脾大更明显。而咽峡炎及颈部淋巴结肿大在细菌或其他病毒所致的上呼吸道感染中也属较为常见的症状,并非 IM 患儿的特异性表现,故这些症状仅为 IM 诊断参考标准中的一项。IM 患儿的 Neu、Lym 及异型淋巴细胞占比明显升高则是由于 EB 病毒引起的单核-巨噬细胞系统异常激活所致,这点也已经在国内外多个研究中得到证实^[12-13]。TNF-α 是由巨噬细胞释放的肿瘤细胞杀伤因子,IM 患者由于 EB 病毒感染导致巨噬细胞增生,故 TNF-α 水平亦会明显增加。在肖楠阳等^[14]的研究中,EB 病毒感染患儿外周血单个核细胞(PBMC)内多个 Toll 受体蛋白及 TNF-α mRNA 均呈高表达状态,而该研究还指出 Toll 受体蛋白是前炎性细胞因子基因激活的重要影响因素,说明 EB 病毒可导致 PBMC 内 TLR 激活,从而诱导 TNF-α 大量释放,本研究中 IM 患儿的血清 TNF-α 水平显著上升,与该研究结论一致。IL-1β、IL-6 及 IL-10 均为 IL 家族成员,既往研究显示,上述 3 种因子由 T 淋巴细胞释放,IL-1β、IL-6 具有促炎作用,而 IL-10 则具有抗炎作用,当 EB 病毒进入体内后,通常由巨噬细胞吞噬并将抗原信号呈递至 T 细胞,从而诱导免疫反应的发生^[15-16]。在 GERBER-MORA 等^[17]的研究中,EB 病毒感染后患儿体内 CD4⁺CD8⁺调节性 T 细胞(Tr 细胞)比例显著上升,从而导致该细胞分泌的 IL-10 及 IL-6 水平显著增加。同时文献^[14]报道,EB 病毒激活 TLR 受体后亦会导致 PBMC 内的 IL-1β mRNA 水平显著增加,从而导致体内上述因子水平增加,本研究也得到了类似结果。

回归分析结果显示,脾大、Neu、Lym 与 IM 发病无相关性,笔者认为有以下几点原因:(1)大规模流行

病学调查结果显示,近年来小儿上呼吸道感染中病毒感染的占比显著增加,而巨细胞病毒、甲型流感病毒在某些特定条件下亦会诱发脾大,故脾大非 EB 病毒感染的特异性症状^[18]; (2) 在文献[11]的研究中,患儿症状与年龄相关,部分年龄较小的患儿症状不典型; (3) 发热患儿多伴有病原体感染,而此类患儿 Neu 及 Lym 通常情况下会上升,加之病程较短,故上述 2 个指标差异不显著; (4) 本次研究为单中心小样本量研究,结果可能存在偏倚。

列线图是一种图形工具模型,最初设计用于无需计算机或计算器即可快速地进行近似复杂的计算,通过将不同指标按其权重形成量化的预测分值,列线图在提高单项指标诊断准确性的基础上,具有简便的界面和实用性,目前已被广泛应用于疾病诊断及预后预测中^[19-21]。本研究对基于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 水平的列线图分析结果显示, C 指数为 0.922, 提示该模型对于 IM 的预测价值较好。

综上所述, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 联合检测可以有效提升 IM 患儿的诊断效能, 且 ELISA 检测上述指标的可行性较好, 可以应用于基层医院发热患儿 IM 的早期诊断中。

参考文献

- [1] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 916-919.
- [2] CUNHA B A, CHAWLA K. Fever of unknown origin (FUO): CMV infectious mononucleosis or lymphoma [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(7): 1373-1376.
- [3] KOLESNIK Y, ZHARKOVA T, RZHEVSKAYA O, et al. Clinical and immunological criteria for the adverse course of infectious mononucleosis in children[J]. Georgian Med News, 2018(278): 132-138.
- [4] BARTLETT A, WILLIAMS R, HILTON M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: a systematic review of published case reports [J]. Injury, 2016, 47(3): 531-538.
- [5] 邓士勇, 陈明, 王旭东, 等. 联合检测 HLA-G、IL-6 在传染性单核细胞增多症患儿中的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 1210-1214.
- [6] MEDOVIC R, IGRUTINOVIC Z, RADOJEVIC-MARJANOVIC R, et al. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children[J]. Srpski Arhiv Celok Lek, 2016, 144(1/2): 56-62.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性上呼吸道感染基层诊疗指南(实践版·2018) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(5): 427-430.
- [8] SENJO H, AKIO M, KANAYA M, et al. Pyothorax-asso-

- ciated lymphoma with the expression of Epstein-Barr virus latent genes[J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2018, 55(1): 143-147.
- [9] KANNO H, WATABE D, SHIMIZU N, et al. Adhesion of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lines to cultured endothelial cells stimulated with inflammatory cytokines[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 151(3): 519-527.
- [10] JANANI M K, MALATHI J, APPASWAMY A, et al. A hospital based pilot study on Epstein-Barr virus in suspected infectious mononucleosis pediatric patients in India [J]. J Infect Dev Ctries, 2015, 9(10): 1133-1138.
- [11] 刘立飞, 周凯, 胡静. 不同年龄段儿童原发性 EB 病毒感染发病的临床特点[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1471-1474.
- [12] KURTASOVA L M, TOLSTIKOVA A E, SAVCHENKO A A. Immunologic indexes, enzyme status of lymphocytes and functional activity of blood neutrophils in children with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus[J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2013(7): 42-46.
- [13] EBELL M H, CALL M, SHINHOLSER J A, et al. Does this patient have infectious mononucleosis: the rational clinical examination systematic review[J]. JAMA, 2016, 315(14): 1502-1509.
- [14] 肖楠阳, 陈骥, 蔡少丽. Epstein-Barr 病毒的免疫调控与逃逸机制[J]. 微生物学报, 2016, 56(1): 19-25.
- [15] SLAATS J, TEN OEVER J, VAN DE VEERDONK F L, et al. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(12): e1005973.
- [16] ROJAS JM, AVIA M, MARTÍN V, et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 6104054.
- [17] GERBER-MORA R, Y Lillo V P, MORENO-SILVA R, et al. Fine needle cytology features of an atypical presentation of infectious mononucleosis [J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2020, 24(Suppl 1): S139-S142.
- [18] 闫坤龙, 谢志萍, 高寒春, 等. 2009—2011 年南京地区儿童急性呼吸道感染人冠状病毒 HKU1 和 NL63 临床与流行病学特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(6): 615-619.
- [19] PARK S Y. Nomogram: an analogue tool to deliver digital knowledge[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(4): 1793.
- [20] 龚娇, 孙恒昌, 胡波. 列线图在肿瘤风险预测和预后评估中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(6): 614-618.
- [21] 邓强庭, 栾嘉, 张维, 等. 基于 R-Shiny 的 Cox 回归模型列线图绘制工具的开发实现[J]. 现代预防医学, 2018, 45(24): 4417-4422.