

文章编号 1006-8147(2021)01-0061-04

论著

## 尿酸水平与传染性单核细胞增多症关系的研究

张丽, 逢崇杰, 巩路

(天津医科大学总医院感染科, 天津 300052)

**摘要** 目的:探讨尿酸水平与传染性单核细胞增多症(IM)之间的关系。方法:本研究入组95例IM患者(男性47例、女性48例)和95名健康对照者,临床资料按性别分类。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析法确定预测发生IM的尿酸切点值,用二元Logistic回归计算风险比(OR)。结果:IM患者的尿酸水平明显低于对照组,男性尿酸水平明显高于女性。ROC曲线显示尿酸对IM具有预测价值,男性和女性的尿酸切点值分别为326.00  $\mu\text{mol/L}$ 和243.50  $\mu\text{mol/L}$ ,诊断准确率分别为76.596%和80.208%。二元Logistic回归分析显示,男女尿酸较低的四分位数中存在显著的IM风险,且低尿酸水平的女性更易患此病。其中,尿酸第一四分位的男性和女性的原始OR值分别为24.000和52.500,加入协变量后的OR值分别为31.437和301.746(均 $P<0.01$ )。结论:尿酸和IM呈负相关,IM患者的抗氧化储备逐渐减少,尤以女性为著。

**关键词** 传染性单核细胞增多症;尿酸;受试者工作特征曲线;风险比

中图分类号 R512.7

文献标志码 A

### Study of correlation between uric acid level and infectious mononucleosis

ZHANG Li, PANG Chong-jie, GONG Lu

(Department of Infectious, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the association between uric acid(UA) level and infectious mononucleosis(IM). **Methods:** A total of 95 patients (47 men and 48 women) with IM were recruited, along with 95 healthy controls. Clinical data were classified by patients' sex. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was adopted to determine the cut off values of UA for IM diagnosis and prediction of IM. Crude and adjusted odds ratios (OR) of UA for IM were analyzed by binary Logistic regression. **Results:** The UA levels were significantly lower in IM patients compared with those in controls. In addition, UA levels in men were significantly higher than those in women. The ROC curve demonstrated diagnostic and predictive values of UA for IM in both sexes. The UA cut off values were 326.00 and 243.50  $\mu\text{mol/L}$  for diagnosing IM in men and women, respectively, with a diagnostic accuracy of 76.596% and 80.208%, respectively. Binary Logistic regression analysis revealed a significant risk of IM in the low UA quartiles in both sexes. Following adjustments, the OR even increased. Women with low UA levels appeared to be more susceptible to IM. For example, the crude OR in quartile 1 were 24.000 and 52.500 for men and women, respectively, and the respective adjusted OR were 31.437 and 301.746(all  $P<0.01$ ). **Conclusion:** UA is negatively correlated with IM, suggesting a progressive decrease of antioxidant reserve in IM, particularly in women.

**Key words** infectious mononucleosis; uric acid; receiver operating characteristic curve; odds ratio

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是一种与EB病毒感染有关的临床常见疾病,目前IM的发生率是500例/10万人,1920年对IM疾病进行了命名,1968年的研究报道证实EB病毒为该病的致病病因<sup>[1]</sup>。IM诊断通常依靠咽炎、发热和淋巴结肿大等临床三联征,血清学试验显示EB病毒抗体阳性。IM的治疗主要以对症、支持治疗策略为主<sup>[2]</sup>。尿酸是一种嘌呤降解代谢产物,高血清尿酸水平被认为是对身体有害的,而且高尿酸血症与许多代谢紊乱密切相关,如代谢综合征、甲状腺功能异常等<sup>[3]</sup>。另一方面,尿酸也是一种重要的机体内源性抗氧化剂,适当的血清尿酸水平对许多疾病的

拮抗作用都是必不可少的,疾病状态会消耗尿酸。例如,在卒中、多发性硬化、中枢神经系统感染等疾病,尿酸水平降低<sup>[4]</sup>。Zhang等<sup>[5]</sup>对35例IM患者的尿酸进行了监测,发现7例男性和2例女性的尿酸水平高于正常上限。Llull等<sup>[6]</sup>报道了21例IM患者在病程的前10d出现尿酸水平升高。然而,Luzuriaga和Sullivan等<sup>[7]</sup>描述了1例病程为27个月的患者,患有持续性EB病毒感染和中枢神经系统的症状,其尿酸水平降低。本研究目的是分析尿酸水平与IM之间的关系,并且明确是否存在性别差异。

### 1 对象与方法

**1.1 研究分组** 2014年12月—2015年12月天津医科大学总医院感染科95例确诊为IM的患者(47例男性和48例女性)作为患者组,2015年6月—

作者简介 张丽(1976—),女,主管护师,研究方向:感染性疾病;  
E-mail:zhangli9920@126.com。

2015年9月天津医科大学总医院健康管理部正常查体的95名健康受试者(47名男性和48名女性)作为对照组。所有入组者均签署知情同意书。IM患者做血液检测、EB病毒抗体检测和身高体重测量;对照组做血液检测和身高体重测量。EB病毒抗体IgM和IgG用酶联免疫吸附方法做测定(eurommun; medizinsche labordiagnostika AG, Lübeck, 德国)。

1.2 IM诊断标准 临床表现、外周血涂片见到不典型淋巴细胞、嗜异性抗体试验阳性、血清EB病毒抗体阳性<sup>[2]</sup>。高尿酸血症:男性尿酸>420 μmol/L, 女性尿酸>360 μmol/L<sup>[1]</sup>。

1.3 统计学处理 所有数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示;对男性和女性分别进行统计。采用独立样本 $t$ 检验测定两组病例各项指标的差异。 $\chi^2$ 检验用于比较发生率的差异,Pearson二元相关分析评价尿酸与其他变量的相关性。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线明确诊断效能,在选择尿酸折点后,计算鉴别诊断的敏感性、特异性、诊断准确性、阳性预测值和阴性预测值。用尿酸四分位数对数据进行分层,用二元Logistic回归模型计算95% CI IM的风险比(odds ratio, OR)。用SPSS 23.0进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床和血清学指标比较 男性IM患者的白细胞计数、谷丙转氨酶和谷草转氨酶显著高于对照组,而红细胞计数、血色素和尿酸水平显著低于对照组。女性IM患者谷丙转氨酶和谷草转氨酶显著高于对照组,而红细胞计数、血色素、总胆红素、尿素氮、肌酐和尿酸水平显著低于对照组,见表1、2。

表1 男性临床和血清学指标

Tab 1 Parameters characteristics in men

指标	IM组(n=47)	对照组(n=47)	t
年龄(岁)	37.40±16.83	37.68±16.83	-0.080
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.58±3.02	24.74±3.50	-1.725
白细胞( $\times 10^9$ /L)	7.17±3.81	5.93±1.49	2.085 <sup>a</sup>
红细胞( $\times 10^{12}$ /L)	4.46±0.51	5.19±0.38	-7.870 <sup>b</sup>
血色素(g/L)	133.19±14.59	155.15±10.21	-8.453 <sup>b</sup>
血小板( $\times 10^9$ /L)	208.47±80.43	214.81±46.92	-0.467
谷丙转氨酶(U/L)	86.72±108.67	27.57±29.00	3.605 <sup>b</sup>
谷草转氨酶(U/L)	55.53±76.95	24.45±30.67	2.573 <sup>a</sup>
总胆红素(μmol/L)	12.24±11.86	14.12±6.62	-0.952
尿素氮(mmol/L)	4.10±1.74	4.56±1.22	-1.496
肌酐(μmol/L)	76.30±28.92	83.34±12.75	-1.528
尿酸(μmol/L)	278.98±96.58	373.00±72.49	-5.338 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ ; <sup>b</sup> $P<0.01$

表2 女性临床和血清学指标

Tab 2 Parameters characteristics in women

指标	IM组(n=48)	对照组(n=48)	t
年龄(岁)	41.27±17.54	41.19±17.35	0.023
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.52±3.81	22.60±2.94	1.314
白细胞( $\times 10^9$ /L)	6.29±3.62	5.17±1.54	1.975
红细胞( $\times 10^{12}$ /L)	3.93±0.43	4.44±0.27	-6.954 <sup>a</sup>
血色素(g/L)	113.54±13.34	130.73±8.49	-7.530 <sup>a</sup>
血小板( $\times 10^9$ /L)	235.65±90.10	226.15±50.15	0.638
谷丙转氨酶(U/L)	61.35±103.51	14.19±6.84	3.150 <sup>a</sup>
谷草转氨酶(U/L)	45.60±58.11	16.68±6.08	3.393 <sup>a</sup>
总胆红素(μmol/L)	7.63±5.42	11.03±6.01	-2.913 <sup>a</sup>
尿素氮(mmol/L)	2.97±1.05	4.15±1.15	-5.242 <sup>a</sup>
肌酐(μmol/L)	52.13±9.46	60.77±9.59	-4.446 <sup>a</sup>
尿酸(μmol/L)	195.27±61.25	272.75±56.41	-6.446 <sup>a</sup>

注:<sup>a</sup> $P<0.01$

2.2 高尿酸血症发生率比较 不同性别间尿酸水平比较,IM组男性尿酸水平显著高于女性( $t=5.056$ ,  $P<0.01$ )。同样,对照组男性尿酸水平显著高于女性( $t=7.531$ ,  $P<0.01$ )。IM组男性高尿酸血症的发生率低于对照组,但差异无统计学意义。IM组女性没有高尿酸血症发生,与对照组比较,有统计学意义(表3)。

表3 男性、女性高尿酸血症发生率比较

Tab 3 Comparison of incidence of hyperuricemia between male and female

	高尿酸血症发生率			
	男性[n(%)]		女性[n(%)]	
	IM组	对照组	IM组	对照组
血尿酸正常	42(89.36)	37(78.72)	48(100.00)	42(87.50)
高尿酸血症	5(10.64)	10(21.28)	0(0.00)	6(12.50)
$\chi^2$	1.983		6.400 <sup>a</sup>	

注:<sup>a</sup> $P<0.05$

2.3 尿酸与其他参数相关性 计算尿酸和其他参数之间的相关性(表4)。男性尿酸与体重指数、红细胞计数、血色素、总胆红素、尿素氮、肌酐呈正相关。在女性中,尿酸与红细胞计数、血色素、尿素氮和肌酐呈正相关。

2.4 尿酸对IM的诊断和预测效能 基于ROC曲线分析(图1),尿酸对IM具有良好的诊断和预测效能。男性和女性的切点值分别为326.00 μmol/L和243.50 μmol/L,曲线下面积分别为0.809和0.835(均 $P<0.01$ )。敏感性、特异性、诊断准确率、阳性预测值和阴性预测值,男性分别为74.500%、78.700%、76.596%、75.510%和77.778%,女性分别为75.000%、85.400%、80.208%、77.358%和83.721%。

表 4 尿酸和其他参数之间的 *Pearson* 相关性分析

Tab 4 *Pearson's* bivariate correlations between UA and other variables

指标	相关系数	
	男性	女性
年龄	-0.069	-0.069
体质量指数	0.492 <sup>b</sup>	0.195
白细胞	0.112	0.127
红细胞	0.419 <sup>b</sup>	0.474 <sup>b</sup>
血色素	0.388 <sup>b</sup>	0.445 <sup>b</sup>
血小板	0.118	0.065
谷丙转氨酶	0.060	-0.166
谷草转氨酶	-0.015	-0.132
总胆红素	0.225 <sup>a</sup>	0.196
尿素氮	0.247 <sup>a</sup>	0.506 <sup>b</sup>
肌酐	0.452 <sup>b</sup>	0.496 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

2.5 不同尿酸四分位数的 IM 风险度 以最高四分位的尿酸为参考,采用二元 *Logistic* 回归模型计算两种性别的 IM 风险度,以年龄和体重指数作为协变量调整风险度(表 5)。在尿酸第 1 个和第 2 个四分位中,两种性别的 IM 风险度显著增加。血清尿酸偏低的女性更易患 IM。尿酸处在四分位 1 中,男性和女性的风险度分别为 24.000 和 52.500,调整后的

表 5 不同尿酸水平的 IM 风险

Tab 5 Risk of IM in different UA quartiles

尿酸	男性			女性		
	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	OR(95%CI) <sup>c</sup>	调整后 OR(95%CI) <sup>d</sup>	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	OR(95%CI) <sup>c</sup>	调整后 OR(95%CI) <sup>d</sup>
四分位 1	<255.75	24.000(4.381~131.472) <sup>b</sup>	31.437(4.680~211.181) <sup>b</sup>	<184.00	52.500(8.640~319.028) <sup>b</sup>	301.746(25.160~3618.861) <sup>b</sup>
四分位 2	255.75~324.00	3.810(1.132~12.816) <sup>a</sup>	4.447(1.172~16.874) <sup>a</sup>	184.00~236.50	10.625(2.718~41.534) <sup>b</sup>	34.806(5.825~207.958) <sup>b</sup>
四分位 3	324.00~384.25	0.457(0.113~1.841)	0.510(0.120~2.171)	236.50~279.50	1.667(0.404~6.870)	3.941(0.762~20.382)
四分位 4	$\geq 384.25$			$\geq 279.50$		

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;<sup>b</sup> $P<0.01$ ;<sup>c</sup>以四分位 4 为参考,未加入协变量;<sup>d</sup>以四分位 4 为参考,加入年龄和体重指数作协变量

3 讨论

正常水平的尿酸对人体十分重要。尿酸占血浆抗氧化能力的 2/3,因此是人体中最丰富的天然抗氧化剂。在氧化应激状态下,尿酸可以通过非酶氧化和暴露亲氧分子等作用,发挥拮抗作用<sup>[1]</sup>。然而,由于人类缺乏尿酸氧化酶功能,导致尿酸不能有效地进一步分解为可溶性代谢产物<sup>[9]</sup>。过高的尿酸水平也是有害的,因为它具有助氧化作用,尿酸水平长期升高会导致痛风,也与各种代谢紊乱关系密切。有研究表明,在脑卒中的病程中,过低或过高的尿酸水平预后均比较差,二者之间存在 U 型关联<sup>[6]</sup>。

OR 分别为 31.437 和 301.746(均  $P<0.01$ )。

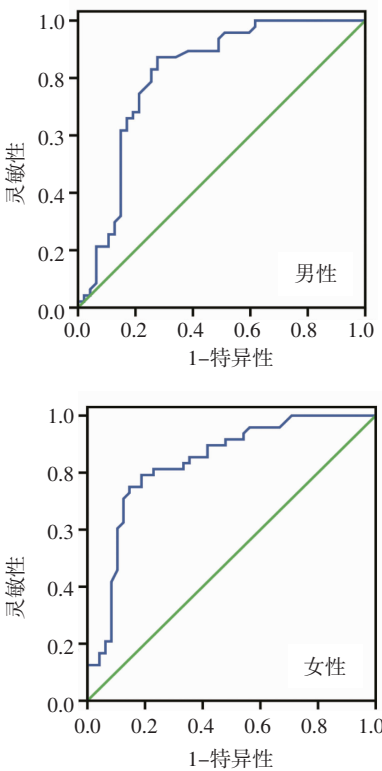


图 1 尿酸对男性和女性 IM 的诊断价值的 ROC 曲线

Fig1 ROC curve of diagnostic values of uric acid for IM in male and female patients

本研究主要针对 EB 病毒感染引起的 IM,首次证明了尿酸和 IM 之间呈负相关,提示 IM 患者的抗氧化储备明显减少。在多种类型的感染的发病机制中,细胞内应激起着重要的作用,导致广泛的细胞和组织损伤,例如:流感病毒、肝炎病毒、呼吸道病毒、人类免疫缺陷病毒、金黄色葡萄球菌、*Helicobacter* 幽门螺杆菌、螺旋体等<sup>[1,7-9]</sup>。EB 病毒感染也会引起氧化应激,从而导致抗氧化物质(包括尿酸在内)明显消耗。研究显示,在 IM 的急性发作期间,尿酸会短暂性增加,这是由于 IM 中的嘌呤生物合成增加,以适应核酸生成的增加<sup>[4]</sup>。

然而,低尿酸水平与女性易感 IM 之间的因果关系尚不明确。本研究不仅发现 IM 患者尿酸水平明显低于对照组,而且还发现男性尿酸水平明显高于女性。二元 Logistic 回归分析显示,男女尿酸处于较低四分位数者存在显著的 IM 风险,且低尿酸水平的女性更易患此病。男性血清尿酸水平明显高于女性是一个普遍现象,男性高尿酸血症的发病率也明显高于女性。较高水平的尿酸可能给男性更多的抗氧化保护。

本研究存在一定的局限性,由于横断面研究无法明确尿酸与 IM 的因果关系。未来研究可以通过增加研究样本量,增加活性氧物质和抗氧化剂活性测定等试验设计,或以尿酸作为辅助治疗手段等临床研究,可进一步验证本研究的结论。

#### 参考文献:

- [1] Luzuriaga K, Sullivan J L. Infectious mononucleosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(21): 1993
- [2] Zhang Q, Lou S, Meng Z, et al. Gender and age impacts on the correlations between hyperuricemia and metabolic syndrome in Chinese[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(6): 777
- [3] Zhang J, Meng Z, Zhang Q, et al. Gender impact on the correlations between subclinical thyroid dysfunction and hyperuricemia in Chinese[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 143
- [4] Llull L, Amaro S, Chamorro Á. Administration of uric acid in the emergency treatment of acute ischemic stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(1): 4
- [5] Moccia M, Lanzillo R, Costabile T, et al. Uric acid in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study[J]. J Neurol, 2015, 262(4): 961
- [6] Collazos J, Blanco M S, Guerra E, et al. Sequential evaluation of serum urate concentrations in AIDS patients with infections of the central nervous system[J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38(12): 1293
- [7] Dylewski J S, Gerson M. Hyperuricemia in patients with infectious mononucleosis[J]. Can Med Assoc J, 1985, 132(10): 1169
- [8] Cowdrey S C. Hyperuricemia in infectious mononucleosis[J]. JAMA, 1966, 196(4): 319
- [9] Sugita K, Hagiwara S, Satoh Y, et al. Recurrent hepatosplenomegaly and peripheral blood cytopenia, persistent Epstein-Barr virus infection and central nervous system manifestation in a patient with lymphadenopathy and low serum uric acid[J]. Acta Paediatr Jpn, 1998, 40(4): 362
- [10] Wu X W, Muzny D M, Lee C C, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution[J]. J Mol Evol, 1992, 34(1): 78
- [11] Santos C X, Anjos E I, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation[J]. Arch Biochem Biophys, 1999, 372(2): 285
- [12] Zhang X, Huang Z C, Lu T S, et al. Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients[J]. Neurotox Res, 2016, 29(1): 10
- [13] Checconi P, Salzano S, Bowler L, et al. Redox proteomics of the inflammatory secretome identifies a common set of redoxins and other glutathionylated proteins released in inflammation, influenza virus infection and oxidative stress[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127086
- [14] Zuwala-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation[J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(4): 661
- [15] Komaravelli N, Casola A. Respiratory viral infections and subversion of cellular antioxidant defenses [J]. J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics, 2014, 5(4): 1000141
- [16] Ngondi J L, Oben J, Forkah D M, et al. The effect of different combination therapies on oxidative stress markers in HIV infected patients in Cameroon[J]. AIDS Res Ther, 2006, 3(1): 19
- [17] Chakraborty S P, Das S, Chattopadhyay S, et al. Staphylococcus aureus infection induced redox signaling and DNA fragmentation in T-lymphocytes: possible ameliorative role of nanoconjugated vancomycin[J]. Toxicol Mech Methods, 2012, 22(3): 193
- [18] Kanellis J, Kang D H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease[J]. Semin Nephrol, 2005, 25(1): 39
- [19] Hébert-Schuster M, Borderie D, Grange P A, et al. Oxidative stress markers are increased since early stages of infection in syphilitic patients [J]. Arch Dermatol Res, 2012, 304(9): 689

(2020-06-29 收稿)