

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.004

837例住院患儿EB病毒感染特点及临床分析*

赵荣, 韩彦, 邓伊, 张晓洁, 孙建斌

湖北省武汉市第三医院检验科, 湖北武汉 430060

摘要:目的 探讨住院患儿EB病毒(EBV)感染特点及临床分析。方法 回顾性分析2017年1月至2018年3月该院837例住院患儿EBV感染概况、临床表现、常规检查结果及免疫功能的变化。结果 EBV-Ab阳性率为64.63%,共有25种不同模式抗体阳性谱;EBV-DNA阳性率为41.12%,传染性单核细胞增多症和急性扁桃体炎为其主要临床表现。WBC减少者25例(14.30%),淋巴细胞百分比升高者145例(82.40%);丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高者65例(36.80%),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高者70例(39.50%),总胆汁酸(TBA)升高者35例(19.70%), γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高者14例(8.20%);羟丁酸脱氢酶(HBDH)升高者143例(81.50%),乳酸脱氢酶(LDH)升高者131例(74.30%),肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)正常;肌酐(Cr)降低者有156例(88.60%),尿素氮(BUN)降低者110例(62.50%),胱抑素C(CysC)正常。IgG及IgM水平:EBV-DNA阳性组>EBV-DNA阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$);EBV-DNA阳性组:CD3⁺、CD8⁺显著升高,而CD4⁺、CD19⁺、CD56⁺降低;EBV-DNA阴性组:CD19⁺升高,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺降低。**结论** 住院患儿EBV感染率较高,临床表现多样,实验室指标变化明显,提示感染可累及多个系统,在临床诊疗中应高度重视。

关键词:住院患儿; EB病毒; 感染特点; 临床分析

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)17-2444-03

Characteristics and clinical analysis of EBV infection in 837 hospitalized children*

ZHAO Rong, HAN Yan, DENG Yi, ZHANG Xiaojie, SUN Jianbin

Department of Clinical Laboratory, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics and clinical analysis of EBV infection in 837 hospitalized children. **Methods** The general situation, main clinical manifestations, routine examination results and changes in immune function of EBV infection in 837 hospitalized children from January 2017 to March 2018 were analyzed retrospectively. **Results** The positive rate of EBV antibody and EBV-DNA are 64.63% and 41.12% respectively. They have 25 different patterns of EBV antibody positive spectra. Infectious mononucleosis and acute tonsillitis are the main clinical manifestations. WBC decreased in 25 cases (14.30%) and the percentage of lymphocytes increased in 145 cases (82.40%). 65 cases (36.80%), 70 cases (39.50%), 35 cases (19.70%), 14 cases (8.20%) and 143 cases (81.50%) of high ALT, AST, TBA, GGT, and HBDH; 131 cases (74.30%) of LDH increase, CK and CK-MB do not change significantly; 156 cases (88.60%) with the low CRE, 110 cases (62.50%) with the low BUN, and Cysc is normal. IgG and IgM levels: EBV-DNA positive group > EBV-DNA negative group and their differences have statistically significant. EBV-DNA positive group: CD3⁺ and CD8⁺ were significantly increased, while CD4⁺, CD19⁺ and CD56⁺ were decreased; EBV-DNA negative group: CD19⁺ significantly increased, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺ decreased. **Conclusion** EBV infection is relatively high in hospitalized children, the diversity of clinical manifestations and the obvious changes of laboratory indicators suggest that EBV infection may involve multiple systems, so we should be highly valued in clinical diagnosis and treatment.

Key words: hospitalized children; EB virus; characteristics of infection; clinical analysis

EB病毒(EBV)是一种特异性嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒,又称人类疱疹病毒4型(HHV-4)^[1]。它主要通过唾液、输血及器官移植传播,人群普遍易感,特

别是学龄前期及学龄期儿童,据文献报道,我国儿童EBV感染率高达90%以上^[2-5]。近年来由于EBV感染机体后,临床表现变化不一,症状多样化,并且病变

* 基金项目:湖北省自然科学基金青年项目(2015CFB699)。

作者简介:赵荣,女,主管技师,主要从事免疫学及分子生物学研究。

累及多个系统,给临床诊断和治疗带来了一定困难,也是日后发展为淋巴瘤、鼻咽癌等肿瘤的潜在威胁。本研究回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 3 月 837 例住院患儿 EBV 的感染概况、临床表现、常规检查结果以及免疫功能的变化规律,为儿童 EBV 感染的早期诊断与治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2018 年 3 月本院住院患儿 837 例,其中男 494 例、女 343 例,年龄 1 个月至 14 岁,中位年龄 3 岁 6 个月;根据患儿的年龄分为婴儿组(<1 岁)、幼儿组(1~<3 岁)、学龄前组(3~<6 岁)和学龄组(≥6 岁)。

1.2 仪器与试剂 荧光定量 PCR 仪(ABI7500)和 EBV-DNA 荧光定量 PCR 试剂盒(广州达安);全自动血细胞分析仪(LH-7500)、全自动生化免疫分析仪(ADVIA1800)及配套试剂、FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD)和 MultiTEST IMK 试剂。

1.3 方法 常规静脉采血,分析患儿 EBV 感染概况、临床表现、常规检查结果以及免疫功能的变化。采用 ELISA 检测 EBV 3 种抗原(EBV 早期抗原、核抗原和衣壳抗原)抗体谱;实时荧光定量 PCR 技术进行 EBV-DNA 测定;采用全自动血液、生化免疫分析仪及配套试剂对外周血细胞分类、肝肾功能、心肌酶谱和免疫球蛋白等进行检测;采用流式细胞仪及配套试剂检测淋巴细胞亚群的百分比及绝对值。所有操作规程严格按照试剂及仪器说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBV 感染概况 837 例住院患儿 EBV 抗体总阳性率为 64.64%(541 例),共有 25 种不同模式的 EBV 抗体阳性谱,以 EBV-NA-IgG 和 EBV-VCA-IgG 阳性(44.36%, 240 例)为主,其次是 EBV-VCA-IgM 阳性(11.83%, 64 例)、EBV-NA-IgG 和 EBV-VCA-IgG、IgA 阳性(10.91%, 59 例);不同年龄组间患儿 EBV 抗体阳性率不同,其中婴儿组阳性率 7.39%(40

例),幼儿组阳性率 20.89%(113 例),学龄前组阳性率 57.12%(309 例)、学龄组阳性率 14.23%(77 例),不同年龄组间患儿 EBV 抗体阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 56.10, P = 0.000$),学龄前组最高,婴儿组最低。428 例患儿中 EBV-DNA 阳性 176 例(41.12%),其中 250 例男性患儿中检出 100 例(23.36%),178 例女性患儿中检出 76 例(17.76%),男女 EBV-DNA 阳性检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.31, P = 0.576$)。

2.2 临床表现 本研究 EBV 感染患儿中临床症状多样,以传染性单核细胞增多症和急性扁桃体炎为主,传染性单核细胞增多症占 37.50%、急性扁桃体炎占 25.00%、肺炎占 14.50%、急性支气管炎占 10.50%、淋巴结炎占 5.62%、疱疹性咽峡炎占 4.05%、急性上呼吸道感染占 1.75%、发热为 1.08%。

2.3 常规检查结果分析 176 例 EBV 感染患儿中,外周血白细胞计数(WBC)最低 $1.8 \times 10^9/L$,最高可达 $32.9 \times 10^9/L$;低于 $4.0 \times 10^9/L$ 有 25 例,占总数的 14.30%,外周血可见幼稚细胞的有 4 例(2.39%)。淋巴细胞百分比高于 50.00%者为 145 例(82.40%),最高比例可达 85.60%,出现异型淋巴细胞的有 80 例(45.30%)。血小板减少的有 45 例(25.70%),其中 $< 50 \times 10^9/L$ 有 34 例,最低为 $1.1 \times 10^9/L$ 。

患儿入院时血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高者有 65 例(36.80%);天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高者有 70 例(39.50%),总胆汁酸(TBA)升高者有 35 例(19.70%); γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高者 14 例(8.20%);心肌酶谱检查时,以羟丁酸脱氢酶(HB-DH)和乳酸脱氢酶(LDH)升高为主,所占比例分别为 81.50%和 74.30%,而肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)的变化不明显;肾功能检查发现,肌酐(Cr)降低者有 156 例(88.60%);尿素氮(BUN)降低者有 110 例(62.50%),胱抑素 C(CysC)正常。

2.4 机体免疫功能变化特点

2.4.1 患儿中体液免疫功能比较 EBV-DNA 阳性患儿的 IgG 及 IgM 水平与其阴性患儿相比明显偏高,二者差异有统计学意义($P < 0.05$);而二者间 IgA 的表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患儿体液免疫功能比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]

患儿	n	IgG	IgM	IgA
EBV-DNA 阳性	176	12.57(10.27, 14.76)	2.35(1.92, 3.07)	1.62(0.84, 3.53)
EBV-DNA 阴性	154	6.05(4.35, 6.04)	0.58(0.44, 1.39)	1.85(0.73, 3.24)

2.4.2 EBV 感染患儿细胞免疫功能分析 EBV 感染不同时期患儿体内细胞免疫功能的变化也存在着明显的差异。以传染性单核细胞增多症为典型临床表现的 EBV-DNA 阳性患儿,机体 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 百分

比及绝对值显著升高; $CD4^+$ 、 $CD56^+$ 、 $CD16^+$ 百分比及绝对值明显降低;而以肺炎、扁桃体炎、支气管炎等为典型临床表现的 EBV-DNA 阴性患儿,机体 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD56^+$ 百分比及绝对值降低或轻度降

低,CD16⁺百分比及绝对值明显升高。

3 讨 论

EBV 属疱疹病毒科 γ 疱疹病毒亚科,是儿科常见的感染性疾病病原体之一,可导致呼吸道感染、传染性单核细胞增多症、颈部淋巴结炎及嗜血细胞综合征,也可有其他系统受累情况,且致病机制不明。目前 EBV 感染的实验室诊断常用的方法是 EBV 抗体谱和核酸定量检测^[6]。根据 EBV 抗体谱检测可以区分 EBV 原发感染和既往感染:抗 VCA-IgG、抗 VCA-IgM 抗体阳性而抗 EBV-NA-IgG 阴性提示 EBV 原发感染,抗 VCA-IgM 阴性而抗 VCA-IgG 和抗 EBV-NA-IgG 阳性则是典型的 EBV 既往感染抗体类型,而 EBV-DNA 检测可以定量反映体内的 EBV-DNA 水平,并准确反映 EBV 感染和病毒的复制情况。EBV-DNA 的载量与器官损害程度及疾病种类、疾病严重程度及病死率呈正相关,临床上可以根据 EBV-DNA 拷贝数的大小来判断病情严重程度^[7-8]。

在本研究中,学龄前期为该疾病的高发年龄段,与既往报道中我国和日本的好发年龄相符^[9-10],这可能与该阶段幼儿免疫系统相对不成熟,而又生活在家庭及幼托机构等人员密集场所,更易通过飞沫传播有关。一旦发生 EBV 感染,患儿临床表现多样,累及系统多,病情轻重不等,有典型的传染性单核细胞增多症(IM)表现,也有严重的噬血淋巴组织细胞增生症(EBV-HLH),还有无明显临床表现的隐性感染^[11]。

常规检查结果显示,ALT、AST、TBA、GGT、LDH 和 HBDH 均有不同程度的升高,而 BUN 和 Cr 则以降低为主,这说明机体的肝肾组织受到了一定程度的损伤^[12]。另外,EBV 感染可以累及血液系统,同时患者通常合并细菌感染,其早期 WBC 显著升高,一般通过抗生素治疗可降低 WBC^[13]。因此,临床医生在对病原学进行检测的同时还需进行脏器功能的检查,使疾病确诊率得以提高。

EBV 是一种嗜 B 淋巴细胞的人类疱疹病毒,主要侵犯 B 淋巴细胞,人体对 EBV 感染主要依靠机体免疫系统的细胞免疫应答,特别是 T 淋巴细胞^[14-15]。本研究对患儿的细胞免疫进行分析发现,CD4⁺下降,CD8⁺升高,CD4⁺/CD8⁺下降,提示患儿在 EBV 感染后,受感染的 B 淋巴细胞表面抗原发生改变,引起 T 淋巴细胞强烈免疫应答转化为细胞毒 T 细胞,主要是 CD8⁺T 细胞,以清除感染的 B 淋巴细胞。本研究同时还探讨了体液免疫 IgA、IgG 和 IgM 水平与 EBV 感染的关系,结果显示 EBV 感染与体液免疫有关,EBV-DNA 阳性组患儿的 IgG 及 IgM 水平高于对照组。

综上所述,监测患儿体液免疫因子的变化,研究

淋巴细胞亚群的分布规律,预测对 EBV 感染的发展及预后有重要作用。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志,2016,54(8):563-568.
- [2] 张旭. EB 病毒检测及其临床应用的研究进展[J]. 检验医学,2018,33(3):259-263.
- [3] 刘青梅,田文君,张玥,等. EBV DNA 检测在小儿 EBV 感染相关疾病诊断中的意义[J]. 中华检验医学,2016,39(4):401-404.
- [4] 黎村艳,魏鲜,段贞,等. EB 病毒多抗体联合检测在儿童 EB 病毒感染诊断中的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(13):2030-2032.
- [5] 胡忠昌,丁小霞,梅诗胜,等. EB 病毒 IgM、IgG 抗体和 DNA 检测在儿童呼吸道感染性疾病中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2016,13(14):1955-1957.
- [6] 陈佳红,万言珍. 480 例住院患儿 EB 病毒相关抗体检测及结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(14):2214-2215.
- [7] 全国儿童 EB 病毒感染协作组,中华实验室和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(1):2-8.
- [8] 崔强华,孙莉,吴琳,等. EB 病毒感染对儿童传染性单核细胞增多症 T 细胞亚群的影响[J]. 重庆医学,2017,46(25):3491-3493.
- [9] GAO L W, XIE Z D, LIU Y Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China[J]. World J Pediatr, 2011, 7(1):45-49.
- [10] KASAHARA Y, YACHIE A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 44(3):283-294.
- [11] 常莉,刘芳,石华,等. 儿童 EB 病毒感染的临床特征及实验室检查分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(3):553-555.
- [12] 王洁,潘修成. 早期原发性 EB 病毒感染对小儿肝功能的影响[J]. 肝脏,2018,23(9):793-795.
- [13] 杨琴,周太光. 儿童 EB 病毒感染相关性肾损伤临床特点分析[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(13):79-84.
- [14] OU C L, SUN Z Q, ZHANG H, et al. SPLUNC1 reduces the inflammatory response of nasopharyngeal carcinoma cells infected with the EB virus by inhibiting the TLR9/NF-kappa B pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 33(6):2779-2788.
- [15] 荣婷婷,王维维,王娟娟,等. EB 病毒感染患儿淋巴细胞亚群特征和 EBV DNA 载量分析[J]. 检验医学,2018,33(4):285-289.