

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.008

抗 EBV 抗体结合 VCA-IgG 亲和力在儿童 EBV 感染 IM 诊断及病情评估中作用*

张 雷, 兰良子, 杨军兰, 谢 云, 董 玲[△]

西北妇女儿童医院医学检验中心, 陕西西安 710061

摘要:目的 研究抗 EB 病毒(EBV)抗体结合衣壳抗原免疫球蛋白(Ig)G 抗体(VCA-IgG)亲和力在儿童 EBV 感染传染性单核细胞增多症(IM)诊断和病情评估中的作用。方法 选取该院于 2022 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 EBV 感染 IM 患儿 100 例作为 IM 组,另选取同期在该院体检健康、且既往无 EB 感染史的儿童 100 例作为 NC 组。检测并对比两组抗 EBV 抗体[衣壳抗原 IgM(VCA-IgM)、VCA-IgG、EBV 核抗原(EBNA)-IgG]、抗 VCA-IgG 亲和力,以及非特异性免疫(采用补体 C3、C4 水平进行评价)和特异性免疫[采用 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)、IgA、IgG、IgM 水平进行评价]相关指标水平。分析 IM 组不同性别、不同年龄段、不同 EBV-DNA 载量及不同病情严重程度患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况。使用诊断评价四格表计算抗 EBV 抗体、抗 VCA-IgG 亲和力对 EBV 感染 IM 患儿的诊断价值及病情评估价值。结果 IM 组 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率均明显高于 NC 组($P < 0.05$)。IM 组 CD4⁺T 淋巴细胞比例低于 NC 组,CD8⁺T 淋巴细胞比例及 IgA、IgG 水平高于 NC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同性别、不同年龄段 EBV 感染 IM 患儿的 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。EBV 感染 IM 患儿的 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率均为高载量组 > 中载量组 > 低载量组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);虽然 EBV 感染 IM 患儿的抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率为 EBV-DNA 高载量组 > 中载量组 > 低载量组,但任意两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。重症 EBV 感染 IM 患儿 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率均高于轻症患儿($P < 0.05$)。VCA-IgM 阳性、VCA-IgG 阳性、EBNA-IgG 阳性、抗 VCA-IgG 低亲和力阳性和 4 项联合检测 IM 的灵敏度分别为 68.00%、41.00%、29.00%、95.00%、91.00%,准确度分别为 84.00%、64.00%、63.50%、97.00%、85.50%。VCA-IgM 阳性、VCA-IgG 阳性、EBNA-IgG 阳性、抗 VCA-IgG 低亲和力阳性和 4 项联合检测的灵敏度分别为 86.36%、61.36%、45.45%、100.00%、90.91%,准确度分别为 64.00%、69.00%、67.00%、49.00%、86.00%。结论 抗 EBV 抗体、抗 VCA-IgG 亲和力与 EBV 感染 IM 患儿免疫状态、EBV-DNA 载量有关,可作为诊断和评估 EBV 感染 IM 患儿病情的重要指标。

关键词:EB 病毒感染; 传染性单核细胞增多症; 抗 EB 病毒抗体; 抗衣壳抗原-免疫球蛋白 G 亲和力; 诊断; 病情评估

中图分类号:R725.1;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3466-07

Role of anti-EBV antibodies combined with VCA-IgG affinity in diagnosis of IM and disease severity assessment of EBV infection in children*

ZHANG Lei, LAN Liangzi, YANG Junlan, XIE Yun, DONG Ling[△]

Medical Laboratory Center, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To study the role of anti-EB virus (EBV) antibodies combined with capsid antigen immune globulin (Ig)G antibodies (VCA-IgG) affinity in the diagnosis and disease severity assessment of children with infectious mononucleosis (IM) caused by EBV infection. **Methods** A total of 100 children with EBV-infected IM admitted to the hospital from January 2022 to June 2023 were selected as the IM group, and another 100 children with healthy physical examination in the hospital during the same period and without previous history of EB infection were selected as the NC group. Anti-EBV antibodies [VCA-IgM, VCA-IgG, EBV nuclear antigen (EBNA)-IgG], and anti-VCA-IgG affinity, as well as non-specific immunity [evaluated by complement 3 (C3) and C4] and specific immunity [evaluated using the levels of T-lymphocyte subpopulations (CD4⁺, CD8⁺), IgA, IgG, IgM] related indexes levels were detected and compared between the two groups.

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2020SF-314)。

作者简介:张雷,女,主管技师,主要从事免疫与微生物方向的研究。

[△] 通信作者, E-mail:402496586@qq.com。

The status of the anti-EBV antibodies and anti-VCA-IgG affinity of children with different sexes, ages, EBV-DNA loads and disease severities in the IM group were analyzed. Diagnostic evaluation four-fold table was used to calculate the diagnostic value of anti-EBV antibody for children with EBV-infected IM and anti-VCA-IgG affinity, and the value for disease evaluation. **Results** The positive rates of VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-IgG, and anti-VCA-IgG low-affinity in the IM group were significantly higher than those in the NC group ($P < 0.05$). The level of CD4⁺ in the IM group was lower than that in the NC group, and the levels of CD8⁺, IgA and IgG were higher than those in the NC group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive rates of VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-IgG and anti-VCA-IgG low-affinity in children with EBV-infected IM between/among different genders and ages showed no statistically significant differences ($P > 0.05$). The positive rates of VCA-IgM, VCA-IgG and EBNA-IgG in children with EBV-infected IM in EBV-DNA high-load group > medium-load group > low-load group, and the comparison between any two groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$); however, the positive rate of anti-VCA-IgG low-affinity in children with EBV-infected IM in EBV-DNA high-load group > medium-load group > low-load group, the comparison between any two groups showed no statistically significant differences ($P > 0.05$). The positive rates of VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-IgG and anti-VCA-IgG low-affinity in children with severe EBV-infected IM were higher than those in children with mild EBV-infected IM ($P < 0.05$). The sensitivities of positive VCA-IgM, positive VCA-IgG, positive EBNA-IgG, positive anti-VCA-IgG low-affinity, alone or in combination of the four indicators, for diagnosis of IM, were 68.00%, 41.00%, 29.00%, 95.00% and 91.00%, respectively, with the accuracies of 84.00%, 64.00%, 63.50%, 97.00% and 85.50%. The sensitivities of positive VCA-IgM, positive VCA-IgG, positive EBNA-IgG, positive anti-VCA-IgG low-affinity, alone or in combination of the four indicators, were 86.36%, 61.36%, 45.45%, 100.00%, and 90.91%, respectively, with accuracies of 64.00%, 69.00%, 67.00%, 49.00%, and 86.00%, respectively. **Conclusion** Anti EBV antibodies and anti VCA IgG affinity are related to the immune status and EBV-DNA load of EBV-infected IM children, which can be used as important indicators for diagnosing and evaluating the condition of EBV-infected IM children.

Key words: epstein-barr virus infection; infectious mononucleosis; anti-epstein-barr virus antibody; anticapsid antigen-immunoglobulin G affinity; diagnostic value; disease severity assessment

传染性单核细胞增多症(IM)是一种巨噬细胞急性或亚急性增生性疾病,大约90%以上是由EB病毒(EBV)引起,春秋季节多发,常见于5岁以下儿童,以发热、咽峡炎、颈部淋巴结肿大等为主要临床表现,通常伴有异型淋巴细胞异常^[1-2]。研究发现,IM除有上述表现外还累及多器官系统,出现肝损伤、肺炎、胸腔积液、心肌炎等并发症,甚至少数病例出现吉兰-巴雷综合征等^[3]。虽然IM具有自限性,但近年来EBV感染IM发病率逐年升高,临床症状变得复杂多样,增加了临床诊断难度,由于临床表现、并发症、血象、血清嗜异凝集反应在EBV感染IM中的诊断局限性,积极寻找特异度高的临床诊断指标对评估患儿病情具有重要意义^[4]。针对EBV感染导致IM的特点,临床提出可通过检测血清抗EBV抗体来诊断IM,有研究认为在EBV感染时首先产生衣壳抗原免疫球蛋白(Ig)M抗体(VCA-IgM),后产生衣壳抗原IgG抗体(VCA-IgG),而后产生EBV核抗原(EBNA)-IgG抗体,但由于血清学反应复杂多样,单纯依赖血清抗EBV抗体检测EBV是否感染并不能获得理想效果^[5]。抗VCA-IgG亲和力和在机体初次接触病原体后会随免疫反应逐渐升高,较抗EBV抗体诊断效能更高^[6]。故本研究中将抗EBV抗体与抗VCA-IgG亲和力联合用于儿童EBV感染所致IM的诊断及病情评估中,以

期为临床提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年6月在本院就诊的100例EBV感染IM患儿作为IM组。IM组中男60例,女40例;年龄0.5~14岁,平均(8.11±1.56)岁;<3岁55例,3~6岁24例,>6岁21例;发病季节:春季28例,夏季23例,秋季36例,冬季13例;临床表现:发热80例,咽峡炎78例,颈淋巴结肿大71例,肝大45例,脾大31例,眼睑水肿55例;实验室指标:平均白细胞计数为(15.08±2.31)×10⁹/L,平均淋巴细胞计数为(17.67±1.09)×10⁹/L,平均异型淋巴细胞比例为(16.75±1.23)%。纳入标准:(1)符合临床对IM的诊断标准^[7];(2)首次诊断为EBV感染IM,外周血单个核细胞中EBV脱氧核糖核酸(EBV-DNA)载量>1.00×10³ copy/mL;(3)入院前无抗菌药物使用史。排除标准:(1)合并自身免疫性疾病史;(2)合并血液疾病史;(3)合并重要脏器功能障碍;(4)合并慢性EBV感染或弓形虫等感染;(5)合并精神疾病或心理疾病。另选取同期在该院体检健康、且既往无EBV感染史的儿童100例作为NC组。IM组中男62例,女38例;年龄0.5~14岁,平均(8.20±1.45)岁。两组研究对象的性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所

有研究对象的监护人对本次研究均知情,并签署知情同意书。本研究获得本院医学伦理委员会批准[伦审(2022)第 20 号]。

1.2 方法

1.2.1 抗 EBV 抗体、抗 VCA-IgG 亲和力检测

抽取所有研究对象就诊当天清晨空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 取上层血清。使用深圳亚辉龙生物科技股份有限公司的 iFlash3000-C 化学发光仪检测抗 EBV 抗体 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 水平;使用德国欧蒙医学试验诊断股份公司的抗 VCA-IgG 亲和力检测试剂盒,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗 VCA-IgG 亲和力。所有操作严格按照操作说明书步骤进行。抗 EBV 抗体结果判定:VCA-IgM > 20 U/mL、VCA-IgG > 20 U/mL、EBNA-IgG > 5 U/mL 为阳性。根据相对亲和力指数(RAI)值判定抗 VCA-IgG 亲和力:RAI=尿素处理标本的 A 值/未用尿素处理标本的 A 值,RAI < 0.4 为低亲和力,0.4 ≤ RAI < 0.6 为可疑,RAI ≥ 0.6 为高亲和力。

1.2.2 EBV-DNA 载量检测

使用荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 EBV 感染 IM 患儿的 EBV-DNA 载量,依据 PCR-荧光探针法,严格按照说明书步骤进行操作。结果判定:阳性为 EBV-DNA 载量 > 4.00 × 10² copy/mL,根据 EBV-DNA 载量高低分为低载量组(4.00 × 10² ~ 4.00 × 10³ copy/mL)、中载量组(> 4.00 × 10³ ~ 4.00 × 10⁴ copy/mL)、高载量组(> 4.00 × 10⁴ ~ 4.00 × 10⁷ copy/mL)。

1.2.3 宿主免疫状况评价

本研究从非特异性免疫和特异性免疫方面综合评价宿主免疫状况,其中非特异性免疫使用补体 C3、C4 水平进行评价,特异性免疫使用 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞)、

IgA、IgG、IgM 水平进行评价。补体 C3、C4、IgA、IgG、IgM 水平检测使用国赛 Omlipe 特定蛋白分析仪,CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞检测使用贝克曼的流式细胞仪。

1.2.4 病情严重程度评估

根据累及系统损伤数量评价 EBV 感染 IM 患儿病情严重程度,累及 0~1 个系统损伤定义为轻症,累及 2 个及以上系统损伤定义为重症。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用诊断评价四格表计算抗 EBV 抗体、抗 VCA-IgG 亲和力对儿童 EBV 感染 IM 的诊断效能及病情评估价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IM 组、NC 组抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较

IM 组 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 IM 组、NC 组非特异性免疫和特异性免疫相关指标水平比较

IM 组、NC 组 C3、C4、IgM 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);IM 组 CD4⁺ T 淋巴细胞比例低于 NC 组,CD8⁺ T 淋巴细胞及 IgA、IgG 水平高于 NC 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 不同性别 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较

不同性别 EBV 感染 IM 患儿的 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 1 IM 组、NC 组抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较[n(%)]

组别	n	抗 EBV 抗体			抗 VCA-IgG 亲和力		
		VCA-IgM 阳性	VCA-IgG 阳性	EBNA-IgG 阳性	可疑	低亲和力阳性	高亲和力阳性
NC 组	100	0(0.00)	13(13.00)	2(2.00)	98(98.00)	1(1.00)	1(1.00)
IM 组	100	68(68.00)	41(41.00)	29(29.00)	2(2.00)	95(95.00)	3(3.00)
χ^2		103.030	19.888	27.830	184.320	6.737	1.020
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.621

2.4 不同年龄段 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较

不同年龄段 EBV 感染 IM 患儿的 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 4。

2.5 不同 EBV-DNA 载量 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较

EBV 感染 IM 患儿中低载量组 32 例,中载量组 38 例,高载量组 30 例。VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-

IgG 阳性率均为 EBV-DNA 高载量组 > 中载量组 > 低载量组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);虽然 EBV 感染 IM 患儿的抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率为高载量组 > 中载量组 > 低载量组,但任意两组间比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 5。

2.6 不同疾病严重程度 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较

EBV 感染 IM 患儿中轻症 56 例,重症 44 例。重症患儿

VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率均高于轻症患者 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染 IM 的诊断效能分

析 VCA-IgM 阳性、VCA-IgG 阳性、EBNA-IgG 阳性、抗 VCA-IgG 低亲和力阳性和 4 项联合诊断 IM 的灵敏度分别为 68.00%、41.00%、29.00%、95.00%、91.00%，准确度分别为 84.00%、64.00%、63.50%、97.00%、85.50%。见表 7、8。

表 2 IM 组、NC 组非特异性免疫和特异性免疫指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	非特异性免疫指标		特异性免疫指标				
		C3(g/L)	C4(g/L)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞比例(%)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞比例(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
NC 组	100	1.10±0.21	0.31±0.05	38.98±3.49	26.34±2.18	8.45±1.02	1.22±0.21	1.50±0.32
IM 组	100	1.11±0.25	0.30±0.04	19.65±2.24	52.43±4.53	11.43±2.21	1.57±0.49	1.53±0.38
t		-0.306	1.562	46.610	-51.900	-12.240	-6.565	-0.604
P		0.760	0.120	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.547

表 3 不同性别 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较 [n(%)]

性别	n	VCA-IgM 阳性	VCA-IgG 阳性	EBNA-IgG 阳性	抗 VCA-IgG 低亲和力阳性
男	60	38(63.33)	23(38.33)	16(26.67)	58(96.67)
女	40	30(75.00)	18(45.00)	13(32.50)	37(92.50)
χ^2		1.501	0.441	0.397	0.877
P		0.220	0.507	0.529	0.349

表 4 不同年龄段 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较 [n(%)]

年龄段	n	VCA-IgM 阳性	VCA-IgG 阳性	EBNA-IgG 阳性	抗 VCA-IgG 低亲和力阳性
<3 岁	55	40(72.73)	24(43.64)	18(32.73)	54(98.18)
3~6 岁	24	15(62.50)	8(33.33)	6(25.00)	22(91.67)
>6 岁	21	13(61.90)	9(42.86)	5(23.81)	19(90.48)
χ^2		1.257	0.771	0.832	2.638
P		0.533	0.680	0.660	0.267

表 5 不同 EBV-DNA 载量 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较 [n(%)]

EBV-DNA 载量	n	VCA-IgM 阳性	VCA-IgG 阳性	EBNA-IgG 阳性	抗 VCA-IgG 低亲和力阳性
低载量组	32	12(37.50)	4(12.50)	1(3.13)	29(90.63)
中载量组	38	28(73.68) ^a	13(34.21) ^a	10(26.32) ^{ab}	36(94.74)
高载量组	30	28(93.33) ^{ab}	24(80.00) ^{ab}	18(60.00) ^{ab}	30(100.00)
χ^2		22.290	30.330	24.540	2.874
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.238

注：与低载量组比较，^a $P < 0.05$ ；与中载量组比较，^b $P < 0.05$ 。

表 6 不同疾病严重程度 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体检测结果及抗 VCA-IgG 亲和力情况比较 [n(%)]

疾病严重程度	n	VCA-IgM 阳性	VCA-IgG 阳性	EBNA-IgG 阳性	抗 VCA-IgG 低亲和力阳性
轻症	56	30(53.57)	14(25.00)	9(16.07)	51(91.07)
重症	44	38(86.36)	27(61.36)	20(45.45)	44(100.00)
χ^2		12.177	13.469	10.332	4.135
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.042

2.8 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染 IM 严重程度的诊

断效能分析 VCA-IgM 阳性、VCA-IgG 阳性、EBNA-IgG 阳性、抗 VCA-IgG 低亲和力阳性和 4 项联合评估感染 IM 严重程度的灵敏度分别为 86.36%、61.36%、45.45%、100.00%、90.91%，准确度分别为 64.00%、69.00%、67.00%、49.00%、86.00%。见表 9、10。

表 7 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染 IM 的诊断结果

指标	临床诊断		合计
	有病	无病	
VCA-IgM 阳性			
阳性	68	0	68
阴性	32	100	132
合计	100	100	200
VCA-IgG 阳性			
阳性	41	13	54
阴性	59	87	146
合计	100	100	200
EBNA-IgG 阳性			
阳性	29	2	31
阴性	71	98	169
合计	100	100	200
抗 VCA-IgG 低亲和力阳性			
阳性	95	1	96
阴性	5	99	104
合计	100	100	200
4 项联合			
阳性	91	20	111
阴性	9	80	89
合计	100	100	200

表 8 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染 IM 的诊断效能比较

检测指标	灵敏度	特异度	准确度
VCA-IgM 阳性	68.00%	100.00%	84.00%
VCA-IgG 阳性	41.00%	87.00%	64.00%
EBNA-IgG 阳性	29.00%	98.00%	63.50%
抗 VCA-IgG 低亲和力阳性	95.00%	99.00%	97.00%
4 项联合	91.00%	80.00%	85.50%

表 9 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染 IM 严重程度的评估结果

指标	临床诊断		合计
	重症	轻症	
VCA-IgM 阳性			
阳性	38	30	68
阴性	6	26	32
合计	44	56	100

续表 9 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染 IM 严重程度的评估结果

指标	临床诊断		合计
	重症	轻症	
VCA-IgG 阳性			
阳性	27	14	41
阴性	17	42	59
合计	44	56	100
EBNA-IgG 阳性			
阳性	20	9	29
阴性	24	47	71
合计	44	56	100
抗 VCA-IgG 低亲和力阳性			
阳性	44	51	95
阴性	0	5	5
合计	44	56	100
4 项联合			
阳性	40	10	50
阴性	4	46	50
合计	44	56	100

表 10 抗 EBV 抗体阳性及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性单独及联合检测对 EBV 患儿感染重症 IM 的诊断效能比较

检测指标	灵敏度	特异度	准确度
VCA-IgM 阳性	86.36%	46.43%	64.00%
VCA-IgG 阳性	61.36%	75.00%	69.00%
EBNA-IgG 阳性	45.45%	83.93%	67.00%
抗 VCA-IgG 低亲和力阳性	100.00%	89.29%	49.00%
4 项联合	90.91%	82.14%	86.00%

3 讨论

EBV 属于人 γ 疱疹病毒,世界范围内大约有 90% 以上人群携带 EBV,具有潜伏和转化特征,主要经唾液传播。作为 EBV 特定的感染宿主,人体内免疫紊乱在一定程度上增加了 EBV 感染风险^[8-9]。研究发现,IM 是原发性 EBV 感染的最常见疾病,常见于儿童^[10]。本研究发现,所纳入的 100 例 EBV 感染 IM 患儿中,多发年龄段为 <3 岁的儿童,春秋季节多发,尤其是秋季,临床主要表现为发热、咽峡炎、颈淋巴结肿大,实验室指标均处于高水平,此特征符合儿童 EBV 感染 IM 发病特点。目前虽然医疗技术不断发展,儿童 EBV 感染 IM 的发病率有所降低,但仍处于较高水平,因此早期规范诊疗显得尤为重要。

现阶段临床主要依据外周血异型淋巴细胞、临床表现及 EBV 相关血清学抗体诊断儿童 EBV 感染 IM,既往研究发现,原发性 EBV 感染后机体会产生包括 VCA、EBNA 等诸多抗原,这些抗原均会产生相应抗体,临床上通常采用 EBV 抗体诊断 EBV 感染 IM,

如 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 等^[11-12]。其中在原发性 EBV 感染早期 VCA-IgM 最早出现,在感染 14 d 左右即可达到峰值,持续 4~8 周,最长可持续 2~3 个月^[13]。但研究显示,VCA-IgM 受患儿自身免疫状态的影响,可能会延迟出现或以持续阴性呈现,因此极易造成假阴性,单一使用 VCA-IgM 诊断仍存在一定不足^[14]。与 VCA-IgM 比较,VCA-IgG 更晚出现,在 EBV 感染 3~5 周时达到峰值,而后随着病程的延长略微降低并可长时间持续存在^[15-16]。而 EBNA-IgG 在疾病晚期出现,可持续存在,与人体 EBV 感染既往史有关^[17]。本研究显示,在 EBV 感染 IM 患儿中 VCA-IgM 阳性率为 68.00%、VCA-IgG 阳性率为 41.00%、EBNA-IgG 阳性率为 29.00%,提示本研究所纳入的 EBV 感染 IM 患儿抗 EBV 抗体中以 VCA-IgM 阳性率最高。目前随着抗 EBV 抗体在儿童 EBV 感染 IM 诊断中的应用,发现抗 EBV 抗体在患儿机体内的阳性持续时间不一,因此极易漏诊。为弥补抗 EBV 抗体在 EBV 感染 IM 患儿诊断中的不足,临床提出可根据抗 VCA-IgG 亲和力辅助诊断,临床根据 EBV 感染时间将抗 VCA-IgG 亲和力分为感染早期的低亲和力和感染恢复期/既往感染的高亲和力,在感染后可终生呈阳性^[18]。本研究发现,100 例 EBV 感染 IM 患儿中有 95% 的患儿表现为抗 VCA-IgG 低亲和力阳性,提示此类患儿大多处于感染早期。本研究进一步分析抗 EBV 抗体和抗 VCA-IgG 亲和力在不同性别、年龄段及 EBV-DNA 载量 EBV 感染 IM 患儿中的阳性表达差异,结果显示,VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率与患儿性别、年龄并无明显关系,但随着 EBV-DNA 载量的升高 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率逐渐升高,提示可能与 EBV 感染程度有关。

既往研究显示,当 EBV 侵入后不断复制增殖,此时激活机体免疫系统,在正常情况下,由非特异性和特异性免疫反应组成的免疫系统在特定效应下阻碍 EBV 进一步侵袭,但一旦免疫失衡非特异性和特异性免疫反应失去原有功能,难以抵抗 EBV 入侵,因此诱发 IM^[19-22]。鉴于 EBV 感染 IM 患儿免疫状况,本研究中分析抗 EBV 抗体和抗 VCA-IgG 亲和力与患儿免疫状况的相关性,结果显示,抗 EBV 抗体和抗 VCA-IgG 亲和力与患儿免疫状况密切相关,提示临床可经观察 VCA-IgM 阳性、VCA-IgG 阳性、EBNA-IgG 阳性率、抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率来反映患儿免疫状况,以利于病情评估。

另外本研究根据患儿病情进行分层分析,结果发现,重症患儿 VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG 阳性率及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率高于轻症患儿,提示抗 EBV 抗体和抗 VCA-IgG 亲和力与 EBV 感染 IM 患儿病情密切相关。进一步绘制诊断评价四格表发现,VCA-IgM 阳性、VCA-IgG 阳性、EBNA-IgG 阳

性、抗 VCA-IgG 低亲和力阳性联合诊断 IM 的灵敏度和准确度分别为 91.00%、85.50%,评估重症 IM 的灵敏度和准确度分别为 90.91%、86.00%。4 项联合对儿童 EBV 感染 IM 诊断和病情评估效能均较高,提示临床可同时监测抗 EBV 抗体和抗 VCA-IgG 亲和力来提高临床诊疗效能。

综上所述,EBV 感染 IM 患儿体内抗 EBV 抗体及抗 VCA-IgG 低亲和力阳性率较高,且与患儿 EBV-DNA 载量及病情严重程度有关,可作为儿童 EBV 感染 IM 临床诊断和病情评估的参考指标。

参考文献

- [1] LA MANTIA I, VARRICCHIO A, ANDALORO C, et al. Pidotimod in children with infectious mononucleosis: a preliminary randomized controlled study[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(4): 1597-1599.
- [2] FEVANG B, WYLLER V B B, MOLLNES T E, et al. Lasting immunological imprint of primary Epstein-Barr virus infection with associations to chronic low-grade inflammation and fatigue[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 715102.
- [3] LEUNG A K C, LAM J M, BARANKIN B. Infectious mononucleosis: an updated review[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2024, 20(3): 305-322.
- [4] HOUEN G, TRIER N H. Epstein-Barr virus and systemic autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 11(1): 587380.
- [5] FEDYANINA O S, FILIPPOVA A E, DEMINA O I, et al. The Nature and clinical significance of atypical mononuclear cells in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(10): 1699-1706.
- [6] 关晓蕾, 闫静, 赵秋红, 等. 传染性单核细胞增多症患者血清抗 EB 病毒抗体检测结果分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(13): 1004-1006.
- [7] 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 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8): 563-568.
- [8] SAKO K, KENZAKA T, KUMABE A. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis with acute epididymitis: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 147.
- [9] AKIYAMA Y, ISHIKANE M, OHMAGARI N. Epstein-Barr virus induced skin rash in infectious mononucleosis[J]. *IDCases*, 2021, 26(1): e01298.
- [10] PÁEZ-DUILLÁN E M, CAMPOS-FRANCO J, ALENDE R, et al. Hematological abnormalities beyond lymphocytosis during infectious mononucleosis: Epstein-Barr virus-induced thrombocytopenia[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2023, 15(1): e2023023.
- [11] YANG D, GONG Z, YE C, et al. Positive correlation between VCA-IgM and Th1/Th2 immunocytokines in children with infectious mononucleosis[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(10): 7578-7584.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.009

含或不含血脂代谢相关指标的风险模型对女性子宫肌瘤发病的预测价值*

陈 菊,徐小英[△]

江苏省苏州市中西医结合医院妇产科,江苏苏州 215101

摘要:目的 探讨女性子宫肌瘤发病的影响因素,建立含或不含血脂代谢相关指标的风险模型,分析该模型对子宫肌瘤发病的预测价值。方法 收集 2020 年 10 月至 2022 年 10 月在该院体检中心体检的 410 例女性体检者作为研究对象,按 7:3 比例将其随机分为训练人群(287 例)和验证人群(123 例)。统计训练人群、验证人群子宫肌瘤发病率。比较训练人群中发生子宫肌瘤与未发生子宫肌瘤女性血脂代谢指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平。在训练人群中通过 Lasso 回归模型对子宫肌瘤发病相关因素进行初筛,进一步采用多因素 Logistic 回归模型分析子宫肌瘤发病的影响因素。根据影响因素构建子宫肌瘤发病的 Nomogram 预测模型,在验证人群对含与不含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型进行外部验证。采用受试者工作特征(ROC)曲线验证模型的预测效能,采用临床决策曲线分析(DCA)验证模型临床有效性。结果 410 例女性体检者中子宫肌瘤发生率为 35.37%(145/410),且训练人群、验证人群子宫肌瘤发病率(35.19% vs. 35.77%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.013, P=0.910$)。经 Lasso 初筛后进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,BMI 升高、腰围增加、腹壁脂肪厚度增厚、有流产史、伴有月经紊乱及 TG、TC、LDL-C 水平升高均为子宫肌瘤发病的独立危险因素($P<0.05$);基于以上独立危险因素构建女性子宫肌瘤发病的含与不含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型。ROC 曲线结果显示,含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型预测女性子宫肌瘤发病的曲线下面积为 0.954,明显大于不含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型(0.879),差异有统计学意义($Z=2.156, P=0.028$)。DCA 分析结果显示,与不含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型相比,含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型在预测女性子宫肌瘤发病方面具有更明显的正向净收益。结论 含血脂代谢指标的 Nomogram 预测模型对子宫肌瘤发病具有较好预测价值,有助于临床早期筛查高风险患者,指导临床制订干预措施。

关键词:子宫肌瘤; 甘油三酯; 总胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; Nomogram 模型; 影响因素; 预测价值

中图法分类号:R737.33;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3472-08

Predictive value of a risk model with and without lipid metabolism-related indexes for the occurrence of uterine fibroids in women*

CHEN Ju, XU Xiaoying[△]

Department of Gynecology and Obstetrics, Suzhou Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Suzhou, Jiangsu 215101, China

Abstract: Objective To explore the related influencing factors of incidence of uterine fibroids in women, establish a risk model with and without lipid metabolism-related indexes, and analyze the predictive value of this model for the incidence of uterine fibroids. **Methods** A total of 410 female physical examination subjects in the physical examination center of the hospital from October 2020 to October 2022 were collected, and randomly divided into the training population (287 cases) and the verification population (123 cases) according to a ratio of 7:3. The incidences of uterine fibroids in the training population and the verification population were counted. Lipid metabolism-related indexes [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] in the training population with or without uterine fibroids were compared. In the training population, Lasso regression model was used to preliminarily screen the factors related to the incidence of uterine fibroids, and further multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of the incidence of uterine fibroids. A Nomogram

* 基金项目:江苏省青年医学重点人才培养项目(CW2021029)。

作者简介:陈菊,女,主管护师,主要从事妇产科临床方面的工作。△ 通信作者,E-mail:xu3603601976@163.com。