

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.003

不同年龄分期儿童传染性单核细胞增多症的临床分析*

刘瑞清,王 军,张玉凤,袁 娟,王小燕,宋 鹤,孙钊宁,孙欣荣,唐甜甜[△]
西安市儿童医院感染二科,陕西西安 710003

摘 要:**目的** 分析总结不同年龄分期儿童传染性单核细胞增多症(IM)的临床特点,提高临床医师对儿童 IM 的认识与诊断水平。**方法** 根据小儿年龄分期分为婴幼儿组(<3 岁)、学龄前期组(3~<6 岁)、学龄期组(6~<10 岁)和青春组(≥10 岁),回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 12 月西安市儿童医院收治的 468 例 IM 患儿的临床资料,包括基本信息、临床症状、入院体征、并发症、病程中首次实验室指标,分析比较 4 个年龄组 IM 患儿的临床特点。**结果** 468 例 IM 患儿中婴幼儿组 127 例(27.14%),学龄前期组 205 例(43.80%),学龄期组 115 例(24.57%),青春组 21 例(4.49%),4 个年龄组间性别、发病季节构成比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。婴幼儿组脾大的发生率低于其余 3 个年龄组($P<0.05$);学龄期组热程、住院天数以及咽痛的发生率大于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$);青春组热程大于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$),乏力和咽痛的发生率高于其余 3 个年龄组($P<0.05$)。234 例(50.00%)IM 患儿存在并发症,发生率位居前三的是肝损害(25.85%)、继发性粒细胞减少(19.44%)和心肌损害(11.97%)。学龄期组并发症总发生率高于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$),肝损害发生率明显高于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.001$)。4 个年龄组肝损害均以轻度为主,学龄期组丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高的发生率均高于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$)。学龄期组肌酸激酶同工酶升高的发生率明显低于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$)。学龄期组、青春组淋巴细胞百分率升高的发生率高于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$)。364 例 IM 患儿淋巴细胞亚群检测主要表现为 Th 细胞比例降低、Ts 细胞比例升高、Th/Ts 比值降低、B 淋巴细胞比例降低。4 个年龄组间 Th 细胞比例、Ts 细胞比例、Th/Ts 比值、B 淋巴细胞比例比较,差异均有统计学意义($P<0.001$),但学龄期组与青春组间 Th 细胞比例、Ts 细胞比例、Th/Ts 比值、B 淋巴细胞比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。婴幼儿组 NK 细胞比例高于学龄前期组、学龄期组($P<0.05$),Th 细胞比例降低的发生率明显低于学龄前期组、学龄期组($P<0.001$),B 淋巴细胞比例降低的发生率明显低于其余 3 个年龄组($P<0.001$)。**结论** IM 在不同年龄分期儿童的临床表现不同,淋巴细胞亚群差异明显,学龄期儿童较婴幼儿组、学龄前期组更易发生转氨酶升高及肝损害。

关键词: 传染性单核细胞增多症; 儿童; 年龄分期; 临床特点; 淋巴细胞亚群; 肝损害
中图分类号: R725.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)18-2638-07

Clinical analysis of infectious mononucleosis in different age stages of children*

LIU Ruiqing, WANG Jun, ZHANG Yufeng, YUAN Juan, WANG Xiaoyan, SONG He,
SUN Zhaoning, SUN Xinrong, TANG Tiantian[△]

Second Department of Infection, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: Objective To analyze and summarize the clinical characteristics of infectious mononucleosis (IM) in different age stages of children in order to improve the understanding and diagnosis level of doctors for IM in children. **Methods** The children were divided into the infants and young children group (<3 years old), preschool-age group (3~<6 years old), school-age group (6~<10 years old) and adolescent group (≥10 years old) according to the age stage of children, and the clinical data of 468 children with IM in Xi'an Children's Hospital from January 2018 to December 2021 were retrospectively analyzed, including the basic information, clinical symptoms, admission signs, complications, first laboratory indicators during the course of the disease, and the clinical characteristics of children patients with IM were analyzed and compared among the four age groups. **Results** Among 468 children patients with IM, there were 127 cases (27.14%) in the infants and young children group, 205 cases (43.80%) in the preschool-age group, 115 cases (24.57%) in the school-age group and 21 cases (4.49%) in the adolescent group. There was no statistically significant difference in

* 基金项目:陕西省西安市创新能力强基计划-医学研究项目(21YXYJ0014)。
作者简介:刘瑞清,女,主治医师,主要从事儿童感染性疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tangtiantian8709@126.com。

the gender and seasonal composition proportions among the four age groups ($P>0.05$). The incidence rate of spleen enlargement in the infants and young children group was lower than those in the other three age groups ($P<0.05$). The heat course, hospital stay and pharyngeal pain occurrence rate in the school-age group were greater than those in the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.05$). The fever duration of the adolescent group was greater than those of the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.05$), and the incidence rates of fatigue and sore throat were higher than those of the other three age groups ($P<0.05$). There were 234 IM children patients (50.00%) with complications, its top three were liver damage (25.85%), secondary granulocytosis (19.44%) and myocardial damage (11.97%). The total incidence rate of complications in the school-age group was higher than those in the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.05$), and the incidence rate of liver damage was significantly higher than that in the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.001$). The liver damage in the four age groups was mainly mild, and the incidence rates of increased ALT and AST in the school-age group were higher than that in the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.05$). The incidence rate of creatine kinase isoenzyme increase in the school-age group was significantly lower than that in the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.05$). The incidence rate of lymphocyte percentage increase in the school-age group and adolescent group was higher than that in the infants and young children group and preschool-age group ($P<0.05$). The lymphocyte subsets detection of 364 children patients with IM was mainly manifested by the decreased Th cell proportion, increased Ts cell proportion, decreased Th/Ts ratio and B lymphocyte proportion. The proportions of Th cells and Ts cells, Th/Ts ratio and B lymphocytes proportion had statistically significant differences among the four age groups ($P<0.001$), but which between the school-age group and adolescent group had no statistical significance ($P>0.05$). The proportion of NK cells in the infants and young children group was higher than that in the preschool-age group and school-age group ($P<0.05$), the incidence rate of decreased Th-cells proportion was significantly lower than that in the preschool-age group and school-age group ($P<0.05$), and the incidence rate of decreased B lymphocytes proportion was significantly lower than that in the other three age groups ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical manifestations of IM in children with different age stages are different, and the difference in lymphocyte subsets is significant. The school-age children are more likely to have the increased transaminase and liver damage than the infant and young children group and preschool-age group.

Key words: infectious mononucleosis; child; age staging; clinical feature; lymphocyte subsets; liver damage

传染性单核细胞增多症(IM)是由原发性EB病毒(EBV)感染引起的单核-巨噬细胞系统急性或亚急性淋巴细胞良性增生疾病^[1],典型临床“三联征”为发热、咽峡炎和颈部淋巴结肿大,可伴有肝大、脾大,典型外周血特征为淋巴细胞和异型淋巴细胞增加^[2]。由于IM发病年龄跨度大,婴儿至青春期中儿童均可发病,且临床症状与体征多样,早期表现缺乏特异性,容易误诊为上呼吸道感染、急性化脓性扁桃体炎等多种疾病^[3-4]。因此,本研究回顾性分析468例IM患儿的临床表现、并发症及实验室指标,总结不同年龄分期儿童IM的临床特点,以期提高临床医师对儿童IM的认识,为临床诊断提供参考,减少或避免误诊、漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2021年12月本院感染二科收治的468例IM患儿为研究对象。纳入标准:符合2021年中华医学会儿科学分会感染学组制定的《儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识》^[2]中关于IM的诊断标准,其中临床诊断

标准为满足任意3项临床表现(包括发热、咽峡炎、颈淋巴结肿大、肝大、脾大和眼睑水肿)及任意1项非特异性实验室检查(包括外周血异型淋巴细胞比例 ≥ 0.10 ;6岁以上患儿外周血淋巴细胞比例 >0.50 或淋巴细胞绝对值 $>5.0\times 10^9/L$),确诊标准为满足任意3项临床表现及任意1项原发性EBV感染的实验室证据[包括EBV衣壳抗原IgM抗体(抗EBV-CA-IgM)和EBV衣壳抗原IgG抗体(抗EBV-CA-IgG)阳性,且EBV核抗原IgG抗体(抗EBV-NA-IgG)阴性;单一EBV-CA-IgG抗体阳性,且EBV-CA-IgG为低亲和抗体]。排除标准:有严重原发性心血管病变、肾脏疾病、肝脏疾病、呼吸系统疾病、血液系统疾病(包括噬血细胞综合征)、恶性肿瘤、内分泌与代谢疾病、原发性免疫缺陷病或影响其生存的严重疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准(20210617-6)。

1.2 方法 根据小儿年龄分期分为婴幼儿组(<3 岁)、学龄前期组($3\sim<6$ 岁)、学龄期组($6\sim<10$ 岁)和青春期组(≥ 10 岁),回顾性分析各年龄组IM患儿

的临床资料,包括基本信息(年龄、性别、发病季节、住院天数、治疗及预后)、临床症状(发热、热程、打鼾、食欲减退、乏力、咽痛)、入院体征(咽峡炎、颈淋巴结肿大、肝大、脾大、眼睑水肿、皮疹)、并发症[累及系统、肝损害、继发性粒细胞减少、心肌损害、继发性血小板减少、急性结膜炎、急性肾小球肾炎(非链球菌感染)、孤立性血尿、急性腮腺炎、急性中耳炎、心包积液]、病程中首次实验室指标(血常规、生化指标、其他指标和淋巴细胞亚群),分析比较 4 个年龄组 IM 患儿的临床特点。其中,血常规统计白细胞计数升高、淋巴细胞百分率升高、血红蛋白浓度降低、血小板计数降低、外周血异型淋巴细胞比率及升高的发生率;生化指标统计丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、肌酸激酶同工酶升高、三酰甘油升高、乳酸脱氢酶升高、肌酐升高的发生率;其他指标统计铁蛋白升高、红细胞沉降率升高、纤维蛋白原降低的发生率;淋巴细胞亚群统计辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞)比例、抑制性 T 淋巴细胞(Ts 细胞)比例、Th/Ts 比值、B 淋巴细胞比例、NK 细胞比例及其变化情况的发生率。标准:血常规指标参考 2021 年 10 月 1 日起在全国正式实施的《儿童血细胞分析参考区间》(WS/T779-2021),外周血异型淋巴细胞比率 $\geq 10\%$ 为升高。生化指标参考《儿童临床常用生化检验项目参考区间》(WS/T780-2021)。将 ALT 较正常值上限升高 2 倍以上(即 >80 U/L)定义为肝损害,根据严重程度分为轻度(80 U/L $<$ ALT <200 U/L)、中度(200 U/L $\leq$ ALT <400 U/L)和重度(ALT ≥ 400 U/L)^[5-6]。其他指标和淋巴细胞亚群参考本院检验系统的参考区间。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。不服从正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本信息 468 例 IM 患儿年龄最小 9 个月,最大 14 岁 11 个月,中位年龄 4 岁 3 个月,男:女为 1.50:1.00,秋季发病率最高(33.12%),住院天数 7(5,8) d,接受干扰素雾化抗病毒治疗 142 例(30.34%),更昔洛韦静脉滴注联合干扰素雾化抗病毒治疗 310 例(66.24%),阿昔洛韦静脉滴注联合干扰素雾化抗病毒治疗 16 例(3.42%),预后良好,均临床治愈出院,无死亡。468 例 IM 患儿包括婴幼儿组 127 例(27.14%),学龄前期组 205 例(43.80%),学龄期组 115 例(24.57%),青春期组 21 例(4.49%)。4 个年龄组间性别、发病季节构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),学龄期组住院天数明显大于婴幼儿组和学龄前期组($P < 0.05$),见表 1。

婴儿(<1 岁)共 3 例,其中 9 月龄 1 例、11 月龄 2 例,男 2 例、女 1 例,夏季发病 1 例、冬季发病 2 例,住院天数 5 d 2 例、7 d 1 例。

2.2 临床症状与入院体征 468 例 IM 患儿临床症状与入院体征发生率位居前五的是颈淋巴结肿大(99.15%)、发热(90.38%)、打鼾(82.05%)、咽峡炎(79.70%)和眼睑水肿(79.06%)。热程最长 21 d,学龄期组和青春期组热程大于婴幼儿组和学龄前期组($P < 0.05$)。学龄期组与青春期组、婴幼儿组与学龄前期组间热程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。婴幼儿组脾大发生率低于其余 3 个年龄组($P < 0.05$),学龄前期组颈部淋巴结肿大发生率高于青春期组($P < 0.05$),学龄期组咽痛发生率明显高于婴幼儿组和学龄前期组($P < 0.05$),青春期组乏力和咽痛发生率高于其余 3 个年龄组($P < 0.05$);4 个年龄组间发热、咽峡炎、肝大、眼睑水肿、打鼾、食欲减退、皮疹发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3 例婴儿入院时均有颈淋巴结肿大伴皮疹,其中 2 例有眼睑水肿、打鼾,2 例入院前有发热(1 例发热 4 d,1 例间断发热 5 d),入院时均无发热、咽峡炎、肝大、脾大等症状与体征。

2.3 并发症 234 例(50.00%)IM 患儿存在并发症,发生率位居前三的是肝损害(25.85%)、继发性粒细胞减少(19.44%)和心肌损害(11.97%)。234 例存在并发症的患儿中,182 例(77.78%)累及 1 个系统,49 例(20.94%)累及 2 个系统,3 例(1.28%)累及 3 个系统。学龄期组并发症总发生率高于婴幼儿组和学龄前期组($P < 0.05$),4 个年龄组间并发症累及系统数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

121 例(25.85%)IM 患儿并发肝损害,学龄期组发生率明显高于婴幼儿组和学龄前期组($P < 0.05$),4 个年龄组均以轻度肝损害为主,组间构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 例(0.85%)IM 患儿并发急性肾小球肾炎(非链球菌感染),青春期组发生率高于学龄前期组($P < 0.05$)。4 个年龄组间继发性粒细胞减少、心肌损害、继发性血小板减少、急性结膜炎、孤立性血尿、急性腮腺炎、急性中耳炎、心包积液的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 例婴儿均并发心肌损害,表现为肌酸激酶同工酶升高,其中 1 例合并中度肝损害。

2.4 病程中首次血常规指标结果 243 例(51.92%)IM 患儿血常规提示白细胞计数升高,289 例(61.75%)淋巴细胞百分率升高,外周血异型淋巴细胞比率为 12%(7%,16%),276 例(58.97%)外周血异型淋巴细胞比率升高。学龄期组和青春期组淋巴细胞百分率升高的发生率高于婴幼儿组和学龄前期组($P < 0.05$),其余指标各组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 4 个年龄组 IM 患儿基本信息比较[$n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

分组	n	性别		发病季节				住院天数 (d)
		男	女	春(2—4 月)	夏(5—7 月)	秋(8—10 月)	冬(11 月至次年 1 月)	
婴幼儿组	127	81(63.77)	46(36.22)	32(25.20)	32(25.20)	41(32.28)	22(17.32)	7(5.7) ^a
学龄前期组	205	120(58.54)	85(41.46)	49(23.90)	36(17.56)	78(38.05)	42(20.50)	7(5.7.5) ^a
学龄期组	115	66(57.39)	49(42.61)	27(23.48)	26(22.60)	31(26.96)	31(26.96)	7(6.8)
青春期组	21	14(66.67)	7(33.33)	9(42.86)	2(9.52)	5(23.81)	5(23.81)	7(5.9)
χ^2 或 H		1.654		12.783				13.522
P		0.647		0.173				0.004

注:与学龄期组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 4 个年龄组 IM 患儿临床症状、入院体征比较[$n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

分组	n	发热	热程(d)	咽峡炎	颈淋巴结肿大	肝大	脾大
婴幼儿组	127	110(86.61)	5(3.7)	98(77.17)	125(98.43)	65(51.18)	26(20.47)
学龄前期组	205	188(91.71)	5(4.7)	163(79.51)	205(100.00)	124(60.49)	68(33.17) ^a
学龄期组	115	105(91.30)	6(4.9) ^{ab}	96(83.48)	114(99.13)	65(56.52)	41(35.65) ^a
青春期组	21	20(95.24)	9(4.12) ^{ab}	16(76.19)	20(95.24) ^b	11(52.38)	10(47.62) ^a
χ^2 或 H		3.171	12.483	1.683	6.243	2.932	10.910
P		0.366	0.006	0.641	0.046	0.402	0.012

项目	n	眼睑水肿	打鼾	食欲减退	乏力	咽痛	皮疹
婴幼儿组	127	104(81.89)	102(80.31)	69(54.33)	33(25.98)	15(11.81)	16(12.60)
学龄前期组	205	159(77.56)	169(82.44)	109(53.17)	45(21.95)	36(17.56)	35(17.07)
学龄期组	115	90(78.26)	95(82.61)	67(58.26)	23(20.00)	37(32.17) ^{ab}	12(10.43)
青春期组	21	17(80.95)	18(85.71)	17(80.95)	11(52.38) ^{abc}	14(66.67) ^{abc}	1(4.76)
χ^2 或 H		0.982	0.496	6.354	11.049	41.658	4.566
P		0.806	0.920	0.096	0.011	<0.001	0.206

注:与婴幼儿组比较,^a $P<0.05$;与学龄前期组比较,^b $P<0.05$;与学龄期组比较,^c $P<0.05$ 。

表 3 4 个年龄组 IM 患儿并发症比较[$n(\%)$]

分组	n	并发症总发生	并发症累及系统数量 [‡]			肝损害	肝损害程度 [△]		
			累及 1 个系统	累及 2 个系统	累及 3 个系统		轻度	中度	重度
婴幼儿组	127	62(48.82) ^a	52(83.87)	10(16.13)	0(0.00)	21(16.54) ^a	17(80.95)	2(9.52)	2(9.52)
学龄前期组	205	91(44.39) ^a	72(79.12)	17(18.68)	2(2.20)	47(22.93) ^a	32(68.09)	12(25.53)	3(6.38)
学龄期组	115	71(61.74)	51(71.83)	19(26.76)	1(1.41)	47(40.87)	33(70.21)	10(21.28)	4(8.51)
青春期组	21	10(47.62)	7(70.00)	3(30.00)	0(0.00)	6(28.57)	6(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2		9.038	5.104			20.276	3.970		
P		0.029	0.517			<0.001	0.659		

分组	n	继发性 粒细胞减少	心肌 损害	继发性 血小板减少	急性 结膜炎	急性肾小球 肾炎(非链球 菌感染)	孤立性 血尿	急性 腮腺炎	急性 中耳炎	心包 积液
婴幼儿组	127	23(18.11)	21(16.54)	1(0.79)	1(0.79)	1(0.79)	1(0.79)	2(1.57)	1(0.79)	0(0.00)
学龄前期组	205	37(18.05)	23(11.22)	2(0.98)	2(0.98)	0(0.00) ^b	0(0.00)	0(0.00)	1(0.49)	1(0.49)
学龄期组	115	28(24.35)	10(8.70)	4(3.48)	3(2.61)	2(1.74)	1(0.87)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
青春期组	21	3(14.29)	2(9.52)	1(4.76)	0(0.00)	1(4.76)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2		2.521	3.912	4.812	1.928	6.443	3.082	4.286	1.926	2.781
P		0.471	0.271	0.153	0.614	0.037	0.347	0.217	0.995	0.995

注:与学龄期组比较,^a $P<0.05$;与青春期组比较,^b $P<0.05$;[‡]表示该百分比是 n /相应年龄组发生并发症的总例数 $\times 100\%$; [△]表示该百分比是 n /相应年龄组发生肝损害的总例数 $\times 100\%$ 。

2.5 病程中首次生化及其他指标检测结果 267 例 (57.05%)IM 患儿存在 ALT 升高,且在婴幼儿组、学龄前期组、学龄期组间 ALT 升高的发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。214 例(45.73%)IM 患儿存 AST 升高,学龄期组、青春期组 AST 升高的发生率明显高于婴幼儿组($P<0.05$),学龄期组 AST 升高的发生率高于学龄前期组 ($P<0.05$)。79 例 (16.88%)IM 患儿存在肌酸激酶同工酶升高,学龄期组肌酸激酶同工酶升高的发生率明显低于婴幼儿组、学龄前期组($P<0.05$)。38 例(8.12%)IM 患儿存在铁蛋白升高,学龄期组铁蛋白升高的发生率高于婴幼儿组($P<0.05$)。三酰甘油升高、乳酸脱氢酶升高、肌酐升高、红细胞沉降率升高、纤维蛋白原降低的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 4 4 个年龄组 IM 患儿血常规比较[$n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

分组	<i>n</i>	白细胞 计数升高	淋巴细胞 百分率升高	血红蛋白 浓度降低	血小板 计数降低	外周血异型淋巴 细胞比率(%)	外周血异型淋巴 细胞比率升高
婴幼儿组	127	67(52.76)	69(54.33)	41(32.28)	38(29.92)	13(8.00,16.00)	85(66.93)
学龄前期组	205	106(51.71)	109(53.17)	82(40.00)	76(37.07)	11(6.00,15.00)	114(55.61)
学龄期组	115	63(54.78)	91(79.13) ^{ab}	51(44.35)	34(29.57)	10(7.00,17.50)	65(56.52)
青春期组	21	7(33.33)	20(95.24) ^{ab}	6(28.57)	10(47.62)	12(8.00,17.25)	12(57.14)
χ^2 或 <i>H</i>		3.323	34.028	4.804	4.552	2.538	4.596
<i>P</i>		0.344	<0.001	0.187	0.208	0.469	0.204

注:与婴幼儿组比较,^a $P<0.05$;与学龄前期组比较,^b $P<0.05$ 。

表 5 4 个年龄组 IM 患儿生化及其他指标检测结果比较[$n(\%)$]

分组	<i>n</i>	ALT 升高	AST 升高	肌酸激酶 同工酶升高	三酰甘油 升高	乳酸脱氢酶 升高	肌酐 升高	铁蛋白 升高	红细胞沉 降率升高	纤维蛋白原 降低
婴幼儿组	127	52(40.94)	42(33.07)	30(23.62)	23(18.11)	110(86.61)	2(1.57)	5(3.94)	54(42.52)	16(12.60)
学龄前期组	205	115(56.10)	89(43.41)	38(18.54)	31(15.12)	182(88.78)	2(0.98)	16(7.80)	82(40.00)	21(10.24)
学龄期组	115	85(73.91) ^{ab}	71(61.74) ^{ab}	9(7.83) ^{ab}	20(17.39)	101(87.83)	0(0.00)	14(12.17) ^a	46(40.00)	17(14.78)
青春期组	21	15(71.43) ^a	12(57.14) ^a	2(9.52)	2(9.52)	16(76.19)	1(4.76)	3(14.29)	8(38.10)	1(4.76)
χ^2		28.637	21.622	12.044	1.323	2.840	4.235	6.609	0.296	4.001
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.007	0.724	0.417	0.175	0.085	0.961	0.657

注:与婴幼儿组比较,^a $P<0.05$;与学龄前期组比较,^b $P<0.05$ 。

表 6 4 个年龄组 IM 患儿淋巴细胞亚群比较[$n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

分组	<i>n</i>	Th 细胞比例(%)	Ts 细胞比例(%)	Th/Ts 比值	B 淋巴细胞比例(%)	NK 细胞比例(%)
婴幼儿组	104	20.50(13.00,25.00)	51.00(46.00,64.50)	0.39(0.22,0.56)	8.50(6.00,12.00)	8.50(6.00,13.00)
学龄前期组	148	15.00(11.00,20.00) ^a	63.00(56.00,69.00) ^a	0.23(0.16,0.38) ^a	5.00(4.00,7.00) ^a	8.00(6.00,10.00) ^a
学龄期组	96	12.00(9.00,16.00) ^{ab}	69.00(61.75,73.00) ^{ab}	0.18(0.12,0.24) ^{ab}	3.00(2.00,4.75) ^{ab}	8.00(6.00,9.75) ^a
青春期组	16	8.50(6.25,13.00) ^{ab}	73.00(70.25,76.25) ^{ab}	0.11(0.09,0.18) ^{ab}	3.00(2.00,4.50) ^{ab}	7.50(6.25,8.00)
<i>H</i>		53.965	71.810	64.208	149.857	9.389
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.025

2.6 病程中首次淋巴细胞亚群分析结果 364 例 IM 患儿进行淋巴细胞亚群检测,主要表现为 Th 细胞比例降低、Ts 细胞比例升高、Th/Ts 比值降低、B 淋巴细胞比例降低。关于 Th 细胞比例、Ts 细胞比例、Th/Ts 比值和 B 淋巴细胞比例,在婴幼儿组与其余 3 个年龄组间比较,差异均有统计学意义($P<0.001$),在学龄前期组与其余 3 个年龄组间比较,差异均有统计学意义($P<0.001$),但在学龄期组与青春期组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。婴幼儿组 NK 细胞比例高于学龄前期组和学龄期组($P<0.05$),Th 细胞比例降低的发生率明显低于学龄前期组和学龄期组($P<0.001$),B 淋巴细胞比例降低的发生率明显低于其余 3 个年龄组($P<0.001$)。见表 6。

续表 6 4 个年龄组 IM 患儿淋巴细胞亚群比较[n(%)或 M(Q₁, Q₃)]

分组	n	Th 细胞比例降低	Ts 细胞比例升高	Th/Ts 比值降低	B 淋巴细胞比例降低	NK 细胞比例降低
婴幼儿组	104	66(63.46)	102(98.08)	104(100.00)	82(78.85)	28(26.92)
学龄前期组	148	124(83.78) ^a	148(100.00)	148(100.00)	148(100.00) ^a	58(39.19)
学龄期组	96	88(91.67) ^a	96(100.00)	96(100.00)	96(100.00) ^a	38(39.58)
青春期组	16	14(87.50)	16(100.00)	16(100.00)	16(100.00) ^a	4(25.00)
χ ²		28.053	4.058	—	58.538	5.697
P		<0.001	0.238	—	<0.001	0.124

注：与婴幼儿组比较，^aP<0.05；与学龄前期组比较，^bP<0.05；—表示无数据。

3 讨 论

与西方发达国家 IM 好发于青春期儿童和成人不同^[7-8],我国 IM 发病的高峰年龄在 4~6 岁,成人 IM 相对罕见^[2,9]。本研究中儿童 IM 发病的中位年龄为 4 岁 3 个月,学龄前期组发病率最高,青春期组发病率最低,男性发病率高于女性,秋季发病率最高,与国内其他学者报道基本符合^[1,10-11]。4 个年龄组间性别、发病季节构成比比较,差异无统计学意义(P>0.05),在一定程度上证实了我国儿童 IM 的发病特点。

本研究显示除了 IM 的典型临床“三联征”(发热、咽峡炎和颈部淋巴结肿大)以外,打鼾和眼睑水肿的发生率位居前五,约 1/2 出现肝大、食欲减退,不足 1/3 出现脾大,超过 1/5 自诉乏力和咽痛,不足 1/7 出现皮疹。据文献报道,每个扁桃体约有 10~30 个隐窝结构,有利于外源性抗原快速运输和呈递,有效地启动免疫反应,主要产生 IgG 和 IgA。免疫球蛋白由扁桃体直接分泌,并在扁桃体上皮细胞之间渗出,到达各自的扁桃体表面进行免疫监视,防止抗原附着到宿主组织和激活免疫介导的清除工作。腭扁桃体和咽扁桃体由于外源性抗原呈递催化生发中心发育、淋巴细胞增生和扁桃体实质的扩张而在 6 岁和青春期达到最大^[12]。当 EBV 从口咽部侵入逃脱免疫防御进入隐窝迅速增殖时,可发生病理性免疫,出现与口咽部和鼻咽部解剖阻塞相关的并发症。在此过程中除细胞功能受损外,生物膜还可促进病原体的存活,并进一步降低咽扁桃体和腭扁桃体的免疫功能^[12],故考虑本研究中学龄期组、青春期组 IM 患儿热程大于 2 个低年龄组与此机制有关,同时可解释咽痛在学龄期组和青春期组 IM 患儿的发生率明显高于其余 2 个低年龄组。青春期组 IM 患儿发热、咽痛导致食欲减退和乏力,症状明显且热程较长,进一步导致住院天数延长,增加疾病负担。而青春期组颈部淋巴结肿大的发生率低于学龄前期组,考虑与青春期组样本量小有关,有待扩大样本量进一步研究。临床接诊过程中,由于打鼾、眼睑水肿较易被发现,肝大和脾大容易被忽视,而乏力、咽痛和食欲减退又相对缺乏特异性,故 IM 容易被误诊为上呼吸道感染、急性化脓性扁桃

炎等其他疾病^[3-4],提示临床医师尤其是基层全科医师应重视儿童的病史采集及体格检查,完善必要的辅助检查的同时注意鉴别诊断,从而避免误诊与漏诊。

本研究结果显示 1/2 患儿存在并发症,学龄期组并发症的发生率高于婴幼儿组和学龄前期组,且婴幼儿组 IM 患儿脾大、ALT 升高、Th 细胞比例和 B 淋巴细胞比例降低的发生率均低于其余 3 个年龄组,血常规中淋巴细胞百分率升高的发生率低于其余两个高年龄组,铁蛋白升高的发生率低于学龄期组,究其原因均考虑与婴幼儿的机体免疫功能尚未健全有关。儿童 IM 的并发症以肝损害最为多见^[13-15],本研究提示约 1/2 患儿存在肝大及 ALT 和 AST 升高,约 1/4 患儿存在肝损害,其中轻度肝损害发生率最高,且各年龄组 IM 儿童肝损害的严重程度构成比差异无统计学意义(P>0.05)。究其原因系 EBV 本身不感染肝细胞和胆管上皮细胞,EBV 相关的肝损伤往往是 EBV 感染后淋巴细胞浸润导致的免疫损伤^[2],而大多数表现为急性自限性肝炎,以转氨酶轻、中度升高为主要表现。

机体免疫系统对 EBV 感染的控制作用主要通过细胞免疫来实现,目前认为 T 淋巴细胞免疫对控制 EBV 感染起决定性作用。Th 细胞通过释放多种细胞因子辅助 B 淋巴细胞和效应 T 细胞活化,上调机体的免疫功能,Ts 细胞通过释放抑制因子抑制 B 淋巴细胞和效应 T 细胞活化,下调机体的免疫功能。IM 患儿体内 B 淋巴细胞是 EBV 侵犯的靶细胞,EBV 感染 B 淋巴细胞,被感染的 B 淋巴细胞传递病毒抗原信息,引起强烈的 T 淋巴细胞免疫反应,Ts 细胞在急性 EBV 感染中的高度活化和增殖状态,有利于发挥清除病毒的作用^[16]。本研究中不同年龄组 IM 患儿主要表现为 Ts 细胞比例升高、Th 细胞比例降低、Th/Ts 比值降低、B 淋巴细胞比例降低,其中婴幼儿组 Th 细胞、B 淋巴细胞比例及其比例降低的发生率均明显低于学龄前期组和学龄期组(P<0.001),提示 EBV 感染后机体 T 淋巴细胞发生了强烈的免疫反应,且随着儿童年龄的不断增长,机体免疫功能的逐渐健全,从而引发相对更强的免疫反应,这就能很好解释本研究

不同年龄分期 IM 患儿临床特点存在差异的原因,同时本研究结果也与多项研究结果^[17-21]相符,进而提示淋巴细胞亚群检测对于儿童 IM 的早期诊断具有重要意义。

综上所述,IM 在不同年龄分期儿童的临床表现不尽相同,淋巴细胞亚群差异明显,学龄期儿童较 2 个低年龄组更易发生转氨酶升高及肝损害,需引起临床医师的重视与关注。全面掌握不同年龄分期儿童 IM 的临床特点有助于早期诊断与治疗。本研究也存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性单中心研究,青春期组病例数偏少,结果可能出现偏倚,且婴儿期发病的 IM 患儿仅 3 例,后续可扩大样本量进一步统计分析 IM 在婴儿期的临床特征;其次,本研究未进行细胞因子检测,对于细胞因子在儿童 IM 免疫机制中发挥的作用,需要在后续研究中进一步探讨;最后,本研究未针对 IM 患儿抗病毒疗效及出院后随访结果分析讨论,目前已开展这部分工作,将于后续进一步报道。

参考文献

[1] 郭红仙,胡玉杰,尹凤蕊,等. 传染性单核细胞增多症 270 例临床和实验室检查分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022,37(19):1478-1481.

[2] 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 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识[J]. 中华儿科杂志,2021,59(11):905-911.

[3] 刘瑞清,孙钊宁,唐甜甜,等. 儿童传染性单核细胞增多症的临床特点及误诊原因分析[J]. 中国医师进修杂志, 2022,45(9):777-782.

[4] 梁栋,王全楚. 传染性单核细胞增多症临床特点及误诊分析[J]. 临床误诊误治,2020,33(2):1-3.

[5] 朱生东,杨红平,晁荣,等. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害相关因素分析[J]. 中国妇幼健康研究,2015,26(2):274-276.

[6] HU H,DENG H,BI J,et al. Clinical characteristics and effectiveness of antiviral agents in hospitalized children with infectious mononucleosis in China;a multicenter retrospective study[J]. Pediatr Investig, 2021, 5(3): 188-194.

[7] KAP E J,KONRAD M,KOSTEV K. Clinical characteristics and sick leave associated with infectious mononucleosis in a real-world setting in Germany[J]. Int J Clin Pract,2021,75(10):e14690.

[8] HERVÁS ANGULO A,ARIZCUREN DOMENÑO M A, TIBERIO LÓPEZ G,et al. Clinical and analytic character-

istics and complications in patients with infectious mononucleosis referred from primary care to specialists[J]. At-en Primaria,2003,32(5):311-312.

[9] 阳仕雄,明亮,刘瑞茵. 孝感地区传染性单核细胞增多症患儿 EBV 抗体、DNA 检测结果及社区居民流行病学分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(16):2199-2202.

[10] 欧阳文献,张慧,刘静,等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特征及治疗的单中心研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(1):12-16.

[11] 胡岩岩,潘家华,周浩泉. 儿童传染性单核细胞增多症临床及实验室检查特点分析[J]. 中华全科医学,2021,19(9):1510-1513.

[12] ARAMBULA A,BROWN J R,NE FF L,等. 腮扁桃腺样体和舌扁桃体的解剖学和生理学[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,56(10):1034.

[13] 钟田花,韩鹏慧,李碧婷,等. 儿童 EB 病毒相关传染性单核细胞增多症伴肝功能损害的相关因素分析[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(12):1829-1832.

[14] ZHANG C,CUI S,MAO G,et al. Clinical characteristics and the risk factors of hepatic injury in 221 children with infectious mononucleosis [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 809005.

[15] 金雪锋,贾晓怡,张颖,等. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害的因素分析及列线图的建立[J]. 中国妇幼健康研究,2022,33(6):112-116.

[16] 张慧,李双杰,袁远宏,等. 儿童 EB 病毒感染不同临床疾病类型免疫功能研究[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(6):464-466.

[17] 符佳,张玉凤,朱欣欣,等. 传染性单核细胞增多症外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白变化特点分析[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(11):1472-1475.

[18] YANG Y,GAO F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children[J]. J Med Virol,2020.

[19] WANG Y,LUO Y,TANG G,et al. HLA-DR expression level in CD8⁺ T cells correlates with the severity of children with acute infectious mononucleosis[J]. Front Immunol,2021,12:753290.

[20] 孙磊,朱艳玲,南楠. 外周血 CD8⁺ T 细胞绝对计数在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 医学检验与临床,2022,33(10):53-55.

[21] 雷劭明,陈全景. EB 病毒合并肺炎支原体感染传染性单核细胞增多症的免疫指标变化[J]. 检验医学与临床, 2017,14(增刊 2):216-218.