

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.009

外周血 EBV-DNA 及 SAA、LDH 联合检测对儿童传染性
单核细胞增多症的诊断价值方立江¹,袁露²,高行军³,张茜⁴,张毅^{5△}

1. 陕西中医药大学第二附属医院检验科,陕西咸阳 712099;2. 陕西中医药大学附属医院骨伤医院骨病病区,陕西咸阳 710077;3. 陕西中医药大学第二附属医院药剂科,陕西咸阳 712099;4. 陕西省咸阳市周陵卫生院检验科,陕西咸阳 712099;5. 陕西中医药大学附属医院检验科,陕西咸阳 710077

摘要:目的 探讨外周血 EB 病毒脱氧核糖核酸(EBV-DNA)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、乳酸脱氢酶(LDH)联合检测对儿童传染性单核细胞增多症(IM)的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2023 年 2 月陕西中医药大学第二附属医院收治的 104 例 IM 患儿为研究组,以同期入院体检的 103 例健康儿童作为健康对照组。采集两组研究对象初诊/体检时的外周血及血清标本。应用实时荧光定量聚合酶链反应检测 EBV-DNA 拷贝数,应用免疫散射比浊法和速率法分别检测 SAA 和 LDH 的水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各项指标单独和联合检测诊断 IM 的效能。**结果** 研究组 SAA、LDH 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组外周血 EBV-DNA 阳性率为 70.19%(73/104),明显高于健康对照组的 9.71%(10/103),差异有统计学意义($\chi^2=78.816, P<0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,3 项指标联合诊断的灵敏度为 93.65%,特异度为 83.33%。**结论** EBV-DNA、SAA、LDH 联合诊断 IM 的灵敏度与特异度较高,有利于 IM 的早期诊断。

关键词: 传染性单核细胞增多症; EB 病毒; 淀粉样蛋白 A; 乳酸脱氢酶; 诊断

中图法分类号:R512.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)07-0903-04

Diagnostic value of combined detection of peripheral blood EB virus DNA, SAA
and LDH in childhood infectious mononucleosis

FANG Lijiang¹, YUAN Lu², GAO Xingjun³, ZHANG Qian⁴, ZHANG Yi^{5△}

1. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712099, China; 2. Department of Bone Disease, Bone Injury Hospital of Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 710077, China; 3. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712099, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Zhouling Health Center, Xianyang, Shaanxi 712099, China; 5. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 710077, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of peripheral blood EB virus DNA, serum amyloid protein A (SAA) and lactic dehydrogenase (LDH) in childhood infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 104 children patients with IM admitted and treated in the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine were selected as the study group, and 103 healthy children undergoing physical examination during the same period served as the healthy control group. Peripheral blood and serum specimens in the study subjects of the two groups were collected at the first visit to hospital or physical examination. The EBV-DNA copy number was detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (PCR), SAA and LDH levels were detected by the immunoscattering turbidimetry and rate method respectively. The efficiency of single detection and combined detection of various indicators in diagnosing IM was evaluated by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum SAA and LDH in the study group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). The positive rate of peripheral blood EBV-DNA in the study group was 70.19% (73/104), which

was significantly higher than 9.71% (10/103) in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=78.816, P<0.001$). The ROC curve analysis results showed that the sensitivity of the 3-indicator combined diagnosis was 93.65%, and the specificity was 83.33%. **Conclusion** The sensitivity and specificity of EB virus DNA, SAA and LDH combined detection are higher, which is conducive to the early diagnosis of IM.

Key words: infectious mononucleosis; Epstein-Barr virus; amyloid protein A; lactic dehydrogenase; diagnosis

传染性单核细胞增多症(IM)主要是因 EB 病毒(EBV)诱发的疾病,多见于儿童与青少年,因其无典型临床症状,且病情轻重不一,临床较易被误诊^[1]。EBV 衣壳抗原 IgM 抗体(EBV-CA-IgM)检查是临床广泛应用的 IM 诊断方法,但受患儿免疫功能及初期抗体生成延迟影响,其检测阳性率较低,早期存在漏诊的可能^[2]。随着诊断技术的飞速发展,EBV 脱氧核糖核酸(EBV-DNA)的检测被临床广泛接受,有报道显示,EBV-DNA 阳性率高于 EBV-CA-IgM^[3],EBV-DNA 检测在早期 IM 诊断中发挥重要作用。有报道显示,免疫功能低下的患者 EBV 感染风险更高,感染后的病情也越严重^[4]。B 淋巴细胞是 EBV 的靶细胞,其受到攻击后激活 T 淋巴细胞的免疫应答反应,刺激机体释放大量细胞因子建立屏障。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是组织淀粉样蛋白的前体物质,属于急性时相蛋白,在应激状态下,受炎症细胞因子刺激,SAA 水平迅速升高,有研究表明其与 IM 具有一定的相关性^[5]。而乳酸脱氢酶(LDH)是参与糖异生和糖酵解的关键酶类物质,是与 IM 相关的早期诊断指标^[6]。本研究通过检测 IM 患儿 EBV-DNA、SAA、LDH,分析三者联合对 IM 的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 7 月至 2023 年 2 月陕西中医药大学第二附属医院收治的 EBV 相关 IM 患儿 104 例为研究组,其中男 65 例、女 39 例,年龄 1~12 岁、平均(6.07±1.22)岁,EBV-CA-IgM 为(16.93±5.84)AU/mL。纳入标准:(1)符合《EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识》^[7]中 IM 诊断标准;(2)EBV 特异性抗体检测结果为阳性;(3)入院前未应用抗菌药物、免疫抑制剂等治疗。排除标准:(1)肺炎、支气管炎、扁桃体炎等其他感染性疾病;(2)巨细胞病毒、腺病毒、支原体等其他病原菌诱发的 IM;(3)合并重要器官代谢异常和Ⅲ~Ⅳ级精神障碍史。选取同期体检的 103 例健康儿童作为健康对照组,其中男 62 例、女 41 例,年龄 1~12 岁、平均(5.97±1.26)岁,EBV-CA-IgM 为(0.58±0.69)AU/mL。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),研究均衡可比。本研究经医院医学伦理

委员会批准(批号:LW2023021),所有入组对象家属均知情同意本研究。

1.2 方法

1.2.1 EBV-DNA 检测 采集所有研究对象入院/体检时空腹肘静脉血 2 mL 置于含乙二胺四乙酸二钾的紫色抗凝管中。应用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测外周血 EBV-DNA 载量,试剂盒购自同昕生物技术(北京)有限公司,仪器为美国 Thermo Fisher Scientific 公司生产的 Applied Biosystems 7500 实时荧光定量 PCR 系统。以 $\geq 1\times 10^3$ copy 为阳性。

1.2.2 SAA、血清 LDH 检测 将研究对象入院/体检时空腹肘静脉血 3~5 mL 注入含乙二胺四乙酸二钾的抗凝试管充分混匀后送检。血清标本注入离心管,置于 TDZ4-WS 低速自动平衡离心机,4℃ 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),取血清保存于-80℃超低温冰箱(Thermo Fisher 公司)。分离血清后 2 h 内应用速率法检测血清 LDH 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。应用深圳国赛生物技术有限公司全自动特定蛋白分析仪 Astep PLUS,运用乳胶增强免疫散射比浊法测定 SAA 水平,试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA、血清 LDH 及 EBV-DNA 对 IM 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SAA、LDH 水平比较 研究组 SAA、LDH 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组 SAA、LDH 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)	LDH(U/L)
研究组	104	170.04±35.13	501.18±124.37
健康对照组	103	59.78±13.02	240.46±26.95
<i>t</i>		29.885	20.797
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组外周血 EBV-DNA 阳性率比较 研究组外周血 EBV-DNA 阳性率明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组外周血 EBV-DNA 阳性率比较[n(%)]			
组别	n	EBV-DNA 阳性	EBV-DNA 阴性
研究组	104	73(70.19)	31(29.81)
健康对照组	103	10(9.71)	93(90.29)
χ^2			78.816
P			<0.001

2.3 各项检测指标诊断 IM 的效能分析 ROC 曲线分析结果显示,3 项指标联合检测诊断 IM 的曲线下

面积(AUC)明显大于各项指标单独检测($P<0.05$)。见图 1、表 3。

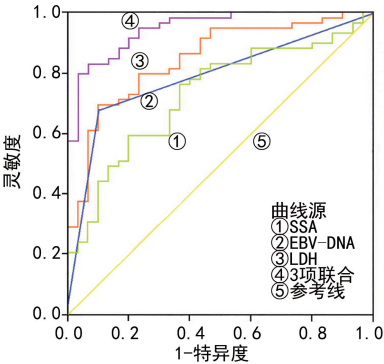


图 1 各项指标单独及联合检测诊断 IM 的 ROC 曲线

表 3 各项检测指标对 IM 的诊断效能分析

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	cut-off 值	约登指数	P
SAA	88.89	65.85	0.717(0.640~0.804)	80.00	79.41	162.3 mg/L	0.547	<0.001
LDH	79.36	75.61	0.898(0.817~0.986)	69.44	69.05	401.6 U/L	0.550	0.024
EBV-DNA	76.19	85.00	0.798(0.712~0.894)	88.89	69.39	—	0.612	<0.001
3 项联合	93.65	83.33	0.918(0.869~0.969)	89.39	89.74	—	0.770	0.002

注:—表示无数据。

3 讨 论

IM 是由 EBV 入侵而诱发的,多表现为轻度咽炎和上呼吸道感染症状,无典型特异性表现,所以临床较易漏诊和误诊。目前 EBV 感染的诊断主要是结合临床表现,采用异型淋巴细胞计数、EBV 相关抗体检测等方法进行确诊,但在 EBV 感染的初期,机体免疫屏障可能未及时生成抗体,加之儿童免疫功能尚未完全发育成熟,导致感染早期 EBV 相关抗体检测的阳性率偏低^[8-9]。而异型淋巴细胞检测过程中需通过人工进行计数处理,其结果受主观因素影响大^[10]。EBV-DNA 主要是由淋巴细胞释放的病毒颗粒,在 EBV 感染的早期诊断中起到关键作用。报道显示,IM 患者通常会于第 2 周 EBV-DNA 逐渐转阴,但也有一部分患者从发病至治愈 EBV-DNA 均呈阴性^[11]。因此,对于 IM 的诊断仍需要多指标联合进行。

SAA 是诊断病毒和细菌感染的敏感性标志物,在 IM 患者中,EBV 侵入肝脏,诱导免疫应答反应释放大

量炎症因子,在炎症因子的持续刺激下,肝细胞诱导产生 SAA^[12]。在急性感染患者中,SAA 水平在最初的 3~6 h 内可迅速升高至 1 000 倍,于感染后第 3 天其水平达到峰值。苏丽丽等^[13]报道,SAA 水平与 IM 合并肝损伤患儿的病情及预后密切相关。刘文田等^[14]报道,EBV 感染早期患儿的 SAA 水平明显升高,EBV 相关 IM 患儿 SAA 水平与血清淋巴细胞计

数、异形淋巴细胞计数、EBV-DNA 及肝功能损伤程度均呈中度的相关性。本研究结果显示,研究组 SAA 水平明显高于健康对照组($P<0.05$),表明 SAA 对诊断 IM 有一定的价值。

LDH 属于酶类物质,是糖酵解和糖异生过程中催化乳酸和丙酮酸之间氧化还原反应的关键酶类,在机体分布极为广泛,任何组织细胞的细胞质中均可见 LDH,当其所在靶器官遭到损伤时,组织细胞膜受到破坏,细胞膜通透性上升,LDH 被释放进入血液循环,从而引起血清 LDH 水平升高^[15-16]。有研究结果显示,在 IM 患者中,EBV 结合 B 淋巴细胞上的 EBV 受体,进而导致 B 淋巴细胞在受到感染后其表面抗原发生改变,诱发了 T 淋巴细胞活性异常,杀伤 B 淋巴细胞,进而对组织造成损伤,使 LDH 水平急剧上升^[17-18]。本研究结果表明,IM 患者血清 LDH 水平较健康对照组明显升高,但 LDH 诊断特异度在 3 项指标中较低,为 75.61%,故不应将其作为单独诊断 IM 的指标。而 ROC 曲线分析结果显示,3 项指标联合检测对于 IM 患儿的诊断效能最高,其灵敏度为 93.65%,特异度为 83.33%,表明 EBV-DNA、SAA、LDH 三者联合可作为早期诊断 IM 的敏感指标。

综上所述,EBV-DNA、SAA、LDH 联合检测有助于 IM 的早期诊断,从而指导临床抗病毒治疗。

参考文献

[1] 钱冰涛,汤殿维,刘海涛,等. 儿童传染性单核细胞增多症

临床特点及淋巴细胞亚群变化的意义[J]. 河北医药, 2022, 44(6): 838-842.

[2] 李慧, 刘晶, 杨金英. 传染性单核细胞增多症患儿外周血 T 淋巴细胞亚群变化及其临床意义[J]. 海南医学, 2023, 34(9): 1295-1299.

[3] 张春艳, 于风岭. EB 病毒抗体检测在儿童传染性单核细胞增多症诊断中的应用[J]. 中国保健营养, 2020, 30(1): 265-266.

[4] 舒畅, 刘小乖, 李瑞娜. EB 病毒感染患儿免疫学、肝功能指标及其相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(12): 1608-1611.

[5] 戴星星. IL-1 β 、SAA、EBV-DNA 载量对传染性单核细胞增多症肝功能损害的诊断价值研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.

[6] 胡杰, 李文博, 张帆. 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 对儿童传染性单核细胞增多症的诊断意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 28-31.

[7] 全国儿童 EB 病毒感染协作组, 中华实验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] 林珊, 郭三平, 江心怡, 等. 异型淋巴细胞、EB 病毒及 TLR7 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(1): 32-35.

[9] 钟志辉, 蒙国煌, 张岳汉, 等. EB 病毒抗体联合 EBV-DNA 载量检测诊断儿童传染性单核细胞增多症的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(18): 1672-9455.

[10] 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.

[11] 操晓莉, 陈梅俐, 胡祥松, 等. VCA-IgM 与 EB-DNA 对儿童传染性单核细胞增多症的诊断效能[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(11): 1741-1745.

[12] 储开东, 邵志莉, 袁伯稳. 重组人干扰素 α 1b 联合更昔洛韦对传染性单核细胞增多症合并肝功能异常患儿炎症免疫和肝功能的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 443-446.

[13] 苏丽丽, 储开东, 崔蕾, 等. NLR、SAA 和 CD19+ 水平检测对传染性单核细胞增多症肝损害患儿病情及预后的评估价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 804-808.

[14] 刘文田, 唐芳华, 刘玉花, 等. 血清 TNF- α 、SAA、ADA 对儿童 EBV 相关传染性单核细胞增多症的诊断价值研究[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(4): 470-473.

[15] 张静静, 贾媛媛, 胡苗苗, 等. 传染性单核细胞增多症肝损害患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平对评估病情及预后的临床价值[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(8): 1090-1093.

[16] 张格格, 李莲, 张有为. 外周血淋巴细胞百分率与 LDH、HBDH 联合检测对传染性单核细胞增多症早期筛检价值的探讨[J]. 湖北医药学院学报, 2022, 41(5): 499-501.

[17] 肖霄, 张城. 血清 hs-CRP、PCT、LDH 水平变化与急性白血病合并细菌感染患者预后的关联性分析[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(4): 237-241.

[18] 计晓兰, 胡春霞, 孔令军, 等. EBV-IM 患儿外周血 EBV-DNA 载量与 Th1/Th2 相关细胞因子及临床特征的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(16): 2503-2507.

(收稿日期: 2023-08-25 修回日期: 2023-11-23)

(上接第 902 页)

[11] 周颖婷, 杨佳. 氟马西尼术后催醒对甲状腺手术女性患者术后睡眠质量的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(10): 1757-1761.

[12] 许卫平. 氟马西尼用于全凭静脉麻醉术后催醒的临床研究[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(16): 66.

[13] 张新影, 刘少霞. 呼吸机在妇产科术后恢复室的应用研究[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(6): 172-174.

[14] 吴秋云, 陈民辉, 曹玲. 电感耦合等离子体质谱法测定氟马西尼注射液金属元素的含量[J]. 中南药学, 2023, 21(9): 2439-2441.

[15] 陈聪, 夏哲灏, 范林平. 氟马西尼联合醒脑静用于急性苯二氮卓类药物中毒治疗的效果观察[J]. 北方药学, 2023, 20(4): 146-148.

[16] 李继荣, 王志坚, 李三清, 等. 氟马西尼及纳洛酮治疗肝昏迷的疗效比较[J]. 医学信息, 2023, 36(9): 120-123.

[17] 李玉娟, 肖宁, 贾文丹, 等. 氟马西尼联合肾上腺素对钩吻中毒的解救作用[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(3): 938-946.

[18] 安璐, 刘颖, 崔秀花, 等. 氟马西尼拮抗瑞马唑仑全身麻醉术后残余镇静作用的临床观察[J]. 中国医药, 2022, 17(12): 1846-1849.

[19] 欧锋, 井立说. 咪达唑仑联合氟马西尼用于悬雍垂腭咽成形术麻醉苏醒期的有效性与安全性观察[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(24): 3437-3440.

[20] 邝昆合, 郑德志, 江进红, 等. 氟马西尼用于静吸复合全麻术后催醒的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2023, 18(9): 116-119.

(收稿日期: 2023-09-10 修回日期: 2023-11-18)