

EB 病毒感染临床应用研究进展

段巧艳 综述, 梁红萍 审校(山西省人民医院检验科, 太原 030012)

【关键词】 EB 病毒; 临床应用; 实验室检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.10.040 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)10-1232-02

EB 病毒感染是儿科比较常见的病毒感染性疾病,感染时其症状轻重不一,可累及全身多个系统,引发多种疾病,主要有传染性单核细胞增多症(IM)、慢性活动性 EB 病毒感染(CAE-BV)和噬血淋巴组织细胞增生症(HLH)。很多时候不能早期诊断,给临床治疗带来困难,本文就 EB 病毒感染相关疾病及临床检测研究进展综述如下。

1 EB 病毒简介

EB 病毒属于疱疹病毒,γ 亚科,于 1964 年在非洲儿童的霍奇金病组织培养中发现。基本结构为核样物、衣壳和包膜 3 个部分。EB 病毒感染可以出现典型的 IM 体征及其他复杂的临床表现或隐性感染^[1]。有文献报道,发展中国家儿童 EB 病毒感染的高峰年龄在 2~6 岁,而发达国家多见于青少年,发病年龄在 10~20 岁^[2-3]。B 淋巴细胞是其感染的主要宿主细胞,感染的 B 淋巴细胞可表达一系列 EB 病毒特异性抗原分子,诱导机体产生免疫反应。近年发现 EB 病毒亦可感染上皮细胞、自然杀伤细胞等,引发相关的疾病^[4]。

2 EB 病毒感染相关疾病

2.1 肿瘤性疾病 EB 病毒感染与某些肿瘤的发生和发展密切相关,如 Burkitt's 淋巴瘤、鼻咽癌、何杰金病和成人 T 细胞淋巴瘤等。近年来,越来越多的学者把研究重点转移到 EB 病毒感染与其他肿瘤之间的相关性,1993 年, Tokunaga 等将胃癌细胞内存在 EB 病毒者(以 EB 病毒基因组中的 EBER 阳性为标准)定义为 EB 病毒相关胃癌(EBVaGC)。目前研究结果显示,约 10% 的胃癌组织 EB 病毒阳性,EB 病毒感染在胃癌发生和发展中的作用也愈来愈受到重视。李齐和强新^[5]报道 EB 病毒在子宫颈癌中也有表达。有研究发现,EB 病毒感染也与乳腺癌和肺癌等肿瘤发病有一定的相关性^[6-7]。

2.2 慢性活动性 EB 病毒感染 EB 病毒感染多为急性感染,可无症状或表现为 IM,但是在免疫力低下的患儿,EB 病毒感染后可出现慢性或复发性 IM 样症状,伴随 EB 病毒抗体的异常改变,称为慢性活动性 EB 病毒感染(CAEBV)。目前 CAEBV 可分为两大类:一类为慢性 EB 病毒感染(CEBV),即由 EB 病毒引起的具有持续性或复发性 IM 样的临床表现,但不伴有异常升高的与 EB 病毒复制抗原相关的抗体滴度,预后良好;另一类为严重 CAEBV(SCAEBV),具有更严重的多系统并发症和血液学异常表现,以及异常升高的 EB 病毒相关抗原的抗体滴度,预后差。1988 年 Straus 提出了这一严重慢性 EB 病毒感染的诊断标准^[8]。1991 年 Okano 等也提出了相似的诊断标准,并于 2005 年进行了修订。CAEBV 的诊断标准:(1)持续或反复发作性 IM 症状,包括发热、淋巴结肿大、脾脏肿大,同时有其他系统的并发症,如血液系统、消化系统、神经系统、肺、眼、皮肤和(或)心血管系统(包括动脉瘤和血管病变);(2)异常的抗 EB 病毒抗体,包括抗 VCA 和 EA 抗体的升高, VCA-IgG $\geq 1:640$ 和 EA-IgA $\geq 1:160$, VCA-IgA(+)和(或)EA-IgA(+),和(或)检测到受累组织,包括外周血中 EB 病毒 DNA 拷贝数的增高;(3)慢性病程不能用其他疾病解释。需满足以上 3 条标准方能诊断 CAEBV。

近年来,临床上 CAEBV 报道病例逐渐增加,CAEBV 临床表现复杂多样,绝大多数患儿均有长期持续或间断发热,伴有肝功能异常和肝脾淋巴结肿大,特别是 SCAEBV 伴有各系统严重并发症,其治疗困难,预后差,病死率高。诊断时年龄越大、血液系统的改变越严重、外周血 EB 病毒 DNA 载量水平越高、发病至确诊的时间越长,预后越差^[9-14]。如有慢性或复发性 IM 样症状持续至少 6 个月以上,伴有抗 EB 病毒抗体的特征性改变,且不能用其他相关遗传性、免疫性异常以及任何最近可能的感染来解释时应考虑 CAEBV。

2.3 其他相关疾病 大量研究提示,EB 病毒病毒感染与类风湿关节炎之间存在诸多联系^[15]。EB 病毒蛋白和类风湿关节炎特异性蛋白间存在一些抗原序列相似性。有报道滑膜中存在 EBV DNA 的个体中患类风湿关节炎的风险增加^[16]。近年来,EB 病毒感染与妊娠相关的报道也越来越多,孕妇感染 EB 病毒后也会发生流产、早产、胎死宫内、胎儿畸形及新生儿感染等情况。EB 病毒妊娠期再次激活可导致孕期缩短,出现出生儿体质量降低、身长缩短和头颈周径缩短现象^[17-18]。

3 实验室检测

EB 病毒实验室检测的方法主要有:嗜异性凝集试验、病毒培养分离法、聚合酶链反应、病毒荧光检测、血清学抗体检测等,各种试验方法由于其检测特异性、灵敏度及检测条件等不同各有优缺点。快速、简便和特异的实验室检查方法对 EB 病毒感染的诊断具有重要意义。血清学抗体检测灵敏度高,特异性强,适合批量检测,早期诊断,且能够区分新近感染和既往感染等感染类型,有助于疾病的诊断和鉴别诊断。

EB 病毒感染人体后,针对不同的抗原分子,机体会产生不同的抗体,且在发病急性期增高。主要有:(1)衣壳抗原(VCA)。VCA-IgM 抗体是新近 EB 病毒感染的标志,VCA-IgG 出现后可持续多年甚至终生,因此不能区别新近感染与既往感染;低亲和力 VCA-IgG,提示急性期感染。(2)早期抗原(EA)。EA 是 EBV 进入增殖性周期初期形成的一种抗原,EA-IgG 抗体是近期感染或 EB 病毒活跃增殖的标志。(3)核心抗原(EBNA)。EBNA-IgG 于发病后 3~4 周出现,持续终生,是既往感染的标志。(4)膜抗原(MA)。MA 是中和性抗原,可以产生相应的中和抗体。(5)淋巴细胞决定膜抗原(LYDMA)。LYDMA 是补体结合抗体,也是既往感染的标志。由于人群中 EB 病毒感染率达到 90%,因此判断 EB 病毒感染时期则显得更为重要。目前研究推荐使用多种抗体联合检测的方法^[19]。

4 展 望

EB 病毒感染率高,传播范围广,且多为隐性感染,临床症状多种多样,因此给临床诊断和治疗带来诸多困难。现研究报道显示,EB 病毒感染与多种肿瘤疾病、血液病、自身免疫性疾病、妊娠密切相关。EB 病毒实验室检测在临床诊断中具有重要意义。EB 病毒感染血清学检测对上呼吸道感染病例早期进行病因诊断及合理治疗有重要意义。妊娠期筛查 EB 病毒可减少异常妊娠发病率。EB 病毒实验室检测将对临床的诊断和

治疗发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] 陈琴,梁嘉泰. 传染性单核细胞增多症误诊白血病原因分析[J]. 中国小儿血液,1999,4(2):56-57.
- [2] 吴葆菁,李文益,张玉兰. 小儿 EB 病毒感染相关疾病临床研究[J]. 临床儿科杂志,2003,21(8):455-457.
- [3] 张爱民,贺湘玲. 182 例小儿传染性单核细胞增多症的血液学表现[J]. 中国小儿血液,2005,10(1):12-13.
- [4] Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B-cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus[J]. Nat Med,2002,8(6):594-599.
- [5] 李齐,强新. EB 病毒在子宫颈癌中的表达[J]. 牡丹江医学院学报,2010,31(5):47-48.
- [6] Tao Q, Young LS, Woodman CB, et al. Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers--genetics, epigenetics, pathobiology and novel therapeutics[J]. Front Bio Sci,2006,11(2):2672-2713.
- [7] 陆丽君,孟锐锋,国强,等. EB 病毒膜蛋白家兔免疫血清的制备及其特性研究[J]. 温州医学院学报,2010,29(2):97-99.
- [8] Cohen JL. Optimal treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease[J]. Pediatr Transplant,2009,13(4):3393-3396.
- [9] Okano M, Kaka K, Kimura H, et al. Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection[J]. Am J Hemotol,2005,80(1):64-69.
- [10] Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency[J]. Rev Med Vir-

ol,2006,16(4):251-261.

- [11] Miyamura T, Chayama K, Wada T, et al. Two cases of chronic active Epstein-Barr virus infection in which EBV-specific cytotoxic T lymphocyte was induced after allogeneic bone marrow transplantation[J]. Pediatr Transplant,2008,12(5):588-592.
- [12] Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Infect Dis,2008,46(10):1525-1534.
- [13] Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. J Infect Dis,2003,187:527-533.
- [14] 宋红梅. 儿童慢性活动性 EB 病毒感染[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(8):583-585.
- [15] Sawada S, Takei M. Epstein-Barr virus etiology in rheumatoid synovitis. [J]. Autoimmun Rev,2005,4(2):106-110.
- [16] 黄秋愉,张冬青. EBV 感染与类风湿性关节炎发病机制关联性的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2010,32(5):771-776.
- [17] 白玉青,王玲. 妊娠合并 EB 病毒感染 13 例临床分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(4):290-291.
- [18] 秦丽,黄琦薇. 宫内感染新生儿 26 例 EB 病毒抗体测定及治疗分析[J]. 中国儿童保健杂志,2004,12(1):77-78.
- [19] 刘勇,陈琴,薛红漫,等. EB 病毒抗体检测在儿童 EBV 感染相关疾病诊断中的应用价值[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2006,11(2):66-68.

(收稿日期:2011-12-06)

(上接第 1226 页)

损害,对整体病情恢复有益。

本研究显示,瑞代作为肠内营养物质进行营养支持对患者血糖及 PCT 水平的控制明显优于对照组,存在明显差异,其主要原因是瑞代中的膳食纤维、谷物淀粉和果糖发挥作用^[7]。膳食纤维可调节糖的吸收,使葡萄糖在肠道的吸收减慢,且不增加热量,并且可增加胃肠蠕动,促进排泄。木薯淀粉和玉米淀粉能降低淀粉酶的水解率^[8],淀粉作为多糖,多次分解才能成为葡萄糖,对血糖的影响较蔗糖、麦芽糖低。另外果糖在小肠吸收缓慢,在肝摄取和利用大多不依赖于胰岛素,减少了胰岛素的使用量。血糖水平控制理想,就降低了感染的概率。另外本研究结果表明,两组患者经过肠内营养支持,血清总蛋白及清蛋白均较治疗前提升,由此说明肠内营养支持有助于改善患者的代谢状态,促进合成代谢^[9-10],有助于改善病情。两组肠内营养剂对患者生命体征、电解质、血脂及胃肠道耐受情况均无不良影响,比较安全。

总之,瑞代对 2 型糖尿病患者进行营养支持时对血糖的影响较小,有助于改善病情,可以作为肠内营养时的理想选择。

参考文献

- [1] 夏宁,王姮,蒋朱明. 糖尿病患者的营养支持[J]. 中国临床营养杂志,2008,16(6):333-334.
- [2] 李健,谢南姿,沈艺. 含缓释淀粉的肠内营养对老年糖脂代谢和肝肾功能的影响[J]. 肠外与肠内营养,2011,18

(3):132-135.

- [3] 谢民民. 危重症病人早期肠内营养耐受性分析[J]. 肠外与肠内营养,2011,18(3):148-153.
- [4] 刘小卫,郑启昌,刘仁胜,等. 瑞代对肝硬化患者术后应激性高血糖及感染的影响[J]. 临床外科杂志,2007,15(6):414-416.
- [5] 陶霖玉,罗琼,蓝光会,等. 老年糖尿病患者胃肠肿瘤术后早期肠内营养与血糖调控[J]. 中国实用医药,2009,5(14):8-9.
- [6] 舒晓亮,李萍,陈欢欢,等. 含缓释淀粉的肠内营养剂对高血糖危重患者的影响[J]. 同济大学学报:医学版,2006,2(1):66-67.
- [7] 刘华,赵锋,朱会耕. 高血糖重危病人的肠内营养应用[J]. 肠外与肠内营养,2004,11(6):338-340.
- [8] 吴晓娜,杨咏涛,邓波. 糖尿病患者的肠内营养[J]. 实用医院临床杂志,2004,10(4):83-84.
- [9] 王兴鹏. 加强重症急性胰腺炎肠内营养的临床研究[J]. 中华医学杂志,2004,84(15):1233-1234.
- [10] 蔡炯,倪国强,熊金萍,等. 脑血管疾病合并 2 型糖尿病的肠内营养支持[J]. 肠外与肠内营养,2007,14(4):229-231.

(收稿日期:2011-12-27)