儿童传染性单核细胞增多症实验室分析

张惠琴,冯体玉(广东省梅州市人民医院检验科 514031)

【摘要】 目的 探讨传染性单核细胞增多症的实验室检查对临床治疗的指导意义。方法 回顾性分析 46 例儿童传染性单核细胞增多症者血常规、生化、免疫和细菌学检测,并进行统计学分析。结果 外周血异型淋巴细胞比率大于 10% 有 25 例(54.3%),白细胞计数超过 $10.0 \times 10^9/L$ 有 20 例(43.5%),淋巴细胞比率超过 50% 有 32 例(69.6%),红细胞沉降率大于 25 mm/h 有 22 例(47.8%),异型淋巴细胞比率与发病年龄呈负相关;天门冬氨酸氨基转移酶异常有 24 例(52.2%),丙氨酸氨基转移酶异常有 21 例(45.7%),胆汁酸异常有 20 例(43.5%), γ -谷氨酰转氨酶异常有 18 例(39.1%),患儿组 4 项肝功能检测指标水平高于健康对照组,差异有统计学意义;血清免疫球蛋白 IgG 异常有 17 例(37.0%)、IgA 异常有 2 例(4.3%)、IgM 异常有 21 例(45.7%)、补体 C3 异常有 18 例(39.1%)、总补体活性 50 异常有 10 例(21.7%),患儿组 IgG 和补体 C3 水平明显高于对照组,差异有统计学意义;肺炎支原体抗体阳性有 25 例(45.7%),咽拭子培养细菌感染有 6 例(13.0%)。结论 儿童传染性单核细胞增多症易发生免疫功能紊乱,出现肝脏功能受损,早期联合治疗应受到重视。

【关键词】 传染性单核细胞增多症; 儿童; 实验室检查

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.21.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)21-2657-02

Analysis of laboratory examination in children with infectious mononucleosis ZHANG Hui-qin, FENG Ti-yu (Department of Clinical Laboratory, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, 514031, China)

【Abstract】 **Objective** To disclose the significance of laboratory check-up of children with infectious mononucleosis(IM) in clinic treatment. **Methods** Retrospective analysis was performed on routine blood test, biochemical and immunologic detection from 46 patients diagnosed as infectious mononucleosis, the datum were analyzed by statistical software. **Results** There were 25 samples(54.3%) in the ratio of atypical lymphocyte $>10\%$, 20 samples(43.5%) in WBC count $>10.0 \times 10^9/L$, 32 samples(69.6%) in the ratio of Lymphocyte $>50\%$, 22 samples(47.8%) in ESR >25 mm/h. There was positive correlation to the decrease of the ratio of atypical lymphocyte with age. AST levels of 24 samples(52.2%) were abnormal, ALT of 21 samples(45.7%) were abnormal, TBA levels of 20 samples(43.5%) were abnormal, GGT levels of 18 samples(39.1%) were abnormal. The level of liver lesions had difference between children with IM and normal children. IgG levels of 17 samples(37.0%) were abnormal, IgA levels of 2 samples(4.3%) were abnormal, IgM levels of 21 samples(45.7%) were abnormal, C3 of 18 samples(39.1%) and CH50 of 10 samples(21.7%) were abnormal. The levels of IgG and C3 had difference between Children with IM and normal children. Mycoplasma pneumoniae antibody of 25 samples(45.7%) were positive. Pharyngeal swab cultivate of 6 samples(13.0%) were bacterial infection. **Conclusion** Immunologic abnormality can usually occur in children with IM whose liver function had been damaged, so early united treatment should be emphasized in children with IM.

【Key words】 infectious mononucleosis; children; laboratory examination

儿童传染性单核细胞增多症(IM)是一种由 EB 病毒(EBV)引起的单核-巨噬细胞系统急性增生性传染病。由于临床表现呈多样性,不典型病例增多,如不进行特异性实验室检查,不及时诊断本病,可致多种并发症。为了探讨 IM 的特异性实验室检查,现将本院 2011 年 1~12 月住院收治的病例分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1~12 月本院的 IM 患者 46 例,其中男 27 例(58.7%),女 19 例(41.3%),年龄为 1/4~16 岁,平均 4 岁 6 个月。其中 0~2 岁 3 例(6.5%),3~6 岁 33 例(71.7%),7~16 岁 10 例(21.7%)。所有患儿生长发育均正常,近期未感染其他疾病。此次研究的健康对照组是本院门诊体检的 52 例健康儿童,其中男 28 例,女 24 例;年龄 2~6 岁,平均 3 岁 8 个月。

1.2 IM 的诊断标准 (1)临床表现:发热、咽峡炎、淋巴结及肝脾大;(2)外周血异型淋巴细胞超过 10%;(3)嗜异凝集试验

阳性;(4)确诊依据是传染性单核细胞增多症嗜碱性抗体(EBV-VCA-IgM)阳性大于 1:10。(1)中的任何 3 条,同时(2)或(3)中任具一项即可确诊^[1]。

1.3 方法

1.3.1 患儿在入院后抽取静脉血,用乙二胺四乙酸抗凝,进行全血细胞分析,观察白细胞计数、淋巴细胞比率,并涂片进行异型淋巴细胞计数;空腹抽取静脉血(枸橼酸钠抗凝)进行红细胞沉降率分析。

1.3.2 空腹抽取静脉血(无抗凝)进行生化和免疫学检测,免疫功能包括 IgG、IgA、IgM、补体 C3、总补体活性(CH50);肝功能包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、胆汁酸(TBA)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT);肺炎支原体抗体滴度检测。

1.3.3 患儿在入院后用咽拭子取咽部分泌物进行细菌培养,阳性菌株鉴定采用法国生物梅里埃 VITEK2 compact 全自动细菌鉴定仪。

1.4 统计学方法 测定值以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计分析采用 SPSS 14.0 统计软件完成, 符合正态分布采用成组设计 *t* 检验, 若不符合正态分布用秩和检验; 采用直线相关与回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血常规和红细胞沉降率 46 例患儿中入院时白细胞计数大于 $10.0 \times 10^9/L$ 有 20 例(43.5%), 大于 $20.0 \times 10^9/L$ 有 5 例(10.9%); 淋巴细胞比率超过 50% 有 32 例(69.6%), 最高淋巴细胞比率达 96%; 外周血异型淋巴细胞比率大于 10% 者 25 例(54.3%), 最高异型淋巴细胞比率达 63%; 红细胞沉降率大于 25 mm/h 有 22 例(47.8%), 最高红细胞沉降率达 95 mm/h。

发病年龄与血涂片中异型淋巴细胞比率呈负相关(相关系数为 $r = -0.254, P = 0.023$), 与血白细胞计数、淋巴细胞比率和红细胞沉降率之间无相关性; 血常规和红细胞沉降率各指标在性别间无显著性差异; 异型淋巴细胞比率与白细胞计数呈正相关($r = 0.282, P = 0.013$), 与淋巴细胞比率和红细胞沉降率之间无相关性。

2.2 血生化检查 46 例患儿中 AST 异常 24 例(52.2%),

ALT 异常 21 例(45.7%), TBA 异常 20 例(43.5%), GGT 异常 18 例(39.1%)。在 52 例健康儿童中, 没有出现肝功能异常的情况。本实验中 IM 患儿组和健康对照组 4 项肝功能指标检测结果见表 1。统计分析结果显示, 患儿组肝功能检测指标水平高于健康对照组, 差异有统计学意义。

表 1 IM 组与健康对照组肝功能检测指标比较($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	n	AST	ALT	GGT	TBA
IM 组	46	80.17±81.02	69.82±66.10	43.76±53.01	17.96±12.74
对照组	52	31.48±9.34	25.00±6.95	28.85±9.76	10.23±5.08
P	—	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

注: —表示无数据。

2.3 血免疫检查 46 例患儿中血清免疫球蛋白 IgG 异常 17 例(37.0%), IgA 异常 2 例(4.3%), IgM 异常 21 例(45.7%), 补体 C3 异常 18 例(39.1%), CH50 异常 10 例(21.7%)。本实验中患儿组和健康对照组 5 项免疫学指标检测结果见表 2。统计分析结果显示, 患儿组 IgG 和补体 C3 水平明显高于健康对照组, 而患儿组 IgA、IgM 及 CH50 水平与健康对照组差异无统计学意义。

表 2 IM 组与健康对照组免疫学检测指标比较($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	n	IgG	IgA	IgM	C3	CH50
IM 组	46	14.92±6.74	1.76±0.84	1.63±0.94	0.70±0.96	37.52±12.87
健康对照组	52	10.84±2.89	1.49±0.81	1.32±0.48	0.15±0.12	33.26±10.21
P	—	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05

注: —表示无数据。

2.4 肺炎支原体抗体滴度检测 46 例患儿中肺炎支原体抗体阳性有 25 例(45.7%), 滴度为 1:80 有 5 例, 1:160 有 5 例, 1:320 有 5 例, 1:640 有 1 例, 1:1280 有 5 例。入院检查阴性的患儿有 3 例 1 周内肺炎支原体抗体滴度上升, 分别到达 1:160、1:1280、>1:1280。

2.5 咽拭子培养 培养结果 40 例为正常菌群生长, 6 例为细菌感染, 感染率为 13.0%, 分别为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌各 1 例, 副流感嗜血杆菌 2 例。

3 讨 论

IM 是一种由 EBV 感染引起的全身免疫异常的疾病, 是儿童较常见的传染性疾病。其临床表现以发热、皮疹、咽峡炎、淋巴结及肝脾大、外周血异型淋巴细胞增多为特征, 病变可累及全身多个脏器。研究报道, 发展中国家儿童 IM 的发病高峰年龄在 2~6 岁^[2], 这是由于 EBV 常由密切接触患者口腔唾液而传染, 输血和粪便亦是传染源之一。本组资料显示, 2~6 岁发病占 71.7%, 符合文献报道。Tsai 等^[3]报道 IM 发生并发症的高危因素有女性发病、外周白细胞计数低于 $10 \times 10^9/L$ 和 AST>150 U/L 者。本组资料分析了血常规和红细胞沉降率指标之间的相关关系, 结果显示, 发病年龄与血涂片中异型淋巴细胞比率呈负相关, 与血白细胞计数、淋巴细胞比率和红细胞沉降率之间无相关性; 血常规和红细胞沉降率各指标在性别间差异无统计学意义; 异型淋巴细胞比率与白细胞计数呈正相关, 与淋巴细胞比率和红细胞沉降率之间无相关性。

健康人体 B 淋巴细胞表面存在 EBV 受体, EBV 在 B 淋巴细胞中生长, 并在单核-巨噬细胞系统内增殖。B 淋巴细胞被 EBV 侵入后可激活 T 淋巴细胞, 转化为免疫效应细胞, 这种 T 细胞就是 IM 的特征性异型淋巴细胞。本组资料显示, 作为

IM 的确诊指标, 外周血异型淋巴细胞比例大于 10% 者占 54.3%, 低于文献^[4]的报道。外周血异型淋巴细胞是早期诊断 IM 的重要指标之一, 异型淋巴细胞一般在发病后 3 d 出现, 第 1 周逐渐增多, 可达 10% 以上, 第 2~3 周达高峰。因此诊断 IM 应反复多次检查外周血异型淋巴细胞比例, 不能单靠一次或数次异型淋巴细胞小于 10% 而否定 IM 的诊断。

IM 的发病机制是 EBV 感染 B 细胞后, 细胞增殖激发 T 淋巴细胞的增生和免疫应答。IM 并发症较多, 可累及全身各脏器及免疫系统。本组资料显示, IM 患儿血清 IgG、补体 C3 与健康对照组比较有差异, 而 IgA、IgM、CH50 水平差异无统计学意义, 这可能是由于 B 细胞选择性合成 IgG 功能增强, 提示 IM 患儿存在部分体液免疫异常情况。本实验中患儿组肝功能 4 项指标水平平均高于健康对照组, 差异有统计学意义, 提示 IM 患儿容易发生肝功能损害。文献报道肝功能损害以 ALT、AST 明显^[5], 有年龄相关性, 年龄越小和年龄越大儿童容易发生损害。因此, 对 IM 患儿的临床治疗, 除抗病毒治疗外, 保护肝功能及免疫调节治疗都是很重要的。

儿童肺炎支原体感染较多见, 其发病与免疫机制密切相关, 不但引起呼吸道疾病, 心、肾、肝、脾、中枢神经系统均可受累, 但由肺炎支原体感染引起的 IM 国内外报道较少^[6-7]。本组资料显示, IM 患儿肺炎支原体抗体阳性达 45.7%, 是否为引起 IM 发病的原因, 目前尚不清楚。有文献报道, 从细胞水平分析, 肺炎支原体感染患儿的免疫损伤在引起 IM 中可能起作用^[8]。由于 IM 患儿易发生免疫功能紊乱, 本实验中肺炎支原体抗体阴性的患儿有 3 例 1 周内肺炎支原体抗体滴度上升, 而咽拭子培养中细菌感染率为 13.0%, 由此可见, 注意 IM 患儿的合并感染也是治疗中的重要环节。(下转第 2661 页)

2.2 抗 LKM-1 抗体的定量检测和抗 LKM-1 抗体阳性患者的临床资料 9 例患者抗 LKM-1 抗体定量检测结果见表 2。在 9 例抗 LKM-1 抗体阳性患者中, 2 例为慢性 HB, 6 例为慢性 HC, 1 例为急性 HC; 2 例为抗肝原抗体 LC-1 阳性来自慢性 HC 患者, 同时合并 LKM-1 阳性。9 例阳性患者年龄 25~57 岁, 男女比为 6:3, γ 球蛋白比值偏高, 为 $(0.27 \pm 0.03)\%$ 。

3 讨 论

肝组织免疫损伤是病毒性肝炎主要发病机制之一。已有文献报道, 约有 1/3 的慢性 HC 患者血清中可以检测到自身抗体, HCV 感染后可诱发自身免疫性肝炎的产生^[1], 在 HBV 感染中也可检测到抗核抗体(ANA)^[2]。也有文献报道, 感染 HAV 后可以诱发自身免疫性肝脏疾病^[3]。作者之前的检测也发现, 慢性 HB 患者 ANA 阳性率为 13.7%, 慢性 HC 患者 ANA 阳性率为 15.7%^[4]。本文对 941 例病毒性肝炎患者进一步检测了抗肝抗原抗体 LKM-1、LC-1 和 SLA, 在 552 例乙型肝炎中有 2 例 LKM-1 阳性, 检出率为 0.4%, 153 例 HC 中 7 例 LKM-1 阳性, 检出率为 4.5%, 2 例同时合并 LC-1 阳性, 在 HA 和 HE 中没有检测到抗肝抗原抗体。与自身免疫性肝病患者比较, 病毒性肝炎患者中抗肝抗原自身抗体的阳性检出率很低, 说明抗肝抗原自身抗体也主要出现在自身免疫性肝病患者中, 而在少数 HBV 和 HCV 感染患者中也可能出现自身免疫反应现象或合并自身免疫肝病, 临床治疗时应引起重视。

LKM-1 是一种自身抗体, 是诊断 II 型 AIH 的血清学指标, 靶抗原为 LKM-1(细胞色素 P450IID6)^[5]。在 AIH 中, LKM-1 检出率较低, 约为 10% 左右, 有报道大约 7% 的慢性 HC 患者也可检测到 LKM-1 抗体。美国肝病学会 2010 年 AIH 指南中将 AIH 分为 1 型和 2 型, AIH-1 型主要表现 ANA 和抗平滑肌抗体, 而 AIH-2 型以存在抗-LKM-1 或/和抗-LC-1 为标志, 抗-SLA/LP 曾被认为是 AIH-3 型的标志。新指南中不再将抗-SLA 作为 AIH-3 型的标志, 认为抗-SLA 可以同时见于 AIH-1 型或 AIH-2 型的患者^[6]。AIH-2 型患者的临床特征较明显, 大多为青年女性, 具有典型的自身免疫现象, 自身抗体滴度较高, 血清免疫球蛋白显著增高, 病情比较严重, 对激素治疗反应好。本组 9 例 HBV 和 HCV 感染伴有抗 LKM-1 抗体阳性患者大多年龄较大, 女性并不多见, 抗 LKM-1 抗体定量不高, 血清免疫球蛋白稍偏高, 多为慢性肝炎表现, 与文献^[7]报道一致。在临床上, 对 HBV 或 HCV 感染存在抗 LKM-

1 抗体的患者, 在使用免疫调节治疗前(如干扰素治疗)应该先排除是否合并有 AIH。已有研究发现, AIH 患者 ANA 和抗 LKM-1 抗体滴度明显高于 HCV 合并抗 LKM-1 抗体阳性患者, 定量检测自身抗体对临床鉴别诊断具有重要意义^[8]。

本研究结果表明, 包括抗肝抗原自身抗体在内的自身抗体检测在病毒性肝炎和自身免疫性肝病的诊断治疗中具有重要作用。在 HBV 和 HCV 感染中, 尤其是 HCV 感染患者中, 进行自身抗体检测, 能够正确区分 AIH 与伴有自身免疫反应的病毒性肝炎, 对临床诊断和治疗将有重要的价值。

参考文献

[1] Miyakawa H, Kitazawa E, Kikuchi K, et al. Immunoreactivity to various human cytochrome P450 proteins of sera from patients with autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B, and chronic hepatitis C [J]. *Autoimmunity*, 2000, 33 (1):23-32.

[2] 张海洋, 闫惠平, 冯霞, 等. 乙肝病毒感染者血清抗核抗体特征及其临床相关性[J]. *首都医科大学学报*, 2007, 28 (2):154-157.

[3] Singh G, Palaniappan S, Rotim IO, et al. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A [J]. *Gut*, 2007, 56 (2): 304-314.

[4] 曾东良, 莫宝妹, 姜焕好, 等. 自身抗体检测在慢性肝病诊断中的意义[J]. *海南医学*, 2011, 22(20):117-119.

[5] 马琼麟, 曾维, 黄静, 等. 自身抗体检测在自身免疫性肝炎诊断的临床评价[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(2):87-88.

[6] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51(6):2193-2213.

[7] 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝病基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006:189-208.

[8] 檀玉芬, 闫惠平, 赵艳, 等. 丙型肝炎和自身免疫性肝炎自身抗体的特点分析[J]. *中国实验诊断学*, 2007, 11(5): 622-625.

(收稿日期:2012-06-02)

(上接第 2658 页)

参考文献

[1] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 819-827.

[2] Papesch M, Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis [J]. *Clin Otolaryngol*, 2001, 26(1):3-8.

[3] Tsai MH, Hsu CY, Yen MH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2005, 38(4):255-261.

[4] 常杏红, 呼秉莲, 王晓欢, 等. 194 例小儿传染性单核细胞增多症实验室分析[J]. *检验医学与临床*, 2007, 4(1):38-39.

[5] 刘增荣, 王崇忠, 魏钰书, 等. 儿童传染性单核细胞增多症 57 例临床及实验室分析[J]. *川北医学院学报*, 2006, 21 (2):139-141.

[6] 郭小玲, 傅四毛, 张志培. 肺炎支原体感染并发传染性单核细胞增多症 6 例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17(8):462-463.

[7] Narita M, Yamada S, Nakayama T, et al. Two cases of lymphadenopathy with liver dysfunction due to *Mycoplasma pneumoniae* infection with mycoplasmal bacteraemia without pneumonia [J]. *J Infect*, 2001, 42:154-156.

[8] 崔振泽, 李兴军, 蔡栩栩, 等. 肺炎支原体患儿细胞免疫的研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 1997, 12(5):287.

(收稿日期:2012-06-06)