

床蛋白尿(不可逆)。而 B、C 组患者虽出现一定水平的 UP,但常规尿定性检查仍为阴性,提示 B、C 组并发的 DN 仍具有可逆性,有治愈的可能。临床应对 B、C 组患者给予更多关注,在 DN 的早期即实行积极干预,严格控制 HbA1c 水平以防早期 DN 发展为不可逆 DN。本研究认为,降低 HbA1c 水平,强化降糖可以延缓糖尿病患者微量蛋白尿的发生以及微量蛋白尿向临床蛋白尿的发展,降低并发 DN 的危险性。

参考文献

- [1] 杨辉. 糖化血红蛋白快速检测技术的应用及问题分析[J]. 首都医药, 2011, 18(16): 25.
- [2] 陈庆海. 尿微量蛋白检测及临床应用的研究进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(3): 178-180.
- [3] 万长春. 糖尿病肾病早期诊断的实验室研究进展[J]. 临

床检验杂志, 1998, 20(3): 58-59.

- [4] 罗飞宏. 糖尿病肾病早期检测标志物研究新进展[J]. 国外医学: 儿科学分册, 2003, 30(1): 7-10.
- [5] Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Microalbuminuria and hypertension[J]. Minerva Med, 2005, 96(4): 261-275.
- [6] 黄红艳. 2 型糖尿病血糖控制与尿微量白蛋白的相关分析[J]. 内科, 2007, 2(4): 535.
- [7] American Diabetes Association. Implications of the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(Suppl 1): 25-27.
- [8] 刘学勇. 糖化血红蛋白的检测及临床意义[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2010, 28(2): 105-106.

(收稿日期: 2012-09-21 修回日期: 2013-02-12)

• 临床研究 •

158 例血液病患者外周血 EB 病毒 DNA 检测结果分析

张 慧¹, 张金业^{1△}, 王 健² (1. 江苏省南通市肿瘤医院检验科 226001;
2. 江苏省南通市第三人民医院检验科 226000)

【摘要】 目的 回顾性分析血液病患者 EB 病毒(EBV)感染的状况。**方法** 应用聚合酶链反应技术检测 25 例健康体检者和 158 例血液病患者的 EBV 的 DNA, 其中血液病患者中淋巴瘤 50 例, 白血病 67 例[其中急性淋巴细胞白血病(ALL)组 21 例, 慢性淋巴细胞白血病(CLL)组 19 例, 急性非淋巴细胞白血病(ANLL)组 21 例, 慢性髓性白血病(CML)组 6 例], 淋巴组织增殖性疾病(LPD)29 例, 噬血细胞性淋巴细胞组织增多症(HLH)12 例。**结果** EBV 感染率: 淋巴瘤组 24.0%, ALL 组 19.0%, CLL 组 15.8%, ANLL 组 19.0%, CML 组 16.7%, LPD 组 13.8%, HLH 组为 41.7%, 健康对照组为 4.0%。淋巴瘤组、HLH 组与对照组 EBV 感染率差异有统计学意义($P < 0.05$), 白血班组、LPD 组与对照组 EBV 感染率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 淋巴瘤及 HLH 的发病和 EBV 的感染有关, 白血病及 LPD 的发病与 EBV 感染无关。

【关键词】 血液病; EB 病毒; 白血病; 淋巴组织增殖性疾病; 淋巴瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.033 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)14-1842-02

EB 病毒(EBV)又称人类疱疹病毒 4, 是第一个被确定的人类肿瘤病毒, 已知与之相关的疾病包括伯基特淋巴瘤、移植后淋巴组织增生紊乱性疾病、霍奇金及非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌及某些胃癌在内的上皮细胞癌^[1]。现对江苏省人民医院血液科 2012 年 1~6 月收治的 158 例血液病患者外周血 EBV-DNA 的检测结果进行回顾性分析, 以进一步认识该病毒在各种血液病中的感染情况及实验室特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 158 例血液病患者均符合国际组织细胞协会 2007 年修订的诊断标准^[2], 其中急性淋巴细胞白血病(ALL)组 21 例, 慢性淋巴细胞白血病(CLL)组 19 例, 急性非淋巴细胞白血病(ANLL)组 21 例, 慢性髓性白血病(CML)组 6 例, 淋巴瘤 50 例, 淋巴组织增殖性疾病(LPD)29 例, 噬血细胞性淋巴细胞组织增多症(HLH)12 例, 均为初诊未治疗患者。

1.2 方法 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)。

1.3 材料

1.3.1 检测试剂 中山大学达安基因股份有限公司。

1.3.2 检测仪器 Roche 公司 LightCycler 3.0 实时荧光 PCR 仪。

1.4 检测步骤

1.4.1 淋巴细胞的提取 取 1 mL 乙二胺四乙酸二钾抗凝的血标本于含 1 mL 生理盐水的洁净玻璃管中混匀, 吸取上述混匀液, 沿管壁缓慢加入到含 500 μ L 淋巴细胞分离液的洁净玻璃试管中。2 000 r/min 离心 20 min, 吸取中间白细胞层(注意勿吸入红细胞)于 1.5 mL 离心管中, 12 000 r/min 离心 5 min, 弃上清留沉淀备用。

1.4.2 模板制备 向上述沉淀物中加入 50 μ L DNA 提取液并充分混匀, 100 $^{\circ}$ C 恒温加热 10 min, 12 000 r/min 离心 5 min 备用。

1.4.3 取 2 μ L 上步上清液于毛细反应管中, 按试剂盒说明书上的参数上机扩增。同时设阴阳质控品和阳性定量参考品。

1.5 结果判读 $\geq 5\ 000$ copy/ μ L 为阳性, $< 5\ 000$ copy/ μ L 为阴性。

1.6 统计学处理 血液病组与对照组 EBV 感染率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

本实验结果显示, 淋巴瘤组的 EBV 感染率达 24.0%, HLH 组的 EBV 感染率达 41.7%, 健康对照组为 4.0%, 通过

$\triangle$ 通讯作者, E-mail: jykzjy@126.com.

χ^2 检验证实,淋巴瘤组和 HLH 组与对照组阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),而白血病组的 EBV 感染率分别为:ALL 组为 19.0%,CLL 组为 15.8%,ANLL 组 19.0%,CML 组为 16.7%;LPD 组为 13.8%,这两组的 EBV 感染率均比较低,与对照组阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组 EBV 感染状况

组别	总例数	阳性例数	感染率(%)	χ^2	P
淋巴瘤	50	12	24.0	4.653	0.031
ALL	21	4	19.0	2.667	0.102
CLL	19	3	15.8	1.816	0.178
ANLL	21	4	19.0	2.667	0.031
CML	6	1	16.7	1.286	0.257
LPD	29	4	13.8	1.533	0.216
HLH	12	5	41.7	8.467	0.004
对照组	25	1	4.0	—	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

人通过接触口腔分泌物而感染 EBV,病毒在口咽部细胞内复制,几乎所有的血清学阳性患者唾液中均含有病毒^[3]。血液病患者由于细胞免疫功能的减低或缺失,在预防病毒感染时更显得尤为重要。

在疱疹病毒中,EBV 是研究持续感染和恶性肿瘤相关性的典型^[4]。本研究的数据表明白白血病组和 LPD 组与 EBV 的感染无太大关系。

淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤,有淋巴细胞和(或)组织细胞的大量增生,恶性程度不一。近年来对淋巴瘤发病机制的进一步研究发现其与病毒感染有关。本研究中发现,淋巴瘤和 EBV 的感染有密切关系,究其原因可能与 EBV 感染后表达的一种病毒蛋白 EBNA1 有关。最近的研究表明,除了 EBNA3C 和 LMP1,EBNA1 还可以促进基因组的不稳定性和 ROS 介导的 DNA 损伤反应^[5-6],也可以促进原癌基因 c-myc 的易位。一些研究结果认为,EBNA1 是一个潜在的致癌基因^[7]。此外 EBV 感染还可以导致淋巴瘤发生染色体突变或易位,导致第 8 号染色体长臂上 myc 原癌基因易位到第 2、14、22 号染色体上邻近 Ig 基因部位,从而使 myc 癌基因激活和过度表达^[8]。

HLH 是一组以骨髓或其他淋巴组织、器官中出现异常增多的组织细胞且伴有活跃的吞噬自身血细胞现象为特征的临床综合征。本研究发现,HLH 的发病和 EBV 的感染有密切关系,其发病机制可能和 EB 编码的小核 RNA(EBER)有关。在潜伏感染中,EBV 编码两种非码的和非多聚腺苷酸的小核 RNA,EBER1 和 EBER2 通过分子间的相互配对形成了双链 RNA 样的环茎结构。被维生素 A 诱导基因蛋白 I (RIG-I)识别的 EBER 可以激活干扰素(INF)调节因子 3(IRF3),也可以诱导 INF,INF 刺激基因以及抗炎因子白细胞介素-10^[9]。除了 RIG-I 和 Toll 样受体(TLR3),EBER 还和 INF 诱导的双链 RNA 依赖的蛋白激酶(PKR)相结合,从而阻止 PKR 的磷酸化和介导凋亡^[10]。被 EBV 感染的细胞释放受 EBER1 介导的 I 型干扰素和炎症反应趋化因子^[11]影响。因此,EBER1 可能在 EBV 相关性 HLH 中起作用。本研究中 HLH 的 EBV 感

染率为 41.7%,舒汨汨等^[12]报道的 39.2%大致相同。
EBV 感染 B 淋巴细胞以及在淋巴细胞的潜伏阶段有很多分子水平的病毒蛋白和早期抗原,如 GP350、EBV DUTPASE、EBERS 以及 EBV 和 TLR 信号肽之间的关系等都值得在今后的实验中逐步解开其的作用原理和分子特性。
(志谢:江苏省人民医院黄佩珺老师,张建富老师和南通市肿瘤医院张金业主任的精心指导与帮助。)

参考文献

[1] Maeda E,Akahane M,Kiryu S,et al. Spectrum of epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review[J]. Jpn J Radiol,2009,27(1):4-19.

[2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:北京科学出版社,2007;254-256.

[3] Kennedy G,Komano J,Sugden B. Epstein-Barr virus provides a survival factor to Burkitt's lymphomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2003,100(24):14269-14274.

[4] Thorley-Lawson DA,Duca KA,Shapiro M. Epstein-Barr virus;a paradigm for persistent infection-for real and in virtual reality[J]. Trends Immunol,2008,29(4):195-201.

[5] Gruhne B,Kamranvar SA,Masucci MG,et al. EBV and genomic instability--a new look at the role of the virus in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma[J]. Semin Cancer Biol,2009,19(6):394-400.

[6] Gruhne B,Sompallae R,Masucci MG. Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage,inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints [J]. Oncogene,2009,28(45):3997-4008.

[7] Schulz TF,Cordes S. Is the Epstein-Barr virus EBNA-1 protein an oncogene[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(7):2901-2902.

[8] Kanegane H,Nomural K,Migawaki T,et al. Biological aspects of Ep stein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies[J]. Crit Rev Onco Hemato,2002,44(3):239-249.

[9] Samanta M,Iwakiri D,Takada K. Epstein-Barr virus-encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling[J]. Oncogene,2008,27(30):4150-4160.

[10] Nanbo A,Inoue K,Adachi-Takasawa K,et al. Epstein-Barr virus RNA confers resistance to interferon- α -induced apoptosis in Burkitt's lymphoma [J]. EMBO J,2002,21(5):954-965.

[11] Iwakiri D,Zhou L,Samanta M,et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3 [J]. J Exp Med,2009,206(10):2091-2099.

[12] 舒汨汨,朱华峰. 高白细胞白血 6 例治疗体会[J]. 陕西医学杂志,2002,2:173-174.