

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.006

EBV-DNA 载量在传染性单核细胞增多症患儿中的变化情况及诊断价值*

黄璐

广东省江门市妇幼保健院检验科, 广东江门 529000

摘要:目的 研究 EB 病毒(EBV)-DNA 载量在传染性单核细胞增多症(IM)患儿中的变化情况及诊断价值。方法 选取该院 2017—2019 年收治的 IM 患儿 63 例为研究组,另选取感染 EBV 的非 IM 患儿 113 例为对照组。比较研究组与对照组 EBV-DNA 载量、血常规、生化指标水平;比较研究组不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿的血常规、生化指标水平;分析 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断价值。结果 研究组白细胞计数、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、嗜碱性粒细胞绝对值、EBV-DNA 载量、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、 α -羟基丁酸脱氢酶、腺苷脱氨酶水平高于对照组,而血小板计数、中性粒细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。低、中、高载量 IM 患儿血常规和生化指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,EBV-DNA 载量诊断 IM 的曲线下面积为 0.873,灵敏度为 0.794,特异度为 0.858。结论 IM 患儿 EBV-DNA 载量高于感染 EBV 的非 IM 患儿,且 IM 患儿的肝功能及心功能损伤程度更重。EBV-DNA 载量在诊断 IM 中具有较高的临床应用价值。

关键词:传染性单核细胞增多症; 儿童; EB 病毒-DNA 载量; 血常规; 生化指标

中图分类号:R511

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)24-3574-04

The change and diagnostic value of EBV-DNA load in children with infectious mononucleosis*

HUANG Lu

Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Maternity and Child Health Care Hospital,
Jiangmen, Guangdong 529000, China

Abstract: **Objective** To study the change and diagnostic value of EB virus (EBV)-DNA load in children with infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 63 children with IM admitted to the hospital from 2017 to 2019 were selected as the study group, and 113 non-IM children with EBV infection were selected as the control group. Compared the EBV-DNA load, blood routine and biochemical indexes levels between the study group and the control group. Compared the blood routine and biochemical indexes levels of IM children with different EBV-DNA loads in the study group. Analyzed the diagnostic value of EBV-DNA load for IM. **Results** The white blood cell count, lymphocyte absolute value, monocyte absolute value, basophil absolute value, EBV-DNA load, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, α -hydroxy-butyrate dehydrogenase and adenosine deaminase levels in the study group were higher than those in the control group, while the platelet count, neutrophil absolute value and eosinophil absolute value in the study group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood routine and biochemical indexes levels among low, medium and high load IM children ($P > 0.05$). The results of receiver operating characteristic curve showed that the area under the curve of EBV-DNA load in the diagnosis of IM was 0.873, the sensitivity was 0.794, and the specificity was 0.858. **Conclusion** The EBV-DNA load in IM children is higher than that in non-IM children with EBV infection, the liver function and heart function damage of IM children are more severe. EBV-DNA load has high clinical application value in the diagnosis of IM.

Key words: infectious mononucleosis; children; EB virus-DNA load; blood routine; biochemical indexes

* 基金项目:广东省江门市医疗卫生领域科技计划项目(2018020301120003649)。

作者简介:黄璐,女,主管技师,主要从事微生物学、分子生物学相关研究。

传染性单核细胞增多症(IM)是由 EB 病毒(EBV)感染引起的一种急性自限性疾病。全球约有 90% 的人曾经感染过 EBV,EBV 原发感染多数无明显症状或表现为上呼吸道感染,部分患者在感染后会转化为 IM。检测 EBV 感染的实验室方法主要为 EBV 特异性抗体检测、嗜异性凝集试验、EBV-DNA 载量检测和 EBERs 原位杂交试验。嗜异性凝集试验为非特异性检测,在感染 EBV 的儿童中其阳性率低于 50%;而 EBERs 原位杂交试验多采用病理组织进行检测,主要用于判断肿瘤是否与 EBV 感染相关^[1]。目前,多用 EBV-DNA 载量和 EBV 特异性抗体检测来判断 EBV 的感染情况^[2]。近年来研究发现,EBV-DNA 载量检测也可应用于 IM 的诊断中,例如黄宇等^[3]发现血浆和外周血单个核细胞(PBMC)中 EBV-DNA 载量对原发性 IM 的早期诊断有重要意义。IM 的临床“三联征”为发热、咽峡炎和淋巴结肿大,可合并肝脾肿大和肝功能异常,部分患儿会出现皮疹、眼睑水肿等症状,虽然 IM 为自限性疾病,多数预后良好,但其病程较长,部分患儿会出现严重并发症(如 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症),因此,找到 IM 的诊断及预后评估指标对临床工作具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017—2019 年收治的 IM 患儿 63 例为研究组,另选取感染 EBV 的非 IM 患儿 113 例为对照组,所有患儿 EBV-DNA 载量检测结果均为阳性。研究组男 36 例、女 27 例,年龄 1~12 岁;对照组男 67 例、女 46 例,年龄 1~12 岁。

1.2 方法 EBV 核酸提取及检测试剂盒(荧光定量 PCR 法)购自西安天隆科技有限公司,EBV-DNA 载量检测采用美国 BIO-RAD 公司生产的荧光定量 PCR 仪,以拷贝数>500 copy/mL 为阳性。血常规检测试剂及检测仪器(XN-2800)购自日本希森美康株式会社。生化指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、α-羟丁酸脱氢酶(HBDH)、腺苷脱氨酶(ADA)]检测试剂购自北京利德曼有限公司,检测仪器为日本东芝公司生产的 TBA-2000FR 全自动生化分析仪,检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 IM 的诊断标准 (1)下列临床表现出现 3 项或

以上:发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝大、脾大。(2)血常规:白细胞分类中淋巴细胞占 50%以上或淋巴细胞绝对值(LYM)高于 $5.0 \times 10^9/L$,异型淋巴细胞达 10%以上或总数高于 $1.0 \times 10^9/L$ 。(3)血清抗体检测结果为以下任意 1 项:①抗 EBV-CA-IgM 抗体和抗 EBV-CA-IgG 抗体阳性,且抗 EBV-NA-IgG 抗体阴性;②抗 EBV-CA-IgM 抗体阴性,但抗 EBV-CA-IgG 抗体阳性且为低亲和力抗体;③嗜异性凝集试验阳性。同时满足上述 3 项中的 2 项者可以诊断为 IM。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IM 患儿基本情况分析 63 例 IM 患儿均有发热症状,扁桃体肿大 58 例(92.06%),淋巴结肿大 58 例(92.06%),肝脾肿大 13 例(20.63%),眼睑水肿 15 例(23.81%),皮疹 7 例(11.11%)。63 例 IM 患儿中婴儿期(0~1 岁)1 例,幼儿期(>1~3 岁)35 例,学龄前期(>3~6 岁)19 例,学龄期(>6 岁)8 例。男性与女性 IM 患儿的发病年龄段均集中在幼儿期,见表 1。

表 1 63 例不同年龄段 IM 患儿的性别分布[n(%)]

年龄段	男(<i>n</i> =36)	女(<i>n</i> =27)
婴儿期	0(0.00)	1(3.70)
幼儿期	19(52.78)	16(59.26)
学龄前期	11(30.56)	8(29.63)
学龄期	6(16.67)	2(7.41)

2.2 两组血常规及 EBV-DNA 载量比较 研究组白细胞计数(WBC)、LYM、单核细胞绝对值(MONO)、嗜碱性粒细胞绝对值(BASO)、EBV-DNA 载量高于对照组,而血小板计数(PLT)、中性粒细胞绝对值(NEUT)、嗜酸性粒细胞绝对值(E0)低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组红细胞计数(RBC)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血常规及 EBV-DNA 载量比较

组别	<i>n</i>	PLT($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	RBC($\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$)	WBC($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	NEUT($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)
研究组	63	292.09±102.42	4.62±0.60	14.41±4.56	3.74±1.91
对照组	113	338.30±98.25	4.63±0.52	8.82±2.70	5.59±1.63
<i>t/Z</i>		2.687	0.721	6.083	3.895
<i>P</i>		0.008	0.472	<0.001	<0.001

续表 2 两组血常规及 EBV-DNA 载量比较

组别	<i>n</i>	LYM	MONO	EO	BASO	EBV-DNA 载量
		($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	($\bar{x}\pm s$)
研究组	63	9.37±3.24	1.78(0.84, 2.77)	0.09(0.04, 0.15)	0.09(0.05, 0.15)	4.64±1.15
对照组	113	4.85±1.87	0.91(0.55, 1.58)	0.18(0.06, 0.28)	0.03(0.02, 0.05)	3.33±0.54
<i>t/Z</i>		8.450	3.580	2.800	6.790	10.322
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001

注:表中 EBV-DNA 载量为实际值取 lg 后的值。

2.3 两组生化指标水平比较 研究组 ALT、AST、ADA、LDH、HBDH 水平均高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿血常规和生化指标水平比较 将 IM 患儿根据 EBV-DNA 载量分为低载量 ($<10^4$ copy/mL) 20 例, 中载量 ($10^4 \sim 10^6$ copy/mL) 33 例, 高载量 ($>10^6$ copy/mL) 10 例, 比较不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿血常规和生化指标水平。结果显示, 低、中、高载量 IM 患儿血常规和生化指标水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4、5。

2.5 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示, EBV-DNA 载量诊断 IM 的曲线下面积(AUC)为 0.873, 最佳诊断界值为 3.875(实际值取

lg 后的值), 灵敏度为 0.794, 特异度为 0.858。见图 1。

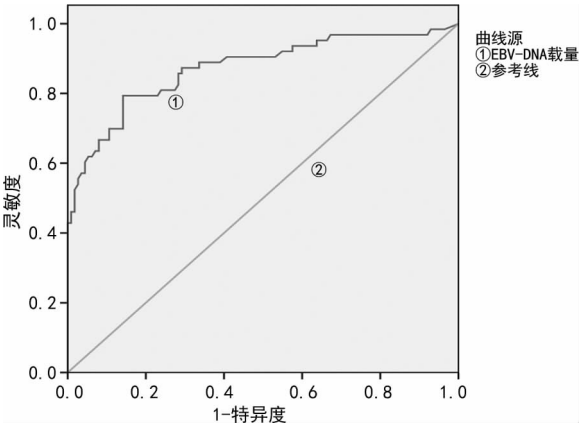


图 1 EBV-DNA 载量诊断 IM 的 ROC 曲线

表 3 两组生化指标水平比较(U/L)

组别	<i>n</i>	ALT[$M(P_{25}, P_{75})$]	AST[$M(P_{25}, P_{75})$]	LDH($\bar{x}\pm s$)	HBDH($\bar{x}\pm s$)	ADA($\bar{x}\pm s$)
研究组	63	61.90(35.08, 96.26)	61.00(49.98, 86.53)	612.23±194.39	502.17±158.90	37.26±14.41
对照组	113	15.50(12.60, 21.30)	41.50(33.10, 53.50)	383.36±156.74	353.52±167.31	20.97±7.20
<i>t/Z</i>		8.221	6.657	8.483	7.263	4.277
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿血常规指标水平比较

EBV-DNA 载量	<i>n</i>	PLT($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	RBC($\bar{x}\pm s, \times 10^{12}/L$)	WBC($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	NEUT($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)
低载量	20	291.65±136.47	4.40±0.55	12.68±3.27	3.09±1.04
中载量	33	289.52±92.06	4.69±0.62	16.39±5.18	4.12±1.12
高载量	10	301.22±135.25	4.54±0.62	13.01±4.86	3.27±1.26
<i>F/H</i>		0.036	1.450	1.390	2.081
<i>P</i>		0.965	0.243	0.257	0.134

EBV-DNA 载量	<i>n</i>	LYM($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	MONO[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	EO[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	BASO[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]
低载量	20	8.52±3.59	1.36(0.61, 2.33)	0.10(0.06, 0.28)	0.08(0.05, 0.13)
中载量	33	10.53±4.49	2.05(0.86, 3.37)	0.07(0.02, 0.14)	0.09(0.05, 0.16)
高载量	10	8.89±2.86	2.05(0.72, 3.38)	0.09(0.02, 0.13)	0.12(0.03, 0.17)
<i>F/H</i>		1.024	2.218	2.214	1.111
<i>P</i>		0.366	0.330	0.331	0.574

表 5 不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿生化指标水平比较(U/L)

EBV-DNA 载量	<i>n</i>	ALT[$M(P_{25}, P_{75})$]	AST[$M(P_{25}, P_{75})$]	LDH($\bar{x}\pm s$)	HBDH($\bar{x}\pm s$)	ADA($\bar{x}\pm s$)
低载量	20	67.00(25.20, 104.50)	60.40(48.30, 89.70)	619.35±265.66	520.00±198.18	36.18±4.94
中载量	33	63.50(36.90, 99.50)	62.20(51.30, 98.80)	620.36±164.68	505.21±151.40	34.58±15.47
高载量	10	55.40(38.00, 68.90)	60.60(47.10, 65.50)	571.20±112.62	456.50±80.45	39.83±14.11
<i>F/H</i>		0.227	0.998	0.259	0.537	0.417
<i>P</i>		0.892	0.507	0.773	0.587	0.663

3 讨 论

在发达国家,IM 主要发生于青少年和成人;而在我国,IM 主要发生于学龄前儿童和学龄儿童^[4]。感染 EBV 后,患儿多无明显症状或仅表现为上呼吸道感染,但有部分患儿会发展为 IM。目前,EBV-DNA 载量检测被广泛应用于 IM 的临床诊断,其灵敏度和时效性优于血清学检测,对早期诊断儿童 IM 具有重要作用^[3,5]。

IM 患儿病情的严重程度各不相同,寻找有效的病情评价指标具有重要意义。本研究对 IM 患儿的 EBV-DNA 载量、血常规及生化指标进行了分析,发现与感染 EBV 的非 IM 患儿相比,IM 患儿的 EBV-DNA 载量较高,病毒复制程度较高;此外,IM 患儿 WBC、LYM、MONO、BASO 较高,PLT、NEUT、EO 较低。临床可通过对血液中的不同成分,包括 PLT、WBC、LYM 等指标的变化进行分析,初步判断是否存在细菌性或病毒性感染。EBV 可感染淋巴细胞,且还可通过释放病毒颗粒感染新的细胞,引发一系列炎症反应,因此,本研究中部分血常规指标的变化可能与之相关。生化指标比较发现,与感染 EBV 的非 IM 患儿相比,IM 患儿 ALT、AST、ADA、LDH、HBDH 水平平均较高,提示 IM 对患儿肝功能、心功能等的损伤程度更重。

本研究探讨了不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿血常规与生化常规指标水平的变化情况,结果显示,低、中、高载量 IM 患儿血常规和生化指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。目前,关于 EBV-DNA 载量与 IM 患儿病情严重程度的相关研究结果存在一定差异:周高枫等^[6]研究发现,IM 患儿的住院时间、淋巴结肿大及肝脾肿大消退时间与血浆 EBV-DNA 载量无相关性;彭惠轩等^[7]研究发现,全血中的 EBV-DNA 载量与患儿的热程无明显关系;ODAME 等^[8]的研究也显示,IM 患儿入院时的 EBV-DNA 载量与其症状评分无明显相关性。但有研究报道 IM 患儿 ALT 和 AST 水平随外周血 PBMC 中 EBV-DNA 载量的增加而升高,提示 EBV-DNA 载量可用于评估病情^[9]。这些研究结果的差异可能与 EBV-DNA 的来源相关,EBV-DNA 载量的检测标本来源主要有 3 种:全血、外周血 PBMC 和血浆标本。在不同疾病中 EBV-DNA 的主要来源不同,全血标本是检测体内 EBV-DNA 载量最合适的标本;对于鼻咽癌患者来说,血浆中的 EBV-DNA 被认为是鼻咽癌的诊断标志物之一,在鼻咽癌的诊断、分期、治疗及预后评估中均具有重要意义;但对于霍奇金淋巴瘤患者、肺移植患者和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者,EBV 主要存在

于感染细胞中,血浆中的 EBV-DNA 多为细胞裂解所释放,不能反映真正的病毒水平;而慢性活动性 EBV 感染患者的 EBV-DNA 载量检测主要以外周血 PBMC 为主。有研究发现,IM 患者在感染期、活动期和缓解期的 EBV-DNA 载量也不同,EBV-DNA 载量也可作为判断 IM 疾病活动状态的一个指标^[10]。

进一步分析 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断价值,结果显示,其诊断 IM 的 AUC 为 0.873,提示其对 IM 的诊断效能较高,诊断结果具有一定的临床借鉴意义。

综上所述,IM 患儿 EBV-DNA 载量高于感染 EBV 的非 IM 患儿,且 IM 患儿的肝功能及心功能损伤程度更重。EBV-DNA 载量在诊断 IM 中具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 谢正德,刘春艳,艾军红. 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.
- [2] 郭睿,李奇玉. 儿童传染性单核细胞增多症的诊断与治疗进展[J]. 中国临床实用医学,2019,10(2):78-80.
- [3] 黄宇,孙鸣,胡斌,等. 血浆和外周血单个核细胞中 EBV-DNA 载量在儿童原发传染性单核细胞增多症早期诊断中的作用[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(6):443-446.
- [4] 陶佳,陈福雄,陈德辉,等. 儿童 EB 病毒感染及传染性单核细胞增多症临床特点和实验室检查分析[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(3):200-203.
- [5] 汤俊峰,余喜然,郑水娥,等. 外周血异型淋巴细胞及 EBV-DNA 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的临床应用价值[J]. 实验与检验医学,2017,35(5):722-724.
- [6] 周高枫,雷旻,张锐沐,等. IM 患儿血浆 EBV 载量拷贝数水平与其发热及住院时间的相关性[J]. 广东医学,2018,39(15):2336-2338.
- [7] 彭惠轩,麦彩喜,陈广道. EB 病毒 DNA 检测对儿童传染性单核细胞增多症的诊断价值及其影响因素[J]. 国际医药卫生导报,2018,24(4):491-493.
- [8] ODAME J, ROBINSON J, KHODAI-BOORAN N, et al. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2014, 25(5): 277-280.
- [9] 林盛静. EB 病毒致传染性单核细胞增多症患儿血清 DNA 峰值载量与肝损害分析[J]. 浙江医学,2018,40(20):2271-2272.
- [10] 高卓,王旖旎. EB 病毒 DNA 检测应尽早实现标准化[J]. 中华传染病杂志,2017,35(5):318-320.