

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.009

炎症性肠病患者中 EB 病毒感染情况分析

陈健康¹,王 晶¹,赵 茜¹,武 易^{2△}

1. 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院检验科,陕西西安 710032;
2. 中国人民解放军空军第 986 医院检验病理科,陕西西安 710054

摘 要:目的 探讨 EB 病毒在炎症性肠病(IBD)患者中的感染情况。方法 将中国人民解放军空军军医大学第一附属医院收治的 628 例 IBD 患者作为研究对象,381 例纳入溃疡性结肠炎(UC)组,247 例纳入克罗恩病(CD)组。采用酶联免疫吸附试验检测试剂盒分析患者的 EB 病毒抗体谱指标[抗 EB 病毒衣壳抗体 IgM (EBV-CAIgM)、抗 EB 病毒早期抗体 IgG (EBV-EA IgG)、抗 EB 病毒衣壳抗体 IgG (EBV-CA IgG)、抗 EB 病毒核抗体 IgG (EBNA-IgG)]。结果 628 例 IBD 患者中,EBV-CAIgM 的阳性率为 16.7% (105/628)。CD 组 EBV-CAIgM 的阳性率为 22.2% (55/247),UC 组 EBV-CAIgM 的阳性率为 13.1% (50/381),两组间 EBV-CAIgM 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.99, P=0.003$)。UC 组男性 EBV-CAIgM 阳性率为 9.9% (23/232),女性 EBV-CAIgM 阳性率为 18.1% (27/149),差异有统计学意义($\chi^2=5.36, P=0.021$)。患者既往感染占比最高,抗体谱 EBV-CAIgG、EBNA-IgG 均阳性占比为 71.97% (452/628);现症感染中抗体谱 EBV-CAIgM、EBV-CAIgG、EBNA-IgG 均阳性占比次之(13.69%)。结论 IBD 患者中具有高的 EB 病毒既往感染率及现症感染率,临床应加强对 IBD 患者中 EB 病毒感染的筛查和监测,为 IBD 的诊疗提供有价值的思路。

关键词:炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; EB 病毒
中图法分类号:R446.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)17-2490-04

The status of EB virus infection in inflammatory bowel disease

CHEN Jiankang¹,WANG Jing¹,ZHAO Qian¹,WU Yi^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Department of Laboratory Pathology, the 986th Hospital of PLA Air Force, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Abstract:**Objective** To explore the infection status of EB virus infection in inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** A total of 628 patients with IBD in the First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University were selected as study subjects, 381 cases were included in ulcerative colitis (UC) group and 247 cases were included in Crohn's disease (CD) group. Enzyme-linked immunosorbent assay kit was used to detect and analyze the expression levels of patients' EB virus antibody profile indicators [anti-EBV capsid antibody IgM (EBV-CAIgM), anti-EBV early antibody IgG (EBV-EA IgG), anti-EBV capsid antibody IgG (EBV-CA IgG), anti-EBV nuclear antibody IgG (EBNA-IgG)]. **Results** Among 628 patients with IBD, the positive rate of EBV-CAIgM was 16.7% (105/628). The positive rate of EBV-CAIgM in CD group was 22.2% (55/247), and the positive rate of EBV-CAIgM in UC group was 13.1% (50/381), the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=8.99, P=0.003$). The positive rate of EBV-CAIgM was 9.9% (23/232) in male and 18.1% (27/149) in female in UC group, there was significant difference on the positive rate of EBV-CAIgM between male and female ($\chi^2=5.36, P=0.021$). Previous infections accounted for the largest proportion of patients, and antibody expression profiles (both positive for EBV-CAIgG and EBNA-IgG) accounted for 71.97% (452/628); in current infections, the antibody profile EBV-CAIgM, EBV-CAIgG and EBNA-IgG were both positive in the second place (13.69%). **Conclusion** EB virus infection in patients with IBD has a high rate of past infection and present infection. The clinical screening and monitoring of EB virus infection in patients with IBD should be strengthened to provide valuable ideas for the diagnosis and treatment of IBD.

Key words:inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; EB virus

作者简介:陈健康,男,技师,主要从事临床免疫学检验研究。 △ 通信作者,E-mail:519784091@qq.com。
本文引用格式:陈健康,王晶,赵茜,等.炎症性肠病患者中 EB 病毒感染情况分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(17):2490-2492.

炎症性肠病(IBD) 是一类病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(CD) 和溃疡性结肠炎(UC), 其中 CD 以侵犯末端回肠和邻近结肠为主, 从口腔至肛门各段消化道均可受累, 呈节段性分布; UC 是以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其病变主要局限于结直肠黏膜^[1-4]。IBD 主要以反复的腹痛、腹泻、黏液脓血便为临床表现^[5], 严重影响患者的生活质量和生活满意度。随着社会的快速发展, 人们饮食习惯和生活方式的改变, IBD 的患病率也呈明显的上升趋势^[6]。IBD 若不能及时有效治疗, 会出现严重并发症, 因此, 早期判断患者病情, 及时有效治疗显得尤为必要^[7]。目前, 对于 IBD 患者合并感染 EB 病毒的相关报道还很少, 本研究通过回顾性分析 IBD 患者中 EB 病毒的感染情况, 以及 IBD 患者中 EB 病毒抗体的表达情况, 为临床评价 IBD 病情提供有价值的信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3 月至 2020 年 12 月在中国人民解放军空军军医大学第一附属医院就诊的 628 例 IBD 患者作为研究对象, 年龄 12~79 岁; 其中男 381 例, 女 247 例。所有纳入对象依据中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组发布的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》^[4] 拟定的诊断标准, 排除其他疾病干扰, 确诊为 IBD。628 例 IBD 患者中包括 UC 患者 381 例(UC 组), 男 232 例、女 149 例, 平均年龄(44. 69±15. 31) 岁; CD 患者 247 例(CD 组), 男 149 例、女 98 例, 平均年龄(38. 71±15. 08) 岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 无菌操作下, 采集患者的外周静脉血 3 mL 于肝素促凝管中, 充分混匀, 待用。

1.2.2 EB 病毒抗体检测 采用德国欧蒙公司的酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测试剂盒检测 EB 病毒抗体系列中的各抗体, 包括抗 EB 病毒衣壳抗体 IgM(EBV-CAIgM)、抗 EB 病毒早期抗体 IgG(EBV-EAIgG)、抗 EB 病毒衣壳抗体 IgG(EBV-CAIgG)、抗 EB 病毒核抗体 IgG(EBNA-IgG), 按照试剂盒说明书操作。结果解释: 吸光度比值= 标本的吸光度值/ 校准品 2 的吸光度值, 当吸光度比值<0. 8 判断为阴性; 吸光度比值为 0. 8~<1. 1 判断为可疑; 吸光度比

值≥1. 1 判断为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17. 0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IBD 中 EBV-CAIgM 阳性率分析 IBD 患者的 EBV-CAIgM 阳性率为 16. 7%(105/628)。CD 组中 EBV-CAIgM 阳性率为 22. 2%(55/247), UC 组中 EBV-CAIgM 阳性率为 13. 1%(50/381), 两组 EBV-CAIgM 阳性率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=8. 99$, $P=0. 003$)。两组 EBV-CAIgM 检测结果见表 1。

2.2 不同性别患者 EBV-CAIgM 阳性率比较 在 UC 组中, 男性 EBV-CAIgM 阳性率为 9. 9%(23/232), 明显低于女性 EBV-CAIgM 阳性率[18. 1%(27/149)], 差异有统计学意义($\chi^2=5. 36$, $P=0. 021$) , 而在 CD 组中, 男性 EBV-CAIgM 阳性率为 18. 1%(27/149), 与女性 EBV-CAIgM 阳性率[28. 6%(28/98)] 比较, 差异无统计学意义($P>0. 05$)。不同性别患者 EBV-CAIgM 检测结果比较见表 2。

表 1 两组 EBV-CAIgM 检测结果(n)

组别	EBV-CAIgM		合计
	阴性	阳性	
CD 组	192	55	247
UC 组	331	50	381
合计	523	105	628

表 2 不同性别患者 EBV-CAIgM 检测结果比较(n)

组别	阴性		阳性		合计		χ^2	P
	男性	女性	男性	女性	男性	女性		
UC 组	209	122	23	27	232	149	5. 36	0. 021
CD 组	122	70	27	28	149	98	3. 73	0. 053

2.3 IBD 患者中 EB 病毒抗体谱分析 分析 628 例 IBD 患者 EB 病毒抗体谱及其在 UC 组、CD 组中的表达, 结果见表 3, 序号 6 抗体谱(EBV-CAIgG、EBNA-IgG 均为阳性) 占比最高, 为 71. 97%(452/628); 序号 3 抗体谱(EBV-CAIgM、EBV-CAIgG、EBNA-IgG 均阳性) 占比次之, 为 13. 69%(86/628)。EBV-CAIgG 总体阳性率为 98. 4%。

表 3 IBD 患者中 EB 病毒抗体谱分析

序号	EBV-CAIgM	EBV-CAIgG	EBV-EAIgG	EBNA-IgG	IBD[n(%)]	UC 组[n(%)]	CD 组[n(%)]
1	—	—	—	—	6(0. 96)	4(0. 64)	2(0. 32)
2	+	+	—	—	9(1. 43)	3(0. 48)	6(0. 96)
3	+	+	—	+	86(13. 69)	41(6. 53)	45(7. 17)
4	+	+	+	+	13(2. 07)	5(0. 80)	8(1. 27)
5	—	+	—	—	14(2. 22)	7(1. 11)	7(1. 11)

续表 3 IBD 患者中 EB 病毒抗体谱分析							
序号	EBV-CAIgM	EBV-CAIgG	EBV-EA IgG	EBNA-IgG	IBD[n(%)]	UC 组[n(%)]	CD 组 [n(%)]
6	—	+	—	+	452(71.97)	294(46.80)	158(25.10)
7	—	+	+	+	44(7.01)	24(3.82)	20(3.18)
8	—	—	—	+	4(0.64)	3(0.48)	1(0.16)

注：+表示阳性，—表示阴性。

3 讨 论

EB 病毒属于疱疹病毒的 γ 亚科,其基因组为双链 DNA,是 1964 年由 Epstein 在研究儿童 Burkitt 淋巴瘤时发现的一种病毒^[8]。EB 病毒是一种嗜人类淋巴细胞病毒,主要感染人类上皮细胞和淋巴细胞,可通过血液、唾液等传播。人感染 EB 病毒后,在口咽上皮细胞内增殖,感染 B 淋巴细胞,被感染的细胞经过血液循环后可造成全身感染,并且能够潜伏在人体内^[9]。当机体使用免疫抑制剂、激素等时,可使潜伏感染的 EB 病毒被激活,引起病毒血症^[10]。在 EB 病毒感染早期,最早出现的为 EBV-CAIgM,而后在一段时间后会 出现 EBV-CAIgG,后者可作为既往感染的指标。当处于疾病急性感染的中晚期,会出现 EBV-EA IgG,该抗体在体内能够持续半年左右时间。当处于恢复期时,会出现 EBNA-IgG^[11]。目前,临床将 EBV-CAIgM 作为诊断 EB 病毒感染的重要依据。

IBD 具有慢性发病、高复发、高病死率的特点,严重影响患者的生活质量,加重患者精神和经济负担。常规的 IBD 治疗药物主要以激素、免疫抑制剂、生物制剂为主。药物治疗的长期性,加之患者可能存在的不良生活习惯,均是机会性感染的危险因素^[12]。已有文献报道,IBD 患者巨细胞病毒、EB 病毒感染率会升高,且会加重患者病情,并且这一状态在男性患者,以及重症患者中更为明显^[13]。

本研究通过收集 628 例 IBD 患者,检测患者血清 EB 病毒抗体水平,分析其 EB 病毒感染情况。首先分析了 IBD 患者的 EBV-CAIgM 阳性率为 16.7%(105/628),较文献^[14]报道的关于体检人群中 EB 病毒阳性率明显升高。其次,在 IBD 的分组下,CD 组中 EBV-CAIgM 阳性率为 22.2%(55/247),而 UC 组中 EBV-CAIgM 阳性率为 13.1%(50/381),差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CD 患者中 EB 病毒阳性率可能更高。可能因为在 CD 患者诊疗前,更多使用免疫抑制剂及激素,导致机会性感染的风险增大,造成 EB 病毒的阳性率升高。再次,本研究分析了不同性别患者 EBV-CAIgM 阳性率的变化,发现在 UC 组中,女性 EBV-CAIgM 阳性率为 18.1%(27/149),高于男性 EBV-CAIgM 阳性率 9.9%(23/232),差异有统计学意义($P<0.05$)。而在 CD 组中,这种差异并不明显,是否因为样本量收集数不够导致的偏差,或是在 UC 患者中,女性具有 EB 病毒感染的易感性,需进一步探讨。本研究仅分析了患者血液中 EB 病毒阳性率,未

能分析患者肠黏膜组织中 EB 病毒的表达情况,这是本研究的不足。

另外,本研究分析了患者 EB 病毒抗体谱的表达,其中 EBV-CAIgG、EBNA-IgG 均为阳性的占比最高,为 71.97%,说明患者人群中以既往感染居多。另外,EBV-CAIgG 总体阳性率为 98.4%,与文献中进行的流行病学调查报道结果较一致^[15]。对数据结果进一步分析可以看出,既往感染后的再次感染也占据不小的比例,提示需要密切关注 IBD 中的 EB 病毒感染状态。

综上所述,在 IBD 的诊疗中,需要关注 EB 病毒或其他病毒如巨细胞病毒的感染,针对病毒感染,采取更有针对性的治疗措施,从而较好缓解 IBD 患者病情。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.

[2] FEUERSTEIN J D,MOSS A C,FARRAYE F A. Ulcerative colitis[J]. Mayo Clin Proc,2019,94(7):1357-1373.

[3] NG S C,SHI H Y,HAMIDI N,et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century;a systematic review of population-based studies[J]. Lancet,2018,390(10114):2769-2778.

[4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J]. 中国实用内科杂志,2018,39(9):796-813.

[5] ZAMORA C,CANTO E,NIETO J C,et al. Inverse association between circulating Monocyte-Platelet complexes and inflammation in ulcerative colitis patients[J]. Inflamm Bowel Dis,2018,24(4):818-828.

[6] 李学锋,彭霞,周明欢. 我国炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2020,25(9):1265-1267.

[7] 李原,任建安,吴秀文,等. 克罗恩病诊断延迟的危险因素及其对预后的影响[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(7):598-600.

[8] ABUSALAH M A,GAN S H,AL-HATAMLEH M A, et al. Recent advances in diagnostic approaches for Epstein-Barr virus[J]. Pathogens,2020,9(3):108-114.

[9] SASAKI Y,ISHII T,MAEDA T,et al. Sex difference in clinical presentation of patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus[J]. J Infect Chemother,2020,26(11):10-15.

(下转第 2496 页)

娠者的血清 β -HCG 水平多 <50 U/L, 早期自然流产者的血清 β -HCG 水平多在 $40\sim 500$ U/L, 异位妊娠者的血清 β -HCG 水平 <200 U/L, IVF-ET 术后第 11 天单胎妊娠者的血清 β -HCG >105 U/L, 双胎妊娠者的血清 β -HCG >250 U/L。不同妊娠结局患者 IVF-ET 术后第 11 天血清 β -HCG 水平高于 IVF-ET 术后第 9 天, 因此, 术后第 11 天血清 β -HCG 水平在预测妊娠结局方面比术后第 9 天的血清 β -HCG 水平更加可靠。

另外, 本研究还发现, 移植冻融胚胎后第 9 天、第 11 天的血清 β -HCG 水平与移植新鲜胚胎后相比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 提示移植冻融胚胎的正常妊娠率可能更高, 这是因为新鲜胚胎移植周期内的雌激素水平高, 会导致子宫收缩抑制不足, 逆行的子宫蠕动波可能导致胚胎在输卵管种植, 增加输卵管妊娠等不良妊娠结局的发生率。结合不同妊娠结局的血清 β -HCG 水平, 可以发现血清 β -HCG 水平在不同妊娠结局中的分布规律, 因此, 可为临床预测妊娠结局提供参考, 同时可以更好地指导对患者采取进一步的治疗方案, 避免盲目保胎带来更大的伤害。

综上所述, IVF-ET 术后第 9 天和第 11 天血清 β -HCG 水平是预测妊娠结局的有效指标, 还可为临床治疗方案的选择提供参考。

参考文献

[1] 黄嘉昱, 杜伯涛. 联合雌、孕激素、 β -hCG 水平对早期妊娠结局的预测及治疗指导[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(3): 274-276.

[2] 刘杰杰, 郭培培, 魏兆莲. 冻融胚胎移植后第 14 天血清 β -hCG 与不良妊娠结局的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(11): 1790-1794.

[3] 张婷婷, 朱文娜, 曹娜, 等. 阴道超声结合血清孕酮及 β -HCG 联合检测早期先兆流产的临床价值[J]. 河北医药, 2018, 40(7): 969-973.

[4] 陈彩蓉, 全松, 王秋香, 等. 胚胎移植术后 9 和 11 d 血清 β -

HCG 水平对妊娠结局的预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(7): 1050-1054.

[5] 曾湘晖, 王莉云. 胚胎移植后 14 天一次血 β -HCG 水平预测妊娠结局的临床价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(5): 615-616.

[6] 林巧樱, 蔡嘉力, 张俊辉, 等. 冷冻单囊胚移植术后 14 天血清 β -hCG 水平与妊娠结局的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(5): 617-618.

[7] 张京顺, 陈慧玲, 明昊, 等. 排卵后 14 d 血清 β -hCG 对早期妊娠结局的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 106-109.

[8] 武传叶, 刘冬梅. 胚胎移植术后 β -HCG 对妊娠结局的预测价值分析[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2018, 40(4): 241-244.

[9] 陈薪, 郭萍萍, 刘玉东, 等. 冻融胚胎移植后 12 天的孕母血清 β -HCG 水平对早孕期妊娠结局的预测作用[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(9): 1415-1418.

[10] 张君探, 时枚坤, 赵淑芹. 胚胎移植后 10 天血清 E_2 、P、 β -HCG 水平对不同移植周期妊娠结局的预测价值研究[J]. 中国性科学, 2018, 27(3): 116-119.

[11] 黄勇, 胡英. IVF-ET 术后 1 周患者血清 β -HCG 对妊娠结局的预测价值分析[J]. 中国性科学, 2018, 27(3): 125-128.

[12] 朱婉珊, 李婷婷, 郭映纯, 等. 早期血清 β -hCG 对卵裂期胚胎或囊胚移植后妊娠结局的预测[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(6): 886-893.

[13] 张君探, 赵淑芹, 刘萍, 等. 胚胎移植术后 5、7、10 天血清 E_2 、P、 β -HCG 检测对妊娠结局的预测价值研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 138-142.

[14] 苑丽华, 孙振高, 肖继梅, 等. 冻融胚胎移植后早期血 HCG 值与妊娠结局的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(32): 57-61.

[15] 易俊秀, 华兴, 郭燕丽, 等. 经阴道超声检查联合 48 h 血 HCG 比率对异位妊娠的预测价值[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(2): 149-152.

(收稿日期: 2021-01-25 修回日期: 2021-05-16)

(上接第 2492 页)

[10] 郭亚慧, 尹凤荣, 郭金波, 等. 溃疡性结肠炎同时合并巨细胞病毒和 EB 病毒血症的临床特征和危险因素分析[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(5): 326-332.

[11] 蒋娟, 石远滨, 何志慧. EB 病毒抗体阳性儿童患者临床特征分析[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(3): 198-202.

[12] 刘占举, 王晓蕾. 生物制剂与炎症性肠病[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(3): 150-154.

[13] LOPES S, ANDRADE P, CONDE S, et al. Looking into

enteric virome in patients with ibd: defining guilty or innocence[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 8(23): 1278-1284.

[14] 张晗, 张超彦, 谢秋霞, 等. 北京市体检人群 EB 病毒联合抗体检测结果分析[J]. 检验医学, 2020, 35(3): 247-250.

[15] 杜珊. 我国社区人群巨细胞病毒、EB 病毒感染流行病学调查及炎症性肠病合并 EB 病毒感染的危险因素分析[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.

(收稿日期: 2020-12-31 修回日期: 2021-04-11)