

源性致病菌检测中的应用进展[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(18):229-234.

[20] 曾白华, 尹维, 吕禄平, 等. 围生期 B 族链球菌感染临床意义及检测方法研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(9):1839-

(收稿日期:2021-08-24 修回日期:2022-06-23)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.029

EB 病毒抗体联合 EBV-DNA 载量检测诊断儿童传染性单核细胞增多症的临床价值

钟志辉, 蒙国煌, 张岳汉, 龙则平

广东省高州市人民医院检验科, 广东高州 525200

摘要:目的 研究 EB 病毒(EBV)抗体联合 EBV-DNA 载量检测诊断儿童传染性单核细胞增多症(IM)的临床价值。方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 75 例 IM 患儿作为病例组,另选取同期 70 例非 IM 儿童作为对照组。检测并比较两组 EBV 抗体水平以及 EBV-DNA 载量,分析 EBV 抗体以及 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断效能。此外,对所有 IM 患儿实施常规治疗,将其根据治疗 1 周后的 EBV-DNA 载量差异分为 EBV-DNA 转阴组及未转阴组。通过单因素及多因素 Logistic 回归分析 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的影响因素。结果 病例组 EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 以及 EBV-DNA 载量阳性率分别为 62.67%、85.33%、77.33%,均高于对照组的 15.71%、8.57%、7.14%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。EBV 抗体以及 EBV-DNA 载量联合检测诊断 IM 的灵敏度、准确度分别为 96.00%、91.03%,均高于 EBV-NA-IgG、EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 以及 EBV-DNA 载量单项检测的灵敏度、准确度($P < 0.05$)。EBV-DNA 未转阴组使用干扰素人数比例以及年龄、初始 Ct 值均低于 EBV-DNA 转阴组($P < 0.05$),而两组性别、白细胞计数及淋巴细胞计数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析发现,未使用干扰素是 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的危险因素($P < 0.05$),而年龄、初始 Ct 值均是 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的保护因素($P < 0.05$)。结论 EBV 抗体联合 EBV-DNA 载量检测诊断儿童 IM 的临床价值较高,可提升 IM 诊断的灵敏度及准确度。此外,使用干扰素与否、年龄以及初始 Ct 值均与患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴有关。

关键词:传染性单核细胞增多症; EB 病毒抗体; EBV-DNA 载量

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)18-2562-04

传染性单核细胞增多症(IM)是儿科临床上发生率较高的一种急性传染病,根本病因是患儿机体内出现 EB 病毒(EBV)感染,继而导致单核-巨噬系统急性增生^[1]。IM 患儿临床表现特征以发热、肝脾大、皮疹以及咽峡炎为主,对患儿的正常生长发育以及生命健康安全具有不同程度的负面影响^[2]。有研究表明,EBV 感染在机体免疫功能不同的患儿中可能引发不同临床表现,从而使得其早期症状有所差异,进一步增加了疾病的临床诊断难度,最终导致误诊和漏诊情况的发生,致使患儿无法得到及时、有效的治疗,影响预后^[3]。由此可见,探寻一种能早期有效、准确诊断 IM 的手段具有极其重要的意义,可为临床治疗提供参考依据,继而改善预后。目前,临床上针对 IM 的诊断主要是依靠 EBV 抗体实现,包括 EBV-NA-IgG、EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM。然而,EBV 抗体检测存在反应较弱的不足,往往会导致 IM 的诊断难度增加^[4]。其中 EBV-DNA 载量是反映 IM 患儿体内 EBV 复制状况,其在儿童 IM 诊断中的应用价值已得到广泛关注。本文通过研究 EBV 抗体联合 EBV-DNA 载量检测诊断儿童 IM 的临床价值,旨在为 IM

的临床诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的 75 例 IM 患儿作为病例组,其中男 53 例、女 22 例,年龄 1~10 岁、平均(4.44±1.23)岁。另选取同期 70 例非 IM 儿童作为对照组,其中男 50 例、女 20 例,年龄 1~10 岁、平均(4.35±1.20)岁。两组性别、年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 IM 诊断标准 (1)均存在发热、淋巴结肿大以及肝脾大等临床症状;(2)外周血白细胞主要以淋巴细胞为分类依据,异型淋巴细胞 $> 10\%$ ^[5]。

1.1.2 纳入标准 (1)所有病例组患儿均与上述 IM 相关诊断标准相符;(2)年龄 ≤ 10 岁;(3)入院前未接受任何治疗;(4)临床病历资料完整。

1.1.3 排除标准 (1)伴有严重血液系统疾病;(2)合并器质性损伤;(3)生长缓慢且发育异常;(4)合并精神障碍等遗传性疾病;(5)研究期间因故退出或失访;(6)正参与其他研究。

1.2 方法

1.2.1 EBV 抗体检测 采集所有受试者晨起空腹静脉血 4 mL,离心处理(离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 5 min)后获取血清。通过多重微珠流式免疫荧光法完成 EBV-NA-IgG、EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 的检测。其中 EBV-NA-IgG ≥ 100 AU/mL 即为阳性;EBV-CA-IgG ≥ 100 AU/mL 即为阳性;EBV-CA-IgM ≥ 100 AU/mL 即为阳性。

1.2.2 EBV-DNA 载量检测 采集所有受试者晨起空腹静脉血 4 mL,离心处理(离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 5 min)后获取血清,以荧光定量聚合酶链式反应(PCR)检测。EBV-DNA > 500 copy/mL 即为阳性。

1.2.3 IM 的治疗 所有患儿均实施基础护理及对症处理,同时予以阿昔洛韦(大同五洲通制药有限公司,规格:0.25 g,批号:国药准字 H20084123)静脉滴注 10 mg/(kg · d)+5%葡萄糖注射液 150 mL,2 次/天,部分患儿联合应用重组人干扰素 α I b(深圳科兴药业有限公司,规格:10 μ g,批号:国药准字 S10960058)雾化吸入,每次 5 μ g,2 次/天。所有 IM 患儿均接受时长 1 周的治疗。治疗 1 周后检测所有

患儿的 EBV-DNA 载量,并依此将患儿分为 EBV-DNA 转阴组、未转阴组。将标本荧光强度曲线达至阈值时所需循环数(Ct 值) < 30 作为阳性标准。

1.3 观察指标 比较两组 EBV 抗体阳性率以及 EBV-DNA 载量阳性率,对比 EBV 抗体以及 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断效能,分析 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的影响因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 对本研究数据进行分析。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;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;通过单因素及多因素 Logistic 回归分析 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 EBV 抗体阳性率以及 EBV-DNA 载量阳性率对比 病例组 EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 以及 EBV-DNA 载量阳性率分别为 62.67%、85.33%、77.33%,均高于对照组的 15.71%、8.57%、7.14%,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 EBV 抗体阳性率以及 EBV-DNA 载量阳性率对比[n(%)]

| 组别 | n | EBV-NA-IgG | EBV-CA-IgG | EBV-CA-IgM | EBV-DNA 载量 |
|----------|----|------------|------------|------------|------------|
| 病例组 | 75 | 8(10.67) | 47(62.67) | 64(85.33) | 58(77.33) |
| 对照组 | 70 | 6(8.57) | 11(15.71) | 6(8.57) | 5(7.14) |
| χ^2 | | 0.182 | 33.258 | 85.440 | 72.599 |
| P | | 0.669 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

2.2 EBV 抗体及 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断效能对比 EBV 抗体及 EBV-DNA 载量串联检测诊断 IM 的灵敏度、准确度分别为 96.00%、91.03%,均高于 EBV-NA-IgG、EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 以及 EBV-DNA 载量单项检测的灵敏度、准确度($P < 0.05$),见表 2、3。

2.3 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的单因素分析 治疗 1 周后,EBV-DNA 未转阴组 16 例,EBV-DNA 转阴组 59 例。EBV-DNA 未转阴组使用干扰素人数比例以及年龄、初始 Ct 值均低于 EBV-DNA 转阴组($P < 0.05$),而两组性别、白细胞计数及淋巴细胞计数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.4 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的多因素 Logistic 回归分析 以 IM 患儿 EBV-DNA 转阴与否为因变量,转阴=0,未转阴=1。以使用干扰素、年龄以及初始 Ct 值为自变量,赋值如下:使用干扰素=0,未使用干扰素=1;年龄以及初始 Ct 值均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现:未使用干扰素是 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的危险因素($P < 0.05$),而年龄、初始 Ct 值均是 IM 患儿治疗 1

周后 EBV-DNA 未转阴的保护因素($P < 0.05$),见表 5。

表 2 EBV 抗体以及 EBV-DNA 载量对 IM 的检出情况(n)

| 检测指标 | 结果 | 临床结果 | | 合计 |
|------------|------|------|------|-----|
| | | IM | 非 IM | |
| EBV-NA-IgG | IM | 8 | 6 | 14 |
| | 非 IM | 67 | 64 | 131 |
| | 合计 | 75 | 70 | 145 |
| EBV-CA-IgG | IM | 47 | 11 | 58 |
| | 非 IM | 28 | 59 | 87 |
| | 合计 | 75 | 70 | 145 |
| EBV-CA-IgM | IM | 64 | 6 | 70 |
| | 非 IM | 11 | 64 | 75 |
| | 合计 | 75 | 70 | 145 |
| EBV-DNA 载量 | IM | 58 | 5 | 63 |
| | 非 IM | 17 | 65 | 82 |
| | 合计 | 85 | 70 | 145 |
| 4 项串联检测 | IM | 72 | 10 | 82 |
| | 非 IM | 3 | 60 | 63 |
| | 合计 | 75 | 70 | 145 |

表 3 EBV 抗体以及 EBV-DNA 载量对 IM 的诊断效能对比 [% (n/n)]

| 检测指标 | n | 灵敏度 | 特异度 | 准确度 |
|------------|-----|---------------|--------------|-----------------|
| EBV-NA-IgG | 145 | 10.67(8/75)* | 91.43(64/70) | 49.66(72/145)* |
| EBV-CA-IgG | 145 | 62.67(47/75)* | 84.29(59/70) | 73.10(106/145)* |
| EBV-CA-IgM | 145 | 85.33(64/75)* | 91.43(64/70) | 88.28(128/145)* |
| EBV-DNA 载量 | 145 | 77.33(58/75)* | 92.86(65/70) | 84.83(123/145)* |
| 4 项串联检测 | 145 | 96.00(72/75) | 85.71(60/70) | 91.03(132/145) |

注:与 4 项串联检测相比,*P<0.05。

表 4 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的单因素分析 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

| 组别 | n | 性别 | | 使用干扰素 | | 年龄 (岁) | 初始 Ct 值 | 白细胞计数 ($\times 10^9/L$) | 淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$) |
|--------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | 男 | 女 | 是 | 否 | | | | |
| EBV-DNA 未转阴组 | 16 | 11(68.75) | 5(31.25) | 3(18.75) | 13(81.25) | 3.14 \pm 0.74 | 32.20 \pm 5.23 | 10.78 \pm 1.25 | 6.12 \pm 0.52 |
| EBV-DNA 转阴组 | 59 | 42(71.19) | 17(28.81) | 32(54.24) | 27(45.76) | 4.70 \pm 1.12 | 36.78 \pm 6.45 | 10.62 \pm 1.31 | 5.89 \pm 0.66 |
| χ^2 或 t | | 0.036 | | 6.369 | | 5.255 | 2.613 | 0.437 | 1.288 |
| P | | 0.849 | | 0.012 | | <0.001 | 0.011 | 0.663 | 0.202 |

表 5 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴影响因素的多因素 Logistic 回归分析

| 项目 | β | Wald χ^2 | P | OR | OR 的 95%CI |
|---------|---------|---------------|-------|-------|-------------|
| 未使用干扰素 | 1.492 | 5.256 | 0.014 | 1.623 | 1.278~3.477 |
| 年龄 | -0.882 | 6.301 | 0.001 | 0.811 | 0.689~0.934 |
| 初始 Ct 值 | -0.791 | 4.690 | 0.031 | 0.732 | 0.611~0.841 |

3 讨 论

儿童 IM 的本质是单核-巨噬细胞系统急性增生性传染病,其主要特点是侵犯机体淋巴系统,唾液以及血液均是该病的主要传播途径,可长期藏匿于人体淋巴组织内,在发病早期往往不会对人体造成严重影响,一旦机体自身免疫功能出现下降,隐匿的 EBV 会活化并导致机体感染^[6-7]。相关调查数据显示,18~26 岁青少年是 IM 的高发人群,而我国的 IM 高发人群是儿童,不仅对患儿多个系统和组织会造成损害,同时会威胁患儿生命安全^[8]。因此,对 IM 患儿进行早期、及时、有效的诊断具有极其重要的现实意义。相关研究表明,健康人群体内均有 EBV 受体存在,且在人体感染 EBV 之后,会导致体内 EBV 受体遭受攻击,这也为 EBV 抗体检测可反映儿童 EBV 感染状况提供了理论依据^[9]。另有研究认为,EBV-DNA 载量的检测有助于医生判断患者内 EBV 感染严重程度,继而为 EBV 感染的诊断提供重要依据^[10]。

本研究结果发现,EBV-NA-IgG、EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 以及 EBV-DNA 载量检测应用于 EBV 感染患儿的诊断中均有一定的价值,且 4 项联合检测可获得更高的 IM 诊断灵敏度、准确度。分析其原因是 EBV-NA-IgG、EBV-CA-IgG、EBV-CA-IgM 在 IM 患儿中均发生异常表达,有助于 IM 急性期的诊断。然而,在实际临床工作中,部分患儿往往是在发病后

数日出现体温异常或在接受抗病毒治疗无效后入院,从而导致上述检测的结果出现偏颇,进一步导致漏诊情况的发生,无法为临床治疗方案的制订提供可靠的 EBV 复制情况。EBV-DNA 载量是直接反映 EBV 感染患儿体内病毒复制活跃程度的客观指标,但其仅在病毒复制活跃时期容易被检测到,因此亦存在一定的漏诊情况。而 EBV 抗体联合 EBV-DNA 载量检测可有效弥补单一检测的不足,实现优势互补,因此可有效提高临床诊断价值。王坪河等^[11]的研究报道显示,EBV 抗体联合 EBV-DNA 载量检测诊断 IM 的价值较高,这为本研究结果提供了强有力佐证。然而,相对于该研究而言,本文增加了对 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴影响因素的分析,亦是本文的创新之处,可为临床治疗提供一定的参考依据。本研究经多因素 Logistic 回归分析发现:未使用干扰素是 IM 患儿 EBV-DNA 未转阴的危险因素,而年龄、初始 Ct 值均是 IM 患儿治疗 1 周后 EBV-DNA 未转阴的保护因素。其原因可能是:干扰素的抗病毒作用主要是广谱病毒抑制作用,可诱导细胞对感染的病毒产生一定的抗性,从而抑制细胞内病毒基因的转录以及蛋白反应,进一步发挥抑制病毒复制的目的;而年龄较小的患儿往往免疫系统尚未发育完全,从而可能对患儿的病情改善产生负面影响;初始 Ct 值可从客观方面反映患儿机体内的病毒复制水平,与疾病严重程度密切相关。因此,在临床治疗 IM 的过程中,应尽可能使用干扰素,同时重点关注年龄较小以及初始 Ct 值异常的患儿,可通过 EBV-DNA 载量检测实时掌握其病情,继而实施针对性干预,最终达到改善预后的目的。

综上所述,EBV 抗体联合 EBV-DNA 载量检测在诊断儿童 IM 中具有一定的优势互补作用,可显著提高诊断灵敏度以及准确度。同时,IM 患儿治疗 1

周后 EBV-DNA 未转阴的影响因素包括使用干扰素与否、年龄以及初始 Ct 值等。

参考文献

- [1] 崔强华,孙莉,吴琳,等. EB 病毒感染对儿童传染性单核细胞增多症 T 细胞亚群的影响[J]. 重庆医学,2017,46(25):3491-3493.
- [2] 何启明,黄英姿,石正英. EB 病毒抗体检测在诊断 EBV 相关性传染性单核细胞增多症中的意义[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(13):106-108.
- [3] 黄琳琳,幸娟霞,邓文平. 反应性淋巴细胞、白细胞分类及 EB 病毒与儿童传染性单核细胞增多症的关系[J]. 检验医学,2018,33(8):727-729.
- [4] 张敏杰,高玉芳,杨飞飞,等. 中国人群传染性单核细胞增多症患者抗 EB 病毒抗体阳性检出率的 Meta 分析[J]. 检验医学,2020,35(3):214-223.
- [5] 张书婉,吴爽,徐蓓,等. 儿童传染性单核细胞增多症不同抗体模式下血浆 EB 病毒核酸检出率和载量的研究[J]. 山西医科大学学报,2018,49(12):1513-1516.
- [6] 吴菲,刘森. EBV-CA IgM,EBV DNA 和异型淋巴细胞在

儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 中华全科医学,2020,18(8):1341-1343.

- [7] 刘晋丽,杨春霞. EB 病毒抗体检测在儿童传染性单核细胞增多症诊断中的应用[J]. 中国药物与临床,2019,19(11):1900-1901.
- [8] 郑岚,程娟,潘秋辉,等. 抗 EB 病毒衣壳抗原 IgG 抗体亲和力诊断儿童传染性单核细胞增多症的价值及患儿免疫状态的变化[J]. 检验医学,2019,34(5):408-414.
- [9] 雷宏涛,王杰民. EBV-IgM 与 EBV-DNA 检测在小儿传染性单核细胞增多症诊治中的应用价值[J]. 陕西医学杂志,2014,22(4):427-428.
- [10] 陈新敏,梁华,郭燕,等. 异型淋巴细胞比例联合 EB 病毒抗体及核酸检测在儿童传染性单核细胞增多症辅助诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(4):501-503.
- [11] 王坪河,梁维平. EBV 抗体联合 DNA 载量对儿童传染性单核细胞增多症的诊断价值分析[J/CD]. 现代医学与健康研究(电子版),2021,5(14):110-112.

(收稿日期:2022-01-14 修回日期:2022-07-15)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.030

重庆市真菌形态学室间质量评价的建立及运行分析

王淑玲,张震,徐兰兰,颜令,廖璞[△]

重庆市人民医院检验科,重庆 400014

摘要:目的 分析重庆市 2019—2021 年开展的真菌形态学室间质量评价结果,了解目前重庆市实验室微生物人员的真菌形态学读片水平,提高重庆市实验室真菌鉴定能力。方法 重庆市临床检验中心制备发放真菌形态学图片标本,收集参加实验室上报的数据,对结果进行统计分析。结果 重庆市参加真菌形态学室间质量评价的实验室主要是三级和二级医疗机构实验室。2019—2021 年,参加的实验室由 28 家增加到 53 家,实验室合格率由 53.6% 上升到 94.3%。实验室对常见真菌读片完全符合率高于少见真菌。结论 经过 3 年运行,重庆市实验室真菌形态学读片水平提高,推动了实验室微生物人员对真菌形态学的重视和学习,能为临床提供准确的检查结果。

关键词:室间质量评价; 真菌形态学; 乳酸酚棉兰染色

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)18-2565-03

2016 年 12 月 9 日,原国家卫生和计划生育委员会发布《关于提高二级以上综合医院细菌真菌感染诊疗能力的通知》,要求地方各级卫生行政部门要加强对二级以上综合医院细菌真菌感染诊疗能力建设的指导和监督,不断提高其细菌真菌感染诊疗水平。目前,真菌感染的发生率不断增加,实验室对真菌感染的检测方法主要有直接镜检、微生物培养、血清学实验和分子生物学检测。真菌的检测起步晚,真菌检测大多仍是通过形态学鉴定。感染性疾病的医疗诊治大多基于实验室的检测结果,这些结果可以影响临床诊断治疗。形态学往往是微生物检验人员的薄弱环

节,应培养微生物人员学习真菌形态学知识的兴趣,并保证检验质量。基于现状,重庆市临床检验中心率先开展了真菌形态学的室间质量评价(以下简称室间质评),并在重庆市初步实施,本研究通过对 2019—2021 年 3 次室间质评结果的分析,了解重庆市实验室真菌形态学读片能力和存在问题,以更好地为临床服务。

1 材料与方法

1.1 真菌菌落图片及镜下形态图片制作 收集临床工作中分离的典型菌株,接种于血平板、沙保罗琼脂培养基(SDA)及马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA),28℃或 35℃培养,培养时间根据真菌生长速度而不

[△] 通信作者, E-mail: liaopu2015@163.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220818.1646.002.html>(2022-08-19)