

儿童传染性单核细胞增多症 诊断的研究进展

邹江龙¹, 贾鲲鹏^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月8日; 发布日期: 2022年8月15日

摘要

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是儿童常见急性自限性传染病, 由EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染所致, 临床典型症状为发热、咽喉炎、肝脾和淋巴结肿大, 因其临床表现多样性以及不典型症状的增加, 使此类疾病早期诊断难度升高, 易造成误诊。为提高IM的确诊率, 降低漏诊、误诊率, 本文主要从病原学、发病机制、临床症状、实验室特点、诊断、治疗的研究进展, 综述目前儿童传染性单核细胞增多症诊断的研究进展。

关键词

EB病毒, 儿童, IM, DNA

Advances in the Diagnosis of Infectious Mononucleosis in Children

Jianglong Zou¹, Kunpeng Jia^{2*}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 8th, 2022; published: Aug. 15th, 2022

Abstract

Infectious mononucleosis (IM) is a common acute self-limited infectious disease in children, which

*通讯作者。

is caused by Epstein-Barr virus (EBV) infection. The typical clinical symptoms are fever, laryngitis, hepatosplenomegaly and lymph node enlargement. Because of the diversity of clinical manifestations and the increase of atypical symptoms, the early diagnosis of this disease is difficult and easy to cause misdiagnosis. In order to improve the diagnosis rate of IM and reduce the rate of missed diagnosis and misdiagnosis, this article reviews the current research progress in the diagnosis of pediatric infectious mononucleosis from the perspectives of etiology, pathogenesis, clinical symptoms, laboratory characteristics, diagnosis and treatment.

Keywords

Epstein-Barr Virus, Children, IM, DNA

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 传染性单核细胞增多症的病原学及发病机制

1.1. 病原学

EBV 是一种嗜淋巴细胞的双链 DNA 病毒, 属于疱疹病毒 γ 疱疹病毒亚科[1]。1964 年由 Epstein 和 Barr 首先在对患伯基特氏淋巴瘤的非洲儿童的瘤组织活检时发现[2]。1968 年由 Henle 等报道为本病的病原体, 并在此后众多的研究中得到证实。

有研究表明全球近 90% 的人感染了 EBV, EBV 一旦感染就终生持续存在, 大部分人都表现为无症状。但是, 免疫力低下的患者感染可能无法控制, 而且会增加患严重疾病的风险[3]。

EBV 有 5 种抗原成分, 分别是: 衣壳抗原、早期抗原、核心抗原、淋巴细胞决定的膜抗原、膜抗原, 可产生 5 种相应的抗体: 衣壳抗原 IgM 抗体(VCA-IgM)、衣壳抗原 IgG 抗体(VCA-IgG)、早期抗原抗体(EA-IgG)、核心抗原抗体(EBNA-IgG)、淋巴细胞决定的膜抗原抗体和膜抗原抗体。其中 VCA-IgM 抗体早期出现, 是新近 EBV 感染的标志, 持续 1~2 个月后消失; VCA-IgG 抗体分为早期低亲和力抗体和后期的高亲和力, 低亲和力 VCA-IgG 抗体阳性是新近感染的标志, 高亲和力 VCA-IgG 阳性则是既往感染的标志。EA-IgG 抗体在病后 3~4 周达到高峰, 可以持续 3~6 个月。EBNA-IgG 抗体是既往感染的标志, 病后 3~4 周出现, 持续终生。淋巴细胞决定的膜抗原抗体与膜抗原抗体出现及持续时间和 EBNA-IgG 相同, 故都是既往感染的标志。

1.2. 发病机制

EBV 传播主要发生在受感染的唾液, 通过唾液进入咽上皮细胞, 其主要宿主细胞是 B 细胞和上皮细胞, 而自然杀伤细胞(NK)和 T 淋巴细胞感染较少[1] [4]。有报道指出 EBV 通过与上皮细胞 EphA2 受体融合直接感染细胞, 同时也可以通过细胞表面的附着和包膜糖蛋白与 B 细胞膜 CD21 受体融合, 使其永生, 但 EBV 进入原代 B 细胞则是通过胞吞作用[4]。EBV 感染后机体的固有免疫和适应性免疫开始启动, 机体固有免疫系统中的单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、NK 及中性粒细胞受到刺激而增殖, 抑制病毒复制。同时体液免疫和细胞免疫也被激活, B 细胞产生相应的抗体(IgM, IgG), T 细胞中 CD4+T 细胞辅助 B 细胞分泌细胞因子, 生成相应的抗体, CD8+T 细胞会转化为细胞毒性 T 细胞(又称异型细胞), 可以溶解大多数感染细胞, 同时也会侵犯许多组织器官, 引起一系列临床表现[5]。

2. 传染性单核细胞增多症的临床症状及实验室检查特点

2.1. 临床症状

IM 是一种常见的 EBV 感染引起的急性感染性疾病, 主要侵犯儿童和青少年, 临床表现多样且无特异性, 典型的特征为发热、咽峡炎、淋巴结肿大, 同时可以伴有肝脾肿大、眼睑水肿等, 其中绝大多数患儿出现不同程度的发热, 90% 以上的患儿有淋巴结肿大, 80% 以上的患儿有咽痛及咽峡炎, 有 50% 的患儿有肝脾肿大, 50% 的患儿出现眼结膜水肿[6]。部分严重患儿出现嗜血细胞综合征、自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症及血小板减少症等[7] [8] [9] [10]。

2.2. 实验室检查特点

外周血 T 淋巴细胞改变是 IM 的重要特征, 白细胞分类早期中性粒细胞升高, 随后淋巴细胞增多, 以 CD8⁺T 淋巴细胞为主, 有研究表明: T 淋巴细胞亚群联合 EBV-DNA 病毒载量检测对 IM 的诊断具有重要意义[11] [12]。EBV 特异性抗体检测可以区分出新近感染和既往感染, 其中 VCA-IgM 抗体阳性是新近感染的标志, 其抗体滴度也与临床症状轻重程度相关, 高亲和力 VCA-IgG 抗体阳性是既往感染的标志, 均具有诊断价值。近年来, EBV-DNA 检测的研究表明, 病毒载量具有重要诊断意义, 病毒载量高提示急性感染[13] [14] [15]。

3. 传染性单核细胞增多症的诊断

有报道指出我国儿童 IM 诊断应与 1975 年 Hoagland 提出的 IM 诊断标准不同, 因为西方发达国家 IM 的发病人群主要是 10~30 岁的青少年及成年人, 而我国发病人群集中在 2~6 岁儿童, 此时机体的免疫系统尚未发育成熟, 血清嗜异凝集试验多为阴性, 外周血异型淋巴细胞超过 10% 的病例在学龄前儿童 IM 中只占 41.8%, 因此提出适合我国儿科临床的新诊断标准: 1) 下列临床症状中的 3 项: 发热、咽峡炎、颈淋巴结肿大、肝脾肿大、脾脏肿大; 2) 下列实验室检查中任一项: ① VCA-IgM 抗体和 VCA-IgG 抗体阳性, 且抗 EBNA-IgG 抗体阴性; ② 抗 VCA-IgM 抗体阴性, 但 VCA-IgG 抗体阳性, 且为低亲和力抗体。同时满足以上 2 条者可以诊断为 IM [16]。随着对 EBV-DNA 检测的研究, 病毒载量可用于早期 IM 的诊断, 且较 VCA-IgM 抗体检测, EBV-DNA 检测的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值均更高 [17] [18] [19]。

4. EBV-DNA 的研究进展及优势

随着生物技术的发展, 荧光定量 PCR 技术的运用越来越广泛, EBV-DNA 检测技术在 EBV-IM 患儿的诊断中越来越受到重视[17]。荧光定量 PCR 方法检测 EBV-DNA 能够测量出病毒拷贝数量, 具有微量、快速、简便、特异性强、重复性好等优点, 可以提高诊断结果的敏感性。IM 的实验室确诊主要依靠 EBV 抗体检测, 其中 VCA-IgM 抗体最为重要, 但 EBV 感染后血清学结果复杂多样, 且部分患儿多为发病后连续多日体温持续异常或已接受过抗病毒治疗无效而入院, 因此常易导致 VCA-IgM 抗体检测出现漏诊情况, 此时 EBV 抗体检测不能为临床治疗提供准确的 EBV 复制情况, 使 IM 的诊断具有一定困难, 通过定量 PCR 技术检测 EBV 核酸的方法, 可以在未达到传单诊断标准的患儿外周血中检测到 EBV-DNA 载量的明显升高, 且随着病情的恢复 EBV-DNA 载量也随之下降恢复正常, 可作为评估患儿病情与预测患儿临床转归的有效指标, 甚至是应用在不典型传染病鉴别中价值更高[15] [17]。

有研究[15]表明虽然 DNA 检测的敏感度高于抗体检测, 但由于不同实验室的操作标准不同等原因, 至今仍不是 IM 确诊的指标之一, 在疾病诊治过程中对于核酸载量具体多少可作为诊断标准仍需进一步探讨。

虽然 EBV 核酸不是 IM 确诊的指标,但是该技术已经发展成为临床检测 EBV 的有力工具。有研究[18][19][20]表明:核酸检测可提高 IM 诊断的准确性,有利于 EBV 感染的早发现早治疗。血浆 EBV-DNA 定量检测相比于抗体检测有更高的灵敏度,二者联合可以更好地诊断儿童 IM。血浆 EBV 核酸检测在鉴别 IM 与其他非疱疹病毒感染性疾病时具有重要的诊断价值。对于儿童 IM 的诊断与鉴别诊断具有一定的临床应用价值。陈梦佳[21]研究发现:EBV-DNA 检测、外周血异型淋巴细胞、EBV 抗体检测阳性率分别为 78.72%、77.30%和 68.09%。结果表明 IM 患儿的 EBV-DNA 载量及外周血异型淋巴细胞检测阳性率基本相等,均高于 EBV 抗体检测阳性率。EBV-DNA 与 IL-2、TNF- α 分别并联后敏感度均可达 100%,与异淋、CD8+、CD4+及 CD4+/CD8+分别并联后敏感度均达 94.1%。同时将上述检测指标分别串联后(二者均为阳性才视为阳性)灵敏度降低,但特异度升高,其中 EBV-DNA 与 CD3+串联时特异度最高达 100%。当同时将上述检测指标分别并联后(二者之一为阳性即可视为阳性)特异度降低,灵敏度升高。因此我们认为将 EBV-DNA 检测、外周血异型淋巴细胞、EBV 抗体检测、IL-2、TNF- α 及 T 淋巴细胞亚群等等检测联合应用可以提高 IM 诊断准确率,且可以为临床治疗提供依据。

5. 小结

综上所述,EBV-DNA 检测技术相比于 EBV 抗体检测具有简便、迅速、特异性强等优势,可用于血清学未能诊断的早期儿童 IM 的诊断,尤其是婴幼儿更适合行定量 PCR 技术检测 EBV 核酸的方法。EBV 核酸虽然不是 IM 确诊的指标,但是联合抗体检测、外周血检测及其他检测方法可以提高检测诊断的准确率,对监测病情的评估也有很高的价值。EBV-DNA 载量作为诊断 IM 的诊断标准的具体值还需要进一步研究探讨,因此本文针对 EBV-DNA 检测对儿童传染性单核细胞增多症诊断进行研究,希望能够为儿童 IM 的诊治提供新思路。

参考文献

- [1] 吴洁. 传染性单核细胞增多症的研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(9): 51-53.
- [2] 夏巍, 赖永静, 杜龙, 王梦琳, 王红, 戢克铜, 等. EB 病毒的发现:偶然之中的必然[J]. 病毒学报, 2019, 35(2): 337-342.
- [3] 朱可琴, 陶敏, 徐国成. EB 病毒感染的相关研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(3): 223-225.
- [4] 唐艳红, 刘鹏琴, 代国知. EB 病毒致病机制研究进展[J]. 病毒学报, 2019, 35(2): 331-336.
- [5] 贾雁琳, 郝彦琴. EB 病毒感染机制及临床研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(8): 624-626.
- [6] 诸福棠实用儿科学[J]. 第 8 版. 中国临床医生杂志, 2015, 43(7): 47.
- [7] 杨俊婷. EB 病毒感染致儿童传染性单核细胞增多症的临床研究[M]. 张家口: 河北北方学院, 2021.
- [8] 高雅. 73 例传染性单核细胞增多症患者流行病学和临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [9] 袁丽萍, 王金坤, 范晓晨. 儿童传染性单核细胞增多症的临床特征和流行病学分析[J]. 中国临床研究, 2021, 34(8): 1031-1034.
- [10] 胡岩岩, 潘家华, 周浩泉. 儿童传染性单核细胞增多症临床及实验室检查特点分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1510-1513.
- [11] 袁晓燕, 葛丽娜, 赵家兴, 罗红. 传染性单核细胞增多症患者外周血 T 细胞亚群检测及临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(6): 679-682.
- [12] 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.
- [13] 余坚, 温怀凯, 蔡耀. EB 病毒抗体联合检测在传染单核细胞增多症诊断中的应用评价[C]//第七届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛. 第七届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛论文集. 宁波: 中

- 国微生物学会, 2016: 74.
- [14] 夏远航. 传染性单核细胞增多症 EBV VCA-IgM 抗体滴度与宿主免疫状况的关联研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [15] 张书婉, 吴爽, 徐蓓, 黄君华. 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.
- [16] 杨佳, 刘文君. 传染性单核细胞增多症的诊治进展[J]. 西南军医, 2013, 15(6): 618-622.
- [17] 温春霞, 关则想, 陈瑞容, 郑进发. 抗体检测在婴幼儿传染性单核细胞增多症中的临床诊治分析[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(15): 73-76.
- [18] 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]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(14): 110-112.
- [19] 刘婕, 程禄山, 荆成宝. EB 病毒抗体及 DNA 联合检测对婴幼儿传染性单核细胞增多症的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(10): 88-90.
- [20] 石婷, 黄林林, 于秋瑶, 罗玲, 汤光明. 不同检测方法在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(20): 1765-1768.
- [21] 陈梦佳. 诊断儿童 EBV 相关传染性单核细胞增多症敏感度和特异度指标探讨[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2018.