

儿童传染性单核细胞增多症研究进展

樊锦茹*, 贾鲲鹏#

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安
Email: 2389858353@qq.com, #jcpzl@163.com

收稿日期: 2021年7月2日; 录用日期: 2021年7月29日; 发布日期: 2021年8月6日

摘要

传染性单核细胞增多症(IM)绝大多数是由EB病毒感染引起的, 此外巨细胞病毒、人类疱疹病毒6型、腺病毒等也可能是病原, 主要侵犯儿童和青少年, 临床表现多样, 易与其他多种病原体混合感染。本文主要探讨IM的发病机制, 总结近年来该病诊断方法与临床治疗方法的研究进展。

关键词

EB病毒, 传染性单核细胞增多症, 儿童

Research Progress of Infectious Mononucleosis in Children

Jinru Fan*, Kunpeng Jia#

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 2389858353@qq.com, #jcpzl@163.com

Received: Jul. 2nd, 2021; accepted: Jul. 29th, 2021; published: Aug. 6th, 2021

Abstract

Infectious mononucleosis (IM) is mostly caused by Epstein Barr virus infection. In addition, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6, adenovirus, etc. may also be the pathogens, mainly affecting children and adolescents. The clinical manifestations are diverse, and it is easy to mix with other kinds of pathogens. This paper mainly discusses the pathogenesis of IM, and summarizes the research progress in the diagnosis and clinical treatment of IM in recent years.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Epstein Barr Virus, Infectious Mononucleosis, Children

Copyright © 2021 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. 病原学

1964年 Epstein 和 Barr 首先从患恶性淋巴瘤(Burkitt lymphoma)的非洲儿童的瘤组织中发现 EB 病毒, EB 病毒常潜伏在 IM 患儿体内的 B 淋巴细胞内, 以潜伏性感染和复制性感染两种状态建立终身潜伏机制 [1]。EBV 属于疱疹病毒属, 与其他疱疹病毒的形态特征相似, 电子显微镜下可见直径为 180~200 nm 的单个病毒颗粒, 由类核、核衣壳(由 162 个壳粒组成)和包膜 3 部分构成。双股螺旋 DNA 核心由病毒糖蛋白的外脂质膜包绕的核衣壳包绕。EBV 基因组是线性双股螺旋 DNA 分子, 大小平均为 172 kb, 平均分子量为 108。囊膜上包含被病毒遗传物质所编码的膜糖蛋白, 可识别淋巴细胞受体。EBV 有 5 种抗原成分, 包括衣壳抗原(VCA)、早期抗原(EA)、核心抗原(EBNA)、淋巴细胞决定的膜抗原(LYDMA)、膜抗原(MA), 均能产生与之对应的抗体。

2. 流行病学

EB 病毒主要通过唾液传播, 日常接触、饮食等也是可能的传播途径, 通过输血等途径也可传播。其中 IM 的发病率约为 5‰, 除 1 岁以内婴儿感染 EB 病毒后不会致病外, 其他各年龄段感染者均可致病, 多出现于原发感染者 [2]。本病发生于世界各地, 多呈散发性, 但也不时出现一定规模的流行。全年均有发病, 但多见于秋末至初春。人群感染率高, 在我国约 90% 的个体为病毒携带者, 多为幼儿时期感染, 感染后 EBV 在人体 B 淋巴细胞建立潜伏感染, 受感染者成为终生病毒携带者。IM 患者和 EB 病毒隐性感染者是传染源。

3. 发病机制

目前大多研究表明, EBV 是通过唾液传播的, 首先侵犯患儿口咽部的淋巴结, 侵入口咽上皮细胞和 B 淋巴细胞, 受感染的 B 淋巴细胞表面补体 C3 的受体 CD21 与病毒表面的糖蛋白结合, 将病毒吞入细胞内 [3], EBV 在咽部细胞中增殖, 导致细胞破坏, 易引起扁桃体炎和咽炎得症状, 局部淋巴结也易受累而肿大。病毒还可在腮腺和其他唾液腺上皮细胞中繁殖, 并可长期或间歇性向唾液中排放, 然后进入血液, 通过血液或受感染的 B 淋巴细胞进行播散, 最终可能会累及全身淋巴系统。与其他大基因组的 DNA 病毒类似, 被吞进 B 细胞内的 EBV 通过潜伏性感染、免疫识别宿主细胞、干扰宿主细胞因子及影响宿主细胞凋亡进程等方式进行免疫逃避, 继而在 B 细胞内持续性感染, 并在感染初期将静止的原代 B 细胞转化为活化的淋巴母细胞, 等到机体免疫力下降时, EBV 基因组被激活, 引起 B 细胞增殖, 随后 NK 细胞和 T 淋巴细胞也增殖, 尤其是 CD8 + T 淋巴细胞大量增殖, 识别并溶解被感染的 B 细胞, 同时释放出大量的细胞因子, 从而控制感染 [4] [5] [6]。由于婴幼儿不能对 EBV 产生充分的免疫应答, 所以婴幼儿时期典型病例很少。

4. 实验室检查

1) 血常规外周血象

是本病的重要诊断依据。早期白细胞总数可正常或偏低, 随后逐渐升高, 可超过 $10 \times 10^9/L$, 甚至可高达 $(30\sim 50) \times 10^9/L$ 。白细胞分类早期以中性粒细胞增多为主, 以后淋巴细胞数可达 60% 以上, 并出现异型淋巴细胞。异型淋巴细胞超过 10% 或其绝对值超过 $1.0 \times 10^9/L$ 时具有诊断意义。值得注意的是, 异型淋巴细胞一般在感染后 3 天出现, 2~3 周后达到峰值。IM 患儿年龄越小, 白细胞总数越高, 异型淋巴细胞百分比越低。部分患儿可有血红蛋白降低和血小板计数减少[7] [8] [9]。

2) 血清嗜异性凝集试验(HAT)

起病 1 周内患儿血清中出现 IgM 嗜异性抗体, 能凝集绵羊或马红细胞, 阳性率 80%~90%。凝集效价在 1:64 以上, 经豚鼠肾吸收后仍呈阳性者具有诊断价值。此抗体在体内可以持续存在 2~5 个月, 但 5 岁以下小儿试验结果多为阴性。

3) EBV 特异性抗体检测

通常采用间接免疫荧光法和酶联免疫法进行检测, EBV 感染机体后, B 淋巴细胞可诱导机体发生体液免疫反应, 产生一系列 EBV 抗体。原发性 EBV 感染时, 机体首先产生对抗衣壳蛋白(CA)的 IgM、IgG 抗体, 即 VCA-IgM、VCA-IgG 抗体, 其中 VCA-IgM 抗体最早出现, 是急性感染期的可靠指标, 其在体内持续 1~2 个月后逐渐消除, VCA-IgG 抗体的出现较 VCA-IgM 晚, 急性感染晚期机体会出现抗早期抗原(EA)的抗体, 恢复期会出现晚期抗核抗原(NA)的抗体, VCA-IgG、病毒中和抗体(VCA-IgG)在体内会持续存在[10]。

4) EBV-DNA 检测

随着分子生物学检测技术的发展, 临床现已引入了荧光定量 PCR 检测 EBV-DNA, 定量检测患儿血清 EBV-DNA 水平, 以此来反映体内病毒感染和复制的情况, 具有快速、敏感、特异性高等优点, 可检测出患儿血清中高浓度的 EBV-DNA, 提示病毒血症的存在[11]。

5) EBV 原位杂交检测

原位杂交是检测组织样本中 EBV 的金标准。EBV 的转录本在其感染的 IM 患儿的淋巴细胞和肿瘤细胞中均得到表达。EBV 主要转录本是定位于细胞核或细胞质的 EBER1 和 EBER2。EBER1 和 EBER2 可以抑制干扰素介导的细胞凋亡和抗病毒活性。比沉默状态的病毒基因组的拷贝数高, 可以作为检测组织样本中 EBV 潜伏感染的标记物[12]。

5. 诊断标准

我国儿童 IM 的发病高峰期为 2~6 岁, 可能是年龄小、免疫系统不成熟的原因, 通常不适用于国际诊断标准, 因此, 我国学者提出了适合我国儿童传染性单核细胞增多症诊断的临床指南。临床诊断病例: 满足下列临床指标中任意 3 项及实验室指标中第 4 项。实验室确诊病例: 满足下列临床指标中任意 3 项及实验室指标中第 1~3 项中任意 1 项。I. 临床指标: 1) 发热; 2) 咽扁桃体炎; 3) 颈淋巴结肿大; 4) 脾脏肿大; 5) 肝脏肿大; 6) 眼睑水肿。II. 实验室指标: 1) 抗 EBV-VCA-IgM 和抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性, 且抗 EBV-NA-IgG 阴性; 2) 抗 EBV-VCA-IgM 阴性, 但抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性, 且为低亲和力和抗体; 3) 双份血清抗 EBV-VCA-IgG 抗体滴度 4 倍以上升高; 4) 外周血异型淋巴细胞比例 ≥ 0.10 和(或)淋巴细胞增多 $\geq 5.0 \times 10^9/L$ [13]。

6. 治疗

目前西医仍以对症支持治疗为主, 大部分研究得出, 抗病毒治疗虽然在一定程度上可以阻止病毒繁

殖和减少咽部排泌病毒的时间, 却并不能减轻病情的严重程度, 无法缩短病程, 也不能降低并发症的发生率, 但近年来多种药物仍在 IM 的临床治疗中取得了一定疗效。

1) 抗病毒治疗

目前治疗 EB 病毒等 DNA 病毒感染的药物主要包括无环鸟苷类似物、无环核苷类似物和焦磷酸盐类似物三大类, 均是以病毒 DNA 的复制为靶点。更昔洛韦属于人工合成的核苷类抗病毒药, 通过抑制病毒多聚酶、终止 DNA 链的延伸来达到抗病毒的目的, 既可以抑制病毒生长, 又可以抑制病毒繁殖, 与利巴韦林等抗病毒药物相比, 耐药性又相对较弱, 是目前临床上治疗传染性单核细胞增多症的常用药物。虽然更昔洛韦的疗程至今仍未有统一标准, 但部分研究指出, 14 d 治疗比 7 d 疗程更有利于 IM 患儿症状的恢复, 而且抑制病毒复制的作用更强[14]。阿昔洛韦也广泛应用于 IM 的临床治疗中, 但有研究指出, 使用阿昔洛韦并不能明显缩短 IM 患儿发热和住院时间[15], 且据近年来报道, 阿昔洛韦的不良反较多, 在剂量控制不佳的情况下, 极易出现恶心、腹泻、腰痛等多种不良反应, 尤其是急性肾损害。 α 干扰素是一种可溶性糖蛋白, 能够降低核酸蛋白所需酶的产生, 影响病毒的繁殖, 还可改善淋巴细胞免疫功能和吞噬细胞吞噬功能, 也广泛应用于 IM 患儿的治疗中[16]。

2) 免疫支持治疗

IM 患儿发病时免疫机制紊乱, 所以近年来调节患儿免疫功能也是临床中重要的治疗方向。免疫球蛋白是目前临床上常用的一种免疫调节剂, 能够迅速提高血清免疫水平, 可有效缩短 IM 患儿淋巴结、肝脾缩小时间及咽峡炎的消退时间。有研究表明, 口服匹多莫德可以改善患儿免疫功能, 缩短患儿病程[17]。但免疫调节剂在 IM 患儿的哪一阶段使用仍无定论, 且仍需证实免疫调节剂是否可降低严重并发症、预防远期肿瘤的发生。

3) 激素治疗

IM 是儿童最常见的感染性疾病之一, 多为自限性疾病, 无需特殊的干预。少数病例自然病程长, 迁延不愈, 并出现各种并发症, 则需要积极干预, 其中糖皮质激素的抗炎治疗为其主要手段。既往研究认为, 糖皮质激素可以显著减少 IM 相关并发症, 但不宜作为 IM 的常规治疗[18]。在实际工作中, 病情持续的 IM 患儿具有发热 > 10 d、铁蛋白水平增高、出现多系统并发症等特征, 应立即使用糖皮质激素, 以缩短病程、减少并发症的发生[19]。

4) 抗生素的使用

如合并有细菌感染, 可使用敏感抗生素, 但忌用氨基西林和阿莫西林, 以免引起超敏反应, 加重病情。

5) 休息

急性期应注意休息, 如肝功能损害明显应卧床休息, 并给予降酶保肝等对症治疗。

6) 防治脾破裂

避免任何可能挤压或撞击脾脏的动作: ① 限制或避免运动: 由于 IM 脾脏病理改变恢复很慢, IM 患儿尤其青少年应在症状改善 2~3 个月甚至 6 个月后才能剧烈运动; ② 进行腹部体格检查时动作要轻柔; ③ 注意处理便秘; ④ IM 患儿应尽量少用阿司匹林退热, 因其可能诱发脾破裂及血小板减少。

7) EB 病毒疫苗

除了为已经感染 EBV 的人制定合理的治疗方案, 我们在 EBV 研究中面临的另一巨大挑战是开发一种预防性疫苗。获得病毒可能会导致长期后果, 包括鼻咽癌和淋巴瘤, 然而关于建立对持续 EBV 感染的免疫反应的知识仍然很缺乏, 尤其是在潜伏期。尽管进行了各种尝试, 但这方面知识的缺乏削弱了我们开发有效预防 EBV 疫苗的能力[20]。EB 病毒疫苗不仅可用于预防本病, 而且可能用于预防 EB 病毒感染相关的儿童恶性淋巴瘤及鼻咽癌, 所以疫苗的研制仍是广大临床工作者研究的重要方向。

8) 中医治疗

同时, 中医药为我们开辟了另一条道路, 众多研究显示, 通过中西医结合治疗 IM 取得了显著成效, 但目前仍缺乏大量数据及病例可以证实临床有效性。目前中药药理学研究正在不断进步, 也为我们在临床选方用药上提供了一定思路。

7. 讨论

自 20 世纪 80 年代被发现以来, 传染性单核细胞增多症(IM)已经于全球范围内起病, 且发病率呈逐年升高态势[21]。目前研究证实, IM 的症状表现多样且不具有特异性, 容易出现误诊、漏诊情形而贻误治疗, 因此对该病症展开临床分析尤为重要。EB 病毒指标检测以及血清学检测在该病症诊断中具有重要的应用价值, 多指标联合应用使检出率大幅升高。尽管绝大多数 IM 患儿可自愈, 但也有少部分可诱发鼻咽癌、恶性淋巴瘤等恶性疾病, 所以必须予以重视, 在治疗后仍至少随诊 1~2 年[22]。

除了传染性单核细胞增多症(IM), 与 EB 病毒相关的疾病还有鼻咽癌、慢性活动性 EB 病毒感染(CAEBV)、噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症(HLH)、霍奇金淋巴瘤、系统性 EB 病阳性的 T 细胞淋巴瘤等, 这些恶性疾病大多预后不乐观, 所以对 EB 病毒感染应足够重视, 尽力做到早期诊断, 早期治疗。而对于 EB 病毒感染临床上没有特效的治疗方法, 目前国际上对 EB 病毒的研究络绎不绝, 对一些轻症感染是自限性的, 而重症 EB 病毒感染相关疾病需要做到早期诊断, 一旦错过时机, 对预后很不利, 需要提高警惕。

参考文献

- [1] 夏玉雪, 方峻. EB 病毒与传染性单核细胞增多症的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6): 371-374.
- [2] 洪淑君, 潘静, 倪文泉, 陈冶, 潘家华, 陈名武. 巨细胞病毒致儿童传染性单核细胞增多综合征 81 例临床分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(10): 1686-1688.
- [3] 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.
- [4] 张军华, 田兴德. EB 病毒逃避宿主免疫的机制[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 417-420.
- [5] Wang, L.W., Wang, Z., Ersing, I., Nobre, L., Guo, R., Jiang, S., Trudeau, S., Zhao, B., Weekes, M.P. and Gewurz, B.E. (2019) Epstein-Barr Virus Subverts Mevalonate and Fatty Acid Pathways to Promote Infected B-Cell Proliferation and Survival. *PLOS Pathogens*, **15**, e1008-030. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008030>
- [6] 韩红满, 李四强. 传染性单核细胞增多症相关免疫学研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(3): 443-447.
- [7] Dunmire, S.K., Hogquist, K.A. and Balfour, H.H. (2015) Infectious Mononucleosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **390**, 211-240. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
- [8] 吕洁, 金莲花, 孙景辉, 朴金花. 儿童传染性单核细胞增多症临床特点与发病年龄的关系: 附 312 例分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(6): 518-521.
- [9] Fugl, A. and Andersen, C.L. (2019) Epstein-Barr Virus and Its Association with Disease—A Review of Relevance to General Practice. *BMC Family Practice*, **20**, 62. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>
- [10] Huang, Y., Wei, C., Zheng, K. and Zhao, D. (2013) The Impact of Serological Features in Chinese Children with Primary or Past Epstein-Barr Virus Infections. *Virology Journal*, **10**, 55. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-55>
- [11] Jiang, S.Y., Yang, J.W., Shao, J.B., Liao, X.L., Lu, Z.H. and Jiang, H. (2016) Real-Time Polymerase Chain Reaction for Diagnosing Infectious Mononucleosis in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, **88**, 871-876. <https://doi.org/10.1002/jmv.24402>
- [12] Rajadurai, P., Umapati, P., Robert, S., Kathryn, F. and Nancy, R.T. (1995) Clonal Proliferations of Cells Infected with Epstein-Barr Virus in Preinvasive Lesions Related to Nasopharyngeal Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **333**, 693-698. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509143331103>
- [13] 谢正德, 张蕊, 俞蕙. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- [14] 任高伟, 刘灵, 李明丽, 黄伟, 夏明月. 长疗程抗病毒治疗对传染性单核细胞增多症患儿 EBV 抑制的影响[J]. 药

- 物生物技术, 2019, 26(6): 516-520.
- [15] 周高枫, 张锐沐, 李迟, 陈佳, 田树凤, 邓继岩. 阿昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症对发热及住院时间的影响[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(2): 15-17.
- [16] 宋美君, 宋哲, 张恒, 张葆青. 儿童传染性单核细胞增多症中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(6): 492-496.
- [17] Lyu, H.T., Shen, T.T., Zheng, J.S. and Xu, H.Q. (2018) Clinical Effect of Pidotimod Oral Liquid as Adjuvant Therapy for Infectious Mononucleosis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **20**, 563-566.
- [18] Rezk, E., Nofal, Y.H., Hamzeh, A., Aboujaib, M.F., Al Kheder, M.A. and Al Hammad, M.F. (2015) Steroids for Symptom Control in Infectious Mononucleosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 11, CD004402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004402.pub3>
- [19] 杨颖, 李伟, 高峰. 儿童传染性单核细胞增多症糖皮质激素应用的探讨[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(6): 412-418.
- [20] Dunmire, S.K., Verghese, P.S. and Balfour, H.H. (2018) Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Journal of Clinical Virology*, **102**, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
- [21] 曾静好, 陈江龙, 黎进飞. 30例儿童传染性单核细胞增多症临床分析[J]. 中国医学创新, 2017, 14(3): 126-128.
- [22] 彭海燕, 王春燕. 抗病毒治疗对儿童传染性单核细胞增多症的效果分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(2): 124-125.