

## 761例住院儿童EB病毒感染分析

陈倩 胡正 张其华

(南京医科大学附属南京儿童医院儿科研究所基因诊断室,江苏南京 210008)

**[摘要]** **目的** 了解儿童EB病毒(EBV)感染情况,并分析其相关疾病谱,从而为EBV感染及相关疾病的防治提供科学的理论依据。**方法** 采用real-time PCR法检测2010年8月至2011年7月收治的761例(年龄22 d至14岁)疑似EBV感染儿童血浆中EBV-DNA载量,并对EBV-DNA检查结果及相关疾病进行统计学分析。**结果** 761例血浆标本中EBV-DNA阳性标本109例,阳性率为14.3%;不同年龄组EBV-DNA阳性检出率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中婴儿组( $< 1$ 岁)的阳性检出率最低( $P < 0.05$ );不同季节间阳性检出率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中夏季阳性检出率高于冬季( $P < 0.05$ )。109例阳性标本的EBV-DNA载量范围为2.13~6.69,中位数为3.72。对62例EBV-DNA阳性住院患儿最终临床诊断分析得出,呼吸系统疾病占39%,主要为急性支气管炎、急性上呼吸道感染及急性支气管肺炎。**结论** 不同年龄组及不同季节间EBV-DNA阳性检出率不同;儿童EBV感染相关疾病以呼吸系统疾病为主;Real-time PCR法检测血浆EBV-DNA有助于临床上EBV感染的早期诊断。

[中国当代儿科杂志,2013,15(3):183-186]

**[关键词]** EB病毒;感染;呼吸系统疾病;儿童

### Analysis of Epstein Barr virus infection in 761 hospitalized children

CHEN Qian, HU Zheng, ZHANG Qi-Hua. Institute of Pediatrics, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Email: chenqian97@163.com)

**Abstract: Objective** To study the status of EB virus (EBV) infection and the spectrum of EBV infection-related diseases. **Methods** A total of 761 plasma samples with suspected EBV infection were collected from 761 children (aged from 22 days to 14 years) admitted between August 2010 and July 2011. EBV-DNA of 761 plasma samples was detected by real-time PCR. The epidemiological characteristics and final clinical diagnosis were analyzed based on the clinical data of these EBV-positive hospitalized patients. **Results** A total of 109 cases with EBV infection were detected by real-time PCR, with a positive rate of 14.3%. There were significant differences in the positive rate of EBV-DNA among different age groups and between seasons ( $P < 0.05$ ). The positive rate of EBV-DNA in the baby group ( $< 1$  year old) was lowest ( $P < 0.05$ ), and the positive rate of EBV-DNA in summer was higher than in winter ( $P < 0.05$ ). The range of plasma EBV-DNA level in children with EBV-DNA positivity was 2.13 to 6.69 (median 3.72). Based on the final diagnosis of 62 EBV-positive hospitalized children, the most common disease was respiratory system infection (39%), such as acute bronchitis, acute upper respiratory infection and bronchopneumonia. **Conclusions** The EBV-DNA positive rate is different among different age groups and between seasons. Respiratory system infection is a leading disease in hospitalized children who are EBV-DNA positive. Real-time PCR assay is useful for rapid and reliable clinical diagnosis of EBV in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3):183-186]

**Key words:** Epstein-Barr virus; Infection; Respiratory system disease; Child

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒,EBV感染可累及儿童多系统脏器,导致相关疾病,已引起越来越多的儿科医生的关注。感染儿童免疫状态不同,临床表现也不同<sup>[1-2]</sup>,轻重不一且缺乏特异性,年龄越小症状越不典型,容易造成误诊和漏诊,给临床治疗带来困难。目前,EBV感染的实验室诊断指标有EBV抗体检

测、EBV核酸载量检测、嗜异凝集抗体试验等<sup>[3-4]</sup>。其中最常用的是EBV抗体检测<sup>[5-7]</sup>,然而,EBV抗体是反映人体感染EBV后的免疫状态,非病毒本身,且低龄儿和免疫缺陷儿因免疫力低下不能对EBV产生充分的免疫反应,使EBV抗体缺如或延迟出现<sup>[8]</sup>,对EBV感染的诊断有很大局限性。Real-time PCR技术可直接检测体液中EBV-DNA载量,能准

[收稿日期]2012-08-10;[修回日期]2012-10-8  
[作者简介]陈倩,女,硕士,主管技师。

确快速地反映体内病毒的复制情况,不仅大大提高EBV感染的诊断率,而且为疗效监测提供依据<sup>[8]</sup>。目前已有文献探讨EBV-DNA与EBV感染的关系,但仅限于单病种的研究<sup>[9-10]</sup>。为全面了解儿童EBV感染情况和相关疾病谱,本研究采用real-time PCR技术对761例疑似EBV感染儿童的血浆标本进行EBV-DNA的检测,分析EBV感染的特点、EBV-DNA载量与相关疾病的关系,为EBV感染的防治提供科学的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2010年8月至2011年7月我院收治的疑似EBV感染儿童761例,其中男485例(63.7%),女276例(36.3%)。受检儿童年龄范围为22d至14岁,根据年龄分为:婴儿组(<1岁)207例,幼儿组(1岁~)224例,学龄前组(3岁~)205例,学龄组(7~14岁)125例。

### 1.2 检测方法

采集患儿血浆标本(EDTA抗凝),采用real-time PCR法检测EBV-DNA载量。EBV核酸定量检测试剂盒为中山大学达安基因股份有限公司生产(批号2010005-2010007,2011001),PCR仪为美国BIO-RAD公司iCycler IQ实时荧光PCR仪。根据定量扩增曲线计算EBV-DNA载量(基因拷贝/mL),并转换成对数值(Log<sub>10</sub>)。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计分析。由于EBV-DNA载量呈偏态分布,因此EBV-DNA载量用中位数(四分位间距)[M(IQR)]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。组间率的比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同性别和不同年龄组EBV-DNA的检测结果

761例患儿中,EBV-DNA阳性109例,阳性检出率为14.3%,其中男性检出率为14.4%(70/485);女性检出率为14.1%(39/276),男女阳性检出率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.01, P > 0.05$ ),见表1。不同年龄组的阳性检出率差异有统计学意义( $\chi^2 = 36.20, P < 0.05$ ),其中婴儿组的阳性检出率低于幼儿组、学龄前组和学龄组(分别 $\chi^2 = 29.35, 29.90,$

6.78,均 $P < 0.05$ ),学龄组的阳性检出率低于幼儿组和学龄前组(分别 $\chi^2 = 5.87, 6.16$ ,均 $P < 0.05$ );幼儿组的阳性检出率与学龄前组的差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.01, P > 0.05$ )。见表2。

109例阳性标本EBV-DNA载量范围为2.13~6.69[3.72(1.79)]。不同性别和不同年龄组间EBV-DNA载量差异均无统计学意义(分别 $\chi^2 = 0.20, 1.32$ ,均 $P > 0.05$ ),见表1~2。

表1 不同性别EBV-DNA的阳性情况

组别	检测例数	阳性数	阳性率(%)	EBV-DNA载量[M(IQR)]
男	485	70	14.4	3.75(1.91)
女	276	39	14.1	3.61(1.86)

表2 不同年龄组EBV-DNA的阳性情况

组别	检测例数	阳性数	阳性率(%)	EBV-DNA载量[M(IQR)]
婴儿组	207	7	3.4	3.43(0.96)
幼儿组	224	46	20.5 <sup>a,b</sup>	3.69(2.03)
学龄前组	205	43	21.0 <sup>a,b</sup>	3.94(1.77)
学龄组	125	13	10.4 <sup>a</sup>	3.57(1.66)

a: 与婴儿组比较, $P < 0.05$ ; b: 与学龄组比较, $P < 0.05$

### 2.2 不同季节EBV-DNA检测结果

2010年8月至2011年7月期间,EBV-DNA阳性检出率在春、夏、秋、冬四个季节分别为14.8%(35/236)、19.2%(43/224)、12.2%(16/131)和8.8%(15/170),不同季节间阳性检出率差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.05, P < 0.05$ ),其中夏季阳性检出率高于冬季( $\chi^2 = 8.28, P < 0.05$ )。

### 2.3 EBV-DNA阳性患儿的主要疾病分析

本研究对62例EBV感染住院患儿的临床诊断进行了疾病谱分析,结果显示:EBV-DNA阳性患儿的临床诊断以呼吸系统相关疾病最为常见,共24例,占阳性病例的39%,其中急性支气管炎12例、急性上呼吸道感染5例、急性支气管肺炎4例、疱疹性咽峡炎2例、急性扁桃体炎1例。其次为血液系统相关疾病,共16例,占阳性病例的26%,其中EBV相关嗜血细胞综合征8例、传染性单核细胞增多症6例、急性粒细胞缺乏症1例、血小板减少性紫癜1例;消化系统相关疾病共4例,占阳性病例的6%,其中鹅口疮3例、胃肠炎1例;神经系统相关疾病共3例,占阳性病例的5%,其中病毒性脑炎2例、脑瘫1例;另外还有败血症、肾炎、川崎病和链球菌感染各2例,幼年特发性关节炎、肾病综合征和其他恶性肿瘤术后化疗各1例。

上述疾病中,对病例数大于3的患儿其EBV-DNA载量进行统计学分析,结果显示:EBV相关嗜

血细胞综合征患儿 EBV-DNA 载量最高(中位数为 5.32),急性上呼吸道感染 EBV-DNA 载量最低(中位数为 2.88),但各疾病之间 EBV-DNA 载量差异无统计学意义( $\chi^2 = 8.32, P > 0.05$ )。

### 3 讨论

EBV 感染后终生潜伏,可在机体免疫功能低下或某些因素触发下再激活,引起病毒复制,导致临床上相关疾病。目前临床医生对儿童 EBV 感染,特别是高 EBV-DNA 载量的相关重症疾病认识不够,诊断不明确,造成患者疗效不佳且死亡率较高<sup>[11-12]</sup>。因此,有关儿童 EBV 感染疾病的研究有待进一步重视和加强<sup>[4]</sup>。

本研究以血浆 EBV-DNA 阳性为感染指标,统计显示 2010 年 8 月至 2011 年 7 月期间,我院收治患儿的 EBV 阳性检出率为 14.3%,高于国内大样本研究中 EBV 衣壳抗原(VCA)IgM 的阳性率(4.05% ~ 6.78%)<sup>[6,13]</sup>,这与地区差异、抽样误差以及方法学上的差异有关。Real-time PCR 法具有 PCR 的高灵敏性和荧光探针的高特异性,且无需电泳等 PCR 后处理,避免了产物污染造成的假阳性,而 VCA-IgM 抗体保持时间短暂,且低龄儿和免疫缺陷儿免疫反应低下等原因可导致抗体检测的假阴性<sup>[3,8,13]</sup>。因此,real-time PCR 法的灵敏度高于抗体法。另外,柳文菊等<sup>[13]</sup>和胡兴文等<sup>[14]</sup>采用 real-time PCR 法检测儿童咽拭子标本中的 EBV-DNA,其阳性检出率在 21.5% ~ 46.6%,高于本研究的 14.3%。这可能与 EBV 感染人体后寄生在口腔咽喉部位<sup>[15]</sup>,故咽拭子标本中 EBV 受体高于血浆中有关。国内外研究也表明,EBV 健康携带者外周血循环池中的病毒非常有限,被 EBV 感染细胞仅占循环池中所有淋巴细胞的 1/10<sup>6</sup>,在健康携带者的血浆中并未检测到 EBV-DNA<sup>[8,16]</sup>。因此,在儿童出现相关临床症状时,检测血浆中的 EBV-DNA 有一定的临床意义,而在 EBV 健康携带者的咽拭子中是否能检测到 EBV-DNA 还有待进一步设立对照组进行相关研究。

本研究中,男、女 EBV 阳性检出率差异无统计学意义,同刘秀珍等<sup>[6]</sup>和胡兴文等<sup>[14]</sup>的报道一致,与时景伟等<sup>[7]</sup>报道不一致。由于时景伟等<sup>[7]</sup>报道的文献中婴幼儿组和儿童组只占统计人数(含成人)的 39.61%,因此考虑年龄构成比不同是导致男女阳性率差异与本研究不一致的原因。另外,EBV 感染全年均有发生,阳性检出率以夏季高、冬季低为特点,与文献报道一致<sup>[5-7]</sup>。

从 EBV 感染的年龄因素分析,本研究婴儿组 EBV 感染阳性率低于其他年龄组,分析可能与婴儿组患儿正处于母乳喂养期,母乳中的抗体对患儿有一定的保护作用有关。另外,幼儿组和学龄前组 EBV 阳性检出率高于另外两组,可能由于这一阶段幼儿免疫系统相对不成熟,而他们又生活在家庭和幼托机构等人员密集场所,因此更易通过飞沫这种主要传染途径感染 EBV。本研究的婴儿组 EBV-DNA 阳性率低,幼儿组和学龄前组阳性率高这一现象同刘秀珍等<sup>[6]</sup>报道的 EBV VCA-IgM 抗体阳性检出率高低在各年龄段的情况一致。

EBV 感染所致的临床表现复杂多样,可累及全身各个器官<sup>[1-2,5-7,14]</sup>,国外文献曾报道传染性单核细胞增多症是 EBV 感染的主要表现形式,高达 50% ~ 90%<sup>[15]</sup>,但本研究对 EBV-DNA 阳性住院患儿临床诊断统计显示,相关疾病涉及呼吸、血液、循环、消化和泌尿等系统,以呼吸系统疾病最常见,传染性单核细胞增多症仅占阳性病例的 10%,与国内文献报道一致<sup>[1-2,6-7,14]</sup>。考虑 EBV 感染首先在口咽部上皮细胞内增殖复制,主要通过飞沫/唾液传播,婴幼儿主要表现为呼吸道感染为主。其中 EBV 感染所致的呼吸系统常见疾病有急性支气管炎、急性上呼吸道感染、急性支气管肺炎、疱疹性咽峡炎和急性扁桃体炎等,也与文献报道一致<sup>[1-2,6-7,14]</sup>。

在 EBV 感染的相关疾病中,EBV 相关嗜血细胞综合征是一种严重威胁患儿生命的过度炎性反应性疾病,是继发性嗜血细胞综合征中最重要的类型,病情重,预后差,多见于日本和中国等亚洲人群<sup>[4]</sup>。本研究 EBV 相关嗜血细胞综合征患儿的 EBV-DNA 载量较其他疾病患儿高,但差异无统计学意义,与文献<sup>[8,10]</sup>的研究结果不同,有待于扩大样本量进一步研究。

综上所述,不同年龄组及不同季节间 EBV-DNA 阳性检出率不同;儿童 EBV 感染相关疾病可累及全身多个系统,以呼吸系统最常见。幼儿和学龄前儿童易感染 EBV 且症状不典型,real-time PCR 技术可直接测定 EBV-DNA 载量,灵敏度高,准确性好,有利于早期诊断 EBV 感染。

### [参 考 文 献]

- [1] 李中跃,楼金圩,陈洁. 儿童 EB 病毒感染首发症状及相关疾病谱分析[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(1): 20-22.
- [2] 蒋陵岚,李启宇. 71 例婴幼儿 EB 病毒感染的临床特征分析[J]. 实用预防医学, 2010, 17(7): 1369-1370.
- [3] 李玉兰,王琳. 儿童 EB 病毒感染的实验室诊断[J]. 中国妇幼

- 保健,2009,24:3468-3469.
- [4] 谢正德,申昆玲. 重视儿童非瘤性 EB 病毒感染疾病的研究[J]. 首都医科大学学报,2010,31(2):213-216.
- [5] 易世红,苏盈盈,张国梁. EB 病毒检测及 EB 病毒感染相关疾病的分析[J]. 中国卫生检验杂志,2009,19(1):26-27.
- [6] 刘秀珍,江炼,王晓梅. 武汉地区住院患儿 EB 病毒感染状况[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(1):23-25.
- [7] 时景伟,刘彬,魏成国,郑敬彤,黄红兰,李凡. EBV 引起人类相关疾病及其影响因素分析[J]. 中国实验诊断学,2011,15(2):304-306.
- [8] 段红梅,姚瑶,谢正德,闫静,胡英慧,么远,等. 91 例 EB 病毒相关疾病儿童血浆 EB 病毒 DNA 的检测[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(11):897-900.
- [9] 高立伟,谢正德,刘亚谊,王燕,申昆玲. 儿童原发性传染性单核细胞增多症中血清 EBV 抗体与 DNA 载量检测的诊断意义[J]. 现代检验医学杂志,2009,24(5):34-37.
- [10] 黄志卓,谢正德,闫静,高立伟,刘春艳,申昆玲. EB 病毒相关嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症患儿的 EB 病毒感染特征[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(3):181-183.
- [11] 徐宏贵,林泽军,方建培. 小儿 EB 病毒相关噬血细胞综合征 3 例报告及文献复习[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(3):258-260.
- [12] 官立众,黄毅雄,赵德峰,李莉,沈建良. 临床病例讨论第 411 例—发热、黄疸 17 个月、血中异常 NK 细胞和高 EB 病毒载量[J]. 中华内科杂志,2012,51(1):83-53.
- [13] 柳文菊,杜昆,刘学政,汪功文,周莉,陈铭. 儿童呼吸道 EB 病毒感染 IgM 抗体与病毒 DNA 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(3):283-284.
- [14] 胡兴文,周小勤. 儿童患者 EB 病毒感染状况分析[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(3):369-371.
- [15] Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus [J]. Nat Med, 2002, 8(6): 594-599.
- [16] Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, Pavese P, Baccard M, Germi R, et al. Long-term shedding of infectious epstein-barr virus after infectious mononucleosis [J]. J Infect Dis, 2005, 191(6): 985-989.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

## 《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月 15 日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830,CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 12 元,全年 144 元。邮发代号:国内 42-188;国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期 4~6 周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

为更好地与读者、作者进行沟通互动,我刊于 2012 年 2 月入驻国内著名医学媒体丁香园博客,网址:<http://i.dxy.cn/cjcp>。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008

电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com 网址:<http://www.cjcp.org>