

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.04.18

深圳市罗湖区儿童 EB 病毒感染情况及流行病学分析*

王萌萌^{1,2}, 梁日文³, 孔凡虹², 宗曾艳^{1,2}, 张水兰², 阚丽娟², 汤花梅², 张秀明^{1,2,3}, 熊丹^{1,2,3} (1. 安徽理工大学, 安徽淮南 232001; 2. 深圳市罗湖区人民医院检验科, 广东深圳 518001; 3. 嘉应学院医学院, 广东梅州 514031)

摘要:目的 了解深圳市罗湖区儿童 EB 病毒(EBV)感染情况。方法 回顾性分析深圳市罗湖医院集团 2018 年 1 616 例疑似 EBV 感染患儿 EBV 检测结果。用荧光定量 PCR 方法检测全血或咽拭子 EBV DNA 载量,用酶联免疫法检测 EBV 血清学抗体,对不同性别、年龄、季节的患儿 EBV 感染情况进行统计分析。结果 1 616 例疑似 EBV 感染患儿总体感染率为 25.6%,其中男性感染率为 23.4%,女性为 28.7%。不同年龄组间 EBV 感染率差异有统计学意义($P<0.01$),其中学龄组(6~12 岁)阳性率最高(40.2%)。秋季感染率最高(32.0%),四季感染率差异有统计学意义($\chi^2=20.693, P<0.001$)。支气管炎是 EBV 感染引起的最常见疾病,发生率高达 40.2%。结论 深圳市罗湖区儿童 EBV 感染率偏低,秋季感染率最高,且随年龄增长感染有上升趋势,感染无性别差异。EBV 感染相关疾病主要以支气管炎为主,无相关重症疾病感染。

关键词:EB 病毒;儿童;流行病学;PCR

中图分类号:R446.9;R179

文献标志码:A

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)又称为人疱疹病毒 4 型,具有嗜淋巴细胞的特点,是第一个被确认的人类致癌病毒,与多种恶性肿瘤的发生密切相关。EBV 主要通过唾液和性接触传播,也可通过器官移植和输血途径感染。呼吸道是 EBV 潜伏感染的主要部位。EBV 感染常发生在婴儿期,6 岁以下儿童多呈隐性或轻型感染,15 岁以上儿童或成人感染后多出现典型症状,表现为发热、咽峡炎、淋巴结及肝脾肿大、外周血中淋巴细胞增加并出现异常淋巴细胞等^[1-2]。我国由 EBV 感染导致的原发传染性单核细胞增多症(IM)主要发生在青少年或儿童^[2-4]。本研究主要根据 EBV 核酸定量结果,分析深圳罗湖区儿童 EBV 感染现状,并结合临床相关流行病学资料,以指导临床对儿童 EBV 感染的早发现、早诊断及早治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取深圳市罗湖医院集团 2018 全年收治的疑似 EBV 感染患儿 1 616 例为研究对象,其中男童 950 例,女童 666 例。纳入标准:年龄 ≤ 12 岁,伴不明原因的发热、呼吸道感染等症状,临床资料完善。排除标准:药物治疗后复查患者、肿瘤患者及临床资料不全患者。根据患儿的年龄分为 4 组,分别为婴儿组(0~1 岁)315 例、幼儿组(1~3 岁)528 例、学龄前组(3~6 岁)519 例、学龄组(6~12

岁)254 例。选取其中 180 例入院开展治疗前儿童的全血样本同时进行全血抗体和 EBV DNA 检测。

1.2 仪器与试剂 ABI 7500 PCR 扩增仪(Applied Biosystem 公司),UNION-C 免疫分析仪(深圳亚辉龙公司);EBV 核酸定量检测试剂盒(湖南圣湘公司),EBV 衣壳抗原抗体(EBV CA IgM/IgG)试剂盒、EBV 早期抗原 IgM 抗体(EBV EA IgM)试剂盒、EBV 核心抗原 IgG 抗体(EBV NA IgG)检测试剂盒(深圳亚辉龙公司)。

1.3 方法 用荧光定量 PCR 法检测全血或咽拭子 EBV DNA 载量,按照试剂盒说明书进行 EBV 核酸提取和扩增定量分析。全血样本或咽拭子 EBV DNA 含量 $>4.0 \times 10^2$ copies/mL 作为阳性标准。在 UNION-C 免疫分析仪上用酶联免疫法检测 EBV 血清学抗体,包括 EBV CA IgM/IgG、EBV EA IgM、EBV NA IgG。读取每个样本吸光度值与相应标准品的吸光度值,以两者比值 ≥ 1.0 判读为阳性, <1.0 判读为阴性。

1.4 统计学分析 用 SPSS 20.0 软件进行。不同年龄组、性别、季节间 EBV 感染率比较用配对 χ^2 检验进行,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBV 总体感染状况 1 616 例患儿中,EBV DNA 阳性者共 413 例,阳性率 25.6%;其中男童阳性

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772921);深圳市基础研究自由探索项目(JCYJ20180306172209668);深圳市卫生计生委学科建设能力提升项目(SZXJ2017018);深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062)。

作者简介:王萌萌,1994 年生,女,硕士研究生,主要从事肿瘤病毒和外泌体的研究。

通信作者:熊丹,主管技师,硕士研究生导师,E-mail:sunny543@126.com。

222 例,检出率 23.4%;女童阳性 191 例,检出率 28.7%。学龄组 EBV 阳性率最高,达 40.2%;婴儿组最低,为 3.5%;各年龄组 EBV 感染率差异有统计学意义(P 均 <0.05)。各年龄组不同性别之间 EBV 感染率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 不同年龄组和性别间 EBV 检出率比较

组别(n)	性别	n	EBV DNA	合计
			阳性[n(%)]	
婴儿组(315)	男	203	9(4.4)	11(3.5) ^{a,b,c}
	女	112	2(1.8)	
幼儿组(528)	男	328	62(18.9)	114(21.6) ^{b,c}
	女	200	52(26)	
学龄前组(519)	男	276	98(35.5)	186(35.8) ^c
	女	243	88(36.2)	
学龄组(254)	男	147	53(36.1)	102(40.2)
	女	107	49(45.8)	

注:a,与幼儿组比较, $P<0.001$;b,与学龄前组比较, $P<0.001$;c,与学龄组比较, $P<0.05$ 。

2.2 儿童 EBV 感染的季节分布 结果显示深圳罗湖地区儿童四季 EBV 感染率差异有统计学意义($\chi^2=20.693, P<0.001$)。其中,秋季(9~11月)EBV 感染率最高(32.0%, 120/375),冬季(11~12月,1月)最低(18.5%, 83/448),秋、冬两季 EBV 感染率差异有统计学意义($\chi^2=19.942, P<0.001$)。见表 2。

2.3 EBV 核酸定量阳性患儿临床表现分布 413 例 EBV 核酸定量检测阳性患儿中,临床表现以呼吸道感染为主。其中支气管炎 166 例,占 40.2%,其余依次为急性上呼吸道感染 55 例(13.3%)、急性支

气管炎 67 例(16.2%)、肺炎 22 例(5.3%)、扁桃腺炎 27 例(6.5%)、咽峡炎 12 例(2.9%)。此外,不明原因发热 17 例(4.1%)、惊厥 5 例(1.2%)、淋巴结病变 5 例(1.2%)、腹泻 4 例(1.0%)、全身炎症反应综合征 4 例(1.0%)。过敏性紫癜、支原体感染、手足口病、疱疹、癫痫、川崎病等其他临床表现的发病率较低(合计 7.0%)。

表 2 不同季节阳性率比较

季节	阳性例数	总例数	阳性率(%)
春	133	486	27.4 ^a
夏	77	307	25.1 ^{a,b}
秋	120	375	32.0 ^a
冬	83	448	18.5

注:a,与冬季比较, $P<0.05$;b,与秋季比较, $P<0.05$ 。

2.4 EBV 全血抗体和 EBV DNA 检测结果相关性 经过血清学抗体和 PCR 载量检测的 180 例儿童全血样本中,血清学抗体和 PCR 载量检测结果可分为 10 种感染模式,见表 3。EBV 抗体检测结果中,EBV CA IgM 阳性率为 37.8%(68/180),EBV DNA 检出率为 38.3%(69/180),差异无统计学意义($\chi^2=0.012, P>0.05$)。68 例 EBV CA IgM 阳性患儿中, DNA 阳性 44 例。31 例患儿 EBV CA IgG 阳性,其中 25 例 DNA 阳性。19 例患者 EBV CA IgG 和 EBV NA IgG 联合感染模式阳性,有 17 例患儿 DNA 阳性。48 例 EBV CA IgM 和 EBV NA IgG 感染模式中, DNA 阳性率仅为 58.3%(28/48)。

表 3 180 例患儿血清抗体和 EBV DNA 检测结果比较

模式	抗体反应类型				n	PCR	
	EBV CA IgM	EBV CA IgG	EBV EA IgM	EBV NA IgG		EBV DNA 阳性	阳性率(%)
1	-	-	+	-	1	0	0.0
2	+	-	-	-	18	14	77.8
3	-	+	-	-	10	6	60.0
4	-	-	-	+	26	0	0.0
5	-	-	-	-	55	1	1.8
6	+	-	+	-	1	1	100.0
7	-	+	+	+	1	1	100.0
8	+	-	-	+	48	28	58.3
9	-	+	-	+	19	17	89.5
10	+	+	-	-	1	1	100.0
合计	-	-	-	-	180	69	38.3

3 讨论

本研究通过回顾性分析 2018 年深圳市罗湖地区 1 616 例疑似 EBV 感染患儿病毒核酸检测结果,发现 12 岁以下儿童 EBV 抗体阳性率为 25.6%,远低于近年来国内儿童 EBV 感染的平均水平,提示近

年来深圳地区儿童 EBV 感染已得到控制,可能与深圳市罗湖区经济发展水平较高,生活环境良好以及公共卫生知识普及广泛有关^[5-6]。通过对不同年龄组患儿阳性率的分析发现,随着儿童年龄的增长,感染率呈上升趋势。学龄组儿童 EBV 感染率最高,可能与儿童之间互相传播有关,因为学龄组儿童比学龄

前接触的人更多更复杂,增加了感染源和暴露机会。

多项调查研究表明 EB 病毒感染无性别差异^[5-7]。本研究通过比较不同年龄段男女患儿的 EBV 感染率发现,婴儿组男童感染率略高于女童,而其他年龄组女童感染率普遍高于男童,各年龄组男女性别间差异无统计学意义($P>0.05$),提示儿童 EBV 感染与性别因素无关。查阅文献可知,EBV 男性感染率普遍略高于女性^[7],而本文男童总体感染率(23.4%)低于女童(28.7%),考虑为深圳罗湖区地处商业闹市区,除了户籍常住居民,就诊患者还包括大量外来流动人口。

通过对深圳市罗湖区儿童 EBV 感染季节分布发现,秋季是 EBV 感染高发时段(32.0%),4 个季节间的感染差异存在统计学意义,进而推断深圳罗湖区儿童 EBV 感染具有季节性。通过对 413 例 EBV 感染患儿临床病例分析发现,儿童 EBV 感染所致的疾病多种多样,症状轻重不一,累及全身多个器官,主要以呼吸系统疾病占主导,其中支气管肺炎占比最高(40.2%),可能与 EBV 主要通过口腔分泌物和唾液传播相关,使原发性感染首先在咽部上皮细胞复制累及呼吸道进而扩散到其他部位。

EBV 感染不同阶段产生的抗体有所差异。EBV CA IgM 在感染后 3 周达到峰值,EBV CA IgG 产生稍晚于 EBV CA IgM。EBV DNA 早于 EBV CA IgM,并在 2 周后逐渐回落,此时 EBV CA IgM 逐渐上升。中晚期感染时 EBV NA 和 EBV CA IgG 转阳,EBV EA IgM 阴性^[7-9]。本研究检测的 180 例患儿中 EBV DNA 和 IgM 抗体检测结果相近,差异无统计学意义,考虑由于入院治疗前患儿已达病毒感染中期。EBV DNA 检测有助于 EBV 感染早期诊断,而对于 EBV 现症感染,推荐采用 EBV DNA 和 EBV CA IgM 联合检测,以更好地了解病毒在儿童体内复制和感染的情况;对于既往感染,推荐采用 EBV NA、EBV CA IgG 和 EBV DNA 作为联合诊断指标。本研究通过 EBV 核酸载量检测,为深圳市罗湖区儿童 EBV 感染情况及临床表现提供参考,结合临床症状综合分析,明确诊断,以减少误诊、漏诊率,

使患儿得到有效治疗。

综上所述,EBV 是深圳市罗湖地区儿童感染的重要病原体,主要引起儿童呼吸系统感染,临床表现多样,症状轻重不一,学龄后儿童由于暴露率更大因而感染率相应增高。此外秋季(9、10、11 月)感染是本地区儿童 EBV 感染的高发时段,应做好相应预防措施,并根据患儿的临床表现,联合患儿病毒核酸载量和血清学抗体检测及时诊断治疗,避免误诊、漏诊,使患儿得到及时有效的治疗。

4 参考文献

- [1] Xiong G, Zhang B, Huang MY, *et al.* Epstein-Barr virus(EBV) infection in Chinese children;a retrospective study of age-specific prevalence[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99857.
- [2] 全国儿童 EB 病毒感染协作组,中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(1): 2-8.
- [3] 周华. 儿童 EB 病毒感染及其相关疾病的临床探讨[J]. *中国社区医师*, 2019, 35(2): 93, 96.
- [4] Ji MF, Huang QH, Yu X, *et al.* Evaluation of plasma Epstein-Barr virus DNA load to distinguish nasopharyngeal carcinoma patients from healthy high-risk populations in Southern China[J]. *Cancer*, 2014, 120(9): 1353-1360.
- [5] 朱元璐,黄琴,余忠红. 2013-2018 年德阳市医院感染性儿童患者 EB 病毒感染情况分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2019, 35(4): 346-353.
- [6] 祁春茹,周向红,张振兴,等. 太原地区 1 359 例住院患儿 EB 病毒血清学检测结果分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(9): 1612-1613.
- [7] 牟文凤,杨丽,于华,等. PCR 和血清学检测在儿童 EB 病毒感染诊断中的意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(1): 208-211.
- [8] 陆海英,魏秀琴,徐小元,等. EBV 抗体与 EBV DNA 水平的影响因素及其相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(5): 766-770.
- [9] 罗耀凌,陈浩,彭颂国,等. 联合检测 EB 病毒不同抗体及 EB 病毒 DNA 在鼻咽癌血清学诊断中的价值[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(44): 3516-3519.

(收稿日期:2019-10-29)

(本文编辑:刘群)