

EB 病毒感染患儿的免疫功能变化

徐巧岚, 周陈荣, 周力, 徐敏 盐城市第三人民医院儿科, 江苏 盐城 224001

摘要: 目的 探讨 EB 病毒(EBV)感染患儿 1~2 年后免疫功能变化情况。方法 选择 2014 年 3 月-2015 年 6 月盐城市第三人民医院收治的 152 例 EBV 感染患儿为研究对象 根据患儿临床类型分为感染性单核细胞增多症组 66 例(IM 组)、慢性活动性 EBV 感染组 51 例(CAEBV 组)和 EBV 相关淋巴组织细胞增生性噬血综合征组 35 例(EBV-HLH 组)。另选取 50 例同期体检的健康儿童为对照组。观察各组患儿体液免疫和细胞免疫变化情况。结果 各组间 IgA 水平比较 差异无统计学意义($P>0.05$); EBV-HLH 组相对于其他组 IgG 水平明显下降($P<0.05$); CAEBV 组相对于其他组 IgM 水平明显升高($P<0.05$) EBV-HLH 组 IgM 水平明显降低($P<0.05$)。IM 组 CD3⁺水平最高, CAEBV 组其次, EBV-HLH 组低于对照组($P<0.05$); 三组患儿 CD4⁺水平均低于对照组($P<0.05$); IM 组 CD8⁺水平明显高于其他组($P<0.05$); 三组患儿 CD19⁺水平明显低于对照组($P<0.05$); CAEBV 组患儿 CD4⁺/CD8⁺水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$) 其余两组患儿低于对照组($P<0.05$)。结论 EBV 感染所致不同临床类型患儿发病情况与免疫功能密切相关, 免疫功能检测对 EBV 感染患儿病情的诊断及治疗有指导意义。

关键词: EB 病毒; 感染; 免疫功能; 临床; 幼儿

中国图书分类号: R373 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2017)17-4146-03; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.17.43

EB 病毒(EBV)是一种 DNA 病毒, 属于疱疹病毒, 其传播途径广, 传播方式多样, 尤其在婴幼儿群体中较容易感染。研究显示^[1] 我国 5 岁以内儿童 EBV 感染率高达 90% 以上。目前临床发现 EBV 感染可致三种临床类型, 包括传染性单核细胞增多症(IM)、慢性活动性 EBV 感染(CAEBV)以及 EBV 相关淋巴组织细胞增生性噬血综合征(EBV-HLH)^[2]。而对于不同临床类型的 EBV 感染对患儿免疫功能的影响也不同。本研究探讨 EBV 感染不同临床类型患儿免疫功能的变化, 旨在为临床诊治提供指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择 2014 年 3 月-2015 年 6 月盐城市第三人民医院收治的 152 例 EBV 感染患儿为研究对象, 根据患儿临床类型分为感染性单核细胞增多症组(IM 组)、慢性活动性 EBV 感染组(CAEBV 组)和 EBV 相关淋巴组织细胞增生性噬血综合征组(EBV-HLH 组)。另选取 50 例同期体检的健康儿童为对照组。IM 组 66 例, 男 41 例, 女 25 例, 年龄 1~12 岁, 平均(5.8±1.6)岁。CAEBV 组 51 例, 男 30 例, 女 21 例, 年龄 1~11 岁, 平均(5.6±1.5)岁。EBV-HLH 组 35 例, 男 20 例, 女 15 例, 年龄 1~12 岁, 平均(5.8±1.4)岁。对照组 50 例, 男 31 例, 女 19 例, 年龄 1~13 岁, 平均(5.9±1.5)岁。四组患儿性别和年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: ①经检查和诊断均符合 EBV 感染诊断标准^[3]的患儿; ②均为近 2 年内感染 EBV 的患儿。排除标准: ①排除 EBV 等疱疹病毒感染的患儿; ②排除合并其他严重疾病影响研究的患儿等。

1.2 方法 所有患儿入院后取空腹晨静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 15 min 后取血清放入冰箱备用。采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白 IgA、IgG 以及 IgM。采用 HITACHI7600 全自动生化分析仪、美国 BD 公司生产的流式细胞仪以及由宁波美康生物有限公司生产的相关试剂检测患儿淋巴细胞免疫水平。

1.3 观察指标 观察各组患儿体液免疫、细胞免疫变化情况。体液免疫包括免疫球蛋白 IgA、IgG 以及 IgM。细胞免疫包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺以及 CD4⁺/CD8⁺。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理, 计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验, 多组间对比以方差分析, 采用 *F* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿体液免疫情况 各组间 IgA 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); EBV-HLH 组相对于其他组 IgG 水平明显下降($P<0.05$); CAEBV 组相对于其他组 IgM 水平明显升高($P<0.05$), EBV-HLH 组 IgM 水平明显降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组患儿体液免疫情况比较 ($\bar{x}\pm s$, g/L)

组别	例数	IgA	IgG	IgM
IM 组	66	0.5±0.4	5.3±1.4	0.8±0.3
CAEBV 组	51	0.5±0.3	5.2±1.6	1.1±0.4 ^{ab}
EBV-HLH 组	35	0.4±0.3	2.8±0.8 ^{abc}	0.4±0.1 ^{bc}
对照组	50	0.6±0.4	5.6±1.2	0.7±0.2
<i>F</i> 值		2.15	36.81	43.41
<i>P</i> 值		0.096	0.000	0.000

注: 与对照组比较 a. $P<0.05$; 与 IM 组比较 b. $P<0.05$; 与 CAEBV 组比较 c. $P<0.05$ 。

基金项目: 盐城市医学科技发展计划项目 (YK2015112)

2.2 各组患儿细胞免疫情况 IM组 CD3⁺水平最高, CAEBV组其次, EBV-HLH组低于对照组 ($P < 0.05$); 三组患儿 CD4⁺水平均低于对照组 ($P < 0.05$); IM组 CD8⁺水平明显高于其他组 ($P < 0.05$);

三组患儿 CD19⁺水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); CAEBV组患儿 CD4⁺/CD8⁺水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其余两组患儿低于对照组 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 各组患儿细胞免疫情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD19 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
IM组	66	75.2±11.3 ^a	28.2±5.6 ^a	44.2±10.3 ^a	12.4±5.2 ^a	0.6±0.2 ^a
CAEBV组	51	62.2±10.1 ^{ab}	34.6±5.9 ^{ab}	29.2±8.8 ^b	8.6±4.6 ^{ab}	1.4±0.4 ^b
EBV-HLH组	35	44.3±8.6 ^{abc}	14.9±5.2 ^{abc}	24.6±7.9 ^b	6.3±3.5 ^{ab}	0.5±0.2 ^{ac}
对照组	50	66.4±10.2	38.6±6.4	28.2±8.6	20.6±6.8	1.6±0.3
F值		70.00	127.66	50.50	64.83	182.48
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较 ^a $P < 0.05$; 与IM组比较 ^b $P < 0.05$; 与CAEBV组比较 ^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究显示^[4-5], EBV感染主要受累B淋巴细胞, 病毒包膜糖蛋白与B淋巴细胞受体结合可建立潜伏感染, 刺激B淋巴细胞增殖, 从而复制和转录病毒DNA。婴幼儿感染多为隐性感染, 而学龄前儿童或青少年多表现为IM症状^[6]。EBV感染患儿在免疫功能系统正常时多数表现为无临床相关症状, T细胞介导免疫反应可清除感染的B淋巴细胞。而在临床上根据患者表现可分为IM、CAEBV以及EBV-HLH, 不同临床类型患者预后不一。IM患儿预后通常较为良好, 但后两种临床类型患儿预后不佳, 且死亡率居高不下^[7]。因此, 临床鉴别EBV感染患儿的类型, 深入研究不同类型患儿的发病机制可进一步为临床诊治提供理论依据。

免疫系统包括细胞免疫和体液免疫, 免疫系统在病毒防御机制中起到重要作用, 一定程度上清除病原体, 防止疾病发生^[8]。由于EBV病毒主要经口传播, 既往研究显示^[9], 病毒外膜蛋白gp350/P220与B淋巴细胞受体结合, 通过介导的胞吞作用进入扁桃体, 通过成熟的B淋巴细胞不断进行复制, 刺激T细胞增生。因此在前期T细胞水平明显上升。EBV病毒在刺激T细胞增生的同时会使T细胞释放大量肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及干扰素- γ (IFN- γ) 等识别因子, 可杀死入侵的EBV病毒, 达到早期控制感染的重要作用^[10]。IM又被称为EBV感染的典型阶段, 由于是感染早期, 通过EBV细胞的入侵做出应答, 主要表现为T细胞因子CD8⁺水平的上升, CD8⁺可有效杀死感染的B淋巴细胞, 通过释放过量细胞因子导致IM临床症状的产生。而T细胞因子CD3⁺也可有效抑制EBV诱导的B细胞增殖, 从而抑制EBV的感染^[11]。据目前研究显示^[12], CD3⁺抑制感染的作用包括: ①促进高亲和力抗体的生成; ②刺

激特异性细胞毒T淋巴细胞(CTL)分泌并维持CTL的功能; ③直接产生活化效应。因此在EBV感染早期, CD3⁺因子水平也随之上升。本文对不同临床类型EBV感染患儿进行细胞免疫研究, 结果表明, IM患儿多表现为B淋巴细胞增殖, T细胞处于激活状态, 可能与EBV感染B淋巴细胞的清除有关。而IM患儿中CD3⁺以及CD8⁺水平最高也进一步说明了患儿处在EBV感染初期, 与上述研究相符。三种类型患儿CD19⁺水平均降低, 可能由于各类型淋巴细胞产生IFN- γ 所引起^[13]。而在EBV感染的后期, CTL功能缺失, 在临床上表现为淋巴结肿大、肝脾肿大、发热等多系统疾病, 该时期EBV感染的T细胞可能由多克隆增殖进展为单克隆扩增, 诱导致死性T淋巴细胞分泌, 导致致死性T淋巴细胞增殖综合征, 从而导致细胞免疫系统全面下降。

EBV-HLH主要感染患者的T/NK细胞, 使CTL及NK细胞丧失清除病毒的能力, 同时在淋巴细胞增殖活动的情况下使细胞因子大量分泌, 引发噬血现象, 导致全血细胞减少, 以及各种器官衰竭等严重症状^[14]。在本文研究中发现, EBV-HLH患儿细胞免疫因子水平均低于对照组, 可见EBV-HLH患儿处于EBV感染后期, 细胞免疫系统遭破坏, 预后较差, 与目前研究一致。还有研究显示^[15], 体液免疫在EBV感染中也起到重要作用。在大部分EBV感染的患儿体内, 血清EBN多为阳性。在本文研究中显示, EBV-HLH患儿IgG水平明显低于其他组, CAEBV组相对于其他组IgM水平明显升高, EBV-HLH组IgM水平明显降低 ($P < 0.05$)。提示体液免疫在EBV-HLH类型的EB感染中起到重要作用。

综上所述, EBV感染与儿童免疫机制息息相关, 而体液、细胞免疫在不同临床类型的感染中起到不同作用。EBV患儿均存在细胞免疫功能低下的情况,

因此在 EBV 患儿的治疗中除抗病毒治疗外, 还需要对细胞免疫系统进行纠正, 促进细胞免疫、体液免疫的恢复, 达到早期防治的效果。

参考文献

- [1] 王德承, 张海, 石慧萍, 等. EBV 合并支原体肺炎患儿的临床特征及免疫功能 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19 (1): 92-94.
- [2] 周志平, 陈威巍, 汤勃, 等. EB 病毒感染及其相关性疾病 [J]. 传染病信息, 2013, 26 (1): 57-60.
- [3] 陈刚, 张薇, 胡冬, 等. EB 病毒衣壳抗原抗体 IgM 阳性儿童的免疫功能评估研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36 (15): 2152-2153, 2155.
- [4] 赖志光. 传染性单核细胞增多症患儿异型淋巴和细胞免疫功能的变化及临床意义 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22 (17): 1875-1877.
- [5] Ou C, Sun Z, Zhang H, et al. SPLUNC1 reduces the inflammatory response of nasopharyngeal carcinoma cells infected with the EB virus by inhibiting the TLR9/NF- κ B pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 33 (6): 2779-2788.
- [6] 王凯, 王超, 王红, 等. EB 病毒感染相关性疾病患者免疫功能变化研究进展 [J]. 山东医药, 2015, 55 (43): 101-103.
- [7] 任彦, 陆伟. T 淋巴细胞亚群检测对成人传染性单核细胞增多症的临床意义 [J]. 天津医科大学学报, 2016, 22 (1): 62-63.
- [8] 葛昕, 李成荣, 王国兵, 等. 传染性单核细胞增多症患儿 NKG2D 表达变化初探 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33 (3): 206-211.
- [9] Xue QJ, Dai J, Li XZ, et al. Construction of a Recombinant-BCG containing the LMP2A and BZLF1 genes and its significance in the Epstein-Barr virus positive gastric carcinoma [J]. J Med Virol, 2014, 86 (10): 1780-1787.
- [10] 江和碧, 张晓红. EB 病毒感染患儿淋巴细胞亚群的变化及意义 [J]. 广州医药, 2013, 44 (5): 28-30.
- [11] 田厚荣, 王文娟, 祝绚, 等. EB 病毒感染伴特发性血小板减少性紫癜患儿细胞免疫功能研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34 (15): 1953-1954.
- [12] 王楠楠, 刘德云. 传染性单核细胞增多症患儿细胞免疫功能的变化及意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20 (9): 199-200.
- [13] 郭伟立, 韩虹, 石凯丽, 等. EB 病毒性脑炎患儿淋巴细胞免疫功能研究 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14 (1): 124-126.
- [14] 田瑛, 任东伟, 张娟, 等. 不同病毒感染后宿主细胞免疫功能的变化与分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13 (16): 1379-1382.
- [15] 徐巧岚, 戴荣林, 徐敏, 等. 幼儿 EB 病毒感染不同临床类型疾病免疫功能变化的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29 (32): 5245-5247.

收稿日期: 2016-06-06 责任编辑: 狄宁

2002-2016 年西安市苯丙酮尿症儿童跟踪随访研究

曹春红, 杨小艳, 郑晶晶 西安市妇幼保健院, 陕西 西安 710003

摘要: 目的 研究西安市苯丙酮尿症儿童治疗、生存现状, 为卫生行政部门提供决策依据。方法 选取 2002-2016 年底在西安市妇幼保健院新生儿筛查分中心确诊和治疗随访的全部苯丙酮尿症儿童为研究对象, 回顾性分析其临床资料。结果 需要治疗的苯丙酮尿症患儿中, 家长明确表示放弃治疗 23 人 (19.8%), 在治疗过程中失访的患儿 26 人 (22.4%), 接受正规治疗患儿 47 人 (40.5%), 非正规治疗患儿 20 人 (17.2%)。非正规治疗的患儿中智力正常者占 22.3%, 放弃的患儿随访到 8 人全部发育迟缓, 正规治疗的患儿智力正常者达 95.8%。随着患儿年龄的增加智力损害也呈加重趋势 ($\chi^2 = 30.988, P < 0.01$), 治疗依从性直接影响智力损害的程度 ($\chi^2 = 83.720, P < 0.01$)。结论 重视苯丙酮尿症儿童的生存质量, 提供政策上的救助, 从而提高患儿治疗依从性迫在眉睫。

关键词: 苯丙酮尿症; 治疗依从性; 随访; 生存现状

中国图书分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2017)17-4148-03; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.17.44

苯丙酮尿症 (PKU) 是由于患儿肝脏苯丙氨酸羟化酶的缺少使苯丙氨酸不能正常代谢生成酪氨酸而在血液中大量蓄积造成的神经系统损害。低苯丙氨酸饮食疗法是目前治疗经典型 PKU 的唯一方法^[1]。经过近年的努力, 西安市新生儿疾病筛查率已在 90% 以上^[2], 大多数 PKU 患儿在 2 个月内被确诊, 但患儿治疗依从性和治疗效果并不尽人意^[3], 与无政策补助的地区相类似^[4-7]。PKU 按病情程度分轻度 (苯丙氨酸血值 2~6 mg/dl, 仅监测苯丙氨酸血值不需要治疗), 中度 (苯丙氨酸血值 6~20 mg/dl) 和重度

(苯丙氨酸血值 > 20 mg/dl)^[8]。本研究分析 2002-2016 年西安市 PKU 儿童治疗随访现状, 旨在为卫生行政部门制定决策提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2002-2016 年在西安市妇幼保健院新生儿筛查分中心确诊、治疗随访的全部 PKU 患儿为研究对象。

1.2 研究方法 采用回顾性分析方法, 整理患儿的资料, 由于患儿年龄跨度比较大, 按着年龄将患儿分成 3 组, 1 组为 <3 岁儿童, 2 组为 3~6 岁儿童, 3 组为 >6 岁儿童。在新生儿期已确诊并开始跟踪治疗,

通讯作者: 杨小艳, E-mail: yxiaoyan1119@126.com