

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.045

◇ 药物与临床 ◇

阿糖腺苷对 EB 病毒相关性 传染性单核细胞增多症 T 细胞亚群的影响

任文娟^a, 李佳^a, 高春燕^a, 贺金娥^a, 李莉^a, 王延峰^b, 姬婷婷^c作者单位: 延安大学附属医院, ^a儿科, ^b检验科, ^c新生儿科, 陕西 延安 716000

摘要:目的 研究阿糖腺苷对 EB 病毒(EBV)相关性传染性单核细胞增多症(EBV-IM)患儿 T 细胞亚群的影响。方法 选取 2015 年 3 月至 2018 年 6 月入住延安大学附属医院的 EBV-IM 患儿 96 例, 依据随机数字表法分为阿糖腺苷组($n=48$)及对照组($n=48$), 阿糖腺苷组给予常规治疗+阿糖腺苷治疗, 对照组给予常规治疗+更昔洛韦治疗。观察两组临床症状恢复时间、住院时间, 治疗后 7、10 d EBV-DNA、EA-IgG 及 VCA-IgM 阴转情况, 治疗前后 T 细胞亚群水平, 临床疗效及不良反应。结果 阿糖腺苷组临床症状恢复时间及住院时间[(18.18±0.99)d 比(21.57±2.31)d]均小于对照组($P<0.05$)。治疗后 7 d、10 d, 阿糖腺苷组 EBV-DNA、EA-IgG 及 VCA-IgM 阴转率均高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 阿糖腺苷组 CD3+、CD3+CD4+、CD4-/CD8- 水平均低于对照组, CD3+CD8+、CD4+/CD8+ 均高于对照组($P<0.05$)。阿糖腺苷组总有效率(95.83%)高于对照组(75.00%)($P<0.05$)。治疗期内, 阿糖腺苷组不良反应发生率(4.17%)低于对照组(20.83%)($P<0.05$)。结论 阿糖腺苷应用于 EBV-IM 患儿的临床治疗, 可有效杀灭 EBV, 纠正免疫紊乱, 改善 T 细胞亚群, 提高机体免疫功能, 疗效显著, 安全性高, 值得应用于临床。

关键词: 传染性单核细胞增多症; 阿糖腺苷; EB 病毒; T 细胞亚群

Effects of vidarabine on T lymphocyte subsets in children with EBV associated infectious mononucleosis

REN Wenjuan^a, LI Jia^a, GAO Chunyan^a, HE Jine^a, LI Li^a, WANG Yanfeng^b, JI Tingting^c

Author Affiliation: ^aDepartment of Paediatrics, ^bDepartment of Laboratory, ^cDepartment of Neonatology,
Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To study effects of vidarabine on T lymphocyte subsets in children with EBV virus-associated infectious mononucleosis (EBV-IM). **Methods** A total of 96 children with EBV-IM admitted to Affiliated Hospital of Yan'an University from March 2015 to June 2018 were included in this study. According to the random number table method, they were divided into two groups: vidarabine group ($n=48$) and control group ($n=48$), and the vidarabine group was given routine treatment + vidarabine treatment, the control group was given routine treatment + ganciclovir treatment. The recovery time of clinical symptoms, hospitalization time, EBV-DNA, EA-IgG and VCA-IgM negative conversion on the 7, 10 d after treatment, T cell subgroup level before and after treatment, clinical efficacy and adverse reactions in the two groups were observed. **Results** The clinical symptom recovery time and hospitalization time of the vidarabine group [(18.18±0.99) d vs. (21.57±2.31) d] were shorter than that of the control group ($P<0.05$). Seven and ten days after treatment, the negative conversion rates of EBV-DNA, EA-IgG and VCA-IgM of the vidarabine group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD3+, CD3+CD4+ and CD4-/CD8- in the vidarabine group were lower than those in the control group, CD3+CD8+ and CD4+/CD8+ were higher than the control group ($P<0.05$). The total efficiency of the vidarabine group (95.83%) was higher than that of the control group (75.00%) ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the vidarabine group (4.17%) was lower than that in the control group (20.83%) ($P<0.05$) during the treatment period. **Conclusion** Vidarabine used in clinical treatment of children with EBV-IM can effectively kill EBV, correct immune disorder, improve T cell subsets, improve the immune function of the body, with remarkable curative effect and good safety, which is worthy of clinical application.

Key words: Infectious mononucleosis; Vidarabine; EBV virus; T lymphocyte subsets

EB 病毒(EBV)感染是导致传染性单核细胞增多症(IM)的重要因素^[1]。资料显示, EBV 相关性 IM (EBV-IM) 多发于幼儿, 若无法获得及时有效的治疗, 常易引发心肌炎、爆发性肝炎及噬血细胞综合

征等并发症, 部分患儿可导致恶性病变, 威胁患儿生命^[2]。研究证明, EBV-IM 患儿免疫功能多呈异常表现, 其 T 细胞亚群及 NK 细胞功能多过度增强, 致使机体发生免疫性损伤, 推动疾病进展^[3]。对于

EBV-IM 病儿的治疗临床多选择抗病毒药物,但其疗效并不确切^[4]。本研究观察阿糖腺苷治疗 EBV-IM 的疗效及对 T 细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2018 年 6 月入住延安大学附属医院的 EBV-IM 病儿 96 例,其中男 51 例(53.13%),女 45 例(46.88%),年龄(7.95±0.85)岁,年龄范围为 4.5~12 岁;病程(4.05±0.57)d,病程范围为 2~10 d;临床表现:发热 96 例(100%),咽峡炎 94 例(97.92%),颈淋巴结肿大 92 例(95.83%),肝脏肿大 73 例(76.04%),脾脏肿大 47 例(48.96%),皮疹 4 例(4.17%)。诊断标准:EBV-DNA 阳性;EA-IgG 及 VCA-IgM 等 EBV 特异性抗体阳性;咽峡炎、颈淋巴结肿大、肝脾肿大、发热等症状中的任意 3 项;异型淋巴细胞(AL)≥10%^[5]。纳入标准:符合上述诊断标准;监护人知情同意。排除标准:14 d 内使用本研究药物、免疫抑制剂;本研究药物过敏;心肌炎、血小板减少、溶血性贫血及重症基础性疾病;自身免疫性疾病;依从性差;恶性肿瘤。将所有病儿依据随机数字表法分为阿糖腺苷组(*n* = 48)及对照组(*n* = 48),两组一般资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 两组均给予退热、护肝、抗感染等常规治疗。阿糖腺苷组在常规治疗基础上给予阿糖腺苷治疗。阿糖腺苷(湖北潜龙药业有限公司,国药准字 H20058641,生产批号 1702114)10 mg/kg,1 次/天,静脉滴注,14 d 为 1 疗程。对照组在常规治疗基础上给予更昔洛韦治疗。更昔洛韦(湖北科益药业股份有限公司,国药准字 H10980188,批号 170202)10 mg/kg,2 次/天,静脉滴注,7 d 后改为 5 mg/kg,1 次/天,14 d 为 1 疗程。

1.3 观察指标 观察两组体温、咽峡炎好转、肝脾恢复正常、AL≤10%、颈淋巴结长径 < 0.5 cm 等临床症状恢复时间及住院时间;治疗后 7、10 d EBV-DNA、EA-IgG 及 VCA-IgM 阴转情况;治疗前后 CD3+、CD3+CD4+、CD3+CD8+、CD4+/CD8+、CD4-/CD8- 等 T 细胞亚群水平及治疗期内不良反应。以荧光定量 PCR 法检测 EBV-DNA;以 ELISA 法检测 VCA-IgG 及 VCA-IgM;以流式细胞仪检测 T 细胞亚群。上述检测均严格依据操作说明书进行。

1.4 疗效评价标准 疗效评价标准依据《诸福棠实用儿科学》^[5]EBV-IM 相关内容制定。显效:治疗 3 d 后,病儿肝脾、颈部淋巴结肿大及感染情况均显著好转,体温恢复正常;有效:治疗 5 d 后,病儿肝脾、颈部淋巴结肿大及感染情况均缓解,体温恢复正常;无效:治疗 5 d 后,病儿肝脾、颈部淋巴结肿大及感染情况均未见缓解或加重,体温未降低或增加。总有效 = 显效 + 有效。

1.5 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较行配对 *t* 检验、组间比较行独立样本 *t* 检验;计数资料以例数、百分比表示,组内、组间比较用 χ^2 检验。若总例数不小于 40 且最小的理论频数不小于 1,但最小的理论频数 < 5,行“校正法”。检验水准 α 均设定为 0.05。

2 结果

2.1 两组临床症状恢复时间及住院时间比较 阿糖腺苷组临床症状恢复时间及住院时间均小于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 两组 EBV-DNA、EA-IgG 及 VCA-IgM 阴转情况比较 治疗后 7 d、10 d,阿糖腺苷组 EBV-DNA、EA-IgG 及 VCA-IgM 阴转率均高于对照组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 1 EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症 96 例阿糖腺苷组与对照组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (d, $\bar{x} \pm s$)	发热/ 例(%)	咽峡炎/ 例(%)	颈淋巴结 肿大/例(%)	肝脏肿大/ 例(%)	脾脏肿大/ 例(%)	皮疹/ 例(%)
		男	女								
对照组	48	27	21	7.97±0.88	4.09±0.61	48(100.00)	46(95.83)	47(97.92)	38(79.17)	22(45.83)	1(2.08)
阿糖腺苷组	48	24	24	7.92±0.82	4.01±0.53	48(100.00)	48(100)	45(93.75)	35(72.92)	25(52.08)	3(6.25)
<i>t</i> (χ^2)值		0.373		0.288	0.686	0.000	(2.021)	(1.033)	(0.509)	(0.371)	(0.261)
<i>P</i> 值		0.542		0.774	0.495	1.000	0.155	0.310	0.476	0.542	0.610

表 2 EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症 96 例阿糖腺苷组与对照组临床症状恢复时间及住院时间比较(*t*(d, $\bar{x} \pm s$))

组别	例数	体温恢复 时间	咽峡炎 好转	肝脏恢复 时间	脾脏恢复 时间	AL≤10% 时间	颈淋巴结长径 < 5 mm 时间	住院 时间
对照组	48	5.03±0.63	6.26±0.74	7.21±0.83	9.35±1.21	5.22±0.61	7.33±0.85	21.57±2.31
阿糖腺苷组	48	3.67±0.41	4.28±0.50	6.25±0.74	8.08±0.95	4.32±0.54	6.41±0.72	18.18±0.99
<i>t</i> 值		12.535	15.360	5.981	5.720	7.654	5.722	7.703
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:AL为异型淋巴细胞

表3 EB病毒相关性传染性单核细胞增多症96例阿糖腺苷组与对照组EBV-DNA、EA-IgG及VCA-IgM阴转情况比较/例(%)

组别	例数	EBV-DNA阴转		EA-IgG阴转		VCA-IgM阴转	
		治疗后7 d	治疗后10 d	治疗后7 d	治疗后10 d	治疗后7 d	治疗后10 d
对照组	48	26(54.17)	33(68.75)	25(52.08)	32(66.67)	25(52.08)	35(72.92)
阿糖腺苷组	48	40(83.33)	45(93.75)	38(79.17)	44(91.67)	39(81.25)	46(95.83)
χ^2 值		9.404	9.744	7.723	9.000	9.092	9.461
P 值		0.002	0.002	0.006	0.003	0.003	0.002

2.3 两组T细胞亚群比较 治疗前,两组T细胞亚群水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组CD3+、CD3+CD4+、CD4-/CD8-水平均降低,CD3+CD8+、CD4+/CD8+均升高($P < 0.05$)。治疗后,阿糖腺苷组CD3+、CD3+CD4+、CD4-/CD8-水平均低于对照组,CD3+CD8+、CD4+/CD8+均高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 EB病毒相关性传染性单核细胞增多症96例阿糖腺苷组与对照组T细胞亚群比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

指标	阿糖腺苷组 (n=48)	对照组 (n=48)	t值	P值
CD3+				
治疗前	85.94±8.78	84.95±8.75	0.553	0.581
治疗后	69.87±7.04	75.93±7.53	4.073	0.000
t值	9.893	5.413		
P值	0.000	0.000		
CD3+CD4+				
治疗前	16.86±1.71	16.90±1.73	0.114	0.910
治疗后	33.85±3.51	24.75±2.67	14.296	0.000
t值	30.148	17.095		
P值	0.000	0.000		
CD3+CD8+				
治疗前	36.05±3.76	35.98±3.74	0.091	0.927
治疗后	24.67±2.57	30.52±3.32	9.654	0.000
t值	17.311	7.564		
P值	0.000	0.000		
CD4+/CD8+				
治疗前	0.47±0.05	0.49±0.06	1.774	0.079
治疗后	1.56±0.21	1.15±0.14	11.255	0.000
t值	34.983	30.021		
P值	0.000	0.000		
CD4-/CD8-				
治疗前	54.82±5.62	54.78±5.59	0.035	0.972
治疗后	4.84±0.55	19.98±2.05	49.420	0.000
t值	61.321	40.494		
P值	0.000	0.000		

2.4 两组临床疗效比较 阿糖腺苷组总有效率95.83%高于对照组75.00%($P < 0.05$)。见表5。

表5 EB病毒相关性传染性单核细胞增多症96例阿糖腺苷组与对照组临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	19(39.58)	17(35.42)	12(25.00)	36(75.00)
阿糖腺苷组	48	33(68.75)	13(27.08)	2(4.17)	46(95.83)
χ^2 值		8.138	0.768	8.275	8.275
P 值		0.004	0.381	0.004	0.004

2.5 两组治疗期内不良反应比较 治疗期内,阿糖腺苷组不良反应发生率4.17%低于对照组20.83%($P < 0.05$)。见表6。

表6 EB病毒相关性传染性单核细胞增多症96例阿糖腺苷组与对照组治疗期内不良反应比较/例(%)

组别	例数	皮疹	呕吐、 腹泻	粒细胞 缺乏	血小板 减少	肝肾功 能损伤	合计
对照组	48	0(0.00)	3(6.25)	2(4.17)	3(6.25)	2(4.17)	10(20.83)
阿糖腺苷组	48	2(4.17)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.17)
χ^2 值		0.511 ^a	0.136 ^a	0.511 ^a	0.136 ^a	0.511 ^a	6.0312
P 值		0.475 ^a	0.241 ^a	0.475 ^a	0.241 ^a	0.475 ^a	0.014

注:^a校正值

3 讨论

EBV为疱疹 γ 亚科病毒,是导致IM的重要诱因^[6]。因机体B细胞内存在EBV受体,故EBV多潜伏于机体B细胞,并经口腔侵入咽部淋巴组织及血管,并引发IM等多种疾病^[7]。研究证明,除感染B细胞外,EBV还可感染NK细胞及T细胞亚群并引发其功能损伤,降低机体清除被EBV感染的淋巴细胞的能力,致使淋巴细胞增殖活化释放大量细胞因子,导致机体免疫功能紊乱^[8]。EBV还具有较强的免疫逃逸能力,其机制主要包括:①在增殖过程中,EBV可表达多种诱发强烈杀伤性T细胞(CTL)反应的抗原,导致EBV免疫表位突变,免疫原性丢失,进而逃避免疫杀伤^[9];②EBV可通过生成EBNA1、LMP2等潜伏蛋白发生免疫逃逸。EBNA1可诱导生成EBV特异性CTL,产生特异性免疫反应,协助EBV逃避免疫识别,维持其潜伏状态及DNA复制。LMP2具有CTL表位,可诱导发生特异性CTL效应,调节机体免疫反应^[10]。③EBV可激活CD8+细胞,

产生细胞毒效应,致使感染的B细胞损伤,降低B细胞免疫能力,同时大量消耗CD4+细胞,导致CD4+/CD8+降低或倒置,引发EBV免疫逃逸^[11]。在本研究中,治疗前两组患儿T淋巴细胞亚群均呈异常表现,提示患儿EBV感染处于进展期,患儿机体免疫已受到严重影响,免疫能力显著降低。

在EBV-IM的治疗上,既往多以更昔洛韦治疗^[12]。更昔洛韦治疗EBV-IM尽管可获得一定疗效,但因其具有细胞毒性,常易导致血小板、粒细胞减少及肝肾功能损伤等多种不良反应,故临床应用于EBV-IM患儿常存在一定限制^[13]。阿糖腺苷为嘌呤核苷类抗病毒药物,对多种病毒具有较强的杀灭作用^[14]。研究证明,阿糖腺苷在机体内可磷酸化为二磷酸及三磷酸化物。其中,三磷酸化物可与EBV DNAP竞争性结合,选择性降低EBV核苷酸还原酶、去氧核糖核酸聚合酶活性,抑制EBV DNA的正常合成。三磷酸化物还可竞争性结合于EBV DNA 3-OH位末端,中止病毒DNA的合成^[15-16]。阿糖腺苷还可抑制EBV mRNA的合成,影响EBV复制,达到杀灭EBV的目的^[17]。本研究显示,治疗后两组患儿T淋巴细胞亚群较治疗前明显改善,且阿糖腺苷组患儿改善程度更为显著,治疗后7d、10d EBV-DNA、EA-IgG及VCA-IgM阴转率,提示阿糖腺苷治疗EBV-IM可有效清除EBV,纠正免疫紊乱。此外,本研究阿糖腺苷组临床症状恢复时间、住院时间、总有效率均优于对照组,说明阿糖腺苷可有效促进患儿康复,缩短治疗时间。在机体内,阿糖腺苷代谢迅速,停药后血药浓度即可快速降低,故其毒副作用较低,较易适合EBV-IM患儿的临床治疗^[18]。在本研究中,阿糖腺苷组不良反应发生率低于对照组,提示阿糖腺苷治疗EBV-IM具有更高的安全性。

总之,阿糖腺苷应用于EBV-IM患儿的临床治疗,可有效杀灭EBV,纠正免疫紊乱,改善T细胞亚群,提高机体免疫功能,疗效显著,安全性高,值得应用于临床。

参考文献

- [1] SILÍFZAR MM, MUÑOZ CC, SOLANO-ITURRI JD, et al. Spontaneously Ruptured Spleen Samples in Patients With Infectious Mononucleosis: Analysis of Histology and Lymphoid Subpopulations[J]. *Am J Clin Pathol*, 2018, 150(4): 310-317.
- [2] KRUPKA JA, SAMELSKA K, TOMASIK A, et al. Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2017, 42(2): 210-212.
- [3] BHASKARAN PN, PULIYEL M, MYERS M, et al. Multiple Pulmonary Nodules in an Immunocompetent Adolescent with Infectious Mononucleosis[J]. *Indian Pediatr*, 2018, 55(2): 161-162.
- [4] NAKAMURA Y, NAKAJIMA H, TANI H, et al. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 76.
- [5] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:819-827.
- [6] CAO P, ZHANG M, WANG W, et al. Fluorescence in situ hybridization is superior for monitoring Epstein Barr viral load in infectious mononucleosis patients[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 323.
- [7] 黄宇,孙鸣,胡斌,等.血浆和外周血单个核细胞中EBV-DNA载量在儿童原发传染性单核细胞增多症早期诊断中的作用[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(6): 443-446.
- [8] 张会超,陈砚凝,黄晨,等.传染性单核细胞增多症的临床病理学特征及免疫表型分型[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(7): 763-768.
- [9] ABE H, SAITO R, ICHIMURA T, et al. CD47 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: coexistence with tumor immunity lowering the ratio of CD8+/Foxp3+ T cells[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(4): 643-651.
- [10] CIRAC A, STÜTZLE S, DIECKMEYER M, et al. Epstein-Barr virus strain heterogeneity impairs human T-cell immunity[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(4): 663-674.
- [11] CHOI IK, WANG Z, KE Q, et al. Signaling by the Epstein-Barr virus LMP1 protein induces potent cytotoxic CD4+ and CD8+ T cell responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(4): E686-E695. DOI: 10.1073/pnas.1713607115.
- [12] 袁利超,马安林,徐潜.更昔洛韦治疗成人传染性单核细胞增多症的回顾性研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(8): 730-732.
- [13] 程波利,刘崇海,许玉霞,等.重组人干扰素 α -1b治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效评价[J]. *重庆医学*, 2018, 47(15): 2083-2084.
- [14] NAKAMURA T, FUJITA T, KISHIMURA M, et al. Vidarabine, an anti-herpes virus agent, protects against the development of heart failure with relatively mild side-effects on cardiac function in a canine model of pacing-induced dilated cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2016, 80(12): 2496-2505.
- [15] 蒙艳.人免疫球蛋白联合阿糖腺苷和甲强龙治疗EB病毒感染患者对症状改善及病毒转阴的影响[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(11): 163-164.
- [16] 赵继红,王晓光,玄海莲.单磷酸阿糖腺苷治疗小儿EB病毒感染的临床疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(11): 2392-2394.
- [17] 张海霞,王凤玉,张圣宇,等.阿糖腺苷治疗儿童EBV相关性传染性单核细胞增多症疗效观察[J]. *山东医药*, 2015, 55(29): 86-87.
- [18] 张俭俭.异甘草酸镁联合单磷酸阿糖腺苷治疗成人传染性单核细胞增多症的疗效分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(2): 171-173.

(收稿日期:2019-05-09,修回日期:2019-07-03)