

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.042

◇临床医学◇

传染性单核细胞增多症 128 例实验室指标的 早期诊断价值

张立营, 陈朴, 彭宇生, 王鹏

作者单位: 宜宾市第一人民医院检验科, 四川 宜宾 644000

通信作者: 陈朴, 女, 副主任技师, 研究方向为免疫与分子诊断, E-mail: chenpu_325@163.com

摘要:目的 探讨异型淋巴细胞、EB病毒-DNA (EBV-DNA) 和 EBV 抗 CA-IgM (VCA-IgM) 阳性率对传染性单核细胞增多症 (IM) 的诊断价值。方法 收集 2018 年 9 月至 2019 年 4 月在宜宾市第一人民医院就诊的 128 例 IM 患儿和 80 例健康对照者。测试异型淋巴细胞、VCA-IgM 和 EBV-DNA 的阳性率, 并比较这 3 个指标在 IM 诊断中的价值。结果 EB 感染组异型淋巴细胞、VCA-IgM 和 EBV-DNA 阳性率 (61.72%、70.31%、95.31%) 明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); EBV-DNA 诊断 IM 的灵敏度 (95.31%) 和阴性预测值 (92.94%) 高于异型淋巴细胞 (61.72%、62.02%) 和 VCA-IgM (70.31%、66.96%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而后二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三者诊断 IM 的特异度和阳性预测值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。三者联合检测诊断 IM 的灵敏度为 96.88%, 特异度为 96.25%。结论 EBV-DNA 阳性率对 IM 的诊断效能高于其他两项检测指标, 但异型淋巴细胞 (大于 10%) 诊断 IM 的特异度达到 100%。若三者联合检测, 其对于 IM 的早期诊断价值将进一步提升。

关键词: 传染性单核细胞增多症; 疱疹病毒 4 型, 人; 荧光免疫测定; 异型淋巴细胞; 衣壳抗原 IgM 抗体; EB 病毒-DNA; 诊断

The value of laboratory indicators in the early diagnosis of 128 cases of infectious mononucleosis

ZHANG Liying, CHEN Pu, PENG Yusheng, WANG Peng

Author Affiliation: Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Yibin,
Yibin, Sichuan 644000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic values of atypical lymphocytes, Epstein-Barr Virus DNA (EBV-DNA) and Epstein-Barr Virus Viral Capsid Antigen Antibody (VCA-IgM) positive rates in children with infectious mononucleosis (IM). **Methods** The 128 patients with IM and 80 healthy controls were enrolled in The First People's Hospital of Yibin from September 2018 to April 2019. The positive rates of atypical lymphocytes, VCA-IgM and EBV-DNA were tested, and the diagnostic values of these three indicators in IM were compared. **Results** The positive rates of atypical lymphocytes, VCA-IgM and EBV-DNA in EB-infected group (61.72%, 70.31%, 95.31%) were significantly higher than those in healthy control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The sensitivity and negative predictive value of EBV-DNA in the diagnosis of IM (95.31%, 92.94%) were significantly higher than those of atypical lymphocytes (61.72%, 62.02%) and VCA-IgM (70.31%, 66.96%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between the latter two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the specificity and positive predictive value of IM between the three ($P > 0.05$). The sensitivity of the combined detection of the three indicators to diagnose IM was 96.88%, and the specificity was 96.25%. **Conclusions** The diagnostic efficacy of EBV-DNA positive rate for IM is significantly higher than that of the other two indicators, but the specificity of atypical lymphocytes for the diagnosis of IM (greater than 10%) is 100%. If the three indicators are combined, their value in the early diagnosis of IM will be further improved.

Key words: Infectious mononucleosis; Herpesvirus 4, human; Fluoroimmunoassay; Atypical lymphocytes; VCA-IgM; EBV-DNA; Diagnostic

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 是儿童时期比较常见的由 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染所致的单核-巨噬细胞系疾病。

它可发生于全年, 儿童感染时其症状不同, 且常累及多脏器和多系统, 导致多种临床表现。因此, 应尽快进行相关的实验室检查, 从而综合分析以明确诊断。

目前诊断IM包括异型淋巴细胞计数、VCA-IgM、EBV-DNA载量和嗜异凝集试验阳性等多种实验室指标。为了有效对IM进行早期诊断,本研究选择128例IM患儿和80例健康儿童,分别对其进行异型淋巴细胞、EBV抗CA-IgM(VCA-IgM)和EB病毒-DNA(EBV-DNA)载量检测。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年9月至2019年4月在宜宾市第一人民医院住院且处于治疗前的128例IM患儿和80例健康儿童作为受试者,所有患儿均符合IM诊断标准^[1]。研究分为感染组和健康对照组,感染组中包括69例男性患儿,59例女性患儿,年龄(5.6±0.5)岁,范围为0.4~12.0岁。另选正常体检的健康儿童80例作为对照组,对照组中包括男性48例,女性32例,年龄(5.4±0.4)岁,范围为0.9~12岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。患儿监护人或其近亲属对所受治疗知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 异型淋巴细胞检测 采集研究对象的静脉血制作成血涂片后进行瑞吉染色,利用光学显微镜观察并计算异型淋巴细胞的百分率。异型淋巴细胞百分率大于10%判定为阳性。

1.2.2 VCA-IgM 抗体检测 对受试者进行静脉血液取样,血容量为2 mL,3 000 r/min,5 min,取上清,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)检测抗体。按试剂盒试剂相关说明书(德国OUMEMG公司)进行操作,判断标准为病人样本吸光度与标准品吸光度比值≥1.1为阳性。

1.2.3 EBV-DNA 检测 对研究对象抽取静脉血2 mL并用EDTA抗凝,立即颠倒混匀备用无须离心,采用上海宏石SLAN-96S/48P荧光定量PCR仪进行EBV-DNA测定,并根据仪器试剂的相关说明使用圣湘生物有限公司的EBV-DNA试剂,EBV-DNA $>4\times 10^2$ /mL为阳性。

1.3 统计学方法 用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较通过 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBV 感染组和健康对照组异型淋巴细胞、VCA-IgM 抗体和 EBV-DNA 阳性率比较 异型淋巴细胞、VCA-IgM 抗体和 EBV-DNA 阳性率两组对比均差异有统计学意义($P<0.001$),见表1。

表1 EB病毒(EBV)感染组和健康对照组异型淋巴细胞、EBV 抗 CA-IgM(VCA-IgM)和 EB 病毒-DNA(EBV-DNA)阳性率的比较/例(%)

组别	例数	异型淋巴细胞 阳性率	VCA-IgM 抗体 阳性率	EBV-DNA 阳性率
对照组	80	0(0)	3(3.75)	1(1.25)
感染组	128	79(61.72)	90(70.31)	122(95.31)
χ^2 值		79.612	88.235	180.249
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 异型淋巴细胞计数、VCA-IgM 和 EBV-DNA 三项指标对 IM 诊断效能价值的比较 EBV 感染组异型淋巴细胞、VCA-IgM 和 EBV-DNA 对 IM 诊断灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值结果见表2,EBV-DNA 诊断IM的灵敏度和阴性预测值高于异型淋巴细胞和 VCA-IgM($P<0.05$)。

表2 异型淋巴细胞、EBV 抗 CA-IgM(VCA-IgM)和 EB 病毒-DNA(EBV-DNA)三项指标对传染性单核细胞增多症诊断效能的比较/(n/N)

检测项目	灵敏度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值
异型淋巴细胞	61.72 (79/128) ^a	100 (80/80)	100 (79/79)	62.02 (80/129) ^a
VCA-IgM	70.31 (90/128) ^a	96.25 (77/80)	96.77 (90/93)	66.96 (77/115) ^a
EBV-DNA	95.31 (122/128)	98.75 (79/80)	99.19 (122/123)	92.94 (79/85)
χ^2 值	42.48	3.56	3.79	26.16
P 值	0.00	0.17	0.15	0.00

注:与 EBV-DNA 比较,^a $P<0.05$

2.3 异型淋巴细胞计数、VCA-IgM 和 EBV-DNA 三项指标联合检测 异型淋巴细胞计数、VCA-IgM 和 EBV-DNA 以一项或多项阳性为依据的联合检测诊断IM的灵敏度为96.88%(124/128);以三项指标均阴性为依据的联合检测诊断IM的特异度为96.25%(77/80),其中对照组EBV-DNA假阳性的患儿与VCA-IgM假阳性患儿之一是同一患儿。

3 讨论

IM是儿童时期EBV感染最常见的发病类型,感染多集中于12岁以下儿童,占发病人数的58.62%,感染时其症状差别较大,是小儿时期发热的病因之一。临床表现主要以发热、咽峡炎、肝脾淋巴结肿大、外周血中淋巴细胞增加并出现异形淋巴细胞等为特征。它可以影响全身多个系统,引发多种疾病或存在隐性感染^[1-2]。

目前对于IM的诊断有多种实验室指标,其中包括异型淋巴细胞计数、VCA-IgM 和 EBV-DNA 载量检

测等。当病人感染EBV时,其主要入侵B淋巴细胞,导致T细胞出现免疫反应,最终导致在血中可以观察到异型淋巴细胞。在健康人群中,异型淋巴细胞非常罕见,但异型淋巴细胞在病毒感染病人中更为常见。异型淋巴细胞比例增加到10%的时候,具有临床诊断价值^[3-4]。本研究结果显示,感染组患儿异型淋巴细胞(大于10%)阳性率为61.72%,略低于徐福胜等^[5]报道的86%阳性率,高于林胜元^[6]的报道,这可能与受试患儿免疫状况和检测时期不同等因素有关。

VCA-IgM在EBV感染早期产生,数周后消失,是急性感染的可靠标志。但由于EBV初次感染患儿的年龄较低,其免疫系统发育还未完善,病毒进入机体后,无法对EBV产生充分的免疫反应,尤其是在感染的早期,一些患儿体内产生的抗体甚至低于检测下限,因此不能通过ELISA将其检测出来,VCA-IgM阳性率低也可能与部分患儿缺乏典型临床表现,忽视检测VCA-IgM或检测时间不当有关^[7-9]。VCA-IgM抗体主要反映感染后人感染的免疫状态,不检测病毒本身,但EBV可能是潜伏感染。因此,抗体难以准确地反映EBV感染,容易导致漏诊。本研究结果显示,感染组患儿VCA-IgM抗体阳性比例为70.31%,与朱传新等^[10]报道的阳性比例大致相同,略低于王晓亮、刘晓莺^[11]报道的阳性率,这可能与病人所处疾病的不同时期有关。

EBV-DNA检测是一种灵敏度和特异度都很高的检测方法,在抗体检查结果不明确时,有助于早期诊断。但在病程两周以后,大多数IM病人血清中几乎检测不到病毒核酸^[12]。胡荣盛等^[13]发现,在EBV活动期,儿童外周血中EBV-DNA水平升高,在健康EBV携带者中,EBV-DNA几乎检测不到,并且仅存在少量外周血淋巴细胞。外周血EBV-DNA测试被认为在评估EBV感染状态中是重要的^[13]。本研究结果显示,感染组患儿EBV-DNA阳性率为95.31%,略高于汤俊峰等^[14]报道的82%阳性率,这也可能与受试患儿检测时期不同等因素有关。

研究数据显示,IM感染组病人异型淋巴细胞、VCA-IgM和EBV-DNA阳性率显著高于健康对照组($P < 0.05$)。EBV-DNA诊断IM的灵敏度和阴性预测值均显著高于异型淋巴细胞和VCA-IgM($P < 0.05$),然而,后二者比较差异无统计学意义($P > 0.05$),三者诊断IM的特异度和阳性预测值差异无

统计学意义($P > 0.05$)。EBV-DNA对IM的诊断效能明显高于其他两项检测指标,但异型淋巴细胞(大于10%)诊断IM的特异度达到100%。以上述一项或多项指标阳性为依据的联合检测诊断IM的灵敏度为96.88%;以三项指标均阴性为依据的联合检测诊断IM的特异度为96.25%。因此,异型淋巴细胞、VCA-IgM和EBV-DNA阳性率三者联合检测能大大提高对儿童IM的明确诊断。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:916-919.
- [2] BALFOUR HH, DUNMIRE SK, HOGQUIST KA. Infectious mononucleosis[J]. Clin Transl Immunology, 2015, 4(2): 33-39.
- [3] 刘会琼,张敬芳,王怀立.小儿传染性单核细胞增多症的临床特点和误诊分析[J].中国实用医刊,2016,43(11):96-98.
- [4] 赵凌丽.传染性单核细胞增多症异型淋巴细胞数量与EB病毒浓度的关系[J].中国医药指南,2019,17(11):153-154.
- [5] 徐福胜,李林臣,张建伟,等.腺苷脱氨酶及外周血异型淋巴细胞联合测定对小儿传染性单核细胞增多症的诊断价值[J].河北北方学院学报(自然科学版),2016,32(6):8-10.
- [6] 林胜元.儿童传染性单核细胞增多症的三种检测方法对比分析[J].黑龙江医药,2018,31(2):407-409.
- [7] 何启明,袁英姿,石正英.EB病毒抗体检测在诊断EBV相关性传染性单核细胞增多症中的意义[J].实用临床医药杂志,2018,22(13):106-108.
- [8] 王敏,卢晓,李兴涛,等.儿童EB病毒抗体检测与EB病毒感染相关疾病的临床分析[J].放射免疫学杂志,2011,24(16):682-684.
- [9] 袁利群,叶剑荣.EB病毒抗体检测在儿童传染性单核细胞增多症诊断中的应用[J].湖南师范大学学报(医学版),2010,7(3):16-19.
- [10] 朱传新,周玉平,涂斌,等.hsCRP、异型淋巴细胞和EBV抗体联合检测对传染性单核细胞增多症诊断的意义[J].临床血液学杂志,2014,27(2):318-319.
- [11] 王晓亮,刘晓莺.EB病毒抗体与DNA载量联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J].国际病毒学杂志,2016,23(4):267-270.
- [12] 苏继洲,胡志东.EB病毒DNA检测对儿童传染性单核细胞增多症诊断的研究进展[J/CD].临床医药文献电子杂志,2017,4(72):14237,14240.DOI:10.3877/j.issn.2095-8242.2017.72.148.
- [13] 胡荣盛,徐亚丽,俞晓春,等.血浆EB病毒DNA载量检测在儿童EB病毒感染中的应用价值[J].中华医院感染学杂志,2014,24(11):2855-2857.
- [14] 汤俊峰,余喜然,郑水娥,等.外周血异型淋巴细胞及EBV DNA联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的临床应用价值[J].实验与检验医学,2017,35(5):722-724.

(收稿日期:2019-08-20,修回日期:2019-10-26)