

EBV-IgM、EBV-DNA 在传染性单核细胞增多症急性期的诊断意义研究

杨细媚 万祥辉 段荣 柯江维

基金项目:江西省卫生厅项目(20123146)

作者单位:330006 南昌市,江西省儿童医院检验科

通讯作者:杨细媚, E-mail: yxm20061022@126.com

【摘要】 目的 分析 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)抗体 IgM 和 EBV-DNA 水平在传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)急性期不同时间段的分布规律,探讨其在 IM 诊断中的价值。方法 收集 2011 年 1 月-2012 年 12 月于我院就诊的 163 例 IM 患儿血清标本,采用酶联免疫法检测 EBV-IgM,荧光定量 PCR 法检测 EBV-DNA 载量。对感染后第 1、2、3、4 周的 EBV-IgM、EBV-DNA 检测结果进行统计学分析。结果 EBV-IgM 在第 1、2、3、4 周的阳性率分别为 80.5%(70/87), 89.6%(43/48), 72.1%(31/43) 和 48.7%(19/39)。EBV-DNA 在第 1、2、3、4 周的阳性率分别为 64.4%(47/73), 38.0%(19/50), 25.7%(9/35) 和 0%(0/27)。EBV-IgM 与 EBV-DNA 联合检测第 1、2、3、4 周的阳性率分别为 93.2%(109/117), 97.8%(45/46), 75.0%(36/48) 和 48.7%(19/39), 与单独用 EBV-IgM 检测的阳性率比较,除第 1 周差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其他时间检测阳性率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 EBV-IgM 在第 1、2、3、4 周的阳性率均高于 EBV-DNA,联合检测两指标在第 1 周时可显著提高敏感性,有利于 IM 的早期诊断,但第 2-4 周时联合检测意义不大。

【关键词】 EBV-IgM 抗体; EBV-DNA; 传染性单核细胞增多症

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.010

Diagnostic significance of detection of EBV-IgM and EBV-DNA load in infectious mononucleosis

YANG Xi-mei, WAN Xiang-hui, DUAN Rong, et al. Department of Clinical Laboratory, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China

【Abstract】 Objective To analyze the distribution regular of epstein-barr virus(EBV) IgM and EBV-DNA in acute phase of infectious mononucleosis(IM), and to study their diagnosis value in IM. **Methods** 163 cases children with IM from January 2011 to December 2012 in our hospital were collected. EBV-IgM was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and EBV-DNA load in serum was determined by real-time PCR. The results of EBV-IgM and EBV-DNA in the 1st, 2nd, 3rd, 4th week after IM infected were analyzed statistically. **Results** The positive rate of EBV-IgM in the 1st, 2nd, 3rd, 4th week were 80.5%(70/87), 89.6%(43/48), 72.1%(31/43) and 48.7%(19/39), respectively. The positive rate of EBV-DNA in the 1st, 2nd, 3rd, 4th week were 64.4%(47/73), 38.0%(19/50), 25.7%(9/25) and 0%(0/27), respectively. The positive rate of EBV-DNA and EBV-IgM combine detection in the 1st, 2nd, 3rd, 4th week were 93.2%(109/117), 97.8%(45/46), 75.0%(36/48) and 48.7%(19/39), respectively. Compared with the positive rate of EBV-IgM detection, there were all had no statistical significance (P all > 0.05) except in the 1st week ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rates of EBV-IgM are higher than EBV-DNA from the first to the fourth week. Combination of EBV-IgM and EBV-DNA can significantly enhance the diagnosis sensitivity during the first week, but it's not too notable from the second week to the fourth week.

【Key words】 EBV-IgM antibody; EBV-DNA; Infectious mononucleosis

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是感染 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)所致的一类传染性疾病。多见于学龄前儿童,各国的感染率和年龄段不一致,有研究^[1]报道我国 2-3 岁为

高峰段,西方国家要稍晚。EBV 病毒可长期潜伏体内,超过 90%的成年人可通过血清学检测存在既往感染^[2]。虽然有相关诊断标准^[3],但其无特异性临床表现,易导致误诊,且随着病程的发展有脾破裂等并

发病,严重者可导致噬血细胞综合征,故 IM 急性期的早期诊断和病情评估显得尤为重要。本文对 IM 急性期不同时间段的 EBV-IgM 和 EBV-DNA 水平进行检测,分析其分布特点,探讨 IM 急性期不同时间段 EBV-IgM 和 EBV-DNA 的检测意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 年 1 月-2012 年 12 月在我院住院治疗的临床诊断为 IM 的 163 例患儿,其中男 117 例、女 46 例,年龄 1 月~12 岁。

1.2 仪器与试剂 抗 EBV-IgM 抗体 ELISA 检测试剂盒(德国欧蒙)。EBV-DNA 荧光定量 PCR 检测试剂盒(中山达安)。仪器为 Thermo Multiskan MK3 酶标仪,美国 ABI-7300 荧光定量 PCR 仪。

1.3 方法

1.3.1 抗 EBV-IgM 抗体检测 所有患儿入院后均采集血清标本,其中 23 例患儿在病程第 1、2、3、4 周时分别采集血清标本,进行动态监测。实验操作及结果判定均按试剂盒说明书进行。

1.3.2 EBV-DNA 载量检测 所有患儿入院后均采集血清标本,其中 23 例患儿在病程第 1、2、3、4 周时分别采集血清标本,进行动态监测。实验操作及结果判定均按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件处理检测数据。计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EBV-IgM 抗体检测结果 EBV-IgM 在第 1、2、3、4 周的阳性率分别为 80.5%(70/87)、89.6%(43/48)、72.1%(31/43)和 48.7%(19/39)。动态监测 23 例患儿的 EBV-IgM 含量,其 s/co 值从第 1 周至第 4 周的分布规律见图 1。

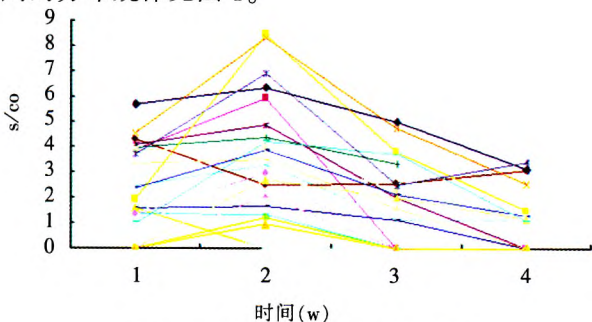


图 1 EBV-IgM 随时间的变化规律

注:不同颜色线条代表不同患儿 EBV-IgM 的 s/co 检测结果

2.2 EBV-DNA 载量检测结果 EBV-DNA 在第 1、2、3、4 周的阳性率分别为 64.4%(47/73)、38.0%(19/50)、25.7%(9/35) 和 0%(0/27)。动态监测 23 例患儿的 EBV-DNA 载量从第 1 周至第 4 周的分布

规律见图 2。

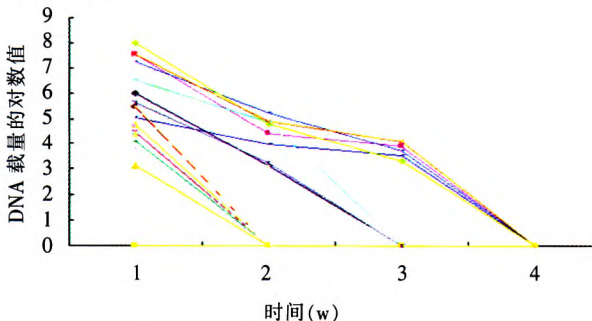


图 2 EBV-DNA 随时间的变化规律

注:不同颜色线条代表不同患儿 EBV-DNA 检测结果

2.3 EBV-IgM 与 EBV-DNA 联合检测结果 EBV-IgM 与 EBV-DNA 联合检测第 1 周的阳性率为 93.2%(109/117),与单独用 EBV-IgM 检测的阳性率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合检测第 2、3 和 4 周阳性率分别为 97.8%(45/46)、75.0%(36/48)和 48.7%(19/39),与单独用 EBV-IgM 检测的阳性率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。具体结果见表 1。

表 1 EBV-IgM 单独检测及其与 EBV-DNA 联合检测在各时间段阳性率的比较(%)

指标	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
EBV-IgM	80.5	89.6	72.1	48.7
EBV-IgM 联合 EBV-DNA	93.2	97.8	75.0	48.7
χ^2 值	7.47	1.40	0.09	0.00
P 值	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

EBV 主要通过唾液传播,感染现象普遍。但因其症状多样,临床医生的误诊情况并不少见,所以通过实验室检测来诊断 EBV 感染很有必要。本文研究主要目的是在疾病早期能提高 EBV 的检出率,为临床医生早期诊断 IM 提供依据。本文研究结果显示,第 1 周时 EBV-IgM 检测阳性率为 80.5%,说明大部分患儿此时就已经产生了抗体,从动态监测的患儿标本的 s/co 值可以看出其含量相对较高。第 2 周的阳性率最高,为 89.6%,动态监测的标本 s/co 的最高值亦出现在此周,说明第 2 周时 EBV-IgM 的含量已经达到了最高峰,与相关文献^[4,5]报道一致。第 3 周 EBV-IgM 阳性率开始下降,动态监测的标本的 s/co 值第 3 周亦开始下降,而且与第 1 周的 s/co 值相比,普遍较低。而在第 4 周时 EBV-IgM 的阳性率下降到 48.4%,且此周的 s/co 值比第 3 周更低。由此可见,EBV-IgM 的阳性率与其含量分布规律基本相符。动态监测的 23 例患儿中,有 3 例患儿第 1

周的 s/co 值比第 2 周高,推测可能是患儿家属对病程叙述有误,亦或可能是 EBV-IgM 产生出现延迟的现象^[6]。研究结果提示在第 1-3 周时用 EBV-IgM 来诊断 IM 是一个比较好的指标。但在第 1-3 周依然有 10%~20% 的患儿 EBV-IgM 呈阴性,而第 4 周时更有约 50% 的患儿呈阴性,因此若要提高诊断 IM 的敏感性尚需引入其他指标。

有研究^[7]显示,IM 患者的外周血中 EBV-DNA 载量与临床表现的严重程度呈正相关。也有报道^[8]认为重症患者血清中存在高拷贝的 EBV-DNA,有并发噬血细胞综合征的可能。本文研究发现 EBV-DNA 的阳性率和载量都是从第 1 周到第 4 周呈递减趋势,第 1 周阳性率为 64.4%,第 2-3 周的阳性率均较低,在第 4 周时检测不到阳性标本,与 Robertson 等^[6]报道 22 d 后检查不到 EBV-DNA 基本相符。从动态监测的结果可以看到有不少标本的 EBV-DNA 在第 2 周就转为阴性。有一份标本检测的第 1 周为阴性,而第 2 周为阳性,此份标本是 EBV-IgM 第 1 周的 s/co 值比第 2 周高的 3 份标本中的一份,推测这可能是由于抗体产生了延迟现象。还有一份标本从第 1 周至第 4 周 EBV-DNA 一直表现为阴性,可见有些患儿可能一直都监测不到病毒 DNA。由此可见单独采用 EBV-DNA 作为诊断指标是不理想的。

当 EBV-IgM 与 EBV-DNA 联合检测时,较 EBV-IgM 单独检测大幅的提高了第 1 周的阳性率,经 χ^2 检验,差异有统计学意义,说明联合检测明显提高了早期诊断的灵敏度。第 2 周的阳性率虽有所提高,但经统计学分析与 EBV-IgM 单独检测阳性率差异无统计学意义,推测可能是由抽样误差导致的。第 3 周和第 4 周联合检测后阳性率变化很小,故联合检测对提高第 3 周和第 4 周的诊断阳性率意义不大。

经上述研究,本文建议在急性期若用一种指标对 IM 进行早期诊断,EBV-IgM 从第 1-4 周的阳性率均高于 EBV-DNA,且前 3 w 的阳性率均较高,所

以应该作为首选指标。而 EBV-DNA 因其在第 1-4 周的阳性率均较低,即使是在第 1 周的阳性率最高也只有 64.4%。正如有些文献^[4]报道其与 IM 病情严重程度的相关性方面可能更有意义,故不建议将其作为 IM 的诊断指标。为提高 IM 早期诊断率,在发病第 1 周时采用 EBV-IgM 与 EBV-DNA 联合检测可以得到一个较满意的效果。第 2 周的联合检测的诊断意义还需要进一步确证。第 3-4 周时 EBV-IgM 与 EBV-DNA 联合检测意义不大,所以建议临床医生在此阶段如果只是为了诊断 IM,没必要做 EBV-DNA 检测,可以考虑采用其他 EBV 抗体指标。

4 参考文献

- 1 Huang Y, Wei C, Zheng K, et al. The impact of serological features in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus infections. Huang et al. Virol J, 2013, 10:55-62.
- 2 Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr.. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin Microbiol Rev, 2011, 24: 193-209.
- 3 王群, 谢正德. 儿童 EB 病毒相关疾病的诊断标准和治疗原则. 实用儿科临床杂志, 2010, 25: 706-708.
- 4 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. 放射免疫学杂志, 2011, 24: 682-684.
- 5 高立伟, 谢正德, 刘亚谊, 等. 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. 现代检验医学杂志, 2009, 24: 34-37.
- 6 Robertson P, Beynon S, Whybin R, et al. Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection. J Med Virol, 2003, 70: 617-623.
- 7 Pitetti RD, Laus S, Wadowsky RM, et al. Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22: 736-739.
- 8 Berger C, Day P, Meier G, et al. Dynamics of Epstein-Barr virus DNA levels in serum during EBV-associated disease. J Med Vir, 2001, 64: 505-512.

(收稿日期: 2013-07-15)

(本文编辑: 张志成)