

EB病毒感染患儿凝血和免疫功能相关指标分析及临床意义

解承娟¹ 李满桂¹ 任啟霞² 唐宁³ 刘成花¹ 李生梅¹ 马慧英¹

【摘要】目的 分析EB病毒(EBV)感染患儿的凝血功能和免疫功能相关指标的变化及其临床意义。**方法** 选取青海红十字医院于2017年2月至2018年2月收治的82例EBV感染患儿为病例组,同时选取于本院体检的健康儿童82例为健康对照组。采集血液样本,分别检测和比较病例组和对照组患儿凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-D二聚体(D-D)等凝血指标和IgG、IgM、IgA、CD4⁺ T细胞等免疫指标水平。**结果** EBV感染患儿TT、PT、APTT分别为(19.31 ± 2.72) s、(15.93 ± 1.96) s和(40.43 ± 5.68) s,均显著长于对照组[(16.65 ± 2.10) s、(13.46 ± 1.72) s、(37.15 ± 5.14) s, $t = 7.010$ 、 8.577 、 3.877 , P 均= 0.001]; FIB水平亦显著低于对照组[(1.17 ± 0.19) g/L vs. (1.53 ± 0.21) g/L, $t = 11.511$, $P = 0.001$], D-D二聚体水平显著高于对照组[(0.76 ± 0.11) mg/L vs. (0.16 ± 0.06) mg/L, $t = 43.362$, $P < 0.001$]; PLT水平较对照组显著下降[(105.32 ± 13.54) × 10⁹/L vs. (177.47 ± 14.27) × 10⁹/L; $t = 33.213$, $P < 0.001$], 而PDW和MPV水平显著高于对照组[(30.43 ± 2.89) fL vs. (18.92 ± 3.14) fL, $t = 24.423$, $P < 0.001$; (35.13 ± 2.79) fL vs. (24.53 ± 2.36) fL, $t = 26.267$, $P < 0.001$], 差异均有统计学意义; EBV感染患儿的IgM [(3.68 ± 0.91) g/L]、IgG [(7.75 ± 2.73) g/L]和IgA [(5.83 ± 1.46) g/L]均显著高于对照组[(1.25 ± 0.28) g/L、(5.23 ± 2.16) g/L和(4.35 ± 1.18) g/L] ($t = 23.112$ 、 6.555 、 7.139 , P 均= 0.001); 补体C3和C4水平 [(0.63 ± 0.26) g/L和(0.43 ± 0.18) g/L]均显著低于对照组[(1.25 ± 0.25) g/L和(0.65 ± 0.21) g/L] ($t = 15.565$ 、 $P = 0.001$, $t = 7.203$ 、 $P = 0.001$), 较对照组, EBV感染患儿的CD4⁺ T淋巴细胞显著减少 [(18.24 ± 4.40) % vs. (24.87 ± 5.61) %], 而CD8⁺ T细胞显著增加 [(62.83 ± 7.21) % vs. (46.34 ± 6.45) %] ($t = 8.421$ 、 $P = 0.001$, $t = 15.435$ 、 $P = 0.001$)。**结论** EBV感染导致患儿出现凝血功能障碍和免疫功能失衡, 临床诊治时应予以重视。

【关键词】 EB病毒; 儿童; 凝血功能; 免疫功能

Coagulation and immunological indexes in children with Epstein-Barr virus infection and its clinical significance Xie Chengjuan¹, Li Mangui¹, Ren Qixia², Tang Ning³, Liu Chenghua¹, Li Shengmei¹, Ma Huiying¹.

¹Clinical Lab, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, China; ²Clinical Lab, Third People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China; ³Clinical Lab, Wuhan Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Li Mangui, Email: ljpsc2014@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes and clinical significance of indexes of coagulation function and immune function of children infected with EB virus (EBV). **Methods** Total of 82 children infected with EBV from February 2017 to February 2018 in Qinghai Red Cross Hospital were selected as observation group, while 82 healthy children who were examined in our hospital were selected as control group. Blood samples of enrolled cases were collected. Thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT) and fibrinogen (FIB) were detected and compared between the two groups by unified method, respectively. The levels of coagulation indexes such as DD dimer (D-D) and immune indexes such as IgG, IgM, IgA and CD4⁺ T cells were also detected, respectively. **Results** The levels of TT, PT and APTT of children with EBV infection

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.014

作者单位: 810000 西宁市, 青海红十字医院检验科¹; 810000 西宁市, 青海省第三人民医院检验科²; 430030 武汉市, 华中科技大学武汉同济医院检验科³

通信作者: 李满桂, Email: ljpsc2014@163.com

were (19.31 ± 2.72) s, (15.93 ± 1.96) s and (40.43 ± 5.68) s, respectively, which were significantly longer than those of the control group [(16.65 ± 2.10) s, (13.46 ± 1.72) s, (37.15 ± 5.14) s; $t = 7.010, 8.577, 3.877$; all $P = 0.001$]. The level of FIB was also significantly lower than that of the control group [(1.17 ± 0.19) g/L vs. (1.53 ± 0.21) g/L; $t = 11.511, P = 0.001$], and the level of D-D dimer was significantly higher than that of the control group [(0.76 ± 0.11) mg/L vs. (0.16 ± 0.06) mg/L; $t = 43.362, P < 0.001$]. Compared with the control group, PLT level decreased significantly [$(105.32 \pm 13.54) \times 10^9/L$ vs. $(177.47 \pm 14.27) \times 10^9/L$; $t = 33.213, P < 0.001$], but the levels of PDW and MPV were significantly higher than those of the control group [(30.43 ± 2.89) fL vs. (18.92 ± 3.14) fL; $t = 24.423, P < 0.001$. (35.13 ± 2.79) fL vs. (24.53 ± 2.36) fL; $t = 26.267, P < 0.001$]. The levels of IgM [(3.68 ± 0.91) g/L], IgG [(7.75 ± 2.73) g/L] and IgA [(5.83 ± 1.46) g/L] in children with EBV infection were significantly higher than those of control group [(1.25 ± 0.28) g/L, (5.23 ± 2.16) g/L and (4.35 ± 1.18) g/L] ($t = 23.112, 6.555, 7.139$; all $P = 0.001$). The levels of complement C3 and C4 [(0.63 ± 0.26) g/L and (0.43 ± 0.18) g/L] were significantly lower than those of the control group [(1.25 ± 0.25) g/L and (0.65 ± 0.21) g/L] ($t = 15.565, 7.203$; both $P = 0.001$). Compared with the control group, the number of CD4⁺ T lymphocytes [$(18.24 \pm 4.40)\%$ vs. $(24.87 \pm 5.61)\%$] decreased significantly, but the number of CD8⁺ T cells [$(62.83 \pm 7.21)\%$ vs. $(46.34 \pm 6.45)\%$] of children with EBV infection increased significantly, with significant difference ($t = 8.421, 15.435$; both $P = 0.001$). **Conclusions** EBV infection could lead to coagulation dysfunction and imbalance of immune function of children, which should cause attention in clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Epstein-Barr virus; Children; Coagulation function; Immunological function

EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 属疱疹病毒家族, 由双链DNA、衣壳和脂质双层膜组成。EBV在人群中普遍存在, 其中以儿童最易感^[1-2]。EBV感染后可引起急性疾病如急性传染性单核细胞增多症, 也可引起慢性肿瘤 (鼻咽癌、Burkit淋巴瘤和Hodgkin病等); 还可导致慢性活动性EBV感染^[3]。流行病学调查显示, 近年来儿童EBV感染率呈上升趋势^[4]。EBV感染后机体的免疫应答状态和凝血功能与患儿临床表现和疾病转归密切相关^[5]。随着EBV感染病情加重, 免疫反应和凝血级联反应关联加强, 其协同作用可导致病情进一步恶化, 严重危害患儿健康^[6]。目前对EBV感染患儿凝血和免疫相关指标的分析报道较少。故正确掌握EBV感染患儿凝血和免疫相关指标的变化, 可为疾病诊断、病情进展判断和治疗提供依据。本研究通过比较EBV感染患儿和健康儿童的凝血和免疫功能相关指标, 为EBV感染患儿的临床诊治提供参考, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究选取2017年2月至2018年2月青海红十字医院收治的82例具有典型症状的EBV感染患儿为病例组; 选取同期于本院体检的健康儿童82例为健康对照组。病例组患儿平均年龄为 (7.6 ± 1.9) 岁, 男性患儿46例 (56.09%); 对照组儿童平均年龄

为 (8.0 ± 2.1) 岁, 男性儿童48例 (58.54%)。两组儿童年龄、性别构成比差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 资料具有可比性, 详见表1。本研究经过本院伦理委员会审核批准。研究对象的监护人均知晓并签署知情同意书。

病例组患儿符合EBV感染诊断标准^[7]: 临床诊断: ①具有发热、咽炎、扁桃体炎等临床症状, 并经过血常规及白细胞计数的实验室检查; ②血清抗EB-VCA-IgM阳性。排除标准: ①其他原因 (如自身免疫性疾病、肝脏疾病、血友病等) 导致的凝血和免疫功能紊乱; ②正在进行或近期行免疫治疗; ③其他细菌或病毒感染; ④有自身免疫性疾病史及恶性肿瘤病史; ⑤中途退出研究者。

二、方法

抽取研究对象空腹静脉血标本5 ml, 3 000 r/min离心5 min (离心半径 $r = 10$ cm), 分离上层血清。采用Sysmex CA7000全自动凝血分析仪 (上海普迪生物技术有限公司) 分析血小板计数 (blood platelet, PLT)、血小板体积分布宽度 (platelet distribution width, PDW)、血小板平均容积 (mean platelet volume, MPV)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间 (activated partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、D-D二聚体 (D-Dimer, D-D)。应用免疫荧光法检测相关抗体IgG、IgM和IgA。采用南京建成生物研究所提供

的ELISA试剂盒。通过流式细胞仪(CytoFLEX, 美国)检测CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞水平。采用金斯瑞生物科技有限公司提供的相关抗体。以上所有操作均严格按照说明书进行。

三、统计学处理

本研究采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。患者年龄、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-D二聚体(D-D)和IgG、IgM、IgA为计量资料且呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;其余资料为计数资料,以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病例组和健康对照组儿童凝血功能相关指标

病例组患儿TT、PT、APTT分别为(19.31 ± 2.72) s、(15.93 ± 1.96) s和(40.43 ± 5.68) s,均显著长于对照组($t = 7.010$ 、 8.577 、 3.877 、 P 均 < 0.001) ;

病例组患儿FIB显著低于对照组 [(1.17 ± 0.19) g/L vs. (1.53 ± 0.21) g/L, $t = 11.511$ 、 $P < 0.001$] , D-D二聚体水平显著高于对照组 [(0.76 ± 0.11) mg/L vs. (0.16 ± 0.06) mg/L, $t = 43.362$ 、 $P < 0.001$] , 差异均有统计学意义,见表2。

二、病例组和健康对照组儿童的血小板相关指标

与对照组儿童相比,病例组患儿PLT水平显著下降($t = 33.213$ 、 $P < 0.001$) , 而PDW和MPV水平均显著高于对照组($t = 24.423$ 、 26.267 、 P 均 < 0.001) , 差异均有统计学意义,见表3。

三、病例组和健康对照组儿童免疫功能相关指标

病例组和健康对照组儿童免疫球蛋白水平详见表4,淋巴细胞及补体水平见表5。与对照组相比,EBV感染患儿的IgM、IgG和IgA水平均显著升高,补体C3和C4水平均显著下降,差异均有统计学意义($t = 23.112$ 、 6.555 、 7.139 、 P 均 < 0.001)。较健康对照组儿童,病例组患儿的CD4⁺T水平显著降低,而CD8⁺T细胞水平显著升高,差异均有统计学意义($t = 8.421$ 、 15.435 、 P 均 < 0.001)。

表1 病例组和健康对照组研究对象的基本资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [例 (%)]	女性 [例 (%)]
病例组	82	7.6 ± 1.9	46 (56.10)	36 (43.90)
健康对照组	82	8.0 ± 2.1	48 (58.50)	34 (41.50)
统计量		$t = -1.279$		$\chi^2 = 0.100$
P值		0.203		0.752

表2 病例组和健康对照组儿童凝血功能相关指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TT (s)	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	D-D (mg/L)
病例组	82	19.31 ± 2.72	15.93 ± 1.96	40.43 ± 5.68	1.17 ± 0.19	0.76 ± 0.11
健康对照组	82	16.65 ± 2.10	13.46 ± 1.72	37.15 ± 5.14	1.53 ± 0.21	0.16 ± 0.06
t 值		7.010	8.577	3.877	11.511	43.362
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: TT: 凝血酶时间; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; D-D: D-D二聚体

表3 病例组和健康对照组儿童血小板相关指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLT ($\times 10^9/L$)	PDW (fL)	MPV (fL)
病例组	82	105.32 ± 13.54	30.43 ± 2.89	35.13 ± 2.79
健康对照组	82	177.47 ± 14.27	18.92 ± 3.14	24.53 ± 2.36
t 值		33.213	24.423	26.267
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: PLT: 血小板计数; PDW: 血小板体积分布宽度; MPV: 血小板平均容积

表4 病例组和健康对照组儿童免疫球蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgM (g/L)	IgG (g/L)	IgA (g/L)
病例组	82	3.68 ± 0.91	7.75 ± 2.73	5.83 ± 1.46
健康对照组	82	1.25 ± 0.28	5.23 ± 2.16	4.35 ± 1.18
t值		23.112	6.555	7.139
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表5 病例组和健康对照组儿童淋巴细胞及补体水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	C3 (g/L)	C4 (g/L)	CD4 ⁺ T (%)	CD8 ⁺ T (%)
病例组	82	0.63 ± 0.26	0.43 ± 0.18	18.24 ± 4.40	62.83 ± 7.21
健康对照组	82	1.25 ± 0.25	0.65 ± 0.21	24.87 ± 5.61	46.34 ± 6.45
t值		15.565	7.203	8.421	15.435
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

讨 论

近年来, 儿童EBV感染发病率呈上升趋势, EBV原发感染时, 可引起传染性单核细胞增多症, 潜伏期5~15 d^[8-11]。EBV感染起病缓急不一, 主要表现为病毒引起的高热、淋巴结肿大、咽峡炎、皮疹、肝脾肿大、眼结膜充血、发绀以及鼻出血等, 还可引起神经系统、呼吸系统以及心血管系统等多种严重并发症, 严重威胁儿童健康。

EBV感染机体后可引起各类血细胞减少和低蛋白血症, 从而导致机会性感染、淋巴细胞增殖性疾病和凝血功能障碍等^[12-15]。凝血指标是一组凝血因子筛查试验, PT、APTT和FIB等可反映内外源凝血途径中凝血因子的活性和水平。凝血系统障碍可导致出血或者血栓形成。本研究发现, EBV感染患儿TT、PT和APTT显著延长, FIB下降和D-D二聚体水平升高, 提示EBV感染后患儿凝血功能异常。刘瑞海等^[16]和杨燕等^[17]研究也发现, EBV感染患儿凝血功能出现障碍, 血小板明显减少。肝脏是合成多种凝血因子的重要脏器, 可合成和灭活纤维蛋白溶解物和抗纤溶物质^[18-20]。EBV感染后的病毒免疫清除导致肝细胞损伤, 从而引起凝血功能障碍, 本研究结果与以上研究一致。本研究还发现, EBV感染患儿PLT计数显著低于健康儿童。可能与EBV抗原决定簇位于血小板膜糖蛋白GP II b上, 导致感染后抗体与血小板结合, 加速循环中血小板的清除; EBV直接作用于巨核细胞, 导致血小板生成减少等有关。

既往研究显示, EBV感染可导致细胞和体液免疫

功能紊乱, 体内IgG和IgM等抗体滴度上升^[21-23], 导致机体免疫功能失衡。淋巴细胞受病毒刺激后, 产生特异性抗体IgA、IgG和IgM, 干预机体的免疫应答反应^[24]。本研究显示, EBV感染患儿的IgM、IgG和IgA均显著升高, 同时细胞免疫指标中CD4⁺T显著减少, 而CD8⁺T细胞计数显著增加, 提示细胞免疫稳定性被破坏。同时, 患儿补体C3和C4水平均显著低于对照组。以上结果均提示患儿机体的体液免疫和细胞免疫均受损, 免疫功能失衡。

EBV感染患儿易发生免疫系统异常, 免疫细胞和巨噬细胞等异常扩增和活化, 炎性介质大量释放, 引起凝血功能障碍, 导致出血和贫血等, 因此临床工作中应重视免疫功能指标检测, 同时对患儿的凝血功能进行动态监测, 如出现进行性血细胞减少、凝血功能障碍和肝功能损伤等应及时予以治疗^[25]。

综上所述, EBV感染对患儿凝血和免疫功能均造成不良影响, 临床诊治中应予以重视。检测患儿凝血和免疫功能指标对于EBV感染及相关并发症的诊断、治疗和预后均有重要意义。本研究对EBV感染患儿凝血和免疫相关指标检测提供一定理论基础; 然而, 本研究也存在一定局限性, 如样本量小, 研究仅限于对儿童, 且缺少机制研究等。后续研究应进一步深入, 扩大样本量。

参 考 文 献

[1] Williams H, Mcaulay K, Macsween KF, et al. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells[J]. Brit J Haematol, 2015, 129(2):266-274.
[2] Cohen J, Gandhi M, Naik P, et al. Increased incidence of EBV-related

- disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning[J]. Br J Haematol, 2015, 129(2):229-239.
- [3] 姚孟薇, 谢莹. EB病毒感染上皮细胞机制的研究进展[J]. 广东医学, 2015, 36(3):472-474.
- [4] 冯景郁, 刘文渊. 宁波市儿童EB病毒感染的流行病学研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 26(2):266-267.
- [5] 陶小娟, 成胜权, 钱新宏, 等. 儿童非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的血清学和免疫学特征分析[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(6):434-437.
- [6] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. Blood, 2011, 5(2):12.
- [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] 牛晓桂, 张晓丽, 王婷, 等. 某三级甲等综合医院儿童EB病毒感染流行病学调查[J]. 中国医院统计, 2016, 23(3):199-200.
- [9] 吕洁, 金莲花, 孙景辉, 等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特点与发病年龄的关系: 附312例分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(6):518-521.
- [10] 陈红英, 刘春艳, 邹艳, 等. 小儿传染性单核细胞增多症218例临床特点分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(2):81-83.
- [11] 陶佳, 陈福雄, 陈德辉, 等. 儿童EB病毒感染及传染性单核细胞增多症临床特点和实验室检查分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3):200-203.
- [12] 喻晶, 王琳, 卢丽华, 等. 淋巴细胞及血浆EB病毒DNA在EBV感染相关疾病中表达的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6):15-18.
- [13] 张岩. EBV感染与淋巴系统增殖性疾病的相关性研究[D]. 青岛大学, 2013.
- [14] 刘洪军, 李春. 儿童慢性活动性EB病毒感染3例报告[J]. 安徽医药, 2011, 15(11):1382-1385.
- [15] 马帅. EB病毒感染相关肿瘤增殖性疾病的研究进展[J]. 中国急救医学, 2016, 36(8):749-753.
- [16] 刘瑞海, 李晶, 曲妮燕, 等. 4例EB病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(12):60-63.
- [17] 杨燕, 金晓希, 曾真, 等. EB病毒感染对住院新生儿血小板减少的影响[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(3):126-128.
- [18] 王志刚, 李玲. 凝血和血脂检测在肝硬化中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(2):214-215.
- [19] 李沛然, 张树永, 蔡硕, 等. 慢性肝衰竭患者凝血, 纤溶与抗凝指标变化研究[J]. 肝脏, 2016, 21(11):934-937.
- [20] 姒健敏. 肝硬化凝血指标及血小板参数变化与出血倾向关系的研究[D]. 温州医科大学, 2015.
- [21] 张慧, 李双杰, 袁远宏, 等. 儿童EB病毒感染不同临床疾病类型免疫功能研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(6):464-466.
- [22] 徐巧岚, 戴荣林, 徐敏. 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.
- [23] 熊维. EBV感染患儿不同疾病类型与其免疫状况的关系[J]. 安徽医药, 2014, 18(7):1272-1274.
- [24] 徐巧岚, 戴荣林, 徐敏. 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.
- [25] 叶丽静, 张婧, 叶颖子, 等. 急性EB病毒感染患儿肝功能损害临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22):1713-1716.

(收稿日期: 2018-08-13)

(本文编辑: 孙荣华)

解承娟, 李满桂, 任啟霞, 等. EB病毒感染患儿凝血和免疫功能相关指标分析及临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(2):162-166.