

• 传染性疾病专题

# 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害的 临床表现与免疫功能检测

郭 鹏

(北京京都儿童医院有限公司感染疾病科, 北京 102208)

**摘要:** **目的** 分析儿童传染性单核细胞增多症 (IM) 并发肝损害的临床表现, 以及免疫功能检测的意义, 为改善患儿预后提供参考依据。**方法** 回顾性分析北京京都儿童医院有限公司 2016 年 6 月至 2020 年 5 月收治的 186 例 IM 患儿的临床资料, 根据其是否发生肝损害分为肝损害组 (104 例)、非肝损害组 (82 例)。分析两组患儿的临床表现,  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞和自然杀伤细胞 (NK) 百分比,  $CD4^+/CD8^+$  比值, 以及血清免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 水平。**结果** 肝损害组患儿肝肿大发生率显著高于非肝损害组 ( $P<0.05$ ); 而两组患儿发热、脾肿大、浅表淋巴结肿大、皮疹、扁桃体肿大发生率相比, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ); 肝损害组患儿外周血  $CD3^+$ 、 $CD8^+$  百分比及血清 IgA、IgM、IgG 水平均显著高于非肝损害组; 外周血  $CD4^+$  百分比、 $CD4^+/CD8^+$  比值、NK 百分比均显著低于非肝损害组 (均  $P<0.05$ )。**结论** 与 IM 非肝损害患儿相比, IM 肝损害患儿肝肿大发生率显著升高, 且 IM 患儿免疫系统紊乱与并发肝损害密切相关, 因此, 临床中应加强对存在免疫功能紊乱 IM 患儿的监护, 及时采取针对性措施, 予以抗病毒、护肝及免疫调节治疗, 从而促进患儿康复, 改善预后。

**关键词:** 传染性单核细胞增多症; 肝损害; T 淋巴细胞; 免疫球蛋白; 自然杀伤细胞

**中图分类号:** R512.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.18.0005.03

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 是由 EB 病毒 (EBV) 感染所致的一种单核巨噬细胞系统急性增生性传染病。IM 患儿临床特征比较多样化, 且呈自限性, 常合并全身不适、疲乏等表现, 同时患儿发病后, 多器官、多系统均会受到侵犯, 出现呼吸系统、神经系统等并发症, 其中以肝功能损害最为常见<sup>[1]</sup>。IM 是一种免疫性疾病, 由 EBV 感染 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞 (NK) 后, 激活免疫应答反应及其伴随的细胞因子释放引起各种临床症状, 主要发病机制包括宿主免疫和体液免疫调节紊乱, 即宿主免疫功能和病毒致病间的平衡被打破所致, 提示 IM 患者机体存在细胞免疫和体液免疫功能紊乱<sup>[2]</sup>。据相关研究表明, EBV 对肝细胞没有直接杀伤作用, 肝损害的原因可能是乙型肝炎病毒的细胞毒性过敏反应, 在 IM 重症死亡病例中, 多数患者会出现肝功能衰竭<sup>[3]</sup>。截至目前, IM 患儿并发肝损害的机制尚未完全明确, 且免疫功能与肝损害的相关研究也尚不多见。基于此, 本研究回顾性分析了 186 例 IM 患儿的临床资料, 旨在探讨免疫功能检测在 IM 患儿中的意义, 为 IM 的早期诊断和治疗方法提供参考价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析北京京都儿童医院有限公司 2016 年 6 月至 2020 年 5 月收治的 186 例 IM 患儿的临床

资料, 根据其是否发生肝损害分为肝损害组 (104 例) 和非肝损害组 (82 例)。肝损害组中男患儿 62 例、女患儿 42 例; 年龄 1~14 岁, 平均  $(6.47 \pm 1.42)$  岁。非肝损害组中男患儿 43 例、女患儿 39 例; 年龄 2~14 岁, 平均  $(6.51 \pm 1.46)$  岁。肝损害组与非肝损害组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间可比。诊断标准: 参照《诸福棠实用儿科学 (第 7 版)》<sup>[4]</sup> 中关于 IM 的诊断标准, 且肝损害组患儿丙氨酸氨基转移酶 (ALT)  $\geq 80$  IU/L。纳入标准: 符合上述诊断标准, 且经临床检查证实者; 首次发病者; 发生发热、颈淋巴结肿大、咽峡炎、肝脾肿大及眼睑水肿等任意 3 项临床症状者; 临床资料完整者等。排除标准: 以往接受过免疫调节治疗者; 伴其他感染性疾病者; 发病前免疫系统异常者; 合并其他疾病造成肝损害者等。研究经北京京都儿童医院有限公司医学伦理委员会批准。

**1.2 检测方法** 入院后, 取所有受检患儿外周静脉血 5 mL, 其中 2 mL 使用流式细胞仪 [碧迪医疗器械 (上海) 有限公司, 型号: BD LSRFortessa] 检测 T 淋巴细胞 ( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ )、NK 百分比, 并计算  $CD4^+/CD8^+$  比值; 另取 3 mL 血样, 离心 ( $3\ 000\ r/min, 10\ min$ ), 取血清, 选用全自动生化分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: BS-200) 检测血清免疫球蛋白 A (IgA)、

免疫球蛋白 M( IgM)、免疫球蛋白 G( IgG)水平。

**1.3 观察指标** ①比较肝损害组、非肝损害组患儿的临床表现(发热、肝肿大、脾肿大、浅表淋巴结肿大、皮疹、扁桃体肿大)情况,以上症状通过测量腋温、触诊、直观检查进行诊断。②比较肝损害组、非肝损害组患儿的 T 淋巴细胞( CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分比)及 NK 细胞百分比,计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值。③比较肝损害组、非肝损害组患儿血清免疫球蛋白( IgA、IgM、IgG)水平。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,T 淋巴细胞与 NK 细胞百分比、血清免疫球蛋白水平首先进行正态性和方差齐性检验,以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,行 *t* 检验;临床表现以 [例 (%)] 表示,行  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿的临床表现比较** 肝损害组患儿肝肿大发生率较非肝损害组显著上升,差异有统计学意义 (*P*<0.05);而两组患儿发热、脾肿大、浅表淋巴结肿大、皮疹、扁桃体肿大发生率相比,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 1。

**2.2 两组患儿 T 淋巴细胞及 NK 细胞百分比比较** 肝损害组患儿外周血 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分比较非肝损害组显著上升;外周血 CD4<sup>+</sup> 百分比、NK 细胞百分比以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均较非肝损害组显著下降,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 2。

**2.3 两组患儿免疫球蛋白水平比较** 肝损害组患儿血清 IgA、IgM、IgG 水平均较非肝损害组显著上升,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 3。

## 3 讨论

IM 是由 EBV 感染引起的全身免疫异常性疾病,能够累及肝、脾、肾等多个器官,并能够导致呼吸系统、免疫系统及血液系统等并发症,其中肝损伤是 IM 常见的

表 3 两组患儿免疫球蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)

组别	例数	IgA	IgG	IgM
非肝损害组	82	1.19±0.42	9.21±1.65	1.64±0.53
肝损害组	104	1.68±0.51	13.43±2.49	2.03±0.37
<i>t</i> 值		7.022	13.224	5.901
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: IgA: 免疫球蛋白 A; IgM: 免疫球蛋白 M; IgG: 免疫球蛋白 G。

并发症,考虑为 EBV 感染淋巴细胞浸润所导致,EBV 可激活机体细胞免疫应答,淋巴结增生病变、浆细胞及中性粒细胞等炎症细胞浸润至中央静脉周围与肝小叶,因而对肝细胞造成损伤,因此临床上部分 IM 患儿常合并肝损害<sup>[5]</sup>。

EBV 传播途径主要有唾液、输血等,B 细胞被 EBV 感染后增殖,激发免疫 T 细胞与 B 细胞活化,T 细胞和 NK 细胞可杀灭被感染的 B 细胞,促使机体出现发热、脾大及非特异性淋巴细胞增多等表现<sup>[6]</sup>。上述结果中,肝损害组患儿肝肿大发生率较非肝损害组显著上升,提示相较于 IM 非肝损害患儿,IM 肝损害患儿肝肿大发生率更高。分析其原因可能为,EBV 感染机体后,单核巨噬细胞系统急性增生,引起肝内单核细胞浸润、局灶性坏死、星形细胞增生等肝纤维化病理发生发展,从而导致肝脏弥漫性增大,引发肝肿大<sup>[7]</sup>,因此 IM 合并肝损伤患儿肝肿大发生率较高;而 IM 典型的“三联征”为发热、咽峡炎、淋巴结肿大,但无特异性,本研究中两组患儿其他症状(发热、脾肿大、浅表淋巴结肿大、皮疹、扁桃体肿大)相比,差异均无统计学意义,与徐士福等<sup>[8]</sup>研究报道结果相似。

T 淋巴细胞为细胞免疫的效应细胞,且是重要的免疫调节细胞,机体被 EBV 感染后,刺激 B 淋巴细胞增殖,由于 EBV 特异性受体 CD21 存在于 B 细胞上,特异性受体与 EBV 结合后,使 B 淋巴细胞获得永生化,促使 EBV

表 1 两组患儿的临床表现比较 [例 (%)]

组别	例数	发热	肝肿大	脾肿大	浅表淋巴结肿大	皮疹	扁桃体肿大
非肝损害组	82	64(78.05)	33(40.24)	51(62.20)	65(79.27)	10(12.20)	71(86.59)
肝损害组	104	83(79.81)	77(74.04)	51(49.04)	79(75.96)	13(12.50)	95(91.35)
$\chi^2$ 值		0.086	21.669	3.205	0.287	0.004	1.083
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患儿 T 淋巴细胞与 NK 细胞百分比比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK(%)
非肝损害组	82	69.09±9.27	27.88±7.23	42.66±11.41	0.65±0.11	9.84±3.78
肝损害组	104	77.57±9.25	18.56±6.39	59.52±11.03	0.31±0.09	7.68±3.77
<i>t</i> 值		6.202	9.318	10.194	23.184	3.875
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: NK: 自然杀伤细胞。

大量复制；此外，人体感染 EBV 后，能够进一步使患者机体免疫系统功能紊乱，肝功能失偿代谢反过来也会影响机体免疫系统，造成机体免疫系统失衡，加重肝脏炎症反应，从而加重肝损伤<sup>[9]</sup>。机体感染 EBV 后，CD4<sup>+</sup>T 细胞会对 EBV 感染和复制产生免疫应答，合成并分泌淋巴因子，对局部炎症反应产生调节作用，阻碍被感染的 B 细胞增殖，大量消耗 CD4<sup>+</sup>T 细胞，由于外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞百分比下降，导致机体免疫力降低，肝脏更易于受损；同时，CD8<sup>+</sup>T 细胞百分比升高，转化为杀伤性的 T 淋巴细胞，将溶解 EBV 感染的 B 淋巴细胞，同时 CD8<sup>+</sup>T 细胞对肝细胞的攻击也会增强，导致 IM 合并肝损害患儿肝损伤加重；此外，IM 合并肝损害患儿 CD4<sup>+</sup>T 细胞百分比下降，CD8<sup>+</sup>T 细胞百分比上升，故 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值下降<sup>[10-11]</sup>。NK 细胞参与 IM 的发生、发展过程，IM 患儿疾病发展过程中，外周血中大量 NK 细胞向肝脏迁移，造成 NK 细胞数量下降、细胞活性被抑制，同时 NK 细胞无法充分发挥其免疫监视功能，容易造成肝脏的免疫活性失调，增加肝损害的发生风险<sup>[12]</sup>。上述结果中，肝损害组患儿外周血 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分比均显著高于非肝损害组，外周血 CD4<sup>+</sup> 百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值、NK 细胞百分比均显著低于非肝损害组，提示与 IM 非肝损害患儿相比，IM 肝损害患儿免疫功能紊乱情况更加严重。

有研究证实，IM 的发病机制为自身免疫反应导致组织器官损伤和相应功能障碍，常常会导致免疫球蛋白水平发生变化<sup>[13]</sup>。IM 患儿发生肝损害的过程中，抑制肝脏 Kupffer 细胞功能，无法对自身抗原与肠道吸收的抗原及时清除，无法有效发挥其吞噬作用，使抗体、抗原产生过多，从而导致免疫球蛋白异常升高<sup>[14-15]</sup>。上述结果中，肝损害组患儿血清 IgA、IgM、IgG 水平均较非肝损害组显著上升，提示 IM 肝损害患儿的 EBV 感染程度强于 IM 非肝损害患儿，IM 肝损害患儿体内存在强烈的免疫应答反应，有助于临床诊断。

综上，与 IM 非肝损害患儿相比，IM 肝损害患儿肝肿大发生率更高，且 IM 患儿免疫系统紊乱与并发肝功能损害有关，因此，临床中应加强对存在免疫功能紊乱的 IM 患儿的监护，及时采取抗病毒、护肝及免疫调节等有针对性的治疗措施，从而促进患儿康复，改善预后。但本研究尚存在研究中心单一、缺少随访资料等不足，在今后的研究中可通过开展多中心的长期随访来验证本研究结果，为改善患儿预后提供更准确的参考依据。

## 参考文献

[1] OBINNA C, ANNE M, REGINA F, et al. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-

Barr virus infection - sciencedirect[J]. Cell Rep, 2013, 5(6): 1489-1498.

- [2] 叶翠燕, 苏宝凤. 传染性单核细胞增多症患儿外周血淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞的变化及临床意义 [J]. 中国医药, 2019, 14(12): 1830-1833.
- [3] TALITA A F M, IRAN B C, IGOR B C, et al. Genotypes of Epstein-Barr virus (EBV1/EBV2) in individuals with infectious mononucleosis in the metropolitan area of Belém, Brazil, between 2005 and 2016[J]. Braz J Infect Dis, 2020, 24(4): 322-329.
- [4] 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, 2005: 27-34.
- [5] 张霞, 付笑迎, 蔡德丰, 等. EB 病毒感染传染性单核细胞增多症和噬血细胞综合征患儿免疫功能分析 [J]. 海南医学, 2018, 29(23): 3270-3273.
- [6] 何启明, 黄英姿, 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): 111-113.
- [7] 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.
- [8] 徐士福, 王孙尧. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害患者临床和免疫特点 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(2): 130-132.
- [9] 张翊, 伍鸣杰, 朱朝海. EB 病毒血症对儿童传染性单核细胞增多症免疫功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(13): 2081-2083.
- [10] 刘晓宇, 呼婵娟, 张俊红, 等. EBV 感染致传染性单核细胞增多症患儿外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白变化研究 [J]. 传染病信息, 2021, 34(6): 545-548.
- [11] 刘姜艳, 孙军, 茆康卫, 等. 儿童传染性单核细胞增多症免疫功能变化与肝功能损害相关性研究 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(3): 91-94.
- [12] ARCHANA P, COREY S, ANDREW H, et al. Impaired Epstein-Barr virus-specific neutralizing antibody response during acute infectious mononucleosis is coincident with global b-cell dysfunction[J]. J Virol, 2015, 89(17): 9137-9141.
- [13] 符佳, 张玉凤, 朱欣欣, 等. 传染性单核细胞增多症外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白变化特点分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(11): 1472-1475.
- [14] 朱生东, 杨红平, 晁荣, 等. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害相关因素分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(2): 274-276.
- [15] VANDANA K, KENNETH I W, SCOTT D B, et al. Dynamics of viral and host immune cell microRNA expression during acute infectious mononucleosis[J]. Front Microbiol, 2017, 15(8): 2666.