

阿糖腺苷对 EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症患儿 T 淋巴细胞亚群的影响

祁鑫

(盐城市第三人民医院儿内科, 江苏 盐城 224000)

【摘要】目的 探讨阿糖腺苷对 EB 病毒 (EBV) 相关性传染性单核细胞增多症 (EBV-IM) 患儿 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 9 月盐城市第三人民医院收治的 54 例 EBV-IM 患儿, 并以随机数字表法分为对照组 (退热、抗感染、护肝等对症治疗 + 更昔洛韦治疗) 与观察组 (对症治疗 + 阿糖腺苷治疗), 各 27 例。比较两组患儿治疗后治疗效果, 各项临床症状恢复时间, 治疗 1、2 周后 EB 病毒 DNA (EBV-DNA)、EB 病毒早期抗原免疫球蛋白 G 抗体 (EBV-EA-IgG) 及 EB 病毒衣壳抗原免疫球蛋白 M 抗体 (EBV-VCA-IgM) 阴转情况, 治疗前与治疗 2 周后 T 淋巴细胞亚群 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值) 水平。**结果** 较对照组, 观察组患儿临床总有效率更高, 各项临床症状恢复时间 (退热、咽峡炎改善、淋巴结肿大消退、肝脏回缩至正常、脾脏回缩至正常) 均缩短; 治疗 1、2 周后观察组患儿 EBV-DNA、EBV-EA-IgG 及 EBV-VCA-IgM 阴转率较对照组均升高; 较治疗前, 治疗后两组患儿 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 百分比均降低, 观察组低于对照组; $CD4^+$ 百分比、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均升高, 观察组高于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 阿糖腺苷治疗 EBV-IM 患儿, 可有效清除 EBV, 纠正免疫紊乱, 调节 T 淋巴细胞比例, 从而提高细胞免疫功能, 缩短临床症状恢复时间, 且疗效显著。

【关键词】 阿糖腺苷; 人类疱疹病毒 4 型; 传染性单核细胞增多症; T 淋巴细胞亚群

【中图分类号】 R512.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.05.0042.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.014

EB 病毒 (EBV) 属于人类疱疹病毒 4 型, 主要通过唾液传播, 也可经输血传染, 与多种恶性肿瘤的发生密切相关。EBV 感染是导致传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 的重要因素之一, 好发于儿童群体, 患儿常见发热、咽峡炎、颈部淋巴结肿大等症状, 若未及时得到有效治疗, 威胁患儿生命安全。对于此症, 临床上主要进行退热、抗感染、护肝等对症治疗, 但效果不明显^[1]。更昔洛韦为临床常用抗病毒药, 对于因免疫功能缺陷而感染巨细胞病毒的患儿治疗效果较好, 但该药具有细胞毒性, 且对于 EBV 相关性传染性单核细胞增多症 (EBV-IM) 患儿的抗病毒作用无法达到理想效果^[2]。阿糖腺苷为抗病毒药, 主要通过抑制病毒 DNA 多聚酶活性, 以阻断病毒 DNA 的合成, 对多种病毒的杀灭作用较强^[3]。基于此, 本研究旨在探讨阿糖腺苷治疗 EBV-IM 患儿后, 其 T 淋巴细胞亚群水平的变化, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 9 月盐城市第三人民医院收治的 54 例 EBV-IM 患儿, 并以随机数字表法分为对照组和观察组, 各 27 例, 对照组中男患儿 15 例, 女患儿 12 例; 年龄 3~13 岁, 平均 (8.00 ± 1.21)

岁; 病程 6~13 d, 平均 (9.50 ± 1.02) d。观察组中男患儿 16 例, 女患儿 11 例; 年龄 2~13 岁, 平均 (8.00 ± 1.23) 岁; 病程 5~14 d, 平均 (9.50 ± 1.05) d。两组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。诊断标准: 参照《诸福棠实用儿科学 (第 8 版)》^[4] 中关于 EBV-IM 的诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准, 有发热、咽峡炎、肝脏肿大、脾脏肿大等症状者; EB 病毒 DNA (EBV-DNA) 阳性、EB 病毒早期抗原免疫球蛋白 G 抗体 (EBV-EA-IgG) 及 EB 病毒衣壳抗原免疫球蛋白 M 抗体 (EBV-VCA-IgM) 等 EBV 特异性抗体阳性等。排除标准: 有心肌炎、重症基础性疾病者; 有全身感染性疾病者; 有自身免疫性疾病者等。本研究已通过院内医学伦理委员会批准, 所有患儿法定监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患儿行退热、抗感染、护肝等对症治疗后, 加以 10 mg/kg 体质量注射用更昔洛韦 (湖北科益药业股份有限公司, 国药准字 H10980189, 规格: 50 mg/支) 静脉滴注, 2 次/d, 治疗 1 周后剂量变更为 5 mg/kg 体质量, 1 次/d, 并继续持续给药 1 周。观察组患儿对症治疗后, 加以注射用单磷酸阿糖腺苷 (瑞阳制药股份有限公司, 国药准字 H20084333, 规格: 0.1 g/支) 静脉滴注, 10 mg/kg 体质量, 1 次/d, 持续治疗 2 周。

作者简介: 祁鑫, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 儿内科疾病的诊治。

1.3 观察指标 ①对患儿临床疗效进行判定,分为显效(用药5 d内体温开始下降,7 d内恢复正常,肝脏、脾脏体积缩小,咽峡炎好转,异型淋巴细胞比例恢复正常)、有效(用药7 d内体温开始下降,10 d内恢复正常,肝脏、脾脏体积缩小,咽峡炎好转,异型淋巴细胞比例下降但未恢复正常)、无效(用药治疗10 d内体温仍未恢复正常水平,肝脏、脾脏体积等均未见明显缩小,异型淋巴细胞比例未见明显改变)^[4]。总有效率=显效率+有效率。②统计两组患儿临床症状恢复时间(退热、咽峡炎改善、淋巴结肿大消退、肝脏回缩至正常、脾脏回缩至正常)。③于治疗1、2周后采集患儿静脉血5 mL,抽取其中2 mL,加入淋巴细胞分离液2 mL,以2 000 r/min的转速,离心10 min,吸取白细胞层,然后以12 000 r/min离心5 min,去除上清液,在沉淀中加入DNA提取液,应用荧光定量聚合酶链反应扩增法检测EBV-DNA(阳性:扩增曲线呈S形,且EBV-DNA $>1\times 10^3$ copies/mL);另取3 mL样本,以3 000 r/min离心5 min后采集上层血清,以酶联免疫吸附实验法检测EBV-EA-IgG(阳性:标本吸光度/标准品吸光度 >0.50)、EBV-VCA-IgM(阳性:标本吸光度/标准品吸光度 ≥ 0.80)。④血样采集方法同③,随后采用流式细胞仪对患儿CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分比进行检测,并对CD4⁺/CD8⁺比值进行计算。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;经K-S检验证实计量资料均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较 观察组患儿治疗总有效率[96.30%(26/27)]相比于对照组[70.37%(19/27)]升高,

差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患儿治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	27	12(44.44)	7(25.93)	8(29.63)	19(70.37)
观察组	27	16(59.26)	10(37.04)	1(3.70)	26(96.30)
χ^2 值					4.800
P 值					<0.05

2.2 两组患儿临床症状恢复时间比较 观察组患儿临床症状恢复时间相比于对照组均缩短,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 两组患儿各项抗体阴转率比较 治疗1、2周后,相较于对照组,观察组患儿EBV-DNA、EBV-EA-IgG及EBV-VCA-IgM阴转率均升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 两组患儿T细胞亚群水平比较 相较于治疗前,治疗后两组患儿CD3⁺、CD8⁺百分比均降低,观察组低于对照组;CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值均升高,观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

IM主要是一种由EBV引起的、以侵犯淋巴系统为主的急性感染性疾病,因EBV-IM为免疫病理学疾病,其病理特征是EBV感染下的CD8⁺T淋巴细胞被过度激活,产生大量细胞因子,引起相关脏器损害。临床治疗分为对症治疗、抗病毒治疗两部分,可在一定程度上缓解患儿症状,但单一治疗效果不佳^[5]。更昔洛韦是目前临床治疗EBV-IM使用率较高的抗病毒药物,通过竞争性抑制脱氧鸟苷三价磷酸盐与DNA聚合酶的结合,起到抗病毒效应,但其不良反应较多,导致患儿耐药性较差,进而影响疗效^[6]。

阿糖腺苷的代谢产物可通过作用于病毒DNA多聚酶

表2 两组患儿临床症状恢复时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	退热时间	咽峡炎改善时间	淋巴结肿大消退时间	肝脏回缩至正常时间	脾脏回缩至正常时间
对照组	27	4.98 \pm 0.60	5.27 \pm 0.67	10.87 \pm 2.12	7.23 \pm 0.81	10.65 \pm 1.73
观察组	27	3.65 \pm 0.45	4.13 \pm 0.48	7.49 \pm 2.03	6.21 \pm 0.76	7.23 \pm 1.68
t 值		9.215	7.187	5.984	4.772	7.369
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 两组患儿各项抗体阴转率比较[例(%)]

组别	例数	EBV-DNA 阴转		EBV-EA-IgG 阴转		EBV-VCA-IgM 阴转	
		治疗1周后	治疗2周后	治疗1周后	治疗2周后	治疗1周后	治疗2周后
对照组	27	14(51.85)	17(62.96)	13(48.15)	16(59.26)	13(48.15)	17(62.96)
观察组	27	22(81.48)	26(96.30)	21(77.78)	25(92.59)	22(81.48)	26(96.30)
χ^2 值		5.333	9.247	5.082	8.206	6.577	9.247
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:EBV-DNA:EB病毒DNA;EBV-EA-IgG:EB病毒早期抗原免疫球蛋白G抗体;EBV-VCA-IgM:EB病毒衣壳抗原免疫球蛋白M抗体。

表 4 两组患儿 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	27	62.32±2.89	60.21±3.60*	22.91±5.78	30.21±5.87*	39.27±11.98	29.33±2.67*	0.42±0.14	1.06±0.28*
观察组	27	63.02±2.91	58.30±3.21*	22.95±5.80	34.10±6.10*	39.30±12.01	24.10±2.58*	0.43±0.15	1.42±0.26*
t 值		0.887	2.058	0.025	2.388	0.009	7.319	0.253	4.896
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。

表达，阻断病毒 DNA 的复制，抗病毒作用显著，可促进患儿疾病的有效改善，其作用机制与更昔洛韦类似，但阿糖腺苷在停药后血浆浓度会快速降低，减少不良反应的发生情况，从而避免因不良反应的发生影响患儿依从性，导致治疗效果不佳^[7]。本研究发现，相较于对照组，观察组患儿各项临床症状恢复时间均缩短，治疗总有效率升高，提示阿糖腺苷治疗 EBV-IM 患儿，可有效缩短临床症状恢复时间，疗效显著。

EBV 不仅会感染 B 淋巴细胞，还会对 NK 细胞、T 淋巴细胞亚群等其他细胞产生感染，使患儿免疫功能受到损伤，抵抗病毒功能的能力下降，且无法清除感染病毒的免疫细胞，刺激淋巴细胞释放大量的细胞因子，降低患儿机体免疫力，不利于病情恢复^[8]。本研究中，治疗 1、2 周后，观察组患儿 EBV-DNA、EBV-EA-IgG 及 EBV-VCA-IgM 阴转率均高于对照组，提示阿糖腺苷可清除 EBV，纠正免疫紊乱，作用明显。分析其原因可能是，阿糖腺苷为嘌呤核苷类抗病毒药物，其通过抑制病毒信使 RNA（mRNA）和转移 RNA（tRNA）的甲基化，发挥抗病毒作用，同时阿糖腺苷作为病毒 DNA 聚合酶活性抑制剂和病毒核苷酸还原酶活性剂，具有双倍的抑制病毒复制能力，相比于更昔洛韦（病毒 DNA 聚合酶活性抑制剂）的抗病毒效果更好^[9]。

EBV 进入 B 淋巴细胞循环后，会造成全身性感染，导致 T 淋巴细胞出现强烈的免疫应答，并转化为病毒性 T 淋巴细胞，对周围器官组织造成损害^[10]。本研究中，治疗 2 周后观察组患儿 CD3⁺、CD8⁺ 均低于对照组，CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组，提示阿糖腺苷可有效增强 EBV-IM 患儿机体 T 淋巴细胞亚群活力，改善免疫系统的功能，提高患儿机体抵抗疾病的能力，促进病情恢复。分析原因可能为，更昔洛韦的半衰期为 2.9 h，相比于阿糖腺苷 3.5 h 的半衰期更短，虽然能通过发挥抗病毒作用来改善免疫功能，但维持时间短，因此整体治疗效果并不理想；而阿糖腺苷水溶性好、起效快，在进入细胞后，磷酸化为阿糖腺苷二磷酸和阿糖腺苷三磷酸，抗病毒活性主要由三磷酸所引起，通过竞争性地结合病毒 DNA 上的结合位点，抑制病毒 DNA 上的转移酶活性，渗入病毒并与 DNA 链末端位置进行连接，抑制

病毒 DNA 的继续合成，进而改善机体状态，减轻 EBV 对免疫功能的损伤，调节 T 淋巴细胞，增强患儿免疫力^[11]。

综上，阿糖腺苷治疗 EBV-IM 患儿，可有效清除 EBV，纠正免疫紊乱，调节 T 淋巴细胞，从而缩短临床症状恢复时间，且疗效显著，值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 邵芬,王雨欣,谭雅心,等.EB 病毒感染同传染性单核细胞增多症 T 细胞水平的相关性 [J]. 中外医学研究, 2022, 20(18): 89-92.
- [2] 张辉,李虹媛,张建明. 匹多莫德联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 及更昔洛韦治疗 EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症患儿的效果 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(3): 99-102.
- [3] 任文娟,李佳,高春燕,等. 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 [J]. 安徽医药, 2020, 24(11): 2291-2294.
- [4] 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, 2015: 916-919.
- [5] 单鸣凤,胡静,穆原,等. 更昔洛韦联合干扰素- $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1174-1178.
- [6] 毕晶,夏明倩,王冬萌,等. 干扰素 1b 联合更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症的临床研究 [J]. 河北医药, 2019, 41(11): 1609-1613.
- [7] 徐晓梅,高健,陈必全. 热毒宁联合阿糖腺苷治疗传染性单核细胞增多症患儿的临床效果及对 T 淋巴细胞亚群和炎症因子水平的影响 [J]. 中国医药, 2021, 16(12): 1874-1877.
- [8] 吴铁峰. 匹多莫德对传染性单核细胞增多症患儿 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(6): 467-471.
- [9] 何露,周晓玲,蔡晶娟. 阿糖腺苷治疗传染性单核细胞增多症对患儿退热时间、淋巴结肿大消退时间的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(12): 1571-1573.
- [10] 和岚,刘青,谭雅楠. EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症患儿 T 淋巴细胞亚群临床意义分析 [J]. 医药前沿, 2021, 11(17): 172-173.
- [11] 李春焕,辛长顺,冯清胜,等. 阿糖腺苷治疗 EBV 感染相关性儿童传染性单核细胞增多症的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(20): 89-90.