

- 定[J]. 健康研究, 2001, 31(6): 407
- [10] Zivkovic V, Jakovljevic V, Djordjevic D, et al. The effects of homocysteine-related compounds on cardiac contractility, coronary flow, and oxidative stress markers in isolated rat heart[J]. Mol Cell Biochemistry, 2012, 370(1/2): 59
- [11] Kalela A, Koivu T A, Sisto T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2002, 62(5): 337
- [12] Mishra P K, Tyagi N, Kundu S, et al. MicroRNAs are involved in homocysteine-induced cardiac remodeling[J]. Cell Biochem Biophys, 2009, 55(3): 153
- [13] Pankaj C, Anuradha K, Srikanth G, et al. Differential regulation of DNA methylation versus histone acetylation in cardiomyocytes during HHcy in vitro and in vivo: An epigenetic mechanism[J]. Physiol Genomics, 2014, 46(7): 245
- [14] Narayanan N, Tyagi N, Shah A, et al. Hyperhomocysteinemia during aortic aneurysm, a plausible role of epigenetics[J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2013, 5(1): 32
- (2016-08-18 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)03-0224-03

论 著

儿童传染性单核细胞增多症伴肝功能损害的相关临床因素分析

吴洁^{1,2}, 刘长山¹

(1. 天津医科大学第二医院儿科, 天津 300211; 2. 天津市红桥医院儿科, 天津 300131)

摘要 目的: 分析儿童传染性单核细胞增多症(IM)伴肝功能损害的相关因素, 早期及时发现 IM 伴肝功能损害并干预。方法: 回顾性分析 102 例 IM 住院患儿的临床资料, 统计及分析不同的年龄、性别、季节及病情的严重程度等因素与肝功能损害发生率的关系。结果: 102 例 IM 中, 56 例(54.9%)出现不同程度的肝功能损害。其中: 7~12 岁组的肝功能损害的发生率(92.00%)高于<3 岁组(25.53%)和 3~7 岁组(58.14%)。男、女童肝功能损害的发生率差异暂无统计学意义($P>0.05$)。秋季肝功能损害发病率最高(81.8%), 与其他组比较有统计学意义($P<0.01$), 且春季与夏季及冬季相比亦存在统计学意义($P<0.01$); 病情程度严重者, 肝功能损害的发生率升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 儿童 IM 的肝功能损害与其年龄、季节、病情严重的程度等有关。对此类肝功能损害的高危患儿需要加强其监护并给予早期护肝治疗。

关键词 传染性单核细胞增多症; 肝功能损害; 临床分析; 儿童

中图分类号 R725.1

文献标志码 A

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是儿童时期常见的感染性疾病之一, 是由 EB 病毒(EBV)感染其单核-巨噬细胞系统所导致的传染性疾病。IM 主要临床特点是发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝脾肿大等。实验室检查中可见全血淋巴细胞增多并出现变异的淋巴细胞(异淋)^[1], 以及部分肝功能出现损害。本文回顾性分析 102 例 IM 住院患儿的临床资料, 分析不同的临床因素与肝功能损害发生率的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集天津医科大学第二医院儿科 2012 年 1 月-2015 年 6 月因 IM 住院儿童 102 例临床资料。其中男 71 例, 女 31 例。年龄 8 个月~12 岁, 平均年龄为(4.75±2.82)岁。年龄的分组为<3 岁组 34 例, 3~7 岁组 43 例, 7~12 岁组 25 例。

1.1.1 纳入标准 所有研究对象均经临床以及实验室诊断符合 IM 的诊断标准, 以下 2 项必需同时满足: (1) 以下临床症状中的 3 项: 发热、颈淋巴结肿大、咽峡炎、肝大、脾大; (2) 原发性的 EBV 感染的血清学证据: VCA-IgM 和 VCA-IgG 阳性, 并且抗 EBV-NA-IgG 阴性; 或者抗 VCA-IgM 阴性而抗 EBV-CA-IgG 阳性, 并且为低亲和力的抗体^[2]。肝功能损害的标准: 在原发性疾病的基础上, 发现血清肝功能检查指标符合血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或门冬氨酸转移酶(AST)超过正常值, 和/或者血清总胆红素(TBIL)和/或血清直接胆红素(DBIL)升高超过正常值。

1.1.2 排除标准 存在 EBV 感染但不符合 IM 的诊断标准的; C 反应蛋白(CRP)>20 mg/L、血清降钙素原(PCT)>0.5 μg/L 考虑合并细菌感染, 巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)等感染^[2]; 传染性肝炎, 母乳性黄疸, 因心肌或骨骼肌疾病引起转氨酶

作者简介 吴洁(1983-), 女, 主治医师, 学士, 研究方向: 儿科学; 通信作者: 刘长山, E-mail: chshliu@eyou.com。

升高的均排除。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 入院第2日晨起空腹抽取静脉血4 mL分别测定EBV抗体4项和肝功能。对病程长、症状反复、治疗效果不理想的,病情重的患儿3周后监测血浆中EBV-DNA拷贝数。

1.2.2 EBV血清学检测 采用德国OUMENG公司的EBV抗体4项ELISA检测试剂盒(VCA-IgM、VCA-IgG、EA-IgG和EBNA-1-IgG)。生化分析血标本用上海长征生物股份有限公司的肝功能试剂盒按照生化仪操作的流程进行肝功能分析。EBV-DNA检测采用达安基因股份有限公司的试剂盒进行检测,使用TapMan荧光探针基因PCR扩增法。

1.3 统计学处理 采用SAS统计学分析软件包进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组患儿肝功能损害的发生率比较 见表1。<3岁组的肝功能损害发生率小于3~7岁组,>7岁组的肝功能损害发生率大于3~7岁组。差异有统计学意义($P<0.01$)。

表1 不同年龄组的患儿的肝功能损害的发生率比较

| 年龄组/岁 | <i>n</i> | 肝功能损害/ <i>n</i> (%) |
|-------|----------|-------------------------|
| <3 | 34 | 8(25.53) ¹⁾ |
| 3~7 | 43 | 25(58.14) ²⁾ |
| >7 | 25 | 23(92.00) ³⁾ |

¹⁾与²⁾比较 $P<0.01$;¹⁾与³⁾比较 $P<0.01$;²⁾与³⁾比较 $P<0.01$

2.2 不同性别的患儿肝功能损害的发生率比较 男童(71例)的肝功能损害发生率(56.35%)相比女童(31例)肝功能损害发生率(51.61%)无明显差异($\chi^2=0.1946$, $P>0.05$)。

2.3 不同发病季节的患儿肝功能损害的发生率比较 见表2。秋季发病率最高(81.8%),与其他组比较有统计学意义($P<0.01$),且春季与夏季及冬季相比亦存在统计学意义。

表2 不同季节发病的患儿肝功能损害发生率比较

| 发病季节 | <i>n</i> | 肝功能损害/ <i>n</i> (%) |
|------|----------|------------------------|
| 春季 | 23 | 18(78.3) ¹⁾ |
| 夏季 | 20 | 5(25) ²⁾ |
| 秋季 | 33 | 27(81.8) ³⁾ |
| 冬季 | 26 | 6(23) ⁴⁾ |
| 合计 | 102 | 56(54.9) |

¹⁾与²⁾比较 $P<0.01$;¹⁾与³⁾比较 $P>0.05$;²⁾与³⁾比较 $P<0.01$;²⁾与⁴⁾比较 $P>0.05$;³⁾与⁴⁾比较 $P<0.01$;¹⁾与⁴⁾比较 $P<0.01$

2.4 不同病情严重程度的肝功能损害发生率比较 根据IM累及的脏器,如肝、脾、淋巴结、扁桃腺、心脏、皮肤等的数量将患儿划分为3度:轻度:累及器官 ≤ 1 个,中度:累及器官2~3个,重度:累及器官>3个。其中轻度48例,中度39例,重度15例。比较不同轻重病情患儿的肝功能损害的发生率,见表3。轻度发生率小于中度和重度,差异具有统计学意义,中度和重度的肝功能损害的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 不同病情严重程度的肝功能损害的发生率比较

| 病情程度 | <i>n</i> | 肝功能损害/ <i>n</i> (%) |
|------|----------|-------------------------|
| 轻度 | 48 | 18(37.50) ¹⁾ |
| 中度 | 39 | 25(64.10) ²⁾ |
| 重度 | 15 | 13(86.67) ³⁾ |

¹⁾与²⁾比较 $P<0.05$;¹⁾与³⁾比较 $P<0.01$;²⁾与³⁾比较 $P>0.05$

3 讨论

IM的典型表现是儿童原发性EBV的感染。EBV为人类疱疹病毒,超过95%的全世界成年人存在感染,为广泛传播^[3]。EBV属DNA病毒,为疱疹病毒科,具有周期复活、潜伏持久的特点。据研究,在亚洲,日本和我国儿童的发病年龄大多在学龄前期^[4],主要原因考虑为与此学龄前期免疫力相对较低、在家庭或托幼、唾液经口腔飞沫传播等^[5]。在西方国家,欧洲,主要见于成人和青少年^[6]。而与前报道不同,本报告EBV感染IM的患儿主要是学龄期及学龄前期儿童,发病的高峰年龄在4~6岁,与Elizabeth等^[7]报道的中国台湾和中国香港IM患儿存在EBV感染的结果相一致,这与发达国家报道存在的差异的原因可能为人口密度、生活习惯和卫生状态等。

IM一般是良性自限性疾病,全年发病,散发为主,常累及多个器官及系统,特别是肝脏肿大,肝功能损害是最常见的并发症^[8]。国外文献报道约78%~90%的IM患儿出现了肝功能损害,而国内文献显示约65%~74%的IM患者出现肝脏肿大,但肝功能损害的数量较国外低,约为49%左右^[9]。本文中发现,102例IM中,56例(54.9%)出现不同程度的肝功能损害,其中,7~12岁组的肝功能损害发生率(92.00%)高于其他年龄组。肝功能损害率为54.9%,与国内报道基本一致,并且随年龄增大,肝功能的损害程度相对严重。本文中IM男女比例为2.29:1,男性明显多于女性患儿,与以往病例研究结论相符^[10]。但男、女童肝功能损害的发生率差异暂无统计学意义($P>0.05$)。

EBV 感染的季节性也具有明显性,根据流行病学及临床研究考虑以春季及秋季为主,但国内外研究报告仍结论不一,亦有报告研究高峰期发生在夏秋季^[1]。本研究病例结论秋季肝功能损害发病率最高(81.8%),与其他组比较有统计学意义($P<0.01$),且春季与夏季及冬季相比亦存在统计学意义,考虑与中国北方地区春秋季节病毒活动频繁,致病力强,易发生肝功能损害有关。

导致肝功能损害机制主要是 EBV 感染人体后,引起单核巨噬细胞系统急剧增生,造成肝内单核细胞浸润、星形细胞增生或局灶性坏死,肝功能损害多发生于病程的第 1~2 周,甚至最早可出现于病程第 2 天。肝功能的损害多数以肝转氨酶增高为主,ALT 升高为多,ALT 在肝细胞中含量最多,当肝细胞受损其大量释放入血,使血液中 ALT 增高,但胆红素无明显升高,黄疸者罕见。研究表明,ALT 增高阳性率均高于 AST,恢复期转氨酶大多可明显好转,可见此类疾病肝脏损害轻。GGT 升高者多伴脾肿大,原因多为局部淋巴细胞浸润严重^[12]。患儿的年龄越大,肝功能的损害越明显,即年龄越大,机体防御反应性越强,损害更加明显^[13-14]。本次研究考虑病情程度严重者,此肝功能损害的发生率升高,差异有统计学意义,也得到了类似的结论。

一般认为 IM 为自限性疾病,以对症治疗为主。但近年对 IM 患儿的追踪研究发现,小部分患儿病情反复、迁延,预后不佳^[15]。目前国内外对 IM 的抗病毒治疗及药物选择仍有争议。国内大部分使用更昔洛韦抗病毒治疗。然而,部分患儿出现白细胞数下降、粒细胞减少、甚至粒细胞缺乏等明显副作用。随后改用阿昔洛韦口服抗病毒治疗,上述现象亦较常见。同时,也发现部分没有使用任何抗病毒药物的 IM 患儿,仅予常规对症处理,其病程可呈自限过程。

综上所述,儿童 IM 肝功能损害与患儿的年龄、季节、病情严重的程度等密切相关。同时提示:只要疾病确诊,在进行抗病毒、对症治疗过程中,一定要尽早进行保肝护肝治疗,特别是对肝功能损害高危患儿应加强其监护及早期护肝治疗。但本文统计

中、重度组肝功能损害发生率差异无统计学意义(考虑可能与试验样本量偏小有关),而临床上考虑仍有一定意义,故不可轻易下结论。

参考文献:

- [1] 彭俊波,陈斌斌,邓陈华. 儿童 EB 病毒相关传染性单核细胞增多症 108 例临床分析[J]. 热带医学杂志, 2015,15(12):1653
- [2] 谢正德. 儿童 EB 病毒传染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准[J]. 实用儿科临床杂志, 2007,22(22):1759
- [3] Luzuriaga K, Sullivan J L. Infectious mononucleosis[J]. N Engl J Med, 2010,362(21):1993
- [4] 陈倩,胡正,张其华. 761 例住院儿童 EB 病毒感染分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013,15(3):183
- [5] Arai A, Yamaguchi T, Komatsu H, et al. Infectious mononucleosis accompanied by clonal proliferation of EBV-infected cells and infection of CD8-positive cells[J]. Inter J Hematol, 2014, 99(5):671
- [6] 龙涛,苏秦,肖骁,等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特征分析[J]. 中国社区医师, 2016,32(15):89
- [7] Elizabeth V, Denis M, Ian C, et al. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak[J]. BMC Infect Dis, 2014,14(7):151
- [8] Yao Y, Duan H, Yan H, et al. Clinically controlled study on children's infectious mononucleosis treated by Chinese medicine[J]. Chin J Integrative Med, 2009,15(5):347
- [9] Gao L W, Xie Z D, Liu Y Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China[J]. World J Pediatr, 2011, 7(1):45
- [10] 朴金花,孙景辉,杨思睿. 儿童传染性单核细胞增多症临床特点与发病年龄的关系[J]. 中国小儿血液, 2005,10(2):71
- [11] 赵方,彭华,曾宾,等. 不同年龄儿童传染性单核细胞增多症临床分析[J]. 中华全科医学, 2008,6(11):1133
- [12] 邵志莉,孙宝兰,王忠慧,等. 儿童传染性单核细胞增多症及相关疾病的肝功能分析[J]. 湖北民族学院学报, 2015,32(3):24
- [13] Hübner M, Bozic M, Konrad P, et al. Analytical and clinical performance of a new molecular assay for Epstein-Barr virus DNA quantitation[J]. J Vir Meth, 2015,223(2):19
- [14] 冉志玲,肖斌,刘红瑞,等. 儿童传染性单核细胞增多症血浆蛋白质组学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015,17(3):254
- [15] Wang Y, Li J, Ren Y Y, et al. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19(4):382

(2016-09-02 收稿)