

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议

中华医学会儿科学分会感染学组

全国儿童 EB 病毒感染协作组

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 为疱疹病毒科, 属于 γ 亚科, 是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒, 1964 年由 Epstein 等^[1] 首次在非洲儿童的淋巴瘤组织培养中发现。EBV 在人群中感染非常普遍, 90% 以上的成人血清 EBV 抗体阳性。EBV 主要通过唾液传播, 也可经输血途径传播。原发性 EBV 感染是指初次感染 EBV。国外资料显示, 6 岁以下儿童大多表现为无症状感染或仅有上呼吸道症状等非特异性表现, 但在青少年约 50% 表现为传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)^[2]。原发性 EBV 感染后, 病毒在记忆性 B 淋巴细胞中建立潜伏感染, 终生携带病毒。在少数情况下, EBV 可感染 T 淋巴细胞或 NK 细胞, 导致持续活动性感染, 引起 EBV 相关的淋巴组织增殖性疾病。EBV 再激活是指机体免疫功能受到抑制和某些因素触发下, 潜伏感染的 EBV 被激活而产生病毒复制, 引起病毒血症, 外周血中能检测到高拷贝的病毒核酸。EBV 再激活可以引起相应的临床表现, 也可作为原有疾病的伴随现象。

儿童非肿瘤性 EBV 感染疾病主要包括 IM、慢性活动性 EBV 感染 (chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)、EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)。为规范这几种疾病的诊断和治疗, 中华医学会儿科学分会感染学组和全国儿童 EB 病毒感染协作组特制定该建议。

一、IM

(一) 概念

IM 由原发性 EBV 感染所致, 其典型临床“三联

征”为发热、咽扁桃体炎和颈部淋巴结肿大, 可合并肝脾肿大、外周血异型淋巴细胞增高。IM 是一种良性自限性疾病, 多数预后良好。少数可出现噬血综合征等严重并发症^[3]。

(二) 临床特点^[4-7]

国内儿童 IM 发病的高峰年龄为 4 ~ 6 岁。IM 的临床特点有: (1) 发热: 90% ~ 100% 的患儿有发热, 约 1 周, 重者 2 周或更久, 幼儿可不明显。(2) 咽扁桃体炎: 约 50% 的患儿扁桃体有灰白色渗出物, 25% 的患儿上腭有淤点。(3) 淋巴结肿大: 任何淋巴结均可受累。80% ~ 95% 的患儿有浅表淋巴结肿大, 以颈部淋巴结肿大最为常见。(4) 脾脏肿大: 35% ~ 50% 的患儿可伴脾肿大。(5) 肝脏肿大: 发生率为 45% ~ 70%。(6) 眼睑水肿: 15% ~ 25% 的患儿可有眼睑水肿。(7) 皮疹: 发生率为 15% ~ 20%, 表现多样, 可为红斑、荨麻疹、斑丘疹或丘疹等。

(三) 诊断标准

IM 的诊断标准见表 1。

(四) 鉴别诊断

要注意鉴别巨细胞病毒、腺病毒、弓形虫、肝炎病毒、人免疫缺陷病毒及风疹病毒引起的类 IM, 以及链球菌引起的咽峡炎。根据病原学检查和外周血常规检测可以鉴别。

(五) 治疗原则

IM 为良性自限性疾病, 多数预后良好, 以对症治疗为主。(1) 休息: 急性期应注意休息, 如肝功能损害明显应卧床休息, 并按病毒性肝炎给予护肝降酶等治疗。(2) 抗病毒治疗: 阿昔洛韦、伐昔洛韦或更昔洛韦等药物通过抑制病毒多聚酶、终止 DNA 链的延伸而产生抗病毒作用。抗病毒治疗可以降低病毒复制水平和咽部排泌病毒时间, 但并不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发生率^[8]。(3) 抗生素的使用: 如合并细菌感染, 可使用敏感抗生素, 但忌用氨苄西林和阿莫西林, 以免引起超敏反

DOI:10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2016.08.002

通信作者: 申昆玲, 100045 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科, Email: kunlingshen17@163.com; 俞惠, 201102 上海, 复旦大学附属儿科医院感染科, Email: yuhui4756@sina.com

表 1 IM 的诊断标准

包括 IM 的临床诊断病例和实验室确诊病例诊断标准

临床诊断病例:满足下列临床指标中任意 3 项及实验室指标中第 4 项

实验室确诊病例:满足下列临床指标中任意 3 项及实验室指标中第 1~3 项中任意 1 项

I. 临床指标

(1)发热;(2)咽扁桃体炎;(3)颈淋巴结肿大;(4)脾脏肿大;(5)肝脏肿大;(6)眼睑水肿

II. 实验室指标

(1)抗 EBV-VCA-IgM 和抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性,且抗 EBV-NA-IgG 阴性;

(2)抗 EBV-VCA-IgM 阴性,但抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性,且为低亲和力抗体;

(3)双份血清抗 EBV-VCA-IgG 抗体滴度 4 倍以上升高;

(4)外周血异型淋巴细胞比例 ≥ 0.10 和(或)淋巴细胞增多 $\geq 5.0 \times 10^9/L$

注:IM:传染性单核细胞增多症;EBV:EB 病毒;VCA:衣壳抗原;NA:核抗原

应,加重病情。(4)糖皮质激素:发生咽扁桃体严重病变或水肿、神经系统病变、心肌炎、溶血性贫血、血小板减少性紫癜等并发症的重症患者,短疗程应用糖皮质激素可明显减轻症状,3~7 d,一般应用泼尼松,剂量为 1 mg/(kg·d),每日最大剂量不超过 60 mg。(5)防治脾破裂:避免任何可能挤压或撞击脾脏的动作:①限制或避免运动:由于 IM 脾脏病理改变恢复很慢,IM 患儿尤其青少年应在症状改善 2~3 个月甚至 6 个月后才能剧烈运动;②进行腹部体格检查时动作要轻柔;③注意处理便秘;④IM 患儿应尽量少用阿司匹林退热,因其可能诱发脾破裂及血小板减少。

(六)原发性 EBV 感染的不典型表现

原发性 EBV 感染的不典型表现有:(1)无临床表现或仅有类似上呼吸道感染的轻微表现,多见于婴幼儿;(2)临床表现不符合典型 IM 的临床特征,而以某一脏器受累为主,如间质性肺炎、肝炎及脑炎等。

EBV 感染几乎可以累及各个脏器。如果血清学证实为 EBV 原发感染,临床表现以某一脏器损害为主,并除外其他病原所致,则诊断为相应脏器炎症,如肺炎(间质性)、肝炎或脑炎,抗病毒治疗原则参考 IM。

1. EBV 间质性肺炎:临床表现符合间质性肺炎诊断、EBV 血清学检测提示原发性 EBV 感染且肺泡灌洗液中 EBV-DNA 检测阳性或 EBV 编码小 RNA (EBERs)原位杂交检测阳性,可以确诊为 EBV 感染间质性肺炎;若没有肺泡灌洗液中 EBV 的检测结果,诊断要谨慎。

2. EBV 相关性肝炎:由于 EBV 本身不感染肝细胞和胆管上皮细胞,EBV 相关的肝损害往往是 EBV 感染后淋巴细胞浸润导致的免疫损伤(如 IM、CAEBV 和 EBV-HLH),因此,EBV 相关性肝炎诊断要慎重,注意排查其他疱疹病毒性肝炎,如人类疱疹病毒 6 型等。

3. EBV 脑膜炎或脑炎:临床表现符合中枢神经系统感染、EBV 血清学检测提示原发性 EBV 感染,且除外其他原因所致脑炎,或脑脊液 EBV-DNA 检测阳性,可以确诊为 EBV 脑膜炎或脑炎。脑脊液 EBV 特异性抗体检查的结果分析要慎重,一方面该试剂是否适合进行脑脊液检测,另一方面,脑炎患者由于蛋白增加,可能有假阳性。

二、CAEBV

(一)概念

原发性 EBV 感染后病毒进入潜伏感染状态,机体保持健康或亚临床状态。在少数无明显免疫缺陷的个体,EBV 感染的 T 细胞、NK 细胞或 B 细胞克隆性增生,可以是寡克隆、单克隆和多克隆性增生,伴有 EBV 持续感染,主要是潜伏 II 型感染,同时存在裂解感染,主要是顿挫性感染(abortive infection)^[9],即表达有限的裂解感染抗原和潜伏感染抗原,较少病毒体(virion)的产生。临床表现为发热、肝功能异常、脾肿大和淋巴结肿大等 IM 症状持续存在或退而复现,可发生多脏器损害或间质性肺炎、视网膜眼炎等严重并发症,称为 CAEBV。根据克隆性增生的感染细胞类型,CAEBV 可分为 T 细胞型,NK 细胞型和 B 细胞型,其中 T 细胞型预后更差。CAEBV 的发病机制尚不清楚,部分 CAEBV 病例存在穿孔素基因突变。CAEBV 预后较差,可并发噬血细胞综合征、恶性淋巴瘤、弥散性血管内凝血(DIC)和肝功能衰竭等危及生命的并发症^[10-11]。

(二)临床特点

CAEBV 的临床表现多种多样,其特征是 IM 样症状持续存在或退而复现,主要有发热、肝脏肿大、脾脏肿大、肝功能异常、血小板减少、贫血、淋巴结肿大、蚊虫叮咬局部过敏、皮疹、皮肤牛痘样水疱、腹泻及视网膜炎等。病程中可出现严重的合并症,包括噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH)、淋巴瘤、DIC、肝衰竭、消化道溃疡或穿孔、冠状动脉瘤、中枢神经系统症状、心肌炎、间质性肺炎及白血病等。

(三)诊断标准

诊断 CAEBV 可参考如下标准^[10,12],见表 2。

表 2 CAEBV 的诊断标准

同时满足下列 I、II 和 III 条者,可以诊断 CAEBV

I. IM 样症状持续或反复发作 3 个月以上

IM 样症状:发热、淋巴结肿大和肝脾肿大;

IM 已报道的其他系统并发症:血液系统(如血细胞减少)、消化道(如出血与溃疡)、肺(如间质性肺炎)、眼(如视网膜炎)、皮肤(如牛痘样水疱及蚊虫过敏)和心血管并发症(包括动脉瘤和心瓣膜病)等

II. EBV 感染及引起组织病理损害的证据,满足下列条件之一

(1)血清 EBV 抗体滴度异常增高,包括抗 VCA-IgG $\geq$ 1:640 或抗 EA-IgG $\geq$ 1:160,VCA-IgA 和(或)EA-IgA 阳性;

(2)PBMC 中 EBV-DNA 水平高于 $1 \times 10^{2.5}$ 拷贝/ μ g DNA,或血清、血浆 EBV-DNA 阳性;

(3)受累组织中 EBV-EBERs 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性;

(4)Southern 杂交在组织或外周血细胞中检测出 EBV-DNA

III. 排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现

注:CAEBV:慢性活动性 EB 病毒感染;IM:传染性单核细胞增多症;VCA:衣壳抗原;EA:早期抗原;PBMC:外周血单个核细胞;EBV:EB 病毒;EBERs:EB 病毒编码小 RNA;LMP1:潜伏膜蛋白 1

(四)鉴别诊断

由于 CAEBV 的临床表现是非特异性的,要注意排除自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷病引起的相似的临床表现。

(五)治疗原则

针对 CAEBV 的抗病毒治疗无效。应用糖皮质激素、免疫抑制治疗、细胞毒药物化疗、自体细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)回输或自体造血干细胞移植(auto-HSCT)暂时有效,但大多数患儿会再次复发、疾病进展。

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是 CAEBV 的最终治愈性方法,但也存在较高移植相关并发症风险^[13-14]。目前应用的异基因骨髓移植预处理方案分为:清髓性预处理以马利兰(busulphan)、环磷酰胺(cyclophosphamide)和依托泊苷(VP-16)为主、非清髓性预处理以含 CD52 单抗为主;而如供者为同胞全合预处理同上,无关供者及单倍体相合供者则需加用氟达拉滨(fludarabine)和抗 T 淋巴细胞免疫球蛋白(ATG)等药。

在造血干细胞移植前,可参考日本学者的联合化疗方案,控制病情^[15]:第 1 步:抑制被激活的 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞。泼尼松龙 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;VP-16 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周})$;环孢素(cyclosporin) $3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共 4~8 周。第 2 步:清除 EBV 感染的 T 细胞和 NK 细胞。如果 EBV 载量下降小于 1 log 值,可重复化疗或用新的化疗方案。联合化疗方案:(1)改良的 CHOP 方案(环磷酰胺 $750 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1 天;吡柔比星 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1、2 天;长春新碱 $2 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1 天;泼尼松龙 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1~5 天);(2)Capizzi 方案(阿糖胞苷 $3 \text{ g}/\text{m}^2$,每 12 小时 1 次,共 4 次;L-门冬酰胺酶 $10\,000 \text{ U}/\text{m}^2$,阿糖胞苷输注 4 h 后静脉输注;泼尼松龙 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1、2 天);

(3)高剂量阿糖胞苷方案(阿糖胞苷 $1.5 \text{ g}/\text{m}^2$,每 12 小时 1 次,共 12 次;泼尼松龙 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1~6 天);(4)VPL 方案(VP-16 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1 天;泼尼松龙 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1~7 天;L-门冬酰胺酶 $6\,000 \text{ U}/\text{m}^2$,第 1~7 天)。

在化疗过程中,根据临床特征和 EBV 载量对疾病状态进行评估,分为活动性疾病和非活动性疾病。如果在化疗期间疾病持续处于活动状态,应尽快进行造血干细胞移植。活动性疾病的定义:存在发热、持续性肝炎、明显淋巴结大、肝脾大、全血细胞减少和(或)进行性皮肤损害,伴外周血 EBV 载量升高。

三、EBV-HLH

(一)概念

HLH 是以发热、肝脾肿大、血细胞减低、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症为特点的临床综合征,是一种严重威胁患儿生命的过度炎症反应综合征。HLH 分为两种类型:原发性(或遗传性)HLH 和继发性 HLH。原发性 HLH 又包括:(1)家族性 HLH(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL),通常发生在婴幼儿;(2)先天免疫缺陷病相关的 HLH,包括 X 连锁淋巴组织增殖综合征、Chédiak-Higashi 综合征、格里塞利综合征 2 型等。继发性 HLH 是指继发于感染、肿瘤、结缔组织疾病、药物等多种疾病的 HLH^[16]。

EBV-HLH 是继发性 HLH 中最重要的类型,多见于我国、日本等亚洲人群,其病理生理机制为 EBV 感染的 CTL 细胞和 NK 细胞功能缺陷,并异常增生,产生高细胞因子血症及巨噬细胞活化,从而造成广泛的组织损伤。EBV-HLH 的预后较差,病死率超过 50%^[17]。值得提出的是,部分 EBV-HLH 病例被证实存在原发性 HLH 相关性基因如穿孔素、SH2D1A 等突变,这些病例实际上属于原发性 HLH

的范围,而 EBV 感染在这些病例中主要扮演了触发因素的角色。一些 EBV-HLH 病例中虽然没有检测到已知 HLH 相关性基因突变,但并不能完全排除原发性 HLH 的可能,因为这些病例中可能存在目前尚未确定的基因突变。

(二) 临床特点

EBV-HLH 的主要临床表现有持续性发热,以高热为主,有肝脾淋巴结肿大、黄疸、肝功能异常、水肿、胸腔积液、腹腔积液、血细胞减少、凝血功能异常及中枢神经系统症状(惊厥、昏迷及脑病等),严重者可出现颅内出血。NK 细胞淋巴瘤合并 EBV-HLH 时有对蚊虫叮咬过敏的症状,表现为被蚊虫叮咬后持续数天的发热、皮肤红斑及随后的水痘和溃疡形成,鼻腔淋巴瘤则表现为鼻塞、眶下肿胀等。

(三) 诊断标准

EBV-HLH 的诊断标准见表 3,包括 HLH 的诊断和 EBV 感染 2 个方面。

(四) 鉴别诊断

1. 原发性 HLH:部分原发性 HLH 也可由 EBV 诱发,通过临床表现和常规实验室检查很难区分原发性 HLH 和继发性 EBV-HLH。原发性 HLH 通常在婴幼儿时期发病,但成人期发病最终被诊断为原发性 HLH 的病例也不少见。有家族史和基因筛查阳性可鉴别。

2. 淋巴瘤:其临床表现和某些实验室特征和 EBV-HLH 相似,一些淋巴瘤本身为 EBV 相关,临床上如果患儿出现异常的淋巴结肿大或结外侵犯的表现,要尽快行淋巴结活检和骨髓活检以仔细鉴别。

3. 结缔组织病:最容易合并 HLH 的是幼年特

发性关节炎全身型,可由 EBV 等感染诱发,如果表现为典型的皮疹、关节炎,临床鉴别不难。部分患儿以 HLH 起病,临床表现与 EBV-HLH 不易鉴别,此类患儿病初多表现为白细胞升高、中性粒细胞为主、C 反应蛋白明显升高、红细胞沉降率快等高炎症反应,与 EBV-HLH 不同。

(五) 治疗原则

阿昔洛韦等抗 EBV 治疗无效。除常规的对症支持治疗外,主要依靠化疗和骨髓移植治疗。(1) 化疗:自国际组织细胞协会 HLH-94 治疗方案应用以来,患者的预后获得很大改善。最新的化疗方案是国际组织细胞病协会在 HLH-94 方案基础上修订而成的 HLH-2004 方案^[16],该方案包括 VP-16、地塞米松和环孢素,分为初始治疗及巩固治疗两个阶段。初始治疗完全缓解,且可除外原发性 HLH,则停药观察;否则尽快行白细胞 HLA 配型,寻找相合骨髓供者,暂时进入维持治疗,等待造血干细胞移植。也可参考“噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议”中治疗方案^[17]。(2) 造血干细胞移植治疗:对于家族性 HLH、X 性连锁淋巴组织细胞增生症和 CAEBV 合并的 EBV-HLH,以及难治复发病例,需要尽快进行造血干细胞移植治疗^[18-19]。

附件:EBV 感染的实验室诊断方法简介

一、EBV 特异性抗体检测

原发性 EBV 感染过程中,机体首先产生抗衣壳抗原(VCA)-IgG 和(或)IgM;在急性感染的晚期或复发感染,抗早期抗原(EA)抗体出现;在恢复期晚期,抗核抗原(NA)抗体产生。抗 VCA-IgG 和抗 NA-IgG 可持续终生^[2]。抗 EBV-VCA-IgM 阳性一直是 EBV 相关性 IM 的诊断依据。但是,

表 3 EBV-HLH 的诊断标准

同时满足下列 I 和 II 者,可以诊断 EBV-HLH

I. HLH 诊断标准:依据 HLH-2004 方案^[16],以下 8 条有 5 条符合即可诊断 HLH

- (1) 发热;
- (2) 脾脏肿大;
- (3) 血细胞减少(周围血三系中至少两系减少):血红蛋白 $< 90 \text{ g/L}$ (< 4 周龄婴幼儿血红蛋白 $< 100 \text{ g/L}$),血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$;
- (4) 高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:空腹甘油三酯 $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$,纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g/L}$;
- (5) 骨髓、脾脏或淋巴结中有噬血现象,无恶性肿瘤证据;
- (6) NK 细胞活性降低或缺乏;
- (7) 血清铁蛋白 $\geq 500 \text{ } \mu\text{g/L}$;
- (8) 可溶性 CD25(即 sIL-2R) $\geq 2400 \text{ U/ml}$ (可能因不同的实验室正常值不同)

II. EBV 感染的证据:满足下列 2 条之一

- (1) 血清学抗体检测提示原发性急性 EBV 感染(参见 IM 的诊断标准 II)或活动性感染(参见 CAEBV 的诊断标准 II);
- (2) 分子生物学方法包括 PCR、原位杂交和 Southern 杂交从患者血清、骨髓、淋巴结等受累组织检测 EBV 阳性,如血清和(或)血浆 EBV-DNA 阳性,受累组织中 EBV-EBERs 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性

注:EBV-HLH:EB 病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;HLH:噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;EBV:EB 病毒;IM:传染性单核细胞增多症;CAEBV:慢性活动性 EB 病毒感染;EBERs:EB 病毒编码的小 RNA;LMP1:潜伏膜蛋白 1

EBV 感染的血清学反应复杂多样,有的病例抗 EBV-VCA-IgM 产生延迟、有的持续缺失或长时间存在,抗 EBV-VCA-IgM 在 4 岁以下患儿水平低,持续时间短(病后 3~4 周内消失),这给 EBV-IM 的诊断带来一定难度。

机体在受到病原体入侵时首先产生低亲和力抗体,随着感染的继续,抗体亲和力升高。因此,检出低亲和力抗体提示原发性急性感染。有研究报道,90% 以上的原发性 EBV 感染患者在临床症状出现 10 d 内可检测到抗 EBV-VCA-IgG 低亲和力抗体;在病程 30 d 后,仍有 50% 患者可检测到抗 EBV-VCA-IgG 低亲和力抗体。结合抗 EBV-NA-IgG 阴性和抗 EBV-VCA-IgG 为低亲和力抗体,其诊断原发性 EBV 感染的敏感度和特异度为 100%^[20]。

在 CAEBV 患者,血清 EBV 抗体反应异常升高。最初的 CAEBV 诊断标准中^[21],抗 VCA-IgG $\geq 1:5120$,抗 EA-IgG $\geq 1:640$ 或抗 NA-IgG $< 1:2$ (阴性)。现有研究显示,许多 CAEBV 病例,血清 EBV 抗体不能满足上述标准,因此,新的 CAEBV 诊断指南进行了修改^[12],血清 EBV 抗体滴度标准为:抗 VCA-IgG $\geq 1:640$ 和抗 EA-IgG $\geq 1:160$,同时抗 VCA-IgA 和(或)EA-IgA 阳性。

EBV-HLH 可以发生在原发性 EBV 感染时期和既往 EBV 感染再激活时期,因此,EBV-HLH 患者血清中 EBV 抗体反应呈多种反应类型,要结合病史和检查结果具体分析。文献报道以 EBV 既往感染所致 EBV-HLH 多见^[22]。

二、嗜异凝集抗体试验

也称 Monospot 试验。该抗体在 IM 病程第 1~2 周出现,持续约 6 个月。青少年原发性 EBV 感染中其阳性率可达 80%~90%,约 10% 的青少年缺乏对嗜异性抗体的阳性反应。<12 岁的 EBV 感染 IM 患儿中,只有 25%~50% 的患者嗜异性抗体阳性^[3]。因为国内儿童 IM 的发病高峰年龄为 4~6 岁^[4-7],因此,该抗体检测试验在国内儿童 IM 诊断中价值不大。

三、EBV 病毒核酸载量检测

EBV 核酸载量检测可以鉴别 EBV 健康携带者的低水平复制与 EBV 相关疾病患者高水平活动性感染。活动性 EBV 感染或 EBV 相关肿瘤患者血清或血浆中常有高水平的 EBV-DNA 载量,而 EBV 健康携带者血淋巴细胞内可能存在低水平的 EBV-DNA 载量,其血清或血浆中检测不到 EBV-DNA。

EBV 核酸载量检测有多种方法,实时定量荧光 PCR 是目前最主要的监测 EBV 核酸载量的方法,有较高的敏感度和特异度。在无血清 EBV 特异性抗体检测结果的情况下,单纯 EBV-DNA 阳性,不能确定为 EBV 原发感染还是潜伏感染再激活。不同的 EBV 相关疾病进行实时定量荧光 PCR 检测 EBV 核酸时,需要的标本不同^[23]。对 IM 患者或肿瘤患者,使用血清或血浆标本;对 CAEBV 患者,PBMC 较好;而移植后淋巴增殖性疾病(PTLD),则全血标本更好。

IM 患者外周血中 EBV 核酸载量在 2 周内达到峰值,随后很快下降,病程 22 d 后,几乎所有 IM 患者血清中均检测

不到 EBV 核酸,但全血或外周血单个核细胞(PBMC)中 EBV-DNA 会持续达 6 个月或更久^[4,24];若 IM 患者临床症状不缓解,血清中持续较高水平 EBV-DNA 载量,要注意发生 CAEBV 或 EBV-HLH 可能。

CAEBV 患者外周血中 EBV 核酸载量较潜伏感染个体明显升高。PBMC 和血浆和(或)血清均可被用来检测 CAEBV 患者的 EBV 核酸载量,但 PBMC 中 EBV-DNA 水平有助于 CAEBV 的诊断。绝大多数 CAEBV 患者 PBMC 中 EBV-DNA 水平高于 $1 \times 10^{2.5}$ 拷贝/ μg DNA^[12],而部分 CAEBV 患者在非活动期血浆和(或)血清中 EBV-DNA 检测可呈阴性。CAEBV 患者血浆或血清中 EBV-DNA 水平与病情严重程度和预后有关。

EBV-HLH 患者 PBMC 和血浆或血清均含有很高的 EBV-DNA 载量,而且监测 EBV-HLH 患者血清中 EBV-DNA 载量有助于评估治疗效果。

四、EBERs 原位杂交试验

EBV 潜伏感染细胞含有大量的 EBER1/EBER2 (EBERs) 转录子,其主要功能是抑制干扰素介导的抗病毒效应和凋亡。该转录子不翻译成蛋白质,每个 EBV 潜伏感染细胞含有大约 1×10^6 拷贝 EBERs,被认为是组织中 EBV 感染的最好标志物。原位杂交方法检测肿瘤细胞中 EBERs 是诊断肿瘤是否 EBV 相关的金标准。

(谢正德 张蕊 俞蕙 执笔)

参与本建议制定的专家委员会(以单位笔画顺序为序):中国医科大学附属盛京医院(毛志芹);华中科技大学同济医学院附属同济医院(方峰、舒赛男);复旦大学附属儿科医院(俞蕙、朱启镛);重庆医科大学附属儿童医院(许红梅);首都儿科研究所(赵林清);首都医科大学附属北京儿童医院(申昆玲、王天有、谢正德、张蕊、刘钢、张永红、吴润辉、刘秀云);浙江大学医学院附属儿童医院(陈英虎);深圳市儿童医院(邓继岩)

参 考 文 献

- [1] Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma [J]. Lancet, 1964, 1 (7335): 702-703.
- [2] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390 (Pt1): 211-240. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_9.
- [3] Iazuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (21): 1993-2000. DOI: 10.1056/NEJMcip1001116.
- [4] Gao LW, Xie ZD, Liu YY, 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): 45-49. DOI: 10.1007/s12519-011-0244-1.
- [5] Tsai MH, Hsu CY, Yen MH, et al. Epstein-Barr virus associated infectious mononucleosis and factor analysis for complications in hospitalized children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2005, 38 (4): 255-261.
- [6] Chan CW, Chiang AK, Chan KH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22 (11): 974-978.
- [7] 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): 81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2013.02.009.
- [8] Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis[J]. Scand J Infect Dis, 1999, 31(6): 543-547.
- [9] Zhang Y, Ohyashiki JH, Takaku T, et al. Transcriptional profiling of Epstein-Barr virus (EBV) genes and host cellular genes in nasal NK/T-cell lymphoma and chronic active EBV infection[J]. Br J Cancer, 2006, 94(4): 599-608.
- [10] Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. J Infect Dis, 2003, 187(4): 527-533.
- [11] Lu G, Xie ZD, Zhao SY, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(3): 262-266.
- [12] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Am J Hematol, 2005, 80(1): 64-69.
- [13] Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28 year experience in the United States[J]. Blood, 2011, 117(22): 5835-5849. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316745.
- [14] Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan[J]. Pediatr Int, 2014, 56(2): 159-166. DOI: 10.1111/ped.12314.
- [15] Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(1): 77-83. DOI: 10.1038/bmt.2010.122.
- [16] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [17] 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(11): 821-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.11.005.
- [18] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1): 35-39. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181f84a52.
- [19] Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(7): 1257-1262. DOI: 10.1002/pbc.24980.
- [20] 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]. J Med Virol, 2003, 70(4): 617-623.
- [21] Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome[J]. J Infect Dis, 1988, 157(3): 405-412.
- [22] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Crit Rev Oncol/Hematol, 2002, 44(3): 259-272.
- [23] Ruf S, Wagner HJ. Determining EBV load: current best practice and future requirements[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2013, 9(2): 139-151. DOI: 10.1586/eci.12.111.
- [24] Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students[J]. J Infect Dis, 2013, 207(1): 80-88. DOI: 10.1093/infdis/jis646.

(收稿日期: 2016-03-01)

(本文编辑: 孙艺倩)

· 作者须知 ·

关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的文章汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读过,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列出相应的参考文献,同时将以以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处

理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位和该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊2年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后3个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及到治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重副作用。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。