

· 短篇论著 ·

EBV-DNA、SAA/PCT 对小儿传染性单核细胞增多症的诊断价值*

陈志国¹, 章波², 邓良兵^{1△}, 金德华³

1. 成都市第五人民医院医学检验科, 四川成都 611130; 2. 成都市第五人民医院儿科, 四川成都 611130; 3. 攀枝花市中心医院儿科, 四川攀枝花 617067

摘要:目的 探讨 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)载量、淀粉样蛋白 A(SAA)与降钙素原(PCT)比值(SAA/PCT)诊断小儿传染性单核细胞增多症(IM)的价值。方法 选取成都市第五人民医院收治的 86 例 IM 患儿作为研究组,另选取同期在该院体检的 86 例健康儿童作为对照组。比较两组 EBV-DNA 载量、血清 SAA、PCT 水平及 SAA/PCT,分析 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 对 IM 的交互作用以及对 IM 的诊断价值。结果 研究组外周血 EBV-DNA 载量、血清 SAA 水平及 SAA/PCT 高于对照组,PCT 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组外周血 EBV-DNA 载量与血清 SAA 水平、SAA/PCT 呈正相关($r = 0.709, 0.718$, 均 $P < 0.001$);EBV-DNA 载量高水平与 SAA/PCT 高水平在 IM 中呈正向交互作用($P < 0.05$);EBV-DNA 载量、SAA/PCT 联合诊断 IM 的曲线下面积(AUC)为 0.919,大于二者单独诊断($P < 0.05$)。结论 外周血 EBV-DNA 载量与血清 SAA/PCT 联合检测对小儿 IM 有较高的诊断效能。

关键词: 传染性单核细胞增多症; EB 病毒; 淀粉样蛋白 A; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.025

中图法分类号:R446.5;R512.7

文章编号:1673-4130(2024)17-2162-04

文献标志码:A

传染性单核细胞增多症(IM)通常由 EB 病毒(EBV)感染所致,典型表现为发热、淋巴结病和扁桃体炎^[1-2]。EBV 感染多发于婴幼儿时期,可引起心肌炎、肝功能受损等多种并发症,死亡率达 1%~2%^[3]。早期、准确的实验室检测结果对于 IM 诊断、适当治疗和管理至关重要^[4]。外周血 EBV-DNA 检测是临床诊断 IM 的常用方法,其 EBV-DNA 载量能准确反映 EBV 复制状态,具有较高特异性^[5]。淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)是临床诊断感染性疾病的敏感性指标,有研究显示,与 SAA、PCT 单独诊断比较,SAA/PCT 能明显提高对小儿病毒感染性疾病的诊断效能^[6-7]。基于此,本研究探讨 EBV-DNA、SAA/PCT 对小儿 IM 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2022 年 12 月成都市第五人民医院(以下简称本院)收治的 86 例 IM 患儿作为研究组,其中男 50 例,女 36 例;年龄 3 个月至 14 岁,平均(8.75±2.21)岁。研究组纳入标准:(1)符合 IM 诊断标准^[8],并且为初发病例;(2)体格发育正常。根据 1:1 对照原则选取同期在本院体检的 86 例健康儿童作为对照组,其中男 45 例,女 41 例;年龄 3 个月至 14 岁,平均(9.28±2.34)岁。对照组纳入标准:身体健康,体格发育正常。排除标准:(1)结核病、病毒性肝炎等其他感染性疾病;(2)血液系统疾病;(3)恶性肿瘤;(4)重要脏器功能不全;(5)近期有

严重创伤或手术史。本研究通过医院伦理委员会审批[院科伦审:(2017)伦审第(0661)号]。所有受试者监护人知晓本研究,已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集及标本采集 收集两组一般资料(性别、年龄、体重、身高等)。研究组于入院当天采集空腹静脉血 5 mL,对照组于体检当天采集空腹静脉血 5 mL。

1.2.2 EBV-DNA 载量检测 取 2 mL 血液标本置于乙二胺四乙酸抗凝管中,采用 7300 型实时荧光定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司)及其配套试剂盒检测 EBV-DNA 载量。PCR 扩增条件:50 °C 静置 2 min;94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 15 s,57 °C 变性 31 s,共 10 个循环;94 °C 变性 30 s,55 °C 变性 45 s,共 30 个循环。阳性判定标准:EBV-DNA 载量 $\geq \times 10^3$ copy/mL。

1.2.3 血清 SAA、PCT 检测 取 3 mL 血液标本,离心(转速 3 500 r/min,时间 5 min,半径 8 cm)取血清,采用免疫散射比浊法(试剂盒购自北京索莱宝)检测血清 SAA 水平,采用化学发光法(试剂盒购自郑州安图生物)检测血清 PCT 水平。计算 SAA/PCT。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率描述,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 t 检验。采用 Pearson 相关系数分析 IM 患儿 EBV-DNA 载量与血清 SAA、PCT

* 基金项目:2020 年四川省医学(青年创新)科研课题(S20026)。

△ 通信作者,E-mail:329054185@qq.com。

水平及 SAA/PCT 的相关性。采用交互作用分析 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 对 IM 的影响,采用受试者工作特征(ROC)曲线获取曲线下面积(AUC)评价 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 对 IM 的诊断价值,通过 AUC、净重新分类指数(NRI)和综合判别改善指数(IDI)分析 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 的联合诊断价

值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实验室指标比较 研究组外周血 EBV-DNA 载量,血清 SAA 水平及 SAA/PCT 高于对照组,PCT 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EBV-DNA 载量($\times 10^3$ copy/mL)	SAA(mg/L)	PCT(mmol/L)	SAA/PCT
研究组	86	7.05 \pm 2.32	152.78 \pm 46.31	0.15 \pm 0.04	1 018.53 \pm 271.46
对照组	86	0.71 \pm 0.21	62.45 \pm 20.27	0.17 \pm 0.05	390.31 \pm 98.25
χ^2/t		25.239	16.571	2.059	20.180
P		<0.001	<0.001	0.043	<0.001

2.2 不同 EBV-DNA 载量患儿血清 SAA、PCT 水平及 SAA/PCT 比较 以研究组外周血 EBV-DNA 载量中位水平 7.01×10^3 copy/mL 为分界值, $< 7.01 \times 10^3$ copy/mL 为低载量(40 例), $\geq 7.01 \times 10^3$ copy/mL 为高载量(46 例)。高载量与低载量患儿血清 PCT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);高载量患儿血清 SAA 水平、SAA/PCT 高于低载量患儿,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 不同 EBV-DNA 载量患儿血清 SAA、PCT 水平及 SAA/PCT 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	高载量 (n=46)	低载量 (n=40)	t	P
SAA(mg/L)	175.43 \pm 37.61	126.73 \pm 32.58	6.370	<0.001
PCT(mmol/L)	0.15 \pm 0.04	0.15 \pm 0.05	0.000	1.000
SAA/PCT	1 169.53 \pm 224.79	844.87 \pm 205.36	6.953	<0.001

2.3 EBV-DNA 载量与血清 SAA、PCT 水平及 SAA/PCT 的相关性 Pearson 相关系数分析显示,研究组外周血 EBV-DNA 载量与血清 PCT 水平无明

显相关性($r = 0.081, P = 0.460$),与血清 SAA 水平、SAA/PCT 呈正相关($r = 0.709, 0.718$, 均 $P < 0.001$)。

2.4 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 对 IM 的交互作用分析 以研究组、对照组外周血 EBV-DNA 载量,血清 SAA/PCT 中位水平(3.21×10^3 copy/mL, 700.15)为分界值, $<$ 分界值为低水平, \geq 分界值为高水平。交互作用分析结果显示,二者均为高水平时,对 IM 的交互作用 OR 为 67.500, γ 为 3.606,且交互作用 OR 大于两单独因素 OR 的乘积,提示 EBV-DNA 载量高水平与 SAA/PCT 高水平在 IM 中呈正向交互作用($P < 0.01$)。见表 3。

2.5 EBV-DNA 载量、SAA、SAA/PCT 诊断 IM 的价值 ROC 曲线分析结果显示,SAA、EBV-DNA 载量、SAA/PCT 诊断 IM 的 AUC 分别为的 AUC 为 0.691、0.791、0.797,EBV-DNA 载量及 SAA/PCT 联合诊断 IM 的 AUC 为 0.919,EBV-DNA 载量、SAA/PCT 联合诊断 IM 的 AUC 大于二者单独诊断的 AUC($Z = 3.268, 3.113$, 均 $P < 0.01$),见表 4。

表 3 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 对 IM 的交互作用分析

EBV-DNA 载量	SAA/PCT	研究组 (n=86)	对照组 (n=86)	OR(95%CI)	P	β_e/β_{eg}	γ
低水平	低水平	6	45	1.000	—	—	—
低水平	高水平	9	21	3.210(1.012~10.208)	0.066	1.168	—
高水平	低水平	12	13	6.923(2.174~22.043)	0.002	1.887	—
高水平	高水平	63	7	67.500(21.254~214.371)	<0.001	4.212	3.606

注:—表示此项无数据。

表 4 EBV-DNA 载量、SAA 及 SAA/PCT 诊断 IM 的价值

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
EBV-DNA 载量	0.791	0.726~0.849	5.99×10^3 copy/mL	70.93	80.24	<0.001
SAA	0.691	0.617~0.759	145.01 mg/L	62.79	80.23	<0.001

续表 4 EBV-DNA 载量、SAA 及 SAA/PCT 诊断 IM 的价值

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
SAA/PCT	0.797	0.729~0.854	980.98	68.60	80.23	<0.001
EBV-DNA 载量联合 SAA/PCT	0.919	0.868~0.955	—	81.40	90.71	<0.001

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

EBV 是一种嗜淋巴细胞病毒,是导致 IM 的病原体,中国人群血清学中 EBV 阳性率高达 95% 以上^[9]。且我国儿童 IM 发病率可达 60%,多呈轻型或隐性感染,临床症状类型较多,临床诊疗较困难^[10-11]。

EBV 抗体检测是临床诊断 IM 的常规方法,但 EBV 血清学反应较复杂,且部分患儿 EBV 抗体出现延迟,甚至无 EBV 抗体出现^[12-13]。EBV-DNA 载量也是 IM 诊断的重要检测项目,既往研究指出,IM 患儿外周血 EBV-DNA 载量明显高于健康儿童,诊断小儿 IM 的灵敏度较好,可作为小儿 IM 早期诊断的标志物^[14]。本研究也发现 IM 患儿外周血 EBV-DNA 载量明显升高,其诊断小儿 IM 的 AUC 在 0.7 以上,具有一定诊断效能,与上述研究结果基本一致。分析其原因在于,EBV-DNA 载量是反映 EBV 感染和复制情况的重要指标,EBV 侵入人体后会与 B 淋巴细胞受体结合,随后进行增殖、复制,随着病毒增殖、复制能力增强,EBV-DNA 载量逐渐升高,检测 EBV-DNA 载量可评估宿主对病毒清除能力和病毒复制能力之间的平衡状况,从而对疾病及病情程度进行诊断和评估^[15-16]。但单独应用 EBV-DNA 载量诊断小儿 IM 的诊断效能仍不尽理想,需要与其他方法联合。

本研究发现,IM 患儿血清 SAA 水平明显高于健康儿童,提示血清 SAA 异常上调可能与 IM 的发生有关。SAA 是临床诊断细菌和病毒感染的敏感性标志物,由肝脏中激活的巨噬细胞和成纤维细胞合成,其含量在急性感染早期(3~6 h)迅速增加,感染第 3 d 达到峰值^[17-18]。本研究显示,IM 患儿血清 SAA 水平与外周血 EBV-DNA 载量呈正相关关系。说明随着 IM 患儿体内 EBV 增殖、复制能力增强,血清 SAA 水平逐渐升高。刘文田等^[19]研究显示,IM 患儿早期血清 SAA 水平明显升高,且与外周血 EBV-DNA 载量呈正相关。与本研究结果一致,但本研究中,血清 SAA 水平对小儿 IM 的诊断效能较差,单独诊断的价值不高。PCT 是细菌感染诊断的常用标志物,其中正常人体内水平极低,当机体发生细菌感染后,脂多糖等可诱导甲状腺神经内分泌 C 细胞大量、迅速分泌 PCT,并释放入血液循环,引起血清 PCT 水平明显升高^[20-21],但在病毒感染患者体内 PCT 不会发生明显升高^[22]。本研究结果发现,IM 患儿血清 PCT 水平几乎不受 EBV-DNA 载量影响,说明 PCT 在 IM 患儿血清中相对稳定,单独检测其水平不具备诊断价值;但 IM 患儿血清 PCT 水平低于健康儿童,提示其水平变化与 IM 有一定关系,于是本研究新增 SAA/PCT 用

于诊断小儿 IM,结果显示 IM 患儿 SAA/PCT 明显高于健康儿童,并且与 EBV-DNA 载量呈正相关,其诊断小儿 IM 的 AUC 在 0.7 以上,可作为小儿 IM 早期诊断的新指标。

此外,本研究结果还发现,在 IM 发生诊断中,EBV-DNA 载量高水平与 SAA/PCT 高水平呈正向交互作用,说明 EBV-DNA 载量和 SAA/PCT 增加能共同促进 IM 的发生。通过 ROC 曲线分析发现,EBV-DNA 载量、SAA/PCT 联合诊断 IM 的 AUC 明显高于二者单独诊断,提示 EBV-DNA 载量、SAA/PCT 联合可为临床诊断小儿 IM 提供更准确参考依据。但本研究仍存在一定不足,未动态监测外周血 EBV-DNA、血清 SAA/PCT 变化情况,二者随小儿 IM 病情进展的变化趋势尚未明确,未来工作中仍需进一步研究分析。

综上所述,小儿 IM 外周血 EBV-DNA 载量升高,血清 SAA/PCT 增大,二者在小儿 IM 发生中呈正向交互作用,并且联合检测可为临床诊断小儿 IM 提供参考依据。

参考文献

- [1] GOTTWALD F E, BOGNER J R. Infectious mononucleosis [J]. MMW Fortschr Med, 2021, 163(Suppl 3): S52-S58.
- [2] 韩响, 洪嘉蕴, 马钰, 等. 儿童浆细胞瘤并发 EBV 感染病例的临床病理学特征和相关分析[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 28-32.
- [3] 章婷婷, 金速速, 陈华乐, 等. EB 病毒 DNA 载量在传染性单核细胞增多症中的应用价值[J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(1): 57-60.
- [4] NAUGHTON P, HEALY M, ENRIGHT F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(3): 107-116.
- [5] SHI T, HUANG L, LUO L, et al. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease[J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 3824-3834.
- [6] SUI Y D, XIN W N, FENG L L. Comparison of the clinical application values of PCT, hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(7): 1683-1687.
- [7] 高杨, 刘燕丽, 蒋瑾瑾. SAA、PCT、CRP 及 SAA/PCT 比值对婴幼儿感染性疾病的诊断价值[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(3): 115-118.
- [8] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 916-919.
- [9] 叶子茵, 肖书渊, 赵景民, 等. 肠道 EB 病毒感染组织检测和病理诊断共识[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(7): 433-

- 437.
- [10] 黄璐. EB 病毒感染儿童的临床特征与实验室检查结果分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(15): 148-152.
- [11] 林珊, 郭三平, 江心怡, 等. 异型淋巴细胞、EB 病毒及 TLR7 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(1): 32-35.
- [12] 刘秀静, 陈华乐, 余坚, 等. 新型 EB 病毒全自动核酸定量检测系统在儿童传染性单核细胞增多症快速诊断中的价值[J]. 中华全科医学, 2021, 19(7): 1191-1195.
- [13] 田军. EB 病毒 DNA 检测与儿童传染性单核细胞增多症相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(9): 1146-1148.
- [14] 韩冬梅, 乐原. 传染性单核细胞增多症患儿 EB 病毒 DNA 载量与免疫指标及白细胞计数和血沉水平相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(7): 882-885.
- [15] YANG Y, HUA C Z. Multianatomical site EBV DNA testing could facilitate the diagnosis of infectious mononucleosis in children-comment on "Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of disease"[J]. J Med Virol, 2021, 93(11): 6077-6078.
- [16] 张蕾, 方庆丰, 杨志, 等. 传染性单核细胞增多症儿童外周血 EB 病毒 DNA、IL-2 及 IL-6 水平的检测价值分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(4): 1262-1266.
- [17] WHITE M R, HSIEH I N, DE LUNA X, et al. Effects of serum amyloid protein A on influenza A virus replication and viral interactions with neutrophils[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(1): 155-166.
- [18] CHENG L, YANG J Z, BAI W H, et al. Prognostic value of serum amyloid A in patients with COVID-19[J]. Infection, 2020, 48(5): 715-722.
- [19] 刘文田, 唐芳华, 刘玉花, 等. 血清 TNF- α 、SAA、ADA 对儿童 EBV 相关传染性单核细胞增多症的诊断价值研究[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(4): 470-473.
- [20] NUUTILA J, HOHENTHAL U, OKSI J, et al. Rapid detection of bacterial infection using a novel single-tube, four-colour flow cytometric method: comparison with PCT and CRP[J]. EBioMedicine, 2021, 74(1): 103724.
- [21] 朱超超, 张格艳. 血常规联合 C 反应蛋白、降钙素原检测在儿童传染性单核细胞增多症与化脓性扁桃体炎鉴别诊断中的价值[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(19): 110-112.
- [22] LI Y, MIN L, ZHANG X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 386.

(收稿日期: 2024-01-12 修回日期: 2024-05-15)

• 短篇论著 •

血清 SDC-1、TNC 与多发伤患者病情严重程度及对 MODS 的预测效能研究*

范家伟, 康超, 马友运, 张波, 许泰瑞[△]

聊城市第二人民医院急诊医学科, 山东聊城 252600

摘要:目的 探讨多发伤患者血清多配体蛋白聚糖-1 (SDC-1)、肌腱蛋白 C (TNC) 与病情严重程度及对多器官功能障碍综合征 (MODS) 的预测效能。方法 选取该院 2021 年 7 月至 2023 年 5 月收治的 94 例多发伤患者作为研究对象, 根据患者损伤严重程度评分 (ISS) 分为轻度、中度和重度组, 分别为 28、34、32 例, 根据 MODS 标准将患者分为发生组 (34 例) 和未发生组 (60 例)。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 SDC-1、TNC 水平, Spearman 法分析多发伤患者血清 SDC-1、TNC 与 ISS 评分的相关性, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 SDC-1、TNC 对多发伤患者发生 MODS 的预测价值。结果 重度组患者血清 SDC-1、TNC 水平和 ISS 评分、白细胞计数 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、降钙素原 (PCT)、血乳酸 (Lac) 高于中度组和轻度组 ($P < 0.05$), 中度组患者血清 SDC-1、TNC 水平和 ISS 评分、WBC、Hb、PCT、Lac 高于轻度组 ($P < 0.05$)。多发伤患者血清 SDC-1 和 TNC 水平与 ISS 评分均呈正相关 ($r = 0.477, 0.592$, 均 $P < 0.05$)。MODS 发生组患者血清 SDC-1、TNC 水平高于未发生组 ($P < 0.001$)。血清 SDC-1、TNC 联合预测多发伤患者发生 MODS 的曲线下面积为 0.960, 优于二者单独预测。结论 多发伤患者血清 SDC-1 和 TNC 水平与患者病情严重程度有关, 二者联合检测对多发伤患者发生 MODS 具有良好的预测价值。

关键词: 多发伤; 多配体蛋白聚糖-1; 肌糖蛋白-C; 多器官功能障碍综合征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.026

中图分类号: R446.1; R641

文章编号: 1673-4130(2024)17-2165-05

文献标志码: A

多发伤是临床中常见的多部位损伤疾病, 主要是由机械致伤因子作用下导致的同时或相继累及两个

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划 (202004131289)。

[△] 通信作者, E-mail: rumiz8524@163.com。