

## EB病毒DNA载量与儿童肝肾损害的研究<sup>\*</sup>

李迪, 李艳, 彭锐 (武汉大学人民医院检验医学中心, 武汉 430060)

**摘要:**目的 探讨EB病毒DNA载量与肝、肾功能的关系。方法 收集2016年4月~7月入院147例EB病毒DNA阳性患儿,检测其EB病毒DNA载量和生化指标;收集健康对照组80例。按照DNA载量的高低,分为低载量组80例,中载量组41例,高载量组26例,分析比较不同DNA载量与肝功能、年龄、性别的关系。结果 EB病毒DNA低载量组、中载量组、高载量组肝损害率分别为17.50%, 43.90%和61.54%;肾损害率分别为3.75%, 12.2%和37.5%。DNA载量越高,发生肝、肾损害的概率越大,差异具有统计学意义( $\chi^2=20.58, 8.38; P$ 值均 $<0.05$ );低年龄组DNA载量( $4.93 \pm 0.75$ )高于中年组( $4.60 \pm 0.83$ )与老年组( $4.63 \pm 0.84$ ),差异具有统计学意义( $Z=-2.73, P=0.006$ ),中年组DNA载量对数与老年组DNA载量对数间差异无统计学意义( $Z=-0.27, P=0.788$ )。女患儿组DNA载量对数( $4.55 \pm 0.62$ )低于男患儿组DNA载量对数( $4.93 \pm 0.86$ ),差异具有统计学意义( $Z=-2.42, P=0.015$ )。患儿组清蛋白低于对照组,差异具有统计学意义( $Z=-3.31, P<0.005$ )。结论 小儿感染EB病毒,EB病毒DNA载量越高,发生肝肾损害的可能性越大。

**关键词:**EB病毒;DNA载量;肝损害;肾损害;儿童

中图分类号:R373.11;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)06-127-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.037

## Correlation Study between Children Hepatorenal Damage and EBV-DNA Load

LI Di, LI Yan, PENG Rui (Department of Clinical Laboratory,  
Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** **Objective** To study the relationship between function of hepatorenal and DNA load of EBV. **Methods** 147 children whose EBV-DNA were positive were collected from April 2016 to July 2016, and their EBV-DNA load were tested. 80 cases of normal children were collected as control group. ALL of them were divided into low load group ( $n=80$ ), middle load group ( $n=41$ ), high load group ( $n=26$ ) by DNA load. Sex, age and condition of hepatorenal in each group was compared. **Results** Liver damage rate in low load group, middle load group and high load group was 17.50%, 43.90% and 61.54% respectively. Renal damage rate in low load group, middle load group and high load group was 3.75%, 12.2% and 37.5% respectively. The higher DNA load was, the worse condition of hepatorenal got. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The logarithm of DNA load in low age group ( $4.93 \pm 0.75$ ) were significantly higher ( $Z=-2.73, P=0.006$ ) than that in middle age group ( $4.60 \pm 0.83$ ) as well as in high age group ( $4.63 \pm 0.84$ ). There was no significant difference between the the logarithm of DNA load in middle age group and that in high age group ( $Z=-0.27, P=0.788$ ). The logarithm of DNA load in girl group ( $4.55 \pm 0.62$ ) was significant lower ( $Z=-2.42, P=0.015$ ) than boy group ( $4.93 \pm 0.86$ ). The levels of ALB in patient group were significant lower than control group ( $Z=-3.31, P<0.005$ ). **Conclusion** With the levels of DNA load ascending, the possibility of occurrence live damage as well as renal damage get higher.

**Keywords:** EB virus; DNA load; liver damage; renal damage; children

EB病毒(epstein-barr virus, EBV),又称人类疱疹病毒4型(HHV-4),主要经呼吸道传播。在儿童中,被EB病毒感染的患儿起病多隐匿,症状轻,大多预后良好。但EB病毒也可引起肝、肾等各组织器官的损害,并产生一系列的临床表现,特别是当肝、肾功能明显异常时,患儿常以肝病、肾病前来就诊,这不仅会增加临床医生对疾病诊断的难度和误诊率,也会耽误患儿的治疗,影响预后<sup>[1]</sup>。本文旨在对EB病毒相关性肝、肾损害进行研究,

探究EB病毒的DNA载量与肝肾损害的关系,协助临床做出更准确的诊断。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 在2016年4月~7月收入武汉大学人民医院的患儿中,收集EB病毒DNA载量 $>5.00E+3$ 的患儿147例,其中男性87例,女性60例,年龄1~12岁,平均年龄 $3.64 \pm 2.45$ 。健康对照组80例,男性49例,女性31例,年龄1~12岁,平均年龄 $3.59 \pm 2.86$ 岁。患者组与对照组之

<sup>\*</sup> 作者简介:李迪(1993-),男,在读硕士,E-mail:344561021@qq.com。

通讯作者:李艳,E-mail:yanlitf1120@163.com。

间性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.1.1 纳入标准:①经PCR检测后DNA载量 $>5.00E+3$ 者;②年龄1月~12岁。

1.1.2 排除标准:①细菌、病毒、支原体等其他病原体感染者;②近期服用过有损于肝、肾功能药物者;③遗传代谢性疾病;④相关的先天性疾病,如胆道闭锁;⑤其他肝、肾疾病。

1.2 试剂与仪器 患儿入院后抽取5 ml静脉血,置于EDTA抗凝管内,室温下平衡30 min后3000 r/min离心10 min,取上清液。使用美国ABI 9700型PCR仪及其配套试剂检测血清中EB病毒DNA载量。采用西门子advia2400全自动生化分析仪及配套试剂检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、尿素(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)水平。

1.3 方法 按DNA载量的高低将患儿分为低载量组( $5.00E+3 \sim 5.00E+4$ )80例,中载量组( $5.00E+4 \sim 5.00E+5$ )41例,高载量组( $>5.00E+5$ )26例;按年龄将EB病毒阳性( $>5.00E+3$ 为阳性)患儿分为低年龄组(1月~4岁)80例、中年年龄组(5~8岁)41例、大年龄组(9~12岁)26例,各年龄组性别差异无统计学意义( $P=0.509$ )。按性别将EB病毒阳性患儿分为男患儿组87例、女患儿组60例,两组间年龄差异无统计学意义( $P=0.191$ )。以ALT $>40$  U/L和(或)AST $>35$  U/L为界判为肝功能异常,将EB病毒阳性患儿分为肝功能正常组99例和肝功能异常组48例;以 $\beta_2$ -微球蛋白 $>2.5 \mu\text{g/L}$ 为界,将EB病毒阳性患儿分为肾功能正常组133例和肾功能异常组14例。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。表格中,理论频数 $<5$ 的格子数不超过20%的交叉表使用Pearson法分析;偏态分布的两独立样本比较使用Mann-Whitney U检验;以 $\alpha=0.05$ 为显著性水平。

## 2 结果

2.1 常规生化结果的比较 Mann-Whitney U检验比较患者组和对照组的ALB, GLB, BUN, Cr, UA,结果见表1。

表1 各项生化指标的对比

项目	患者组(147例)	对照组(80例)	Z	P
ALB(g/L)	43.33 $\pm$ 4.25	45.36 $\pm$ 2.49	-3.31	$<0.001$
GLB(g/L)	24.33 $\pm$ 4.36	24.74 $\pm$ 3.12	-0.11	$>0.05$
BUN(mmol/L)	3.77 $\pm$ 1.11	4.26 $\pm$ 1.24	-0.95	$>0.05$
Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	28.48 $\pm$ 7.18	30.30 $\pm$ 8.94	-1.33	$>0.05$
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	274.84 $\pm$ 77.70	277.50 $\pm$ 58.02	-1.04	$>0.05$

## 2.2 EB病毒DNA载量与肝肾功能的关系

Pearson卡方检验比较低载量组、中载量组、高载量组肝肾损害率,结果见表2。

表2 EB病毒DNA载量与肝肾功能损伤的关系

载量分组	肝功能		肾功能	
	正常(99例)	损伤(48例)	正常(133例)	损伤(14例)
低(80例)	66	14	77	3
中(41例)	23	18	36	5
高(26例)	10	16	20	6

注:低、中、高载量组,肝损害率分别为17.50%, 43.90%, 61.54,卡方值为20.58,  $P=0.000$ ;肾损害率分别为3.75%, 12.2%, 37.5%,卡方值为8.38,  $P=0.015$ 。

2.3 不同年龄组DNA载量的比较 Man-Whitney U检验比较得出,低年龄组DNA载量( $4.93 \pm 0.75$ )高于中年年龄组( $4.60 \pm 0.83$ )和大年龄组( $4.63 \pm 0.84$ ),差异具有统计学意义( $Z=-2.73$ ,  $P=0.006$ )。中年年龄组与大年龄组差异无统计学意义( $Z=-0.27$ ,  $P=0.788$ )。

2.4 不同性别组的DNA载量比较 两独立样本t检验比较显示,女患儿组DNA载量对数( $4.55 \pm 0.62$ )低于男患儿组DNA载量对数( $4.93 \pm 0.86$ ),差异具有统计学意义( $Z=-2.42$ ,  $P=0.015$ )。

3 讨论 EB病毒是一种以人为感染对象的疱疹病毒,故称之为人类疱疹病毒4型(HHV-4),也是首个被报道与肿瘤发生有关的病毒,世界范围内约95%的人血清学阳性<sup>[2]</sup>。EBV-DNA定量是诊断EB病毒感染较好的方法<sup>[3]</sup>。临床上,首次感染EB病毒的患儿常隐匿起病,多为自限性;少部分患儿EB病毒可持续存在并发展为慢性活动性EB病毒感染,临床上多表现为持续或反复的传染性单核细胞增多症。据报道,在慢性活动性EB病毒感染中,EB病毒可通过各种机制刺激宿主细胞,使CD4+/CD8+比值下降,并产生细胞毒性T淋巴细胞反应而损害肝脏,长期的肝细胞破坏与再生成为肝癌的病理基础。曲熙波等<sup>[4]</sup>发现肝脏是EB病毒的主要靶器官之一,与其他病毒引起的肝炎相比,其临床表现虽相似,但更为严重。EB病毒相关肾损害并不少见,在EB病毒感染的患儿中发病率约10%,病理类型以间质性肾炎多见,某些特定类型的肾损害也与其有关,如膜增生性肾小球肾炎。Joanne等<sup>[5]</sup>利用原位PCR,在EB病毒相关肾损害患儿的近端小管上皮细胞中检测到EB病毒DNA,并利用免疫组化检测到EB病毒CD21受体。张曙冬等<sup>[6]</sup>发现EB病毒感染肝损害及严重

程度与外周血中T细胞亚群有一定相关性。

本文研究的EB病毒感染的147例患儿中,肝损害48例,占32.65%;肾损害14例,占9.52%。肝、肾损害的发生率与EB病毒DNA载量有关,并随着DNA载量的升高而升高。结合已有的研究推测可能与Th1/Th2比例失衡及细胞毒性T淋巴细胞过度激活有关。提示高EB病毒DNA载量阳性的患儿,有发生肝肾损害的风险;而低DNA载量时若有肝损害应首先考虑由其他因素造成,这对于疾病的诊断具有指导意义。EB病毒DNA载量随着年龄的升高而降低,差异具有统计学意义,表明随着机体的发育和免疫系统的不断完善,其抵抗外来病原体的能力明显增强。而4~8岁组与9~12岁组相比DNA载量差异无统计学意义,提示一次感染可获得较强免疫力。不同性别对EB病毒的抵抗力不同,男患儿感染EB病毒时其DNA载量比女患儿高,差异具有统计学意义。提示男性儿童对EB病毒的抵抗力更低,病毒复制更活跃,该原因有待进一步研究。与对照组相比,患儿的清蛋白显著下降,这可能与EB病毒相关肝损害和(或)发病后患儿饮食不规律有关;而尿素、肌酐、尿酸与对照组相比差异无统计学意义,可能与肾的代偿有关,侧面反映出 $\beta_2$ -微球蛋白是反映肾功能的灵敏指标。个别患儿尿素、肌酐、 $\beta_2$ -微球蛋白正常,而尿酸轻度升高,可能与高嘌呤饮食有关。

小儿EB病毒感染,症状缺乏特异性,给疾病的诊断带来很大难度。患儿感染EB病毒可引起肝炎,甚至暴发性肝衰竭;也可引起间质性肾炎、IgA肾病、肾病综合征,甚至参与了肾衰竭的进展。临床上应高度重视EB病毒相关性肝肾损害,特别是对病因未知的肝或(和)肾功能异常,诊断时应将EB病毒感染纳入考虑对象,避免漏诊、误诊。

#### 参考文献:

- [1] 李鑫静,曲利娟,郑雄伟,等.慢性活动性EB病毒性肝炎的临床病理特征[J].世界华人消化杂志,2013,21(23):2325-2330.

Li XJ, Qu LJ, Zheng XW, et al. Clinicopathologic features of chronic active Epstein-Barr virus hepatitis [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2013, 21(23):2325-2330.

- [2] Ali A, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, et al. Epstein-Barr virus: clinical and epidemiological revisits and genetic basis of oncogenesis [J]. The Open Virology Journal, 2015, 9(1):7-28.
- [3] 肖波,毛金娥,陈万新.外周血细胞形态学检查与EBV-DNA定量分析在小儿传染性单核细胞增多症早期诊断中的价值[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):114-116,120.
- Xiao B, Mao JE, Chen WX. Value of detecting peripheral blood cell morphology combined with EBV-DNA quantity in the initial diagnosis for infants patients with infectious mononucleosis [J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(3):114-116, 120.
- [4] 曲熙波,王永梅.EB病毒感染所致肝损伤105例临床特征分析[J].肝脏,2015,20(5):423-424.
- Qu XB, Wang YM. Clinical analysis of 105 cases of liver damage caused by EB virus [J]. Chinese Hepatology, 2015, 20(5):423-424.
- [5] Becker JL, Miller F, Nuovo GJ, et al. Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells; possible role in chronic interstitial nephritis [J]. J Clin Invest, 1999, 104(12):1673-1681.
- [6] 张曙冬,张欧,杨洁,等.儿童EB病毒感染肝损伤与外周血淋巴细胞亚群的相关性[J].世界临床医学,2016,10(10):153.
- Zhang SD, Zhang O, Yang J, et al. Relationship between liver damage and lymphocyte subsets in peripheral blood of children with EB virus infection [J]. The World Clinical Medicine, 2016, 10(10):153.

收稿日期:2016-08-11

修回日期:2016-09-29

(上接126页)

- [4] Rigalleau V, Beauvieux MC, Gonzalez C, et al. Estimation of renal function in patients with diabetes [J]. Diabetes Metab, 2011, 37(5):359-366.
- [5] Jim B, Santos J, Spath F, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy, the present and the future [J]. Curr Diabetes Rev, 2012, 8(5):317-328.
- [6] Asefy Z, Mirinejad M, Amirasooli H, et al. Assessing validity of serum cystatin C for predicting metabolic syndrome [J]. Pak J Biol Sci, 2014, 17(4):582-585.

- [7] Huh JH, Choi E, Lim JS, et al. Serum cystatin C levels are associated with asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients without overt nephropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 108(2):258-264.
- [8] Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. Biomark Res, 2015(3):16.

收稿日期:2016-06-15

修回日期:2016-09-12