

· 论著 ·

## 2022至2023年沈阳市儿童EB病毒感染血清流行病学分析

孙婧譞<sup>1</sup>, 许鸣一<sup>1</sup>, 柳中洋<sup>1</sup>, 齐莹<sup>1,2,3</sup>, 马艳萍<sup>1,2,3</sup>, 阮强<sup>1,2,3</sup>, 黄郁晶<sup>1,2,3</sup>  
(中国医科大学附属盛京医院 1. 病毒研究室; 2. 儿科; 3. 妇产科, 沈阳 110004)

**摘要 目的** 分析2022年至2023年沈阳市儿童EB病毒(EBV)感染的血清流行病学特征。**方法** 收集2022年6月至2023年5月我院就诊的12 083例疑似EBV感染患儿的一般资料及EBV相关血清学指标。采用LIAISON化学发光仪检测患儿血清中抗衣壳抗原IgM(VCA-IgM)抗体、抗衣壳抗原IgG(VCA-IgG)抗体、抗核抗原IgG(EBNA-IgG)抗体及抗早期抗原IgG(EA-IgG)抗体,采用实时PCR法检测EBV-DNA。比较不同性别、年龄及发病季节之间抗体阳性的差异。**结果** 12 083例患儿中VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG、EA-IgG抗体阳性分别为1 202例(9.95%)、6 110例(50.57%)、5 562例(46.03%)及596例(4.93%)。VCA-IgM、EA-IgG阳性率男患儿(分别为9.09%; 4.44%)均低于女患儿(分别为11.10%、5.60%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。不同年龄段(0~1岁, >1~3岁, >3~5岁, >5~10岁, >10~18岁)患儿VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG、EA-IgG抗体阳性率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。不同季节之间比较,VCA-IgG、EBNA-IgG和EA-IgG抗体阳性率总体差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。共检出14种EBV抗体阳性组合,其中,VCA-IgG、EBNA-IgG抗体均阳性患者最多,为4 741例(39.24%)。进行EBV-DNA检测的3 712例患儿中,EBV-DNA阴性3 034例(81.73%),EBV-DNA阳性678例(18.27%),EBV-DNA阴性、阳性患儿中均是VCA-IgG和EBNA-IgG抗体双阳性患者最多,分别为983例(26.48%)和194例(5.23%)。**结论** 沈阳市儿童EBV感染以VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性为主,EBV抗体阳性率男性低于女性,不同年龄、不同发病季节患儿EBV抗体阳性率均存在差异。

**关键词** EB病毒感染; 血清流行病学; 儿童

中图分类号 R446.11 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)10-0865-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241009.1616.020>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.10.001

### Seroepidemiology analysis of Epstein-Barr virus infection in children in Shenyang from 2022 to 2023

SUN Jingxuan<sup>1</sup>, XU Mingyi<sup>1</sup>, LIU Zhongyang<sup>1</sup>, QI Ying<sup>1,2,3</sup>, MA Yanping<sup>1,2,3</sup>, RUAN Qiang<sup>1,2,3</sup>, HUANG Yujing<sup>1,2,3</sup>

(1. Virology Laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**Abstract Objective** To analyze the seroepidemiology characteristics of Epstein-Barr virus (EBV) infection in children in Shenyang. **Methods** From June 2022 to May 2023, serum was collected from 12 083 children at Shengjing hospital of China Medical University. Serum capsid antigen (VCA) -IgM, VCA-IgG, EBV nuclear antigen-IgG (EBNA-IgG), and early antigen-IgG (EA-IgG) antibodies were detected using the LIAISON chemiluminescence immunoassay. EBV-DNA was detected using real-time PCR. Differences in antibody positivity rates between sexes, ages, and seasons of onset were compared. **Results** In 12 083 patients, the positive rates of VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-IgG, and EA-IgG were 9.95% (1 202/12 083), 50.57% (6 110/12 083), 46.03% (5 562/12 083) and 4.93% (596/12 083). The positive rates of VCA-IgM and EA-IgG were lower in male patients (9.09% and 4.44%, respectively) than in female patients (11.10%, 5.60%; all  $P < 0.05$ ). The differences in the positive rates for VCA-IgM, VCA-IgG, EBNA-IgG, and EA-IgG antibodies in children of different ages were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Differences in the positive rates of VCA-IgG, EBNA-IgG, and EA-IgG antibodies were statistically significant when compared between seasons (all  $P < 0.05$ ). Fourteen EBV antibody-positive combinations were detected, of which the main combination was VCA-IgG and EBNA-IgG double-positive, with a total of 4 741 cases (39.24%). Of the 3 712 children who underwent EBV-DNA detection testing, 3 034 (81.73%) were EBV-DNA-negative and 678 (18.27%) were EBV-DNA-positive. VCA-IgG and EBNA-IgG double positivity was the most common in EBV-DNA-negative and EBV-DNA-positive children, accounting for 983 (26.48%) and 194 cases (5.23%), respectively. **Conclusion** Both VCA-IgG and EBNA-IgG antibodies are main positive in children with EBV infection in Shenyang. The positive rate of EBV antibodies is lower in boys than in girls. The positive rates of EBV antibodies differ in children of different ages and seasons of onset.

基金项目:国家自然科学基金(82071664)

作者简介:孙婧譞(1998-),女,硕士研究生.

通信作者:黄郁晶, E-mail: huangyj@sj-hospital.org

收稿日期:2023-11-14

网络出版时间:2024-10-10 15:06:40

**Keywords** Epstein-Barr virus; seroepidemiology; children

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是1964年被分离发现的一种DNA病毒,属于疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒属。目前,EBV在全球范围内普遍流行,约有95%人群感染<sup>[1]</sup>。EBV常通过唾液传播<sup>[2]</sup>,主要侵犯人类口咽部的上皮细胞和淋巴细胞。研究<sup>[3-4]</sup>表明,3~5岁儿童90%以上既往感染过EBV。儿童EBV感染主要表现为上呼吸道感染症状,同时与鼻咽癌、传染性单核细胞增多症和淋巴瘤等多种疾病相关<sup>[5-6]</sup>。为了解沈阳市儿童EBV感染情况及血清学特征,本研究收集于我院就诊的疑似EBV感染患儿一般资料及EBV相关血清学指标,分析EBV感染患儿血清流行病学特征,旨在为本地区临床诊疗提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集2022年6月至2023年5月中国医科大学附属盛京医院就诊的12 083例疑似EBV感染患儿的临床资料,包括性别、年龄、发病季节和相关血清学检测结果等。纳入标准:(1)年龄 $\leq 18$ 岁;(2)临床表现为上呼吸道感染、扁桃体炎、支气管炎、肺炎、疱疹性咽峡炎以及不明原因发热等并临床确诊<sup>[7]</sup>。其中男6 920例,女5 163例;0~1岁1 797例,>1~3岁3 086例,>3~5岁2 242例,>5~10岁3 450例,>10~18岁

1 508例。本研究获得我院医学伦理委员会批准(审批号2024PS1523K)。

### 1.2 检测方法

患儿均采用LIAISON化学发光仪检测血清中抗衣壳抗原IgM(capsid antigen-IgM, VCA-IgM)抗体、抗衣壳抗原IgG(capsid antigen-IgG, VCA-IgG)抗体、抗EBV核抗原IgG(EBV nuclear antigen-IgG, EBNA-IgG)抗体及抗早期抗原IgG(early antigen-IgG, EA-IgG)抗体。部分患儿采用实时PCR检测EBV-DNA。操作均严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行统计学分析,计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

12 083例患儿中VCA-IgM阳性1 202例(9.95%),VCA-IgG阳性6 110例(50.57%),EBNA-IgG阳性5 561例(46.02%),EA-IgG阳性596例(4.93%)。

### 2.1 男女患儿EBV抗体阳性率比较

结果显示,女患儿VCA-IgM、EA-IgG抗体阳性率均高于男患儿(均 $P < 0.05$ )。而VCA-IgG、EBNA-IgG抗体阳性率男女比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。见表1。

表1 男女患儿EBV抗体阳性率比较 [n (%)]

Tab.1 Comparison of EBV antibody positive rates between male and female children [n (%)]

Sex	Total	VCA-IgM positive	VCA-IgG positive	EBNA-IgG positive	EA-IgG positive
Male	6 920	629 (9.09)	3 482 (50.32)	3 168 (45.78)	307 (4.44)
Female	5 163	573 (11.10)	2 628 (50.90)	2 393 (46.35)	289 (5.60)
$\chi^2$		13.317	0.402	0.366	8.501
$P$		<0.001	0.526	0.545	0.004

### 2.2 不同年龄组患儿EBV抗体阳性率比较

结果显示,VCA-IgM抗体阳性率随患儿年龄增长(0~1岁组除外)呈下降趋势,VCA-IgG和EBNA-IgG抗体阳性率呈上升趋势。不同年龄患儿VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG、EA-IgG抗体阳性率比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 患儿EBV抗体阳性率与发病季节的关系

结果显示,VCA-IgG、EBNA-IgG和EA-IgG抗体阳性率在不同季节间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而VCA-IgM抗体阳性率不同季节比较,差异无统计学意义( $P = 0.178$ ),见表3。

### 2.4 患儿EBV抗体分布结果

结果显示,共检出14种EBV抗体组合结果。其中,VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性患儿最多,为4 741例(39.24%);其次为VCA-IgM、VCA-IgG、EBNA-IgG抗体三阳性,为323例(2.67%)。见表4。

2.5 EBV-DNA检测患者中EBV抗体分布结果

3 712例患者进行了EBV-DNA检测。结果显示,EBV-DNA阴性3 034例(81.73%),阳性678例(18.27%)。阴性患者中VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性最多,为983例(26.48%);阳性患者中也是VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性最多,为194例(5.23%)。见表5。

表2 不同年龄患儿EBV抗体阳性率比较 [n (%)]

Tab.2 Comparison of EBV antibody positive rates among children of different ages [n (%)]

Age	Total	VCA-IgM positive	VCA-IgG positive	EBNA-IgG positive	EA-IgG positive
0-1 year	1 797	111 (6.18)	396 (22.04)	341 (18.98)	40 (2.23)
>1-3 years	3 086	403 (13.06)	106 (34.48)	880 (28.52)	173 (5.61)
>3-5 years	2 242	284 (12.67)	105 (46.88)	902 (40.23)	135 (6.02)
>5-10 years	3 450	309 (8.96)	230 (66.75)	2 169 (62.87)	183 (5.30)
>10-18 years	1 508	95 (6.30)	129 (85.94)	1 270 (84.22)	65 (4.31)
$\chi^2$		106.564	2 033.467	2 219.843	38.989
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同季节患儿EBV抗体阳性率比较 [n (%)]

Tab.3 Comparison of EBV antibody positive rates among children in different seasons [n (%)]

Season	Total	VCA-IgM positive	VCA-IgG positive	EBNA-IgG positive	EA-IgG positive
Spring	4 658	464 (9.96)	2 343 (50.50)	2 139 (45.92)	200 (4.29)
Summer	2 914	293 (10.05)	1 410 (48.39)	1 289 (44.23)	168 (5.77)
Autumn	2 371	256 (10.80)	1 204 (50.78)	1 066 (44.96)	128 (5.40)
Winter	2 140	189 (8.83)	1 153 (53.88)	1 068 (49.91)	100 (4.67)
$\chi^2$		4.923	15.103	17.841	9.769
P		0.178	0.002	<0.001	0.021

表4 14种EBV抗体组合的患儿分布情况[n (%)]

Tab.4 The distribution of 14 combinations of EBV antibodies in children [n (%)]

No.	VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG	EA-IgG	Distribution
1	-	-	-	-	5 471 (45.28)
2	-	+	+	-	4 741 (39.24)
3	+	+	+	-	323 (2.67)
4	+	-	-	-	308 (2.55)
5	+	+	-	+	264 (2.18)
6	-	+	-	-	238 (1.97)
7	-	+	+	+	229 (1.90)
8	+	+	-	-	215 (1.78)
9	-	-	+	-	178 (1.47)
10	+	+	+	+	78 (0.65)
11	-	+	-	+	22 (0.18)
12	+	-	+	-	13 (0.11)
13	-	-	-	+	2 (0.02)
14	+	-	-	+	1 (0.01)

表5 EBV-DNA检测患者中EBV抗体分布结果 [n (%)]  
Tab.5 Distribution of EBV antibodies in patients undergoing EBV-DNA testing [n (%)]

EBV-DNA	VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG	EA-IgG	Distribution
-	-	-	-	-	1 668 (44.94)
-	-	+	+	-	983 (26.48)
-	+	-	-	-	103 (2.77)
-	+	+	+	-	88 (2.37)
-	-	+	-	-	53 (1.43)
-	-	+	+	+	41 (1.10)
-	-	-	+	-	25 (0.67)
-	+	+	-	+	18 (0.48)
-	+	+	-	-	16 (0.43)
-	+	+	+	+	15 (0.40)
-	-	-	-	-	14 (0.38)
-	+	-	+	-	5 (0.13)
-	-	+	-	+	3 (0.08)
-	-	-	-	+	2 (0.05)
+	-	+	+	-	194 (5.23)
+	+	+	-	+	181 (4.88)
+	+	+	-	-	117 (3.15)
+	+	-	-	-	65 (1.75)
+	-	+	+	+	46 (1.24)
+	+	+	+	+	29 (0.78)
+	+	+	+	-	28 (0.75)
+	-	+	-	+	10 (0.27)
+	-	+	-	+	7 (0.19)
+	-	-	+	-	1 (0.03)

### 3 讨论

EBV常通过呼吸道分泌物进入呼吸道的网状内皮细胞,全身传播后感染的靶细胞主要为B淋巴细胞<sup>[2]</sup>。EBV感染后,首先可检测到血清中VCA-IgM抗体,随着症状逐渐明显,可检测到VCA-IgG抗体,且VCA-IgG抗体在感染3~5周达到峰值。VCA-IgG抗体水平可维持数年甚至终身携带,可作为EBV既往感染的标志<sup>[5]</sup>。EBV感染后期,可检测到EA-IgG抗体,且可在感染后的很长一段时间内检测到。EBV多次重复感染,会使EA-IgG抗体水平明显升高,因此EA-IgG抗体可作为诊断EBV潜伏感染再激活的重要指标<sup>[8]</sup>。EBNA-IgG抗体可于EBV感染晚期检测到,也会在一段时间内保持较高水平<sup>[9]</sup>。在EBV感染初期,宿主细胞内潜伏感染的EBV大量复制,破坏淋巴细胞,并进入血液循环<sup>[10]</sup>。因此进行血液EBV-DNA检测即可直观地反映EBV是否存在。

本研究表明,12 083例患儿EBV感染率为54.72% (6 621/ 12 083),低于张庆等<sup>[11]</sup>报道的山东地区结果(87.77%),但高于李香钟等<sup>[12]</sup>报道的甘肃地区结果(11.77%)。本研究表明, VCA-IgM和EA-IgG抗体阳性率男患儿明显低于女患儿(均 $P < 0.05$ ),与张庆等<sup>[11]</sup>研究结果男性VCA-IgG、EBNA-IgG和EA-IgG抗体阳性率均明显低于女性一致。另外,本研究表明,男女患儿VCA-IgG、EBNA-IgG抗体阳性率差异比较无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),与既往研究<sup>[13-16]</sup>结果一致。

本研究血清抗体检测结果显示,随着年龄(0~1岁除外)增长,VCA-IgM抗体阳性率呈下降趋势,VCA-IgG和EBNA-IgG抗体阳性率呈上升趋势,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),与张有等<sup>[7]</sup>研究结果一致。1岁内儿童VCA-IgM抗体阳性率较低,可能是由于<6个月婴儿从母体获得的免疫力还未耗尽。不同发病季节比较结果显示,VCA-IgG、EBNA-IgG和

EA-IgG抗体阳性率不同季节总体差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),进而推测沈阳地区儿童EBV感染可能具有季节性。

患儿EBV抗体分布结果显示,共有14种EBV抗体阳性组合结果。其中,VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性组合患儿最多,为4 741例,占39.24%,提示存在EBV既往感染;其次为VCA-IgM、VCA-IgG和EBNA-IgG抗体三阳性患儿,共323例,占2.67%,提示原发感染恢复期或再激活感染;再其次为VCA-IgM抗体阳性患儿,共308例,占2.55%,提示为原发感染早期。

为了获得更准确的研究结果,本研究选取进行EBV-DNA检测的3 712例患儿来进一步分析EBV抗体分布情况。结果显示,EBV-DNA阴性3 034例,VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性患儿最多,占32.40%(983/3 034),提示既往EBV感染;EBV-DNA阳性678例,也是VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性患儿最多,占28.61%(194/678)。值得注意的是,有14例患儿4项EBV抗体检测均为阴性,但EBV-DNA为阳性,表明此类患儿处于EBV感染窗口期,进一步提示EBV-DNA与VCA-IgM联合检测有助于EBV感染早期诊断。

综上所述,沈阳市儿童EBV感染率较高,EBV感染以VCA-IgG、EBNA-IgG抗体双阳性为主,男性低于女性,不同年龄、不同发病季节患儿EBV抗体阳性率均存在差异。采用多项血清EBV抗体与EBV-DNA联合检测有助于准确诊断EBV感染,同时根据不同抗体表达情况了解病毒进展,可为临床治疗提供更为准确的信息,避免漏诊、误诊,从而使患儿得到更加有效的治疗。本研究不足之处:数据来源仅为一家医院,样本单一,可能存在偏倚,今后需进一步扩大样本量,收集沈阳市多家医院EBV感染儿童的临床数据进一步论证。

#### 参考文献:

[1] DUNMIRE SK, VERGHESE PS, JR BALFOUR HH. Primary

Epstein-Barr virus infection [J]. *J Clin Virol*, 2018, 102: 84-92. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.

- [2] 王烨源, 贺钰磊. 儿童EB病毒相关噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症治疗进展 [J]. *四川医学*, 2024, 45 (7): 793-797. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.07.019.
- [3] 张奇武, 胡德强, 魏荣胜. 儿童EB病毒感染及流行病学特征分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2023, 34 (3): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2023.03.024.
- [4] 张爽, 吴晓莉, 张宝玺. 慢性活动性EB病毒感染研究进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25 (5): 299-301, 305. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.05.013.
- [5] NOWALK A, GREEN M. Epstein-Barr virus [J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4 (3): DMIH2-0011. DOI: 10.1128/microbiolspec.dmih2-0011-2015.
- [6] CORRALES I, GIMÉNEZ E, NAVARRO D. Evaluation of the Architect Epstein-Barr Virus (EBV) viral capsid antigen (VCA) IgG, VCA IgM, and EBV nuclear antigen 1 IgG chemiluminescent immunoassays for detection of EBV antibodies and categorization of EBV infection status using immunofluorescence assays as the reference method [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21 (5): 684-688. DOI: 10.1128/CVI.00104-14.
- [7] 张有, 闫正平, 张华旭, 等. 武威地区儿童EB病毒感染情况的流行病学分析 [J]. *实用预防医学*, 2021, 28 (6): 726-728. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.06.023.
- [8] 李婧怡, 马学军, 申辛欣, 等. EB病毒检测技术研究进展 [J]. *病毒学报*, 2022, 38 (6): 1512-1518. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004201.
- [9] BYRNE A, BUSH R, JOHNS F, et al. Limited utility of serology and heterophile test in the early diagnosis of Epstein-Barr virus mononucleosis in a child after renal transplantation [J]. *Medicines*, 2020, 7 (4): 21. DOI: 10.3390/medicines7040021.
- [10] 张旭. EB病毒检测及其临床应用的研究进展 [J]. *检验医学*, 2018, 33 (3): 259-263. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2018.03.016.
- [11] 张庆, 刘义庆, 李丽, 等. 山东地区人群中EB病毒感染情况的血清流行病学分析 [J]. *中国医药*, 2020, 15 (9): 1453-1456. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.09.030.
- [12] 李香钟, 席维岳. 3009例住院儿童EB病毒感染及相关重症疾病调查 [J]. *甘肃医药*, 2013, 32 (12): 898-900. DOI: 10.15975/j.cnki.gsyy.2013.12.031.
- [13] 杨莉. 山东滨州地区儿童患者EB病毒感染血清流行病学分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2014, 25 (5): 22-23.
- [14] 闫江泓, 贾莉, 李文辉, 等. 河北省儿童医院住院患儿EB病毒感染流行病学特征 [J]. *检验医学*, 2020, 35 (4): 323-326. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.04.008.
- [15] 原芳, 乔静. 儿童呼吸道EB病毒感染的抗体特点与不同季节相关性研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28 (9): 1153-1154, 1161. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2020.09.038.
- [16] 林涛, 陈翊, 赵明奇, 等. EB病毒系列抗体及EB核酸联合检测在儿科中的应用 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2020, 26 (3): 247-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20190907-00145.

(编辑 武玉欣)