

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.019

❖ 临床研究 ❖

# 阿昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效及 EBV-DNA 定量、异型淋巴细胞计数的变化

袁焘, 余波

(三六三医院儿科, 四川 成都 611730)

**【摘要】目的:** 观察阿昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症(IM)的疗效及 EBV-DNA 定量、异型淋巴细胞计数的差异。**方法:** 将 96 例 IM 患儿根据治疗方式不同分为对照组( $n=48$ )和观察组( $n=48$ )。对照组患儿予以利巴韦林注射液治疗;观察组给予阿昔洛韦治疗。比较两组患儿临床疗效,并记录其临床症状改善时间及住院时间、治疗前后的 T 细胞亚群、心肌酶谱指标变化、治疗后病毒学指标、外周血指标及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后,观察组总有效率高于对照组( $P<0.05$ );观察组患儿肝脾肿大恢复时间、淋巴结肿大消退时间、退热时间、咽峡炎消失、异型淋巴细胞 $<10\%$ 时间、住院时间均低于对照组( $P<0.05$ );两组  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  及  $CD4^+/CD8^+$ 、LDH、CK、CK-MB 水平、EBV-DNA 定量阳性率、EBV-CA-IgM 阳性率、异型淋巴细胞计数、WBC、淋巴细胞计数组间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** 阿昔洛韦治疗儿童 IM 疗效优于利巴韦林,前者对患儿免疫功能的调节效果更显著,更有助于减轻心肌损伤,且安全性较高,适宜在临床推广。

**【关键词】** 阿昔洛韦;传染性单核细胞增多症;疗效;EB 病毒;异型淋巴细胞

**【中图分类号】** R725.1;R512.7 **【文献标志码】** A

## Efficacy of acyclovir in the treatment of infectious mononucleosis in children and changes of EBV-DNA quantification and atypical lymphocyte count

YUAN Tao, YU Bo

(Department of Pediatrics, 363 Hospital, Chengdu 611730, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To observe the efficacy of acyclovir in the treatment of infectious mononucleosis (IM) in children and the differences in EBV-DNA quantification and atypical lymphocyte count. **Methods:** A total of 96 children with IM were selected as subjects and divided into control group ( $n=48$ ) and observation group ( $n=48$ ) according to different treatment methods. Control group was given ribavirin injection, while observation group was given acyclovir. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the improvement times of clinical symptoms and hospital stay, T cell subsets and myocardial enzyme spectrum indexes before and after treatment, virological indexes and peripheral blood indexes after treatment and occurrence of adverse reactions were recorded. **Results:** After treatment, the total effective rate in observation group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). The time of hepatosplenomegaly recovery, time of lymphadenopathy subsidence, time of fever abatement, time of isthmopyra disappearance, time of atypical lymphocyte count  $<10\%$  and hospital stay in observation group were shorter than those in control group ( $P<0.05$ ). There were statistical differences in the levels of  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD4^+/CD8^+$ , levels of LDH, CK and CK-MB, positive rate of EBV-DNA quantitation, EBV-CA-IgM positive rate, atypical lymphocyte count, WBC and lymphocyte count between the groups ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Acyclovir has a better efficacy than ribavirin in the treatment of children with IM, and the former one has a more significant regulation effect on immune function in children, and it is more helpful to reduce myocardial injury and has higher safety, thus it is suitable for clinical promotion.

**【Key words】** Acyclovir; Infectious mononucleosis; Efficacy; Epstein-Barr virus; Atypical lymphocyte

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)指的是临床因 EB 病毒感染引起的急性、自

限性疾病,EB 病毒进入口腔后在细胞内展开复制,并进入血液循环,引起免疫功能下降,最终累及各组

织器官<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>指出,IM 感染较为常见,且多发于 3~5 岁儿童,患儿症状多为发热、乏力、咽痛、淋巴结肿大等,若病情控制不佳,严重者可至肝坏死及急性上呼吸道梗阻,对其生命健康造成威胁。因此,尽早就医并给予有效治疗是控制病毒复制、延缓病情发展的关键,但该病迄今在临床尚无特殊治疗方法,一般采用对症支持治疗<sup>[3]</sup>。现临床用于治疗 IM 的抗病毒药物数量较少,部分药物疗效不佳且不良反应多,不利于推广。阿昔洛韦作为一种合成类嘌呤核苷类似物,其具有广谱抗 DNA 病毒效果,主要通过与其相关酶结合进而发挥抑制病毒复制的作用,且该药物不良反应小,肝脏毒性甚微<sup>[4]</sup>。基于此,本研究旨在探讨阿昔洛韦治疗儿童 IM 的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月于三六三医院收治的 96 例 IM 患儿为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组( $n=48$ )和观察组( $n=48$ )。纳入标准:(1)符合《诸福棠实用儿科学》<sup>[5]</sup>第 8 版中 IM 诊断标准;(2)性别不限,年龄 $\leq 14$ 岁;(3)家属均签署知情同意书。排除标准:(1)合并免疫缺陷疾病或长期服用免疫抑制剂者;(2)合并细菌感染者;(3)使用两种球蛋白治疗者;(4)对治疗药物过敏者。观察组中,男性 27 例,女性 21 例,年龄( $6.12 \pm 1.25$ )岁,病程( $4.95 \pm 1.36$ )d;对照组中,男性 25 例,女性 23 例,年龄( $6.01 \pm 1.33$ )岁,病程( $4.51 \pm 1.24$ )d。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

两组患儿遵医嘱静养休息,予以抗生素抗感染、营养支持、保护脏器功能、维持内环境稳定等对症治疗措施,提供良好的住院环境,加强护理。对照组患儿予以利巴韦林注射液(郑州卓峰制药,100 mg $\times$ 1 mL $\times$ 10 支/盒)10~15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d+5%葡萄糖溶液 100 mL 静脉滴注,分两次给药,疗程 3~7 d。观察组患儿予以阿昔洛韦(烟台只楚药业,10 mL:0.25 g)10 mg/kg+5%葡萄糖溶液 100 mL 静脉滴注,分两次给药,治疗 7 d 后剂量改为 5 mg/kg,1 次给药,疗程为 10 d。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:按照《儿科疾病诊断与疗效标准》<sup>[6]</sup>中疗效评价标准,两组患儿治疗后的临床疗效可分为痊愈、有效和无效。痊愈:患儿临床症状体征均消失,肝肾功能正常,无并发症,观察 1 个月内无反复;有效:患儿临床症状稍有改善,肝功能好转,

异型淋巴细胞未消失;无效:临床症状恶化或无改善,异型淋巴细胞比例 $>10\%$ ,并计算总有效率。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)临床症状改善时间及住院时间:观察并记录两组患儿肝脾肿大恢复、淋巴结肿大消退、退热时间、咽峡炎消失、异型淋巴细胞 $<10\%$ 时间及住院时间。(3)T 细胞亚群:行常规静脉采血 5 mL,常规处理后提取血清保存待测,通过 CytoFLEX 流式细胞仪(贝克曼库尔特商贸有限公司生产)检测两组患者的 T 淋巴细胞亚群(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)水平。(4)心肌酶谱指:通过迈瑞 Mindray 全自动生化分析仪 BS-220(武汉盛世达医疗设备有限公司)测定两组患儿的肝胆指标乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激同工酶(CK-MB)指标变化。(5)病毒学指标:抽取患儿静脉血 3 mL 并置于抗凝管中,采用 TaqMan 荧光标记探针基因扩增技术进行 EBV-DNA 定量检测,在 93 °C 下进行预变性 2 min,后相同环境下变性 45 s,转入 55 °C 下变性 1 min,重复以上 10 个循环;最后在 93 °C 下变性 30 s,45 °C 下变性 45 s,重复 30 个循环;具体操作按照试剂盒说明进行,试剂盒来自武汉明德生物科技股份有限公司。选择患儿的血清标本,采用人抗 EB 病毒抗体 EBV 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司)检测 EBV-CA-IgM 抗体。(6)外周血指标:取手指末梢血适量,并进行瑞氏染色,在显微镜下观察并采用血细胞分析仪测定两组异型淋巴细胞计数、WBC、淋巴细胞计数。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件进行数据统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 $\chi^2$ 或 Fisher 确切概率法检验;计量资料经检验符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 IM 患儿治疗总有效率比较

治疗后,观察组总有效率为 87.50%,高于对照组总有效率 70.83% ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 IM 患儿临床疗效比较 $[n(\%)]$

| 组别            | 痊愈        | 显效        | 无效        | 总有效       |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组( $n=48$ ) | 9(18.75)  | 25(52.08) | 14(29.17) | 34(70.83) |
| 观察组( $n=48$ ) | 23(47.92) | 19(39.58) | 6(12.50)  | 42(87.50) |
| $\chi^2$ 值    |           |           |           | 4.042     |
| $P$ 值         |           |           |           | 0.044     |

## 2.2 两组 IM 患儿临床症状改善时间及住院时间比较

治疗后,观察组患儿肝脾肿大恢复时间、淋巴结

肿大消退时间、退热时间、咽峡炎消失时间、异型淋巴细胞  $< 10\%$  时间及住院时间均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 IM 患儿临床症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

| 组别               | 肝脾肿大恢复      | 淋巴结肿大消退     | 退热时间        | 咽峡炎消失       | 异型淋巴细胞 $< 10\%$ | 住院时间         |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|--------------|
| 对照组 ( $n = 48$ ) | 7.81 ± 1.12 | 7.52 ± 1.11 | 6.51 ± 0.91 | 9.86 ± 1.79 | 10.26 ± 2.36    | 13.15 ± 1.25 |
| 观察组 ( $n = 48$ ) | 5.92 ± 1.01 | 4.61 ± 1.01 | 4.92 ± 1.11 | 7.55 ± 1.91 | 7.12 ± 2.48     | 9.25 ± 1.49  |
| $t$ 值            | 8.682       | 13.434      | 7.675       | 6.114       | 6.355           | 13.893       |
| $P$ 值            | $< 0.001$   | $< 0.001$   | $< 0.001$   | $< 0.001$   | $< 0.001$       | $< 0.001$    |

## 2.3 两组 IM 患儿治疗前后 T 细胞亚群水平比较

治疗后,两组患者  $CD4^+$  及  $CD4^+/CD8^+$  水平均较治疗前上升 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组

( $P < 0.05$ );  $CD8^+$  水平较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 IM 患儿治疗前后  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别               | $CD4^+$ (mmol/L) |               | $CD8^+$ (mmol/L) |               | $CD4^+/CD8^+$ |              |
|------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|---------------|--------------|
|                  | 治疗前              | 治疗后           | 治疗前              | 治疗后           | 治疗前           | 治疗后          |
| 对照组 ( $n = 48$ ) | 23.36 ± 2.24     | 28.17 ± 2.35* | 34.12 ± 2.54     | 28.16 ± 2.14* | 0.70 ± 0.19   | 0.94 ± 0.11* |
| 观察组 ( $n = 48$ ) | 23.16 ± 3.09     | 33.26 ± 2.28* | 33.49 ± 2.19     | 26.57 ± 2.24* | 0.69 ± 0.12   | 1.25 ± 0.10* |
| $t$ 值            | 0.363            | 10.770        | 1.301            | 3.556         | 0.308         | 14.447       |
| $P$ 值            | 0.717            | $< 0.001$     | 0.196            | $< 0.001$     | 0.759         | $< 0.001$    |

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前相比。

## 2.4 两组 IM 患儿治疗前后心肌酶谱指标比较

治疗后,两组患者 LDH、CK、CK-MB 水平均较

治疗前下降 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组 IM 患儿治疗前后 LDH、CK、CK-MB 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, U/L$ )

| 组别               | LDH            |                 | CK             |                | CK-MB        |               |
|------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|---------------|
|                  | 治疗前            | 治疗后             | 治疗前            | 治疗后            | 治疗前          | 治疗后           |
| 对照组 ( $n = 48$ ) | 480.16 ± 26.37 | 344.16 ± 25.49* | 134.18 ± 8.37  | 125.47 ± 6.54* | 35.41 ± 3.38 | 26.08 ± 2.18* |
| 观察组 ( $n = 48$ ) | 479.84 ± 27.19 | 198.47 ± 18.57* | 135.58 ± 10.49 | 98.49 ± 6.17*  | 35.98 ± 3.54 | 17.17 ± 2.28* |
| $t$ 值            | 0.059          | 32.006          | 0.723          | 20.790         | 0.807        | 19.569        |
| $P$ 值            | 0.953          | $< 0.001$       | 0.472          | $< 0.001$      | 0.422        | $< 0.001$     |

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前相比。

## 2.5 两组 IM 患儿病毒学指标比较

治疗后,观察组患儿 EBV-DNA 定量阳性率、EBV-CA-IgM 阳性率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组 IM 患儿 EBV-DNA 定量、EBV-CA-IgM 阳性率比较 [ $n$  (%) ]

| 组别               | EBV-DNA 定量阳性 | EBV-CA-IgM 阳性 |
|------------------|--------------|---------------|
| 对照组 ( $n = 48$ ) | 12 (25.00)   | 20 (41.67)    |
| 观察组 ( $n = 48$ ) | 4 (8.33)     | 8 (16.67)     |
| $\chi^2$ 值       | 4.800        | 7.261         |
| $P$ 值            | 0.028        | 0.007         |

## 2.6 两组 IM 患儿外周血指标比较

治疗后,观察组患儿异型淋巴细胞计数、WBC 数低于对照组 ( $P < 0.05$ ),淋巴细胞计数高于对照

组 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组 IM 患儿异型淋巴细胞计数、WBC、淋巴细胞计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别               | 异型淋巴细胞计数 (%) | WBC ( $\times 10^9/L$ ) | 淋巴细胞计数 (%)   |
|------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| 对照组 ( $n = 48$ ) | 3.56 ± 1.02  | 9.23 ± 2.14             | 68.12 ± 7.04 |
| 观察组 ( $n = 48$ ) | 1.59 ± 0.86  | 6.57 ± 2.12             | 78.12 ± 7.53 |
| $t$ 值            | 10.230       | 6.118                   | 6.721        |
| $P$ 值            | $< 0.001$    | $< 0.001$               | $< 0.001$    |

## 2.7 两组 IM 患儿不良反应比较

治疗期间,两组患儿均未出现任何严重不良反应,且肝肾功能、血常规、尿常规等检查无异常。观察组 1 例血小板减少,1 例皮疹,两例恶心,不良反应总发生率为 8.33%;对照组 3 例恶心,两例呕吐,1 例食欲减退,不良反应总发生率 12.50%,两组不

不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.447$ ,  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

IM 作为一种常见的儿科传染性疾病,主要由 Epstein-Barr 病毒感染而引发急性发热、咽痛、淋巴结肿大等症状,研究<sup>[7]</sup>显示学龄前及学龄期儿童属于 IM 高发人群,可通过呼吸道、接触等传播。临床认为 IM 具有一定自限性,疾病痊愈后还可获得持久性的免疫,导致患儿及其家属不够重视,入院就诊时多已发展为急性加重期,增加临床治疗难度<sup>[8]</sup>。目前,临床治疗 IM 尚无特效药,以对症治疗为主,可在一定程度上缓解病症,而抗病毒治疗属于治疗重心,因此,选择何种抗病毒药物已成为临床研究热点<sup>[9]</sup>。

本研究选择阿昔洛韦治疗,比较其与传统抗病毒药物利巴韦林的效果差异。结果发现观察组总有效率(87.50%)高于对照组(70.83%),且相关临床症状改善更快,可有效缩短其住院时间,提示阿昔洛韦在治疗 IM 上具有独特优势,可能是因为该药物可与脱氧核苷竞争,从而与病毒的胸腺嘧啶激酶或细胞激酶结合,有效抑制病毒 DNA 复制,达到延缓病情发展,缓解临床症状的效果。周春晶等<sup>[10]</sup>对比阿昔洛韦及利巴韦林两种药物治疗 IM 的临床疗效,发现前者临床有效率可达 78.13%,后者则仅有 59.38%,且阿昔洛韦在改善临床症状方面更为快速。

EB 病毒感染累及器官较多,且对免疫功能的影响极为显著<sup>[11]</sup>。EB 病毒感染后多伴有大量病毒特异性 T 细胞增殖现象,是机体拮抗病毒复制及细胞转化的特征,而 EBV 病毒又可通过结合表面受体,感染 B 细胞并大量复制,在此基础上,T 细胞则进行选择性的克隆扩增,且大量病毒复制导致特异性 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平增加,从而彻底杀灭 B 细胞,引发免疫紊乱<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组均可逐渐恢复免疫功能,且观察组改善更为明显,与以往研究<sup>[13]</sup>结果一致。此结果提示阿昔洛韦对患儿免疫功能的调节作用同样有效,可能是因为该药物对受到病毒感染的 B 细胞具有亲和性,在机体内结合相关酶或转化为活化型的三磷酸酯,从而抑制免疫系统紊乱。另外,结果还显示,观察组治疗后的 LDH、CK、CK-MB 水平得到纠正,提示阿昔洛韦治疗 IM 还可有利于患儿心肌损伤的修复,而治疗后,观察组

患儿 EBV-DNA 定量阳性率、EBV-CA-IgM 阳性率、异型淋巴细胞计数、WBC 等均低于对照组,而淋巴细胞计数却高于对照组,可归功于阿昔洛韦治疗的安全有效性。该药物可模拟核苷酸直接作用于病毒 DNA 复制,进而使病毒复制受阻。

综上,阿昔洛韦治疗儿童 IM 疗效优于利巴韦林的疗效,前者可提高患儿免疫功能的同时减轻心肌损伤,且可促进患儿临床症状的早日恢复,有较强的治疗效果和较高的安全性,适宜在临床推广。

### 参考文献

- [1] Naughton P, Healy M, Enright F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation[J]. British Journal of Biomedical Science, 2021, 78(3): 107-116.
- [2] Wu YM, Ma SL, Zhang LJ, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis[J]. The Journal of International Medical Research, 2020, 48(10): 300060520924550.
- [3] Krogsgaard LW, Helmuth IG, Bech BH, et al. Are unexplained adverse health events following HPV vaccination associated with infectious mononucleosis? A Danish nationwide matched case-control study[J]. Vaccine, 2020, 38(35): 5678-5684.
- [4] 周高枫,张锐沐,李迟,等.阿昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症对发热及住院时间的影响[J].儿科药学杂志,2018,24(2):15-17.
- [5] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015:916-919.
- [6] 陈永红.儿科疾病诊断与疗效标准[M].上海:上海中医药大学出版社,2006:33-34.
- [7] Welch JL, Holland D. What elements suggest infectious mononucleosis? [J]. Annals of Emergency Medicine, 2018, 71(4): 521-522.
- [8] Rostgaard K, Stensballe LG, Sjøgaard SH, et al. Childcare attendance and risk of infectious mononucleosis: a population-based danish cohort study[J]. PLoS One, 2021, 16(12): e0261665.
- [9] Pagano JS, Whitehurst CB, Andrei G. Antiviral drugs for EBV[J]. Cancers(Basel), 2018, 10(6): 197.
- [10] 周春晶,刘玉凤,李宏宇,等.阿昔洛韦对传染性单核细胞增多患儿 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(20):3865-3868.
- [11] Papesch M, Watkins R. Epstein-barr virus infectious mononucleosis [J]. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences, 2001, 26(1): 3-8.
- [12] 邢超,邵美娟,杨建环,等.传染性单核细胞增多症儿童外周血 T 细胞亚群的变化及意义[J].中国卫生检验杂志,2018,28(10):63-65.
- [13] 祁正红,陈雪夏,林先耀,等.传染性单核细胞增多症患儿外周血淋巴细胞亚群、细胞因子、TLRs 的表达变化及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2020,30(12):57-62.

(收稿日期:2022-10-03

修回日期:2022-11-17)