

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.019

❖ 临床研究 ❖

传染性单核细胞增多症肝损害患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平对评估病情及预后的临床价值

张静静, 贾媛媛, 胡苗苗, 成胜权

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院儿科, 陕西 西安 710032)

【摘要】目的: 探究血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平对传染性单核细胞增多症肝损害患儿病情及预后评估的临床价值。**方法:** 选取 109 例传染性单核细胞增多症(IM)患儿为研究对象,按是否出现肝损害将患儿分为肝损害组($n=62$)与非肝损害组($n=47$)。检测两组患儿血清腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH)水平及 EB 病毒脱氧核糖核酸(EBV-DNA)载量,分析不同肝损害程度上述指标表达水平及其与传染性单核细胞增多症并发肝损害的相关性,绘制 ROC 曲线分析上述指标的诊断效能。**结果:** 肝损害组患儿发生肝肿大率、ALT、AST、TBil 水平均高于非肝损害组($P<0.05$);肝损害组患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平高于非肝损害组($P<0.05$),且均随肝损害程度升高而升高($P<0.05$);传染性单核细胞增多症患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平与 ALT、AST 均呈正相关($P<0.05$);ROC 曲线显示,血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.831、0.861 和 0.934,截断值分别为 30.60 U/L、544.63 U/L 和 2.35 lg copies/mL,联合诊断的 AUC 为 0.957。**结论:** 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平与 IM 患儿肝损害相关,对于评估 IM 合并肝损害诊断以及预后评估方面具有一定参考价值,值得临床广泛应用。

【关键词】 传染性单核细胞增多症;肝损害;腺苷脱氨酶;乳酸脱氢酶;EB 病毒脱氧核糖核酸

【中图分类号】 R512.7 **【文献标志码】** A

Clinical value of serum ADA, LDH and EBV-DNA levels on the assessment of disease condition and prognosis in children with infectious mononucleosis and liver damage

ZHANG Jing-jing, JIA Yuan-yuan, HU Miao-miao, CHENG Sheng-quan

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of serum ADA, LDH and EBV-DNA levels on the assessment of disease condition and prognosis in children with infectious mononucleosis complicated with liver damage. **Methods:** 109 children with infectious mononucleosis (IM) were selected as the research objects, and the children were divided into liver damage group ($n=62$) and non-liver damage group ($n=47$) according to whether they had liver damage. Serum levels of adenosine deaminase (ADA), lactate dehydrogenase (LDH) and EB virus deoxyribonucleic acid (EBV-DNA) load were detected, the differences in expression levels of the above indicators under different degrees of liver damage and their correlation with IM with liver damage were analyzed, and ROC curves were drawn to analyze the diagnostic efficiencies of the above indicators. **Results:** The hepatomegaly rate and levels of ALT, AST and TBil in liver damage group were higher than those in non-liver damage group ($P<0.05$). The levels of serum ADA, LDH and EBV-DNA were higher in liver damage group than those in non-liver damage group ($P<0.05$), and the above levels were increased with the increase of liver damage degree ($P<0.05$). Serum ADA, LDH and EBV-DNA levels were positively correlated with ALT and AST in children with IM ($P<0.05$). ROC curve results showed that the areas under the curves of serum ADA, LDH and EBV-DNA were 0.831, 0.861 and 0.934, respectively, and their cut-off values were 30.60 U/L, 544.63 U/L and 2.35 lg copies/mL. The AUC of combined diagnosis was 0.957. **Conclusion:** Serum ADA, LDH and EBV-DNA levels are correlated with liver damage in children with IM, and have certain reference value on the diagnosis and prognosis assessment of IM with liver damage, which is worthy of widespread clinical application.

【Key words】 Infectious mononucleosis; Liver damage; Adenosine deaminase; Lactate dehydrogenase; EB virus deoxyribonucleic acid

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)为自限性传染性疾病,潜伏期最长可达 6 周,多见于儿童,引起 IM 的常见病原体包括 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)、巨细胞病毒等,以 EB

作者简介:张静静(1972-),女,副主任医师。E-mail:Zhangyuqi9858@163.com

通讯作者:成胜权,博士。E-mail:quanyi@fmmu.edu.cn

病毒为主^[1]。IM 典型临床表现为发热、咽炎和淋巴结肿大,除此之外,IM 的早期并发症包括肝炎、脾破裂等。我国 IM 患儿并发症的发生率约为 70.44%,其中有 17.47% 表现为肝功能不全,且在 7 岁以上患儿中最常见,该类患儿住院时间和治疗费用均高于其他类型并发症^[2],提示 IM 并发肝损害增加了临床治疗难度,不利于患儿生命健康。因此,寻找能准确、快速评估 IM 肝损害患儿病情和预后的生化指标具有重要意义。血清腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)是参与嘌呤代谢的酶,在免疫反应中起重要作用,血清 ADA 水平升高对肝硬化早期诊断具有参考价值^[3]。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)广泛存在于各种组织,其血清水平升高常见于心肌梗死、肝炎、骨骼肌损伤等疾病^[4]。既往研究^[5]表明,EBV-DNA 载量是临床评估 IM 病情的重要参考依据。但目前尚无研究证实上述指标对 IM 肝损害是否具有诊断价值。因此,本研究拟探究血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平在评估 IM 肝损伤病情及预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2022 年 7 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院收治的 109 例 IM 患儿为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≤ 14 岁;(2)符合 IM 诊断标准^[6]。排除标准:(1)合并其他感染性疾病、原发性肝炎等肝脏原发病;(2)IM 病原体非 EBV;(3)近 4 周接受过免疫抑制剂治疗患儿;(4)临床资料不全。按照是否出现肝损害将患儿分为肝损害组($n=62$)和非肝损害组($n=47$)。本研究已获医院医学伦理委员会审核批准,所有患儿家属均知晓同意。

1.2 观察指标

(1)一般资料:收集并比较患儿年龄、性别、BMI、病程、临床症状、体征、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、肝功能指标等资料。(2)血清 ADA、LDH:收集患儿入院后空腹静脉血,采用过氧化酶法检测血清 ADA,比色法检测 LDH 水平。(3)EBV-DNA:提取血清核酸,采用实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI)检测血清中 EBV-DNA 水平。(4)肝损害程度:参照肝损害诊断标准^[7],谷丙转氨酶(ALT) > 50 U/L 和/或谷草转氨酶(AST) > 40 U/L 和/或总胆红素(TBil) ≥ 20 $\mu\text{mol/L}$ 。依据血清 ALT、AST 水平划分肝损害程度^[8]。轻度,ALT < 50 U/L 和/或 AST ≤ 40 U/L;中度,50 U/L \leq ALT ≤ 80 U/L 和/或 80 U/L \leq AST ≤ 200 U/L;重度,ALT > 80

U/L 和/或 ALT > 200 U/L。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 LSD- t 检验;计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;相关性分析用 Pearson 相关系数检验;绘制 ROC 曲线分析血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平对传染性单核细胞增多症肝损害的预测作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

109 例患儿中,62 例出现肝损害,占 56.88%;两组患儿年龄、性别、BMI、病程、淋巴结肿大、扁桃体炎、脾肿大率及 WBC、CRP 水平等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肝损害组患儿发生肝肿大率、ALT、AST、TBil 水平均高于非肝损害组患儿($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	肝损害组($n=62$)	非肝损害组($n=47$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	6.96 \pm 2.84	6.55 \pm 2.35	0.803	0.424
性别			0.316	0.574
男	39(62.90)	32(68.09)		
女	23(37.10)	15(31.91)		
体质量指数(kg/m ²)	16.17 \pm 2.13	15.59 \pm 1.80	1.503	0.136
病程(d)	5.47 \pm 1.37	5.25 \pm 1.54	0.787	0.433
症状/体征				
淋巴结肿大	46(74.19)	28(59.57)	2.261	0.105
扁桃体炎	44(70.97)	31(65.96)	0.313	0.576
肝肿大	30(48.39)	8(17.02)	11.582	0.001
脾肿大	29(46.77)	24(51.06)	0.197	0.657
肝功能指标				
ALT(U/L)	72.67 \pm 16.55	24.42 \pm 8.05	18.391	< 0.001
AST(U/L)	124.49 \pm 49.08	29.31 \pm 3.86	13.249	< 0.001
TBil($\mu\text{mol/L}$)	28.79 \pm 6.23	12.13 \pm 2.80	17.059	< 0.001
WBC($\times 10^9/L$)	15.39 \pm 2.47	15.45 \pm 2.94	0.116	0.908
CRP(mg/L)	10.18 \pm 2.83	10.74 \pm 2.56	1.066	0.289

2.2 两组患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平比较

肝损害组患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平均高于非肝损害组患儿($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同肝损害程度患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平比较

不同肝损害程度患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且随

肝损害程度升高而升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADA (mg/L)	LDH (U/L)	EBV-DNA (lg copies/mL)
肝损害组 (n=62)	42.49 ± 9.31	582.26 ± 39.33	3.22 ± 0.62
非肝损害组 (n=47)	31.13 ± 7.94	527.95 ± 29.86	2.19 ± 0.30
t 值	6.715	7.895	10.488
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同肝损害程度患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

肝损害程度	ADA (U/L)	LDH (U/L)	EBV-DNA (lg Copies/mL)
轻度 (n=26)	36.80 ± 7.46	545.82 ± 16.36	2.72 ± 0.49
中度 (n=24)	44.35 ± 8.67*	592.18 ± 20.72*	3.49 ± 0.46*
重度 (n=12)	51.09 ± 5.67**	635.36 ± 22.24**	3.74 ± 0.28**
F 值	15.391	94.692	28.900
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与轻度肝损害比较; # $P < 0.05$, 与中度肝损害比较。

2.4 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平与 ALT、AST 相关性分析

传染性单核细胞增多症患儿血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平分别与 ALT、AST 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平与 ALT、AST 相关性分析

指标	ADA		LDH		EBV-DNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
ALT	0.657	<0.05	0.721	<0.05	0.813	<0.05
AST	0.413	<0.05	0.479	<0.05	0.566	<0.05

2.5 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平及联合诊断对传染性单核细胞增多症肝损害的预测价值

ROC 曲线显示, 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.831、0.861 和 0.934, 截断值分别为 30.60 U/L、544.63 U/L 和 2.35 lg opies/mL, 联合诊断的 AUC 为 0.957。见图 1 及表 5。

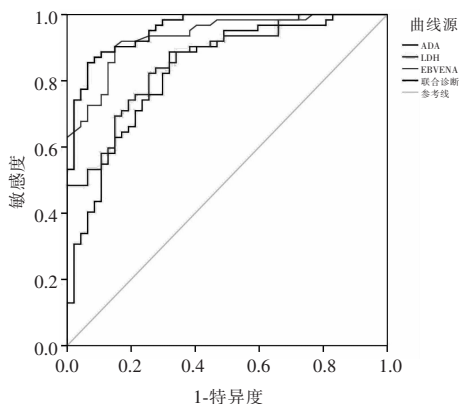


图 1 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平及联合诊断对传染性单核细胞增多症肝损害的 ROC 曲线

表 5 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平及联合诊断对传染性单核细胞增多症肝损害的预测价值

项目	AUC 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
ADA	0.831	30.60 U/L	88.71	69.35	0.747 ~ 0.896	<0.001
LDH	0.861	544.63 U/L	82.26	74.47	0.782 ~ 0.920	<0.001
EBV-DNA	0.934	2.35 lg Copies/mL	90.32	85.11	0.870 ~ 0.973	<0.001
联合诊断	0.957	-	93.48	66.13	0.900 ~ 0.986	<0.001

3 讨论

本研究中 109 例 IM 患儿中有 62 例出现肝损害, 发生率为 56.88%, 肝损害组患儿发生肝肿大率、ALT、AST、TBil 水平均高于非肝损害组患儿。邵彩林等^[9]研究发现 IM 患儿中约有 50% 合并肝功能障碍, Zhang 等^[10]发现 IM 合并肝功能损害患者肝肿大率高于未并发肝功能损害患儿, 均与本研究结果相似, 表明临床需重视 IM 并发肝损害。既往报道表明, IM 可引发更为严重的肝脏病变。Loosen 等^[11]发现 IM 与非酒精性脂肪性肝病发病率相关。刘瑞海等^[12]发现 EB 病毒感染引发 IM 并发急性肝功能衰竭。提示需在 IM 并发肝功能损害的早期阶段明确诊断并及时干预, 以肝损害程度进一步加剧。

有研究^[13]发现, IM 并发肝损害是 EB 病毒感染引发免疫反应导致, IM 患者外周血 NK 细胞、T 细胞亚群等免疫细胞水平变化, 出现免疫系统功能障碍。ADA 参与单核-巨噬细胞、淋巴细胞的分化过程, 能增强中性粒细胞吞噬能力, 间接调节免疫功能^[14]。既往研究^[15-16]表明, 血清 ADA 可作为肝硬化的早期风险预测因子, 在 IM 患者中易观察到 ADA 升高。本研究中, 肝损害组患儿血清 ADA 水平高于非肝损害组, 并且患儿血清 ADA 水平随肝损害程度升高而升高, 分别与 ALT、AST 呈正相关。Shi 等^[17]研究发现 ADA 是 IM 患儿病情严重程度的标志物, 也是 ALT 升高的预测因子, 与本研究一致, 表明血清 ADA 水平与 IM 患儿肝损伤程度相关, 具有一定预测作用。

LDH 广泛存在于多种组织的细胞胞质中, 在细胞受损破坏后释放至血液, 黄明静等^[18]发现在 IM 患儿中, 合并并发症或病情控制不佳者外周血 LDH 水平高于病情控制较好者, 提示 LDH 对评估 IM 病情严重程度具有参考意义。本研究中, 肝损害组患儿血清 LDH 水平高于非肝损害组, 并且患儿血清 LDH 水平随肝损害程度升高而升高, 分别与 ALT、AST 呈正相关。高荣理等^[19]发现由 EB 病毒合并巨细胞病毒感染的 IM 患者 ALT、AST 水平均高于单一 EB 病毒感染的 IM 患者, 其 LDH 水平亦较高, 表明在肝功能障碍 IM 患者的 LDH 水平也较高, 与本研

究结果相似。这可能是由于 EB 病毒感染后细胞因子大量产生,浸润肝小叶、肝脏血管等,进而造成细胞损伤,故 LDH 水平升高,表明 LDH 可用于 IM 合并肝损伤的早期诊断。

EBV-DNA 载量已是 IM 诊断、病情评估以及判断转归的重要参考指标,研究^[20]表明血浆 EBV-DNA 水平检测对于 3~6 岁儿童 IM 疾病早期诊断价值最佳。在 EB 病毒呼吸道感染患儿中,EBV-DNA 载量与 ALT、AST 水平呈正相关,提示 EBV-DNA 载量与肝损伤相关。本研究中,肝损害组 EBV-DNA 载量高于非肝损害组患儿,肝损害患儿 EBV-DNA 载量随肝损害程度升高而升高,分别与 ALT、AST 呈正相关。李姐姐等^[21]研究发现,血清 EBV-DNA 载量 > 3.38 lg Copies/mL 的 IM 患儿 ALT、TBil 升高,从侧面反映了 EBV-DNA 载量可能与 IM 患儿肝损伤相关。

既往报道^[22]显示,血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 对 IM 诊断具有指导意义。本研究通过分析 ROC 曲线,发现血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 的 AUC 分别为 0.831、0.861 和 0.934,截断值分别为 30.60 U/L、544.63 U/L 和 2.35 lg Copies/mL,联合诊断的 AUC 为 0.957,表明血清 ADA、LDH、EBV-DNA 及三者联合诊断对 IM 合并肝损害具有一定诊断价值。

综上,血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 水平与 IM 患儿肝损害相关,对于评估 IM 合并肝损害诊断及预后评估具有一定参考价值,值得临床广泛应用。

参考文献

[1] Fuyl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease—a review of relevance to general practice[J]. BMC Family Practice, 2019, 20(1):62.

[2] Liu M, Wang X, Zhang L, et al. Epidemiological characteristics and disease burden of infectious mononucleosis in hospitalized children in China: a nationwide retrospective study[J]. Virologica Sinica, 2022, 37(5):637–645.

[3] Jiang ZG, Sandhu B, Feldbrügge L, et al. Serum activity of macrophage-derived adenosine deaminase 2 is associated with liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2018, 16(7):1170–1172.

[4] Zelazowska-Rutkowska B, Niewinska G, Toczylowski K, et al. Comparison of the interleukin 27 expression for the acute and chronic phase of mononucleosis in children[J]. Cytokine, 2021, 141:155395.

[5] 孟磊俊,于方圆,王洁,等. 血浆和外周血单个核细胞中 EBV DNA 载量在儿童 EBV 感染相关疾病中的临床意义[J]. 中华

预防医学杂志, 2021, 55(9):1083–1088.

[6] 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. 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[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8):563–568.

[7] 樊亚楠,施逸怡,徐京杭,等. 274 例青少年和成人传染性单核细胞增多症患者肝损伤临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3):636–641.

[8] 苏丽丽,储开东,崔蕾,等. NLR、SAA 和 CD19+ 水平检测对传染性单核细胞增多症肝损害患儿病情及预后的评估价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8):804–808,821.

[9] 邵彩林,吉训超. 不同年龄段儿童传染性单核细胞增多症临床特点及合并肝功能异常危险因素分析[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(6):1102–1106.

[10] Zhang C, Cui S, Mao G, et al. Clinical characteristics and the risk factors of hepatic injury in 221 children with infectious mononucleosis[J]. Frontiers in Pediatrics, 2022, 9:809005.

[11] Loosen SH, Kostev K, Luedde T, et al. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of NAFLD[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2023, 53(3):e13911.

[12] 刘瑞海,李晶,曲妮燕,等. 4 例 EB 病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(12):1030–1033.

[13] Lin J, Chen X, Wu H, et al. Peripheral blood lymphocyte counts in patients with infectious mononucleosis or chronic active Epstein-Barr virus infection and prognostic risk factors of chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(11):12797–12806.

[14] Gao ZW, Wang X, Zhang HZ, et al. The roles of adenosine deaminase in autoimmune diseases[J]. Autoimmunity Reviews, 2021, 20(1):102709.

[15] Zhang W, Chen Z, Xue C, et al. The applicability of ADA, AFU, and LAC in the early diagnosis and disease risk assessment of hepatitis B-associated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Frontiers in Medicine, 2021, 8:740029.

[16] Shi T, Shen Y, Zhang W, et al. Diversity of adenosine deaminase in children with EBV-related diseases[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2022, 48(1):1–9.

[17] Shi T, Li J, Miao Y, et al. Adenosine deaminase as a marker for the severity of infectious mononucleosis secondary to EBV in children[J]. BMC Infectious Diseases, 2022, 22(1):164.

[18] 黄明静,许崇玉. 传染性单核细胞增多症患儿早期危险因素的认识[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(7):904–906,912.

[19] 高荣理,陈垂婉,蔡翠珠,等. EBV 合并 CMV 感染的传染性单核细胞增多症患者 T 细胞免疫状态及炎症指标变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19):2975–2978.

[20] 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]. Journal of Medical Virology, 2021, 93(6):3824–3834.

[21] 李姐姐,徐京杭,施逸怡,等. EB 病毒抗体滴度及 EB 病毒 DNA 载量与传染性单核细胞增多症患者临床特征的回顾性分析[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(10):616–621.

[22] 胡杰,李文博,张帆. 血清 ADA、LDH 及 EBV-DNA 对儿童传染性单核细胞增多症的诊断意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1):28–31.

(收稿日期:2023-01-09

修回日期:2023-03-01)