

Research Progress on the Pathogenesis of Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus Infection

Zhenzhen Li Peng Sun*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Infectious mononucleosis is a clinical syndrome caused by Epstein-Barr virus infection. IM is very common in clinical practice, but the pathogenesis of IM has not been fully elucidated. A large number of studies have shown that the onset of IM is closely related to EBV infection, which can cause changes in the body's immune function and even multi-system involvement, resulting in different severity of the disease in children with IM. IM is more common in preschool and school-age children, and its pathogenesis is closely related to the body's immune system. This article summarizes the research progress on the pathogenesis of the disease, strengthens the understanding of the disease, and provides diversified diagnosis and treatment ideas for clinical practice.

Keywords

infectious mononucleosis; EB virus; immunity; pathogenesis

EB 病毒感染所致传染性单核细胞增多症发病机制研究进展

李珍珍 孙鹏*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

传染性单核细胞增多症 (Infectious mononucleosis) 是一种由EB病毒 (Epstein-Barr virus) 感染所致的临床综合征。IM在临床十分常见,但目前关于IM的发病机制尚未完全阐明。大量研究表明,IM的发病与EB病毒感染密切相关,EB病毒感染可引起机体免疫功能改变,甚至可有多系统受累,致使IM患儿的病情严重程度各不相同。IM多见于学龄前及学龄期儿童,而其发病机制与机体免疫系统密切相关。现有研究结果认为EB病毒载量、宿主免疫功能水平均可影响患儿病情的严重程度,论文就该病发病机制研究进展进行总结,加强对该病的认识,为临床提供多样化的诊疗思路。

关键词

传染性单核细胞增多症; EB病毒; 免疫; 发病机制

1 引言

传染性单核细胞增多症是一种由EB病毒感染所致的急性传染性疾病,颈部淋巴肿大、发热以及咽喉疼痛为IM疾病典型临床表现。目前尚未完全明确IM发病具体机制,但是已经了解到其发生与机体免疫功能紊乱关系密切。因此探究IM发生及病情进展与免疫功能之间关系不仅有利于分析IM具体发病机制,还对患儿其后病情诊断以及治疗具有积极意义^[1]。

2 EBV 概述

EB病毒俗称“亲吻病毒”,又称人类疱疹病毒4型;

【作者简介】李珍珍(1996-),女,中国河南周口人,在读硕士,从事儿童感染性疾病研究。

【通讯作者】孙鹏(1976-),男,中国河北承德人,硕士,副主任医师,硕士研究生导师,从事儿童危重症、感染性疾病、呼吸系统疾病研究。

1968年Henle等发现EBV是IM致病因子;1970年认定与鼻咽癌发病有关;1980年认定与非何杰金淋巴瘤发病有关。EBV由核样物、衣壳和囊膜三部分组成。EBV生长要求极为特殊,仅在非洲淋巴瘤细胞、传染性单核细胞增多症患者血液、白血病细胞和健康人脑细胞等培养中繁殖。EBV感染上述细胞后活化,且能自我复制。人是其唯一的自然宿主,因B淋巴细胞上有EBV受体,故EBV感染后主要侵犯B细胞。其主要通过接吻、口对口传播、飞沫传播、血液传播,人群当中普遍易感,但儿童及免疫低下人群感染概率更高。随着现代医学发展,儿童EB病毒感染的主要检验方法是通过ELISA法做DNA定量检测及检测EB病毒抗体谱^[2]。

3 EB病毒感染对机体免疫功能的影响及IM发病机制

3.1 免疫因素

EBV传播主要发生在受感染的唾液,往往由于接吻和其他方式传输^[1],包含EB病毒的唾液从口腔进入人体,首先与B淋巴细胞表面受体CD21结合并进入B淋巴细胞内,

诱导 B 淋巴细胞表面抗原发生变化, 激活 B 淋巴细胞使其无限增殖^[4], 通过感染的 B 细胞进入血液循环, 然后激活 T 淋巴细胞, T 淋巴细胞来源于骨髓的淋巴干细胞, 在胸腺中分化、发育成熟后, 通过淋巴和血液循环而分布到全身的免疫器官和组织中发挥免疫功能, 分为 CD4+ 淋巴细胞和 CD8+ 淋巴细胞两个亚群, CD4+ 是辅助性 T 淋巴细胞, 主要为 CD8+T 淋巴细胞提供帮助, 促进病毒的清除, CD8+T 淋巴细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞, 分泌各种细胞因子参与免疫作用, 对病毒、肿瘤细胞等抗原物质具有杀伤作用, 正常情况下这两种淋巴细胞亚群之间相互协调、相互平衡、使机体处于免疫稳定状态。当 EB 病毒感染机体时, 免疫系统受抗原刺激后, 引起免疫反应来消耗 CD4+ 的调节性 T 淋巴细胞, 以 CD8+T 淋巴细胞为主的细胞毒 T 淋巴细胞大量增殖^[5], 通过细胞毒性作用杀死受感染的 B 淋巴细胞, 从而导致 CD4+T 淋巴细胞/CD8+T 淋巴细胞降低, 甚至倒置^[6], CD3+、CD4+ 以及 CD4+/CD8+ 降低说明 T 细胞受外来入侵的抑制功能降低^[7], 从而引起 IM 的一系列症状。

3.2 IM 发病机制研究进展

原有的研究表明, EBV 特异性的 CD8+T 淋巴细胞数量大量增加是 IM 的特征^[8]。而在淋巴细胞亚群中, 双阴性 T 淋巴细胞 (DNT) 是 T 淋巴细胞的一个独特亚群, 既不表达 CD4+ 也不表达 CD8+, 其在体内调节免疫的作用机制十分复杂, 研究发现 DNT 可以抑制免疫细胞及炎症因子, 对具有相同 T 细胞受体的特异性 CD8+ 和 CD4+ 产生抑制作用, 抑制过强的免疫反应的发生^[9]; DNT 还可以诱导免疫耐受, 通过抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 途径转变成“杀伤”细胞, 再将凋亡信号传递给 CD8+ 细胞^[10], 从而诱导免疫耐受。EB 病毒引起的 IM 患者中, DNT 表达水平升高, 从而抑制过强的免疫反应, 使机体达到免疫稳定状态, 有助于恢复患儿的免疫力。IM 患儿免疫调节功能出现紊乱, 导致抵抗病毒入侵的能力降低, 患儿病情进一步加重。大量研究表明, 免疫水平的高低可以判断疾病严重程度^[11]。近期研究显示, T 淋巴细胞亚群可代表机体细胞免疫状态, 促进效应细胞发挥免疫作用的是 CD4, 发挥免疫抑制功能的则是 CD8, 临床上细胞免疫指标可由 CD4/CD8 的水平表示^[12]。近年研究显示, EB 病毒与霍奇金淋巴瘤和人类白细胞抗原 - I 类分子基因的多态性有着密切关系, 不仅可引起细胞免疫功能异常, 也是导致细胞免疫功能降低, 机体免疫力下降的重要原因^[13]。由这一研究结果我们推测, 和 EB 病毒感染有关的 IM 可能和 HLA- I 类分子的基因多态性具有明显关系。相关研究对某院 IM 患者应用家庭随访研究结果显示^[14], IM 双胞胎患儿患 IM 的危险度为 9.3, 兄弟姐妹为 3.0, 子女为 1.9, 二级亲属为 1.4, 三级亲属为 1.0。由此得出 IM 存在家族聚集性和遗传易感性现象, 证明 IM 遗传因素是其潜在的发病机制。

4 传染性单核细胞增多症诊断

传染性单核细胞增多症 (IM) 大多由 EB 病毒感染所

致^[1], 是一种自限性的淋巴增殖性疾病。诊断标准按照《诸福棠实用儿科学》^[1]: ①临床表现: 发热、咽峡炎、肝脾肿大、淋巴结肿大 (至少三项); ②异型淋巴细胞占淋巴细胞总数 10% 以上和 (或) 血清 HA 阳性; ③ EB 病毒抗衣壳抗原抗体 (EBV-VCA-IgM) 阳性或 EBV-DNA 阳性。

IM 的诊断主要依据实验室检查指标, 主要包括: 外周血淋巴细胞比例 > 50% 或淋巴细胞绝对值 > $5.0 \times 10^9/L$, 外周血异淋 > 10%, EB 病毒抗衣壳抗原抗体 (EBV-VCA-IgM) 阳性或 EBV-DNA 阳性。在病毒进入人体潜伏期时, 衣壳抗原 (VCA) 的 IgM 抗体和 IgG 抗体就开始出现, 之后早期抗原 (EA) 的 IgG 抗体也会出现, 最后到症状出现后的 6~12 周, 核抗原 (EBNA) 的 IgG 抗体才出现, 此时已经基本没有症状, 病毒又进入了潜伏期。所以, 当衣壳抗原 (VCA) 的 IgM 抗体和 IgG 抗体阳性, 同时核抗原 (EBNA) 的 IgG 抗体阴性时, 多提示 EB 病毒急性感染。外周血 EBV-DNA 测定也可达到早期诊断的目的, 另外可以进行 EB 病毒载量检测, EB 病毒载量检测可以反映 EB 病毒复制水平的高低。IM 患儿异型淋巴细胞比例在外周血象中呈升高趋势^[14], 其多在发病早期出现, 随病情进展逐渐升高, 2 周左右达到高峰, 以后逐渐下降, 大约持续 1~2 月, 既往研究认为, 异淋大多是免疫性的 CD8+T 淋巴细胞, 可根据异型淋巴细胞比值的高低来评估患儿病情的轻重^[15], 对于同一患儿, 如果异型淋巴细胞水平持续升高, 可认为是患儿病情加重, 有继发淋巴细胞白血病或恶性组织增生症的可能^[16]。在临床实践中, 异型淋巴细胞水平的高低并不能作为诊断 IM 和评估病情的必要标准^[17]。

5 IM 患儿的临床表现

IM 是一种免疫病理学疾病, 其症状与 EBV 感染引起的过度免疫反应有关^[18]。IM 患儿最常见的临床表现为三联征, 即: 发热、咽峡炎、淋巴结肿大, 但是由于在免疫抑制、遗传缺陷或潜伏感染反复激活情况下, 其临床表现也不尽相同, 患儿的原发性感染可仅仅表现为发热、咳嗽、扁桃体炎等上呼吸道感染症状, 甚至没有任何症状。在隐性感染时, 存在于被感染 B 淋巴细胞中的病毒不进行复制和繁殖, 处于相对静止状态, 受感染者可能将终身无症状。当机体免疫力降低或由于某些因素的作用下, 存在于 B 淋巴细胞中的 EBV 基因组被再次激活而复制表达, 导致 B 细胞抗原性改变, 继而激活 T 淋巴细胞转化为效应 T 细胞, 引起强烈的免疫反应, 导致炎症介质的释放, 直接破坏携带 EBV 基因组的 B 淋巴细胞, B 淋巴细胞将病毒带到身体各个部位, 从而累及全身多个系统, 包括呼吸、循环、消化、血液等。

婴幼儿 EB 病毒感染可为无症状感染或仅表现为鼻塞、流涕等上呼吸道感染症状, 甚至只有血清 EBV 抗体阳性表现。年长儿及成人感染则表现更加典型, 起病后多数表现为发热、咽痛、眼睑水肿, 咽部炎症常伴有扁桃体渗出物, 通常呈白色或灰色, 有时可伴有颈部淋巴结肿大、肝脾肿大、肝酶异常升高^[19]。

典型症状为三联症,即“发热、咽痛、颈部淋巴结肿大”。具体表现:①发热:90%~100%患儿均有发热,热程1~2周,无固定热型。②咽痛:绝大多数患儿可表现为咽部、扁桃体、腭垂充血、肿胀,腭部可见小出血点,少数有溃疡或假膜形成,齿龈也可肿胀。咽部肿胀严重者可出现打鼾、影响睡眠等表现,喉和气管的水肿和阻塞少见。③淋巴结肿大:多数患儿存在浅表淋巴结肿大,但以颈部淋巴结肿大最为常见,腋下、腹股沟次之,胸廓、纵膈、肠系膜淋巴结偶亦可累及,淋巴结常呈中等硬度,分散而不粘连,不化脓,肠系膜淋巴结肿大可引起腹痛及压痛,肿大淋巴结消退需数周至数月。④肝脾肿大:多数在肋下2~3cm,肝功能异常者可达2/3,约5%~15%出现黄疸,肝功能在2周~2月内恢复,一般不引起慢性肝病。几乎所有病例均有脾肿大,偶有脾破裂的风险。⑤眼睑水肿:15%~25%的病例可有眼睑水肿。⑥皮疹:约1/3的患者可出现丘疹、斑丘疹、荨麻疹、猩红热样红斑疹、出血性皮疹等表现,以四肢及躯干部为主。皮疹多于1周后消退。部分患儿可出现黏膜疹(先于皮疹或同时出现),表现为在软、硬腭交界处针尖大小的小出血^[20]。IM患儿多数预后良好,多不遗留后遗症,但少数可出现嗜血细胞综合征、吉兰-巴雷综合征、横贯性脊髓炎等严重并发症,需要仔细评估和随访。

6 结语

IM是儿童期的常见感染性疾病之一,常常累及患儿的呼吸系统,也可出现消化系统及血液系统的受累,该病是由EB病毒感染所致,EBV感染B淋巴细胞,使B淋巴细胞表面抗原发生变化,从而引起T淋巴细胞的强烈的免疫反应,此外,CD4+辅助性T淋巴细胞、双阴性T淋巴细胞在IM的发病中也起着重要作用。IM患儿的DNT、CD4+、CD4+/CD8+等免疫细胞水平均有明显变化,从而导致免疫功能紊乱,常规抗病毒药物虽然可以抑制病毒复制过程,但并不能调节机体的免疫功能,单纯采用抗病毒药物难以取得很大的疗效。

因此,目前对IM发病机制及淋巴细胞亚群的研究越来越深入,检测外周血双阴性T淋巴细胞、CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、CD4+/CD8+比值及异型淋巴细胞数目对于评估患儿的免疫功能有一定的意义。在IM的治疗上,早期改善机体免疫调节紊乱状况,早期预防IM患儿发生严重并发症。此外,为更好的防治IM,研发出更加安全、有效的疫苗及免疫调节剂可进一步给患儿带来新的希望。

参考文献

[1] 诸福棠实用儿科学(第8版)[J].中国医刊,2015,50(3):48.
 [2] Tang S, Zhang R, Wang D, et al. Correlation of Epstein-Barr Virus Infection with Prognosis of Children with Acute B Lymphoblastic Leukemia[J]. Zhongguoshi yanxue yexue zazhi,2019,27(3):769-776.
 [3] Thorley-Lawson D A. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system[J]. Nature Reviews Immunology,2001,1(1):75-82.

[4] 方莉萍,邵丽佳,吴俊琪.传染性单核细胞增多症患儿多个临床检测指标的临床意义[J].全科医学临床与教育,2016,14(2):193-194.
 [5] 乔燕伟.传染性单核细胞增多症研究进展[J].河北医药,2020,42(22):3472-3476.
 [6] 韩红满,李四强.传染性单核细胞增多症相关免疫学研究进展[J].医学综述,2020,26(3):443-447+452.
 [7] Iwona S, Malgorzata P, Tomasz G, et al. Humoral and cellular immunity in children with Mycoplasma pneumoniae infection: a 1-year prospective study[J]. Clinical and diagnostic laboratory immunology,2005,12(10):1246-1250.
 [8] Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis[J]. PLoS One,2019,14(12):e0226436.
 [9] Xi H, Kersh G J. Sustained early growth response gene 3 expression inhibits the survival of CD4/CD8 double-positive thymocytes[J]. The Journal of Immunology,2004,173(1):340-348.
 [10] Zhang Z X, Yang L, Young K J, et al. Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression[J]. Nature medicine,2000,6(7):782-789.
 [11] 葛华,杨新蔚,袁帆.非霍奇金淋巴瘤患者化疗前后T淋巴细胞亚群变化及临床意义[J].内科2016,11(3):398-400.
 [12] 范小红,孟亚红,邹健等.乙肝表面抗原阳性的非霍奇金淋巴瘤患者化疗前后T淋巴细胞亚群的变化[J].现代中西医结合杂志,2016,25(9):920-922+925.
 [13] 马春华,张霞,丁慧.人免疫球蛋白联合甲强龙治疗支原体肺炎合并EB病毒感染患者的临床疗效[J].中华医院感染学杂志,2013,23(22):5527-5529.
 [14] 祁建凤,舒静娜.免疫指标检测对传染性单核细胞增多症与慢性活动性EB病毒感染的鉴别诊断价值[J].中国基层医药,2020,27(4):475-478.
 [15] Fedyanina OS, Filippova AE, Demina OI, et al. The Nature and Clinical Significance of Atypical Mononuclear Cells in Infectious Mononucleosis Caused by the Epstein-Barr Virus in Children[J]. J Infect Dis.2021,223(10):1699-1706.
 [16] Williams H, Macsween K, McAulay K, et al. Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis[J]. The Journal of infectious diseases,2004,190(1):53-62.
 [17] 陈伟雄.外周血异型淋巴细胞增高细胞免疫变化的探讨[J].临床和实验医学杂志,2007(4):90-91.
 [18] Jayasooriya S, de Silva TI, Njie-jobe J, et al. Early virological and immunological events in asymptomatic Epstein-Barr virus infection in African children[J]. PLoS Pathog. 2015,11(3):e1004746.
 [19] Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation[J]. Br J Biomed Sci, 2021,78(3):107-116.
 [20] Mendoza N, Diamantis M, Arora A, et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection[J]. American journal of clinical dermatology,2008(9):295-305.