·标准·方案·指南·

EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识

全国儿童 EB 病毒感染协作组　中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会
通信作者:谢正德,Email:xiezhengde@ bch. com. cn;申昆玲,Email:kunlingshen1717@ 163. com
DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1003-9279. 2018. 01. 001

1　前言

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)为疱疹病毒科,疱疹病毒 IV 型,是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒。EBV 是双链 DNA 病毒,基因组长约 172 kb,在病毒颗粒中呈线性分子,进入受感染细胞后,其 DNA 发生环化并能自我复制。淋巴细胞中潜伏感染的 EBV 可表达 2 种不翻译成蛋白质的 RNA(即 EBV-encoded RNAs, EBERs),包括 EBER1 和 EBER2,6 种核抗原(EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C 和 LP),2 种潜伏期膜蛋白(潜伏膜蛋白,latent membrane protein, LMP),包括 LMP1、LMP2A/B。

EBV 在人群中感染非常普遍,约 90% 以上的成人血清 EBV 抗体阳性。除原发性 EBV 感染可致传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)外,EBV 还引起慢性活动性 EBV 感染(chronic active EBV infection, CAEBV)和 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)等非肿瘤性重症 EBV 相关疾病。EBV 还是一种致肿瘤病毒,与许多肿瘤的发生相关,如霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC),胃癌和移植后淋巴细胞增殖症(post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD)等。

EBV 原发感染后建立终身潜伏感染。EBV 潜伏感染可分为四种类型。在健康的 EBV 既往感染个体,EBV 在记忆性 B 细胞潜伏,只表达 EBERs,称为 EBV 潜伏感染 0 型,这些个体称为健康携带者。在 EBV 感染相关疾病中,EBV 有三种潜伏感染类型。潜伏感染 Ⅰ 型,除 EBERs 外,EBV 只表达 EBNA1 和 *BamHI* A 右侧片段(BARTs),如 Burkitt's 淋巴瘤;潜伏感染 Ⅱ 型,EBV 表达 EBNA1、LMP1、LMP2、BARTS 和 EBERs,如鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤;潜伏感染 Ⅲ 型,EBV 表达所有的潜伏感染基因,如免疫抑制病人的淋巴组织增生性疾病(表 1)。

针对不同的 EBV 感染相关疾病,选择适当的临床标本和实验室检测方法,对于 EBV 感染相关疾病的诊断和治疗十分重要。为提高国内 EBV 感染相关疾病的诊治水平,特组织病毒学、临床和实验室诊断等方面的专家,参考国内外最新研究成果,制定此专家共识,以规范 EBV 实验室诊断方法的临床

表 1　EBV 感染类型与 EBV 相关疾病[1]

Tab. 1　Patterns of Epstein-Barr virus (EBV) infection and EBV-associated diseases

潜伏感染类型	EBV 基因							疾病
	EBNA1	EBNA2	EBNA3 s	LMP1	LMP2	BARTs	EBERs	
0 型	−	−	−	−	−	±	+	健康携带者
Ⅰ 型	+	−	−	−	−	+	+	Burkitt's 淋巴瘤
Ⅱ 型	+	−	−	+	+	+	+	霍奇金淋巴瘤 鼻 NK 细胞淋巴瘤 慢性活动性 EBV 感染 鼻咽癌
Ⅲ 型	+	+	+	+	+	+	+	传染性单核细胞增多症 移植后或机会性淋巴细胞增殖性疾病

应用。

2　EBV 感染实验室诊断方法

2.1　EBV 特异性抗体检测

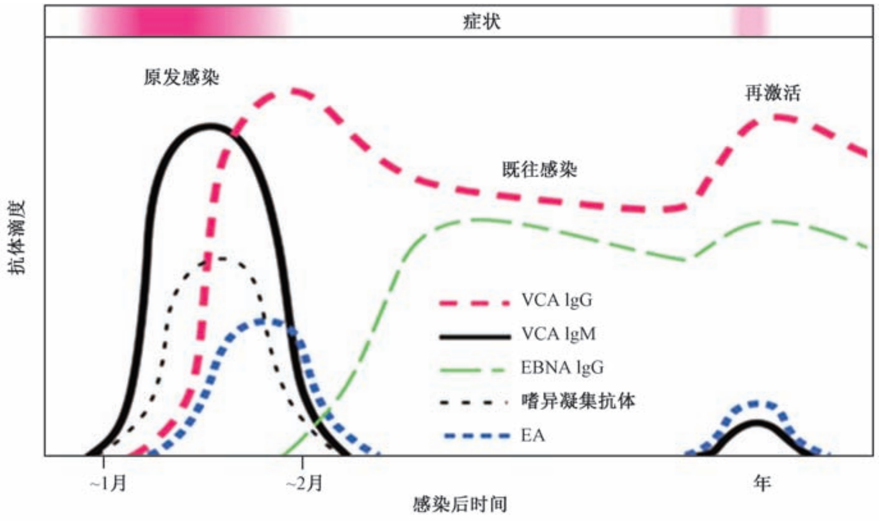
2.1.1　特异性抗体谱：EBV 编码多种结构抗原，包括病毒衣壳抗原（viral capsid antigen，VCA）、早期抗原（early antigen，EA）、膜抗原（membrane antigen，MA）、核抗原（nuclear antigen，NA）等。机体感染 EBV 后针对不同的抗原产生相应的抗体（图 1）[2]。原发性 EBV 感染过程中首先产生针对 VCA 的 IgM 和 IgG（抗 VCA-IgM/IgG）；在急性感染的后期，抗 EA-IgG 出现；在恢复期晚期，抗 EBV 核抗原（EBNA）IgG 产生。目前主要用于实验室检测的 EBV 特异性抗体包括抗 VCA-IgG、抗 VCA-IgM 和抗 EBNA-IgG。另外，抗 VCA-IgA 和抗 EA-IgA 阳性提示持续性 EBV 抗原刺激，常用于 CAEBV 或 EBV 相关肿瘤的诊断和监测。

2.1.2　抗体亲和力：机体在初次接触病原体时产生的特异性 IgG 抗体对相应抗原的亲和力随着免疫反应的进行会逐渐升高，抗 VCA-IgG 抗体亲和力的检测可帮助鉴别 EBV 原发感染和既往感染，其检测方法包括免疫荧光或酶联免疫方法。

有研究报道[3]，所有原发性急性 EBV 感染患者在刚刚出现临床症状时，抗 VCA-IgG 抗体均为低亲和力；在出现临床症状 10 d 内，90% 以上的患者可检测到抗 VCA-IgG 低亲和力抗体；在病程 20～30 d 后，50% 患者的抗 VCA-IgG 抗体仍为低亲和力抗体；既往感染病例血清中抗 VCA-IgG 抗体则均为高亲和力抗体。因此，低亲和力抗 VCA-IgG 抗体提示原发性急性感染。联合抗 EBNA-IgG 阴性和低亲和力抗 VCA-IgG 抗体，其诊断原发性 EBV 感染的敏感性和特异性可达到 100%[4]。抗体亲和力检测也存在局限性：对于不同个体，抗体成熟率不同；新生儿及小婴儿由于母传抗体的存在也不适用抗体亲和力检测。

2.1.3　检测方法及标本类型：EBV 特异性抗体检测的适宜标本为血清或血浆，检测方法主要包括免疫荧光法、免疫酶法、酶联免疫法、化学发光法、免疫印迹法等，其中酶联免疫法和化学发光法由于可以实现自动化检测，在临床应用较为广泛。

2.1.4　临床意义：对于免疫功能正常的患者，一般情况下结合抗 VCA-IgM、抗 VCA-IgG 和抗 EBNA-IgG 3 个抗体的检测结果可以区分 EBV 原发感染和既往感染：抗 VCA-IgG、抗 VCA-IgM 抗体阳性而抗 EBNA-IgG 阴性提示 EBV 原发感染，抗 VCA-IgM 阴性而抗 VCA-IgG 和抗 EBNA-IgG 阳性则是典型的 EBV 既往感染抗体类型（详见表 2）[5]。但有的病例抗 VCA-IgM 产生延迟，有的则缺失或长时间存在，并且 EBV 再激活时也可能出现抗 VCA-IgM，抗 VCA-IgM 有时也会出现假阳性（如人巨细胞病毒感染时），4 岁以下儿童抗 VCA-IgM 水平低且持续时间短；抗 EA-IgG 在原发感染后期出现，少数病例可



VCA：病毒衣壳抗原；EBNA：EBV 核抗原；EA：早期抗原

图 1　EBV 原发感染和既往感染后抗体滴度变化[2]

VCA：viral capsid antigen；EBNA：EBV nuclear antigen；EA：early antigen

Fig. 1　Serological titers distinguish primary infection from remote infection

能在原发感染后长时间检出,并且 EBV 再激活时也可能出现抗 EA-IgG;约 5% 的健康携带者缺失抗 EBNA-IgG 抗体,另外免疫抑制患者抗 EBNA-IgG 抗体也可能会丢失或水平很低;有的既往感染过 EBV 的患者抗 VCA-IgG 可能为阴性[6-7];鼻咽癌患者 VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体滴度明显高于健康携带者。因此 EBV 感染后血清学反应复杂多样,有时给抗体结果解释尤其是单份血清的抗体结果解释带来困难。

表 2　免疫功能正常患者 EBV 血清学特点[5]

Tab. 2　Interpretation of Epstein-Barr virus serological profiles in immunocompetent patients

抗 EBV 抗体			解释
VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG	
阴性	阴性	阴性	无免疫反应
阳性	阴性	阴性	急性感染或非特异反应[1]
阳性	阳性	阴性	急性感染
阴性	阳性	阳性	既往感染
阴性	阳性	阴性	急性感染或既往感染[1]
阳性	阳性	阳性	原发感染晚期或再激活[1]
阴性	阴性	阳性	既往感染或非特异反应

注:VCA:病毒衣壳抗原;[1] 有待进一步确定

Note: VCA: virus capsid antigen; [1] further testing required

根据 EBV 感染过程中抗体产生的不同动力学特点,同时检测患者血清中几种 EBV 抗体(抗 VCA-IgM/IgG、抗 EA-IgG 及抗 EBNA-IgG)和抗 VCA-IgG 亲和力可以提高诊断原发性 EBV 感染的敏感性和特异性[8],帮助判断原发性 EBV 感染、既往 EBV 感染或既往 EBV 感染再激活。

2.2　嗜异凝集抗体检测　嗜异凝集抗体为 IgM 抗体,在病程第 1 ~ 2 周出现,在病程 5 周内达到高峰,随后迅速下降,但是少数患者可以持续约 6 ~ 12 个月。在成人和青少年,85% ~ 90% 原发性 EBV 感染者会出现嗜异凝集抗体;但是大约只有 50% 的 2 ~ 5 岁儿童原发性 EBV 感染后此抗体为阳性,而小于 2 岁的儿童原发性 EBV 感染后此抗体的阳性率仅 10% ~ 30%[5]。

2.2.1　检测方法及标本类型:采用试管法或血凝反应板法,标本类型为血清或血浆。

2.2.2　临床意义:此抗体检测缺乏特异性,其他急性感染如原发性巨细胞病毒感染、自身免疫性疾病或肿瘤等也可能呈阳性反应[9-10]。国内儿童 IM 的发病高峰年龄为 4 ~ 6 岁,因此该抗体检测在国内儿童 IM 的诊断中价值不大[11]。因此,不推荐用于国内儿童 EBV 原发性感染所致 IM 的诊断。

2.3　EBV 核酸载量检测　EBV-DNA 载量测定(最常用的标本是外周血)已经被广泛应用于 EBV 相关疾病的诊断、病情监测、治疗效果评估和预后判断等。无菌体液(如肺泡灌洗液、脑脊液等)样本也可检测 EBV-DNA,用于 EBV 相关疾病的辅助诊断。

2.3.1　检测方法及标本类型:检测方法采用实时荧光定量 PCR 法,不同 EBV 相关疾病的适宜 EBV-DNA 检测的样本不同,详见表 3。

2.3.2　临床意义:不同临床样本中 EBV-DNA 检测结果的意义不同(见表 3)。血清或血浆中 EBV-DNA 阳性提示患者体内存在活动性 EBV 感染或疾病与 EBV 密切相关(如原发 EBV 感染早期、EBV-HLH、大多数 CAEBV、EBV 相关肿瘤等),需结合临床表现及其他检查结果综合分析判断;血清或血浆 EBV-DNA 阴性提示为血清阳性转化的 EBV 健康携带者、未感染过 EBV 的患者、非 EBV 相关疾病患者、以及部分 EBV 相关疾病患者,如部分 IM 患者及 IM 后期,极少数 CAEBV 患者(结合血清学判定)。外周血 PBMC 中 EBV-DNA 载量高于 $10^{2.5}$ 拷贝/μg DNA 是 CAEBV 的诊断标准之一。全血样本 EBV-DNA 载量主要用于免疫缺陷患者 EBV 感染的诊断,以提高诊断 EBV 感染的敏感性,不推荐用于有免疫力的患者。因血清 EBV 阳性转化的健康携带者每 10^6 个 PBMC 中大约有 1 ~ 50 个 EBV 感染的细胞,约 7 个拷贝(1 ~ 30 个拷贝)EBV-DNA/10^6PBMC[5]。因此,血清阳性转化的 EBV 健康携带者的全血或 PBMC 标本中可能检出低水平的 EBV-DNA 载量。

2.4　EBERs 原位杂交试验　EBERs(EBER1/EBER2)是 EBV 编码的不翻译成蛋白质的 RNA。EBERs 大量存在于 EBV 潜伏感染的细胞中,每个细胞可达 10^6 ~ 10^7 拷贝,是 EBV 潜伏感染的最好标志物,其主要功能是抑制干扰素介导的抗病毒效应和凋亡。

2.4.1　检测方法及标本类型:采用原位杂交法,标本类型为病理组织或细胞涂片。

2.4.2　临床意义:原位杂交检测 EBERs 能够定位 EBV 感染的细胞类型,是明确肿瘤与 EBV 相关的金标准。

各种实验室诊断方法采用的标本类型、检测方法以及特点详见表 4。

表 3　不同 EBV 相关疾病中适用于 EBV 载量检测的标本[12]

Tab. 3　Best specimen for EBV-load measurement in different Epstein-Barr virus-associated diseases

EBV 相关疾病	全血	血浆/血清	PBMC	CSF	应用
原发感染					
IM	—	+ +	—		原发感染,对诊断并非必要
					与疾病严重程度相关
EBV-HLH		+ +			诊断和判断治疗反应
CAEBV		+ +	+ +		诊断(PBMC)
					疾病严重程度和预后
免疫正常患者					
鼻咽癌		+ +			治疗反应
					预后因素/总体生存率
					肿瘤复发
鼻 T/NK 淋巴瘤		+ +	—		分期和判断预后
					监测治疗反应和复发
霍奇金淋巴瘤		+ +			治疗反应和预后
B-非霍奇金淋巴瘤	+	+	+		诊断,预后和随访
免疫缺陷患者					
移植患者和 PTLD	+ +	+/-	+		免疫抑制治疗的指导
					预测/提示 PTLD
					PTLD 对治疗的反应
					监测 EBV 再激活
					预防移植物抗宿主病
					预防移植排斥
AIDS 相关淋巴瘤		+/-	+/-		可能对监测治疗反应和预后有用
					监测全身性 B 细胞淋巴瘤进展
AIDS 相关原发性中枢神经系统淋巴瘤		—	—	+ +	诊断
X-连锁淋巴增殖症	+ +	+ +			至少每 6 个月一次监测 EBV 原发感染, HLH 或 PTLD

注:IM:传染性单核细胞增多症;PBMC:外周血单个核细胞;HLH:噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;CAEBV:慢性活动性 EB 病毒感染;PTLD:移植后淋巴细胞增殖症;—:无数据支持; + +:推荐; +:有数据支持应用; +/-:有争议

Note: IM: infectious mononucleosis; PBMC: peripheral blood mononuclear cell; HLH: haemophagocytic lymphohistiocytosis; CAEBV: chronic active EBV infection; PTLD: post-transplant lymphoproliferative disease; —: no data; + +: recommended; +: with data; +/-: controversial

表 4　**EBV** 感染实验室诊断方法

Tab. 4　Laboratory assays for Epstein-Barr virus infection

项目名称	标本类型	检测方法	特点
EBV 特异性抗体检测	血清或血浆	免疫荧光法	特异性较好,敏感性较低,结果判读受主观因素影响,难以实现自动化分析
		免疫酶法	特异性和敏感性均较好,但目前尚无商品化试剂
		酶联免疫法	敏感性较高,结果判读客观,可以实现自动化
		化学发光法	敏感性更高,能够实现自动化
		免疫印迹法	可以检测针对不同抗原的抗体,但目前国内尚无商品化试剂
嗜异凝集抗体检测	血清或血浆	试管法或血凝反应板法	非特异
EBV 核酸载量检测	血浆或血清、全血、PBMC、脑脊液	实时荧光定量 PCR 法	快速、操作简便、实验室污染风险小
EBERs 原位杂交	病理组织或细胞涂片	原位杂交法	能够定位 EBV 感染细胞

注:PBMC:外周血单个核细胞;PBMC: peripheral blood mononuclear cell

3 EBV 实验室诊断方法的临床应用

EBV 感染与多种临床疾病相关,熟悉不同 EBV 感染实验室诊断方法的优缺点,针对不同的 EBV 感染相关疾病,选择适当的临床样本和实验室检测方法,对于 EBV 相关疾病的诊断和治疗十分重要。

3.1 原发性 EBV 感染相关疾病

3.1.1 IM:IM 是原发性 EBV 感染引起的良性自限性疾病,其典型临床表现为发热、咽峡炎和颈淋巴结肿大的“三联征”,外周血淋巴细胞显著增多并出现异型淋巴细胞,可合并肝脾肿大和肝功能异常。多数预后良好,少数可出现严重并发症,如噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)。

3.1.1.1 EBV 特异性抗体检测 对于免疫功能正常的患者,EBV 特异性抗体检测仍然是诊断 IM 的金标准。但是,如前所述,EBV 感染后的血清学反应复杂多样,根据 EBV 感染过程中不同抗体产生的动力学特点,同时检测患者血清中 3 种 EBV 特异性抗体(抗 VCA-IgM/IgG、抗 EBNA-IgG),并结合抗 VCA-IgG 亲和力检测,可提高原发性 EBV 感染诊断的敏感性。IM 的 EBV 特异性抗体检测指标包括(1)抗 VCA-IgM 和抗 VCA-IgG 阳性,且抗 EBNA-IgG 阴性;或(2)抗 VCA-IgM 阴性,但抗 VCA-IgG 阳性,且为低亲和力抗体。

3.1.1.2 EBV 核酸载量检测 对诊断 IM 的阴性预测值较低,不必常规进行检测,仅对 EBV 抗体检测结果难以解释的病例可能有所帮助[12]。使用血清或血浆标本进行 EBV-DNA 检测。因 IM 患者 PBMC 中 EBV-DNA 阳性可持续 6 个月以上,需要 1 年或更长时间达到 EBV 健康携带者的全血 EBV-DNA 水平(1-30 拷贝 EBV-DNA/10^6 PBMC),因此,在 IM 的诊治中需使用血清或血浆标本进行 EBV-DNA 载量检测,不宜使用全血和 PBMC 样本。

3.1.2 免疫缺陷患者 EBV 原发性感染(X 连锁淋巴增生症,移植患者等)

3.1.2.1 EBV 特异性抗体检测 免疫缺陷患者(如移植患者接受免疫抑制剂治疗),体液免疫反应不足,并且由于接受输血或者输注免疫球蛋白的治疗也会干扰血清抗体的检测结果,因此免疫缺陷患者发生原发 EBV 感染时,血清特异性抗体检测的价值有限[5]。

3.1.2.2 EBV 核酸载量检测 由于免疫缺陷患者抗体反应往往不足,核酸载量检测有助于原发 EBV 感染的诊断,推荐使用全血或 PBMC 标本进行 EBV-DNA 动态检测。对于 X 连锁淋巴增古症患者,至少每 6 个月监测 1 次 EBV-DNA;对于移植患者,移植后每周监测 EBV-DNA 至少 3 个月(可长至 6 个月),以后每月监测 EBV-DNA 到移植后 1 年。

3.1.3 其他 EBV 原发性感染相关疾病(EBV 脑膜炎或脑炎、心肌炎、间质性肺炎等):EBV 感染几乎可以累及各个脏器,有些患者 EBV 原发感染临床表现不符合典型 IM 的临床特征,而以某一脏器受累为主,如间质性肺炎、心肌炎及脑炎等。

3.1.3.1 EBV 特异性抗体检测 血清或血浆中的 EBV 特异性抗体检测结果符合原发性 EBV 感染。

3.1.3.2 EBV 核酸载量检测 脑脊液标本 EBV-DNA 检测阳性有助于 EBV 感染脑膜炎或脑炎的诊断;肺泡灌洗液标本 EBV-DNA 检测阳性有助于 EBV 感染间质性肺炎的诊断。

3.1.3.3 EBERs 原位杂交 病理组织样本(如心肌活检组织等)中 EBERs 原位杂交阳性结果,是明确本次疾病与 EBV 相关的最直接的证据。

3.2 持续性或再激活 EBV 感染相关疾病

3.2.1 CAEBV:CAEBV 是一种严重的 EBV 感染疾病,其临床表现是 IM 样症状持续或反复发作,并逐渐出现多种器官的慢性损害,如持续性肝功能损害、多发性淋巴结病、肝脾大、噬血细胞综合征、视网膜炎、间质性肺炎、牛痘样水疱病及蚊虫叮咬过敏等。

3.2.1.1 EBV 特异性抗体检测 异常的 EBV 抗体水平是 CAEBV 的诊断标准之一。2005 年 Okano 等[13]提出的 CAEBV 诊断指南:EBV 特异性抗体指标需要满足抗 VCA-IgG≥1∶640 和抗 EA-IgG≥1∶160,VCA-IgA 和(或)EA-IgA 也常阳性。但上述 EBV 抗体滴度的检测方法均为免疫荧光方法,对于常规临床实验室检测有一定困难。目前尚无免疫酶学方法对应的界定阈值。

3.2.1.2 EBV 核酸载量检测 CAEBV 患者外周血中 EBV 载量较健康携带者明显升高。CAEBV 患者血清或血浆中 EBV-DNA 阳性,或外周血 PBMC 中 EBV-DNA 高于 $10^{2.5}$ 拷贝/μg DNA。Kimura 等[14]对 30 名 CAEBV 患者的研究发现,所有 CAEBV 患者 PBMC 中 EBV-DNA 均为阳性,且高于 $10^{2.5}$ 拷贝/μg DNA,尽管多数 CAEBV 患者 PBMC 中的 EBV-DNA 与血浆中 EBV-DNA 有较好的相关性,但是有 6 名患者血浆中 EBV-DNA 检测为阴性。因此对于临床怀疑 CAEBV 的患者,若血清或血浆标本 EBV-DNA

检测为阴性,可以进一步采用外周血 PBMC 检测 EBV 核酸载量,且 CAEBV 通常为高载量。

3.2.1.3 EBERs 原位杂交 CAEBV 患者受累器官的活检组织标本和外周血中 EBV 感染的 B/T/NK 等细胞中 EBERs 阳性。

3.2.2 EBV-HLH:EBV-HLH 是淋巴细胞、巨噬细胞异常增生和活化,以发热、肝脾肿大、血细胞减低、高甘油三脂血症和(或)低纤维蛋白原血症为特点的临床综合征,是一种严重威胁患者生命的过度炎症反应综合征。EBV 原发感染和再激活均可引起 EBV-HLH。

3.2.2.1 EBV 特异性抗体检测 EBV-HLH 患者血清或血浆标本中特异性 EBV 抗体反应呈多种反应类型,可以呈 EBV 原发感染或 EBV 既往感染及再激活。

3.2.2.2 EBV 核酸载量检测 EBV-HLH 患者血清/血浆中有高水平的 EBV 核酸载量,而且 EBV 核酸载量与治疗反应具有很好的相关性,因此监测血清/血浆中 EBV-DNA 载量有助于评估治疗效果[1]。

3.2.2.3 EBERs 原位杂交 EBV-HLH 患者受累组织和外周血中 EBV 感染的 B/T/NK 等细胞中 EBERs 阳性。

3.3 肿瘤相关性疾病

3.3.1 NPC:NPC 是目前最为明确的与 EBV 感染相关的人类上皮性肿瘤,位列中国肿瘤发病率前 10 位,尤其在两广等南方地区发病率最高,故又被称为"广东癌"。在流行地区,WHO III 型非角质化未分化(主要亚型)NPC 肿瘤组织中几乎全部可以检测到 EBV 基因组[15]。

3.3.1.1 EBV 特异性抗体检测 EBV 相关 NPC 患者抗体检测结果为 EBV 既往感染或再激活。抗 VCA-IgA 已经被证实是有助于 NPC 筛查诊断的一个生物标志物。Chen 等[16]最近的一项荟萃分析结果表明,血清抗 VCA-IgA 用于 NPC 诊断的敏感性和特异性可达到 83% 和 88%。研究结果也同时提示,如果同时检测其他抗体如抗 Rta-IgG、抗 EBNA1-IgA 等则效果更好。并且,与免疫荧光法和酶联免疫吸附法相比,免疫酶法检测抗 VCA-IgA 用于 NPC 诊断的准确性更好。

3.3.1.2 EBV 核酸载量检测 最新的研究结果显示,血清/血浆 EBV-DNA 可以用于 NPC 的筛查,尤其是对于无症状早期 NPC 病例,可能比 VCA-IgA 指标的敏感性更高;并且血浆 EBV-DNA 还可用于 NPC 患者治疗后的监测以及预后判断[15, 17-18]。

3.3.1.3 EBERs 原位杂交 肿瘤细胞中 EBERs 阳性,可以明确 NPC 与 EBV 相关。

3.3.2 淋巴瘤:EBV 相关淋巴瘤主要包括 HL 和 NHL,其中经典 HL 中的混合细胞型,NHL 中的 Burkitt 淋巴瘤(非洲)以及结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)与 EBV 密切相关。

3.3.2.1 EBV 特异性抗体检测 EBV 相关淋巴瘤患者抗体检测结果为 EBV 既往感染或再激活。

3.3.2.2 EBV 核酸载量检测 血清/血浆 EBV-DNA 可作为 EBV 相关淋巴瘤患者肿瘤负荷的一个标志物,并且可能用于治疗效果评估和预后判断[2]。

3.3.2.3 EBERs 原位杂交 肿瘤细胞中 EBERs 阳性,可以明确淋巴瘤与 EBV 相关。

3.4 PTLD PTLD 是实体器官移植或骨髓移植、造血干细胞移植后发生的一种严重并发症,是移植后持续免疫缺陷下发生的一种由增生性到肿瘤性的淋巴系统增殖。大约 80% ~90% 的 PTLD 与 EBV 感染有关,因此,移植患者监测 EBV 感染至关重要。

3.4.1 EBV 特异性抗体检测:移植患者由于接受免疫抑制治疗,体液免疫反应不足,并且由于接受输血或者输注免疫球蛋白的治疗也会干扰血清抗体的检测结果,因此血清特异性抗体检测的价值有限[5]。

3.4.2 EBV 核酸载量检测:尽管 EBV 核酸载量阳性并不是 PTLD 确诊的标准,但是动态监测 EBV 核酸载量、及时采取措施对于预防 EBV 相关 PTLD 的发生较为重要。全血标本是移植后患者 EBV 感染监测的最佳标本,具有较高的敏感性,但是其阳性预测值较低,特异性较差。结合全血和血清/血浆标本的 EBV 载量检测结果,可以提高预测 PTLD 的敏感性和特异性;若全血 EBV-DNA≥20 000 拷贝/ml 和血浆 EBV-DNA≥ 1 000 拷贝/ml,其预测 PTLD 发生的敏感性为 100%、特异性为 94% [19]。血浆中 EBV 核酸载量监测有助于评估 PTLD 治疗效果[20]。

3.4.3 EBERs 原位杂交:组织活检病理是 PTLD 诊断的金标准,EBERs 原位杂交是唯一能够定位肿瘤细胞中存在 EBV 的实验室方法,从而明确 PTLD 是 EBV 相关。

4 小结

了解 EBV 的病毒学特性及感染后的体液免疫

学特点,熟悉不同 EBV 感染实验室诊断方法的优缺点,根据不同疾病和病程合理选择和应用不同的标本和实验室诊断方法,对 EBV 感染相关疾病的诊治极为重要。

(谢正德、刘春艳、艾军红 执笔)

参加本专家共识制定的专家:100045 北京,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(申昆玲、谢正德、刘钢、周春菊、胡惠丽、刘春艳、艾军红);100020 北京,首都儿科研究所(钱渊、赵林清);102206 北京,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(马学军、杜海军、张晓光、詹少兵);100052 北京,中华实验和临床病毒学杂志编辑部(唐浏英);710003 西安市儿童医院(邓慧玲、李亚绒);201102 上海,国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院(俞蕙);430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院(方峰);518026 深圳市儿童医院(邓继岿);410007 长沙,湖南省儿童医院(李双杰)

利益冲突:无

参考文献

[1] Kimura H, Ito Y, Suzuki R, et al. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease[J]. Rev Med Virol, 2008, 18(5): 305-319. DOI: 10.1002/rmv.582.

[2] Gulley M L, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease[J]. J Mol Diagn, 2008, 10(4): 279-292. DOI: 10.2353/jmoldx.2008.080023.

[3] Andersson A, Vetter V, Kreutzer L, et al. Avidities of IgG directed against viral capsid antigen or early antigen: useful markers for significant Epstein-Barr virus serology[J]. J Med Virol, 1994, 43(3): 238-244. PMID: 7931184.

[4] Robertson P, Beynon S, Whybin R, et al. Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection[J]. J Med Virol, 2003, 70(4): 617-623. DOI: 10.1002/jmv.10439.

[5] De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions[J]. World J Virol, 2012, 1(1): 31-43. DOI: 10.5501/wjv.v1.i1.31.

[6] Guerrero-Ramos A, Patel M, Kadakia K, et al. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis[J]. Clin Vaccine Immunol, 2014, 21(6): 817-823. DOI: 10.1128/CVI.00754-13.

[7] Bauer G. Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology[J]. Clin Lab, 2001, 47(5-6): 223-230. PMID: 11405600.

[8] 刘春艳,闫静,刘亚谊,等. EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症的血清学诊断[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(9): 898-900. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2007.09.017.

[9] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390(Pt 1): 211-240. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_9.

[10] Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(21): 1993-2000. DOI: 10.1056/NEJMcp1001116.

[11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.002.

[12] Ruf S, Wagner HJ. Determining EBV load: current best practice and future requirements[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2013, 9(2): 139-151. DOI: 10.1586/eci.12.111.

[13] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Am J Hematol, 2005, 80(1): 64-69. DOI: 10.1002/ajh.20398.

[14] Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Blood, 2001, 98(2): 280-286. PMID: 11435294.

[15] Fung SY, Lam JW, Chan KC. Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(2): 18. DOI: 10.21037/cco.2016.03.07.

[16] Chen Y, Xin X, Cui Z, et al. Diagnostic Value of Serum Epstein-Barr Virus Capsid Antigen-IgA for Nasopharyngeal Carcinoma: a Meta-Analysis Based on 21 Studies[J]. Clin Lab, 2016, 62(6): 1155-1166. PMID: 27468579.

[17] Kim KY, Le QT, Yom SS, et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 98(5): 996-1001. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.018.

[18] Chan K, Woo J, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6): 513-522. DOI: 10.1056/NEJMoa1701717.

[19] Ruf S, Behnke-Hall K, Gruhn B, et al. Comparison of six different specimen types for Epstein-Barr viral load quantification in peripheral blood of pediatric patients after heart transplantation or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Clin Virol, 2012, 53(3): 186-194. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.11.010.

[20] Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(2): 350-366. DOI: 10.1128/CMR.00006-09.

(收稿日期:2017-09-03)

(本文编辑:唐浏英)