

## 儿童神经系统 EBV 感染的研究进展

王燕

西安市儿童医院神经内科, 陕西西安

## 摘要

Epstein-Barr 病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV), 简称 EBV, 属于疱疹病毒  $\gamma$  亚科嗜 B 淋巴细胞组群中的线性双链 DNA 病毒, 又称人类疱疹病毒 4 型 (Human Herpesvirus 4, HHV), 是人类发现的第一个致癌病毒, 属于传染性单核细胞增多症的病原体, 其儿童与青少年属于感染的主要群体。本次研究对儿童神经系统的 EBV 感染进行研究, 神经系统在出现 EBV 感染后的临床表现为 EBV 病毒性脑炎、中枢神经系统淋巴瘤以及 EBV 相关嗜血细胞综合征所致神经系统损伤。临床中在应对神经系统 EBV 感染时比较常用的治疗方法为抗病毒、糖皮质激素以及免疫球蛋白等。

关键词: 儿童; 神经系统; EBV 感染

## Research progress on EBV infection in children's nervous system

Yan Wang

Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shanxi

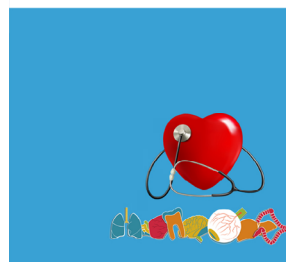
## ABSTRACT

Epstein-Barr Virus (Epstein-Barr Virus, EBV), referred to as EBV, is a linear double-stranded DNA virus belonging to the herpes virus  $\gamma$  subfamily B lymphocyte group, also known as Human Herpesvirus 4, HHV. It is the first carcinogenic virus discovered by humans and belongs to the pathogen of infectious mononucleosis. Its children and adolescents belong to the main group of infection. This study investigated the EBV infection of the nervous system in children. The clinical manifestations of the nervous system after the occurrence of EBV infection are EBV viral encephalitis, central nervous system lymphoma, and EBV-associated hematopoietic cell syndrome-induced neurological damage. The most commonly used treatment methods in clinical treatment of nervous system EBV infection are antiviral, glucocorticoid and immunoglobulin.

**Keywords:** children; nervous system; EBV infection

## 引言

EBV 病毒是临床中比较常见的疱疹病毒科  $\gamma$  亚科嗜淋巴细胞病毒, 其 EBV 感染呈世界范围分布, 儿童在出现 EBV 感染时神



<http://ijim.oajrc.org>

**OPEN ACCESS**

DOI: 10.12208/j.ijim.20200005

收稿日期: 2019-11-18

出刊日期: 2020-01-20

王燕, 西安市儿童医院神经内科,  
陕西西安。

神经系统症状无显著特征 [1-2]，儿童神经系统出现 EBV 感染概率最高的年龄为 3~5 岁，医院内出现 EBV 感染概率最高的月份为 3 月、9 月以及 10 月 [3-5]。

## 一、EBV 神经系统感染的机制

### （一）病毒直接入侵中枢神经系统

部分儿科患者在 EBV 病毒脑炎发病期间没有扁桃体炎症、淋巴结肿大、皮疹以及肝脏肿大等状况出现，临床医生可以诊断儿童 EBV 病毒脑炎为中枢神经系统感染 [6]。

### （二）免疫介导

EBV 病毒与其他疱疹病毒存在差异，该病毒可以借助免疫介导引起神经系统感染。出现该种状况的原因是 EBV 病毒与中枢神经系统的髓鞘蛋白质具有相同抗原，进而促使自身抗原产生具有免疫性的 T 淋巴细胞 [7-9]。

### （三）潜伏感染再激活

在鞘内出现 EBV 特异性抗体时，患者脑脊液与血清中的 EBV 抗体滴度高于脑脊液、血清 Y 球蛋白水平，由此也说明患者神经系统中 EBV 原发性感染出现再次激活状况 [10-11]。尤其在患者免疫功能在抑制状态下，潜伏感染出现再次激活状况是引起患者中枢神经系统疾病的主要原因。

## 二、神经系统 EBV 感染的临床表现

### （一）EBV 病毒性脑炎

神经系统出现 EBV 感染后的主要临床表现有脑膜炎、脑膜脑炎以及 EBV 相关性脑炎。根据相关调查研究显示，在出现脑膜炎 - 脑炎的患者中，有 5.8%~6.6% 的患者出现 EBV 感染状况，其中有 2% 的脑炎患者 EBV 所致 [12]。在研究的患者中大多数起病比较急，少数患者会出现慢性活动性损伤，其中有 3 例患者持续 2 月有明显认

知障碍状况、性格改变、失语症以及共济失调状况出现，经过糖皮质激素治疗后患者疾病状况有明显改善。由此可以说明，患者在出现中枢神经系统 EBV 感染时会有隐匿精神症状出现。患者在出现 EBV 病毒性脑炎时，无其他异常状况出现，主要是发热、惊厥、头痛以及呕吐状况，少数患者会出现脑神经受累、脑干受累以及脊髓受累的状况，当患者出现脑干受累状况时比较容易出现中枢性呼吸衰竭状况 [13]。

### （二）中枢神经系统淋巴瘤

中枢神经系统淋巴瘤属于中枢神经系统中的恶性肿瘤，在儿童患者中出现的概率比较小。其 EBV 病毒感染 T 淋巴细胞后，比较容易出现持续活动性感染状况，进而会导致出现 EBV 相关的淋巴组织增殖性疾病 [14]。在免疫缺陷疾病主要包括 EBV 触发原发性中枢神经系统淋巴瘤与移植后淋巴增生性疾病，其中 EBV 触发原发性中枢神经系统淋巴瘤类型为弥漫大 B 淋巴瘤。而移植后淋巴增生性疾病主要由 EBV 特异性细胞毒性 T 细胞的反应差有关。EBV 感染引起的中枢神经系统淋巴瘤患者会在短时间内出现神经体征，主要是局灶性神经功能缺乏、精神异常、恶心、呕吐、颅内压升高以及行为性改变等

### （三）EBV 相关嗜血细胞综合征所致神经系统损伤

嗜血细胞淋巴组织细胞增生症出现的原因是抗原刺激骨髓与淋巴组织单核巨噬系统，进而导致该系统出现大量增殖状况，其炎症细胞因子将血细胞吞噬 [15]。而与 EBV 相关的嗜血细胞综合征所致神经系统主要临床症状有脑脊液异常、脑膜炎以及神经性后遗症等。其中患者出现的脑脊液异常与 EBV 相关嗜血细胞综合征所引起的神经系统损伤具有较大关系。在本次参与研究的嗜血细胞综合征水所致的神经系统损伤患者有中枢神经系统受累、神经症状体征、脑脊液白细胞增多、蛋白升高以及头颅影像异常状况。部分患者还会出现抽搐、意识错乱、头痛以及精神异常状况出现。

### 三、神经系统 EBV 感染的诊断

#### (一) EBV 相关抗原与抗体

临床中与 EBV 相关的抗原有病毒壳抗原、核心抗原以及早期抗原等, 这些抗原会在病毒感染后释放抗体 [16]。其中病毒壳抗原出现的时间为 EBV 感染早期, 患者在出现临床症状时抗原释放抗体的量为高峰, 大概持续时间为 1~2 个月, 此状况为患者 EBV 感染标志。不过, 有 5% 的 EBV 感染患者会出现病毒壳抗原 -IgM 阴性, 还有部分患者表现为病毒壳抗原 -IgM 持续阳性, 有少数病毒壳抗原 - 免疫球蛋白的持续时间会比较长。而早期抗原会在 EBV 病毒危重时期出现, 持续时间为 3~9 周逐渐消失。其患者在出现 EBV 感染 4~6 周时, 核心抗原会随之出现, 该抗原的阳性效价比较低, 部分患者的核心抗原会持续终生。

#### (二) 脑电图

病毒性脑炎的脑电图改变属于非特异性, 患者的背景改变通常出现在影像学异常发生之前。在此次研究的 20 例 EBV 病毒脑炎患者中, 其中有 7 例患者出现背景弥漫性慢波, 2 例患者脑电图中出现尖波, 10 例患者出现脑电图异常状况, 大多数患者脑电图表现为广泛性背景漫化。其脑电图异常变化主要包括局灶性慢波、癫痫样放电以及爆发性抑制等。

#### (三) 脑脊液常规与生化

在 EBV 感染患者中脑脊液异常出现的概率为 84.1%, 患者出现以 b 为神经系统感染脑脊液状况与病毒性脑脊液情况相类似。脑脊液常规主要是指患者白细胞水平出现升高, 其指标值为  $100 \times 10^6/L-1$ , 主要是以淋巴细胞为主, 部分患者在发生病毒感染时其嗜中性粒细胞会出现反应, 反应时间比较短。除此之外, 部分患者还会出现脑脊液蛋白增高状况, 出现这种状况的原因是, 患者血脑屏障通透性发生改变, 既然是血浆中的蛋白质通过那屏障进入脑脊液 [2]。

### 四、神经系统 EBV 感染的治疗与预后

#### (一) 抗病毒药物

临床在治疗神经系统 EBV 感染时首要治疗原则为抗病毒, 在对抗病毒过程中常用药物为阿昔洛韦与更昔洛韦, 这两种药物主要作用是防止 EBV 复制。不过该药物长期使用患者耐药性会降低, 其治疗效果也会随之下降。其中阿昔洛韦属于鸟嘌呤类似物, 该药物的药理机制为利用无环鸟苷三磷酸到达 EBVDNA 复合酶整合到病毒 DNA 中, 进而形成较为紧密的终端复合物, 有效抑制 EBVDNA 链的复制。而更昔洛韦的药理机制为通过血脑屏障, 进而到达脑患者脑组织血液中, 从而有效治疗患者 EBV 神经系统的感染 [17]。

#### (二) 糖皮质激素

将糖皮质运用于儿童神经系统 EBV 感染中可以有效降低细胞因子与前列腺素的产生, 还能够抑制免疫一氧化氮合酶的表达, 从而有效降低一氧化氮的释放, 减少对患者的中枢神经系统的伤害。相关调查研究显示, 在病毒性脑炎中的诊断与治疗中, 如果患者在 EBV 感染后出现颅内高压与脑水肿, 对其运用一定剂量的糖皮质激素, 能够起到治疗效果。比如, 在免疫介导脱髓鞘疾病中, 运用糖皮质激素治疗可以在短时间内改变患者的组织炎症与水肿状况, 还能够有效阻止患者的逆转神经传导, 对患者髓鞘的恢复具有积极作用 [18]。

#### (三) 免疫球蛋白

免疫球蛋白中存在较多种类的病毒特异性抗体, 该免疫球蛋白在与患者病毒抗原相结合后, 能够有效刺激患者体内的吞噬细胞将病毒消灭。此外, 免疫球蛋白还能够有效抑制致病的细胞因子, 从而降低 EBV 对患者脑组织的伤害 [19]。不过, 免疫球蛋白只对循环中的病毒具有中和作用, 对其细胞潜伏病毒没有中和作用。

## 结束语

根据上文所述可知, EBV 主要是指是淋巴细胞的病毒, 一旦出现感染状况, 会对患者体内的中枢神经系统免疫、免疫介导以及潜伏感染再激活等机制造成伤害。部分儿童患者在出现神经系统 EBV 感染后会诱发并发症, 其并发症主要包括病毒性脑炎、脑膜炎、脑膜脑炎、脱髓鞘疾病、中枢神经系统淋巴瘤以及 EBV 相关嗜血细胞综合征神经系统损伤 [20]。目前临床中对该疾病的检测方法为脑脊液与大脑中检测 EBV 的核酸值。临床中应用较多的治疗方法为更昔洛韦与阿昔洛韦, 治疗效果良好。

## 参考文献

- [1] 王欣, 徐庆波. 长春一汽厂区儿童 EBV 感染调查情况及 EBV-DNA 与 ALT 相关性分析 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(27):120-121.
- [2] 张长凯, 郭小芳, 卢伟, 管洪在. EBV 感染与恶性淋巴瘤病人染色体异常、免疫表型及预后的相关性 [J]. 青岛大学学报 (医学版), 2019, 55(03):275-278+283.
- [3] 程欢, 卢思, 胡越. 儿童神经系统 EBV 感染的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2019(17).
- [4] Van Den Heuvel D, Jansen M A E, Bell A I, et al. Transient reduction in IgA+ and IgG+ memory B cell numbers in young EBV-seropositive children: the Generation R Study[J]. Journal of leukocyte biology, 2017, 101(4): 949-956.
- [5] Yang C, Zhu X, Zhang T, et al. EBV-HLH children with reductions in CD4+ T cells and excessive activation of CD8+ T cells[J]. Pediatric research, 2017, 82(6): 952.
- [6] Lam J K P, Hui K F, Ning R J, et al. Emergence of CD4+ and CD8+ polyfunctional T cell responses against immunodominant lytic and latent EBV antigens in children with primary EBV infection [J]. Frontiers in microbiology, 2018, 9: 416.
- [7] 刘厚昌, 杨必清. 儿童 EB 病毒 (EBV) 感染的临床资料探究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(52):10132-10133.
- [8] 陈静, 史利欢, 谢昕. 血清抗体联合 DNA 检测在儿童 EB 病毒感染中的诊断效能分析 [J]. 中国民康医学, 2019(9):116-118.
- [9] 巩帅, 李久伟, 张炜华, 等. 儿童 EB 病毒感染相关脊髓炎 6 例 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22):1741-1744.
- [10] Wohlford E M, Baresel P C, Wilmore J R, et al. Changes in Tonsil B Cell Phenotypes and EBV Receptor Expression in Children Under 5 - Years - Old [J]. Cytometry Part B: Clinical Cytometry, 2018, 94(2): 291-301.
- [11] Bartolini L, Piras E, Sullivan K, et al. Detection of HHV-6 and EBV and cytokine levels in saliva from children with seizures: results of a multi-center cross-sectional study [J]. Frontiers in Neurology, 2018, 9: 834.
- [12] Janeczko M, Mielcarek M, Rybka B, et al. Immune recovery and the risk of CMV/EBV reactivation in children post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. Central-European journal of immunology, 2016, 41(3): 287.
- [13] Liu C, Zhang Q, Tian W, et al. EBV DNA detection in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection related diseases in children [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2016, 39(4): 256-261.
- [14] Qin C, Huang Y, Feng Y, et al. Clinicopathological features and EBV infection status of lymphoma in children and adolescents in South China: a retrospective study of 662 cases [J]. Diagnostic pathology, 2018, 13(1): 17.
- [15] American Academy of Pediatrics. Are Parents a Source of EBV Infection in Their Young Children? [J]. AAP Grand Rounds, 2019, 41(5): 58-58.
- [16] Khaleel K J. Seroprevalence of EBV in children

- with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Iraqi Journal of Cancer and Medical Genetics*, 2018, 7(1).
- [17] Cameron B M, Kennedy S E, Rawlinson W D, et al. The efficacy of valganciclovir for prevention of infections with cytomegalovirus and Epstein - Barr virus after kidney transplant in children [J]. *Pediatric transplantation*, 2017, 21(1): e12816.
- [18] 黄倩雯, 陈海雷, 黄燕, et al. EB 病毒感染儿童免疫球蛋白及补体变化的意义 [J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(4):547-549.
- [19] 朱元璐, 黄琴, 余忠红. 2013-2018 年德阳市医院感染性儿童患者 EB 病毒感染情况分析 [J]. *预防医学情报杂志*, 2019(4):346-349.
- [20] 夏妍, 金茜, 李兴库, 等. 黑龙江省儿童 EB 病毒的感染情况及疾病谱分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(18):3569-3573.