

中药治疗小儿 EB 病毒感染疗效评价及免疫干预的研究

甄小芳¹ 么 远¹ 秦丽娜² 陈 芳¹

摘要 目的 从多角度探讨中药治疗 EB 病毒感染的疗效,为 EB 病毒感染的中医治疗提供依据。**方法** 81 例患儿随机分为治疗组 46 例及对照组 35 例,中药组采用中药汤剂口服,西药组采用更昔洛韦静脉滴注及匹多莫德口服,两组疗程均为 2 周。治疗后随访至 12 周。治疗前后及随访 4、12 周观察发热、淋巴结和肝脾肿大等临床情况,及异常淋巴细胞百分比,EB 病毒抗体,病毒 DNA 载量,T 细胞亚类、免疫球蛋白等实验室指标。**结果** (1)治疗 2 周治疗组总有效率为 95.6%,对照组为 94.3%,两组比较差异无统计学意义。(2)治疗组在退热时间、咽充血持续时间,扁桃体肿大持续时间均短于对照组,淋巴结和肝脾肿大消退,异常淋巴细胞消退优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)治疗后及随访 4、12 周时,两组末梢血常规异型淋巴细胞阳性例数与同组治疗前比较均明显减少($P < 0.01$);两组免疫球蛋白 IgA 和 IgM 表达与同组治疗前比较下降($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗后及随访 4、12 周时,治疗组中 IgG 亦明显下降($P < 0.05, P < 0.01$),而对照组中 IgG 仅治疗后与同组治疗前比较下降($P < 0.05$);治疗组 AST、ALT 及对照组 AST 与同组治疗前比较明显改善($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后及随访 4、12 周异常淋巴细胞阳性例数减少明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)治疗后及随访 4、12 周时,与同组治疗前比较,两组 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 均明显下降, $CD4^+$ 、 $CD4/CD8$ 及 B 细胞均明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组 NK 细胞治疗后及随访 4、12 周时明显高于同组治疗前,并高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(5)治疗后及随访 4、12 周与同组治疗前比较,两组 EB 病毒 DNA 及 EB 病毒 CA-IgM 转阴例数均明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后、随访 4 周时 EB 病毒 DNA 转阴例数及治疗后 EB 病毒 CA-IgM 转阴例数均明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 中医药治疗 EB 病毒感染具有较好的疗效,有促进 EB 病毒感染恢复的作用,减少 EB 病毒感染后发生恶性疾患的风险。

关键词 EB 病毒;中药;免疫干预

Treatment of Children with EB Virus Infection by Chinese Medicine: a Clinical Study ZHEN Xiao-fang¹, YAO Yuan¹, QIN Li-na², and CHEN Fang¹ 1 Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100045), China; 2 Fuxing Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100038), China

ABSTRACT Objective To provide evidence for Chinese medical treatment of children with EB virus infection by exploring its clinical efficacy from multiple angles. **Methods** Totally 81 children patients were randomly assigned to the treatment group (46 cases) and the control group (35 cases). Patients in the treatment group took Chinese medical decoction, while those in the control received intravenous dripping of Ganciclovir and oral administration of pidotimod. The treatment period for the two groups was 2 weeks. Patients were followed-up till the 12th week. Clinical symptoms such as fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, as well as lab indices such as abnormal lymphocyte percentage, EB virus antibody, virus DNA load, T cell subsets, immunoglobulin, and so on were observed before and after treatment, at week 4 and 12 of follow-ups. **Results** (1) The total effective rate at week 2 was 95.6% in the treatment group, higher than that of the control group (94.3%), but there was no statistical difference between the two

基金项目:北京中医药科技项目(首发基金自主创新项目, No.SF-2007-Ⅲ-20)

作者单位:1.首都医科大学附属北京儿童医院中医科(北京 100045);2.首都医科大学附属复兴医院儿科(北京 100038)

通讯作者:甄小芳, Tel:13683068862, E-mail: zhenxiaofang2007@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.02.0167

groups. (2) The time for defervescence, duration of pharyngeal hyperemia, duration of swollen tonsils was shorter in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The subsidence of lymphadenopathy, hepatomegaly, and abnormal lymphocytes was better in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). (3) The positive cases of peripheral blood hetero-lymphocyte was significantly reduced after treatment, at week 4 and 12 of follow-ups both in the treatment group and the control group ($P < 0.01$). The expression of IgA and IgM decreased after treatment in the two groups when compared with before treatment in the same group ($P < 0.05, P < 0.01$). IgG in the treatment group also obviously decreased after treatment, at week 4 and 12 of follow-ups ($P < 0.05, P < 0.01$), while it decreased only after treatment in the control group ($P < 0.05$). Activities of AST and ALT in the treatment group and the AST activity in the control group were markedly improved when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the abnormal lymphocyte positive case number obviously decreased in the treatment group after treatment, at week 4 and 12 of follow-ups ($P < 0.05$). (4) After treatment, at week 4 and 12 of follow-ups, $CD3^+$ and $CD8^+$ significantly decreased; $CD4^+$, $CD4/CD8$, and B cells significantly increased in the two groups, when compared with before treatment ($P < 0.05$). NK cells significantly increased more in the treatment group after treatment, at week 4 and 12 of follow-ups, higher than before treatment as well as the control group ($P < 0.05$). (5) EB viral DNA and EB viral CA-IgM negative conversion case numbers significantly increased in the two groups after treatment, at week 4 and 12 of follow-ups ($P < 0.05$). Compared with the control group, EB viral DNA and EB viral CA-IgM negative conversion case numbers significantly increased in the treatment group after treatment and at week 4 of follow-ups ($P < 0.05$). Conclusions Treatment of EB virus infection by Chinese medical treatment was effective. It could promote the recovery of EB viral infection, and reduce the risk of vicious disease after EB viral infection.

KEYWORDS Epstein-Barr virus; Chinese pharmacy; immune intervention

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属于 γ -疱疹病毒家族,广泛存在于人群,90%的人建立了终身潜伏状态感染,它与我国高发的鼻咽癌存在密切关系^[1]。在儿童时期 EBV 感染可直接导致传染性单核细胞增多症,进一步发展还可致恶性疾病,并与自身免疫性疾病相关^[2,3]。由于 EBV 具有广泛的致病,及对人体免疫系统的影响,对其研究日益增多。有研究表明中医药治疗 EB 病毒感染具有一定优势^[4]。本研究采用随机对照观察的方法,从临床症状、病毒复制、抗体转化及对免疫细胞、抗体的影响对中医药治疗近期 EB 病毒感染进行观察,进行 12 周随访,深入了解中医药对 EB 感染及所造成免疫损伤的治疗作用,为抗 EB 病毒感染,减少相关恶性及免疫性疾病的发生提供新的依据。

资料与方法

1 西医诊断标准 参考《诸福堂实用儿科学》^[5]
EB 急性病毒感染诊断标准:(1)症状或体征至少 3 项以上阳性:发热;咽炎、扁桃体炎;颈淋巴结肿大 $>1\text{ cm}$;肝脏肿大(4 岁以下 $>2\text{ cm}$,4 岁以上可触及);脾脏肿大(可触及)。(2)血常规检查:白细胞分类淋巴细胞 $>50\%$ 或淋巴细胞总数 $>5 \times 10^9/L$ 。(3)

EB 病毒特异性抗体及 EB 病毒-DNA 检测:具备以下任一项:EBV-CA-IgM 抗体阳性;双份血清 EBV-CA-IgG 抗体滴度 4 倍以上升高;EBV-EA 抗体一过性升高;EBV-CA-IgG 抗体阳性且呈低亲和力,和(或)EBV-CA-IgG 抗体阳性($\geq 1:2\ 560$)呈高亲和力;EBNA 抗体后期阳性;EB 病毒 DNA 阳性。

2 中医辨证标准 参考《实用中医儿科·传染性单核细胞增多症》^[6]:(1)邪郁肺卫证主症:发热,微恶风寒;咽痛,咽部红肿;眼睑或面部浮肿;颈部痰核初起,质软压痛;次症:头身疼痛,有汗,咳嗽,鼻塞,流涕,小便大便正常;舌红,苔薄黄或薄白,脉数。(2)痰瘀热结证主症:持续发热;面色红赤,唇红,口渴不喜饮或饮后呕吐,烦躁不安;咽部红肿可见白脓样物;颈等多处痰核,肿大,质稍硬,触痛明显;腹大,可触及癥瘕痞块,有触痛;次症:咽痛,可见皮疹色红,食欲减退,小便短赤,大便干结,或溏稀不爽;舌红或绛,苔黄白厚,脉洪数或滑数。(3)正虚邪恋证主症:体温低热,微烦,咽部轻度红肿,咽干,口渴;次症:颈部痰核未消,轻压痛,腹部仍可及癥瘕痞块,无触痛,腹胀食少,多汗,乏力;舌红,苔少或白,脉细数或滑数。符合主症 3 条以上加舌脉即可诊断。

3 纳入标准 (1)1~18 岁;(2)病程在 1 个月

内;(3)符合 EBV 感染的西医诊断标准及中医辨证分型标准;(4)监护人签署知情同意书。

4 排除标准 (1)接受过激素及其他免疫抑制剂治疗;(2)合并病毒相关噬血等严重血液系统损害及恶性病变者;(3)合并心、肾功能不全及神经系统损害者;(4)纳入后服药期间出现不良反应不能继续用药者。

5 一般资料 本研究对象来源于 2008 年 9 月—2012 年 3 月北京儿童医院中医科内综一病房住院患儿,共计 81 例。随机分为治疗组和对照组(两组 4:3 建立随机表)。治疗组 46 例,男 27 例,女 19 例,年龄 1~16 岁,平均(6.88±3.28)岁;对照组 35 例,男 21 例,女 14 例,年龄 1.5~17 岁,平均(6.68±3.87)岁。治疗组中发热 34 例,皮疹 5 例,眶周水肿 7 例,鼻塞 30 例,咽峡炎 40 例,扁桃体肿大 35 例,淋巴结肿大 44 例,肝肿大 34 例,脾肿大 17 例,肺炎 8 例,心脏扩大 2 例,脑电图异常 1 例,蛋白尿 15 例,血尿 5 例,EBV-DNA 阳性 40 例,EBV-CA-IgM 阳性 45 例,EBV-NA-IgG 阳性 2 例。对照组中发热 27 例,皮疹 3 例,眶周水肿 6 例,鼻塞 22 例,咽峡炎 33 例,扁桃体肿大 31 例,淋巴结肿大 32 例,肝肿大 24 例,脾肿大 14 例。肺炎 6 例,心脏扩大 3 例,脑电图异常 0 例,蛋白尿 14 例,血尿 4 例,EBV-DNA 阳性 31 例,EBV-CA-IgM 阳性 35 例,EBV-NA-IgG 阳性 2 例。两组年龄及合并症比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

6 治疗方法 治疗组给予中药汤剂(药物采用北京人民卫生中药饮片厂生产),每天 1 剂,水煎服,每天分 2 次口服,患者体重<20 kg 时,100 mL/次;≥20 kg 时,200 mL/次。(1)邪郁肺卫证(早期):治法:疏风清热,祛痰散结;方药:鲜芦根 15~30 g 银花 10 g 连翘 10 g 丹皮 10 g 生石膏 15~30 g 薄荷 6 g 僵蚕 10 g 桔梗 15 g 夏枯草 10 g 焦山楂 10 g 黄芩 6 g 炒栀子 6 g。(2)痰瘀热结证(极期):治法:清热解毒,化痰散瘀;方药:鲜芦根 15~30 g 青黛 3 g 紫草 10 g 黄芩 10 g 薏苡仁 15 g 连翘 10 g 僵蚕 6 g 丹皮 10 g 败酱草 10 g 生石膏 30 g 柴胡 10 g 郁金 10 g 蒲公英 10 g 夏枯草 10 g 桔梗 9 g。(3)正虚邪恋证(恢复期):治法:清热散结,养阴生津;方药:鲜芦根 15~30 g 青蒿 10 g 鳖甲 10 g 连翘 10 g 鲜茅根 15~30 g 丹参 10 g 贝母 10 g 郁金 10 g 生牡蛎 15~30 g 炒栀子 6 g 生地 10 g。随证加减:鼻塞流涕加白芷 10 g,辛夷 10 g,苍耳子 4 g;咽痛重

加牛蒡子 10 g;咳嗽加杏仁 10 g,前胡 10 g,枇杷叶 15 g;皮疹加青黛 3 g,紫草 10 g;腹部癥瘕痞块加丹参 10 g,鳖甲 10 g,泽兰 10 g;痰核肿痛明显加生牡蛎 15 g,浙贝母 10 g,乳香 3 g;黄疸加茵陈 10 g,金钱草 15 g。对照组方案:更昔洛韦注射液(每支 200 mg,湖北科益药业股份有限公司,批号:090403-255)5~10 mg/(kg·d),静脉滴注,分 2 次,连用 2 周;匹多莫德口服液(每支 0.2 g,普利化学工业公司,批号:B090364)0.2 g/次,口服,每日 2 次。两组疗程为 2 周,于治疗后进行临床疗效判定,疗程结束后随访至 12 周。

7 观察指标及方法 治疗前后及随访第 4、12 周进行观察检测。

7.1 临床疗效 观察检测发热、咽痛时间、淋巴结和肝脾肿大等临床症状及体征。

7.2 异形淋巴细胞数量、免疫球蛋白、淋巴细胞亚类变化情况 应用流式细胞仪检测患者异常淋巴细胞数量、免疫球蛋白、淋巴细胞亚类(具体为:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、B 细胞及 NK 细胞百分比)变化情况。

7.3 淋巴结情况 应用颈部 B 超观察颈部淋巴结情况,腹部 B 超了解肝脾及腹腔淋巴结情况。

7.4 EB DNA 转阴例数 在治疗前后及随访的第 4、12 周,病房取血后送北京爱普益科技有限公司检测采用美国 Bio-Rad 公司荧光定性 PCR 扩增仪,中山大学达安基因股份有限公司提供 EBV 核酸扩增荧光定量检测试剂盒,严格按照试剂盒说明操作,测定 EB DNA 转阴例数。

7.5 EBV-CA-IgM 转阴例数及 EBV-NA-IgG 转阳例数 病房取血后由北京儿童医院病毒室根据实验操作及结果判定按说明书操作,采用德国欧蒙公司抗 EBV 抗体试剂盒,应用间接免疫荧光法进行测定 EBV-CA-IgM 转阴例数变化情况及 EBV-NA-IgG 转阳例数的变化情况。

7.6 不良反应及随访情况 在治疗及随访期间,记录不良反应,血、尿常规,心、肝、肾功能等。

8 疗效判定标准 参考《中医病证诊断疗效标准》制定^[7]。临床痊愈:症状、体征消失,无其他并发症出现,临床实验室检查各项指标恢复正常,疗效指数≥90%;显效:症状、体征明显减轻,无其他并发症出现,临床实验室检查各项指标明显比较,疗效指数在 60%~80%之间;有效:症状、体征减轻,无其他并发症出现,临床实验室检查各项指标好转,疗效指数在 30%~59%之间;无效:症状、体征无明显改善或有并发症出现,临床实验室检查各项指标无明显变化,疗效

指数 <30%。疗效指数的计算公式(尼莫地平法):疗效指数(%)=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。

9 统计学方法 应用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,方差分析;不符合正态分布用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 治疗后疗效情况比较 治疗组:临床痊愈 11 例(23.9%),显效 28 例(60.8%),有效 5 例(10.9%),无效 2 例(4.4%),总有效率 95.6%。对照组:临床痊愈 7 例(20.0%),显效 17 例(48.6%),有效 9 例(25.7%),无效 2 例(5.7%),总有效率 94.3%。治疗组总有效率高于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 两组治疗后症状改善情况比较(表 1) 治疗组其退热时间、咽充血持续时间,扁桃体肿大持续时间均短于对照组,淋巴结肿大及肝肿大消退上优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在咽痛时间虽短于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组治疗前后异常淋巴细胞、ALT、AST、免疫球蛋白改善情况比较(表 2) 治疗组治疗前后及随访 4、12 周异常淋巴细胞阳性例数分别为 45、17、8 和 1 例,对照组则分别为 32、25、10、7 例。治疗后及随访 4、12 周与治疗前比较,两组末梢血常规异型淋巴细胞阳性例数均明显减少($P < 0.01$);两组免疫球蛋白 IgA 和 IgM 表达下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后及随访 4、

12 周时与本组治疗前比较,治疗组中 IgG 亦明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),而对照组中 IgG 仅治疗后与治疗前比较下降($P < 0.05$);同时治疗组 AST、ALT 及对照组 AST 亦明显改善($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后及随访 4、12 周异常淋巴细胞阳性例数减少明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后及随访 4、12 周时 AST、ALT 及各免疫球蛋白两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 两组患者淋巴细胞亚类改善情况比较(表 3) 治疗后及随访 4、12 周时与本组治疗前比较,两组 CD3⁺、CD8⁺ 均明显下降,CD4⁺、CD4/CD8 及 B 细胞均明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组 NK 细胞治疗后及随访 4、12 周时明显高于本组治疗前,并高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 两组患者 EB DNA、EBV-CA-IgM 及 EBV-NA-IgG 转化例数变化情况比较(表 4) 治疗后及随访 4、12 周与治疗前比较,两组 EB DNA 及 EB-CA-IgM 转阴例数均明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后、随访 4 周 EB DNA 转阴例数及治疗后 EB-CA-IgM 转阴例数均明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组 EB-NA-IgG 转阳例数治疗前后比较及两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

6 两组随访结果比较(表 5) 随访 4 周时治疗组在咽充血、淋巴结肿大及异常淋巴细胞例数少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。随访 12 周治疗组在异常淋巴细胞及肝肿大未恢复例数明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组治疗后临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	退热时间	咽痛时间	咽充血持续时间	扁桃体肿大持续时间	颈淋巴结肿大	肝肋下肿大
		(天)				(cm)	
治疗	46	3.11 ± 2.36	3.17 ± 2.94	7.11 ± 4.48	5.17 ± 3.76	1.50 ± 0.78	1.15 ± 0.39
对照	35	4.45 ± 3.41*	4.21 ± 2.90	9.63 ± 5.02*	7.54 ± 4.51*	1.85 ± 0.66*	1.58 ± 1.03*

注:与治疗组比较,* $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 ALT、AST、免疫球蛋白改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT	AST	IgA	IgG	IgM	IgE
			(IU/L)		(g/L)		(IU/mL)	
治疗	治疗前	46	118.08 ± 207.95	80.68 ± 81.70	2.36 ± 0.74	12.90 ± 2.59	1.91 ± 0.75	400.49 ± 698.83
	治疗后	46	55.06 ± 51.57*	33.57 ± 19.10*	2.18 ± 0.86*	12.07 ± 3.02*	1.45 ± 0.58*	305.14 ± 502.92
	随访 4 周	44	30.98 ± 22.64*	29.84 ± 10.57*	1.94 ± 0.75**	12.14 ± 2.69**	1.42 ± 0.56**	225.70 ± 406.70
	随访 12 周	22	22.16 ± 11.28*	27.67 ± 7.63*	1.40 ± 0.54**	9.84 ± 2.79**	1.13 ± 0.46**	144.90 ± 362.00
对照	治疗前	35	82.09 ± 98.15	73.62 ± 56.90	2.46 ± 1.33	12.79 ± 3.71	2.10 ± 0.81	268.24 ± 361.50
	治疗后	35	57.68 ± 97.90	49.92 ± 67.70*	1.99 ± 1.09*	12.08 ± 5.13*	1.57 ± 0.61*	141.08 ± 215.61
	随访 4 周	22	26.63 ± 13.90	31.84 ± 14.0*	1.69 ± 1.08**	12.26 ± 4.60	1.40 ± 0.56**	121.40 ± 187.20*
	随访 12 周	19	20.03 ± 7.73*	25.71 ± 13.3*	1.37 ± 0.87**	10.66 ± 3.40	1.39 ± 0.76**	72.40 ± 143.80*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 3 两组患者淋巴细胞亚类改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4/CD8	B 细胞 (%)	NK 细胞 (%)
治疗	治疗前	46	83.70 ± 6.60	14.80 ± 6.70	59.50 ± 14.60	0.29 ± 0.30	5.32 ± 3.30	8.94 ± 5.60
	治疗后	46	78.25 ± 8.50 [△]	26.70 ± 6.50 [△]	42.50 ± 11.20 [△]	0.70 ± 0.40 [△]	10.38 ± 5.70 [△]	9.55 ± 4.67 ^{*△}
	随访 4 周	44	74.60 ± 8.26 [△]	29.10 ± 8.90 [△]	34.90 ± 9.18 [△]	0.94 ± 0.47 [△]	11.60 ± 5.70 [△]	12.28 ± 5.90 ^{*△}
	随访 12 周	22	70.60 ± 6.50 [△]	30.70 ± 5.30 [△]	31.10 ± 6.20 [△]	0.98 ± 0.20 [△]	14.70 ± 5.70 [△]	13.40 ± 5.00 ^{*△}
对照	治疗前	35	86.40 ± 5.50	13.90 ± 7.22	65.22 ± 12.20	0.24 ± 0.33	4.80 ± 5.30	7.33 ± 2.70
	治疗后	35	78.80 ± 7.70 [△]	27.70 ± 6.80 [△]	43.20 ± 11.10 [△]	0.86 ± 1.10 [△]	9.16 ± 5.26 [△]	8.93 ± 4.00
	随访 4 周	22	75.00 ± 6.00 [△]	33.40 ± 10.10 [△]	33.10 ± 9.30 [△]	1.01 ± 0.44 [△]	11.59 ± 5.90 [△]	11.00 ± 4.40
	随访 12 周	19	70.80 ± 15.20 [△]	30.90 ± 6.50 [△]	33.10 ± 8.90 [△]	1.00 ± 0.51 [△]	15.70 ± 5.70 [△]	9.43 ± 3.10

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.05$

表 5 两组随访结果比较 (例)

组别	时间	例数	发热	鼻塞	咽充血	扁桃体肿大	淋巴结 > 1 cm	肝肿大	脾肿大	异常淋巴细胞
治疗	随访 4 周	44	2	4	3 [*]	3	24 ^{**}	11	1	8 [*]
	随访 12 周	22	7	6	8	7	14	3 ^{**}	3	1 ^{**}
对照	随访 4 周	22	2	2	7	3	19	8	1	10
	随访 12 周	19	8	4	11	5	17	10	1	7

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$;** $P < 0.01$

表 4 两组患者 EB DNA、EBV-CA-IgM 及 EBV-NA-IgG 转化例数比较 (例)

组别	时间	例数	EB DNA 转阴	EBV-CA-IgM 转阴	EBV-NA-IgG 转阴
治疗	治疗前	46	6	1	2
	治疗后	46	36 ^{*△}	13 ^{*△}	6
	随访 4 周	44	39 ^{*△}	22 [△]	4
	随访 12 周	22	21 [△]	13 [△]	11
对照	治疗前	35	4	0	2
	治疗后	35	23 [△]	3 [△]	2
	随访 4 周	22	18 [△]	8 [△]	2
	随访 12 周	19	17 [△]	12 [△]	6

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.05$

7 不良反应及随访情况 治疗中,治疗组未发现明显不良反应,对照组有 3 例出现白细胞减少症,有 1 例治疗中肝功异常加重,考虑可能与更昔洛韦有关,停药 10 天后,肝功恢复正常。随访期 4 周治疗组在访 44 例,对照组在访 22 例,失访率 18.7%,随访 12 周治疗组在访 22 例,对照组在访 19 例,失访率 50.6%。

讨 论

EBV 感染是儿童期常见的病毒感染之一,它可以累及全身多个系统,包括肝、脾、淋巴结、肾、心脏、肺、骨髓、脑等^[2],而且症状多变,病情轻重不一,但以网状内皮系统病变为主,可以出现典型的传染性单核细胞增多症(IM)及其他复杂的临床表现或隐性感染^[8]。寻找治疗 EB 病毒感染的有效方案,改善预后具有重要的意义。

EB 病毒感染导致的发热,咽喉红肿,全身淋巴结

及肝脾肿大等表现,属中医学“温病”范畴,小儿脏腑娇嫩,形气未充,气血未足,容易感受外邪,本病为感受温热疫毒,从口鼻而入,毒热入里,热灼津液,加之小儿脾胃虚弱,脾失健运则痰浊内生,胃阴不足则助热上炎,则毒热痰火相互胶结,痰火郁积外发则发热,上攻咽喉则见咽部红肿热痛,痰热互结,阻滞经络气血,气血壅塞瘀滞难以消散则出现痰核,癰疽。痰热壅肺,肺气闭郁,则咳嗽喘促。热毒内窜营血,则发为斑疹。可见毒热炽盛,气血壅塞,痰热瘀结,充斥脏腑,流注经络,导致腑败脏衰是本病基本病机。笔者针对不同病程,以疏风解表,清热解毒,化痰散瘀,生津护阴为治则,采用口服中药治疗 EB 病毒急性感染取得了较好疗效,结果显示中药组总有效率 95.6%,与静脉滴注抗疱疹病毒药物更昔洛韦(总有效率 94.3%)比较疗效相当,而临床症状的恢复如退热时间、咽充血持续时间,扁桃体肿大持续时间均短于对照组,淋巴结肿大及肝肿大消退上亦优于对照组提示中药口服治疗 EB 病毒感染对临床症状缓解具有较好的临床疗效。

研究显示 EB 病毒感染后传染性单核细胞增多症患者的 DNA 载量负荷明显低于 EB 病毒相关噬血细胞综合征及慢性活动性 EB 病毒感染的患者,提示降低 DNA 载量,可以减少 EB 病毒感染后不良并发症和改善预后^[9,10]。EB-CA-IgM 抗体多出现于病毒感染早期,由急性原发感染进入潜伏感染 EB 病毒 NA-IgG 呈现阳性,在慢性活动性 EB 病毒感染的患者 NA-IgG 不能阳转可能是因其不能进入潜伏状态引起,EB 病毒感染后的抗体转化与病毒感染预后亦相关^[10,11]。现代药理研究显示夏枯草提取物可以抑制 EB 病毒诱导的淋

巴瘤 Raji 细胞增殖,诱导基因凋亡^[12];青黛、黄芩等在体外为 EB 病毒抗原具有杀伤作用^[13],这些提示了中药对 EB 病毒抑制作用的部分机制。本研究结果中中药治疗后及随访 4 周 EB 病毒 DNA 转阴例数及治疗后 EB-CA-IgM 抗体阴转例数明显多于对照组,提示中医治疗可能有促进 EB 病毒 DNA 载量转阴及特异性抗体转化,进而改善了 EB 病毒感染预后的作用。

EB 病毒感染机体后,首先感染 B 淋巴细胞,产生病毒血症,并进一步累及全身淋巴组织及具有淋巴细胞的组织内,使 T 细胞被刺激而增殖,导致全身性淋巴结肿大及内脏器官受累。CD4⁺ T 淋巴细胞产生 T 辅助细胞 1 型(Th1)的细胞因子,从而激活 NK 细胞和 CD8T 淋巴细胞,产生 EB 病毒特异性细胞毒 T 淋巴细胞(CTL),从而吞噬和消灭 EB 病毒感染的 B 淋巴细胞,使临床表现逐渐消退^[14]。有学者认为 EB 病毒感染导致的传染性单核细胞增多症的发病过程是免疫控制的结果,而不是病毒复制直接引起的,病情的严重程度与感染的 B 淋巴细胞数量和体内细胞免疫功能强弱有关^[15,16]。由此可见 EB 病毒造成的免疫紊乱,以及自身免疫功能的强弱对于本病的发生发展起着至关重要的作用。所以,免疫干预治疗不仅对缓解急性感染期临床症状具有重要作用,而且有助于抑制感染引起的免疫紊乱,促进机体免疫恢复,防止 EBV 相关恶性增殖性疾病的发生。NK 细胞在病毒感染早期具有清除感染细胞的作用,并释放 γ -干扰素, α -干扰素扩大和增强机体的抗病毒能力^[17]。同时 NK 细胞升高与病毒载量降低相关,与传染性单核细胞增多症的严重程度呈反比^[18]。现代药理研究证实:黄芩有增强细胞吞噬功能并促进淋巴细胞转化,能增强网状内皮系统的吞噬功能,使 NK 细胞活性增强,增强机体非特异性免疫力和机体的抗病能力^[19];紫草、乳香、丹参、郁金等活血化瘀药既可以抑制机体 T 淋巴细胞所引起的广泛毒性效应,减轻免疫炎症反应,还可以促进机体非特异性免疫,不同程度的改善局部循环,改善毛细血管活性,减少炎症渗出,促进炎症吸收,拮抗病毒感染,改善和调节免疫功能^[20]。本研究显示中药治疗后免疫球蛋白及免疫淋巴细胞明显恢复,与对照组比较在恢复时间、程度等方面无差异,提示中药组对感染导致的特异性免疫紊乱的作用与西药无明显区别。本研究显示治疗后治疗组 NK 细胞数量上升,提示中药对非特异性免疫具有一定的增强作用。

本研究显示对照组有 3 例出现白细胞下降,1 例在治疗中肝功能出现异常,停用更昔洛韦后恢复。而治疗组则显示了良好的安全性,无上述不良反应

发生。本研究由于患者多来自于外地,随访时间长以致随访期失访率较高,因此对于在随访期中药组所显示出的促进肝脾淋巴结恢复,病毒抗体转化及对 NK 细胞的恢复作用还有待进一步的证实。

总之,本研究显示中医药治疗 EB 病毒感染不仅可以改善临床症状,而且可降低 EB 病毒 DNA 载量,促进 EB 病毒抗体转化,并且可促进 EB 病毒造成的免疫损伤的恢复,对预防 EBV 相关性疾病的发生、减少 EB 病毒感染后发生恶性疾患的风险具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] 陈莉,朱远源. 肿瘤研究的新热点——EB 病毒[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(10): 750-754.
- [2] 李中跃,楼金杆,陈洁. 儿童 EB 病毒感染首发症状及相关疾病谱分析[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(1): 20-22.
- [3] 陆婉秋. 儿童慢性活动性 EB 病毒感染相关疾病谱及临床分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(16): 3196-3198.
- [4] 孙雪颖,梅全喜,周小军. 中药的抗 EB 病毒作用研究进展[J]. 中药材, 2008, 31(2): 320-322.
- [5] 胡亚美,江载芳主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 821-825.
- [6] 江育仁主编. 实用中医儿科·传染性单核细胞增多症[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1995: 366-372.
- [7] 中医病证诊断疗效标准编审委员会. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京:国家中医药管理局, 1994: 37.
- [8] 易志刚. EB 病毒感染致病机制的研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2009, 17(3): 35-37.
- [9] 黄志卓,谢正德,闫静,等. EB 病毒相关噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症患儿的 EB 病毒感染特征[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(3): 181-183.
- [10] Teramura T, Tabata Y, Yagi T, et al. Quantitative analysis of cell free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(1): 173-179.
- [11] Kinwra 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.
- [12] 付晓瑞,张明智,刘宏民,等. 夏枯草提取物对人淋巴瘤 Raji 细胞增殖的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2008, 48(24): 20-22.
- [13] 刘小红,叶树清,张忠浩,等. 热毒净在体外对 EB 病毒抗原表达的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(10): 62-63.
- [14] 叶中绿,庞伟君,黄秀兰. EB 病毒感染患儿细胞因子水平与 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. 现代预防医学, 2008, 35(12): 2306-2308.

- [15] 孙建军, 卢洪洲. 传染性单核细胞增多症的研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(2): 205-207.
- [16] 胡晨曼, 孙梅. EB 病毒感染及其免疫反应[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(1): 33-35.
- [17] Stefan H.E. Kaufmann, Alan Sher 主编, 朱立平翻译. 感染性疾病免疫学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 103-104.
- [18] Williams H, McAulay K, Macsween KF, et al. The immune response to primary EBV infection: a role for natural kill cells[J]. Br J Haematol, 2005, 129(2): 266-274.
- [19] 王振刚, 周金黄主编. 中药药理与临床研究进展[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1992: 254-261.
- [20] 高冲, 刘璐, 胡爱菊, 等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 64-68.
- (收稿: 2013-05-17 修回: 2013-12-10)

中国医师协会中西医结合医师分会第一届肛肠病学专家委员会 成立大会暨学术论坛在北京召开

中国医师协会中西医结合医师分会肛肠病学专家委员会成立大会暨第一届学术论坛由中国医师协会中西医结合医师分会主办, 中国中医科学院西苑医院承办, 北京中医药大学东方医院协办, 于 2013 年 12 月 14 日在京召开。来自全国 28 个省市自治区 223 名代表出席了此次会议。会议共收录论文 85 篇, 编撰了《中国医师协会中西医结合分会肛肠病学专家委员会成立大会暨第一届学术论坛学术交流论文集》。

大会由中国医师协会中西医结合医师分会秘书长李浩教授主持并选举产生了第一届肛肠病学专家委员会。中国中医科学院西苑医院贾小强教授当选主任委员, 大会选举出名誉主任委员 3 名, 顾问 13 名, 副主任委员 9 名, 秘书长 1 名, 副秘书长 5 名, 常务委员 26 名, 委员 127 名。中国医师协会中西医结合医师分会会长、中国科学院院士陈可冀教授出席开幕式并作了重要讲话。陈可冀院士在讲话中强调, 肛肠病学是我国特色明显、优势突出的学科之一, 要坚定地走中西医结合道路, 发挥中医、西医、中西医结合三支力量的协同作用, 努力把学会的工作做好, 推动肛肠领域的学术进步、维护肛肠学科医务人员的合法权益, 为我国肛肠事业的繁荣做出应有贡献。

大会学术论坛部分包括 3 个环节, 第一个环节为“特邀专家专题报告”, 共有 5 名来自中医、西医、中西医结合领域的知名专家, 就肛肠学科的人文精神、学科发展战略思考等问题进行了精彩演讲。第二个环节是“中西医结合肛肠临床研究关注与焦点”, 共有 5 位专家就当前临床热点问题从不同的视角进行了深入的探讨和讲解; 第三个环节是“中西医结合肛肠临床研究理念与技术”, 共有 6 位专家就肛瘘、便秘、溃疡性结肠炎、结肠癌等综合证等疾病的治疗新理念与新技术研究成果进行了精彩的报告。

本次会议的主要特点: (1) 参会人员具有较高的代表性和权威性: 本次会议共有来自 28 个省市自治区 223 名代表参会, 其中正、副高级职称共 207 人。(2) 会议学术交流水平较高: 本次会议学术交流较好地反映了国内肛肠学科的发展水平, 特别是参与大会交流的论文分别代表了我国中医、西医、中西医结合肛肠病学科在科研探索及临床实践中的学术成果和发展方向。(3) 会风务实贴近临床: 本次会议交流的论文贴近临床实践, 着眼于国内及国际肛肠学科的热点及疑难问题, 不但展示热点技术和观念, 同时对于疑难病的诊疗思路、并发症的防治、医患关系、肛肠医疗工作中的人文精神等问题也做了较为深入的探讨。(4) 形式新颖注重沟通与交流: 会议采用开放式交流形式, 安排了充分的沟通交流环节, 通过专家点评、演讲者与听众互动等形式为大家提供了一个开放、自由的交流平台, 气氛融洽而热烈。通过本次会议, 较全面地检阅了我国肛肠病学医教研事业的学术成就与进展, 使与会代表更加深入了解当前我国肛肠专业研究热点和动向, 对参会代表更进一步提高学术水平和实际工作能力有很大的帮助。

总之, 本次大会是我国肛肠病学领域蓬勃发展的又一重要标志; 对于推动我国肛肠病学事业的发展, 促进学术交流, 提高医疗及科研水平, 强化我国肛肠病专科医师专业素养, 提高我国肛肠疾病的整体防治水平, 必将产生巨大而深远的影响和推动作用。

(李华山 供稿)