

· 论著 ·

EB病毒与儿童复发性口腔溃疡前口腔病变的关联机制

赵楠* 代慧琳 周羽
开封市儿童医院 (河南 开封 475100)

【摘要】目的 探究EB病毒与儿童复发性口腔溃疡前口腔病变的关联机制。**方法** 选择90例复发性口腔溃疡前口腔病变的患儿作为本研究的观察组, 根据EB病毒DNA是否检出分为检出组($n=66$)和未检出组($n=24$), 同时选择同期的健康儿童50例作为对照组。对比分析观察组和对照组EB病毒DNA检出率、EB病毒DNA检出组与未检出组血清炎症因子水平和免疫功能指标水平。采用Person法分析EB病毒与血清炎症因子和免疫功能指标水平的相关性。**结果** 观察组患儿中EB病毒DNA检出率为73.33%, 对照组EB病毒DNA检出率仅为2.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 检出组患儿血清中TNF- α 、CRP、IL-6、IL-8水平以及IgA、IgG和IgM水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Person相关性分析结果显示, EB病毒DNA检出组与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间存在显著的正相关关系($P<0.05$); 而EB病毒DNA未检出组与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间的相关性不显著($P>0.05$)。**结论** EB病毒的存在会导致机体血清炎症因子和免疫功能指标水平升高, 进而促进复发性口腔溃疡前口腔病变的发生。

【关键词】 EB病毒; 儿童; 复发性口腔溃疡前口腔病变; 关联机制

【中图分类号】 R720.5

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.007

Mechanism of Association between Epstein-Barr Virus and Oral Lesions before Recurrent Oral Ulcer in Children

ZHAO Nan*, DAI Hui-lin, ZHOU Yu.
Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475100, Kaifeng Province, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of association between Epstein-Barr virus and oral lesions before recurrent oral ulcer in children. **Methods** Ninety children with oral lesions before recurrent oral ulcers were selected as the observation group. According to whether EB virus DNA was detected, they were divided into the detected group ($n=66$) and the undetected group ($n=24$), and 50 healthy children at the same time were selected as the control group. The detection rate of Epstein-Barr virus DNA was compared between the observation group and the control group, and the levels of serum inflammatory factors and immune function indexes were compared between the observation group and the control group. The correlation between EB virus and serum inflammatory factors and immune function indexes was analyzed by Person method. **Results** The detection rate of Epstein-Barr virus DNA in the observation group was 73.33%, and that in the control group was only 2.00%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of TNF- α , CRP, IL-6, IL-8, IgA, IgG and IgM in the detection group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of Person correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between EB virus DNA detection group and serum inflammatory factors and immune function indexes ($P<0.05$). There was no significant correlation between EB virus DNA undetected group and serum inflammatory factors and immune function indexes ($P>0.05$). **Conclusion** The presence of Epstein-Barr virus can increase the levels of serum inflammatory factors and immune function indexes, and then promote the occurrence of oral lesions before recurrent oral ulcer.

Keywords: EB Virus; Children; Oral Lesions Before Recurrent Oral Ulceration; Associated Mechanism

儿童复发性口腔溃疡是儿科和口腔科常见的疾病之一, 该疾病发病具有长期性和反复性, 且相对顽固常见于唇部、脸颊部位以及舌头的黏膜处。虽然复发性口腔溃疡具有一定程度的自限性, 但其在反复大病前会引发前口腔病变, 给患儿的言语表达和进食造成了严重的影响^[1-2]。EB病毒作为一种疱疹病毒, 具有潜伏感染的特征, 研究发现该病毒与复发性口腔溃疡前口腔病变的发生发展存在密切的相关性^[3], 因此对EB病毒的DNA以及血液指标等进行检测可了解儿童复发性口腔溃疡前口腔病变的机制。本研究选择了90例复发性口腔溃疡前口腔病变的患儿和50例健康儿童, 从而探究EB病毒与儿童复发性口腔溃疡前口腔病变的关联机制, 以期临床治疗儿童复发性口腔溃疡前口腔病变提供科学的理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2019年4月至2021年4月本院儿科确诊为复发性口腔溃疡前口腔病变的患儿90例作为本研究的观察组, 其中男性患儿44例, 女性患儿46例, 年龄为3岁~12岁。同时选择同期的健康儿童50例作为对照组。两组儿童的一般临床资料对比, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

患儿的纳入标准: 符合复发性口腔溃疡前口腔病变的诊断标

准; 溃疡处边缘有水肿现象, 中央发黄且凹陷; 患儿临床资料完整准确, 且无其他疾病; 所有患儿父母均已签署知情同意书。排除标准: 合并其他口腔疾病的; 患有其他疾病或者伴随有器官疾病的; 有复发性口腔溃疡家族史的; 由于各种原因无法配合治疗的。

1.2 标本的采集 清晨取两组儿童空腹状态下的肘静脉血2 mL置EDTA抗凝无菌管中, 充分混匀, 在3000r/min的条件下离心取上清液, 置于-80℃的冰箱中保存, 待测。用无菌双蒸水低渗溶血法提取外周血单个核细胞, 提取后置于-20℃的环境中保存待用。

1.3 观察指标

1.3.1 两组EB病毒DNA检出率比较 取出-20℃中保存备用的外周血单个核细胞, 在室温下自然融解, 于8000r/min的条件下离心处理5 min, 弃去上清取沉淀, 在沉淀中加入50 μ L的DNA提取液, 充分混匀。于12000r/min的条件下离心处理5min。采用荧光定量PCR法检测检测EB病毒DNA的拷贝量。其中, 当EBV DNA>500 copy/mL则可判断为阳性。

1.3.2 EB病毒DNA检出组与未检出组血清炎症因子水平比较 取出-20℃中保存备用的上清液, 采用酶联免疫吸附测定法检测肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(Interleukin-23, IL-8)因子水平。

【第一作者】 赵楠, 女, 医师, 主要研究方向: 儿科。E-mail: yfy10034@163.com

【通讯作者】 赵楠

1.3.3 EB病毒DNA检出组与未检出组免疫功能指标水平比较 取出-20℃中保存备用的上清液,根据试剂盒相关说明测定免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)的水平。

1.3.4 EB病毒与血清炎症因子和免疫功能指标水平的相关性 结合1.3.1~1.3.3结果,采用Person法分析EB病毒与血清炎症因子和免疫功能指标水平的相关性。

1.4 统计学方法 本研究中数据均通过SPSS 20.0统计分析软件(美国IBM公司)处理;计量资料按照($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采取单因素方差分析;计数资料以百分率(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 分析,相关性分析采用Person法,其中 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组EB病毒DNA检出率比较 90例复发性口腔溃疡前口腔病变的患儿中外周血单个核细胞中有66例检测出EB病毒DNA,检出率为73.33%,50例健康对照组中有1例检测出EB病毒DNA,检出率为2.00%,经 χ^2 检验,两组EB病毒DNA检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组EB病毒DNA检出率比较[n(%)]

组别	检出	未检出	合计	检出率(%)
观察组(n=90)	66	24	90	66(73.33)
对照组(n=50)	1	49	50	1(2.00)
χ^2 值	13.475			
P值	0.001			

2.2 EB病毒DNA检出组与未检出组血清炎症因子水平比较 EB病毒DNA检出组与未检出组血清炎症因子水平比较,检出组患儿血清中TNF- α 、CRP、IL-6和IL-8水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 EB病毒DNA检出组与未检出组血清炎症因子水平比较

组别	TNF- α (ng/L)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
检出组(n=66)	38.14 $\pm$ 3.04	25.58 $\pm$ 3.02	276.35 $\pm$ 46.11	376.07 $\pm$ 54.43
未检出组(n=24)	23.42 $\pm$ 4.43	13.43 $\pm$ 2.79	112.43 $\pm$ 32.57	126.98 $\pm$ 36.77
t值	7.012	6.441	9.085	7.686
P值	0.001	0.001	0.001	0.001

2.3 EB病毒DNA检出组与未检出组免疫功能指标水平比较 EB病毒DNA检出组与未检出组免疫功能指标水平比较,检出组患儿血清中IgA、IgG和IgM水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 EB病毒DNA检出组与未检出组免疫功能指标水平比较

组别	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
检出组(n=66)	3.21 $\pm$ 0.034	14.69 $\pm$ 2.43	1.55 $\pm$ 0.13
未检出组(n=24)	2.18 $\pm$ 0.29	9.84 $\pm$ 0.35	0.92 $\pm$ 0.14
t值	8.656	7.769	8.767
P值	0.001	0.001	0.001

2.4 EB病毒与血清炎症因子和免疫功能指标水平的相关性 EB病毒与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间均存在正相关关系,其中EB病毒DNA检出组与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间存在显著的正相关关系($P < 0.05$);而EB病毒DNA未检出组与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间的相关性不显著($P > 0.05$)。

表4 EB病毒与血清炎症因子和免疫功能指标水平的相关性

组别	血清炎症因子		免疫功能指标	
	r值	P值	r值	P值
EB病毒DNA检出	3.555	0.001	3.778	0.001
EB病毒DNA未检出	1.341	0.203	1.231	0.135

3 讨论

近年来,儿童复发性口腔溃疡给儿童的身体造成的问题越来越严重,并且复发性口腔溃疡前口腔病变导致儿童出现了诸多不良症状,对生长发育造成了较大的影响,因此临床应尽快明确其发病机制并给与合适的干预治疗^[4]。

儿童复发性口腔溃疡前口腔病变是一种多因素共同参与的疾病,其发病原因及发病机制尚不统一,大部分医生认为这与儿童的易感体质、激素分泌水平以及环境因素等有关。在环境因素中,病毒感染与儿童复发性口腔溃疡前口腔病变有着密切的联系^[5]。EB是一种潜伏感染的病毒,目前临床研究发现^[6],机体容易感染EB病毒,在普通人群中,EB病毒的感染率高达90%以上。一般情况下,机体感染EB病毒后,可以通过宿主免疫的抑制性控制达到抑制EB病毒增殖致病。但是,EB病毒能够长期潜伏于机体的B细胞中,而受到感染者将成为终生EB病毒携带者。EB病毒能够限制机体自身抗原基因的表达,以达到逃逸机体免疫监视以及清除的目的^[7]。

在儿童复发性口腔溃疡前口腔病变病因学的研究中^[8-9],有关EB病毒的研究受到了越来越多的重视。有学者认为,EB病毒的感染是触发儿童复发性口腔溃疡前口腔病变的一个关键原因,其机制可能是:EB病毒会感染B淋巴细胞,逐渐刺激机体的免疫系统,导致机体的凋亡机制发生紊乱,其中B淋巴细胞会过度的增殖,产生多种自身抗体且数量巨大,形成免疫复合物,但是机体巨噬细胞的功能则会下降,超过病理的阈值范围,最终引发了儿童复发性口腔溃疡前口腔病变。另外,EB病毒的感染在打破机体免疫系统平衡后,炎症因子水平上升,参与疾病的发生和发展^[10]。在本研究中,观察组患儿中EB病毒DNA检出率为73.33%,对照组EB病毒DNA检出率仅为2.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$);检出组患儿血清中TNF- α 、CRP、IL-6、IL-8水平以及IgA、IgG和IgM水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Person相关性分析结果显示,EB病毒DNA检出组与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间存在显著的正相关关系($P < 0.05$);而EB病毒DNA未检出组与血清炎症因子和免疫功能指标水平之间的相关性不显著($P > 0.05$)。由此可知,EB病毒会对严重影响机体的免疫功能,由此引发儿童复发性口腔溃疡前口腔病变。

EB病毒能够以共生的形式存在于体内且机体一般表现为无症状,虽然该病毒的存在范围广泛,但其作用机制在一定程度上说是一种肿瘤性病毒。有研究中通过使用序列特异性的引物结合PCR技术发现,在复发性口腔溃疡前口腔病变患儿的唾液中发现了EB病毒的扩增^[11]。这说明EB病毒的感染与口腔病变的发生有一定相关性,但EB病毒DNA在细胞中的存在形式仍需进一步的研究。还有学者研究发现^[12],复发性口腔溃疡大多发生在舌背,患者的临床表现非特异性且反复发生时间会长达3个月,EB病毒的感染与口腔溃疡之间可能存在协同作用,目前对于口腔溃疡病毒感染作为原发病因还是继发现象仍需要进一步探讨。

综上所述,EB病毒的存在会导致机体血清炎症因子和免疫功能指标水平升高,进而促进复发性口腔溃疡前口腔病变的发生。因此,在诊断儿童复发性口腔溃疡前口腔病变期间,可以通过检测EB病毒DNA的表达完成早期诊断,同时还能减轻患者的经济压力,为更加科学的掌握该种病症发展情况以及研究发病机制奠定理论基础并提供相应的技术支持。

参考文献

- [1] 王哈峰,朱叶珊. 中医药治疗儿童口腔黏膜病的现代研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(18): 2048-2052.
- [2] 张莹翠. 中医药治疗儿童口腔溃疡的研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(10): 198-200.
- [3] 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.
- [4] 经海水,何平,高健文,等. 锥形束CT影像分析支扩种植体患者颧牙槽嵴区软硬结构的价值观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(2): 47-49.
- [5] 崔佳丽,刘秀珍,任晋峰,等. 邯郸地区EB病毒感染儿童外周血PLR、NLR水平与EB病毒载量相关性研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(8): 1096-1098.
- [6] 刘丽莎,张峰,殷丝雨. EB病毒核酸和血清学检测在儿童传染性单核细胞增多症中的应用[J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(3): 185-187.
- [7] 余先云,冉彩萍,何琛璐,等. 血清维生素A、淀粉样蛋白A、EB病毒IgM联合检测对儿童呼吸道感染诊断价值[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(9): 1026-1028+1031.
- [8] 王岩. EB病毒检测及EB病毒感染相关疾病的特点[J]. 中国医药指南, 2020, 18(36): 61-62.
- [9] 王博,齐莹,阮强. 儿童EB病毒感染的流行病学调查及血清学特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(18): 1403-1406.
- [10] 林涛,陈珊,赵明奇,等. EB病毒系列抗体及EB核酸联合检测在儿科中的应用[J]. 中华生物医学工程杂志, 2020, 26(3): 247-251.
- [11] 张小芳,李守霞. EB病毒相关疾病的研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2019(5): 345-346-347.
- [12] 麦庆峰,吴梓坤,刘攀,等. EB病毒核酸和VCA-IgM抗体检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 国际医药卫生导报, 2019(15): 2451-2453.

(收稿日期: 2022-02-18) (校对编辑: 孙晓晴)