

## · 论 著 ·

## 细小病毒 B19 和儿童急性白血病关系的探讨

常 林, 陈红兵, 朱纯亮, 朱 君, 张雯雯

[摘要] 目的 对急性白血病儿童细小病毒 B19 的感染及其影响进行探讨。方法 回顾性分析某院 2011 年 1 月–2015 年 1 月住院的 110 例急性白血病儿童的临床资料, 把 110 例儿童分为两组: 第 1 组: 60 名已接受化疗的急性白血病儿童; 第 2 组: 50 例新发现的、未接受化疗急性白血病儿童; 第 3 组: 选取 100 例性别、年龄均匹配的儿童为健康对照组。采用聚合酶链反应(PCR)技术检测细小病毒 B19 DNA, ELISA 法检测以上 3 组儿童的血清细小病毒 B19 IgM 抗体。结果 ①在 110 例患儿中, 细小病毒 B19 DNA 和(或)IgM 阳性的为 61 例, 阳性率为 55.5%; 对照组均为阴性。②第 1 组细小病毒 B19 DNA 和 IgM 阳性率分别为 28.3% 和 33.3%; 第 2 组细小病毒 B19 DNA 和 IgM 阳性率分别为 42.0% 和 52.0%。③细小病毒 B19 感染的急性白血病儿童贫血发生率为 73.8%, 无感染儿童贫血发生率为 42.9% ( $P < 0.05$ ); 细小病毒 B19 感染的急性白血病儿童血小板减少发生率为 68.9%, 无感染儿童血小板减少发生率为 36.7% ( $P < 0.05$ )。结论 50% 左右的急性白血病儿童存在细小病毒 B19 感染; 新发现、未接受化疗的急性白血病儿童更容易存在细小病毒 B19 感染; 细小病毒 B19 感染是急性白血病儿童红细胞系和血小板减少的重要原因。

[关键词] 细小病毒 B19; 急性白血病; 儿童

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.019

## Relationship between human parvovirus B19 and acute leukemia in child patients

CHANG Lin, CHEN Hong-bing, ZHU Chun-liang, ZHU Jun, ZHANG Wen-wen. Clinical Laboratory, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

[Abstract] Objective To study the condition of B19DNA infection in child patients with acute leukemia and the correlation between B19 infection and acute leukemia. Methods 110 cases of acute leukemia from January 2011 to January 2015 were analyzed by the method of retrospective study. Two groups were included: Group I comprised 60 children with acute leukemia receiving chemotherapy and Group II comprised 50 children with recently diagnosed acute leukemia. Serum parvovirus B19 IgM were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay and the virus DNA was sought by polymerase chain reaction assay in 110 cases of acute leukemia and 100 cases of healthy children. Results ①The positive rate of B19 DNA and/or B19 IgM in acute leukemia group was 55.5% (61/110) and the control group was negative. ②Viral DNA was found in 28.3% and B19 IgM was found in 33.3% of Group I patients; Viral DNA was found in 42.0% and B19 IgM was found in 52.0% of Group II. ③There was significant difference in incidence of anemia between B19 positive and negative children with acute leukemia. The former was 73.8%, the latter was 42.9%. There was significant difference in incidence of thrombocytopenia between B19 positive and negative children with acute leukemia. The former was 68.9%, the latter was 36.7%. Conclusion About half of the children with acute leukemia have been infected by B19. Children with recently diagnosed acute leukemia are more easily infected by parvovirus B19. Parvovirus B19 infection is an important cause of cytopenia in children with acute leukemia.

[Key words] parvovirus B19; acute leukemia; children

细小病毒 B19 是近些年来发现的一种重要病原体, 可引起人类多种疾病, 2~7 岁的儿童是细小病毒 B19 的主要传染源<sup>[1]</sup>。已有文献报道患血液系统肿瘤的儿童细小病毒 B19 感染率较高, 且该病

毒可诱发慢性贫血和骨髓红细胞受抑<sup>[2]</sup>。本研究对在我院住院的急性白血病儿童进行细小病毒 B19 DNA 和特异性抗体细小病毒 B19 IgM 进行检测, 以探讨急性白血病儿童中细小病毒 B19 的感染及其影响。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2011 年 1 月–2015 年 1 月来我院住院的 110 例急性白血病儿童, 包括 30 例急性髓系白血病 (acute myeloblastic leukemia, AML) 儿童和

基金项目: 南京医科大学科技发展基金资助课题 (2013NJMV103)

作者单位: 210009 江苏南京, 南京医科大学附属南京儿童医院检验科

引用格式: 常 林, 陈红兵, 朱纯亮, 等. 细小病毒 B19 和儿童急性白血病关系的探讨[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 171-173.

80 例急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)儿童,其中男 57 例,女 53 例,年龄从 1 岁到 14 岁。将其分为两组:第 1 组:60 例已接受化疗的急性白血病儿童;第 2 组:50 例新发现、未接受化疗的急性白血病儿童。所有急性白血病儿童按照形态学(Morphology, M)、免疫学(Immunology, I)和细胞遗传学(Cytogenetic, C)MIC 分型诊断标准<sup>[3]</sup>诊断。第 3 组:来本院体检健康,血常规等检查均正常的 100 例儿童纳入对照组,其中男 52 例,女 48 例,年龄从 6 个月到 13 岁。以上三组儿童年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 主要试剂和仪器** 细小病毒 B19 DNA 抽提试剂盒(德国 QIAGEN 公司),细小病毒 B19-IgM 抗体检测试剂盒(德国 R-Biopharm 公司),iCyclerIQ5 PCR 仪(美国 BIO-RAD 公司)

### 1.3 方法

**1.3.1 一般检查** 包括血常规、血涂片分类和骨髓细胞形态学检查。根据《全国临床检验操作规程》(第 3 版)判定,血液中儿童血红蛋白浓度 $<120\text{ g/L}$ 为贫血,血小板计数 $<100\times 10^9$ 为血小板减少。

**1.3.2 细小病毒 B19 DNA 的检测** 静脉抽取全血 5 mL,按照说明书进行操作,采用 PCR 扩增法。两对引物序列如下:5'-CTTTAGGTATAGC-CAACTGG-3'; 5'-ACACTGAGTTTAC-TAGTGCC-3'; 和 5'-CAAAAGC-ATGT-GAGTGAGG-3'; 5'-CCTTATAATGGT-GCTCTGGG-3'(上海申能博彩生物有限公司合成)。细小病毒 B19 阳性对照 DNA 为东南大学病原微生物系馈赠。扩增产物在琼脂糖凝胶中电泳,EB 染色,紫外灯下观察结果。

**1.3.3 细小病毒 B19 IgM 抗体的检测** 操作按试剂盒说明书进行。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 16.0 软件,计量数据采用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较应用  $t$  检验;定性数据用例数( $n$ )和百分率(%)表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

110 例急性白血病儿童中两组共 38 例细小病毒 B19 DNA 阳性,阳性率 34.5%(38/110);共 46 例细小病毒 B19 IgM 阳性,阳性率 41.8%(46/110);对照组 100 例均为阴性,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表 1)。110 例中有细小病毒 B19 感染的患病儿童为 61 例,阳性率为 55.5%(61/110),其中 23 例单独的 B19 IgM 阳性,15 例单独的 B19 DNA

阳性,还有 23 例儿童 B19 IgM 和 B19 DNA 均为阳性;49 例未感染细小病毒 B19。

表 1 细小病毒 B19 DNA 及 B19 IgM 检测阳性结果[ $n(\%)$ ]

组别	$n$	B19 DNA	B19 IgM
第 1 组	60	17(28.3)	20(33.3)
第 2 组	50	21(42.0)	26(52.0)
第 3 组	100	0(0.0)	0(0.0)

回顾性分析患病儿童的血常规,发现 61 例细小病毒 B19 感染的患病儿童中,45 例在检测前 7 d~6 个月出现明显的、进行性面色苍白,贫血发生率 73.8%;22 例长达 10 d~22 个月的 B19 DNA 阳性,连续动态监测发现,血红蛋白维持在 42~90 g/L 持续 1~18 个月。而 49 例未感染细小病毒 B19 患儿中 21 例贫血,贫血发生率 42.9%,两者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。细小病毒 B19 感染的急性白血病儿童血小板减少发生率为 68.9%,在检测前 7 d~6 个月血小板计数在 $(10\sim 80)\times 10^9/\text{L}$ 之间;细小病毒 B19 阴性患病儿童血小板减少发生率 36.7%,两者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

2015 年焦丽等<sup>[4]</sup>证实了近 1/3 的恶性肿瘤患儿存在 B19 感染,儿童血液系统肿瘤更易发生 B19 感染。Zaki 等<sup>[5]</sup>研究表明,细小病毒 B19 感染是急性白血病儿童血细胞减少的重要原因,甚至细小病毒 B19 感染还影响化疗的疗效。细小病毒 B19 感染亦与肝脾及淋巴结肿大、红细胞系统受抑制、淋巴细胞增殖均有关联,而且细小病毒 B19 感染也许是急性白血病一项重要的发病机制。本组研究中,50%左右的急性白血病儿童存在细小病毒 B19 感染,多数伴有不同程度的贫血;22 例细小病毒 B19 感染儿童持续时间长达 10 d~22 个月,并同时患有慢性贫血亦达 1~18 个月。De Maria 等<sup>[6]</sup>认为,受感染的红细胞成为吞噬细胞的靶细胞,可能是本病发生的机理之一。本研究中感染儿童的血小板减少发生率也明显高于未感染儿童,这与相关研究结果<sup>[7-8]</sup>相似。恶性肿瘤及化疗均可造成免疫抑制,这可能是儿童易感染细小病毒 B19 的一个原因,化疗导致的免疫抑制或反复地输血亦可能造成了细小病毒 B19 的持续性感染<sup>[9-10]</sup>。本研究还发现,有 6 例化疗前是阴性,而化疗期间检出了细小病毒 B19 DNA。有研究表明,亚临床的免疫缺陷患者伴随细小病毒 B19 感染可能导致白血病的发生,或是细小病毒 B19 感染可能促进克隆样增生<sup>[11]</sup>。但细

小病毒 B19 是否是儿童急性白血病的致病因素,还有待进一步的科学考证。

某些免疫缺陷或抑制者,有时缺乏可检测到的特异性抗体反应,因此一般情况下,若仅依据细小病毒 B19 IgM 和 IgG 检测结果,判断细小病毒 B19 感染尚有一定的局限性,因此对于细小病毒 B19 病毒感染诊断最好结合病毒 DNA 检测。根据之前的报道,有检测到单独的细小病毒 B19 IgM 阳性和单独的 B19 DNA 阳性<sup>[12]</sup>。本研究检测出 23 例单独的细小病毒 B19 IgM 阳性,15 例单独的细小病毒 B19 DNA 阳性,提示采用两种方法检测细小病毒 B19 感染的必要性。

综上所述,不管有无进行过化疗,细小病毒 B19 在急性白血病儿童中具有较高的感染率,细小病毒 B19 感染与急性白血病发病可能具有相关性,并可能加重急性白血病的某些临床症状,值得进一步探讨,以明确细小病毒 B19 感染与急性白血病的发病关系、临床特征及其预后。

#### 【参考文献】

- [1] 彭 燕. 人微小病毒 B19 及其研究新进展[J]. 现代医药卫生, 2013, 29 (7): 1021-1023.
- [2] 焦 丽, 张国成, 钱新宏, 等. 血液系统肿瘤患儿人微小病毒 B19 感染的检测及意义[J]. 中华血液学杂志, 1999, 20 (2): 94-95.
- [3] 竺晓凡. 小儿血液学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2005:

424-443.

- [4] 焦 丽, 李林瑞, 胡 伟, 等. 儿童恶性肿瘤与人细小病毒 B19DNA 的关系探讨[J]. 武警医学院学报, 2008, 17 (8): 669-671.
- [5] Zaki ME, Ashray RE. Clinical and hematological study for Parvovirus B19 infection in children with acute leukemia[J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(2): 159-166.
- [6] De Maria A, Zolezzi A, Passalacqua G, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome associated with parvovirus B19 viraemia and haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(8): 623-625.
- [7] 王颖超, 刘冬杰, 马丽娜, 等. 儿童噬血细胞综合征与人微小病毒 B19 感染的相关性及临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 26-30.
- [8] 张笃飞, 陈桂芳, 谢跃琦. 特发性血小板减少性紫癜患儿血清微小病毒 B19 检测及意义[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2007, 12(3): 119-123.
- [9] Fattet S, Cassinotti P, Popovic MB. Persistent human parvovirus B19 infection in children under maintenance chemotherapy for acute lymphocytic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2004, 26 (8): 497-503.
- [10] Mihneva Z. Clinical manifestations, risks and trends regarding human parvovirus B19 infection[J]. Med Rev, 2005, 41: 5-14.
- [11] Yetgin S, Cetin M, Aslan D, et al. Parvovirus B19 infection presenting as pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia: a transient and progressive course in two children[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2004, 26(10): 689-692.
- [12] 常 林, 陈红兵, 朱 君, 等. 急性白血病患儿感染细小病毒 B19 的血常规和临床体征分析[J]. 东南国防医药, 2013, 15 (5): 470-473.

(收稿日期: 2016-01-12; 修回日期: 2016-02-17)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)

(上接第 153 页)

#### 【参考文献】

- [1] Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas)[J]. BMJ Clin Evid, 2015, 7(2): 812-814.
- [2] 王丽萍, 柳弘彦, 杨林萍, 等. 86 例子宫肌瘤高强度聚焦超声消融治疗临床疗效的分析[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35 (24): 2712-2714.
- [3] 徐 涛, 秦秀朵, 司园园, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤临床研究[J]. 东南国防医药, 2012, 14(4): 325-326.
- [4] 张 娟. 超声引导下经阴道射频消融术在子宫肌瘤中的临床应用[J]. 微创医学, 2014, 1(1): 76-78.
- [5] 张 莉, 王 倩, 葛 晖. 超声引导下自凝刀射频治疗粘膜下子宫肌瘤临床分析[J]. 中华解剖与临床杂志, 2012, 17(3): 251-253.
- [6] 杨欲晓, 杨宏亮, 李发兵, 等. 超声引导下注射不同硬化剂治疗子宫肌瘤 63 例疗效对比[J]. 东南国防医药, 2015, 17(2): 160-162.
- [7] 罗 新, 宋雯霞, 洪 莉, 等. 射频自凝刀靶点治疗子宫肌瘤的急性临床病理学试验[J]. 武汉大学学报(医学版), 2003, 24

(3): 277-280.

- [8] 吴晚英, 康佳丽, 王冬昱. 35~45 岁患者子宫肌瘤切除术后复发因素及手术优选方案评估[J]. 广东医学, 2012, 33 (11): 1607-1610.
- [9] 刘福生, 呼君瑜, 秦 杰, 等. 子宫动脉栓塞术与子宫全切除术对子宫肌瘤患者卵巢功能的影响比较[J]. 河北医药, 2014, 36 (17): 2663-2664.
- [10] Sian J, O'Donovan P, Toub D, et al. Radiofrequency ablation for treatment of symptomatic uterine fibroids[J]. Obstet Gynecol Int, 2011, 5(3): 531-533.
- [11] Jiang X, Thapa A, Lu J, et al. Ultrasound-guided transvaginal radiofrequency myolysis for symptomatic uterine myomas[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 177(12): 38-43.
- [12] Peng S, Hu L, Chen W, et al. Intraprocedure contrast enhanced ultrasound: the value in assessing the effect of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids[J]. Ultrasonics, 2015, 58: 123-128.

(收稿日期: 2015-10-30; 修回日期: 2015-12-28)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)