

成人EB病毒相关噬血细胞综合征的危险因素

肖梦瑶 辛小娟

【摘要】目的 分析成人EB病毒(EBV)感染导致的传染性单核细胞增多症(IM)和EBV相关噬血综合征(EBV-HLH)患者临床特征,探讨IM发展为EBV-HLH的危险因素。**方法** 收集重庆医科大学附属第一医院2016年1月至2020年12月收治的217例EBV感染者,按照是否发生噬血分为IM组和EBV-HLH组,回顾性收集和分析两组患者的一般资料、临床表现、实验室检查、治疗及预后特点,采用二元Logistic回归分析IM进展为EBV-HLH的危险因素。**结果** EBV-HLH组患者中位发病年龄显著大于IM组[25 (21, 56)岁 vs. 21 (18, 25)岁, $Z = -2.658$ 、 $P = 0.008$], IM组患者较EBV-HLH组更易出现扁桃体炎[83.1% (167/201) vs. 25.0% (4/16), $\chi^2 = 26.556$ 、 $P < 0.001$];而EBV-HLH组患者较IM组热峰更高[40.3 (39.8, 40.9) °C vs. 38.9 (38.4, 39.3) °C, $Z = -5.723$ 、 $P < 0.001$],热程更长[30 (18, 44) d vs. 7 (4, 12) d, $Z = -5.469$ 、 $P < 0.001$],且更常见肝肿大、腹泻、黄疸、肺炎、出血($\chi^2 = 18.341$ 、13.444、27.344、68.405、32.967, P 均 < 0.001)、心力衰竭(Fisher's确切概率法: $P = 0.005$)等表现,差异均有统计学意义。与IM组相比,EBV-HLH组患者血常规指标中白细胞[2.2 (1.4, 3.0) $\times 10^9/L$ vs. 11.2 (7.7, 14.4) $\times 10^9/L$, $Z = -5.883$ 、 $P < 0.001$],血红蛋白[(87.8 \pm 17.1) g/L vs. (134.4 \pm 16.5) g/L, $t = -10.806$ 、 $P < 0.001$],血小板[45.5 (27.0, 74.5) $\times 10^9/L$ vs. 165.0 (133.0, 205.5) $\times 10^9/L$, $Z = -6.316$ 、 $P < 0.001$]均显著降低;肝功能指标总胆红素[58.2 (13.9, 108.3) $\mu\text{mol/L}$ vs. 12.3 (9.1, 16.7) $\mu\text{mol/L}$, $Z = -4.119$ 、 $P < 0.001$],乳酸脱氢酶[3 000.0 (953.8, 6 665.8) U/L vs. 1 459.5 (991.0, 2 023.6), $Z = -3.206$ 、 $P = 0.001$]显著升高,白蛋白[(26.9 \pm 4.6) g/L vs. (40.1 \pm 4.6) g/L, $t = -11.054$ 、 $P < 0.001$]显著下降;凝血功能提示D-二聚体[4.8 (0.8, 10.4) mg/L vs. 1.0 (0.7, 1.7) mg/L, $Z = -3.063$ 、 $P = 0.002$]显著升高,纤维蛋白原[0.9 (0.7, 2.9) g/L vs. 2.7 (2.2, 3.1) g/L, $Z = -3.395$ 、 $P = 0.001$]显著下降,差异均有统计学意义。EBV-HLH组患者较IM组患者C-反应蛋白[51.7 (31.6, 90.0) mg/L vs. 17.2 (7.1, 23.0) mg/L, $Z = -3.206$ 、 $P < 0.001$],铁蛋白[7 835.0 (2 101.5, 23 481.5) ng/mL vs. 563.3 (213.9, 1 215.5) ng/mL, $Z = -4.859$ 、 $P = 0.001$],甘油三酯[2.5 (1.8, 2.9) mmol/L vs. 1.6 (1.1, 2.2) mmol/L, $Z = -2.809$ 、 $P = 0.005$]均显著升高,差异均有统计学意义。EBV-HLH组患者CD4⁺T百分比[36.28 (28.90, 46.02) % vs. 13.07 (9.49, 18.16) %, $Z = -4.698$ 、 $P < 0.001$],B细胞百分比[6.50 (1.36, 9.74) % vs. 1.89 (1.06, 4.05) %, $Z = -2.217$ 、 $P = 0.027$]较IM组升高,CD3⁺T细胞百分比[80.14 (70.17, 87.59) % vs. 91.71 (89.02, 94.40) %, $Z = -3.750$ 、 $P < 0.001$],CD8⁺T细胞百分比[35.60 (23.58, 50.98) % vs. 72.98 (65.02, 80.00) %, $Z = -4.938$ 、 $P < 0.001$]以及所有淋巴细胞亚群计数均较IM组显著下降,差异均有统计学意义。二元Logistic多因素回归分析发现:发热天数($OR = 1.171$ 、95% CI : 1.010~1.357、 $P = 0.036$)为影响IM发展为EBV-HLH的独立危险因素。**结论** EBV感染引起的IM患者有持续发热表现、伴多系血细胞下降和器官功能损伤者,应完善噬血细胞综合征筛查,尽早予以治疗以期改善预后。

【关键词】 EB病毒; 传染性单核细胞增多症; EB病毒相关噬血细胞综合征

Risk factors for adults with Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.02.001

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (No. 2019ZDXM004)

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院感染科

通信作者: 辛小娟, Email: 1152592844@qq.com

Xiao Mengyao, Xin Xiaojuan. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Xin Xiaojuan, Email: 1152592844@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of infectious mononucleosis (IM) and Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome (EBV-HLH), and to investigate the risk factors for IM progressing to EBV-HLH. **Methods** Data of 217 patients with EBV infection who were treated in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2016 to December 2020 were collected, and then divided into IM group and EBV-HLH group according to whether complicated with hemophagocytic syndrome or not. The general data, clinical manifestations, laboratory examination, treatment and prognosis of the two groups were collected and analyzed, retrospectively. The clinical risk factors of IM progressing to EBV-HLH were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The median age of patients in EBV-HLH group was elder than IM group [25 (21, 56) years old vs. 21 (18, 25) years old; $Z = -2.658$, $P = 0.008$]. Compared with patients in IM group, patients in EBV-HLH group had higher peaks [40.3 (39.8, 40.9) °C vs. 38.9 (38.4, 39.3) °C; $Z = -5.723$, $P < 0.001$] and longer duration of fever [30 (18, 44) d vs. 7 (4, 12) d; $Z = -5.469$, $P < 0.001$]. The incidences of hepatomegaly, diarrhea, jaundice, pneumonia, bleeding ($\chi^2 = 18.341$, $\chi^2 = 13.444$, $\chi^2 = 27.344$, $\chi^2 = 68.405$, $\chi^2 = 32.967$; all $P < 0.001$) and heart failure (Fisher's exact test: $P = 0.005$) in EBV-HLH group were significantly higher than those of IM group, while the incidence of tonsillitis of patients in EBV-HLH group was significantly lower than that of IM group [83.1% (167/201) vs. 25.0% (4/16); $\chi^2 = 26.556$, $P < 0.001$]. Compared with patients in IM group, the leukocytes [$2.2 (1.4, 3.0) \times 10^9/L$ vs. $11.2 (7.7, 14.4) \times 10^9/L$; $Z = -5.883$, $P < 0.001$], hemoglobin [(87.8 ± 17.1) g/L vs. (134.4 ± 16.5) g/L; $t = -10.806$, $P < 0.001$], platelet [$45.5 (27.0, 74.5) \times 10^9/L$ vs. $165.0 (133.0, 205.5) \times 10^9/L$; $Z = -6.316$, $P < 0.001$] of patients in EBV-HLH group were significantly higher. The liver function showed that total bilirubin [$58.2 (13.9, 108.3)$ $\mu\text{mol/L}$ vs. $12.3 (9.1, 16.7)$ $\mu\text{mol/L}$; $Z = -4.119$, $P < 0.001$], lactate dehydrogenase [$3\ 000.0 (953.8, 6\ 665.8)$ U/L vs. $1\ 459.5 (991.0, 2\ 023.6)$ U/L; $Z = -3.206$, $P = 0.001$] of patients in EBV-HLH group were higher than those of IM group, while albumin of patients in EBV-HLH group was lower than that of IM group [(26.9 ± 4.6) g/L vs. (40.1 ± 4.6) g/L; $t = -11.054$, $P < 0.001$]. The coagulation function showed D-D dimer significantly increased [$4.8 (0.8, 10.4)$ mg/L vs. $1.0 (0.7, 1.7)$ mg/L, $Z = -3.063$, $P = 0.002$], and fibrinogen decreased [$0.9 (0.7, 2.9)$ g/L vs. $2.7 (2.2, 3.1)$ g/L; $Z = -3.395$, $P = 0.001$] of EBV-HLH patients. C-reactive protein [$51.7 (31.6, 90.0)$ mg/L vs. $17.2 (7.1, 23.0)$ mg/L; $Z = -3.206$, $P < 0.001$], ferritin [$7\ 835.0 (2\ 101.5, 23\ 481.5)$ ng/ml vs. $563.3 (213.9, 1\ 215.5)$ ng/ml; $Z = -4.859$, $P = 0.001$] and triglyceride [$2.5 (1.8, 2.9)$ mmol/L vs. $1.6 (1.1, 2.2)$ mmol/L; $Z = -2.809$, $P = 0.005$] of patients in EBV-HLH group were significantly higher than those of IM group. There were significant differences between patients with EBV-HLH and IM in the percentage of CD4⁺ T cell [36.28 (28.90, 46.02)% vs. 13.07 (9.49, 18.16)%; $Z = -4.698$, $P < 0.001$], the percentage of B cell [6.50 (1.36, 9.74)% vs. 1.89 (1.06, 4.05)%; $Z = -2.217$, $P = 0.027$], the percentage of CD3⁺ T cell [80.14 (70.17, 87.59)% vs. 91.71 (89.02, 94.40)%; $Z = -3.750$, $P < 0.001$], the percentage of CD8⁺ T cell [35.60 (23.58, 50.98)% vs. 72.98 (65.02, 80.00)%; $Z = -4.938$, $P < 0.001$], while all lymphocyte subsets in patients with EBV-HLH were lower than those of patients with IM. Multivariate Logistic regression analysis showed that the duration of fever ($OR = 1.171$, 95%CI: 1.010-1.357, $P = 0.036$) was the risk factors for patients with IM progressing to EBV-HLH. **Conclusions** The duration of fever was the risk factor for patients with IM progressing to EBV-HLH. Patients with infectious mononucleosis who have persistent fever, accompanied by multiple blood cell decline and multiple organ dysfunction, screening for hemophagocytic syndrome should be performed and timely treatment should be taken to improve the prognosis.

【Key words】 Epstein-Barr virus; Infectious mononucleosis; Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 又称人 γ 疱疹病毒4型, 人类作为其唯一宿主, 对于EBV普遍易感, 超过90%成年人抗体阳性, 主要通过唾液传播^[1-2]。大部分人感染后终身不发病, 少数人出现传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)^[3]。症状性感染多见于儿童和青少年, 但近年来成人病例逐渐增加, 且有研究报道中老年人较青少年感染者更易合并慢性活动性EBV感染、EBV相关噬血综合征 (Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)、恶性肿瘤等, 预后较儿童更差^[4]。其中又以EBV-HLH预后最为凶险。因成人病例相对少见, 既往研究多见于儿童, 且对于成人暂无统一的临床诊治指南。本研究对成人EBV感染病例进行对比分析, 以期提高对成人EBV-IM及EBV-HLH的临床认识, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取重庆医科大学附属第一医院2016年1月至2020年12月收治的成人EBV感染者共217例为研究对象, 根据是否发生噬血分为IM组 (201例) 与EBV-HLH组 (16例)。

纳入标准: ①年龄 ≥ 14 岁; ②EBV-IM诊断标准参考《血液学诊断及疗效标准》^[5]; ③EBV-HLH诊断标准根据HLH-2004诊断方案^[6], 同时EBV血清学抗体表现为原发急性感染或EBV DNA阳性。

排除标准: ①合并其他肝炎病毒感染, 合并巨细胞病毒、支原体、弓形虫等会引起类传染性单核细胞增多症的感染; ②合并明显免疫功能抑制, 如人类免疫缺陷病毒感染, 器官移植术后, 伴有严重免疫系统疾病, 口服激素、免疫抑制剂等; ③原发性噬血综合征; ④合并肿瘤性疾病。

本研究经本院伦理委员会审批通过 (审查批号: 2021-765)。

二、观察指标

收集两组患者性别、年龄、临床症状或体征 (发热、扁桃体肿大、肝脾肿大、淋巴结肿大、皮疹、乏力、头晕头痛、黄疸、纳差、腹泻、肺炎、胸腔积液、出血、心包积液、心力衰竭)、血常规、肝肾功能、电解质、凝血象、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白、淋巴细胞亚群、铁蛋白、血脂四项 (总胆固醇、甘油

三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、治疗方案及预后。三系下降定义为: 红细胞、白细胞、血小板计数均低于正常范围。

三、统计学处理

应用软件SPSS 26.0对数据进行统计分析, 计数资料 (性别、常见临床表现) 用[例 (%)]表示, 组间比较采用卡方检验、连续校正卡方检验或Fisher's确切概率法 (其中性别、畏寒寒战、头晕头痛、纳差、乏力采用卡方检验, 发热、扁桃体肿大、淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大、皮疹、黄疸、腹泻、肺炎、胸腔积液、出血、三系下降采用连续校正卡方检验, 心包积液、心力衰竭采用Fisher's确切概率法)。采用S-W法检验计量资料的正态性, 血红蛋白、白蛋白、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、血钙、补体C3、免疫球蛋白IgA、IgG、IgM服从正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 年龄、中性粒细胞、血小板、淋巴细胞、单核细胞、总胆红素、肝酶、纤维蛋白原、D-二聚体、血钠、血脂、补体C4、淋巴细胞亚群计数及比值为不服从正态分布的计量资料, 采用中位数 (四分位数) [M (P25, P75)]表示, 两独立样本的组间比较采用Mann Whitney U 检验。应用多因素二元Logistic回归分析IM发展为HLH的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、IM组和EBV-HLH组患者一般资料

入组成人EBV感染者217例, 其中男性120例 (55.3%), 女性97例 (44.7%)。IM组中男性109例, 女性92例; EBV-HLH组中男性11例, 女性5例。IM组和EBV-HLH组性别构成差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.264$, $P = 0.261$)。IM组患者年龄为14~57[21 (18, 25)]岁, EBV-HLH患者年龄为16~68[25 (21, 56)]岁, EBV-HLH组患者发病年龄显著大于IM组 ($Z = -2.658$, $P = 0.008$)。

二、IM组和EBV-HLH组患者常见临床表现

相较于IM组, EBV-HLH组患者热峰更高, 热程更长, 乏力和黄疸较多见, 且更常出现纳差、肝肿大、腹泻等消化系统症状, 肺炎、胸腔积液等呼吸系统症状, 出血以及心包积液、心力衰竭等心血管系统表现; 出现扁桃体肿大的概率则较IM更低。

表1 IM组和EBV-HLH组患者的临床表现

症状/体征	IM组 (201例)	EBV-HLH组 (16例)	统计量	P值
发热 [例 (%)]	176 (87.6)	16 (100.0)	$\chi^2 = 1.194$	0.274 ^b
发热天数 [M (P25, P75), d]	7 (4, 12)	30 (18, 44)	$Z = -5.469$	< 0.001 ^d
体温峰值 [M (P25, P75), °C]	38.9 (38.4, 39.3)	40.3 (39.8, 40.9)	$Z = -5.723$	< 0.001 ^d
扁桃体肿大 [例 (%)]	167 (83.1)	4 (25.0)	$\chi^2 = 26.556$	< 0.001 ^b
淋巴结肿大 [例 (%)]	189 (94.0)	13 (81.3)	$\chi^2 = 2.038$	0.153 ^b
肝肿大 [例 (%)]	25 (12.4)	9 (56.3)	$\chi^2 = 18.341$	< 0.001 ^b
脾肿大 [例 (%)]	165 (82.1)	14 (87.5)	$\chi^2 = 0.043$	0.837 ^b
皮疹 [例 (%)]	41 (20.4)	6 (37.5)	$\chi^2 = 1.646$	0.199 ^b
乏力 [例 (%)]	100 (49.8)	16 (100.0)	$\chi^2 = 15.040$	< 0.001 ^a
头晕头痛 [例 (%)]	96 (47.8)	8 (50.0)	$\chi^2 = 0.030$	0.863 ^a
黄疸 [例 (%)]	13 (6.5)	8 (50.0)	$\chi^2 = 27.344$	< 0.001 ^b
纳差 [例 (%)]	116 (57.7)	14 (87.5)	$\chi^2 = 5.475$	0.019 ^a
腹泻 [例 (%)]	9 (4.5)	5 (31.3)	$\chi^2 = 13.444$	< 0.001 ^b
肺炎 [例 (%)]	14 (7.0)	13 (81.3)	$\chi^2 = 68.405$	< 0.001 ^b
胸腔积液 [例 (%)]	10 (5.0)	14 (87.5)	$\chi^2 = 93.434$	< 0.001 ^b
出血 [例 (%)]	14 (7.0)	9 (56.3)	$\chi^2 = 32.967$	< 0.001 ^b
心包积液 [例 (%)]	6 (3.0)	5 (31.3)	—	< 0.001 ^c
心力衰竭 [例 (%)]	0 (1.9)	2 (12.5)	—	0.005 ^c

注: ^a: Pearson 卡方检验; ^b: 连续校正卡方检验; ^c: Fisher's 确切概率法; ^d: Mann-Whitney U 检验; “—”: 无相关数据

差异均有显著统计学意义 (P 均< 0.05), 见表1。

三、IM组和EBV-HLH组患者实验室指标

与IM组患者相比, EBV-HLH组患者表现为显著的三系下降, 中性粒细胞及单核细胞比值升高, 但中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值均显著降低; EBV-HLH组患者总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶升高更为显著, 伴白蛋白、胆碱酯酶显著下降; EBV-HLH组患者凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体升高更为显著, 凝血酶原活动度、纤维蛋白原较IM组下降更显著; 差异均有统计学意义 (P 均< 0.05), 见表2。

与IM组患者相比, EBV-HLH组患者CRP、铁蛋白显著升高, 血钙、血钠显著下降; 甘油三酯显著升高, 总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均显著下降, 差异均有统计学意义 (P 均< 0.05), 见表2。EBV-HLH组患者尿素水平较IM组显著升高 ($Z = -2.676$, $P = 0.007$), 而肌酐水平差异无统计学意义 ($Z = -0.803$, $P = 0.422$)。

50例IM患者和16例EBV-HLH患者进行了补

体、免疫球蛋白、淋巴细胞亚群检测, 与IM组患者相比, EBV-HLH组患者补体C3、免疫球蛋白IgA、IgM、IgG降低更为显著, $CD4^+$ T细胞百分比、B细胞百分比、 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T均显著升高, 但 $CD3^+$ T细胞百分比、 $CD8^+$ T细胞百分比及所有淋巴细胞亚群计数均显著下降, 差异均有统计学意义 (P 均< 0.05), 见表3。

四、治疗及预后

201例IM患者均予以抗病毒治疗, 最常用的抗病毒药物为阿昔洛韦、磷钾酸钠和炎琥宁等, 合并化脓性扁桃体炎者予以抗菌药物治疗, 肝功能异常者予以保肝治疗。201例IM患者预后良好, 病死率为0%。16例EBV-HLH患者中, 3例确诊后放弃治疗出院 (均于1月内死亡), 1例予以激素治疗后病情好转, 其余8例患者12例予以HLH-1994、HLH-2004、改良CHOP方案化疗, 其中4例患者仅予以化疗 (3例好转, 1例死亡), 其余在化疗基础上, 1例予以CTL + 丙种球蛋白+利妥昔单抗治疗 (好转), 1例予以异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) + 丙

表 2 IM 组和 EBV-HLH 组患者的实验室指标

指标	IM组 (201例)	EBV-HLH组 (16例)	统计量	P值
白细胞 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	11.2 (7.7, 14.4)	2.2 (1.4, 3.0)	$Z=-5.883$	$< 0.001^b$
中性粒细胞绝对值 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	2.9 (1.9, 4.0)	1.7 (1.0, 2.3)	$Z=-3.310$	0.001^b
中性粒细胞百分比 [M (P25, P75), %]	28.7 (19.7, 36.7)	67.5 (55.9, 76.6)	$Z=-5.750$	$< 0.001^b$
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	134.4 ± 16.5	87.8 ± 17.1	$t=10.806$	$< 0.001^a$
血小板 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	165.0 (133.0, 205.5)	45.5 (27.0, 74.5)	$Z=-6.316$	$< 0.001^b$
三系下降 [例 (%)]	5 (2.5)	16 (100.0)	$\chi^2=150.258$	$< 0.001^c$
淋巴细胞绝对值 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	4.7 (2.8, 6.3)	0.6 (0.3, 1.0)	$Z=-5.788$	$< 0.001^b$
淋巴细胞百分比 [M (P25, P75), %]	44.0 (30.5, 54.0)	21.2 (12.9, 28.6)	$Z=-4.597$	$< 0.001^b$
单核细胞绝对值 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	0.6 (0.3, 0.9)	0.2 (0.1, 0.5)	$Z=-3.713$	$< 0.001^b$
单核细胞百分比 [M (P25, P75), %]	6.0 (3.0, 8.0)	9.0 (4.9, 12.9)	$Z=-2.288$	0.022^b
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	40.1 ± 4.6	26.9 ± 4.6	$t=11.054$	$< 0.001^a$
总胆红素 [M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$]	12.3 (9.1, 16.7)	58.2 (13.9, 108.3)	$Z=-4.119$	$< 0.001^b$
丙氨酸氨基转移酶 [M (P25, P75), U/L]	192.0 (98.5, 328.0)	195.5 (105.0, 320.5)	$Z=-0.161$	0.872^b
天门冬氨酸氨基转移酶 [M (P25, P75), U/L]	122.0 (65.0, 128.0)	248.5 (92.5, 499.3)	$Z=-2.180$	0.029^b
碱性磷酸酶 [M (P25, P75), U/L]	147.0 (94.0, 225.0)	165.5 (129.3, 363.8)	$Z=-1.996$	0.046^b
乳酸脱氢酶 [M (P25, P75), U/L]	1 459.5 (991.0, 2 023.6)	3 000.0 (953.8, 6 665.8)	$Z=-3.206$	0.001^b
胆碱酯酶 [M (P25, P75), U/L]	6 388.0 (5 405.0, 7 258.0)	3 715.8 (2 726.5, 5 051.4)	$Z=-6.239$	$< 0.001^b$
凝血酶原时间 ($\bar{x} \pm s$, s)	13.5 ± 1.1	15.4 ± 2.6	$t=-5.723$	$< 0.001^a$
凝血酶原活动度 [M (P25, P75), %]	90.0 (83.0, 99.0)	66.7 (58.7, 82.8)	$Z=-4.614$	$< 0.001^b$
活化部分凝血活酶时间 ($\bar{x} \pm s$, s)	37.1 ± 6.7	48.1 ± 15.1	$t=-5.528$	$< 0.001^a$
纤维蛋白原 [M (P25, P75), g/L]	2.7 (2.2, 3.1)	0.9 (0.7, 2.9)	$Z=-3.395$	0.001^b
D二聚体 [M (P25, P75), mg/L]	1.0 (0.7, 1.7)	4.8 (0.8, 10.4)	$Z=-3.063$	0.002^b
C-反应蛋白 [M (P25, P75), mg/L]	17.2 (7.1, 23.0)	51.7 (31.6, 90.0)	$Z=-4.264$	$< 0.001^b$
铁蛋白 [M (P25, P75), ng/ml]	563.3 (213.9, 1 215.5)	7 835.0 (2 101.5, 2 3481.5)	$Z=-4.859$	$< 0.001^b$
钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.2 ± 0.1	1.9 ± 0.1	$t=-10.027$	$< 0.001^a$
钠 [M (P25, P75), mmol/L]	140.0 (137.0, 142.0)	130.0 (128.0, 133.8)	$Z=-6.136$	$< 0.001^b$
总胆固醇 [M (P25, P75), mmol/L]	3.0 (2.7, 3.7)	2.1 (2.0, 2.5)	$Z=-4.255$	$< 0.001^b$
甘油三酯 [M (P25, P75), mmol/L]	1.6 (1.1, 2.2)	2.5 (1.8, 2.9)	$Z=-2.809$	0.005^b
高密度脂蛋白胆固醇 [M (P25, P75), mmol/L]	0.6 (0.4, 0.7)	0.2 (0.1, 0.4)	$Z=-4.765$	$< 0.001^b$
低密度脂蛋白胆固醇 [M (P25, P75), mmol/L]	1.7 (1.3, 2.0)	0.7 (0.2, 1.1)	$Z=-4.848$	$< 0.001^b$

注: ^a: 两独立样本 t 检验; ^b: Mann-Whitney U 检验; ^c: 连续校正卡方检验

种球蛋白 + 利妥昔单抗治疗 (好转), 2例予以丙种球蛋白 + 利妥昔单抗治疗 (均死亡), 4例予以丙种球蛋白治疗 (3例好转, 1例死亡)。随访3个月总生存率为56.3%, 1年总生存率为37.5%。

五、IM进展为EBV-HLH的危险因素

以是否发生噬血为因变量, 将IM组和EBV-

HLH组间存在显著差异、尚未被纳入现有诊断标准的临床资料作为自变量, 行单因素二元Logistic回归分析提示: 发热天数、白蛋白、乳酸脱氢酶、总胆红素、AST、CRP和D-二聚体为IM发展为EBV-HLH的危险因素, 见表4。

将上述变量排除存在多重共线性的变量 (白

表3 IM组和EBV-HLH组患者免疫功能指标

指标	IM (50例)	EBV-HLH (16例)	统计量	P值
血清补体C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.93 \pm 0.19	0.74 \pm 0.23	$t = 3.142$	$< 0.001^a$
血清补体C4 [M (P25, P75), g/L]	0.27 (0.21, 0.32)	0.34 (0.22, 0.34)	$Z = -1.540$	0.123 ^b
免疫球蛋白IgA ($\bar{x} \pm s$)	2.81 \pm 0.97	1.97 \pm 0.86	$t = 3.105$	0.003 ^a
免疫球蛋白IgG ($\bar{x} \pm s$)	13.63 \pm 2.75	10.57 \pm 3.04	$t = 3.771$	$< 0.001^a$
免疫球蛋白IgM ($\bar{x} \pm s$)	2.50 \pm 1.05	0.79 \pm 0.48	$t = 6.276$	$< 0.001^a$
CD3 ⁺ T细胞计数 [M (P25, P75), 个/ μ l]	5205 (3701, 7254)	1 042 (300, 1548)	$Z = -4.878$	$< 0.001^b$
CD3 ⁺ T细胞百分比 [M (P25, P75), %]	91.71 (89.02, 94.40)	80.14 (70.17, 87.59)	$Z = -3.750$	$< 0.001^b$
CD4 ⁺ T细胞计数 [M (P25, P75), 个/ μ l]	754 (569, 954)	429 (133, 583)	$Z = -3.457$	0.001 ^b
CD4 ⁺ T细胞百分比 [M (P25, P75), %]	13.07 (9.49, 18.16)	36.28 (28.90, 46.02)	$Z = -4.698$	$< 0.001^b$
CD8 ⁺ T细胞计数 [M (P25, P75), 个/ μ l]	4 010 (2 704, 6 236)	379 (144, 1 050)	$Z = -4.729$	$< 0.001^b$
CD8 ⁺ T细胞百分比 [M (P25, P75), %]	72.98 (65.02, 80.00)	35.60 (23.58, 50.98)	$Z = -4.938$	$< 0.001^b$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	0.18 (0.11, 0.27)	1.16 (0.62, 2.19)	$Z = -4.956$	$< 0.001^b$
CD19 ⁺ B细胞计数 [M (P25, P75), 个/ μ l]	123 (75, 84)	81 (27, 83)	$Z = -2.767$	0.006 ^b
CD19 ⁺ B细胞百分比 [M (P25, P75), %]	1.89 (1.06, 4.05)	6.50 (1.36, 9.74)	$Z = -2.217$	0.027 ^b
NK细胞计数 [M (P25, P75), 个/ μ l]	311 (179, 529)	69 (28, 208)	$Z = -3.295$	0.001 ^b
NK细胞百分比 [M (P25, P75), %]	4.74 (3.06, 8.01)	6.65 (4.04, 8.64)	$Z = -1.288$	0.198 ^b

注: a: 两独立样本 t 检验; b: Mann-whitney检验

表4 IM进展为EBV-HLH的单因素二元Logistic回归分析

指标	β 值	std 值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
发热天数	0.199	0.042	22.387	< 0.001	1.220	1.124~1.325
白蛋白	-0.617	0.136	20.465	< 0.001	0.540	0.413~0.705
乳酸脱氢酶	0.001	< 0.001	16.910	< 0.001	1.001	1.000~1.001
总胆红素	0.062	0.014	19.822	< 0.001	1.064	1.035~1.094
AST	0.004	0.001	9.021	0.003	1.004	1.001~1.007
CRP	0.055	0.011	26.353	< 0.001	1.057	1.035~1.079
D-二聚体	0.370	0.089	17.111	< 0.001	1.448	1.215~1.725

蛋白), 将年龄作为控制变量进一步纳入多因素二元Logistic回归分析, 结果显示发热天数 ($OR = 1.171$, 95%CI: 1.010~1.357、 $P = 0.036$) 为IM发展为EBV-HLH的独立危险因素, 见表5。

将发热天数行受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析, 结果提示发热天数 (截断值为17.5 d) 诊断EBV-HLH的ROC曲线下面积 (area under curve, AUC) 为91.0% (95%CI: 0.821~1.000、 $P < 0.001$), 敏感度和特异性分别为81.3%和94.5% (见图1)。发热天数可能是预示IM发展为EBV-HLH的良好指标。

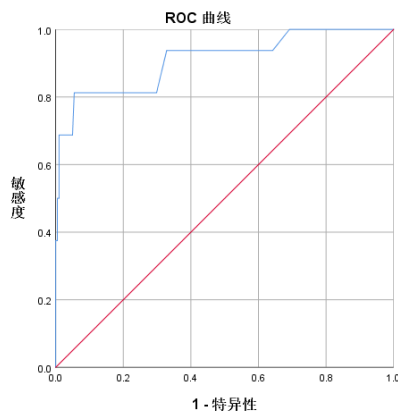


图1 发热天数诊断EBV-HLH的ROC曲线

表5 IM进展为EBV-HLH的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	std值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
发热天数	0.158	0.075	4.398	0.036	1.171	1.010~1.357
总胆红素	0.067	0.060	1.253	0.263	1.070	0.951~1.203
AST	-0.003	0.006	0.187	0.666	0.997	0.985~1.010
D-二聚体	0.426	0.345	1.528	0.216	1.531	0.779~3.010
CRP	0.009	0.026	0.116	0.734	1.009	0.960~1.060
乳酸脱氢酶	0.001	0.001	1.512	0.219	1.001	1.000~1.002
年龄	0.142	0.076	3.470	0.063	1.153	0.993~1.339

讨 论

EBV感染者起病方式无特异性, 本研究中IM患者最常见起病方式为发热伴咽痛(70例、34.8%), HLH患者最常见的起病方式为发热(11例、68.8%), 首诊可就诊于多个科室, 临床医生对于该类疾病应有所警惕。IM组和EBV-HLH组患者发热病例占比差异无统计学意义, 但EBV-HLH组患者热程更长、热峰更高, 与既往研究相符^[7]。HLH患者由于过度表达的TH1细胞因子作用于视前区下丘脑前部体温调节中心, 故而可引起持续体温升高^[8]。

除发热、咽扁桃体炎、肝脾淋巴结肿大等常见症状外, 本研究中EBV感染还累及消化、血液、呼吸、心血管等多个系统。受影响最明显的为血液系统, IM组患者贫血和血小板减少较少见, 但因异型淋巴细胞数的增加常见中性粒细胞比值及绝对值显著下降。EBV-HLH组患者表现为显著的红系、粒系、巨核系三系血细胞绝对值下降, 与HLH噬血细胞增多、骨髓造血受抑制有关^[2]。有研究报道红细胞、白细胞、血小板三系血细胞中有二系及以上减少为发展为HLH的危险因素^[9]。最常受累的为消化系统, 其中以肝功能损伤最为常见。IM组患者较少见胆红素升高, 而EBV-HLH患者更易出现黄疸、白蛋白下降、乳酸脱氢酶升高; 郭霞等^[7]提出低蛋白血症、乳酸脱氢酶 $>1\ 000\ \text{U/L}$ 均为IM发生EBV-HLH的危险因素, 与本研究一致。部分学者提出EBV引起肝功能损伤的机制并非病毒本身。强春倩等^[10]研究表明, EBV感染导致的肝功能损伤程度与 CD8^+ T细胞水平有关, 病毒被认为是一种免疫启动因子, 受EBV感染的 CD8^+ T细胞被肝脏库普夫细胞吞噬, 炎症因子释放引起肝脏免疫损伤。有学者报道EBV急性感染引起的肝损伤是因肝小叶和门

静脉区域巨噬细胞、淋巴细胞浸润, 细胞内脂质过氧化自由基过度活跃所致^[11]。

本研究中大部分IM患者予以保肝治疗后肝功能可恢复正常, 但EBV-HLH患者予以保肝治疗后肝功能无明显改善。考虑HLH为细胞因子风暴所致, 因此常规保肝药物疗效不佳, 需及时中断炎症风暴的恶性正反馈循环^[12]。在Pan等^[13]研究中未因肝功能损伤延迟和减少化疗药物剂量, 化疗后患者肝功能恢复。肝脏作为凝血因子合成场所, 凝血功能受影响也较明显, 在既往研究中EBV感染患者凝血功能受到显著影响^[14], 本研究中HLH患者较IM患者出现显著Fbg下降、D-二聚体升高。有研究报道D-二聚体(临界点为 $1\ 721.5\ \mu\text{g/L}$)诊断EBV-HLH的敏感度为88.9%, 特异性为99.2%^[15]。

本研究中IM组患者表现为 CD8^+ T细胞百分比升高、B细胞计数减少, 而HLH表现为显著的全淋巴细胞亚群计数减少, 尤其是 CD8^+ T计数减少最为显著, 与既往研究一致^[15-16]。EBV进入人体后首先感染口咽上皮细胞和B细胞, 刺激 CD8^+ T细胞激活为EBV特异性细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 靶向破坏受染细胞致炎症因子释放, 引起IM样症状^[17-18]。故IM可表现为显著的B细胞减少、 CD8^+ T细胞百分比升高。正常情况下, 巨噬细胞、CTL和NK细胞会清除受染细胞, 同时也去除了抗原刺激调节炎症反应^[19-20]。而HLH患者主要受染细胞类型为T/NK细胞^[21-22], 其 CD8^+ T细胞、NK细胞绝对计数显著减少, CTL数量减少和功能异常使病毒和受染细胞不能被正常清除, 持续的抗原刺激引起辅助性T细胞(helper T cell, Th1)细胞因子大量释放, 引起发热、高甘油三酯血症、凝血功能障碍、抑制骨髓造血, 同时进一步激活巨噬细胞致铁蛋白升高, 其分泌的巨噬细

胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、白细胞介素-6 (interleukin, IL-6) 又进一步活化Th1细胞, 导致免疫系统负反馈机制失调, 恶性循环而引起全身性高炎症反应^[23-24]。

EBV感染后为何仅小部分感染者出现噬血, 其发病机制尚待进一步研究。且目前为止尚无直接证据证明EBV-HLH发生与特殊EBV有关^[25], 部分学者认为机体自身存在的免疫功能缺陷是发生严重EBV感染的根本原因^[26]。目前原发和继发HLH的界限模糊, 不断有新的基因突变被报道, 不能除外现在诊断的EBV-HLH存在暂未知的HLH相关原发性基因突变^[27]。本院有1例不明原因的HLH患者检测出AP3B1基因Exon24周围内含子发生变异c.2810-24T> G (杂合)、UNC13D基因Exon27周围内含子发生变异c.2554-13A> G (杂合), 据目前文献检索其临床致病性尚不明确。多项研究提出早诊断、早治疗是改善HLH预后最佳方法^[28-29], 但EBV-HLH早期无特征性临床表现, 部分患者早期并无明显的三系下降和骨髓中噬血表现, 部分患者骨髓穿刺仅表现为组织细胞比例升高, 早期诊断较为困难, 这就要求临床医生对于IM可能发展为HLH的常见高危因素有所了解。本研究将两组患者常见的临床资料 (除外已经被纳入诊断指标) 进行多因素Logistic回归分析提示: 发热天数为IM发展为EBV-HLH的独立危险因素。

综上, 临床工作中对于出现持续发热, 有肝、脾、淋巴结肿大但无明显咽扁桃体炎表现, 出现肺炎、腹泻、心力衰竭、多浆膜腔积液, 血常规提示三系下降但中性粒细胞比值在正常范围内, 白蛋白下降伴胆红素、乳酸脱氢酶显著升高, 明显低钙低钠血症, 纤维蛋白原下降但D-二聚体上升, 以及仅甘油三酯升高但总胆固醇及高密度、低密度脂蛋白胆固醇均下降的EBV感染者应引起高度重视, 须立即完善细胞免疫、铁蛋白、NK细胞穿孔率, 并尽早安排骨髓穿刺。难以确诊者应及时进行多学科会诊, 确诊者应立即予以多药化疗, 建议完善相关基因检测筛查, 提前做好allo-HSCT配型准备。但本研究数据均来源于一家医院, 缺乏不同地区区间比较, 且EBV-HLH组患者样本量较少, 有一定局限性, 尚待进一步扩大样本量深入研究。

参 考 文 献

- [1] Rezk SA, Zhao X, Weiss LM. Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoid proliferations, a 2018 update[J]. Hum Pathol, 2018, 79:18-41.
- [2] Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, et al. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review[J]. An Int J Med, 2020:1-9.
- [3] 乔燕伟. 传染性单核细胞增多症研究进展[J]. 河北医药, 2020, 42(22):3472-3476.
- [4] 李卫, 路恩丽, 李玉香. 285例成人EB病毒感染临床特点分析[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(2):110-113.
- [5] 张之南主编. 血液学诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2008:1-271.
- [6] Zhang JR, Liang XL, Jin R, et al. HLH-2004 protocol: diagnostic and therapeutic guidelines for childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8):686-688.
- [7] 郭霞, 李强, 周晨燕, 等. 儿童传染性单核细胞增多症并发EB病毒相关性噬血细胞综合征临床危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(1):69-73.
- [8] Jin Z, Wang Y, Wei N, et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis--a dangerous disease[J]. Ann Hematol, 2020, 99(7):1575-1581.
- [9] He XD, Wang JS, Song DL, et al. Development of a nomogram to predict the risk of chronic active Epstein-Barr virus infection progressing to hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Med, 2022, 9:826080.
- [10] 强春倩, 荆国红, 徐学彩, 等. 104例EB病毒感染肝功能损害患者的临床特点及预后分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(3):101-104.
- [11] 叶萃英, 赵昕峰, 陈东, 等. EB病毒感染患儿肝功能损害的实验室指标分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(23):2898-2900.
- [12] Zhang Q, Lin Y, Bao Y, et al. Analysis of prognostic risk factors and establishment of prognostic scoring system for secondary adult hemophagocytic syndrome[J]. Curr Oncol, 2022, 29(2):1136-1149.
- [13] Pan H, Wang G, Guan E, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for non-malignancy associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. BMC Pediatr, 2020, 20:288.
- [14] 解承娟, 李满桂, 任啟霞, 等. EB病毒感染患儿凝血和免疫功能相关指标分析及临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(2):162-166.
- [15] Shi J, Chu C, Yu M, et al. Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus[J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1):3.
- [16] 凌炜焱, 丁俊琪, 田芝奥, 等. 48例成人慢性活动性EB病毒感染的临床特征和外周血淋巴细胞免疫表型[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(5):424-428.
- [17] Worth AJJ, Houldcroft CJ, Booth C. Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host[J]. Br J Haematol, 2016, 175(4):559-576.
- [18] 韩红满, 李四强. 传染性单核细胞增多症相关免疫学研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(03):443-447.
- [19] Ichikawa S, Fukuhara N, Shirai T, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma associated with systemic lupus erythematosus[J]. Int J Hematol, 2020, 112(4):592-596.
- [20] 肖芷珣, 张声. EB病毒在体内传播机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10):2727-2733.
- [21] Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, et al. Epstein-Barr virus-

- associated T and NK-cell lymphoproliferative diseases[J]. Front Pediatr,2019,7:Article71.
- [22] Kimura H. EBV in T-/NK-cell tumorigenesis[M]. Singapore: Springer Singapore,2018:459-475.
- [23] 周航, 马瑜晗, 桑威. EB病毒相关淋巴细胞增殖性疾病诊疗进展[J]. 白血病·淋巴瘤,2020,29(3):141-142.
- [24] 张垚, 汤永民. 儿童EBV阳性噬血细胞综合征的遗传分析及其与Th1/Th2细胞因子的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(6):620-625.
- [25] Ba Abdullah MM, Palermo RD, Palser AL, et al. Heterogeneity of the Epstein-Barr virus (EBV) major internal repeat reveals evolutionary mechanisms of EBV and a functional defect in the prototype EBV strain B95-8[J]. J Virol,2017,91(23):e00920-17.
- [26] Tangye SG, Latour S. Primary immunodeficiencies reveal the molecular requirements for effective host defense against EBV infection[J]. Blood,2020,135(9):644-655.
- [27] Ono S, Nakayama M, Kanegane H, et al. Comprehensive molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases using next-generation sequencing[J]. Int J Hematol, 2018,108(3):319-328.
- [28] Bosse RC, Franke AJ, Paul SWT, et al. Post transplant lymphoproliferative disorder risk factors in children: Analysis of a 23-year single-institutional experience[J]. Pediatr Transplant,2020,24(5):e13747.
- [29] Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Int J Hematol,2017,105(4):406-418.
- (收稿日期: 2022-01-27)
(本文编辑: 孙荣华)

肖梦瑶, 辛小娟. 成人EB病毒相关噬血细胞综合征的危险因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022,16(2):73-81.