·临床经验·

EB 病毒感染及其他病因所致的噬血细胞综合征患儿临床特征对比分析

吕朝治　马维维　赵苗苗　王军

【摘要】 **目的**　比较 EB 病毒相关性噬血细胞综合征(EBV-AHS)与其他病因所致噬血细胞综合征(HPS)的临床特点及预后。 **方法**　98 例 HPS 患儿中，EBV-AHS 患儿 15 例，非 EBV-AHS 患儿 83 例。对患儿的临床症状、体征、实验室检查特点及预后进行回顾性分析。 **结果**　EBV-AHS 发生率为 15.3%(15/98)，≤3 岁 HPS 患儿中 EBV-AHS 发生率明显高于 4～7 岁和 >7 岁患儿[29.2%(7/24)比 9.8%(5/51)和 13.0%(3/23)]，差异有统计学意义($P<0.05$)。EBV-AHS 患儿发病年龄明显低于非 EBV-AHS 患儿[(4.0±2.9)岁比(6.4±3.7)岁]，差异有统计学意义($P<0.05$)。EBV-AHS 患儿乳酸脱氢酶（LDH）和 γ-谷氨酰转移酶（GGT）显著高于非 EBV-AHS 患儿［(2 078.8±1 792.3) U/L 比(1 273.4±672.6) U/L 和(231.5±75.3) U/L 比(139.3±47.3) U/L］，差异有统计学意义($P<0.05$)；而两组患儿发热持续时间、肝脏肿大、脾脏肿大、白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、白蛋白比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。EBV-AHS 患儿经更昔洛韦 10 mg/(kg·d)治疗 7～10 d 无明显好转，多持续高热，其中给予地塞米松(10 mg/m²)联合应用环孢素 6 mg/(kg·d)、依托泊苷 150 mg/m²(HLH-2004 年方案)治疗 6 例，1 例死亡；而未用此方案治疗的 9 例患儿中 5 例死亡。 **结论**　EBV-AHS患儿发病年龄低，LDH 和 GGT 显著升高，预后凶险，病死率高，采用 HLH-2004 年方案治疗可显著改善其预后。

【关键词】 疱疹病毒 4 型，人；　淋巴组织细胞增多症，噬血细胞性；　儿童

EB 病毒(EBV)是一种常见的疱疹病毒，临床上可以引起多种疾病。近年 EBV 感染儿童逐年增多，临床表现多样化，甚至可进展为 EBV 相关性噬血细胞综合征(EBV-AHS)。该病临床可呈暴发性经过，预后凶险，病死率高[1-2]。本研究对 EBV-AHS 患儿的临床及实验室资料进行回顾性分析，以进一步深化对 EBV-AHS 临床特征的认识，报道如下。

资料与方法

1. 一般资料：2009 年 1 月至 2013 年 6 月陕西省汉中市中心医院共收治噬血细胞综合征（HPS）患儿 98 例，男 62 例，女 36 例，年龄 0.2～15.0(5.3±3.9)岁。其中 EBV-AHS 患儿 15 例，男 11 例，女 4 例，年龄 0.3～10.0(4.0±2.9)岁。HPS 诊断标准[3]：(1)发热≥7 d，体温≥38.5 ℃。(2)脾脏肿大(肋缘下≥3 cm)。(3)血象二系或全血细胞减少(非骨髓增生减低引起的外周血两系或三系细胞减少)：血红蛋白降低(<90 g/L)，血小板 <100×10⁹/L，中性粒细胞绝对值 <1.0×10⁹/L。(4)高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症(空腹血三酰甘油≥2.0 mmol/L，纤维蛋白原 <1.5 g/L)。(5)骨髓检查或脾脏、淋巴结活检见组织细胞增生并伴噬血细胞现象。EBV-AHS 符合 HPS 诊断标准，同时具备 EBV-IgM 抗体阳性。

2. 方法：对患儿的临床症状、体征、实验室检查特点及预后进行回顾性分析。

3. 统计学方法：采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析，符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较用单因素齐性方差分析或秩和检验，计数资料比较用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 不同年龄段患儿中 EBV-AHS 的发生率比较：98 例 HPS 患儿中 EBV-AHS 发生率为 15.3%(15/98)。其中≤3 岁 HPS 患儿中 EBV-AHS 发生率为 29.2%(7/24)，4～7 岁 EBV-AHS 发生率为 9.8%(5/51)，>7 岁 EBV-AHS 发生率为

DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.09.024

作者单位：723000 陕西省汉中市中心医院儿科（吕朝治、赵苗苗、王军）；陕西省医学会儿科分会(马维维)

通信作者：吕朝治，Email：lvvboss@163.com

万方数据

13.0%(3/23)。≤3 岁 HPS 患儿中 EBV-AHS 发生率明显高于其他年龄段,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2. EBV-AHS 患儿与非 EBV-AHS 患儿临床特征比较:见表 1。EBV-AHS 患儿发病年龄明显低于非 EBV-AHS 患儿,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。EBV-AHS 患儿乳酸脱氢酶(LDH)和 γ-谷氨酰转移酶(GGT)显著高于非 EBV-AHS 患儿,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患儿发热持续时间、肝脏肿大、脾脏肿大、白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3. EBV-AHS 患儿疗效及预后:EBV-AHS 患儿经抗病毒药物更昔洛韦 10 mg/(kg·d)治疗 7 ~ 10 d 无明显好转,多持续高热, 其中给予地塞米松 (10 mg/m²) 联合应用环孢素 6 mg/(kg·d)、依托泊苷 150 mg/m²(HLH-2004 年方案)治疗 6 例,1 例死亡;而未用此方案治疗的 9 例患儿中 5 例死亡。

讨　论

HPS 亦称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,是一种多器官、多系统受累,并进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病,代表一组病原不同的疾病,其特征是发热,肝脾肿大,全血细胞减少[4]。原发性 HPS,或称家族性 HPS,为常染色体隐性遗传病,其发病和病情加剧常与感染有关;继发性 HPS 分为感染相关性 HPS,此型多与病毒感染有关,由病毒引起者称病毒相关性 HPS(AHS)。近年 EBV 感染患儿逐年增多,临床表现多样化,少数患儿可进一步进展为 EBV-AHS[5]。

绝大多数 EBV 感染呈良性自限性过程。但是,为什么仍有小部分患儿会发生 EBV-AHS?其中的机制目前尚不清楚,可能与以下几个因素有关:(1)自然杀伤(NK)细胞活性。研究结果显示,NK 细胞可能在机体对 EBV 感染的免疫反应中起到重要的作用。EBV-AHS 患儿的 NK 细胞活性低甚至缺乏,致 EBV 载量高(EBV-DNA 在 $10^3 \sim 10^6$ 拷贝 /ml);而普通 EBV 感染患儿具有较高的 NK 细胞活性而病毒载量低(EBV-DNA 在 $10^2 \sim 10^3$ 拷贝 /ml)[6]。因此, 推测 NK 细胞在 EBV 感染早期可能起到阻止病情进展到 EBV-AHS 的保护作用[7]。(2)EBV 感染的细胞类型。EBV 主要感染 B 淋巴细胞,而在慢性活动性 EBV 感染和 EBV-AHS 时,EBV 可直接感染 T 淋巴细胞 /NK 细胞, 引起被感染机体严重的免疫缺陷,EBV 清除障碍,患者体内 EBV 高载量,导致 EBV 持续性感染。因此认为,EBV 感染的细胞类型和被感染者体内 EBV 载量高是 EBV-AHS 的主要激发因素[8]。此外,EBV-AHS 患者 CD_5 表达下调或不表达,可导致 CD_8^+ T 淋巴细胞和巨噬细胞异常活化和增生[9]。(3)遗传背景。研究结果表明,与亚裔人群 EBV 感染相关性 NK/T 细胞淋巴瘤发生率高于西方国家人群相似,亚裔人群 EBV-AHS 和慢性活动性 EBV 感染的发生率也高于西方国家人群,穿孔素基因突变可能与这种种族差异有关[10]。

本研究 HPS 患儿中 EBV-AHS 发生率为 15.3%(15/98),发病年龄 (4.0 ± 2.9) 岁, 男女比例为 2.75 : 1。本研究 EBV-AHS 患儿具有以下临床特点:(1)发病年龄显著低于其他病因所致 HPS 患儿,而且≤3 岁患儿发生率明显高于其他年龄段。(2)与其他病因所致 HPS 患儿相比,EBV-AHS 患儿肝功能损害也较重,尤其 LDH 和 GGT 水平显著升高。(3)常规抗病毒治疗及对症治疗无效,临床过程凶险,病死率高,本研究 15 例 EBV-AHS 患儿死亡 6 例。(4)HLH-2004 年方案可显著改善 EBV-AHS 患儿预后, 应用 HLH-2004 年方案治疗的 6 例患儿中死亡 1 例,而未用此方案治疗的 9 例患儿中死亡 5 例。

EBV 感染以抗病毒及对症支持治疗为主,多数患儿经抗病毒治疗 7 ~ 10 d,体温降至正常,外周血白细胞数及变异淋巴细胞数明显下降, 而 EBV-AHS 患儿经抗病毒治疗则无明显好转,多持续高热需糖皮质激素治疗。我们按照国际组织细胞学会制定的 HLH-2004 年方案治疗 EBV-AHS 患儿的病死率要明显低于未用该方案治疗患儿。因此,一旦 EBV-AHS 诊断明确,应按照 HLH-2004 年方案及时进行治疗以期改善其预后。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Chaganti S, Ma CS, Bell AI, et al. Epstein-Barr virus persistence in the absence of conventional memory B cells: IgM+IgD+CD27+ B cells harbor the virus in X-linked lymphoproliferative disease patients[J]. Blood, 2008, 112(3):672-679.

[3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出

表 1　EBV-AHS 患儿与非 EBV-AHS 患儿临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

患儿	例数	发病年龄(岁)	发热持续时间(d)	肝脏肿大(cm)	脾脏肿大(cm)	白细胞(×10⁹/L)	ANC(×10⁹/L)
EBV-AHS	15	4.0 ± 2.9	19.5 ± 5.1	3.58 ± 1.77	3.37 ± 2.35	15.0 ± 3.3	0.53 ± 0.26
非 EBV-AHS	83	6.4 ± 3.7	21.5 ± 4.3	3.36 ± 2.36	3.18 ± 1.75	16.2 ± 4.3	0.66 ± 0.19
P 值		0.017	0.128	0.529	0.353	0.221	0.325

患儿	Hb(g/L)	血小板(×10⁹/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	LDH(U/L)	GGT(U/L)	白蛋白(g/L)
EBV-AHS	76.7 ± 14.6	40.9 ± 20.2	113.8 ± 25.5	216.4 ± 58.9	2 078.8 ± 1 792.3	231.5 ± 75.3	29.0 ± 6.8
非 EBV-AHS	81.3 ± 17.8	51.1 ± 24.3	97.6 ± 16.4	199.3 ± 29.8	1 273.4 ± 672.6	139.3 ± 47.3	30.3 ± 4.7
P 值	0.139	0.197	0.455	0.748	0.028	0.036	0.588

注:ANC:中性粒细胞;Hb:血红蛋白;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;LDH:乳酸脱氢酶;GGT:γ-谷氨酰转移酶;EBV-AHS:EB 病毒相关性噬血细胞综合征;肝脏和脾脏肿大为超过肋缘情况

万方数据

版社,2008:268-271.
[4] 李彦格,毛彦娜,刘炜,等. 儿童噬血细胞综合征预后危险因素分析[J]. 中华血液学杂志,2011,32(12):836-839.
[5] 徐晓军,汤永民. 噬血细胞综合征诊治研究进展[J]. 中华儿科杂志,2011,49(9):712-716.
[6] 盛美玲,林峰,滕海麟,等. EB 病毒感染儿童免疫功能状况及其与临床和预后的关系研究[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(36):1-3.
[7] Tamura S, Maruyama D, Miyagi Maeshima A, et al. Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma [J]. Intern Med, 2013, 52(17): 1971-1975.
[8] 宋红梅,吴晓燕,王薇,等. 严重慢性活动性 EB 病毒感染 12 例临床回顾与随访[J]. 中华儿科杂志,2009,47(9):682-686.
[9] Crowley A, Connell J, Schaffer K, et al. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin g antibodies to the epstein-barr virus early antigen?[J]. Biores Open Access, 2012, 1(6): 291-296.
[10] Biggs TC, Hayes SM, Bird JH, et al. Use of the lymphocyte count as a diagnostic screen in adults with suspected Epstein-Barr virus infectious mononucleosis[J]. Laryngoscope, 2013, 123(10): 2401-2404.

(收稿日期:2013-12-03)
(本文编辑:张莉)

薄层液基细胞学检测和高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌及其癌前病变筛查中的临床价植

管丽岩　刘蕊　麻莉　冯莉　丁晓萍

【摘要】 目的 探讨薄层液基细胞学检测(TCT)和高危型人乳头瘤病毒(HPV)在宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌筛查中的临床价值。 **方法** 回顾性分析 1 027 例 CIN 及宫颈癌患者的临床资料。均经细胞学(和/或高危型 HPV)-阴道镜-定位活检三阶梯确诊,统计单项 TCT、高危型 HPV 以及 TCT 联合高危型 HPV 筛查数据,分析单项 TCT、高危型 HPV 以及 TCT 联合高危型 HPV 在 CIN 及宫颈癌筛查中的临床价值。 **结果** 1 027 例患者中,905 例接受 TCT,阳性 796 例,阴性 109 例,TCT 阳性率为 87.96%(796/905),假阴性率为 12.04%(109/905)。接受高危型 HPV 检查 763 例,阳性 725 例,阴性 38 例,高危型 HPV 检查阳性率为 95.02%(725/763),假阴性率为 4.98% (38/763)。同时接受 TCT 及高危型 HPV 筛查 670 例,双项阳性 532 例,单项阳性 132 例,累计阳性 664 例,双阴性 6 例,TCT 联合高危型 HPV 筛查累计阳性率为 99.10%(664/670),假阴性率为 0.90%(6/670)。TCT 联合高危型 HPV 筛查累计阳性率明显高于单项 TCT、高危型 HPV,差异有统计学意义($P<0.05$);TCT 联合高危型 HPV 筛查漏诊率明显低于单项 TCT、高危型 HPV 者,差异有统计学意义($P<0.05$)。 **结论** TCT 联合高危型 HPV 筛查,可以显著提高 CIN 及宫颈癌的检出率,明显降低 CIN 及宫颈癌的漏诊率。同时,在目前 CIN、宫颈癌的阳性检出率下降的医疗形势下,高危型 HPV 检测的加入,可以使临床干预提前至潜伏期感染及亚临床感染。

【关键词】 宫颈肿瘤;　癌前状态;　细胞学;　人乳头瘤病毒

宫颈癌在女性常见恶性肿瘤中位列第 2 位,严重危害女性健康。在我国,宫颈癌的发病率逐年上升,每年有 10 万左右的新发病例,占全世界新发病例的 1/5[1]。早期发现、早期诊断、早期治疗是成功防治宫颈癌的关键。自从高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染被认为是宫颈癌发生、发展的明确致病因素后,采用薄层液基细胞学检测(TCT)时加入高危型 HPV 检测可显著提高其阳性筛查率。现总结我科 2008 年 4 月至 2013 年 4 月诊治的 1 027 例宫颈上皮内瘤变(CIN)及

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.09.025
作者单位:100088 北京,第二炮兵总医院妇科
通信作者:丁晓萍,Email:DXP9902@tom.com

万方数据