

不同 EB 病毒 DNA 载量的噬血细胞综合征患儿临床特征分析

黄娇娇, 罗南都, 杜作晨, 颜家红, 马金花, 曹秀丽, 何志旭, 黄佩*, 陈艳*
遵义医科大学附属医院、贵州省儿童医院小儿内科, 遵义医科大学组织损伤修复
与再生医学省部共建协同创新中心, 贵州遵义 563000

摘要 目的: 分析不同 EB 病毒 (EBV) DNA 载量的噬血细胞综合征 (HLH) 患儿临床特征差异, 探讨差异指标与患儿预后的关系。方法: 收集 2015 年 1 月至 2022 年 4 月在我院诊治的共 73 例 HLH 患儿的临床资料, 将患儿按照 EBV 拷贝数分为阴性组 ($\leq 5 \times 10^2$ copies/ml)、低载量组 ($> 5 \times 10^2 \sim < 5 \times 10^5$ copies/ml) 和高载量组 ($\geq 5 \times 10^5$ copies/ml)。比较 3 组患儿的临床症状和实验室指标, 采用 ROC 曲线确定差异指标的最佳截断值。应用 Cox 回归模型分析影响患儿预后的独立危险因素, 并分析各组患儿生存情况。结果: 高载量组女性患儿比例、肝脾淋巴结肿大率和血液、肝脏、循环、中枢神经系统受累率均高于阴性组; 高载量组 DIC 发生率和中枢神经系统受累率高于低载量组; 低载量组肝肿大率及循环系统受累率高于阴性组 ($P < 0.05$)。高载量组 PLT 计数明显低于阴性组, 而 GGT、TBIL、CK-MB、LDH、TG、SF 水平及器官受累数明显高于阴性组; 高载量组 CK、LDH、SF 水平和器官受累数明显高于低载量组; 低载量组 GGT 和 TBIL 水平明显高于阴性组 ($P < 0.01$)。在治疗方面, 高、低载量组使用血液净化疗法的比例明显高于阴性组患儿。应用 ROC 曲线分析显示, PLT、LDH、TG 及 SF 的最佳截断值分别为 49.5、1139、3.12、1812; 将上诉实验室指标按照截断值进行二分类同时将差异临床症状纳入 Cox 回归模型, 单因素分析结果显示, LDH > 1139 U/L、SF > 1812 μ g/L、中枢神经系统功能障碍、器官损害数、DIC 及未采用血液净化疗法是影响患儿预后的危险因素 ($P < 0.05$); 多因素分析显示, PLT $\leq 49.5 \times 10^9$ /L、中枢神经系统功能障碍是影响患儿预后的危险因素 ($P < 0.05$)。生存分析显示三组患儿生存率无统计学差异。结论: EBV-DNA 高载量组 HLH 患儿预后不良因素的发生率更高, 而经血液净化疗法治疗后三组患儿生存率无统计学差异, 因此早期识别并应用血液净化疗法对高载量组 HLH 患儿具有重要意义。

关键词 噬血细胞综合征; EB 病毒 DNA 载量; 预后影响因素; 血液净化; 儿童

中图分类号 R725; R551

文献标识码 A

doi: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.01.041

Clinical Characteristics of Children with Hemophagocytic Syndrome with Different EB Virus DNA Loads

HUANG Jiao-Jiao, LUO Nan-Du, DU Zuo-Chen, YAN Jia-Hong, MA Jin-Hua, CAO Xiu-Li, HE Zhi-Xu, HUANG Pei*, CHEN Yan*

Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Children's Hospital; Collaborative Innovation Center for Tissue Injury Repair and Regenerative Medicine of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

* Co-corresponding Author: CHEN Yan, Senior Physician, Professor, Tutor of Doctorial Postgraduate. E-mail: cyz600@163.com; HUANG Pei, Associate Research Professor. E-mail: fenglin4620@163.com

Abstract **Objective:** To analyze the clinical characteristics of hemophagocytic syndrome (HLH) children with different EB virus (EBV) DNA loads, and to explore the relationship between differential indicators and prognosis. **Methods:** Clinical data of 73 children with HLH treated in our hospital from January 2015 to April 2022 were collected. According to EBV DNA loads, the children were divided into negative group ($\leq 5 \times 10^2$ copies/ml), low load group ($> 5 \times 10^2 \sim < 5 \times 10^5$ copies/ml) and high load group ($\geq 5 \times 10^5$ copies/ml). The clinical symptoms and laboratory indexes of the three groups were compared, and the ROC curve was used to determine the best cut-off value of the different indexes. Cox regression model was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of children, and to analyze the survival of children in each group. **Results:** The proportion of female children, the swelling rate of liver and spleen lymph nodes and the involvement rate of blood, liver, circulation and central nervous system in the high load group were higher than those in the negative group. The incidence of disseminated intravascular coagulation (DIC) and central nervous system (CNS) involvement in the high load group were higher than those in the low load

基金项目: 省部共建协同创新中心项目(教科科技函【2020】39号); 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才-CXTD[2021]010、黔科合基础[2020]1Y313); 遵义市科技计划项目(遵市科合 HZ 字[2021]10号)

* 共同通信作者: 陈艳, 主任医师, 教授, 博士研究生导师. E-mail: cyz600@163.com; 黄佩, 副研究员. E-mail: fenglin4620@163.com

2022-07-20 收稿; 2022-08-24 接受

group. The liver swelling rate and circulatory system involvement rate in the low load group were higher than those in the negative group ($P < 0.05$). PLT counts in the high load group were significantly lower than those in the negative group, and the levels of GGT, TBIL, CK-MB, LDH, TG, SF, and organ involvement were significantly higher than those in the negative group. The levels of CK, LDH, SF and the number of organ involvement in the high load group were significantly higher than those in the low load group. The levels of GGT and TBIL in low load group were significantly higher than those in negative group. In terms of treatment, the proportion of blood purification therapy in the high and low load group was significantly higher than that in the negative group ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the best cut-off values of PLT, LDH, TG and SF were 49.5, 1139, 3.12 and 1812, respectively. The appellate laboratory indicators were dichotomized according to the cut-off value, and the differential clinical symptoms were included in the Cox regression model. Univariate analysis showed that $LDH > 1139$ U/L, $SF > 1812$ μ g/L, dysfunction of central nervous system, number of organ damage, DIC and no blood purification therapy were the risk factors affecting the prognosis of children ($P < 0.05$); Multivariate analysis shows that $PLT \leq 49.5 \times 10^9/L$ and dysfunction of central nervous system were risk factors affecting the prognosis of children ($P < 0.05$). Survival analysis showed that there was no significant difference in the survival rate among the three groups. **Conclusion:** The incidence of adverse prognostic factors in children with HLH in the EBV-DNA high load group is higher, and there is no significant difference in the survival rate of the three groups after blood purification therapy. Therefore, early identification and application of blood purification therapy is of great significance for children with HLH in the high load group.

Key words hemophagocytic syndrome; EB virus DNA loads; prognostic factors; blood purification; children

J Exp Hematol 2023, 31(1): 261-267

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 又称噬血细胞综合征(Hemophagocytic syndrome, HPS), 是一种免疫系统过度激活的炎症反应综合征, 以全血细胞减少、高铁蛋白血症和“细胞因子风暴”为主要临床特征^[1]。HLH 通常分为原发性 HLH 和继发性 HLH, 原发性 HLH 是指存在遗传性的 HLH 相关基因缺陷, 继发性 HLH 多由感染、风湿免疫疾病及肿瘤等诱发, 其中 EBV 感染相关 HLH (EBV-HLH) 在继发性 HLH 中最为常见且预后较差^[2]。研究表明, EBV-HLH 患儿若未经有效治疗, 其一年总体生存率仅为 25%, 多数患儿死于多器官功能衰竭^[3]。目前, EBV-HLH 的一线治疗为 HLH-1994 方案^[4], 本课题组前期将该方案与血液净化联合, 发现其可将重型患儿死亡率由 61% 降至 31% 左右^[5]。文献报道, EBV-DNA 载量高低与鼻咽癌、传染性单核细胞增多症、慢性活动性 EBV 感染等疾病的发生、发展及预后密切相关^[6], 但 EBV-DNA 载量在 HLH 的疾病进程中仍有待研究。对此, 本研究通过回顾性分析遵义医科大学附属医院 2015 年 1 月至 2022 年 4 月明确诊断为 HLH 患儿的临床资料, 寻找不同 EBV-DNA 载量组的 HLH 患儿临床特征差异, 探讨差异指标与患儿预后相关因素的关系及不同治疗方式对各组患儿生存的影响, 为 HLH 的诊疗提供参考。

对象和方法

病例资料

选取 2015 年 1 月至 2022 年 4 月遵义医科大学附属

医院 73 例明确诊断为 HLH 的患儿作为研究对象, 对其临床资料进行回顾性分析。以患儿入院后最高 EBV-DNA 载量为参考, 将患儿分为 EBV 阴性组 ($\leq 5 \times 10^2$ 拷贝/ml) (21 例)、EBV 低载量组 ($> 5 \times 10^2 \sim < 5 \times 10^5$ 拷贝/ml) (31 例) 和 EBV 高载量组 ($\geq 5 \times 10^5$ 拷贝/ml) (21 例)。纳入标准: 符合 2004 年国际组织细胞协会公布的 HLH 诊断标准^[7]; 发病年龄 ≤ 14 岁; 患儿入院后行 EBV-DNA 检测; 受检者监护人充分知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: 发病年龄 > 14 岁; 入院未行 EBV-DNA 检测; 合并其他肿瘤疾病。本研究获得医院伦理委员会同意并备案 (KLL-2022-617)。

资料收集

收集患儿临床资料, 包括年龄、性别、症状、体征、实验室检查 (PLT、WBC、Hb 等)、器官和系统损害情况、治疗方式等。

随访

主要采用门诊和电话方式随访。随访开始时间定为患儿出院时间, 终止日期定为 2022 年 4 月或失访时间。

统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。计数资料以例数(率) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q1, Q3)$] 表示, 非正态分布资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic, ROC) 明确最佳临界值及敏感度和特

异度。利用 Cox 比例风险回归模型进行预后分析(首先进行单因素 Cox 回归分析,选出 $P < 0.1$ 的变量,再将筛选出的变量纳入多因素 Cox 回归分析)。 $P < 0.05$ 示差异具有统计学意义。

结 果

患者一般资料

本研究共纳入 73 例 HLH 患儿,其中 EBV⁻组、低载量组、高载量组分别为 21 例(28.77%)、31 例(42.47%)、21 例(28.77%)。EBV⁻组患儿中位年龄为 70(6-196)个月,低载量组为 27(9-152)个月,高载量组为 47(8-149)个月,3 组患儿年龄无统计学差异。EBV⁻组中男性 15 例,女性 6 例;低载量组男性 16 例,女性 15 例;高载量组男性 6 例,女性 15 例,其中高载量组女性患儿比例较阴性组多($P = 0.002$)(表 1)。

临床特征比较

3 组患儿发热率均为 100%,与 EBV⁻组比较,高载量组患儿肝肿大($P = 0.009$)、脾肿大率($P = 0.002$)、淋巴结肿大率($P = 0.019$)、血液系统受累率($P = 0.002$)、肝脏受累率($P = 0.014$)、循环衰竭

发生率($P = 0.000$)、中枢神经系统受累率($P = 0.003$)高。与较低载量组比较,高载量组患儿 DIC 发生率($P = 0.002$)、中枢神经系统受累率($P = 0.013$)高。与 EBV⁻组比较,低载量组患儿肝肿大率($P = 0.013$)、循环衰竭发生率($P = 0.011$)、中枢神经系统受累率($P = 0.020$)高。治疗方式上,高、低载量组患儿采用血液净化的比例高于阴性组($P = 0.014$, $P = 0.020$)。3 组患儿皮疹、黄疸、骨髓噬血现象、心肌损害、呼吸衰竭、消化系统功能障碍发生率无统计学差异($P > 0.05$)(表 2)。

实验室指标比较

EBV 高载量组患儿 PLT 数明显低于阴性组($P = 0.004$),但 GGT($P = 0.002$)、TBIL($P = 0.002$)、CK-MB($P = 0.002$)、LDH($P = 0.004$)、TG($P = 0.013$)、SF($P = 0.008$)、器官损害数($P = 0.001$)均明显高于阴性组;高载量组患儿 CK($P = 0.009$)、LDH($P = 0.013$)、SF($P = 0.005$)、器官损害数($P = 0.017$)均明显高于低载量组;低载量组患儿 GGT($P = 0.002$)、TBIL($P = 0.005$)均明显高于阴性组。3 组患儿 WBC、NEUT、Hb、CRP、ALT、AST、PT、APTT、FIB 无统计学差异($P > 0.05$)(表 3)。

Table 1. Comparison of general data among three groups

Projects	EBV ⁻ group (n=21)	EBV DNA low load group(n=31)	EBV DNA high load group(n=21)	N-L		N-H		L-H	
				Z/ χ^2	P	Z/ χ^2	P	Z/ χ^2	P
Median age(month) ^a	70(15,124)	27(19,52.5)	47(26,88)	-1.409	0.159	-0.491	0.624	-1.792	0.073
Sex ^b				3.195	0.074	9.545	0.002	2.723	0.099
Male	16(76.19)	16(51.61)	6(28.57)						
Female	5(23.81)	15(48.87)	15(71.43)						

a: Mann-Whitney U test; b: Chi-square test. N-L: EBV negative group compared to EBV DNA low load group; N-H: EBV negative group compared to EBV DNA high load group; L-H: EBV DNA low load group compared to EBV DNA low load group.

Table 2. Comparison of clinical characteristics among three groups (n, %)

Projects	EBV ⁻ group (n=21)	EBV DNA low load group (n=31)	EBV DNA high load group (n=21)	N-L		N-H		L-H	
				χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
Persistent fever	21(100)	31(100)	21(100)						
Hepatomegaly	10(47.62)	25(80.65)	18(85.71)	6.206	0.013	6.857	0.009	0.225	0.635
Splenomegaly	7(33.33)	18(58.06)	17(80.95)	3.067	0.080	9.722	0.002	2.980	0.084
Lymphadenopathy	11(52.38)	19(61.29)	18(85.71)	0.407	0.523	5.459	0.019	3.639	0.056
Rash	1(4.76)	5(16.12)	2(9.52)	1.585	0.208	0.359	0.549	0.469	0.494

(to be continued)

(continued)

Projects	EBV ⁻ group (n =21)	EBV DNA low load group (n =31)	EBV DNA high load group (n =21)	N-L		N-H		L-H	
				χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
Jaundice	0(0)	4(12. 90)	5(23. 81)	1. 400	0. 237	3. 632	0. 057	0. 418	0. 518
Hemophagocytosis	11(52. 38)	19(61. 29)	13(61. 90)	0. 407	0. 523	0. 389	0. 533	0. 002	0. 964
Mycotic infection	5(23. 81)	5(16. 13)	3(14. 29)	0. 110	0. 741	0. 154	0. 694	0. 000	1. 000
DIC	6(28. 57)	5(16. 13)	12(57. 14)	0. 536	0. 464	3. 500	0. 061	9. 570	0. 002
Blood system failure	11(52. 38)	22(70. 97)	20(95. 24)	1. 865	0. 172	9. 977	0. 002	3. 314	0. 069
Liver failure	12(57. 14)	25(80. 65)	19(90. 48)	3. 369	0. 066	6. 035	0. 014	0. 929	0. 335
Respiratory failure	8(38. 10)	10(32. 26)	7(33. 33)	0. 188	0. 664	0. 104	0. 747	0. 007	0. 935
Digestive system failure	5(23. 81)	4(12. 90)	5(23. 81)	0. 418	0. 518	0. 000	1. 000	0. 418	0. 518
Circulatory system failure	5(23. 81)	19(61. 29)	17(80. 95)	6. 473	0. 011	13. 745	0. 000	2. 710	0. 100
Central nervous system failure	2(9. 52)	6(19. 35)	11(52. 38)	0. 929	0. 335	9. 024	0. 003	6. 206	0. 013
Blood purification	2(9. 52)	12(38. 71)	9(42. 86)	5. 420	0. 020	6. 035	0. 014	0. 089	0. 765

Table 3. Comparison of laboratory indexes among three groups

Indexes	EBV ⁻ group (n =21)	EBV DNA low load group (n =31)	EBV DNA high load group (n =21)	N-L		N-H		L-H	
				Z	P	Z	P	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	1. 86(1. 44 3. 52)	1. 44(0. 85 2. 97)	1. 58(0. 93 2. 47)	-1. 772	0. 076	-1. 737	0. 083	-0. 326	0. 744
NEUT($\times 10^9/L$)	0. 82(0. 43 1. 72)	0. 52(0. 52 1. 06)	0. 57(0. 34 0. 93)	-1. 865	0. 062	-1. 585	0. 113	0. 000	1. 000
Hb(g/L)	89(81. 5 113)	98(81 106)	93(82 107)	-0. 009	0. 993	-0. 453	0. 650	-0. 299	0. 765
PLT($\times 10^9/L$)	80(54 124. 50)	59(30. 00 102)	45(27. 5 61. 00)	-1. 604	0. 109	-2. 894	0. 004	-1. 530	0. 126
CRP(mg/L)	16. 7 (5. 3 50. 3)	18. 42 (6. 80 31. 31)	38. 20 (11. 75 84. 38)	-0. 123	0. 902	-1. 503	0. 133	-1. 732	0. 083
ALT(U/L)	82(34. 5 311)	114(65 422)	112(60. 5 359)	-0. 727	0. 467	-0. 742	0. 458	-0. 131	0. 896
AST(U/L)	182(83 104. 50)	305(105 525)	373(206. 5 1074. 50)	-0. 522	0. 602	-1. 547	0. 122	-1. 352	0. 176
GGT(U/L)	37(16 161. 50)	176(112 405)	187(114. 5 387. 5)	-3. 087	0. 002	-3. 032	0. 002	-0. 103	0. 918
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	8. 4(6. 2 14. 05)	14. 30(8. 4 54. 6)	24(10. 7 65. 3)	-2. 826	0. 005	-3. 057	0. 002	-0. 849	0. 396
ALB(g/L)	30. 4(27. 1 35. 65)	31(28. 2 38. 1)	29. 9(23. 25 34. 95)	-0. 646	0. 518	-0. 470	0. 639	-1. 268	0. 205
CK(U/L)	74(38 359)	64(45 135)	124(68. 5 658. 5)	-0. 252	0. 801	-1. 333	0. 182	-2. 602	0. 009
CK-MB(U/L)	28(18 34. 5)	35(22 44)	45(33. 5 62)	-1. 437	0. 151	-3. 045	0. 002	-1. 725	0. 084
LDH(U/L)	825(532 1767. 5)	984(801 1537)	1512(1042. 5 4409)	-1. 054	0. 292	-2. 855	0. 004	-2. 490	0. 013
TG(mmol/L)	2. 24(1. 84 3. 51)	3. 16(2. 32 4. 09)	3. 44(2. 77 4. 91)	-1. 688	0. 091	-2. 478	0. 013	-1. 436	0. 151
PT(s)	11(9. 35 16. 3)	11. 9(10. 85 15. 00)	12. 8(11 16. 25)	-0. 986	0. 324	-1. 472	0. 141	-0. 756	0. 450
APTT(s)	44. 8(3. 05 59. 45)	40. 90(33. 1 59. 6)	46(35. 4 54. 8)	-0. 243	0. 808	-0. 176	0. 860	-0. 410	0. 681
FIB(g/L)	1. 58(0. 99 1. 86)	1. 18(0. 77 1. 50)	1. 04(0. 79 1. 51)	-1. 735	0. 083	-1. 912	0. 056	-0. 345	0. 730
SF($\mu\text{g/L}$)	3107. 8 (1385. 3 13797. 0)	2668. 7 (1476. 6 17541. 8)	15037. 7 (6251. 85 40470. 15)	-0. 289	0. 773	-2. 654	0. 008	-2. 825	0. 005
Number of organ failure	2(1 3)	3(2 4)	3(3 6)	-1. 618	0. 106	-3. 212	0. 001	-2. 381	0. 017

预后及生存分析

差异指标 PLT、LDH、TG 及 SF 的 ROC 曲线下面积分别为 0.594 (0.438 - 0.749)、0.668 (0.538 - 0.797)、0.501 (0.357 - 0.645)、0.558 (0.422 - 0.694)。PLT、LDH、TG 及 SF 的最佳截断值分别为 49.5、1139、3.12、1812，诊断敏感度分别为 61.9%、71.4%、61.9%、95.5%；诊断特异度分别为 65.4%、62%、52%、32% (图 1)。

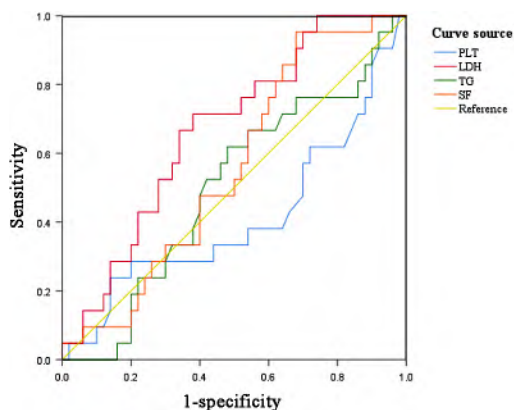


Figure 1. ROC curve of the best cut-off value of difference indexes.

将以上实验室指标截断值和 3 组患儿差异症状纳入单因素 COX 回归分析，结果显示，LDH > 1139 U/L、SF > 1812 μg/L、中枢神经系统功能障碍、器官损害数、DIC 及未采用血液净化是影响患儿预后的危险因素 ($P < 0.05$) (表 4)。通过卡方检验分析 3 组患儿上述实验室指标，结果显示，高载量组中 LDH > 1139 U/L 的比例明显高于低载量组 (71.43% vs 35.48%; $\chi^2 = 6.470, P = 0.011$)；高载量组中 SF > 1812 μg/L 比例为 95.24%，低载量组比例为 70.97%，阴性组比例为 57.14%，高载量组中 SF > 1812 μg/L 的比例明显高于低载量组 ($\chi^2 = 4.748, P = 0.029$) 和阴性组 ($\chi^2 = 8.400, P = 0.004$)，其余临床症状差异见表 2。

将单因素回归分析中 $P < 0.1$ 的指标纳入多因素回归分析结果显示，PLT $\leq 49.5 \times 10^9/L$ 、中枢神经系统功能障碍是影响患儿预后的危险因素 ($P < 0.05$) (表 5)。通过卡方检验分析 3 组患儿 PLT 结果显示，高载量组中 PLT $\leq 49.5 \times 10^9/L$ 的比例明显高于阴性组 (61.90% vs 19.04%; $\chi^2 = 8.005, P = 0.005$)。生存分析结果显示，高载量组患儿生存率为 57.14%，低载量组患儿生存率为 74.19%，阴性

Table 4. Univariate Cox regression analysis of 73 children with HLH

Influencing factors	B	SE	Wald χ^2	P	HR (95% CI)
PLT $\leq 49.5 \times 10^9/L$	0.841	0.441	3.631	0.057	2.319 (0.976 5.507)
LDH > 1139 U/L	1.177	0.484	5.920	0.015	3.243 (1.257 8.368)
TG ≥ 3.12 mmol/L	0.621	0.450	1.906	0.167	1.861 (0.771 4.493)
SF > 1812 μg/L	2.060	1.026	4.035	0.045	7.848 (1.051 58.582)
Hepatomegaly	0.840	0.624	1.810	0.179	2.315 (0.681 7.867)
Splenomegaly	-0.488	0.437	1.247	0.264	0.614 (0.26 1.446)
Lymphadenopathy	-0.180	0.450	0.160	0.689	0.835 (0.346 2.017)
Blood system failure	0.683	0.557	1.505	0.220	1.98 (0.665 5.894)
Liver failure	1.156	0.745	2.405	0.121	3.176 (0.737 13.679)
Circulatory system failure	0.373	0.450	0.684	0.408	1.451 (0.6 3.508)
Central nervous system failure	1.980	0.455	18.907	0.000	7.244 (2.967 17.686)
Number of organ damage	1.740	0.454	14.688	0.000	5.7 (2.34 13.881)
DIC	1.017	0.439	5.363	0.021	2.765 (1.169 6.538)
Blood purification	1.006	0.438	5.270	0.022	2.735 (1.159 6.456)

Table 5. Multivariate Cox regression analysis of 73 children with HLH

Influencing factors	B	SE	Wald χ^2	P	HR (95% CI)
PLT $\leq 49.5 \times 10^9/L$	1.149	0.456	6.360	0.012	3.154 (1.292 7.703)
Central system failure	2.183	0.417	21.430	0.000	8.869 (3.52 22.247)

组患儿生存率为 80.95% 3 组的生存率比较无统计学差异 ($P > 0.05$) (图 2)。

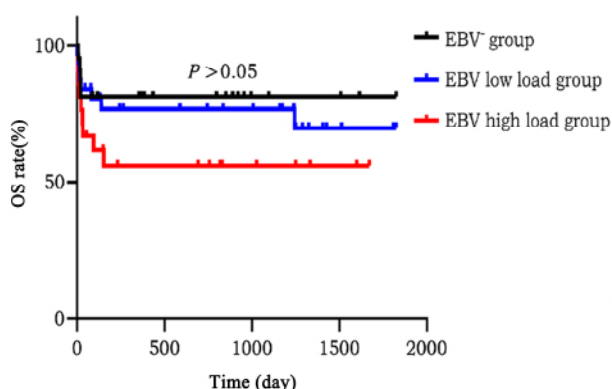


Figure 2. Survival curve of three groups of patients.

讨 论

EB 病毒 (EBV) 是一种嗜人淋巴细胞的疱疹病毒, 在人群中普遍感染过 EBV, 且在儿童中尤为常见, 我国约 80% 的 EB 病毒感染发生在 6 岁以前, 感染严重者可发展为 EBV-HLH^[8]。

在 EBV-HLH 患儿中, EBV 可通过感染 CD8⁺ T 细胞使之增殖活化, 进而释放大量炎性介质^[9]。研究表明, 在传染性单核细胞增多症中 CD8⁺ T 细胞数量与 EBV-DNA 载量呈正相关, 表明高病毒载量可能会驱动 CD8⁺ T 细胞增殖活化^[10]。因此, EBV-DNA 载量可能与 HLH 疾病进展密切相关。本研究感染高载量 EBV 的 HLH 患儿以女性居多, 这与文献^[11]报道结果一致。EBV-HLH 患儿临床症状严重, 以持续高热、肝脾淋巴结肿大及全身多器官系统受累为主要临床特征^[12]。本研究结果显示, EBV 高载量组更易发生肝脾淋巴结肿大, 提示, 高载量组淋巴造血器官受炎性因子累及的机率更大。弥散性血管内凝血 (DIC) 是一种以全身小血管内广泛纤维蛋白原沉积的病理综合征, 因损害机体器官血供, 常常引起全身多器官功能障碍^[13]。有研究指出, DIC 是脓毒症患者多器官衰竭及死亡的独立危险因素^[14]。本研究结果显示, 高载量组患儿 DIC 发生率 (57.14%) 明显高于低载量组 (16.13%), 且器官功能障碍数明显高于低载量组和阴性组, 因此, 高载量组患儿 DIC 的高发率可能是该组易发生多器官功能障碍的因素之一。文献报道, HLH 并发中枢神经系统病变患儿预后差, 病死率高^[15-16]。本研究高载

量组患儿不仅血液、肝脏、循环系统受累率高, 其中枢神经系统功能障碍的发生率也高, 此外, 本研究单因素和多因素回归分析结果均显示, 中枢神经系统受累是影响患儿预后的独立危险因素, 表明, 高载量组患儿更易发生多器官功能衰竭且预后更差。

HLH 患儿实验室指标以血细胞减少和血清铁蛋白水平升高为主要特征, 同时伴有 LDH、TG 和肝酶升高及 FIB 降低等实验室指标异常^[17]。Kwark 等^[18]研究表明血小板计数 (PLT) $< 50 \times 10^9/L$ 是 HLH 患者不良预后的独立危险因素; Thachil 等^[19]研究表明, 血小板减少与患者不良预后及器官衰竭相关。本研究中高载量组患儿 PLT 数明显低于低载量和阴性组, 且预后分析结果显示 PLT $< 49.5 \times 10^9/L$ 是 HLH 患儿预后不良的危险因素, 表明, 高载量组的预后可能更差, 提示临床需定期监测患儿 PLT 并及时补充。血清铁蛋白 (SF) 可在机体急性炎症、感染、肿瘤等病理情况下升高, 文献报道, SF $\geq 6000 \mu g/L$ 与 HLH 患者的死亡显著相关^[20]; 另有研究报道了 SF 高低水平与 HLH 疾病严重程度及预后密切相关^[21]。本研究单因素分析结果显示, 高载量组 SF 水平显著高于低载量组和阴性组且 SF $> 1812 \mu g/L$ 是影响 HLH 患儿的危险因素, 提示高 SF 水平可能是该组患儿病情严重的因素之一。另外, 本研究高、低载量组患儿 TBIL 及 GGT 均显著高于阴性组患儿, 乳酸脱氢酶 (LDH) 水平高载量组高于低载量组和阴性组, 表明, HLH 患儿肝酶的升高可能与 EB 病毒感染有关, 且其载量高低与 LDH 水平变化有关。LDH 广泛存在于全身各组织器官, 其升高往往预示机体的病理变化, Tang 等^[22]研究表明, LDH 水平升高是 HLH 患儿的不良预后因素。本研究结果显示, LDH $> 1139 U/L$ 为影响 HLH 患儿的危险因素, 这与上述文献报道结果一致。甘油三酯 (TG) 升高作为 HLH 的诊断标准之一, 研究发现, 当 HLH 病情得到控制时, 其水平也会下降, 因此, TG 水平可以作为 HLH 病情进展的评估指标^[23]。本研究 EBV 高载量组 TG 水平较阴性组高, 表明, 其病情进展较另外两组往往更重。肌酸激酶 (CK) 及其同工酶 (CK-MB) 升高通常预示心肌损害, 本研究高载量组患儿 CK、CK-MB 水平分别高于低载量组和阴性组, 提示, 高载量组患儿心肌损害更重。

以上临床症状和实验室指标均表明, EBV 高载量组患儿更易发生多器官功能障碍且预后不良危险因素发生率更高。本研究预后分析结果显示, 未采用血液净化疗法是影响患儿预后的危险因素。同时本课题组前期研究结果表明, 早期采用血液净化联

合化学免疫疗法可快速降低重型 EBV-HLH 患儿体温、EBV-DNA 拷贝数、血清铁蛋白、肝酶、LDH、细胞因子水平并改善预后^[24]。本研究结果显示,高、低载量组血液净化疗法采用率较阴性组患儿更高,这可能是 3 组患儿生存没有差异的重要原因,因此,进一步说明血液净化疗法可改善 EBV-HLH 患儿预后。

综上,在儿童 HLH 中,当 EBV-DNA 载量 $\geq 5 \times 10^5$ 拷贝/ml 时需警惕患儿出现多器官功能障碍及不良预后,临床上对于上述患儿需更加注意监测血小板及各项实验室指标变化,同时关注中枢神经系统功能,治疗方面采取血液净化疗法可改善患儿预后。

参 考 文 献

- Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*, 2021, 41(1): 7-18.
- Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 2020, 135(11): 826-833.
- Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107606.
- 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版). *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499.
- 蒋学琴,黄娇娇,黄成双,等. 儿童重型噬血细胞综合征的临床特征及预后相关因素分析. *中华医学杂志*, 2022, 102(28): 2181-2188.
- Fujiwara S, Nakamura H. Chronic active Epstein-Barr virus infection: is it immunodeficiency, malignancy, or both?. *Cancers*, 2020, 12(11): 3202.
- Henter JL, Home A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- 田巧焕,朱淑霞. 儿童 EB 病毒感染及其相关常见疾病研究进展. *国际病毒学杂志*, 2017, 24(1): 69-72.
- Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-1 down-regulates tumor necrosis factor- α (TNF- α) receptor-1 and confers resistance to TNF- α -induced apoptosis in T cells. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1607-1617.
- Ruf S, Wagner HJ. Determining EBV load: current best practice and future requirements. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 9(2): 139-151.
- Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 41(2): 103-109.
- Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 2017, 8: 1902.
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*, 2018, 131(8): 845-854.
- Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*, 2005, 33(2): 341-348.
- 左学兰. 巨噬细胞活化综合征诊断和治疗新进展. *临床内科杂志*, 2017, 34(5): 309-311.
- Zheng HY. Current treatment for central nervous system involvement in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(15): 1765-1766.
- Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2020, 135(16): 1332-1343.
- Kwak A, Jung N, Shim YJ, et al. A retrospective analysis of etiology and outcomes of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adults. *Yeungnam Univ J Med*, 2021, 38(3): 208-218.
- Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients?. *Br J Haematol*, 2017, 177(1): 27-38.
- Belfeki N, Strazzulla A, Picque M, et al. Extreme hyperferritinemia: etiological spectrum and impact on prognosis. *Reumatismo*, 2020, 71(4): 199-202.
- Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(1): 154-155.
- Tang YM, Luo Z. Prognostic factors of early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine*, 2018, 110: 481-482.
- Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Intern Med*, 2009, 48(10): 775-781.
- Huang P, Huang C, Xu H, et al. Early use of blood purification in severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Pediatrics*, 2020, 145(6): e20193197.