

44例成人EB病毒性肝炎临床诊疗规律及中医病机初探*

黄宁宇¹, 刘洋², 于浩³, 江宇泳³, 杜宏波⁴

(1.国家中医药管理局中医师资格认证中心,北京 100029;2.河北大学附属医院质量控制办公室,保定 071000;3.首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合二科,北京 100015;4.北京中医药大学东直门医院脾胃病科/感染科,北京 100700)

摘要:【目的】探讨成人EB病毒性肝炎是具有独特临床表现与诊疗规律的肝炎类型,目前临床诊疗规律及中医研究均较少。【方法】本研究以2011年1月—2013年1月间北京地坛医院收治的成人EB病毒性肝炎为对象进行回顾性研究。【结果】总计筛查患者149名,符合纳入标准者44名,平均年龄24.5岁,男女比例23:21,发病时间规律不明显。发热、咽痛、扁桃体肿大、乏力、淋巴结肿大等是最为常见的临床表现。抗EB-IgM是诊断EB病毒感染的最常用病原检查,敏感性高于传统嗜异凝集实验。EB病毒性肝炎的肝损害特征与常见病毒性肝炎相似,均为肝实质炎症损害,但乳酸脱氢酶(LDH)的升高更为突出,同时多伴有轻度胆汁淤积;异形淋巴细胞、淋巴细胞及CD8⁺T细胞升高是主要的血细胞变化特征。肝脾增大,尤其是脾脏增大较为常见(31/44)。支持治疗及保肝治疗是基础治疗,部分患者需要接受抗病毒治疗。多数患者预后良好,部分患者可以出现病毒感染的慢性化及重型化。本组患者痊愈5例,好转37例,未愈1例,恶化1例。该组患者平均病程24d,平均住院时间15d。【结论】EBV是值得重视的肝损害病原。本组成人EB病毒性肝炎缺乏季节特征。除肝功能异常外,发热、淋巴结(或扁桃体、脾脏)肿大、淋巴及单核细胞异常升高是常见表现。其中,异形淋巴细胞升高与乳酸脱氢酶(LDH)升高具有特殊提示价值。EB病毒感染的抗病毒治疗适应症、疗程及中远期疗效仍欠明确,重症倾向患者使用抗病毒治疗可能有助于改善预后。EB病毒性肝炎中存在慢性化病例,其长期预后仍不明确。EB病毒性肝炎具有典型的中医温病传变特征,可参照卫气营血传变理论结合现代药理研究开展治疗。中医药在改善消化道症状,加快肝功能的恢复并稳定退热方面显示出一定疗效。EB病毒性肝炎的诊疗规律仍欠清晰,需要未来进一步的研究。

关键词:EB病毒性肝炎;成人;抗病毒治疗;中医

中图分类号:R512.6

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2019)06-0567-05

由EB病毒感染引发的肝脏炎症称为EB病毒性肝炎。EB病毒是嗜肝病毒外最常见的肝炎病因之一^[1]。本课题组前期调查资料显示,北京地坛医院在2011年1月—2013年1月期间的住院病例中,EB病毒感染性肝炎是继急性乙型肝炎、未分型肝炎、戊型肝炎、药物性肝损伤后第5位急性肝损伤病因。文献复习提示,成人EB病毒性肝炎临床报道较少,其疾病规律仍欠清晰,有必要对此类患者的临床特征及临床诊疗规律进行研究。

*基金项目:北京中医药大学名医培育计划[2018]-98支持。
作者简介:黄宁宇(1979-),男,硕士,主治医师,从事传染病及肝病的中西医诊疗方向研究。
通讯作者:杜宏波:E-mail:duhongbutcm@126.com。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 2011年1月—2013年1月北京地坛医院住院部收治的诊断为EB病毒性肝炎患者。同时需要满足以下至少1项EB病毒感染标准:1)血清或肝组织EBV-DNA阳性。2)组织或外周血中发现EBER-1阳性细胞。3)抗EB-IgM阳性,或抗VCA-IgM阳性,或抗VCA-IgG \geq 5120,抗EA-IgG \geq 640中任一阳性^[2]。年龄14~80岁之间,男女不限;治疗时间超过3d,有前后肝功能复查结果者。

1.2 排除标准 正在服用可能影响肝脏功能的药物者。存在基础肝病或有其他可能影响肝脏功能的疾病(如合并急慢性肝炎)。存在其他可能影响疾病临床表现的基础疾病者(如HIV感染)。

1.3 研究方案与数据统计 本研究采用单一中心回顾性队列研究方案, epidata 3.1 建立数据库, SPSS 22.0 进行统计分析。对纳入患者的基线特征、临床表现、检验指标、治疗预后等进行分析。其中符合正态分布的计量资料采用均数加减标准差进行描述, 其数据比较采用 *t* 检验, 其他资料分别采用计数等方式对应处理; 为直观展示部分指标的异常程度, 本研究引入损伤指数概念, 即以特定指标参考范围的中位数作为基准值, 将目标人群相应指标的均数与该基准值进行比较, 获得的倍数作为损伤指数。如谷丙转氨酶(ALT)正常参考值为 19~40 U/L, 所研究人群平均转氨酶水平为 393 U/L, 其损伤指数为 $393 \div (19+40)/2 = 13.3$ 提示目标人群 ALT 平均水平为正常人群平均水平的 13.3 倍。

2 结果

2.1 一般情况 总计筛查患者 149 名, 符合纳入标准者 44 名。其中, 平均年龄 24.5 岁, 最小 15 岁, 最大 65 岁。男女比例为 23:21, 无明显性别差异; 学生 26 人, 以大学生为主。本组患者未显示明确季节流行特征, 其发病时间较为分散, 未见典型冬春发病规律。按照月份分布的发病人次比例见图 1。

表 1 患者发病的月份分布

月份	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
百分比(%)	2.3	4.5	4.5	2.3	18.2	6.8	6.8	11.4	9.1	11.4	9.1	13.6

2.2 临床表现 基于病历主诉及查体信息, 共提取高频临床表现 21 个, 分布情况见图 1。

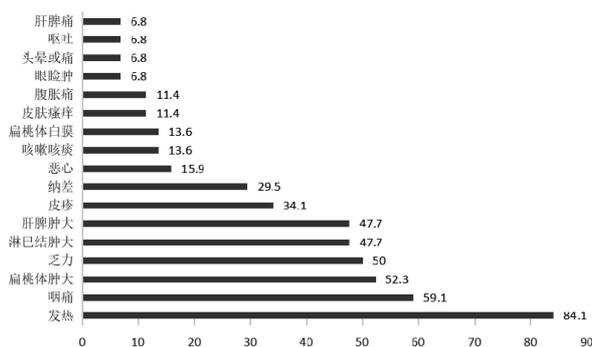


图 1 主要临床表现及其出现频率

发热、咽痛、扁桃体肿大、乏力、淋巴结及肝脾肿大是最为常见的临床表现。

病原学检查情况, 通过抗 EB-IgM 阳性诊断的患者为 40/44 (89.9%), 另外 4 例通过抗 VCA-IgM 及 EBV-DNA 确诊。44 例患者中 21 例进行了嗜异

凝集试验, 4 例阳性, 阳性率 19%。

2.3 肝损害特征 肝生化检查中, 按照损伤指数排列, ALT、谷草转氨酶(AST)、直接胆红素水平(DBIL)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)是上升最为突出的指标。该特征提示, EB 病毒性肝炎容易导致肝实质损害及轻度胆汁淤积。此外, 乳酸脱氢酶(LDH)升高在嗜肝病毒性肝炎中较少见, 考虑与 EBV 诱导的淋巴细胞活跃增殖有关。肌酸激酶 MB 同工酶(CK-MB)升高提示伴有心肌损伤。

表 2 肝生化检查特点

项目	例数	均数	最低值	最高值	标准差	损伤指数
ALT(u/L)	44	393.1	66.0	2 264.0	358.4	13.32
AST(u/L)	44	228.9	34.0	1 433.0	248.7	10.17
DBIL(umol/L)	44	20.4	1.9	189.5	33.9	6.01
GGT(u/L)	41	193.7	23.0	771.0	151.4	5.53
TBIL(umol/L)	44	33.5	5.6	261.0	45.5	3.56
AKP(u/L)	41	286.0	58.0	1 383.0	273.9	3.36
LDH(u/L)	40	422.7	204.0	800.0	131.4	2.32
CK-MB(u/L)	40	15.5	3.0	141.0	358.4	1.24

2.4 血常规特征 血细胞检查中, 异形淋巴细胞的异常升高最为突出。此外 CD8⁺T 细胞的升高、淋巴细胞的升高以及单核细胞的升高均较明显; 与此相反的是中性粒细胞及 CD4⁺T 细胞有下降。

表 3 血常规特征

项目	例数	均数	最低值	最高值	损伤指数
异淋比例(%)	42	19.6	2.0	56.0	19.60*
CD8 ⁺ (cell/ul)	21	4 769.5	597.0	8 873.0	8.23
淋巴细胞(10 ⁹ /L)	44	6.5	0.9	15.6	2.17
淋巴比例(%)	44	60.1	18.0	89.7	2.00
单核细胞(10 ⁹ /L)	39	1.0	0.3	10.9	1.99
白细胞(10 ⁹ /L)	44	10.2	4.4	19.7	1.46
血小板(10 ⁹ /L)	44	202.6	102.0	405.0	1.01
血红蛋白(g/L)	44	128.5	101.0	157.0	0.92
CD4 ⁺ (Cell/ul)	21	813.9	298.0	1 741.0	0.89
中性粒细胞(10 ⁹ /L)	44	2.7	0.8	7.2	0.54

注: 异性淋巴细胞通常不可测及, 故直接使用均数代表损伤程度。

2.5 影像学 部分患者表现为肝脏增大(12/44), 脾脏增大更为常见(31/44)。由于本组资料彩超报告多为描述性信息, 缺乏客观测量值, 故未进一步进行统计分析。本组病例中, 未见脾脏破裂者, 亦未见典型胆囊水肿者。

表4 对症组与抗病毒组的主要基线数据

项目名称	分组	有效人数	均数	标准差	P值
最高体温	对症组	22	38.6	0.8	0.54
	抗病毒组	15	38.7	0.8	
WBC	对症组	27	9.5	4.0	0.64
	抗病毒组	17	11.3	4.3	
LN	对症组	27	7.9	11.1	0.77
	抗病毒组	17	10.2	11.7	
ALT	对症组	27	432.2	417.5	0.48
	抗病毒组	17	330.9	235.3	
TBIL	对症组	27	38.6	53.4	0.17
	抗病毒组	17	25.4	28.7	

3 治疗方案

44例患者28例仅接受对症支持及保肝治疗。另有16例接受抗病毒治疗;其中泛昔洛韦1例,更昔洛韦10例,阿昔洛韦5例,伐昔洛韦1例。7例患者进行了中医证候观察及中药辨证治疗,其中2例同时接受了抗病毒治疗。

4 临床结局

4.1 疾病转归评价方法 本课题专家组基于临床主要症状(食欲、咽痛、体力)评价、体温、血象及肝功能4方面指标制定了转归评价标准。1)痊愈标准:临床主要症状有改善,体温正常3d且末次血常规、肝功能复常。2)好转标准:临床主要症状有改善,体温虽未正常,但低于38℃超过3d;血常规中淋巴粒细胞比例不高于50%;肝功能检查有好转趋势,末次检查ALT及AST低于正常值3倍以下。3)未愈标准:临床主要症状有改善,但未达到好转标准未愈。4)恶化标准:临床主要症状无改善或恶化,且体温、血常规及肝功能等指标较入院时有加重。截止出院时,痊愈患者5例,好转37例,未愈1例,恶化1例。其中恶化患者诊断为亚急性肝衰竭。

4.2 病程与住院时间 44名患者平均住院时间为15d,平均病程24d。其中对症治疗组平均住院日12.7d,抗病毒治疗组19.3d,抗病毒治疗组住院时间较长,但无明显统计学差异, $P=0.127$ 。两组基线数据虽无显著性差异,但抗病毒组白细胞及淋巴细胞水平较高,但其谷丙转氨酶水平及总胆红素水平较低。

5 讨论

EBV是值得重视的肝损害病原 由于中国经济生活条件的迅速提高,五型嗜肝病毒所致肝炎的发病率已经开始明显下降^[3-4]。而急性肝炎患者中,非

传染性肝炎及非嗜肝病毒肝炎发病率则相对提升。本课题组的前期调查中,EB病毒性肝炎占全部收治急性肝炎患者的4.7%,位列第5。这可能与卫生条件改善后,EB病毒感染时间后延^[5],诊出率提升以及缺乏特异性免疫预防措施有关。值得注意的是,排除病例中兼有HIV感染者共有5例,其中3例为HIV感染的首次诊断。由于EB病毒性肝炎既往多作为传染性单核细胞增多症的肝损害分支进行讨论,其本身的临床特征及规律并不清晰,需要临床更多重视及观察研究。

EB病毒性肝炎的独特临床表现及机制:1)流行病学特征 本组成人患者平均年龄24.5岁,大学生较多,季节特征不明显,发病高峰及低谷似乎与学业规律有关。由于EB病毒容易在口咽部及阴道上皮繁殖,唾液及阴道分泌物是重要的带毒体液^[6]。应重点关注口腔及性接触在成人EB病毒性肝炎传播中的流行病学意义。2)临床特征:EB病毒性肝炎的肝损害特征与常见病毒性肝炎类似,但发热、淋巴结(或扁桃体、脾脏)肿大、淋巴及单核细胞异常升高是其特殊临床表现。其中,异形淋巴细胞升高与乳酸脱氢酶(LDH)升高具有特殊提示价值。EB病毒的感染具有泛嗜性与特嗜性共存的特性。作为一种疱疹病毒,EBV对CD21(-)的上皮及近上皮来源细胞(如肝细胞)具有感染能力,gp85/gp25/gp42复合物在其中发挥了关键作用。活化的CTL细胞可对染毒肝细胞发起免疫攻击,这一过程与嗜肝病毒感染情况较为近似,因此其生化损伤特征也较为相似。同时EBV借助病毒囊膜上的gp350/220,可对B细胞为代表的CD21(+)细胞具有特殊感染能力且能诱导细胞异常增殖。在本组患者中,以异型淋巴细胞、淋巴细胞及单核细胞增高为特征的血象发生率高达100%。LDH升高与淋巴细胞高增殖状态有关。

EB病毒性肝炎的抗病毒治疗策略 由于EB病毒感染状态以及与免疫系统交互导致病变过程的复杂性,其抗病毒治疗目前存在较多争论,尚未达成共识^[7]。课题组认为以增殖性改变,如T细胞异常激活和类血液病样表现为主要的患者,抗病毒疗效通常较差。而在组织损伤为主的病变中(如肝炎),抗病毒治疗具有较肯定临床效果。通常在重症化倾向患者中进行抗病毒治疗。目标患者应达到下述条件中的至少1项:1)患者日最高体温>39℃超过3d。2)白细胞计数大于 $15 \times 10^9/L$ 超过3d。3)总胆红素>

171 $\mu\text{mol/L}$ 。EB病毒性肝炎的抗病毒药物通常会选择核苷类抗药物,如更昔洛韦、伐昔洛韦等。课题组认为急性期抗病毒治疗可以迅速抑制病毒复制,减少病毒诱发的免疫损伤,加速临床痊愈过程。异形淋巴细胞升高,即代表由EB病毒诱导的特异性免疫已经建立,故抗病毒治疗不会增加疾病的慢性化。由于急性期患者体内多处于免疫亢进状态,故此时一般不选择干扰素进行治疗。EB病毒性肝炎的抗病毒疗程缺少研究,由于该病多为急性过程,一般选择血清EBV-DNA阴转、血常规中淋巴细胞比例复常、体温复常及肝功能恢复至轻度肝炎水平^[8]2周以上为停药指征,对于慢性EB病毒感染则应做进一步研究。

EB病毒性肝炎的预后一般认为,免疫正常人群的EB病毒感染多呈急性自限性过程,但EB病毒型肝炎的长期预后尚不明确。本组患者中有42例表现为急性自限性过程,1例患者加重为肝衰竭,1例患者好转出院后因格林巴利综合征再次入院。笔者主管的患者中,有2例在半年复查时,仍有疲劳症状,检查其血清EBV-DNA仍然为阳性。由于EB病毒慢性感染与鼻咽癌^[9]、胃癌^[10]、霍奇金淋巴瘤^[11]等多种肿瘤有关,也有报道与肝癌^[12]发生有关。因此EB病毒性肝炎的长期预后仍然值得研究与关注。

中医药是治疗病毒感染的重要手段,传统温病学理论是多种感染性疾病,尤其是病毒感染性疾病发展规律的高度概括。地坛医院在抗击SARS、手足口及甲型H1N1流感过程中多次发挥中医药治疗优势并取得良好疗效。在本组患者中,EB病毒性肝炎表现出了较典型的温病转变特征,其疾病过程较符合卫气营血规律:早期病邪从上焦肺卫而起,多以咽痛为典型表现;此后,迅速入营化热,出现恶心、呕吐、尿黄、肝脾区疼痛等中焦湿热表现;重者出现热毒入血,肝肾衰败的肝瘟表现;轻者热退黄减,食欲渐增等邪退表现。在EB病毒性肝炎的治疗,应该以传统温病学理论为指导,同时也可结合现代药理研究结果。近年来为防控EBV感染相关肿瘤,对部分中草药进行了体外抗病毒筛选^[13],其中黄芪^[14]、绿茶^[15]、大青叶、葛根、藕节等中药及部分中药复方^[16]表现了一定的病毒抑制潜力,可作为专药选择使用。在观察的7例患者中,中医药在改善消化道症状,加快肝功能的恢复并稳定退热方面具有一定疗效,但需要严谨的对照试验以证实。

EB病毒性肝炎是当前值得关注的肝炎类型,虽然临床以急性自限性过程为主,但也可以出现重症及慢性化病例,远期甚至可能诱发肝癌,其临床发展规律仍有待于进一步观察。抗病毒治疗和中医药综合治疗,可能有助于改善EB病毒性肝炎的临床过程及预后,但其内在规律仍欠清晰。本研究针对成人EB病毒性肝炎的临床特征、抗病毒治疗规律及中医诊疗规律做了初步探索,相关观点还需要更加严谨的研究进行探索,不足之处请同道斧正。

参考文献:

- [1] Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, et al. Epstein Barr virus hepatitis [J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2011, 22(1): 73-76.
- [2] NIH, Active accrual protocols recruiting new patients. Clinical research studies[EB/OL], protocol number: 02-1-0147. <http://clinical.studies.info.nih.gov/>.
- [3] 张敏娜,袁月,貌盼勇,等. 中国2004-2013年病毒性肝炎发病与死亡趋势分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(2): 144-147.
- [4] 高建华,苏宁,黄若刚. 北京市2010-2015年病毒性肝炎流行特征分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2016, 23(5): 308-310.
- [5] Stephen ES, Jeffrey IC, Giovanna T, et al. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management [J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(1): 45-58.
- [6] Hutt-Fletcher L. Epstein-Barr Virus [M]. *Cancers in People with HIV and AIDS*. Springer, New York, 2014: 75-85.
- [7] Rafailidis Pi, Mavros Mn, Kapaskelis A, et al. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients[J]. *J Clin Virol*, 2010, 49(3): 151-157.
- [8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华内科杂志*, 2001, 49(1): 62-68.
- [9] Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population[J]. *Head & Neck*, 2014, 36(4): 511-516.
- [10] Wang Y, Luo B, Van LP, et al. Relationship between Epstein-B virus-encoded proteins with cell proliferation, apoptosis, and apoptosis-related proteins in gastric carcinoma[J]. *世界胃肠病学杂志: 英文版*. 2005, 11(21): 3234-3239.
- [11] Khanna R, Gandhi PK, Tellam J. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma [J]. *British Journal of Haematology*, 2015, 125(3): 267-281.
- [12] 李威,吴宝安,曾永明,等. Epstein-Barr病毒在肝细胞癌发生中的作用探讨[J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(11): 809-813.

- [13] 崔英, 邝国乾, 岳惠芬, 等. 中草药抑制 EB 病毒壳抗原在体外细胞中表达的实验研究[J]. 四川肿瘤防治, 2001, 14(3): 148-149.
- [14] 崔英, 邝国乾, 岳惠芬, 等. 黄芪抑制 EB 病毒壳抗原在体外细胞中表达的作用[J]. 广西医科大学学报, 2001, 18(6): 791-792.
- [15] 刘素芳, 杨力芳, 邓锡云, 等. EGCG 抑制 EB 病毒裂解复制及其分子机制的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(10): 2005.
- [16] 刘宗潮, 简少文, 李华忠, 等. 抗 EB 病毒口服液对 EB 病毒抗原表达的抑制作用及其细胞毒作用[J]. 中草药, 2004, 35(5): 542-545.
- (收稿日期: 2019-08-30)

A preliminary explore on clinical regularity and pathogenesis of TCM based on 44 adult EB viral hepatitis patients

HUANG Ningyu¹, LIU Yang², YU Hao³, JIANG Yuyong³, DU Hongbo⁴

(1. Accreditation Center of TCM Physician State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China; 3. Beijing Ditan Hospital Capital Medical University, Beijing 100015, China; 4. Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: [Objective] Epstein-Barr viral (EBV) hepatitis is a type of hepatitis with unique clinical features and developing process. **[Methods]** This study was a retrospective survey of adult EBV hepatitis patients admitted in Beijing ditan hospital from January 2011 to January 2013. **[Results]** Total of 149 patients were screened and 44 patients were enrolled. The average age is 24.5 years old, the ratio of male to female is 23:21, and the onset time is not regular. Fever, sore throat, tonsil enlargement, fatigue, and swollen lymph nodes are the most common clinical manifestations. EB-IgM is the most commonly used test for the diagnosis of EBV infection and is more sensitive than traditional heterophilic agglutination experiments. The liver damage characteristics of EB virus hepatitis are similar to those of common viral hepatitis, all of which are inflammation of liver parenchyma, but the increase of LDH is more prominent, and more often accompanied by mild cholestasis. The increasing of atypical lymphocytes, lymphocytes, and CD8 + T cells are major features of blood cell changes. Hepatomegaly and splenomegaly are common, especially splenomegaly (31/44). Supporting and liver-protecting treatment are basic therapy, while some patients need antiviral therapy. Most patients had a good outcome. Five patients were cured, thirty seven patients were improved, one patients was unhealed, and one patients was worsened. Some patients may experience chronic and severe viral infections. The average duration of this group of patients was 24 days and the average length of hospital stay was 15 days. The antiviral treatment group had a heavier condition and a longer hospital stay. **[Discussion]** EBV is a pathogen of liver damage worthy of more attention. Current EB viral hepatitis lacks seasonal distribution characteristics. Fever, lymphadenopathy (or tonsil enlargement, splenomegaly), abnormal elevation of lymphocytes and monocytes are common clinical manifestations of EBV. The increasing of atypical lymphocyte and lactate dehydrogenase (LDH) have special diagnostic value. Though the antiviral therapy for EBV infection is still controversial, the patients with severe condition should receive the nucleoside antiviral drugs. Though the hepatitis process in most patients with normal immunity is self-limited, there are chronic and severe cases. For the EBV hepatitis has typical TCM epidemiological characteristics, it can be treated on the TCM theories and modern pharmacological research. TCM therapy showed certain effect in alleviating gastrointestinal symptoms, accelerating the recovery of liver function and fever. The disease pattern of EBV hepatitis in adults is still unclear and further research is needed in the future.

Keywords: Epstein-Barrel viral hepatitis; adult; antiviral therapy; traditional Chinese medicine