

# 104 例 EB 病毒感染肝功能损害患者的临床特点 及预后分析

强春倩 荆国红 徐学彩 杨友道

**【摘要】** 目的 回顾性观察单纯性 EB 病毒 (EBV) 感染引起肝功能损伤患者的临床特点、肝功能变化及预后。方法 回顾性分析本院 2004 年 8 月至 2012 年 8 月诊治的 104 例 EB 病毒感染所致肝损害患者。根据流行病学史、病毒学、血清学和肝脏影像学检查等, 所有患者均排除了其他原因引起的肝功能损伤, 观察患者肝脏生化指标、凝血机制、血液常规和腹部超声等, 了解患者的临床特点以及预后。结果 本研究 104 例患者中, 男性 54 例, 女性 50 例, 平均年龄 37.33 岁; 平均发病天数为 17.51 d, 最早的发病后 2 d 即出现转氨酶增高, 患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平均升高, 分别为正常值的 19 倍和 11 倍;  $\gamma$ - 谷氨酰转氨酶 ( $\gamma$ -GT) 增高至正常值的 3.5 倍, 碱性磷酸酶 (ALP) 有不同程度的升高。血总胆红素 (TBil) 异常者 70 例 (67.3%), 最高达 426.5  $\mu$ mol/L。TBil 与 GGT、ALP 水平均呈正相关关系 ( $r = 0.374$ 、 $P < 0.001$ ,  $r = 0.328$ ,  $P = 0.001$ ); ALP 和 GGT 呈正相关关系 ( $r = 0.525$ 、 $P < 0.001$ )。4 例患者凝血酶原时间活动度 (PTA) 低于 40%, 3 例患者行人工肝血浆置换治疗。7 例患者发展为慢性肝炎, 最长时间维持 2 年 1 个月。所有患者预后良好, 肝功能均恢复正常。无死亡病例, 无 1 例发展为肝硬化。结论 EBV 感染所致肝损害为自限性肝炎, 可引起胆汁淤积, 少数可发展为慢性肝炎及肝功能衰竭。

**【关键词】** EB 病毒; 感染; 肝炎; 临床特点; 预后

**Analysis on the clinical characteristics and prognosis of 104 patients with liver function damage caused by Epstein-Barr virus infection** QIANG Chunqian, JING Guohong, XU Xuecai, YANG Youdao. Infectious Diseases Hospital of Yantai, Yantai 264001, China

Corresponding author: QIANG Chunqian, Email: qiangchunqian@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the Epstein-Barr virus (EBV) infection causes liver damage in patients with clinical features and prognosis of liver function, retrospectively. **Method** The data of 104 cases with liver damage caused by EB virus infection from August 2004 to August 2012 in our hospital were analyzed, retrospectively. According to epidemiological history, virology, serology and liver image, etc, all patients were ruled out other causes of liver injury. Observed in patients with liver biochemistry, blood clotting mechanisms, routine blood and abdominal ultrasound, in order to analyze the patients' clinical features and prognosis. **Result** Among the 104 patients, there were male 54 cases, female 50 cases, with an average age of 37.33 years, with the mean number of days of onset was 17.51 d. The first two days of onset appears elevated transaminase. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) of the 104 patients were elevated with 19 times and 11 times the normal value, respectively. The levels of  $\gamma$ - glutamyl transferase ( $\gamma$ -GT) increased to 3.5 times of the normal value. Alkaline phosphatase (ALP) had exaltation in varying degrees. Serum bilirubin (TBil) abnormal with 70 (67.3%) cases, up to 426.5  $\mu$ mol/L. The levels of TBil and GGT, ALP were with positively correlated ( $r = 0.374$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = 0.328$ ,  $P < 0.001$ ). The levels of ALP and GGT were positively correlated ( $r = 0.525$ ,  $P < 0.001$ ). There were 4 patients' with prothrombin time activity (PTA) less than 40% while 3 cases underwent plasma exchange therapy. There were 7 patients develop chronic hepatitis, most maintain for 2-year and 1 month. All patients had good prognosis, all with liver function returned to normal. Among the 104 cases, there were no deaths and no cases develop cirrhosis. **Conclusions** Liver damage caused by EBV infection could cause is self-limited hepatitis, could

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.03.027

作者单位: 264001 烟台市, 山东烟台市传染病医院 (强春倩、徐学彩、杨友道); 青岛市李沧区中心医院 (荆国红)

通讯作者: 强春倩, Email: qiangchunqian@163.com

cause cholestasis, a few patients may develop to chronic hepatitis and liver failure.

【Key words】 Epstein-Barrvirus; Infection; Hepatitis; Clinical features; Prognosis

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属疱疹科病毒,是一种特异性嗜人类淋巴细胞性疱疹病毒,在人群中感染率较高,在世界范围内,约95%的人群曾感染EBV,并与许多淋巴及上皮源性的肿瘤密切相关。EBV感染人体后,可以在体内终身潜伏存在,有时还可能导致细胞的溶解和死亡,并可能导致感染的宿主细胞发生恶性转变,导致肿瘤的发生<sup>[1]</sup>。迄今为止,发现许多疾病都与EBV感染存在密切关系。主要包括,病毒相关的淋巴系统淋巴瘤;病毒相关的非淋巴系统肿瘤;传染性单核细胞增多症<sup>[1-2]</sup>;肝炎,其中以肝功能损伤非常多见。

据报道显示,在不明原因的肝功能损伤中,0.85%为EBV病毒性肝炎<sup>[3]</sup>,本文回顾性分析本院收治的EBV感染合并肝功能损伤的病例,了解其临床特征和预后,报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

在患者知情同意的情况下,回顾性收集本院2004年8月至2012年8月收治的EBV病毒性肝炎患者,共104例,其中男性54例,女性50例,年龄(37.3±17.51)岁,平均年龄37.33岁,发病天数为(15.72±17.51)d,平均17.51d。所有患者均无饮酒史,无服用药物史及毒物接触史,无自身免疫性疾病病史及家族代谢性疾病病史。第1个月内每周化验肝功能变化,并检测血脂、血糖、生化指标及铜蓝蛋白(采用美国雅培 ARCHTECT CI8200

生化分析仪),所有患者血脂、血糖和铜蓝蛋白水平均无异常。

### 二、诊断方法

化验血清针对EBV衣壳抗原(CA)抗-IgM(试剂选用中山生物工程有限公司),所有患者检测血清抗-EBV-CA-IgM均阳性至少2次。因本院条件有限,未行抗-EBV-CA-IgG及抗早期抗原(EA)抗体、抗-核抗原(NA)及EBV DNA的检测。

### 三、排除诊断

所有患者均行嗜肝病毒,甲型、乙型、丙型、丁型和戊型肝炎病毒,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)自身抗体等检查(ALISEI全自动酶免分析仪),排除其他原因引起的肝功能损伤。

### 四、统计学处理

用SPSS 13.0软件进行统计分析,计量资料服从正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布者采用中位数(最小值,最大值)表示;均数比较采用 $t$ 检验,中位数比较采用秩和检验;率(构成比)的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法;相关分析采用Spearman秩相关检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者的年龄分布

入组患者年龄(37.3±17.51)岁,平均年龄37.33岁。≥40岁者44例,占42.31%;≥50岁者22例,占21.15%;≥60岁者7例,占6.73%。

表1 入组患者肝功能情况随时间变化表( $\bar{x} \pm s$ )

肝功能指标	第1周	第2周	第3周	第4周	$t$	$P$
ALT (U/L)	742.72 ± 688.75	283.78 ± 396.67	114.44 ± 104.93	65.45 ± 47.23	10.113	< 0.001
AST (U/L)	431.17 ± 420.40	176.89 ± 01.14	74.35 ± 61.07	51.24 ± 1.43	9.170	< 0.001
γ-GT (U/L)	176.63 ± 183.20	124.98 ± 100.03	100.34 ± 76.40	82.49 ± 72.02	5.458	< 0.001
ALP (U/L)	147.42 ± 120.90	123.8 ± 92.52	100.23 ± 53.41	88.53 ± 44.71	4.963	< 0.001
白蛋白(A) (g/L)	40.98 ± 4.72	39.89 ± 4.51	40.68 ± 4.97	47.01 ± 5.01	1.096	0.275
球蛋白(G) (g/L)	29.66 ± 5.47	28.76 ± 5.48	28.78 ± 5.81	27.77 ± 4.64	3.338	0.001
TBil (μmol/L)	69.82 ± 78.40	49.31 ± 74.92	35.52 ± 46.12	22.84 ± 30.50	6.799	< 0.001
DBil (μmol/L)	42.20 ± 55.40	29.27 ± 51.04	18.05 ± 31.06	10.79 ± 18.22	1.363	0.176

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶,AST:天门冬氨酸氨基转移酶。γ-GT:γ-谷氨酰转氨酶,ALP:碱性磷酸酶,TBil:血清总胆红素,DBil:结合胆红素

表2 胆红素正常组与胆红素升高组γ-GT和ALP水平的比较[中位数(最小值,最大值)]

TBil	例数	γ-GT	ALP
≤ 17.1 μmol/L	34	78 (18 ~ 702)	89 (44 ~ 470)
> 17.1 μmol/L	70	169 (30 ~ 1400)	148 (45 ~ 1070)
$Z$		3.917	2.881
$P$		< 0.001	0.004

## 二、患者的症状和体征

104例患者中,采用体温腋测法:发热患者18例(17.31%),平均体温(37.65±2.32)℃,体温最高39.5℃。其中寒战者3例,畏寒者7例,畏寒伴寒战者1例。乏力74例(71.15%),厌食68例(65.38%),尿黄70例(67.31%),呕吐11例(10.58%),咽痛2例(1.92%),头晕1例(0.96%),恶心55例(52.88%),腹泻1例(0.96%)。腹痛9例(8.65%)。腹水1例(0.96%),淋巴结肿大者1例(0.96%),为颈后淋巴结肿大,1 cm×1 cm,咽部充血者3例(2.88%)。

## 三、患者的血常规指标检测

入组患者白细胞计数为 $2.4 \times 10^9/L \sim 15.23 \times 10^9/L$ ,平均(6.02±2.32)×10<sup>9</sup>/L,其中白细胞计数(2.4~3.9)×10<sup>9</sup>/L者15例(14.42%),白细胞在(10.2~15.23)×10<sup>9</sup>/L者6例(5.77%)。入组患者为单核细胞绝对值为 $0.32 \times 10^9/L \sim 1.54 \times 10^9/L$ ,平均(0.82±0.33)×10<sup>9</sup>/L,其中单核细胞计数(0.87~1.59)×10<sup>9</sup>/L者82例(78.85%),其余均在正常范围。入组患者血小板计数为 $72 \times 10^9/L \sim 427 \times 10^9/L$ ,平均(190.64±112.48)×10<sup>9</sup>/L,其中(72~93)×10<sup>9</sup>/L者4例(3.85%),未见异型淋巴细胞。

## 四、患者肝功能损伤情况

入组患者最早发病2 d即出现转氨酶增高。ALT和AST平均升高,分别为正常值的19倍和11倍, $\gamma$ -GT增高至正常值的4倍,ALP有不同程度的升高。第1周入组患者肝功能各指标中的最高值分别为ALT:2 915 U/L,AST:1 220 U/L, $\gamma$ -GT:1 400 U/L,ALP:1 020 U/L,TBil:426.5  $\mu$ mol/L,DBil:273.7  $\mu$ mol/L,胆红素增高者70例。隐性黄疸者即TBil为17.2~34.0  $\mu$ mol/L者,共24例,轻度黄疸者即TBil为38.2~160.2  $\mu$ mol/L者,共35例,TBil在188.9~426.5  $\mu$ mol/L者共11例。入组患者中共26例(25%)出现胆汁淤积。肝功能变化情况见表1,肝功能各指标变化均具有统计学意义( $P$ 均<0.05)。

观察肝功能指标TBil与 $\gamma$ -GT、ALP的恢复情

况,结果显示,随着TBil的消退, $\gamma$ -GT和ALP水平也随之好转,见表2。

第1周, $\gamma$ -GT与TBil水平正相关关系( $r=0.374, P<0.001$ );ALP与TBil正相关关系( $r=0.328, P=0.001$ );ALP与GGT正相关关系( $r=0.525, P<0.001$ ),见表3。

## 五、患者的PTA水平

入组患者的凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)水平:16%~37%者4例(3.84%),46%~59%者17例(16.35%),61.3%~75%者17例(16.35%),77.3%~130.4%者66例(63.46%)。

## 六、患者腹部超声的变化

入组患者中,肝光点轻度粗大者34例,中度粗大者3例,肝回声细密者22例(轻度细密19例,中度细密3例);脾厚(42.77±5.84)mm,最厚58.2mm,最低25mm。脾肿大者83例(79.8%)。门静脉宽度均正常。

## 七、患者的治疗及预后

所有患者均行单纯保肝药物治疗,未行抗病毒治疗。其中4例肝功能衰竭患者中,3例行人工肝血浆置换治疗;在第3周肝功能恢复正常者13例(12.5%),第4周肝功能恢复正常者44例(42.3%),3个月内肝功能恢复正常者86例(82.7%),6个月内肝功能恢复正常者97例(93.3%),其中26例(25%)出现胆汁淤积,6个月内肝功恢复正常。有4例(3.84%)发展为肝功能衰竭。7例(6.7%)患者发展为慢性肝炎,慢性肝炎患者肝功持续异常时间为7个月~2年1个月,每2~3个月复查肝功能、腹部超声、PTA和甲胎蛋白等,随访至研究结束,入组患者肝功能均恢复正常。无死亡病例。无发展为肝硬化和肝细胞癌者。发病过程中,均无肝性脑病、肝肾综合征、电解质紊乱、出血和感染等并发症发生。

## 讨 论

EB病毒属疱疹科病毒,是一种特异性嗜人类淋巴细胞性疱疹病毒,属 $\gamma$ -疱疹病毒亚科<sup>[1]</sup>,90%感

表3 不同时间点 $\gamma$ -GT、ALP和TBil的变化[中位数(最小值,最大值)]

指标	第1周	第2周	第3周	第4周	$\chi^2$	$P$
$\gamma$ -GT (U/L)	114.25 (18.0~1400)	96.15 (13.0~620.0)	76.0 (13.0~323.3)	56.0 (11.4~341.0)	35.54	<0.001
ALP (U/L)	111 (44.1~1070.0)	107.0 (39.7~894.0)	96.0 (40.5~374.0)	78.0 (5.0~248.0)	33.88	<0.001
TBil ( $\mu$ mol/L)	30.55 (4.5~426.5)	16.85 (4.0~405.0)	14.3 (5.0~337.0)	11.4 (2.3~172.4)	42.25	<0.001

染者多为 20 岁左右的年轻人, 最常见 EBV 感染的临床表现包括发热、咽炎、普遍的淋巴结病变的传染性单核细胞增多症<sup>[4-5]</sup>。虽然 80%~90% 的传染性单核细胞增多症患者有轻微短暂的肝功能异常, 但临床症状少见, 临床型肝炎是罕见的<sup>[5-8]</sup>。EBV 感染从胃肠表现到轻度肝功能障碍<sup>[9-10]</sup>, 极少发生致命性的肝功能衰竭<sup>[11-12]</sup>, 随着年龄的增高, EB 病毒造成的肝功能损伤加重, 估计年轻人占 10%, 老年人占 30%, 虽然 80% 患者转氨酶异常, 但是仅 5% 的患者出现黄疸, EBV 常伴有肝脏炎症, 但多位呈自限性<sup>[13-15]</sup>。EBV 所致的胆红素和碱性磷酸酶升高胆汁淤积性肝病并不常见, 此外, EBV 感染并慢性肝炎的很少有报道, 且不易被证实<sup>[16-17]</sup>。

有研究显示<sup>[3]</sup>, 在 1 995 例黄疸患者中, 有 17 例 (0.85%) 为 EB 病毒性肝炎, 年龄中位数为 40 岁 (18~68 岁), 59% 的患者为 30 岁以上, 41% 的患者平均年龄超过 60 岁, 88% 的患者有临床黄疸及生化证据, 12% 的患者出现传染性单核细胞增多症的特征体征: 发热、咽痛和淋巴结肿大。88% 的患者出现脾肿大。肝功能 ALT: 1 362 U/L, TBil: 203  $\mu\text{mol/L}$ , ALP: 756 U/L, 无发展为慢性肝炎及肝功能衰竭病例。

本院收集的病例中, 多为 40 岁左右患者, 发热、咽痛、淋巴结肿大者少见, 50% 以上的患者 TBil 增高, 约 25% 的患者出现胆汁淤积, 极少数患者发展为肝功能衰竭及慢性肝功能损伤, 但预后均较好, 无死亡病例, 无发展为肝硬化及肝癌者。

原发性 EBV 感染过程中首先产生针对衣壳抗原 (capsid antigen, CA) IgG 和 IgM 抗体 (抗 -CA-IgG/IgM); 在急性感染的晚期, 抗 -早期抗原 (early antigen, EA) 出现; 在恢复期晚期, 抗 -核抗原 (nuclear antigen, NA) 产生。抗 -CA-IgG 和抗 -NA-IgG 可持续终身<sup>[18]</sup>。衣壳抗体 IgM 阳性是新近 EBV 感染的标志<sup>[13]</sup>。

活动性 EBV 感染者血清中常有高水平的 EBV DNA 载量, 而 EBV 健康携带者血液中淋巴细胞内可能存在低水平的 EBV DNA 载量, 其血清或血浆中检测不到 EBV DNA<sup>[19]</sup>。

本研究中患者均为血清衣壳抗体 IgM 阳性, 因条件有限, 未能进一步行 EBV DNA 检测, 但所有患者均多次检测抗 -EBV-CA-IgM, 均阳性, 并排除

其他原因引起的肝功能损伤。本研究发现, EBV 引起的肝功能损伤也为自限性, 不会演变为肝硬化及肝癌恶性变, 也无其他严重并发症的发生。

## 参考文献

- 1 Ralf Koppers. B cell under influence: transformation of B cell by Epstein-Barr virus[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(10): 801-812
- 2 Gruffat H, Batisse J, Pich D. Epstein-Barr virus mRNA export factor EB2 is essential for production of infectious virus[J]. *Virology*, 2002, 76(19): 9635-9644.
- 3 Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(1): 16-21.
- 4 Cohen JI. Epstein-Barr virus infection[J]. *N Eng J Med* 2000, 343(7): 481-492.
- 5 Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell Douglas, editor. *Bennett's principles and practice of infectious diseases*[M]. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1801-1820.
- 6 Crum NF. Epstein Barr Virus hepatitis: case series and review[J]. *South Med J*, 2006, 99(5): 544-547.
- 7 Horwitz CA, Burke D, Grimes P, et al. Hepatic function in mononucleosis induced by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus[J]. *Clin Chem*, 1980, 26(2): 143-146.
- 8 Finkel M, Parker GW, Fanslau HA. The hepatitis of infectious mononucleosis: experience with 235 cases[J]. *Mil Med*, 1964, 129: 533-538.
- 9 Markin RS. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver[J]. *Liver*, 1994, 14(1): 1-13.
- 10 Yin CC, Medeiros LJ, Abruzzo LV, et al. EBV-associated B- and T-cell posttransplant lymphoproliferative disorders following primary EBV infection in a kidney transplant recipient[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123(2): 222-228.
- 11 Sánchez F, Gimeno-Bayón JL, Esgueva R, et al. Fatal liver failure: molecular evidence for chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2008, 12(5): 368-371.
- 12 Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Kavallierou L, et al. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection[J]. *J Hepatol*, 1995, 23(3): 348-350.
- 13 Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis[J]. *Am Fam Physician*, 2004, 70(7): 1279-1287.
- 14 Tsai MH, Hsu CY, Yen MH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2005, 38(4): 255-261.
- 15 Qlmez A, Gumruk F, Ceyhan M, et al. Agranulocytosis: a rare complication of infectious mononucleosis and recovery after IVIG therapy[J]. *Turk J Hematol*, 2003, 20: 91-93.
- 16 Sakamoto T, Uemura M, Fukui H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection in an adult[J]. *Intern Med*, 1992, 31(10): 1190-1196.
- 17 Drebber U, Kasper HU, Krupacz J, et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(5): 879-885.
- 18 Guley ML, Tang WH. Laboratory Assays for Epstein-Barr virus-related disease[J]. *J Mol Diagn*, 2008, 10(4): 279-292.
- 19 谢正德, 申昆玲. 重视儿童非肿瘤性 EBV 病毒感染疾病的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2010, 31(2): 214-215.

(收稿日期: 2013-06-16)

(本文编辑: 孙荣华)