

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童 EB 病毒感染相关疾病的诊断 和治疗原则专家共识

中华医学会儿科学分会感染学组

全国儿童 EB 病毒感染协作组

通信作者: 申昆玲, 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科 国家
呼吸系统疾病临床医学研究中心 100045, Email: kunlingshen1717@163.com

【摘要】 EB 病毒是人疱疹病毒家族成员之一, 与许多疾病相关。传染性单核细胞增多症、慢性活动性 EB 病毒感染、EB 病毒感染相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症是儿童较为常见和重要的 EB 病毒感染相关疾病。中华医学会儿科学分会感染学组与全国儿童 EB 病毒感染协作组共同组织专家撰写共识, 以规范这 3 种疾病的诊断和治疗。

Experts consensus on diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus infection-related diseases in children

The Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; National Children's Epstein-Barr Virus Infection Cooperative Group

Corresponding author: Shen Kunling, Department of Respiratory Diseases, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100045, China, Email: kunlingshen1717@163.com

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 为疱疹病毒科, γ 亚科, 是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒, 主要通过唾液传播, 也可经输血传染。EBV 在正常人群中感染非常普遍, 90% 以上的成人血清 EBV 抗体阳性。原发性 EBV 感染为患者第一次感染 EBV, 其典型临床表现为传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM), 在婴幼儿, 也可为无症状感染或其他不典型临床表现。原发性 EBV 感染后, 病毒在记忆性 B 淋巴细胞中建立潜伏感染, 受感染者成为终身病毒携带者, 其咽部可不时排泌病毒, 成为重要的传染源。EBV 再激活是指机体免疫功能受到抑制和某些因素触发下, 潜伏感染的 EBV 被激活而产生病毒复制, 引起病毒血症, 外周血中能检测到高拷贝的病毒核酸。EBV 再激活可以引起相应的临床表现, 也可为原有疾病的伴随现象。随着生活习惯的变化和卫生条件的改善, 我国儿童原发性 EBV

感染的年龄逐渐增大, 但 10 岁时仍有近 90% 的儿童血清 EBV 抗体阳性^[1], 研究显示我国 IM 的发病高峰年龄在 4~6 岁^[2]。但西方发达国家的资料显示, 6 岁以下儿童原发性 EBV 感染大多表现为无症状感染或仅表现为上呼吸道症状等非特异性表现, 但在青少年约 50% 表现为 IM^[3]。因此, 我国与西方发达国家 IM 的发病高峰年龄不同。

EBV 是一种重要的肿瘤相关病毒, 与部分鼻咽癌、胃癌和淋巴瘤等肿瘤性疾病的发生有关。EBV 感染也可引起许多非肿瘤性疾病, 如原发感染所致的 IM, 慢性活动性 EBV 感染 (chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV) 以及 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH) 等, 上述 3 种 EBV 感染相关疾病在儿童多见, 严重危害儿童生命健康, 但其诊治存在不规

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210618-00513

收稿日期 2021-06-18 本文编辑 李伟

引用本文: 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(11): 905-911. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210618-00513.

中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



范,如诊断标准的可操作性欠佳、存在过度抗病毒治疗等。全国儿童EB病毒感染协作组联合中华医学会儿科学分会感染学组和血液学组专家,在2016年制定了“儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议”^[4],促进了这3种疾病的规范诊治。近年,IM、CAEBV和EBV-HLH的诊治又有新的进展,特别是国内也有单中心的IM抗病毒治疗效果研究^[5],在CAEBV和EBV-HLH的诊治方面也有一些研究成果^[6-7]。为更新和规范这3种疾病的诊断和治疗,全国儿童EB病毒感染协作组再次联合中华医学会儿科学分会感染学组和血液学组专家,通过数次线上会议和邮件通讯等方式,在2016年建议的基础上^[4],修改讨论形成本专家共识,为儿童EB病毒感染相关疾病的诊治提供指导。本共识的目标读者为各级儿科临床医师。本共识涉及EBV相关的实验室诊断方法请参见“EBV感染实验室诊断和临床应用专家共识”^[8]。

一、IM

1. 概念:IM是原发性EBV感染所致的一种主要临床综合征,其典型临床“三联征”为发热、咽峡炎和颈部淋巴结肿大,可伴有肝脾肿大,典型外周血特征为淋巴细胞和异型淋巴细胞增加。IM是一种良性自限性疾病,多数预后良好,但也可发生如上气道梗阻、脑炎、脑膜炎、心肌炎、溶血性贫血、血小板减少性紫癜等并发症,少数可出现噬血细胞综合征等严重并发症,需要仔细评估和随访^[9]。

2. 临床特点:我国儿童IM发病的高峰年龄在4~6岁,其临床特点如下^[10-11]。(1)90%~100%的病例有发热,约1周,重者2周或更久,幼儿可不明显。(2)约50%患儿的扁桃体有灰白色渗出物,25%上腭有淤点。(3)80%~95%的病例有浅表淋巴结肿大。任何淋巴结均可受累,但以颈部淋巴结肿大最为常见。(4)脾脏肿大发生率为35%~50%。(5)肝脾肿大发生率45%~70%。(6)15%~25%的病例可有眼睑水肿。(7)皮疹出现率15%~20%,表现多样,可为红斑、荨麻疹、斑丘疹或丘疹等。

3. 诊断标准:IM的诊断依据包括临床表现、原发性EBV感染的实验室证据和非特异性实验室检查(表1)。临床诊断病例需满足临床表现中任意3项及非特异性实验室检查中任意1项,确诊病例需满足临床表现中任意3项及原发性EBV感染的实验室证据中任意1项。

4. 鉴别诊断:要注意鉴别巨细胞病毒、腺病毒、弓形虫、嗜肝病毒、人类免疫缺陷病毒(human

表1 传染性单核细胞增多症的诊断依据

临床诊断病例:满足下列任意3项临床表现及任一项非特异性实验室检查
确诊病例:满足下列任意3项临床表现及任一项原发性EBV感染的实验室证据
1. 临床表现
(1)发热;(2)咽峡炎;(3)颈淋巴结肿大;(4)肝脾肿大;(5)脾脏肿大;(6)眼睑水肿
2. 原发性EBV感染的实验室证据
(1)抗EBV-CA-IgM和抗EBV-CA-IgG抗体阳性,且抗EBV-NA-IgG阴性;
(2)单一抗EBV-CA-IgG抗体阳性,且EBV-CA-IgG为低亲和力抗体
3. 非特异性实验室检查
(1)外周血异型淋巴细胞比例>0.10;
(2)6岁以上儿童外周血淋巴细胞比例>0.50或淋巴细胞绝对值>5.0×10 ⁹ /L

注:EBV为EB病毒;CA为衣壳抗原;NA为核抗原;Ig为免疫球蛋白

immunodeficiency virus, HIV)及风疹病毒引起的类传染性单核细胞增多症以及链球菌引起的咽峡炎;巨细胞病毒、弓形虫和HIV等感染者外周血中也可见异型淋巴细胞,但其比例常为3%~5%。根据病原学检查和外周血常规检测,不难鉴别。

5. 原发性EBV感染的不典型表现:在婴幼儿可为无症状感染或仅表现为上呼吸道感染。如果血清学证实为原发性EBV感染,其临床表现不符合典型IM的临床特征,而以某一脏器受累为主,如肝炎、间质性肺炎和脑炎等,若除外其他病原所致,则可诊断为相应脏器炎症,如肝炎、间质性肺炎或脑炎。(1)EBV相关性肝炎,由于EBV本身不感染肝细胞和胆管上皮细胞,EBV相关的肝损伤往往是EBV感染后淋巴细胞浸润导致的免疫损伤,因此,EBV肝炎诊断要慎重,注意鉴别其他原因引起的肝炎,如病毒性肝炎、巨细胞病毒肝炎、肝豆状核变性以及自身免疫性肝炎等。(2)EBV间质性肺炎,临床表现符合间质性肺炎诊断、EBV血清学检测提示原发性EBV感染且肺泡灌洗液中EBV-DNA检测阳性或EBV编码的小RNA(Epstein-Barr virus encoded small RNA, EBER)原位杂交检测阳性,并除外其他感染,可以确诊为EBV感染间质性肺炎;若没有肺泡灌洗液中EBV检测结果,诊断要谨慎。(3)EBV脑膜炎或脑炎,临床表现符合中枢神经系统感染、EBV血清学检测提示原发性EBV感染,且除外其他原因所致脑炎,或脑脊液EBV-DNA检测阳性,可以确诊为EBV脑膜炎或脑炎。脑脊液EBV特异性抗体检查的结果分析要慎重,一方面该试剂是否适合进行脑脊液检测,另一方面,脑炎患儿由于蛋白增加可能有假阳性。



6. 治疗原则:IM 为良性自限性疾病,多数预后良好,以对症支持治疗为主。(1)一般治疗包括急性期应注意休息,如肝功能损伤明显应卧床休息,并按病毒性肝炎给予护肝降酶治疗。(2)不推荐常规抗病毒治疗。阿昔洛韦、伐昔洛韦或更昔洛韦等药物通过抑制病毒多聚酶、终止 DNA 链的延伸而产生相应抗病毒作用^[12-15]。抗病毒治疗可降低病毒复制水平和咽部排泌病毒时间,但并不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发生率^[16-17]。因此,国外对 IM 并不常规抗病毒治疗。国内也有单中心研究显示,抗病毒治疗不能获得临床效果^[5]。病情重、进展快或有并发症者可进行抗病毒治疗,热退后可考虑停用,并发脑炎者可适当延长至 2~3 周。(3)抗菌药物的使用方面如合并细菌感染,可使用敏感抗菌药物,但忌用氨苄西林和阿莫西林,以免引起超敏反应,加重病情。(4)糖皮质激素的应用方面,如发生上气道梗阻、脑炎、脑膜炎、心肌炎、溶血性贫血、血小板减少性紫癜等并发症的重症患者,短疗程应用糖皮质激素可明显减轻症状,泼尼松 1 mg/(kg·d)(每日最大剂量不超过 60 mg)或等效激素。(5)防治脾破裂,应避免任何可能挤压或撞击脾脏的动作。①限制或避免运动,由于 IM 后脾脏的病理改变恢复很慢,因此,患儿尤其青少年应在症状改善 2~3 个月才能剧烈运动;②进行腹部体格检查时动作要轻柔;③注意处理便秘;④应尽量少用阿司匹林降温,因其可能诱发脾破裂及血小板减少。

二、CAEBV

1. 概念:CAEBV 的本质是淋巴细胞增殖性疾病。CAEBV 的临床特征为发热、淋巴结肿大、肝脾肿大和肝功能异常等 IM 样症状持续存在或退而复现,伴多脏器损伤,如间质性肺炎、视网膜炎等严重并发症。CAEBV 的发病机制尚不清楚,绝大多数 CAEBV 患儿无明确免疫缺陷的证据,有少数 CAEBV 病例存在穿孔素等基因变异。CAEBV 的主要病理生理特征为 EBV 持续感染 T 细胞、NK 细胞或 B 细胞并克隆性增殖,可以是单克隆、寡克隆和多克隆性增殖,表达潜伏感染抗原和部分裂解感染抗原,较少病毒颗粒的产生;T 细胞、NK 细胞或 B 细胞中 EBV 的潜伏感染类型与 EBV 相关霍奇金淋巴瘤和鼻咽癌中 EBV 的潜伏感染类型一致,属于潜伏感染 II 型,表达 EBV 核抗原(Epstein Barr nuclear antigen, EBNA)-1、潜伏膜蛋白(latent membrane protein, LMP)-1、LMP-2、BamHI-A 右向转录物(BamHI-A rightward transcripts, BARTS)和 EBV 编

码的小 RNA1 和 2(EBV-encoded small RNAs 1 and 2, EBERs)基因。根据克隆性增殖的感染 EBV 的细胞类型,CAEBV 可分为 T 细胞型、NK 细胞型和 B 细胞型。CAEBV 预后较差(T 细胞型预后更差),可并发 EBV-HLH 或进展为淋巴瘤。日本 Kimura 等^[18]报道,82 例 CAEBV 患儿中,43%(35 例)在诊断 5 个月至 12 年死亡。北京儿童医院曾报道 53 例儿童 CAEBV 病例,随访的 42 例患儿中,26.2%(11 例)在发病 7 个月至 3 年死亡^[19]。

2. 临床特点:多种多样,其主要特征是 IM 样症状持续存在或退而复现,主要有发热、肝脏肿大、脾脏肿大、肝功能异常、血小板减少、贫血、淋巴结肿大、蚊虫叮咬局部过敏、皮疹、皮肤牛痘样水疱、腹泻及视网膜炎等。CAEBV 的病程迁延、反复,可出现严重的并发症,包括噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)、淋巴瘤、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、肝功能衰竭、消化道溃疡或穿孔、冠状动脉瘤、中枢神经系统症状、心肌炎、间质性肺炎等^[6, 20]。

3. 诊断标准:CAEBV 的诊断依据见表 2,同时满足 IM 类似临床表现持续或反复发作 3 个月以上、有 EBV 感染的组织病理证据和排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现 3 条者,可以诊断 CAEBV。诊断 CAEBV 后,应进一步确定 EBV 感染的细胞类型,有助于治疗和预后的评估。

表 2 慢性活动性 EBV 感染的诊断依据

诊断慢性活动性 EBV 感染需同时满足下列 3 项	
1. IM 类似临床表现持续或反复发作 3 个月以上	(1) IM 样临床表现:发热,淋巴结肿大和肝脾肿大; (2) 其他系统表现,包括血液系统(如血细胞减少)、消化道(如出血与溃疡)、肺(如间质性肺炎)、眼(如视网膜炎)、皮肤(如牛痘样水疱及蚊虫叮咬过敏)和心血管并发症(包括动脉瘤和心瓣膜病)等
2. EBV 感染的组织病理证据,满足下列条件中 2 条	(1) 血清或血浆 EBV-DNA 阳性,或外周血单个核细胞中 EBV-DNA 水平高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μ g DNA; (2) 受累组织中 EBV-EBER 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性; (3) Southern 杂交在组织或外周血中检测出 EBV-DNA
3. 排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现	

注:EBV 为 EB 病毒;IM 为传染性单核细胞增多症;EBER 为 EB 病毒编码的小 RNA;LMP 为潜伏膜蛋白

4. 鉴别诊断:由于 CAEBV 的临床表现是非特异性的,要注意排除其他感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷病引起的相似的表现。

5. 治疗原则:国内外尚无统一治疗方案。抗病毒治疗无效,免疫抑制治疗、细胞毒药物化疗或 CTL 细胞治疗可控制病情,但大多数患儿会复发,导致疾病进展。除常规对症支持治疗外,目前 CAEBV 的治疗方案主要参照日本 EBV 协作组提出包括化疗和异基因造血干细胞移植的“三步疗法”^[21]。

第一步为免疫抑制治疗,目的是控制合并的高细胞因子血症。泼尼松龙 1~2 mg/(kg·d),口服;环孢素 3 mg/(kg·次),每 12 小时 1 次,口服;依托泊苷 (VP-16) 每周 150 mg/m²,静脉滴注,不合并 HLH 可不使用 VP-16。总疗程 4~8 周。第二步治疗期间仍持续口服环孢素 2~3 mg/(kg·次),每 12 小时 1 次,并持续口服小剂量泼尼松龙 0.2~0.3 mg/(kg·d)。

第二步为联合化疗,目的是尽可能清除被 EBV 感染的淋巴细胞。(1)改良 CHOP 方案(一线方案):长春新碱 1.5 mg/m²(最大量 2 mg),静脉推注,第 1 天;环磷酰胺 750 mg/(m²·d),静脉滴注,第 1 天;吡柔比星 25 mg/(m²·d),静脉滴注,第 1~2 天;泼尼松龙 50 mg/(m²·d),口服,第 1~5 天。可根据患儿的情况酌情加用每周 1 次的 VP-16, 100~150 mg/(m²·d)。(2)ESCAP 方案(二线方案):VP-16 150 mg/m²,静脉滴注,第 1 天,可根据患儿的情况酌情加用每周 1 次;阿糖胞苷 1.5 g/(m²·次),每 12 小时 1 次,共 8 次,静脉滴注,第 1 天晚上开始;左旋门冬酰胺酶 6 000 U/m²,肌肉注射,每天 1 次,第 5~9 天;甲泼尼龙 62.5 mg/(m²·次),每 12 小时 1 次,共 8 次,静脉滴注,第 1 天晚上开始;泼尼松龙 30 mg/(m²·d),口服,第 6~9 天。CAEBV 易发生消化道并发症,化疗过程中合并消化道出血时,需禁食水,输注 VII 因子、血浆、血小板,予氨甲苯酸等止血治疗,并补液、使用制酸剂等,必要时结肠镜或手术止血治疗。消化道穿孔需急诊手术治疗。合并冠脉瘤或其他动脉瘤时需口服华法林、阿司匹林等抗凝治疗。国内外尚无统一的疗效评估标准,血清或血浆中 EBV-DNA 载量是监测病情和治疗效果的指标之一。在每个疗程化疗后以及移植前后需定期监测,外周血 EBV-DNA 降低 10 倍以上为治疗有效。根据临床表现和外周血 EBV-DNA 载量将化疗后疾病状态分为活动期和非活动期,疾病活动定义为存在 CAEBV 相关症状和体征,如发热、肝炎、明显肝脾淋巴结肿大、血细胞减低和(或)进展性皮肤损伤,伴有外周血 EBV-DNA 载量升高^[22]。“第二步”中若一线治疗无效,则需二线治疗,如化疗方案均无效或病情进

展需紧急造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)^[21]。

第三步为异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)。应争取经过化疗和免疫抑制治疗使 CAEBV 患儿在移植前达到疾病无活动,可明显改善预后;对于化疗药物治疗无效的疾病活动患儿,需要紧急移植,但移植后生存率明显降低。

国外 CAEBV 预处理方案逐渐被减低强度预处理方案所替代,其作为预处理方案极大地提高了 CAEBV 患儿 Allo-HSCT 的总生存率^[22-23]。因国内供者多以单倍型移植为主,故以清髓预处理方案为主。

三、EBV-HLH

1. 概念:HLH 又称噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),是一类系统性炎症反应综合征,儿童和婴儿期高发,细胞因子风暴在其致病机制中起重要作用^[24]。HLH 的临床特点主要为细胞因子风暴引起的过度炎症反应导致的脏器损伤,起病急,进展迅速,严重者未经及时治疗可迅速发展为多脏器功能衰竭,甚至危及生命^[25]。HLH 分为原发性 HLH (primary HLH, pHLH) 和继发性 HLH,EBV-HLH 是由 EBV 感染诱发或相关的 HLH,多见于我国、日本等亚洲人群,其病理生理机制为 EBV 感染的 CTL 细胞和 NK 细胞功能缺陷,并异常活化,产生高细胞因子血症及巨噬细胞活化,从而造成广泛的组织损伤^[22]。EBV-HLH 的预后较差,病死率超过 50%^[26]。

EBV 感染的不同状态均可发生 HLH^[27],如原发性 EBV 感染、EBV 既往感染再激活、CAEBV 或 EBV 相关淋巴瘤等,EBV 相关淋巴瘤发生 HLH 通常被列为肿瘤相关 HLH。pHLH 可由 EBV 感染诱发,如穿孔素、SH2D1A 基因等变异,这些病例实际上属于原发性 HLH 的范围,而 EBV 感染在这些病例中主要扮演了触发因素的角色。一些 EBV-HLH 病例中虽然没有检测到已知 HLH 相关性基因变异,但并不能完全排除原发性 HLH 的可能,因其可能存在目前尚未确定的基因变异。

2. 临床特点:由于 HLH 是一个临床综合征,具有异质性,临床表现多样并缺乏特异性,主要与高炎症因子血症和受累脏器相关。常见的临床表现为持续性高热、肝脾和(或)淋巴结肿大、贫血、出血,部分患儿可表现为黄疸、皮疹、中枢神经系统症状,包括嗜睡、易激惹、抽搐、意识障碍、颅压升高以

及神经定位体征等^[28]。

3. 诊断标准: EBV-HLH 的诊断依据包括 HLH 的诊断和 EBV 感染两个方面(表 3), 同时满这两个诊断者, 可以诊断 EBV-HLH。HLH 诊断过程中应注意, 早期诊断和早期治疗是 HLH 患儿治疗成败的关键, HLH 晚期如已经发生细胞因子风暴并造成多脏器功能衰竭常不可逆。对于发热、血细胞减低伴有肝脾肿大或肝酶异常的患儿应考虑 HLH 的可能性, 需密切观察患儿病情变化并监测 HLH 相关指标, 以便早期诊断 HLH。

4. 鉴别诊断: 由于不同 EBV 感染状态所致 HLH 治疗和预后不同, pHLH 常由 EBV 感染诱发, 且一些 EBV 相关淋巴瘤也可发生 HLH, 故需做以下鉴别诊断。(1) pHLH 通常在婴幼儿时期发病, 但成人期发病最终被诊断为 pHLH 的病例也不少见。有家族史和基因筛查阳性可鉴别。部分 pHLH 由 EBV 感染诱发, 没有明确基因缺陷前, 可诊断为 EBV-HLH, 明确基因缺陷后应诊断为 pHLH。已发现的与 pHLH 相关的基因有 17 个^[25], PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2, 分别与 FHL 2~5 型相关; 若为男孩, 需注意 XLP 相关的 SH2D1A 和 BIRC4 基因的致病性变异。如患儿有白化症状, 注意 Rab27a、LYST 和 AP3B1 基因的变异。EBV 相关 HLH 还需要关注 MAGT1、ITK、CD27、CD70、CTPS1 和 RASGRP1 基因。(2) CAEBV 常合并 HLH, 诊断除满足 HLH 标准外, 尚需满足 CAEBV 诊断标准。CAEBV 合并 HLH 预后相对较差, 治疗需化疗并 Allo-HSCT, 临床需注意鉴别。(3) 部分血液系统恶性肿瘤可以继发 HLH, 即肿瘤相关 HLH, 全身影像学检查寻找可能的肿瘤病灶, 必要时做正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)-CT 检查, 行骨髓穿刺了解有无肿瘤浸润, 抽取胸腹积液离心后病理学检查寻找肿瘤细胞, 若有明显肿大的淋巴结应及时行淋巴结活检以明确是

否存在肿瘤相关 HLH, 上述检查应尽量在加用激素或化疗前进行。(4) 最容易合并 HLH 的是幼年特发性关节炎全身型, 可由 EBV 等感染诱发, 如果表现为典型的皮疹、关节炎, 临床鉴别不难。部分患儿以 HLH 起病, 临床表现与 EBV-HLH 不易鉴别, 此类患儿病初多表现为白细胞升高、中性为主、C 反应蛋白明显升高、红细胞沉降率快等高炎症反应, 与 EBV-HLH 不同。(5) 其他感染相关 HLH 主要靠病原学协助诊断, 如核酸和特异性抗体检测、病原培养等, 寄生虫感染的患儿还要注意流行病学史。诊断感染相关 HLH 时应慎重, 感染可能仅是原发 HLH 的诱发因素, 即使有明确的病原学依据, 仍需进行 HLH 相关基因学检验以除外原发 HLH。

5. 治疗原则: 阿昔洛韦等抗 EBV 治疗无效。除常规的对症支持治疗外, 主要依靠化疗, 部分患儿需要 HSCT 治疗。EBV-HLH 病情凶险, 进展迅速。病情严重者不及时治疗其生存时间很少超过 2 个月, 所以早期、恰当和有效的治疗非常重要。疑诊 HLH 需尽量在最短的时间内(24~48 h)完成所有 HLH 确诊检查及相关病因学检查, 并监测 HLH 相关指标, 一旦符合诊断标准, 或高度怀疑 HLH 而由于部分 HLH 相关检验结果未回报未完全达到诊断标准, 但病情进展迅速者, 应立即开始治疗。(1) 个体化分层治疗。目前国际组织细胞协会推荐使用 HLH-1994 方案, 具体方案参照国内“噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症诊疗建议”中治疗方案^[26]。由于 HLH 是一类综合征, 可由多种原因引起, 其治疗应提倡个体化, 在治疗过程中及时评估 HLH 相关指标, 化疗效果不佳的难治性 HLH 或反复复发的 EBV-HLH 应及时进行补救治疗和 HSCT。CAEBV 相关 HLH 建议按上述 CAEBV 治疗。由于 HLH 的治疗因原发病和疾病的严重程度而不同, 目前临床上在应用 HLH-1994 方案时会有一些调整^[30]。①对于轻症患儿单用激素即可控制病情可暂缓或不用

表 3 EBV-HLH 的诊断依据

诊断 EBV-HLH 需同时满足下列 2 项

1. HLH 诊断标准: 依据 HLH-2004 方案^[29], 以下 8 条有 5 条符合即可诊断 HLH

(1) 发热; (2) 脾脏肿大; (3) 血细胞减少(周围血三系中至少两系减少)为血红蛋白 <90 g/L (<4 周龄婴幼儿, 血红蛋白 <100 g/L), 血小板 <100×10⁹/L, 中性粒细胞 <1.0×10⁹/L; (4) 高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症为空腹甘油三酯 ≥3.0 mmol/L (即 ≥265 mg/dl), 纤维蛋白原 ≤1.5 g/L; (5) 骨髓、脾脏或淋巴结中有噬血现象, 没有恶性肿瘤证据; (6) NK 细胞活性降低或缺乏; (7) 血清铁蛋白 ≥500 μg/L; (8) 可溶性 CD25 (即 sIL-2R) ≥2.4×10⁶ U/L (可能因不同的实验室正常值不同)

2. EBV 感染的证据需满足下列 2 项之一

(1) 血清学抗体检测提示原发性急性 EBV 感染(参见 IM 的诊断依据 2); (2) 分子生物学方法包括 PCR、原位杂交和 Southern 杂交从患儿血清、骨髓、淋巴结等受累组织检测 EBV 阳性, 如血清或血浆 EBV-DNA 阳性, 受累组织中 EBV-EBERs 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性

注: EBV 为 EB 病毒; HLH 为噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症; EBERs 为 EB 病毒编码的小 RNA1 和 2; LMP 为潜伏膜蛋白



VP-16。②VP-16的剂量和频率可酌情调整。③并非所有患儿均需维持治疗。(2)Allo-HSCT。移植的适应证为难治和复发的EBV-HLH。由EBV感染诱发的pHLH, CAEBV合并的EBV-HLH诊断明确后尽早开始移植相关准备,对于化疗无效患儿则直接行紧急移植。病情活动状态下紧急移植出现包括毛细血管渗透综合征、肝静脉闭塞病、血栓性微血管病、重症移植物抗宿主病等严重移植相关并发症风险明显升高,严重影响预后。

(谢正德 张蕊 执笔)

参与本共识制定的专家委员会(以单位笔画顺序为序):广州市妇女儿童医疗中心(徐翼);西安市中心医院(邓慧玲);华中科技大学同济医学院附属同济医院(方峰、舒赛男);复旦大学附属儿科医院(王建设、俞蕙、谢新宝);重庆医科大学附属儿童医院(许红梅);首都儿科研究所(赵林清);首都医科大学附属北京儿童医院(申昆玲、王天有、谢正德、张蕊、刘钢、秦茂权、杨骏、马宏浩);航天中心医院(罗荣壮);浙江大学医学院附属儿童医院(陈英虎);深圳市儿童医院(邓继岩);湖南省儿童医院(李双杰)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 刘亚丽, 闫静, 关晓蕾, 等. 基于 733 例择期手术患儿的 EB 病毒感染血清流行病学调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(6):450-453. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2012.06.010.
- [2] Gao LW, Xie ZD, Liu YY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China[J]. World J Pediatr, 2011, 7(1):45-49. DOI: 10.1007/s12519-011-0244-1.
- [3] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390(Pt 1):211-240. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_9.
- [4] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8):563-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.002.
- [5] 欧阳文献, 张慧, 刘静, 等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特征及治疗的单中心研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(1):12-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.01.003.
- [6] Chen S, Wei A, Ma H, et al. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis of a single center[J]. J Pediatr, 2021, DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.07.009.
- [7] Zhang Q, Wei A, Ma HH, et al. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Haematologica, 2021, 106(7):1892-1901. DOI: 10.3324/haematol.2020.253781.
- [8] 全国儿童 EB 病毒感染协作组, 中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(1):2-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2018.01.001.
- [9] Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(21): 1993-2000. DOI: 10.1056/NEJMc1001116.
- [10] Gao LW, Xie ZD, Liu YY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China[J]. World J Pediatr, 2011, 7(1):45-49. DOI: 10.1007/s12519-011-0244-1.
- [11] 陈红英, 刘春艳, 邹艳, 等. 小儿传染性单核细胞增多症 218 例临床特点分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(2):81-83. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2013.02.009.
- [12] Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, et al. Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11: CD011503. DOI: 10.1002/14651858.CD011503.pub2.
- [13] Pagano JS, Whitehurst CB, Andrei G. Antiviral drugs for EBV[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(6): 197. DOI: 10.3390/cancers10060197.
- [14] Adams LA, Deboer B, Jeffrey G, et al. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(11): 1758-1760. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.03257.x.
- [15] Yager JE, Magaret AS, Kuntz SR, et al. Valganciclovir for the suppression of Epstein-Barr virus replication[J]. J Infect Dis, 2017, 216(2): 198-202. DOI: 10.1093/infdis/jix263.
- [16] De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12: CD011487. DOI: 10.1002/14651858.CD011487.pub2.
- [17] Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(21): 1993-2000. DOI: 10.1056/NEJMc1001116.
- [18] Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. J Infect Dis, 2003, 187(4):527-533. DOI: 10.1086/367988.
- [19] Lu G, Xie ZD, Zhao SY, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(3): 262-266.
- [20] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. Am J Hematol, 2005, 80(1): 64-69. DOI: 10.1002/ajh.20398.
- [21] Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Int J Hematol, 2017, 105(4):406-418. DOI: 10.1007/s12185-017-2192-6.
- [22] Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(1):77-83. DOI: 10.1038/bmt.2010.122.
- [23] Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, et al. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(2): 214-221. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.026.
- [24] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23):2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
- [25] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic



- lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2020, 135(16):1332-1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
- [26] 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(11): 821-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.11.005.
- [27] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1):35-39. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181f84a52.
- [28] Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1902. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01902.
- [29] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(11):e27929. DOI: 10.1002/pbc.27929.
- [30] Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of Etoposide-Based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(5):1508-1517. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.

· 临床研究方法学园地 ·

临床研究风险评估工具简介

曾琳 褚红玲 陶立元 赵一鸣

北京大学第三医院临床流行病学研究中心 100191

通信作者: 赵一鸣, Email: yimingzhao115@163.com



风险评估是指在风险事件发生之前或之后,对风险事件可能造成的各个方面的影响和损失的可能性进行量化评估的工作。对临床研究而言,由于其探索性的特征,研究项目本身存在不同程度的不确定性,需要在研究项目实施前在项目管理层面对研究的风险进行评估,同时需要对已发生的风险事件可能造成的影响和损失进行评估;从伦理管理和保护受试者的角度同样需要识别研究项目实施过程中可能的风险环节,并对其风险程度展开评估。儿科学领域的临床研究更是如此,临床研究的各利益相关方都需要充分识别研究项目的风险并进行较完善的评估,才能在保证临床研究项目研究质量和科学性的同时,保证各方利益不受损害。

目前已发表且应用较为广泛的风险评估工具有欧洲临床研究基础网络(ECRIN)的风险评价指南、德国研究者的风险分析表、法国的风险评估量表、英国的MRC/DH/MRHA风险分类方法、北欧监查网络(NORM)GCP监查指南的风险评价工具、美国密歇根大学发布的受试者伤害-风险等级划分表以及中国的创新药物临床试验风险评估体系。这些风险评估工具绝大多数是针对企业申办的新药或器械临床试验研究,主要的目标是后续制定和实施基于风险的研究监查

方案提供参考依据,为药品、器械上市风险进行评估以及进行药物的风险-获益评估。这7个工具多以定性风险评估为主,其中列出清晰维度、条目,并逐条进行风险评价的有:中国的创新药物临床试验风险评估体系、北欧GCP监查指南中的风险评价工具和ECRIN的风险评价指南。ECRIN的风险评价指南中的评价工具有9个维度和43个条目,北欧监查网络GCP监查指南中的风险评价工具涉及5个维度和19个条目,中国的创新药物临床试验风险评估体系则包含了4个一级指标、9个二级指标和91个三级指标。

上述工具多针对新药和器械的临床试验,局限在治疗性研究的范畴,而临床研究中占比更大的一类研究——研究者发起的临床研究因其可能探索病因、诊断、治疗和预后等多方面问题,上述工具在某些维度(如试验用药管理风险)就不太适用了。已发表的文献中提出应从研究方案、系统、伦理审查、团队人员、团队执行性、受试者招募和依从性、受试者赔偿、不良事件、文档管理、经费管理、新技术临床应用这11个方面对研究者发起的临床研究进行风险识别和评估,但由于缺少细化的条目限制了其应用和推广,亟待开发针对研究者发起临床研究的可操作的风险识别和评估工具。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210812-00666

收稿日期 2021-08-12 本文编辑 孙艺倩

引用本文: 曾琳, 褚红玲, 陶立元, 等. 临床研究风险评估工具简介[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(11): 911.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210812-00666.



中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

