

DOI:10.13350/j.cjpb.220321

• 临床研究 •

EB病毒伴肺炎支原体感染致IM的临床特征及发病的危险因素分析

陈建琴, 吴建刚, 王朝晖, 陈美元, 高翔, 沈燕, 陈玉梅, 沈建强*

(苏州市第九人民医院儿内科, 江苏苏州 215200)

【摘要】 **目的** 探讨EB病毒伴肺炎支原体感染致传染性单核细胞增多症(IM)的临床特征与转归,分析影响发病的危险因素。**方法** 选择2018年12月—2021年4月本院收治的112例EB病毒伴肺炎支原体感染所致的IM患者为观察组,以由单独EBV感染导致的98例IM患者作为对照组,比较两组患者临床表现及转归情况,并采用单因素分析及Logistic回归分析发病的独立危险因素。**结果** 两组患者住院时间、总体发热率、发热 ≥ 3 d或 ≥ 39 °C比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但观察组发热 ≥ 3 d,且 ≥ 39 °C患者以及肝、脾肿大比例显著高于对照组(均 $P < 0.01$)。两组患者发生咽峡炎、皮疹、腹泻、淋巴结肿大等临床症状的比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但观察组患者继发血小板减少症、肺炎和贫血比例显著高于对照组(均 $P < 0.01$)。两组患者白细胞计数和淋巴细胞比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);观察组异形淋巴细胞比例、CRP、ESR以及ALT水平相对对照组显著升高(均 $P < 0.01$)。两组经治疗后均可治愈,临床转归比例差异无统计学意义($P < 0.05$)。单因素、多因素Logistic回归分析显示,热程($OR = 2.826, 95\% CI 1.435 \sim 5.551$)、肝脏大小($OR = 2.435, 95\% CI 1.496 \sim 3.875$)、MP滴度($OR = 3.186, 95\% CI 1.427 \sim 7.071$)是影响双重感染致IM发病的独立危险因素(均 $P < 0.01$)。**结论** 热程、肝脏肿大、MP滴度是EBV和MP双重感染所致IM的独立危险因素,该类患者的临床症状更为严重,发热持续时间以及住院时间均较长,肺炎、血小板减少症以及贫血等并发症发生率更高。

【关键词】 传染性单核细胞增多症;EB病毒;肺炎支原体;临床特征;影响因素

【中图分类号】 R373

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)03-0344-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Mar;17(3):344-347.]

The clinical characteristics and outcome of IM caused by Epstein-Barr virus with *Mycoplasma pneumoniae* infection and analysis of risk factors

CHEN Jian-qin, WU Jian-gang, WANG Chao-hui, CHEN Mei-du, GAO Xiang, SHEN Yan, CHEN Yu-mei, SHEN Jian-qiang (Department of Pediatrics, Suzhou Ninth People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215200, China)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical features and outcomes of infectious mononucleosis (IM) caused by Epstein-Barr virus accompanied by *Mycoplasma pneumoniae* infection, and to analyze the risk factors that affect the disease. **Methods** 112 patients with IM caused by EB virus and *M. pneumoniae* infection treated in our hospital from December 2018 to April 2021 were selected as the observation group, and 98 patients with IM caused by single EBV infection were selected as the control group. The clinical manifestations and outcomes of the two groups were compared, and the independent risk factors were analyzed by univariate analysis and logistic regression. **Results** There was no significant difference in hospitalization time [(18.45 ± 1.53)d, (18.41 ± 1.37)d], overall fever rate (91.07%, 87.76%), fever ≥ 3 days (77.68%, 75.51%) or ≥ 39 °C (73.21%, 76.53%) between the two groups (all $P > 0.05$). However, the patients with fever ≥ 3 days and ≥ 39 °C (69.64%, 40.82%) and the proportions of hepatomegaly (56.25%, 30.61%) and splenomegaly (50.00%, 29.59%) in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.01$). There was no significant difference in the proportion of angina (64.29%, 59.18%), rash (58.04%, 56.12%), diarrhea (55.36%, 60.20%), lymphadenopathy (72.32%, 68.37%) and other clinical symptoms between the two groups (all $P > 0.05$). However, the proportion of secondary thrombocytopenia (36.61%, 17.35%), pneumonia (92.86%, 70.41%) and anemia (47.32%, 23.47%) in the observation group was significantly higher than that in the control group (all $P < 0.01$). There was no statistical significance in WBC count [(14.50 ± 2.33) $10^9/L$, (14.31 ± 2.25) $10^9/L$] and lymphocyte percentage [(58.59 ± 11.08)%, (59.58 ± 11.67)%] between 2 groups (all $P > 0.05$). In the observation group, the proportion of ab-

* **【通讯作者】** 沈建强, E-mail: 122154711@qq.com

【作者简介】 陈建琴(1972-),女,江苏人,本科,副主任医师。研究方向:神经、呼吸系统疾病。E-mail: cjqing696@sohu.com

normal lymphocytes[(14.95±3.55)%, (8.14±2.74)%], CRP[(38.02±6.05) mg/L, (27.02±5.89) mg/L], ESR [(33.17±4.28) mm/h, (25.69±4.12) mm/h] was significantly lower than that of the control group and ALT[(91.01±15.32) U/L, (61.08±12.39) U/L] levels were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). Both groups were cured after treatment, and there was no statistical significance in the proportion of clinical outcome ($P < 0.05$). Single factor and multivariate Logistic regression analysis showed that the heat range ($OR = 2.826, 95\% CI 1.435 - 5.551$), liver size ($2.435, 95\% CI 1.496 - 3.875$), MP titer ($OR = 3.186, 95\% CI 1.427 - 7.071$) is an independent risk factor affecting the onset of IM caused by dual infection ($P < 0.05$). **Conclusion** Fever course, liver enlargement and MP titer are independent risk factors for im caused by EBV and MP double infection. These patients have more serious clinical symptoms, longer fever duration and hospital stay, and higher incidence of complications such as pneumonia, thrombocytopenia and anemia.

【Key words】 infectious mononucleosis; Epstein-Barr virus; *Mycoplasma pneumoniae*; clinical features; influencing factors

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是儿童常见单核巨噬细胞系统急性增生性传染病,主要由EB病毒感染引起,主要表现为咽峡炎、发热、肝脾及淋巴结肿大、肝损害,且病情易恶化,具有较高的病死率^[1-2]。近年研究发现,肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)、人类免疫缺陷病毒、弓形虫等病原体感染也可导致同样的临床表现,其中EB病毒伴肺炎支原体混合性感染的发生率呈增加趋势^[3-4]。EB病毒、肺炎支原体均能通过刺激淋巴细胞介导的免疫反应而影响机体免疫功能^[5],但目前关于儿童时期单独EB病毒感染与合并感染导致的IM临床特征与转归方面的研究尚少。本研究拟分析EB病毒、EB病毒合并肺炎支原体感染所致的IM疾病特点,以期为临床诊断及治疗提供依据。

资料与方法

1 病例

本院2018年12月-2021年4月收治的EB病毒伴肺炎支原体感染所致的IM患者112例为观察组,以由单独EBV感染导致的98例IM患者作为对照组。观察组男51例,女61例;年龄1-8岁,平均年龄(4.43±0.48)岁。对照组男43例,女55例;年龄1-8岁,平均年龄(4.51±0.54)岁。所有患者家属均签署知情同意书,且本研究在得到院伦理会批准后实施。纳入标准:(1)EBV感染、肺炎支原体感染符合第8版《诸福棠实用儿科学》^[6]中的诊断标准;(2)主要临床表现为发热、咽扁桃体炎、颈淋巴结大、肝大、脾大、眼睑水肿等;(3)病历资料完整。排除标准:(1)营养不良、先天性心脏病等基础疾病;(2)入组前已接受药物治疗。

2 方法

2.1 IM感染抗体检测 取患者外周静脉血3 ml,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测EBV-VCA-IgM、IgG、支原体肺炎IgM。按检测试剂盒(购自德国EU-ROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG公司)说明书操作。检测结果EBV-VCA-IgM、IgG阳性判

为EB病毒感染;支原体肺炎IgM阳性,且滴度 $\geq 1:80$ 判为肺炎支原体感染。

2.2 临床资料收集 收集患者的资料,一般资料包括性别、年龄、体温等;临床表现包括发热及发热持续时间、淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大、住院时间、并发症情况等;实验室检查包括血常规、白细胞、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)等。

2.3 临床特征及转归观察

2.3.1 临床特征 包括发热(温度、持续时间)、肺炎、咽峡炎、腹泻、皮疹、淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大、血小板减少症、低血红蛋白等发生情况。

2.3.2 转归 观察患者治疗后退热情况,以及治愈情况。体温恢复正常,咽扁桃体炎、颈淋巴结大、肝大、脾大、眼睑水肿等症状消退或者明显好转,血常规示外周血白细胞总数回复至正常水平判断为治愈。

2.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分数表示,采用 χ^2 检验。不服从正态分布数据采用M(QL, QH)表示,并进行Wilcoxon检验。对影响患者双重感染致IM发病的影响因素进行单因素分析和非条件Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结果

1 两组患者临床特征比较

两组患者的临床特征见表1。其中住院时间两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);总体发热率、发热 ≥ 3 d或 $\geq 39^\circ\text{C}$ 比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但观察组发热 ≥ 3 d且 $\geq 39^\circ\text{C}$ 患者比例以及肝、脾肿大比例显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者发生咽峡炎、皮疹、腹泻、淋巴结肿大等临床症状比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但观察组继发血小板减少症、肺炎和贫血比例显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组患者临床特征比较[例数(%)]
Table 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups[n(%)]

临床特征 Clinical features	观察组 Observation group (n=112)	对照组 Control group (n=98)	χ^2	P
发热	102(91.07)	86(87.76)	0.613	>0.05
≥3 d	87(77.68)	74(75.51)	0.137	>0.05
≥39 °C	82(73.21)	75(76.53)	0.305	>0.05
≥3 d且≥39°C	78(69.64)	40(40.82)	17.643	<0.01
肺炎	104(92.86)	69(70.41)	18.147	<0.01
咽峡炎	72(64.29)	58(59.18)	0.577	>0.05
腹泻	62(55.36)	59(60.20)	0.503	>0.05
皮疹	65(58.04)	55(56.12)	0.078	>0.05
淋巴结肿大	81(72.32)	67(68.37)	0.393	>0.05
肝肿大	63(56.25)	30(30.61)	13.924	<0.01
脾肿大	56(50.00)	29(29.59)	9.035	<0.01
住院时长($\bar{x} \pm s, d$)	18.45 ± 1.53	18.41 ± 1.37	0.198	>0.05
血红蛋白 < 100 g/L	53(47.32)	23(23.47)	12.876	<0.01
血小板减少症	41(36.61)	17(17.35)	9.699	<0.01

2 两组患者实验室检查指标比较

表 2 显示,两组患者白细胞计数和淋巴细胞比例差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组异形淋巴细胞比例、CRP、ESR 以及 ALT 水平均较对照组显著升高(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组患者实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of laboratory examination indexes between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

临床特征 Clinical features	观察组 Observation group (n=112)	对照组 Control group (n=98)	t	P
白细胞($\times 10^9/L$)	14.50 ± 2.33	14.31 ± 2.25	0.599	>0.05
淋巴细胞比例(%)	58.59 ± 11.08	59.58 ± 11.67	0.630	>0.05
异形淋巴细胞比例(%)	14.95 ± 3.55	8.14 ± 2.74	15.396	<0.01
CRP(mg/L)	38.02 ± 6.05	27.02 ± 5.89	13.308	<0.01
ESR(mm/h)	33.17 ± 4.28	25.69 ± 4.12	12.857	<0.01
ALT(U/L)	91.01 ± 15.32	61.08 ± 12.39	15.423	<0.01

3 两组治疗效果及临床转归比较

对照组患者确诊后均接受更昔洛韦治疗,剂量为 5 mg/kg/次,2 次/d;观察组患者确诊后在对照组基础上辅以红霉素静滴治疗,剂量为 30 mg/kg · d,连续治疗两周,并在此基础上给予对症治疗。两组患者均痊愈,临床转归无显著不同。

4 影响患者双重感染致 IM 发病的单因素分析

单因素分析显示,观察组、对照组患者年龄、性别、淋巴结肿大、咽峡炎等资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);热程、肝脏大小、肺炎支原体滴度比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

5 影响患者发病的 Logistic 多因素分析

将单因素分析中对双重感染致 IM 发病具有显著影响的因素作为自变量,并将是否发生双重感染致 IM

(是=1、否=0)作为因变量,连续变量以实际值代入进行 Logistic 回归分析,结果见表 4。热程($OR = 2.826, 95\% CI 1.435 \sim 5.551$)、肝脏大小($OR = 2.435, 95\% CI 1.496 \sim 3.875$)、MP 滴度($OR = 3.186, 95\% CI 1.427 \sim 7.071$)是影响双重感染致 IM 发病的独立危险因素。

表 3 影响患者双重感染致 IM 发病发病的单因素分析
Table 3 Analysis of single factors affecting the onset of IM in patients with dual infection

影响因素 Influencing factor	观察组 Observation group (n=112)	对照组 Control group (n=98)	F 或 χ^2	P
年龄(岁)	<4	47	1.038	>0.05
	≥4	65		
性别	男	51	0.058	>0.05
	女	61		
淋巴结肿大	有	81	0.393	>0.05
	无	31		
咽峡炎	有	72	0.577	>0.05
	无	40		
肺炎支原体滴度	≥1:160	68	7.461	<0.01
	<1:160	44		
最高体温	<37.3°C	6	5.145	>0.05
	37.3~38.0°C	7		
	38.1~39.0°C	45		
	>39.0°C	54		
热程[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	7.9(5.0, 12.0)	6.0(4.0, 8.5)	3.503	<0.01
肝脏大小[cm, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.8(1.8, 3.4)	2.5(1.5, 3.0)	2.537	<0.05

表 4 影响患者发病的 Logistic 多因素分析
Table 4 Logistic multivariate analysis of influencing patients morbidity

因素 Factor	β	S.E.	Wald X^2	P	OR	95%CI
热程(d)	1.025	0.332	8.901	0.004	2.826	1.435 5.551
肝脏大小(cm)	0.867	0.237	12.836	0.001	2.435	1.496 3.875
肺炎支原体滴度	1.141	0.402	7.807	0.005	3.186	1.427 7.071
常量	-2.573	0.732	11.841	0.002	0.070	- -

讨论

IM 多由 EB 病毒感染所致,病程常呈自限性,可累及肺部引起 EB 病毒性肺炎,同时 EB 病毒可抑制机体细胞免疫功能,进而增加其他病毒感染风险,并引发继发性肺部感染^[7]。EB 病毒感染临床表现多种多样,且受到患者免疫状态的影响,首发症状差异较大,增加了漏诊和误诊风险。肺炎支原体为儿科常见感染病原体,可引起全身多系统性的临床症状,而 EB 病毒感染可能增加儿童肺炎支原体发生风险^[8]。目前,国内关于 EB 合并肺炎支原体引发 IM 的报道研究较少,与单独 EB 病毒感染所致 IM 的临床特征与转归尚不明确。

本研究结果显示,EB 病毒合并肺炎支原体双重感染导致 IM 的临床表现比单独 EB 病毒的患儿更重,主要表现为发热 ≥ 3d 且 ≥ 39°C 患者比例以及肝、脾肿大、肺炎、贫血比例显著高于单独 EB 病毒($P <$

0.05)。同时,在实验室检测中发现,观察组儿童的继发血小板减少症显著多于对照组,异形淋巴细胞比例、CRP、ESR 以及 ALT 水平相对对照组显著升高($P < 0.05$),以上表明 EB 病毒伴肺炎支原体双重感染致 IM 儿童的并发症风险更高,病情更严重。IM 属于自限性疾病,部分患者病情进展迅速,特别是肝功能损伤严重、高热持续时间长的患者,容易导致嗜血综合征,从而增加死亡风险^[9]。因此,诊断明确后需积极采取治疗措施,以免增加并发症发生风险,最终导致病程的延长。EB 病毒作为抗原,可刺激机体产生特异性抗体,诱导免疫复合物的大量形成,并通过刺激补体而激活免疫细胞,引起免疫效应的级联放大,导致自身免疫系统受损^[10]。肺炎支原体作为呼吸系统疾病的常见病原体之一,其在感染机体后也可刺激机体产生相应的自身抗体,诱导免疫损伤,并引发肺外并发症^[11]。研究认为,两种病原体的合并感染存在相互作用,引起免疫炎症反应的叠加,加重疾病损伤,并增加肺外并发症发生风险,以及导致心肌、肝脏、血液系统严重损伤等临床表现^[12]。本次研究结果显示观察组患儿的肝脾肿大发生比例较对照组明显增加,进一步证实双重感染可刺激 T 淋巴细胞免疫反应,增强了其对肺内、外组织器官的免疫损伤程度。

单因素、多因素 Logistic 分析结果显示,热程($OR = 2.826, 95\% CI 1.435 \sim 5.551$)、肝脏大小($OR = 2.435, 95\% CI 1.496 \sim 3.875$)、MP 滴度($OR = 3.186, 95\% CI 1.427 \sim 7.071$)是影响双重感染致 IM 发病的独立危险因素。发热是 IM 的常见临床表现,患儿合并肺部感染时,特别是继发其他病原菌时热程会延长^[13]。EB 病毒感染机体后在淋巴组织中大量增殖,进而引起肝脾大,当合并肺炎支原体时,可进一步刺激免疫反应,诱导炎性介质的释放,使得肝脾进一步增大^[14]。肺炎支原体抗体滴度可反映患儿肺炎支原体感染情况,而肺炎支原体是呼吸道感染常见病原,侵入肺组织后表达的 P1 黏附蛋白可使其逃避机体的纤毛清除机制。同时,通过产生过氧化物介导氧化应激反应,活化淋巴细胞、巨噬细胞,进而生产 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎性因子,最终引起肺组织异常炎性反应,造成免疫病理损伤^[15],故而肺炎支原体抗体滴度是 EB 病毒伴肺炎支原体感染致 IM 患者发病的危险因素。崔云等^[16]研究发现,重症 EB 病毒感染患者具有更高的肺损害风险,容易出现呼吸衰竭以及肺纤维化,尽早诊断、积极治疗对于预后具有重要意义。同时 IM 合并肺炎不仅加重病情,延长住院时间以及增加医疗费用,还能导致肺不张、呼吸衰竭、胸腔积液、贫血等并发症。尽管本组患儿经积极治疗后均痊愈,预后均

较好,但临床上仍需对高危 EB 病毒伴肺炎支原体感染致 IM 的患儿尽早完善胸部影像学检查,以及早发现并治疗肺炎等并发症。

综上所述,EBV 和 MP 双重感染所致定的 IM 患者临床症状更为严重,发热持续时间以及住院时间均较长,肺炎、血小板减少症以及贫血等并发症发生率更高。

【参考文献】

- [1] Ceraulo AS, Bytomski JR. Infectious mononucleosis management in athletes[J]. Clin Sports Med, 2019, 38(4):555-561.
- [2] 王华, 刘晓东, 许超凡, 等. 儿童传染性单核细胞增多症 110 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(1):23-26.
- [3] 叶东梅, 张志伟, 刘勇. 传染性单核细胞增多症的病理分期与鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(5):421-424.
- [4] 李姐姐, 徐京杭, 施逸怡, 等. EB 病毒抗体滴度及 EB 病毒 DNA 载量与传染性单核细胞增多症患者临床特征的回顾性分析[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(10):616-621.
- [5] 黄莉, 张新星, 顾文婧, 等. 肺炎支原体与 EB 病毒混合感染后肺炎的临床及实验室特征[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(8):690-693.
- [6] 胡亚美, 江载芳, 侃鑫, 等. 褚福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:816.
- [7] Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, et al. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(6):431-436.
- [8] 林树东, 亢阳, 程丽华, 等. 社区获得性肺炎患儿 EB 病毒及肺炎支原体感染情况分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(10):83-86.
- [9] Zhang L, Zhou P, Meng Z, et al. Infectious mononucleosis and hepatic function[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3):2901-2909.
- [10] Bollard CM, Cohen JL. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease[J]. Blood, 2018, 131(26):2899-2905.
- [11] Ramien ML. Reactive infectious mucocutaneous eruption; Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis and other parainfectious eruptions[J]. Clin Exp Dermatol, 2021, 46(3):420-429.
- [12] 高荣理, 陈垂婉, 蔡翠珠, 等. EBV 合并 CMV 感染的传染性单核细胞增多症患者 T 细胞免疫状态及炎症指标变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19):2975-2978.
- [13] 陈天明, 苗亦青, 耿竹馨, 等. 原发性 EB 病毒感染 3 岁以下儿童住院病例的临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22):1700-1704.
- [14] 汪东海, 陈建川, 田代印, 等. 儿童 EB 病毒致传染性单核细胞增多症并肺炎的危险因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(22):1698-1701.
- [15] 胡杨, 刘春峰. 儿童肺炎支原体相关肺外并发症临床表现及发病机制[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1):7-11.
- [16] 崔云, 张育才, 王斐, 等. 重症 EB 病毒感染患儿肺损害的临床特征[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(8):586-591.

【收稿日期】 2021-10-08 【修回日期】 2022-01-13