

EB病毒感染致胆汁淤积性肝炎1例

王忠成, 顾尔莉 (南通大学附属南通第三医院 肝病科, 江苏 南通 226006)

摘要: EB病毒感染具有很高的流行率, 多数呈隐匿性, 与淋巴瘤、鼻咽癌等多种疾病的发生有关。在肝脏方面常引起一过性转氨酶升高, 出现显著黄疸及肝内胆汁淤积较少见, 极少发生肝功能衰竭, 现报道1例无明显发热、皮疹、淋巴结肿大等系统性表现, 但以肝内胆汁淤积为主要表现的由EB病毒感染引起的肝炎病例, 期望提高肝病科医师在对胆汁淤积性肝炎病因的探究中对EB病毒感染的重视, 做到早诊断、早治疗。

关键词: EB病毒感染; 胆汁淤积性肝炎

EB virus infection caused cholestatic hepatitis: a case report

Wang Zhongcheng, Gu Erli (Department of Hepatology, Nantong Third Affiliated Hospital, Nantong University, Nan Tong 226006, Jiangsu Province, China)

Abstract: EB virus infection has a high prevalence, most of which are occult infections, which are related to lymphoma, nasopharyngeal cancer and other diseases. Among hepatitis caused by EB virus, transient transaminase elevation is common, significant jaundice and intrahepatic cholestasis is relatively rare, and liver failure is rare. Now we reported a case of hepatitis caused by EB virus infection without obvious fever, rash, lymphadenopathy, but intrahepatic cholestasis. It is expected that hepatologists should pay more attention to EB virus infection in the study of the etiology of cholestatic hepatitis and strive for early diagnosis and treatment.

Key words: EB virus infection; Cholestatic hepatitis

EB病毒具有很高的流行率, 多数呈隐匿性感染, 国外的一项回顾性调查显示, 在不明原因肝功能损伤中, 0.85%为EB病毒性肝炎, 其中60岁以上占41%, 合并传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)的占12%, 脾大表现的占88%^[1]。在青少年及成人, 急性EB病毒感染常引起传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM), 临床表现为发热, 咽痛, 淋巴结肿大, 在以IM为特征的患者中, 70%~90%的患者出现轻度肝炎, 但出现显著黄疸及肝内胆汁淤积较少见, 为5%~10%, 极少发生致命性的肝功能衰竭^[2]。EB病毒感染所致胆汁淤积性肝炎的患者以发热和黄疸为主要表现, 常缺乏典型的咽痛、淋巴结肿大等症状, 临床医师在诊治过程中易忽视。本文报道了1例由EB病毒感染导致的胆汁淤积性肝炎的诊治经过, 取得了较好的临床疗效, 该病例情况复杂, 期望通过对该病例的分析提高临床医生对该肝损伤病因的认识。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女性, 49岁, 南通海门人, 农民, 因“乏力、尿黄5 d”于2016年5月26日入院。

1.2 现病史 患者5 d前出现乏力, 同时觉尿色加深, 渐至浓茶样, 感恶心, 呕吐1次, 为胃内容物, 非喷射性, 食欲下降, 食量减为原来的一半左右, 3 d前在海门人民医院住院治疗, 予“泮托拉唑、思美泰、熊去氧胆酸”等治疗, 病情未见好转, 遂来我院进一步治疗, 门诊拟诊“肝损伤待查, 急性胆囊炎”收住入院。

1.3 既往史 患者2016年5月中旬因“肺部炎症”在南通大学附属医院住院治疗1周, 好转后出院, 否认“高血压、糖尿病”史, 否认手术及外伤史, 否认输血史, 否认损肝药物服用史, 否认不洁饮食史, 有“头孢菌素”过敏史。

1.4 体格检查 患者神志清, 精神萎, 面色滞, 肝掌(+), 未见蜘蛛痣, 皮肤巩膜中度黄染, 心肺听诊未及异常, 腹平软, 右上腹压痛, 未及反跳痛, 肝肋下1.0 cm, 质I⁺, 脾肋下未及, Murphy's征(+), 移动性浊音(-), 双下肢无浮肿, 神经系统(-)。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.011

基金项目: 国家自然科学基金(81601842); 南通市卫生健康委员会面上课题(MB2020038)

通讯作者: 王忠成 Email: doctorwzc@126.com

1.5 辅助检查 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 492 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 327 U/L, 白蛋白38.6 g/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 136.3 $\mu\text{mol/L}$, γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT) 229 U/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP) 341 U/L。肾功能及电解质: 钾3.03 mmol/L, 钠134.9 mmol/L, 尿素氮1.82 mmol/L, 血清肌酐34.9 $\mu\text{mol/L}$ 。血常规: 白细胞计数 $1.90 \times 10^9/\text{L}$, 单核细胞比率13.70%, 嗜碱性粒细胞比率1.10%, 红细胞计数 $3.16 \times 10^{12}/\text{L}$, 中性粒细胞计数 $0.96 \times 10^9/\text{L}$, 淋巴细胞计数 $0.62 \times 10^9/\text{L}$, 体液免疫功能及细胞免疫功能正常, 降钙素原0.093 $\mu\text{g/L}$, C反应蛋白2.33 mg/L; 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阴性, 甲型肝炎病毒抗体、丙型肝炎病毒抗体、丁型肝炎病毒抗体、肝炎病毒抗体均阴性, 自身免疫肝病系列及抗核抗体谱全套均阴性(抗线粒体抗体m2型、m4型、m9型阴性, 抗肝细胞胞质1型抗体阴性, 抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体阴性, 抗肝肾微粒体抗体1阴性, 抗核抗体阴性, 抗平滑肌抗体阴性; 凝血酶原时间13.0 s; 甘油三酯1.98 mmol/L, 总胆固醇7.04 mmol/L; 抗可溶性抗原抗体阴性, 抗nRNP/SM阴性, 抗SM抗体阴性, 抗SSA抗体阴性, 抗Ro-52抗体阴性, 抗SS-B抗体阴性, 抗Scl-70阴性, 抗Jo-1阴性, 抗着丝点蛋白B抗体阴性, 抗双链DNA抗体阴性, 抗核小体阴性, 抗组蛋白阴性, 抗核糖体P蛋白阴性)。心电图: 窦性心律。EB病毒抗体免疫球蛋白G(antibody immunoglobulin G, IgG)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV) IgG阳性。超声: 肝区光点欠均匀, 略增粗, 肝囊肿, 肝内稍高回声, 请复查, 胆囊呈实体样改变, 建议治疗后复查, 胰腺显示不清, 脾脏大小形态正常, 门静脉血流速度正常范畴, 腹水(最大前后径26 mm), 胸部CT: ①右肺上叶支扩伴感染, 右肺少许炎症; ②右肺下叶小结节, 建议随访。

1.6 入院后诊疗经过 入院初步诊断肝损待查、急性胆囊炎。治疗上予复方甘草酸苷、苦黄、哌拉西林他唑巴坦、腺苷蛋氨酸、泮托拉唑、核糖核酸等护肝、降酶、退黄、抗感染等治疗。6月7日因感染控制不理想, 改用头孢吡肟加强抗感染治疗。查上腹部磁共振: ①慢性肝病; ②肝脏及双肾多发囊肿; ③提示胆囊小结石, 萎缩性胆囊炎。6月16日查EB病毒DNA 8.69×10^5 拷贝/ml, 巨细胞病毒DNA <

4.0×10^2 拷贝/ml。患者入院后排除甲型、乙型、丙型、丁型、戊型病毒性肝炎, 患者经积极护肝、退黄、抗感染、蛋白及血浆等支持治疗, 肝功能改善不明显, TBil仍呈逐渐上升趋势(136.3 $\mu\text{mol/L}$ - 137.5 $\mu\text{mol/L}$ - 163.5 $\mu\text{mol/L}$ - 235.1 $\mu\text{mol/L}$ - 289.9 $\mu\text{mol/L}$ - 355.9 $\mu\text{mol/L}$ - 390 $\mu\text{mol/L}$ - 338.8 $\mu\text{mol/L}$ - 344.9 $\mu\text{mol/L}$), 凝血酶原时间均< 14 s, 7月8日复查EB病毒DNA 5.06×10^5 拷贝/ml。病程中皮肤瘙痒明显, 黄疸深, 以直接胆红素升高明显, 且GGT及AKP升高, 凝血酶原时间正常, 腹部磁共振未见肝外胆道狭窄阻塞, 另结合EB病毒DNA阳性, 考虑EB病毒感染引起肝内胆淤积性肝炎, 多次建议患者行肝穿刺活检进一步协助诊断, 患者均拒绝, 遂于7月8日加用膦甲酸钠氯化钠注射液抗病毒诊断性治疗。患者经治疗, 1周后复查肝功能黄疸明显下降(ALT 138 U/L, AST 276 U/L, 白蛋白 34.2 g/L, TBil 208.7 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素169.5 $\mu\text{mol/L}$, GGT 314 U/L, AKP 358 U/L), 此后继续抗病毒、护肝、退黄等巩固治疗, 肝功能逐步好转, TBil逐步消退(208.7 $\mu\text{mol/L}$ - 147.6 $\mu\text{mol/L}$ - 96.1 $\mu\text{mol/L}$ - 76 $\mu\text{mol/L}$ - 61.1 $\mu\text{mol/L}$ - 41.8 $\mu\text{mol/L}$ - 31.8 $\mu\text{mol/L}$), 复查EBV DNA阴性, 超声示腹水消退, 肺部CT提示炎症吸收, 患者病情好转出院。

2 讨论

本例患者为中年女性, 既往无慢性肝病史, 此次因乏力、食欲不振、尿黄5 d入院, 入院后查肝炎病毒指标均阴性, 自身免疫肝病系列及ENA系列均正常, 甲状腺功能正常, 无饮酒史, 无损伤肝药物服用史, 无肝炎家族史, 已基本排除常见的病毒性肝炎、药物性、自身免疫性、酒精性等常见肝损害原因, 患者经积极的内科综合治疗, 肝功能损伤仍逐步加重, 表现为黄疸加深, 以直接胆红素升高为主, GGT、AKP升高, 伴有皮肤瘙痒等表现, 凝血酶原时间正常, 超声及磁共振已排除肝外胆道疾病, 考虑存在胆淤积性肝炎, 入院后查EBV、CMV IgG阳性。当时考虑系既往EBV、CMV感染, 但患者肝炎病原不明, 结合患者病初有白细胞及中性粒细胞低下, 淋巴细胞比例升高, 考虑病初存在病毒血症, 但仅EBV、CMV IgG阳性, 不能确定现症感染, 遂进一步行病毒定量检测, 结果提示EB病毒DNA 8.69×10^5 拷贝/ml, CMV DNA < 4.0×10^2 拷贝/ml, 此后7月8日再次复查EBV DNA 5.06×10^5 拷贝/ml, 滴度仍偏高, 结合患者淤胆型肝炎治疗不佳, 遂决定予以膦甲酸钠氯化钠注射液抗病毒治疗, 抗病毒治疗后1周, 查肝功能TBil明显下降, 此后肝功能逐步改善。

总结本例病例资料,诊断考虑EB病毒感染引起的胆汁淤积型肝炎/肺炎。查阅并复习文献,EB病毒是由Epstein和Barr于1964年在研究非洲儿童恶性淋巴瘤时发现的,此后近半个世纪来,科学家对EB病毒的研究不断深入,发现其可引起一系列临床综合征,包括传IM、EBV相关的噬血淋巴组织细胞增生症(EBV hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBVHLH)、慢性活动性EBV感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)^[3,4]。其中CAEBV可累及呼吸、心血管、神经、血液、消化等多系统,与多种疾病有关,如淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、肺癌及类风湿性疾病等,可引起致命的HLH、急性呼吸窘迫综合征、肝衰竭、肠穿孔^[5-7]。EB病毒感染在人群中非常普遍,90%以上成人血清EBV抗体阳性^[8],国内的一项研究提示在体检人群中EBV IgG抗体阳性率99.06%,EBV IgM抗体阳性率3.23%,中老年急性感染率显著高于其他人^[9]。EBV感染引起的肝损伤类型有急性自限性肝炎、胆汁淤积性肝炎、肝衰竭及其他类型肝损伤^[10]。儿童及成人原发EBV感染常引起IM,临床表现为发热、咽痛,淋巴结肿大,脾肿大等临床表现也较常见^[11-13],常伴不同程度肝损伤,多呈自限性的一过性转氨酶升高,预后良好^[14]。肝损伤发生率及程度与年龄呈正相关,与EBV DNA定量、合并CMV、戊型肝炎病毒感染等相关^[15,16]。EB引起的胆汁淤积性肝炎临床较少见,最常见的症状是发热(94%)和黄疸或黄疽(94%),咽痛、淋巴结肿大等临床表现不明显^[17]。高胆红素血症可伴有GGT和AKP升高明显,ALT或AST中度升高,一般病程第2周达峰值,3~6周降到正常,影像学提示肝脾肿大,胆囊壁增厚而无胆道的梗阻^[18],肝脏组织病理学表现包括轻度肝细胞和胆管肿胀伴空泡化、门脉周围单核细胞浸润以及点状坏死^[19],EBV肝炎典型表现为肝窦淋巴细胞浸润及不同程度的胆管损伤甚至胆管消失综合征。EBV相关胆汁淤积性肝炎的机制可能包括直接作用(如胆道淋巴细胞感染)及间接作用(如由CD8细胞毒T细胞介导的免疫损伤),目前普遍认为EB病毒感染机体后,自身抗体介导的脂质过氧化反应产生的自由基亢进导致肝细胞损伤,或者EB病毒感染后引起炎症介质的释放,特别是肿瘤坏死因子的大量释放导致肝细胞继发性坏死、毛细胆管内胆栓形成,胆管的炎症及肿胀,从而导致胆汁淤积,EB病毒本身对肝细胞并没有直接的杀伤作用^[20]。EB引起的肝功能衰竭极少见,国外的一项研究表明1887例因肝衰竭接受肝移植的成人患者中仅仅0.21%由EB病

毒感染导致^[21]。可能的机制与EB病毒感染后淋巴细胞浸润和细胞因子释放导致的免疫损伤有关^[22]。有研究认为,EB病毒感染还与慢性肝炎、肝纤维化和肝硬化等相关^[23,24]。也有研究认为EB病毒感染引起的IM可能是自身免疫性肝炎的诱因^[25],但亦有不同意见,尚需进一步研究^[26,27]。

目前对于EB病毒肝炎的诊断主要考虑以下几方面:①有EB病毒感染的临床表现,如IM等;②不明原因的肝功能异常,特别是老年人伴有胆汁淤积表现,排除了其他病毒性、酒精性、药物性、自身免疫性、遗传代谢性疾病;③血清学检查主要有EBV IgM、IgG及核相关肿瘤抗原1(nuclear associated tumor antigen 1, EBNA-1) IgG抗体,EBV IgM见于疾病初期,常持续4~6周后消失,而EBV IgG抗体出现于EBV感染的4~7 d,EBNA-1 IgG抗体出现在疾病恢复期,两者可持续存在,部分患者终身存在,因此,EBV IgM阳性和EBNA-1 IgG阴性,有或没有EBV IgG阳性的存在提示原发性EB病毒感染^[28];④影像学检查(超声、CT、磁共振胰胆管成像等)排除肝外胆道梗阻及狭窄等相关疾病;⑤组织病理学活检,研究认为,主要表现为肝门部及肝窦的淋巴细胞浸润及肝细胞的局灶性坏死,EB病毒抗体淋巴细胞染色阳性。

典型的EB病毒感染导致的IM临床表现的肝损伤,病因诊断不难,部分EB病毒相关肝损伤(老年患者、胆汁淤积性肝炎、肝衰竭)常缺乏典型的IM三联征,不易及时发现、诊断,本例患者诊断的难点在于无明显发热、皮疹及淋巴结肿大等表现,EB病毒IgG阳性,易考虑为既往感染,有一定迷惑性,因此,对于EBV、CMV IgG阳性患者,不能排除现症感染,EBV病毒核酸PCR定量检测具有很高的敏感性与特异性,有助于了解病毒复制的情况,特别是对于临床症状不典型或血清学指标阴性的患者,对于诊断是否现症感染有一定的指导作用。

对于EB病毒肝炎的治疗,目前主要以支持与对症处理为主,有研究认为,在严重的EB肝炎中抗病毒药物(如更昔洛韦和缬更昔洛韦)的使用,加或不加糖皮质激素都是有益的^[2]。该患者病程初期肝损伤较重,肝内胆汁淤积明显,前期治疗效果不佳,经积极膦甲酸氯化钠注射液抗病毒治疗后肝功能逐步改善,考虑抗病毒治疗是有益的。

参考文献

- [1] VINE L J, SHEPHERD K, HUNTER J G, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(1): 16-21.

- [2] BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY K R. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver[J]. *Gastroenterol Clin North Am*,2020,49(2):331-346.
- [3] FUGL A, ANDERSEN C L. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice[J]. *BMC Fam Pract*,2019,20(1):62.
- [4] 史冬梅, 刘芸野, 王伟静, 等. 成人慢性活动性EB病毒感染的临床特点及预后分析[J]. *肝脏*,2021,26(2):182-186.
- [5] 张小芳, 李守霞. EB病毒相关疾病的研究进展[J]. *国际病毒学杂志*,2019,26(5):345-347.
- [6] 张楠楠, 邓靖宇. 临床非常见型胃癌的研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*,2018,21(2):228-234,235.
- [7] 王晶, 李成荫, 王莎莎, 等. EB病毒与干燥综合征发病机制的关系研究进展[J]. *重庆医学*,2021,50(16):2835-2838.
- [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.
- [9] 刘杰, 王利娟, 谷愉愉, 等. 体检人群EB病毒感染情况分析[J]. *国际检验医学杂志*,2020,41(10):1158-1160.
- [10] 徐京杭, 于岩岩, 徐小元. 青少年和成人EB病毒感染相关肝损伤的临床特征[J]. *中华肝脏病杂志*,2021,29(10):915-918.
- [11] 郑小勤, 李丽, 靳华, 等. 14例成人EBV感染致肝损伤临床特点分析并文献复习[J]. *传染病信息*,2021,34(3):232-236.
- [12] 杨玉英, 王欣慧, 万钢, 等. 115例成人急性EB病毒感染相关肝损伤临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(6):1141-1144.
- [13] 闫江泓, 贾莉, 李文辉, 等. 河北省儿童医院住院患儿EB病毒感染流行病学特征[J]. *检验医学*,2020,35(4):323-326.
- [14] 肖科, 彭颖, 武正菊, 等. 成人传染性单核细胞增多症62例临床特点及发生肝损伤的危险因素[J]. *中国感染与化疗杂志*,2021,21(2):148-151.
- [15] 樊亚楠, 施逸怡, 徐京杭, 等. 274例青少年和成人传染性单核细胞增多症患者肝损伤临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2021,37(3):636-641.
- [16] 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.
- [17] SHKALIM-ZEMER V, SHAHAR-NISSAN K, ASHKENAZI-HOFFNUNG L, et al. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus in a pediatric population[J]. *Clin Pediatr (Phila)*,2015,54(12):1153-1157.
- [18] KOFTERIDIS D P, KOULENTAKI M, VALACHIS A, et al. Epstein Barr virus hepatitis[J]. *Eur J Intern Med*,2011,22(1):73-76.
- [19] 易波, 李雪, 汤善宏. 基因突变致胆汁酸代谢异常相关发生机制的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(9):2136-2140.
- [20] NOOR A, PANWALA A, FOROUHAR F, et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review[J]. *J Dig Dis*,2018,19(8):446-455.
- [21] MELLINGER J L, ROSSARO L, NAUGLER W E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group[J]. *Dig Dis Sci*,2014,59(7):1630-1637.
- [22] 刘瑞海, 李晶, 曲妮燕, 等. 4例EB病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析[J]. *中国当代儿科杂志*,2018,20(12):1030-1033.
- [23] HU J, ZHANG X, YU G, et al. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019,19(1):94.
- [24] ČALKIĆ L, BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ L, MUJEZINOVIĆ A. Infectious mononucleosis (Epstein-Barr virus infection) and chronic hepatitis[EB/OL]. (2019-08-01)[2021-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257838/>.
- [25] PENG H, LIM T, NAM J, et al. Autoimmune hepatitis following Epstein-Barr virus infection: a diagnostic dilemma[J]. *BMJ Case Rep*,2019,12(7):e229615.
- [26] VALOTA M, THIENEMANN F, MISSELWITZ B. False-positive serologies for acute hepatitis A and autoimmune hepatitis in a patient with acute Epstein-Barr virus infection[J]. *BMJ Case Rep*,2019,12(5):e228356.
- [27] HE L, LI Z, FAN X, et al. Epstein-Barr virus-positive plasmacytoma in immunocompetent patients: a diagnostic dilemma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2020,13(3):582-586.
- [28] Schechter S, Lamps L. Epstein-Barr virus hepatitis: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*,2018,142(10):1191-1195.

收稿日期: 2021-12-15

王忠成, 顾尔莉. EB病毒感染致胆汁淤积性肝炎1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(1): 69-72.