成人自免肝合并 EBV/CMV 感染相关噬血细胞综合征 1 例并文献复习

李莹 向旭
华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科,湖北武汉 430030

关键词 自身免疫性肝炎;人类疱疹病毒 4 型;人类疱疹病毒 5 型;噬血细胞综合征
中图分类号 R575.2;R557.4 **文献标识码** D DOI 10.11768/nkjwzzzz.202411191305

成人自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH)是一种由自身免疫反应介导的肝脏炎症性疾病,其病因复杂,涉及遗传易感性、免疫调节异常以及环境等多因素的相互作用[1]。未经治疗的 AIH 患者常会发展为肝硬化,最终可能导致肝衰竭。噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome,HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH),是一组由多种原因引起的淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞系统过度激活和增殖,从而诱发大量炎症细胞因子释放,临床上以持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴结组织出现噬血现象为特征的综合征[2,3]。

AIH 合并 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)或巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染相关 HLH 的病例报道较为罕见。患者症状复杂多样,包括发热、肝脾肿大、全血细胞减少、高甘油三酯血症等,这些症状与 AIH 本身的症状相互叠加,使得诊断更加困难。由于病情进展迅速,这类患者往往预后不良,需要及时识别和积极治疗。目前对于 AIH 合并 EBV/CMV 感染致 HLH 的诊断和治疗策略仍缺乏统一的标准,临床医生需要根据患者的具体情况进行个体化治疗。本文报道 1 例 AIH 合并 EBV/CMV 感染致 HLH 的病例并复习相关文献,分享 HLH 临床诊疗经验和最新进展,以期进一步加深对 HLH 的认知。

患者女性,57 岁,既往有“自身免疫性肝炎肝硬化”3 年余,口服药物“熊去氧胆酸”治疗。2024 年 7 月 16 日因多发伤(创伤性脾破裂伴腹腔出血,蛛网膜下腔出血,多处软组织损伤)于当地医院行腹腔镜下行全脾切除术 + 腹腔引流术。术后发热,深静脉导管尖端培养:人葡萄球菌。7 月 29 日血培养:奥斯陆莫拉菌。8 月 23 日痰培养:阴沟肠杆菌。期间予以静脉补充白蛋白、利尿、营养支持、退热、抗感染、激素治疗等,仍反复发热,且峰值高(体温 40.4℃)。9 月 2 日,腹部 CT 平扫:肝硬化;门脉高压,胃底周围静脉曲张。9 月 4 日为进一步治疗转至我院,门诊以“脓毒血症”收入我院感染科。

患者住院期间血常规、凝血功能、生化常规、炎症指标动态变化见表 1。病原微生物核酸高通量测序(metagenomic next-generation sequencing,mNGS):人类疱疹病毒 5 型(CMV)序列数 2124,相对丰度 65.2%;人类疱疹病毒 4 型(EBV)序列数 357,相对丰度 15.0%。病原学检查:CMV DNA 5.41×10^4 copies/mL,EBV DNA(外周血单个核细胞)1.71×10^6 copies/mL,EBV DNA(血浆)5.07×10^4 copies/mL。自身免疫性肝炎组合检查:抗核抗体(antinuclear antibodies,ANA)胞浆网状(线粒体)样型 1∶100,ANA 核均质型 1∶320,抗肝细胞溶质抗原 1 型:可疑,抗可溶性肝抗原抗体:可疑。腹部超声:肝硬化、腹水。骨髓涂片细胞学检查:可见噬血现象,如图 1。

入院后复查自身免疫性肝炎组合,提示存在自身免疫性疾病,且 AIH 的标志性抗体(抗肝细胞溶质抗原 1 型、抗可溶性肝抗原抗体)结果为“可疑”。腹部彩超显示存在肝硬化,腹水。鉴别诊断方面,患者既往无饮酒史,且病毒性肝炎全套均为阴性,无家族遗传病史,可以基本排除酒精性肝病、代谢性肝病(如 Wilson 病)及病毒性肝炎等。综合判断该患者为 AIH,肝炎后肝硬化失代偿期。进一步完善 mNGS,结果提示 EBV、CMV 感染。患者反复发热、血红蛋白及血小板显著下降、骨髓细胞学见噬血现象、可溶性白细胞介素-2 受体(soluble interleukin-2 receptor,sIL-2R)显著升高、纤维蛋白原下降,且 EBV DNA、CMV DNA 定量显著升高。根据 HLH-2004 诊断标准[4],上述表现符合 EBV 和 CMV 感染相关 HPS 诊断。9 月 14 日患者开始规律激素治疗(地塞米松 15mg qd + 依托泊苷 50mg),因患者肝功能进行性下降且处于肝硬化失代偿期,为避免标准剂量方案的肝脏毒性及骨髓抑制风险,采用降低剂量的个体化治疗策略。期间给予抗感染(比阿培南 + 替考拉宁 + 卡泊芬净)、抗病毒(更昔洛韦)、输血支持、抑酸护胃、收缩血管、保肝降酶、退黄、持续肾脏替代治疗、胃镜下止血治疗、介入止血等。治疗后,患者 HPS 相关指标(铁蛋白、sIL-2R)降低,肝肾功能恢复,病情得到控制。然而,患者因肝硬化门脉高压导致消化道出血,虽经多次输血、止血治疗,血红蛋白、纤维蛋白原等指标仍无改善,家属要求出院转至当地医院治疗。患者治疗时间线见图 2。

讨论 HLH 是一种以 T 细胞和巨噬细胞过度活化为特征的过度炎症反应综合征,常导致全身性炎症和多器官功能障碍[5]。由于触发因素不同,HLH 可分为原发性和继发性两大类。原发性 HLH 是一种由自然杀伤细胞(natural killer,NK)和 $CD8^+$ T 淋巴细胞细胞毒性功能缺陷所致的遗传性疾

通信作者:向旭,E-mail:xiangxu_2006@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

表 1 患者实验室指标及病毒 DNA 定量动态变化

实验室指标	入院时	入院第 7 天	入院第 11 天	入院第 14 天	参考范围
HGB(g/L)	102.0	95.0	82.0	49.0	115.0-150.0
PLT($\times10^9$/L)	218.0	60.0	60.0	42.0	125.0-350.0
WBC($\times10^9$/L)	7.57	16.79	10.23	9.01	3.50-9.50
NEUT($\times10^9$/L)	5.56	13.83	7.58	8.12	1.80-6.30
FIB(g/L)	1.95	1.67	0.66	0.60	2.00-4.00
TG(mmol/L)	–	–	2.21	1.08	<1.70
ALT(U/L)	36	87	53	16	7-40
AST(U/L)	30	143	65	19	13-35
UREA(mmol/L)	10.30	21.90	8.80	6.40	2.60-7.50
CREA(μmol/L)	73	140	90	38	45-84
FRT(μg/L)	-	525.6	705.2	495.3	15.0-150.0
CRP(mg/L)	23.2	125.7	63.2	5.0	<1.0
sIL-2R(U/mL)	3945	>7500	>7500	4027	223-710
CMV DNA(copies/mL)	5.41×10^4	–	–	–	–
EBV DNA(PBMC)(copies/mL)	1.71×10^6	–	–	–	–
EBV DNA((血浆)(copies/mL)	5.07×10^4				

注:HGB:血红蛋白;PLT:血小板;WBC:白细胞计数;NEUT:中性粒细胞;FIB:纤维蛋白原;TG:甘油三酯;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;UREA:尿素;CREA:肌酐;FRT:铁蛋白;CRP:超敏 C 反应蛋白;sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB 病毒

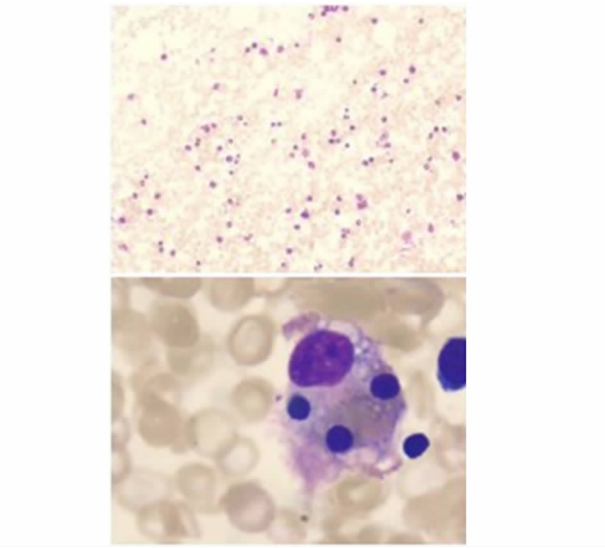


图 1 骨髓涂片(噬血现象)

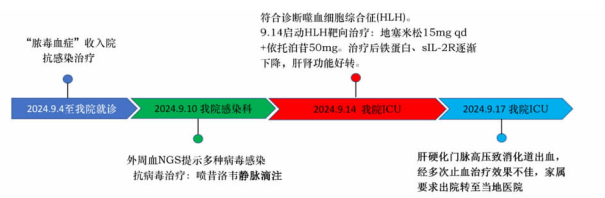


图 2 患者治疗时间线图

病,多于儿童期发病。而成人的继发性 HLH 与病毒感染(如 EBV、CMV)、风湿性疾病(如系统性青少年特发性关节炎)和恶性肿瘤有关[6]。

非特异性的临床表现使得诊断 HLH 较为困难,早期识别 HLH 对避免患者进展至多器官功能衰竭甚至死亡十分重要。经 HLH-94 方案治疗的患者,中位生存率为 54%,生存期为 6.2 年[7~9]。目前使用 HLH-2004 诊断标准来协助诊断[4],将 HLH 定义为符合以下两条中任何一条:(1)分子诊断符合 HLH,存在目前已知的 HLH 相关致病基因,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27 等病理性突变(本例未做)。(2)符合以下 8 条指标中的 5 条或以上:①发热(体温≥38.5℃);②脾肿大;③血细胞减少(累及外周血两系或三系):血红蛋白 <90 g/L(<4 周婴儿,血红蛋白 <100 g/L),血小板 $<100\times10^9$/L,中性粒细胞 $<1.0\times10^9$/L 且非骨髓造血功能减低所致;④高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症:空腹甘油三酯≥3.0 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差;纤维蛋白原≤1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差;⑤骨髓、脾脏或淋巴结中有噬血现象,无恶性肿瘤证据;⑥NK 细胞活性降低或缺乏;⑦血清铁蛋白升高:铁蛋白≥500μg/L;⑧sIL-2R 升高:sIL-2R≥2 400 U/mL。

本例患者符合上述 7 条指征,包括发热、脾肿大、外周血两系减少、低纤维蛋白原血症、高铁蛋白血症、sIL-2R 显著升高,且骨髓涂片可见噬血现象。患者有肝硬化病史,血小板减少和纤维蛋白原降低可能与肝功能受损有关。HLH 是一种高炎症综合征,表现为过度免疫激活和噬血细胞增多,通过骨髓活检发现噬血现象、检测 NK 细胞活性降低或缺如、鉴定 EB 病毒感染细胞等实验室检查可进一步支持 HLH 诊断[10,11]。本例患者虽未行 NK 细胞活性和 EB 病毒感染细胞的鉴定,但其 sIL-2R 进行性增高至 >7 500 U/mL、血清铁蛋白 >500 μg/L、骨髓细胞学检测可见噬血现象、外周血检出

EBV 和 CMV 等,均提示存在继发性 HLH。因此,对于同时存在肝功能障碍和全身炎症反应的患者,临床医生应保持高度警惕,早期识别诊断 HLH,及时进行免疫抑制治疗并解决潜在诱因,对于改善患者预后十分重要[12]。

AIH 的病因复杂,涉及遗传易感性、自身免疫耐受异常、免疫调节功能紊乱以及环境等多方面因素的相互作用[1]。而 HLH 是一种罕见且危及生命的过度炎症反应综合征,其特征是 T 细胞和巨噬细胞的过度活化和增殖,分泌大量炎症细胞因子,攻击自身组织和器官[13]。两者之间的关联可能涉及免疫系统的异常调节与遗传易感性,也可能与 AIH 所致免疫紊乱进一步加剧炎症反应有关。Saito 等[14]报道了 1 例 AIH 引起 HLH 的病例,指出 AIH 是继发性 HLH 的触发因素之一。

研究显示 29% 的 HLH 患者继发于病毒感染,包括 EBV、CMV 等[7,8]。EBV/CMV 感染可以导致免疫系统的过度激活,从而引发 HLH。与 CMV 相比,EBV 相关的 HLH 更为常见,年发病率为每百万人 0.4 例[8,9]。文献综述显示,仅 4 例 HLH 继发于 EBV 和 CMV 合并感染,EBV 和 CMV 通过血液、呼吸道飞沫、唾液、性接触和器官移植传播[15~17]。本例患者有 AIH 肝硬化史多年,且合并 EBV 及 CMV 感染,这增加了本病例的特殊性。三种触发因素引起的 HLH,国内外较为罕见。

本例患者有 AIH 病史,多发伤术后反复间歇性高热,最终 HLH 继发于 EBV 和 CMV 合并感染。7 月 17 日该患者在外院急诊全麻下经腹腔镜行全脾切除术 + 腹腔引流术,术中出血约 200 mL,输注红细胞 3 U,血浆 300 mL,自体血回输 470 mL。本次手术及输血史可能引起 EBV、CMV 的感染或再激活,两者均可建立终身潜伏感染,并可在免疫抑制等条件下发生再激活。该患者的双重病毒血症可能加速了病情向 HLH 的进展。也有人认为 CMV 为 EBV 再激活创造了有利的免疫环境,这可能进一步促进了该患者的 HLH 发展[16,17]。

血清铁蛋白异常升高是诊断成人 HLH 的重要指标[18]。铁蛋白由活化的巨噬细胞分泌,血清铁蛋白异常升高反映机体内剧烈的炎症反应和噬血活动[19,20]。针对疑似 HLH 患者,血清铁蛋白显著升高可作为重要的诊断依据。本例患者肝细胞破坏、合成功能受损,相关指标均异常。严重的肝脏合成功能损伤可导致纤维蛋白原和相应凝血因子的合成障碍,同时噬血活动本身可导致血小板减少,进而引起出血[21]。

HLH 的治疗方案包括有传统的 HLH-94 方案,即依托泊苷、地塞米松和环孢素。该方案包括 8 周的依托泊苷诱导治疗,并在第 9 周添加地塞米松和环孢素,随着疾病的临床缓解而逐渐减少剂量[22]。HLH-2004 与 HLH-94 方案类似,但预先给予环孢素治疗。在 HLH-2004 研究中,地塞米松和依托泊苷的免疫抑制在急性 HLH 患者中显出疗效,IL-1 抑制剂与阿那白滞素、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)和皮质类固醇的联合应用对重症 HLH 患者的生存有益[23]。利妥昔单抗和 IVIG 可以通过抑制细胞因子的产生,影响 T 细胞和 B 细胞的激活与分化,进而减缓 HLH 患者的疾病进程[24,25]。早期诊断急性 HLH 并及时给予免疫抑制治疗,是降低多器官功能障碍等并发症发生率及死亡风险的关键。常用的免疫抑制方案包括使用糖皮质激素、依托泊苷,IVIG 或利妥昔单抗等。本例患者住院期间肝功能进行性下降,考虑到环孢素类药物的肝脏毒性,采用规律激素治疗(地塞米松 15mg qd,依托泊苷 50 mg)。治疗继发性 HLH 的潜在致病诱因是临床缓解的必要条件,包括感染、恶性肿瘤和风湿性疾病。对潜在诱因进行早期治疗和干预,能有效避免 HLH 患者病程的快速进展和进一步恶化。例如,对 EBV 相关 HLH 患者使用 IVIG 或利妥昔单抗治疗;对 CMV 相关 HLH 患者使用缬更昔洛韦治疗等。

目前关于 AIH 合并 EBV/CMV 感染相关 HLH 的报道罕见,本病例为临床医生提供了宝贵的经验。与现有文献相比,本病例的临床表现、诊断过程和治疗策略具有一定的参考价值。

本研究为单例病例报道,结论外推受限;患者未行 NK 细胞活性检测及 HLH 相关基因检测,缺乏原发性 HLH 的分子诊断依据;患者出院后未能获得远期随诊资料,无法评估长期预后;未进行 EBV/CMV DNA 载量的系统动态监测,对病毒学应答的评估有限。未来仍需积累更多病例并开展深入研究,以进一步阐明诱发 HLH 的多种疾病之间的相互关系,并探索最佳治疗策略。

参 考 文 献

1 Berlot A, Heurgue V, Efe C, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(12): 1424-1430.

2 刘鑫梅, 常伟, 肖颖. 恙虫病合并噬血细胞综合征 1 例报告[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(3): 278-279.

3 李燕娟, 李莉娟. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(5): 467-469.

4 Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.

5 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(4): 101515.

6 El-Mallawany NK, Curry CV, Allen CE. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes[J]. Br J Haematol, 2022, 196(1): 31-44.

7 George MR. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: review of Etiologies and management[J]. J Blood Med, 2014, 5: 69-86.

8 Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options[J]. Br J Haematol, 2016, 174: 175-187.

9 Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Texas: observations on Ethnicity and race[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54: 424-428.

10 Alavi DI, Maliheh G, Mansouri D, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with nephrotic syndrome and multi-organ failure[J].

Iran J Kidney Dis,2012,6(6):467-469.
11 Aloui S,Bchir S,Ben Saleh M,et al. Hemophagocytic syndrome in a pregnant renal transplant recipient associated with cytomegalovirus infection[J]. Exp Clin Transplant,2021,19(7):739-743.
12 Lehmberg K,Nichols KE,Henter JI,et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. Haematologica,2015,100(8):997-1004.
13 Nakanuma S,Gabata R,Okazaki M,et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with elevated cytokines related to macrophage activation after liver transplantation for autoimmune hepatitis:A case report[J]. Transplant Proc,2023,55(1):123-127.
14 Saito M,Yano Y,Minami A,et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome originating from autoimmune hepatitis with a successful response to therapy[J]. Intern Med,2014,53:103-107.
15 Qiang Q,Zhengde X,Shuang Y,et al. Prevalence of Coinfection in children with Epstein-Barr virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2012,34:e45-e48.
16 Kato M,Lee S,Morishita T,et al. Hemophagocytic syndrome due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus Coinfection in a patient on Adalimumab[J]. J Infect Chemother,2022,28:823-827.
17 Ferrari de Freitas L,de Melo Silva J,Nogueira Barbosa A,et al. Epidemiological and liver biomarkers profile of Epstein-Barr virus infection and its coinfection with cytomegalovirus in patients with hematological diseases[J]. Biomolecules,2021,11:1151.
18 La Rosée P,Horne A,Hines M,et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood,2019,133(23):2465-2477.
19 Zhou J,Zhou J,Wu ZQ,et al. Ferritin index is a strong prognostic marker in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Int J Clin Pract,2021,75(3):e13704.
20 Ellen CE,Yu X,Kozinetz CA,et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer,2008,50(6):1227-1235.
21 Dong J,Xie F,Jia L,et al. Clinical characteristics of liver failure with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Sci Rep,2019,9(1):8125.
22 Trottestam H,Horne A,Aricó M,et al. Chemoimmunotherapy for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis:long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. Blood,2011,118:4577-4584.
23 Wohlfarth P,Agis H,Gualdoni GA,et al. Interleukin 1 receptor antagonist Anakinra,intravenous immunoglobulin,and corticosteroids in the management of critically ill adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Intensive Care Med,2019,34:723-731.
24 Wohlfarth P,Agis H,Gualdoni GA,et al. Interleukin 1 receptor antagonist Anakinra,intravenous immunoglobulin,and corticosteroids in the management of critically ill adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Intensive Care Med,2019,34:723-731.
25 Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG[J]. Curr Opin Allergy Clin Immun,2014,14:509-515.

(2024-11-19 收稿 2026-08-12 修回)

(上接第 511 页)

32 王辉,蒋庆雨. 基于“肺-肠”轴理论运用宣肺通腑法保护肠屏障防治老年脓毒症急性胃肠损伤的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2024,32(9):796-800.
33 Zhang H,Sun Y,An X,et al. Unfractionated Heparin Improves the Intestinal Microcirculation in a Canine Septic Shock Model[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:9985397.
34 Hansen LB. GLP-2 and mesenteric blood flow[J]. Dan Med J,2013,60(5):B4634.
35 洪思白,尤德源,何玲玲,等. 氢溴酸山莨菪碱改善脓毒症休克患者微循环障碍的初步观察[J]. 微循环学杂志,2024,34(1):27-30.
36 Zhang F,Mei X,Zhou P,et al. Anisodamine hydrobromide in the treatment of critically ill patients with septic shock:a multicenter randomized controlled trial[J]. Ann Med,2023,55(2):2264318.
37 Tang Z,Ning Z,Li Z. The beneficial effects of Rosuvastatin in inhibiting inflammation in sepsis[J]. Aging (Albany NY),2024,16(12):10424-10434.
38 Philippou C,Tsioutis C,Tsiappari M,et al. The impact of statin use on sepsis mortality:A systematic review and Meta-Analysis[J]. Medicina (Kaunas),2025,61(9):1563.
39 Chen C,Zhang J Z,Wan X Y,et al. High-dose vitamin C in sepsis[J]. Chin J Intern Med,2019,58(3):233-236.
40 Wen C,Li Y,Hu Q,et al. IV Vitamin C in sepsis:A latest systematic review and Meta-Analysis[J]. Int J Clin Pract,2023,2023:6733465.
41 杨基,闫新明. 早期肠内营养有利于改善脓毒性休克的临床症状[J]. 内科急危重症杂志,2025,31(1):45-48.
42 Beam A. Clinger E,Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota[J]. Nutrients,2021,13(8):2795.
43 Smolinska S,Popescu FD,Zemelka-Wiacek M. A Review of the Influence of Prebiotics,Probiotics,Synbiotics,and Postbiotics on the Human Gut Microbiome and Intestinal Integrity[J]. J Clin Med,2025,14(11):3673.
44 Park H,Lynch E,Tillman A,et al. A phase 2 randomized,placebo-controlled trial of inulin for the prevention of gut pathogen colonization and infection among patients admitted to the intensive care unit for sepsis[J]. Crit Care,2025,29(1):21.

(2025-09-22 收稿 2026-06-12 修回)