

儿童EB病毒感染相关肝损害研究进展

石长春^{1,2,3,4}, 陈军华^{1,2,3,4}

¹重庆医科大学附属儿童医院感染科, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

⁴儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月21日

摘要

EB病毒是儿童感染性疾病中常见的病原之一, 原发性EBV感染多伴随着肝功能损害。EBV感染所致肝损害, 大多表现为轻中度短暂的转氨酶升高, 少数可发展为重型肝炎甚至肝衰竭而危及患儿生命。EBV相关肝损害一般予以对症支持治疗, 抗病毒治疗及类固醇的使用尚有争议。本文拟对儿童EBV感染相关肝损害进行综述。

关键词

儿童, EB病毒, 肝功能损害

Research Advances in Epstein-Barr Viral Related Hepatic Lesions in Children

Changchun Shi^{1,2,3,4}, Junhua Chen^{1,2,3,4}

¹Department of Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

⁴Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing

Received: Mar. 18th, 2022; accepted: Apr. 12th, 2022; published: Apr. 21st, 2022

Abstract

Epstein-Barr virus is one of the most common causes of pediatric infectious diseases. Primary EBV infections are often accompanied with hepatic damage, most of which are characterized by mild to moderate transient transaminase elevation, while a few may get severe hepatitis or even liver

failure and endanger the life of the child. The treatments of EBV related liver lesions are generally supportive, while the antiviral therapies or the use of corticosteroids are controversial. This article reviews the hepatic lesions associated with EBV infection in children.

Keywords

Child, Epstein-Barr Virus, Hepatic Lesion

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

EB 病毒(EBV)人群感染率极高, 儿童的原发感染率达 90%以上。儿童 EBV 感染表现轻重不同, 多数原发性感染表现为传染性单核细胞增多症(IM), 少数可发展为 EBV-HLH、慢性活动性 EB 病毒感染(CAEBV)或者淋巴瘤, 常伴随有肝损害。儿童 EBV 感染所致肝损害大多表现为轻中度短暂的转氨酶升高, 但是 EBV 相关的重型肝炎、肝衰竭等也有报道。因此, 儿童 EBV 感染相关肝损害应当引起重视。

2. EBV 概述

EBV 属于疱疹病毒科 γ 疱疹病毒亚科嗜淋巴细胞病毒属, 由包膜、核衣壳、线状双股 DNA 组成, EBV 根据基因的多态性分为 1 型和 2 型, 我国以 1 型为主。EBV 主要通过唾液传播, 也可经输血传播, 虽然已从生殖液和乳汁中分离出 EBV, 但尚不清楚病毒是否通过性交和母乳传播。EBV 侵入机体后, 主要感染具有 CD21 受体的成熟 B 淋巴细胞, 使 B 细胞活化。被感染的淋巴细胞约 10%转化为无无限增殖的淋巴母细胞。EBV 可呈长期潜伏感染状态, 在某些因素的作用下可再次激活与增殖, 导致机体发病。慢性 EBV 感染还可诱导 T 细胞、B 细胞或 NK 细胞发生无限增殖, 从而导致淋巴细胞增殖性疾病。原发 EBV 感染在婴幼儿表现多不典型, 在年长儿童主要表现为 IM。IM 是一种良性淋巴组织增生性疾病, 与青少年发病为主的发达国家不同, 我国主要集中在 4~6 岁儿童, 没有性别差异[1]。其典型表现为发热、淋巴结肿大、咽扁桃体炎三联征, 此外, 还可有眼睑水肿、肝肿大、脾肿大、皮疹、打鼾和腹痛等。

3. EBV 引起肝损害的高危因素

EBV 感染并发肝损害的发病率高, 而原因尚不清楚。为了预防及早期识别 EBV 感染相关肝损害, 部分课题研究讨论了其危险因素。叶丽静等[2]的研究与姚艳青等[3]的研究均发现年龄是其危险因素, 并发肝功能异常组都存在免疫异常, CD8+、CD4+、CD4+/CD8+比值在肝功能正常组与异常组有统计学差异; 后者认为高水平的 CD8+ T 细胞是其独立危险因素。两者都认为患儿的临床表现与肝功能损害相关性不大, 前者研究了血浆 EBV 的 DNA 载量, 发现其与肝功能损害无明显关系。

4. EBV 相关肝损害的机制

EBV 感染引起肝损伤的机制尚不完全清楚。目前普遍认可的是病毒引起的免疫反应尤其是以 CD8 阳性 T 淋巴细胞参与为主的细胞免疫间接导致的肝损伤。活化的 CD8+ T 细胞主要通过内皮细胞和 Kupffer 细胞上组成性表达的细胞内黏附分子 1 (ICAM-1)聚集在肝脏中, 由浸润细胞毒性 T 淋巴细胞或 EBV 感染的 CD8+ T 细胞产生的免疫反应物, 如干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 和 Fas 配体等, 诱导

肝细胞损伤[4] [5]。

EBV 感染引起胆汁淤积的发病机制同样不明确。可能的机制包括: 1) 胆管炎症和肿胀[1] [6] [7] [8]; 2) 自身抗体介导的自由基激活对肝细胞的直接损伤[9]; 3) 病毒促使机体产生了能干扰肝窦和肝小管运输系统活动的促炎性细胞因子[8] [10] [11] [12]; 4) 胆管上皮细胞感染[10] [11] [12]; 5) 高浓度的抗氧化酶自身抗体抑制酶[10] [11] [12]; 6) 胆管损伤, 然而, 损伤的程度与胆汁淤积的严重程度无关[10] [11] [12] [13]; 7) 病毒诱导的溶血也可能参与其中[1]; 8) 也有人认为是认为 EBV 抑制了胆红素的主要转运体 MRP2 [13]。

5. EBV 相关肝损害的病理改变

EBV 感染性肝炎可以观察到一系列的组织病理学特征, 包括肝细胞轻度肿胀和空泡化, 汇管区淋巴细胞和单核细胞浸润, 局灶性坏死和 Kupffer 细胞增生等[7] [12] [14] [15], 但整个小叶结构基本保持完整。最典型的组织学特征是肝窦状隙被弥漫性淋巴细胞呈线状或“串珠”模式浸润[8] [15] [16]。淋巴细胞浸润的成分主要是 CD8+ T 淋巴细胞、NK 细胞, 与罕见的 EBV 感染的 B 细胞[16]。通常可见大量异型淋巴细胞。较少见的有小分支上皮样或纤维蛋白环肉芽肿、内皮炎、胆管损伤和红细胞吞噬。在严重病例中, 可见大面积肝坏死[8]。

6. EBV 相关肝损害的临床表现

对于免疫功能正常的儿童, EBV 感染主要引起 IM。IM 患儿的肝脏受累很常见, 80%到 90%的患儿表现出轻中度和一过性的肝酶升高, 而黄疸在 5%的病例中存在[17]。除了短暂的肝酶升高外, 也可出现重型胆汁淤积性肝炎甚至致命的肝衰竭。大多数儿童 EBV 相关肝损害的症状是非特异性的甚至无明显症状[18], 常因完善肝功能检查发现转氨酶升高。

6.1. 单纯的肝酶异常

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)是肝损害的主要指标。约 80%~90%的具有 IM 特征的 EBV 感染患儿伴有肝损害, EBV 肝损害也可出现在没有典型 IM 特征的患者中, 无 IM 表现的 EBV 肝损害倾向于影响较年长的人群[8] [10] [11] [19] [20] [21]。绝大多数 EBV 肝损害患儿没有自觉表现, 主要是通过生化检查发现的, 有症状的肝损害并不常见[10] [14] [18] [19]。在感染期间肝酶轻微升高, 一般来说, 肝酶的水平是正常水平的 2 到 3 倍[14] [22], 很少超过正常水平的 5 倍[10] [20], 虽然有报道血清 AST 可能达到 1700 U/L, 血清 ALT 可能达到 1000 U/L [1], 但是超过 10 倍的可能性较小, 甚至不太可能, 应该寻找是否存在其他的病因[14]。大部分患者肝酶在患病第 2 周最有可能升高, 并在 2 至 6 周内恢复正常[14] [23]。另一些研究[11] [22]发现, AST 和 ALT 在发病后第 1 周开始出现异常, 第 2 周达到高峰, 3 周后恢复正常, 这些发现与之前的研究存在一定的差异, 可能与病例选择的不同有关。从婴儿到青少年, ALT 和 AST 的平均值显著升高。一项中国北京儿童的研究中[21]显示, 虽然肝脾肿大在年幼儿童中更为常见, 但是婴儿的血清 ALT 和 AST 水平明显低于大龄儿童。这可能是年长儿的免疫系统相对成熟的缘故。

6.2. 胆汁淤积性肝炎

EBV 感染引起的儿童胆汁淤积性肝炎并不少见, 有文献[11]报道, 超过 50%的 EBV 感染患者有无黄疸形式的淤胆性肝病, 主要的生化异常是胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)和碱性磷酸酶(ALP)的升高。但是临床有黄疸的胆汁淤积性肝炎仅占 5% [1] [9] [10] [24]。IM 可以引起轻到中度的直接胆红素和转氨酶的升高, 直接胆红素升高引起的深黄疸是一种罕见的表现。80%至 90%的急性感染血清 ALT 和 AST 水平中度升高; 60%的 IM 患者 ALP 也升高。大约 45%的患者出现离散的胆红素升高, 但是仅 5%的病例观

察到临床黄疸[14] [24]。据称[24], 尽管 EBV 相关性急性肝炎合并黄疸的报道很少, 但这种情况在年轻患者中可能被低估了。严重的胆汁淤积是罕见的[13]。IM 中胆红素和 ALP 在发病初期开始升高, 大约 3 周后恢复正常, 而 γ -GT 则在 30 天后恢复正常[24]。虽然胆汁淤积可能发生在任何重型病毒性肝炎的恢复期, 但 ALP 和胆红素升高水平通常与 EBV 感染无关[1] [6]。在 EBV 相关的重型肝炎中, 有报道以 EBV 阳性 T 淋巴细胞浸润为主, 而没有黄疸的病人主要表现为 B 细胞感染[25]。

6.3. 肝功能衰竭

EBV 相关肝衰竭发病率低而死亡率高, 在 1887 例成人肝功能衰竭的患者中仅占 0.21% [26]; 在儿童中占 1.1% [27]。在文献[8] [28]中报道过由原发性 EBV 感染引起的急性肝衰竭的散发病例, 总死亡率为 68% [29], 是急性 EBV 感染患者的主要死因。大多数暴发性肝功能衰竭病例发生在移植后, 或与免疫缺陷相关, 如 HIV, 补体缺乏、X 连锁淋巴增生性疾病(XLP), 或在癌症化疗期间[1] [7] [8]。急性肝坏死直接导致 50%的病例死亡。患上致命 EBV 感染的中位年龄是 10 岁左右。XLP 是一种 EBV 原发感染引起的几乎总是致命的罕见的疾病, 其死亡时的中位年龄一般低于 5 岁[28]。有报道称即使是免疫功能良好的患者亦可能因为肝衰竭导致死亡[22]。EBV 相关肝功衰竭患儿临床表现可不典型, 可能缺乏典型的血象改变。刘瑞海等[30]研究了 4 例 EBV 感染相关急性肝功能衰竭的患儿, 其中仅 25%有 2 期肝性脑病表现, 4 名患儿的异型淋巴细胞比例都小于 0.1, 凝血功能明显异常, 血清转氨酶升高 10 倍以上, 以及以结合胆红素为主的黄疸。

7. EBV 相关肝损害的诊断

EBV 相关性肝损害没有明确的临床诊断标准, 通常是基于临床表现和实验室检查结果诊断。Drebbler 等人[31]报道称, 在没有明显临床 IM 表现的情况下, EBV 肝损害的诊断应基于四个参数: EBV 血清学阳性、转氨酶升高、特征性的肝组织病理改变、PCR 或 RNA 原位杂交显示淋巴细胞内的病毒基因组。而在 IM 中, 主要是特异性血清 IgM 升高证实原发性 EBV 感染, 并排除其他原因引起的肝酶升高, 即做出 EBV 肝损害的诊断。在这些病例中, 通常不需要肝活检。EBV 肝损害外周血涂片中存在异型淋巴细胞, 这是活化的 CD8 T 淋巴细胞, 大多数被认为是对 EBV 感染的 B 细胞作出反应。它们在原发性 EBV 感染中始终存在。在出现急性肝炎症状的患者中, 外周血异型淋巴细胞的检查有助于 EBV 肝炎的诊断[12]。

7.1. 抗体检测

异嗜性抗体的特异性和敏感性是有限的[16], 特别是在疾病早期[16] [20] [22], 此外, 在患有 IM 的儿童中, 多数不能检测到异嗜性抗体[16], 所以异嗜性抗体阳性不包括在 EBV 肝损害的诊断标准中[16] [20] [22]。EBV 特异性抗体是临床用于诊断 EBV 感染以及与其他疾病鉴别诊断的常用指标[12]。

抗 EBV-CA-IgM 抗体是 EBV 急性感染的依据, 在感染后最先产生, 一般可持续 3 月, 婴幼儿抗体产生能力弱、持续时间短, 部分患儿尤其是小婴儿抗 EBV-CA-IgM 抗体可不产生或产生延迟[32]。目前的证据表明, 抗 EBV-CA-IgM 免疫测定对 EBV 的诊断敏感性为 88%~92% [15]。低亲合力的抗 EBV-CA-IgG 抗体在感染早期(第 4 天至第 7 天)产生, 也是现症感染的依据[9]。抗 EA-IgG 在急性晚期出现, 是新近感染或活跃感染的标志, 可持续存在 3~6 个月。高亲合力的抗 EBV-CA-IgG 抗体在感染后期随着亲合力的成熟而产生并持续存在; 抗 EBV-NA-IgG 在恢复期出现, 提示既往感染或感染后复发, 同样可持续存在。2021 年我国关于儿童 EBV 感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识[33]提出原发性 EBV 感染的实验室证据(满足 2 项中的任 1 项即可确诊): 1) 抗 EBV-CA-IgM 和抗 EBV-CA-IgG 阳性, 且抗 EBV-NA-IgG 阴性; 2) 单一抗 EBV-CA-IgG 阳性, 且为低亲合力。

7.2. 核酸检测

EBV 聚合酶链反应(PCR)是一种非侵入性检测方法,通过对血液、血浆或组织标本进行实时荧光定量 PCR,可以帮助诊断 EBV 感染。在 EBV 感染的早期阶段,PCR 比抗体检测更敏感[15]。在具有免疫能力的 EBV 感染患儿在发病前 7~10 天的全血病毒载量高于 1000 拷贝/毫升,随后病毒载量下降,在疾病潜伏期无法检测到[12]。然而,应该注意的是,尽管 EBV-PCR 具有诊断价值,但在具有免疫能力的个体中,EBV-PCR 的定量方面的价值仍然不确定,监测病毒载量以评估进展的作用还有待验证[9]。根据血清学诊断 EBV 原发性感染时,也有必要进行 PCR 检测,因为它能排除与其他疱疹病毒(特别是 CMV)的共同感染[34]。

7.3. 肝活检

在大多数轻度 EBV 肝损害的病例中,不需要肝活检,因为肝炎是轻度的,且具有自限性[15]。肝活检可能在高度选择的需要确诊 EBV 性肝炎的病例中进行。EBV 编码 RNA 的原位杂交(EBER)是一种有用的辅助检查。临床病史、实验室检查和组织病理学特征是区分 EBV 肝炎与自身免疫性肝病、移植排斥反应、淋巴瘤和药物性肝损伤的必要条件[8]。

8. EBV 相关肝损害的治疗和预后

目前,EBV 感染尚无特异性的治疗方法。EBV 肝损害大多数会自行缓解,治疗通常是支持性的[10] [11] [14]。类固醇和抗病毒药物在 EBV 肝损害中的有效性存在争议。一般认为,抗病毒药物对单纯的 EBV 感染及轻度的 EBV 肝炎没有确切的作用,没有证据支持使用类固醇。Cochrane 2016 年的一篇综述[35]得出结论,抗病毒药物(阿昔洛韦,万乃洛和伐昔洛韦)在急性 IM 中的有效性不确定,证据质量较低。一项随机试点研究[36]显示,免疫功能正常的 IM 患者口服万乃洛韦治疗后,口腔 EBV 脱落减少,症状严重程度减轻。然而,几个阿昔洛韦治疗 IM 的随机对照试验[37]未能显示外周 EBV 水平或临床症状的严重性或持续时间有任何减少。2015 年的一项 Cochrane 综述[38]得出结论,没有足够的证据推荐皮质类固醇治疗无并发症的 IM。阿昔洛韦已被证明具有体外抗 EBV 活性,但 IM 的临床病程并未显示出受阿昔洛韦的影响[20]。目前争议的焦点在重症 EBV 肝炎中的类固醇和抗病毒药物使用。类固醇和抗病毒药物(如阿昔洛韦、更昔洛韦)在严重肝脏受累的病例中已有应用,但缺乏随机研究[10] [11] [20] [23]。2020 年的一篇综述得出结论[8],在重度 EBV 肝炎中,无论是否使用皮质类固醇,抗病毒药物(如更昔洛韦和伐更昔洛韦)都是有益的。2010 年的一篇综述[39]对 45 例严重 EBV 感染病例的回顾显示,接受相关免疫抑制剂治疗的病人比仅接受抗病毒药物治疗的病人临床结果更好,似乎认为临床表现更为严重的患者中,类固醇治疗是可取的。类固醇和抗病毒药物联合治疗可作为严重 EBV 感染肝脏移植的先行步骤[40]。Katrine Cauldwell 等[15]表示重症 EBV 肝炎使用缙更昔洛韦后恢复良好,增加了支持在重度 EBV 感染中使用抗病毒药物的证据,可作为一种安全,有效,耐受性良好(相对较低的副作用概况和口服给药途径)的治疗重度 EBV 相关性肝炎的方法。Leon A Adams 等[41]报告更昔洛韦成功治疗两名免疫功能正常的重型 EB 病毒肝炎患者,尽管尚未进行临床试验。然而,阿昔洛韦尚未被证明对严重的 EBV 肝炎的治疗有效[7]。

EBV 暴发性肝衰竭的治疗问题很少见,免疫球蛋白注射、皮质类固醇、干扰素或阿昔洛韦并不能阻止致命的感染进化[28]。在早期进行血液净化可能有益,目前尚无明确的使用血液净化治疗急性肝衰竭的指征,有待进一步研究以指导临床[30]。少数患者通过骨髓移植或脐带血干细胞移植治愈,这是极有可能的[28]。EBV 引起的急性肝衰竭患者,可以发生大面积的肝细胞坏死。对于这种情况,肝脏移植是防止死亡的必要措施[29],并取得了良好的结果[8]。肝移植已作为多名儿童[27] [29] [42] EBV 相关爆发性肝

衰竭的治疗选择, 其中一名 2 岁男孩经过肝移植及化疗和骨髓移植后恢复良好[27]。

9. 总结

EBV 在儿童原发感染率高, 临床表现多样, 可并发不同程度的肝损害。大多为轻度肝功能异常, 预后良好, 少数可以发严重的肝损害甚至肝衰竭, 病死率高。抗病毒药物及类固醇的使用尚无统一意见, 需要更多更权威的研究资料加以证实。爆发性肝衰竭患者可考虑肝移植。

参考文献

- [1] Uluğ, M., Celen, M.K., Ayaz, C., *et al.* (2010) Acute Hepatitis: A Rare Complication of Epstein-Barr Virus (EBV) Infection. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **4**, 668-673. <https://doi.org/10.3855/jidc.871>
- [2] 叶丽静, 张婧, 叶颖子, 等. 急性 EB 病毒感染患儿肝功能损害临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22): 1713-1716.
- [3] 姚艳青, 孔玮晶, 丁瑛雪, 等. EB 病毒传染性单核细胞增多症肝功能异常患儿的临床特征及高危因素分析[J]. 中国医刊, 2021, 56(3): 317-320.
- [4] Noor, A., Panwala, A., Forouhar, F., *et al.* (2018) Hepatitis Caused by Herpes Viruses: A Review. *Journal of Digestive Diseases*, **19**, 446-455. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12640>
- [5] Hara, S., Hoshino, Y., Naitou, T., *et al.* (2006) Association of Virus Infected-T Cell in Severe Hepatitis Caused by Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Journal of Clinical Virology*, **35**, 250-256. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.07.009>
- [6] Lawee, D. (2007) Mild Infectious Mononucleosis Presenting with Transient Mixed Liver Disease: Case Report with a Literature Review. *Canadian Family Physician*, **53**, 1314-1316.
- [7] Kang, M.J., Kim, T.H., Shim, K.N., *et al.* (2009) Infectious Mononucleosis Hepatitis in Young Adults: Two Case Reports. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **24**, 381-387. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.4.381>
- [8] Bunchornravakul, C. and Reddy, K.R. (2020) Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterology Clinics of North America*, **49**, 331-346. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.008>
- [9] Khoo, A. (2016) Acute Cholestatic Hepatitis Induced by Epstein-Barr Virus Infection in an Adult: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **10**, 75. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0859-x>
- [10] Manappallil, R.G., Mampilly, N. and Josphine, B. (2019) Acute Hepatitis Due to Infectious Mononucleosis. *BMJ Case Reports*, **12**, e229679. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229679>
- [11] Kofteridis, D.P., Koulentaki, M., Valachis, A., *et al.* (2011) Epstein Barr Virus Hepatitis. *European Journal of Internal Medicine*, **22**, 73-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.016>
- [12] Gupta, E., Bhatia, V., Choudhary, A., *et al.* (2013) Epstein-Barr Virus Associated Acute Hepatitis with Cross-Reacting Antibodies to Other Herpes Viruses in Immunocompetent Patients: Report of Two Cases. *Journal of Medical Virology*, **85**, 519-523. <https://doi.org/10.1002/jmv.23489>
- [13] Méndez-Sánchez, N., Aguilar-Domínguez, C., Chávez-Tapia, N.C., *et al.* (2005) Hepatic Manifestations of Epstein-Barr Viral Infection. *Annals of Hepatology*, **4**, 205-209. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)32068-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)32068-X)
- [14] Crum, N.F. (2006) Epstein Barr Virus Hepatitis: Case Series and Review. *Southern Medical Journal*, **99**, 544-547. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000216469.04854.2a>
- [15] Cauldwell, K. and Williams, R. (2014) Unusual Presentation of Epstein-Barr Virus Hepatitis Treated Successfully with Valganciclovir. *Journal of Medical Virology*, **86**, 484-486. <https://doi.org/10.1002/jmv.23766>
- [16] Schechter, S. and Lamps, L. (2018) Epstein-Barr Virus Hepatitis: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **142**, 1191-1195. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0208-RA>
- [17] Petrova, M. and Kamburov, V. (2010) Epstein-Barr Virus: Silent Companion or Causative Agent of Chronic Liver Disease? *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 4130-4134. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4130>
- [18] Vine, L.J., Shepherd, K., Hunter, J.G., *et al.* (2012) Characteristics of Epstein-Barr Virus Hepatitis among Patients with Jaundice or Acute Hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **36**, 16-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05122.x>
- [19] Salva, I., Silva, I.V. and Cunha, F. (2013) Epstein-Barr Virus-Associated Cholestatic Hepatitis. *BMJ Case Reports*, **2013**, bcr2013202213. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202213>
- [20] Pagidipati, N., Obstein, K.L., Rucker-Schmidt, R., *et al.* (2010) Acute Hepatitis Due to Epstein-Barr Virus in an Im-

- munocompetent Patient. *Digestive Diseases and Sciences*, **55**, 1182-1185. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0835-z>
- [21] Gao, L.W., Xie, Z.D., Liu, Y.Y., *et al.* (2011) Epidemiologic and Clinical Characteristics of Infectious Mononucleosis Associated with Epstein-Barr Virus Infection in Children in Beijing, China. *World Journal of Pediatrics*, **7**, 45-49. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0244-1>
- [22] Fugl, A. and Andersen, C.L. (2019) Epstein-Barr Virus and Its Association with Disease—A Review of Relevance to General Practice. *BMC Family Practice*, **20**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>
- [23] Oberdorfer, P., Kongthavonsakul, K., Towiwat, T., *et al.* (2012) Unusual Manifestations of Epstein-Barr Virus Infection in an 8-Month-Old Male Infant. *BMJ Case Reports*, **2012**, bcr2012007410. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007410>
- [24] Modesto Dos Santos, V., Da Costa Arruda, Z., De Farias Polcheira, M., *et al.* (2013) Acute Hepatitis Due to Infectious Mononucleosis in a 21-Year-Old Man. *Revista Médica de Chile*, **141**, 917-921. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000700012>
- [25] Hagel, S., Bruns, T., Kantowski, M., *et al.* (2009) Cholestatic Hepatitis, Acute Acalculous Cholecystitis, and Hemolytic Anemia: Primary Epstein-Barr Virus Infection under Azathioprine. *Inflammatory Bowel Diseases*, **15**, 1613-1616. <https://doi.org/10.1002/ibd.20856>
- [26] Mellinger, J.L., Rossaro, L., Naugler, W.E., *et al.* (2014) Epstein-Barr Virus (EBV) Related Acute Liver Failure: A Case Series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Digestive Diseases and Sciences*, **59**, 1630-1637. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3029-2>
- [27] Nakajima, K., Hiejima, E., Nihira, H., *et al.* (2022) Case Report: A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Requiring Hematopoietic Cell Transplantation after Emergent Liver Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 825806. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825806>
- [28] Ader, F., Chatellier, D., Le Berre, R., *et al.* (2006) Fulminant Epstein-Barr Virus (EBV) Hepatitis in a Young Immunocompetent Subject. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **36**, 396-398. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.03.002>
- [29] Nakazawa, A., Nakano, N., Fukuda, A., *et al.* (2015) Use of Serial Assessment of Disease Severity and Liver Biopsy for Indication for Liver Transplantation in Pediatric Epstein-Barr Virus-Induced Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transplantation*, **21**, 362-368. <https://doi.org/10.1002/lt.24052>
- [30] 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.
- [31] Drebber, U., Kasper, H.U., Krupacz, J., *et al.* (2006) The Role of Epstein-Barr Virus in Acute and Chronic Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **44**, 879-885. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.02.006>
- [32] 郑岚, 程娟, 潘秋辉, 等. 抗 EB 病毒衣壳抗原 IgG 抗体亲和力诊断儿童传染性单核细胞增多症的价值及患儿免疫状态的变化[J]. 检验医学, 2019, 34(5): 408-414.
- [33] 中华医学会儿科分会感染学组, 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.
- [34] Poddighe, D. (2017) Epstein-Barr Virus Hepatitis: Importance of PCR Assay/Serology and Significance of γ -GTP. *Pediatrics International*, **59**, 947. <https://doi.org/10.1111/ped.13324>
- [35] De Paor, M., O'Brien, K., Fahey, T., *et al.* (2016) Antiviral Agents for Infectious Mononucleosis (Glandular Fever). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD011487. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011487.pub2>
- [36] Balfour, H.H., Hokanson, K.M., Schacherer, R.M., *et al.* (2007) A Virologic Pilot Study of Valacyclovir in Infectious Mononucleosis. *Journal of Clinical Virology*, **39**, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.02.002>
- [37] Jenson, H.B. (2004) Virologic Diagnosis, Viral Monitoring, and Treatment of Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Current Infectious Disease Reports*, **6**, 200-207. <https://doi.org/10.1007/s11908-004-0009-2>
- [38] Rezk, E., Nofal, Y.H., Hamzeh, A., *et al.* (2015) Steroids for Symptom Control in Infectious Mononucleosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 11, CD004402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004402.pub3>
- [39] Rafailidis, P.I., Mavros, M.N., Kapaskelis, A., *et al.* (2010) Antiviral Treatment for Severe EBV Infections in Apparently Immunocompetent Patients. *Journal of Clinical Virology*, **49**, 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.008>
- [40] Ontanilla Clavijo, G., Praena Segovia, J., Giráldez Gallego, Á., *et al.* (2017) Severe Acute Hepatitis and Cold Agglutinin-Related Hemolytic Anemia Secondary to Prime Infection with Epstein-Barr Virus. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, **109**, 388-390. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4072/2015>
- [41] Adams, L.A., Deboer, B., Jeffrey, G., *et al.* (2006) Ganciclovir and the Treatment of Epstein-Barr Virus Hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 1758-1760. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.03257.x>
- [42] Feranchak, A.P., Tyson, R.W., Narkewicz, M.R., *et al.* (1998) Fulminant Epstein-Barr Viral Hepatitis: Orthotopic Liver Transplantation and Review of the Literature. *Liver Transplant Surgery*, **4**, 469-476. <https://doi.org/10.1002/lt.500040612>