

• 论 著 •

炎症性肠病合并 CMV 和 EB 病毒感染的临床价值分析

任 佳^{1,2}, 李 晋¹, 斯艳君¹, 宋佳佳¹, 陈 豪^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 西南医科大学附属成都
三六三医院检验科, 四川成都 610097

摘 要: **目的** 分析炎症性肠病 (IBD) 合并巨细胞病毒 (CMV) 和 EB 病毒 (EBV) 感染的临床价值。**方法** 选取 2019 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日四川大学华西医院消化内科收治的 IBD 患者 269 例作为研究对象。研究对象根据病毒感染状况分为 CMV 感染组 (58 例)、EBV 感染组 (58 例)、混合感染组 (43 例) 和未感染组 (110 例)。回顾性分析患者的临床特征和用药情况。**结果** 溃疡性结肠炎 (UC) 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组临床症状有黏液便和有血便占比高于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。UC 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组疾病活动度重度、病变范围 E3 占比高于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。克罗恩病 (CD) 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组红细胞沉降率 > 30 mm/h 占比高于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CD 患者中各组病变部位、疾病活动指数占比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** IBD 合并 CMV 或 EBV 感染的临床症状较为明显, 病情也较为严重, 对于这类患者应加强 CMV 和 EBV 筛查, 并及时开展抗病毒治疗。

关键词: 炎症性肠病; 巨细胞病毒; EB 病毒; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.018

中图法分类号: R735.34

文章编号: 1673-4130(2025)23-2921-05

文献标志码: A

Clinical value analysis of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in inflammatory bowel disease

REN Jia^{1,2}, LI Jin¹, SI Yanjun¹, SONG Jiajia¹, CHEN Hao^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chengdu 363 Hospital
Affiliated to Southwest Medical University, Chengdu, Sichuan 610097, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical value of cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) coinfection in inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** A total of 269 IBD patients admitted to the Department of Gastroenterology of West China Hospital, Sichuan University from January 1, 2019 to June 30, 2024 were selected as the research subjects. The research subjects were divided into the CMV infection group (58 cases), the EBV infection group (58 cases), the mixed infection group (43 cases) and the uninfected group (110 cases) according to the viral infection status. A retrospective analysis was conducted on the clinical characteristics and medication use of the patients. **Results** Among ulcerative colitis (UC) patients, the proportions of those with mucous and bloody stools in the CMV infection group, EBV infection group and mixed infection group were higher than those in the non-infection group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among UC patients, the proportion of severe disease activity and E3 lesion range in the CMV infection group, EBV infection group and mixed infection group was higher than that in the non-infection group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among Crohn's disease (CD) patients, the proportion of erythrocyte sedimentation rate > 30 mm/h in the CMV infection group, EBV infection group and mixed infection group was higher than that in the non-infection group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the proportion of lesion sites and disease activity indices among each group of CD patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical symptoms of CMV and EBV coinfection in IBD are relatively obvious, and the condition is also more serious. For such patients, CMV and EBV screening should be strengthened, and antiviral treatment should be carried out in a timely manner.

Key words: inflammatory bowel disease; cytomegalovirus; Epstein-Barr virus; ulcerative colitis; Crohn's disease

炎症性肠病(IBD)是一种复杂的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要分为溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。尽管 IBD 的发病机制尚未完全阐明, 但当前主流观点认为其可能是由遗传、环境、感染和免疫等多因素相互作用的结果^[1]。IBD 临床表现繁多, 常见症状包括腹痛、腹泻、便血及体重减轻等, 并常呈周期性复发^[2]。IBD 的治疗主要依赖于糖皮质激素、免疫抑制剂、肿瘤坏死因子拮抗剂和其他免疫调节类药物^[3]。然而, 这些药物的广泛使用会削弱患者的自身免疫功能, 增加 EB 病毒(EBV)及巨细胞病毒(CMV)等常见病原体的机会性感染风险^[4]。

近年来, IBD 合并 CMV 和 EBV 感染比例逐年攀升, 这些病毒不仅是病情加重的诱因, 也是难治性 IBD 发生的重要因素, 还可能与患者的不良预后相关^[5-6]。目前, 关于 IBD 合并 CMV 和 EBV 感染的相关研究较少。因此, 笔者采用回顾性病例对照分析, 深入探讨 IBD 合并 CMV 和 EBV 感染的临床价值, 旨在为 IBD 临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日四川大学华西医院消化内科收治的 IBD 患者 269 例作为研究对象。IBD 患者中 UC 患者 200 例, CD 患者 69 例。纳入标准: (1) UC 和 CD 的诊断标准符合中国胃肠病学组织关于 2023 年《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》; (2) 年龄≥12 岁; (3) 有 EBV 和/或 CMV 感染指征(血清 EBV-DNA 和/或 CMV-DNA 阳性); (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 有血液病、传染病、肿瘤或免疫缺陷; (2) 有严重心、肺、脑、肝、肾疾病; (3) 除 EBV 和 CMV 外, 合并了其他病原体感染; (4) 临床资料不全。本研究已获得所有患者的知情同意, 并经过四川大学华西医院伦理委员会通过。

1.2 研究方法 采用回顾性研究设计, 研究对象根据病毒感染状况分为 CMV 感染组(患者血清仅 CMV-DNA 阳性, 58 例)、EBV 感染组(患者血清仅 EBV-DNA 阳性, 58 例)、混合感染组(患者血清 CMV-DNA 和 EBV-DNA 均为阳性, 43 例)和未感染组(患者血清 CMV-DNA 和 EBV-DNA 均为阴性, 110 例)。收集并记录研究对象的基本信息和临床资料, 包括患者姓名、性别、年龄、住院周期、临床症状、

内镜检查、实验室检查及患者的用药方案等。患者临床症状包括腹泻频率及性状、便血频率及严重程度、病情分期(活动期/缓解期或初发型/复发型)等内容; 实验室检查包括红细胞沉降率(血沉)、EBV 核酸和 CMV 核酸等检测指标; 用药方案包括更昔洛韦、硫唑嘌呤、5-氨基水杨酸(5-ASA)、全身糖皮质激素、英夫利昔单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗、甲氨蝶呤、环孢素和 6-巯基嘌呤等药物的使用剂量、使用频率及用药的起止日期等。UC 病变范围采用蒙特利尔分型, 疾病活动度采用 Mayo 评分系统, 内镜严重程度指数采用 UCEIS 评分系统^[1]。CD 病变部位采用蒙特利尔分型, 疾病活动指数采用 Best CDAI 评分^[7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例资料 200 例 UC 患者中男 123 例(61.5%), 女 77 例(38.5%); UC 患者中 CMV 感染组 37 例、EBV 感染组 37 例、混合感染组 37 例、未感染组 89 例。69 例 CD 患者中男 42 例(60.87%), 女 27 例(39.13%); CD 患者中 CMV 感染组 21 例、EBV 感染组 21 例、混合感染组 6 例、未感染组 21 例。

2.2 UC 患者合并 EBV 和 CMV 感染的影响因素分析 UC 患者中各组性别、年龄及临床用药占比比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); UC 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组临床症状有黏液便和有血便占比高于未感染组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。UC 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组疾病活动度重度、病变范围 E3 占比高于未感染组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 CD 患者合并 EBV 和 CMV 感染的影响因素分析 CD 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组血沉 > 30 mm/h 占比高于未感染组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。CD 患者中各组病变部位、疾病活动指数占比比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 1 IBD 患者临床资料[*n*(%)]

项目	UC				χ^2	<i>P</i>
	CMV 感染组	EBV 感染组	混合感染组	未感染组		
性别					1.583	0.663
男	25(67.57)	22(59.46)	20(54.05)	56(62.92)		
女	12(32.43)	15(40.54)	17(45.95)	33(37.08)		

续表 1 IBD 患者临床资料[n(%)]

项目	UC				χ^2	P
	CMV 感染组	EBV 感染组	混合感染组	未感染组		
年龄(岁)					5.638	0.465
<40	16(43.24)	14(37.83)	17(45.94)	49(55.06)		
40~60	18(48.65)	18(48.65)	14(37.83)	33(37.08)		
>60	3(8.11)	5(13.52)	6(16.27)	7(7.86)		
临床用药					10.253	0.114
5-ASA	23(41.80)	25(52.10)	25(41.70)	60(45.80)		
糖皮质激素	25(45.50)	20(41.70)	27(45.0)	42(32.10)		
生物免疫制剂	7(12.70)	3(6.30)	8(13.80)	29(22.10)		
临床症状						
有黏液便	30(81.08)	24(64.86)	32(86.49)	27(30.34)	48.474	<0.001
无黏液便	7(18.92)	13(35.14)	5(13.51)	62(69.66)		
有血便	32(86.49)	33(89.19)	33(89.19)	33(37.08)	57.402	<0.001
无血便	5(5.62)	4(10.81)	4(10.81)	56(62.92)		
血沉(mm/h)					10.820	0.094
<20	12(32.43)	7(18.92)	6(16.22)	36(40.45)		
20~30	5(13.51)	4(10.81)	6(16.22)	12(13.48)		
>30	20(54.05)	26(70.27)	25(67.57)	41(46.07)		

项目	CD				χ^2	P
	CMV 感染组	EBV 感染组	混合感染组	未感染组		
性别					2.225	0.527
男	14(66.67)	14(66.67)	4(66.70)	10(47.60)		
女	7(33.33)	7(33.33)	2(33.30)	11(52.40)		
年龄(岁)					4.095	0.664
<40	16(76.19)	18(85.71)	7(100.00)	19(90.48)		
40~60	3(14.29)	2(9.52)	0(0.00)	2(9.52)		
>60	2(9.52)	1(4.77)	0(0.00)	0(0.00)		
临床用药					8.724	0.190
5-ASA	4(36.40)	2(11.10)	0(0.00)	2(10.00)		
糖皮质激素	0(0.00)	4(22.20)	2(40.0)	3(15.00)		
生物免疫制剂	7(63.60)	12(66.70)	3(60.0)	15(75.00)		
临床症状						
有黏液便	3(14.29)	6(28.57)	3(50.00)	8(38.10)	4.340	0.227
无黏液便	18(85.71)	15(71.43)	3(50.00)	13(61.90)		
有血便	8(38.10)	3(14.29)	2(33.33)	5(23.81)	3.307	0.347
无血便	13(61.90)	18(85.71)	4(66.67)	16(76.19)		
血沉(mm/h)					13.798	0.032
<20	4(19.05)	7(33.33)	1(16.67)	12(57.14)		
20~30	3(14.29)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
>30	14(66.67)	14(66.67)	5(83.33)	9(42.86)		

表 2 UC 患者中各组疾病特征比较[n(%)]

项目	CMV 感染组	EBV 感染组	混合感染组	未感染组	χ^2	<i>P</i>
分型					0.561	0.905
初发型	5(13.51)	4(10.81)	3(8.11)	10(19.10)		
复发型	32(86.49)	33(89.19)	34(91.89)	79(88.76)		
疾病活动度					29.184	<0.001
轻度	0(0.00)	1(2.70)	0(0.00)	14(15.73)		
中度	16(43.24)	15(40.54)	7(18.92)	41(46.07)		
重度	21(56.76)	21(56.76)	30(81.08)	34(38.20)		
病变范围					22.391	0.001
E1	2(5.41)	3(8.11)	0(0.00)	10(11.24)		
E2	5(13.51)	5(13.51)	3(8.11)	30(33.71)		
E3	30(81.08)	29(78.38)	34(91.89)	49(55.06)		
严重程度指数					8.336	0.214
糜烂	11(29.73)	14(37.83)	10(27.03)	34(38.20)		
浅表溃疡	21(56.76)	20(54.05)	22(59.46)	53(60.00)		
深溃疡	5(13.51)	3(8.11)	5(13.51)	2(2.50)		

表 3 CD 患者中各组疾病特征比较[n(%)]

项目	CMV 感染组	EBV 感染组	混合感染组	未感染组	χ^2	<i>P</i>
病变部位					9.025	0.435
L1	2(5.41)	1(4.76)	1(16.67)	0(0.00)		
L2	4(19.08)	5(23.81)	2(33.33)	1(4.70)		
L3	15(71.43)	15(71.43)	4(66.67)	19(90.48)		
L4	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(4.76)		
疾病活动指数					14.454	0.107
缓解期	2(9.52)	1(4.76)	1(16.67)	6(28.57)		
轻度活动期	1(4.76)	2(9.52)	0(0.00)	4(19.05)		
中度活动期	16(76.19)	18(85.71)	4(66.67)	11(52.38)		
重度活动期	2(9.52)	0(0.00)	1(16.67)	0(0.00)		

3 讨 论

CMV 和 EBV 作为疱疹病毒科 DNA 病毒,它们在临床上都具有较高的感染率。IBD 患者因肠道黏膜屏障受损和免疫功能下降,合并这两种病毒感染风险显著增加^[5]。有研究报道,UC 患者中合并 CMV 或 EBV 感染的发生率分别为 12.3%和 30.0%,同时合并两种病毒感染的发生率为 24.1%,高于免疫功能低下的非 UC 患者(12.2%)^[8]。CMV 感染增加 UC 患者结肠切除和死亡风险,EBV 可能导致高致死率淋巴瘤细胞增殖性疾病^[9-10]。

本研究深入探讨了 IBD 合并 CMV 和 EBV 感染的临床特征,为理解病毒感染在 IBD 发病机制中的作用提供了新的视角。在 IBD 患者中,UC 合并 CMV 和 EBV 感染的疾病活动度与患者肠道黏膜屏障功能受损及长期使用免疫抑制剂导致免疫功能下降密切相关^[11]。本研究结果显示,UC 患者中 CMV 感染组、

EBV 感染组和混合感染组临床症状有黏液便和有血便占比显著高于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);UC 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组疾病活动度重度、病变范围 E3 占比高于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这一结果提示,病毒可能通过直接损伤肠黏膜或激活免疫炎症通路加重肠道损伤。已有研究证实,CMV 可通过感染内皮细胞诱导局部缺血和溃疡形成,而 EBV 感染的 B 淋巴细胞可能释放促炎因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6],协同放大 Th1/Th17 介导的免疫反应,从而加剧 UC 病理进程^[12-13]。此外,UC 患者中混合感染组疾病活动度重度占比最高,可能与病毒间的协同效应相关,但具体机制需进一步探索。值得注意的是,CD 患者中病毒感染与临床症状有无黏液血便无显著关联,差异无统计学意义($P>0.05$),但 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组血沉 >30

mm/h 占比高于未感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示病毒感染可能通过系统性炎症反应(如急性期蛋白升高)间接影响 CD 病程。这一差异或与 CD 的透壁性病变特征及病毒靶向的免疫细胞类型不同有关^[14]。

本研究结果显示,UC 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组临床用药糖皮质激素占比略高于未感染组,而 UC 患者中临床用药生物免疫制剂占比低于未感染组。这一现象表明,糖皮质激素能够快速控制炎症,但可能抑制抗病毒免疫,而生物制剂(如抗 TNF- α)虽有效缓解肠道炎症,但可能增加机会性感染风险^[15-17]。值得注意的是,CD 患者中未感染组生物免疫制剂使用占比比 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组高,提示无论感染状态,CD 患者均倾向于接受更强效的免疫调节治疗。此外,本研究 UC 患者中 CMV 感染组、EBV 感染组和混合感染组临床用药 5-ASA 占比低于未感染组。可能与 5-ASA 对病毒相关重度炎症疗效有限有关^[18]。这些发现为 IBD 患者的治疗方案选择提供了重要的参考信息,提示在临床实践中需权衡利弊,谨慎选择治疗药物。

建议将病毒筛查纳入 UC 患者(尤其是广泛性结肠炎者)常规评估,以便及时发现并治疗病毒感染,从而控制疾病进展。对于 CMV、EBV 感染阳性患者,需密切监测疾病进展并谨慎调整免疫抑制强度,以避免肠道穿孔等并发症。同时,对于 CD 患者,尽管 CMV、EBV 感染对局部病变的影响有限,但监测血沉等全身炎症指标仍有助于评估疾病活动度和治疗效果。然而,本研究存在以下局限性:(1)CD 样本量较小,导致部分亚组(如混合感染组)分析效能不足;(2)未纳入病毒载量及组织病理学证据,可能影响感染状态的准确判定;(3)回顾性设计无法明确感染与 IBD 严重性的因果关系。未来需开展多中心前瞻性研究,结合病毒动力学与肠道菌群变化,深入解析病毒-宿主-微生物组互作在 IBD 进展中的作用。

综上所述,本研究揭示了 CMV、EBV 感染和混合感染在 IBD 发病机制中的重要作用,为理解 IBD 的复杂性提供了新的线索。未来研究应进一步深入探讨 CMV、EBV 感染和混合感染与 IBD 之间的具体机制,为开发新的治疗策略提供理论依据。同时,临床医生也应关注 IBD 患者的 CMV、EBV 感染和混合感染病毒感染情况,以便及时采取有效的治疗措施,改善患者预后。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023 年·西安)[J]. 中华消化杂志,2024,44(2):73-99.

[2] BRESSLER B, YARUR A, SILVERBERG M S, et al.

Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor alpha real-world outcomes in biologic-naive inflammatory bowel disease patients: results from the evolve study[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(10):1694-1706.

[3] 段睿潇,赵一帆,叶永娟,等. 胆汁酸代谢调节炎症性肠病的作用机制及药物研发[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(10):1171-1181.

[4] 吴榕. 炎症性肠病患者应用英夫利西单抗并发感染的临床特点分析[D]. 大连:大连医科大学,2021.

[5] JENA A, MISHRA S, SINGH A K, et al. Cytomegalovirus in ulcerative colitis: an evidence-based approach to diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(2):109-120.

[6] 何东东,尹凡,时永全,等. 双生物制剂联合治疗难治性炎症性肠病的疗效和安全性分析[J]. 中华消化杂志, 2024, 44(7):476-479.

[7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023 年·广州)[J]. 中华消化杂志, 2024, 44(2):100-132.

[8] JENTZER A, VEYRARD P, ROBLIN X, et al. Cytomegalovirus and inflammatory bowel diseases (IBD) with a special focus on the link with ulcerative colitis (UC)[J]. Microorganisms, 2020, 8(7):1078.

[9] 吴娜,杜三军,彭昭. 炎症性肠病患者巨细胞病毒感染危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(2):213-217.

[10] 许建勇,王丽,时艳,等. 巨细胞病毒感染与炎症性肠病患者糖皮质激素剂量、CD4⁺ T 淋巴细胞数量的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(9):1315-1318.

[11] 周联玉,缪应雷. 炎症性肠病合并 EB 病毒感染的研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(26):24-27.

[12] FENG T, QIN H, WANG L, et al. Th17 cells induce colitis and promote Th1 cell responses through IL-17 induction of innate IL-12 and IL-23 production[J]. J Immunol, 2011, 186(11):6313-6318.

[13] ZENG W, LIU G, LUAN Q, et al. Epstein-barr virus promotes inflammatory cytokine production in human gingival fibroblasts[J]. Int Dent J, 2024, 74(3):607-615.

[14] KOMBE KOMBE A J, FOTOHABADI L, GERASIMOVA Y, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of viral respiratory infections[J]. Microorganisms, 2024, 12(12):2526.

[15] 冉晨曦,朱欣彦,罗安,等. 炎症性肠病与病毒感染的关系[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(3):145-148.

[16] 黄丽,唐清. 炎症性肠病合并巨细胞病毒感染的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(2):320-325.

[17] 申艳丽. 炎症性肠病合并肠道 EB 病毒感染状况及危险因素分析[D]. 昆明:昆明医科大学,2020.

[18] WILLIAMS C, PANACCIONE R, GHOSH S, et al. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2011, 4(4):237-248.