

溃疡性结肠炎合并 EB 病毒和巨细胞病毒感染的危险因素分析

饶梅子, 蒋心怡, 缪佳蓉

(昆明医科大学第一附属医院消化内科/云南省消化系统疾病临床研究中心, 云南 昆明 650032)

[摘要] 目的 分析溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者合并EB病毒(epstein-barr virus, EBV)和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的危险因素及与药物疗效的关系。方法 回顾性收集2018年1月1日至2022年12月31日在昆明医科大学第一附属医院确诊为UC的280例患者的临床资料,单因素及多因素分析EBV的相关因素,单因素分析CMV感染的相关因素。结果 单因素分析显示:高龄、重度疾病活动度、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血小板(platelets, PLT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血清钙卫蛋白(calprotectin, CAL)、Mayo内镜评分(Mayo endoscopic score, MES)均升高,白蛋白(albumin, ALB)下降、糖皮质激素使用是UC合并EBV感染的相关因素($P < 0.05$);高龄、重度疾病活动度、血红蛋白(haemoglobin, HB)、ALB下降、CRP升高是UC合并CMV感染的相关因素($P < 0.05$)。多因素分析显示高龄、重度疾病活动度是UC合并EBV感染的危险因素($P < 0.05$)。感染EBV者更易激素抵抗、免疫抑制剂无效和生物制剂失应答;感染CMV者更易免疫抑制剂无效和生物制剂失应答。结论 高龄和重度疾病活动度是UC合并EBV感染的危险因素。UC患者感染EBV、CMV更易出现免疫抑制剂无效、生物制剂失应答;感染EBV也易出现激素抵抗。

[关键词] 溃疡性结肠炎; EB病毒; 巨细胞病毒; 危险因素

[中图分类号] R574 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)11-0087-08

Analysis of Risk Factors for Co-Infection of Ulcerative Colitis with Epstein-barr Virus and Cytomegalovirus

RAO Meizi, JIANG Xinyi, MIAO Jiarong

(Dept. of Gastroenterology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of EB virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) infections in patients with ulcerative colitis (UC) and their relationship with drug efficacy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data from 280 patients diagnosed with UC at the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University between January 1, 2018, and December 31, 2022. Univariate and multivariate analyses were performed to identify the factors associated with EBV infections and univariate analyses was performed to identify the factors associated with CMV infections. **Results** Univariate analysis indicated that older age, severe disease activity, elevated C-reactive protein (CRP), increased platelet count (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrin degradation products (FDP), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), calprotectin (CAL), higher Mayo endoscopic scores (MES) index, decreased albumin (ALB), and corticosteroid use were linked to EBV infection (The average p value was < 0.05). For CMV infection, significant factors included

[收稿日期] 2024-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82260107); 云南省兴滇英才支持计划-名医基金资助项目(RLMY20220010)。

[作者简介] 饶梅子(1998~), 女, 云南大理人, 在读硕士研究生, 主要从事炎症性肠病诊疗工作。

[通信作者] 缪佳蓉, E-mail: miaojiarong60@163.com

older age, severe disease activity, decreased hemoglobin (HB), ALB, elevated CRP (The average p value was < 0.05). Multivariate analysis confirmed that older age and severe disease activity were risk factors for EBV infection (The average p value was < 0.05). EBV-infected patients showed a higher likelihood of steroid resistance, ineffective immunosuppressants, and loss of response to biological therapies, while CMV-infected patients also faced challenges with the treatment response. **Conclusion** Older age and severe disease activity are the significant risk factors for EBV infection in UC patients. UC patients infected with EBV and CMV are more prone to immune suppressant ineffectiveness and biological agent failure to respond. People infected with EBV are also prone to hormone resistance.

[**Key words**] Ulcerative colitis; Epstein-barr virus; Cytomegalovirus; Risk factors

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是1种反复发作的慢性非特异性肠道炎症性疾病,属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的类型之一,目前发病机制不清,可能涉及宿主免疫系统异常、遗传变异和环境因素等方面^[1]。UC缺乏有效的治疗手段,而生物制剂、免疫抑制剂、糖皮质激素等的广泛使用会进一步增加机会性感染的风险。其中,EB病毒(epstein-barr virus, EBV)和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是常见的肠道机会性感染病毒,可能与UC病情加重和预后不良有关^[2]。但目前较少研究UC合并EBV和CMV感染的危险因素及合并病毒感染后是否影响药物疗效。因此,笔者开展回顾性病例对照研究,纳入昆明医科大学第一附属医院消化内科280例UC患者,通过Logistic回归分析UC患者合并EBV、CMV感染的危险因素,并探讨感染EBV、CMV是否影响激素、免疫抑制剂、生物制剂的治疗效果,旨在为UC临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入了2018年1月1日至2022年12月31日在昆明医科大学第一附属医院初诊为UC的患者共280例。纳入标准:(1)根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)》^[3]明确诊断为UC的患者;(2)临床资料完整。排除标准:(1)无法明确诊断;(2)妊娠期或哺乳期患者;(3)临床资料不完整,缺少必要相关检查的患者。EBV或CMV感染诊断标准:(1)血浆或粪便CMV-DNA或EBV-DNA阳性;(2)肠黏膜活检显示EBV或CMV免疫组化阳性,或EBV-DNA或CMV-DNA PCR阳性;(3)血清CMV-IgM或EBV-IgM阳性。满足其一即诊断为EBV或CMV感染。

1.2 研究方法

采用回顾性研究设计,采集UC患者基本信

息、现病史、实验室检查、内镜检查及患者的治疗用药情况等共24个变量。其中,疾病活动度采用改良Truelove和Witts疾病严重程度分型^[4],分为轻、中、重度。病变范围根据蒙特利尔分型^[5]分为E1、E2、E3。UC的内镜下严重程度采用MES评分,分为0、1、2、3分。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。分类资料采用 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料服从正态分布的资料,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验,不服从正态分布的资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$,组间比较采用非参数检验,非参数检验采用曼-惠特尼 U 检验,采用Lgistic回归方法进行EBV和CMV感染影响因素分析并构建回归模型, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 病例资料

共纳入280例UC患者,其中男性193例,女性87例,合并EBV、CMV感染者分别为136例、14例,EBV和CMV同时感染者6例。

2.2 UC合并EBV和CMV感染的影响因素分析

2.2.1 EBV和CMV感染单因素分析 单因素分析显示:年龄、疾病活动度、CRP、PLT、ALB、ESR、FDP、D-D、FIB、CAL、MES评分和糖皮质激素使用情况共12个变量与EBV感染差异具有统计学意义($P < 0.05$);年龄、疾病活动度、HB、CRP、ALB共5个变量与CMV感染差异具有统计学意义($P < 0.05$);血清CRP、PLT、ESR、FDP、D-D、FIB、CAL及MES评分均升高,ALB下降、既往糖皮质激素使用、重度疾病活动度、高龄是UC合并EBV感染的相关因素;HB、ALB下降、CRP升高、重度疾病活动度、高龄是UC合并CMV感染的相关因素,见表1、表2。

表 1 UC 合并 EBV 感染的单因素分析 $[n(\%)/(\bar{x} \pm s)]$ (1)Tab. 1 Univariate analysis the relevant factors of UC complicated with EBV $[n(\%)/(\bar{x} \pm s)]$ (1)

| 变量 | EBV 感染 | | $\chi^2/t/Z$ | P |
|--------------------------|--------------------|---------------------|--------------|-----------|
| | 阴性($n = 144$) | 阳性($n = 136$) | | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 94 (65.28) | 99 (72.79) | 1.845 | 0.174 |
| 女 | 50 (34.72) | 37 (27.21) | | |
| 年龄(岁) | | | | |
| < 40 | 68 (47.22) | 38 (27.94) | 11.071 | 0.004* |
| 40 ~ 59 | 52 (36.11) | 68 (50.00) | | |
| ≥ 60 | 24 (16.67) | 30(22.06) | | |
| 民族 | | | | |
| 汉族 | 128 (88.89) | 122(89.71) | 0.049 | 0.825 |
| 少数民族 | 16 (11.11) | 14 (10.29) | | |
| BMI (kg/m ²) | 21.22 \pm 3.17 | 20.60 \pm 3.13 | 1.666 | 0.097 |
| 病程(月) | | | | |
| < 12 | 18 (12.50) | 26 (19.12) | 3.68082 | 0.298 |
| 12 ~ 59 | 80 (55.56) | 65 (47.79) | | |
| 60 ~ 119 | 30 (20.83) | 25 (18.38) | | |
| ≥ 120 | 16 (11.11) | 20 (14.71) | | |
| 疾病活动度 | | | | |
| 轻度 | 17 (11.81) | 7 (5.15) | 17.095 | < 0.001** |
| 中度 | 75 (52.08) | 47(34.56) | | |
| 重度 | 52 (36.11) | 82 (60.29) | | |
| 病变 | | | | |
| E1 | 10 (6.94) | 8 (5.88) | 0.208 | 0.901 |
| E2 | 47 (32.64) | 47 (34.56) | | |
| E3 | 87 (60.42) | 81 (59.56) | | |
| 合并肠外表现 | | | | |
| 无 | 128 (88.89) | 114(83.82) | 1.530 | 0.216 |
| 有 | 16 (11.11) | 22(16.18) | | |
| HB(g/L) | 126.37 \pm 29.50 | 119.67 \pm 27.35 | 1.967 | 0.050 |
| CRP(mg/L) | 4.89(1.56, 16.68) | 17.55(3.90, 53.33) | 6395.500 | < 0.001** |
| PLT($\times 10^9/L$) | 295(236, 369) | 348.5(262.0, 425.3) | 7516.000 | < 0.001** |
| ALB(g/L) | 38.10(34.25, 41.7) | 34.30(28.25, 38.65) | 6745.500 | < 0.001** |
| ESR(mm/h) | 18.00(9.50, 31.00) | 25.00(13.00, 44.00) | 7477.500 | < 0.001** |
| FDP(g/L) | 2.10(1.30, 2.99) | 3.05(1.80, 5.28) | 6855.500 | < 0.001** |
| D-D(g/L) | 0.42(0.28, 0.67) | 0.78(0.40, 1.62) | 5874.500 | < 0.001* |
| FIB(g/L) | 3.35(2.73, 4.24) | 4.13(3.22, 5.03) | 6796.000 | < 0.001** |
| CAL(g/L) | 116.88 \pm 39.42 | 129.57 \pm 35.11 | 2.839 | 0.005* |
| ANCA | | | | |
| 阴性 | 59 (40.97) | 68(50.00) | 2.300 | 0.129 |
| 阳性 | 85 (59.03) | 68(50.00) | | |
| ANA | | | | |
| 阴性 | 94 (65.28) | 85(62.50) | 0.234 | 0.629 |
| 阳性 | 50 (34.72) | 51(37.50) | | |

表1 UC合并EBV感染的单因素分析 [n(%)/($\bar{x} \pm s$)] (2)Tab. 1 Univariate analysis the relevant factors of UC complicated with EBV [n(%)/($\bar{x} \pm s$)] (2)

| 变量 | EBV 感染 | | $\chi^2/t/Z$ | P |
|---------|-------------|-------------|--------------|-----------|
| | 阴性(n = 144) | 阳性(n = 136) | | |
| MES | | | | |
| 0 | 2 (1.39) | 0(0.00) | 17.408 | < 0.001** |
| 1 | 12 (8.33) | 6(4.41) | | |
| 2 | 57 (39.58) | 29(21.32) | | |
| 3 | 73 (50.69) | 101(74.26) | | |
| 5-氨基水杨酸 | | | | |
| 未使用 | 48 (33.33) | 53(38.97) | 0.964 | 0.326 |
| 使用 | 96 (66.67) | 83 (61.03) | | |
| 激素 | | | | |
| 未使用 | 111 (77.08) | 81(59.56) | 9.967 | 0.002** |
| 使用 | 33 (22.92) | 55(40.44) | | |
| 免疫抑制剂 | | | | |
| 未使用 | 114 (79.17) | 115(84.56) | 1.365 | 0.243 |
| 使用 | 30 (20.83) | 21(15.44) | | |
| 生物制剂 | | | | |
| 未使用 | 84 (58.33) | 76(55.88) | 0.172 | 0.679 |
| 使用 | 60 (41.67) | 60(44.12) | | |

*P < 0.05; **P < 0.01。

表2 UC合并CMV感染的相关因素单因素分析 [n(%)/($\bar{x} \pm s$)] (1)Tab. 2 Univariate analysis the relevant factors of UC complicated with CMV [n(%)/($\bar{x} \pm s$)] (1)

| 变量 | CMV感染 | | $\chi^2/t/Z$ | P |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | 阴性(n = 266) | 阳性(n = 14) | | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 185(69.55) | 9(64.29) | 0.173 | 0.677 |
| 女 | 81 (30.45) | 5(35.71) | | |
| 年龄(岁) | | | | |
| < 40 | 105(39.47) | 1(7.14) | 6.436 | 0.040* |
| 40 ~ 59 | 112(42.11) | 8(57.14) | | |
| ≥60 | 49 (18.42) | 5(35.71) | | |
| 民族 | | | | |
| 汉族 | 238(89.47) | 12 (85.71) | 0.196 | 0.658 |
| 少数民族 | 28(10.53) | 2(14.29) | | |
| BMI (kg/m ²) | 21.00 ± 3.16 | 19.74 ± 2.91 | 0.223 | 0.824 |
| 病程(月) | | | | |
| < 12 | 39(14.66) | 5(35.71) | 5.897 | 0.117 |
| 12 ~ 59 | 139 (52.26) | 6(42.86) | | |
| 60 ~ 119 | 52 (19.55) | 3(21.43) | | |
| ≥120 | 36(13.53) | 0(0.00) | | |
| 疾病活动度 | | | | |
| 轻度 | 24(9.02) | 0(0.00) | 8.415 | 0.015* |
| 中度 | 120(45.11) | 2(14.29) | | |
| 重度 | 122(45.86) | 12(85.71) | | |

表 2 UC 合并 CMV 感染的相关因素单因素分析 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s)$] (2)
 Tab. 2 Univariate analysis the relevant factors of UC complicated with CMV [$n(\%) / (\bar{x} \pm s)$] (2)

| 变量 | CMV 感染 | | $\chi^2/t/Z$ | <i>P</i> |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------|-----------|
| | 阴性($n = 266$) | 阳性($n = 14$) | | |
| 病变 | | | | |
| E1 | 18(6.77) | 0(0.00) | 3.984 | 0.136 |
| E2 | 87(32.71) | 8(57.14) | | |
| E3 | 161(60.53) | 6(42.86) | | |
| 合并肠外表现 | | | | |
| 无 | 230(86.47) | 12(85.71) | 0.006 | 0.936 |
| 有 | 36(13.53) | 2(14.29) | | |
| HB(g/L) | 124.17 ± 28.29 | 103.31 ± 29.70 | 3.326 | 0.010* |
| CRP(mg/L) | 3.11(7.84, 28.30) | 19.95(42.98, 87.36) | 817.000 | 0.001** |
| PLT($\times 10^9/L$) | 246(315, 388) | 282.5(324.0, 463.5) | 1445.500 | 0.318 |
| ALB(g/L) | 32.30(36.30, 40.60) | 22.75(26.30, 34.15) | 6892.000 | < 0.001** |
| ESR(mm/h) | 10.00(22.00, 37.00) | 21.50(29.00, 50.50) | 1270.500 | 0.106 |
| FDP(g/L) | 1.40(2.50, 4.30) | 1.95(2.90, 3.40) | 1632.000 | 0.732 |
| D-D(g/L) | 0.31(0.50, 1.03) | 0.42(0.80, 1.01) | 1438.000 | 0.334 |
| FIB(g/L) | 2.94(3.63, 4.57) | 2.48(3.57, 5.35) | 1609 | 0.673 |
| CAL(g/L) | 122.2 ± 37.95 | 139.45 ± 34.79 | 1.599 | 0.111 |
| ANCA | | | | |
| 阴性 | 119(44.74) | 9(64.19) | 2.048 | 0.152 |
| 阳性 | 147(55.26) | 5(35.71) | | |
| ANA | | | | |
| 阴性 | 168(63.16) | 12(85.71) | 2.947 | 0.086 |
| 阳性 | 98(36.84) | 2(14.29) | | |
| MES | | | | |
| 0 | 2(0.75) | 0(0.00) | 5.842 | 0.120 |
| 1 | 18(6.77) | 0(0.00) | | |
| 2 | 84(31.71) | 1(7.14) | | |
| 3 | 162(60.53) | 13(92.86) | | |
| 5-氨基水杨酸 | | | | |
| 未使用 | 95(35.71) | 5(35.71) | < 0.001 | 1.000 |
| 使用 | 171(64.29) | 9(64.29) | | |
| 激素 | | | | |
| 未使用 | 184(69.17) | 9(64.29) | 0.148 | 0.700 |
| 使用 | 82(30.83) | 5(35.71) | | |
| 免疫抑制剂 | | | | |
| 未使用 | 218(81.95) | 12(85.71) | 0.128 | 0.720 |
| 使用 | 48(18.05) | 2(14.29) | | |
| 生物制剂 | | | | |
| 未使用 | 155(58.27) | 5(35.71) | 2.763 | 0.096 |
| 使用 | 111(41.73) | 9(64.29) | | |

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

2.2.2 EBV 感染多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量引入多因素 Logistic 回归分析, 由于 CMV 感染的病例数较少, 故未做多

因素分析。结果显示: 高龄 ($P = 0.018$, $OR = 0.384$, $95\%CI: 0.173 \sim 0.851$)、疾病活动度重度 ($P = 0.028$, $OR = 0.336$, $95\%CI: 0.127 \sim 0.888$)

是 UC 合并 EBV 感染的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 UC 合并 EBV 感染的相关因素的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis the relevant factors of UC complicated with EBV

| 自变量 | <i>P</i> | OR | 95%CI | |
|------------------------|----------|--------|-------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| CRP(mg/L) | 0.389 | 1.004 | 0.995 | 1.012 |
| PLT($\times 10^9/L$) | 0.191 | 1.002 | 0.999 | 1.005 |
| ALB(g/L) | 0.178 | 0.961 | 0.908 | 1.018 |
| ESR(mm/h) | 0.202 | 0.989 | 0.972 | 1.006 |
| FDP(g/L) | 0.794 | 0.988 | 0.900 | 1.084 |
| D-D(g/L) | 0.224 | 1.319 | 0.844 | 2.062 |
| FIB(g/L) | 0.565 | 1.043 | 0.904 | 1.203 |
| CAL(g/L) | 0.185 | 0.991 | 0.978 | 1.004 |
| 年龄(岁) | | | | |
| < 40 | 0.003* | | | |
| 40 ~ 59 | 0.018* | 0.384 | 0.173 | 0.851 |
| ≥ 60 | 0.789 | 1.103 | 0.537 | 2.269 |
| 疾病活动度 | | | | |
| 轻度 | 0.089 | | | |
| 中度 | 0.095 | 0.247 | 0.048 | 1.274 |
| 重度 | 0.028* | 0.336 | 0.127 | 0.888 |
| 激素 | 0.256 | 1.447 | 0.765 | 2.735 |
| 常量 | 0.143 | 11.441 | | |

* $P < 0.05$ 。

2.3 合并病毒感染与药物疗效的关系

收集合并 EBV 及 CMV 感染的 UC 患者临床用药情况(包括糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂使用)进行 χ^2 检验。结果显示, 感染 EBV 的患者比未感染者更易出现激素抵抗、免疫抑制剂

无效和生物制剂失应答 ($P < 0.05$); 感染 CMV 的患者比未感染者更易出现免疫抑制剂无效和生物制剂失应答 ($P < 0.05$), 感染 CMV 的患者和未感染者相比, 激素抵抗有增高趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

UC 合并 EBV 和 CMV 感染后往往导致病情恶化、死亡风险增加^[2, 6]。早期筛查 UC 合并 EBV 和 CMV 感染的危险因素尤为重要。因此, 本研究分析了 280 例 UC 患者合并 EBV 和 CMV 感染危险因素及其与药物治疗疗效的相关性。

采用单因素方差分析 UC 合并 EBV 感染的相关因素, 发现 PLT、FDP、D-D、FIB 升高均与 UC 合并 EBV 感染相关 ($P < 0.05$), 这可能与血液的高凝状态增加了 UC 合并 EBV 感染的风险相关。IBD 患者发生全身性血栓形成的风险比一般人群高 3 倍^[7], 同时炎症期间凝血和炎症相互激活, 进一步加重肠道炎症^[8]。因此, 及时纠正 UC 患者高凝状态可能有利于其合并 EBV 感染的治疗。同时, 本研究单因素分析发现, 血清 CRP、ESR、CAL 升高及 MES 评分较高、血清 ALB 降低, 重度疾病活动均为 UC 感染 EBV 的相关因素。CRP 和 ESR 是目前临床使用最广泛的评估炎症性肠病肠道炎症的指标^[9], 血清 CAL 是评价 UC 活动度的生物标志物之一^[10], MES 评分反应了 UC 内镜下的炎症程度。IBD 患者常伴有血清 ALB 降低, 加剧炎症过程^[11]。整体而言, 提示疾病活动度的因素可能是 EBV 感染的影响因素, 重度疾病活动的 UC 患者更易感染 EBV, 这与既往的研究一

表 4 UC 合并 EBV 或 CMV 感染与药物疗效的相关性 [$n(\%)$]

Tab. 4 Correlation between UC and EBV or CMV infection and drug efficacy [$n(\%)$]

| 用药及疗效 | EBV感染 | | $\chi^2/t/Z$ | <i>P</i> | CMV感染 | | $\chi^2/t/Z$ | <i>P</i> |
|-------|-----------|-----------|--------------|----------|-----------|-----------|--------------|----------|
| | 阴性 | 阳性 | | | 阴性 | 阳性 | | |
| 激素 | $n = 33$ | $n = 55$ | | | $n = 82$ | $n = 5$ | | |
| 抵抗 | 7(21.21%) | 23(41.82) | 3.898 | 0.048* | 15(18.29) | 2(40.00) | - | 0.251 |
| 有效 | 26(78.79) | 32(58.18) | | | 67(81.71) | 3(60.00) | | |
| 免疫抑制剂 | $n = 30$ | $n = 21$ | | | $n = 48$ | $n = 3$ | | |
| 无效 | 10(33.33) | 14(66.67) | 5.509 | 0.019* | 15(31.25) | 3(100.00) | - | 0.039* |
| 有效 | 20(66.67) | 7(33.33) | | | 33(68.75) | 0(0) | | |
| 生物制剂 | $n = 60$ | $n = 60$ | | | $n = 11$ | $n = 8$ | | |
| 失应答 | 13(21.67) | 23(38.33) | 3.968 | 0.046* | 27(24.32) | 6(75.00) | 7.201 | 0.001* |
| 应答 | 47(78.33) | 37(61.67) | | | 84(75.68) | 2(25.00) | | |

* $P < 0.05$ 。

致^[12]。因此, 对于重度 UC 患者, 应警惕 EBV 感染的可能。本研究单因素和多因素分析均发现, 年龄是 EBV 感染的影响因素, 高龄患者 EBV 感染风险可能增加, 这与周金秋等^[13]的研究结果一致, 但也有部分研究显示感染 EBV 与年龄无关^[11-12]。此外, 本研究结果显示糖皮质激素使用与 EBV 感染有关, 这与 Ciccocioppo R 等^[14]的发现一致。Cottone 等^[15]发现在使用糖皮质激素治疗的重度难治性 IBD 患者中, 36% 患者在直肠活检、血液中均检测到 CMV。在本研究中, 由于 UC 患者合并 CMV 感染率较低, 暂未发现糖皮质激素使用与 CMV 感染的相关性。

单因素分析 UC 合并 CMV 感染的相关性发现, 患者高龄、重度疾病活动、HB、ALB 降低、CRP 升高可能与 UC 合并 CMV 感染相关 ($P < 0.05$), 这与 Alotaibi 等^[16]结果一致。IBD 患者由于肠道慢性出血、炎症和溃疡、吸收障碍、营养不良、药物毒性作用等原因易患贫血, 贫血也被认为是 IBD 最常见的并发症^[17]。

糖皮质激素和免疫抑制剂是中、重度 UC 治疗的一线药物, 但前者在约 30% 患者中无效^[18], 后者有效率仅为 20%~70%^[19]。生物制剂是新兴药物, 治疗中、重度 UC 效果较好, 但高达 30% 的患者无应答^[20]。而合并病毒感染后, 可能导致患者对免疫抑制剂和生物制剂失应答, 疾病进展迅速, 甚至出现淋巴组织增生性疾病^[2, 21]。笔者也进一步分析 UC 合并 EBV 及 CMV 感染对药物疗效影响, 结果显示感染 EBV 者比未感染 EBV 者更易产生激素抵抗、免疫抑制剂无效和生物制剂失应答 ($P < 0.05$), CMV 感染者比未感染者更易产生免疫抑制剂无效和生物制剂失应答 ($P < 0.05$)。因此, 在临床实践中, UC 合并机会性感染者, 尤其对于重度 UC, 早期给予降阶梯治疗可能为相对有效的治疗方法^[2]。

本研究尚存在一些局限性。首先, 为回顾性研究, 存在信息偏倚的可能性; 其次, 样本量相对较小, 尤其对于 CMV 感染的患者, 可能影响结果的稳定性和可靠性。综上所述, 本研究分析了一些可能为 UC 合并 EBV 和 CMV 感染的危险因素及病毒感染与药物疗效的关系, 为临床方案的制定提供了参考价值。

[参考文献]

- [1] Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, et al. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: Innate immune system[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1526.
- [2] Núñez Ortiz A, Rojas Fera M, de la Cruz Ramírez M D, et al. Impact of Epstein-Barr virus infection on inflammatory bowel disease (IBD) clinical outcomes[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2022, 114(5): 259-265.
- [3] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
- [4] Truelove S C, Witts L J. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial[J]. *British Medical Journal*, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [5] Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications[J]. *Gut*, 2006, 55(6): 749-753.
- [6] Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, et al. Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 102(4): 633-641.
- [7] Senchenkova E, Seifert H, Granger D N. Hypercoagulability and platelet abnormalities in inflammatory bowel disease[J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2015, 41(6): 582-589.
- [8] Yoshida H, Granger D N. Inflammatory bowel disease: A paradigm for the link between coagulation and inflammation[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2009, 15(8): 1245-1255.
- [9] Sands B E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5): 1275-1285. e2.
- [10] Jukic A, Bakiri L, Wagner E F, et al. Calprotectin: From biomarker to biological function[J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1978-1988.
- [11] 牛占岳, 李松霏, 申宇婷, 等. 溃疡性结肠炎合并肠道机会性感染的危险因素分析[J]. *胃肠病学*, 2022, 27(2): 81-86.
- [12] Wei H T, Xue X W, Ling Q, et al. Positive correlation between latent Epstein-Barr virus infection and severity of illness in inflammatory bowel disease patients[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(3): 420-429.
- [13] Zhou J Q, Zeng L, Zhang Q, et al. Clinical features of Epstein-Barr virus in the intestinal mucosa and blood of pa-

- tients with inflammatory bowel disease[J]. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2020, 26(6): 312–320.
- [14] Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, et al. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infection in inflammatory bowel disease: Need for mucosal viral load measurement[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1915–1926.
- [15] Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn’s colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(3): 773–775.
- [16] Kwon J, Fluxú D, Farraye F A, et al. Cytomegalovirus–related colitis in patients with inflammatory bowel disease[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2022, 37(3): 685–691.
- [17] Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak A E, et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases—a narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4008.
- [18] Creed T J, Probert C S. Review article: Steroid resistance in inflammatory bowel disease—mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(2): 111–122.
- [19] Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, et al. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2004, 2(5): 410–417.
- [20] Cheifetz A S, Abreu M T, Afif W, et al. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2021, 116(10): 2014–2025.
- [21] Yokoyama Y, Yamakawa T, Hirano T, et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to cytomegalovirus infections in ulcerative colitis patients based on clinical and basic research data[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(7): 2438.