

炎症性肠病与病毒感染的关系

冉晨曦 朱欣彦 罗安 刘菲

【摘要】 炎症性肠病(IBD) 是一种由多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性非特异性炎症性疾病。IBD 患者常因疾病导致的营养状况不佳, 以及治疗药物如糖皮质激素、免疫调节剂和生物制剂等的应用, 导致机会性感染的发生率明显升高。机会性感染导致 IBD 治疗困难、病情反复, 降低了患者的生活质量, 并可导致 IBD 病死率升高。该文主要就 IBD 与常见的机会性病毒感染的关系作一综述。

【关键词】 炎症性肠病; 病毒感染; 免疫调节剂

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.03.002

目前临床上应用免疫调节剂或激素治疗炎症性肠病(IBD) 时, 不论是溃疡性结肠炎(UC) 还是克罗恩病(CD), 虽然能通过改善患者的免疫状态而达到治疗目的, 但也增加了机会性感染的风险, 从而使得病情迁延不愈、反复发作甚至加重^[1]。IBD 患者常见的机会性感染包括病毒感染、细菌感染、寄生虫和真菌感染等。然而, 由于难以及时鉴别和治疗机会性感染, 故可能导致 IBD 发病率和病死率升高^[2]。因此, 了解 IBD 与机会性感染的关系非常重要。本文就 IBD 患者中常见的机会性病毒感染、转归及其应对措施作一综述。

1 巨细胞病毒

巨细胞病毒(CMV) 属疱疹病毒科, 为常见的机会性致病病毒, 其主要通过体液在人群中传播, 普通人群的 CMV 感染率达 40% ~ 100%^[3], 大多数人感染后呈终身携带状态, 研究表明 CMV 感染引起的结肠炎在免疫功能正常的人群中的发生率较低^[4]。然而, 在一些免疫力低下的人群中, 如人类免疫缺陷病毒(HIV) 感染、营养不良、器官移植、接受免疫调节剂治疗的人群, 潜伏的病毒可以重新激活或引起外界新的 CMV 侵入, 甚至导致结肠炎、重症肺部感染等严重并发症。CD 引起的炎症反应以 Th1 型和 Th17 型为主, 表达较多的干扰素- γ (IFN- γ), 从而抑制 CMV 再激活。而 UC 则以表达

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 为主, TNF- α 易促进 CMV 再激活。因此, 临床中 CMV 感染更多见于 UC 患者。在中国, Yi 等^[5]的研究检测了 CMV-IgG 抗体, 发现 UC 患者的 CMV 感染率为 73.54%, 而健康对照组仅为 50.69%, 同时发现 CMV 阳性的 UC 患者中重症的比例也明显高于 CMV 阴性的 UC 患者。Al-Zafiri 等^[6]的研究显示由于 CMV 病毒普遍存在于结肠组织, 根据 CMV 感染程度不同(阴性、轻度感染、中度感染、重度感染), 患者消化系统的临床表现也逐渐加重, 当 UC 患者出现严重腹痛、腹泻、血便、里急后重及发热、乏力等全身症状时, 应怀疑合并 CMV 结肠炎。

Maconi 等^[7]的研究发现, 尽管采取了及时、有效的抗病毒治疗, 合并 CMV 结肠炎的 IBD 患者的最终结局没有明显的改变。但考虑到 CMV 感染与 IBD 患者病情的发展及短期预后存在相关性, 近年来文献建议, 对住院怀疑有 CMV 感染的 IBD 患者使用抗病毒药物不仅能降低结肠炎的发生率, 还能降低病死率, 并降低急诊手术的风险^[8]。更昔洛韦是目前常用的抗病毒药物, 常予静脉注射, 当患者为儿童、孕妇或对更昔洛韦不耐受、耐药时则可选择磷酸钠。然而, 由于两者的不良反应均为肾毒性, 故在临床应用中应注意监测肾功能并适当调整药物剂量及给药频率, 必要时停药。

此外, 研究显示激素抵抗型或难治性 IBD 患者与 CMV 感染相关^[9], 疾病本质为自身免疫反应^[10]。CMV 通过激活 MAPK 信号通路, 介导及调控炎症反应, 最终使得激素难治性 UC 迁延不愈^[11]。当 IBD 患者出现对激素治疗无应答, 甚至出现全身症状、

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81700535)

作者单位: 200092 上海 同济大学医学院(冉晨曦、罗安); 200120 上海市东方医院消化内科(朱欣彦、刘菲)

通信作者: 刘菲, Email: liufeigu2010@163.com

多器官受累或严重结肠炎时,目前建议继续使用抗病毒药物,同时停用所有免疫调节药物直至 CMV 结肠炎的症状得到控制^[12]。有研究采用更昔洛韦治疗 CMV 感染的激素难治性 IBD 患者,结果显示 79% 患者的症状得到了缓解,抗病毒治疗使得这些患者避免了结肠切除术^[13]。

2 EB 病毒

EB 病毒 (EBV) 属人类疱疹病毒科,为双链 DNA 病毒,是首个被发现的与肿瘤发生密切相关的人类病毒。EBV 主要经口传播,也可经飞沫、输血、器官移植等传播,但少见垂直传播^[14]。在成年人群中,EBV 感染率超过 90%,以无症状感染、潜伏性感染居多,可自愈。当机体免疫力低下时,EBV 可激活、复制,主要感染 B 淋巴细胞,也可累及自然杀伤细胞或 T 细胞^[15],轻者可引起淋巴结病变、淋巴细胞增多等良性增殖性疾病,严重者则可导致鼻咽癌、伯基特淋巴瘤等恶性疾病。

有研究发现超过 60% 的 IBD 住院患者伴有 EBV 感染,EBV 主要存在于结肠组织中溃疡、糜烂、出血的区域而非正常的黏膜组织^[16]。另有研究发现,随着局限在肠道的炎性细胞增多,被 EBV 感染的细胞数量也相应增多^[17]。英国的一项多中心研究发现 IBD 伴 EBV 感染的发病率为 40%^[18]; Fitzgerald 等^[19]的研究也发现 45% 的 IBD 患者合并 EBV 感染。Linton 等^[20]的研究发现,年龄 < 30 岁的 IBD 患者的血清 EBV 阳性率与普通人群相似,而 ≥ 30 岁的 IBD 患者的血清 EBV 阳性率高达 90%,明显高于普通人群。目前尚未见中国的 IBD 伴 EBV 感染患病率的文献报道。

根据欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (ECCO) 指南建议:由于目前尚无预防 EBV 感染的相关疫苗,对于初始 EBV 感染的 IBD 患者,应注意评估其严重程度,包括血常规、肝肾功能、凝血功能、病毒载量、涂片细胞形态学等各项指标;予抗病毒治疗,对病情轻者减量或停用免疫调节剂,对病情严重者全身应用更昔洛韦,必要时加用针对 EBV 的单克隆抗体治疗,直至症状改善。此外,针对应用免疫调节剂治疗的患者,因为 EBV 感染并不是导致淋巴增殖性疾病的唯一因素,建议在用药前与相应专科的医生共同讨论、评估及处理。

3 单纯疱疹病毒

单纯疱疹病毒 (HSV) 属疱疹病毒科,为机会性感染的常见致病微生物。HSV 原发感染多存在于

生殖器或颜面部的皮肤、黏膜处,大多数呈潜伏性感染,常潜伏在神经节内,以 HSV-1 型多见。当机体免疫力低下或处于免疫抑制状态时,HSV 再次激活的风险增加,引起感染复发,轻者表现为口腔或生殖器黏膜疱疹,严重者则发生多器官损伤,如眼炎、脑炎、脑膜炎、肺炎、肝炎、胃肠道感染等,消化系统较常见的 HSV 感染为食管炎。ECCO 指南指出,对接受糖皮质激素、5-氨基水杨酸、甲氨蝶呤等药物治疗的 IBD 患者,尽管 HSV 再激活的风险增加,但大部分患者呈亚临床感染,无需停药或加用阿昔洛韦等抗病毒药物,应定期监测 HSV-DNA 水平。如患者出现 HSV 重症感染或表现为多器官受累,目前建议在停用免疫调节剂的同时,予静脉应用大剂量抗病毒药物至少 2 周^[21]。由于 HSV 减毒活疫苗有轻度致癌作用,目前不建议常规行疫苗预防措施。对于既往反复 HSV 感染或 HSV-IgG 阳性的 IBD 患者,在应用免疫调节剂前,可予小剂量阿昔洛韦进行预防^[22]。

4 肝炎病毒

肝炎病毒也是 IBD 患者并发机会性感染的常见病毒。虽然目前由于乙型肝炎病毒 (HBV) 疫苗、抗病毒药物等的应用,乙型肝炎患者数量较前减少,但对于接受生物制剂或免疫调节剂治疗的 IBD 患者,HBV 再激活的风险明显增加^[23],轻者出现肝功能异常,重者甚至出现爆发性肝衰竭导致死亡^[24]。中国的一项回顾性研究发现,超过 40% 的 IBD 患者伴有 HBV 现症感染或既往感染,明显高于非 IBD 人群^[25]。由此可见,对 IBD 患者进行肝炎病毒感染监测及治疗尤为重要。

4.1 HBV

HBV 再激活又称 HBV 复燃,指既往 HBV-DNA 测不到或水平稳定的患者突然出现 HBV 滴度升高超过 10 倍,伴或不伴有肝脏坏死。研究发现,在 IBD 患者的治疗过程中,不同药物导致 HBV 复燃的概率存在差异^[26]。如利妥昔单抗、奥法木单抗等引起 HBV 复燃的风险较高,而其他免疫调节剂如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等引起 HBV 复燃的风险较低。目前建议对于所有初诊的 IBD 患者,应常规行 HBV 筛查。对于 HBsAg 阳性患者,则继续检测 HBV-DNA 水平;对于 HBcAb 阴性者,除了立即接种双倍标准剂量的疫苗外,还应定期检测 HBsAb 滴度^[27]。与此同时,对于 HBV-DNA 阳性或 HBsAb 高滴度的患者,建议在应用免疫调节剂前 1 ~ 2 周,给予核

苷类药物预防,并应用至免疫抑制剂治疗结束后 6~12 个月。目前恩替卡韦、替诺福韦因不良反应较小、疗效肯定等优点而作为 HBV 预防或治疗的首选药物。此外,对于已采用预防性抗病毒治疗的患者,也应按时检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)和 HBV-DNA,旨在尽早发现疗效差、病毒耐药等情况。

4.2 丙型肝炎病毒

2013 年 Papa 等^[28]对临床诊断的 301 例 IBD 患者进行病毒筛查,发现丙型肝炎病毒(HCV)感染率为 1.3%。其后的多项研究发现 HCV 感染更多见于 CD 患者,考虑与其需多次输血、高风险手术有关。由于 IBD 患者的 HCV 感染率与正常人群差异不大,至今尚无文献指出 IBD 患者是否一定需要筛查 HCV,但考虑到 CD 患者的高感染率、病情反复、预后较差等因素,目前建议对于住院 IBD 患者常规检测 ALT、HCV 抗体。如抗体阳性,则需进一步检测 HCV-RNA 水平。在治疗方面,对于伴 HCV 感染的 IBD 患者,一旦确诊应立即行抗病毒治疗。IFN 为首选用药,如出现严重不良反应或耐药,则可考虑应用特拉匹韦或波普瑞韦等蛋白酶抑制剂。此外,有研究发现对于合并 HCV 感染的 IBD 患者,使用 TNF 拮抗剂治疗时,IBD 的疾病严重程度明显减轻,且肝功能未有进一步恶化,考虑抗 TNF 药物对其治疗有益^[29]。目前关于激素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤治疗 IBD 合并 HCV 感染患者的相关文献报道较少,仍需更多临床研究进一步验证。

5 人类乳头瘤病毒

人类乳头瘤病毒(HPV)感染属于性传播疾病,有研究表明接受免疫调节剂治疗的 IBD 患者的 HPV 感染率显著升高,2016 年 Rivera-Acosta 等^[30]对波多黎各当地 15~60 岁的女性 IBD 患者进行病毒筛查,发现 HPV 感染率 >40%,低危型表现为扁平疣、乳头状瘤,高危型可导致癌前病变,甚至进展为宫颈癌、直肠癌等恶性肿瘤,其中宫颈癌所占比例最大。美国妇产科学会建议对年龄 >21 岁的妇女均应筛查 HPV,尽管目前中国尚未普查 HPV,但仍推荐对女性 IBD 患者常规行 HPV 筛查,尤其是应用免疫调节剂的患者。针对伴有皮肤病变的 IBD 患者,除非出现广泛皮肤损伤、多器官累及、休克等情况,目前不建议立即调整或停用免疫调节剂,应与皮肤科等其他专科医生共同讨论,制定下一步治疗方案。

6 流感病毒

对于接受免疫抑制治疗的 IBD 患者,如出现咳嗽、咳痰、咽痛、发热等症状,应高度警惕是否合并流感病毒感染。目前首选的方法是先用咽拭子留取呼吸道标本,然后采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)法检测标本中的流感病毒核酸。该方法具有时间短、特异度高、敏感度高等优点。对于 IBD 患者,建议尽早进行抗病毒药物治疗,一方面可以抑制体内病毒的复制,另一方面也可以减少外界新病毒的入侵。目前临床研究发现奥司他韦不仅可以改善患者短期临床症状,同时可降低远期并发症的发生率。此外,IBD 患者可接种流感病毒疫苗,从而提高血清保护率,达到预防流感的目的。

7 结语

IBD 患者合并机会性感染具有发病率高、诊断困难、预后较差等特点,是临床医生面临的巨大挑战,目前越来越受到重视。在临床工作中,对于接受免疫调节剂治疗的 IBD 患者,应注意筛查常见的机会性感染病原体,并且综合考虑各类危险因素,如年龄、性别、既往史、用药史、营养状况等,采取个体化措施以降低感染发生率。然而,目前尚无一个完整的系统用于评估患者的免疫抑制程度,未来应重视这方面的讨论及研究,以期在早期发现、诊断、预防 IBD 合并机会性感染的发生。

参 考 文 献

- 1 Rahier JF. Management of IBD patients with current suppressive therapy and concurrent infections [J]. *Dig Dis*, 2015, 33 (Suppl 1): S50-S56.
- 2 Mill J, Lawrance IC. Preventing infective complications in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (29): 9691-9698.
- 3 Aarnio MT, Bohm JP, Nuorva KP, et al. Absence of cytomegalovirus from the gastrointestinal tract of patients with active Crohn's disease [J]. *In Vivo*, 2012, 26(1): 151-155.
- 4 Sager K, Alam S, Bond A, et al. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(8): 725-733.
- 5 Yi F, Zhao J, Luckheeram RV, et al. The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China [J]. *Virology*, 2013, 10: 43.
- 6 Al-Zafiri R, Gologan A, Galitsatos P, et al. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2012, 8(4): 230-239.
- 7 Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, et al. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: Effect of

- antiviral treatment [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26 (10): 1146-1151.
- 8 Weng MT, Tung CC, Lee YS, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: A referral center study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 28.
 - 9 Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagy A, et al. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (10): 2695-2703.
 - 10 Iida T, Ikeya K, Watanabe F, et al. Looking for endoscopic features of cytomegalovirus colitis: a study of 187 patients with active ulcerative colitis, positive and negative for cytomegalovirus [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(6): 1156-1163.
 - 11 González-Mauraza H, Martín-Cordero C, Alarcón-de-la-Lastra C, et al. Anti-inflammatory effects of Retama monosperma in acute ulcerative colitis in rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(1): 163-172.
 - 12 Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(6): 443-468.
 - 13 Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(1): 51-56.
 - 14 Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, et al. Epstein-barr virus: dermatologic associations and implications: part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(1): 1-20.
 - 15 Cheung FM, Tong Y, Wang Y, et al. Epstein-Barr virus-positive T-cell-associated colitis mimicking inflammatory bowel disease: clinicopathological study of two cases [J]. *Histopathology*, 2016, 68(3): 465-468.
 - 16 Nissen LH, Nagtegaal ID, de Jong DJ, et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(5): 398-403.
 - 17 Ciccocioppo R, Racca F, Scudeller L, et al. Differential cellular localization of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in the colonic mucosa of patients with active or quiescent inflammatory bowel disease [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(1): 191-203.
 - 18 Love KA, Henderson P, Garrick V, et al. Letter: Epstein-Barr virus status may be especially important in paediatric IBD populations [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(2): 231-232.
 - 19 Fitzgerald MP, Armstrong L, Hague R, et al. A case of EBV driven haemophagocytic lymphohistiocytosis complicating a teenage Crohn's disease patient on azathioprine, successfully treated with rituximab [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(4): 314-317.
 - 20 Linton MS, Kroeker K, Fedorak D, et al. Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(10): 1248-1254.
 - 21 Santos-Antunes J, Abreu C, Magro F, et al. Disseminated cutaneous herpes simplex infection in a patient with Crohn's disease under azathioprine and steroids: First case report and literature review [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(4): 326-330.
 - 22 Fishman JA. Overview: cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 3): S1-S8.
 - 23 Shih CA, Chen WC, Yu HC, et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e132426.
 - 24 López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Sánchez-Tembleque MD. Hepatitis B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(9): 1342-1348.
 - 25 Lan HM, Tao XX, Jun S, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(4): 282-287.
 - 26 Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US food and drug administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? [J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 703-711.
 - 27 Gisbert JP, Menchen L, Garcia-Sanchez V, et al. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(12): 1379-1385.
 - 28 Papa A, Felice C, Marzo M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(2): 113-119.
 - 29 Allen AM, Kim WR, Larson J, et al. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(12): 1655-1660.
 - 30 Rivera-Acosta JE, Aponte M, Villamil I, et al. Human papilloma virus awareness among hispanic females with inflammatory bowel disease [J]. *J Racial Ethn Health Disparities*, 2016, 3(1): 55-62.

(收稿日期: 2019-05-27)

(本文编辑: 林磊)