

# 人微小病毒 B19 感染与儿童噬血细胞综合征相关性研究

王颖超 刘冬杰 马丽娜 刘满菊 盛光耀 赵晓明

郑州大学第一附属医院儿科·河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室,河南 郑州 450052

**【摘要】** 目的 探讨儿童噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)的临床特征及其与人微小病毒 B19(human parvovirus B19, HPVB19)感染的相关性。方法 选择 2013-04-01—2014-03-31 郑州大学第一附属医院入院且初诊为 HPS 的 65 例患儿作为 HPS 组,选择同期该院体检的 65 名健康儿童作为对照组,收集两组儿童的相关临床及实验室检查资料。采用酶联免疫吸附检测(enzyme-linked immunosorbent test, ELISA)和荧光定量 PCR 法对 HPS 组和对照组儿童进行 HPVB19-IgM、IgG 和 HPVB19-DNA 检测,并分析两组患儿的临床和实验室特征。结果 HPS 组 HPVB19-IgM 阳性率为 26.15%(17/65),明显高于对照组的 9.23%(6/65), $\chi^2=6.392, P=0.011$ ;HPS 组 HPVB19-IgG 阳性率为 38.46%(25/65),与对照组 29.23%(19/65)比较,差异无统计学意义, $\chi^2=1.237, P=0.266$ ;HPS 组 HPVB19 感染率为 21.54%(14/65),与对照组的 3.08%(2/65)比较,差异有统计学意义, $\chi^2=10.263, P=0.001$ 。临床特征分析结果显示,HPVB19 感染( $P=0.003$ )、血小板计数(PLT) $\leq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ( $P<0.001$ )、血红蛋白(Hb) $\leq 90 \text{ g/L}$ ( $P<0.001$ )、中性粒细胞计数(NE) $\leq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ( $P<0.001$ )和纤维蛋白原(FIB) $\leq 1.5 \text{ g/L}$ ( $P<0.001$ )是发生 HPS 的危险因素,而血清铁蛋白(SF) $\leq 500 \text{ ng/mL}$ ( $P<0.001$ )和甘油三酯(TG) $\leq 2.0 \text{ mmol/L}$ ( $P<0.001$ )是发生 HPS 的保护因素。Logistic 回归分析显示,两组的临床特征差异无独立性。结论 儿童 HPS 发病与临床多种因素有关,HPVB19 感染可能是其致病因素之一。

**【关键词】** 噬血细胞综合征;人微小病毒 B19;儿童;临床特征

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2015.10.004

中华肿瘤防治杂志,2015,22(10):742-746

## Clinical study of human parvovirus B19 infection in children with hemophagocytic syndrome

WANG Ying-chao, LIU Dong-jie, MA Li-na, LIU Man-ju, SHENG Guang-yao, ZHAO Xiao-ming

Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Key Disciplines Laboratory Clinical-Medicine Henan, Zhengzhou 450052, P. R. China

**[ABSTRACT]** **OBJECTIVE** To study the epidemiological and clinical features of children with hemophagocytic syndrome (HPS) infected human parvovirus B19 (HPVB19). **METHODS** Sixty-five children diagnosed with HPS and 65 healthy children in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 1, 2013 to March 31, 2014 were collected, and the relevant clinical and laboratory data of tow groups were simultaneously collected. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Fluorescence quantitative PCR were used to detect HPVB19-IgM, IgG and HPVB19-DNA in two groups, and the clinical features and laboratory characteristics of two groups were analyzed. **RESULTS** In HPS group, HPVB19-IgM positive rate was 26.15% (17/65), and significantly higher than 9.23% (6/65) in the control group ( $\chi^2=6.392, P=0.011$ ). HPVB19-IgG positive rate of HPS group was 38.46% (25/65), compared with the control group 29.23% (19/65), the difference was not statistically significant ( $\chi^2=1.237, P=0.266$ ). HPVB19 infection rate of HPS group was 21.54% (14/65), compared with the control group 3.08% (2/65), the difference was statistically significant ( $\chi^2=10.263, P=0.001$ ). Results of clinical characteristics analysis showed that the infection of HPVB19 ( $P=0.003$ ), platelet count (PLT) $\leq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  ( $P<0.001$ ), hemoglobin (Hb) $\leq 90 \text{ g/L}$  ( $P<0.001$ ), neutrophil (NE) $\leq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  ( $P<0.001$ ), fibrinogen (FIB) $\leq 1.5 \text{ g/L}$  ( $P<0.001$ ) were the risk factors for the occurrence of HPS. Serum ferritin (SF) $\leq 500 \text{ ng/mL}$ , triglyceride (TG) $\leq 2 \text{ mmol/L}$  were protective factors for HPS (all  $P$  values $<0.001$ ). Logistic regression analysis showed that differences of clinical characteristics were no independence in tow groups. **CONCLUSION** Children with HPS are associated with clinical factors, HPVB19 infection and the pathogenesis of in children with HPS may be related.

**[KEYWORDS]** hemophagocytic syndrome; human parvovirus B19; children; clinical features

Chin J Cancer Prev Treat, 2015, 22(10): 742-746

【中图分类号】 R733

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2015)10-0742-05

**【通讯作者简介】** 王颖超,男,河南漯河人,博士,副教授,副主任医师,硕士生导师,主要从事儿童血液/肿瘤性疾病临床研究工作。  
Tel:86-371-66295592 E-mail:yingchaowang152@163.com

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)亦称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,于1979年Risidall等<sup>[1]</sup>首先报道,是一种多器官多系统受累,并进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病。该病起病急、病情进展迅速、病死率高。目前,多数HPS患者发病原因尚不完全明确。有研究认为,人微小病毒B19(human parvovirus B19, HPV B19)与HPS关系密切,但国内少有报道<sup>[2-3]</sup>。本研究采用酶联免疫吸附检测(enzyme-linked immunosorbent test, ELISA)和荧光定量PCR法对HPS患儿和健康儿童的外周静脉血血清标本进行HPVB19-IgM、IgG和HPVB19-DNA检测,探讨HPS患儿临床特征及其与HPVB19感染的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

HPVB19感染的诊断标准为临床有HPVB19感染相关的症状,并同时符合下列条件之一:1)特异性HPVB19-IgM抗体阳性,并HPVB19-DNA阳性;2)特异性HPVB19-IgG由阴性转阳性或效价 $\geq 4$ 倍升高;3)定量PCR检测HPVB19-DNA阳性,并达到 $>10^4$  IU/mL( $6.5 \times 10^3$  基因量/mL)或逐渐上升;4)骨髓或其他组织中B19病毒抗原阳性或检测出病毒颗粒。根据诊断标准选取郑州大学第一附属医院2013-04-01-2014-03-31收治的65例初诊HPS患儿,男39例,女26例。年龄6个月~14岁,中位年龄5.7岁。首发疾病诊断符合2004-HLH诊断指南<sup>[4]</sup>及2009年美国血液年会提出的修订指南<sup>[5]</sup>,初诊病程5~46 d。健康对照组选择本院同期体检的65名健康儿童,男34例,女31例。年龄3个月~13岁,中位年龄5.5岁。性别、年龄和生活地区与HPS组差异无统计学意义, $P>0.05$ 。所有儿童均无其他家族遗传性疾病,且临床资料完整。

### 1.2 主要仪器与试剂

酶标仪(Multiskan Mk3)购自上海默飞世尔仪器有限公司,核酸提取仪(MagNA Pure LC 2.0)购自上海罗氏诊断产品有限公司,PCR仪(Prism 7500)购自美国ABI公司;HPVB19和IgG ELISA检测试剂盒购自德国维润/赛润Virion/Serion公司,HPVB19核苷酸序列由上海生工生物工程公司设计,HPVB19 DNA提取试剂盒购自广州达安公司,PCR试剂盒购自广州中山大学达安基因股份有限公司;离心机(LDZ5-1)购自北京雷勃尔医疗器械公司。全自动洗板机购自深圳市容金科技技术有限公司,37℃恒温箱购自上海新苗医疗器械制造有限公司,单通道及多通道微量移液器购自上海艾研生物科技有限公司,一次性吸头购自郑州畅佳商贸有限公司。

### 1.3 研究方法

1.3.1 标本采集 两组儿童均于首次就诊时用普通干燥管采集外周静脉血2 mL,3 400 r/min离心8 min( $r=15$  cm),留取血清,-20℃保存备用。另用ED-TA抗凝管采集外周静脉血2 mL,分离白细胞并固定于载玻片,低温保存备用。

1.3.2 血清HPVB19-IgM和IgG抗体检测 采用ELISA法。待测血清1:100稀释,标准对照和阳性对照1:10稀释;在相应孔中分别加入100  $\mu$ L标准对照、阳性对照和待测血清样品;37℃孵育60 min;倒出孔中液体,每孔加入200  $\mu$ L稀释的洗涤液,重复洗涤3次;每孔中加入100  $\mu$ L稀释的结合抗原;37℃孵育60 min;重复洗涤3次;在每孔中加入100  $\mu$ L底物液;20~25℃暗室中孵育10 min;1在每孔中加入100  $\mu$ L终止液;30 min内在酶标仪上读出450 nm的A值。结果判定标准:以标准对照B的A值为标准, $>1.2$ 为阳性, $<0.8$ 为阴性,0.8~1.2为可疑阳性。

1.3.3 HPVB19-DNA检测 采用PCR法。从NCBI上下载HPVB19核苷酸序列,B19引物在结构蛋白VP1、VP2均有保守序列,选取PA57634BR/1995上VP1保守序列为检测片段,设计引物和探针:上游引物为5'-GGGCCAATTGGAGGTATTAAATC-3',下游引物为5'-CCACCGTCCTGTAGCTTTACG-3',探针为5'-Fam-TACTACCTTAGTTTCAGTATGCTGTG-BHQ1-3'。扩增片段长度为117 bp。提取纯化样本中的B19 DNA,样本用量200  $\mu$ L,操作严格按照说明书进行。实时荧光PCR扩增检测按照PCR试剂盒进行,反应条件为37℃尿DNA糖基化酶(UNG)反应2 min;50℃UNG酶灭活5 min;94℃预变性10 min;94℃变性10 s,55℃退火35 s,65℃延伸35 s,共45个循环;荧光信号层设定为FAM荧光素,荧光信号采集设定在最后一步的65℃。PCR过程在ABI Prism 7500荧光定量PCR仪上进行。结果判定标准:DNA总含量 $<10^4$  IU/mL( $6.5 \times 10^3$  基因量/mL)为阴性,DNA总含量 $\geq 10^4$  IU/mL( $6.5 \times 10^3$  基因量/mL)为阳性。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 17.0对数据进行统计分析。计数资料用百分数描述,两样本比较采用 $\chi^2$ 检验或校正 $\chi^2$ 检验,两组相关临床特征比较采用无序多分类资料的 $\chi^2$ 检验,两组临床特征差异采用二元Logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 HPVB19-IgM和IgG检测结果

HPS组检测出HPVB19-IgM阳性率为26.15%(17/65),对照组为9.23%(6/65),两组差异有统计学

意义,  $\chi^2 = 6.392, P = 0.011$ 。HPS 组中检测出 HPVB19-IgG 阳性 25 例(38.46%), HPVB19-IgM 和 IgG 均阳性者 7 例(10.77%), HPS 组 HPVB19 总阳性率为 53.85%(35/65); 对照组中检测出 HPVB19-IgG 阳性 19 例(29.23%), 未检测出 HPVB19-IgM 和 IgG 同时阳性者, 对照组 HPVB19 总阳性率为 38.46%(25/65); 两组阳性率差异无统计学意义,  $\chi^2 = 1.237, P = 0.266$ ; 表 1 所示, 相关性分析结果表明, HPVB19-IgM 阳性是发生儿童 HPS 的危险因素,  $OR = 3.483, P = 0.011$ 。

2.2 HPVB19-DNA 检测结果

HPS 组检测出 HPVB19-DNA 阳性 14 例(21.54%), HPVB19-IgM 和 HPVB19-DNA 均阳性 13 例, HPVB19-IgM 阴性患儿中 HPVB19-DNA 阳性

1 例, HPVB19 感染率为 21.54%(14/65); 对照组中检测出 HPVB19-DNA 阳性 2 例(3.08%), 均为 HPVB19-IgM 阳性患儿, HPVB19 感染率为 3.08%(2/65); 两组感染率差异有统计学意义,  $\chi^2 = 10.263, P = 0.001$ 。

2.3 临床特征分析结果

表 2 所示, HPS 组与对照组患儿临床特征比较结果显示, HPVB19 感染、血小板计数(PLT)  $\leq 100 \times 10^9 L^{-1}$ 、血红蛋白(Hb)  $\leq 90 g/L$ 、中性粒细胞计数(NE)  $\leq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$  和纤维蛋白原(FIB)  $\leq 1.5 g/L$  是发生 HPS 的危险因素, 而血清铁蛋白(SF)  $\leq 500 ng/mL$  和甘油三酯(TG)  $\leq 2.0 mmol/L$  是发生 HPS 的保护因素, 而在年龄、性别和谷丙转氨酶(ALT)  $> 40 U/L$  等方面两组差异无统计学意义,  $P > 0.05$ 。

表 1 HPVB19 感染与儿童噬血细胞综合征发生的相关性

因素	组别[n(%)]		$\chi^2$ 值	P 值	OR(95%CI)
	HPS 组	对照组			
HPVB19-IgM					
阳性	17(26.15)	6(9.23)	6.392	0.011	3.48(1.274~9.521)
阴性	48(73.85)	59(90.77)			
HPVB19-IgG					
阳性	25(38.46)	19(29.23)	1.237	0.266	1.51(0.728~3.145)
阴性	40(61.54)	46(70.77)			

2.4 二元 Logistic 回归分析结果

表 3 所示, 以发生 HPS 为因变量, 以 HPVB19(非感染赋值为 0, 感染赋值为 1)、PLT( $> 100 \times 10^9 L^{-1}$  赋值为 0,  $\leq 100 \times 10^9 L^{-1}$  赋值为 1)、Hb( $> 90 g/L$  赋值为 0,  $\leq 90 g/L$  赋值为 1)、NE( $> 1.5 \times 10^9 L^{-1}$  赋值为 0,  $\leq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$  赋值为 1)、SF( $\leq 500 ng/mL$  赋值为 0,  $> 500 ng/mL$  赋值为 1)、FIB( $> 1.5 g/L$  赋值为 0,  $\leq 1.5 g/L$  赋值为 1)、TG( $\leq 2.0 mmol/L$  赋值为 0,  $> 2.0 mmol/L$  赋值为 1) 为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析。结果显示, HPVB19 感染、PLT  $\leq 100 \times 10^9 L^{-1}$ 、Hb  $\leq 90 g/L$ 、NE  $\leq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 、FIB  $\leq 1.5 g/L$ 、SF  $\leq 500 ng/mL$ 、TG  $\leq 2.0 mmol/L$  均未进入回归方程( $P > 0.05$ ), 说明 HPS 组与对照组临床特征差异无独立性。

3 讨论

HPVB19 是微小病毒科微小病毒属中唯一能引起人类疾病的成员。我国于 1990 年首次在西安应用病毒血清学方法证实国内存在此种病毒感染<sup>[6]</sup>。自 1981 年 Pattison 等<sup>[7]</sup>报道 6 例镰状细胞病(sickle cell disease, SCD) 患儿因感染 HPVB19 诱发一过性再障危象(transient aplastic crisis, TAC) 以来, 有关 HPVB19 与儿童疾病的报道日益增多, HPVB19 感染

的疾病谱在不断扩大, 其致病性日益引起重视。钱新宏等<sup>[8]</sup>研究认为, 儿童感染 B19 病毒可导致多种疾病, 如传染性红斑、TAC、纯红细胞再生障碍性贫血、特发性血小板减少性紫癜、关节炎、过敏性紫癜、粒细胞减少症、心肌炎、支气管炎、川崎病和单纯性红细胞发育不良等<sup>[9-14]</sup>。如果妊娠期受 B19 病毒感染, 可致胎儿宫内死亡流产, 或胎儿水肿贫血<sup>[15]</sup>。但是, 现在国内外对 HPVB19 是否是某些疾病的直接病原体还是特定疾病患者可以成为 HPVB19 易感人群尚未肯定。

HPS 发病原因多样, 根据不同病因分为原发性 HPS 和继发性 HPS。继发性 HPS 主要继发于感染、肿瘤、药物和结缔组织疾病等, 尤其是病毒感染, 其中 EB 病毒、巨细胞病毒、疱疹类病毒、肠道病毒、腺病毒等最多见, 原发性 HPS 可因感染而诱发<sup>[16-18]</sup>。随着研究的深入, 一些新的感染因素逐渐被大家认识。近年研究表明, HPVB19 感染与 HPS 密切相关<sup>[2-3, 17]</sup>。

当前, 确诊 HPVB19 感染的方法有血清学、组织学和分子生物学检测, 以 ELISA 方法应用最广泛<sup>[19]</sup>。HPVB19 特异性 IgM 抗体阳性表示近期感染或急性感染, 免疫功能正常的个体在感染 HPVB19 后 10~12 d 即产生特异性 IgM 抗体, 持续 5 个月左右; 特异性 IgG 抗体通常在感染后 15 d 产生, 持续数月甚至终生, IgG

阳性表示既往感染,但其阳转或效价升高,是急性感染的指标。本研究结果提示,HPS 组患儿中HPVB19-IgM 阳性率为 26.15%,显著高于正常对照组,提示我国 HPS 患儿有较高的 HPV B19 感染率;关联性分析显示,HPVB19-IgM 阳性是儿童 HPS 发病的危险因素,说明 HPV B19 感染与 HPS 发病有关。本研究结果还显示,HPS 组和正常对照组中 HPV B19-IgG 阳性率差异无统计学意义,正常对照组 HPV B19 检测阳性率高于国内其他学者研究结果。一方面说明我国儿童中 HPV B19 病毒感染率可能在逐年增高,另一方面可能与检测方法

及受检测患儿合并有其他隐匿性感染有关。进一步统计实验检查结果显示,HPVB19-IgM 阳性患儿部分中同时检测出 EBV 阳性,推测 HPV B19 感染和 EBV 感染之间可能存在某种关系,EBV 感染可能增加 HPV B19 感染的概率,目前的文献并没有客观数据来支持这一观点,但是相关研究可能间接证明这一点<sup>[20]</sup>。例如,HPVB19 和 EBV 能引起身体的同一部位感染(如骨髓、肾脏和扁桃体等),而且两者可合并感染,如再生障碍性贫血、慢性关节炎、遗传性球形红细胞症和暴发性心肌炎等<sup>[20-21]</sup>。

表 2 儿童噬血细胞综合征患者与健康儿童临床特征分析

项目	HPS 组 (n=65)	对照组 (n=65)	$\chi^2$ 值	P 值	OR(95%CI)
年龄(岁)					
≤6	45	41			
>6	20	24	0.550	0.458	1.317(0.635~2.730)
性别					
男	39	34			
女	26	31	0.781	0.377	1.368(0.682~2.741)
感染 HPV B19					
有	14	2			
无	51	63	8.624	0.003	8.647(1.878~39.810)
ALT(U/L)					
≤40	7	5			
>40	58	60	0.367	0.545	1.448(0.435~4.823)
PLT(L <sup>-1</sup> )					
≤100×10 <sup>9</sup>	54	6			
>100×10 <sup>9</sup>	11	59	71.314	<0.001	48.273(16.708~139.472)
Hb(g/L)					
≤90	39	8			
>90	26	57	32.025	<0.001	10.688(4.385~26.051)
NE(L <sup>-1</sup> )					
≤1.5×10 <sup>9</sup>	36	9			
>1.5×10 <sup>9</sup>	29	56	24.780	<0.001	7.724(3.278~18.200)
SF(ng/mL)					
≤500	8	58			
>500	57	7	76.940	<0.001	0.017(0.006~0.050)
FIB(g/L)					
≤1.5	46	3			
>1.5	19	62	60.562	<0.001	50.035(3.968~179.237)
TG(mmol/L)					
≤2.0	23	49			
>2.0	42	16	21.044	<0.001	0.179(0.084~0.382)

表 3 儿童噬血细胞综合征感染 HPV B19 临床特征  
二元 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	Wald 值	OR 值	P 值
常数项	-1.812	22.590	0.163	<0.001
HPVB19 感染	-1.145	0.881	0.318	0.368
PLT≤100×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	-0.038	<0.001	0.963	1.000
Hb≤90 g/L	-2.636	<0.001	0.072	1.000
NE≤1.5×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	-17.745	<0.001	<0.001	0.999
SF≤500 ng/mL	22.242	<0.001	4.6×10 <sup>9</sup>	0.999
FIB≤1.5 g/L	22.823	<0.001	8.1×10 <sup>9</sup>	0.998
TG≤2.0 mmol/L	-20.077	<0.001	<0.001	0.999

另外,某些免疫缺陷或免疫抑制者,有时缺乏可检测到的特异性抗体反应。一般情况下,若仅依据 IgM 和 IgG 检测结果,诊断 B19 感染的结论尚有一定的局限性,因此对于 B19 病毒感染诊断最好行 PCR 检测。故本研究采用荧光定量 PCR 方法进一步行 HPV B19-DNA 检测,结果显示,HPS 组检测出 HPV B19-DNA 阳性 14 例,HPVB19-IgM 和 HPV B19-DNA 均阳性 13 例,HPVB19-IgM 阴性患儿中 HPV B19-DNA 阳性 1 例,根据 HPV B19 感染的诊断标准,感染率为 21.54%(14/65);明显高于对照组

HPVB19 的感染率(3.08%)。分析两组患儿的临床特征结果显示,HPVB19 感染、 $PLT \leq 100 \times 10^9 L^{-1}$ 、 $Hb \leq 90 g/L$ 、 $NE \leq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 、 $FIB \leq 1.5 g/L$  是发生 HPS 的危险因素,而  $SF \leq 500 ng/mL$ 、 $TG \leq 2.0 mmol/L$  是发生 HPS 的保护因素,提示 HPVB19 感染可能引起儿童发生 HPS,且患儿发生 HPS 后可出现血细胞降低(两系或三系)、血清铁蛋白增高、低纤维蛋白原血症和高甘油三酯血症等,该结果与国内外关于 HPS 的诊断标准相符合<sup>[4]</sup>。在年龄、性别和谷丙转氨酶  $> 40 U/L$  等方面两组差异无统计学意义,说明儿童 HPS 发病无年龄和性别差异。另有研究表明,肝功能损害为 HPS 的重要临床表现,出现在疾病的急性期,可以引起严重的肝功能损害,甚至可导致爆发性肝功能衰竭,而肝功能轻度增高不能直接纳入 HPS 的诊断<sup>[5]</sup>。对 HPS 组与对照的临床特征进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,HPVB19 感染、 $PLT \leq 100 \times 10^9 L^{-1}$ 、 $Hb \leq 90 g/L$ 、 $NH \leq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 、 $FIB \leq 1.5 g/L$ 、 $SF > 500 ng/mL$  和  $TG > 2.0 mmol/L$  是 HPS 发生的危险因素,但是两组临床特征差异无独立性,临床上对 HPS 合并 HPVB19 感染患儿应及早应用抗病毒药物治疗,同时根据 HPS 的临床症状积极对症处理。

综上所述,HPVB19 在 HPS 患儿中有较高的感染率,HPVB19 感染可能是儿童 HPS 发病的危险因素,而 HPVB19 感染相关 HPS 与其他原因引起的 HPS 在临床症状上无明显差异。因此,对 HPS 患儿应及时进行 HPVB19 检测,以排除 HPVB19 感染可能,对 HPVB19 感染患儿及早应用抗病毒药物治疗。进一步研究显示,HPVB19 协同其他感染因素可能加快 HPS 起病时间,并加重其血液系统的损害,该结果仍需更多的实验证实。对此,本研究将对 HPVB19 感染相关性 HPS 患儿进行随访,并扩大样本量,分析其预后,以进一步明确 HPVB19 感染与 HPS 的发病关系、临床特征及其预后。

### 参考文献

- [1] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis[J]. *Cancer*, 1979, 44(3): 993-1002.
- [2] Tavera M, Petroni J, León L, et al. Reactive haemophagocytic syndrome associated with parvovirus B19 in a kidney-pancreas transplant patient[J]. *Nefrologia*, 2012, 32(1): 125-126.
- [3] Sood N, Yadav P. Hemophagocytic syndrome associated with concomitant Klebsiella and Parvovirus B-19 infection[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012, 55(1): 124-125.
- [4] Henter J, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [5] Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2010, 6(1): 137-154.
- [6] 王凝芳,周先志.人微小病毒 B19 感染的临床及流行病学[J]. *国外医学·流行病学传染病分册*, 1990, 17(2): 59-62.
- [7] Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia[J]. *Lancet*, 1981, 1(8221): 664-665.
- [8] 钱新宏,焦富勇.细小病毒 B19 与儿童疾病[J]. *中华儿科杂志*, 1997, 35(2): 107-109.
- [9] Gupta V, Saini I, Nath G, et al. Prevalence of parvovirus B 19 infection in children with aplastic anemia[J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(5): 489-491.
- [10] 张耀东,胡群,刘双又,等.人微小病毒 B19 感染与儿童特发性血小板减少性紫癜关系的 meta 分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(12): 999-1001.
- [11] Carreño MÁ, Wainstein E, Abumohor P. Parvovirus B19 arthritis: Report of three cases[J]. *Rev Med Chil*, 2012, 140(11): 1453-1456.
- [12] Alonso-Ojembarrena A, Alvarez-Coca J, Pérez-García MJ, et al. Henoch-Schönlein purpura due to parvovirus B19[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2006, 65(6): 641-642.
- [13] Molina KM, Garcia X, Denfield SW, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(2): 390-397.
- [14] Mihály I, Trethon A, Arányi Z, et al. Observations on human parvovirus B19 infection diagnosed in 2011[J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(49): 1948-1957.
- [15] Abiodun I, Opaleye OO, Ojuronbe O, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG and IgM antibodies among pregnant women in Oyo State, Nigeria[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2013, 7(12): 946-950.
- [16] Canak G. Viral infection and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Med Pregl*, 2013, 66(11-12): 448-451.
- [17] Goudarzipour K, Kajiyazdi M, Mahdaviyani A, et al. Epstein-barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2013, 7(1): 42-45.
- [18] Hodnut FÖ, Ozcay F, Malbora B, et al. Severe adenovirus infection associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Turk J Haematol*, 2014, 31(1): 103-105.
- [19] 杨艳环,杨晓文,薛承岩.不良妊娠结局患者人类微小病毒 B19 的检测分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2008, 23(3): 102-103.
- [20] Sahiner F, Gümral R, Yildizoglu Ü, et al. Coexistence of Epstein-Barr virus and Parvovirus B19 in tonsillar tissue samples: Quantitative measurement by real-time PCR[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(8): 1288-1293.
- [21] Cefalo MG, Arlotta A, Maurizi P, et al. Human parvovirus B 19 and Epstein-Barr virus co-infection in a child with hereditary spherocytosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(2): 265-269.

收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-02-27

(编辑:张勋)