

ICS 11.100

CCS C 05



团体标准

T/CEATEC XXX—2025

儿童 EB 病毒感染相关疾病分层治疗 指南

Guidelines for stratified treatment of Epstein-Barr virus infection-related
diseases in children

2025-X-XX 发布

2025-X-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 诊断依据	1
4.1 临床诊断	1
4.2 病原学确认	2
4.3 分型鉴定	2
5 风险分层	2
6 分层治疗方案	3
6.1 低风险患者治疗	3
6.2 中风险患者治疗	3
6.3 高风险患者治疗	3
6.4 特殊人群治疗	3
7 并发症处理	4
7.1 噬血细胞综合征	4
7.2 肝功能损伤	4
7.3 中枢神经系统受累	4
7.4 脾破裂预防与处理	4
8 疗效评价与复查管理	4
8.1 疗效评价	4
8.2 复查管理	5
参考文献	6

前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件为首次编制。

儿童 EB 病毒感染相关疾病分层治疗指南

1 范围

本文件规定了儿童EB病毒感染相关疾病的诊断依据、风险分层、分层治疗方案、并发症处理、疗效评价与复查管理。

本文件适用于各级医疗机构儿科对EB病毒感染相关疾病的诊断与治疗。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS/T 641 临床检验定量测定室内质量控制

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

EB病毒 Epstein-Barr virus, EBV

一种疱疹病毒科 γ 亚科嗜淋巴细胞病毒，主要感染B淋巴细胞和上皮细胞，是传染性单核细胞增多症等多种疾病的病原体。

3.2

传染性单核细胞增多症 infectious mononucleosis, IM

原发性EBV感染的典型临床表现，以发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝脾肿大、外周血异型淋巴细胞增多为特征。

3.3

慢性活动性EB病毒感染 chronic active EBV infection, CAEBV

一种严重、进展性的EBV感染相关淋巴增殖性疾病，表现为持续性或反复发作的IM样症状、进行性器官损伤和血液学异常，同时伴外周血或受累组织中高载量EBV-DNA。

3.4

EBV相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH

由EBV感染触发，导致淋巴细胞和巨噬细胞异常活化、增殖，分泌大量炎性细胞因子，引起的危及生命的过度炎症反应综合征。

4 诊断依据

4.1 临床诊断

4.1.1 传染性单核细胞增多症（IM）

原发性EBV感染，满足临床表现中任意3项和非特异性实验室检查任意1项：

a) 临床表现包括发热（持续 ≥ 3 天）、咽峡炎（扁桃体渗出）、颈部淋巴结肿大（直径 ≥ 1 cm）、肝肿大、脾肿大、眼睑水肿、皮疹；

b) 非特异性实验室检查包括外周血淋巴细胞比例 $\geq 50\%$ 、异型淋巴细胞比例 $\geq 10\%$ 。

4.1.2 慢性活动性EB病毒感染（CAEBV）

CAEBV的诊断应同时满足以下三项条件：

a) 持续性或反复发作的IM样症状 ≥ 3 个月；

b) 外周血或受累组织中EBV-DNA载量持续升高，通常高于 $10^{4.5}$ 拷贝/mL；

c) 排除先天性或获得性免疫缺陷病。

4.1.3 EBV相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（EBV-HLH）

应符合HLH-2004诊断方案中的8条指标至少5条，且证实EBV为触发因素。诊断指标如下：

a) 发热；

b) 脾大；

c) 外周血细胞减少（累及 ≥ 2 个细胞系）；

d) 高甘油三酯血症（空腹 ≥ 3.0 mmol/L）和/或低纤维蛋白原血症（ ≤ 1.5 g/L）；

e) 骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血现象；

f) NK细胞活性降低或完全缺失；

g) 血清铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ；

h) 可溶性CD25（sCD25） ≥ 2400 U/mL。

4.2 病原学确认

应根据表1内容进行病原学确认。

表1 儿童EBV感染相关疾病病原学检测判定

检测项目	阳性判定标准	临床意义
抗VCA-IgG	滴度 $\geq 1:640$	提示既往感染或近期感染
抗EA-IgG	滴度 $\geq 1:160$	提示病毒复制活跃
抗VCA-IgM	阳性	原发性感染急性期指标
抗VCA-IgA/EA-IgA	阳性	持续感染标志物
血浆EBV DNA	阳性	病毒血症证据
外周血单个核细胞EBV-DNA载量	$> 10^3$ 拷贝/mL	病毒持续感染指标
EBER原位杂交	组织活检阳性	细胞内EBV感染直接证据

注：本文件涉及的EBV-DNA载量数值均基于“拷贝每毫升（copies/mL）”单位报告。若实验室使用经世界卫生组织（WHO）标准品标化的“国际单位每毫升（IU/mL）”报告结果，其与“拷贝/mL”的换算关系取决于具体检测试剂，应参照试剂说明书或实验室提供的参考范围进行解读。

4.3 分型鉴定

通过流式细胞术检测感染细胞亚群，明确CAEBV的细胞分型：CD3⁺的T细胞型、CD56⁺的NK细胞型、CD19⁺的B细胞型，其中T细胞型进展风险最高，NK细胞型预后相对较好。

5 风险分层

采用“病毒载量+细胞分型+器官受累”三维度分层，将儿童EBV感染相关疾病分为低、中、高风险，指导治疗方案选择，具体内容见表2。

表2 儿童EBV感染相关疾病风险分层

风险等级	病毒载量标准	细胞分型/疾病类型	器官受累情况	预后参考
低风险	血浆EBV-DNA载量 $< 10^4$ 拷贝/mL，或持续下降	IM轻症、B细胞型CAEBV	无器官受累或仅轻微肝功能异常	5年生存率 $> 95\%$

风险等级	病毒载量标准	细胞分型/疾病类型	器官受累情况	预后参考
中风险	血浆 EBV-DNA 载量 $10^4 \sim 10^8$ 拷贝/mL	NK 细胞型 CAEBV、IM 伴轻度并发症	单一器官轻度受累（转氨酶 < 3 倍正常值上限、轻度贫血）	5 年生存率 80%~90%
高风险	血浆 EBV-DNA 载量 $> 10^8$ 拷贝/mL 或持续升高	T 细胞型 CAEBV、EBV-HLH、IM 伴严重并发症	多器官受累、肝功能衰竭、心肌炎、中枢神经系统受累	5 年生存率 59%~70%

注：严重并发症包括上气道梗阻、脑炎、溶血性贫血、血小板减少性紫癜等。

6 分层治疗方案

6.1 低风险患者治疗

IM 轻症、B 细胞型 CAEBV 患者宜采用以下治疗方案：

- 一般治疗：急性期休息，避免剧烈运动（IM 患者症状改善后 2~3 个月内禁止重体力活动），清淡饮食，补充优质蛋白及维生素；
- 对症治疗：发热者首选物理降温，体温 $> 38.5^\circ\text{C}$ 时予布洛芬（10mg/kg/次，每 6~8 小时一次，每日最大剂量 $\leq 40\text{mg/kg}$ ），避免使用阿司匹林；
- 抗病毒治疗：口服伐昔洛韦 30mg/kg，每日 2 次，疗程 3~6 个月；IM 轻症无需常规抗病毒治疗；
- 保肝治疗：肝功能轻度异常者（转氨酶 < 3 倍正常值上限），予水飞蓟素 3mg/kg，每日 3 次，疗程 2~4 周。

6.2 中风险患者治疗

NK 细胞型 CAEBV、IM 伴轻度并发症患者宜采用以下治疗方案：

- 抗病毒治疗：更昔洛韦 5mg/kg，每日 2 次静脉滴注，疗程 2~4 周；或膦甲酸钠 60mg/kg，每日 3 次静脉滴注，疗程 2 周；
- 免疫调节治疗：静脉注射免疫球蛋白 400mg/kg，每月 1 次，连用 3~6 个月；儿童可联用胸腺肽 1mg/kg，每周 2 次肌肉注射；
- 对症支持：持续高热者予布洛芬联合物理降温，进食困难者予静脉营养支持（每日热量供应 25~30kcal/kg）；
- 监测调整：治疗 2 周症状无改善或病毒载量下降 $< 1\text{log}$ ，升级至高危治疗方案。

6.3 高风险患者治疗

T 细胞型 CAEBV、EBV-HLH、IM 伴严重并发症患者宜采用以下治疗方案：

- 靶向治疗：利妥昔单抗 375mg/m^2 ，每周 1 次静脉滴注，疗程 4 周；联合更昔洛韦 5mg/kg，每日 2 次静脉滴注；
- 免疫抑制治疗：
 - EBV-HLH：地塞米松 $10\text{mg/m}^2/\text{d}$ 冲击治疗，连用 3~5 天，后阶梯减量；联合依托泊苷 150mg/m^2 ，每周 1 次静脉滴注。
 - 严重并发症：泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服，每日最大剂量不超过 60mg，疗程 1~2 周，症状控制后快速减量；
- 根治性治疗：CAEBV 患者符合条件者尽早行异基因造血干细胞移植，术前予化疗预处理降低病毒载量；
- 支持治疗：肝功能衰竭者予人工肝支持治疗，中枢神经系统受累者予甘露醇降颅压（0.5~1g/kg/次，每 6~8 小时一次）。

6.4 特殊人群治疗

宜采用以下治疗方案：

a) 免疫缺陷患者（如HIV感染、移植后）：首选更昔洛韦联合静脉免疫球蛋白，EBV-DNA载量 $>10^5$ 拷贝/mL时加用利妥昔单抗；

b) 婴幼儿（ <3 岁）：抗病毒药物剂量减半，免疫球蛋白剂量400mg/kg，分2~3天输注，避免加重心脏负担。

7 并发症处理

7.1 噬血细胞综合征

7.1.1 核心方案

地塞米松 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 冲击3~5天，每日最大剂量建议不超过15mg，后续每周减量25%；依托泊苷 $150\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周1次，连用4~8周。

7.1.2 监测指标

每日监测血常规、铁蛋白及凝血功能，铁蛋白 $>500\ \mu\text{g}/\text{L}$ 时应警惕病情进展， $>1000\ \mu\text{g}/\text{L}$ 提示治疗反应不佳。

7.1.3 挽救治疗

常规方案无效者，加用环孢素 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分2次口服。

7.2 肝功能损伤

7.2.1 基础治疗

抗病毒治疗基础上加用甘草酸制剂（甘草酸二铵 $5\text{mg}/\text{kg}$ ，每日1次静脉滴注）和水飞蓟素。

7.2.2 重症处理

血清总胆红素 $>171\ \mu\text{mol}/\text{L}$ 或凝血酶原时间延长 >3 秒，予人工肝支持治疗，每日1次，直至肝功能改善。

7.3 中枢神经系统受累

7.3.1 治疗方案

静脉免疫球蛋白 $400\text{mg}/\text{kg}/\text{d}\times 5$ 天，联合甲基强的松龙 $30\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 冲击3天。

7.3.2 辅助治疗

予甲钴胺 $0.5\text{mg}/\text{d}$ 肌内注射，改善神经髓鞘损伤，疗程2~4周。

7.4 脾破裂预防与处理

7.4.1 预防措施

IM患者发病后1个月内避免腹部撞击、便秘及剧烈运动，腹部查体动作轻柔。

7.4.2 应急处理

疑诊脾破裂时立即禁食水、卧床制动，对于脾明显肿大者，急性期后2~4周可行腹部超声复查，必要时急诊手术治疗。

8 疗效评价与复查管理

8.1 疗效评价

儿童EBV感染相关疾病的疗效评价应结合临床症状改善情况及实验室病毒学指标，具体判定见表3。

表3 儿童EBV感染相关疾病疗效评价

疗效等级	临床标准	实验室标准
完全缓解	症状完全消失，器官功能恢复正常	血浆EBV-DNA载量阴性，持续 ≥ 3 个月
部分缓解	症状明显改善，器官受累减轻 $\geq 50\%$	病毒载量下降 $\geq 2\text{log}$ ，持续 ≥ 1 个月

疗效等级	临床标准	实验室标准
疾病稳定	症状及器官受累无改善但未加重	病毒载量波动 $<1\log$
疾病进展	症状加重或出现新的器官受累	病毒载量升高 $\geq 1\log$ 或持续阳性
注：病毒载量检测方法为实时荧光定量 PCR 法，参考标准 WS/T 641。		

8.2 复查管理

8.2.1 低风险患者

治疗期间每3个月复查EBV-DNA载量、免疫功能及肝肾功能，持续监测6个月以上；IM患者病后6个月复查腹部超声评估脾大小。

8.2.2 中风险患者

每2周评估症状改善情况，每月复查EBV-DNA载量，免疫功能检测每3个月1次。

8.2.3 高风险患者

治疗初期每1~2周复查EBV-DNA载量，每周监测血常规及肝肾功能；移植后每月评估免疫重建状态。

8.2.4 长期监测

所有患者应记录生长发育指标，每年行心电图、肺功能检查，警惕远期器官损伤。

参考文献

[1]中华医学会儿科学分会感染学组, 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.
