

成人传染性单核细胞增多症并发肺炎的危险因素分析及列线图预测模型构建

胡飞, 彭梅娟, 郑煦暘, 李瑞, 詹家燧, 胡海峰, 徐洪凯, 余登辉, 杜虹, 连建奇*

空军军医大学第二附属医院传染科, 陕西西安 710038

[中图分类号] R512.7; R725.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1110.2025.0212

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 胡飞, 彭梅娟, 郑煦暘, 等. 成人传染性单核细胞增多症并发肺炎的危险因素分析及列线图预测模型构建[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1359-1365.

[收稿日期] 2024-07-22

[录用日期] 2024-09-08

[上线日期] 2025-02-12

[摘要] **目的** 探讨成人传染性单核细胞增多症(IM)并发肺炎的危险因素并构建列线图预测模型。**方法** 回顾性选取2015年1月—2021年12月空军军医大学第二附属医院收治的198例IM患者,根据住院期间是否发生肺部感染分为肺炎组($n=52$)与非肺炎组($n=146$)。比较两组基线资料(年龄、性别、发病地区等)、临床表现(最高体温、淋巴结肿大、脾大等)及炎症指标[白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)等],绘制Kaplan-Meier曲线分析影响IM患者住院时间的关键指标,采用多因素logistic回归分析成人IM并发肺炎的独立影响因素并构建列线图预测模型,采用受试者操作特征(ROC)曲线评估模型的诊断效能,校准曲线评估模型的一致性,Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合度,同时通过混淆矩阵评估模型的敏感度、特异度、准确度等。**结果** 与非肺炎组比较,肺炎组发病地区为农村、体重指数(BMI) >24 kg/m²、吸烟史、肝大、发热时间 ≥ 7 d的比例以及住院总费用、日均住院费用升高,住院时间延长,抗生素应用史比例降低($P<0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示,发病地区为农村、BMI ≥ 24 kg/m²、吸烟史、未预防性应用抗生素、发热时间 ≥ 7 d、肝大患者的住院时间明显延长($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,发病地区为农村($OR=4.089$, $P<0.05$)、肝大($OR=4.082$, $P<0.05$)、WBC升高($OR=1.205$, $P<0.05$)是成人IM并发肺炎的独立危险因素,抗生素应用史($OR=0.142$, $P<0.05$)是成人IM并发肺炎的独立保护因素。构建的列线图预测模型ROC曲线下面积为0.827(95%CI 0.762~0.892),校准曲线斜率接近1,Hosmer-Lemeshow检验显示 $\chi^2=5.299$, $P=0.725$,表明预测模型的一致性及拟合度较好。混淆矩阵评估结果显示该模型的敏感度为0.669(0.624~0.773),特异度为0.827(0.724~0.930),准确度为0.732(0.665~0.793)。**结论** 基于发病地区、肝大、抗生素应用史及WBC构建的列线图预测模型具有优良的拟合度与区分度,为IM的预后评估提供了有效的量化工具。

[关键词] EB病毒; 传染性单核细胞增多症; 临床特征; 肺炎; 危险因素; 列线图

Risk factor analysis and nomogram prediction model construction for pneumonia complicating infectious mononucleosis in adults

Hu Fei, Peng Mei-Juan, Zheng Xu-Yang, Li Rui, Zhan Jia-Yi, Hu Hai-Feng, Xu Hong-Kai, Yu Deng-Hui, Du Hong, Lian Jian-Qi*

Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

*Corresponding author, E-mail: lianjq@fmmu.edu.cn

This work was supported by the "13th Five-Year Plan" National Science and Technology Major Project (2017ZX10204401)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors for pneumonia complicating infectious mononucleosis (IM) in adults and construct a nomogram prediction model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 198 IM patients admitted to the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from January 2015 to December 2021. Patients were divided into pneumonia group ($n=52$) and non-pneumonia group ($n=146$) based on whether pulmonary infection occurred during hospitalization.

[基金项目] “十三五”国家科技重大专项(2017ZX10204401)

[作者简介] 胡飞, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事EB病毒急性与慢性感染相关疾病的发病机制与防治研究

[通信作者] 连建奇, E-mail: lianjq@fmmu.edu.cn

The baseline data (age, gender, place of onset, etc.), clinical manifestations (maximum body temperature, lymph node enlargement, splenomegaly, etc.), and inflammatory indicators [white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), etc.] were compared between the two groups. Kaplan-Meier curves were plotted to analyze the key indicators affecting the hospital stay of IM patients. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors for pneumonia complicating IM in adults and construct a nomogram prediction model based on the identified risk factors. The predictive efficacy of the model was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve and the consistency of the model was assessed using the calibration curve. The fit of the model was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test. Additionally, the sensitivity, specificity, and accuracy of the model were assessed using confusion matrix. **Results** Compared with non-pneumonia group, the pneumonia group had a significantly higher proportion of patients from rural areas, with body mass index (BMI) ≥ 24 kg/m², smoking history, hepatomegaly, fever duration of ≥ 7 d, as well as increased total hospitalization costs and average daily hospitalization costs, and prolonged hospital stay ($P < 0.05$). The proportion of patients with a history of antibiotic use was lower in the pneumonia group ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that patients from rural areas, with BMI ≥ 24 kg/m², smoking history, no prophylactic use of antibiotics, fever duration ≥ 7 d, and hepatomegaly had significantly prolonged hospital stays ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that living in a rural area ($OR = 4.089$, $P < 0.05$), hepatomegaly ($OR = 4.082$, $P < 0.05$), and elevated WBC ($OR = 1.205$, $P < 0.05$) were independent risk factors for pneumonia complicating IM in adults, while the prophylactic use of antibiotics ($OR = 0.142$, $P < 0.05$) was an independent protective factor. The area under the ROC curve of the constructed nomogram prediction model was 0.827 (95%CI 0.762-0.892), and the slope of the calibration curve was close to 1, and the Hosmer-Lemeshow test showed $\chi^2 = 5.299$, $P = 0.725$, indicating good consistency and fit of the prediction model. The results of the confusion matrix assessment showed that the sensitivity of the model was 0.669 (0.624-0.773), the specificity was 0.827 (0.724-0.930), and the accuracy was 0.732 (0.665-0.793). **Conclusion** The nomogram prediction model based on place of onset, hepatomegaly, the prophylactic use of antibiotics and WBC has excellent fit and discrimination, providing an effective quantitative tool for prognosis assessment of IM.

[Key words] Epstein-Barr virus; infectious mononucleosis; clinical features; pneumonia; risk factors; nomogram model

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是由EB病毒(EBV)急性感染引起的单核-巨噬细胞系统增生性疾病;其典型临床“三联征”为发热、咽峡炎和颈部淋巴结肿大,以发病时外周血中异型淋巴细胞增多为主要特征;多数预后良好,严重者可发生肺部感染、中枢神经系统感染、心肌损伤等急性并发症,导致自限周期延长及疾病负担增加。EBV感染淋巴细胞可抑制机体细胞免疫,增加其他病原体感染的风险,引起肺部继发性感染。本研究分析成人IM并发肺炎的危险因素并构建列线图预测模型,以期临床早期决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心、回顾性研究。选取2015年1月—2021年12月空军军医大学第二附属医院收治的198例IM患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 >14 岁。(2)符合IM诊断标准^[1]:满足下列任意3项临床表现及任意一项原发性EBV感染的实验室证据。临床表现:①发热;②咽峡炎;③颈淋巴结肿大;④肝大;⑤脾大;⑥眼睑水肿。原发性EBV感染的实验室证据:①抗EBV-CA-IgM和抗EBV-CA-IgG抗体阳性,且抗EBV-NA-IgG抗体阴性;②单一抗EBV-CA-IgG抗体阳性,且EBV-CA-IgG为低亲和力和抗体。(3)非特异性实验室检查中外周血异型淋巴细胞比例 >0.10 。排除标准:(1)临床资料或实验室

检查缺项;(2)合并其他病原体感染;(3)在实体器官移植、骨髓移植、肝衰竭、自身免疫性疾病、其他肿瘤性疾病等严重影响自身免疫力疾病的基础上合并EBV感染;(4)合并妊娠或分娩后尚处于产褥期。根据患者住院期间是否发生肺部感染分为肺炎组(发生肺部感染, $n=52$)与非肺炎组(未发生肺部感染, $n=146$)。肺炎诊断标准:存在发热、咳嗽、呼吸困难、肺部湿啰音和管状呼吸音等征象,胸部影像学异常(胸腔积液、肺实质、支气管壁增厚、肺叶内出现条絮影、斑片影等)。本研究获空军军医大学第二附属医院伦理委员会审批(第K202407-33号)。

1.2 临床资料收集 通过电子病历系统收集患者的基线资料[年龄、性别、体重指数(BMI)、发病季节、发病地区、吸烟史、饮酒史、受凉史、过敏史、手术史、抗生素应用史、糖尿病史、高血压病史、脂肪肝病、消化道病史、发热时间、住院时间、住院总费用、日均住院费用]、临床表现(首诊症状、最高体温、淋巴结肿大、脾大、肝大、咽峡炎、恶心呕吐、腹痛腹泻)、炎症指标[白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(ESR)、纤维素原(FIB)、D-二聚体(D-D)]等。入院次日抽取患者空腹静脉血,使用CAL6000全自动血液分析仪测定WBC、CRP水平,CL-6000iA化学发光法测定PCT水平,BC-5000全自动血液细胞分析仪测定ESR,C2000-2半自动血凝分析仪测定FIB、D-D

水平。

1.3 Kaplan-Meier生存分析 以患者出院作为主要终点事件,有效生存时间定义为从入院至出院的在院时间间隔。通过基线资料、临床特征相关因素进行分层分析,探究影响IM患者住院时间的关键指标。

1.4 成人IM并发肺炎的影响因素分析及列线图预测模型的构建和评估 比较两组患者的临床资料,初步识别与预后潜在相关的因素,进一步采用多因素logistic回归分析筛选影响IM并发肺炎的独立影响因素。基于多因素logistic回归分析筛选出的独立影响因素,采用R4.4.1软件的rms、ggplot、survival、survminer等程序包构建列线图预测模型。采用Bootstrap法(抽样次数为1000次)进行内部验证评估模型的稳定性和预测性能,受试者操作特征(ROC)曲线评估模型的诊断效能,校准曲线评估模型的一致性,Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合度,同时通过混淆矩阵评估模型的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值。

1.5 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计分析,R软件(v4.3.1)作图。Shapiro-Wilk检验显示计量资料均呈非正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

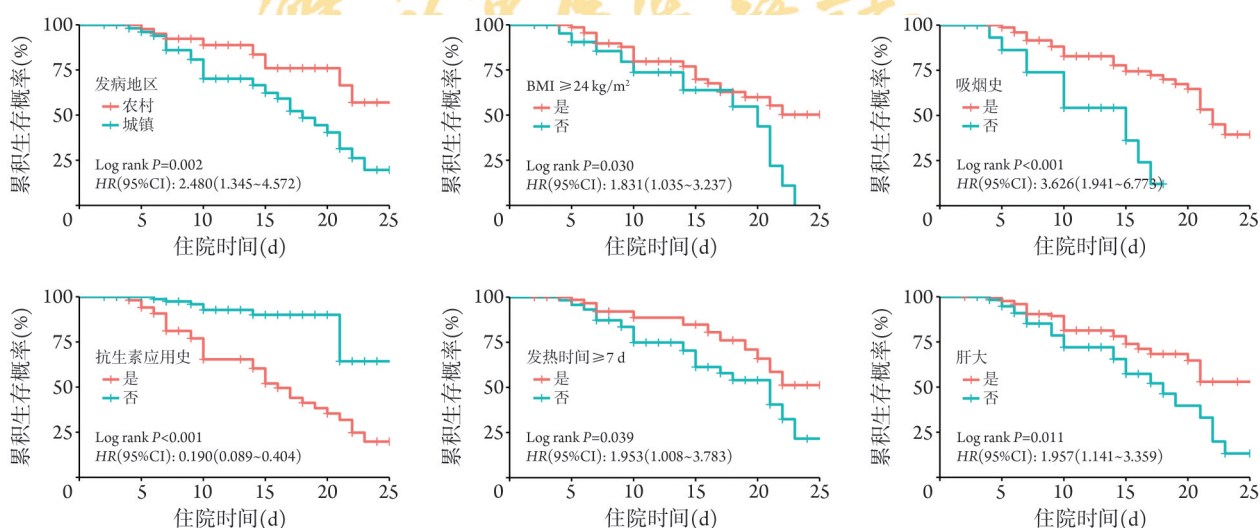
2.1 两组基线资料比较 198例IM患者中,发生肺部感染52例(26.3%),未发生肺部感染146例(73.7%)。与非肺炎组比较,肺炎组发病地区为农村、BMI >24 kg/m²、吸烟史、发热时间 ≥ 7 d的比例以及住院总费用、日均住院费用明显升高,住院时

间明显延长,抗生素应用史比例明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组年龄、性别、发病季节、饮酒史、受凉史、过敏史、手术史、高血压病史、糖尿病史、脂肪肝病史、消化道病史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组临床表现及炎症指标比较 肺炎组与非肺炎组患者首诊症状均以发热为主,分别占80.8%、85.6%,差异无统计学意义($P > 0.05$);与非肺炎组比较,肺炎组肝大比例及WBC、CRP水平明显升高($P < 0.05$);两组淋巴结肿大、脾大、咽峡炎、恶心呕吐、腹痛腹泻的比例,最高体温,ESR,以及PCT、FIB、D-D水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 影响成人IM并发肺炎患者住院时间的Kaplan-Meier生存分析 根据发病地区、BMI、吸烟史、抗生素应用史、发热时间和肝大等分类变量进行分组并对其进行赋值(附表1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1110.2025.0212FJ>),绘制上述指标与住院时间的Kaplan-Meier生存曲线,结果显示,发病地区为农村、BMI ≥ 24 kg/m²、吸烟史、未预防性应用抗生素、发热时间 ≥ 7 d、肝大患者的住院时间明显延长($P < 0.05$,图1)。

2.4 影响成人IM并发肺炎的多因素logistic回归分析 两组基线资料、临床表现、炎症指标中 $P < 0.05$ 的因素(其中发热时间、住院时间、住院总费用、日均住院费用由于出现于病程后期,故不纳入后续分析)经共线性诊断未发现多重共线性问题(附表2, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1110.2025.0212FJ>),将其纳入二元logistic回归模型中分析,结果显示,发病地区为农村($OR=4.089, P < 0.05$)、肝大($OR=4.082, P < 0.05$)、WBC升高($OR=1.205, P < 0.05$)



IM. 传染性单核细胞增多症; BMI. 体重指数

图1 成人IM并发肺炎患者住院时间的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of length of hospital stay in adult IM patients with pneumonia

表1 两组成人IM患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups of adult IM patients

项目	非肺炎组(n=146)	肺炎组(n=52)	Z/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	23.0(18.0, 29.0)	24.5(19.0, 46.0)	-1.887	0.059
性别[例(%)]			1.800	0.180
男	52(35.6)	24(46.2)		
女	94(64.4)	28(53.8)		
发病季节[例(%)]			2.770	0.429
春季(3-5月)	38(26.0)	10(19.2)		
夏季(6-8月)	44(30.1)	16(30.8)		
秋季(9-11月)	29(19.9)	8(15.4)		
冬季(12月至次年2月)	35(24.0)	18(34.6)		
发病地区[例(%)]			9.261	0.002
城镇	75(84.3)	14(26.9)		
农村	71(48.6)	38(73.1)		
BMI \geq 24 kg/m ² [例(%)]	27(18.5)	18(34.6)	5.675	0.017
吸烟史[例(%)]	18(12.3)	14(26.9)	6.027	0.014
饮酒史[例(%)]	19(13.0)	12(23.1)	2.940	0.086
受凉史[例(%)]	36(24.7)	17(32.7)	1.262	0.261
过敏史[例(%)]	17(11.6)	2(3.8)	2.687	0.101
手术史[例(%)]	8(5.5)	4(7.7)	0.330	0.566
高血压病史[例(%)]	7(4.8)	4(7.7)	0.614	0.433
糖尿病史[例(%)]	3(2.1)	3(5.8)	1.800	0.180
脂肪肝病史[例(%)]	13(8.9)	8(15.4)	1.698	0.192
消化道病史[例(%)]	9(6.0)	3(5.8)	0.004	0.951
抗生素应用史[例(%)]	82(56.2)	8(15.4)	25.718	<0.001
发热时间 \geq 7 d[例(%)]	63(43.2)	32(61.5)	5.194	0.023
住院时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	8.0(5.0, 10.5)	9.5(7.0, 13.0)	-2.113	0.035
住院总费用[元, M(Q ₁ , Q ₃)]	7228.8(4269.3, 11 266.0)	10 324.6(8591.3, 17 873.8)	-3.741	<0.001
日均住院费用[元, M(Q ₁ , Q ₃)]	985.5(961.0, 1221.5)	1208.8(957.6, 1361.8)	-3.098	0.002

IM. 传染性单核细胞增多症; BMI. 体重指数

是成人IM并发肺炎的独立危险因素, 抗生素应用史(OR=0.142, $P<0.05$)是成人IM并发肺炎的独立保护因素(表3)。

2.5 成人IM并发肺炎的列线图预测模型构建及评估 根据成人IM并发肺炎的影响因素构建列线图预测模型, 对发病地区、肝大、抗生素应用史、WBC 4个参数分别进行评分, 将每个变量的相应得分相加得到个体的总分, 得出IM并发肺炎的列线图预测模型(图2)。ROC曲线分析显示, 该模型预测成人IM并发肺炎的曲线下面积(AUC)为0.827(95%CI 0.762~0.892), 提示该模型具有较好的区分度(图3A)。校准曲线显示斜率接近1(图3B), 表明预测模型的一致性较好; Hosmer-Lemeshow检验显示 $\chi^2=5.299$, $P=0.725$, 表明预测模型的拟合度较好; 混淆矩阵结果显示该模型约登指数为0.526, 敏感度为0.669(0.624~0.773), 特异度为0.827(0.724~0.930), 准确度为0.732(0.665~

0.793), 阳性预测值为0.919(0.868~0.970), 阴性预测值为0.494(0.389~0.599)。

3 讨论

IM是由 γ 亚科疱疹病毒家族成员中的EBV原发性感染引起的自限性疾病, 主要临床表现为发热、咽峡炎、淋巴结肿大等。EBV可感染宿主口咽部的B淋巴细胞, 随B淋巴细胞入血后侵犯淋巴系统、肝、脾、肺、中枢神经系统等导致全身性感染^[1]。IM患者体内增多的异型淋巴细胞属于CD8⁺T细胞, 在识别与清除EBV感染的宿主细胞中发挥重要作用^[2]。呼吸道紧邻EBV初始感染的口咽部, 当病毒入血扩散至支气管及肺部周围淋巴组织并复制增殖时, 易引发肺部感染, 导致住院周期延长及治疗进程受累。原发性EBV感染所致IM多见于儿童, 病情较轻, 而青少年和成人IM患者临床症状较重且易误

表2 两组成人IM患者临床表现及炎症指标比较

Tab.2 Comparison of clinical manifestations and inflammatory indexes between two groups of adult IM patients

项目	非肺炎组 (n=146)	肺炎组 (n=52)	χ^2/Z	P
首诊症状[例(%)]			1.324	0.724
发热	125(85.6)	42(80.8)		
淋巴肿大	9(6.2)	3(5.8)		
黄疸	6(4.1)	3(5.8)		
其他	6(4.1)	4(7.7)		
最高体温[例(%)]			0.882	0.830
<37.3 ℃	4(2.7)	1(1.9)		
37.3~38.0 ℃	24(16.4)	6(11.5)		
38.1~39.0 ℃	67(45.9)	25(48.1)		
≥39.0 ℃	51(34.9)	20(38.5)		
淋巴肿大[例(%)]	36(24.7)	20(38.5)	3.602	0.058
脾大[例(%)]	88(60.3)	38(73.1)	2.716	0.099
肝大[例(%)]	22(15.1)	19(36.5)	10.765	0.001
咽喉炎[例(%)]	109(74.7)	38(73.1)	0.050	0.823
恶心呕吐[例(%)]	18(12.3)	10(19.2)	1.504	0.220
腹痛腹泻[例(%)]	7(4.8)	2(3.8)	0.082	0.774
WBC[$\times 10^9/L$, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.7(3.8, 8.4)	10.8(7.4, 12.9)	-5.267	<0.001
CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	7.9(5, 20.8)	29.1(7.4, 41.3)	-2.085	0.037
PCT[ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.20(0.20, 0.22)	0.20(0.20, 0.40)	-0.697	0.486
ESR[mm/h, M(Q ₁ , Q ₃)]	13.0(7.0, 40.0)	32.0(7.8, 54.8)	-0.296	0.767
FIB[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.4(1.9, 3.0)	2.5(1.7, 2.7)	-1.833	0.067
D-D[$\mu g/ml$, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.4(0.9, 3.3)	2.51(0.9, 13.8)	-1.221	0.222

IM. 传染性单核细胞增多症; WBC. 白细胞计数; CRP. C反应蛋白; PCT. 降钙素原; ESR. 红细胞沉降率; FIB. 纤维蛋白原; D-D. D-二聚体

表3 成人IM并发肺炎的多因素logistic回归分析结果

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of pneumonia in adult IM patients

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
发病地区	1.410	0.535	6.961	0.008	4.098(1.437~11.683)
BMI	0.254	0.531	0.229	0.632	1.290(0.455~3.653)
吸烟史	0.680	0.627	1.175	0.278	1.974(0.577~6.750)
抗生素应用史	-1.952	0.547	12.710	<0.001	0.142(0.049~0.415)
肝大	1.407	0.494	8.119	0.004	4.082(1.551~10.742)
WBC	0.186	0.057	10.516	0.001	1.205(1.076~1.348)
CRP	0.007	0.007	0.933	0.334	1.007(0.993~1.02)
常量	3.547	0.789	20.211	<0.001	0.029

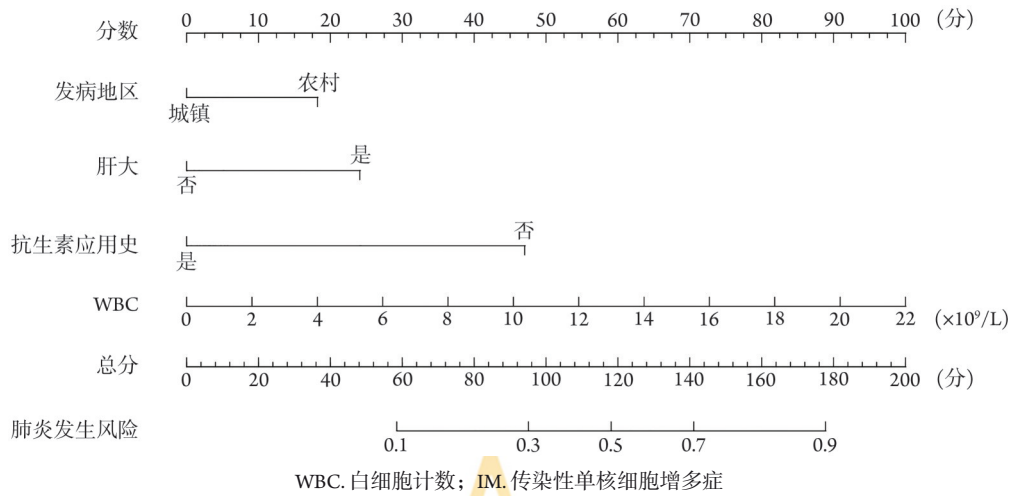
IM. 传染性单核细胞增多症; SE. 标准误; BMI. 体重指数; WBC. 白细胞计数; CRP. C反应蛋白

诊、漏诊^[1,3]。EBV相关IM病程短且具有一定自限性，但严重时可能导致气道梗阻、肺部感染等并发症。聚合酶链反应、原位杂交等分子生物学技术与纤维支气管镜、影像学检查等方法的联合应用显著提高了EBV所致呼吸道炎症的检出率与准确性^[4]。目前

关于成人IM并发肺炎的研究较少。李晓娟等^[5]分析了39例成人IM患者的并发症，发现支气管炎的比例为13.5%，但该研究样本量较小且仅依赖肺部X线检查作为诊断依据，其结果的准确性可能受限。有研究表明，成人IM合并咳嗽、咳痰的比例高达38.9%^[6]，但该研究为横断面调查，未对并发症进行深入探究。本研究中EBV致成人IM并发肺炎的发生率为26.3%，该比例较高可能与诊断技术的进步及住院患者的病情较重有关，但也提示临床需加强对IM并发肺炎的预防与控制。

既往EBV导致鼻咽癌(nasopharyngeal cancer, NPC)、噬血细胞综合征等严重疾病的研究较多^[7-8]，而导致IM及其并发症的预后研究较少。韩国一项大规模队列研究表明，IM病史是并发淋巴瘤和NPC的危险因素^[9]，另有研究表明IM病史为多发性硬化症的重要致病因素，进一步强调了对IM患者进行随访和监测的必要性^[10]。IM并发不良事件情况严重时可危及患者生命，如Cunha等^[11]报道1例成年IM合并社区获得性肺炎导致呼吸衰竭和低氧血症；Tuchinsky等^[12]报道1例EBV急性感染导致心脏横纹肌溶解。因此关于IM并发症的相关研究逐渐受到临床重视，有助于深入了解其发病机制和危险因素^[13]。既往研究多关注与EBV感染相关的呼吸道梗阻^[14]，对病程进展中并发肺炎的预后评估较少。近几年新型冠状病毒(SARS-CoV-2)与EBV的多重感染也受到广泛关注，Kyungjin等^[15]报道1例EBV和SARS-CoV-2混合感染的患儿，Naonori等^[16]发现1例60岁新冠感染患者由于EBV再激活导致IM的发生。有研究发现新冠感染后遗症可能不是SARS-CoV-2病毒直接作用的结果，而是由于该病毒诱导EBV再激活引起的^[17]。国内新冠感染疫情管控解除后，多种传染病如支原体肺炎、流感、IM等频发，呼吸道相关疾病的鉴别诊断已成为研究的热点。Zhao等^[18]指出，IM患儿的CD3⁺、CD3⁺CD8⁺淋巴细胞亚群比例明显高于支原体肺炎患者，这不仅加深了临床对此疾病免疫反应差异的理解，也对后新冠时代EBV感染的诊疗体系与指南提出了新的挑战。

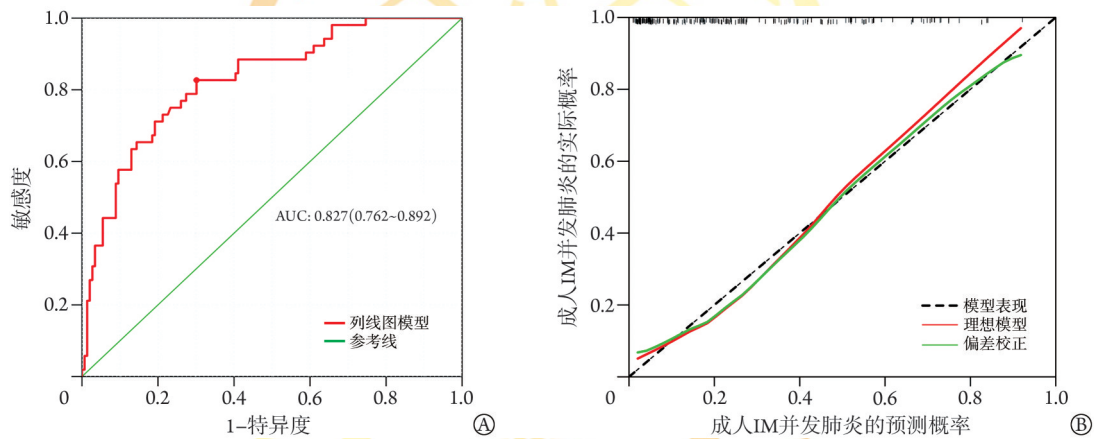
本研究结果显示，肺炎组与非肺炎组IM患者性别、年龄比较差异无统计学意义，提示不同性别及年龄的IM患者均应实施肺部感染的筛查及鉴别。发热是IM患者出现较早且占比较高的典型症状，本研究中两组患者的首诊症状均以发热为主，占比均高于80%，组间无明显差异，但肺炎组发热时间≥7d的比例明显高于非肺炎组。肺炎组发病地区为农村的比例明显高于城镇，分析原因可能与环境卫生、就诊时间等有关。Aguayo等^[19]发现，烟草烟雾、污染物和农药等环境因素有利于激活EBV病毒，促进



WBC: 白细胞计数; IM: 传染性单核细胞增多症

图2 成人IM患者并发肺炎的列线图预测模型

Fig.2 Nomogram model of pneumonia in adult IM patients



IM: 传染性单核细胞增多症; A. 成人IM并发肺炎模型的ROC曲线, AUC为0.827(95%CI 0.762~0.892), 约登指数、敏感度、特异度分别为0.526、0.699、0.827, 提示该模型具有较好的区分度与预测价值; B. 成人IM并发肺炎模型的校准曲线, 显示斜率接近1, 且与理想模型非常贴近, 表明预测模型的一致性较好

图3 成人IM并发肺炎模型的ROC曲线和校准曲线

Fig.3 ROC curve (A) and calibration curve (B) were used to evaluate the nomogram model for pneumonia in adults with IM

其从潜伏到裂解增殖状态的转换, 提示研究EBV相关疾病的进展与预后时需考虑环境和地域因素。本研究发现, 肺炎组吸烟史比例为26.9%, 明显高于非肺炎组(12.3%), 推测吸烟可能是IM并发肺炎的危险因素。两组IM患者受凉史比例均较高, 提示避免受凉可能是预防EBV感染的一项保护措施。本研究中两组既往病史(包括高血压病史、糖尿病史、脂肪肝病史、消化道病史)比例差异均无统计学意义, 但糖尿病、高血压的患病风险与年龄相关, 因上述病史比例较低, 难以依据年龄进行亚组分析, 仍需进一步探究。本研究结果显示, 肺炎组发热时间 ≥ 7 d的比例、住院总费用、日均住院费用均明显高于非肺炎组, 且住院时间长于非肺炎组; Kaplan-Meier生存分析发现, 发病地区为农村、BMI ≥ 24 kg/m²、吸烟史、未预防性应用抗生素、发热时间 ≥ 7 d、肝大等可延长成人IM并发肺炎患者的住院时间, 提示针对

上述因素制定医疗保健与干预措施, 可有效提升诊治能力并减轻疾病负担。既往研究发现, CRP升高、脾大、未预防性应用抗生素、发热病程及住院时间延长是IM患儿并发肺炎的危险因素^[20]。CRP是临床常用的炎症标志物, 而肝脾大是体内炎症介质扩增的表现。本研究中肺炎组患者CRP水平, 及肝大比例明显高于非肺炎组, 提示肺炎组患者体内的炎症反应水平明显升高。本研究中肺炎组患者抗生素应用史比例低于非肺炎组, 推测尽早应用抗生素类药物可控制EBV对呼吸道的进一步感染。多因素logistic回归分析显示, 发病地区为农村、肝大、WBC升高是成人IM并发肺炎的独立危险因素, 抗生素应用史是其独立保护因素。由此构建的列线图预测模型ROC曲线下面积 > 0.7 , 且敏感度与特异度均较高, Hosmer-Lemeshow检验与校准曲线分析显示其拟合度、一致性较高, 具有一定的临床应用价值。

综上所述, 本研究结果表明, 发病地区、肝大、WBC、预防性使用抗生素是成人IM并发肺炎的影响因素, 以此构建的列线图预测模型具有一定的临床指导价值。但本研究存在以下局限性: 为单中心回顾性观察研究, 样本量较小且部分数据缺失, 可能导致研究结果存在信息偏倚; 病例时间分布较广, 实验室检查仪器、方法及试剂等存在差异; 仅对基线资料、临床表现与炎症指标进行统计分析, 未深度剖析EBV病情变化的规律及病理生理特点。未来将开展更大样本的多中心、前瞻性队列研究, 进一步明确EBV并发肺炎病程中的变化规律及预后风险, 精准评估患者病情, 指导临床诊疗决策, 以期改善患者预后。

【参考文献】

- [1] Evidiki K, Petros I, Matthew E, *et al.* Current diagnosis and management of infectious mononucleosis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2011, 19: 0.
- [2] Cui X, Snapper CM. Epstein Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(0): 734471.
- [3] 胡可, 施逸怡, 李妞妞, 等. 青少年和成人EB病毒相关传染性单核细胞增多症抗病毒治疗的研究进展[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(7): 477-482.
- [4] Srishti C, Behdad A, Majid K, *et al.* EBV-associated diseases: current therapeutics and emerging technologies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1059133.
- [5] 李晓娟, 李香玉, 周平, 等. 39例成人传染性单核细胞增多症及其并发症[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(7): 773.
- [6] 彭丹萍. 136例成人传染性单核细胞增多症患者的临床特点分析[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [7] 常莉, 崔亚利, 彭磊文, 等. 儿童继发性噬血细胞综合征的临床特征及预后分析[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(5): 440-445.
- [8] 黄伟义, 梁锦辉, 刘家豪, 等. 外周血循环肿瘤细胞、EB病毒DNA水平对鼻咽癌患者预后预测价值[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(2): 164-165, 169.
- [9] Kang S, Lee Y, Myong J, *et al.* The impact of infectious mononucleosis history on the risk of developing lymphoma and nasopharyngeal carcinoma: a retrospective large-scale cohort study using national health insurance data in South Korea[J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(4): 1077-1083.
- [10] Hjalgrim H, Rostgaard K. Infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis: proxy or culprit? [J]. *Mult Scler*, 2024, 30(4-5): 460-462.
- [11] Cunha B, Herrarte F. Unexplained dyspnea in a young adult with epstein-barr virus infectious mononucleosis: pulmonary involvement or co-infection with mycoplasma pneumoniae pneumoniae? [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(9): 83
- [12] Tuchinsky A, Montalvo A, Lent D, *et al.* Acute myositis secondary to Epstein-Barr virus in the absence of infectious mononucleosis with severe rhabdomyolysis[J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(12): e256313.
- [13] Naughton P, Enright F, Lucey B. Infectious mononucleosis: new concepts in clinical presentation, epidemiology, and host response [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2024, 37(3): 157-163.
- [14] Fukumasa H, Tanaka C, Kobayashi M, *et al.* Nasopharyngeal airway for upper airway obstruction in infectious mononucleosis[J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(5): 642-643.
- [15] Kyungjin M, Joon K. Infectious mononucleosis complicated with COVID-19[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(7): e301.
- [16] Naonori H, Ikumi S, Yuto I, *et al.* Infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus reactivation in an immunocompromised 60-year-old patient with COVID-19[J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(11): 1182-1185.
- [17] Tomislava S, Snježana Ž, Vladimir T, *et al.* Epstein-Barr virus salivary shedding in patients with acute infectious diseases: a pilot study[J]. *Acta Stomatol Croat*, 2024, 58(1): 76-84.
- [18] Zhao L, Wang H, Wei H, *et al.* The pathophysiologic significance of lymphocyte subset determination in children with infectious mononucleosis, mycoplasma pneumoniae and Henoch-Schönlein purpura[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 698.
- [19] Aguayo F, Boccardo E, Corvalán A, *et al.* Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer[J]. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16(1): 50.
- [20] 欧阳美文. 某院传染性单核细胞增多症患者并发肺炎支原体感染的危险因素分析[J]. *抗感染药学*, 2024, 21(6): 637-641.

(责任编辑: 纪方方)