

EB 病毒感染传染性单核细胞增多症 和噬血细胞综合征患儿免疫功能分析

张霞,付笑迎,蔡德丰,黄娟,肖伟伟,陈诗杨

(深圳市儿童医院检验科,广东 深圳 518013)

【摘要】 目的 探讨 EB 病毒感染传染性单核细胞增多症(EBV-IM)和噬血细胞综合征(EBV-HPS)患儿外周血淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及血游离 EBV-DNA 拷贝数的改变特点。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月经深圳市儿童医院血液科诊治的 51 例 EBV 感染患儿为实验组,其中 EBV-IM 患儿 28 例,EBV-HPS 患儿 23 例,选取 35 例体检健康的儿童为对照组。全部受检者采用流式细胞技术检测外周血淋巴细胞、CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD19⁺B 淋巴细胞、NK 细胞的绝对计数及百分比,应用血清免疫球蛋白分析仪检测 IgG、IgM、IgA 水平,实时荧光定量 PCR 检测 EBV-DNA 拷贝数。结果 实验组与对照组受检者的淋巴细胞计数、淋巴细胞各亚群计数及百分比比较,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);EBV-IM 组与对照组、EBV-HPS 组比较,淋巴细胞计数、CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数及百分比升高,CD4⁺/CD8⁺值、CD19⁺B 淋巴细胞百分比降低,差异有统计学意义($P<0.05$);EBV-HPS 组与对照组比较,淋巴细胞计数、CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD19⁺B 淋巴细胞计数及 NK 细胞计数降低,CD3⁺T 淋巴细胞百分比、CD8⁺T 淋巴细胞百分比升高,差异有统计学意义($P<0.05$);EBV-IM 组患儿的 IgG、IgM、IgA 较对照组及 EBV-HPS 组升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而 EBV-HPS 组与对照组免疫球蛋白比较,差异无统计学意义($P>0.05$);EBV-HPS 组较 EBV-IM 组 EBV-DNA 拷贝数升高,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。结论 EBV-IM 与 EBV-HPS 患儿外周血淋巴细胞亚群存在显著差异,各亚群细胞百分比结合绝对计数有助于两者的诊断及鉴别诊断;免疫球蛋白检测及 EB 病毒拷贝数分析可进一步辅助 EBV-IM 及 EBV-HPS 的鉴别诊断。

【关键词】 EB 病毒;淋巴细胞亚群;传染性单核细胞增多症;噬血细胞综合征

【中图分类号】 R725.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)23-3270-04

Immunologic function in children with infectious mononucleosis and hemophagocytic syndrome infected with Epstein-Barr virus. ZHANG Xia, FU Xiao-ying, CAI De-feng, HUANG Juan, XIAO Wei-wei, CHEN Shi-yang. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518013, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of peripheral blood lymphocyte subgroup, immunoglobulin and serum free Epstein-Barr virus (EBV)-DNA copy number of children with infectious mononucleosis and hemophagocytic syndrome infected with EBV. **Methods** A total of 51 children with EBV who were diagnosed in Department of Hematology, Shenzhen Children's Hospital from January 2015 to December 2017 were selected as the experimental group, including 28 children with EBV-associated infectious mononucleosis (EBV-IM) and 23 children with EBV-associated hemophagocytic syndrome (EBV-HPS). A total of 35 healthy children were selected as control group. Flow cytometry was used to detect the count and percentage of lymphocytes, CD3⁺T lymphocytes, CD4⁺T lymphocytes, CD8⁺T lymphocytes, CD19⁺B lymphocytes and natural killer cell. The levels of immunoglobulin IgG, IgM and IgA were detected by serum immunoglobulin analyzer. The real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect EBV-DNA copy number. **Results** The difference of lymphocyte count, lymphocyte subgroup count and percentage between the experimental group and control group was statistically significant ($P<0.01$). In EBV-IM group, compared with control group and EBV-HPS group, lymphocyte count, CD3⁺T lymphocyte count, CD8⁺T lymphocyte count and percentage increased, while CD4⁺/CD8⁺ value and CD19⁺B lymphocyte percentage decreased, all with statistically significant difference ($P<0.05$). Comparing EBV-HPS group with control group, T lymphocyte count, CD3⁺T lymphocyte count, CD4⁺T lymphocyte count, CD19⁺B lymphocyte count, and NK cell count decreased, while the percentage of CD3⁺T lymphocytes and CD8⁺T lymphocytes were significantly increased, with statistically significant difference ($P<0.05$). In EBV-IM group, compared with control group and EBV-HPS group, the levels of IgG, IgM and IgA increased significantly ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of immunoglobulin between the control group and EBV-HPS group ($P>0.05$). The EBV-DNA copy number in EBV-HPS group was higher than that in EBV-IM group. **Conclusion** The characteristics of peripheral blood lymphocyte subgroup between EBV-IM and EBV-HPS show signif-

基金项目:广东省深圳市科技创新委基础研究(自由探索)项目(编号:JCYJ20160429175202720)

通讯作者:黄娟。E-mail:june8385@126.com

ificant differences. It is helpful for the diagnosis and differential diagnosis of EBV-IM and EBV-HPS using the percentage of lymphocyte subgroup combined with the count. It is more helpful for differential diagnosis of EBV-IM and EBV-HPS by using the test of immunoglobulin and EBV-DNA copy number.

【Key words】 Epstein-Barr virus; Lymphocyte subgroup; Infectious mononucleosis; Hemophagocytic syndrome

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属人类疱疹病毒科,在人群中感染非常广泛,感染率超过90%,而且多发生在儿童时期。EBV感染的临床表现与机体免疫状态、重要器官的损伤程度及血游离EBV-DNA拷贝数密切相关,临床上可无症状,也可表现为EBV相关的传染性单核细胞增多症(EBV associated infectious mononucleosis, EBV-IM),或是进展为慢性活动性EBV感染、EBV相关噬血细胞综合征(EBV associated hemophagocytic syndrome, EBV-HPS)及淋巴瘤等,后者为较严重的EBV感染相关疾病。有研究表明,EBV感染与机体的体液免疫及细胞免疫均相关,机体复杂的免疫网络在调节宿主与病毒抗衡中起关键作用,EBV感染患儿病情易恶化、病死率较高与其免疫功能低下有关^[1-2]。本研究对EBV感染患儿免疫功能进行分析,旨在深入探讨EBV感染患儿免疫功能与疾病发生、发展的关系,为临床诊治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年12月经深圳市儿童医院血液科诊治的年龄介于9个月~11岁的EBV感染患儿共51例纳入实验组,其中EBV-IM患儿28例,男性18例,女性10例;EBV-HPS患儿23例,男性14例,女性9例。另设体检健康的正常对照组35例,男性20例,女性15例。三组儿童性别及年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 EBV感染依据 (1)实验室检查抗EB病毒VCA-IgM和抗EBV-VCA-IgG抗体阳性;(2)实时定量聚合酶链式反应(PCR)检测EBV-DNA阳性,满足以上任一种情况可诊断为EB病毒感染。

1.3 儿童IM的诊断标准^[3-4] 符合以下诊断标准中的3项:(1)扁桃体炎、咽炎;(2)发热;(3)颈部淋巴结肿大($>1\text{ cm}$);(4)肝脾肿大(可触及);(5)血象检查:①白细胞分类计数淋巴细胞大于50%或总数大于 $5\times 10^9/\text{L}$;②血涂片异型淋巴细胞大于10%或总数大于 $5\times 10^9/\text{L}$ 。

1.4 EBV-HPS的诊断参照HLH-2004的诊断标准^[5] 符合以下诊断标准中的5项:(1)发热 $\geq 7\text{ d}$;(2)全血细胞减少,累及或 ≥ 2 个细胞系,包括血红蛋白 $<90\text{ g/L}$,血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞 $<1\times 10^9/\text{L}$;(3)脾肿大(肋下 $\geq 3\text{ cm}$);(4)低纤维蛋白原血症和(或)高甘油三酯血症:纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/L}$,甘油三酯 $\geq 3\text{ mmol/L}$;(5)骨髓或淋巴结形态学涂片发现吞噬细胞存在,无恶变证据;(6)可溶性CD25或可溶性白细胞介素-2 $\geq 2\ 400\text{ U/mL}$;

(7)NK细胞活性减低或缺乏;(8)铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$ 。

1.5 外周血淋巴亚群检测 所有入选儿童采用乙二胺四乙酸抗凝管采集静脉血2 mL,标本采集后24 h内经BDFACSCanto II流式细胞仪检测淋巴细胞亚群百分比及绝对计数。标本分两管对外周淋巴T/B细胞标记筛查,每管加入100 μL 标本,分别加入20 μL 的四色标记单克隆抗体,第一管:CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC,用于检测总T细胞及其亚群;第二管:CD3-FITC/CD16⁺CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC,用于检测B细胞及NK细胞。按照厂家说明书进行严格操作,采用Diva7.0配套软件进行数据分析。

1.6 免疫球蛋白及EBV-DNA拷贝数检测 所有入选儿童采用促凝干燥管采集静脉血2 mL,放置凝固后3 500 r/min离心10 min,采用免疫比浊法在Image 800特定蛋白分析仪上检测分离血清IgG、IgM、IgA水平,严格按照标准操作规程进行操作,所用试剂为进口原装Beckman Coulter公司试剂。采用实时荧光定量PCR(FQ-PCR)法检测EBV-DNA拷贝数,由广州达安基因股份有限公司提供试剂,仪器为罗氏lightCycler 480荧光定量PCR仪,具体按说明书操作。

1.7 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组计量数据比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验,不符合正态分布的计量资料以M(P25, P75)表示,多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受检者淋巴细胞亚群绝对计数及百分比比较 三组受检者的淋巴细胞计数、淋巴细胞各亚群计数及百分比比较,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。EBV-IM组与对照组、EBV-HPS组比较,淋巴细胞计数、CD3⁺T淋巴细胞计数、CD8⁺T淋巴细胞计数及百分比升高、CD4⁺/CD8⁺值、B细胞百分比降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。EBV-HPS组与对照组比较,淋巴细胞计数、CD3⁺T淋巴细胞计数、CD4⁺T淋巴细胞计数、B淋巴细胞计数及NK细胞计数降低,CD3⁺T淋巴百分比、CD8⁺T淋巴细胞百分比 $\times 10^9$ 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1和表2。

表 1 三组受检者外周血淋巴细胞亚群绝对计数比较[M (P25, P75), ×10⁹/L]

组别	例数	淋巴细胞	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	B 细胞	NK 细胞
对照组	35	3.67 (2.88, 4.75)	2.44 (2.0, 3.19)	1.43 (1.08, 1.85)	0.91 (0.63, 1.18)	0.77 (0.56, 1.16)	0.31 (0.19, 0.50)
EBV-IM 组	28	9.81 (6.84, 13.8) ^a	8.22 (5.29, 12.04) ^a	1.38 (0.89, 2.31)	6.76 (3.26, 9.91) ^a	0.47 (0.27, 0.71) ^a	0.53 (0.29, 1.13) ^a
EBV-HPS 组	23	1.80 (0.88, 3.15) ^{ab}	1.52 (0.75, 2.53) ^{ab}	0.36 (0.23, 1.03) ^{ab}	0.77 (0.31, 1.37) ^b	0.14 (0.10, 0.33) ^a	0.07 (0.03, 0.20) ^{ab}
H 值		43.71	38.84	23.92	37.08	38.52	33.73
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^aP<0.05;与IM组比较,^bP<0.05。

表 2 三组受检者外周血淋巴细胞亚群百分比比较[% ,M (P25, P75)]

组别	例数	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	B 细胞	NK 细胞
对照组	35	69.8 (65.1, 72.7)	38.9 (34.4, 44.8)	23.8 (20.5, 25.9)	1.6 (1.4, 2.0)	22.7 (19.4, 25.3)	7.3 (5.9, 10.9)
EBV-IM 组	28	88.0 (82.5, 90.8) ^a	15.5 (11.3, 18.0) ^a	68.0 (62.3, 76.0) ^a	0.04 (0.00, 0.25) ^a	4.0 (2.0, 6.8) ^a	6.5 (4.3, 8.0)
EBV-HPS 组	23	83.0 (73.0, 89.0) ^a	31.0 (15.0, 37.0) ^{ab}	43.0 (36.0, 63.0) ^{ab}	0.8 (0.2, 1.0) ^{ab}	10.0 (5.0, 17.0) ^{ab}	4.0 (2.0, 9.0) ^a
H 值		40.73	47.28	55.93	58.15	45.53	11.13
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^aP<0.05;与IM组比较,^bP<0.05。

2.2 三组受检者免疫球蛋白检测结果比较 三组受检者 IgG、IgM、IgA 比较差异具有显著统计学意义(P<0.01),其中 EBV-IM 组 IgG、IgM、IgA 较对照组、EBV-HPS 组升高,差异具有统计学意义(P<0.05); EBV-HPS 组与对照组 IgG、IgM、IgA 比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

表 3 三组受检者特异性免疫蛋白检测结果比较(g/L)

组别	例数	IgG ($\bar{x}\pm s$)	IgM [M (P25, P75)]	IgA [M (P25, P75)]
对照组	35	9.23±1.74	0.96 (0.76, 1.39)	0.77 (0.53, 1.19)
EBV-IM 组	28	11.91±4.06 ^a	1.52 (1.31, 1.99) ^a	1.65 (1.13, 2.27) ^a
EBV-HPS 组	23	8.68±3.58 ^b	0.70 (0.49, 1.09) ^b	0.65 (0.40, 1.25) ^b
F (H)值		8.11	(26.61)	(26.00)
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^aP<0.05;与EBV-IM组比较,^bP<0.05。

2.3 EBV 感染患儿外周血 EBV-DNA 拷贝数比较 EBV-HPS 组与 EBV-IM 组比较,EBV-DNA 拷贝数升高,差异有显著统计学意义(P<0.01),见表 4。

表 4 EBV 感染患儿外周血 EBV-DNA 拷贝数比较[M (P25, P75), ×10³ copies/mL]

组别	例数	EBV-DNA
EBV-IM 组	28	0.17 (0.07, 0.67)
EBV-HPS 组	23	5.16 (1.69, 11.8)
Z 值		-4.45
P 值		<0.001

3 讨论

EB 病毒是一种人类普遍易感的双链 DNA 疱疹病毒,主要通过飞沫传播,人是其唯一的宿主。儿童为 EBV 感染的高发人群,流行病学调查显示,10 岁以下儿童 EBV 抗体阳性率可达 100%。儿童感染 EBV 后可表现为隐匿症状或以轻型呼吸道感染症状为主,由于儿童免疫功能尚未发育完善、免疫功能低,EBV 感染后也可发展为慢性活动性 EBV 感染及相关肿瘤等,EBV 感染的发展及预后在儿科研究中有重要价值。

患儿体内的 B 淋巴细胞是 EB 病毒原发感染的靶细胞,刺激活化的 CD8⁺T 细胞通过细胞毒性作用可特异性杀伤靶细胞,同时分泌细胞因子抑制免疫反应^[6]。CD4⁺T 细胞能刺激 T、B 细胞增殖分化,有效清除 EB 病毒。已感染的 B 细胞被大量杀灭,在此过程中释放大量的细胞因子导致肝脾肿大、发热、淋巴结肿大、咽峡炎等一系列临床症状^[7-8]。本研究显示,EBV-IM 和 EBV-HPS 患儿外周血淋巴细胞亚群计数及百分比存在不同特征。EBV-IM 组淋巴细胞计数明显升高,以 T 淋巴细胞升高为主,主要表现为 CD8⁺T 淋巴细胞异常增殖,与黄晓玲等^[9]研究结果一致。本研究实验组较对照组 CD19⁺B 淋巴细胞计数及百分比明显下降,可能与 CD8⁺T 淋巴细胞的异常扩增活化,并通过细胞毒作用直接杀死 EBV 感染的 B 淋巴细胞有关,与 Hoshino 等^[10]研究结果一致。王颖超等^[12]研究结果显示,在 EBV-IM 急性期 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 NK 细胞计数变化无差异;黎四平等^[13]研究结果显示,与对照组比较,EBV-IM 急性期 CD4⁺T 淋巴细胞百分比及绝对计数均明显降低,NK 细胞计数无明显差异;本研究结果 EBV-IM 组 CD4⁺T 淋巴细胞百分比下降、绝对计数与对照组水平相似,EBV-IM 组 NK 细胞明显升高,与 Lima 等^[11]结果一致,与王颖超等^[12]、黎四平等^[13]研究结果不一致,分析 NK 细胞增高可能与急性期 NK 细胞发挥抗病毒效应有关。目前尚不确定上述研究结果的差异是否与患儿的发病年龄、遗传背景、机体免疫功能、病毒荷载量等方面相关,有待进一步研究。

EBV 感染后的细胞免疫功能不足和缺乏是继发恶性组织增生症及淋巴瘤等重症疾病的主要原因^[14]。儿童因免疫系统尚未发育完善、抗原特异性靶点无法形成、免疫功能低等局限,且部分患儿存在免疫防线过于激烈和免疫系统天生缺陷,更易引发免疫系统病变而导致噬血细胞综合征等恶性疾病。本研究结果显示,EBV-HPS 组外周血淋巴细胞计数、CD3⁺T 淋巴

细胞计数、CD8⁺T淋巴细胞计数与EBV-IM组改变特点截然相反,提示CD3⁺T淋巴细胞在EBV-IM患儿中高度活化与增殖,有利于清除体内病毒;再结合EBV-HPS组CD4⁺T淋巴细胞计数、B细胞计数及NK细胞计数同时降低,也反映了EBV-HPS组患儿存在针对EBV的免疫缺陷,不能有效控制并清除病毒,机体免疫功能低下。值得提出的是,EBV-HPS组CD3⁺T淋巴细胞百分比升高,与EBV-IM变化一致,并不能单纯从细胞百分比说明EBV-HPS患儿处于细胞免疫激活状态。本研究分析总淋巴细胞及淋巴细胞亚群绝对值可知,EBV-HPS组除CD8⁺T淋巴细胞较对照组未减低外,其余淋巴细胞较对照组、EBV-IM均减低,差异有统计学意义,从上述抗病毒感染的机制可知,CD4⁺T细胞减少将大大减低机体抗病毒能力,分析淋巴细胞绝对值变化可提高EBV-IM与EBV-HPS的鉴别诊断,亦可从机体的免疫功能探索EBV-HPS的发病机制。CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞比值EBV-HPS显著高于EBV-IM组,说明EBV-HPS组患儿CD8⁺T淋巴细胞活化增殖能力低于EBV-IM组,其清除病毒的能力较弱,结合淋巴细胞计数EBV-HPS组CD8⁺T淋巴细胞计数远远低于EBV-IM组可进一步推断,EBV-HPS患儿免疫系统异常紊乱,免疫功能异常低下,与以往国内报道有所不同^[15]。

本研究表明,EBV-IM组外周血IgG、IgM、IgA水平均明显高于EBV-HPS组及对照组,与Coleman等^[16]研究结果一致,可能与EBV作为抗原刺激机体产生特异性抗体,形成免疫复合物,然后促使补体激活免疫细胞,引发强大的免疫效应有关,实验组间IgG、IgM、IgA的差异可辅助EBV-IM及EBV-HPS的鉴别诊断。EBV-HPS组患儿EBV-DNA拷贝数显著高于EBV-IM组,是否EBV-HPS患儿免疫功能低下与患儿本身存在免疫缺陷并在EBV的诱导下而表现出来,还是EBV较强的复制能力导致EBV感染所致疾病类型不同,产生的结局亦不同,仍需进一步研究,实验组间DNA拷贝数的显著差异可进一步提高EBV-IM及EBV-HPS的鉴别诊断。

总之,分析EBV-IM及EBV-HPS患儿外周血淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测结果,对EBV感染所致不同疾病类型发病机制有了进一步认识。两者截然相反的免疫功能特点,有助于EBV-IM及EBV-HPS的诊断及鉴别诊断,为临床治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Gao L, Ai J, Xie Z, et al. Dynamic expression of viral and cellular microRNAs in infectious mononucleosis caused by primary Epstein-Barr virus infection in children [J]. *Virol J*, 2015, 12: 208.
- [2] Hislop AD. Early virological and immunological events in Epstein-Barr virus infection [J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 15: 75-79.
- [3] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2005:821-827.
- [4] 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.儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J].*中华儿科杂志*,2016,54(8):563-568.
- [5] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004 Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [6] 邓士勇,陈明,王旭东,等.联合检测HLA-G、IL-6在传染性单核细胞增多症患儿中的诊断价值[J].*中国实验血液学杂志*,2018,26(4):1210-1214.
- [7] Kasahara Y, Yachie A, Takei K. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection [J]. *Blood*, 2001, 98(6): 1882-1888.
- [8] 夏忆,高钰,张庆,等. EB病毒合并多种病原体感染所致传染性单核细胞增多症的临床研究[J].*中国小儿血液与肿瘤杂志*,2018,23(3):143-147.
- [9] 黄晓玲,唐春晖.儿童传染性单核细胞增多症92例临床分析[J].*海南医学*,2008,19(1):94-95.
- [10] Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, et al. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8⁺T cells in acute infectious mononucleosis [J]. *J Clin Virol*, 2011, 50(3): 244-246.
- [11] Lima M, Teixeira Mdos A, Queiros L, et al. Immunophenotype and TCR-Vbeta repertoire of peripheral blood T-cells in acute infectious mononucleosis [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2003, 30(1): 1-12.
- [12] 王颖超,桂桂英,张秋堂.传染性单核细胞增多症和慢性活动性EB病毒感染患儿免疫功能分析[J].*中国全科医学*,2017,20(17):2089-2094.
- [13] 黎四平,陆小梅,刘绍基,等.传染性单核细胞增多症患儿免疫功能分析[J].*实用儿科临床杂志*,2012,27(16):1264-1266.
- [14] 张学亚,郭熙哲,吴诗馨,等. EB病毒感染合并噬血细胞综合征和霍奇金淋巴瘤临床分析[J].*中国实验血液学杂志*,2018,26(4):1072-1078.
- [15] 江和碧,张晓红. EB病毒感染患儿淋巴细胞亚群的变化及意义[J].*广州医药*,2013,44(5):28-30.
- [16] Coleman CB, Wohlford EM, Smith NA, et al. Epstein-Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines [J]. *J Virol*, 2015, 89(4): 2301-2312.

(收稿日期:2018-02-11)