

# EBV 感染相关噬血细胞综合征患者的免疫功能评价及相关性分析

张潇然<sup>1</sup> 刘业成<sup>2</sup> 刘继海<sup>2</sup> 朱华栋<sup>2</sup> 于学忠<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探索噬血细胞综合征(HLH)患者中 EB 病毒(EBV)感染患者的免疫功能状态。方法:回顾性分析北京协和医院急诊科 2015-01—2019-12 期间明确诊断为 HLH 患者的临床资料和相关免疫学指标。将血 EBV-DNA $>500$  copies/mL 定义为 EBV 感染阳性。使用 SPSS 19.0 软件,比较 EBV 阳性和 EBV 阴性 HLH 患者的免疫学差异,并分析 EBV-DNA 滴度水平和免疫指标是否有相关性。结果:EBV 阳性 HLH 患者较 EBV 阴性 HLH 患者病死率明显增高。在免疫学方面,EBV 阳性 HLH 患者补体 C4 更高,CD3<sup>+</sup>T 细胞计数显著减低,CD8<sup>+</sup>T 细胞计数显著减低,CD4/CD8 比值显著升高。相关性分析发现,补体 C4 和 EBV-DNA 滴度水平呈正相关( $R=0.418, P=0.000$ ),CD8<sup>+</sup>T 细胞水平和 EBV-DNA 滴度水平呈负相关关系( $R=-0.359, P=0.002$ ); CD4/CD8 水平和 EBV-DNA 滴度水平呈正相关关系( $R=0.402, P=0.000$ )。结论:EBV 感染的 HLH 患者预后较差,有明显减低的 CD3<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数以及更高的补体 C4,且补体 C4 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数都与 EBV-DNA 滴度显著相关。

**[关键词]** 噬血细胞综合征;EB 病毒感染;免疫功能状态

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.06.003

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

## The status of immune function and correlation analysis in patients with EBV infection-associated hemophagocytic syndrome

ZHANG Xiaoran<sup>1</sup> LIU Yecheng<sup>2</sup> LIU Jihai<sup>2</sup> ZHU Huadong<sup>2</sup> YU Xuezhong<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Emergency, Beijing Friend Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China; <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences)

Corresponding author: YU Xuezhong, E-mail: yxzjshyy@126.com

**Abstract Objective:** To explore the clinical characteristics of EBV infection in patients with hemophagocytic syndrome and to evaluate the immune function of such patients. **Method:** The clinical data and immunological results of patients with hemophagocytic syndrome were analyzed retrospectively from January 2015 to December 2019. Blood EBV-DNA $>500$  copies/mL was defined as positive for EBV infection. SPSS 19.0 software was used to compare the difference of immunology between EBV infected patients and non EBV infected patients, and to compare whether EBV-DNA level is related to clinical parameters. **Result:** Compared with EBV negative hemophagocytic syndrome patients, The EBV positive hemophagocytic syndrome patients had higher mortality. The complement C4 in EBV positive hemophagocytic syndrome patients was higher, the CD3<sup>+</sup>T cell count was significantly lower, the CD8<sup>+</sup>T cell count was significantly lower, the ratio of CD4/CD8 increased significantly. Correlation analysis showed that there was a negative correlation between CD8<sup>+</sup>T cell level and EBV-DNA level( $r=-0.359, P=0.002$ ), a positive correlation between CD4/CD8 level and EBV-DNA level( $r=0.402, P=0.000$ ), and a positive correlation between complement C4 and EBV-DNA level( $r=0.418, P=0.000$ ). **Conclusion:** EBV positive hemophagocytic syndrome patients had worse clinical outcome compared with EBV negative patients. Their number of CD3<sup>+</sup>T cells, CD8<sup>+</sup>T cells were significantly decreased and their complement C4 level was higher. Both CD8<sup>+</sup>T cells and complement C4 were significantly correlated with EBV-DNA level.

**Key words** hemophagocytic lymphohistiocytosis; EB virus infection; immune function status

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院急诊科(北京,100050)

<sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院急诊科  
通信作者:于学忠,E-mail:yxzjshyy@126.com

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),又称噬血淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是侵袭性免疫过度活化综合征的一种,严重者可危及生命;是由多种原因造成自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和 T 细胞(主要是 CD8<sup>+</sup> T 细胞)功能缺陷,引起大量炎症细胞因子释放,造成机体巨噬细胞活化,机体脏器、组织损伤的一组临床综合征<sup>[1-2]</sup>。多种破坏免疫系统稳态的事件均可引起 HLH,免疫失调与未受抑制的炎症同时存在是 HLH 的最大特点<sup>[3]</sup>,EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-associated hemophagocytic syndrome, EBV-AHS)是感染所致 HLH 中的常见类型。EB 病毒又称人类  $\gamma$ -1 疱疹病毒,是一种嗜 B 淋巴细胞的线性双链 DNA 病毒,在人群中普遍易感。EBV 通常以潜伏感染和裂解性感染两种状态存在,其中潜伏性感染最常见<sup>[4]</sup>。无论是先天性还是后天性 HLH,EBV 都是最常见的触发因素,而未经治疗的 EBV-AHS 常常是致命的<sup>[5-6]</sup>,特别是 EBV-DNA 定量分析持续增高者。

由于免疫失调与未受抑制的炎症同时存在是 HLH 的最大特点,而 EBV 感染发展到 EBV-AHS 亦是免疫异常导致,因此此类患者的免疫功能可能存在很大的缺陷。免疫功能的缺陷会增加机体对各种病原学的易感性<sup>[7-8]</sup>。目前临床对患者体液免疫和细胞免疫的监测评估手段有限,近几年有研究发现,T 细胞亚群中各类型细胞的计数和比例能部分反应机体细胞免疫的功能状态。其中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的大量破坏也可影响体液免疫功能<sup>[9]</sup>。但目前的关于免疫功能评价多是基于对 AIDS 患者的研究。对于 EBV 等其他病毒感染患者的免疫功能评价研究相对较少,且评价指标有限,更没有研究分析过 EBV 阳性 HLH 患者 EBV-DNA 水平和免疫相关指标的关系。基于此,我们借鉴对 AIDS 患者及免疫病患者的免疫功能评价方法,以 T 细胞亚群、免疫球蛋白、补体水平作为观察指标,来对 HLH 特别是其中的 EBV-AHS 进行免疫功能评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取北京协和医院急诊科 2015-01—2019-12 期间明确诊断 HLH 且临床资料完整的患者。主要入选标准:年龄  $\geq 14$  周岁;HLH 符合 2004 年 HPS 修订版标准<sup>[3]</sup>;在分子水平识别出 HLH 相关基因突变,或者满足以下 8 项中的 5 项:①发热,体

温  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ;②脾大;③外周血细胞减少,并至少有 2 项:血红蛋白  $< 9\text{ g/dL}$ 、中性粒细胞绝对值  $< 1 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数  $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ;④高三酰甘油血症(空腹三酰甘油  $> 265\text{ mg/dL}$ )和(或)低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原  $< 150\text{ mg/dL}$ );⑤骨髓、脾脏、淋巴结或肝脏中有噬血现象;⑥NK 细胞活性减低;⑦铁蛋白  $> 500\text{ ng/mL}$ ;⑧可溶性 CD25(可溶性 IL-2 受体  $\alpha$ )升高。其中,对明确诊断为 EBV 感染患者的定义为:外周血浆 EBV-DNA 拷贝数  $> 500\text{ copies/mL}$ 。剔除标准:①临床记录或实验室检查存在缺项者;②所有儿童(年龄  $< 14$  岁)HLH 患者。

### 1.2 研究方法

统计入选对象的免疫指标,包括补体 C3、C4、免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA、CD19<sup>+</sup> B 细胞、CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> T 细胞、CD38<sup>+</sup> T 细胞、CD4/CD8 等。同时统计所有 EBV 感染患者,以 EBV-DNA 拷贝数  $500\text{ copies/mL}$  为分组界限,分为 EBV 阳性和 EBV 阴性的 HLH 患者。比较 2 组间免疫指标差异,同时分析所有入选患者免疫指标和 EBV-DNA 滴度的关系。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料经正态性检验,确定全部数据为正态分布,结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示,并对以上计量资料作 Levenestatic 方差齐性检验。计量数据比较进行独立样本  $t$  检验,等级资料检查指标比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。相关和回归分析应用 Pearson 相关或 Spearman 相关和线性回归分析。所有的检验均为双侧检验,  $\alpha = 0.05$  为检验水准。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 免疫功能评价

根据纳入及排除标准共入选 298 例 HLH 患者,其中 EBV 阳性 HLH 患者 75 例,好转 40 例(53.33%),死亡 35 例(46.67%);EBV 阴性 HLH 患者 223 例,好转 145 例(65.02%),死亡 78 例(34.98%)。2 组间病死率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

分析 2 组患者的相关免疫指标,EBV 阳性 HLH 患者补体 C4 偏高,CD3<sup>+</sup> T 细胞计数显著减低,CD8<sup>+</sup> T 细胞计数显著减低,CD4/CD8 比值显著升高。见表 1。

### 2.2 相关性分析

我们把 EBV-DNA 的载量按滴度分为 5 个水

平:( $<500$ ,  $500\sim 10^4$ ,  $>10^4\sim 10^5$ ,  $>10^5\sim 10^6$ ,  $>10^6$ ),分别评价各临床免疫指标和 EBV-DNA 载量水平高低的相关性。

免疫指标方面补体 C4 和 EBV-DNA 滴度水平呈正相关( $R=0.418$ ,  $P=0.000$ ),见图 1a。CD8<sup>+</sup>T 细胞水平和 EBV-DNA 滴度水平呈负相关关系( $R=-0.359$ ,  $P=0.002$ ),见图 1b。CD4/CD8 水平和 EBV-DNA 滴度水平呈正相关关系( $R=0.402$ ,  $P=0.000$ ),见图 1c。CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 细胞水平和 EBV-DNA 滴度水平呈负相关关系( $R=-0.362$ ,  $P=0.004$ ),见图 1d。

表 1 免疫功能评价

免疫指标	EBV 阳性 HLH ( $n=75$ )	EBV 阴性 HLH ( $n=223$ )	<i>P</i>
补体 C3/( $g\cdot L^{-1}$ )	0.93±0.39	0.99±0.40	0.542
补体 C4/( $g\cdot L^{-1}$ )	0.26±0.09	0.21±0.10	0.018
IgG/( $g\cdot L^{-1}$ )	11.06±5.51	12.93±7.24	0.210
IgM/( $g\cdot L^{-1}$ )	0.88±0.76	1.15±0.86	0.142
IgA/( $g\cdot L^{-1}$ )	2.32±1.31	2.25±2.06	0.868
CD19 <sup>+</sup> B 细胞/ $\mu L$	76.14±75.03	57.23±84.60	0.572
CD3 <sup>+</sup> T 细胞/ $\mu L$	525.48±445.69	865.86±839.89	0.041
CD4 <sup>+</sup> T 细胞/ $\mu L$	251.78±227.82	270.65±222.63	0.723
CD8 <sup>+</sup> T 细胞/ $\mu L$	238.13±264.34	539.51±774.84	0.035
CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> T 细胞/ $\mu L$	251.71±228.30	282.00±227.59	0.610
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> T 细胞/ $\mu L$	137.12±214.27	314.28±571.26	0.109
CD38 <sup>+</sup> T 细胞/ $\mu L$	225.75±271.81	520.64±835.39	0.083
CD4/CD8	1.70±1.79	0.91±0.98	0.023

### 3 讨论

EB 病毒是 1964 年由 Epstein 和 Barr 从 Burkitt 淋巴瘤细胞中首次发现,又称人类  $\gamma$ -1 疱疹病毒,是一种嗜 B 淋巴细胞的线性双链 DNA 病毒。EBV 在人群中普遍易感,全世界超过 95% 的人感染过 EBV。EBV 感染可引起全身各系统、器官的疾病,包括传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM),慢性活动性 EBV 感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)和 EBV-AHS。我们的研究发现 EBV-AHS 较非 EBV-AHS 有更高的死亡率。EBV 感染患者发生 EBV-AHS 的机制尚不明确,推断其可能原因包括下述 3 项因素。其一, NK 细胞活性。研究表明,

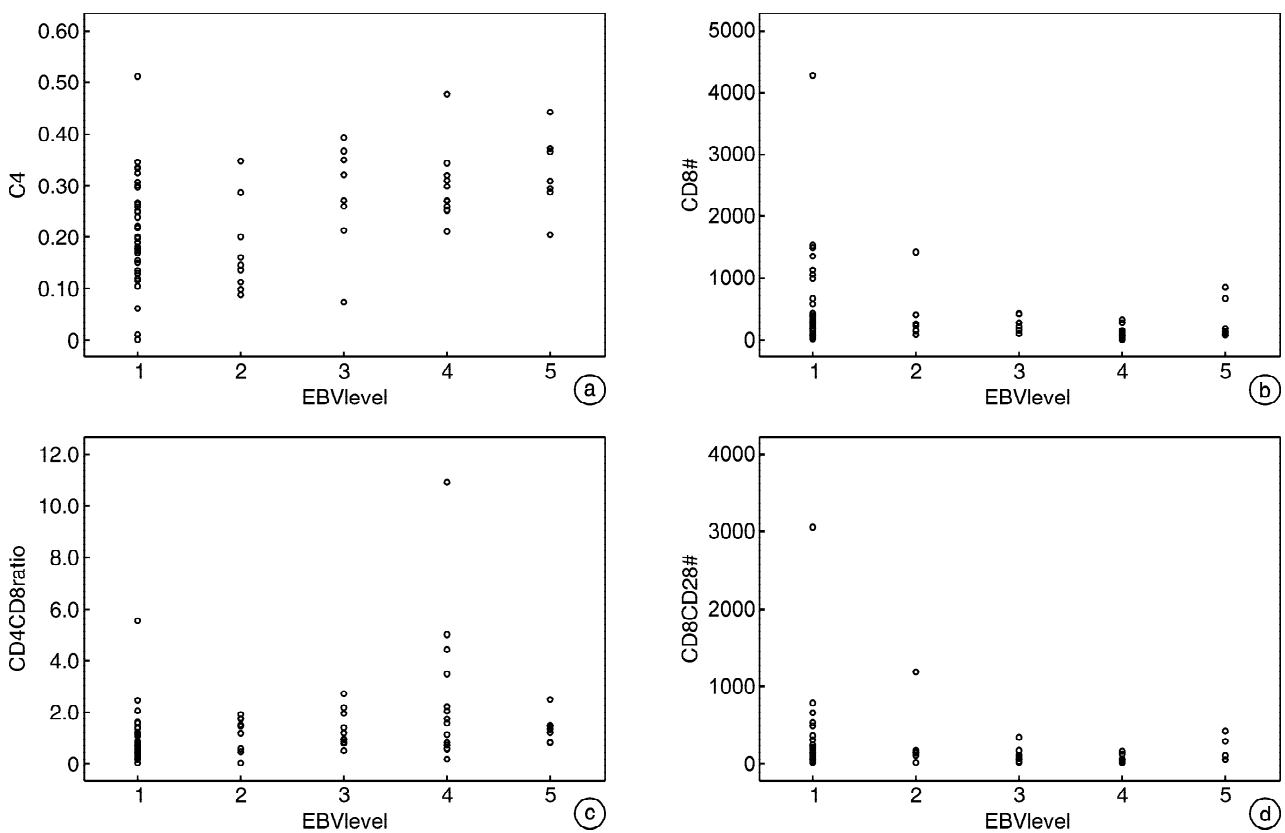
相较于普通 IM 患者, EBV-AHS 患者 NK 细胞活性较低甚至缺乏, EBV-DNA 载量高达  $10^3\sim 10^6$  copies/mL,而前者所具备的病毒载量相对偏低(EBV-DNA 拷贝数通常为  $10^2\sim 10^3$  copies/mL)。所以,推测 EBV 感染早期 NK 细胞可能有阻断 IM 进展的保护功能,以避免疾病发展为 EBV-AHS<sup>[10]</sup>。其二, EBV 感染的细胞类型。IM 和 CAEBV、EBV-AHS 时, EBV 感染的细胞并不相同,普通 IM 患者感染的是 B 淋巴细胞,后者则对 T、NK 淋巴细胞造成感染,并致使机体免疫功能遭受严重破坏以及 EBV 清除障碍,继而引发 EBV 持续性感染。由此也可以推断, EBV 感染的细胞类型、感染者体内的 EBV 高载量是导致该病进展的重要激活因素<sup>[11-12]</sup>。同时, CAEBV、EBV-AHS 时 EBV 感染的细胞有所不同,分别是 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,且 EBV 基因对 Bcl-2 蛋白拟似物 BHRF1 蛋白完成编码,存在抗凋亡活性。所以推断 EBV-AHS 患者 BHRF1 蛋白对 EBV 感染的 CD8<sup>+</sup>T 细胞凋亡和持续活化存在抑制作用<sup>[13]</sup>。同时,此类患者 CD5 表达也呈显著下降,并由此造成 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、巨噬细胞非正常性地活化增生<sup>[14-15]</sup>。其三,遗传背景。研究显示,相较于西方国家,亚裔人群 EBV 相关性 NK/T 细胞淋巴瘤、EBV-AHS 和 CAEBV 的发病率明显偏高,然而该机制目前尚不明确。

EBV-AHS 最突出的表现为免疫功能异常。在人体固有免疫中,补体可辅助和补充特异性抗体,具有介导免疫溶菌、溶血及清除被病毒感染的细胞等作用。研究表明,受 EBV 感染影响, B 细胞表面呈现出部分 EBV 的蛋白抗原表达,即便不存在抗体同样能够活化补体替代途径,由此生成 C 裂解片段且沉积在细胞膜表面,进而加速 APC 识别,并将感染细胞予以消灭清除。在我们的研究中,补体 C4 显著升高,进一步证实了补体在 EBV-AHS 发生发展中的作用。

EBV 阳性 HLH 患者体内 EBV 多为慢性活动性感染, EBV 感染后,藉由激活 TLR9 通路可对 IFN- $\alpha$  的释放产生诱导机制,继而促使 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞活化<sup>[16]</sup>。在我们的研究中,发现 EBV 阳性 HLH 患者 CD3<sup>+</sup>T 细胞计数显著减低。可见在此过程中 CD3<sup>+</sup>T 细胞的活化和 CD3<sup>+</sup>T 细胞计数显著减低同时存在。有趣的是,宋红梅等<sup>[17]</sup>关于儿童慢性活动性 EBV 感染的研究中,其实实验室检查数据表明, CAEBV 患者体内的 EBV 复制活动大量存在,同期宿主检测 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞均低于正常指标值,其可能因素系

CAEBV 慢性活动性所致。该研究同时发现,共 9 例观察对象中,7 例合并感染 T 和 NK 细胞,2 例感染 NK 细胞,以前者临床症状更加严重且预后较不

理想。免疫失调与未受抑制的炎症同时存在,这是 HLH 与其他免疫激活综合征、免疫缺陷及炎症状态的区别之处<sup>[3]</sup>。



a.患者补体 C4 和 EBV-DNA 滴度水平的 Spearman 相关性分析结果;b.患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平和 EBV-DNA 滴度水平的 Spearman 相关性分析结果;c.患者 CD4/CD8 水平和 EBV-DNA 滴度水平的 Spearman 相关性分析结果;d.患者 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 细胞水平和 EBV-DNA 滴度水平的 Spearman 相关性分析结果

图 1 免疫指标与 EBV-DNA 滴度水平的相关性分析

我们在研究中发现 EBV 阳性 HLH 患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数显著更低。已有文献报道,EBV 可引起机体细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte,CTL)反应,其编码的 BCRF1 系 IL-10 的功能同源体,藉由 TAP 非依赖信号通路对 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应、CD8<sup>+</sup> CTL 反应产生诱导或激活效果<sup>[18]</sup>。如机体免疫功能未受损伤,EBV 感染人体的 B 淋巴细胞,病毒的接触或感染可引起 CD8<sup>+</sup>T 细胞介导的适应性免疫应答清除大部分处于增殖期感染的 B 细胞,同时介导残留 B 细胞内的 EBV 进入潜伏感染。EBV 可潜伏于 B 淋巴细胞内,伴随细胞周期进展完成单拷贝复制,如 EBV 过度复制,会受到机体免疫机制的清除,以保证机体与 EBV 处于平衡状态。然而,不论何种原因,当潜伏感染的 EBV 被激活后大量复制,机体可能再次面临病理状态,发展为 CAEBV<sup>[19]</sup>。陈丹等<sup>[20]</sup>研究

指出,CAEBV 患者查外周血发现 NK/T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 等细胞均低于正常值,表明此类患者缺乏 EBV 免疫应答机能,无法完整清除 EBV。此外,T 细胞激活亚群检测指标如 CD38<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞等低于正常值,也表明患者暂不具备细胞免疫清除 EBV 的能力,隐性感染风险加剧<sup>[21]</sup>。

同时,衡量机体免疫水平的参考指标包括 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的比值,如比值下降,则证明细胞免疫功能趋于衰退,是疾病严重程度和预后不良的重要指标之一<sup>[22]</sup>。临床常见比值降低的疾病还有 AIDS、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)肾病、IM、急性巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染、骨髓移植恢复期等。值得注意的是在相关性分析中,我们发现的 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平与 EBV-DNA 滴度水平呈负相关关系和补体 C4 与 EBV-DNA 滴度水平呈正相关关系,

进一步证实了EBV在HLH患者免疫损害中的作用机制可能和HIV病毒有类似之处。

总之,在HLH发生发展过程中,免疫系统过度活化是重要的特点,而EBV感染相关HLH患者有着更高的死亡率,他们的免疫功能状态变化更为复杂,值得给予更多的关注。我们的研究对此进行了初步的探索,获得了一些有意义的结果,但毕竟为一单中心的数据,且样本量有限,存在一定的局限性。期待以后有更大规模的多中心研究进行更深层次的探索。

#### 参考文献

- [1] Ali S, AlThubaiti S, Renzi S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a sign of poor outcome in pediatric Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(1): e13319.
- [2] Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584.
- [3] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4041.
- [4] Chesnokova LS, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus infection mechanisms[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(11): 545-548.
- [5] Ru Y, Chen J, Wu D. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(3): 283-290.
- [6] Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection[J]. *Emerg Infect Dis*, 2000, 6: 601-608.
- [7] Möhl BS, Chen J, Park SJ, et al. Epstein-Barr virus fusion with epithelial cells triggered by gB is restricted by a gL glycosylation site[J]. *J Virol*, 2017, 91(23).
- [8] 石秀珍,王会平,潘莹,等. CD4+CD25+Treg细胞和T细胞亚群评估再生障碍性贫血患者免疫状态的对比研究[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(6): 628-632.
- [9] Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality[J]. *PloS Pathog*, 2014, 10(5): e1004078.
- [10] Dupré L, Andolfi G, Tangye SG, et al. SAP controls the cytolytic activity of CD8+ T cells against EBV-infected cells[J]. *Blood*, 2005, 105(11): 4383-4389.
- [11] Kimura H, Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases[J]. *Front Pediatr*, 2019, 6: 417.
- [12] Kakahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection[J]. *Oncol Hematol*, 2002, 44(3): 283-294.
- [13] Henderson S, Huen D, Rowe M, et al. Epstein-Barr virus encoded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(18): 8479-8483.
- [14] Toga A, Wada T, Sakakibara Y, et al. Clinical significance of clonal expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr Virus (EBV)-infected CD8+ T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(12): 191923-191932.
- [15] Wada T. Downregulation of CD5 and dysregulated CD8+ T-cell activation[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(9): 776-780.
- [16] Lim WH, Kireta S, Russ GR, et al. Human plasmacytoid dendritic cells regulate immune responses to Epstein-Barr virus (EBV) infection and delay EBV-related mortality in humanized NOD-SCID mice[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1043-1050.
- [17] 宋红梅. 儿童慢性活动性 EB 病毒感染[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, (8): 583-585.
- [18] Saulquin X, Bodinier M, Peyrat MA, et al. Frequent recognition of BCRF1, a late lytic cycle protein of Epstein-Barr virus, in the HLA-B\*2705 context: evidence for a TAP-independent processing[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(3): 708-715.
- [19] 申昆玲,段红梅. EB病毒感染的现状和诊治进展[G]//中华医学会.第十届全国儿科学新进展,急重症诊治新技术学术会议论文集,2009.
- [20] 陈丹,钱家鸣.慢性活动性 EB 病毒感染[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(10): 1193-1197.
- [21] 邢燕,宋红梅,李太生,等.慢性活动性 EB 病毒感染外周血淋巴细胞免疫亚群变化特征的研究[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(6): 441-445.
- [22] 叶中绿,庞伟君,黄秀兰. EB 病毒感染患儿细胞因子水平与 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(12): 2306-2308.

(收稿日期:2020-04-13)