

· 论著 ·

传染性单核细胞增多症和慢性活动性EB病毒感染淋巴细胞亚群变化

钱冰涛 刘芳 毕淑英 王晶 王泽芯 宋庆*

航天中心医院儿科(北京 100049)

【摘要】目的 探讨EB病毒感染所致的儿童传染性单核细胞增多症(IM)和慢性活动性EB病毒感染(CAEBV)两组外周血中淋巴细胞亚群变化并且对比两组外周血EBV-DNA水平,探讨EBV感染导致的传染性单核细胞增多症发展为慢性活动性EB病毒感染的高危因素。**方法** 选取航天中心医院2015年1月至2021年8月儿科病房住院并确诊为EBV感染的IM115例和CAEBV13例的临床资料及实验室检测结果进行回顾性分析,分析感染EB病毒后的传染性单核细胞增多症和慢性活动性EBV感染患儿的临床特点。选取同期体检健康儿童73例比较患儿感染EBV后淋巴细胞亚群的变化,采用Python软件方法统计学分析,配对t检验比较组间差异。**结果** 传染性单核细胞增多症(IM)115例、慢性活动性EB病毒感染(CAEBV)13例及对照组正常儿童73例外周血中淋巴细胞免疫亚群。采用配对t检验分别比较3组淋巴细胞亚群的变化是否有统计学差异。IM组CD3、CD8、NK细胞绝对值显著高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义;IM组CD4、B淋巴绝对值显著低于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。CAEBV组CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞绝对值显著低于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。CAEBV组CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞绝对值显著低于IM组($P<0.05$),差异有统计学意义。**结论** EB病毒感染引起的IM患儿存在免疫失衡,IM患儿外周血中CD8+T和总CD3细胞在明显增多,CD4、B淋巴细胞较正常儿童相对减少。而CAEBV儿童存在着严重免疫功能紊乱和免疫功能低下,CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞计数均明显低于正常儿童和IM组。EB病毒感染的患儿检测外周血中淋巴细胞亚群变化、EB病毒核酸载量有助于鉴别诊断和评估病情。

【关键词】 EB病毒; 传染性单核细胞增多症; 慢性活动性EB病毒感染; 淋巴细胞亚群; 儿童

【中图分类号】 R512.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.4.049

Summarize Lymphocyte Subsets in Children with EBV Infectious Mononucleosis(IM) and Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection

QIAN Bing-tao, LIU Fang, BI Shu-ying, WANG Jing, WANG Ze-xin, SONG Qing*.

Department of Pediatrics, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: Objective To compare the characteristics of peripheral blood lymphocyte subsets and EBV-DNA levels in children with EBV infectious mononucleosis(IM) and chronic active Epstein-Barr virus infection(CAEBV),which explore the high risk factors of EBV infectious mononucleosis developing into chronic active EB virus infection. **Methods** The clinical data and laboratory test results of IM 115 patients and 13 CAEBV patients in pediatrics of the Aerospace Center Hospital from January 2015 to August 2021 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics of IM and CAEBV children were analyzed. 73 healthy children in the same period were selected to compare the changes of lymphocyte subsets after EBV infection. The changes of EBV-DNA, lymphocyte subpopulation were detected and compared among the three groups. **Results** There were 115 cases of infectious mononucleosis (IM), 13 cases of chronic active EB virus infection (CAEBV) and 73 cases of normal children in the control group. Paired t-test was used to compare the changes of lymphocyte subsets in the three groups. The absolute values of CD3, CD8 and NK cells in IM group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The absolute values of CD4 and B lymphocytes in IM group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). The absolute values of CD3, CD4, CD8, B lymphocytes and NK cells in CAEBV group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The absolute values of CD3, CD4, CD8, B lymphocytes and NK cells in CAEBV group were significantly lower than those in IM group ($P<0.05$). **Conclusion** There is an imbalance in lymphocyte subsets and disturbance in cellular immunity in children with EBV infectious, which maybe associated with actively EBV infection. CD8 and CD3 cells in IM children were significantly increased compared with normal children, and CD4 and B lymphocytes were relatively reduced. However, CAEBV children had severe immune dysfunction and low immune function. The counts of CD3, CD4, CD8, B lymphocytes and NK cells were significantly lower than those of normal children and IM. Detection of peripheral blood lymphocyte subsets in children with EBV infection is helpful to the diagnosis and differential diagnosis of IM and CAEBV.

Keywords: Epstein-Barvirus; Infectious Mononucleosis; Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection; Lymphocyte Subsets; Children

EB病毒(epstein-barr virus, EBV)于1964年在非洲儿童的淋巴瘤组织培养中提取发现,属于疱疹病毒科γ亚科。EB病毒主要通过唾液传播,常侵犯咽部上皮细胞出现感染,EB病毒感染非常普遍,在全球成人人群中血清EBV抗体IgG阳性高达90%以上^[1]。EB病毒与其他疱疹病毒成员一样,EB病毒常

在B细胞内复制增殖,在B细胞内有活跃期和潜伏期。潜伏期其能够通过EBV病毒蛋白的有限表达,从而达到躲避宿主的免疫监视。在潜伏状态下EBV编码的核心基因EBNA确保了病毒基因组的存活,而这些感染和免疫逃逸状态伴随着肿瘤转化的风险。EB病毒感染患儿诊断明确后,应当评估其体液免疫和

【第一作者】 钱冰涛,女,副主任医师,主要研究方向:儿内科。Email: 18511696890@163.com

【通讯作者】 宋庆,女,主任医师,主要研究方向:儿内科。Email: sq19700607@126.com

细胞免疫功能状态,并且评估EB病毒感染后淋巴细胞形态,有助于鉴别EB病毒感染相关淋巴细胞增殖性疾病^[2]。

初次EB病毒感染,又称为急性原发性EB病毒感染(AEBV)在儿童期比较常见,可以是有症状亚临床感染,也可以表现为传染性单核细胞增多症(IM)。成年人血清学EBV壳蛋白抗原IgG抗体(viral capsid antigen-IgG, VCA-IgG)阳性率高达90%以上,多数为亚临床的AEBV,少数成人也可表现为传染性单核细胞增多症(IM)。EBV感染有临床症状的患者中检出EBV核酸阳性率达40%~70%,且发热、咽痛、淋巴结肿大等临床症状发作后2周时外周血EBV核酸阳性率增至90%^[3]。

初次EBV感染后病毒被免疫系统识别产生抗体,免疫系统消灭EB病毒促使其进入潜伏感染状态。排出免疫缺陷性疾病后,极少数患儿感染EB病毒后其体内B细胞或T细胞、NK细胞出现了克隆性增生。这种感染EB病毒后机体经历了潜伏期到活跃期,其临床表现为IM样临床表现持续或出现病情反复。通常EB病毒抗体检查提示EB病毒的潜伏再激活异常改变,我们将其诊断为慢性活动性EBV感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)。虽然慢性活动性EB病毒感染极其罕见,但本病对多个脏器造成损伤是不可逆的临,病情凶险。故临床上对于IM症状持续或反复的患儿,一定要完善相关检查评估病情,尽早识别CAEBV并积极血液科化疗治疗^[4]。EB病毒感染后IM通常外周血EBV-DNA可自行恢复正常,临床症状逐渐缓解。而EB病毒持续感染患儿外周血中也会持续检测到高水平的EBV-DNA,其IM样临床症状持续或反复,通常提示预后较差。各位临床专家对CAEBV越来越关注,究其原因其病情复杂且凶险,诊断和治疗方案复杂,并且死亡率极高^[5]。EB病毒感染后IM样临床症状持续或出现病情反复,并且外周血EBV核酸拷贝数持续高拷贝水平或血清铁蛋白、CRP、白介素、干扰素等炎症指标进行性升高,临床需警惕慢CAEBV和EBV噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症等疾病。

本文通过对感染EB病毒的儿童传染性单核细胞增多症(IM)和慢性活动性EB病毒感染(CAEBV)患儿临床表现以及全血EBV-DNA拷贝水平对比,分析IM患儿病情进展出现CAEBV的临床危险因素。分析两组外周血淋巴细胞亚群的变化特点,比较两组患儿感染EB病毒后其细胞免疫功能,尝试分析细胞免疫的变化对临床诊疗意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2015年1月至2021年8月期间儿科病房住院治疗并确诊为EBV感染的IM和CAEBV临床资料进行回顾性分析,本研究通过航天中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 EBV感染的IM诊断标准 临床表现满足临床指标任意3项,并且满足实验室指标:EBV-VCA-IgM阳性和EBV-VCA-IgG阳性,EBV-NA-IgG阴性^[6]。

1.3 EBV感染的CAEBV诊断标准 患儿病程满足IM类似临床表现持续或反复发作3个月以上,有EB病毒感染的组织病理证据,并且排除目前已知其他系统疾病所致的上述临床表现,可以临床诊断CAEBV^[1]。

1.4 分组及评估 应用流式细胞仪检测住院的EBV感染的传染性单核细胞增多症(IM)、慢性活动性EB病毒感染(CAEBV)及正常儿童外周血淋巴细胞免疫亚群,对比淋巴细胞亚群评估免疫功能。应用实时荧光定量PCR法检测EBV-DNA水平,对比CAEBV和IM的血清EBV-DNA水平,同时对比CAEBV血清及细胞内EBV-DNA水平。

随访:本院住院治疗的IM和CAEBV患儿均通本院门诊复诊检查评估。收集患儿住院治疗期间临床资料和门诊复诊实验室检查数据以及预后等。

1.5 统计学处理 我们使用配对t检验去比较IM、CAEBV、正常儿童3组淋巴细胞亚群的变化是否有统计学差异。

2 结果

2.1 一般资料 EBV-IM患儿共115例,根据EBV相关抗体类型判断,均为EBV原发感染。EBV-IM患儿男62例,女53例;男女比例为1.29:1.00;发病年龄1~14岁。EBV-IM患儿5岁以下发病56例(59.6%),EBV-IM患儿5岁以上发病38例(40.4%)。CAEBV共13例,根据EBV相关抗体类型判断,均为EBV感染再激活。13例中男5例,女8例;男女比例为1.29:1.00;发病年龄1~13岁。

2.2 临床症状及体征 115例IM患儿均符合入组标准,为原发性期EBV感染,EBV核心抗原(NA)-IgG均为阴性。EBV感染IM患儿的临床表现中以持续发热、咽颊炎、淋巴结大、肝脾大为主要临床表现,共74例,占78.2%。IM患儿初次查外周血异型淋巴细胞大于10%共64例(68.0%),初次查外周血异型淋巴细胞小于10%共30例(32.0%)。

本次回顾性收集资料EBV感染住院病例中CAEBV发生率为10.15%(13/128),CAEBV组患儿热程明显长于IM组患儿,肝脏和脾脏肿大程度均较IM组患儿明显。13例CAEBV患儿EBV衣壳抗原(CA)IgG均为阳性,提示既往感染EBV病毒;并且EBV核心抗原(NA)-IgG均为阳性,提示既往感染EBV后进入潜伏期表达核心抗原。若同时出现EB病毒衣壳抗原(CA)IgM或EB病毒早期抗原(EA)IgG阳性,提示存着潜伏期后EBV感染再激活。随访至2023年12月31日,13名CAEBV均化疗治疗后,行造血干细胞移植术,移植后合并肺、肠道感染和不同程度的排异反应,生存率100%。

2.3 EBV-DNA水平对比 EBV感染的CAEBV患儿13例,IM患儿115例,应用实时荧光定量PCR法检测EBV-DNA水平,临床载量EBV-DNA低于 10^3 为阴性。对比CAEBV和IM的血清EBV-DNA水平。IM组有76例EBV-DNA载量低于 10^3 ,39例EBV-DNA载量高于 10^3 。IM组血清EBV-DNA阳性组载量均值为 $(1.84 \times 10^3)/\text{mL}$,CAEBV组血清EBV-DNA载量均高于 10^3 ,均值为 $(8.27 \times 10^5)/\text{mL}$,($P < 0.05$),两组对比其差异有统计学意义。

对比CAEBV组血清和外周血单个核细胞(PBMC)EBV-DNA水平。CAEBV组血清EBV-DNA载量均值为 $(8.27 \times 10^5)/\text{mL}$,CAEBV组外周血单个核细胞(PBMC)EBV-DNA载量均值为 $(5.7 \times 10^7)/\text{mL}$,($P < 0.05$),两组比较其差异有统计学意义。

结论:CAEBV组血清EBV-DNA载量显著高于IM组,差异

有统计学意义。并且CAEBV组外周血单个核细胞(PBMC)EBV-DNA载量显著高于血清EBV-DNA载量,有助评估CAEBV患儿其感染状态。表明EBV在CD8+细胞、B细胞、NK细胞内复制扩增。

2.4 淋巴细胞亚群对比 对比EBV感染的IM115例和CAEBV13例及对照组正常儿童73例外周血淋巴细胞免疫亚群,采用配对t检验分别比较3组淋巴细胞亚群的变化是否有统计学差异。评估免疫功能及CAEBV危险因素分析。

实用配对t检验去比较IM组和CAEBV组淋巴亚群变化。结果,见表1:IM组CD3、CD8、NK细胞绝对值显著高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义;IM组CD4、B淋巴绝对值显著低于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。CAEBV组患儿外周血淋巴细胞亚群的CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞绝对值显著低于对照组($P<0.05$),两组之间淋巴细胞亚群的差异有统计学意义。

结论:EBV感染引起的IM儿童CD8+T和总CD3细胞在明显增多,CD4、B淋巴细胞较正常儿童相对减少。而CAEBV儿童存着严重免疫功能紊乱和免疫功能低下,CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞计数均明显低于正常儿童。

采用配对t检验去比较EBV感染的IM和CAEBV外周血淋巴细胞免疫亚群的变化是否有统计学差异。

结果(表2):CAEBV组CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞绝对值显著低于IM组($P<0.05$),差异有统计学意义。结论CAEBV组患儿细胞免疫功能明显低下。

表1 IM、CAEBV、对照组淋巴细胞亚群对比(M, $10^9/L$)

组别/淋巴	CD8	NK	CD3	CD4	B淋巴
IM	6881.98	843.17	9139.25	1534.06	479.16
CAEBV	480.15	102.92	855.92	350.00	40.23
对照组	1187.67	534.28	3482.22	2022.78	1086.89
P值IM/对照	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$
P值CAEBV/对照	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$

表2 IM组和CAEBV组淋巴亚群变化对比(M, $10^9/L$)

组别/淋巴	CD8	NK	CD3	CD4	B淋巴
IM	6881.98	843.17	9139.25	1534.06	479.16
CAEBV	480.15	102.92	855.92	350.00	40.23
P值	0.0001	0.007	0.001	0.018	0.001
	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$

3 讨论

传染性单核细胞增多症(IM)是一种原发性EB病毒感染,其临床表现包括发热、咽颊炎、颈部淋巴肿大和肝、脾肿大。危险的并发症包括自发性脾破裂和上气道梗阻。IM实验室检查结果血常规最常见为淋巴细胞增多,淋巴细胞增多指外周血涂片中白细胞分类计数淋巴细胞大于50%,或外周血淋巴细胞绝对计数大于4500/ μL 。外周血涂片可见异型淋巴细胞,且比例超过淋巴细胞总数10%,或外周血异型淋巴细胞绝对计数大

于 $1\times 10^9/L$ 。前瞻性研究中纳入150例患者,发热、咽痛等呼吸道感染症状1月内完全缓解,13%的患者疲劳、乏力症状持续半年左右^[7]。绝大多数原发性EBV感染的IM患者能够通过自己免疫系统清除EB病毒,对症治疗后临床症状缓解,顺利康复,并产生持久免疫力。阿昔洛韦、更昔洛韦等核苷类似物,通过抑制EBV DNA聚合酶而抑制EBV复制,对缓解发热、咽痛症状有效果,并不能改善预后。EBV感染后的预后和机体免疫应答反应清除并抑制EBV再激活相关。

慢性活动性EB病毒感染(CAEBV)是极其罕见的疾病,其血液中EBV-DNA水平显著升高,淋巴细胞增殖性改变并出现器官浸润。病情进展迅速,可能会死于多脏器功能衰竭、EBV-HLH、EBV相关淋巴瘤。在美国CAEBV患者最常引起B或T细胞的疾病,而在亚洲通常引起T或NK细胞疾病。CAEBV有效的治疗方法是化疗后造血干细胞移植^[8]。

本实验CAEBV组血清EBV-DNA载量显著高于IM组,差异有统计学意义。IM患儿约2周时血清EBV-DNA阳性率高达90%,随着发热、咽痛等临床症状好转,复查血清EBV-DNA多数为阴性^[9]。文献报道了2例患儿IM样临床症状不缓解,病情病情进展迅速,血清中持续高水平EBV-DNA载量,确诊为重症CAEBV^[10]。外周血中EBV-DNA持续较高拷贝水平或者逐渐升高,其对CAEBV的特异性高。而EBV抗体水平升高不能反应病情进展情况,但有助于评估是否存在潜伏期病毒再激活^[8]。CAEBV是一种罕见的疾病,患者通常会出现肝功能衰竭、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、冠状动脉瘤、EBV浸润性T细胞损害器官功能或治疗无效的T细胞淋巴瘤。化疗后造血干细胞移植是唯一的治疗方法,在疾病发展到不可逆转阶段之前做出正确诊断并启动移植至关重要^[11]。

本实验CAEBV组患儿外周血细胞内单个核细胞(PBMC)EBV-DNA载量显著高于血清EBV-DNA载量。CAEBV患者血浆或血清中EBV-DNA持续高拷贝水平可能提示病情严重程度或预后较差。PBMC和血浆、血清均可被用来检测CAEBV患儿EBV-DNA拷贝水平。PBMC的EBV-DNA载量显著升高有助于CAEBV的诊断。CAEBV患儿PBMC的EBV-DNA持续高拷贝水平,大多数高于 1×102.5 拷贝/ μg DNA。邢燕的研究显示CAEBV组PBMC的EBV-DNA拷贝水平明显高于IM组($P<0.01$)。CAEBV组EBV-DNA载量为 $[(6.8\times 107)\pm(1.1\times 108)]/mL$,且预后较差,都出现严重并发症。相对比而言IM组EBV-DNA载量为 $[(1.3\times 106)\pm(1.6\times 106)]/mL$,临床表现痊愈^[12]。

本研究显示IM组CD8细胞绝对值显著高于对照组正常儿童($P<0.05$),差异有统计学意义。患儿感染EB病毒后产生的异形淋巴细胞是反应性淋巴细胞,大多数是CD8+细胞毒性T细。感染EB病毒后外周血CD8+淋巴细胞增多量及血液中EBV核酸拷贝持续高水平提示引起疾病的严重^[13]。IM患儿中EB病毒通常感染B细胞,仅有极少数病例显示EBV感染T细胞。EBV特异性细胞毒性T-淋巴细胞参与潜伏期出现EB病毒感染再激活。特异性细胞毒性T细胞活化引起辅助性T细胞产生细胞因子,例如白介素-2和 γ -干扰素^[14]。另一项研究从7例IM淋巴结病理做了分析,淋巴结报告提示中EBV阳性细胞毒性T/自然杀伤(NK)

细胞增殖引起的淋巴增生性疾病,伴有T和NK细胞的短暂EBV感染(IM中的EBV+T/NK细胞)^[15]。

本次回顾性研究数据显示EBV感染IM组CD4、B淋巴绝对值显著低于对照组正常儿童($P<0.05$),差异有统计学意义。其他研究显示IM急性期存在免疫失衡,CD3+CD8+明显增高,表现为Toll样受体TLR2mRNA和TLR9mRNA表达上调。而IM患儿恢复期CD3+CD8+趋于正常,故Toll样受体表达下调^[16]。

本次回顾性研究数据显示CAEBV患儿CD4、CD8细胞绝对值显著低于IM患儿($P<0.05$),差异有统计学意义。CAEBV患儿体内存在淋巴细胞亚群失衡,随着病情进展多脏器功能受损,并且其细胞免疫功能低下,EBV特异的CTL的数目和功能下调。CAEBV患儿正常免疫应答反应很弱,测得CAEBV患儿外周血CD4和CD8T细胞计数较IM患儿明显下降^[17-18]。一项回顾性分析EB病毒感染患儿临床资料显示IM组CD8+T细胞较CAEBV组、EBV-HLH组显著升高(P 均 <0.05)。因此EB病毒感染患儿均应注意评估EBV-DNA载量和监测其细胞免疫功能,根据患儿EBV感染后免疫状态,评估疾病进展导致脏器损伤的风险^[19]。

回顾性研究数据显示CAEBV患儿NK细胞绝对值显著低于IM患儿($P<0.05$),差异有统计学意义。EB病毒阳性T/NK淋巴增生性疾病查血液中淋巴细胞亚群显示NK细胞、CD8+等计数明显减少,提示患儿免疫功能低下^[20]。EB病毒感染相关的淋巴细胞增生性疾病大多数起源于B细胞,极少数来源于其他免疫细胞^[21]。

本次回顾性收集资料EBV感染住院病例中CAEBV(13例)发生率为10.15%(13/128),CAEBV组患儿间断热程常超过3月,肝脏和脾脏肿大不会自行缓解,CAEBV患儿淋巴细胞亚群提示CD4、CD8、NK细胞绝对值显著低于IM患儿。CAEBV患儿EBV核心抗原(NA)-IgG均为阳性,患儿外周血EBV-DNA载量持续高水平。随访至2023年12月31日,13名CAEBV均化疗治疗后,行造血干细胞移植术。一项回顾性研究纳入儿童CAEBV96例,其中男50例,女46例,中位年龄6.7岁(0.6~17.6岁)。33例患儿(36.3%)合并HLH。EB病毒感染的细胞分型结果显示EBV仅感染T淋巴细胞15例(33.3%)、NK细胞17例(37.8%),或同时感染T型和NK细胞13例(28.9%)。随访26名患儿死亡,60名存活,10名失访。一般无进展生存率为 $69.8\% \pm 2.4\%$ ^[22]。

综上所述,EBV感染引起的IM患儿外周血中CD8+T和总CD3细胞明显增多,临床症状好转后免疫功能恢复。而CAEBV患儿CD3、CD4、CD8、B淋巴、NK细胞计数均明显减低,免疫功能低下,容易出现多脏器损伤。EB病毒感染的患儿检测外周血中淋巴细胞亚群变化、EB病毒核酸载量有助于IM、CAEBV的诊断和鉴别诊断。

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): 7.

- [2] Michelow P, Wright C, Pantanowitz L. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr Virus-Associated malignancies[J]. Acta Cytologica, 2012, 56(1): 1-14.
- [3] Dunmire S K, Grimm J M, Schmeling D O, et al. The incubation period of primary Epstein-Barr Virus infection: viral dynamics and immunologic events[J]. PLOS Pathogens, 2015, 11(12): e1005286.
- [4] Fugl A, Andersen C L. Epstein-Barr virus and its association with disease-A review of relevance to general practice[J]. BMC Family Practice, 2019, 20(1).
- [5] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. [J]. American Journal of Hematology, 2010, 80(1): 64-69.
- [6] 谢正德. 儿童EB病毒感染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2007, 22(22): 1759-1760.
- [7] Rea T D, Russo J E, Katon W, et al. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. [J]. Journal of the American Board of Family Practice, 2001, 14(4): 234.
- [8] Hiroshi K, Cohen J I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease[J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1867.
- [9] Dunmire S K, Grimm J M, Schmeling D O, et al. The incubation period of primary Epstein-Barr virus infection: viral dynamics and immunologic events[J]. PLOS Pathogens, 2015, 11(12): e1005286.
- [10] 刘颖强, 胡晓红, 柳亚男, 等. 重症慢性活动性EB病毒感染2例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 4.
- [11] Bollard C M, Cohen J I. How I treat T cell chronic active Epstein-Barr virus disease. [J]. Blood, 2018, 131(26): 2899-2905.
- [12] 邢燕, 宋红梅, 吴晓燕, 等. 慢性活动性EB病毒感染患儿外周血单个核细胞EB病毒DNA及感染细胞类型检测的临床意义[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(7): 6.
- [13] Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students[J]. Journal of Infectious Diseases, 2013, 207(1): 80-88.
- [14] Corsi M M, Ruscica M, Passoni D, et al. High TH1-type cytokine serum levels in patients with infectious mononucleosis[J]. Acta Virologica, 2004, 48(4): 263-266.
- [15] Zhang Y, Xie J L, Zheng Y, et al. Infectious mononucleosis complicated by transitory Epstein-Barr virus infection of T and natural killer cells[J]. Journal of Hematopathology, 2024, 17(3): 129-137.
- [16] 王亚均. TLR2、TLR9和T淋巴细胞亚群在儿童传染性单核细胞增多症中的表达水平及意义[J]. 名医, 2019(8): 1-3.
- [17] 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.
- [18] 秦强, 谢正德. 慢性活动性EBV感染的诊疗进展[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 175-180.
- [19] 陶小娟, 成胜权, 钱新宏, 等. 儿童非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的血清学和免疫学特征分析[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(6): 434-437.
- [20] X Wang, Wang P, Wang A, et al. Hydroa Vacciniiforme-like Lymphoproliferative disorder in an adult invades the liver and bone marrow with clear pathological evidence: a case report and literature review[J]. BMC Infectious Diseases, 2021, 21(1).
- [21] Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-Associated Lymphoproliferative Disorders: Classification and Treatment[J]. The Oncologist, 2008, 13(5): 577-585.
- [22] Sc A, Aw B, Hm B, et al. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active Epstein-Barr Virus infection: a retrospective analysis of a single-center-science direct[J]. The Journal of Pediatrics, 2021.

(收稿日期: 2023-04-18)

(校对编辑: 赵望淇)