

• 论 著 •

EB 病毒 DNA 载量与患儿机体免疫及肝肾功能的相关性研究*

王红霞¹, 张月华¹, 刘 敏¹, 陈小建¹, 唐小燕²

中南大学湘雅医学院附属海口医院/海口市人民医院: 1. 儿科; 2. 中心实验室, 海南海口 570208

摘 要:目的 探讨 EB 病毒(EBV)感染患儿 EBV-DNA 载量与机体免疫及肝肾功能的相关性。方法 选择该院 2016 年 5 月至 2019 年 5 月收治的 EBV-DNA 阳性患儿 90 例为研究对象,按照 EBV-DNA 载量的差异分成低载量组($<5 \times 10^4$ copy/mL)44 例、中载量组($5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$ copy/mL)24 例和高载量组($>5 \times 10^5$ copy/mL)22 例,另取同期于该院接受体检的健康儿童 50 例作为对照组。比较各组 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白(Ig)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、尿素(BUN)、血清肌酐(Scr)、尿酸(UA)水平。分析 EBV-DNA 载量与 T 淋巴细胞亚群、Ig、ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 EBV-DNA 载量对 EB 病毒感染患儿肝肾功能异常和免疫状态的预测价值。结果 随着 EBV-DNA 载量升高,CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgM、ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 水平逐渐升高($P < 0.05$),而 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IgA 水平逐渐降低($P < 0.05$);低载量组、中载量组、高载量组的 IgG 水平高于对照组($P < 0.05$);EBV-DNA 载量与 CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgM、IgG、ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 均呈正相关($P < 0.05$),与 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IgA 均呈负相关($P < 0.05$)。EBV-DNA 载量预测患儿免疫状态异常的曲线下面积(AUC)为 0.849,灵敏度为 85.46%,特异度为 82.53%;预测患儿肝功能异常的 AUC 为 0.754,灵敏度为 82.20%,特异度为 80.37%;预测患儿肾功能异常的 AUC 为 0.701,灵敏度为 79.24%,特异度为 80.02%。结论 EBV 感染患儿 EBV-DNA 载量与机体免疫状态及肝肾功能存在一定关联,随着 EBV-DNA 载量的增加,机体免疫及肝肾功能下降。

关键词:EB 病毒; EB 病毒-DNA; 免疫功能; 肝功能; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.014 **中图法分类号:**R725

文章编号:1673-4130(2022)03-0317-05 **文献标志码:**A

Correlation between EB virus DNA load and immune function, liver and kidney function in children*

WANG Hongxia¹, ZHANG Yuehua¹, LIU Min¹, CHEN Xiaojian¹, TANG Xiaoyan²

1. Department of Pediatrics; 2. Department of Central Laboratory, Haikou Hospital
Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University/Haikou
People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of Epstein-Barr virus-DNA (EBV-DNA) load with immunity, liver and kidney function in children with Epstein-Barr virus (EBV) infection. **Methods** A total of 90 EBV-DNA positive children admitted to our hospital from May 2016 to May 2019 were selected as the research subjects. According to the difference of EBV-DNA load, 44 cases were divided into low load group ($<5 \times 10^4$ copy/mL), 24 cases in medium load group ($5 \times 10^4 - 5 \times 10^5$ copy/mL) and 22 cases in high load group ($>5 \times 10^5$ copy/mL), and another 50 healthy children who received physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. T lymphocyte subsets, immunoglobulin (Ig), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), and urea (BUN), serum creatinine (Scr), and uric acid (UA) levels were compared in each group. The correlation between EBV-DNA load and T lymphocyte subsets, Ig, ALT, AST, TBil, BUN, Scr, UA was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of DNA load on abnormal liver and kidney function and immune status in children with EB virus infection. **Results** With the increase of EBV-DNA load, the levels of

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(1801320322A2001)。

作者简介:王红霞,女,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病相关研究。

本文引用格式:王红霞,张月华,刘敏,等. EB 病毒 DNA 载量与患儿机体免疫及肝肾功能的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43 (3): 317-321.

CD3⁺ T cells, CD8⁺ T cells, IgM, ALT, AST, TBil, BUN, Scr and UA gradually increased ($P < 0.05$), while the levels of CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺, IgA gradually decreased ($P < 0.05$). The IgG levels in the low-load group, medium-load group and high-load group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). EBV-DNA load was positively correlated with CD3⁺ T cells, CD8⁺ T cells, IgM, IgG, ALT, AST, TBil, BUN, Scr, and UA ($P < 0.05$), and negatively correlated with CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺, IgA ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of EBV-DNA load for predicting abnormal immune status in children was 0.849, the sensitivity was 85.46%, and the specificity was 82.53%; the AUC for predicting abnormal liver function in children was 0.754, the sensitivity was 82.20% and the specificity was 80.37%; the AUC for predicting abnormal renal function in children was 0.701, the sensitivity was 79.24%, and the specificity was 80.02%.

Conclusion The EBV-DNA load in EBV-infected children has a certain relationship with the immune status and liver and kidney functions. With the increase of EBV-DNA load, the body's immune and liver and kidney functions decrease.

Key words: Epstein-Barr virus; Epstein-Barr virus-DNA; immune function; liver function; kidney function

EB 病毒(EBV)属于疱疹病毒科 γ 亚科家族成员之一,是引起儿童呼吸道感染的重要病毒之一,相关研究表明,有将近 90% 的人群 EBV 都处于潜伏感染状态,而 EBV 感染是呼吸道感染疾病的重要病原体,其在儿童支气管炎、肺炎及上呼吸道感染疾病中较为常见^[1]。EBV 会感染 B 淋巴细胞,导致其永生生化,其在心理应激条件下重新激活,减轻细胞免疫,EBV 感染已被证实发生于多种疾病的子集当中,如癌症及自身免疫性疾病等,亦会引起肝肾功能损伤^[2]。年龄相对较小的 EBV 感染患儿的临床症状大多不典型,但急性感染时病毒载量较高,可引起患儿急性肝功能衰竭,当患儿症状为消化系统、呼吸系统及血液系统症状时,会增加临床诊断的难度,极易导致漏诊情况的发生,致使患儿的治疗时机被耽误,影响患儿预后^[3-4]。鉴于此,本文通过研究 EBV 感染患儿 EBV-DNA 载量与机体免疫状态及肝肾功能的相关性,以期 EBV-DNA 阳性患儿的临床治疗提供数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2019 年 5 月本院收治的 90 例 EBV-DNA 阳性患儿为研究对象。纳入标准:(1)符合 EBV 感染相关诊断标准^[5];(2)经实时荧光定量 PCR 确定 EBV-DNA 载量 $\geq 5 \times 10^2$ copy/mL;(3)年龄 5 个月至 9 岁,病历资料完整;(4)入院前尚未接受相关抗感染治疗。排除标准:(1)伴有其他感染性疾病或免疫性疾病者;(2)因各种原因无法完成相关研究调查者。本研究经本院医学伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。按照 EBV-DNA 载量的差异进行分组^[6],分成低载量组($< 5 \times 10^4$ copy/mL)44 例、中载量组($5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$ copy/mL)24 例和高载量组($> 5 \times 10^5$ copy/mL)22 例,另选取同期于本院接受体检的健康儿童 50 例作为对照组。低载量组中男患儿 25 例,女患儿 19 例;年龄 5 个月至 9 岁,平均(4.52 ± 1.23)岁;疾病分布:

上呼吸道感染 28 例,下呼吸道感染 16 例。中载量组中男患儿 14 例,女患儿 10 例;年龄 6 个月至 9 岁,平均(4.63 ± 1.25)岁;疾病分布:上呼吸道感染 15 例,下呼吸道感染 9 例。高载量组中男患儿 13 例,女患儿 9 例;年龄 6 个月至 9 岁,平均年龄(4.54 ± 1.28)岁;疾病分布:上呼吸道感染 14 例,下呼吸道感染 8 例。对照组中男 29 例,女 21 例;年龄 7 个月至 10 岁,平均年龄(4.60 ± 1.27)岁。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),低载量组、中载量组、高载量组疾病分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,分成 1、2、2 mL 置于无菌试管中,1 mL 血标本加入含 1 mL 淋巴细胞,以 2 000 r/min 离心 20 min,采集中间白色云雾状细胞层保存用于检测 EBV-DNA 载量;一份 2 mL 血标本用于检测免疫指标,将另一份 2 mL 血标本置于抗凝试管中,30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液保存,用于检测肝肾功能指标。

1.2.2 EBV-DNA 载量检测 (1)将白色云雾状细胞层放入离心管内离心处理 5 min,离心速度设置为 12 000 r/min;(2)收集沉淀物加入 50 μ L 的 DNA 提取液中进行充分混匀,100 $^{\circ}$ C 处理 10 min,在离心后取上清液储存备用;(3)接着进行 PCR 扩增反应。按以下顺序:待测标本、阴性质控品、临界阳性质控品、阳性质控品、定量参考品,吸取 2 μ L 液体置入上样孔中。反应程序:93 $^{\circ}$ C 2 min,93 $^{\circ}$ C 45 s,55 $^{\circ}$ C 60 s,总共循环 10 次;93 $^{\circ}$ C 30 s,55 $^{\circ}$ C 45 s,循环 30 次;反应结束后对数据进行保存,再对荧光值进行调节并读取结果,以记录仪自动分析待测标本的病毒拷贝数,并保证阴性质控品不出现数值。

1.2.3 免疫指标检测 采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群,主要指标包括 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细

胞、CD8⁺ T 细胞、并计算 CD4⁺/CD8⁺；采用免疫比浊法测定免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM 水平，相关试剂盒购自浙江爱康生物科技有限公司，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 肝肾功能指标检测 采用德国西门子 AD-VIA 2400 型全自动生化分析仪(购自北京泰林东方商贸有限公司)及配套试剂盒检测肝肾功能指标。肝功能指标包括：丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)。肾功能指标包括：血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)，具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析 and 处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较采用 *t* 检验，多组比较采用单因素方差

分析；采用 Pearson 相关进行相关性分析；采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 EBV-DNA 载量对患儿肝肾功能异常和免疫状态的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组免疫指标水平比较 从对照组、低载量组、中载量组到高载量组，CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgM 水平逐渐升高 (*P* < 0.05)，而 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IgA 水平逐渐降低 (*P* < 0.05)；低载量组、中载量组、高载量组的 IgG 水平均高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 各组肝肾功能指标比较 从对照组、低载量组、中载量组到高载量组，ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 水平依次升高 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 各组免疫指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ T 细胞 (%)	CD4 ⁺ T 细胞 (%)	CD8 ⁺ T 细胞 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
对照组	50	70.22±9.82	35.08±9.28	22.93±6.51	1.53±0.50	7.12±1.49	1.22±0.34	1.03±0.23
低载量组	44	73.45±9.74 ^a	22.41±4.71 ^a	33.72±10.22 ^a	0.86±0.35 ^a	8.23±1.22 ^a	0.91±0.23 ^a	1.15±0.25 ^a
中载量组	24	76.18±8.52 ^{ab}	17.64±5.21 ^{ab}	40.62±10.14 ^{ab}	0.44±0.29 ^{ab}	8.48±1.47 ^a	0.86±0.27 ^{ab}	1.27±0.29 ^{ab}
高载量组	22	78.84±8.92 ^{abc}	13.27±7.04 ^{abc}	48.73±10.73 ^{abc}	0.31±0.27 ^{abc}	8.65±2.03 ^a	0.78±0.32 ^{abc}	1.43±0.31 ^{abc}
<i>F</i>		5.223	12.445	14.085	21.842	5.523	9.774	7.937
<i>P</i>		0.021	<0.001	<0.001	<0.001	0.013	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05；与低载量组比较，^b*P* < 0.05；与中载量组比较，^c*P* < 0.05。

表 2 各组肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μmol/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	UA(μmol/L)
对照组	50	22.38±6.74	21.45±5.78	8.64±3.72	2.37±0.85	32.46±5.72	155.76±11.34
低载量组	44	30.59±7.62 ^a	29.76±6.25 ^a	15.98±5.38 ^a	4.73±1.76 ^a	43.57±6.75 ^a	193.28±15.87 ^a
中载量组	24	35.43±6.87 ^{ab}	34.82±7.11 ^{ab}	20.43±6.55 ^{ab}	6.14±2.39 ^{ab}	56.26±7.24 ^{ab}	234.54±19.83 ^{ab}
高载量组	22	45.76±8.83 ^{abc}	44.36±8.27 ^{abc}	25.62±7.88 ^{abc}	7.27±3.62 ^{abc}	70.48±9.52 ^{abc}	270.46±25.74 ^{abc}
<i>F</i>		9.362	8.473	11.357	5.594	15.347	19.387
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05；与低载量组比较，^b*P* < 0.05；与中载量组比较，^c*P* < 0.05。

2.3 EBV-DNA 载量与患儿免疫及肝肾功能指标的相关性 EBV 感染患儿 EBV-DNA 载量与 CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgM、IgG、ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 均呈正相关 (*P* < 0.05)，与 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IgA 均呈负相关 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 EBV-DNA 载量与患儿免疫及肝肾功能指标的相关性

相关指标	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺ T 细胞	0.380	0.041
CD4 ⁺ T 细胞	−0.522	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞	0.452	0.024
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	−0.503	0.002
IgG	0.416	0.033

续表 3 EBV-DNA 载量与患儿免疫及肝肾功能指标的相关性

相关指标	<i>r</i>	<i>P</i>
IgA	−0.472	0.017
IgM	0.527	<0.001
ALT	0.614	<0.001
AST	0.587	<0.001
TBil	0.525	<0.001
BUN	0.621	<0.001
Scr	0.604	<0.001
UA	0.533	<0.001

2.4 EBV-DNA 载量对患儿肝肾功能异常和免疫状态的诊断价值 EBV-DNA 载量对患儿免疫状态异常预测的曲线下面积 (AUC) 为 0.849 (95% CI 0.687~0.891), 灵敏度为 85.46%, 特异度为 82.53%; 对患儿肝功能异常预测的 AUC 为 0.754 (95% CI 0.611~0.878), 灵敏度为 82.20%, 特异度为 80.37%; 对患儿肾功能异常预测的 AUC 为 0.701 (95% CI 0.572~0.763), 灵敏度为 79.24%, 特异度为 80.02%。见图 1。

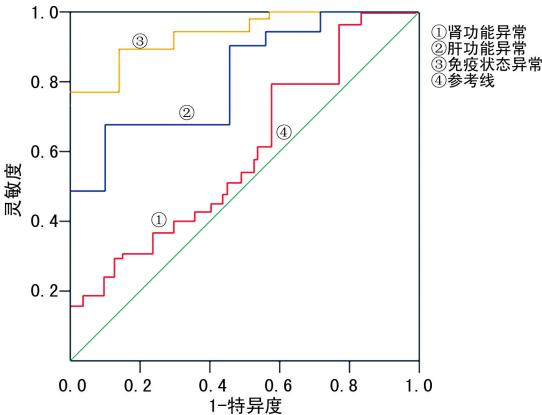


图 1 EBV-DNA 载量对患儿肝肾功能异常和免疫状态的预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

EBV 又称之为人疱疹病毒 4 型,亦是首个进入人类视野中和肿瘤密切相关的病毒,全球范围内约有 95% 左右的人群血清 EBV 阳性^[7-8]。EBV-DNA 载量检测是目前临床上用以诊断 EBV 感染较为理想的方式。相关研究表明,EBV 会引发传染性单核细胞增多症,从而使得患者外周血异型淋巴细胞数增加,而儿童因呼吸系统及免疫功能尚未完全成熟,一旦感染 EBV 则会引发外周血淋巴细胞的异常改变^[9-11]。EBV 感染后病毒会产生不同的抗原,而此类抗原对应产生的抗体则会发挥不同程度的免疫保护功能^[12-14]。另有相关研究证实,临床上约有 80% 左右的原发性急性 EBV 感染患儿会出现肝功能损伤^[15-16],且随着近年来相关研究的逐渐深入,在原发性急性 EBV 感染患儿中发现肾功能也存在损伤,值得临床重点关注。

本研究结果发现,从对照组、低载量组、中载量组到高载量组,CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgM 水平逐渐升高,而 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IgA 水平逐渐降低 ($P<0.05$);低载量组、中载量组、高载量组的 IgG 水平均高于对照组 ($P<0.05$),提示 EBV 感染患儿机体免疫功能受损。相关性研究结果显示,EBV 感染患儿 EBV-DNA 载量与机体免疫状态存在一定的相关性 ($P<0.05$)。表明随着 EBV 感染患儿的 EBV-DNA 载量增加,其机体免疫功能随之下降。马颖等^[17]研究也指出 EBV 感染会引起儿童 T 淋巴细胞免疫机能的异常。分析原因,笔者认为处在 EBV 裂解期与潜伏期抗原的特异性毒 T 淋巴细胞大量增

殖并凋亡,仅少量的抗原特异性记忆 T 细胞隐藏在体内,在血液中不断循环,当 EBV 再次增殖时,记忆 T 细胞会快速进入活化状态,继而产生更为快速、明显的免疫应答,同时 EBV 感染会刺激 B 淋巴细胞分泌 Ig,促使体液免疫反应的发生。EBV-DNA 载量的增加在一定程度上反映了病毒复制更为活跃,患儿对 EBV 的抵抗能力更为低下^[18]。ALT、AST 主要存在于肝脏、心脏组织细胞中,当相应细胞受损时,细胞膜通透性增加,胞质内的 ALT、AST 释放入血,导致血 ALT、AST 水平升高;肝脏对 TBil 的代谢起着重要作用, TBil 水平可较好地反映肝功能;BUN、Scr、UA 是临床上评估肾功能的常用指标^[19]。本研究结果显示,从对照组、低载量组、中载量组到高载量组,ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 水平依次升高 ($P<0.05$),提示 EBV 感染患儿存在肝肾功能下降的情况,随着 EBV-DNA 载量的升高,患儿肝肾功能下降越明显。其中主要原因可能在于 EBV-DNA 载量的增加预示着病毒复制能力提高,继而增加了肝肾功能异常的发生概率^[20]。相关性分析结果显示,EBV 感染患儿 EBV-DNA 载量与 CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgM、IgG、ALT、AST、TBil、BUN、Scr、UA 均呈正相关 ($P<0.05$),与 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IgA 均呈负相关 ($P<0.05$),进一步证实 EBV-DNA 载量与患儿的免疫功能、肝肾功能相关,EBV-DNA 载量升高通过诱导 T 淋巴细胞大量增殖,以及引起间质性肾炎、IgA 缺乏症、肾病综合征等疾病导致患儿肝肾功能下降。此外,本研究发现 DNA 载量对 EBV 感染患儿免疫状态异常预测的 AUC、灵敏度及特异度最高,而对肾功能损伤的预测价值相对最低,原因可能是因为患儿机体在发生 EBV 感染后,其免疫系统的有关功能被逐渐激活,而 EBV-DNA 载量升高往往直接预示着机体内原本平衡的免疫状态被打破,因此更易预测患儿的免疫状态异常。而肝脏具有较好的解毒作用,其可分泌出 C-反应蛋白等时相反应蛋白间接地参与机体内的免疫炎症反应,因此 DNA 载量对肝功能损伤也存在一定的预测价值。而预测肾功能损伤的效果相对较弱的原因主要可能在于患儿的肾脏在遭受 EBV 感染后尿素氮及 24 h 蛋白尿等指标水平变化更为明显。这也从侧面反映了随着 EBV-DNA 载量的增加及免疫功能的下降,EBV 感染患儿肝肾功能损伤发生风险随之升高。提示了在实际临床工作中应予以患儿积极有效的抗病毒治疗及增强其免疫功能,继而达到预防肝肾功能损伤的目的。

综上所述,EBV 感染患儿 EBV-DNA 载量和机体免疫状态及肝肾功能损伤密切相关,随着 EBV-DNA 载量的逐渐增加,机体免疫功能及肝肾功能下降,EBV-DNA 载量可作为预测 EBV 感染患儿免疫功能及肝肾功能的有效指标,具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] 朱元璐,黄琴,余忠红. 2013—2018 年德阳市医院感染性儿童患者 EB 病毒感染情况分析[J]. 预防医学情报杂志, 2019,35(4):346-349.
- [2] FUGL A, ANDERSEN C L. Epstein-Barr virus and its association with disease—a review of relevance to general practice[J]. BMC Fam Pract, 2019,20(1):62.
- [3] 张书婉,吴爽,徐蓓,等. 儿童传染性单核细胞增多症不同抗体模式下血浆 EB 病毒核酸检出率和载量的研究[J]. 山西医科大学学报, 2018,49(12):1513-1516.
- [4] 刘瑞海,李晶,曲妮燕,等. 4 例 EB 病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018,20(12):1030-1033.
- [5] 全国儿童 EB 病毒感染协作组,中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018,32(1):2-8.
- [6] 孙真真,刘丹丹,王小利,等. 外周血 NLR 对 IM 患儿发生肝损伤风险的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2020,17(9):1169-1172.
- [7] KIM H J, KO Y H, KIM J E, et al. Epstein-barr virus-associated lymphoproliferative disorders: review and update on 2016 WHO classification[J]. J Pathol Transl Med, 2017,51(4):352-358.
- [8] BEADER N, KOLARIĆ B, SLAČANAC D, et al. seroepidemiological study of epstein-barr virus in different population groups in croatia[J]. Isr Med Assoc J, 2018,20(2): 86-90.
- [9] 刘晋丽,杨春霞. 传染性单核细胞增多症与异型淋巴细胞相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2019,48(6):706-707.
- [10] 李绵绵,余玲玲,叶宣梅,等. 传染性单核细胞增多症患儿的临床症状和实验室检查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020,30(8):976-978.
- [11] 张敏杰,高玉芳,杨飞飞,等. 中国人群传染性单核细胞增多症患者抗 EB 病毒抗体阳性检出率的 Meta 分析[J]. 检验医学, 2020,35(3):214-223.
- [12] 郑岚,程娟,潘秋辉,等. 抗 EB 病毒衣壳抗原 IgG 抗体亲和力诊断儿童传染性单核细胞增多症的价值及患儿免疫状态的变化[J]. 检验医学, 2019,34(5):408-414.
- [13] 闫泓泓,贾莉,李文辉,等. 河北省儿童医院住院患儿 EB 病毒感染流行病学特征[J]. 检验医学, 2020,35(4):323-326.
- [14] 贾春辉,王磊,荆凡辉,等. 艾滋病合并巨细胞病毒感染 48 例临床分析及 T 淋巴细胞亚群特点[J]. 中华内科杂志, 2019,58(3):191-197.
- [15] 沈军,曹凌晨,施鹏,等. 原发性 EB 病毒感染患儿的临床和实验室检查特征分析[J]. 中华传染病杂志, 2020,38(5):279-282.
- [16] 路瑞静,周喜友,江凡,等. 不同类型的 EBV 感染患儿免疫功能与外周血 sHLA-G 的变化[J]. 检验医学与临床, 2020,17(19):2795-2797.
- [17] 马颖. 儿童呼吸道感染 EB 病毒对机体免疫机能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2019,26(5):24-26.
- [18] 边雪芳,章岚岚,洪怡,等. EB 病毒感染外周血淋巴细胞比值与 EBV-DNA 载量的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(6):827-830.
- [19] 曾莉,何敬东,卿山林,等. 原发性肾小球肾炎患者 uPAR、NAG 及 TNFR1 的表达及其与患者肾功能相关性的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020,27(11):1920-1924.
- [20] 张晴,崔蕾,马宏浩,等. 血浆及全血 EB 病毒 DNA 对 EB 病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿预后的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(15):1138-1143.

(收稿日期:2021-06-05 修回日期:2021-11-08)

(上接第 316 页)

- [15] DU X, GENG S, WENG J, et al. WT1 mrna level reflects disease changes and progression of myelodysplastic syndromes patients with 'stable disease'[J]. Br J Haematol, 2019,184(3):447-450.
- [16] QIN Y Z, WANG Y, XU L P, et al. Subgroup analysis can optimize the relapse-prediction cutoff value for wt1 expression after allogeneic hematologic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(2):188-195.
- [17] QIN Y Z, ZHU H H, LIU Y R, et al. Prame and wt1 transcripts constitute a good molecular marker combination for monitoring minimal residual disease in myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(7): 1442-1449.
- [18] CILLONI D, RENNEVILLE A, HERMITTE F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized wt1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a european leukemianet study[J]. J Clin Oncol, 2009,27(31):5195-5201.
- [19] 杨威,陈尚萍,张雄,等. WT1 基因联合 FCM-MRD 预测急性髓系白血病早期复发的临床研究[J]. 现代临床医学, 2020,46(4):246-248.
- [20] ZHAO X S, YAN C H, LIU D H, et al. Combined use of wt1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic hscet without affecting specificity[J]. Ann Hematol, 2013,92(8): 1111-1119.

(收稿日期:2021-04-12 修回日期:2021-11-20)