

· 论 著 ·

血清 ADA、IL-10 及 TLR9 与 EBV 相关传染性单核细胞增多症患者 EBV-DNA 载量的相关性*

李 萍, 安莉莉, 韩 冰

日照市妇幼保健院儿科, 山东日照 276800

摘要:目的 分析血清腺苷脱氨酶(ADA)、白细胞介素-10(IL-10)及 Toll 样受体 9(TLR9)与 EB 病毒(EBV)相关传染性单核细胞增多症(IM)患儿 EBV-DNA 载量的相关性。方法 前瞻性选择 2021 年 2 月至 2022 年 12 月就诊于该院的 98 例 EBV 相关 IM 患儿作为 IM 组,另选同期于该院体检的 50 例健康儿童作为对照组。比较对照组、IM 组血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平,线性回归分析 ADA、IL-10、TLR9 水平与 IM 发生的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ADA、IL-10、TLR9 水平单独及联合预测 IM 发生的价值。根据 EBV-DNA 载量不同将 IM 组患儿分为低载量组(18 例)、低-中载量组(25 例)、中-高载量组(49 例)、高载量组(6 例)4 个亚组,比较各组血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平,Spearman 等级相关分析血清 ADA、IL-10、TLR9 水平与 IM 患儿 EBV-DNA 载量的关系。结果 与对照组比较,IM 组血清 ADA、IL-10、TLR9 水平升高($P < 0.05$);线性回归分析结果显示,ADA、IL-10、TLR9 水平均与 EBV 相关 IM 的发生有关($P < 0.05$);ROC 曲线结果发现血清 ADA、IL-10、TLR9 水平单独及联合预测 EBV 相关 IM 发生的曲线下面积分别为 0.850(95%CI 0.791~0.910)、0.867(95%CI 0.811~0.924)、0.891(95%CI 0.840~0.943)、0.912(95%CI 0.843~0.956);血清 ADA、IL-10、TLR9 水平及 EBV-DNA 载量从高到低为高载量组、中-高载量组、低-中载量组、低载量组($P < 0.05$);Spearman 等级相关结果显示,血清 ADA($r = 0.526, P < 0.001$)、IL-10($r = 0.610, P < 0.001$)及 TLR9($r = 0.715, P < 0.001$)水平与 EBV 相关 IM 患儿 EBV-DNA 载量呈正相关。结论 EBV 相关 IM 患儿血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平异常升高,上述指标水平与 EBV-DNA 载量密切相关,且三者联合可有效预测 EBV 相关 IM 的发生。

关键词: EB 病毒; 传染性单核细胞增多症; 腺苷脱氨酶; 白细胞介素-10; Toll 样受体 9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.021 **中图分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2023)23-2924-05

文献标志码:A

Correlation of serum ADA, IL-10, and TLR9 with EBV-DNA load in children with EBV-associated infectious mononucleosis*

LI Ping, AN Lili, HAN Bing

Department of Pediatrics, Rizhao Maternal and Child Health Hospital, Rizhao, Shandong 276800, China

Abstract: Objective To study the correlation of serum adenosine deaminase (ADA), interleukin-10 (IL-10) and Toll-like receptor 9 (TLR9) with Epstein-Barr virus (EBV)-DNA load in children with EBV-associated infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 98 children with EBV-associated IM who were admitted to the hospital from February 2021 to December 2022 were prospectively selected as the IM group, and 50 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of ADA, IL-10 and TLR9 in the control group and IM group were compared, and the relationship between ADA, IL-10, TLR9 and IM was analyzed by linear regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum ADA, IL-10 and TLR9 levels and their combination in predicting IM. According to EBV-DNA load, children with IM were divided into four subgroups: low load group (18 cases), low-medium load group (25 cases), moderate-high load group (49 cases) and high load group (6 cases). The serum ADA, IL-10 and TLR9 levels were compared among the groups. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the relationship between the serum ADA, IL-10, TLR9 levels and EBV-DNA load in children with IM. **Results** Compared with the control group, the levels of ADA, IL-10 and TLR9 were significantly increased in the IM group ($P < 0.05$). Linear regression analysis showed

* 基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2020SW1444)。

作者简介:李萍,女,主治医师,主要从事儿内科相关研究。

that ADA, IL-10 and TLR9 levels were related to the occurrence of EBV-associated IM ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of ADA, IL-10, TLR9 and their combination were 0.850 (95%CI 0.791–0.910), 0.867 (95%CI 0.811–0.924), 0.891 (0.840–0.943), and 0.912 (95%CI 0.843–0.956), respectively. The levels of ADA, IL-10, TLR9 and EBV-DNA load from high to low were as follows: high load group, medium-high load group, low-medium load group and low load group ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that serum ADA ($r = 0.526, P < 0.001$), IL-10 ($r = 0.610, P < 0.001$) and TLR9 ($r = 0.715, P < 0.001$) levels were positively correlated with EBV-DNA load in children with EBV-associated IM.

Conclusion The serum ADA, IL-10 and TLR9 levels in children with EBV-associated IM were abnormally increased, and the levels of the above indexes were closely related to EBV-DNA load, and the combination of the three can effectively predict the occurrence of EBV-associated IM.

Key words: Epstein-Barr virus; infectious mononucleosis; adenosine deaminase; interleukin-10; Toll-like receptors 9

传染性单核细胞增多症(IM)是一种单核-巨噬细胞系统急性增生性疾病,多由EB病毒(EBV)、支原体、腺病毒、巨细胞病毒等诸多病原菌感染所致^[1-2]。其中EBV属于嗜B淋巴细胞DNA病毒,EBV进入宿主体内后多附着于B淋巴细胞,是引起IM最主要的病原体之一^[3]。EBV相关IM患儿典型症状为颈淋巴结肿大、发热、咽峡炎三联征,多发于学龄前与学龄期儿童。本病多呈良性、自限性,虽大部分预后良好,但仍有少数患儿会伴有噬血综合征、周围神经炎、肝损伤等严重并发症,加之因部分患儿早期无特异性血液学表现,常与其他感染性疾病混淆^[4]。因此,积极探讨一种灵敏度高、特异度高的血清生物学标志物,在早期识别EBV相关IM的高危人群、评估病情程度中尤为关键。EBV抗体检测是临床诊断IM的主要方式,但存在反应弱等不足。研究发现,多种抗原提呈细胞(如树突状细胞、单核细胞等)表面的Toll样受体(TLRs)于EBV感染早期可识别病毒蛋白,TLRs是机体免疫应答的主要启动因子^[5-6]。而免疫失调与炎症反应协同作用可能是促使EBV从潜伏状态转变为增殖状态,致使IM患者预后不良的重要原因^[7]。基于此,本研究分析血清腺苷脱氨酶(ADA)、白细胞介素(IL)-10、Toll样受体9(TLR9)水平与EBV相关IM患儿EBV-DNA载量的相关性,旨在为EBV相关IM的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选择2021年2月至2022年12月就诊于本院的98例EBV相关IM患儿作为IM组,其中男55例,女43例;年龄1~10岁,平均(4.02±1.53)岁;体重指数(20.85±1.32)kg/m²。另选同期于本院体检的50例健康儿童(近6个月未发生病毒感染)作为对照组,其中男27例,女23例;年龄1~10岁,平均(4.18±1.65)岁;体重指数(20.57±1.28)kg/m²。IM组、对照组上述资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究已获院内医学伦理委员会批准(20210013)。

1.2 IM组入选标准 纳入标准:符合EBV相关IM

诊断标准^[8];EBV特异性抗体阳性;发病时间<1周;初诊;入组前未接受免疫抑制剂、抗菌药物、糖皮质激素等治疗;患儿家属自愿签署知情同意书。(2)排除标准:因支原体、腺病毒、巨细胞病毒等其他病原菌诱发的IM;合并扁桃体炎、肺炎等其他类型感染;生长缓慢且发育异常;伴有器质性损伤、血液系统疾病、遗传性疾病;先天畸形。

1.3 方法

1.3.1 标本采集与处理 采集对照组体检当日、IM组入院24h内的空腹静脉血3mL,注入离心管,置入SCIOLOGEX SCI506型低速离心机(苏州瑞诺德生物科技有限公司)上离心15min,温度为4℃,转速为3000r/min,离心半径为10cm,取血清置于Thermo Scientific HERAFreeze™-80℃超低温冰箱(上海辅泽商贸有限公司)中待测。

1.3.2 血清ADA、IL-10、TLR9水平检测 从冰箱中取出血清标本,室温下解冻,取血清标本放置AU640型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司),利用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海羽喙生物科技有限公司,货号:YDLC-4577)测定血清IL-10、TLR9水平,采用酶比色法(试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,货号:SNM220-NDR)测定ADA水平。

1.3.3 EBV-DNA载量 利用cobas z480型全自动荧光定量PCR分析仪(瑞士罗氏公司)与配套试剂盒测定血清中EBV-DNA载量,反应总体系为20μL,扩增条件:93℃2min,93℃45s,55℃45s,共30个循环,EBV-DNA>500copy/mL则为EBV-DNA阳性。参考相关标准^[9]将IM组患儿分为低载量组(<6000copy/mL,18例)、低-中载量组(6000~<30000copy/mL,25例)、中-高载量组(30000~<300000copy/mL,49例)、高载量组(≥300000copy/mL,6例)4个亚组。

1.4 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理和分析。全部计量资料均经正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时,两组比较

采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验, 方差不齐时采用校正 *t* 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验; 相关性分析采用 Spearman 等级相关进行分析; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值。采用线性回归分析血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平与 IM 发生的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平比较 与对照组比较, IM 组血清 ADA、IL-10、TLR9 水平升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA (U/L)	IL-10 (pg/mL)	TLR9 (ng/mL)
对照组	50	16.41 ± 3.70	6.77 ± 2.72	2.30 ± 0.31
IM 组	98	29.65 ± 11.13	13.56 ± 5.39	3.41 ± 0.78
<i>t</i>		8.172	8.371	9.606
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平与 IM 发生的关系 线性回归分析结果显示, ADA、IL-10、TLR9 水平均与 EBV 相关 IM 的发生有关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 ADA、IL-10、TLR9 水平单独及联合预测 EBV 相关 IM 发生的价值 将 IM 发生状态(0 为发生, 1 为未发生)作为状态变量, 将血清 ADA、IL-10、TLR9 水平作为检验变量, ROC 曲线结果发现血清 ADA、IL-10、TLR9 水平单独及联合预测 EBV 相关 IM 发生的曲线下面积(AUC)为 0.850 (95% CI

0.791~0.910)、0.867 (95% CI 0.811~0.924)、0.891 (95% CI 0.840~0.943)、0.912 (95% CI 0.843~0.956)。见表 3。

表 2 血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平与 IM 发生的关系

项目	β	标准误差	标准系数	<i>t</i>	<i>P</i>	95%CI
常量	0.673	0.113	—	5.955	<0.001	0.449~0.896
ADA	0.006	0.004	0.139	1.390	0.049	-0.002~0.021
IL-10	0.018	0.008	0.211	2.210	0.029	0.002~0.034
TLR9	0.211	0.054	0.377	3.875	<0.001	0.103~0.399

注:—为此项无数据。

2.4 IM 组不同 EBV-DNA 载量患儿血清 ADA、IL-10、TLR9 水平比较 血清 ADA、IL-10、TLR9 水平及 EBV-DNA 载量从高到低为高载量组、中-高载量组、低-中载量组、低载量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 ADA、IL-10、TLR9 水平与 EBV 相关 IM 患儿 EBV-DNA 载量的相关性分析 Spearman 等级相关结果显示, 血清 ADA、IL-10、TLR9 水平与 EBV 相关 IM 患儿 EBV-DNA 载量呈正相关 ($r > 0, P < 0.05$)。见表 5。

表 3 血清 ADA、IL-10、TLR9 水平及联合预测 EBV 相关 IM 发生的价值

项目	最佳临界值	AUC	标准误	95%CI	<i>P</i>
ADA	22.565 U/L	0.850	0.030	0.791~0.910	<0.001
IL-10	10.521 pg/mL	0.867	0.029	0.811~0.924	<0.001
TLR9	2.987 ng/mL	0.891	0.026	0.840~0.943	<0.001
联合	—	0.912	0.025	0.843~0.956	<0.001

注:—为此项无数据。

表 4 IM 组不同 EBV-DNA 载量患儿血清 ADA、IL-10、TLR9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	IL-10(pg/mL)	TLR9(ng/mL)	EBV-DNA 载量(copy/mL)
低载量组	18	16.40 ± 2.61	6.68 ± 1.99	2.30 ± 0.39	3 756.36 ± 1 582.65
低-中载量组	25	24.78 ± 7.44 ^a	11.18 ± 3.39 ^a	3.10 ± 0.40 ^a	19 542.65 ± 6 684.52 ^a
中-高载量组	49	35.24 ± 9.11 ^{ab}	16.60 ± 4.02 ^{ab}	3.86 ± 0.42 ^{ab}	64 856.25 ± 10 225.36 ^{ab}
高载量组	6	44.10 ± 3.28 ^{abc}	19.30 ± 3.24 ^{abc}	4.40 ± 0.924 ^{abc}	426 812.52 ± 85 622.58 ^{abc}
<i>F</i>		37.373	44.083	65.817	185.652
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与低载量组比较,^a $P < 0.05$;与低-中载量组比较,^b $P < 0.05$;与中-高载量组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 5 血清 ADA、IL-10、TLR9 水平与 EBV 相关 IM 患儿 EBV-DNA 载量的相关性分析

项目	ADA	IL-10	TLR9
<i>r</i>	0.526	0.610	0.715
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

EBV-DNA 是来自于淋巴细胞中释放的病毒颗

粒, EBV-DNA 载量可动态反映机体感染 EBV 后的病毒水平, 故常用于原发性 IM 的早期诊断中。但研究发现, 虽部分患儿从发病第 2 周后开始出现 EBV-DNA 转阴, 但仍有小部分患儿从发病至痊愈一直呈阴性, 存在一定的漏检率, 故临床仍需联合其他指标进行诊断^[10]。

现有研究认为, EBV 进入机体后与 B 淋巴细胞表面受体 CD21 结合感染成熟 B 淋巴细胞, 并在 B 淋

巴细胞中建立终生潜伏感染,激活自然杀伤细胞与树突状细胞,进一步促进 EBV 增殖与细胞转化^[11-12]。且机体在受到免疫刺激、免疫抑制或慢性炎症等因素刺激时,潜伏于 B 淋巴细胞中的 EBV 被重新活化并大量传播、繁殖^[13]。由此可见,免疫机制与 EBV 所致的相关疾病有关,而诸多与免疫机制相关的免疫因子、炎症因子可能在 EBV 相关 IM 发病过程中发挥关键作用。B 淋巴细胞表面的潜伏膜蛋白 LMP1 是 TLR9 转录的强抑制剂,EBV-DNA 基序可激活 TLR9,而浆树突细胞可通过 TLR9 分子识别 EBV 颗粒中的线性病毒 DNA。因此,干扰浆树突细胞 TLR9 信号通路可通过抑制 TLR9 启动子活化,活化自然杀伤细胞,抑制 TLR 介导的核因子- κ B 信号通路活化等途径,从而削弱机体固有免疫反应,促进 EBV 病毒长期生存^[14]。VALENTE 等^[15]研究发现,TLR9 表达上调可促进干扰素调节因子 7 产生,刺激 EB 病毒潜伏膜蛋白 1 基因表达,从而促进病情进展。NOOR 等^[16]研究报道,TLR9 主要表达于 B 淋巴细胞表面,EBV 感染激活淋巴细胞上 TLR9 表达,并借助细胞因子逃避宿主的免疫杀伤作用。IL-10 属于一种抗炎因子,可抑制健康者树突状细胞的生长速度及向成熟活化的树突状细胞转化,诱导细胞毒性 T 淋巴细胞对抗原产生耐受,限制机体对抗原的过度免疫反应,从而保护机体免受免疫损伤。目前已有研究证实,IL-10 基因多态性与儿童 EBV 感染易感性、肝功能损伤有关^[17-18],但关于 EBV 相关 IM 患儿血清 IL-10 表达及意义的报道较少。本研究中,IM 组血清 TLR9、IL-10 水平比对照组高,TLR9、IL-10 水平均与 EBV 相关 IM 患儿 EBV-DNA 载量呈正相关,与 SKOVBJERG 等^[19]研究结果相似,进一步证实 TLR9、IL-10 水平与 EBV 相关 IM 的发生,病情程度有关,推测原因可能在于:(1)EBV 感染可通过 TLRs 信号通路诱导机体炎症反应,使机体识别抗原,激活免疫反应,并协助 EBV 的免疫逃逸,降低机体抗病毒能力;(2)TLRs 可识别 EBV 膜蛋白,并将信号传递至细胞内各类接头分子,刺激自然杀伤细胞活化,并经诸多途径来刺激下游炎症因子释放,从而启动适应性免疫应答。线性回归分析结果显示,TLR9、IL-10 水平与 EBV 相关 IM 的发生有关($t = 3.875, 2.210$),且进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 TLR9、IL-10 水平预测 EBV 相关 IM 发生的 AUC 为 0.891、0.867,当 TLR9、IL-10 最佳临界值分别取 2.987 ng/mL、10.521 pg/mL 时,其诊断效能最高,提示临床应高度警惕血清 TLR9、IL-10 水平异常升高的 EBV 患儿,并采取针对性治疗措施,以预防 IM 的发生。

ADA 是核酸代谢期间的关键酶,主要存在于淋巴细胞、胸腺、脾等组织中,不仅参与嘌呤核苷代谢过程,且与细胞免疫活性及淋巴细胞增殖密切相关。沈伟等^[20]研究报道,血清 ADA 活性变化与异型淋巴细

胞有关,EBV 相关 IM 患儿异型淋巴细胞水平上升会释放大量 ADA。SHI 等^[21]在一项回顾性、大样本量研究中共收集 6 868 例患儿的临床资料,多因素 Logistic 回归分析显示,EBV 感染是导致血清 ADA 水平升高的危险因素($OR = 8.486, 95\% CI 6.753 \sim 10.663$),且 ADA 水平与 EBV-ADA 载量呈正相关($r = 0.501$)。本研究发现,IM 组血清 ADA 呈高表达,且血清 ADA 水平与 EBV-ADA 载量呈正相关,与上述研究结果报道一致,推测原因可能在于:(1)细胞毒性 T 淋巴细胞靶向攻击受感染的 B 淋巴细胞,进一步损伤 B 淋巴细胞功能,从而致使大量 ADA 被释放入血;(2)EBV 感染后会启动 T 淋巴细胞对病毒抗原刺激的细胞免疫应答,激活单核巨噬细胞与淋巴细胞,造成淋巴细胞中 ADA 水平升高;(3)此外,EBV 入侵血液系统后会形成病毒血症,并与自然杀伤细胞、B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞的 EBV 受体结合,激活 T 淋巴细胞并使其变形,从而产生异型淋巴细胞。而异型淋巴细胞凋亡后会促使大量 ADA 被释放,形成恶性循环。进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 ADA、IL-10、TLR9 水平单独及联合预测 EBV 相关 IM 发生的 AUC 为 0.850、0.867、0.891、0.912,提示针对临床特征不典型,但血清 ADA、IL-10、TLR9 水平升高的 EBV 感染患儿,其罹患 IM 的风险较高。

综上所述,EBV 相关 IM 患儿血清 ADA、IL-10 及 TLR9 水平异常升高,上述指标水平与 EBV-DNA 载量密切相关,且三者联合可有效预测 EBV 相关 IM 的发生。

参考文献

- [1] 陈新敏,梁华,郭燕,等.异型淋巴细胞比例联合 EB 病毒抗体及核酸检测在儿童传染性单核细胞增多症辅助诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2021,42(4):501-503.
- [2] CATTANEO L, MILANI G P, LAVA S A, et al. Visceral serositis in acute Epstein-Barr virus infectious mononucleosis[J]. *Minerva Med*, 2021, 112(3):415-417.
- [3] SAKO K, KENZAKA T, KUMABE A. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis with acute epididymitis: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):147.
- [4] KURI A, JACOBS B M, VICKARYOUS N, et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1):912.
- [5] JABLONSKA A, STUDZINSKA M, SZENBORN Z, et al. TLR4 896A/G and TLR9 1174G/A polymorphisms are associated with the risk of infectious mononucleosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13154.
- [6] FRASCAROLI G, ROSSINI G, MALTONI V, et al. Genetic and functional characterization of toll-like receptor responses in immunocompetent patients with CMV mononucleosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:386.

- [7] VAN GENT M, BRAEM S G, DE JONG A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003960.
- [8] 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): 905-911.
- [9] ALLEN U, HEBERT D, PETRIC M, et al. Utility of semiquantitative polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus to measure virus load in pediatric organ transplant recipients with and without posttransplant lymphoproliferative disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(2): 145-150.
- [10] JIANG S Y, YANG J W, SHAO J B, et al. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(5): 871-876.
- [11] SHI T, HUANG L, LUO L, et al. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(6): 3824-3834.
- [12] YANG Y, HUA C Z. Multianatomical site EBV DNA testing could facilitate the diagnosis of infectious mononucleosis in children-Comment on “diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of disease”[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(11): 6077-6078.
- [13] SHARMA U, SINGHAL P, BANDIL K, et al. Genetic variations of TLRs and their association with HPV/EBV, co-infection along with nicotine exposure in the development of premalignant/malignant lesions of the oral cavity in Indian population[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 38-49.
- [14] SHEHAB M, JAMMAZ R, SALLOUM N, et al. Endosomal Toll-like receptors (TLRs) mediate enhancement of IL-17A production triggered by Epstein-Barr virus (EBV) DNA in mice[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2018, 12(2): 26S.
- [15] VALENTE R M, EHLERS E, XU D, et al. Toll-like receptor 7 stimulates the expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43317.
- [16] NOOR S, HUSSEIN H M, RANA J, et al. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200546.
- [17] 周雯倩, 朱亚非, 杨瑜璐. 儿童 EBV 感染与 IL-10 启动子基因多态性的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(8): 1262-1266.
- [18] 李革, 黄永建, 陈放, 等. IL-10, TLR9 基因多态性与儿童 EB 病毒感染的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(22): 3472-3476.
- [19] SKOVBJERG S, ROOS K, OLOFSSON S, et al. High cytokine levels in tonsillitis secretions regardless of presence of beta-hemolytic streptococci[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(9): 682-689.
- [20] 沈伟, 韦永琼, 廖志勇, 等. 血清 ADA, CD4/CD8 及 RL 在 EBV-IM 中的诊断价值[J]. *四川医学*, 2020, 41(12): 1231-1233.
- [21] SHI T, SHEN Y, ZHANG W, et al. Diversity of adenosine deaminase in children with EBV-related diseases[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 148.

(收稿日期: 2023-03-20 修回日期: 2023-10-10)

(上接第 2923 页)

- [12] 马媛媛, 钟斌, 黄冬平, 等. 哮喘患儿血清 miR-29b 与外周血 Th1, Th2 细胞失衡的相关性研究[J]. *河北医药*, 2021, 43(11): 1640-1643.
- [13] YAN J, ZHANG X, SUN S, et al. miR-29b reverses T helper 1 cells/T helper 2 cells imbalance and alleviates airway eosinophils recruitment in OVA-induced murine asthma by targeting inducible co-stimulator[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 180(3): 182-194.
- [14] CHI Y, DI Q, HAN G, et al. Mir-29b mediates the regulation of NRF2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8): 1915-1921.
- [15] HOU T, LIAO J, ZHANG C, et al. Elevated expression of miR-146, miR-139 and miR-340 involved in regulating Th1/Th2 balance with acute exposure of fine particulate matter in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 68-77.
- [16] 王坤, 朱慧志, 杨磊, 等. miR-139 下调 Notch1/Hes1 通路促进骨髓间充质干细胞归巢于哮喘大鼠肺组织抑制 Th2 细胞炎症反应[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(2): 97-104.
- [17] LEVINE A G, MENDOZA A, HEMMERS S, et al. Stability and function of regulatory T cells expressing the transcription factor T-bet[J]. *Nature*, 2017, 546(7658): 421-425.
- [18] SATO F, KAWAI E, MARTINEZ N E, et al. T-bet, but not Gata3, overexpression is detrimental in a neurotropic viral infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10496.
- [19] GRÄN F, KERSTAN A, SERFLING E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis[J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(1): 97-110.
- [20] RUTERBUSCH M, PRUNER K B, SHEHATA L, et al. In vivo CD4⁺ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 705-725.
- [21] LI Q, LIU Y, WANG X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(15): 1688-1697.

(收稿日期: 2023-03-24 修回日期: 2023-09-16)