

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002742

肝病患者合并 EB 病毒感染的肝功能分析

杜鹤尧, 陈宗涛

(陆军军医大学第一附属医院健康管理中心, 重庆 400038)

【摘要】目的:分析肝病患者合并 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染的肝功能表现,探讨 EBV 对肝病患者肝功损伤加重可能的机制。**方法:**收集 EBV 核酸(EBV-DNA)检测肝病患者 244 例,分析肝病患者中的 EBV-DNA 阳性率;按照 HBsAg 分组,分析 EBV 感染合并 HBsAg⁺和 HBsAg⁻肝病患者的肝功差异;选取 HBsAg⁺($n=45$)和 HBsAg⁻($n=69$)未知病因患者,流式细胞术分析 EBV 感染对外周血免疫细胞的影响;免疫组织化学评估 EBV 感染对肝病患者肝组织免疫细胞的影响。**结果:**EBV-DNA 结果显示,244 例肝病患者的 EBV-DNA 检出率为 29.91%,HBsAg⁻和 HBsAg⁺肝病患者中,EBV⁺肝功能均比 EBV⁻严重,其中 HBsAg⁻中谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆汁酸(total bile acids, TBA)增高明显($P<0.05$),HBsAg⁺中 AST、ALT、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transaminase, GGT)增高明显($P<0.01$)。流式细胞术显示,EBV 明显降低了 HBsAg⁺与 HBsAg⁻患者外周血和肝组织 CD8⁺T 的比率;与 HBsAg⁻相比,EBV 明显降低了 HBsAg⁺患者 CD8⁺T 细胞。**结论:**EBV 对于肝病患者肝功能损伤加重明显,其可能机制是 EBV 对外周循环和肝组织免疫细胞 CD8⁺T 的消耗降低了机体对肝炎的抵抗所致。

【关键词】EB 病毒;肝病患者;免疫细胞;合并感染**【中图分类号】**R575.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-05-08

Analysis of liver function in hepatopath co-infected with Epstein-Barr virus

Du Heyao, Chen Zongtao

(Health Management Center, Southwest Hospital)

【Abstract】Objective: To analyze the liver function manifestations of hepatopath co-infected with Epstein-Barr virus (EBV) and to explore the possible mechanism of EBV to aggravate liver function injury in hepatopath. **Methods:** A total of 244 hepatopath who screened by EBV nucleic acid detection, and the positive rate of EBV-DNA was determined. The patients were divided into groups by HBsAg, and the differences of liver function in patients with EBV infection complicated with HBsAg⁺ and HBsAg⁻ liver disease were analyzed. Patients with unknown etiology of HBsAg⁺($n=45$) and HBsAg⁻($n=69$) were selected, and the influence of EBV infection on peripheral blood immune cells was analyzed by flow cytometry. Immunohistochemistry was used to evaluate the effect of EBV infection on immune cells in liver tissue of hepatopath. **Results:** The detection rate of EBV-DNA⁺ in 244 cases of liver disease was 29.91%. In patients with HBsAg⁻ and HBsAg⁺ liver injury, liver function of EBV⁺ was worse than that of EBV⁻, in which, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bile acids (TBA) in patients with HBsAg⁻ liver injury increased significantly ($P<0.05$); AST, ALT, and γ -Glutamyl transaminase (γ -GGT) in patients with HBsAg⁺ liver injury increased significantly ($P<0.01$). Flow cytometry showed that EBV significantly reduced the ratio of CD8⁺T in peripheral blood and liver tissue between HBsAg⁻ and HBsAg⁺ patients. Compared with HBsAg⁻, EBV significantly reduced CD8⁺T cells in HBsAg⁺ patients. **Conclusion:** EBV can aggravate liver function injury in hepatopath, and the possible mechanism is that EBV consumes CD8⁺T cells in peripheral circulation and liver tissue, which reduces the body's resistance to hepatitis.

【Key words】Epstein-Barr virus; hepatopath; immune cells; co-infection

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 的全球总感染率高达 90% 以上, 并多以潜伏感染方式存在于人

体中且未表现出临床症状^[1]。但在免疫功能低下的患者中, EBV 常常引起传染性单核细胞增多症 (infection mononucleosis, IM)、噬血细胞综合征、鼻咽癌、淋巴瘤、胃肠道肿瘤等难治疾病^[2-3]。EBV 诱导暴发性肝炎^[4]。研究发现 HBV 重叠 EBV 感染患者与单纯的 HBV 感染患者相比, 肝损伤明显加重, 病程也明

作者介绍: 杜鹤尧, Email: 64442276@qq.com,

研究方向: 内科。

通信作者: 陈宗涛, Email: chenongtao@126.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210111.1348.014.html>

(2021-01-12)

显迁延;另有研究发现 EBV 与肝癌的发生发展存在相关性^[5-6]。这些结果提示肝脏可能是 EBV 感染的损伤靶器官。尽管 EBV 引起的急性肝炎较为明确,但 EBV 感染对患有肝病的肝功能变化的临床特征性表现仍未有系统性总结。本研究以肝病患者为对象,分析 EBV 感染对肝病患者肝功能和免疫系统的影响。

1 材料方法

1.1 一般资料

收集 2018 年至 2020 年,怀疑 EBV 感染并经核酸和抗体筛查确认的体检和临床诊疗患者共计 850 例,其中健康体检者 123 例;依据《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》《酒精性肝病防治指南(2018 更新版)》《代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介》,临床诊疗的肝脏疾病患者 244 例^[7-8],其中乙型肝炎 45 例、脂肪肝 56 例、肝纤维化 33 例、肝囊肿 11 例、酒精肝 30 例、未明原因肝病 69 例,排除肿瘤、糖尿病、遗传性疾病、免疫缺陷疾病、严重感染、非肝炎病毒感染患者。分析性别、年龄对于 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者 EBV-DNA 阳性率的影响,结果均无统计学差异(表 1、表 2)。

表 1 性别对 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者 EBV-DNA 阳性率的影响(n,%)

EBV-DNA	HBsAg ⁺		HBsAg ⁻	
	男	女	男	女
EBV-DNA ⁻	20(44.44)	10(22.22)	78(39.20)	63(31.66)
EBV-DNA ⁺	12(26.67)	3(6.67)	30(15.08)	28(14.07)
χ^2 值	0.865		0.214	
P 值	0.492		0.644	

表 2 年龄差异对 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者 EBV-DNA 阳性率的影响($\bar{x} \pm s$)

EBV-DNA	HBsAg ⁺	HBsAg ⁻	t 值	P 值
EBV-DNA ⁺	54.13 ± 14.73	50.07 ± 18.18	0.799	0.427
EBV-DNA ⁻	42.33 ± 12.66	45.27 ± 16.54	-0.916	0.361

1.2 研究方法

1.2.1 分析指标 收集患者血清肝功能指标,包括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总蛋白(total protein, TP)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transaminase, GGT)、总胆汁酸(total bile acids, TBA);HBV 检测结果,HBV-DNA 和乙肝免疫标志物检测;EBV 检测,EBV 抗体和 DNA 检测指标。

1.2.2 患者外周血免疫细胞检测 收集 45 例 HBsAg⁺和 69 例 HBsAg⁻肝病患者的新鲜全血,FCM 检测外周血免疫细胞

指标,具体指标包括 CD4⁺T 淋巴细胞(24.93%~45.57%)、CD8⁺T 淋巴细胞(16.40%~33.76%)、总 T 淋巴细胞百分数 CD3⁺(58.4%~81.56%)、B 淋巴细胞百分数(6.48%~16.64%)。Anti-Human CD3、Anti-Human CD4、Anti-Human CD8、Anti-Human CD20 流式抗体试剂购于美国 BD 公司,仪器采用 BD CANTO II 流式细胞分析仪。

1.2.3 患者肝穿组织免疫细胞 选取未知原因肝病患者 5 例和活动性慢性乙型肝炎患者 5 例肝穿组织,HE 染色检测组织炎症情况;采用免疫组化抗体 CD3、CD8、CD20 分别检测 T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、B 淋巴细胞在肝穿组织中的表达,抗体均购于 BD 公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-t 检验;计数资料用百分比或率(%)表示,组间比较采用卡方检验。非正态分布计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 描述,采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 EBV 感染对不同肝病患者肝功能的影响

2.1.1 不同肝病患者中 EBV-DNA⁺差异分析 在 244 例患者中,肝病患者 EBV-DNA⁺总体占比为 29.91%(73/244)。肝病患者中,HBsAg⁺和 HBsAg⁻患者的 EBV-DNA⁺差异无统计学意义(表 3)。

表 3 HBsAg⁺和 HBsAg⁻患者中 EBV+DNA 差异(n,%)

EBV-DNA	HBsAg ⁺ (n=45)	HBsAg ⁻ (n=199)
EBV-DNA ⁻	30(66.67)	141(71.00)
EBV-DNA ⁺	15(33.33)	58(29.00)
χ^2 值	0.307	
P 值	0.592	

2.1.2 EBV-DNA⁺与 EBV-DNA⁻肝病患者肝功能差异分析

123 例体检患者的影像诊断结果均为腹部脏器正常,EBV 核酸检测为阴性和阳性的肝功能结果比较并无差异;在 HBsAg⁺和 HBsAg⁻的肝病患者中,肝功能均表现异常。HBsAg⁻肝病患者中 EBV-DNA⁺的肝功指标 AST、ALT、TBA 明显高于 EBV⁻患者($P<0.05$),HBsAg⁺肝病患者中 EBV-DNA⁺的肝功指标 AST、ALT、 γ -GGT 明显高于 EBV⁻患者($P<0.01$)(表 4)。

2.2 EBV-DNA⁺对 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者免疫细胞影响

2.2.1 EBV-DNA⁺对 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者外周血免疫细胞影响 已经有明确报道发现^[9],EBV 能够明显消耗 CD8⁺T 淋巴细胞的外周循环的存量,而外周循环中 CD8⁺T 在 HBV 感染的防御和药物性肝损伤的抵抗中具有积极的作用^[9-10],而肝组织中 CD8⁺T 通过炎症促进肝损伤和肝癌的发生^[11]。本课

题组重点分析了 45 例 HBsAg⁺肝病患者与 69 例 HBsAg⁻未明原因肝病患者的外周免疫细胞进行了检测,发现 EBV⁺患者的异型淋巴手工镜检的比率分别为 HBsAg⁺23%,HBsAg⁻19.00%。FCM 结果显示,EBV-DNA⁺患者明显降低了 HBsAg⁺与 HBsAg⁻患者外周血免疫细胞影响 CD8⁺T 的比率($P<0.01$) (表 5)。

2.2.2 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者肝组织 CD8⁺T 免疫细胞影响 按照以上结果分析,研究选取 5 例 HBsAg⁺和 5 例 HBsAg⁻患者进行肝组织穿刺标本,分析患者肝组织中 T 淋巴细胞(CD3⁺),CD8⁺T 以及 B 淋巴细胞(CD20⁺) 在肝组织中表达,发现 EBV-DNA⁺患者肝组织表现明显的炎症细胞浸润(图 1A),EBV-DNA⁺患者的肝组织炎症反应较强,其中肝细胞浊肿,肝脏实质处可见桥连坏死及碎屑样坏死,浆细胞及少量嗜酸性粒细胞样浸润,而 EBV-DNA⁻患者反应较弱。而通过不同对免疫组化阳性细胞数量的统计 CD3⁺表达无明显差异($P>0.05$),CD8⁺T 细胞在 EBV-DNA⁺患者肝组织中明显减少($P<0.01$),淋巴细胞 CD20⁺标志明显增加($P<0.01$);相较于 HBsAg⁻患者,EBV 对肝组织中的 HBsAg⁺患者的 CD8⁺降低更多(图 1B、C)。

3 讨论

EBV 作为引起肝炎反应的嗜肝病毒之一,在全球人群总感染率高达 95%,免疫功能正常的个体通常表现为无症状病毒携带者。既往研究表明,EBV

所致的肝损伤 80%~90%表现为轻中度短暂的肝功能异常,多呈自限性且预后良好^[12-13]。近年随着 EBV 研究的增加和深入,发现 EBV 引起的慢性肝炎、肝硬化、自身免疫性肝炎、重型肝炎甚至死亡的个案陆续被报道,EBV 重叠感染可导致肝病加重和病程延长^[14],具体表现包括病毒性肝炎慢性化、重症化,甚至有研究表现为促进肝癌的发生发展^[15-16]。但 EBV 对肝功能损伤的临床特征仍缺乏系统总结,且具体机制仍不清楚。本研究通过对 HBsAg⁺和 HBsAg⁻肝病患者的 EBV 阳性率和肝功能酶学异常表现分析;从免疫角度探讨了外周血免疫细胞比例变化和肝组织免疫细胞的差异,初步探讨 EBV 对肝功能影响的可能机制。

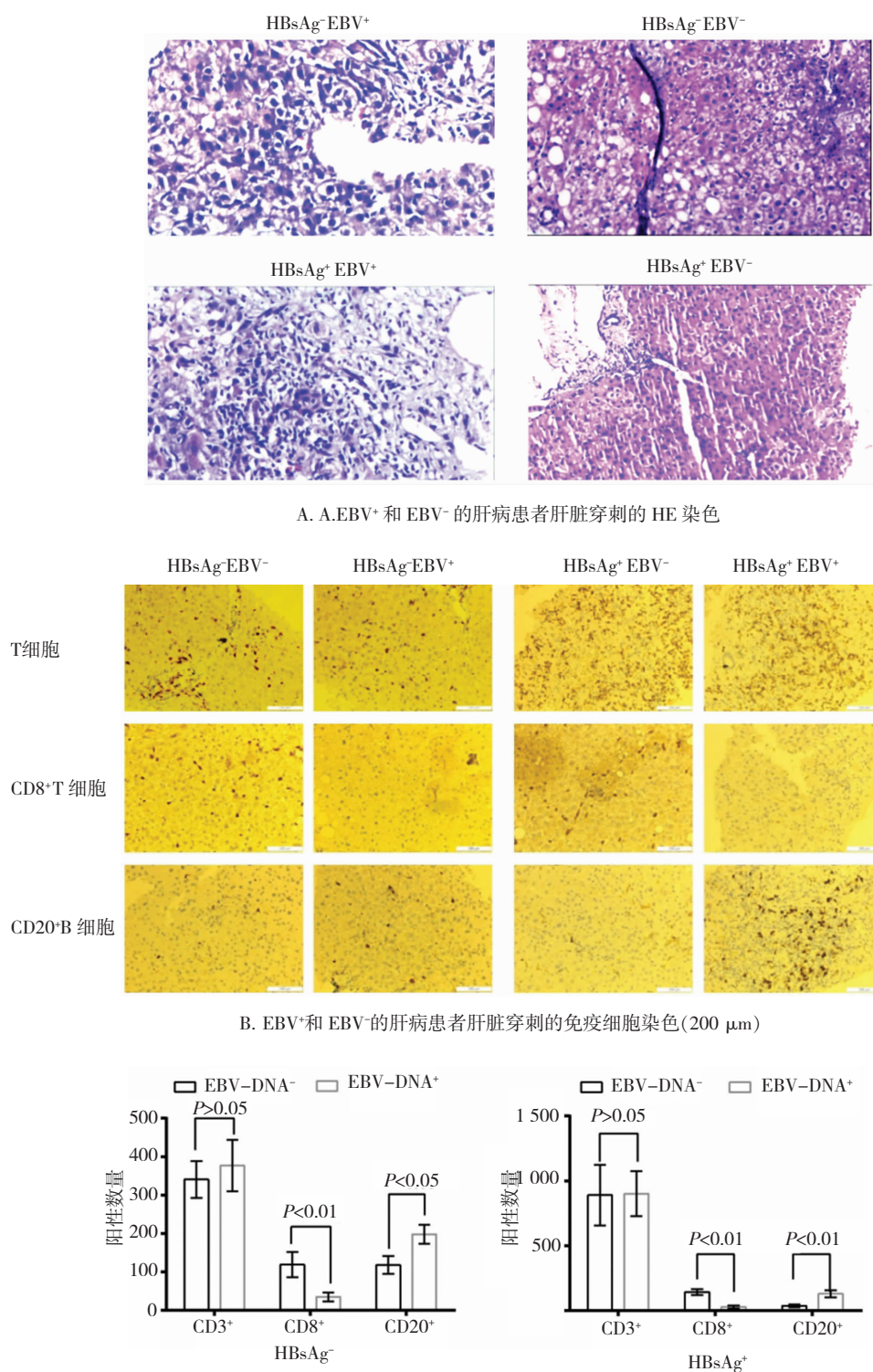
在 245 例患者中,肝病患者 EBV-DNA⁺总体占比为 29.91%(73/244)。肝病患者中,HBsAg⁺患者和 HBsAg⁻患者的 EBV-DNA⁺无统计学差异。在选取的 244 例患者中,肝功能均表现出异常,提示选取患者均存在肝损伤。HBsAg⁻肝病患者中 EBV⁺肝功指标 AST、ALT、TBA 明显高于 EBV⁻患者,HBsAg⁺肝病患者中 EBV⁺肝功指标 AST、ALT、 γ -GGT 明显高于 EBV⁻患者,提示 EBV 感染可能加重患者的肝损伤。在构建 HBV 体外感染的免疫细胞模型中发现,活化的 T 细胞对 EBV 转化自体 B 淋巴细胞具有特异

表 4 HBsAg⁺与 HBsAg⁻患者中肝功能指标差异分析[$M_d(P_{25},P_{75})$]

分组	TP	TBIL	DBIL	ALT	AST	γ -GGT	TBA
HBsAg ⁻	EBV-DNA ⁻	68.69(61.62,73.55)	27.53(15.11,124.87)	9.50(5.35,53.1)	121.20(47.3,496.5)	61.1(30.4,206.55)	114.3(43.3,327.55)
	EBV-DNA ⁺	68.27(59.73,74.43)	31.14(19.36,119.57)	13.90(6.5,84.08)	172.40(75.05,512.08)	98.55(49.13,229.03)	213.50(89.7,425.5)
	Z 值	-0.114	-1.096	-1.614	-1.464	-2.153	-2.229
	P 值	0.909	0.273	0.106	0.143	0.031	0.026
HBsAg ⁺	EBV-DNA ⁻	66.65(61.58,71.88)	42.49(18.89,171.36)	22.29(7.48,107.47)	56.55(38.93,132.25)	69.35(42.9,121.75)	57.00(36.05,159.6)
	EBV-DNA ⁺	67.90(61.9,74.1)	67.70(21.75,146.7)	28.36(9.4,87.8)	555.90(306.6,1200.2)	265.80(99.4,363.2)	220.20(90.7,319.5)
	Z 值	-0.409	-0.698	-0.686	-4.190	-3.226	-2.711
	P 值	0.682	0.485	0.493	0.000	0.001	0.007

表 5 HBsAg⁺与 HBsAg⁻肝病患者中 EBV 对外周血免疫细胞的影响[$M_d(P_{25},P_{75})$]

分组	TP	TBIL	DBIL	ALT	AST	γ -GGT	TBA
HBsAg ⁻	EBV ⁺ (n=15)	5.92(3.29,7.03)	8.00(5.8,11.8)	12.80(7.6,49.2)	66.83(58.52,84.15)	23.00(21,25)	40.80(37.2,56.2)
	EBV ⁻ (n=30)	5.42(4.07,8.32)	8.65(6.40,8.65)	19.15(9,29.43)	69.37(63.57,77.55)	-	40.30(34.57,45.00)
	Z 值	-0.084	-0.178	-0.879	-0.518	-	-0.951
	P 值	0.933	0.858	0.379	0.605	-	0.342
HBsAg ⁺	EBV ⁺ (n=30)	4.27(3.16,6.22)	8.0(5,9.75)	23.50(16.4,34.65)	76.41(70.91,84.66)	19.00(16.75,22)	39.07(34.38,49.44)
	EBV ⁻ (n=39)	4.53(2.71,7.22)	7.80(5.4,12.7)	21.3(11.1,44.6)	81.5(66.26,87.46)	-	21.09(15.1,29.81)
	Z 值	-0.115	-0.661	-0.393	-0.859	-	-5.108
	P 值	0.908	0.509	0.694	0.390	-	0.000

图 1 EBV⁺ 对 HBsAg⁺ 与 HBsAg⁻ 患者免疫细胞影响

性的细胞毒性^[17-18],提示 EBV 感染定植诱发机体细胞免疫反应。另外在慢性 HBV 感染的体内研究中发现,外周血的 T 淋巴细胞明显增加,特别是 CD8⁺T 淋巴细胞在 HBV 感染防御和清除中具有重要的作用^[19-21],CD8⁺T 淋巴细胞还在药物性肝损伤抵抗中具

有积极的作用。结合本研究的发现和前人的研究成果提示 EBV 感染可能抵抗病毒性肝炎的 T 淋巴免疫保护作用,进而增加机体的肝损伤。

在酒精性肝病模型的研究发现,CD8⁺T 淋巴细胞在肝组织中聚集性消耗,触动炎症反应并加剧了

肝损伤进程^[1]。本研究重点分析了慢性乙型肝炎患者和未知肝损的患者外周血淋巴细胞比例,发现 EBV-DNA⁺患者外周血异型淋巴细胞增加 19.00%~23.00%, CD8⁺ T 细胞的比例明显降低,外周血 CD8⁺ T 细胞存量存在消耗,提示 EBV 病毒的复制活跃促进 CD8⁺ T 的消耗。本研究选取临床因病情需要进行肝穿的患者,进行组织免疫细胞染色分析,发现 HBsAg⁺肝病患者中 EBV-DNA⁺组织中 CD8⁺ T 细胞明显低于 EBV-DNA⁻患者(图 1B、C),结合外周血 CD8⁺ T 细胞减少,提示 CD8⁺ T 数量减少可能是肝组织的消耗结果。而 HBsAg⁺肝病患者肝组织中 CD8⁺ T 细胞的减少对于肝炎控制减弱^[14],进而加剧肝炎的炎症表现(图 1A),这可能与 T 细胞免疫介导的抗 EB 感染作用相关^[22],EBV 感染引起的大量 CD8⁺ T 细胞进行免疫反应并消耗,而这种消耗对于 HBV 感染引起的炎症抵抗和消除不利,这可能是 HBV 感染合并 EBV 感染导致肝炎加重的原因。

本研究分析了不同肝病患者中 EBV 感染比率和 EBV 病毒的复制活力占比,发现 EBV 对肝病患者肝功损伤加剧。通过对外周血和肝组织免疫细胞分析,发现 EBV 促进了肝组织 CD8⁺ T 聚集,降低了机体对 HBV 肝组织的炎症反应,进而加剧肝损伤。本研究重点分析了肝损患者,考虑患者的个体差异导致多种疾病重叠,仍需加大样本量进行进一步的分类分析。同时,本研究是患者病程某一状态的描述,仍需要对患者持续观察,以作出 EBV 感染后免疫功能具体变化过程全貌描述。本研究发现 EBV 感染加剧了基础肝病患者肝脏功能的紊乱,其损伤机制涉及外周循环和肝组织免疫系统平衡。

参 考 文 献

- [1] Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States[J]. *Blood*, 2011, 117(22): 5835-5849.
- [2] Yu X, Ji MF, Cheng WM, et al. A retrospective cohort study of nasopharyngeal carcinoma screening and hepatocellular carcinoma screening in Zhongshang city[J]. *J Cancer*, 2019, 10(8): 1909-1914.
- [3] 付婧婕, 曾爱中. EBV 感染相关淋巴增殖性疾病治疗的研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(20): 107-110.
- [4] 刘 雅, 张树琴, 李杏红, 等. 肝炎患者 EBV 感染调查及临床特点分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2005, 19(2): 109.
- [5] Kang HJ, Oh JH, Chun SM, et al. Immunogenomic landscape of hepatocellular carcinoma with immune cell stroma and EBV-positive tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 91-103.
- [6] Chen ZX, Peng XT, Tan L, et al. EBV as a potential risk factor for hepatobiliary system cancer: a meta-analysis with 918 cases[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(2): 278-285.
- [7] 单 晶, 霍宏蕾, 孟 开, 等. 肝病分类诊断与诊疗路径系统的构建及应用价值分析[J]. *中国医院管理*, 2015, 35(5): 24-26.
- [8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 12(1): 938-961.
- [9] Hansel C, Erschfeld S, Baues M, et al. The inhibitory T cell receptors PD1 and 2B4 are differentially regulated on CD4 and CD8 T cells in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 244.
- [10] Natrass R, Faulkner L, Vocanson M, et al. Activation of flucloxacillin-specific CD8⁺ T-cells with the potential to promote hepatocyte cytotoxicity in a mouse model[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 146(1): 146-156.
- [11] Wolf MJ, Adili A, Piotrowitz K, et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8⁺ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(4): 549-564.
- [12] 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(32): 175-179.
- [13] 连仕锋, 季明芳, 吴标华, 等. EB 病毒血清学筛查鼻咽癌高、中危人群的随访研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(1): 26-30.
- [14] Munir A, Raval M, Zuo CL, et al. HTLV-positive adult T-cell leukaemia/lymphoma with Epstein-Barr virus and hepatitis B coinfection[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(10): e231086.
- [15] Song QJ, Chen X, Hu WD, et al. Downregulation of Epstein-Barr virus-induced gene 3 is associated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7751-7759.
- [16] Jang H, Jin YJ, Yoon CH, et al. Bullous pemphigoid associated with chronic hepatitis C virus infection in a hepatitis B virus endemic area: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(15): e0377.
- [17] Lamprianidis KT, Easom N, Patch E, et al. Acute Epstein-Barr infection presenting as cholecystitis with ascites[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(1): e232562.
- [18] 张明霞, 刁志宏, 何海棠, 等. EBV 转化慢性乙型肝炎患者 B 淋巴瘤细胞系的建立[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, 22(3): 330-332.
- [19] Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(10): 757-768.
- [20] 骆抗先. 乙型肝炎基础与临床[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 117-151.
- [21] Heim K, Neumann-Haefelin C, Thimme R, et al. Heterogeneity of HBV-specific CD8⁺ T-cell failure: implications for immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2240.
- [22] Münz C. Cytotoxicity in Epstein-Barr virus specific immune control[J]. *Curr Opin Virol*, 2020, 46: 1-8.

(责任编辑: 冉明会)