

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.013

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.013

EB病毒相关性噬血细胞综合征患儿EB病毒潜伏膜蛋白1及Th1细胞因子的表达及其意义

管玉洁, 刘炜, 宋丽丽, 李彦格, 周建文

[郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院, 郑州儿童医院)血液肿瘤科, 郑州 450000]

[摘要] 目的: 分析EB病毒相关性噬血细胞综合征(EB virus-associated hemophagocytic syndrome, EBV-AHS)患儿EB病毒潜伏膜蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1)、辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)细胞因子的表达水平及其与疗效的关系。方法: 抽取郑州大学附属儿童医院儿科2014年2月至2018年1月收治的116例EB病毒感染患儿为研究对象, 分为单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)组与EBV-AHS组, 其中IM 66例, EBV-AHS 50例。EBV-AHS组按照国际组织细胞协会推荐的HLH-2004方案给予治疗, 于治疗4周后评定近期疗效。另选取同期体检的健康儿童30例作为对照组。对照组于体检时、IM组于确诊时、EBV-AHS组于治疗前、治疗后采血, 检测血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平。结果: 与对照组相比, IM组和EBV-AHS组患儿确诊时血清LMP1抗体、白介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。IM组和EBV-AHS组患儿血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后EBV-AHS组50例患儿中, 疾病缓解者17例(34.00%), 有效者22例(44.00%), 余下11例(22.00%)疾病活动。疾病缓解者、有效者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平明显较治疗前降低($P < 0.05$), 而疾病活动者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平较治疗前无明显改善($P > 0.05$); 且疾病缓解者、有效者、疾病活动者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: EBV-AHS患儿血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平较IM患儿及正常儿童显著升高, 且其与疗效密切相关。

[关键词] EB病毒相关性噬血细胞综合征; 儿童; EB病毒潜伏膜蛋白1; 辅助性T细胞1; 疗效

Expression of EB virus latent membrane protein 1 and Th1 cytokines in children with EB virus-associated hemophagocytic syndrome and its significance

GUAN Yujie, LIU Wei, SONG Lili, LI Yange, ZHOU Jianwen

[Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University
(Children's Hospital of Henan Province, Children's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou 450000, China]

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-06

通信作者 (Corresponding author): 刘炜, Email: liuweixinxiang123@163.com

基金项目 (Foundation item): 河南省 2012 年科技发展计划 (122012310499)。This work was supported by the Science and Technology Development Plan of Henan Province in 2012, China (122012310499).

Abstract **Objective:** To analyze the expression levels of Epstein-Barr (EB) virus latent membrane protein 1 (LMP1) and helper T cell 1 (Th1) cytokines in children with EB virus-associated hemophagocytic syndrome (EBV-AHS) and their relationship with the curative effect. **Methods:** A total of 116 EB virus infected children who were admitted to the department of pediatrics during the period from February 2014 to January 2018 were selected as the study subjects, including 66 cases of the infectious mononucleosis (IM) (IM group) and 50 cases of the EBV-AHS (EBV-AHS group). EBV-AHS group were treated according to the HLH-2004 regimen recommended by the International Association for Cellular Society. The short-term curative effect was evaluated after 4 weeks of treatment. Another 30 healthy children admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. The blood samples of children in the control group was collected during the physical examination, while those of the IM group were collected at confirmed diagnosis and those of the case group were collected before and after treatment to detect the expression of serum LMP1 antibody and levels of Th1 cytokines. **Results:** Compared with the control group, levels of serum LMP1 antibody, interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α were significantly higher in IM group and EBV-AHS group at confirmed diagnosis ($P < 0.05$), with statistically significant differences between IM group and EBV-AHS group ($P < 0.05$). After treatment, of the 50 patients in EBV-AHS group, 17 patients (34.00%) were relieved, 22 patients (44.00%) were effectively treated, and 11 patients (22.00%) had activity of disease. The levels of serum LMP1 antibody, IL-2, IFN- γ and TNF- α in relieved patients and effectively treated patients were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of serum LMP1 antibody, IL-2, IFN- γ and TNF- α in patients with activity of disease were not significantly improved ($P > 0.05$). The levels of serum LMP1 antibody, IL-2, IFN- γ and TNF- α were all increased in the relieved patients, the effectively treated patients, and the patients with activity of disease ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of LMP1 antibody and levels of Th1 cytokines in children with EBV-AHS are significantly higher than those in children with IM and normal children, and they were closely related to the curative effect.

Keywords EB virus-associated hemophagocytic syndrome; child; EB virus latent membrane protein 1; helper T cell 1; curative effect

EB (Epstein-Barr) 病毒为嗜 B 淋巴细胞病毒, 属 DNA 病毒和疱疹病毒, 人是 EB 病毒感染的宿主, 儿童普遍易感^[1]。调查^[2]显示: 超过 90% 的 3~5 岁幼儿曾感染 EB 病毒。噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 又为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphocytosis, HLH), 通常起病急、进展迅速、预后差。其病因包括原发性、继发性两种, 一般多由后者导致, 如感染、肿瘤和免疫缺陷病及组织损伤等, 而感染的病例中以 EB 病毒感染最为常见, 如单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM), 可进展为 EB 病毒相关性噬血细胞综合征 (EBV-associated hemophagocytic syndrome, EBV-AHS), EB 病毒均是导致患儿死亡的重要原因。目前, 关于 EBV-AHS 患儿的发病机制、生物分子学研究仍显不足, 而 EB 病毒感染机体后细胞与巨噬

细胞活化可产生大量细胞因子, 会导致 T 细胞防御效应与功能缺陷^[3]。本研究分析 EBV-AHS 血清 EB 病毒潜伏膜蛋白 1 (latent membrane protein 1, LMP1) 及辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 细胞因子的表达情况, 旨在为临床诊治及相关生物分子学研究提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

抽取郑州大学附属儿童医院儿科 2010 年 2 月至 2018 年 1 月收治的 116 例 EB 病毒感染患儿为对象, 分为 IM 组 (66 例) 与 EBV-AHS 组 (50 例)。入选标准: 1) 患儿年龄 0~14 岁; 2) 可见发热、皮疹、眼睑浮肿、巴结肿大、肝和/或脾肿大等症状者; 3) 符合《血液学诊断及疗效标准》中传染性单核细胞增

多症的诊断标准^[4]及国际细胞组织协会HLH-2004制订的IM, EBV-AHS诊断标准^[5]者, 均有EB病毒感染证据, EB病毒IgM和/或IgG抗体阳性, 血细胞减少(血红蛋白 <90 g/L、血小板 $<100\times 10^9$ /L、中性粒细胞 $<1.0\times 10^9$ /L)、血清铁蛋白 ≥ 500 μ g/L, 伴或不伴高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症; 4)入选前未使用过糖皮质激素、免疫抑制剂或其他化疗药物治疗者; 5)临床各项资料完善者。排除标准: 1)诊断不明确者; 2)合并恶性肿瘤、固有免疫缺陷性疾病、过敏性疾病及代谢性疾病者; 3)糖皮质激素用药史者; 4)治疗依从性差的患儿或家属。IM组中, 男39例, 女27例, 年龄0.33~14(6.22 \pm 2.59)岁; EBV-AHS组中, 男32例, 女18例, 年龄0.25~14(6.09 \pm 1.88)岁。另选取同期入院体检的健康儿童30例作为对照组, 男16例, 女14例, 年龄0.5~14(6.25 \pm 2.37)岁。三组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合医院伦理委员会及卫生部《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》的相关规定, 经郑州大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准, 患儿家属均签署知情同意书。

1.2 方法

EBV-AHS患儿均按照国际组织细胞协会推荐的HLH-2004方案^[6]进行治疗, 标准药物为地塞米松、环孢素和依托泊苷, 并结合患儿实际情况给予抗感染、输血、脏器功能保护等对症支持干预。均于治疗4周后评定近期疗效。疾病缓解: 临床主要症状显著缓解, 外周血象恢复(血红蛋白 ≥ 90 g/L、血小板 $\geq 100\times 10^9$ /L、中性粒细胞 $\geq 1.0\times 10^9$ /L)、三酰甘油及血清铁蛋白水平恢复正常。有效: 临床主要症状明显好转, 血小板 $\geq 100\times 10^9$ /L, 铁蛋白下降 $>25\%$ 。疾病活动: 未达到疾病缓解、有效标准。疾病缓解率=(疾病缓解例数/总数) $\times 100\%$, 有效率=(有效例数/总数) $\times 100\%$ 。

1.3 指标检测

对照组于体检时、IM组于确诊时、EBV-AHS组于治疗前(确诊时)、治疗后, 以5 mL注射器抽取外周血2 mL, 3 000 r/min离心处理10 min(离心半径15 cm)后取上层血清标本。采用ELISA法检测血

清标本中LMP1抗体表达, 以读数仪读取的吸光度(absorbance, A)值判断LMP1抗体表达水平; EBV LMP1胞外肽段与谷胱甘肽-转移酶融合蛋白购自福州迈新生物技术开发有限公司。同时采用ELISA法检测血清标本中Th1细胞因子水平, 包括白介素(IL)-2、干扰素(interferon, IFN)- γ 及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α , 试剂盒购自北京方程生物科技有限公司, 检测过程中严格控制检测质量。

1.4 统计学处理

选用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采取均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平对比进行方差分析, 组间两两比较采用LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平比较

与对照组相比, 确诊时EBV-AHS组、IM组患儿血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ 及TNF- α 水平显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且EBV-AHS组血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ 及TNF- α 水平显著高于IM组($P<0.05$, 表1)。

2.2 近期疗效

EBV-AHS组治疗4周后, 疾病缓解者17例(34.00%), 有效者22例(44.00%), 余下11例(22.00%)疾病活动。

2.3 血清LMP1抗体、Th1细胞因子水平与疗效的关系

治疗后, 疾病缓解者、有效者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平明显较治疗前降低($P<0.05$), 而疾病活动者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平较治疗前无明显改善($P>0.05$)。同时, 疾病缓解者、有效者、疾病活动者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平依次升高, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

表1 血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平比较

Table 1 Comparison of the expression of serum LMP1 antibody and Th1 cytokine levels among groups

组别	n	LMP1抗体 ^a	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IFN-γ/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
EBV-AHS组	50	0.65 ± 0.12	20.03 ± 6.39*	143.73 ± 25.79*	6.15 ± 1.00*
IM组	66	0.59 ± 0.10	11.25 ± 2.08	54.39 ± 9.56	4.00 ± 0.88
对照组	30	0.44 ± 0.09	2.72 ± 0.60	4.45 ± 1.15	2.81 ± 0.56
F		6.144	13.467	27.687	12.535
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a为A值; 与IM组相比, *P<0.05。

^aA value; Compared with the IM group, *P<0.05.

表2 血清LMP1抗体、Th1细胞因子水平与治疗疗效的关系

Table 2 Relationship between levels of serum LMP1 antibody and Th1 cytokine and curative effect

疗效	n	LMP1抗体 ^a	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IFN-γ/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
疾病缓解	17	0.50 ± 0.11*	9.39 ± 1.29*	27.33 ± 5.20*	3.43 ± 0.64*
有效	22	0.56 ± 0.14*	12.23 ± 2.41*	39.54 ± 7.29*	4.47 ± 1.01*
疾病活动	11	0.65 ± 0.18	21.57 ± 5.11	139.11 ± 28.62	5.54 ± 1.19
F		3.801	59.501	231.219	16.889
P		0.030	<0.001	<0.001	<0.001

^a为A值; 与IM组相比, *P<0.05。

^aA value; Compared with the IM group, *P<0.05.

3 讨论

单核-巨噬细胞增生活跃、伴明显吞噬血细胞现象是HLH的临床特点。目前此病的发病机制尚未阐述清楚, 作为HLH常见的类型, EBV-AHS的机制可能是EB病毒感染机体后细胞与巨噬细胞活化并产生大量细胞因子, 导致T细胞防御效应与功能缺陷, 机体免疫调节系统发生紊乱, 由此诱发Th1, Th2细胞因子表达异常或比例失调, 尤其是Th1细胞过度活化产生的大量细胞因子如IL-2, IL-6, IFN-γ, TNF-α等可过度激活细胞毒性T细胞的CD8⁺细胞及巨噬细胞, 促进EBV-AHS进展^[7-8]。同时, 由于EB病毒多侵犯B淋巴细胞, 可通过诱导B细胞表面抗原发生改变而促进细胞毒性效应细胞形成, 破坏感染EB病毒的B细胞, 最终介导机体炎症反应, 破坏免疫系统, 由此形成恶性循环^[9]。此外, 作为TNF受体家族CD40分子的同源物, LMP1能够与CD40分子竞争结合TNF相关因子, 抑制B细胞凋亡; 且LMP1能诱导NF-κB的表达活化, 激活A20基因(凋亡蛋白)的表达及抵抗TNF-α的细胞

毒作用^[10]。由此可见, LMP1与机体免疫状况具有相关性。Bentz等^[11]认为: LMP1的免疫调节作用主要通过C末端活化区域介导, 尤其是其能够通过相关胞内活化区域逃逸宿主细胞的免疫监视而促进病毒侵袭和转移。刘愿等^[12]亦表达了类似观点。朱桂英^[13]明确指出: 在EBV-AHS发病过程中, LMP1可通过TNF相关因子及NF-κB途径影响T细胞、NK细胞、NKT细胞等维持正常免疫功能的关键性调节因子的表达, 尤其是增强Th1细胞因子的分泌。

基于上述分析, 本研究纳入116例EB病毒感染患儿, 以EBV-AHS患儿为主要观察对象, 以IM患儿和健康儿童作为对照, 分析其血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平, 结果显示: 与对照组相比, 确诊时EBV-AHS组、IM组患儿血清LMP1抗体, IL-2, IFN-γ及TNF-α水平显著升高, EBV-AHS组血清LMP1抗体, IL-2, IFN-γ及TNF-α水平显著高于IM组, 差异有统计学意义, 提示上述因子可能有助于EBV-AHS的病情评估或诊断, 与陶小娟等^[14]的结论相一致。该研究^[14]

还强调: EBV-AHS患儿的反应性免疫系统激活后, IL-2, TNF- α 细胞因子过度表达, 可作用于视前区下丘脑前部而引起患儿体温升高, 出现持续性发热。EBV-AHS诊断、治疗均相对较为棘手, 一旦发生, 进展迅速, 病死率高, 故确诊后应立即开展针对治疗。抑制不断增强的炎症反应与控制细胞增殖是其首要目的, 常用免疫抑制剂、免疫调节剂或细胞毒性药物。国际组织细胞协会制订的HLH-1994诊治方案大大提高了EBV-AHS患儿的5年生生存率。而在此基础上, 结合对本病与相关治疗药物认识的逐渐深入, HLH-2004治疗方案得以公布, 即地塞米松、环孢素及依托泊苷, 这些药物易于实施, 安全性高(药物不良反应发生率极低), 疗效肯定, 因而成为目前治疗EBV-AHS患儿的首推方法, 患病儿童的预后较以往显著改善^[5,15]。本研究50例EBV-AHS患儿按照国际组织细胞协会推荐的HLH-2004方案给予治疗, 于治疗4周后评定近期疗效, 疾病缓解者17例(34.00%), 有效者22例(44.00%), 余11例(22.00%)疾病活动, 整体疗效仍有待提高。进一步分析发现疾病缓解者、有效者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平明显较治疗前降低, 而疾病活动者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平较治疗前无明显改善; 且疾病缓解者、有效者、疾病活动者血清LMP1抗体, IL-2, IFN- γ , TNF- α 水平依次升高, 由此认为EBV-AHS患儿血清LMP1抗体表达及Th1细胞因子水平与治疗疗效密切相关。因此, 建议临床密切检测患儿血清LMP1抗体及Th1细胞因子表达水平, 并据此制订针对性干预措施。

本研究仍存在一些不足, 本研究纳入的病例数有限, 且50例患儿仍在随访中。相关结论及LMP1抗体、Th1细胞因子表达水平对预后的影响仍有待后期补充论证。

参考文献

1. 彭一中, 童巧霞. EB病毒感染相关性噬血细胞综合征[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(5): 299-301.
PENG Yizhong, TONG Qiaoxia. EB virus infection-associated hemophagocytic syndrome[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2017, 34(5): 299-301.
2. 张雪梅. 儿童EB病毒感染的EB病毒相关血清学特征研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(7): 1136-1137.
ZHANG Xuemei. EB virus associated Serological characteristics of EBV infection in children[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2016, 20(7): 1136-1137.
3. 石铭, 蔡红阳, 王楠, 等. 患儿EB病毒感染与T淋巴细胞亚群变化的相关性[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(11): 688-690.
SHI Ming, CAI Hongyang, WANG Nan, et al. The correlation between EB virus infection and changes of T lymphocyte subsets in children[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2016, 34(11): 688-690.
4. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 1-271.
ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Criterion of diagnosis and curative effect of blood diseases[M]. Beijing: Science Press, 2008: 1-271.
5. 郭霞, 李强, 周晨燕, 等. 儿童EB病毒感染相关性噬血细胞综合征临床特点分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 460-464.
GUO Xia, LI Qiang, ZHOU Chenyan, et al. Clinical analysis of Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic syndrome in children[J]. Journal of Experimental Hematology, 2013, 21(2): 460-464.
6. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
7. 常颖, 陈佳美, 曹慧, 等. EB病毒感染相关性噬血细胞综合征患者的临床诊断与骨髓细胞学特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(4): 736-738.
CHANG Ying, CHEN Jiamei, CAO Hui, et al. Clinical features and marrow cytological features of patients with EBV related hemophagocytic syndrome[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(4): 736-738.
8. Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Ther, 2014, 22(1): 132-139.
9. 刘丹丹, 王亚峰, 郭明发, 等. Th17/CD4+CD25+调节性T淋巴细胞失衡在EB病毒相关噬血细胞综合征中的作用及临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(9): 682-687.
LIU Dandan, WANG Yafeng, GUO Mingfa, et al. Role and clinical significance of imbalanced Th17/CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2017, 37(9): 682-687.
10. Ma SD, Xu X, Plowshay J, et al. LMP1-deficient Epstein-Barr virus mutant requires T cells for lymphomagenesis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1): 304-315.
11. Bentz GL, Moss CR 2nd, Whitehurst CB, et al. LMP1-Induced sumoylation influences the maintenance of Epstein-Barr virus latency through KAP1[J]. J Virol, 2015, 89(15): 7465-7477.
12. 刘愿, 刘卓然. EB病毒免疫逃逸的分子机制[J]. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(3): 76-81.
LIU Yuan, LIU Zhuoran. Molecular mechanism for EB virus escapes

- from host cell defense[J]. *Progress in Microbiology and Immunology*, 2016, 44(3): 76-81.
13. 朱桂英. 儿童EB病毒相关噬血细胞综合征的分子生物学机制和诊疗研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2016, 43(6): 430-433.
ZHU Guiying. Moleculobiological pathogenesis, diagnosis and treatment of Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2016, 43(6): 430-433.
14. 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.
TAO Xiaojuan, CHENG Shengquan, QIAN Xinhong, et al. Characteristics study of serology and immunology of non-malignant diseases associated with Epstein-Barr virus infection in children[J]. *Chinese Pediatric Emergency Medicine*, 2017, 24(6): 434-437.
15. 杨海霞, 郑敏翠, 李婉丽, 等. 93例小儿感染相关性噬血细胞综合征的临床研究[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(4): 765-767.
YANG Haixia, ZHENG Mincui, LI Wanli, et al. Clinical study of 93 cases of pediatric infection-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Journal of Clinical Research*, 2017, 34(4): 765-767.

本文引用: 管玉洁, 刘炜, 宋丽丽, 李彦格, 周建文. EB病毒相关性噬血细胞综合征患儿EB病毒潜伏膜蛋白1及Th1细胞因子的表达及其意义[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1934-1939. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.013

Cite this article as: GUAN Yujie, LIU Wei, SONG Lili, LI Yange, ZHOU Jianwen. Expression of EB virus latent membrane protein 1 and Th1 cytokines in children with EB virus-associated hemophagocytic syndrome and its significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1934-1939. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.013