

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.008

异型淋巴细胞、EB 病毒及 TLR7 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值

林 珊, 郭三平, 江心怡, 莫红梅[△]

深圳市罗湖医院集团医学检验中心, 广东深圳 518000

摘 要:目的 探讨异型淋巴细胞、EB 病毒(EBV)及 Toll 样受体 7(TLR7)联合检测在儿童传染性单核细胞增多症(IM)中的诊断价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2021 年 10 月来该院就诊的 IM 患儿 119 例作为 IM 组,选择同期来该院体检的健康儿童 50 例作为对照组。比较 IM 组与对照组的外周血细胞形态学检测结果、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平,比较不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿的外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平,分析外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量的相关性,以及 3 项指标对 IM 的诊断价值。结果 IM 组的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平均高于对照组($P<0.05$);不同 EBV-DNA 载量患儿的淋巴细胞计数比较差异无统计学意义($P>0.05$),而高载量患儿的异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平高于低载量患儿($P<0.05$);淋巴细胞计数与 EBV-DNA 载量无明显相关性($P>0.05$),异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量呈正相关($P<0.05$);受试者工作特征曲线分析发现,3 项指标联合诊断 IM 的曲线下面积为 0.952,高于单一的异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 的 0.863、0.878、0.792。结论 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平联合检测能提高对 IM 的诊断效能,减少误诊的发生。

关键词:传染性单核细胞增多症; 血细胞形态学; EB 病毒; Toll 样受体 7; 诊断价值

中图分类号:R512.7;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0032-05

Diagnostic value of heterotype lymphocytes, EB virus and TLR7 combined detection in childhood infectious mononucleosis

LIN Shan, GUO Sanping, JIANG Xinyi, MO Hongmei[△]

Medical Laboratory Center, Shenzhen Luohu Hospital Group, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of heterotype lymphocytes, EB virus (EBV) and Toll-like receptor 7 (TLR7) combined detection in childhood infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 119 children patients with IM treated in this hospital from January 2020 to October 2021 were selected as the IM group, and contemporaneous 50 healthy children undergoing physical examination served as the control group. The morphologic results of peripheral blood cells, EBV-DNA load and TLR7 mRNA expression level were compared between the IM group and control group. The detection results of peripheral blood cell morphology and TLR7 mRNA expression level were compared among the IM children with different EBV-DNA load. The correlation between peripheral blood cell morphologic detection results, TLR7 mRNA expression level and EBV-DNA load, and their diagnostic value for IM were analyzed. **Results** The lymphocytes count, heterotype lymphocytes ratio, EBV-DNA load and expression level of TLR7 mRNA in the IM group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in count of lymphocytes among different EBV-DNA load children patients ($P>0.05$). The ratio of heterotype lymphocytes and expression level of TLR7 mRNA in the high-load children patients were higher than those in the low load children patients ($P<0.05$). The lymphocytes count was not significantly correlated with EBV-DNA load ($P>0.05$), but ratio of heterotype lymphocytes and expression level of TLR7 mRNA were positively correlated with EBV-DNA load ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that area under the curve (AUC) of 3-indicator combined detection in diagnosing IM was 0.952, which was greater than that of heterotype lymphocytes, EBV-DNA load and TLR7 mRNA expression level alone (0.863, 0.878, 0.792). **Conclusion** The combined detection of heterotype lymphocytes ratio, EBV-DNA load and TLR7 mRNA level could improve the diagnostic efficiency for IM, and reduce the misdiagnosis occurrence.

Key words:infectious mononucleosis; blood cell morphology; EB virus; Toll-like receptor 7; diagnostic value

传染性单核细胞增多症(IM)是常见急性传染病,主要是由于EB病毒(EBV)感染造成的,儿童为高发人群,导致发热、咽峡炎、淋巴结肿大等^[1]。该病病程具有自限性,一般预后良好,但是其临床表现变化多样,且涉及多个系统,早期易误诊或漏诊,若治疗不及时易导致继发其他恶性疾病或严重并发症^[2]。近年的免疫学研究显示,EBV能逃避免疫系统识别,成功侵入B淋巴细胞,造成外周血淋巴细胞计数及形态的改变,因此血细胞形态学检测对临床诊治IM具有重要意义^[3]。随着生物学技术发展,EBV-DNA检测也被用于IM的诊断,其负荷量能够反映EBV复制水平,具有较高的特异性^[4]。Toll样受体(TLR)是一种模式识别受体,在EBV感染早期能够识别病毒蛋白,在机体免疫应答中发挥一定作用,TLR7还可识别单链RNA病毒,诱导抗病毒反应或炎性反应^[5]。基于此,本研究对IM患儿外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA及EBV-DNA水平进行分析,探讨3项指标联合检测在IM中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2021年10月来本院就诊的IM患儿119例作为IM组,纳入标准:(1)符合IM诊断标准^[6];(2)均为初诊病例;(3)能配合研究。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤患儿;(2)患有严重血液疾病患儿;(3)伴有严重心、肺、肝功能障碍患儿;(4)存在精神疾病患儿;(5)存在免疫缺陷患儿;(6)发育迟缓或先天畸形患儿。选择同期来本院体检的健康儿童50例作为对照组。两组患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会同意,所有研究对象家属均知情同意。

表1 两组患儿一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)				
组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数(kg/cm^2)
IM组	119	73/46	5.31 ± 1.24	16.12 ± 1.34
对照组	50	29/21	5.68 ± 1.07	16.49 ± 1.16
χ^2/t		0.165	1.841	1.702
P		0.685	0.067	0.091

1.2 方法

1.2.1 外周血细胞形态学检测 所有受试者入院时采集外周静脉血2 mL,采用EDTA-K₂抗凝,进行血涂片,瑞氏-姬萨姆染液(珠海贝索公司)染色,待血片自然干燥后,油镜镜检。由具备血液细胞学检测资质的检验师进行阅片,观察血细胞形态,进行淋巴细胞计数,并在显微镜下计数100个白细胞,得到异型淋巴细胞比值。阳性标准:异型淋巴细胞比值 $>10\%$ 。

1.2.2 外周血EBV-DNA载量检测 所有受试者入院时采集外周静脉血2 mL,置于EDTA-K₂抗凝管中,采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)仪检测EBV-DNA载量。PCR扩增条件:50℃静置2 min,1个循环(进行UNG酶反应);94℃预变性5 min,1个循环(进行Tap酶活化);再94℃变性15 s,57℃变性31 s,共10个循环,最后94℃变性30 s;55℃变性45 s,共30个循环。按照试剂盒说明书,以 $\geq 1\times 10^3$ copy/mL为阳性。

1.2.3 TLR7 mRNA检测 所有受试者入院时采集外周静脉全血2 mL,常规抗凝后,将外周血单个核细胞(PBMC)进行分离备用。采用RT-qPCR进行TLR7 mRNA检测。采用Trizol试剂盒提取总RNA,并反转录为cDNA。RT-qPCR引物序列:正向,5'-ATTGTGAAGTCCAGACTCTTTGTC-3';反向,5'-CCTGCTGCCAGTGGCTGACCAGT-3'。体系为20.0 μL ;10.0 μL Taq II qPCR,0.4 μL 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ PCR上游引物,0.4 μL 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ PCR下游引物,2.0 μL cDNA模板和7.2 μL 去酶水。RT-qPCR反应条件:95℃预变性30 s,95℃变性20 s,52℃退火10 s,72℃延伸2 min,共36个循环。TLR7 mRNA表达水平以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算。

1.3 观察指标 (1)收集所有受试者的一般资料;(2)比较IM组与对照组的外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA表达水平及EBV-DNA载量;(3)比较IM组中不同EBV-DNA载量患儿的外周血细胞形态学检测结果及TLR7 mRNA表达水平;(4)分析外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA表达水平与EBV-DNA载量的相关性;(5)分析异型淋巴细胞比值、TLR7 mRNA表达水平及EBV-DNA载量对IM的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA表达水平与EBV-DNA载量的相关性采用Pearson相关进行分析;异型淋巴细胞比值、TLR7 mRNA表达水平及EBV-DNA载量对IM的诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血细胞形态学检测结果、EBV-DNA载量及TLR7 mRNA表达水平比较 IM组的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值、EBV-DNA载量及TLR7 mRNA表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 两组外周血细胞形态学检测结果、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	外周血细胞形态学检测		EBV-DNA 载量 ($\times 10^3$ copy/mL)	TLR7 mRNA
		淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	异型淋巴细胞比值(%)		
IM 组	119	3.85 $\pm$ 1.03	12.67 $\pm$ 2.18	7.63 $\pm$ 2.05	2.73 $\pm$ 0.80
对照组	50	2.21 $\pm$ 0.84	1.01 $\pm$ 0.29	0.65 $\pm$ 0.20	1.15 $\pm$ 0.31
t		9.949	37.617	23.987	13.526
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 IM 组中不同 EBV-DNA 载量患儿的外周血细胞形态学检测结果及 TLR7 mRNA 表达水平比较 以 IM 组患儿的 EBV-DNA 中位水平 7.18×10^3 copy/mL 为界值,将 $\geq 7.18\times 10^3$ copy/mL 的患儿纳入高载量组(60 例), $<7.18\times 10^3$ copy/mL 的患儿纳入低载量组(59 例)。两组淋巴细胞计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),高载量组的异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 IM 组中不同 EBV-DNA 载量患儿的外周血细胞形态学检测结果及 TLR7 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	外周血细胞形态学检测		TLR7 mRNA
		淋巴细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	异型淋巴细胞比值 (%)	
高载量组	60	3.96 $\pm$ 1.07	14.28 $\pm$ 2.51	3.17 $\pm$ 0.86
低载量组	59	3.74 $\pm$ 0.95	11.03 $\pm$ 1.98	2.28 $\pm$ 0.65
t		1.185	7.834	6.361
P		0.238	<0.001	<0.001

2.3 外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量的相关性 淋巴细胞计数与 EBV-DNA 载量无明显相关性($P>0.05$),异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量呈正相关($P<0.05$),见表 4。

2.4 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7

mRNA 对 IM 的诊断价值 ROC 曲线分析发现,3 项指标联合诊断 IM 的曲线下面积(AUC)为 0.952,高于单一的异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 的 AUC(0.863、0.878、0.792),见图 1、表 5。

表 4 外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量的相关性

项目	EBV-DNA 载量	
	r	P
淋巴细胞计数	0.132	0.114
异型淋巴细胞比值	0.603	<0.001
TLR7 mRNA	0.615	<0.001

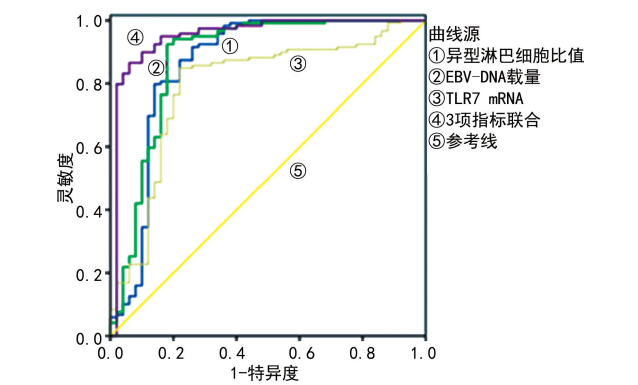


图 1 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 诊断 IM 的 ROC 曲线

表 5 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 诊断 IM 的效能分析

项目	AUC	P	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
异型淋巴细胞比值	0.863 [#]	<0.001	10.71%	79.83	86.00	0.784~0.941
EBV-DNA 载量	0.878 [#]	<0.001	1.11×10^3 copy/mL	92.44	82.00	0.806~0.949
TLR7 mRNA	0.792 [#]	<0.001	1.51	84.87	78.00	0.712~0.873
3 项指标联合	0.952	<0.001	—	86.55	94.00	0.909~0.994

注:与 3 项指标联合检测比较,[#] $P<0.05$;—表示无数据。

3 讨 论

IM 是由 EBV 感染引起的急性增生性传染病,传播途径为唾液及血液。EBV 感染可引起全身性免疫异常,累及多个器官,同时还能逃避机体的免疫反应,在人体淋巴组织中潜伏,使患者长期携带病毒^[7-8]。研究表明我国 IM 多见于儿童,小于 12 岁儿童的发病

率可达 60%,多数患儿起病时症状轻微,无特异性临床表现,在临床诊断中极易出现漏诊或误诊情况,而治疗不及时可能引起其他严重并发症,进而威胁患儿生命,因此早期的准确诊断十分关键^[9]。而目前的诊断方式仍是以实验室检查为主,但每种检查方法都有方法学的限制,联合检查是如今临床对疾病进行诊断

的发展趋势。

研究表明当 EBV 入侵人体时, B 淋巴细胞受体会与其结合, 随后病毒增殖、复制, 进一步激活抑制性 T 淋巴细胞的增殖、自身转化, 由于细胞毒性效应, 使异常增殖的 T 淋巴细胞发生形态学的改变, 形成异型淋巴细胞, 该类细胞一般分为幼稚型、不规则型、空泡型 3 种形态^[10-11]。外周血细胞形态学检测具有临床实用性, 有报道指出 EBV 感染患儿外周血异型淋巴细胞计数明显升高^[12]。本研究中, IM 组的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值均高于对照组, 这与前人研究具有一致性^[12]。研究表明, 异型淋巴细胞普遍出现在 IM 发病后 3 d, 于第 1 周渐渐加多, 其比值能够达 10%, 在第 2~3 周最多可达 40%, 因此外周血细胞形态学检测有利于 IM 早期诊断^[13]。还有研究认为异型淋巴细胞在其他疾病, 如腺病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒等导致的感染性疾病中也存在增多现象, 因此还需联合其他手段辅助 IM 的诊断^[14]。

近年来 RT-qPCR 检测 EBV-DNA 成为检测 EBV 感染的重要手段, 该方式能够有效扩增, 并对每个循环中的 PCR 产物进行实时监测, 可以将病毒的拷贝数准确检测出来, 并能反映 EBV 感染, 具有较高的特异性及准确性, 且重复性好、操作简便^[15]。黄璐^[16]研究表明 EBV-DNA 载量在诊断 IM 中具有较高临床应用价值。本研究中, IM 组的 EBV-DNA 载量高于对照组, 提示 IM 患儿感染后, EBV-DNA 水平显著升高。研究表明, 对于临床症状不典型、血清学不能诊断的疑似 IM 患儿进行 EBV-DNA 检测, 能够对发热初期的 IM 患儿早期诊断, 避免抗菌药物的滥用及并发症的发生^[17]。同时本研究发现, 高载量组的异型淋巴细胞比值高于低载量组, 异型淋巴细胞比值与 EBV-DNA 载量呈正相关, 这提示患儿体内 EBV-DNA 载量与异型淋巴细胞比值有关。研究表明, EBV-DNA 载量与 IM 患儿病情严重程度有关, 其水平能够反映病毒复制能力及患儿免疫清除能力, 病毒载量越高, 患儿病情越严重, 机体免疫功能越差, 异型淋巴细胞比值也显著升高^[18]。

研究表明 EBV 感染与患儿免疫功能有很大关系, 而 TLR7 在固有免疫和适应性免疫中起着重要的桥梁作用^[19]。IM 组 TLR7 mRNA 表达水平高于对照组, 高载量组的 TLR7 mRNA 表达水平高于低载量组, 提示 EBV 感染能升高 TLR7 mRNA 表达水平。研究表明髓样树突状细胞可通过 TLR7 识别 EBV 衍生的单链 RNA, 然后募集下游信号、分子, 刺激初始 T 淋巴细胞分化成特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞等, 从而发挥抗病毒作用^[20]。本研究 ROC 曲线分析发现, 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 联合诊断 IM 时

的 AUC 为 0.952, 高于单一的异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 的 0.863、0.878、0.792, 提示 3 项指标联合诊断 IM 的效能更佳。吴菲等^[21]研究表明 EBV 衣壳蛋白 (EBV-CA) IgM 抗体、EBV-DNA 及外周血异型淋巴细胞比值联合检测诊断儿童 IM 能显著提高特异度, 有助于降低误诊率, 这与本研究结果类似。当然本研究也存在一些不足, 本研究为回顾性研究, 研究对象的选择容易产生误差和偏倚, 且本研究样本量较少, 今后将联合多中心, 扩大样本量, 进行前瞻性研究。

综上所述, IM 患儿的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平均高于健康儿童, 异型淋巴细胞比值、TLR7 mRNA 表达水平均与 EBV-DNA 载量有一定关系, 3 项指标联合检测能提高诊断 IM 的效能。

参考文献

- [1] NAUGHTON P, HEALY M, ENRIGHT F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(3): 107-116.
- [2] GUILLÉN A P, SERRA H A. Infectious mononucleosis with atypical presentation [J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 45(2): 134-135.
- [3] 王洁英. 外周血细胞比值变化在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(3): 460-462.
- [4] 幸红军, 朱明路. 原发传染性单核细胞增多症患儿血清 sHLA-G 水平与 EBV-DNA 载量的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1193-1195.
- [5] 韩红满, 秦伟, 左立辉, 等. 可溶性 HLA-G 和 Toll 样受体 2、Rta 基因在传染性单核细胞增多症中的表达及相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(9): 913-916.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 834-841.
- [7] 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.
- [8] NAKAGAWA H, MIYATA Y, MAEKAWA M. Infectious mononucleosis with eyelid edema and palatal petechiae[J]. Kore J Intern Med, 2021, 36(4): 1027-1028.
- [9] 张善虎. 3 项指标联合检测对儿童原发传染性单核细胞增多症的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 66-68.
- [10] 刘锋. 外周血细胞形态学检查在小儿传染性单核细胞增多症早期诊断中的应用及临床意义分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(23): 3892-3895.
- [11] 王馨, 李卓, 韩阳, 等. 两种实验室检测方法在 EB 病毒相关儿童传染性单核细胞增多症临床诊断中的应用价值[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2): 139-145.
- [12] 朱正玉, 徐红艳. 儿童传染性单核细胞增(下转第 40 页)

测骨质疏松患者发生骨折具有较高的价值。

参考文献

[1] SHIN Y H, SHIN W C, KIM J W. Effect of osteoporosis medication on fracture healing: an evidence based review [J]. J Bone Metab, 2020, 27(1): 15-26.

[2] RATERMAN H G, BULTINK I E, LEMS W F. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(14): 1725-1737.

[3] FATEHI F, MOLLAHOSSEINI M, HASSANSHAHI G, et al. CC chemokines CCL2, CCL3, CCL4 and CCL5 are elevated in osteoporosis patients [J]. J Biomed Res, 2017, 31(5): 468-470.

[4] TOMINAGA A, WADA K, OKAZAKI K, et al. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study [J]. Osteoporos Int, 2021, 32(10): 1999-2009.

[5] WEI X, HUANG X, LIU N, et al. Understanding the stony bridge between osteoporosis and vascular calcification: impact of the FGF23/Klotho axis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7536614.

[6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 304-315.

[7] KIM K T, LEE Y S, HAN I. The role of epigenomics in osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9455.

[8] FUGGLE N R, CURTIS E M, WARD K A, et al. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(9): 535-547.

[9] YANG X W, WANG F, QIN R Z, et al. Elevated serum CCL4/MIP-1beta levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity [J]. Biomark

Med, 2019, 13(1): 17-25.

[10] YANG X W, WANG F, QIN R Z, et al. Elevated serum CCL4/MIP-1beta levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity [J]. Biomark Med, 2019, 13(1): 17-25.

[11] WATANABE T, MITSUHASHI M, SAGAWA M, et al. Lipopolysaccharide-induced CXCL10 mRNA level and six stimulant-mRNA combinations in whole blood: novel biomarkers for bortezomib responses obtained from a prospective multicenter trial for patients with multiple myeloma [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e128662.

[12] GOSSIEL F, UGUR A, PEEL N, et al. The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2022, 33(6): 1357-1363.

[13] KASAI H, MORI Y, OSE A, et al. Prediction of fracture risk from early-stage bone markers in patients with osteoporosis treated with once-yearly administered zoledronic acid [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(5): 606-613.

[14] CHAU H, EL-MAADAWY S, MCKEE M D, et al. Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi cotransporter gene Npt2 [J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(4): 644-657.

[15] SHIMADA T, HASEGAWA H, YAMAZAKI Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(3): 429-435.

[16] TEERAPORN PUNTAKIT J, WONGDEE K, KRISHN AMRA N, et al. Expression of osteoclastogenic factor transcripts in osteoblast-like UMR-106 cells after exposure to FGF-23 or FGF-23 combined with parathyroid hormone [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(3): 329-340.

(收稿日期: 2022-02-21 修回日期: 2022-08-02)

(上接第 35 页)

多症的异常淋巴细胞检测时机及早期抗病毒治疗价值探讨 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 85-88.

[13] 石秋萍, 杨阳, 谷培云, 等. 成人传染性单核细胞增多症异型淋巴细胞比例与 EB 病毒数量的关系 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 263-265.

[14] 钟田花, 罗有文, 柴慧颖, 等. 异型淋巴细胞与 EBV-DNA 检测在儿童传染性单核细胞增多症中的相关分析 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(7): 853-856.

[15] 林应标, 李琦, 陈虹亮, 等. 患儿呼吸道感染 EB 病毒外周血淋巴细胞及异型淋巴细胞比值变化的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(3): 667-670.

[16] 黄璐. EBV-DNA 载量在传染性单核细胞增多症患者中的变化情况与诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(24): 3574-3577.

[17] 肖波, 毛金娥, 陈万新. 外周血细胞形态学检查与 EBV-

DNA 定量分析在小儿传染性单核细胞增多症早期诊断中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 114-116.

[18] 林盛静. EB 病毒致传染性单核细胞增多症患者血清 DNA 峰值载量与肝损害分析 [J]. 浙江医学, 2018, 40(20): 2271-2272.

[19] 薛今俊, 史晓霞. 儿童支原体肺炎患者外周血单核细胞中 TLRs 的表达及其对 NF- κ B/I κ B α 信号通路的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(20): 2433-2436.

[20] 祁正红, 陈雪夏, 林先耀, 等. 传染性单核细胞增多症患者外周血淋巴细胞亚群、细胞因子、TLRs 的表达变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 51-56.

[21] 吴菲, 刘森. EBV-CA IgM、EBV DNA 和异型淋巴细胞在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1341-1343.

(收稿日期: 2022-06-28 修回日期: 2022-09-11)