

儿童传染性单核细胞增多症抗病毒治疗研究进展

张伟 徐国成

【摘要】 传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)又称传单,是由 EB 病毒所致的急性感染性疾病,目前 IM 的发病率在儿童中呈逐年上升趋势,其治疗也是关注的热点,是否进行抗病毒治疗存在争议。本文主要目的是对目前儿童 IM 的抗病毒治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 传染性单核细胞增多症; 抗病毒治疗; 儿童

[中图分类号] R725.1 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.07.021

Progress in antiviral treatment of infectious mononucleosis in children Zhang Wei, Xu Guocheng. The first affiliated hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001, China.

Corresponding author: Xu Guocheng, Email: 45961000@qq.com

【Abstract】 Infectious Mononucleosis (IM) is an acute infectious disease caused by epsteinbarr virus. Currently, the incidence of IM in children is increasing year by year, so its treatment is attracting increasing attention and whether to carry out antiviral therapy is also controversial. Therefore, the main purpose of this paper is to review the research progress of antiviral therapy for children IM.

【Keywords】 Infectious mononucleosis; Antiviral therapy; Children

传染性单核细胞增多症 (Infectious Mononucleosis, IM) 是由 EB 病毒感染引起的急性自限性传染病, EB 病毒是一种双链 DNA 病毒, 属于 γ -疱疹病毒家族。病毒主要在口咽部上皮细胞内增殖, EB 病毒在人群中的传播主要由唾液介导, 唾液中可含有大量病毒, 因此口-口传播是重要的传播途径, 飞沫传播次之, 偶可通过输血进行传播。原发性感染大多发生在幼儿期, 一般无明显症状。儿童 IM 春季高发, 以学龄前儿童多见, 与急性感染患者唾液接触是 EB 病毒的主要传播方式, 患者在急性感染后数月会主动释放病毒, 起病形式多种多样, 病初临床表现不典型, 可累及全身多个系统。潜伏期通常为 1-2 个月^[1]。IM 最常见的临床表现为发热、扁桃体炎和颈部淋巴结肿大, 同时还可合并肝脾增大、眼睑水肿、外周血异型淋巴细胞增多等表现。虽然 IM 通常不被认为是一种严重的疾病, 但在极少数情况下, 它可能导致危及生命的并发症, 如脾破裂、脑炎和严重的呼吸道阻塞等, 少数可出现噬血细胞综合征等严重并发症, 其病情危重, 预后不良。由于个体免疫状态不同, 对 EB 病毒感染的反应也不同, 患有严重免疫缺陷的个体一旦感染 EB 病毒, 出现淋巴增生性疾病或恶性肿瘤的概率远远高于常人。近年来儿童 IM 的发病率逐年上升, 但该病大多预后良好, 早期识

别并予合理治疗可明显改善预后。目前对于是否使用抗病毒药物治疗儿童传 IM 仍存在争议, 选择何种抗病毒药物亦是临床关注的重点, 因此本文就目前抗病毒治疗的研究进展作一综述。

一、临床特点

IM 是由 EB 病毒引起的, 可致全身多个器官损伤, 并可通过呼吸道传播^[2], 急性症状期可持续 2-4 周的疾病^[1]。通常表现为低热、寒颤、出汗、肌肉痛和关节痛。IM 的症状(疲劳、发热、扁桃体炎、颈部淋巴结肿大、脾脏增大、肝脏肿大、皮疹等)通常在 1-2 个月内消退^[3-4]。扁桃体渗出物和腭部瘀点与急性链球菌感染的外观相似。90%-100% 的病例有发热, 约 1 周, 重者 2 周或更久, 幼儿可不明显^[5]。恶心、呕吐、皮疹和头痛也是常见的临床症状, 其他症状如口腔毛状白斑, 面部水肿, 黄疸和肝肿大发生在少数患者。EB 病毒在初次感染后建立终身潜伏期, 大多数终生携带 EB 病毒的人不会再次受到病毒感染, 因为 EB 病毒感染由免疫系统控制。然而, 在免疫抑制条件下(先天性的, 在艾滋病毒感染的情况下, 或与免疫调节药物在移植和自身免疫性疾病中的使用有关), EB 病毒也可引起恶性肿瘤, 原发性感染建立后, EB 病毒在 B 淋巴细胞中持续感染, 伴随着维持其潜伏期的特异性病毒基因的表达, 继而可能导致 B 细胞肿瘤的发生^[6], 如伯基特淋巴瘤和其他非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤和移植后淋巴增生性疾病(PTLD)、艾滋病相关淋巴瘤以

及自然杀伤(NK)和T细胞淋巴瘤;非角质化鼻咽癌近乎100%与EB病毒有关,现部分胃肠道癌症亦被证实与EB病毒相关。

二、发病机制

EB病毒主要通过感染者和病毒携带者的唾液传播给健康人群,由于B淋巴细胞EB病毒表面有EB病毒受体,所以EB病毒进入口腔后,首先感染咽扁桃体中的B淋巴细胞以及口腔上皮细胞,并在细胞中进行增值,导致细胞破坏,引起扁桃腺炎和咽炎症状,局部淋巴结受累肿大。病毒还可在腮腺和其他唾液腺上皮细胞中繁殖,可以长期或者间歇性向唾液中排放,然后进入血液,通过病毒血症,或者受感染的B淋巴细胞进行播散,继而累及周身淋巴系统。受感染的B淋巴细胞表面抗原发生改变,引起T淋巴细胞的强烈免疫应答而转化为细胞毒性T细胞,如果没有及时有效的治疗,T淋巴细胞和B淋巴细胞之间的相互作用会增强,B细胞的活动受限制,从而导致B细胞水平进一步下降,它一方面杀伤感染的EB病毒的B细胞,另一方面侵犯许多组织器官而产生一系列的临床表现^[7-8]。IM的大多数症状和并发症不是由EB病毒对感染组织的直接毒性作用引起的;而是异常免疫反应的结果。EB病毒侵袭患儿免疫细胞,使得具有调节机体免疫功能的CD4⁺T淋巴细胞耗竭,而具有抑制性/杀伤性的CD8⁺T淋巴细胞大量增殖,最终导致机体免疫抑制,EB病毒是一种包膜病毒,包含一层用包膜糖蛋白(如gp350、gp42、gH、gL和gB)修饰的膜,这对受体识别、附着和病毒-宿主膜融合至关重要^[9-10]。

三、诊断

IM主要以春秋两季高发。典型的临床特征为发热、咽峡炎和淋巴结肿大三联征。实验室检查:血常规的特点为异型淋巴细胞比率超过10%,或其绝对值超过 $1.0 \times 10^9/L$,具有诊断意义。EB病毒抗体包括IgM抗体和IgG抗体,IgM抗体在疾病早期可以出现,IgG于发病后3-4周出现高峰,通过嗜异性凝集试验,可以检测IgM嗜异性抗体,如果抗体效价高于1:64,则具有诊断意义^[1]。此检测一般用于有慢性或持续性症状的单核细胞增多症诊断不确定的患者,通过手动鉴别获得完整的血细胞计数。由于B细胞上有EB病毒的特异性受体,当EB病毒病原通过呼吸道等感染人体时,通常累及并作用于靶细胞,即B细胞,当机体在正常免疫的状态下,病毒侵犯B细胞并致使其增殖而激活抗原特异性T细胞,从而抑制EB病毒诱导的B细胞进行转化,使其转为永生

B细胞,进而清除病毒不发病;当机体免疫力低下和或免疫紊乱时,这种永生B细胞发生持续的繁殖以及复制,激发T淋巴细胞引起其强烈的免疫反应,由此产生细胞毒性T细胞(TCL,主要指CD8⁺T细胞),TCL产生免疫杀伤作用进而引起临床不适及体征变化,以及产生异型淋巴细胞等实验室指标异常。总白细胞增多,白细胞一般升高至20000个/mm³常见^[11-13],有时可见血小板减少。EB病毒DNA的检测也具有较高的灵敏性和特异性,通过聚合酶链反应方法能快速、敏感、特异地检测患儿血清中含有高浓度EB病毒DNA,提示存在病毒血症,对该病的诊断也具有重要参考价值。同时详细的病史和体格检查对于临床诊断也是至关重要的。

四、治疗

1.一般治疗:对于发热超过38.5℃的患儿可对症退热,加强营养支持,多进食高蛋白食物,早期应注意休息,如有严重的肝功能损害,应卧床休息,并给予护肝降酶治疗。

2.抗菌药物的使用:若合并细菌感染,如引起咽部或者扁桃体激发链球菌感染,一般可选用青霉素类抗菌素,但忌用阿莫西林或氨苄西林类药物,虽然对于使用抗菌药物是否会增加皮疹发生风险的研究结论尚存在争议,但是相关研究提示使用抗菌药物的IM患者发生皮疹的风险明显高于未使用抗菌药物的患者。

3.抗病毒治疗:抗病毒治疗虽可降低病毒复制水平和咽部排泌病毒时间,但并不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发生率。对于病情重、进展快或有并发症者可进行抗病毒治疗,热退后可考虑停用。近年来国内外一些研究表明重组人干扰素 $\alpha 1b$ 、阿昔洛韦、更昔洛韦、阿糖腺苷等药物可减轻IM症状,提高治疗的有效率,但疗效对比存在差异。研究发现^[14],阿昔洛韦与感染病毒的淋巴细胞具有亲和力,通过结合酶抑制病毒,从而缓解症状。而阿糖腺苷能有效杀灭EB病毒,同时改善T细胞亚群,从而提高免疫功能,其疗效显著,安全性高。更有研究表明^[15]在IM的治疗中,更昔洛韦联合干扰素 $\alpha 2b$ 治疗具有很好的效果,能够提高患儿的免疫功能,为患儿的预后提供有利条件,具有较高的可靠性与安全性的结论。(1)重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗:重组人干扰素是Isaacs和Lindenmann在1957年行胚胎病毒干预的研究期间首先发现的,重组人干扰素 $\alpha 1b$ 可能具有抗病毒和抗淋巴细胞增殖的作用,它也可能增强NK细胞活性和EBV特异性的细胞毒性。IM

患儿机体存在异常免疫应答,高水平的 $CD8^+$ 可分泌并诱导多种炎症因子 (TNF- α 、IL-6 等) 产生,并损伤机体组织器官,导致心肌内的各种酶进入血液循环。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 一方面可结合细胞表面干扰素受体,激活 JAK-STAT 等细胞内多种信号通路,促进磷酸二酯酶、2',5'-寡腺苷酸合成酶等抗病毒因子及蛋白的分泌,直接抑制 EB 病毒增殖^[16];另一方面可提高巨噬细胞吞噬功能、激活自然杀伤细胞,提高机体免疫功能,起到间接的抗病毒效果^[17],从而减轻 EB 病毒大量复制对机体 $CD4^+$ 、 $CD19^+$ 的消耗作用,降低 $CD8^+$ 分泌大量细胞因子所产生的细胞杀伤作用,减轻机体免疫损伤。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助阿昔洛韦治疗能有效改善 IM 患儿免疫功能,抑制机体炎症反应,减轻心肌损伤,进而缓解患儿临床症状。干扰素 $\alpha 1b$ 具有抗病毒和提高机体免疫力的双重作用^[17],采用雾化吸入方式,可是患儿体内药物浓度达到较高水平,从而确保药物效果。但重组人干扰素 $\alpha 1b$ 用作雾化,在临床上属于超说明书用药,在实际应用中可能会受到限制。(2) 阿昔洛韦治疗:阿昔洛韦 (ACV) 于 1982 年被证明可以抑制病毒的复制^[18],但基本上没有毒性,因为它选择性地抑制病毒而不是细胞复制。减少了 EB 病毒在 IM 期间口咽部的脱落,阿昔洛韦为合成嘌呤核苷类似物,因其可与脱氧核苷竞争病毒胸苷激酶或细胞激酶,从而活化为阿昔洛韦三磷酸酯,并通过干扰病毒 DNA 聚合酶的集聚与合成,从而降低病毒活性,并抑制 DNA 多聚酶对 EB 病毒的复制,可有效阻断病毒在体内复制,从而改善临床症状。阿昔洛韦在多种病毒性感染的治疗中均有应用,但抗病毒药物治疗 IM 患儿不良反应发生率较高,其应用存在争议,与阿昔洛韦相比更昔洛韦的作用更大,毒性更小,可能妨碍其在其他正常人群中的使用。阿昔洛韦在治疗 IM 及 IM 类似疾病的疗效是确切的,可明显缩短病程并改善症状严重程度,但其具体作用机制尚不清楚,有待进一步的临床研究。也有报道指出阿昔洛韦在治疗 IM 的效果并不理想^[19],可能是因为阿昔洛韦在体内不能达到有效的血药浓度来杀灭 EB 病毒,然而,当有选择地使用它时,它是有价值的。(3) 更昔洛韦治疗:更昔洛韦是阿昔洛韦的衍生物。它们是核苷类抗病毒药物,具有抑制 EB 病毒-DNA 合成的功能。其抗 EB 病毒作用强于其他药物^[20-21]。在临床上属于常用广谱抗病毒药物,更昔洛韦比阿昔洛韦具有更广泛的抗病毒谱,而且 EB 病毒的 DNA 聚合酶对阿昔洛韦和更昔洛韦的三磷酸盐都高度敏感^[22-23],具有很好

的抗 DNA 病毒效果,并且水溶性较好,对病毒 DNA 复制及延长可发挥有效的阻碍作用,其作用主要通过竞争性抑制,来抑制病毒 DNA 的合成,抗病毒效果较理想。更昔洛韦在感染细胞中通过胸苷激酶作用转化为激活的三磷酸,竞争性地抑制病毒 DNA 聚合酶,终止 EB 病毒-DNA 的延长,并抑制其病毒产物的复制。此外,更昔洛韦比阿昔洛韦更具水溶性,更昔洛韦在 EB 病毒感染细胞中的药物活性比在非 EB 病毒感染细胞中的药物活性高出 100 倍,在非 EB 病毒感染细胞中,其药效可持续数天^[24]。Zhang S 等^[25] 研究发现,更昔洛韦组心绞痛、发热、淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大症状体征消失时间低于无更昔洛韦组。在治疗期间,更昔洛韦组不良反应发生率显著低于阿昔洛韦组,更昔洛韦可迅速消除小儿心绞痛、发热、淋巴结肿大等症状,可改善血液异常指标,EB 病毒转阴率较高,不良反应较少。也有研究表明^[26] 匹多莫德联合更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症较单独用药具有更好的临床效果,并能改善细胞免疫功能。但最近的研究表明更昔洛韦有抑制骨髓的作用,特别是对于免疫能力低下的病人但最近的研究表明更昔洛韦有抑制骨髓的作用,特别是对于免疫能力低下的病人。研究还发现更昔洛韦治疗 IM 虽有一定疗效,但因其具有细胞毒性,易导致血小板降低、粒细胞减少及肝、肾功能损害等,故临床使用常存在一定限制。临床上对于更昔洛韦的疗效意见不一,但多数研究更倾向于支持更昔洛韦治疗 IM,未来仍需要更多的单中心研究来验证此观点。(4) 伐昔洛韦治疗:伐昔洛韦为鸟嘌呤类似物,其为阿昔洛韦的前药,在体内转化三磷酸无环鸟苷发挥作用,对单纯疱疹病毒的活性较高,但对传染性单核细胞增多症的 EB 病毒来说其作用机制单一,且极易产生抗药性。但相关研究发现伐昔洛韦的生物利用度和口服血药浓度要高于更昔洛韦,故其疗效要优于更昔洛韦。说明伐昔洛韦药物起效更快,能够有效抑制 EB 病毒的进展。也有研究发现更昔洛韦治疗效果以及在疾病的转归方面优于伐昔洛韦,且发生不良反应的几率较小,故二者疗效有待进一步研究。(5) 利巴韦林治疗:利巴韦林是一种核苷、次黄嘌呤核苷类似,进入病毒感染的细胞,可迅速磷酸化。因此抑制病毒核酸在体内的合成,阻滞病毒增殖和复制。利巴韦林属于广谱抗病毒的经典药物,但在治疗 IM 上,更昔洛韦治疗效果要比利巴韦林好,且利巴韦林毒副作用大,易产生不良反应,有广泛耐药性,故临床上一般不作为首选。(6) 阿糖腺苷治疗:

EB 病毒为疱疹 γ 亚科病毒,是导致 IM 的重要诱因。因机体 B 细胞内存在 EB 病毒受体,故 EB 病毒多潜伏于 B 细胞中,并经口腔侵入咽部淋巴组织及血管,并引发 IM 等多种疾病。研究发现除感染 B 细胞外,EB 病毒还可感染 NK 细胞及 T 细胞亚群并引发其功能损伤,降低机体清除被 EB 病毒感染的淋巴细胞的能力,致使淋巴细胞增殖活化释放大细胞因子,导致机体免疫功能紊乱。阿糖腺苷是一种嘌呤核苷,具有较强的抗病毒作用,在机体内可磷酸化为二磷酸及三磷酸化物。其中,三磷酸化物可与 EB 病毒 DNAP 竞争性结合,选择性降低 EB 病毒核苷酸还原酶、去氧核糖核酸聚合酶活性,抑制 EB 病毒 DNA 的正常合成。三磷酸化物还可竞争性结合于 EB 病毒 DNA 3'-OH 位末端,中止病毒 DNA 的合成。阿糖腺苷还可抑制 EB 病毒 mRNA 的合成,影响 EBV 复制,达到杀灭 EB 病毒的目的,而此药物本身仅极少量渗入病毒的 DNA 分子中。在临床治疗中,阿糖腺苷不仅能有效杀灭 EB 病毒,还能通过改善 T 细胞亚群,增强机体免疫功能,其治疗效果显著,安全性较高。同时可有效的缩短 IM 患儿临床症状改善时间。

4. 糖皮质激素:若发生上气道梗阻、脑膜炎、心肌炎、血小板减少性紫癜等并发症的重症患儿,糖皮质激素可明显减轻症状,但激素具有免疫抑制作用,因此目前对其使用价值众多研究结果难以取得一致的结论。

讨论 传染性单核细胞增多症是一种单核巨噬细胞系统急性增生性传染性疾病,其临床症状无特异性表现,且病情轻重不一,大多为自限性疾病,但少数严重患儿可存在多脏器受损。目前国外对 IM 并不推荐常规抗病毒治疗。国内也有单中心研究显示,抗病毒治疗不能获得临床效果。但对于病情较重,有并发症者抗病毒治疗也是有必要的,有人认为抗病毒药物与免疫调节药物(如糖皮质激素)联合使用可能是有益的。然而,在一项多中心、双盲、安慰剂对照的试验中,泼尼松龙联合无环鸟苷治疗 IM 抑制了口咽 EB 病毒复制,而不影响临床症状的持续时间或 EB 病毒特异性细胞免疫的发展。因此特异性抗病毒药物可能缓解常见的 EB 病毒相关并发症的症状,然而,对于那些确实发生 EB 病毒相关疾病的患者,仍然没有定向小分子治疗,因为在临床试验中使用的抗病毒药物在很大程度上是无效的。过去的抗病毒尝试主要针对病毒复制,进一步研究新的研究途径,包括针对非复制蛋白,可能是必要的,以开发有效的治疗 EB 病毒感染。阿昔洛韦、伐昔洛韦或

更昔洛韦等药物通过抑制病毒多聚酶、终止 DNA 链的延伸而产生相应抗病毒作用。Suresh Mk 等^[27]研究发现阿昔洛韦可明显缩短病程并改善症状严重程度,也有研究发现抗病毒治疗可降低病毒复制水平和咽部排泌病毒时间,但并不能减轻病情严重程度、缩短病程和降低并发症的发生率。干扰素 $\alpha 1b$ 虽具有抗病毒和提高机体免疫力的双重作用,但由于雾化属于超说明用药,临床使用仍有一定限制;阿昔洛韦在多种病毒性感染的治疗中均有应用,但有相关研究发现阿昔洛韦在体内不能达到有效的血药浓度来杀灭 EB 病毒,并且其抗病毒药物治疗 IM 患儿不良反应发生率较高;与阿昔洛韦相比更昔洛韦的作用更大,毒性更小,但最近的研究表明更昔洛韦有抑制骨髓的作用,对于免疫能力低下的病人不推荐使用;伐昔洛韦的生物利用度和口服血药浓度要高于更昔洛韦,故其疗效要优于更昔洛韦,但伐昔洛韦发生不良反应几率更高,故二者疗效有待进一步研究;综上所述,目前国外对 IM 并不常规使用其进行抗病毒治疗,而国内对于此药物治疗 IM 的单中心研究也较少,但大部分研究更而倾向于阿昔洛韦、更昔洛韦等治疗 IM,其可降低病毒复制水平和咽部排泌病毒时间,但各种抗病毒药物否减轻疾病严重程度意见不一,仍需要进一步探究,而对于利巴韦林、阿糖腺苷等药物治疗 IM 的相关研究较少,可能与其疗效欠佳,副作用较大,易产生不良反应有关,故临床暂不推荐优先使用,因此,目前仍然没有足够的证据来支持抗病毒药物对治疗 IM 有效性,对于 IM 的抗病毒治疗仍需要更多的研究和规范指导其应用。

总结 目前对于儿童传染性单核细胞增多症主要以对症支持治疗为主,抗病毒治疗暂无明确指南,故在常采用抗病毒药治疗方面也是有争议的,其有效性也是不确定的,目前仍然没有足够的证据来支持抗病毒药物对治疗 IM 有效性,仍需进一步研究。因此,积极寻找诊疗此症的最佳方法,减少相关并发症,寻找高质量的理论依据来评估抗病毒药物的疗效是十分有必要的,同时也有待更多临床工作者的深入研究。抗病毒药物在急性 IM 中的有效性尚不确定。大多数被纳入的研究存在不明确或较高的偏倚风险,因此这种干预的有效性仍然存在问题。早期治疗可尽早控制病毒的复制,阻止病情发展,染性单核细胞增多症现没有特效的抗病毒治疗方案,各学者对抗病毒药物的疗效意见不一,其应用的必要性、应用的时机及可能带来的不良反应等仍存在争议。故临床上常采用对症支持治疗。许多抗病毒药

物已被证明是有效的 EB 病毒复制抑制剂,但在临床上取得的成功有限,且没有一种药物被批准用于治疗 EB 病毒感染。在过去的几十年里,没有出现任何抑制 EB 病毒潜伏感染的药物。因此,尽管病毒复制被长期抑制,一些潜伏的感染细胞仍会持续存在,并恢复潜伏细胞的数量。EB 病毒引发的疾病可导致衰弱性疾病和死亡,针对所有相关适应症的 IM 的抗病毒治疗仍是一个未得到满足的主要医疗需求。

参 考 文 献

- [1] Schwartzkopf J. Infectious mononucleosis [J]. JAAPA, 2018, 31 (11):52-53.
- [2] Van Noten H, Markowicz S, Cappeliez S, et al. Infectious mononucleosis resulting in acute necrotizing mediastinitis: a case report and literature review[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2020, 7(11):001829.
- [3] Hu H, Deng H, Bi J, et al. Clinical characteristics and effectiveness of antiviral agents in hospitalized children with infectious mononucleosis in China: A multicenter retrospective study [J]. Pediatr Investig, 2021, 5(3):188-194.
- [4] Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for epstein-barr virus[J]. Molecules, 2019, 24(5):997.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染学组与全国儿童 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.
- [6] Sun C, Chen XC, Kang YF, et al. The status and prospects of epstein-barr virus prophylactic vaccine development [J]. Front Immunol, 2021, 12:677027.
- [7] Cai J, Zhang B, Li Y, et al. Prophylactic and therapeutic EBV vaccines: major scientific obstacles, historical progress, and future direction [J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(11):1290.
- [8] Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice [J]. BMC Fam Pract, 2019, 20(1):62.
- [9] Chen J, Sathiyamoorthy K, Zhang X, et al. Ephrin receptor A2 is a functional entry receptor for Epstein-Barr virus [J]. Nat Microbiol. 2018, 3(2):172-180.
- [10] Zhang H, Li Y, Wang HB, et al. Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry [J]. Nat Microbiol. 2018 Feb; 3(2):1-8.
- [11] Aslan N, Watkin LB, Gil A, et al. Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires [J]. mBio, 2017, 8(6):e01841-17.
- [12] Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV-lessons from the clinic [J]. J Exp Med, 2017, 214(2):269-283.
- [13] Zhong H, Hu X, Janowski AB, et al. Whole transcriptome profiling reveals major cell types in the cellular immune response against acute and chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):17775.
- [14] 梁燕婷, 李林与, 徐国明. 阿昔洛韦抗病毒治疗对传染性单核细胞增多症(IM)患儿发热持续时间、住院时间的影响 [J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(5):752-753.
- [15] 成海鱼. 干扰素联合更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症的临床疗效及安全性研究 [J]. 中国药物与临床, 2020. 20(23):4001-4003.
- [16] Dai SS, Zhou K. Clinical effect of recombinant human interferon alpha1b adjuvant therapy in infectious mononucleosis: a prospective randomized controlled trial [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2020, 22(9):953-957.
- [17] Coen DM, Lawler JL, Abraham J. Herpesvirus DNA polymerase: Structures, functions, and mechanisms [J]. Enzymes, 2021, 50:133-178.
- [18] Pagano JS, Whitehurst CB, Andrei G. Antiviral Drugs for EBV [J]. Cancers (Basel), 2018, 10(6):197.
- [19] 李瑞娜, 刘小乖, 雷玲侠, 等. 更昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症的临床疗效 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(6):96-99.
- [20] Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, et al. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan [J]. J Infect Chemother, 2019, 25(6):431-436.
- [21] Coşkun A, Gökahmetoglu S, Özmen P, et al. Investigation of Ganciclovir Resistance in Cytomegalovirus Strains Obtained from Immunocompromised Patients [J]. Mikrobiyol Bul, 2020, 54(4):619-628.
- [22] Xu M, Zhang H, Tang T, et al. Potential and applications of capillary electrophoresis for analyzing traditional Chinese medicine: a critical review [J]. Analyst, 2021, 146(15):4724-4736.
- [23] Mårtson AG, Touw D, Damman K, et al. Ganciclovir therapeutic drug monitoring: a case series [J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(2):107-110.
- [24] Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, et al. Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11(11):CD011503.
- [25] Zhang S, Zhu Y, Jin Y, et al. Difference between acyclovir and ganciclovir in the treatment of children with epstein-barr virus-associated infectious mononucleosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:8996934.
- [26] Lyu HT, Shen TT, Zheng JS, et al. Clinical effect of pidotimod oral liquid as adjuvant therapy for infectious mononucleosis [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2018, 20(7):563-566.
- [27] Suresh Mk, Sreenath S, Vijay Narayanan H. Spontaneous splenic rupture in a case of infectious mononucleosis [J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(7):90-92.

(收稿日期:2021-12-06)