

中国人群 EB 病毒感染 与系统性红斑狼疮相关性的 Meta 分析*

张敏杰, 张 阳, 徐 丹, 徐晓莉 (咸阳市中心医院医学检验科, 陕西咸阳 712000)

摘要:目的 通过 Meta 分析探讨中国人群 EB 病毒(EBV)感染与系统性红斑狼疮(SLE)相关性。方法 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP), PubMed, EMBASE, 中国生物医学文献检索数据库(CBM)和万方科技期刊全文数据库, 检索对中国人群 SLE 患者及对照血清中抗 EB 病毒抗体进行检测的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 7 月。参照修改后的纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评价。采用 Rev Man5.3 和 Stata 12 软件进行 Meta 分析, 利用 M-H 法计算抗 EB 病毒抗体比值比(OR)值, 采用敏感性分析评估结果的稳定性。利用 Egger 检验分析发表偏倚。结果 最终纳入 17 项病例-对照研究, 包括 SLE 患者 1 392 例, 对照 1 647 例。对 EB 病毒衣壳抗原抗体(EBV-VCA)IgG 进行检测的研究纳入 12 项, Meta 分析结果显示 SLE 患者与健康对照 EBV-VCA IgG 阳性率差异有统计学意义($P=0.003$), 总体比值比 OR 为 2.97(95% CI=1.43~6.15)。按 SLE 病例诊断方法、研究质量、病例与对照年龄是否匹配对其进行亚组分析后未发现任何亚组之间存在显著差异。Egger 检验结果显示无显著发表偏倚。对 EBV-VCA IgA, EBV-VCA IgM 进行检测的研究分别纳入 7 项和 6 项。Meta 分析结果显示 EBV-VCA IgA, EBV-VCA IgM 与 SLE 之间存在明显相关性($P<0.0001$), 总体比值比 OR 分别为 7.01(95% CI=4.61~10.66), 9.34(95% CI=4.29~20.34)。但 SLE 患者 EBV-VCA IgA(37.5%)和 EBV-VCA IgM(28.5%)阳性率低于 EBV-VCA IgG(90.3%)。SLE 患者与健康对照核心抗原抗体(EBNA1)IgG 阳性率差异无统计学意义($P=0.97$), 总体比值比 OR 为 1.01(95% CI=0.61~1.67)。结论 先前发生 EB 病毒感染与 SLE 之间存在明显相关性。

关键词: EB 病毒; 系统性红斑狼疮; 病例-对照研究; Meta 分析

中图分类号: R373.1; R593.241 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2018)01-025-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.007

Association between Epstein-Barr Virus Infection and Systemic Lupus Erythematosus in Chinese Population: A Meta-Analysis

ZHANG Min-jie, ZHANG Yang, XU Dan, XU Xiao-li (Department of Medical Laboratory,
Xianyang Central Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between Epstein-Barr virus (EBV) infection and systemic lupus erythematosus (SLE) in Chinese population by meta-analysis. **Methods** The following databases such as China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Weipu Database (VIP), PubMed, EMBASE, Chinese Biological Medicine Database (CBM), WANFANG Database were searched from inception to July 2017. For a study it had to be a case-control with SLE and controls in Chinese population. The study had to assay serum anti-EBV antibody in each group. Quality assessments were performed using a modified version of the Newcastle-Ottawa scale (NOS). Then meta-analysis was performed using Rev Man 5.3 software and Stata 12.0 software. Mantel-Haenszel odds ratios (OR) for the detection of anti-EBV antibodies were calculated as well as stability evaluated by sensitivity analysis. Egger test was used to evaluate the publication bias. **Results** Seventeen case-control studies were included. These studies included a total of 1 392 SLE cases and 1 647 controls. Twelve studies measured anti-EBV viral capsid antigen (EBV-VCA) IgG, there was a statistically significant higher seroprevalence of anti-EBV-VCA IgG ($P=0.003$) in SLE cases compared to controls. Meta-analysis revealed an overall OR of 2.97 (95% CI=1.43~6.15). Our subgroup analyses failed to demonstrate a significant difference between any of the subgroups considered. The Egger test showed that there was no significant publication bias. Seven studies measured anti-EBV-VCA antibodies of the IgA and six studies assayed anti-EBV-VCA antibodies of the IgM subclass, Meta-analysis showed a significant association between anti-EBV-VCA IgA, anti-EBV-VCA IgM and SLE, with OR = 7.01 (95% CI = 4.61 ~ 10.66), 9.34 (95% CI = 4.29 ~ 20.34) respectively. The percentage of SLE patients positive for anti-EBV-VCA IgA and anti-EBV-VCA IgM (37.5% and 28.5%, respectively) were significantly lower compared with anti-EBV-VCA IgG (90.3%). Meta-analysis showed overall OR = 1.01 (95% CI = 0.61 ~ 1.67) indicating that the difference in seropositivity rates between SLE and control groups for anti-EBV-nuclear antigen1 (EBNA1) IgG was not significant ($P=0.97$). **Conclusion**

* 作者简介: 张敏杰(1987-), 女, 硕士, 主管技师, 主要从事临床免疫学检验工作, E-mail: 625933219@qq.com。

通讯作者: 徐晓莉(1975-), 女, 大专, 主管检验师, 研究方向: 临床免疫学检验, E-mail: 466533359@qq.com。

The findings support the hypothesis that infection with EBV predisposes to the development of SLE.

Keywords: epstein-barr virus; systemic lupus erythematosus; case-control study; meta-analysis

自身免疫性疾病的发病机制是一个涉及基因、环境、随机因素相互作用的复杂过程。至今其发病机制仍不清楚。总体上,环境因素在自身免疫疾病中所起的作用远大于遗传因素。目前,以分子模拟、旁路活化和表位扩展为作用机制的感染在触发自身免疫功能紊乱中的作用受到广泛关注^[1],大量研究集中关注感染在触发系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)中作用。EB病毒(epstein-barr virus, EBV)因其嗜B淋巴细胞的特性及其在免疫系统中的多种作用而成为关注的焦点^[2]。此外,研究表明先前发生EBV感染是多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的发病诱因^[3~5]。尽管其因果关系尚未明确,但是除了与MS存在关联外,EBV感染是否可以引起其他自身免疫性疾病仍不得而知。如果EBV是一个重要的影响因素,那么患者先前感染EBV将会比健康人更为普遍。一些Meta分析已经证实EBV与MS存在相关性,且感染早于疾病的发生^[6]。国内已有研究提出SLE与EBV相关^[7]。为了探索EBV与SLE之间是否存在类似于MS之间的相关性,我们对关于中国人群SLE患者与健康对照EBV血清阳性率之间相关性的这些研究进行了Meta分析。

1 材料和方法

1.1 文献搜索策略 以“SLE OR 系统性红斑狼疮 AND EB病毒 OR 疱疹病毒 4”为关键词,计算机检索万方科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献检索数据库(CBM);以“SLE OR systemic lupus erythematosus AND Epstein-Barr Virus OR Herpesvirus 4”为检索方式检索PubMed,检索年限从建库到2017年7月。收集关于中国人群SLE患者血清中抗EBV抗体流行性的病例-对照研究。同时手工检索其他相关资源以及纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。

1.2 文献纳入及排除标准 文献纳入标准:①SLE患者组与对照组的病例-对照研究;②研究对各组血清抗EBV IgG/IgA/IgM进行检测;③病例均为SLE患者或SLE的诊断符合美国风湿病学会(ACR)1997年/1982年制定的SLE分类标准。排除标准:①关于SLE与EBV的病例报道、综述类文献;②非人类研究、没有血清学数据或者血清学研究结果不明确的研究;③无法获得全部数据的研究或者会议内容的摘要;④重复发表、重复收录的研究。

1.3 文献质量评价 质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(the newcastle-ottawa scale, NOS)对纳入研究进行质量评价。选择标准占4分,可比较性标准占2分。为了方便对血清学研究进行分析,我们修改了暴露评估标准,占4分:①血液样本盲样分析占1分;②病例与对照检测方法相同占1分;③在研究者未介入的临床实验室进行检测占1分;④明确说明血清阳性 cut-off 值占1分。修改后的NOS量表其满分是10分。

1.4 统计学分析 采用RevMan5.3和Stata 12软件进行Meta分析。以比值比(OR)及其95%可信区间(CI)为效应量指标。采用卡方检验及 I^2 检验评估纳入研究之间的异质性。当 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.1$ 时,表明研究间不存在异质性,以固定效应模型进行合并分析。当 $I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.1$ 时,表明各研究之间存在异质性,采用随机效应模型。按SLE病例诊断方法、研究质量、病例与对照年龄是否匹配分组进行亚组分析,通过比较各亚组OR值寻找引起异质性的潜在根源。为观察合并效应值的稳定性,逐一剔除纳入对抗EBV抗体进行检测的研究进行敏感性分析。采用Egger检验评估纳入研究是否存在发表偏倚, $P > 0.05$ 表明不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献纳入情况 按照检索策略初检共获得相关文献457篇,经过逐层筛选,最终17篇研究符合要求^[8~24],12篇中文文献^[8~11,13,15,16,18~21,23],5篇英文文献^[12,14,17,22,24]。包含3篇硕士学位论文^[10,13,18]。SLE患者组样本量中值为48(16~313),对照组样本量中值40(20~545)。累计SLE组1392例,对照组1647例。纳入研究的基本信息见表1。

2.2 纳入研究的质量评价 参照修改后NOS量表,冯琳琳等^[8]人的研究获得最高分7分,其研究中并未明确指出SLE患者血清EBEA IgG, EBNA IgG, EBV-VCA IgG, EBV-VCA IgM阳性率。联系文章作者仍未获得详细数据。17项研究总体得分中值5分(1~7)。关于选择标准,除了3项研究未指明SLE病例诊断标准外^[13,20,21],其余研究SLE病例诊断均符合ACR 1997年/1982年制定的SLE分类标准;对照均未选择无明显来源偏倚的社区对照,仅有9项研究指明对照无疾病史^[8,9,11,12,14,15,16,20,24]。关于可比性标准,17项研究中有11项研究病例与对照年龄匹配^[8,9,11,12,15~19,23,24],7项研究年龄匹配且附加性别

匹配^[8,9,12,15,17~19]。杨庆永等^[19]人的研究是唯一一个将 SLE 患者分为成人组和未成年组的研究,且对照组的年龄性别均匹配。关于暴露评价标准,所有的研究均未采用血液样本盲样分

析,仅有 1 项研究^[20]的研究者未参与样本检测分析。仅 8 项研究明确指出血清阳性结果的 cut-off 值^[8,11,14,16,17,20,23,24]。

表 1 纳入文献基本特征

研 究	质量得分	地区	病例组				对照组				抗 EBV 抗体
			总数	来源/类型	性别(女:男)	年龄(±s)	总数	来源/类型	性别(女:男)	年龄(±s)	
冯琳琳等 ^[8] 2016	7	贵州贵阳	45	SLICC2009 年修订的 SLE 标准	41:4	33±11	45	健康者	41:4	33±9	VCA(IgG/IgM) EBNA1(IgG) EA(IgG)
孙明珠等 ^[9] 2016	6	山东青岛	48	ACR 1997 年 SLE 诊断标准	44:4	33±15	36	健康志愿者	33:3	30±15	VCA(IgG/IgM) EBNA1(IgG)
王新云等 ^[10] 2014	3	山东青岛	48	ACR 1997 年 SLE 诊断标准	45:3	30.77±13.34	20	健康对照	19:1	25.75±1.36	VCA(IgG/IgM) EBNA1(IgG)
张小立等 ^[11] 2013	6	福建福州	80	ACR 1997 年 SLE 诊断标准	75:5	36.4±12.1	33	正常对照	10:23	39.4±9.5	VCA(IgG/IgA)
Yu Sun 等 ^[12] 2011	5	北京	108	ACR 1997 年 SLE 诊断标准	93:15	34.1±12.1	122	健康对照	111:11	33.5±7.6	VCA/EBNA1(IgG)
辛苗苗等 ^[13] 2010	2	山东青岛	44	“SLE”	不详	不详	43	健康人群	不详	不详	VCA(IgG/IgM) EBNA1(IgG)
Chen 等 ^[14] 2010	5	台湾	94	ACR 1997 年 SLE 诊断标准	82:12	42.1±9.8	370	健康志愿者	220:150	35.7±13.9	VCA (IgG) EBNA1 (IgG/IgA)
史振军等 ^[15] 2009	6	河南郑州	102	ACR 1982 年 SLE 诊断标准	86:16	30.3 (2月~68岁)	40	健康查体者	不详	不详	VCA(IgG/IgA/IgM)
叶志中等 ^[16] 2008	6	广东深圳	248	ACR 1982 年 SLE 诊断标准	223:252	9.35±8.27	167	正常对照	157:10	31.44±6.56	VCA(IgA)
Chen 等 ^[17] 2005	5	台湾	36	ACR 1997 年 SLE 诊断标准	32:4	30.7±6.5	36	不详 32:4	30.6±6.2	VCA(IgG/IgA)	
张 炜等 ^[18] 2004	5	山东青岛	44	ACR 1982 年 SLE 诊断标准	43:1	13岁~52岁	43	正常人	38:5	14岁~47岁	EBV-IgM
杨庆永等 ^[19] 2003	5	广东	117	ACR 1982 年	85% 女性	15.79±2.15 (4~19岁)	153	健康体检	82% 女性	14.67±2.31 (4~18岁)	VCA(IgG/IgM)
		广州	196	SLE 诊断标准	94% 女性	44.7±12.4 (≥20岁)	392	健康献血	95% 女性	45.79±12.15 (20~49岁)	
张兴民等 ^[20] 1999	5	北京	36	“SLE”	不详	不详	45	正常对照	不详	不详	VCA(IgG/IgA)
李 萍等 ^[21] 1999	1	辽宁沈阳	50	“SLE”	不详	33	40	健康人	不详	不详	VCA(IgG)
Lau 等 CS1998 ^[22]	2	香港	34	ACR 1982 年 SLE 诊断标准	不详	不详	22	不详	不详	不详	VCA,EA(IgG/IgA)
张迎梅等 ^[23] 1997	4	江苏淮阴	46	ACR 1982 年 SLE 诊断标准	44:2	28 (14岁~65岁)	20	健康体检	12:8	31 (18岁~58岁)	VCA(IgA)
Tsai 等 ^[24] 1995	5	台湾	16	ACR 1982 年 SLE 诊断标准	不详	16.9±3.3	20	不详	不详	12.3±2.6	VCA(IgG)

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 EBV-VCA IgG:17 项研究中有 14 项对 EBV-VCA IgG 进行检测^[8~15,17,19~22,24],无法从冯琳琳等^[8]的研究及 Sun 等^[12]的研究中提取明确数据。共纳入 12 项研究,其中 SLE 病例 870 例,对照 1 250 例。12 项研究中 SLE 组 EBV-VCA IgG

血清阳性率中值为 87.9%,对照组为 79.2%,SLE 组血清阳性总百分率高于对照(90.3% vs 82.2%)。随机效应模型 Meta 分析结果显示,SLE 患者血清 EBV-VCA IgG 阳性率明显高于对照,差异有统计学意义[OR=2.97,95% CI(1.43, 6.15),P=0.003](图 1)。各研究间异质性较大 I²

=76% ($P < 0.00001$)。

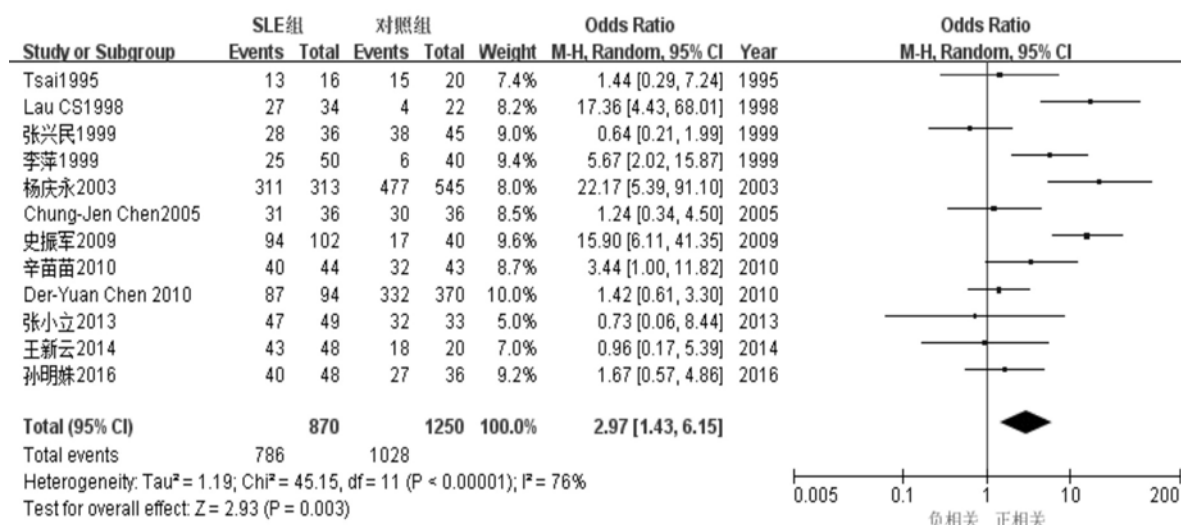


图1 中国人群 SLE 患者和对照血清 EBV-VCA IgG 阳性率 Meta 分析森林图

2.3.2 EBV-VCA IgA: 共纳入 7 项研究^[11,15~17,20,22,23],其中 SLE 病例 618 例,对照 399 例。7 项研究中 SLE 组 EBV-VCA IgA 血清阳性率中值为 56.5%,对照组为 7.2%,SLE 组血清阳性总百分率高于对照 (37.5% vs 7.3%)。7 项研究结果显示该抗体血清阳性率与 SLE 呈正相关,

固定效应模型 Meta 分析结果显示,SLE 患者血清 EBV-VCA IgA 阳性率明显高于对照,差异有统计学意义 [$OR = 7.01$, 95% CI (4.61, 10.66), $P < 0.0001$] (图 2)。各研究间异质性较小 $I^2 = 44\%$ ($P = 0.1$)。

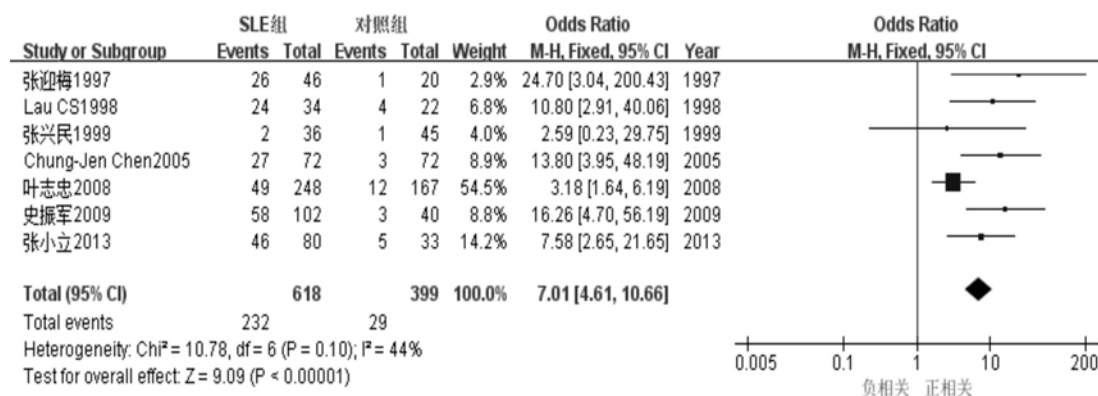


图2 中国人群 SLE 患者和对照血清 EBV-VCA IgA 阳性率 Meta 分析森林图

2.3.3 EBV-VCA IgM: 7 项研究对 EBV-VCA IgM 进行检测,无法从冯琳琳等^[8]的研究中提取明确数据。共纳入 6 项研究^[9,10,13,15,18,19],其中 SLE 病例 309 例,对照 204 例。6 项研究 SLE 组 EBV-VCA IgM 血清阳性率中值为 27.8%,对照组为 1.2%,SLE 组血清阳性总百分率高于对照 (28.5% vs 3.4%)。5 项研究结果显示 EBV-VCA IgM 血清阳性与 SLE 呈正相关,1 项研究 SLE 组和对照组该抗体均为阴性^[19]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,SLE 患者血清 EBV-VCA IgM 阳性率明显高于对照,差异有统计学意义 [$OR = 9.34$, 95% CI (4.29 ~ 20.34), $P < 0.0001$] (图

3)。各研究间无异质性 $I^2 = 0\%$ ($P = 0.51$)。

2.3.4 EBNA-1 IgG: 5 项研究对 EBNA-1 IgG 进行检测,无法从冯琳琳等^[8]的研究中提取明确数据。共纳入 4 项研究^[9,10,13,14],其中 SLE 病例 234 例,对照 469 例。4 项研究中 SLE 组 EBNA-1 IgG 血清阳性率中值为 87.9%,对照组为 89.5%,SLE 组血清阳性总百分率高于对照 (87.6% vs 85.1%)。固定效应模型 Meta 分析结果显示,SLE 患者和对照抗 EBNA-1 血清阳性率差异无统计学意义 [$OR = 1.01$, 95% CI (0.61, 1.67), $P = 0.97$] (图 4)。各研究间异质性较小 $I^2 = 5\%$ ($P = 0.37$)。

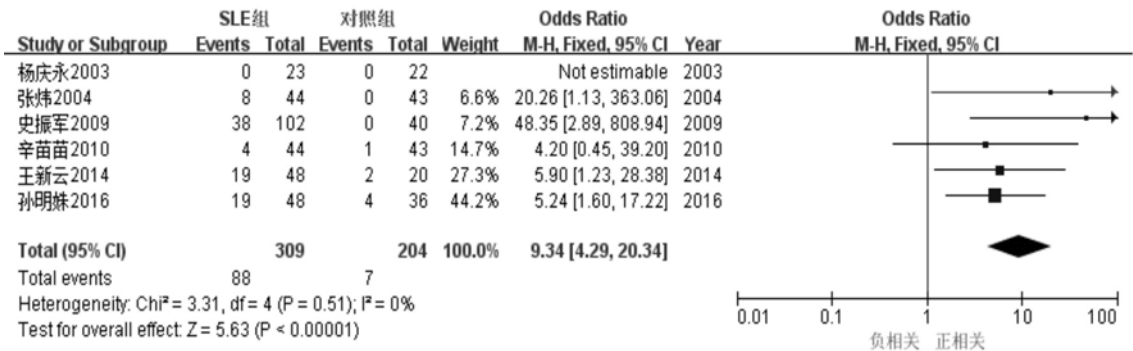


图 3 中国人群 SLE 患者和对照血清 EBV-VCA IgM 阳性率 Meta 分析森林图

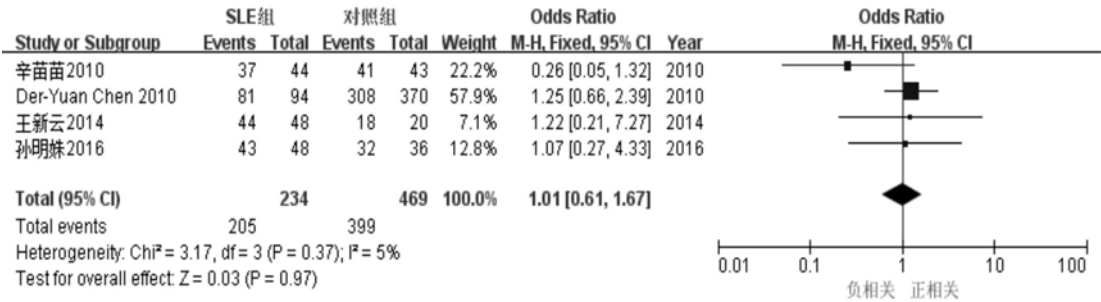


图 4 中国人群 SLE 患者和对照血清 EBNA1 IgG 阳性率 Meta 分析森林图

2.3.5 亚组分析及敏感性分析:为了检验不同因素对 EBV-VCA IgG 血清阳性率总体 OR 值影响效果,按 SLE 病例诊断方法、研究质量、病例与对照年龄是否匹配进行亚组分析后发现,未指明 SLE 病例诊断标准的组^[13,20,21]其 SLE 患者与对照 EBV-VCA IgG 血清阳性率差异无统计学意义 [OR = 2.34, 95% CI (0.62, 8.77), P = 0.21]; SLE 病例诊断符合 ACR 1997 年/1982 年制定的 SLE 分类标准的组^[9~11,14,15,17,19,22,24],其结果与未分组结果一致,差异有统计学意义。按研究质量进行亚组分析后发现,研究质量低于 5 分的低质量组^[10,13,21,22]与研究质量 ≥ 5 分的高质量组^[9,11,14,15,17,19,20,24]相比其总体 OR 值较高,结果的

可信区间更宽;高质量组其 SLE 患者与对照 EBV-VCA IgG 血清阳性率差异无统计学意义 [OR = 2.40, 95% CI (0.90, 6.37), P = 0.08)],与未分组结果相反。按病例与对照年龄是否匹配进行亚组分析后结果与未分组前一致。匹配组^[9,11,15,17,19,24]与不匹配组^[10,13,14,20-22]中研究间的异质性均较大 (I² > 50%),见表 2。各亚组间异质性检验,差异无统计学意义 (χ² 值分别为 0.15, 0.85, 0.12, 均 P > 0.1)。敏感性分析中,逐一剔除纳入对 EBV-VCA IgG 进行检测的 12 项研究后再分别进行 Meta 分析,合并效应量 OR 进行 Z 检验,所有 P 值均 < 0.05,结果无变化。说明本研究稳定性较好,结果可靠。

表 2 SLE 患者与对照不同亚组间 EBV-VCA IgG 血清阳性率 Meta 分析

组 别		EBV-VCA IgG					
		文献数 (n)	OR 值	95%CI	I² (%)	Z	P 值
SLE 病例诊断	ACR 分类标准	9	3.22	1.29~8.05	78	2.50	0.01
	“SLE”	3	2.34	0.62~8.77	76	1.26	0.21
研究质量	高质量	8	2.40	0.90~6.37	80	1.75	0.08
	低质量	4	4.63	1.69~12.71	58	2.98	0.003
年龄匹配否	匹配	6	3.37	1.01~11.23	79	1.98	0.05
	不匹配	6	2.58	1.02~6.54	74	2.00	0.05

2.4 发表偏倚评估 采用 Stata 12 软件以 Egger 检验分析纳入对 EBV-VCA IgG 进行检测的研究其发表偏倚,检验结果 t = -0.31 (P = 0.761),说明纳入的研究无明显发表偏倚(图 5)。

3 讨论 EBV 与所有疱疹病毒结构相似,是由包

含衣壳抗原的二十面体衣壳包裹双链 DNA 染色体组成。感染初期无临床症状,青春期原发感染可导致传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)。据推测,IM 发展成为多发性硬化症和其他自身免疫性疾病的风险增加了 20 倍^[25]。

研究表明:MS 患者血清抗 EBV 抗体阳性率达到

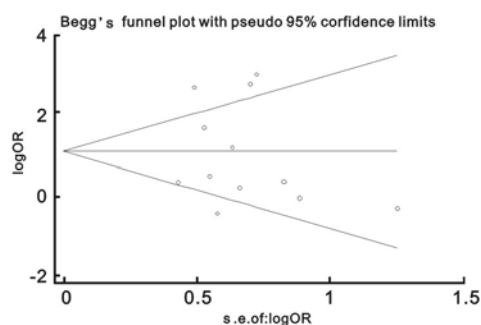


图5 对 EBV-VCA IgG 进行检测的研究其发表偏倚结果

100%并且 EBV 感染早于疾病的发生^[26],但其因果关系还有待证实。如果除了 MS 外 EBV 还与其他自身免疫性疾病相关,那么可以推测 MS 与这些疾病具有共性。实际上,最近的 Meta 分析报告显示这些相关的疾病包括自身免疫性甲状腺疾病、炎症性肠病及银屑病^[27]。总体 OR 值为 2.8,高于其他疾病,但可信区间范围较宽(95% CI = 0.76 ~ 10.25)。

现已知,EBV 裂解复制周期基因表达产物病毒衣壳抗原的产生促进病毒在宿主细胞中播撒,造成宿主免疫系统紊乱。抗 EBV-VCA 抗体是 EBV 早期感染的敏感指标,我们的 Meta 分析结果显示 SLE 患者血清抗 EBV-VCA 抗体阳性率明显增高。表明 EBV 感染与 SLE 之间存在明显相关性。EBV 核心抗原是 EBV 潜伏感染状态下的病毒表达产物,对 MS 患者体内的 EBV 特异性抗体进行检测发现 MS 患者血清中 EBNA-1 IgG 抗体水平明显升高^[28]。但我们的研究发现 SLE 与 EBNA1 IgG 抗体相关性无统计学意义。由于纳入对 EBV-VCA IgG 进行检测的研究质量差别较大,Meta 分析结果异质性大,因此对其进行亚组分析,未发现任何亚组之间存在显著差异。但是未指明 SLE 诊断标准的研究其 SLE 患者与对照 EBV-VCA IgG 血清阳性率差异无统计学意义,与 SLE 病例诊断符合 ACR 1997 年/1982 年制定的 SLE 分类标准的研究相比较结果相反;根据质量评价得出的质量较低的研究趋向于报告一个较高的效应值,且可信区间的范围更宽,说明低质量的研究结果精确度较低。质量较高的研究并未发现 SLE 与 EBV 存在正相关。综上,亚组分析结果共同表明病例的选择及研究方法的差别可能是导致异质性产生的原因。

本次研究纳入的一些文献样本量总体上较小不足以说明问题,但是将其联合分析可以发现存在明显的相关性。个别研究未能提取详细数据,部分研究对研究对象的选择方法未能详细描述、病例与对照缺乏一致性、实验方法及结果判断缺乏详细说明,这些在质量评价中都可以看到。我们希望能看

到一些前瞻性的研究,以对感染时间及 SLE 发展进行分析。

参考文献:

- [1] Muenz C, Luenemann JD, Getts MT, et al. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(4): 246-258.
- [2] Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases[J]. Autoimmunity, 2008, 41(4): 298-328.
- [3] Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, et al. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: an analytic study of scientific production[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(7): 857-866.
- [4] Pakpoor J, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: association or causation[J]. Expert Rev Neurother, 2013, 13(3): 287-297.
- [5] DeLorenze GN, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up[J]. Arch Neurol, 2006, 63(6): 839-844.
- [6] Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis [J]. Mult Scler, 2013, 19(2): 162-166.
- [7] 宋宏岩,王红,李雷,等. 系统性红斑狼疮患者并发 EB 病毒或巨细胞病毒感染的回顾性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 144-146.
Song HY, Wang H, Li L, et al. Retrospective analysis of Epstein-Barr virus or cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 144-146.
- [8] 冯琳琳,王欲舟,刘俊,等. 系统性红斑狼疮与 EB 病毒感染状态的关系[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(9): 674-676.
Feng LL, Wang YZ, Liu J, et al. The relationship between systemic lupus erythematosus and the status of Epstein-Barr virus infection[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2016, 34(9): 674-676.
- [9] 孙明姝,韩丽,张云清,等. 系统性红斑狼疮患者 EB 病毒感染状态与 I 型干扰素及干扰素诱导基因的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(8): 526-531.
Sun MS, Han L, Zhang YQ, et al. The relationship between Epstein-Barr virus infection status, Interferons level and type I interferon induced genes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Chin J Rheumatol, 2016, 20(8): 526-531.
- [10] 王新云. BAFF, IL17 在系统性红斑狼疮中的表达以及 EB 病毒感染的关系[D]. 青岛: 青岛大学,

- 2014.
- Wang XY. The expression of BAFF and IL17 in patients with systemic lupus erythematosus and the relationship between Epstein-Barr virus infection[D]. Qingdao: Qingdao University, 2014.
- [11] 张小立, 冯修高, 徐向进, 等. EB病毒近期感染与系统性红斑狼疮的关联性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(14): 6349-6354.
- Zhang XL, Feng XG, Xu XJ, et al. Relevance of the Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus[J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7(14): 6349-6354.
- [12] Sun Y, Sun S, Li W, et al. Prevalence of human herpesvirus 8 infection in systemic lupus erythematosus[J]. Virol J, 2011, 8: 210.
- [13] 辛苗苗. EBV不同感染状态与SLE发病、病情活动性相关性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2010.
- Xin MM. A related study of EBV different infection states and systemic lupus erythematosus pathogenesis and disease activity[D]. Qingdao: Qingdao University, 2010.
- [14] Chen DY, Chen YM, Lan JL, et al. Polymyositis/dermatomyositis and nasopharyngeal carcinoma; the Epstein-Barr virus connection? [J]. J Clin Virol, 2010, 49(4): 290-295.
- [15] 史振军, 王涛, 刘跃华, 等. 系统性红斑狼疮与EB病毒感染的相关性[J]. 基础医学与临床, 2009, 29(7): 761-762.
- Shi ZJ, Wang T, Liu YH, et al. Relationship between systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus infection[J]. Basic & Clinical Medicine, 2009, 29(7): 761-762.
- [16] 叶志中, 尹志华, 陈杰, 等. EB病毒VCA-IgA抗体及病毒DNA载量在系统性红斑狼疮患者中的表达[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(20): 3489-3491.
- Ye ZZ, Yin ZH, Chen J, et al. The expression of Epstein-Barr virus VCA-IgA antibody and virus DNA load in SLE patients[J]. The Journal of Practical Medicine, 2008, 24(20): 3489-3491.
- [17] Chen CJ, Lin KH, Lin SC, et al. High prevalence of immunoglobulin A antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in adult patients with lupus with disease flare; case control studies[J]. J Rheumatol, 2005, 32(1): 44-47.
- [18] 张炜. EB病毒感染与系统性红斑狼疮相关性的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2004.
- Zhang W. Study on the relationship between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus[D]. Qingdao: Qingdao University, 2004.
- [19] 杨庆永, 廖元兴, 杨慧兰. 系统性红斑狼疮与EB病毒感染相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(16): 52-53, 55.
- Yang QY, Liao YX, Yang HL. Correlation between systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus infection[J]. China Journal of Modern Medicine, 2003, 13(16): 52-53, 55.
- [20] 张兴民, 李宝民, 刘永杰, 等. 类风湿关节炎患者血清抗EB病毒抗体的临床研究[J]. 中国医学科学院学报, 1999, 21(1): 990102.
- Zhang XM, Li BM, Liu YJ, et al. Clinical study on antibodies against EBV in sera of patients with rheumatoid arthritis[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 1999, 21(1): 990102.
- [21] 李萍, 曹建平, 赵丽娟. 系统性红斑狼疮与EB病毒感染[J]. 上海免疫学杂志, 1999, 19(2): 119.
- Li P, Cao JP, Zhao LJ. Systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus infection[J]. Shanghai Journal of Immunology, 1999, 19(2): 119.
- [22] Lau CS, Yuen KY, Chan KH, et al. Lack of evidence of active lytic replication of Epstein-Barr and cytomegaloviruses in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Chin Med J (Engl), 1998, 111(7): 660-665.
- [23] 张迎梅, 吕天河, 徐顺明. 系统性红斑狼疮患者EB病毒抗体检测[J]. 中华皮肤科杂志, 1997, 30(1): 28.
- Zhang YM, Lü TH, Xu SM. Detection of EB virus antibodies in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Chin J Dermatol, 1997, 30(1): 28.
- [24] Tsai YT, Chiang BL, Kao YF, et al. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus genome in white blood cells from patients with juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus[J]. Int Arch Allergy Immunol, 1995, 106(3): 235-240.
- [25] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection[J]. Ann Neurol, 2007, 61(4): 288-299.
- [26] Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, et al. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis[J]. PLoS One, 2010, 5(9): pii. e12496.
- [27] Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives; a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2013, 260(5): 1272-1285.
- [28] Villegas E, Santiago O, Carrillo JA, et al. Low intrathecal immune response of anti-EBNA-1 antibodies and EBV DNA from multiple sclerosis patients[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2011, 70(1): 85-90.