

# 系统性红斑狼疮患儿外周血 EB 病毒载量与 T 淋巴细胞亚群分布的关系及在肝损伤中的协同作用

王倩<sup>a</sup>, 单新洁<sup>b</sup>, 安美玉<sup>c</sup> (北京儿童医院新疆医院, 新疆维吾尔自治区儿童医院 a. 儿科研究所; b. 检验科; c. 血液肿瘤科, 乌鲁木齐 830054)

**摘要:** **目的** 探究系统性红斑狼疮 (SLE) 患儿外周血 EB 病毒 (EBV) 载量与 T 淋巴细胞亚群分布的关系及在肝损伤中的协同作用。**方法** 选取 2021 年 10 月~2023 年 9 月新疆维吾尔自治区儿童医院收治的 212 例 SLE 患儿作为研究对象, 根据 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI) 评分分为活动组 ( $n=58$ ) 和非活动组 ( $n=154$ )。比较两组患儿临床资料和实验室指标。采用局部加权散点图平滑 (LOWESS) 方法分析 EBV 载量与 T 淋巴细胞之间的曲线关联。根据肝损伤发生情况, 将 212 例 SLE 患儿分为无肝损伤组 ( $n=166$ ) 和肝损伤组 ( $n=46$ ), 比较两组患儿临床资料, 采用多因素 Logistic 回归分析筛选 SLE 患儿肝损伤的影响因素。采用限制性立方样条 (RCS) 模型分析 EBV 载量及 T 淋巴细胞与肝损伤的关系。采用非条件 Logistic 回归模型分析 EBV 载量与 T 淋巴细胞对肝损伤的交互作用。**结果** 与非活动组相比, 活动组患儿年龄较低 ( $t=9.265$ )、激素使用剂量较高 ( $t=2.369$ ), ALB, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平下降 ( $t=8.870, 3.463, 5.820$ ), EBV 载量、CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 水平上升 ( $t=40.830, 12.719, 5.048$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。LOWESS 分析结果显示, EBV 载量与 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 具有一定的非线性关系。肝损伤组患儿病程  $\leq 3$  月占比、EBV 载量、CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 水平及活动性患儿占比低于无肝损伤组 ( $t/\chi^2=10.749\sim 30.378$ ); ALB, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 指标水平高于无肝损伤组 ( $t=13.561, 3.117, 13.201$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 病程  $\leq 3$  月、EBV 载量、CD3<sup>+</sup>, ALB, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, 活动性 SLE 是影响 SLE 患儿肝损伤的危险因素 (Wald  $\chi^2=1.020\sim 1.932$ , 均  $P<0.05$ )。RCS 模型分析结果显示, 外周血 EBV 载量、CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 与 SLE 患儿肝损伤呈正相关关系, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 与 SLE 患儿肝损伤呈负相关关系。交互作用分析结果显示, EBV 载量  $\geq 450$  IU/ml 与 CD3<sup>+</sup>  $\geq 60\%$ , CD4<sup>+</sup>  $< 30\%$ , CD8<sup>+</sup>  $\geq 37\%$  及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>  $< 0.94$  存在相乘相加交互作用, 即两种因素共同存在时 SLE 患儿肝损伤发生风险更高。**结论** SLE 患儿外周血 EBV 载量与 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均具有一定的非线性关系。外周血 EBV 载量、CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 异常表达均是 SLE 患儿发生肝损伤的影响因素, 且上述各因素之间存在相乘相加交互作用。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; EB 病毒; T 淋巴细胞; 肝损伤

**中图分类号:** R593.241; R446.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 04-001-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.001

## Relationship between Epstein-barr Viral Load and T Lymphocyte Subsets Distribution in Peripheral Blood of Children with Systemic Lupus Erythematosus and Synergistic Effect in Liver Injury

WANG Qian<sup>a</sup>, SHAN XinJie<sup>b</sup>, AN Meiyu<sup>c</sup> (a. Institute of Pediatrics; b. Department of Clinical Laboratory; c. Department of Hematology and Oncology, Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region Children's Hospital, Urumqi 830054, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship between Epstein-barr viral (EBV) load and T lymphocyte subsets distribution in peripheral blood of children with systemic lupus erythematosus (SLE) and its synergistic effect on liver injury. **Methods** A total of 212 children with SLE admitted to the Xinjiang Uygur Autonomous Region Children's Hospital from October 2021 to September 2023 were selected as the study subjects. The SLE disease activity index (SLEDAI) score was divided into active group ( $n=58$ ) and inactive group ( $n=154$ ). The clinical data and laboratory indexes of the two groups were compared. The curve relationship between EBV load and T lymphocytes was analyzed by local weighted scatterplot smoothing (LOWESS) method.

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (项目编号: 2022D01B193)。

**作者简介:** 王倩 (1991-), 女, 实习研究员, 研究生, 主要从事生物化学与分子生物学、细胞遗传学的基础研究, E-mail: 1620388943@qq.com。

**通讯作者:** 单新洁 (1981-), 女, 本科, 副主任技师, 主要从事儿童血液病外周血及骨髓形态学的检测及诊断、儿童自身免疫性疾病自身抗体的检测, E-mail: 52994296@qq.com。

According to the occurrence of liver injury, 212 children with SLE were divided into two groups ( $n=166$ ) without liver injury and ( $n=46$ ) with liver injury. The clinical data of the two groups were compared. Multifactor Logistics regression analysis was used to screen the influencing factors of liver injury in SLE children. Restricted cubic spline (RCS) model was used to analyze the relationship between EBV load, T lymphocytes and liver injury. The unconditioned Logistic regression model was used to analyze the interaction between EBV load and T lymphocytes on liver injury. **Results** Compared with the inactive group, the active group had younger age ( $t=9.265$ ), higher hormone dosage ( $t=2.369$ ), decreased ALB,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  levels ( $t=4.870$ ,  $3.463$ ,  $5.820$ ), and increased EBV load,  $CD3^+$ ,  $CD8^+$  levels ( $t=40.830$ ,  $12.719$ ,  $5.048$ ), and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). LOWESS analysis showed that EBV load had a nonlinear relationship with  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD4^+/CD8^+$ . The proportion of children with liver injury who had a disease course of  $\leq 3$  months, EBV load,  $CD3^+$  and  $CD8^+$  levels, and the proportion of active children were lower than those without liver injury ( $t/\chi^2=10.749\sim 30.378$ ); the levels of ALB,  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  indexes were higher than those without live injury ( $t=13.561$ ,  $3.117$ ,  $13.204$ ), and the differences were statistically significantly (all  $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that disease duration  $\leq 3$  months, EBV load,  $CD3^+$ , ALB,  $CD4^+/CD8^+$  and active SLE were influential factors for liver injury in SLE children (Wald  $\chi^2=1.020\sim 1.932$ , all  $P<0.05$ ). The results of RCS model analysis showed that EBV load,  $CD3^+$  and  $CD8^+$  were positively correlated with liver injury in SLE children, and  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  were negatively correlated with liver injury in SLE children. Interaction analysis results showed that EBV load  $\geq 450$  IU/ml had a multiplicative and additive interaction with  $CD3^+ \geq 60\%$ ,  $CD4^+ < 30\%$ ,  $CD8^+ \geq 37\%$  and  $CD4^+/CD8^+ < 0.94$ , and the risk of liver injury in SLE children was higher when the two factors co-existed. **Conclusion** There is a nonlinear relationship between EBV load in peripheral blood of SLE children and  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD4^+/CD8^+$ . Peripheral blood EBV load and abnormal expression of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  are all factors affecting liver injury in children with SLE, and there is a multiplicative and additive interaction between the above factors.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; epstein-barr virus; T lymphocytes; liver injury

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种复杂多变的自身免疫性疾病, 以免疫功能紊乱、多系统受累和产生多种自身抗体为特征<sup>[1-2]</sup>。儿童 SLE 的发病率虽然相对较低, 但其临床表现更为严重, 且往往伴随着更高的并发症风险和更长的病程<sup>[3]</sup>。EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 是一种疱疹病毒, 主要通过唾液传播, 感染后可长期潜伏在人体内。EBV 感染可诱导 B 细胞增殖和分化, 产生大量自身抗体, 且可影响 T 淋巴细胞亚群的分布和功能, 进一步加剧 SLE 的免疫紊乱<sup>[4-5]</sup>。T 淋巴细胞亚群在维持机体免疫平衡和抵御病原体感染中发挥着重要作用。然而 SLE 患儿通常伴随 T 淋巴细胞亚群功能异常, 临床表现为  $CD4^+$  T 淋巴细胞数量减少、 $CD8^+$  T 淋巴细胞数量增加以及  $CD4^+/CD8^+$  比值降低等<sup>[6]</sup>。这些异常可能导致机体免疫功能的过度激活和自身免疫反应的发生。此外, SLE 患者常伴有不同程度的肝损伤, EBV 感染和 T 淋巴细胞亚群的异常变化可能与肝损伤的发生有关<sup>[7]</sup>。既往研究通常侧重于患儿 EBV 载量的比较及其与肝损伤的关系, 甚少与 T 淋巴细胞水平联系。近年来, 有研究发现<sup>[8]</sup>, SLE 患者体内 EBV 载量普遍高于健康人群, 且 EBV 感染与 SLE 的发病年龄、疾病活动度等密切相关。此外, 研究还发现<sup>[9]</sup>, SLE 患者外周血中 T 淋巴细胞亚群的分布存在异常, 这些异常可能与 EBV 感染有关。然而, 目前关于 EBV 载量与 T 淋巴细胞亚群分布之间的具体关系及其在 SLE

发病中的作用机制仍不完全清楚。为了深入了解这一问题, 本研究在于探讨 SLE 患儿外周血 EBV 载量与 T 淋巴细胞亚群分布的关系, 并分析其在肝损伤中的协同作用, 现报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 10 月 ~ 2023 年 9 月新疆维吾尔自治区儿童医院收治的 212 例 SLE 患儿作为研究对象, 男性 114 例, 女性 98 例。本研究经本院伦理委员会审批 (伦理批号: ALKC-2109), 并获得患儿监护人知情同意。

纳入标准: ①诊断符合《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》<sup>[10]</sup> 标准; ②年龄  $< 18$  岁; ③入院后完成实验室检查; ④首次发病; ⑤临床资料完整。排除标准: ①合并心、肝、肾功能异常; ②合并严重基础疾病、遗传代谢疾病等; ③先天性免疫功能缺陷; ④合并恶性肿瘤者; ⑤入组时已发生脏器受累者。

肝损伤诊断标准: 病程中伴黄疸, 或出现肝功能异常 [以下指标至少存在两项: 总胆红素 (TBil)  $> 25.6 \mu\text{mol/L}$ , 天冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $> 40\text{U/L}$ , 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)  $> 40\text{U/L}$ , 乳酸脱氢酶 (LDH)  $> 300\text{U/L}$ ,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (GGT)  $> 50\text{U/L}$ , 碱性磷酸酶 (ALP)  $> 120\text{U/L}$ , 血清白蛋白与球蛋白比值倒置], 或肝脏形态存在异常 (B 超提示肝脏增大至肋下  $\geq 2.0\text{cm}$ , 肝内回声不均匀, 存在结构异常)<sup>[11]</sup>。

分组: 通过 SLE 疾病活动指数 (SLE disease

activity index, SLEDAI) 评分<sup>[12]</sup> 评估患儿疾病的活动程度, SLEDAI 评分  $\geq 5$  被认为是一种活动性 SLE, 纳入活动组 ( $n=58$ ), 其余患儿纳入非活动组 ( $n=154$ )。另根据 SLE 患儿肝损伤发生情况, 将其分为无肝损伤组 ( $n=166$ ) 和肝损伤组 ( $n=46$ )。与非活动组相比, 活动组患儿年龄较低、激素使用剂量较高, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

表 1 活动组与非活动组患儿一般临床资料比较  
[  $n$  (%),  $\bar{x} \pm s$ ,  $M$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) ]

类别	非活动组 ( $n=154$ )	活动组 ( $n=58$ )	$Z/t/\chi^2$	$P$
性别			2.210	0.137
男	78(50.65)	36(62.07)		
女	76(49.35)	22(37.93)		
年龄 (岁)	$9.58 \pm 1.59$	$9.26 \pm 1.42$	9.265	$<0.001$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$22.38 \pm 1.76$	$22.56 \pm 1.82$	0.628	0.531
病程 (月)			2.753	0.252
$\leq 3$	56(36.36)	28(48.28)		
3~12	34(22.08)	12(20.69)		
$\geq 12$	64(41.56)	18(31.03)		
平均收缩压 (mmHg)	$132.21 \pm 9.74$	$131.39 \pm 9.55$	0.524	0.601
平均舒张压 (mmHg)	$81.29 \pm 5.78$	$81.53 \pm 6.09$	0.254	0.800
心率 (次/分)	$117.65 \pm 10.84$	$118.61 \pm 11.03$	0.546	0.586
激素使用剂量 [ $\text{mg}/(\text{kg}/\text{d})$ ]	0.52(0.31~0.86)	0.95(0.62~1.58)	2.369	0.015

1.2 仪器与试剂 主要仪器: 全自动生化分析仪(型号: BS-200, 迈瑞), 瑞士 cobas e 801 全自动化学发光免疫分析仪(型号: 瑞士 cobase 801), 流式细胞仪(型号: cyto FLEX, cyto FLEX nano/SLT 美国 Beckman Coulter)。主要试剂: 血脂检测试剂(深圳市雷诺华科技实业有限公司), T 细胞亚群单抗试剂盒(美国 Beckman Coulter)。

1.3 方法

1.3.1 一般资料: 收集所有 SLE 患儿的一般资料, 包括: 年龄、性别、体质量指数 (BMI)、病程、平均收缩压、平均舒张压、心率、激素使用剂量等基线资料。

1.3.2 实验室检测: 实验室指标检测包括: 白细胞计数

(WBC)、白蛋白 (Alb)、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C), 外周血早幼粒细胞、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、EBV 载量、LDH, 白细胞介素-6 (IL-6)、T 淋巴细胞亚群水平 ( $\text{CD}3^+$ ,  $\text{CD}4^+$ ,  $\text{CD}8^+$ ,  $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ )、ALT, AST 水平。

1.4 统计学分析 利用 SPSS 23.0 统计软件进行数据统计分析, 采用 Kolmogorov-Smirnov 检验, 观察定量数据是否符合正态分布, 服从正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 不服从正态分布的计数资料采用中位数 (四分位数间距) [ $M$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )] 表示, 采用独立样本非参数检验; 计数资料使用  $n$  (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用局部加权散点图平滑 (locall weighted scatterplot smoothing, LOWESS) 方法分析 EBV 载量与 T 淋巴细胞之间的曲线关联; 采用单因素和多因素 Logistics 回归分析筛选 SLE 患儿肝损伤的影响因素, 并通过共线性检验诊断各变量之间的独立性。采用限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 模型分析 EBV 载量及 T 淋巴细胞与肝损伤的关系。采用非条件 Logistic 回归模型分析相乘交互作用, 采用 ANDERSSON 等<sup>[13]</sup> 编制的交互作用计算表分析相加交互作用, 计算相对超额危险度 (relative excess risk due to interaction, RERI), 交互作用归因比 (attributable proportions of interaction, API)、交互作用指数 (the synergy index, S) 及其 95% 置信区间 (95%CI)。  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿实验室资料比较 见表 2。活动组患儿 ALB,  $\text{CD}4^+$ ,  $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$  水平低于非活动组, EBV 载量、 $\text{CD}3^+$ ,  $\text{CD}8^+$  水平高于非活动组患儿, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

2.2 EBV 载量与 T 淋巴细胞的曲线关系 见图 1。LOWESS 分析结果显示, EBV 载量与  $\text{CD}3^+$ ,  $\text{CD}4^+$ ,  $\text{CD}8^+$ ,  $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$  均具有一定的非线性关系。

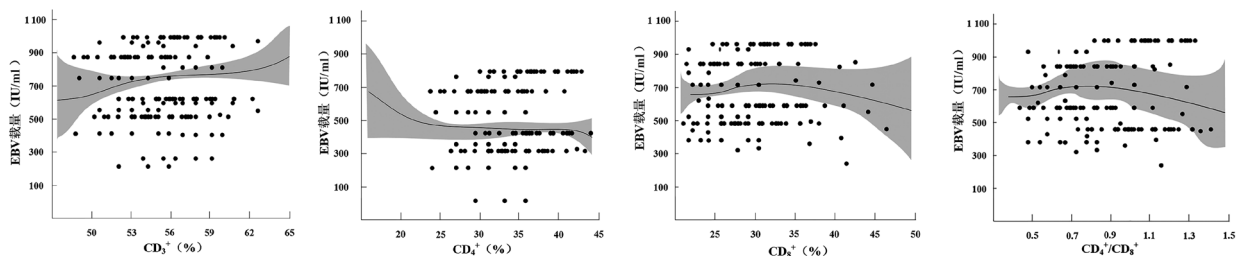


图 1 EBV 载量与 T 淋巴细胞的 LOWESS 分析

表2 活动组与非活动组组患儿实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	非活动组 (n=154)	活动组 (n=58)	t	P
WBC ( $\times 10^{12}/L$ )	8.72 $\pm$ 2.34	8.53 $\pm$ 2.31	0.504	0.615
ALB (g/L)	40.25 $\pm$ 3.29	37.69 $\pm$ 3.14	4.870	<0.001
Hb ( $\times 10^{12}/L$ )	146.57 $\pm$ 16.03	146.92 $\pm$ 15.96	0.135	0.893
PLT ( $\times 10^9/L$ )	305.48 $\pm$ 22.43	312.04 $\pm$ 23.71	1.785	0.076
CRP (mg/L)	15.68 $\pm$ 4.31	14.95 $\pm$ 4.26	1.051	0.294
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	26.35 $\pm$ 6.30	25.87 $\pm$ 6.25	0.472	0.637
TC (mmol/L)	4.28 $\pm$ 1.19	3.96 $\pm$ 0.85	1.775	0.077
TG (mmol/L)	2.14 $\pm$ 0.65	2.04 $\pm$ 0.42	1.029	0.305
LDL-C (mmol/L)	2.84 $\pm$ 0.87	2.79 $\pm$ 0.72	0.370	0.711
HDL-C (mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.39	1.43 $\pm$ 0.47	0.301	0.764
EBV 载量 (IU/mL)	248.36 $\pm$ 65.43	732.48 $\pm$ 93.64	40.830	<0.001
LDH (U/L)	257.16 $\pm$ 41.72	257.11 $\pm$ 41.53	0.007	0.994
IL-6 (pg/ml)	14.57 $\pm$ 2.36	15.25 $\pm$ 3.09	1.645	0.102
CD3 <sup>+</sup> (%)	56.08 $\pm$ 2.42	61.29 $\pm$ 2.86	12.719	<0.001
CD4 <sup>+</sup> (%)	32.69 $\pm$ 6.74	28.95 $\pm$ 6.51	3.463	0.001
CD8 <sup>+</sup> (%)	33.56 $\pm$ 6.32	38.85 $\pm$ 6.97	5.048	<0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0.98 $\pm$ 0.26	0.75 $\pm$ 0.19	5.820	<0.001
ALT (U/L)	36.78 $\pm$ 6.31	35.17 $\pm$ 5.94	1.602	0.111
AST (U/L)	32.19 $\pm$ 6.73	30.78 $\pm$ 5.60	1.349	0.179

2.3 SLE 患儿发生肝损伤的单因素分析 见表3。ALB, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 指标水平低于无肝损伤组肝损伤组患儿病程  $\leq 3$  月占比、EBV 载量、CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 水平及活动性患儿占比高于无肝损伤组患儿, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表3 SLE 患儿发生肝损伤的单因素 Logistic 分析

因素	无肝损伤组 (n=166)	肝损伤组 (n=46)	$t/\chi^2$	P	
性别	男	88 (53.01)	26 (56.52)	0.178	0.673
	女	78 (46.99)	20 (43.49)		
年龄 (岁)	9.56 $\pm$ 1.68	9.25 $\pm$ 1.05	1.244	0.215	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.31 $\pm$ 1.79	22.86 $\pm$ 1.73	1.934	0.054	
病程 (月)	$\leq 3$	62 (37.35)	22 (47.83)	23.152	<0.001
	3~12	27 (16.27)	19 (41.30)		
	$\geq 12$	77 (46.39)	5 (10.87)		
平均收缩压 (mmHg)	131.56 $\pm$ 9.24	133.52 $\pm$ 11.30	1.255	0.211	
平均舒张压 (mmHg)	81.49 $\pm$ 6.03	80.87 $\pm$ 5.27	0.661	0.510	
心率 (次/分)	118.32 $\pm$ 11.22	116.44 $\pm$ 9.71	1.079	0.282	
激素使用剂量 [mg/(kg/d)]	0.72 (0.31~0.96)	0.89 (0.57~1.58)	1.235	0.058	
WBC ( $\times 10^{12}/L$ )	8.74 $\pm$ 2.39	8.41 $\pm$ 2.12	0.885	0.377	
ALB (g/L)	41.08 $\pm$ 3.34	34.03 $\pm$ 2.92	13.561	<0.001	
Hb ( $\times 10^{12}/L$ )	146.23 $\pm$ 15.97	148.24 $\pm$ 16.16	0.784	0.434	
PLT ( $\times 10^9/L$ )	308.24 $\pm$ 23.48	303.79 $\pm$ 20.25	1.221	0.224	
CRP (mg/L)	15.52 $\pm$ 4.36	15.34 $\pm$ 4.07	0.262	0.794	
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	26.58 $\pm$ 6.47	24.91 $\pm$ 5.62	1.660	0.098	
TC (mmol/L)	4.22 $\pm$ 1.12	4.09 $\pm$ 1.01	0.741	0.459	
TG (mmol/L)	2.14 $\pm$ 0.63	2.01 $\pm$ 0.43	1.377	0.170	
LDL-C (mmol/L)	2.85 $\pm$ 0.94	2.74 $\pm$ 0.43	0.809	0.419	
HDL-C (mmol/L)	1.47 $\pm$ 0.48	1.35 $\pm$ 0.17	1.750	0.082	
EBV 载量 (IU/ml)	302.54 $\pm$ 68.09	663.25 $\pm$ 91.40	30.378	<0.001	
LDH (U/L)	256.39 $\pm$ 40.72	259.88 $\pm$ 45.09	0.522	0.602	
IL-6 (pg/ml)	14.62 $\pm$ 2.47	15.25 $\pm$ 2.88	1.530	0.127	
CD3 <sup>+</sup> (%)	55.79 $\pm$ 2.35	63.70 $\pm$ 3.23	19.138	<0.001	
CD4 <sup>+</sup> (%)	32.39 $\pm$ 6.84	29.06 $\pm$ 6.09	3.117	0.002	
CD8 <sup>+</sup> (%)	32.57 $\pm$ 6.29	43.80 $\pm$ 7.25	10.749	<0.001	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.03 $\pm$ 0.27	0.51 $\pm$ 0.14	13.204	<0.001	
疾病活动程度	活动性	36 (21.69)	22 (47.83)	12.383	<0.001
	非活动性	130 (78.31)	24 (52.17)		

2.4 SLE 患儿发生肝损伤的多因素 Logistic 回归分析 见表4。将病程 ≤ 3 月、EBV 载量、CD3<sup>+</sup>、ALB、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 指标作为自变量(由于 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 为 CD4<sup>+</sup> 与 CD8<sup>+</sup> 的比值,故只纳入 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 进行分析),将 SLE 患儿肝损伤结局作为因变量(肝损伤 = 1, 未肝损伤 = 0),进行多因素 Logistic 回归分析,结

果显示,病程 ≤ 3 月、EBV 载量、CD3<sup>+</sup>、ALB、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、活动性 SLE 是影响 SLE 患儿肝损伤的独立因素(均 P < 0.05)。通过共线性诊断检验可知,筛选出的各变量的方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)均小于 10,提示变量之间相互独立,不存在共线性。

表 4 SLE 患儿发生肝损伤的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	OR	95%CI	P
病程 ≤ 3 月	0.522	0.509	1.051	1.685	1.132 ~ 2.471	0.023
EBV 载量	1.006	0.996	1.020	2.734	1.906 ~ 4.265	0.002
ALB	-0.585	0.421	1.932	0.557	0.210 ~ 0.896	0.012
CD3 <sup>+</sup>	0.654	0.614	1.134	1.923	1.152 ~ 3.472	<0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	-0.823	0.733	1.261	0.439	0.184 ~ 0.928	<0.001
活动性 SLE	0.465	0.397	1.372	1.592	1.146 ~ 2.365	0.001

2.5 外周血 EBV 载量、T 淋巴细胞指标与肝损伤的关系 见图 2。RCS 模型分析结果显示,外周血 EBV 载量、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 与 SLE 患儿肝损伤呈正相

关关系,CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 与 SLE 患儿肝损伤呈负相关关系。

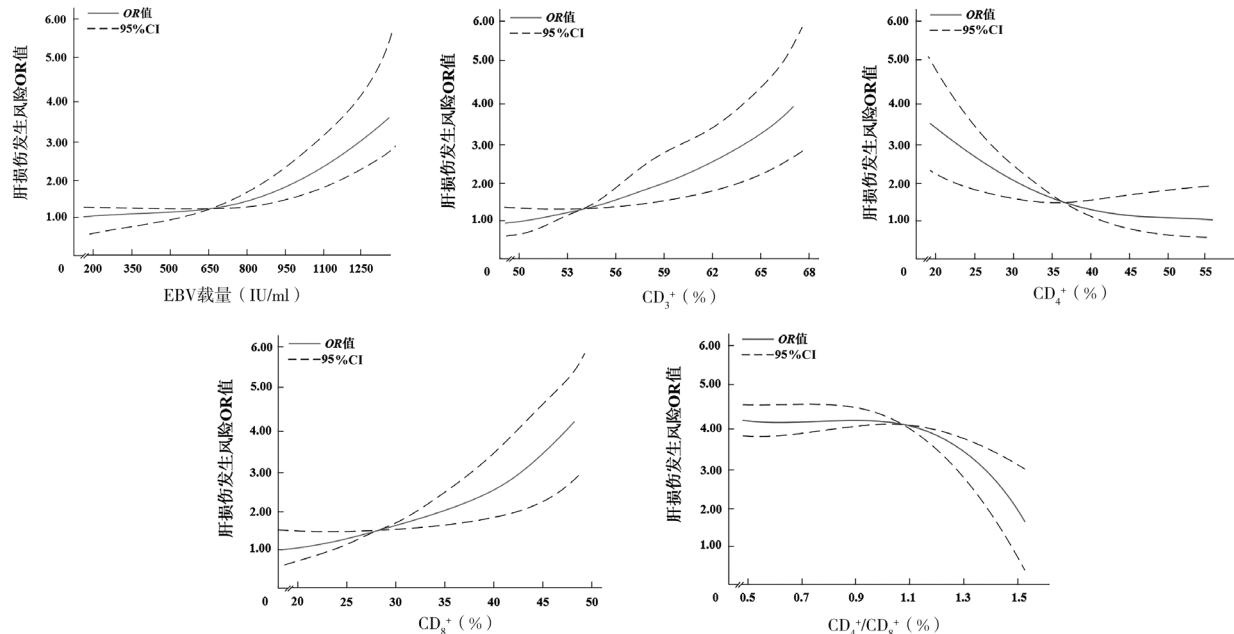


图 2 EBV 载量、T 淋巴细胞与肝损伤的 RCS 模型分析

2.6 EBV 载量、T 淋巴细胞指标对肝损伤的交互作用 见表 5。EBV 载量 ≥ 450IU/ml 与 CD3<sup>+</sup> ≥ 60%、CD4<sup>+</sup> < 30%、CD8<sup>+</sup> ≥ 37% 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> < 0.94 存在相乘相加交互作用,即两种因素共同存在时 SLE 患儿肝损伤发生风险更高。

### 3 讨论

SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病,其发病机制涉及遗传、环境、免疫紊乱等多种因素<sup>[14]</sup>。本研究通过探究 SLE 患儿 EBV 载量与 T 淋巴细胞亚群分布的关系及在肝损伤中的协同作用,为 SLE 的临床诊治提供了新的思路和方法。本研究结果显示,活动组患儿 ALB、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于非活动组,

EBV 载量、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平高于非活动组患儿。且 LOWESS 分析结果显示,EBV 载量与 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均具有一定的非线性关系。以上结果提示在 SLE 活动期,EBV 感染可能加剧了 T 淋巴细胞亚群的异常分布,尤其是 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的减少和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的增加。既往研究表明<sup>[15]</sup>,EBV 感染可刺激机体产生强烈的免疫反应,导致 T 淋巴细胞亚群失衡。本研究结果与之一致。此外,CD8<sup>+</sup> T 细胞参与细胞毒性作用,CD4<sup>+</sup> T 细胞更多地参与免疫调节,CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 的失衡可能加剧 SLE 的免疫紊乱,从而促进疾病的发展,加重患儿病情,导致 EBV 载量上升,免疫失衡加剧,形成恶性循环<sup>[16]</sup>。

表5 EBV载量与T淋巴细胞指标对肝损伤的交互作用

因素1		因素2		OR值(95%CI)	
EBV载量(IU/ml)	≥450	CD3 <sup>+</sup> (%)	<60 <sup>b</sup>	1.000	1.000
	≥450		≥60	1.286(0.896~3.663)	1.571(0.863~3.035)
	<450		<60	1.575(0.947~5.252)	2.030(0.677~5.866)
	<450		≥60 <sup>c</sup>	3.245(1.699~4.032)	3.518(1.114~4.259)
交互作用		相加模型		RERI=1.568(95%CI: 1.012~3.458), P<0.05 AP=0.685(95%CI: 0.306~1.151), P<0.05 S=1.524(95%CI: 0.994~2.320), P<0.05	
		相乘模型		OR=2.635(95%CI: 1.472~4.669), P<0.05	
EBV载量(IU/ml)	≥450	CD4 <sup>+</sup> (%)	≥30 <sup>b</sup>	1.000	1.000
	≥450		<30	1.633(1.062~2.963)	1.584(0.947~2.846)
	<450		≥30	2.074(1.633~3.921)	1.817(1.295~2.389)
	<450		<30 <sup>c</sup>	8.593(7.235~9.604)	7.613(6.548~8.629)
交互作用		相加模型		RERI=1.289(95%CI: 1.239~1.923), P<0.05 API=0.476(95%CI: 0.227~2.068), P<0.05 S=1.491(95%CI: 0.431~5.640), P<0.05	
		相乘模型		OR=2.598(95%CI: 1.115~6.832), P<0.05	
EBV载量(IU/ml)	≥450	CD8 <sup>+</sup> (%)	<37 <sup>b</sup>	1.000	1.000
	≥450		≥37	2.213(1.368~2.863)	2.896(1.685~3.126)
	<450		<37	2.867(1.055~4.826)	2.113(0.695~3.628)
	<450		≥37 <sup>c</sup>	4.383(1.899~5.654)	5.231(2.623~7.745)
交互作用		相加模型		RERI=1.374(95%CI: 1.164~3.275), P<0.05 API=0.856(95%CI: 0.619~1.997), P<0.05 S=1.487(95%CI: 0.982~6.735), P<0.05	
		相乘模型		OR=2.296(95%CI: 1.225~4.634), P<0.05	
EBV载量(IU/ml)	≥450	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	≥0.94 <sup>b</sup>	1.000	1.000
	≥450		<0.94	1.893(1.072~2.763)	1.573(0.974~2.783)
	<450		≥0.94	2.574(1.633~4.921)	1.824(1.295~2.514)
	<450		<0.94 <sup>c</sup>	6.593(2.235~21.604)	5.613(1.548~18.629)
交互作用		相加模型		RERI=2.356(95%CI: 1.724~4.128), P<0.05 API=0.743(95%CI: 0.259~2.534), P<0.05 S=1.495(95%CI: 0.760~4.619), P<0.05	
		相乘模型		OR=2.533(95%CI: 1.437~6.958), P<0.05	

注: <sup>a</sup>调整因素有年龄、性别、BMI、病程、平均收缩压、平均舒张压、心率、WBC、ALB、Hb、PLT、CRP、TNF- $\alpha$ 、LDH、IL-6、AST、ALT、TC、TG、HDL-C、LDL-C; <sup>b</sup>相加交互作用中的参照组; <sup>c</sup>相加交互作用中的联合作用组。

SLE患儿常伴有肝损伤,不利于患儿预后<sup>[17]</sup>。本研究结果提示,外周血EBV载量的升高和T淋巴细胞亚群的异常变化可能与SLE患儿肝损伤的发生密切相关。分析其原因可能是,EBV感染可促进CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖和活化,增强其对肝细胞的攻击作用;而CD4<sup>+</sup>T细胞减少可能导致免疫调节功能的减弱,进一步加剧肝损伤<sup>[18]</sup>。本研究发现肝损伤SLE患儿中,病程≤3月的患儿占比较高,这可能是由于病程较短的患儿由于疾病发展迅速,免疫系统尚未形成有效的防御机制,从而更易受到EBV感染和T淋巴细胞亚群异常变化的影响,导致肝损伤的发生<sup>[19]</sup>。多因素Logistic回归分析

结果显示,EBV载量、CD3<sup>+</sup>、ALB、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、活动性SLE是SLE患儿肝损伤的影响因素。EBV感染可能通过激活免疫应答反应、诱导细胞周期异常、促进细胞凋亡和增殖等机制间接导致肝损伤,在SLE患儿中EBV载量的升高可能意味着更活跃的病毒感染和更强的免疫反应,从而增加肝损伤的风险。而Alb是肝脏合成的一种重要蛋白质,其水平可以反映肝脏的合成功能和营养状态,肝脏受累导致Alb合成减少,从而降低血清Alb水平。CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值是反映机体免疫功能状态的重要指标。CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值的异常提示机体免疫系统失衡,从而增加对自身组织的攻

击和损伤,导致肝脏功能受损风险增加<sup>[20]</sup>。共线性诊断检验结果提示各变量之间相互独立,不存在共线性,这为后续的分析提供了可靠的基础。RCS模型分析结果显示,EBV载量、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>与SLE患儿肝损伤呈正相关关系,而CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>则与肝损伤呈负相关关系。这一结果进一步证实了EBV载量和T淋巴细胞亚群在SLE患儿肝损伤中的重要作用。交互作用分析结果显示,EBV载量与T淋巴细胞亚群在SLE患儿肝损伤中存在相乘相加的交互作用,即当EBV载量 $\geq 450\text{IU/ml}$ 且CD3<sup>+</sup> $\geq 60\%$ ,CD4<sup>+</sup> $<30\%$ ,CD8<sup>+</sup> $\geq 37\%$ 及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> $<0.94$ 时,SLE患儿肝损伤的发生风险更高。提示在SLE患儿中,EBV感染和T淋巴细胞亚群的异常分布可能通过某种机制相互协同,共同促进了肝损伤的发生。

本研究通过检测SLE患儿的EBV载量和T淋巴细胞亚群分布,了解患儿的疾病活动度和免疫状态,为临床诊断和治疗提供重要的参考依据。其次,针对EBV感染和T淋巴细胞亚群的异常分布,可以采取针对性的治疗措施,如抗病毒治疗、免疫调节治疗等,以改善患儿的临床症状,降低并发症的发生率。本研究仍存在一些局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对较小,可能存在一定的偏倚。未来需要进行多中心、大样本的研究,以进一步验证本研究的结论。其次,本研究主要探讨了EBV载量和T淋巴细胞亚群在SLE及肝损伤中的作用,但并未深入探讨其具体的分子机制。未来需要进一步开展分子生物学和免疫学等方面的研究,以揭示EBV感染和T淋巴细胞亚群在SLE及肝损伤中的具体作用机制。

#### 参考文献:

- [1] YU H T, NAGAFUCHI Y S, FUJIO K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 928.
- [2] MURPHY L. Systemic lupus erythematosus: overview, management and COVID-19[J]. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 2022, 31(7): 348-355.
- [3] CHARRAS A, SMITH E, HEDRICH C M. Systemic lupus erythematosus in children and young people[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2021, 23(3): 20.
- [4] DAMANIA B, KENNEY S C, RAAB-TRAUB N. Epstein-barr virus: biology and clinical disease[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3652-3670.
- [5] 惠保卫,何娜,王喆,等. 系统性红斑狼疮患者血清EpCAM,sB7-H3表达水平及其与疾病活动性的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 24-27, 82.
- [6] HUI B W, HE N, WANG Z, et al. Correlation analysis of serum EpCAM, sB7-H3 expression and disease activity in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 24-27, 82.
- [7] CHEN P M, TSOKOS G C. T cell abnormalities in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2021, 23(2): 12.
- [8] 栗春香,史利欢,郭明发,等. 儿童传染性单核细胞增多症EBV-DNA载量与异型淋巴细胞百分率及T淋巴细胞亚群的相关性分析[J]. *检验医学与临*

- [9] 床, 2023, 20(8): 1029-1032.
- [10] LI C X, SHI L H, GUO M F, et al. Correlation between EBV-DNA load, percentage of heterologous lymphocytes and T lymphocyte subsets in children with infectious mononucleosis[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2023, 20(8): 1029-1032.
- [11] 文旖旎,刘凡,丁艳,等. 巨细胞病毒及EB病毒感染与儿童系统性红斑狼疮疾病活动度的关系[J]. *现代免疫学*, 2022, 42(03): 213-217.
- [12] WEN Y N, LIU F, DING Y, et al. Association of Cytomegalovirus and Epstein-barr virus infection with disease activity of systemic lupus erythematosus in children[J]. *Current Immunology*, 2022, 42(3): 213-217.
- [13] GUO C, LIU Q, ZONG D D, et al. Single-cell transcriptome profiling and chromatin accessibility reveal an exhausted regulatory CD4<sup>+</sup> T cell subset in systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Reports*, 2022, 41(6): 111606.
- [14] 中华医学会风湿病学分会, 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010(5): 342-346.
- [15] Chinese Rheumatology Association Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2010(5): 342-346.
- [16] YELL J A, ALLEN J, WOJNAROWSKA F, et al. Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis[J]. *British Journal of Dermatology*, 1995, 132(6): 921-928.
- [17] URIBE A G, VILÁ L M, MCGWIN G J, et al. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Rheumatology*, 2004, 31(10): 1934-1940.
- [18] ANDERSSON T, ALFREDSSON L, KÄLLBERG H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2005, 20(7): 575-579.
- [19] KIRKPATRICK K V, NOCTON J J. Unusual presentations of systemic lupus erythematosus[J]. *the Medical Clinics of North America*, 2024, 108(1): 43-57.
- [20] EL-MALLAWANY N K, CURRY C V, ALLEN C E. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes[J]. *British Journal of Haematology*, 2022, 196(1): 31-44.
- [21] 温淑芳,魏荣荣,李浩然,等. CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞在结核病免疫应答中的作用[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(4): 479-484.
- [22] WEN S F, WEI R R, LI H R, et al. The role of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T cells in the immune response to tuberculosis[J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2024, 46(4): 479-484.
- [23] ZHANG L L, YIN L, LÜ W L, et al. Clinical analysis of patients with systemic lupus erythematosus complicated with liver failure[J]. *Clinical Rheumatology*, 2023, 42(6): 1545-1553.
- [24] DOWELL A C, HAIGH T A, RYAN G B, et al. Cytotoxic CD4<sup>+</sup> T-cells specific for EBV capsid antigen BORFI are maintained in long-term latently infected healthy donors[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(12): e1010137.
- [25] 钟玉钗,陈占玲,莫伟平,等. 血清白细胞介素-33与系统性红斑狼疮肝损伤的相关性[J]. *肝脏*, 2019, 24(6): 631-634.
- [26] ZHONG Y C, CHEN Z L, MO W P, et al. The correlation between serum interleukin-33 and liver injury in systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese Hepatology*, 2019, 24(6): 631-634.
- [27] PRAHARAJ D L, MALLICK B, NATH P, et al. Unusual presentation of systemic lupus erythematosus in a young male: a case report[J]. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2021, 11(2): 264-269.

收稿日期: 2024-07-30

修回日期: 2024-10-15