

成人慢性活动性 EB 病毒感染诊疗进展

王龙飞, 邢昊, 张传辉, 张倩, 金珍婧*

吉林大学第二医院肝胆胰内科 吉林长春

【摘要】慢性活动性 EB 病毒感染 (chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV) 是 EB 病毒阳性 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病之一, 其特征为 EBV 感染的 T/NK 细胞克隆性增殖并浸润全身器官, 导致其衰竭。本病发病机制尚不明确, 该病往往持续进展, 病程中可出现噬血细胞综合征、多脏器功能衰竭、淋巴瘤、机会性感染等危及生命并发症。该病预后差, 病死率高, 尚无明确治疗方案, 异基因造血干细胞移植被证明为唯一有效治疗方法。CAEBV 临床少见, 好发于儿童及青少年, 成人罕见, 国内有关成人 CAEBV 研究较少, 本文就成人 CAEBV 临床特点及诊治进行综述, 以提高临床对该病的诊治水平。

【关键词】成人; 慢性活动性 EB 病毒感染; 治疗

【基金项目】吉林省财政厅卫生专项 (3D5177893429)

Advances in diagnosis and treatment of adult-onset chronic active EBV infection

Longfei Wang, Hao Xing, Chuanhui Zhang, Qian Zhang, Zhenjing Jin*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Second Hospital of Jilin University, Changchun, China

【Abstract】 Chronic active EB virus infection is one of EB virus positive T/NK cell lymphoproliferative diseases, characterized by clonal proliferation of EBV-infected T/NK cells and their infiltration into systemic organs, leading to their failure. The pathogenesis of this disease remains unclear, the disease progresses continuously, Life-threatening complications such as hemophagocytic syndrome, multiple organ failure, lymphoma, opportunistic infections may occur during the course of the disease. Chronic active EB virus infection has a poor prognosis and high mortality, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation proved to be the only effective treatment. Chronic active EB virus infection is rare in clinic, more likely to occur in children and adolescents, and is rare in adults. There are few domestic studies on adult-onset Chronic active EB virus infection, This article reviews the clinical characteristics, diagnosis and treatment of adult-onset Chronic active EB virus infection, To improve the clinical diagnosis and treatment of the disease.

【Keywords】 Adult; Chronic Active EB Virus Infection; Treatment

EB 病毒 (EBV) 又称人类疱疹病毒 4 型, 是范围内最重要的人类病原体之一, EBV 感染是新兴国家癌症相关死亡的第一个已知风险^[1]。原发性 EBV 感染常发生在个体的早期, 到 35~40 岁, 全世界约 95% 的人口被 EB 病毒感染^[2,3]。在病因学上, EB 病毒感染与人类许多疾病有关, 如传染性单核细胞增多症、鼻咽癌、Burkitt 淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴增殖性疾病、平滑肌细胞肉瘤等^[4]。尽管在大多数人中, 儿童期 EBV 感染是无症状的, 少数人会发展为传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM), 在 EBV 特异性细胞免疫建立后, 几乎所有患者都能自发

康复^[5]。而高达 70% 的青少年和成人会出现典型的三联征, 即发热、咽炎和颈部淋巴结病伴淋巴细胞增多^[6]。有报道 EBV 感染 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞后, 参与了某些免疫功能正常宿主从反应性增殖到肿瘤性或异常增殖的过程, 导致一系列称为 EBV 相关淋巴增殖性疾病^[7], 包括 CAEBV, 其产生传染性单核细胞增多样症状, 且被报道有较高的死亡率^[8]。该病发病机制尚不清楚, 但认为 CAEBV 通过 EBV 感染的 T/NK 细胞克隆性扩增而发展为 EBV 相关的 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病^[9]。在 2016 年世界卫生组织对淋巴系组织肿瘤分类中, CAEBV 被归类为儿童 EBV 阳性 T/NK 细胞淋

*通讯作者: 金珍婧

巴增殖性疾病,其临床病程缓慢,临床表现多种多样,包括发烧、淋巴肿大、肝脾肿大、对蚊子叮咬过敏等^[10]。该病儿童及青少年多见,但一些成人起病的 CAEBV 已被报道,且预后较儿童更差,成人起病的 CAEBV 在 WHO 分类中的位置、临床特征和与儿童病例的差异以及推荐的治疗方法尚未确定。本文就成人起病 CAEBV 临床特征、治疗及预后进行综述。

1 CAEBV 流行病学

CAEBV 全世界范围内均可发病,东亚地区发病率较高,大多数报道来自日本、韩国和台湾。据日本厚生劳动省难治性疾病防治措施研究小组的年度报告,日本 CAEBV 的发病率为 23.8/年,CAEBV 被认为是一种儿童疾病,日本全国性的 CAEBV 调查显示一半的病人是成年人。CAEBV 患者根据 EBV 感染细胞的类型分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞类型。在东亚国家,EB 病毒感染 T 细胞型和 NK 细胞型为主;在欧美国家,EB 病毒感染细胞类型以 B 细胞为主^[11]。

2 发病机制

EBV 几乎感染所有人,在急性感染后,EBV 持续终生并在长期的心理压力下被激活,从而削弱细胞免疫。EBV 再激活与各种自身免疫性疾病、慢性疲劳综合征/粘液性脑脊髓炎和各种恶性肿瘤有关^[12]。CAEBV 发病机制尚不明确,主要与感染的细胞类型及可能存在免疫缺陷有关。CAEBV 患者受感染的细胞类型以 T/NK 细胞为主,B 细胞感染少见^[13]。EBV 通过细胞表面的 CD21 受体感染 B 细胞,T 细胞表面 CD21 不表达或弱表达^[14]。一项体外研究表明活化的 NK 细胞与 EBV 感染的 CD21 阳性 B 细胞结合后,通过免疫突触将一些受体分子转移到 NK 细胞表面,瞬间获得微弱的 CD21 表达,T 细胞中也存在类似的机制^[15, 16]。此外,另一种使用大量 EBV 负载的体外感染试验成功建立了 T/NK 细胞的 EBV 感染模型^[15]。这些研究表明,EBV 可以在高病毒载量的条件下感染 T 细胞或 NK 细胞^[17]。然而,EBV 感染 T 细胞或 NK 细胞被认为是体内的一种短暂现象,在 IM 中,EBV 阳性的 T 细胞在发病 1 年后消失^[18]。因此,CAEBV 中 EBV 持续感染 T 细胞或 NK 细胞的机制尚不清楚。有两种可能的机制可以解释这种现象,即抑制受感染细胞的免疫反应或病毒本身的特性。此外,EBV 本身通过诱导 T/NK 细胞 CD40 和 CD137 的表达及 NF- κ B 的组成性激活而促进宿主细胞的存活^[19]。STAT3 是一种介导增殖和抗凋亡信号转导的反式激活因子,它在各种癌细胞中被激活,并有助于细胞的肿瘤转化,Onozawa 等人观察到从

EBV-T/NK 淋巴瘤中建立的 EBV 阳性 T/NK 细胞系以及从 CAEBV 患者中获得的 EBV 阳性 T/NK 细胞增殖性疾病中 STAT3 的组成性激活。因此,STAT3 可能构成新的治疗靶点^[20, 21]。此外有报道 GATA2、TNFRSF9 及 PIK3CD、MUNC18-2、PRF1 等基因突变与 CAEBV 发生有关^[22-24]。EB 病毒通过感染 T/NK 细胞,使得 CD137 和 CD40 表达上调,并导致 NF- κ B 及 STAT3 组成性激活,从而促进宿主细胞的存活及炎症因子的释放,最终导致 CAEBV 的发生。

3 CAEBV 临床特征

CAEBV 感染的细胞类型以 T/NK 细胞为主,T/NK 细胞感染常见于东亚地区。一项来自日本的研究^[25]表明 53%的 CAEBV 为 T 细胞型,40%的 CAEBV 为 NK 细胞型,发病年龄 1~27 岁(平均 8.3 岁),男女比例 1.5:1。Ayako Arai 等人^[26]对 23 例成人 CAEBV 的回顾性分析表明 87% CAEBV 为 T 细胞型,发病年龄中位数 36 岁(22~72 岁),男女比例 1.3:1。而一项来自美国的研究^[11]表明 57%的 CAEBV 为 B 细胞型,而 T/NK 细胞型少见,发病年龄 4~51 岁(平均 19 岁),男女比例 2.1:1。国内有关 CAEBV 相关研究较少,一项包括 53 名儿童 CAEBV 研究^[27]显示发病年龄 2 个月~14.6 岁(平均 5.3 岁),男女比例 2.12:1,另一项包括 28 例成人 CAEBV 研究^[28]提示发病年龄中位数 45 岁(20~81 岁),男女比例 0.75:1,上述国内有关 CAEBV 的研究均未报道 EBV 感染细胞类型。

CAEBV 的临床表现多种多样,较常见的表现有:发热、肝功能异常、淋巴结肿大、肝脾肿大、贫血、蚊虫叮咬过敏、皮疹、血管炎或葡萄膜炎、其他表现包括中枢神经系统及周围神经系统病变、间质性肺炎、CAEBV 相关性肠炎等。T 细胞型的特点是高热、肝脏、脾脏或淋巴结肿大,以及 EBV 抗体特异性变化;NK 细胞型的特点是蚊虫叮咬后出现相应的皮肤损伤,IgE 水平升高,外周血或骨髓中异常淋巴细胞增多^[29]。日本的一项研究表明与儿童起病患者相比,成年 CAEBV 发热发生率显著降低,但皮损发生率更高,此外,成人 CAEBV 对蚊虫叮咬的敏感性和种痘样水疱病的发生率较低^[30]。一项来自国内成人 CAEBV 研究表明成人 CAEBV 与儿童 CAEBV 表现不同,成人 CAEBV 心血管系统疾病的表现以肺动脉高压、心功能下降和主动脉搏管炎为主,间质性肺炎的患病率较高,对蚊虫叮咬过敏的患病率较日本低,CAEBV 患者的 B 细胞、NK 细胞、CD4 细胞和 CD8 细胞计数均下降^[28]。

Ayako Arai 等人^[26]对 23 例成人 CAEBV 回顾性分

析显示所有患者外周血 VCA-IgG 均显著升高、VCA-IgM 阴性或低水平、EA-IgG 多数升高, 大多数患者外周血 EBV-DNA 阳性。Jing Lin 等人^[29]对 19 例 CAEBV 成年患者的分析显示绝大多数患者的 EBV 特异性抗体呈阳性 (91.7%, 11/12); 所有患者 EBV-DNA 均为阳性 (EBV-DNA ≥ 1000 IU/mL)。Hiroshi Kimura 等人^[25]对 30 例 CAEBV 研究提示大多数患者 VCA-IgG 及 EA-IgG 抗体滴度较高, 所有患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) EBV-DNA 阳性, EBV 载量大于 $10^{2.5}$ copies/ μ gDNA。另一方面, 尽管 PBMC 和血浆中 EBV-DNA 的拷贝数通常相互关联, 但 6 名患者的血浆 EBV-DNA 呈阴性。外周血单个核细胞 EBV-DNA 载量与血浆/血清 EBV-DNA 载量有一定的相关性, 但有些患者的结果不一致 (病毒 DNA 在外周血单个核细胞中呈阳性, 而血浆中呈阴性), 说明外周血单个核细胞 EBV-DNA 检测优于血浆 EBV-DNA, 并可用于 CAEBV 诊断、病情监测及预后^[31]。

4 诊断

CAEBV 诊断目前多采用 Motohiko Okano 等人^[8]于 2005 年提出的诊断标准: (1) 持续或复发性 IM 样症状: 包括发热、淋巴结肿大和肝脾肿大, 其他并发症包括血液、消化道、神经、肺、眼、皮肤或心血管疾病 (包括动脉瘤和瓣膜病); (2) EBV 抗体谱异常: 抗 VCA 或抗 EA 抗体滴度高, VCA-IgG $\geq 1:640$ 和 EA-IgG $\geq 1:160$, 或受累组织 (包括外周血) 检测到 EBV 基因组拷贝增加; (3) 在诊断时不能用其他已知疾病发病过程来解释: 如噬血细胞性淋巴组织细胞增多症或淋巴增殖性疾病, 主要来源于 T/NK 细胞淋巴瘤。

CAEBV 的诊断必须满足以上所有条件。该指南并未强调 IM 样症状持续时间, 外周血 EBV 相关抗体谱、EBV-DNA 对于 CAEBV 诊断更有价值, 同时建议对受累组织行 EBER 原位杂交、EBER、EBV 相关抗原、组织病理及免疫学分析。日本的研究将 CAEBV 成人发病定义为发病年龄 ≥ 15 岁^[30], 国内有关 CAEBV 研究将成人发病定义为发病年龄 ≥ 18 岁。

5 治疗

抗病毒治疗和免疫调节剂对于 CAEBV 通常是无效的。皮质类固醇或其他免疫抑制剂虽能暂时减轻症状, 但随着时间的推移, 患者对治疗敏感性降低, 最终发展为进行性免疫缺陷, 通常死于机会性感染或淋巴增殖性疾病。细胞毒性化疗和自体 EBV 特异性细胞

毒性 T 淋巴细胞效果不明显。相反, 异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 在日本报道的研究中获得了成功^[32-35]。造血干细胞移植被证明是唯一治愈 CAEBV 方法, 可以根除 EBV 阳性细胞并重建 EBV 特异性细胞免疫。Kawa 等人^[35]对 11 例 CAEBV 患者行清髓 (myelo ablative conditioning, MAC) allo-HSCT, 对剩下的 18 例行减低剂量预处理 (reduced intensity conditioning, RIC) allo-HSCT, 结果 MAC-HSCT 组 3 年无事件生存率 (event-free survival, EFS) 为 $54.5 \pm 15.0\%$, RIC-HSCT 组 EFS 为 $85.0 \pm 8.0\%$, MAC-HSCT 组 3 年总体生存率 (overall survival, OS) 为 $54.5 \pm 15.0\%$, RIC-HSCT 组为 $95.0 \pm 4.9\%$, 上述结果表明 RIC-HSCT 方案较 MAC-HSCT 疗效更好。Akihisa Sawada 等人^[36]建立了一个三步策略疗法: 第一步免疫治疗 (泼尼松龙、环孢素 A、依托泊苷), 是使疾病失去活性的关键, 这是通过靶向巨噬细胞和抑制活化的 T/NK 细胞和相关的高细胞因子血症来实现的; 第二步多药联合化疗 (改良 CHOP 方案或 ESCAP 方案), 旨在根除 EBV 感染的 T/NK 细胞; 第三步异基因造血干细胞移植, 要求清除任何残留的感染细胞并重建正常的免疫功能, 并对 79 例 CAEBV 及相关疾病进行治疗计划 allo-HSCT CAEBV 患者 3 年 OS 为 $87.3 \pm 4.2\%$, 而非控制性活动期 CAEBV 患者仅为 $16.7 \pm 10.8\%$ 。Kawa^[35]根据患者临床特征和外周血 EBV-DNA 载量将 allo-HSCT 前的疾病状态分为活动期和非活动期。活动期疾病的定义是存在相应症状和体征如发热、持续性肝炎、明显淋巴结肿大、肝脾肿大、全血细胞减少或进行性皮肤损伤, 外周血中 EBV-DNA 载量升高。此外, 一项国内研究^[37]对 25 例儿童 CAEBV 行单倍体造血干细胞移植 (haplo-HSCT) 治疗, 平均随访时间为 19.0 ± 12.0 个月, 23 例患者达到无病生存 (DFS), 2 例死亡, 这表明 haplo-HSCT 治疗儿童 CAEBV 是安全有效的。

其它有关 CAEBV 治疗的研究如下: Cohen 等人^[38]研究发现 EBV 通过利用病毒糖蛋白 gp350 和 CD21 的共同途径进入 T 细胞和 B 细胞, 这表明以 gp350 为靶点的 EBV 疫苗可以预防 B 细胞和 T 细胞感染; 金至立等人^[39]曾报道用鲁索替尼治疗 1 例复发难治性儿童 CAEBV 患者, 鲁索替尼通过竞争性抑制 JAK 激酶 ATP 结合位点抑制 JAK 激酶活性, 可能降低 CAEBV 患者 EBV 阳性 NK 细胞或 T 细胞系及 PBMCs 的活细胞数, 抑制 CAEBV 患者炎症细胞因子的产生, 抑制 EBV 阳

性 NK 或 T 细胞株中 STAT3 的磷酸化; Takuto 等人^[40]的研究表明 LMP1 对 CAEBV 细胞株的增殖有促进作用, 靶向 LMP1 和 LMP2A 等其他因子可能有助于有效、特异性药物开发, 用于 CAEBV 的治疗。总之, 免疫治疗、抗病毒治疗、细胞毒化疗等可能在一定程度上减轻患者临床症状, 延缓疾病进展, 但均不能根治 CAEBV, 而 allo-HSCT 不仅可清除体内 EBV, 而且可以通过重建体内针对 EBV 的特异性细胞免疫清除 EBV 感染的细胞, 从而有望治愈 CAEBV。

6 预后及影响因素

CAEBV 总体预后差, 死亡率高。T 细胞 CAEBV 患者的 5 年生存率为 59%, 而 NK 细胞疾病患者的 5 年生存率为 87%^[41]。在缺乏有效治疗的情况下, 几乎所有患者在发病后 5~15 年内死于肝或心功能衰竭、噬血细胞综合征、恶性淋巴瘤、机会性感染或颅内/胃肠道出血等^[25]。日本 Hiroshi Kimura 等人^[42]对 108 例 EBV 相关 T/NK-LPD 与死亡率相关的多因素分析显示发病年龄 (≥ 8 岁) 和肝功能不全是死亡的独立危险因素。Hiroshi Kimura 等人^[43]对 82 例 CAEBV 患者多因素分析显示血小板减少和发病年龄与死亡相关, 血小板减少和 T 细胞感染的患者预后明显较差。Keisuke Kawamoto 等人^[30]通过对成人 CAEBV (n=54)、儿童 CAEBV (n=75) 和 ENKTL (n=82) 患者的总体生存率进行比较, 研究显示成人型 CAEBV 的预后较儿童型和 ENKTL 差, 即使用同种异体 HSCT 分层生存率, 成人和儿童发病的 CAEBV 的预后也有显著差异 ($P < 0.001$)。日本 Emiko Sato 等人^[34]的研究显示尽早行 allo-HSCT 可降低死亡率, 其次, 在行 allo-HSCT 前疾病处于非活动期 (无症状且 EBV-DNA 载量少) CAEBV 患者行 HSCT 后预后较好。总之, 一旦患者被确诊为 CAEBV, 在疾病非活动期尽早行 allo-HSCT 可使 CAEBV 患者获得高度持久的缓解。Kensei Gotoh 等人^[44]的研究表明威胁生命的并发症的数量和血浆病毒载量是疾病进展阶段的指标, 可能是预测 HSCT 结局的有用指标。来自 Kawano 等人^[45]的一项研究显示 CAEBV 患者血浆 miR-BART1-5p、2-5p、5 和 22 水平显著高于 IM 患者和对照组, 有全身症状的 CAEBV 患者血浆 miR-BART2-5p、4、7、13、15 和 22 水平显著高于无全身症状的患者, 使用 miR-BART13 的血浆水平, 可以清楚地区分活动性和非活动性疾病患者。CAEBV 感染患者特异性血浆 EBV-miRNAs 水平显著升高。一些 EBV miRNA, 特别是 miR-BART2-5p、13 和 15, 是疾病严重程度或预后的潜在生物标志物。

7 总结

成人和儿童发病的 CAEBV 之间存在临床差异, 成人发病的 CAEBV 的预后比儿童发病的 CAEBV 差, 成人 CAEBV 进展快、死亡率更高。因此, 对成人 CAEBV 来说, 一个预先的、早期的诊断和适当的治疗策略是至关重要的。RIC-HSCT 治疗 CAEBV 已基本达成共识, 建议患者一旦确诊为 CAEBV, 尽早对患者行 HSCT 治疗。为了证实移植的有效性和建立更安全的治疗方案, 需要进行前瞻性研究, 以评估更多的 CAEBV 患者群体。

参考文献

- [1] PLUMMER M, DE MARTEL C, VIGNAT J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(9): e609-16
- [2] LUZURIAGA K, SULLIVAN J L. Infectious mononucleosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(21): 1993-2000.
- [3] RICKINSON A B, LONG H M, PALENDIRA U, et al. Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory [J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(4): 159-69.
- [4] TAYLOR G S, LONG H M, BROOKS J M, et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 787-821.
- [5] COHEN J I. Epstein-Barr virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(7): 481-92.
- [6] FUGL A, ANDERSEN C L. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice [J]. *BMC Fam Pract*, 2019, 20(1): 62.
- [7] WILLIAMS H, CRAWFORD D H. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice [J]. *Blood*, 2006, 107(3): 862-9.
- [8] OKANO M, KAWA K, KIMURA H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *Am J Hematol*, 2005, 80(1): 64-9.
- [9] OHSHIMA K, KIMURA H, YOSHINO T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD [J].

- Pathol Int, 2008, 58(4): 209-17.
- [10] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-90.
- [11] COHEN J I, JAFFE E S, DALE J K, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States [J]. *Blood*, 2011, 117(22): 5835-49.
- [12] KERR J R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors [J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(10): 651-8.
- [13] KIMURA H, HOSHINO Y, HARA S, et al. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(4): 531-9.
- [14] FISCHER E, DELIBRIAS C, KAZATCHKINE M D. Expression of CR2 (the C3dg/EBV receptor, CD21) on normal human peripheral blood T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 1991, 146(3): 865-9
- [15] STINCHCOMBE J C, BOSSI G, BOOTH S, et al. The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges [J]. *Immunity*, 2001, 15(5): 751-61.
- [16] TABIASCO J, VERCELLONE A, MEGGETTO F, et al. Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse [J]. *J Immunol*, 2003, 170(12): 5993-8.
- [17] ANAGNOSTOPOULOS I, HUMMEL M, KRESCHL C, et al. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus [J]. *Blood*, 1995, 85(3): 744-50
- [18] ARAI A, YAMAGUCHI T, KOMATSU H, et al. Infectious mononucleosis accompanied by clonal proliferation of EBV-infected cells and infection of CD8-positive cells [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(5): 671-5.
- [19] ARAI A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements [J]. *Immunol Med*, 2018, 41(4): 162-9.
- [20] SCOTT L M, GANDHI M K. Deregulated JAK/STAT signalling in lymphomagenesis, and its implications for the development of new targeted therapies [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(6): 405-15.
- [21] ONOZAWA E, SHIBAYAMA H, TAKADA H, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(57): 31077-89.
- [22] COHEN J I, NIEMELA J E, STODDARD J L, et al. Late-onset severe chronic active EBV in a patient for five years with mutations in STXBP2 (MUNC18-2) and PRF1 (perforin 1) [J]. *J Clin Immunol*, 2015, 35(5): 445-8.
- [23] COHEN J I. GATA2 Deficiency and Epstein-Barr Virus Disease [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1869.
- [24] RODRIGUEZ R, FOURNIER B, CORDEIRO D J, et al. Concomitant PIK3CD and TNFRSF9 deficiencies cause chronic active Epstein-Barr virus infection of T cells [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(12): 2800-18.
- [25] KIMURA H, HOSHINO Y, KANEGANE H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *Blood*, 2001, 98(2): 280-6.
- [26] ARAI A, IMADOME K I, WATANABE Y, et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(5): 602-9.
- [27] 卢根, 谢正德, 叶玲君, 吴润晖, 刘春艳, 杨双, 金颖康, 申昆玲. 儿童慢性活动性 EB 病毒感染的临床特征和危险因素分析[C]//中华医学会第五次全国儿科中青年学术交流大会论文汇编(上册). [出版者不详], 2008:850-854.
- [28] LUO L, WANG H, FAN H, et al. The clinical characteristics and the features of immunophenotype of peripheral lymphocytes of adult onset chronic active Epstein-Barr virus disease at a Tertiary Care Hospital in Beijing [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(9): e9854.
- [29] LIN J, WU H, GU L, et al. Clinicopathologic findings of chronic active Epstein-Barr virus infection in adults: A single-center retrospective study in China [J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21(3): 369-77.
- [30] KAWAMOTO K, MIYOSHI H, SUZUKI T, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features [J].

- Haematologica, 2018, 103(6): 1018-28.
- [31] KIMURA H, KWONG Y L. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment [J]. Front Oncol, 2019, 9: 62. DOI: 10.3389/fonc.2019.00062
- [32] FUJII N, TAKENAKA K, HIRAKI A, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26(7): 805-8.
- [33] UEHARA T, NAKASEKO C, HARA S, et al. Successful control of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells by allogeneic nonmyeloablative stem cell transplantation in a patient with the lethal form of chronic active EBV infection [J]. Am J Hematol, 2004, 76(4): 368-72.
- [34] SATO E, OHGA S, KURODA H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease in Japan [J]. Am J Hematol, 2008, 83(9): 721-7.
- [35] KAWA K, SAWADA A, SATO M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(1): 77-83.
- [36] SAWADA A, INOUE M, KAWA K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. Int J Hematol, 2017, 105(4): 406-18. DOI: 10.1007/s12185-017-2192-6
- [37] LUO Y H, YANG J, WEI A, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis of a single center [J]. World J Pediatr, 2021, 17(6): 626-36.
- [38] COHEN J I. Epstein-barr virus vaccines [J]. Clin Transl Immunology, 2015, 4(1): e32. DOI: 10.1038/cti.2014.27
- [39] JIN Z, WANG Y, WANG J, et al. Long-term survival benefit of ruxolitinib in a patient with relapsed refractory chronic active Epstein-Barr virus [J]. Ann Hematol, 2019, 98(8): 2003-4.
- [40] ITO T, KAWAZU H, MURATA T, et al. Role of latent membrane protein 1 in chronic active Epstein-Barr virus infection-derived T/NK-cell proliferation [J]. Cancer Med, 2014, 3(4): 787-95.
- [41] HUE S S, OON M L, WANG S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach [J]. Pathology, 2020, 52(1): 111-27.
- [42] KIMURA H, ITO Y, KAWABE S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmuno-compromised hosts: prospective analysis of 108 cases [J]. Blood, 2012, 119(3): 673-86.
- [43] KIMURA H, MORISHIMA T, KANEGANE H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. J Infect Dis, 2003, 187(4): 527-33.
- [44] GOTOH K, ITO Y, SHIBATA-WATANABE Y, et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(10): 1525-34.
- [45] KAWANO Y, IWATA S, KAWADA J, et al. Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. J Infect Dis, 2013, 208(5): 771-9.

收稿日期: 2022 年 7 月 17 日

出刊日期: 2022 年 9 月 2 日

引用本文: 王龙飞, 邢昊, 张传辉, 张倩, 金珍婧, 成人慢性活动性 EB 病毒感染诊疗进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(7): 4-9
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220294

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS