



慢性活动性EB病毒感染的发病机制和诊治进展

艾军红, 王然*, 谢正德*

国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京市儿科研究所感染与病毒研究室, 中国医学科学院儿童危重感染诊治创新单元, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 儿科重大疾病研究教育部重点实验室, 北京 100045

* 联系人, E-mail: xiezhengde@bch.com.cn; randall@mail.ccmu.edu.cn

收稿日期: 2024-09-13; 接受日期: 2024-11-15; 网络版发表日期: 2024-12-06

北京市自然科学基金(批准号: L242117)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程(创新单元)(批准号: 2019-I2M-5-026)与首都卫生发展科研专项(批准号: 2024-4-1142)资助

摘要 慢性活动性EBV感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)是EBV感染T和NK细胞所致的一种淋巴增殖性疾病。其主要临床表现为传染性单核细胞增多症样症状反复发生或持续数月至数年, 伴肝脾肿大, 外周血EBV-DNA载量升高, 可发生噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、白血病、淋巴瘤等严重并发症, 预后差, 病死率高。由于其发病机制尚未完全阐明, 国内外尚无统一的治疗方案。目前, 化疗联合造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是唯一有效的根治方法。本文综述了CAEBV发病机制、诊断及治疗等方面取得的研究进展, 并对治疗中存在的问题进行了总结, 旨在为CAEBV的临床诊断和治疗提供参考。

关键词 慢性活动性EBV感染, 淋巴增殖性疾病, 发病机制, 诊断, 治疗

慢性活动性EBV感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)是一种由EBV感染引起的淋巴增殖性疾病。该疾病临床表现多样, 可出现涉及多个系统的症状和并发症。随着对CAEBV认识的不断深入, 学界对其发病机制、临床表现和诊断标准进行了详细探讨。本文将围绕CAEBV的发病机制、临床表现、实验室检查、诊治和预后等方面的进展进行综述。

1 CAEBV概述

CAEBV是EBV感染T细胞或NK细胞所致的一种淋巴增殖性疾病^[1]。在2022年最新的国际分类共识中,

CAEBV被归类为系统性淋巴增殖性疾病^[2]。2017年世界卫生组织血液淋巴样肿瘤分类中, 皮肤型CAEBV(包括种痘样淋巴增殖性疾病和严重蚊虫叮咬过敏)不再归于CAEBV^[3,4]。

CAEBV的分布具有明显的地域特征, 亚洲和南美地区高发, 西方国家如欧洲和北美地区的病例较少, 提示遗传因素可能是该疾病的重要病因^[5]。尽管关于CAEBV发病率的数据报道尚为有限, 但其被归类于罕见病^[6]。CAEBV的发病年龄范围广泛, 但在青少年中更为多见。例如, 日本一项全国性调查研究表明, 82例CAEBV患者的平均发病年龄为11.3岁, 最小为0.75岁, 最大为53岁^[7]; 我国基于北京儿童医院的数据显示, CAEBV发病年龄中位数为6.51岁, 最小为0.58岁, 最

引用格式: 艾军红, 王然, 谢正德. 慢性活动性EB病毒感染的发病机制和诊治进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2321–2329

Ai J H, Wang R, Xie Z D. Pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2321–2329, doi: 10.1360/SSV-2024-0188

大为14.33岁^[8]。尽管CAEBV最初被认为是一种儿童疾病,但随着临床医生对其认识的加深及诊断标准的制定,成人病例也有所增多,且成人CAEBV的预后更差^[9-11]。

CAEBV是一种异质性疾病,主要表现为各系统的炎症反应和EBV感染的T和NK细胞增殖。患者的临床特征、自然病程及预后与病毒感染的细胞谱系相关,T细胞型CAEBV侵袭性高,患者生存率较低,其中,在儿童T细胞型CAEBV中,CD8亚型比CD4亚型预后更差,表明患者预后与病毒主要感染的细胞亚型相关^[8];NK细胞型患者症状相对较轻,预后较好,但进展为侵袭性NK细胞白血病或结外NK/T细胞淋巴瘤的倾向更高(23.1%)^[7,12,13]。

2 发病机制

2.1 EBV感染T和NK细胞的可能机制

EBV主要通过受体分子CD21感染B细胞。在传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)急性期可以检测到少量EBV感染的T细胞,但其会于1年左右消失^[14]。由于T和NK细胞中尚未发现EBV的受体,因此CAEBV中EBV感染T和NK细胞的潜在机制尚不明确。早期有研究发现,EBV感染B细胞后可通过免疫突触感染NK细胞^[15]。近期日本的研究表明,在CAEBV中EBV最初感染的细胞可能不是外周T和NK细胞,而是祖细胞或干细胞(图1)^[13,16]。进一步研究发现,CAEBV起源于EBV感染的淋巴祖细胞,同时该细胞存

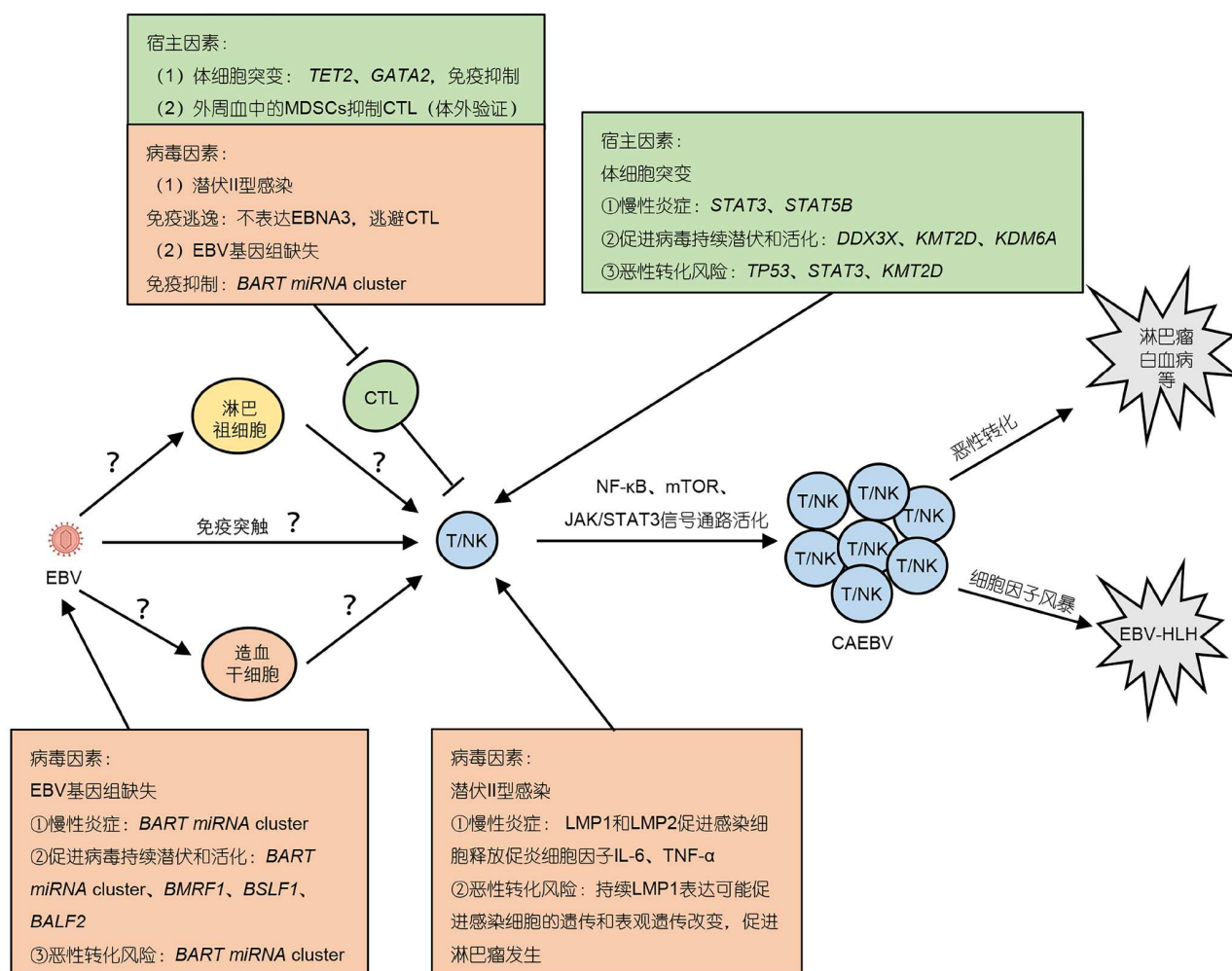


图1 CAEBV发病机制假说图

Figure 1 The hypothesis of CAEBV pathogenesis

在*DDX3X*等体细胞基因突变^[13]。我国最新的研究则揭示, CAEBV起源于受感染的造血干细胞, 因其在CAEBV患者的淋巴系、髓系及造血干细胞等多个造血谱系中观察到EBV感染(图1)。同时, EBV感染可使感染的干细胞更易产生下游祖细胞, 这解释了单纯化疗难以治愈CAEBV的原因, 故CAEBV患者需通过造血干细胞移植才可将其体内病毒感染的细胞从造血系统彻底清除^[16]。

2.2 机体免疫细胞未能有效清除病毒感染细胞的可能原因

CAEBV的疾病特征表现为病毒感染细胞的克隆增殖, 表明宿主免疫系统不能及时、有效清除病毒感染的T和NK细胞。根据病毒在宿主细胞中表达的潜伏基因, EBV潜伏感染可分为0型、I型、II型、III型四种不同的潜伏状态^[1]。机体免疫系统能否识别EBV感染的细胞与EBV潜伏感染状态有关, 在所有类型的潜伏感染中, 仅潜伏III型表达免疫显性蛋白EBNA3, 易于被机体免疫系统所识别^[1]。在IM患者的扁桃体和外周血中偶尔也可见到EBV感染的T和NK细胞, 但由于在这些细胞中病毒表达免疫显性抗原EBNA3, 可以被机体免疫系统识别并清除^[1]。在CAEBV中EBV感染状态为潜伏II型, 不表达免疫原性较强的EBNA3, 因此不易被机体免疫系统识别, 导致细胞不能被清除(图1)。

尽管有研究发现, CAEBV患者中EBV特异性CD8⁺ T细胞的数量减少, 且功能异常^[17,18], 但目前在CAEBV病例中并未发现明显的免疫缺陷, 提示CAEBV中免疫细胞的活性可能在疾病发展过程中受到继发性抑制。最新研究表明, CAEBV患者血液中存在大量髓源性抑制细胞, 其在体外可抑制T细胞反应(图1)^[19]。这为CAEBV患者免疫系统不能遏制EBV阳性T和NK细胞增殖的原因提供了合理的解释。

2.3 导致感染细胞过度增殖及淋巴瘤转化的可能机理

在CAEBV中, EBV如何诱导T和NK细胞不断增殖尚不清楚。在EBV阳性的T和NK细胞系或CAEBV患者的T和NK细胞中, 发现促进细胞增殖的分子或通路激活, 如NF- κ B, mTOR和JAK/STAT3等^[20], 提示EBV可能通过激活这些途径促进T和NK细胞淋巴瘤生成(图

1)。最近一项综合遗传学分析显示, 在EBV感染的T和NK细胞中存在体细胞驱动的突变, 包括*DDX3X*, *KMT2D*, *KDM6A*和*TET2*等基因(图1)^[13]。这些突变与机体免疫抑制、慢性炎症、促进病毒持续潜伏和活化、恶性转化相关。成人CAEBV中, 体细胞*DDX3X*突变可导致患者预后不良^[21]。同时, 在EBV相关T和NK细胞淋巴瘤中也观察到*DDX3X*突变^[22]。因此, CAEBV患者疾病进展为淋巴瘤可能与T和NK细胞中体细胞连续突变有关。

除宿主因素外, CAEBV患者中还存在EBV基因组片段的频繁缺失, 包括BART miRNA cluster 1/2的编码基因, 以及对病毒颗粒产生至关重要的裂解基因*BMRFL1*, *BSLF1*和*BALF2*等(图1)。这些缺失与免疫抑制、慢性炎症、病毒持续潜伏和活化、恶性转化风险相关, 在EBV相关肿瘤性疾病中也十分常见, 但在EBV所致良性自限性疾病, 如IM中却检测不到^[13]。病毒基因组片段的缺失还与病毒裂解周期的上调相关, 导致异种移植模型中发生淋巴瘤的风险增加^[13,23]。因此, EBV裂解周期相关基因表达异常可能与CAEBV中淋巴瘤的形成有关^[24,25]。

此外, 潜伏II型感染时病毒表达的LMP1和LMP2蛋白可导致细胞信号传导异常, 引发炎症性细胞因子释放, 如IL-6和TNF- α 等, 促进慢性炎症和组织损伤引; 持续的LMP1表达可促进感染细胞的遗传和表观遗传改变, 具有恶性转化风险。

3 临床表现

CAEBV临床表现多样, 主要表现为IM样症状(发热、咽峡炎、淋巴结肿大)反复发生或持续数月甚至数年, 可伴有肝脾肿大, 外周血EBV-DNA载量明显升高以及EBV阳性淋巴细胞的器官浸润。此外, 患者也表现为多系统损害, 可累及血液系统(如血细胞减低、肝脾淋巴结肿大)、消化系统(如腹泻、消化道溃疡、出血、肝功能损害)、呼吸系统(如肺间质病变)、皮肤黏膜(如蚊虫叮咬过敏症、种痘样水疱病和口唇/咽部疱疹)、眼(如葡萄膜炎)、心血管系统(如血管炎、动脉瘤和肺动脉高压)等^[11,26-28]。

CAEBV临床病程不一。多数患者疾病进展较快, 可发生噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)、多器官衰竭、冠状

动脉瘤、全身性血管炎、胃肠道溃疡/穿孔等严重并发症,甚至进展为淋巴瘤、白血病等恶性疾病^[6,29,30];部分患者病情进展缓慢,在多年内病情保持稳定^[20]。

需要注意的是,CAEBV合并HLH时,起病急,病情进展迅速,细胞因子风暴引起的过度炎症反应可迅速发展为多脏器功能衰竭,甚至危及生命,需立即采用HLH治疗方案控制疾病进展。

4 实验室检查

4.1 病毒相关检查

4.1.1 EBV DNA检测

样本类型: EBV-DNA实时荧光定量PCR在CAEBV疾病诊断及治疗效果监测中均具有重要作用。在CAEBV活动期,所有血液成分中病毒DNA载量均增加,并且血浆中EBV-DNA载量高于非活动期患者^[31]。同时,血浆EBV载量在鉴别NK细胞型CAEBV疾病活动性方面的准确性高于全血或外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)^[32]。然而,在疾病非活动期,血清、血浆中偶可检测不到病毒核酸^[33],故诊断非活动期CAEBV可选用PBMC检测病毒载量。

诊断阈值: 在日本2005版、2015版及我国2021年制定的《儿童慢性活动性EB病毒感染诊疗规范》中,将外周血中EBV-DNA载量高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μg DNA作为CAEBV的诊断条件^[34,35]。2016年,WHO发布了EBV-DNA 定量的国际标准,用国际单位(IU)表示EBV-DNA载量,标化定量PCR^[36]。研究发现,在31例CAEBV患者中有94%(29例)全血EBV-DNA载量高于10000 IU/mL,同时全血EBV-DNA载量与PBMC载量高度相关^[31]。2022年日本最新发布的CAEBV诊断标准中,建议将全血病毒载量大于10000 IU/mL($4.0 \log \text{ IU/mL}$)作为CAEBV的诊断阈值^[20]。需要注意的是,全血EBV-DNA载量升高在CAEBV中并不具有特异性,在IM和HLH等其他EBV相关疾病中也观察到全血EBV-DNA载量的升高,因此,不可仅根据全血EBV-DNA载量将CAEBV与其他疾病进行鉴别^[20]。

4.1.2 EBV感染细胞类型的鉴定

EBV感染细胞谱系的确定对CAEBV与其他EBV相关疾病的鉴别诊断具有重要作用。目前有三种方法可用于EBV感染细胞类型的鉴定。

细胞分选结合荧光定量PCR: 应用免疫磁珠分选出PBMC中的B、T和NK细胞,每种亚型的细胞分别进行实时PCR,通过比较各细胞亚型中EBV-DNA载量,确定EBV感染的细胞谱系。目前,该方法可用于CAEBV及其他EBV相关疾病的诊断^[12,37]。但在实际操作中,由于细胞分选的纯度相对较低,在一些未感染的细胞谱系中也可能检测到病毒拷贝,因此检测结果应密切结合临床进行解读。

荧光原位杂交流式细胞术(flow cytometry based fluorescence *in situ* hybridization, flow-FISH): 用于评估病毒感染的细胞谱系^[19,38,39]。EBV编码小RNA(Epstein-Barr virus encoded RNA, EBER)在所有EBV感染的细胞中均高表达^[40],是检测EBV感染细胞的最佳方法。Flow-FISH是基于PrimeFlow RNA测定法检测EBV表达的EBER^[41]。该方法可快速鉴定PBMC中EBV感染的细胞^[38,39]。Flow-FISH检测的优点是在鉴定病毒感染细胞类型的同时,还可以表征EBV感染细胞的免疫表型;缺点是灵敏度低于细胞分选结合PCR的检测方法。然而,由于检测技术的实施难度和可及性等方面的限制,目前多数临床检测实验室未能广泛开展此项检测。

EBER组织原位杂交(*in situ* hybridization, ISH): 可用于检测组织中EBV感染细胞。然而,由于组织样本仅在临床活检时才可获得,EBER-ISH在确定EBV感染细胞谱系的应用中受到一定限制。

4.2 一般实验室检查

(1) 血常规。可伴有血细胞系减低,红细胞和血小板减少最为常见,在合并HLH时细胞明显减少。

(2) 血生化。血清胆红素、转氨酶和乳酸脱氢酶升高,总蛋白、白蛋白降低,合并HLH时可伴有甘油三酯水平升高。

(3) 凝血功能。CAEBV患者若合并HLH,可出现凝血功能异常,表现为凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间延长等。

(4) 骨髓检查。骨髓细胞学检查可用于排除淋巴瘤、白血病等着肿瘤性疾病的骨髓浸润情况。当累及骨髓时,活检可见EBER阳性的T和NK淋巴细胞增殖。在合并HLH时,骨髓内可见噬血现象。

4.3 影像学检查

(1) B超。为明确颈部、冠状动脉和腹部脏器受累

情况,可行超声检查.

(2) CT检查. 肺部受累主要表现为间质性肺炎,可行胸部CT检查确诊. 为除外EBV相关结外NK/T细胞淋巴瘤的可能,可行鼻咽部CT检查.

(3) 头颅核磁共振. 若患者出现中枢神经系统受累的临床表现,可进行该检查.

4.4 病理学活检

EBV阳性细胞常浸润到肝脏、脾脏、淋巴结、骨髓等组织中,此外,胃肠道、中枢神经系统、心血管系统也可受累^[11,26-28]. 受累组织的淋巴结内可观察到混有炎性细胞的皮质旁增生和淋巴细胞的多态性增殖,但无恶性肿瘤的证据. 病毒感染细胞的增殖通常表现为单克隆,部分患者存在寡克隆或多克隆. 在疾病进展期间,CAEBV患者若进展为白血病或淋巴瘤,组织学检查可发现从反应性增殖到肿瘤性增殖的形态^[42].

5 诊断标准

CAEBV的诊断需结合疾病临床特征及实验室检查结果. 日本EBV协作组在2005年提出《慢性活动性EB病毒感染诊断指南》^[34],并于2015年更新,强调了EBV感染T细胞或NK细胞在疾病诊断中的作用. 2021年,我国中华医学会儿科学分会感染学组和全国儿童EB病毒感染协作组在《儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识》中总结了CAEBV的诊断标准,详见表1^[43];同年国家卫生健康委员会参考2015

年日本新版“CAEBV诊疗建议”发布了我国《儿童慢性活动性EB病毒感染诊疗规范》(2021年版)^[35]. 2022年,日本学者再次更新了CAEBV的诊断标准,详见表1^[20].

目前,2021年我国推荐的CAEBV诊断标准与2022年日本发布的诊断标准相比,主要区别在于血液中EBV-DNA定量的阈值及定量单位不同. 我国推荐血清或血浆EBV-DNA阳性或EBV-DNA水平高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μg DNA作为诊断阈值,日本则提出将全血病毒载量大于10000 IU/mL($4.0 \log \text{ IU/mL}$)作为诊断阈值. 在临床应用中,EBV-DNA拷贝数/ μg DNA的计算方法相对复杂,且血液样本中DNA的总量会受患者血细胞数量的影响,因此,该定量方法具有一定局限性. 相较而言,应用国际单位(IU)定量EBV-DNA可操作性更佳,便于实验室间的结果比较. 然而,由于目前国内外各实验室用于EBV定量检测的靶基因存在差异^[44,45],检测结果与国际单位的换算有待进一步标准化.

6 鉴别诊断

CAEBV需要与其他引起发热、淋巴结肿大的疾病进行鉴别,尤其是EBV相关淋巴瘤,如结外NK/T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、侵袭性NK细胞性白血病等,需病理活检鉴别诊断. CAEBV还需要与自身免疫性淋巴细胞增生综合征、EBV-HLH相鉴别.

此外,X连锁淋巴增殖性疾病、Wiskott-Aldrich综合征、严重联合免疫缺陷病等,合并EBV感染时,可以

表 1 我国和日本推荐的CAEBV诊断标准

Table 1 Recommended diagnostic criteria for CAEBV in China and Japan

2021年我国推荐的诊断标准 ^[43] (需同时满足下列3项)	2022年日本推荐的诊断标准 ^[20] (需同时满足下列4项)
1. IM类似临床表现持续或反复发作3个月以上 (1) IM样临床表现: 发热,淋巴结肿大和肝脾肿大; (2) 其他系统表现,包括血液系统(如血细胞减少)、消化道(如出血与溃疡)、肺(如间质性肺炎)、眼(如视网膜炎)、皮肤(如牛痘样水疱及蚊虫叮咬过敏)和心血管并发症(包括动脉瘤和心瓣膜病)等	1. 传染性单核细胞增多症样症状持续或反复发作超过3个月
2. EBV感染的组织病理证据,满足下列条件中2条 (1) 血清或血浆EBV-DNA阳性,或外周血单个核细胞中EBV-DNA水平高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μg DNA; (2) 受累组织中EBV-EBER原位杂交或EBV-LMP1免疫组织化学染色阳性; (3) Southern杂交在组织或外周血中检测出EBV-DNA	2. 外周血和/或受累组织中EBV-DNA载量升高 建议将全血病毒载量大于10000 IU/mL ($4.0 \log \text{ IU/mL}$)作为诊断阈值
3. 排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现	3. 外周血和/或受累组织中检测到EBV感染T细胞或NK细胞
	4. 诊断时不能用其他已知的慢性疾病解释其疾病过程

出现类似CAEBV的临床表现, 基因检测有助于CAEBV与上述疾病进行鉴别。

7 治疗

7.1 造血干细胞移植

目前国内外尚无统一的CAEBV治疗方案。治疗原则主要包括控制炎症反应、抗肿瘤增殖和免疫重建。单纯抗病毒治疗无效, 细胞毒药物化疗、细胞毒性T淋巴细胞治疗暂时有效, 但大多数患者仍会复发, 导致疾病进展。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是唯一有效的根治方法^[46-48]。日本一项随访15年的研究发现, HSCT患者的总生存率为60.6%, 非移植者的生存率仅为25.7%^[33]。

日本CAEBV研究组自1997年开始使用“三步疗法”治疗CAEBV。2000年他们报道了首例allo-HSCT治疗成功的CAEBV病例^[49]。2017年日本学者将“三步疗法”进一步更新^[46,47]。第一步使用醋酸泼尼松、环孢素A和依托泊苷进行免疫抑制治疗; 第二步使用改良CHOP(环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱和醋酸泼尼松)或ESCAP(依托泊苷、阿糖胞苷、左旋门冬酰胺酶、甲泼尼龙和醋酸泼尼松)进行化疗; 第三步使用降低强度预处理HSCT方案进行免疫重建。

CAEBV移植前需要进行化疗, 化疗的目的是降低病毒载量, 控制脏器损害, 减少被EBV感染的淋巴细胞。目前化疗方案尚不统一^[10]。北京儿童医院尝试采用L-DEP方案联合allo-HSCT治疗儿童CAEBV。L-DEP方案是在DEP(多柔比星脂质体、依托泊苷和甲泼尼龙)治疗方案的基础上联合培门冬酶或左旋门冬酰胺酶。一项纳入34例CAEBV的临床研究表明, 两个疗程的L-DEP治疗后, 总体临床有效率为80%, 移植患者3年总生存率(overall survival, OS)为75.4%, 而未移植患者OS为33.3%, 表明L-DEP方案是儿童CAEBV治疗中桥接HSCT的有效疗法^[50]。

7.2 靶向治疗

CAEBV与结外NK/T细胞淋巴瘤在发病机制上有相似之处, 如它们均激活NF- κ B及JAK/STAT信号通路^[51]。因此, 有研究探索了用于淋巴瘤治疗的靶向药物在CAEBV治疗中的作用。一项单中心回顾性研究发

现, JAK1/2抑制剂芦可替尼可有效且安全地控制活动期CAEBV的炎性症状(9例患者中有7例缓解), 特别对于既往治疗失败或复发的患者, 在成功桥接HSCT治疗方面发挥了积极作用^[52]。免疫检查点PD-1抑制剂在许多EBV相关疾病中取得良好疗效。有研究尝试采用PD-1抑制剂(信迪利单抗)治疗CAEBV, 发现该项治疗对部分CAEBV病例有效^[53]。一项单中心回顾性分析则表明, CAEBV患者对PD-1抑制剂的治疗反应率达75% (12/16), 中位无进展生存期为11.1个月(4.9~54.8个月)^[54]。另一项研究则发现, PD-1抑制剂(信迪利单抗)联合免疫调节药物(来那度胺)治疗CAEBV后患者外周血EBV-DNA拷贝数显著下降, CD8⁺ T淋巴细胞比例增加, 总缓解率为54.2%(13/24, 45.8%完全缓解, 8.3%部分缓解)^[55]。

8 预后

HSCT治疗可显著改善CAEBV患者的预后。日本研究数据显示, 80例接受HSCT治疗的CAEBV患者, 15年OS为60.6%, 而未接受移植的病例OS仅为25.7%^[33]。目前, 提倡CAEBV早期移植, 并在移植时确保疾病处于非活动期。CAEBV预后不良因素主要包括: (i) 年龄大于15岁; (ii) 未进行HSCT治疗; (iii) 从发病到移植时间大于30个月; (iv) 合并HLH; (v) EBV感染CD8⁺ T细胞; (vi) 移植时疾病处于活动状态等^[10,33,48]。

9 治疗中存在的问题

尽管CAEBV可以进行HSCT及多种靶向治疗, 目前在其治疗中依然存在很多问题。首先, 治疗及干预的时机有待明确。在临床中, 部分患儿病情平稳, 发热和肝功能损害呈自限性, 病理活检提示I级, 治疗并非紧迫事项。因此, 需要建立明确的治疗标准和评估体系, 以确定何时开始治疗, 从而避免过度治疗和减轻患者的病症。其次, 移植前是否须进行化疗, 及化疗方案选择的确定仍未统一, 故需深入研究患者的个体差异和病情特点, 以制定个性化的治疗方案。同时, 加强对不同化疗方案的比较研究, 以找到最有效且最适合患者的治疗方案。最后, 针对移植前化疗无效的患者应如何进行后续治疗, 可考虑开展更多的临床试验,

探索新的治疗手段和药物, 以提供更多选择并提高治疗成功率. 同时, 建立多学科合作的团队, 整合不同专业的意见和经验, 为这类患者制定全面的治疗方案, 提

高治疗效果. 综上, 解决CAEBV治疗中存在的问题需要全面而系统地研究和探讨, 以不断优化治疗策略, 提高患者的生存率和生活质量.

参考文献

- 1 Toner K, Bollard C M. EBV+ lymphoproliferative diseases: opportunities for leveraging EBV as a therapeutic target. *Blood*, 2022, 139: 983–994
- 2 Quintanilla-Martinez L, Swerdlow S H, Tousseyn T, et al. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*, 2023, 482: 227–244
- 3 Cohen J I, Iwatsuki K, Ko Y H, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61: 808–819
- 4 Kimura H, Fujiwara S. Overview of EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *Front Pediatr*, 2018, 6: 417
- 5 Kimura H. EBV in T-/NK-cell tumorigenesis. In: Kawaguchi Y, Mori Y, Kimura H, eds. Human Herpesviruses. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer, 2018. 459–475
- 6 Bollard C M, Cohen J I. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood*, 2018, 131: 2899–2905
- 7 Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*, 2003, 187: 527–533
- 8 Wei A, Ou W, Zhao Y, et al. Clinical characteristics of peripheral lymphocyte subtypes in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*, 2024, 230: 95–102
- 9 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. *Clin Exp Med*, 2021, 21: 369–377
- 10 Yonese I, Sakashita C, Imadome K I, et al. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. *Blood Adv*, 2020, 4: 2918–2926
- 11 Wei A, Li Z, Ma H, et al. Clinical analysis of chronic active Epstein-Barr virus infection involving the gastrointestinal tract. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42: 13–19
- 12 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 Infect Dis*, 2005, 191: 531–539
- 13 Okuno Y, Murata T, Sato Y, et al. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol*, 2019, 4: 404–413
- 14 Arai A. Advances in the study of chronic active Epstein-Barr virus infection: clinical features under the 2016 WHO classification and mechanisms of development. *Front Pediatr*, 2019, 7: 14
- 15 Tabiasco J, Vercellone A, Meggetto F, et al. Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse. *J Immunol*, 2003, 170: 5993–5998
- 16 Wang J, Su M, Wei N, et al. Chronic active Epstein-Barr virus disease originates from infected hematopoietic stem cells. *Blood*, 2024, 143: 32–41
- 17 Fujieda M, Wakiguchi H, Hisakawa H, et al. Defective activity of Epstein-Barr virus (EBV) specific cytotoxic T lymphocytes in children with chronic active EBV infection and in their parents. *Acta Paediatr Jpn*, 1993, 35: 394–399
- 18 Sugaya N, Kimura H, Hara S, et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8⁺ T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis*, 2004, 190: 985–988
- 19 Collins P J, Fox C P, George L, et al. Characterizing EBV-associated lymphoproliferative diseases and the role of myeloid-derived suppressor cells. *Blood*, 2021, 137: 203–215
- 20 Kawada J, Ito Y, Ohshima K, et al. Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J Hematol*, 2023, 118: 568–576
- 21 Luo H, Liu D, Liu W, et al. Clinical and genetic characterization of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151: 1096–1109
- 22 Jiang L, Gu Z H, Yan Z X, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet*, 2015, 47: 1061–1066
- 23 Ma S D, Hegde S, Young K H, et al. A new model of Epstein-Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression

- in the development of lymphomas. *J Virol*, 2011, 85: 165–177
- 24 Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 691–700
- 25 Murata T, Okuno Y, Sato Y, et al. Oncogenesis of CAEBV revealed: intragenic deletions in the viral genome and leaky expression of lytic genes. *Rev Med Virol*, 2020, 30: e2095
- 26 Misaki Y, Minakata D, Ibe T, et al. Chronic active Epstein-Bar virus infection complicated by pulmonary artery hypertension. *J Infect Chemother*, 2023, 29: 212–218
- 27 Jamal O, Sahel N, Saouab R, et al. Fatal systemic vasculitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Mo Med*, 2021, 118: 226–232
- 28 Ou W, Zhao Y, Wei A, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection with central nervous system involvement in children: a clinical study of 22 cases. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42: 20–26
- 29 Kang R, Tanaka T D, Ogasawara Y, et al. A rare complication of chronic active Epstein-Barr virus infection. *JACC Case Rep*, 2020, 2: 756–759
- 30 Hu X, Yang Y, Chen L, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection progresses to aggressive NK cell leukemia with a poor prognosis. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 12006–12015
- 31 Kawada J, Kamiya Y, Sawada A, et al. Viral DNA loads in various blood components of patients with Epstein-Barr virus-positive T-cell/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis*, 2019, 220: 1307–1311
- 32 Zheng M, Bao Y, Wang J, et al. The superiority of Epstein-Barr virus DNA in plasma over in peripheral blood mononuclear cells for monitoring EBV-positive NK-cell lymphoproliferative diseases. *Hematol Oncol*, 2022, 40: 381–389
- 33 Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*, 2012, 119: 673–686
- 34 Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*, 2005, 80: 64–69
- 35 National Health Commission of the People's Republic of China. Practice for the diagnosis and treatment of chronic active EB virus infection in children (2021 Edition) (in Chinese). Clin Educ General Pract, 2021, 19: 964–965, 984 [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童慢性活动性EB病毒感染诊疗规范(2021年版). 全科医学临床与教育, 2021, 19: 964–965, 984]
- 36 Fryer J F, Heath A B, Wilkinson D E, et al. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques. *Biologicals*, 2016, 44: 423–433
- 37 Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*, 2001, 98: 280–286
- 38 Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, et al. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric *in situ* hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis*, 2009, 200: 1078–1087
- 39 Fournier B, Boutboul D, Bruneau J, et al. Rapid identification and characterization of infected cells in blood during chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med*, 2020, 217: e20192262
- 40 Lerner M R, Andrews N C, Miller G, et al. Two small RNAs encoded by Epstein-Barr virus and complexed with protein are precipitated by antibodies from patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78: 805–809
- 41 Henning A L, Sampson J N B, McFarlin B K. Measurement of low-abundance intracellular mRNA using amplified FISH staining and image-based flow cytometry. *CP Cytometry*, 2016, 76: 7.46.1-7.46.8
- 42 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. *Pathol Int*, 2008, 58: 209–217
- 43 Infectious Diseases Group of Chinese Pediatric Society, National Collaborative Group on Epstein-Barr Virus Infection in Children. Expert consensus on diagnosis and treatment principles of EB virus infection related diseases in children (in Chinese). Chin J Pediatr, 2021, 59: 905–911 [中华医学会儿科学分会感染学组, 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. 中华儿科杂志, 2021, 59: 905–911]
- 44 Sanosyan A, Fayd'herbe de Maudave A, Bollere K, et al. The impact of targeting repetitive BamHI-W sequences on the sensitivity and precision of EBV DNA quantification. *PLoS One*, 2017, 12: e0183856
- 45 Taverna F, Alfieri S, Romanò R, et al. Comparing BamHI-W and CE-marked assays to detect circulating Epstein-Barr Virus (EBV) DNA of

- nasopharyngeal cancer patients in a non-endemic area. [Oral Oncol](#), 2022, 135: 106229
- 46 Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. [Int J Hematol](#), 2017, 105: 406–418
- 47 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. [Bone Marrow Transplant](#), 2011, 46: 77–83
- 48 Arai A, Sakashita C, Hirose C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorders: efficacy and predictive markers. [Bone Marrow Transplant](#), 2016, 51: 879–882
- 49 Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, et al. Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. [Lancet](#), 2000, 356: 223–224
- 50 Ma H, Zhang L, Wei A, et al. Outcome of L-DEP regimen for treatment of pediatric chronic active Epstein-Barr virus infection. [Orphanet J Rare Dis](#), 2021, 16: 269
- 51 Cai Q, Cai J, Fang Y, et al. Epstein-Barr virus-positive natural killer/T-cell lymphoma. [Front Oncol](#), 2019, 9: 386
- 52 Song Y, Wang J, Wang Y, et al. Ruxolitinib in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective, single-center study. [Front Pharmacol](#), 2021, 12: 710400
- 53 Chen R, Lin Q, Zhu Y, et al. Sintilimab treatment for chronic active Epstein-Barr virus infection and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. [Orphanet J Rare Dis](#), 2023, 18: 297
- 54 Ma Y, Zhang P, Bao Y, et al. Outcomes of programmed death protein-1 inhibitors treatment of chronic active Epstein Barr virus infection: a single center retrospective analysis. [Front Immunol](#), 2023, 14: 1093719
- 55 Song Y, Wang J, Wang Y, et al. PD-1 blockade and lenalidomide combination therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection. [Clin Microbiol Infect](#), 2023, 29: 796.e7–796.e13

Pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection

AI JunHong, WANG Ran & XIE ZhengDe

Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Research Unit of Critical Infection in Children, Chinese Academy of Medical Sciences, 2019RU016, Laboratory of Infection and Virology, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV) is a lymphoproliferative disease caused by EBV infection in T cells and NK cells. Patients mainly present with symptoms resembling infectious mononucleosis, occurring repeatedly or persisting for months to years, accompanied by hepatosplenomegaly, elevated peripheral blood EBV DNA levels, and severe complications such as hemophagocytic lymphohistiocytosis, leukemia, and lymphoma. The prognosis is poor, with a high mortality rate. Due to the incomplete understanding of its pathogenesis, there is currently no unified treatment protocol internationally. Presently, chemotherapy combined with hematopoietic stem cell transplantation is considered the only effective curative method. This article reviews the research progress in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of CAEBV, highlighting the existing challenges in its management.

chronic active EBV infection, lymphoproliferative disease, pathogenesis, diagnosis, treatment

doi: [10.1360/SSV-2024-0188](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0188)