



# EBV抗体在相关疾病中的应用与现状

张奥, 刘万里\*, 曾木圣\*

华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060

\* 联系人, E-mail: liuwl@sysucc.org.cn; zengmsh@sysucc.org.cn

收稿日期: 2024-09-13; 接受日期: 2024-11-15; 网络版发表日期: 2024-12-04

国家重点研发计划(批准号: 2022YFC3400900)和创新研究群体项目(批准号: 82321003)资助

**摘要** EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)作为最早被发现的致癌病毒, 与鼻咽癌、胃癌、淋巴瘤的发病密切相关。尽管EB病毒自1964年被发现至今已经被研究了60年, 但其原发感染、慢性感染和再激活所导致的多种重症非肿瘤性疾病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病相关机制远未阐明。本文综述了EBV抗体对于EBV相关疾病的辅助诊断、临床应用及研究进展, 并讨论了各类EBV相关疾病的特点及早期诊断面临的挑战, 旨在对EBV抗体的规范应用提供理论支持, 帮助明确EBV抗体的研究方向和应用前景。

**关键词** EBV, 鼻咽癌, 淋巴瘤, 自身免疫性疾病, EBV-相关疾病

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是一种广泛存在的致癌病毒, 作为 $\gamma$ 疱疹病毒亚家族成员之一, 在95%以上的成年人体内呈持续无症状终身感染<sup>[1]</sup>。而儿童EBV感染率和年龄、地域、种族、经济地位和卫生条件有关, 发达国家6~8岁儿童血清EBV抗体阳性率约为50%以上<sup>[2]</sup>, 但在相对落后国家, 4岁以下儿童血清阳性率接近100%<sup>[3]</sup>。2018~2021年我国儿童血清EBV抗体阳性率约为60%~80%, 呈逐年下降趋势<sup>[4]</sup>。

作为疱疹病毒科的成员之一, EBV具有较独特的组织嗜性, 倾向于感染B细胞和上皮细胞。据估计, 每年有多达24万~35万例的癌症发生、14万~20万例的癌症死亡病例可以归因于EBV<sup>[5]</sup>, 包括鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、EBV相关胃癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤和结外NK/T细胞淋巴瘤等。与发达地区相比, 发展中国家的EBV相关肿瘤发病率更高; 与免

疫功能正常人群相比, 免疫抑制患者的EBV相关肿瘤发病率更高, 器官移植导致的原发性EBV感染是移植后淋巴组织增生性疾病(Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disorder, EBV PTLD)的主要危险因素<sup>[6]</sup>。

EBV的原发感染、慢性感染和再激活也可引起多种非肿瘤性疾病, 如原发感染导致的传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)、慢性活动性EBV感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)、EBV相关噬血细胞型淋巴组织细胞增多症(Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)。以上3种EBV感染相关疾病在儿童中多见, 在青少年约50%原发性EBV感染表现为IM; CAEBV可并发EBV-HLH或进展为淋巴瘤; EBV-HLH预后差, 病死率超过50%, 严重危害儿童生命健康<sup>[7]</sup>。

**引用格式:** 张奥, 刘万里, 曾木圣. EBV抗体在相关疾病中的应用与现状. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2399–2407

Zhang A, Liu W L, Zeng M-S. Application and current status of EBV antibodies in EBV-related diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2399–2407, doi: 10.1360/SSV-2024-0180

EBV抗原可能与宿主蛋白发生交叉反应从而增加自身免疫性疾病的风险,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)等自身免疫性疾病。

EB病毒的病原学检查对以上疾病具有早期筛查及辅助诊断价值(表1)。EB病毒具有约170 kb的线性双链DNA基因组,编码包括衣壳抗原(viral capsid antigen, VCA)、早期抗原(early antigen, EA)和核抗原(nuclear antigen, NA)等80多种蛋白质和46种功能性小非转录RNA<sup>[8]</sup>。本综述将阐述EBV抗体在EBV相关疾病中的研究进展及临床应用。

1 传染性单核细胞增多症

资料显示,6岁以下的儿童原发性EB病毒感染多表现为隐性感染或仅出现非特异性上呼吸道症状,因此EBV原发性感染所致的传染性单核细胞增多症高发于15~24岁的青少年和年轻人<sup>[9]</sup>,但我国IM发病中位年龄约4~6岁<sup>[10]</sup>。IM常表现为发热、咽峡炎、颈部淋巴结肿大和肝脾肿大,典型外周血特征为异形淋巴细胞

增多,少数可出现噬血细胞综合征等严重并发症。

依据《儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识》(2021),EBV抗体血清学阳性是IM诊断不可或缺的实验室证据。具体为:VCA-IgM和VCA-IgG阳性,且EBNA-IgG阴性;或单一VCA-IgG阳性且其为低亲和力抗体。

EBV原发感染的免疫响应初期,VCA-IgM抗体出现持续约4~6周,提示新近感染;VCA-IgG在感染后2周出现并持续终身;EBNA-IgG抗体提示既往感染,通常在感染后6~8周出现,持续终身,因此发病急性期EBNA-IgG抗体阳性可排除EBV原发感染。EBV血清学诊断IM的灵敏度可达97%,特异性94%<sup>[11]</sup>。

2 慢性活动性EBV感染

在2022年修订的《世界卫生组织(WHO)血液淋巴瘤分类第五版》中,CAEBV被列为EBV阳性T和NK细胞淋巴瘤和儿童淋巴瘤特征之一,并被命名为“全身性慢性活动性EB病毒疾病”<sup>[12]</sup>,其特征是全身性炎症和EBV感染的T或NK细胞的克隆性增殖<sup>[13]</sup>。由于CAEBV是一种可能危及生命的疾病,因此及时诊断和治疗干预对良好的临床疗效至关重要。

表1 EBV抗体在各EBV相关疾病中阳性检出<sup>a)</sup>

Table 1 Positive detection of EBV antibodies in EBV-related diseases<sup>a)</sup>

| 疾病类型        | VCA-IgA | VCA-IgM | VCA-IgG | EBNA-IgA | EBNA-IgG | EA-IgG | EA-IgA | Zta-IgG | Rta-IgG | P85-Ab |
|-------------|---------|---------|---------|----------|----------|--------|--------|---------|---------|--------|
| EBV相关非肿瘤性疾病 |         |         |         |          |          |        |        |         |         |        |
| IM          |         | **      | **      |          | N        |        |        |         |         |        |
| CAEBV       |         |         | *       |          |          | *      |        |         |         |        |
| EBV-HLH     |         | **      | **      |          | N        |        |        |         |         |        |
| EBV-PTLD    | *       | *       | *       |          |          | *      | *      |         |         |        |
| EBV相关恶性肿瘤   |         |         |         |          |          |        |        |         |         |        |
| 淋巴瘤         | *       | *       | *       |          | *        | *      | *      | *       |         |        |
| 鼻咽癌         | **      | *       | *       | **       | *        |        | *      | *       | *       | **     |
| EBV相关胃癌     |         |         | *       |          | *        | *      |        |         |         |        |
| EBV相关自身免疫病  |         |         |         |          |          |        |        |         |         |        |
| SLE         |         | *       |         |          | *        | *      |        |         |         |        |
| MS          |         |         |         |          | *        |        |        |         |         |        |
| RA          |         | *       |         |          | *        | *      |        |         |         |        |
| SS          |         | *       |         |          |          | *      |        |         |         |        |

a) N代表negative, 阴性; \*代表阳性检出; \*\*代表阳性具有显著诊断价值

CAEBV最初被认为是一种儿童疾病,但近期一项2016~2018年的病历调查发现,100名CAEBV患者的中位年龄为21岁,20岁以上患者的数量多于儿童患者且发病年龄在8岁以上的CAEBV或成人型CAEBV患者的预后比年龄较小的患者差<sup>[14]</sup>。

参考《儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识》(2021),CAEBV的诊断标准有:IM类似临床表现持续或反复发作3个月以上;EBV感染的组织病理证据包括组织或外周血EBV-DNA阳性、受累组织EBV-EBER原位杂交或EBV-LMP1免疫组织化学染色阳性;除外目前已知的自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷病<sup>[7]</sup>。

高滴度的VCA-IgG ( $\geq 640$ )和限制性早期抗原EA-IgG ( $\geq 160$ )常作为独特病原学表型出现在CAEBV,曾被纳入CAEBV的诊断标准<sup>[15]</sup>。但并非所有CAEBV患者都表现出较高的EBV相关抗体滴度,尤其是NK细胞增生的CAEBV患者。因此,高EBV抗体滴度并非诊断CAEBV的必要条件。

CAEBV预后较差,死亡率高。近期有研究表明,CAEBV疾病源于受感染的造血干细胞,这有可能为CAEBV带来全新的治疗策略<sup>[16]</sup>。不同细胞类型的CAEBV的治疗手段和预后有所不同,T细胞CAEBV患者的5年生存率仅为59%,而NK细胞疾病患者的5年生存率为87%<sup>[17]</sup>。在缺乏有效治疗的情况下,患者易继发肝或心功能衰竭、噬血细胞综合征和恶性淋巴瘤等,但目前临床上仍缺少早期鉴定CAEBV细胞类型的技术手段,因而CAEBV的早诊早治仍存在较大阻碍。

### 3 EBV相关噬血细胞型淋巴组织细胞增多症

HLH又称噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),是一种进展快速、危及生命的系统性超炎症反应综合征,可发生于原发性遗传缺陷,也可继发于感染、恶性肿瘤等持续抗原刺激状态<sup>[18]</sup>。我国儿童HLH约71%与EBV感染相关<sup>[19]</sup>。EBV是继发性HLH最常见的诱因之一,且在原发性EBV感染、EBV既往感染再激活、CAEBV或EBV相关淋巴瘤等不同状态下均可发生HLH。

EBV感染的细胞毒性淋巴细胞和NK细胞功能缺

陷,成为大颗粒淋巴细胞并异常增生,产生高细胞因子血症及巨噬细胞过度活化,从而造成广泛的组织损伤<sup>[20]</sup>。HLH临床特征包括持续发热、脾脏肿大、血细胞减少(三系里至少两系)、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症、骨髓、脾脏或淋巴结中有噬血现象但无恶性肿瘤证据、NK细胞活性降低或缺乏、铁蛋白升高和可溶性CD25升高。

参考《儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识》(2021)<sup>[7]</sup>,EBV-HLH的诊断标准包括HLH的诊断和EBV感染两个方面。HLH的诊断需满足上述8条临床特征中的5条;EBV感染证据需有EBV血清学抗体提示原发性感染(同IM诊断依据)或分子生物学检测EBV-DNA阳性、受累组织中EBV-EBERs原位杂交或EBV-LMP1免疫组织化学染色阳性。

EBV-HLH病情凶险,进展迅速,晚期HLH引起的多脏器功能衰竭常是不可逆的,病死率超过50%<sup>[21]</sup>。因此早期诊断和早期治疗是HLH患者治疗的关键,但由于对EBV-HLH的认知不足、症状的非特异性以及实验室检测项目的不完备,EBV-HLH的及时明确诊断具有相当的挑战性。

## 4 EBV-移植后淋巴组织增生性疾病

PTLD是实体器官移植或骨髓移植、造血干细胞移植后发生的一种严重并发症,大约80%~90%的PTLD与EBV感染相关。EBV-PTLD是移植后持续免疫缺陷下发生的由增生性到肿瘤性的淋巴系统增殖,总体发病率为1%~20%<sup>[22]</sup>,不同器官组织中存留的淋巴组织数量不同,因此PTLD的发生率差异较大<sup>[23]</sup>,如在肾移植后EBV-PTLD发病率约3%~7%<sup>[24]</sup>,造血干细胞移植后EBV-PTLD发生率为0.8%~11.9%<sup>[25]</sup>。

EBV特异性抗体可用于判断移植前供、受者EBV血清学状态,以评估PTLD的发生风险。目前临床检测的EBV抗体包括早期抗原EA-IgA, EA-IgG, VCA-IgA, VCA-IgM, VCA-IgG。由于接受免疫抑制治疗,移植受者在移植后的EBV抗体血清学结果参考价值有限。对于EBV再激活或原发性感染高风险的肾脏移植受者,需定期检测外周血EBV-DNA载量,若全血EBV-DNA $\geq 2000$ 拷贝/mL和血浆EBV-DNA $\geq 1000$ 拷贝/mL,其预测PTLD发生的敏感性分别为100%, 88%, 特异性分别为87%, 98%<sup>[26]</sup>。

## 5 淋巴瘤

1964年EBV在伯基特淋巴瘤中首次被发现, 此后的研究表明, EBV感染人体后可建立终身潜伏感染并与多种淋巴恶性肿瘤密切相关. 参考《EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识》(2018), EBV潜伏感染可分为4种类型: EBV潜伏感染0型为EBV既往感染的健康携带者, EBV在记忆性B细胞潜伏, 只表达EBERs; 潜伏感染Ⅰ型如伯基特淋巴瘤, 除EBERs外, EBV表达EBNA1和BamHI A右侧片段(BARTs); 潜伏感染Ⅱ型如鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤, EBV表达EBNA1, LMP1, LMP2, BARTs和EBERs; 潜伏感染Ⅲ型如免疫抑制病人的淋巴组织增生性疾病, EBV表达所有的潜伏感染基因<sup>[27]</sup>.

目前主要用于EBV相关肿瘤的诊断和监测的EBV特异性抗体包括VCA-IgG, VCA-IgM和EBNA-IgG, 此外, VCA-IgA和EA-IgA阳性提示持续性EBV抗原刺激. 2010年的一项病例对照研究发现, 伯基特淋巴瘤患者的血清Zta-IgG抗体滴度高于对照人群<sup>[28]</sup>. EBV阳性的霍奇金淋巴瘤患者可检测到高水平的抗VCA和EA抗体以及EBNA-IgG抗体<sup>[29]</sup>. 结节外NK/T细胞淋巴瘤是一种罕见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤, 患者治疗前高水平的血清EA-IgA和VCA-IgA抗体与治疗反应差、早期复发和预后不良有关<sup>[30]</sup>. 在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中, VCA-IgG和EBNA-IgG常为阳性<sup>[31]</sup>.

## 6 鼻咽癌

EBV相关的鼻咽癌是东南亚包括中国南部地区最常见的头颈部恶性肿瘤, 由于其发病具有明显的区域性, 又称为“广东癌”. EBV在上皮中建立的异常病毒潜伏感染被认为是导致上皮恶变的重要原因之一, 在两广等鼻咽癌流行地区, 98%的鼻咽癌与EBV感染有关<sup>[32]</sup>. 早期早治可大大提高鼻咽癌患者的5年生存率<sup>[33]</sup>, 因此鼻咽癌的早期筛查至关重要.

EBV特异性抗体水平在鼻咽癌患者中明显升高并在鼻咽癌的临床诊断、治疗和预后判断中得到较广泛的应用. 常见的EBV血清抗体标志物包括VCA-IgM, VCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgA, EBNA-IgG, Rta蛋白IgG抗体(Rta-IgG), Zta蛋白IgG抗体(Zta-IgG)等<sup>[34]</sup>, 其中早期抗原EA是EBV近期感染或EBV活跃增殖的标

志, 特异度较高, 但灵敏度差、滴度低; Zta蛋白和Rta蛋白是反映EBV由潜伏感染转化为裂解感染的立即早期时相的产物, 此3种抗原多被用于联合检测.

VCA-IgA已经被证实是有助于鼻咽癌筛查诊断的一个生物标志物, 血清VCA-IgA用于鼻咽癌诊断的敏感性和特异性可达到83%和88%<sup>[35]</sup>. 随后研究显示, VCA-IgA与EBNA1-IgA的ELISA联合检测被认为是鼻咽癌早筛的最佳组合, 其工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)下面积(area under curve, AUC)高达0.97, 对鼻咽癌与对照组区分灵敏度可达95.3%, 特异性可达94.1%<sup>[36]</sup>, 因此双抗体检测(VCA-IgA和EBNA1-IgA)已被纳入我国内地的主要筛查方案之一.

近期有研究团队发现了一种全新的鼻咽癌血清学标志物<sup>[37]</sup>, 即BNLF2b基因编码多肽的总抗体(P85-Ab). 在前期病例-对照研究中, P85-Ab和双抗体法在71名鼻咽癌患者和250名健康对照的血清样本中的结果显示, P85-Ab的敏感性与双抗体法相似(94.4%和93.0%), 但其特异性高于双抗体法(99.6%和96.8%). 随后研究者建立了全自动化学发光法P85-Ab检测平台, 并开展了大规模前瞻性临床研究, 研究包括约2.5万名参与者, 比较了P85-Ab与双抗体方案的筛查效能. 与双抗体方案相比, P85-Ab筛查鼻咽癌的敏感性更高(97.9% vs. 72.3%), 比双抗体方案多检出10例Ⅰ/Ⅱ期鼻咽癌, 早期诊断率提高了22%, 同时P85-Ab还具有更高的特异性(98.3% vs. 97.0%)和更高的阳性预测值(10.0% vs. 4.3%).

## 7 EBV相关胃癌

胃癌是全球第四大致命癌症. 由于缺乏特异性早期症状和非侵入性早期检测方法, 胃癌患者的预后很差. 胃癌具有公认感染性病因, 幽门螺杆菌和EBV是主要的相关感染病原体<sup>[38]</sup>, 大约10%的胃癌组织中EBV-EBER检测呈阳性<sup>[39]</sup>.

多项EBV感染相关胃癌的血清学研究发现, VCA-IgG和EA-IgG在EBV感染相关胃癌中明显升高<sup>[40-42]</sup>, EBNA-IgG在EBV相关胃癌患者中滴度高于EBV非相关性胃癌<sup>[43]</sup>. 有研究认为, 与其他EBV相关恶性肿瘤如鼻咽癌和淋巴瘤不同, EBV感染相关胃癌患者特异性体液反应主要针对裂解期的即刻早期和早期抗原如



anti-LF2, anti-BORF2, anti-BALF2, anti-BaRF1, anti-BXLF1, anti-BRLF1和anti-BLLF3<sup>[44]</sup>. 以上研究表明, EBV 抗体可能是晚期胃病、肿瘤性胃病和肿瘤前期胃病的标志物.

## 8 系统性红斑狼疮

EBV感染包括原发感染、慢性感染和再激活, 再激活是指机体免疫功能受到抑制和某些因素触发下, 潜伏感染的EBV被激活而产生病毒复制, 引起病毒血症并引起相应的临床表现, 也可作为原有疾病的伴随症状. EBV相关的自身免疫性疾病被认为和EBV的再激活有关, 而EBV的再激活通常通过检测EA-IgG或VCA-IgM来确定<sup>[45]</sup>.

SLE是一种由免疫复合物介导的自身免疫性疾病, 临床上表现为多系统受累. 研究表明, EB病毒感染与SLE之间存在密切的相关性<sup>[46]</sup>. 合并EBV感染的SLE患者的EBV抗体滴度和病毒DNA均增高. 抗EBNA1抗体可能与SLE自身抗原有交叉反应, 包括Ro, Sm B/B'和Sm D1等自身抗体<sup>[47]</sup>. 此外, 一项研究转录因子与人类基因组结合的研究显示, EBV-EBNA2蛋白与SLE以及其他自身免疫性疾病相关的调控区域结合<sup>[48]</sup>, 包括多发性硬化症、类风湿性关节炎等.

血清学方面, 合并EBV感染的SLE患者的EBNA1-IgG, VCA-IgM, EA-IgG和EA-IgM均显著高于正常人<sup>[49]</sup>. 近期有研究显示, EBV包膜糖蛋白如gp350-IgG, gp350-IgA, gHgL-IgA和gp42-IgM在SLE患者中高于健康对照组, 这些指标可能是潜在的诊断标志物<sup>[50]</sup>.

EBV感染可诱发SLE发病并促进疾病发展, 合并EBV感染的患者容易并发HLH等严重并发症, 也增加了并发肿瘤的风险. 因此检测SLE患者EBV血清学抗体对病情监测、控制有重要意义.

## 9 多发性硬化症

多发性硬化症是一种起源于中枢神经系统的自身免疫性疾病, 炎症、脱髓鞘和轴突变性是其病理机制<sup>[50]</sup>. 2022年1月, 有研究揭示了EB病毒感染和MS的关联性, 该研究在一个1000万名服役军人的超级队列样本中筛选发现, 感染EBV后MS患病风险增加了32倍, 可初步认定EBV感染是MS的主要诱因<sup>[51]</sup>. 后续有

研究进一步证实, 感染特定的EBV变异体会导致机体的免疫反应显著减弱, 从而促进多发性硬化症的发展<sup>[52]</sup>. 另一项研究则揭示了MS患者脑脊液中存在针对EBV-EBNA1和人胶质细胞黏附分子(GlialCAM)的交叉反应抗体. 因此, EB病毒和中枢神经系统髓鞘抗原的分子模拟可能是导致病理疾病过程的关键原因<sup>[53]</sup>. 此外, 抗EBNA1抗体还可与中枢神经系统中的离子通道蛋白Anoctamin 2和中枢神经系统肌萎缩症免疫显性基因产物CRYAB<sup>[54]</sup>发生交叉反应, 从而增加MS的发病风险. 这些发现可以提高对多发性硬化症高危人群的早期准确识别, 从而在早期阶段对多发性硬化症进行及时监测和干预<sup>[55]</sup>.

约有20%~25%的MS患者血液中含有EBNA1和GlialCAM的交叉抗体<sup>[56]</sup>, 但其他EBV血清学抗体在MS中的作用仍不明确.

## 10 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎是一种常见的自身免疫性疾病, EBV感染已被证明是RA发病的潜在风险因素. EB病毒抗原和RA相关的自身抗原之间同样存在分子相似性, 如EBV的糖蛋白gp110和HLA-DRB1\*04:01, EBNA-6和HLA-DQ\*0302以及EBNA-1和细胞角蛋白、II型胶原等<sup>[57]</sup>. 甲氨蝶呤被广泛用作RA的一线治疗, 但RA患者中甲氨蝶呤的应用与淋巴增生性疾病发生有关, 其可能机制是感染EBV的RA患者T淋巴细胞功能受损并导致EBV阳性的淋巴母细胞过度生长<sup>[58]</sup>.

有研究显示, 抗EBNA1抗体水平在RA患者和健康受试者之间存在明显差异, 在易患RA的患者亲属和健康受试者之间也存在明显差异<sup>[59]</sup>. 也有研究发现, RA患者的VCA-IgM和EA-IgG抗体滴度比健康受试者高, 但在接受甲氨蝶呤治疗的RA患者中观察到较低水平的EBNA-IgG和VCA-IgG<sup>[60]</sup>.

## 11 干燥综合征

干燥综合征是一组高度异质性的疾病, 其特征是分泌腺的淋巴细胞浸润, 表现为腺体受累相关症状, 如眼睛干涩、口干、唾液腺肿胀等主要黏膜表面干燥, 部分患者伴随腺外受累表现, 如疲劳、周围神经病

变、间质性肺炎等。SS病因不明,但推测可能与遗传和环境因素、激素异常和病毒感染包括EBV感染有关。在这些因素的影响下,免疫系统功能异常,组织遭受破坏。学者们推测EBV相关性SS可能的机制有:EBV相关抗原EBNA2,EBERs分别和Ro-60抗原、La抗原存在分子模拟,会发生交叉免疫;EBV感染会增加EBV相关恶性肿瘤的风险,而SS也会增加其中一些恶性肿瘤的风险,这二者正好有所重叠<sup>[61]</sup>。

回顾性研究显示,SS与VCA-IgM抗体和EA-IgG抗体有明显相关性,而EA-IgG抗体与SS患者体内C3和C4含量低有关<sup>[62]</sup>。

不难看出,EB病毒存在于人体这一普遍现象,引发的大多是医学界亟待攻克的难题。EBV与自身免疫性疾病相关性研究的开展已持续多年,EBV参与以上这些临床表现看似多样的疾病,尤其是SLE和MS,似乎已经不证自明。但是EBV如何参与这些看似多种多样的疾病?一个共同的特征似乎是免疫系统对EBV的免疫控制能力下降。T细胞对控制病毒感染起着关键作用,而T细胞的缺陷或耗竭是自身免疫性疾病的特征<sup>[63]</sup>。此外,自身免疫性疾病患者也更容易患上癌症,包括各种形式的淋巴瘤。这可能与自身免疫功能失调和使用免疫抑制药物治疗的继发效应有关,但也可能反映了EB病毒导致B细胞和上皮细

胞恶性转化的能力。

## 12 总结与展望

综述以上EBV抗体应用现状及研究进展,除原发性感染导致的IM外,EBV感染与一系列非肿瘤性重症疾病、恶性肿瘤和自身免疫性疾病密切相关。EBV的病毒抗原表达在潜伏感染期和裂解期各有特征,可诱发机体产生多种抗体,不仅能帮助宿主控制EBV感染,也能反映病毒和宿主免疫系统的博弈。总体而言,血清EBV-IgA升高通常与EBV相关上皮肿瘤风险增加有关,而血清EBV-IgG升高反映EBV相关淋巴瘤风险增加<sup>[64,65]</sup>。由于自身免疫性疾病和恶性肿瘤的发生发展是一个复杂的过程,需要EBV和其他因素的共同参与,因此EBV抗体和其他指标的联合应用对改善EBV相关疾病的诊断和预后至关重要。

为何EBV在人群中普遍易感,只有少部分人发生EBV相关疾病?目前科学界还没能回答这一关键科学问题。EBV抗体在自身免疫性疾病及恶性肿瘤发生发展中作用的机制研究可能为其临床应用提供新的视角,而且可能促进EBV相关疾病精准靶向治疗策略的开发,有助于预防性疫苗的靶点设计,为EBV相关疾病的预防奠定重要基础。

## 参考文献

- 1 Damania B, Kenney S C, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease. *Cell*, 2022, 185: 3652–3670
- 2 Dunmire S K, Verghese P S, Balfour H H Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*, 2018, 102: 84–92
- 3 Gares V, Panico L, Castagne R, et al. The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study. *Epidemiol Infect*, 2017, 145: 3405–3412
- 4 Cai F, Gao H, Ye Q. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in children during the COVID-19 pandemic in Zhejiang, China. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1064330
- 5 Wong Y, Meehan M T, Burrows S R, et al. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148: 31–46
- 6 Al Hamed R, Bazarbachi A H, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55: 25–39
- 7 Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, National Children's Epstein-Barr Virus Infection Cooperative Group. Experts consensus on diagnosis and treatment of Epstein-Barr 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]
- 8 Cui X, Snapper C M. Epstein Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases. *Front Immunol*, 2021, 12: 734471

- 9 Leung A K C, Lam J M, Barankin B. Infectious mononucleosis: an updated review. *Curr Pediatr Rev*, 2024, 20: 305–322
- 10 Cai L, Xing Y, Xia Y, et al. Comparative study of biomarkers for the early identification of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in infectious mononucleosis. *BMC Infect Dis*, 2023, 23: 728
- 11 Sylvester J E, Buchanan B K, Silva T W. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. *Am Fam Physician*, 2023, 107: 71–78
- 12 Li W. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. In: Li W, ed. *Leukemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. Chapter 1
- 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 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
- 15 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
- 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 Hue S S S, Oon M L, Wang S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*, 2020, 52: 111–127
- 18 El-Mallawany N K, Curry C V, Allen C E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes. *Br J Haematol*, 2022, 196: 31–44
- 19 Xiao L, Guan X M, Meng Y, et al. Analysis of clinical and laboratory features of 217 pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis (in Chinese). *Chin J Hematol*, 2014, 35: 628–632 [肖莉, 管贤敏, 孟岩, 等. 217例噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症患儿的临床及实验室检查特点分析. *中华血液学杂志*, 2014, 35: 628–632]
- 20 Xu L, Guo X, Guan H. Serious consequences of Epstein-Barr virus infection: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44: 74–81
- 21 Shi J, Chu C, Yu M, et al. Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus. *Ital J Pediatr*, 2021, 47: 3
- 22 Chinese Medical Association Organ Transplantation Society, Chinese Physicians Association Organ Transplantation Physicians Branch, Shi B Y, et al. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of EBV infection and post-transplant lymphoproliferative disorders in organ transplant recipients (in Chinese). *Chin J Transplant (Electron Ed)*, 2016, 10: 112–116 [中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会, 石炳毅, 等. 器官移植受者EB病毒感染和移植后淋巴增殖性疾病临床诊疗专家共识. *中华移植杂志(电子版)*, 2016, 10: 112–116]
- 23 Styczynski J, Tridello G, Wendel L, et al. Prevalence, management, and new treatment modalities of EBV-DNA-emia and EBV-PTLD after allo-HCT: survey of Infectious Diseases Working Party EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 2024, 59: 59–65
- 24 Martinez O M. Biomarkers for PTLD diagnosis and therapies. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35: 1173–1181
- 25 Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, China Hematology Association, Chinese Medical Doctor Association. Chinese consensus on the diagnosis and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cell transplantation (2022) (in Chinese). *Chin J Hematol*, 2022, 43: 716–725 [中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 造血干细胞移植后EB病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识(2022年版). *中华血液学杂志*, 2022, 43: 716–725]
- 26 Ruf S, Behnke-Hall K, Gruhn B, et al. Comparison of six different specimen types for Epstein-Barr viral load quantification in peripheral blood of pediatric patients after heart transplantation or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*, 2012, 53: 186–194
- 27 National Pediatric EBV Infection Collaborative Group, Editorial Board of Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology. Expert consensus on laboratory diagnosis and clinical application of EBV infection (in Chinese). *Chin J Exp Clin Virol*, 2018, 32: 2–8 [全国儿童EB病毒感染协作组, 中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32: 2–8]
- 28 Asito A S, Piriou E, Odada P S, et al. Elevated anti-Zta IgG levels and EBV viral load are associated with site of tumor presentation in endemic Burkitt's lymphoma patients: a case control study. *Infect Agents Cancer*, 2010, 5: 13
- 29 Liu Z, Jarrett R F, Hjalgrim H, et al. Evaluation of the antibody response to the EBV proteome in EBV-associated classical Hodgkin lymphoma. *Intl J Cancer*, 2020, 147: 608–618
- 30 Huang Y, Rao H, Yan S, et al. Serum EBV EA-IgA and VCA-IgA antibodies can be used for risk group stratification and prognostic prediction in extranodal NK/T cell lymphoma: 24-year experience at a single institution. *Ann Hematol*, 2017, 96: 1331–1342

- 31 Bourbon E, Maucourt-Boulch D, Fontaine J, et al. Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Blood Adv*, 2021, 5: 3227–3239
- 32 Wong K C W, Hui E P, Lo K W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 679–695
- 33 Expert Committee on Nasopharyngeal Cancer Markers of the Tumor Marker Specialized Committee of the Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on the clinical application of nasopharyngeal cancer markers (in Chinese). *Chin J Cancer Prev Control*, 2019, 11: 183–193 [中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会鼻咽癌标志物专家委员会. 鼻咽癌标志物临床应用专家共识. *中国癌症防治杂志*, 2019, 11: 183–193]
- 34 Ji M F, Sheng W, Cheng W M, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1630–1637
- 35 Chen Y, Xin X, Cui Z, et al. Diagnostic value of serum Epstein-Barr virus capsid antigen-IgA for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis based on 21 studies. *Clin Lab*, 2016, 62: 1155–1166
- 36 Liu Y, Huang Q, Liu W, et al. Establishment of VCA and EBNA1 IgA-based combination by enzyme-linked immunosorbent assay as preferred screening method for nasopharyngeal carcinoma: a two-stage design with a preliminary performance study and a mass screening in southern China. *Intl J Cancer*, 2012, 131: 406–416
- 37 Li T, Li F, Guo X, et al. Anti-Epstein-Barr virus BNLF2b for mass screening for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2023, 389: 808–819
- 38 Fontes-Lemus J I, Zhao I, Rabkin C S, et al. Antibodies against Epstein-Barr virus as disease markers of gastric cancer: a systematic review. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231169875
- 39 Li S Y, Du H J, Wang Z, et al. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci*, 2010, 53: 524–530
- 40 Aragonés N, Fernández de Larrea N, Pastor-Barriuso R, et al. Epstein Barr virus antibody reactivity and gastric cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 79–88
- 41 Wang Z, Lv Z, Ding H, et al. Role of serum EBV-VCA IgG detection in assessing gastric cancer risk and prognosis in Northern Chinese population. *Cancer Med*, 2018, 7: 5760–5774
- 42 Pachnia D, Drop B, Dworzańska A, et al. Transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-10, and serological markers in EBV-associated gastric carcinoma. *Anticancer Res*, 2017, 37: 4853–4858
- 43 Camargo M C, Kim K M, Matsuo K, et al. Circulating antibodies against Epstein-Barr virus (EBV) and p53 in EBV-positive and -negative gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29: 414–419
- 44 Song L, Song M, Camargo M C, et al. Identification of anti-Epstein-Barr virus (EBV) antibody signature in EBV-associated gastric carcinoma. *Gastric Cancer*, 2021, 24: 858–867
- 45 Stowe R P, Pierson D L, Feedback D L, et al. Stress-induced reactivation of Epstein-Barr virus in astronauts. *Neuroimmunomodulation*, 2000, 8: 51–58
- 46 Jog N R, James J A. Epstein Barr virus and autoimmune responses in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*, 2021, 11: 623944
- 47 Poole B D, Scofield R H, Harley J B, et al. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2006, 39: 63–70
- 48 Harley J B, Chen X, Pujato M, et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*, 2018, 50: 699–707
- 49 Banko A, Cirkovic A, Miskovic R, et al. Epstein-Barr virus infection as potential indicator of the occurrence and clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*, 2023, 14: 1307589
- 50 Li H, Zhong L, Kang Y, et al. Evaluation of serum Epstein-Barr virus envelope glycoproteins antibodies and their association with systemic autoimmune diseases. *J Med Virol*, 2024, 96: e29595
- 51 Vietzen H, Berger S M, Kühner L M, et al. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*, 2023, 186: 5705–5718.e13
- 52 Bjornevik K, Cortese M, Healy B C, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 2022, 375: 296–301
- 53 Lanz T V, Brewer R C, Ho P P, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*, 2022, 603: 321–327
- 54 Ayoglu B, Mitsios N, Kockum I, et al. Anoctamin 2 identified as an autoimmune target in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113:



2188–2193

- 55 Xie C, Sun C, Zeng M S. Navigating Epstein-Barr virus autoimmunity: role of NK cells and T cells in multiple sclerosis. [Sig Transduct Target Ther](#), 2024, 9: 48
- 56 Hecker M, Fitzner B, Wendt M, et al. High-density peptide microarray analysis of IgG autoantibody reactivities in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. [Mol Cell Proteomics](#), 2016, 15: 1360–1380
- 57 Balandraud N, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. [Joint Bone Spine](#), 2018, 85: 165–170
- 58 He J, Williamson L, Cai K, et al. Epstein-Barr virus-related lymphoma in rheumatoid arthritis: implications for long-term usage of immunosuppressive drugs and review of the literature. [Intern Med J](#), 2022, 52: 1717–1723
- 59 Svendsen A J, Westergaard M C W, Draborg A H, et al. Altered antibody response to Epstein-Barr virus in patients with rheumatoid arthritis and healthy subjects predisposed to the disease. A twin study. [Front Immunol](#), 2021, 12: 650713
- 60 Miljanovic D, Cirkovic A, Jermic I, et al. Markers of Epstein-Barr virus infection in association with the onset and poor control of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. [Microorganisms](#), 2023, 11: 1958
- 61 Liu Z, Chu A. Sjögren's syndrome and viral infections. [Rheumatol Ther](#), 2021, 8: 1051–1059
- 62 Mašlińska M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome. [Curr Opin Rheumatol](#), 2019, 31: 475–483
- 63 Schaier M, Gottschalk C, Kälble F, et al. The onset of active disease in systemic lupus erythematosus patients is characterised by excessive regulatory CD4<sup>+</sup>-T-cell differentiation. [Clin Exp Rheumatol](#), 2021, 39: 279–288
- 64 Sinha S, Dickey B L, Coghill A E. Utility of Epstein-Barr virus (EBV) antibodies as screening markers for nasopharyngeal carcinoma: a narrative review. [Ann Nasopharynx Cancer](#), 2022, 6: 6
- 65 Xie C, Zhong L, Bu G, et al. Anti-EBV antibodies: roles in diagnosis, pathogenesis, and antiviral therapy. [J Med Virol](#), 2023, 95: e28793

## Application and current status of EBV antibodies in EBV-related diseases

ZHANG Ao, LIU WanLi & ZENG Mu-Sheng

*State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer; Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China*

Epstein-Barr virus (EBV), as the earliest discovered oncogenic virus, is closely related to the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma, gastric cancer and lymphoma. Although EBV has been studied for 60 years since its discovery in 1964, the mechanism of primary infection, chronic infection and reactivation caused by a variety of severe non-neoplastic diseases, malignant tumors and autoimmune diseases is far from clear. In this review, we summarize the clinical application and research progress of EBV antibodies in EBV-related diseases, and discuss the characteristics of various EBV-related diseases and the challenges of early diagnosis. The main point is to provide theoretical support for the standardized application of EBV antibodies and to help clarify the research directions and application prospects of EBV antibodies.

**EBV, nasopharyngeal carcinoma, lymphoma, autoimmune diseases, EBV-related diseases**

doi: [10.1360/SSV-2024-0180](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0180)