

doi:10.3969/j.issn.1673-6184.2018.05.003

• 论著 •

Epstein-Barr 病毒相关 T/NK 细胞淋巴瘤与 B 细胞淋巴瘤的临床分析

谷晓宇, 谢彦晖

复旦大学附属华东医院, 上海 200040

摘要: Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是可导致人类感染的淋巴滤泡病毒, 感染非常普遍。本研究通过对 2013 年 1 月—2016 年 12 月于复旦大学附属华东医院就诊并确诊为淋巴瘤且伴有 EBV 感染的 49 例患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨 EBV 相关淋巴瘤患者的临床特点及生存情况。结果显示, 49 例 EBV 相关淋巴瘤患者中, 18 例为 B 细胞淋巴瘤, 31 例为 T/NK 细胞淋巴瘤。EBV 相关 B 细胞淋巴瘤与 T/NK 细胞淋巴瘤患者之间白细胞、血小板、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、铁蛋白、纤维蛋白原、红细胞沉降率、C 反应蛋白的差异有统计学意义($P < 0.05$)。中位随访 5.0 个月, 49 例患者的 1 个月、6 个月、1 年、3 年生存率分别为 84.4%、59.8%、53.2%、40.3%。结果表明, 与 EBV 相关 B 细胞淋巴瘤患者相比, EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤患者的肝功能损伤严重, 更易合并噬血细胞综合征, 生存期更短, 但生存期差异无统计学意义。

关键词: Epstein-Barr 病毒; 淋巴瘤; 临床特点; 生存分析

Clinical analysis of Epstein-Barr virus-associated lymphomas

GU Xiaoyu, XIE Yanhui

Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: Epstein-Barr virus (EBV) is a lymphatic follicular virus, and its infection is a very common concern for human health. The present paper aims to investigate the clinical feature and consequences of EBV-associated lymphoma patients. The clinical data of 49 patients who were diagnosed with lymphoma with EBV infection from January 2013 to December 2016 were retrospectively analyzed. Among the 49 EBV-associated lymphoma patients, 18 with B cell lymphoma and 31 with T/NK cell lymphoma. Among the relevant laboratory indicators, inter-group statistical differences existed in white blood cell count, platelet count, alanine aminotransferase level, aspartate aminotransferase level, lactate dehydrogenase level, ferritin level, fibrinogen level, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. The median follow-up period was 5.0 months. The results showed that compared with EBV-associated B cell lymphoma patients, EBV-associated T/NK cell lymphoma patients had more severe liver function damage, more frequency of hemophagocytic syndrome, and shorter survival period. But there was no significant difference in survival period between the two groups ($P > 0.05$). The 1-month, 6-month, 1-year and 3-year overall survival rates were 84.4%, 59.8%, 53.2% and 40.3%, respectively.

Key words: Epstein-Barr virus; Lymphoma; Clinical manifestation; Survival analysis

通信作者: 谢彦晖

Corresponding author: XIE Yanhui, E-mail: yanhuixie@163.com

Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)为人类疱疹病毒科 γ 亚科DNA病毒,是可引起人类感染的淋巴滤泡病毒,具有嗜B细胞特性。全世界人群中EBV感染非常普遍,大多数在儿童时期即感染并终生携带^[1]。超过90%的成年人血清中EBV抗体阳性,且EBV能在产生抗体的宿主体内持续存在。大量流行病学研究表明,EBV感染与包括淋巴瘤在内的多种人类疾病的发生有关。近年来,EBV与不同类型淋巴瘤的关系颇受国内外学者的关注。本研究对伴EBV感染的淋巴瘤患者的临床特征及生存情况进行分析,为EBV相关淋巴瘤的临床研究提供帮助。

1 材料与方法

1.1 对象

回顾性分析2013年1月—2016年12月于复旦大学附属华东医院(以下称本院)就诊的49例伴EBV感染的淋巴瘤患者临床资料,所有病例均经组织活检病理学证实,采用2016年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类标准,收集患者性别、年龄、病理类型、是否合并B症状、Ann Arbor分期、白蛋白、肝酶、 β_2 微球蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、国际预后指数(international prognostic index, IPI)等信息。患者临床分期采用Ann Arbor分期标准。采用IPI和美国东部肿瘤协作组织(Eastern Collaborative Oncology Group, ECOG)体力状态评分评估患者状态。

1.2 随访

患者确诊淋巴瘤后,部分在门诊或住院接受随访;患者死亡,随访结束;随访截止日期为2017年6月30日。

1.3 统计学处理

应用SPSS 24.0统计学软件,正态分布数据采用t检验,非正态分布数据采用秩和检验。用Kaplan-Merier法估计总生存率,Log-Rank检验比较不同组间生存曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

49例患者中,男37例,女13例,男女比约为2.85:1;中位年龄51.5岁(15~85岁)。B细胞类

型18例,T/NK细胞类型31例。按Ann Arbor分期标准进行临床分期:I~II期13例(26.5%),III~IV期36例(73.5%)。IPI评分:0~2分21例(42.9%),3~5分28例(57.1%)。

2.2 临床表现

发热:49例患者最常见的临床表现为发热,体温高峰多在38.5~41℃,抗生素治疗无明显效果。淋巴结肿大:32例患者淋巴结肿大,多为浅表淋巴结无痛性、进行性肿大,颈部、腋下、腹股沟淋巴结肿大者多见,其中深部淋巴结肿大者1例(纵隔)。呼吸系统受累:17例患者临床症状主要为鼻塞、涕血、咳嗽、咳痰等。肝脾大:18例患者脾大,9例肝大。皮肤受累症状:皮疹、皮肤瘙痒2例。消化系统受累:腹痛、腹泻、乏力、纳差、巩膜黄染等3例。其他部位:睾丸肿大2例,口腔溃疡1例。EBV相关T/NK细胞淋巴瘤和EBV相关B细胞淋巴瘤患者临床表现见表1。

表1 EBV相关淋巴瘤患者临床表现

Tab. 1 The clinical features of EBV-associated lymphoma

临床表现	T/NK细胞 淋巴瘤	B细胞 淋巴瘤	P值
发热	87.1%	38.9%	0.000
淋巴结肿大	67.7%	83.3%	0.233
呼吸系统受累	41.9%	16.7%	0.069
脾大	48.4%	22.2%	0.070
肝大	25.8%	5.6%	0.078
消化系统受累	16.1%	16.7%	0.961
皮肤受累	3.2%	5.6%	0.691
睾丸肿大	3.2%	5.6%	0.691
伴噬血综合征	41.9%	5.6%	0.007

2.3 实验室及辅助检查

目前,在淋巴瘤患者中检测EBV的方法主要有3种^[2-3]:通过病例组织活检原位杂交检测EBV编码RNA(EBV-encoded RNA, EBER)、检测外周血EBV DNA,以及血清免疫学检测EBV抗体。前两种检测方法准确率较高。目前,原位杂交检测EBER被多数学者认为是EBV检测的金标准;而外周血EBV DNA检测方便,可用于临床动态检测^[4]。本研究统计骨髓病理活检报告,行原位杂交检测EBER者共49例,其中EBER阳性27例(包括6例未行EBV DNA检测者),阳性率为55.1%。

参考国外相关研究^[5]及本院实验室聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测下线,以外周血 EBV DNA $>5\times10^3$ 拷贝/mL 为阳性判断标准。135 例经外周血检测 EBV DNA 患者中, $>5\times10^3$ 拷贝/mL 者 22 例(均未行 EBER 检测),阳性率为 16.3%。EBV 相关 B 细胞淋巴瘤与 T/NK 细胞淋巴瘤的实验室指标测值见表 2。T/NK 细胞淋巴瘤和 B 细胞淋巴瘤患者的血红蛋白为 95.67 g/L、101.64 g/L, β 2 微球蛋白为 4.18 mg/L、3.42 mg/L, 三酰甘油为 1.9 mmol/L、1.45 mmol/L, 纤维蛋白原降解产物为 2.3 mg/L、2.4 mg/L, 活化部分凝血活酶时间为 37.7 s、34.9 s, 两组之间这几项指标无统计学差异。T/NK 细胞淋巴瘤患者的白细胞

中位数为 $3.7\times10^9/L$, 白蛋白为 31.70 g/L, 血小板为 $67\times10^9/L$, 丙氨酸氨基转移酶为 62 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶为 76.2 U/L, 乳酸脱氢酶为 410.6 U/L, 铁蛋白为 1 500.0 $\mu\text{g}/\text{L}$, C 反应蛋白和红细胞沉降率分别为 8 mg/L 和 16 mm/h, 纤维蛋白原为 2.39 g/L; 而 B 细胞淋巴瘤的白细胞中位数为 $6.65\times10^9/L$, 白蛋白为 36.42 g/L, 血小板为 $147.5\times10^9/L$, 丙氨酸氨基转移酶为 28.5 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶为 34 U/L, 乳酸脱氢酶为 236.5 U/L, 铁蛋白为 306.65 $\mu\text{g}/\text{L}$, C 反应蛋白和红细胞沉降率分别为 18.9 mg/L 和 31.5 mm/h, 纤维蛋白原为 3.77 g/L。两组之间这几项指标差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 EBV 相关淋巴瘤患者的实验室指标测值

Tab. 2 The laboratory indicators of EBV-associated lymphoma

实验室指标	T/NK 细胞淋巴瘤	B 细胞淋巴瘤	P 值
白蛋白(g/L)	31.70 ± 7.68	36.42 ± 7.15	0.039
血红蛋白(g/L)	95.67 ± 24.44	101.64 ± 28.47	0.442
白细胞($\times10^9/\text{L}$)	$3.7(0.5\sim25.9)$	$6.65(1.4\sim14.1)$	0.025
血小板($\times10^9/\text{L}$)	$67(1.2\sim319)$	$147.5(7\sim356)$	0.036
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	$62(8\sim405)$	$28.5(7\sim190)$	0.013
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	$76.2(5\sim414)$	$34(10\sim125)$	0.033
碱性磷酸酶(U/L)	$114(33\sim1\,008)$	$103(59\sim342)$	0.820
乳酸脱氢酶(U/L)	$410.6(144.4\sim1\,969)$	$236.5(133.9\sim609.7)$	0.014
β 2 微球蛋白(mg/L)	$4.18(1.45\sim11.17)$	$3.42(1.88\sim17.66)$	0.500
C 反应蛋白(mg/L)	$8(1.1\sim70)$	$18.9(4.5\sim124.1)$	0.017
红细胞沉降率(mm/h)	$16(4\sim133)$	$31.5(12\sim130)$	0.024
铁蛋白($\mu\text{g}/\text{L}$)	$1\,500.0(143.3\sim2\,000)$	$306.65(20.7\sim2\,000)$	0.018
三酰甘油(mmol/L)	$1.9(0.8\sim6.5)$	$1.45(0.4\sim4.3)$	0.110
纤维蛋白原(g/L)	2.39 ± 1.76	3.77 ± 1.35	0.002
纤维蛋白原降解产物(mg/L)	$2.3(0.2\sim95)$	$2.4(0.1\sim31.7)$	0.366
活化部分凝血活酶时间(s)	$37.7(1.69\sim117.4)$	$34.9(1.13\sim50.4)$	0.158

2.4 生存情况及预后分析

49 例患者中,失访 3 例,死亡 23 例,存活 23 例。失访的 3 例患者中,1 例为富淋巴细胞型霍奇金淋巴瘤;2 例为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,其中 1 例伴噬血细胞综合征。46 例患者的生存曲线见图 1,中位随访时间为 5 个月,中位生存时间为 15 个月。Kplan-Meier 生存分析计算 1 个月生存率为 84.4%,6 个月生存率为 59.8%,1 年生存率为 53.2%,3 年生存率为 40.3%。随访截止时,EBV

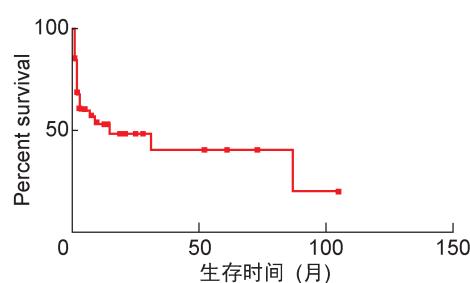


图 1 46 例患者的生存曲线

Fig. 1 The survival curve of 46 patients

相关 B 细胞淋巴瘤患者的 1 个月、6 个月、1 年、3 年生存率分别为 87.5%、72.2%、61.9%、61.9%，EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤患者的 1 个月、6 个月、1 年、3 年生存率分别为 82.8%、53.5%、49.1%、31.5%。两者生存曲线见图 2，生存率差异无统计学意义 ($P = 0.213$)。

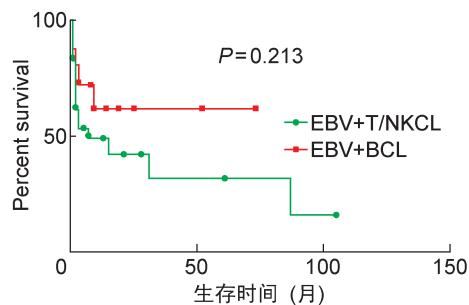


图 2 EBV 相关淋巴瘤患者的生存曲线

Fig. 2 The survival curves of EBV-associated T/NK cell lymphoma and B cell lymphoma

3 讨论

EBV 是一种广泛存在于人类中的 DNA 病毒，已在多种疾病中检出。其为嗜 B 细胞的人类疱疹病毒，人群普遍易感。EBV 可长期潜伏于被感染的 B 细胞内，形成持续潜伏感染。极少数可发展为 EBV 相关上皮细胞恶性肿瘤和淋巴瘤，但机制尚不完全清楚，可能涉及多种因素。机体免疫功能低下是淋巴瘤发生的诱因，与 EBV 感染结合是淋巴瘤发生的关键。可能致病机制如下：EBV 感染使淋巴细胞染色体发生突变或易位，导致 *c-myc* 癌基因激活和过度表达，最终导致淋巴瘤发生；EBV 感染使淋巴细胞系中 Fas 介导的细胞凋亡受抑制，凋亡抑制基因 *bcl-2* 表达异常，导致淋巴细胞凋亡受抑制而发生淋巴瘤^[6]。近年来研究表明，多种淋巴瘤患者中存在不同程度的 EBV 感染。以往认为 EBV 感染的靶细胞是人类 B 细胞，但已有证据表明人类 T 细胞淋巴瘤患者中也存在 EBV 感染。

EBV 感染是 B 细胞淋巴增生性疾病的一个常见特征，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，其中约 10% 的患者 EBV 阳性，免疫功能低下者及老年人的发病率最高^[7]。有学者研究中国北部 EBV 相关弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的发病率为 3.8%，较中国南部低^[8]。本研究 EBV 相关 B 细胞淋巴瘤中，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤占 50.0% (9/18)；而 T 细胞淋巴瘤中，结外 NK/T 细胞淋巴瘤占 51.6% (16/31)，外周 T 细胞淋巴瘤占 19.4% (6/31)。

EBV 感染的临床表现复杂多样，常累及全身各器官。Adam 等^[9]认为，EBV 相关 B 细胞淋巴瘤可能出现淋巴结或结外累及，B 症状临幊上较常见。Jung 等^[10]报道，EBV 相关 T 细胞淋巴瘤的主要表现为淋巴结肿大，乳酸脱氢酶升高。Jeon 等^[11]分析 15 例 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤患者，73% 和 60% 患者存在脾大及肝大，1 例皮肤受累。本研究 B 细胞淋巴瘤和 T/NK 细胞淋巴瘤患者中，发热者分别占 38.9%、87.1%，伴噬血细胞综合征者分别占 5.6%、41.9%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见，EBV 阳性淋巴瘤中，T/NK 细胞淋巴瘤更易出现发热，更易伴噬血细胞综合征，这可能与 T/NK 细胞淋巴瘤自身具有侵袭性相关。伴噬血细胞综合征者 (14 例) 预后很差，71.4% (10/14) 死亡。国外也有研究^[12]报道，EBV 相关淋巴瘤伴噬血细胞综合征患者中，30%~50% 死亡。

在 EBV 相关淋巴瘤实验室检查指标方面，EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤的丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶的升高水平，以及纤维蛋白原和白蛋白的降低水平，均较 EBV 相关 B 细胞淋巴瘤显著，表明前者肝功能损伤严重。这可能与 T/NK 细胞淋巴瘤患者更易合并噬血细胞综合征、触发细胞因子风暴有关。EBV 本身对肝细胞并无直接杀伤作用^[13]，但 EBV 感染可间接导致肝损伤。EBV 感染细胞后，脂质过氧化反应产生过多自由基，从而发生肝毒性反应。此外，病毒感染引起的集体免疫功能紊乱可能是导致严重肝损伤的原因；B 细胞大量激活也能引起淋巴结肿大和肝脾大。白细胞和血小板在 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤中的降低水平较 EBV 相关 B 细胞淋巴瘤明显，可能与 T/NK 细胞淋巴瘤患者多存在脾功能亢进有关，细胞被吞噬导致白细胞及血小板减少明显。而 C 反应蛋白与红细胞沉降率在 EBV 相关 B 细胞淋巴瘤中的升高水平比 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤明显，表明这两者仅反映淋巴瘤的炎症状态，并不是可靠的实验室指标。

在生存情况方面，EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤患者较 B 细胞淋巴瘤患者生存时间更短，与以往研究中 T/NK 细胞淋巴瘤患者预后比 B 细胞淋巴瘤患者差的结论相似，因此不能证明 EBV 感染导致 T/NK 细胞淋巴瘤患者预后不良。

EBV 的转化生长特性及其在一系列 B 细胞淋巴瘤和上皮恶性肿瘤发病机制中的作用已明确，多种 T/NK 细胞淋巴瘤亚型与 EBV 的相关性也在逐

渐明确中。国外研究表明,EBV 阳性淋巴瘤患者较 EBV 阴性淋巴瘤患者预后差,但对 EBV 的清除仍缺乏有效方法,因此预防 EBV 感染至关重要。近年来 EBV 免疫学研究也有较多进展,但仍不成熟,希望有所突破。

本研究存在一定不足:其一,为单中心研究,缺乏多中心研究数据,不能有效反映其他医院或地区的情况;其二,样本小,需进一步扩大样本量,比较 B 细胞淋巴瘤与 T/NK 细胞淋巴瘤患者的生存时间,以帮助临床医师了解预后情况。

参考文献

- [1] Heslop HE. Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas [J]. Hematology, 2005, 1(1): 260-266.
- [2] 卢璐,孙文文,袁风菊,杨开颜. EB 病毒在不同类型淋巴瘤中的表达及检测方法的比较 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(2): 80-83.
- [3] 邓玲,邵建永,张旭,汤涛,邵琼,李银珍. EBV-DNA 拷贝数和 EBERs 原位表达在鼻 NK/T 细胞淋巴瘤诊断中的一致性研究 [J]. 新医学, 2014, 45(5): 316-319.
- [4] Jo SA, Hwang SH, Kim SY, Shin HJ, Chung JS, Sol MY, Chang CL, Lee EY. Quantitation of whole blood Epstein-Barr virus DNA is useful for assessing treatment response in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(1 Pt 1): e106-e113.
- [5] Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(3): 803-821.
- [6] 张福明,李凡. EB 病毒与淋巴瘤关系的研究 [J]. 医学综述,
- 2004, 10(5): 298-299.
- [7] Healy JA, Dave SS. The role of EBV in the pathogenesis of diffuse large B cell lymphoma [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390(Pt 1): 315-337.
- [8] Pan Y, Meng B, Zhang H, Cao W, Wang H, Bi C, Liu F, Sun B, Hao X, Ai WZ, Fu K. Low incidence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly in Tianjin, northern China [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(2): 298-303.
- [9] Adam P, Bonzheim I, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphomas of the elderly [J]. Adv Anat Pathol, 2011, 18(5): 349-355.
- [10] Jung KS, Cho SH, Kim SJ, Ko YH, Kim WS. Clinical features and treatment outcome of Epstein-Barr virus-positive nodal T-cell lymphoma [J]. Int J Hematol, 2016, 104(5): 591-595.
- [11] Jeon YK, Kim JH, Sung JY, Han JH, Ko YH; Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Epstein-Barr virus-positive nodal T/NK-cell lymphoma: an analysis of 15 cases with distinct clinicopathological features [J]. Hum Pathol, 2015, 46(7): 981-990.
- [12] Smith MC, Cohen DN, Greig B, Yenamandra A, Vnencak-Jones C, Thompson MA, Kim AS. The ambiguous boundary between EBV-related hemophagocytic lymphohistiocytosis and systemic EBV-driven T cell lymphoproliferative disorder [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9): 5738-5749.
- [13] Canović P, Gajović O, Todorović Z, Mijailović Z. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus—a case report [J]. Med Pregl, 2006, 59(3/4): 179-182.

(收稿日期:2017-09-01)