

doi:10.3969/j.issn.1673-6184.2018.01.002

• 特约专稿 •

Epstein-Barr 病毒相关淋巴瘤的研究进展

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)是第1个被发现与人类肿瘤发生相关的病毒,且越来越多的数据表明其感染与某些淋巴瘤的发生发展、治疗及预后密切相关。近年来免疫治疗技术发展迅速,但EBV阳性淋巴瘤的治疗目前仍主要以放化疗为基础,结合抗病毒药物。因此,加强EBV及其相关淋巴瘤的研究,寻找有效预防或治疗EBV感染的方法,将有望改善EBV阳性淋巴瘤患者的预后。

关键词: Epstein-Barr 病毒; 淋巴瘤; 治疗; 预后

Research advances in Epstein-Barr virus-associated lymphoma

GU Xiaoyu, XIE Yanhui

Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: Epstein-Barr virus (EBV) is one of the human viruses found to be associated with tumorigenesis. Studies have demonstrated that EBV infection is closely related with the occurrence, development, treatment and prognosis of lymphomas. To date, although the application of antiviral drugs and immunotherapy is rapidly developed, the treatment against EBV-positive lymphomas is still mainly based on radiotherapy and chemotherapy. To strengthen the research on EBV and EBV-related lymphomas will improve the prognosis of patients with EBV-positive lymphomas.

Key words: Epstein-Barr virus; Lymphoma; Treatment; Prognosis

Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属人类疱疹病毒属γ亚科,也称为人类疱疹病毒IV型,为线性双链DNA病毒。EBV于1964年由Epstein与Barr研究非洲儿童伯基特(Burkitt)淋巴瘤时发现^[1],是最早发现的与人类肿瘤相关的病毒。该病毒具有显著的嗜淋巴细胞特性,能在淋巴细胞中潜伏感染,刺激细胞增生和转化。EBV通过病毒外膜糖蛋白gp350与B细胞受体CD21靶向结合,从而使B细胞感染。在受感染细胞内,EBV以潜伏性感染和裂解性感染两种状态存在,其中潜伏性感染最常见。原发性感染常见于儿童期,但在青春期及成年期,近1/3的病例与传染性单核细胞增

多综合征相关,90%以上的成人血清中可检测到EBV抗体阳性^[2]。

淋巴瘤是血液系统肿瘤,其种类繁多,发病机制复杂。近年来大量研究发现,EBV在Burkitt淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、NK/T细胞淋巴瘤及移植后淋巴组织增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD)中的检出率显著高于其他类型肿瘤,可能在肿瘤发病过程中起重要作用。本文就EBV相关淋巴瘤的研究进展进行综述。

通信作者:谢彦晖

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

1 EBV 相关淋巴瘤

1.1 EBV 相关非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL)

1.1.1 EBV 与 Burkitt 淋巴瘤 Burkitt 淋巴瘤是最早被证实与 EBV 感染相关的淋巴瘤,恶性程度高,进展快,常见于儿童。其有 3 种临床类型,即地方性、散发性及免疫缺陷相关性 Burkitt 淋巴瘤,它们在临床表现、流行病学及病理学方面均有显著不同。地方性 Burkitt 淋巴瘤好发于发展中国家,下颌骨是最常累及部位,几乎所有患者中可发现 EBV^[3];散发性 Burkitt 淋巴瘤于全球范围内发病,尤其是儿童及青少年,15%~20% 的患者中可发现 EBV;免疫缺陷相关性 Burkitt 淋巴瘤主要与人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染相关,30%~40% 的患者中可检出 EBV^[4]。在形态学上,淋巴瘤细胞中等大小,星空现象较常见,是巨噬细胞吞噬凋亡的肿瘤细胞所致,混合很少的 T 细胞相关抗原及 CD10/BCL-6,表明 Burkitt 淋巴瘤起源于生发中心。淋巴瘤细胞常呈阴性或 BCL-2 弱阳性,且近 100% 的细胞 Ki-67 阳性。对于 Burkitt 淋巴瘤的治疗,儿童常采用短疗程高强度 BFM-90 方案化疗,治愈率常超过 80%^[5];对于成人散发性及免疫缺陷相关性 Burkitt 淋巴瘤,采用低强度 EPOCH-R 治疗较为有效^[6]。

1.1.2 EBV 与 DLBCL B 细胞淋巴瘤是起源于生发中心的 B 细胞异常增殖性疾病。DLBCL 是最常见的 B 细胞淋巴瘤,占 NHL 的 30%~40%。EBV 相关 DLBCL 在儿童及青年中少见,青年中 EBV 阳性 DLBCL 更少见。其多发生于 50 岁以上无免疫缺陷者,男女比为 1.4:1。目前亚洲患者中,老年人 EBV 阳性 DLBCL 占 DLBCL 的 8%~10%,是 EBV 相关 DLBCL 中最常见的亚型。DLBCL 的形态学特征是受累组织结构破坏,可见大范围地图样坏死。根据细胞形态特点,其可分为两种亚型,即大细胞型和多形型。两型均有多量大的转化细胞、免疫母细胞和 HL 中的 R-S 细胞样巨细胞;免疫表型则多表达 CD20、CD79a、PAX5,绝大多数病例还表达 MUM-1、CD30,增殖指数 Ki-67 阳性率 80%~100%。患者可出现淋巴结及结外器官累及,常见 B 症状,且临床表现一般较差^[7]。Oyama 等^[8]分析了 EBV 阳性及 EBV 阴性 DLBCL 患者的预后,结果表明 EBV 阳性 DLBCL 患者总生存率比 EBV 阴性者要差,B 症状及年龄>70 岁是预后的独立危险因

素。EBV 阳性 DLBCL 年轻患者的报道较少见。Beltran 等^[9]报道了 137 例 EBV 阳性 DLBCL 患者,只有约 2%(3 例)为年龄<50 岁的年轻患者,且无明显免疫缺陷,与侵袭性临床或病理特征相关。Hoeller 等^[10]报道 8 例 EBV 阳性 DLBCL 患者,其中 2 例年龄<50 岁,占 25%。Park 等^[11]报道,约 41% 的 EBV 阳性患者年龄<60 岁,包括年龄<20 岁的患者。由此可见,EBV 阳性 DLBCL 年轻患者值得关注及研究。后来,Nicolae 等^[12]分析了无免疫缺陷的大 B 细胞淋巴瘤年轻患者,年龄均≤45 岁。他们共分析了 46 例患者的临床及病理特征,男女比为 3.6:1,中位年龄 23 岁(4~45 岁)。所有患者均有淋巴结肿大,11% 的患者累及结外。形态学表现有 3 种类型:富 T 细胞或组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤样、灰色区淋巴瘤及未定义的 DLBCL。肿瘤细胞表达 B 细胞抗原,常见的为 CD30 和程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1) 阳性,表现为生发中心免疫表型。93% 的患者表现为 EBV 潜伏感染Ⅱ期,7% 表现为 EBV 潜伏感染Ⅲ期。约 58% 患者使用 CHOP 方案化疗,21% 患者联合局部放疗。中位随访 22 个月,82% 患者达临床缓解,8% 患者死亡。年轻患者总生存期较报道的老年 EBV 阳性 DLBCL 患者长,有显著性差异($P < 0.0001$)。总之,EBV 阳性 DLBCL 并非局限于老年患者,年轻患者更易累及淋巴结,且预后较好。

1.1.3 EBV 与原发性中枢神经系统淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)

PCNSL 是一种较罕见的结外淋巴瘤,好发于免疫缺陷人群,但近年来其在免疫力正常人群中的发病率不断上升。PCNSL 的病理形态与颅外淋巴瘤相似,病理类型一般为中高度恶性 NHL,多为 DLBCL 来源。几乎所有 PCNSL 的病理学特征表现为由大淋巴细胞构成,呈实性片状排列,弥漫浸润性生长,肿瘤间质少,局部可见丰富的血管和裂隙样结构,肿瘤间质见多少不等的小淋巴细胞浸润,灶性区域可见肿瘤组织凝固性坏死。肿瘤细胞围绕血管生长,形成血管套袖结构。淋巴瘤细胞较大,以中心母细胞或免疫母细胞形态为特征^[13]。EBV 阳性 PCNSL 具有典型的活化 B 细胞免疫表型,LCA、CD19、CD20、CD79a、MUM-1、BCL-2、BCL-6 和 CD10 阳性^[14],且 EBV 阳性与 EBV 阴性患者在形态学上无明显差异^[15]。放疗联合化疗有可能提高 PCNSL 的治愈率。化疗主要以氨甲蝶呤为主,而全脑放疗是公认的有效治疗方案。单纯全脑放疗后,

PCNSL 患者的中位生存期为 18 个月。单纯以氨甲蝶呤为基础化疗后, 中位生存期为 48 个月。目前推荐采用先放疗后化疗的治疗方案。有研究^[16]表明, EBV 感染影响 PCNSL 的治疗结果, EBV 阳性者在确诊后的中位生存期为 2~12 个月, 预后特别差, 如果合并 HIV 感染, 预后则更差。PCNSL 的治疗方案并无统一标准, 可与利妥昔单抗联合化疗, 提高生存率; 也有学者使用齐多夫定和更替洛韦联合全脑放疗^[17]。

1.1.4 EBV 与 NK/T 细胞淋巴瘤 EBV 主要感染 B 细胞, 也可感染 T 细胞及 NK 细胞。NK/T 细胞淋巴瘤的发生多与 EBV 感染相关, EBV 阳性率可达 95%。其属结外 NHL 的少见特殊类型, 以前称为多形性网状细胞淋巴瘤或血管中心性 T 细胞淋巴瘤, 占 NHL 的 5%~15%。NK/T 细胞淋巴瘤有地域分布特性, 且具有侵袭性, 好发于亚洲、拉丁美洲, 欧洲及北美洲少见。病理学特征多为多形性肿瘤和血管浸润。淋巴瘤细胞表面表达 CD2, 细胞质 CD3 及 CD56 阳性。鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤多发生于鼻或鼻周围区域, 鼻外较少发生。但鼻型与鼻外 NK 细胞淋巴瘤有不同的临床特征、治疗方法及预后。肿瘤最常累及部位为鼻腔或鼻咽部, 少数发生于皮肤、肾脏、睾丸及消化道^[18]。鼻型淋巴瘤常见于局部, 具有独特的基因型及表型, 无 CD56 表达及 T 细胞基因重排。大多数鼻型 NK 细胞淋巴瘤为 I / II 期, 单独放疗后的 5 年生存率为 40%~50%。III / IV 期 NK 细胞淋巴瘤多采用化疗, 联合 L-天冬酰胺酶的化疗方案可有效改善复发难治性 NK 细胞淋巴瘤患者的预后。此外, 造血干细胞移植对部分患者有益。研究表明, 患者的临床预后与 EBV DNA 负荷有关^[19]。结外型 NK/T 细胞淋巴瘤患者被确诊时多为晚期, B 症状的发生率较高, 即使应用高剂量化疗, 预后仍很差。因此, NK/T 细胞淋巴瘤的治疗仍需进一步探索^[20]。

1.2 EBV 相关 HL

HL 是淋巴造血系统肿瘤的重要类型之一, 多见于欧美等西方发达国家。世界卫生组织分类将 HL 分为经典型 HL 和结节性淋巴细胞为主型 HL, 经典型 HL 又可分为混合细胞型、结节性硬化型、富含淋巴细胞型及淋巴细胞减少型。HL 的特征为 R-S 细胞扩增。用原位杂交技术检测 R-S 细胞中 EBV 编码小 RNA (EBV-encoded small RNA, EBER) 表达情况, 经典型 HL 的 EBV 表达并非同等级。有数据表明, EBV 常与经典型 HL 相关, 尤

其是混合细胞型及淋巴细胞减少型, EBV 阳性率分别达 75% 和 95%^[21]。结节性硬化型 HL 中 EBV 阳性率为 15%~20%, 而富淋巴细胞型 HL 中从未检出 EBV。有研究表明, EBV 阳性与 EBV 阴性 HL 患者的生存率无显著差异, 但 EBV 影响 HL 特定亚型患者的生存率, 尤其是分期较早者^[22]。有研究证实, EBV 是经典型 HL 的独立不良预后因素^[23]。

2 EBV 相关 PTLD

PTLD 常为移植早期致命并发症。几乎所有 PTLD 与 EBV 感染相关, 早期 PTLD 患者的 EBV 阳性率近 100%, 晚期为 34%~80%, 但致病过程尚不清楚。目前研究表明, PTLD 的发病主要是因为免疫抑制和 EBV 感染, 大多为 NHL 患者移植术后长期处于免疫抑制状态, EBV 感染诱导了 B 细胞增殖。移植后免疫抑制治疗可引起 EBV 初次感染或潜伏感染激活, 并减弱机体对 B 细胞增殖的调控功能, 使具有选择性增长优势的 B 细胞群快速增殖, 发生 *BCL-6* 基因突变等遗传性状改变, 以致恶性肿瘤发生。50% 以上的患者表现为结外肿块, 累及器官包括胃肠道、肺、皮肤、肝、中枢神经系统和移植物自身, 尤其是中枢神经系统。目前 PTLD 的治疗方法仍不统一, 主要是抑制免疫反应, 但只有一半患者有反应, 持续缓解者很少。其他治疗方案包括联合利妥昔单抗化疗, 在特殊情况下可考虑手术或放疗。此外, 新的治疗方案有过继免疫治疗、细胞因子治疗及抗 EBV 治疗等^[24]。

3 EBV 相关淋巴瘤的治疗

EBV 相关淋巴瘤的现行治疗方案主要是放疗或化疗, 但微小残留病变往往对放化疗耐药, 是肿瘤治疗缓解后复发的根源。

3.1 抗病毒药物联合丁酸盐治疗

抗病毒是 EBV 感染的首选治疗方法。目前较常用的抗病毒药物为嘌呤核苷类似物, 其进入细胞后需在病毒编码的激酶作用下磷酸化, 成为活性形式。病毒 DNA 复制时, 有活性的药物可竞争性地结合至病毒 DNA 链, 导致复制链复制终止。然而, 在 EBV 潜伏感染的 B 细胞淋巴瘤中, 病毒编码的激酶不表达, 导致肿瘤细胞抵抗药物, 疗效不佳^[25]。丁酸盐可促进病毒 DNA 复制, 甚至激活病毒 DNA 整合, 促使 EBV 感染 B 细胞从潜伏期转为增殖期, 或选择性激活潜伏病毒基因。已有实验表明, 丁酸

盐联合更昔洛韦治疗有效^[26]。

3.2 细胞免疫治疗

以细胞免疫为基础的免疫治疗是治疗 EBV 相关恶性肿瘤的重要组成部分,供体来源的 EBV 特异性细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)输注靶向治疗 EBV 相关淋巴瘤已出现曙光。EBV-CTL 在抑制 EBV 复制及诱导细胞增殖方面发挥重要作用。通过输注 EBV-CTL 杀伤过度增殖 B 细胞,同种异体排斥反应较少,能提高总的免疫反应,从而减少毒性反应发生^[27]。然而,治疗能否成功取决于多种因素,包括不同的 EBV 免疫原性及患者感染 EBV 时的免疫状态、病毒载量等。已有证据表明,输注造血干细胞移植受体 EBV-CTL,可治愈患有多发性组织损伤的 PTLD 患者,为治疗 EBV 相关恶性肿瘤提供了新的可能^[28]。

3.3 其他治疗方法

肿瘤疫苗作为一种治疗性疫苗,并不能预防病原体感染。近年来,随着肿瘤免疫学与分子生物学的发展,EBV 肿瘤疫苗取得了很大进展。目前研究发现,使用肽或 DNA 作为 EBV 抗原来源的方法可提高内源性或 EBV 特异性 T 细胞增殖。有学者应用针对潜伏膜蛋白 1(latent membrane protein 1, LMP1)表位抗原的病毒疫苗,成功抑制 HL 小鼠的肿瘤生长^[29]。还有研究发现,少量 EBV 增殖性感染细胞,通过释放旁分泌生长因子及血管生成因子可提高 EBV 永生化细胞的生长。因此,防止增殖性 EBV 感染,在 EBV 阳性淋巴瘤的早期阶段可能是有效的,但目前临幊上尚无有效的疫苗预防 EBV 感染,这也是研究者的努力方向。

4 EBV 相关淋巴瘤的预后

有研究表明,DLBCL 患者中 EBV DNA 是比 EBER 更佳的患者总生存期独立预后因素^[30]。Kanakry 等^[31]的研究表明,EBV 拷贝数在 EBV 阳性疾病谱中是有用的诊断性标记,甚至在免疫功能低下患者,血浆较外周血单核细胞中更易检测到 EBV DNA。Okamoto 等^[32]分析了 EBER 与 EBV DNA 之间的关系及其对患者预后的影响,结果表明 EBER 阳性患者的 EBV DNA 拷贝数较 EBER 阴性患者明显升高,且 EBV DNA 可在 EBER 阴性患者中检测到。EBV DNA 拷贝数高者无进展生存期及总生存期显著短于 EBV DNA 拷贝数低者。EBER 阴性患者中,EBV DNA 拷贝数高者无进展生存期及总生存期也较短。还有研究表明,肿瘤中

高浓度的血清可溶性 PD-L1 和高表达的 PD-L1 是 NK/T 细胞淋巴瘤患者的独立不良预后因素^[33]。多项研究表明,EBV LMP1 表达是 NHL 患者总生存期的不良预后因素,且 EBV 阳性和 LMP1 表达可能是 NHL 发展或进展的重要因素^[34]。

5 结语

综上所述,EBV 在人群中感染率很高,特别是在发展中国家。EBV 感染与淋巴瘤的许多亚型密切相关,但其在淋巴瘤发生发展中的具体机制尚不明确。临幊上需加强对血清 EBV DNA 的监测,以了解 EBV 相关淋巴瘤的发生发展。此外,很多研究表明 EBV 是淋巴瘤患者预后的独立危险因素。因此,对 EBV 及其相关淋巴瘤的研究很重要,需进一步深入探索,以发现更有效预防或治疗 EBV 感染的方案,从而提高患者生存率,改善预后。

参考文献

- [1] Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma [J]. Lancet, 1964, 1(7335): 702-703.
- [2] Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice [J]. Blood, 2006, 107(3): 862-869.
- [3] Casulo C, Friedberg J. Treating Burkitt lymphoma in adults [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2015, 10(3): 266-271.
- [4] Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: Classification and treatment [J]. Oncologist, 2008, 13(5): 577-585.
- [5] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Weihrich S, Plüss HJ, Zintl F, Henze G, Richm H. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90 [J]. Blood, 1999, 94 (10): 3294-3306.
- [6] Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin MA, Cole D, Grant C, Widemann B, Staudt LM, Jaffe ES, Little RF, Wilson WH. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma [J]. N Engl J Med, 2013, 369(20): 1915-1925.
- [7] Adam P, Bonzheim I, Fend F, Quintanilla-Martínez L. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphomas of the elderly [J]. Adv Anat Pathol, 2011, 18(5): 349-355.
- [8] Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, Morishima Y, Takeuchi K, Izumo T, Mori S, Ohshima K, Suzumiya J, Nakamura N, Abe M, Ichimura K, Sato Y, Yoshino T, Naoe T, Shimoyama Y, Kamiya Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-

- cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17): 5124-5132.
- [9] Beltran BE, Morales D, Quinones P, Medeiros LJ, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma in young immunocompetent individuals [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(6): 512-516.
- [10] Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, Went P, Dirnhofer S. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(3): 352-357.
- [11] Park S, Lee J, Ko YH, Han A, Jun HJ, Lee SC, Hwang IG, Park YH, Jung CW, Kim K, Ahn YC, Park K, Kim WS. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2007, 110(3): 972-978.
- [12] Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah SA, Pham TA, Davies-Hill T, Xi LQ, Raffeld M, Jaffe ES. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment [J]. *Blood*, 2015, 126(7): 863-872.
- [13] 官兵, 李晓红, 张桃华, 陈玲玲, 朱绚丽, 洪玉萍, 杨海生, 陆欢. EBV 阳性的原发性中枢神经系统弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤临床病理观察 [J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(4): 263-266.
- [14] Nayak L, Pentsova E, Batchelor TT. Primary CNS lymphoma and neurologic complications of hematologic malignancies [J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2015, 21(2 Neuro-oncology): 355-372.
- [15] Saglam A, Akyurek N, Soylemezoglu F, Uner A. Epstein-Barr virus frequency in primary central nervous system lymphomas in Turkey [J]. *APMIS*, 2013, 121(3): 232-238.
- [16] Utsuki S, Oka H, Miyajima Y, Kijima C, Yasui Y, Fujii K. Epstein-Barr virus (EBV)-associated primary central nervous system lymphoma: is incidence of EBV expression associated with median survival time? [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28(2): 145-149.
- [17] Deckert M, Engert A, Brueck W, Ferreri A, Illerhaus G, Klapper W, Korff A, Kueppers R, Maarouf M, Montesinos-Rongen M, Paulus W, Lassmann H, Wiestler OD, Siebert R. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma [J]. *Leukemia*, 2011, 25(12): 1797-1807.
- [18] Asano N, Kato S, Nakamura S. Epstein-Barr virus-associated natural killer/T-cell lymphomas [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(1): 15-21.
- [19] Ishida F, Kwong YL. Diagnosis and management of natural killer-cell malignancies [J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(5): 593-602.
- [20] Liang X, Graham DK. Natural killer cell neoplasms [J]. *Cancer*, 2008, 112(7): 1425-1436.
- [21] Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(3): 803-821.
- [22] Myriam BD, Sonia Z, Hanene S, Teheni L, Mounir T. Prognostic significance of Epstein-Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients [J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23(3): 121-130.
- [23] Al-Mansour Z, Nelson BP, Evans AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2013, 8(3): 173-183.
- [24] Elsayed AA, Asano N, Ohshima K, Izutsu K, Kinoshita T, Nakamura S. Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: A clinicopathologic study [J]. *Pathol Int*, 2014, 64(7): 336-345.
- [25] Ghosh SK, Perrine SP, Faller DV. Advances in virus-directed therapeutics against Epstein-Barr virus-associated malignancies [J]. *Adv Virol*, 2012. doi: 10.1155/2012/509296.
- [26] Li Y, Zhang YL, Fu MM, Yao Q, Zhuo HQ, Lu QY, Niu XQ, Zhang P, Pei YH, Zhang KJ. Parthenolide induces apoptosis and lytic cytotoxicity in Epstein-Barr virus-positive Burkitt lymphoma [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(3): 477-482.
- [27] El-Bietar J, Bolland C. T-cell therapies for Epstein-Barr virus-associated lymphomas [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 28(8): 627-639.
- [28] Uhlin M, Okas M, Gertow J, Uzunel M, Brismar TB, Mattsson J. A novel haplo-identical adoptive CTL therapy as a treatment for EBV-associated lymphoma after stem cell transplantation [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(3): 473-477.
- [29] Lee IS. Epstein-Barr virus-associated classical Hodgkin lymphoma and its therapeutic strategies [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2011, 19(4): 398-410.
- [30] Liang JH, Lu TX, Tian T, Wang L, Fan L, Xu J, Zhang R, Gong QX, Zhang ZH, Li JY, Xu W. Epstein-Barr virus (EBV) DNA in whole blood as a superior prognostic and monitoring factor than EBV-encoded small RNA in situ hybridization in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(6): 596-602.
- [31] Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, Massie AB, Greer AE, Ambinder RF, Valsamakis A. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases [J]. *Blood*, 2016, 127(16): 2007-2017.
- [32] Okamoto A, Yanada M, Inaguma Y, Tokuda M, Morishima S, Kanie T, Yamamoto Y, Mizuta S, Akatsuka Y, Yoshikawa TA, Nakamura S, Okamoto M, Emi N. The prognostic significance of EBV DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(1): 87-93.

谷晓宇,等: Epstein-Barr 病毒相关淋巴瘤的研究进展

[33] Bi XW, Wang H, Zhang WW, Wang JH, Liu WJ, Xia ZJ, Huang HQ, Jiang WQ, Zhang YJ, Wang L. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF-kappa B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 109.

doi:10.1186/s13045-016-0341-7.

[34] Mao Y, Lu MP, Lin H, Zhang DW, Liu Y, Li QD, Lv

ZG, Xu JR, Chen RJ, Zhu J. Prognostic significance of EBV latent membrane protein 1 expression in lymphomas: evidence from 15 studies [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60313.

(收稿日期:2017-09-01)