

# 儿童EB病毒原发性感染相关疾病研究进展

刘茂艳, 詹 学

重庆医科大学附属儿童医院消化科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

## 摘 要

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属嗜人类B淋巴细胞的DNA病毒, 儿童普遍易感。一旦感染后可在人体B淋巴细胞建立潜伏性感染, 终生携带病毒。在免疫力低下者体内通过多种途径导致复杂疾病, 如传染性单核细胞增多症、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、淋巴瘤等。对儿童EB病毒原发性感染相关性疾病的研究具有重要临床意义, 帮助实现患儿的早期诊治、合理治疗, 避免延误病情。

## 关键词

EB病毒, 慢性活动性EBV感染, EBV相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症, 弥漫大B细胞淋巴瘤, 伯基特淋巴瘤

## Related Research Progress of Epstein-Barr Virus Associated Diseases with Primary Infection in Children

Maoyan Liu, Xue Zhan

Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Epstein-Barr (EB) virus is a kind of DNA virus that belongs to human B lymphocytophilic DNA virus. Children are generally susceptible. Once infected, it could establish latent infection in human

**B lymphocytes, carrying the virus for life. In patients with impaired immunity, EBV infection could lead to complex and potentially refractory diseases, such as infectious mononucleosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis and lymphoma. It is of great clinical significance to study the diseases related to primary Epstein-Barr virus infection in children, which can help realize early diagnosis and treatment of children and avoid delaying their illness.**

## Keywords

**EBV, Chronic Active EBV Infection, EB Virus Associated Hemophagocytic Lymphoproliferative Disorder (EBV-HLH), Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), Burkitt's Lymphoma (BL)**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

EB 病毒于 1964 年由 Epstein 和 Barr 等人首次在非洲 Burkitt 淋巴瘤患者体内发现, 为 172 kb 的线性双链 DNA 病毒[1]。世界约 90% 以上的成人血清 EBV 抗体阳性。感染常发生于幼年期, 发展中国家的儿童大多在 5 岁时已呈血清学阳性[2]。EBV 主要通过呼吸道分泌物及唾液传播, 侵入机体后多呈隐性感染。发生原发性感染后, EBV 在 B 细胞和上皮细胞中持续存在, 当机体免疫功能下降时, 则可能引起多种疾病, 包括传染性单核细胞增多症、X 连锁淋巴增生性疾病、淋巴瘤等。其中多数疾病预后欠佳, 全世界每年约有 200,000 例癌症归因于 EBV [3]。

## 2. EB 病毒感染相关疾病

### 2.1. 传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是一种由EBV感染引起的人体单核-巨噬细胞系统急性增生性疾病, 多呈自限性, 为EBV感染最常见疾病。人群发病率约为 5/1,000 [4]。典型临床表现为发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝脾肿大、皮疹, 其前三者被称为传单“三联征” [5]。对儿童 IM 临床表现的流行病学调查结果显示, 临床症状体征分布为发热(97.51%)、咽峡炎(79.10%)、淋巴结肿大(68.66%)、眼睑浮肿(67.16%)、肝大(53.73%)、脾大(46.77%) [6]。IM 的诊断标准分为临床诊断标准及实验室诊断标准两种, 1) 临床标准: 异型淋巴细胞  $\geq 10\%$  以及伴有眼睑水肿、发热、咽峡炎及淋巴结、肝、脾肿大中的三项。2) 实验室诊断标准在满足临床标准的基础上, 需同时具备以下血清学证据中的任一项: ① 双份血清抗 CA-IgG 抗体效价 4 倍以上; ② 抗 CA-IgM 抗体阴性, 抗 CA-IgG 抗体阳性; ③ 抗 CA-IgM 抗体阳性、抗 CA-IgG 抗体阳性、抗 NA-IgG 阴性[6]。IM 尚无特异性的治疗手段, 以对症处理为主, 抗病毒治疗对于改善 IM 的预后是否有意义尚有争议。其病程约 6 周, 大多预后良好, 病死率极低, 不良预后包括进展为慢性活动性 EBV 感染、血液系统恶性疾病等[7]。

### 2.2. 慢性活动性 EBV 感染(Chronic Active EBV Infection, CAEBV)

EBV 通常感染 B 细胞及上皮细胞, 在部分情况下, EBV 也可感染 T 细胞、NK 细胞, 实现受感染细胞的永生(即在体外培养的细胞无限增殖), 宿主细胞中一些新的突变被证实与 CAEBV 的发病机制有关, 如 DDX3X、KMT2D、BCOR、KDM6A 和 TP53 [8] [9] [10]。感染后机体可出现类 IM 样症状: 发热、咽

峡炎、淋巴结肿大等,且病程迁延,超过3个月,外周血高病毒载量或血清学抗体阳性,受累组织内堆积EBV-DNA基因表达产物,将此种情况称为慢性活动性EBV感染(CAEBV)。根据受侵犯细胞类型可分为T细胞型、B细胞型、自然杀伤细胞(NK)型及混合型。T细胞型、NK细胞型多见于亚洲(日本及东亚为主),而B细胞型见于西方国家(美国多见),不同型别之间临床表现也有较大差异[11]。CAEBV一直被认为是儿童时期的疾病。然而,有较多研究报告提到成年患者人数在逐渐增加,诊断标准也经历了三次修订,1988年Jones等人首次报告在CAEBV患者体内发现了EBV阳性的T细胞及NK细胞[12],同年,Straus首次提出了CAEBV的诊断标准[13],2005年日本Okano发表CAEBV诊断建议指南[14],2016年世界卫生组织(WHO)将其纳入EBV相关T/NK细胞淋巴增殖性疾病(EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease, EBV-T/NK-LPD) [15]。鉴于CAEBV的复杂性及中国儿童的特点,中华医学会儿科分会感染学组及全国儿童EBV感染协作组提出了我国儿童CAEBV的诊断标准(2016) [16],见表1。

**Table 1.** Diagnostic criteria of CAEBV

**表 1.** CAEBV 的诊断标准

同时满足下列 1、2 和 3 条者,可以诊断 CAEBV

1. IM 样症状持续或反复发作 3 个月以上;

IM 样症状: 发热、淋巴结肿大和肝脾肿大;

IM 已报道的其他系统并发症: 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过敏)和心血管并发症(包括动脉瘤和心瓣膜病)等。

2. EBV 感染及引起组织病理损害的证据,满足下列条件之一

- 1) 血清 EBV 抗体滴度异常增高,包括抗 VCA-IgG  $\geq 1:640$  或抗 EA-IgG  $\geq 1:160$ , VCA-IgA 和(或) EA-IgA 阳性;
- 2) PBMC 中 EBV-DNA 水平高于  $1 \times 10^{2.5}$  copies/ $\mu\text{g}$ , 或血清、血浆 EBV-DNA 阳性;
- 3) 受累组织中 EBV-EBERs 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性;
- 4) Southern 杂交在组织或外周血细胞中检测出 EBV-DNA。

3. 排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现。

注: VCA: 衣壳抗原, EA: 早期抗原, PBMC: 外周血单个核细胞, EBMRs: EB 病毒编码小 RNA, LMP1: 潜伏膜蛋白 1。

CAEBV 的治疗目前唯一明确有效的是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。该病预后受型别及地域等因素影响,差异较大,总体欠佳,易合并其他血液系统恶性疾病。免疫抑制治疗(如蛋白酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等)、细胞毒药物化疗、单克隆抗体、自体细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)回输或自体造血干细胞移植(auto-HSCT)等方式可获得短期内临床缓解,但长期预后欠佳[17]。抗病毒治疗临床未见明显疗效。而基因靶点治疗、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂等治疗方式仍有待进一步探索。

### 2.3. EBV 相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-HLH)

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症又称为噬血细胞综合征,由 Janka 等[18]于 1975 年首次报道,是一组淋巴细胞和巨噬细胞免疫失调、过度活化所致的高炎症反应综合征,因发病机制的不同,可分为原发性和继发性两类,后者主要继发于感染、风湿免疫性疾病及恶性肿瘤性疾病,其中感染所致 HLH 发病率最高,而 EBV 感染则是亚洲国家中感染相关性 HLH 的首要病因,称为 EBV 相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-HLH),该病病情进展骤,临床治疗困难,病死率极高[19]。

该病以发热、肝脾淋巴结肿大、多浆膜腔积液等为主要临床表现, 神经系统及呼吸系统等多器官脏器均可受累。该病由国际组织细胞病协会指定的 HLH-94 及 HLH-04 方案两个诊断标准, 临床普遍采用 HLH-04 标准[18]。具体指标包括: 1) 发热超过 7 天, 热峰大于或等于 38.5℃; 2) 脾脏肿大(肋缘下 3 cm 以上); 3) 外周血中二系或者三系减少(包括血红蛋白小于 90 g/L, 血小板小于  $100 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值小于  $1.0 \times 10^9/L$ ); 4) 高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症(三酰甘油  $\geq 3.0$  mmol/L, 纤维蛋白原  $< 1.5$  g/L); 5) 血清铁蛋白升高( $\geq 500$  ng/ml); 6) 血浆可溶性 CD25 升高( $\geq 2400$  U/ml); 7) NK 活性下降或缺乏; 8) 骨髓、脾脏、脑脊液或淋巴结活检发现组织细胞增生并伴噬血细胞现象, 且无恶性疾病依据。符合上述 8 条中的 5 条则诊断成立。在此基础上确定有 EBV 感染, 并排除了恶性肿瘤及并发其他病毒感染, 即为 EBV-HLH 诊断成立。其一线治疗包括: HLH-94 方案与 HLH-2004 方案, HLH-94 方案由依托泊苷、地塞米松及环孢素组成, HLH-2004 方案, 即将环孢素提前至诱导缓解期使用, 对中枢神经系统 HLH 患者联合地塞米松及甲氨蝶呤鞘内注射治疗。目前临床上关于两种方案的选择争议较多。文献报道两者的五年生存率及中枢神经系统受累缓解率无明显差异, 故将 HLH-94 方案列为首选[20], 对一线治疗疗效欠佳患者可选用挽救治疗方案: 主要包括化疗、抗胸腺细胞球蛋白(anti-human thymocyte globulin, ATG)治疗、靶向治疗及造血干细胞移植等[21]。

## 2.4. EBV 相关的肿瘤性疾病

EBV 可表达多种基因产物, 被认为与多种恶性肿瘤的发生有关。Nilsson 在对原代 B 细胞的培养时发现, EBV 数量增多会明显促进 B 细胞的生长, 并会转化为永生的 B 淋巴细胞系[22]。近年来大量研究发现 EBV 在伯基特淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、经典型霍奇金淋巴瘤及 NK/T 细胞淋巴瘤中的检出率明显高于其他肿瘤[23]。目前已知的 EBV 表达基因产物有: 6 种核抗原(EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C、EBNALP, 3 种潜伏膜蛋白(LMP1、LMP2A、LMP2B)、2 种 EBV 编码的小多聚腺苷酸 RNA (EBER1、EBER2)和 BamHI-A 片段转录产物(BART)。EBV 潜伏感染的基因表达产物对淋巴瘤的发生发展起到促进作用, 不同的肿瘤又表现不同的潜伏模式, I 型潜伏感染的有胃癌及 Burkitt 淋巴瘤, 表达 EBER 和 EBNA1; II 型潜伏感染的有霍奇金淋巴瘤 HL、鼻咽癌及 NK/T 细胞淋巴瘤, 表达 LMP1、LMP2A、LMP2B、EBNA1、EBER; III 型潜伏感染主要见于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DCBCL)及免疫抑制患者的淋巴组织增生性疾病, 病毒表达所有的 EBNAs、LMPs、EBERs 和 BARTs; IV 型潜伏感染仅发生在健康病毒携带者的 B 细胞淋巴细胞中, 病毒表达 LMP2A、EBERs 和 BARTs [24] [25]。

### 2.4.1. 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)

霍奇金淋巴瘤是一类恶性肿瘤, 源于生发中心 B 细胞, 具有独特的临床病理学特征[26]。迄今为止, 霍奇金淋巴瘤的具体病因和发病机制尚无定论, 但普遍认为该病与遗传和环境易感因素密切相关, 并已有临床研究证实 EBV 感染与霍奇金淋巴瘤的发生存在显著相关性[27] [28]。其发病率在地域、性别和年龄等方面存在很大差异, 以欧美国家较高, 非洲次之, 亚洲最少。在欧美发达国家霍奇金淋巴瘤的发病年龄具有“双峰”特征, 分别在 15~39 岁及 50 岁以后; 而在中国, 发病年龄多在 30~40 岁, 呈单峰分布, 且女性显著低于男性[29]。1987 年 Weiss 等[30]首次报道在 HL 组织中 EBV-DNA 检出率为 20%~50%。后运用免疫组化及 EBER 原位免疫杂交检测到在里德-斯泰伯格氏细胞(HRS 细胞)内存在 EBV, 进一步证实了 EBV 与 HL 间的联系[31]。90%的 HL 以淋巴结肿大为首发症状, 由单组淋巴结逐渐扩散至全身淋巴结, 晚期可累及肝脾、骨髓等, 20%~30%患者可出现不明原因的发热、盗汗、体重下降、乏力、瘙痒等症状; 可分为经典型与结节性淋巴细胞为主型两大类, 后者少见; 经典型可分为: 4 种亚型: 结节硬化型、富于淋巴细胞型、混合细胞型、淋巴细胞消减型。根据分型分期治疗, 其中结节性淋巴细胞为主型

淋巴瘤一线化疗方案包括: ABVD 方案(多柔比星 + 博来霉素 + 长春花碱 + 达卡巴嗪)、CHOP 方案(环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松)、CVP 方案(环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松)等 ± 利妥昔单抗治疗。而经典型霍奇金淋巴瘤的治疗多采用放化疗结合, 缓解后可考虑联合自体造血干细胞移植作为巩固治疗, 部分复发或难治性患者可考虑选择 CD30 单抗或程序性细胞死亡蛋白 1 单抗作为解救治疗[32][33]。

#### 2.4.2. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL)

DLBCL 为非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型, 约占所有非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%, 具有发展迅速、侵袭性高、预后不佳的特点, 且具有独特的临床及生物学特征[34]。既往研究显示, DLBCL 中 EBV 阳性率大约在 5%~15% 之间[35]。另有研究发现 EBV 阳性的 DLBCL (EBV + DLBCL) 可累及各个年龄段, 且预后差[36][37]。据最新 NCCN 非霍奇金淋巴瘤指南修正版(2016 年), 已经将 EBV + DLBCL 列为 DLBCL 中的一种独立亚型。EBV + DLBCL 于 2003 年由 Oyama 提出[38], 描述了 EBV 阳性淋巴瘤增殖性疾病, 包括单克隆 B 淋巴细胞增殖性疾病及 DLBCL。与 EBV 阴性对照组相比, EBV + 肿瘤患者有更多的结外侵犯, 更具侵袭性, 更易耐药及复发, 总体生存率更差。以无痛性淋巴结肿大为初始表现, 逐渐累及胃肠道、肝脏、肺、皮肤、软组、骨等结外器官, 约 1/3 患者有恶病质表现。目前, 除传统标准化疗或联合利妥昔单抗的生物制剂治疗外, 可能采取的治疗方法还包括抗 EBV 疗法, 针对 EBV 的靶向免疫治疗, 或者 NF-KB 和 STAT3 通路的靶向治疗[39]。

#### 2.4.3. 伯基特淋巴瘤(Burkitt's Lymphoma, BL)

BL 是最早被证实与 EBV 感染相关的淋巴瘤, 具有高度侵袭性, 恶性程度高, 进展快, 常见于儿童。临床常表现为实体肿瘤、淋巴结巨块、类似急性白血病症状等, 超过 25% 患者有骨髓侵犯。WHO 根据临床和遗传学异质性, 将 BL 分为 3 类: 地方性、散发性和免疫缺陷相关性[40]。地方性 BL 主要发生于非洲赤道地区和巴布亚新几内亚的 4~7 岁儿童, 男女比为 3:1~2:1, 表现为显著的结外侵犯, 50% 肿瘤出现在下颌或肾, 但也可能发生于回肠末端、盲肠、大网膜、卵巢、肾和乳房, 并已证明与 EBV 感染有关。散发性 BL 分布于全球, 主要见于美国和欧洲, 占成人 NHL 的 1%~2% 和儿童 NHL 的 30%~40%, 大多数肿瘤发生在肠道和上呼吸道的淋巴组织, 且往往累及腹部。免疫缺陷性 BL 多发生于 HIV 感染者, 占免疫缺陷相关淋巴瘤的 30%。其治疗方案以化疗为主, 但 CHOP 方案疗效欠佳, 联合利妥昔单抗可改善长期生存率, 完全缓解者可考虑异基因造血干细胞移植[41]。

### 3. 展望

EB 病毒人群感染率极高, 可侵犯各个系统, 引发多样化的、不典型的临床症状和体征, 导致多种良恶性疾病。其致病机制复杂, 诊断有一定困难。目前虽有多种治疗方案(如: 抗病毒药物、化学疗法、免疫抑制剂、靶向治疗、细胞疗法、造血干细胞移植等), 但因个体差异, 部分患儿预后不容乐观。现今国内外关于 EB 病毒感染机制和治疗的研究, 尚未全面达成共识, EBV 相关疫苗作为预防 EBV 感染和治疗 EBV 相关疾病有待进一步探索。综上所述, 儿童 EB 病毒原发性感染相关疾病需早期临床诊断和长期随访, 做到提高警惕。

### 参考文献

- [1] Epstein, M.A., Achong, B.G. and Barr, Y.M. (1964) Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet*, **293**, 702-703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91524-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91524-7)
- [2] Nowalk, A. and Green, M. (2016) Epstein-Barr Virus. *Microbiology Spectrum*, **4**. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015>

- [3] Khan, G. and Hashim, M.J. (2014) Global Burden of Deaths from Epstein-Barr Virus Attributable Malignancies 1990-2010. *Infect Agent Cancer*, **9**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-9-38>
- [4] 尹静. 儿童传染性单核细胞增多症的临床治疗方法研究进展[J]. 中国处方药, 2019,17(6): 32-34.
- [5] 诸福棠实用儿科学(第8版)[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(7): 47.
- [6] 欧阳文献, 张慧, 刘静, 谭艳芳, 于四景, 唐莲, 等. 儿童传染性单核细胞增多症临床特征及治疗的单中心研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(1): 12-16.
- [7] 胡岩岩, 潘家华, 周浩泉. 儿童传染性单核细胞增多症临床及实验室检查特点分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1510-1513.
- [8] Jiang, L., Gu, Z.H., Yan, Z.X., Zhao, X., Xie, Y.Y., Zhang, Z.G., *et al.* (2015) Exome Sequencing Identifies Somatic Mutations of DDX3X in Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *Nature Genetics*, **47**, 1061-1066. <https://doi.org/10.1038/ng.3358>
- [9] Arai, A. (2018) Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: A Bi-Faceted Disease with Inflammatory and Neoplastic Elements. *Immunological Medicine*, **41**, 162-169. <https://doi.org/10.1080/25785826.2018.1556030>
- [10] Murata, T., Okuno, Y., Sato, Y., Watanabe, T. and Kimura, H. (2020) Oncogenesis of CAEBV Revealed: Intragenic Deletions in the Viral Genome and Leaky Expression of Lytic Genes. *Reviews in Medical Virology*, **30**, Article No. e2095. <https://doi.org/10.1002/rmv.2095>
- [11] Arai, A. (2019) Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00014>
- [12] Jones, J.F., Shurin, S., Abramowsky, C., Tubbs, R.R., Sciotto, C.G., Wahl, R., *et al.* (1988) T-Cell Lymphomas Containing Epstein-Barr Viral DNA in Patients with Chronic Epstein-Barr Virus Infections. *New England Journal of Medicine*, **318**, 733-741. <https://doi.org/10.1056/NEJM198803243181203>
- [13] Straus, S.E. (1988) The Chronic Mononucleosis Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*, **157**, 405-412. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.3.405>
- [14] Okano, M., Kawa, K., Kimura, H., Yachie, A., Wakiguchi, H., Maeda, A., *et al.* (2005) Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *American Journal of Hematology*, **80**, 64-69. <https://doi.org/10.1002/ajh.20398>
- [15] Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Harris, N.L., Stein, H., Siebert, R., *et al.* (2016) The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood*, **127**, 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- [16] 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. 儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- [17] Arai, A. (2021) The Road to Treating Chronic Active Epstein-Barr Viral Infection. *Rinsho Ketsueki*, **62**, 835-845.
- [18] Janka, G.E. (2007) Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *European Journal of Pediatrics*, **166**, 95-109. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0258-1>
- [19] Janka, G.E. and Lehmborg, K. (2014) Hemophagocytic Syndromes—An Update. *Blood Reviews*, **28**, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>
- [20] Bergsten, E., Horne, A., Arico, M., Astigarraga, I., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., *et al.* (2017) Confirmed Efficacy of Etoposide and Dexamethasone in HLH Treatment: Long-Term Results of the Cooperative HLH-2004 Study. *Blood*, **130**, 2728-2738. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>
- [21] Hayden, A., Park, S., Giustini, D., Lee, A.Y. and Chen, L.Y. (2016) Hemophagocytic Syndromes (HPSs) Including Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in Adults: A Systematic Scoping Review. *Blood Reviews*, **30**, 411-420. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.001>
- [22] Nilsson, K., Klein, G., Henle, W. and Henle, G. (1971) The Establishment of Lymphoblastoid Lines from Adult and Fetal Human Lymphoid Tissue and Its Dependence on EBV. *International Journal of Cancer*, **8**, 443-450. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910080312>
- [23] 吴克复, 郑国光, 马小彤, 宋玉华. EB病毒感染的多样性及其意义[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(7): 330-335.
- [24] Amon, W. and Farrell, P.J. (2005) Reactivation of Epstein-Barr Virus from Latency. *Reviews in Medical Virology*, **15**, 149-156. <https://doi.org/10.1002/rmv.456>
- [25] Murata, T. (2014) Regulation of Epstein-Barr Virus Reactivation from Latency. *Microbiology and Immunology*, **58**, 307-317. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12155>
- [26] Taylor, G.S., Long, H.M., Brooks, J.M., Rickinson, A.B. and Hislop, A.D. (2015) The Immunology of Epstein-Barr

- Virus-induced Disease. *Annual Review of Immunology*, **33**, 787-821. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
- [27] Vockerodt, M., Yap, L.F., Shannon-Lowe, C., Curley, H., Wei, W., Vrzalikova, K., *et al.* (2015) the Epstein-Barr Virus and the Pathogenesis of Lymphoma. *The Journal of Pathology*, **235**, 312-322. <https://doi.org/10.1002/path.4459>
- [28] 王思力, 方志鸿, 黄耘, 林志娟, 苏蕊. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  在不同类型淋巴瘤患者中的表达及其临床预后意义[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(12): 1107-1110.
- [29] Roemer, M.G., Advani, R.H., Ligon, A.H., Natkunam, Y., Redd, R.A., Homer, H., *et al.* (2016) PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2690-2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4482>
- [30] Weiss, L.M., Strickler, J.G., Warnke, R.A., Purtilo, D.T. and Sklar, J. (1987) Epstein-Barr Viral DNA in Tissues of Hodgkin's Disease. *The American Journal of Pathology*, **129**, 86-91.
- [31] Wu, T.C., Mann, R.B., Charache, P., Hayward, S.D., Staal, S. and Lambe, B.C., *et al.* (1990) Detection of EBV Gene Expression in Reed-Sternberg Cells of Hodgkin's Disease. *International Journal of Cancer*, **46**, 801-804. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910460509>
- [32] Shanbhag, S. and Ambinder, R.F. (2018) Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 116-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>
- [33] Wang, H.W., Balakrishna, J.P., Pittaluga, S., Purtilo, D.T. and Sklar, J. (2019) Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *British Journal of Haematology*, **184**, 45-59. <https://doi.org/10.1111/bjh.15614>
- [34] (1997) A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, **89**, 3909-3918. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.3909>
- [35] Tracy, S.I., Habermann, T.M., Feldman, A.L., Maurer, M.J., Dogan, A., Perepu, U.S., *et al.* (2018) Outcomes among North American Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Independent of Tumor Epstein-Barr Virus Positivity or Immunosuppression. *Haematologica*, **103**, 297-303. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.176511>
- [36] Park, S., Lee, J., Ko, Y.H., Han, A., Jun, H.J., Lee, S.C., *et al.* (2007) The Impact of Epstein-Barr Virus Status on Clinical Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*, **110**, 972-978. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-067769>
- [37] Witte, H.M., Merz, H., Biersack, H., Bernard, V., Riecke, A., Gebauer, J., *et al.* (2020) Impact of Treatment Variability and Clinicopathological Characteristics on Survival in Patients with Epstein-Barr-Virus Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **189**, 257-268. <https://doi.org/10.1111/bjh.16342>
- [38] Oyama, T., Ichimura, K., Suzuki, R., Suzumiya, J., Ohshima, K., Yatabe, Y., *et al.* (2003) Senile EBV+ B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinicopathologic Study of 22 Patients. *British Journal of Haematology*, **27**, 16-26. <https://doi.org/10.1097/00000478-200301000-00003>
- [39] Strnad, J. and Burke, J.R. (2007) I $\kappa$ B Kinase Inhibitors for Treating Autoimmune and Inflammatory Disorders: Potential and Challenges. *Trends in Pharmacological Sciences*, **28**, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.01.005>
- [40] Dunleavy, K., Little, R.F. and Wilson, W.H. (2016) Update on Burkitt Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **30**, 1333-1343. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.07.009>
- [41] Schmitz, R., Young, R.M., Ceribelli, M., Jhavar, S., Xiao, W., Zhang, M., *et al.* (2012) Burkitt Lymphoma Pathogenesis and Therapeutic Targets from Structural and Functional Genomics. *Nature*, **490**, 116-120. <https://doi.org/10.1038/nature11378>