

# EB病毒相关淋巴瘤研究进展

郝园园, 林森森\*

中国药科大学, 江苏 南京  
Email: \*chaphalss@126.com

收稿日期: 2021年3月7日; 录用日期: 2021年3月26日; 发布日期: 2021年4月2日

## 摘要

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属疱疹病毒群, 为双链DNA病毒, 超过90%的成年人为EBV健康携带者, 尽管在绝大多数携带者中无害, EBV却以不同比例存在于多种免疫力看似正常的不同类型淋巴瘤及上皮细胞肿瘤患者的癌细胞中, 包括伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤等。EBV相关淋巴瘤的发病机理与病毒基因表达及细胞基因表达间存在着复杂的关系, 现就几种常见淋巴瘤中EBV的作用机制及相关研究进展进行综述。

## 关键词

EB病毒, 伯基特淋巴瘤, 霍奇金淋巴瘤, 弥漫大B细胞淋巴瘤

# Research Progress of Epstein Barr Virus Associated Lymphoma

Yuanyuan Hao, Sensen Lin\*

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu  
Email: \*chaphalss@126.com

Received: Mar. 7<sup>th</sup>, 2021; accepted: Mar. 26<sup>th</sup>, 2021; published: Apr. 2<sup>nd</sup>, 2021

## Abstract

Epstein Barr virus (EBV) is a new type of virus. EBV belongs to herpesvirus group, which is double stranded DNA virus. More than 90% of adults are healthy EBV carriers. Although it is harmless in most of the carriers, EBV exists in different proportions in cancer cells of different types of lymphoma and epithelial cell tumor patients with normal immunity, including Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, etc. There is a complex relationship between

\*通讯作者。

the pathogenesis of EBV associated lymphoma and the gene expression of virus and cell. This article reviews the mechanism of EBV in several common lymphomas and the related research progress.

## Keywords

Eb Virus, Burkitt's Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Copyright © 2021 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. Epstein-Barr virus 概述

Epstein-Barr virus, EBV 属于疱疹病毒  $\gamma$  亚科, 为双链 DNA 病毒, 是由 Epstein 和 Barr 于 1964 年在 Burkitt 非洲儿童淋巴瘤细胞中发现的一种亲人类 B 淋巴细胞的病毒, 是最早发现的与人类肿瘤相关的病毒。EBV 具有嗜淋巴组织特性, 感染后可在人体长期潜伏, 超过 90% 的成年人为 EBV 健康携带者[1] [2]。当免疫系统正常时, EBV 通常不会危害健康, 但是当免疫力受到抑制时, EBV 可引发多种恶性淋巴瘤。尽管在绝大多数携带者中无害, EBV 却以不同比例存在于多种免疫力看似正常的不同类型淋巴瘤及上皮细胞肿瘤患者的癌细胞中, 例如在高发地区的 Burkitt 淋巴瘤患者中, 几乎所有的病人的肿瘤细胞中都存在 EBV [3] [4]。

大量研究表明, EBV 初次感染及感染后的过程中均受到 T 淋巴细胞参与的免疫控制[5] [6]。因此, EBV 感染在临床上往往表现为传染性单核细胞增多症, 典型症状是由抗原特异性 T 淋巴细胞引起的发热、咽炎和颈淋巴结肿大, 随后, 记忆性 T 淋巴细胞将存储于口咽部淋巴结中持续发挥免疫监控作用[7] [8]。而当体内 T 淋巴细胞出现损伤, 不受控制的增殖将发展为 EBV 阳性 B 淋巴细胞增生性疾病(B-LPD), 这一过程通常出现在以下两种免疫功能低下的情况中, 包括: 1) 干细胞或器官移植。2) T 淋巴细胞功能丧失的 HIV 阳性病人[9] [10]。

EBV 可通过与 C3d 高度相似的膜糖蛋白 Gp350/220 与 B 细胞 CR2/CD21 分子结合, 通过细胞内吞作用进入 B 细胞[11]。从 B 细胞至成熟的记忆 B 细胞均可在体外被 EBV 感染并转化为永生细胞系, 这种由 EBV 感染形成的 B 细胞系称为淋巴细胞样细胞系。在淋巴细胞样细胞系中, 启动子 Cp 或 Wp 启动病毒基因组编码下游 Mrna 及相应蛋白的表达, 主要基因产物包括: 1) EBV 核抗原(Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA): EBNA1-6, 分别称为 EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA-LP 和 EBNA3C。2) EBV 潜伏膜蛋白(Epstein-Barr latent membrane protein, LMP), LMP1, LMP2A 和 LMP2B。除上述蛋白外, 感染病毒后, 细胞还可产生 EBV 非编码 RNA, 包括 EBER1, EBER2, BARTs, EBV microRNA。根据特定 EBV 相关基因表达, 可简单分为三种类型, I 型(EBNA1), II 型(EBNA1, LMP1 和 LMP2), III 型(表达所有潜伏基因)。不同潜伏类型代表着 T 淋巴细胞对肿瘤的不同免疫应答以及预后状态。在几种主要的 EBV 相关淋巴瘤中, 实际情况更加复杂。I 型 EBV 感染主要出现在伯基特淋巴瘤中, 但在不同类型伯基特淋巴瘤中, EBV 状态并不相同。赤道非洲儿童中发生率较高的地方性 Burkitt 淋巴瘤, 几乎 100% 患者携带 EBV, 但在散发性 Burkitt 淋巴瘤中, 约 10%~80% 表达 EBV [12], 而 HIV 相关的 Burkitt 淋巴瘤中, 约 30%~40% 的患者可以检出 EBV [13]。弥漫大 B 淋巴瘤(Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤中最常见类型, 在中国, DLBCL 占有非霍奇金淋巴瘤中的 45.8%, 占有淋巴瘤

40.1% [14], 其中约 10% 为 EBV 阳性 DLBCL [15], 根据表达 EBV 相关蛋白不同还可分为 II 型或 III 型 EBV 感染。脓胸相关淋巴瘤(Pyothorax-associated lymphoma, PAL)属于慢性炎性相关性 DLBCL 中的一种, 其与 EBV 感染高度相关, 60% 为 III 型 EBV 潜伏感染。

## 2. EB 病毒与弥漫大 B 淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤: 是最常见的非霍奇金淋巴瘤。在全球范围内, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤占有非霍奇金淋巴瘤中的比例约为 40%, 是临床上最常见的恶性淋巴瘤。作为一组临床特征、形态学特点、免疫表型、分子生物学改变各异的肿瘤, DLBCL 可被不同的分型标准细分为多种亚型, 且不同亚型的 DLBCL 在临床过程以及对药物治疗的敏感性等方面存在显著差异。2008 年世界卫生组织(WHO)根据微阵列基因表达谱将 DLBCL 分为两种分子亚型: 生发中心样弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Germinal centre B-cell-like DLBCL)和活化 B 细胞样弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Activated B-cell-like DLBCL) [16]。随后, 新一代测序证实 GCB 与 ABC 型 DLBCL 存在不同的基因表达特征及基因突变类型[17]。

2008 年版 WHO 淋巴瘤分类中将“老年性 EBV + DLBCL”作为一个暂定亚类, 将 50 岁以上的 DLBCL 伴 EBV 感染的单克隆 B 细胞增殖性疾病定义为老年 EBV 阳性 DLBCL, 同时需满足免疫功能健全和既往无淋巴瘤病史两个条件, 这部分患者预后较 EBV 阴性 DLBCL 差[18]。但近年来发现越来越多的 EBV + DLBCL 出现在有免疫力年轻患者中, 其生物学行为与年龄 > 50 岁患者无显著差别[19] [20]。在 M. Cohen 等的研究中, 阿根廷地区儿童 EBV 阳性 DLBCL 发病率与成人近似, 甚至更高, 这与其他发展中国家儿童非霍奇金淋巴瘤研究结果相同[21]。因此, 2016 年版 WHO 分类明确其为一个疾病实体, 并将“老年”改为“非特指(NOS)”, 强调需要其他合并 EBV 感染的大 B 细胞淋巴瘤不归入此类, 如淋巴瘤样肉芽肿 [22]。

在亚洲, 老年 EBV 阳性 DLBCL 占有 DLBCL 的 8%~10% [23]。在西方国家, 其发生率较低, 小于 5% [24]。EBV 阳性 DLBCL 患者, 无论年龄, 均伴有不良的临床特征和病理学特点, 且不同年龄组间生存无显著性差异。EBV 阳性 DLBCL 表现为侵袭性的临床过程, 超过半数处于疾病进展期及预后较差的国际预后指数(international prognostic index, IPI), 中位生存期仅 24 个月[25]。

我国是 EBV 阳性 DLBCL 发病人数最多的国家, 由于 EBV 阳性 DLBCL 主要发生在年逾五十的老年群体, 随着人口老龄化的不断加剧, EBV 阳性 DLBCL 在我国的发病率将呈持续上升的趋势。前期研究认为老年性 EBV 阳性 DLBCL 是由年龄有关的 T 细胞免疫衰老无法对 EB 病毒相关免疫发挥有效的免疫作用导致。尽管 D. Cárdenas 等研究发现 EBV 阳性 DLBCL 的发生与 EB 病毒相关免疫反应发生改变, 效应型记忆 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞减少有关, 但仍需要进一步研究衰老与 EBV 阳性 DLBCL 之间的关联 [26]。老年性 EBV 阳性 DLBCL 在 EBV 类型上与 B-LPD 及 AIDS 后期 EBV 阳性弥漫大 B 相似, 通常表现为 III 型 EBV 潜伏感染[27]。有研究表明, EBV 编码 B 细胞转化必须的 EBNA3 实际上可能会对 EBV 致癌作用产生抑制, 感染 EBNA3B 缺失病毒的 B 细胞表现出更强的增值能力[28]。与老年性 DLBCL 相比, 在更年轻病人, EBV 潜伏基因常表现为 II 型感染, 这可能与更复杂的发病机理有关。通常认为, ABC 型 DLBCL 相较于 GCG 型有着更差的治疗效果, 用时 EBV 更多在结外区域的存在将加剧这一种预后不良。

由于 EBV 的存在, EBV 阳性 ABC 型 DLBCL 常出现免疫球蛋白重排的单克隆性增值。与 EBV 阴性 DLBCL 相比, EBV 阳性 DLBCL 有着更少的染色体突变出现, 细胞遗传学分析表明, 除淋巴瘤常见突变 MYC, BCL2, BCL6 位点外, EBV 阳性 DLBCL 仍未被发现较典型的改变[29]。ABC 型 DLBCL 中, 遗传损伤导致 NF- $\kappa$ B 通路的持续激活和慢性活化的 BCR 信号传导通路, 这解释了其浆母细胞表型和耐药性 [30]。在正常的 B 淋巴细胞中, NF- $\kappa$ B 激活靶基因 IRF4, 随后通过反式激活 PRDM1/blimp-1, 从而诱导

细胞分化。而 ABC 型 DLBCLs 中, Nf-kb 通路持续激活, 但 PRDM1 则由于基因点突变, 缺失或外因等被沉默, 因此肿瘤细胞在浆母细胞期持续增殖[31] [32] [33]。另外, Nf-kb 上调抑制凋亡蛋白 Bcl-XL, cIAP1, cIAP 2 将导致化疗难治性[34]。在大部分 EBV 阳性 DLBCL 中存在 LMP-1 表达, 同样将显著的激活 Nf-kb 通路, 这也解释了 EBV 对 DLBCL 难治性的另一种影响。Harumi Kato 等利用基因富集分析和基因本体分析将老年性 EBV 阳性 DLBCL 与 EBV-DLBCL 进行比对, 发现除 Nf-kb 通路外, EBV 阳性肿瘤中还存在着免疫及炎症相关通路的高表达, 包括 JAK/STAT, NOD 受体, Toll 样受体信号通路。在其体外研究中, ABC 型 DLBCL 和 GCB 型 DLBCL 在 EBV 感染后, STAT 通路和 Nf-kb 通路均会发生上调[35]。

脓胸相关淋巴瘤是长期慢性炎症引起的一种比较典型的 EBV 阳性肿瘤, 其发生主要与使用人造气胸治疗结核性胸膜炎导致的长期胸膜腔积液或胸膜炎有关[36], 由慢性炎症发展到恶性淋巴瘤通常超过 10 年时间, 常发病于 65~70 岁病人, 这一疾病似乎与性别有一定的关联, 男性会有更高的发病几率, 与女性之间对比大概是 4:1。Sanchez-Gonzalez B 等研究发现骨骼及关节植入金属所引起的慢性炎症也和 EBV 阳性 DLBCL 之间存在一定的关联[37]。PAL 在 EBV 类型上通常表现为 III 型潜伏感染, 在慢性炎症处, EBV 通常通过上调免疫抑制剂 IL-10 [38] [39]、自分泌促进因子 IL-6 [40], 下调 MHC Class I 表达[41], 以及 EBNA3B 显性突变使得 B 细胞发生转化[42]。此外, 微阵列分析表明, 与常规 DLBCL 相比, IFI27 是 PAL 最典型的表达基因之一, IFI27 的表达将伴随慢性炎症的整个过程, 但关于 IFI27 在淋巴瘤形成中的作用还仍未得到明确的解释[43]。

HIV 相关 DLBCLs, 根据细胞形态学, 可分为中心母细胞型和免疫母细胞型。免疫母细胞型是发生在 ADIS 中最常见的类型, 其中 EBV 阳性感染率约为 90% [44]。Aaron Arvey 等研究发现, 在非生发中心型 HIV 相关 DLBCL 中, 27/48 例为 EBV 阳性, 并且在 I 型、II 型、III 型 EBV 潜伏感染中表现出来平均分布的趋势。而在生发中心类型 HIV 相关 DLBCL 中, 25/98 型为 EBV 阳性, 其中 76% 为 I 型 EBV 潜伏感染[45]。

### 3. EB 病毒与伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤: 是一种高侵袭性非霍奇金 B 细胞淋巴瘤, 由 Denis Parsons Burkitt 在 1958 年于非洲首先报告。它是最早被证实与 EB 病毒感染相关的淋巴瘤, 也是第一种被发现与病毒相关的人类肿瘤[46], 具有恶性程度高, 进展快的特点, 其细胞倍增时间通常为 24~48 h, 常发病于儿童[47]。根据临床和生物学特征, 世界卫生组织将伯基特淋巴瘤划分为三类: 地方型、散发型(主要指发生于非疟疾地区)和免疫缺陷相关性。

地方型伯基特淋巴瘤与疟疾感染有很大关联, 并且几乎所有地方型 BL 病例中均可发现 EB 病毒感染[3]。有研究称, EB 病毒是地方型伯基特淋巴瘤的直接成因。EBV 能够引起体外培养 B 细胞永生, 在肿瘤发生前, 通常可在儿童体内发现高水平的 EB 病毒抗体滴度[48]。但是, EBV 感染 B 细胞与地方型 BL 发生之间的相关机制仍未被阐明。在所有地方型 BL 中, EB 病毒均表达 EBNA1 蛋白, 其余潜伏和促细胞溶解转录同样可在部分肿瘤中出现, 提示 EBNA1 在其中起到重要的作用[49]。缺失的 EBNA2 能够导致细胞中 EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C 基因的表达[50], 有报道, EBNA2 基因缺失的细胞通常表现出更强的抗凋亡能力, 因此有可能 EBNA2 为肿瘤发生提供优势[51]。在地方型 BL 中, EB 病毒可以通过表达 EBNA1 蛋白, BHRF1 蛋白, EBER 转录或后生的改变使得 MYC 发生转位, 随后 EBV 潜伏膜蛋白 LMP1 对促凋亡蛋白 BIM 产生抑制, 从而阻止了 B 细胞发生凋亡[52] [53]。SA Kamranvar 研究发现, EBV 能够促进被感染细胞基因不稳定性, 端粒功能失常, 诱导感染细胞 DNA 损伤, 因此, 这也许是促使肿瘤发生的潜在原因[54]。在最近研究中, EBNA1 被认为能够下调多种抑制 B 细胞生存的基因, 同时 EBNA1 能够抑制细胞凋亡。蛋白质组学研究发现, EBNA1, P53, Mdm2 均存在与泛素酶 USP7 N 端 TRAF 区域

的结合位点[55] [56] [57], 但与 P53, Mdm2 相比, EBNA1 有着更高的亲和力, 因此, EBNA1 能够竞争性干扰 P53, Mdm2 活性[58] [59] [60]。另外, EBNA1 还能通过与 Sp1 宿主蛋白提高 B 淋巴细胞中生存素水平。通过以上两种方式, EBNA1 在 B 淋巴细胞中抑制细胞凋亡的发生[61]。

关于伯基特淋巴瘤起始于生发中心 B 细胞还是记忆 B 细胞目前还存在争议, 这一问题同样与地方型 BL 中 EBV 存在相关。在健康宿主中, EBV 潜伏感染于外周血的记忆 B 细胞当中。Donna Hochberg 等的研究发现, 当肿瘤起源于 EBV 潜伏感染记忆 B 细胞时, 肿瘤仅表达 EBNA1, 这一结果与地方型伯基特淋巴瘤存在着一定的一致性[62]。

尽管 EB 病毒存在于大多地方型伯基特淋巴瘤中, 在其他类型伯基特淋巴瘤中则更少出现, 缺失的 EB 病毒可能与肿瘤细胞分裂时病毒的丢失有关。在 Cristiana Bellan 的研究中, EBV 阳性较 EBV 阴性伯基特淋巴瘤存在更高概率的免疫球蛋白可变区基因的体细胞突变和抗原选择性, 因此可能根据 EB 病毒感染与否, 伯基特淋巴瘤起源于不同 B 细胞类型。一种可能的解释是, EBV 阳性伯基特淋巴瘤起源于记忆细胞, 而 EBV 阴性伯基特淋巴瘤起源于生发中心[63]。

#### 4. EB 病毒与霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤: 是近年来发病率较高的一种疾病, 同时也是治愈率非常高的淋巴类恶性肿瘤。1832 年, Thomas Hodgkin 首次发现相关病例。1865 年, Wilks 将类似病例命名为霍奇金病。在随后的 1989 年和 1902 年, Sternberg 和 Reed 分别描述了霍奇金病中肿瘤细胞为一种体积大, 常为多核的巨细胞, 现称为 Sternberg-Reed 细胞。2008 年版世界卫生组织淋巴瘤分类将霍奇金淋巴瘤分为经典型霍奇金淋巴瘤 (Classical Hodgkin lymphoma, CHL) 和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (Nodular lymphocyte predominant HL, NLPHL)。其中, NLPHL 较少为 EBV 阳性。经典型霍奇金淋巴瘤又可分为结节硬化型霍奇金淋巴瘤 (Nodular sclerosing HL, NSHL)、混合细胞型霍奇金淋巴瘤 (Mixed cellularity type Hodgkin lymphoma, MCHL)、富于淋巴细胞性经典霍奇金淋巴瘤 (Lymphocyte rich Hodgkin Lymphoma, LRCHL)、淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤 (Lymphocyte depleted Hodgkin Lymphoma, LDHL) [64], 在这四种类型淋巴瘤中, 肿瘤组织中霍奇金/里-斯细胞仅占 1%~2% [65], 其余绝大部分为大量非肿瘤性炎性背景, 包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、纤维母细胞等, 因此肿瘤微环境对 HL 同样至关重要[66]。

经典型霍奇金淋巴瘤中 EB 病毒感染率与患者的年龄, 性别, 种族, 地区均存在一定的关联。发达国家中, EB 病毒感染率约为 30%~50%, 在发展中国家中有更高的 EB 病毒感染率。EBV 阳性病例多发生于小于 10 岁儿童和大于 80 岁成年当中。其中, 儿童可能是由于初次 EBV 感染并且儿童中, 而在老年人当中则可能与免疫力低下有关[67]。

尽管, cHL 并不是 AIDS 中典型病例, 但较正常人群, AIDS 患者有着 10 倍的 cHL 患病率, 并且发生类型多为 EBV 阳性混合细胞型和淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤[44]。cHL 在 CD4+T 细胞数较少的病人中发病晚于 HIV 相关伯基特淋巴瘤, 并且在 HAART 治疗后, cHL 发病率有轻微的升高[68]。这可能与在伯基特淋巴瘤中, CD4+T 抑制 EB 病毒感染 B 淋巴细胞, 而在 cHL 中, CD4+T 淋巴细胞能够构成肿瘤细胞微环境有关。

EBV 阳性 cHL 中, Eb 病毒通常为 II 型潜伏感染, 主要表达 EBV 核抗原 EBNA1, 潜伏膜蛋白 LMP1 和 LMP2A, 除此之外还转录非编码 RNA, EBER 和 BART。LMP1 通过模仿 CD40 受体, 能够激活下游 NF- $\kappa$ B, JAK/STAT 和 PI3K 信号传导通路, 从而诱导生发中心 B 淋巴细胞转录改变[69]。另外, LMP1 还可能通过抑制病毒裂解周期的作用, 使细胞逃避死亡。Vrzalikova K 等研究发现 LMP1 通过干扰 Blimp1 转录抑制浆细胞分化[70]。关于 LMP2 在霍奇金淋巴瘤的作用, 目前还未得到合理的解释, 鉴于 LMP2 类似于 BCR 通路, 而 BCR 和 LMP2 在 HRS 细胞中关键下游通路的缺失, 因此认为 LMP2 可能仅在 BCR

通路正常的早期 HRS 前体细胞中发挥作用[71]。另外, 由于 LMP2 在 EBV 阳性霍奇金淋巴瘤中较高的阳性比例, 也可能 LMP2 存在除 BCR 通路外其他重要作用。

尽管 EBV 阴性与 EBV 阳性 cHL 在形态和表型上有一定的相似性, 但越来越多发现证明它们发病机理的不同。几乎所有 BCR 功能缺失的 cHL 为 EBV 阳性 cHL 这一现象表明 EB 病毒能够使得 BCR 功能缺失的生发中心 B 细胞逃避凋亡[72]。TNFAIP3, 编码锌指蛋白 A20, 是一种新的 cHL 肿瘤抑制基因, 它能够抑制 Nf-kb 活性。这一基因更频繁的在 EBV 阴性 cHL 中发生突变, 表明 EBV 能够功能性的代替突变解除锌指蛋白 A20 的肿瘤抑制作用[73] [74]。最后, Leonard S 等研究发现, EB 病毒感染能够诱导霍奇金淋巴瘤相关的生发中心 B 细胞表观遗传和转录组的改变[75]。因此, 在病理上, EB 病毒通过对关键细胞突变的补偿作用使得肿瘤细胞逃避死亡, 并使得 HRS 前体细胞增殖。

## 5. 结语和未来展望

近年来, 人们认识到, EB 病毒与多种疾病发生有关。在淋巴瘤中, EBV 阳性病人相对于 EBV 阴性的预后普遍较差且化疗效果不理想。目前已有多项研究试图从免疫逃避、感染细胞转化等方面阐述 EB 病毒感染对淋巴瘤发生的影响, 但不同 EBV 阳性肿瘤中 EBV 表达谱并不一致, EBV 影响也不尽相同, 因此, 关于 EBV 对淋巴瘤发生的影响仍需要不断的研究。

在治疗 EBV 阳性淋巴瘤上, 除传统化疗、针对 EBV 的抗病毒治疗外, 人们正在探索更加有效的治疗方法, 如: 过继性 CTL 治疗、肿瘤疫苗、EBV 活化诱导剂等, 虽然目前还存着免疫原性较弱、肿瘤细胞耐药、毒副作用强等诸多问题, 治疗方案还有待进一步研究, 但随着人们对 EBV 与淋巴瘤关系的了解加深, 同时分子生物学研究的不断深入, 可以帮助我们更好的选择治疗靶点, 动态监测疗效, 评估预后, 从多角度思考 EBV 相关淋巴瘤的治疗方向, 相信未来终将攻克 EBV 阳性淋巴瘤这一难治疾病。

## 参考文献

- [1] Young, L.S., Yap, L.F. and Murray, P.G. (2016) Epstein-Barr Virus: More than 50 Years Old and Still Providing Surprises. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 789. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.92>
- [2] Cohen, M., Narbaitz, M., Metrebian, F., et al. (2014) Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Association Is Not Only Restricted to Elderly Patients. *International Journal of Cancer*, **135**, 2816-2824. <https://doi.org/10.1002/ijc.28942>
- [3] Molyneux, E.M., Rochford, R., Griffin, B., et al. (2012) Burkitt's Lymphoma. *The Lancet*, **379**, 1234-1244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X)
- [4] Thorley-Lawson, D.A. (2001) Epstein-Barr Virus: Exploiting the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **1**, 75-82. <https://doi.org/10.1038/35095584>
- [5] Jiang, X.N., Yu, B.H., Yan, W.H., Lee, J., Zhou, X.Y. and Li, X.Q. (2019) Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Features Disrupted Antigen Capture/Presentation and Hijacked T-Cell Suppression. *Oncoimmunology*, **9**, Article ID: 1683346. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1683346>
- [6] Long, H.M. (2018) Targeting EBV-Positive B- and T/NK-Cell Lymphomas. *Blood*, **132**, 2315-2316. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-878587>
- [7] Hislop, A.D., Kuo, M., Drake-Lee, A.B., et al. (2005) Tonsillar Homing of Epstein-Barr Virus-Specific CD8+ T Cells and the Virus-Host Balance. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 2546-2555. <https://doi.org/10.1172/JCI24810>
- [8] Woon, H.G., Braun, A., Li, J., et al. (2016) Compartmentalization of Total and Virus-Specific Tissue-Resident Memory CD8+ T Cells in Human Lymphoid Organs. *PLOS Pathogens*, **12**, e1005799. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005799>
- [9] Morscio, J., Finalet Ferreira, J., Vander Borgh, S., et al. (2017) Identification of Distinct Subgroups of EBV-Positive Post-Transplant Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Modern Pathology*, **30**, 370-381. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.199>
- [10] Perret, J.L., Moussavou-Kombila, J.B., Delaporte, E., et al. (2003) Prevalence of Hepatitis B and C Virus, HTLV-1 and HIV in Type B Lymphoproliferative Syndromes in Gabon. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, **96**, 275-278.
- [11] Ogembo, J.G., Murawski, M.R., McGinnes, L.W., et al. (2015) A Chimeric EBV gp350/220-Based VLP Replicates the

- Virion B-Cell Attachment Mechanism and Elicits Long-Lasting Neutralizing Antibodies in Mice. *Journal of Translational Medicine*, **13**, 50. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0415-2>
- [12] Queiroga, E.M., Gualco, G., Weiss, L.M., *et al.* (2008) Burkitt Lymphoma in Brazil Is Characterized by Geographically Distinct Clinicopathologic Features. *American Journal of Clinical Pathology*, **130**, 946-956. <https://doi.org/10.1309/AJCP64YOHAWLUMPK>
- [13] Guech-Ongey, M., Simard, E.P., Anderson, W.F., *et al.* (2010) AIDS-Related Burkitt Lymphoma in the United States: What Do Age and CD4 Lymphocyte Patterns Tell Us about Etiology and/or Biology? *Blood*, **116**, 5600-5604. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-275917>
- [14] 中华医学会血液学分会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819.
- [15] 陈少红, 叶子茵, 杨静, 等. 老年性 EBV 阳性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床病理特征[J]. 诊断病理学杂志, 2015(11): 661-664+668.
- [16] Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., *et al.* (2000) Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Identified by Gene Expression Profiling. *Nature*, **403**, 503-511. <https://doi.org/10.1038/35000501>
- [17] Pasqualucci, L. and Dalla-Favera, R. (2015) The Genetic Landscape of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Seminars in Hematology*, **52**, 67-76. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.01.005>
- [18] Jaffe, E., Swerdlow, S.H.C.E., Campo, E., *et al.* (2008) WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon.
- [19] Nicolae, A., Pittaluga, S., Abdullah, S., *et al.* (2015) EBV-Positive Large B-Cell Lymphomas in Young Patients: A Nodal Lymphoma with Evidence for a Tolerogenic Immune Environment. *Blood*, **126**, 863-872. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-630632>
- [20] Said, J. (2015) The Expanding Spectrum of EBV+ Lymphomas. *Blood*, **126**, 827-828. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648097>
- [21] Cohen, M., Vistarop, A.G., Huaman, F., *et al.* (2017) Cytotoxic Response against Epstein Barr Virus Coexists with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Tolerogenic Microenvironment: Clinical Features and Survival Impact. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 10813. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11052-z>
- [22] Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., *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>
- [23] Adam, P., Bonzheim, I., Fend, F., *et al.* (2011) Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphomas of the Elderly. *Advances in Anatomic Pathology*, **18**, 349-355. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318229bf08>
- [24] Hoeller, S., Tzankov, A., Pileri, S.A., *et al.* (2010) Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Elderly Patients Is Rare in Western Populations. *Human Pathology*, **41**, 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.07.024>
- [25] Oyama, T., Yamamoto, K., Asano, N., *et al.* (2007) Age-Related EBV-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders Constitute a Distinct Clinicopathologic Group: A Study of 96 Patients. *Clinical Cancer Research*, **13**, 5124-5132. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2823>
- [26] Cardenas, D., Velez, G., Orfao, A., *et al.* (2015) Epstein-Barr Virus-Specific CD8(+) T Lymphocytes from Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Are Functionally Impaired. *Clinical and Experimental Immunology*, **182**, 173-183. <https://doi.org/10.1111/cei.12682>
- [27] Ok, C.Y., Papathomas, T.G., Medeiros, L.J., *et al.* (2013) EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Elderly. *Blood*, **122**, 328-340. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-489708>
- [28] White, R.E., Ramer, P.C., Naresh, K.N., *et al.* (2012) EBNA3B-Deficient EBV Promotes B Cell Lymphomagenesis in Humanized Mice and Is Found in Human Tumors. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 1487-1502. <https://doi.org/10.1172/JCI58092>
- [29] Sebastian, E., Alcoceba, M., Martin-Garcia, D., *et al.* (2016) High-Resolution Copy Number Analysis of Paired Normal-Tumor Samples from Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Annals of Hematology*, **95**, 253-262. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2552-3>
- [30] Shaffer, A.L., Young, R.M. and Staudt, L.M. (2012) Pathogenesis of Human B Cell Lymphomas. *Annual Review of Immunology*, **30**, 565-610. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075027>
- [31] Mandelbaum, J., Bhagat, G., Tang, H., *et al.* (2010) BLIMP1 Is a Tumor Suppressor Gene Frequently Disrupted in Activated B Cell-Like Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Cell*, **18**, 568-579. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.030>
- [32] Pasqualucci, L., Compagno, M., Houldsworth, J., *et al.* (2006) Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 Gene in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, **203**, 311-317. <https://doi.org/10.1084/jem.20052204>

- [33] Tam, W., Gomez, M., Chadburn, A., *et al.* (2006) Mutational Analysis of PRDM1 Indicates a Tumor-Suppressor Role in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Blood*, **107**, 4090-4100. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3778>
- [34] Lam, L., Davis, R., Pierce, J., *et al.* (2005) Small Molecule Inhibitors of IkappaB Kinase Are Selectively Toxic for Subgroups of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Defined by Gene Expression Profiling. *Clinical Cancer Research*, **11**, 28-40.
- [35] Kato, H., Karube, K., Yamamoto, K., *et al.* (2014) Gene Expression Profiling of Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Elderly Reveals Alterations of Characteristic Oncogenetic Pathways. *Cancer Science*, **105**, 537-544. <https://doi.org/10.1111/cas.12389>
- [36] Loong, F., Chan, A.C., Ho, B.C., *et al.* (2010) Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated with Chronic Inflammation as an Incidental Finding and New Clinical Scenarios. *Modern Pathology*, **23**, 493-501. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.168>
- [37] Sanchez-Gonzalez, B., Garcia, M., Montserrat, F., *et al.* (2013) Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated with Chronic Inflammation in Metallic Implant. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, e148-e151. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8250>
- [38] Kanno, H., Naka, N., Yasunaga, Y., *et al.* (1997) Production of the Immunosuppressive Cytokine Interleukin-10 by Epstein-Barr-Virus-Expressing Pyothorax-Associated Lymphoma: Possible Role in the Development of Overt Lymphoma in Immunocompetent Hosts. *The American Journal of Pathology*, **150**, 349-357.
- [39] Kanno, H., Naka, N., Yasunaga, Y., *et al.* (1997) Role of an Immunosuppressive Cytokine, Interleukin-10, in the Development of Pyothorax-Associated Lymphoma. *Leukemia*, **11**, 525-526.
- [40] Kanno, H., Yasunaga, Y., Iuchi, K., *et al.* (1996) Interleukin-6-Mediated Growth Enhancement of Cell Lines Derived from Pyothorax-Associated Lymphoma. *Laboratory Investigation*, **75**, 167-173.
- [41] Kanno, H., Ohsawa, M., Hashimoto, M., *et al.* (1999) HLA-A Alleles of Patients with Pyothorax-Associated Lymphoma: Anti-Epstein-Barr Virus (EBV) Host Immune Responses during the Development of EBV Latent Antigen-Positive Lymphomas. *International Journal of Cancer*, **82**, 630-634. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990827\)82:5<630::AID-IJC2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990827)82:5<630::AID-IJC2>3.0.CO;2-D)
- [42] Kanno, H., Nakatsuka, S., Iuchi, K., *et al.* (2000) Sequences of Cytotoxic T-Lymphocyte Epitopes in the Epstein-Barr Virus (EBV) Nuclear Antigen-3B Gene in a Japanese Population with or without EBV-Positive Lymphoid Malignancies. *International Journal of Cancer*, **88**, 626-632. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20001115\)88:4<626::AID-IJC17>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20001115)88:4<626::AID-IJC17>3.0.CO;2-Q)
- [43] Nishiu, M., Tomita, Y., Nakatsuka, S., *et al.* (2004) Distinct Pattern of Gene Expression in Pyothorax-Associated Lymphoma (PAL), a Lymphoma Developing in Long-Standing Inflammation. *Cancer Science*, **95**, 828-834. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb02189.x>
- [44] Cesarman, E. (2013) Pathology of Lymphoma in HIV. *Current Opinion in Oncology*, **25**, 487-494. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000432525.70099.a4>
- [45] Arvey, A., Ojesina, A.I., Peadarallu, C.S., *et al.* (2015) The Tumor Virus Landscape of AIDS-Related Lymphomas. *Blood*, **125**, e14-e22. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-599951>
- [46] Epstein, M.A., Achong, B.G. and Barr, Y.M. (1964) Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *The Lancet*, **1**, 702-703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91524-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91524-7)
- [47] Burkitt, D.P. (1969) Etiology of Burkitt's Lymphoma—An Alternative Hypothesis to a Vectored Virus. *Journal of the National Cancer Institute*, **42**, 19-28.
- [48] Geser, A., de The, G., Lenoir, G., *et al.* (1982) Final Case Reporting from the Ugandan Prospective Study of the Relationship between EBV and Burkitt's Lymphoma. *International Journal of Cancer*, **29**, 397-400. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910290406>
- [49] Niedobitek, G., Agathangelou, A., Rowe, M., *et al.* (1995) Heterogeneous Expression of Epstein-Barr Virus Latent Proteins in Endemic Burkitt's Lymphoma. *Blood*, **86**, 659-665. <https://doi.org/10.1182/blood.V86.2.659.bloodjournal862659>
- [50] Kelly, G., Bell, A. and Rickinson, A. (2002) Epstein-Barr Virus-Associated Burkitt Lymphomagenesis Selects for Downregulation of the Nuclear Antigen EBNA2. *Nature Medicine*, **8**, 1098-1104. <https://doi.org/10.1038/nm758>
- [51] Kelly, G.L., Milner, A.E., Tierney, R.J., *et al.* (2005) Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2 (EBNA2) Gene Deletion Is Consistently Linked with EBNA3A, -3B, and -3C Expression in Burkitt's Lymphoma Cells and with Increased Resistance to Apoptosis. *Journal of Virology*, **79**, 10709-10717. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.16.10709-10717.2005>
- [52] Rowe, M., Kelly, G.L., Bell, A.I., *et al.* (2009) Burkitt's Lymphoma: The Rosetta Stone Deciphering Epstein-Barr Virus Biology. *Seminars in Cancer Biology*, **19**, 377-388. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2009.07.004>
- [53] Paschos, K., Smith, P., Anderton, E., *et al.* (2009) Epstein-Barr Virus Latency in B Cells Leads to Epigenetic Repres-



- sion and CpG Methylation of the Tumour Suppressor Gene Bim. *PLOS Pathogens*, **5**, e1000492. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000492>
- [54] Kamranvar, S.A., Gruhne, B., Szeles, A., *et al.* (2007) Epstein-Barr Virus Promotes Genomic Instability in Burkitt's Lymphoma. *Oncogene*, **26**, 5115-5123. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210324>
- [55] Holowaty, M.N., Zeghouf, M., Wu, H., *et al.* (2003) Protein Profiling with Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 Reveals an Interaction with the Herpesvirus-Associated Ubiquitin-Specific Protease HAUSP/USP7. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 29987-29994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303977200>
- [56] Li, M., Chen, D., Shiloh, A., *et al.* (2002) Deubiquitination of p53 by HAUSP Is an Important Pathway for p53 Stabilization. *Nature*, **416**, 648-653. <https://doi.org/10.1038/nature737>
- [57] Li, M., Brooks, C.L., Kon, N., *et al.* (2004) A Dynamic Role of HAUSP in the p53-Mdm2 Pathway. *Molecular Cell*, **13**, 879-886. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(04\)00157-1](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(04)00157-1)
- [58] Holowaty, M.N., Sheng, Y., Nguyen, T., *et al.* (2003) Protein Interaction Domains of the Ubiquitin-Specific Protease, USP7/HAUSP. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 47753-47761. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307200200>
- [59] Saridakis, V., Sheng, Y., Sarkari, F., *et al.* (2005) Structure of the p53 Binding Domain of HAUSP/USP7 Bound to Epstein-Barr Nuclear Antigen 1 Implications for EBV-Mediated Immortalization. *Molecular Cell*, **18**, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.02.029>
- [60] Sheng, Y., Saridakis, V., Sarkari, F., *et al.* (2006) Molecular Recognition of p53 and MDM2 by USP7/HAUSP. *Nature Structural & Molecular Biology*, **13**, 285-291. <https://doi.org/10.1038/nsmb1067>
- [61] Lu, J., Murakami, M., Verma, S.C., *et al.* (2011) Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 (EBNA1) Confers Resistance to Apoptosis in EBV-Positive B-Lymphoma Cells through Up-Regulation of Survivin. *Virology*, **410**, 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.10.029>
- [62] Hochberg, D., Middeldorp, J.M., Catalina, M., *et al.* (2004) Demonstration of the Burkitt's Lymphoma Epstein-Barr Virus Phenotype in Dividing Latently Infected Memory Cells *In Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 239-244. <https://doi.org/10.1073/pnas.2237267100>
- [63] Bellan, C., Lazzi, S., Hummel, M., *et al.* (2005) Immunoglobulin Gene Analysis Reveals 2 Distinct Cells of Origin for EBV-Positive and EBV-Negative Burkitt Lymphomas. *Blood*, **106**, 1031-1036. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0168>
- [64] Pileri, S.A., Ascani, S., Leoncini, L., *et al.* (2002) Hodgkin's Lymphoma: The Pathologist's Viewpoint. *Journal of Clinical Pathology*, **55**, 162-176. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.3.162>
- [65] Mathas, S., Hartmann, S. and Kuppers, R. (2016) Hodgkin Lymphoma: Pathology and Biology. *Seminars in Hematology*, **53**, 139-147. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.05.007>
- [66] Aldinucci, D., Celegato, M. and Casagrande, N. (2016) Microenvironmental Interactions in Classical Hodgkin Lymphoma and Their Role in Promoting Tumor Growth, Immune Escape and Drug Resistance. *Cancer Letters*, **380**, 243-252. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.10.007>
- [67] Glaser, S.L., Lin, R.J., Stewart, S.L., *et al.* (1997) Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Disease: Epidemiologic Characteristics in International Data. *International Journal of Cancer*, **70**, 375-382. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19970207\)70:4<375::AID-IJC1>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970207)70:4<375::AID-IJC1>3.0.CO;2-T)
- [68] Carroll, V. and Garzino-Demo, A. (2015) HIV-Associated Lymphoma in the Era of Combination Antiretroviral Therapy: Shifting the Immunological Landscape. *Pathogens and Disease*, **73**, ftv044. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv044>
- [69] Vockerodt, M., Morgan, S.L., Kuo, M., *et al.* (2008) The Epstein-Barr Virus Oncoprotein, Latent Membrane Protein-1, Reprograms Germinal Centre B Cells towards a Hodgkin's Reed-Sternberg-Like Phenotype. *The Journal of Pathology*, **216**, 83-92. <https://doi.org/10.1002/path.2384>
- [70] Vrzalikova, K., Vockerodt, M., Leonard, S., *et al.* (2011) Down-Regulation of BLIMP1alpha by the EBV Oncogene, LMP-1, Disrupts the Plasma Cell Differentiation Program and Prevents Viral Replication in B Cells: Implications for the Pathogenesis of EBV-Associated B-Cell Lymphomas. *Blood*, **117**, 5907-5917. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-307710>
- [71] Vockerodt, M., Wei, W., Nagy, E., *et al.* (2013) Suppression of the LMP2A Target Gene, EGR-1, Protects Hodgkin's Lymphoma Cells from Entry to the EBV Lytic Cycle. *The Journal of Pathology*, **230**, 399-409. <https://doi.org/10.1002/path.4198>
- [72] Brauninger, A., Schmitz, R., Bechtel, D., *et al.* (2006) Molecular Biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg Cells in Hodgkin's Lymphoma. *International Journal of Cancer*, **118**, 1853-1861. <https://doi.org/10.1002/ijc.21716>
- [73] Schmitz, R., Hansmann, M.L., Bohle, V., *et al.* (2009) TNFAIP3 (A20) Is a Tumor Suppressor Gene in Hodgkin Lymphoma and Primary Mediastinal B Cell Lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, **206**, 981-989. <https://doi.org/10.1084/jem.20090528>

- 
- [74] Renne, C., Hinsch, N., Willenbrock, K., *et al.* (2007) The Aberrant Coexpression of Several Receptor Tyrosine Kinases Is Largely Restricted to EBV-Negative Cases of Classical Hodgkin's Lymphoma. *International Journal of Cancer*, **120**, 2504-2509. <https://doi.org/10.1002/ijc.22511>
- [75] Leonard, S., Wei, W., Anderton, J., *et al.* (2011) Epigenetic and Transcriptional Changes which Follow Epstein-Barr Virus Infection of Germinal Center B Cells and Their Relevance to the Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Virology*, **85**, 9568-9577. <https://doi.org/10.1128/JVI.00468-11>