

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.03.012

## EB 病毒感染的免疫机制研究进展

刘璐瑶 孙金峭 王晓川

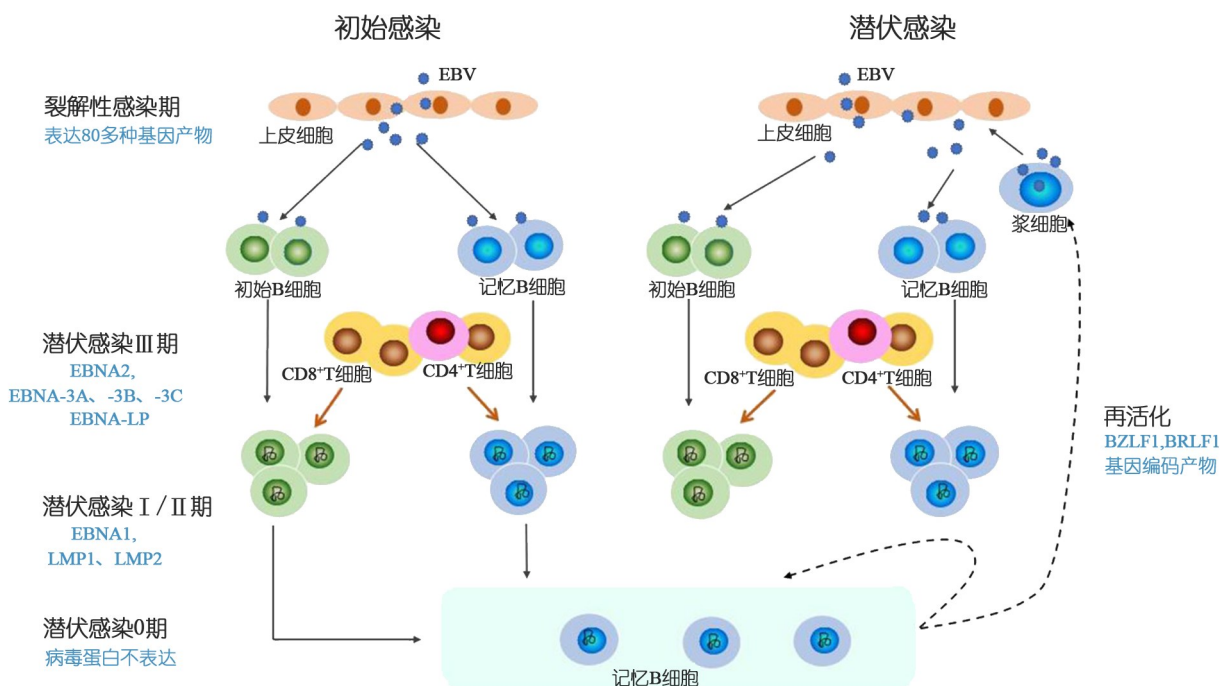
### 1 EB 病毒 (EBV) 的生物学特点

EBV, 又称人类疱疹病毒 4 型, 类似于其他疱疹病毒, EBV 基因组为双链线性 DNA 分子, 是第一个被发现与人类肿瘤有关的 DNA 病毒。EBV 在全球范围内感染率 >90%。EBV 基因组具有高度的变异性, 不同的变异体的致病力和分布不同。根据 EBV 核抗原 (EBNA), 主要是 EBNA2 和 EBNA3A、-B、-C 基因序列的不同, 将 EBV 分为 1 型和 2 型<sup>[1]</sup>。在西方和东南亚等国家 EBV 1 型多见, 在非洲 EBV 两型均多见<sup>[2]</sup>。

通过对病毒基因组进行遗传分析了解其致病力、分布与基因型的关系至关重要。目前, 针对 EBV 基因组测序确

定相关疾病的分布范围和地理基因组变异的研究很少。一项研究<sup>[3]</sup>发现, EBV 基因组中发生变异主要是编码 LMP1、EBNA2 和 EBNA3 蛋白家族的基因, 其次是 BDLF3 (编码糖蛋白 gp150)、BLLF1 (编码 gp350/200)、BNLF2a (与免疫逃逸有关)、BZLF1 和 BRRF2 等基因。

EBV 的感染周期包括初始感染和潜伏感染。EBV 主要通过唾液接触传播, 首先感染上皮细胞和 B 细胞, 形成初始感染, 继而在 B 细胞内形成潜伏感染。在宿主的免疫力低下或者环境改变等情况下, EBV 会被大量激活, 进入裂解复制阶段, 引起某些疾病 (图 1)。



1.1 初始感染阶段 病毒大量复制, 促使一些促炎症细胞因子、生长因子和细胞信号分子产生, 导致病毒传播和原发感染建立<sup>[4]</sup>。EBV 基因组编码产生 80 多种基因产物 (即刻早期、早期和晚期<sup>[5]</sup>), 如重要的转录因子和 DNA 聚合酶催化亚基等, 维持病毒的复制和产生病毒的结构成分。

EBV 早期编码的产物 (如 BNLF2a) 能够维持病毒的复制和代谢等过程; 晚期编码产物 BCRF1 等可能与免疫逃逸有关<sup>[2]</sup>。EBNA1 是唯一一种 EBV 在裂解性感染和潜伏感染阶段共同表达的蛋白, 上皮细胞 EBV 的裂解周期中, 缺乏 EBNA1 将极大减少 EBV 基因的表达及其 DNA 增殖; 缺乏

白血病早幼粒细胞(PML)核体时,EBNA1不会促进裂解性感染,其主要通过介导PML核体的降解,抑制PML核体的抗病毒作用,促进EBV的复制<sup>[2]</sup>。EBV感染B细胞后短暂表达早期基因,对诱发和维持潜伏感染至关重要<sup>[6]</sup>。初始感染阶段促进了EBV的传播并引起原发感染,也对潜伏感染的建立起到了一定的作用。

1.2 潜伏感染阶段 EBV在体内长期存在且不被清除的一个重要原因是EBV维持潜伏感染状态。EBV通过gp350/200与B细胞表面的CR2相结合而进入B细胞,并诱导其分化为记忆性B细胞,形成长期潜伏感染<sup>[7]</sup>。在B细胞中,EBV很少发生复制,从而逃避了机体的免疫监视,并且还可以诱导B细胞分化为类淋巴瘤细胞系细胞。

潜伏感染阶段分为3期:①潜伏感染I/II期,主要表达EBNA1、LMP1和LMP2(A、B);②潜伏感染III期,主要表达EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C和EBNA前导蛋白(EBNA-LP);③潜伏感染0期,EBV蛋白的表达关闭,在浆细胞分化过程中,通过B细胞受体交联,EBV可能会重新活化、进入裂解复制阶段<sup>[8]</sup>。

EBNA1能够在转录水平诱导let-7a表达,抑制Dicer表达,抑制EBV重新活化进入裂解性感染阶段,维持EBV潜伏感染<sup>[9]</sup>。

LMP2A的表达阻抑了EBV的BZLF1和g350/220基因表达,有助于EBV在体内保持长期潜伏感染状态<sup>[4]</sup>;通过活化Ras、PI3K和Akt信号通路,促进B细胞存活和转化。LMP2B能够调节LMP2A的分布和功能,共同维持EBV的潜伏感染。LMP2蛋白也可以诱发免疫反应,控制EBV感染。

EBV要在宿主体内维持复制和增殖状态,需保证宿主细胞的存活状态,LMP1能够与CD40分子竞争结合肿瘤坏死因子等相关因子,上调抗凋亡基因bcl-2的表达,抑制促凋亡基因bax的表达<sup>[10]</sup>。

EBV不仅可以在B细胞内形成潜伏感染,还可以在NK细胞和T细胞内形成潜伏感染<sup>[11]</sup>,引起慢性活动性EBV感染(CAEBV)等疾病。

1.3 再活化阶段 EBV感染后的记忆B细胞分化为浆细胞,发生细胞溶解时可诱发EBV再活化,从潜伏感染阶段进入裂解复制阶段<sup>[12]</sup>。EVA再活化的过程中,早期表达基因BZLF1和BRLF1发挥了重要作用<sup>[13]</sup>。BZLF1基因编码产生转录激活因子—ZEBRA蛋白,在裂解期DNA复制过程中作为起始结合蛋白与EBV DNA裂解复制起始点结合,增强病毒早期基因的表达,触发再活化过程<sup>[14]</sup>。在裂解复制阶段ZEBRA蛋白还可激活BRLF1基因启动子,该基因编码产生Rta蛋白,与转录活化过程的TBP、TFIIB和CBP蛋白相互作用,激活病毒的转录过程<sup>[15]</sup>。细胞分化因子BLIMP1激活EBV的启动子-Zp和Rp蛋白,诱导上皮细胞中EBV再活化,进入裂解复制阶段<sup>[5]</sup>。

EBV的再活化经常会导致EBV颗粒的释放和宿主细胞的死亡,造成进一步感染<sup>[15]</sup>。这一过程与B细胞和上皮细胞的分化过程是紧密相关且极为复杂<sup>[13]</sup>。

## 2 EBV感染的临床类型

2.1 无症状EBV感染 EBV感染在儿童中多见,但是大多数儿童(尤其<10岁)感染后无症状<sup>[16]</sup>,这种现象可能与基因型有关,宿主免疫反应相关的基因存在多态性,比如IL-10启动子的多态性,转化生长因子β1和IL-1α基因的多态性等<sup>[17]</sup>。无症状EBV感染的宿主体内存在特异性CD8<sup>+</sup>T细胞,协助机体控制EBV感染,但是这群细胞的数量并不会明显扩增<sup>[18]</sup>。目前对无症状EBV感染的具体机制还不清楚,仍待进一步研究。

2.2 传染性单核细胞增多症(IM) 青春人群初次感染EBV,有25%~75%表现为IM。IM是一种良性淋巴组织增生性疾病,主要表现为疲劳不适、发热、淋巴结病、咽炎和扁桃体炎等<sup>[19]</sup>。临床症状出现之前,CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞不发生明显增殖<sup>[20]</sup>;临床症状出现时,EBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞大量增殖,伴有大量细胞因子(如淋巴毒素、TNFα、IL-1β和IL-6等)产生<sup>[21]</sup>。EBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞可有效控制EBV感染,宿主体内EBV的病毒载量与CD8<sup>+</sup>T细胞的数量呈负相关<sup>[22]</sup>。IM的临床表现主要是活化的CD8<sup>+</sup>T细胞扩增引起的,而不是单核细胞增多引起的<sup>[20]</sup>。

EBV感染后,特异性CD4<sup>+</sup>T细胞活化扩增,随着急性期症状消退,EBV细胞的数量短时间下降<sup>[23]</sup>。小鼠实验发现,如果缺少NK细胞,感染EBV后IM症状会加重,NK细胞可能限制CD8<sup>+</sup>T细胞过度增殖<sup>[24]</sup>。

IM发病机制还不明确,可能是部分青少年预先感染了与EBV有交叉免疫的其他病毒,机体接触EBV时,发生强烈的免疫应答反应<sup>[25]</sup>。治疗IM一般采取对症支持治疗,免疫功能正常的个体大多可以痊愈。

2.3 CAEBV是儿童感染EBV的一个罕见表现,主要表现为IM样症状反复发作或持续数月以上,经常进展为危及生命的噬血细胞综合征(HLH)。CAEBV预后很差,病死率高达43%,通常会累及血液、消化、呼吸、神经和心血管等系统<sup>[26]</sup>。CAEBV具有明显的地域特点,在日本及其他东亚国家,EBV感染T细胞/NK细胞多见,此型预后较差;在西方国家,EBV感染B细胞多见,发病率和病死率较低<sup>[27]</sup>。

2.3.1 CAEBV的发生机制 CAEBV患者中EBV通常感染NK或T细胞,形成长期潜伏感染,表达EBNA1、LMP1和LMP2等;EBV刺激NK细胞或T细胞持续增殖,释放大细胞因子,诱导巨噬细胞活化,产生噬血现象;NK细胞/T细胞大量增殖,可能出现NK细胞/T细胞淋巴瘤<sup>[17]</sup>。EBV特异性细胞毒T细胞(CTLs)能有效控制EBV引起的细胞过度增殖,在CAEBV患者体内,可能由于CD8<sup>+</sup>T细胞

没有被活化、机体免疫功能低下诱发 CAEBV<sup>[28]</sup>。

**2.3.2 CAEBV 诊断标准的进展** 1988 年, Straus<sup>[29]</sup> 提出 CAEBV 的标准: ①EBV 感染症状持续 >6 个月, EBV 抗体滴度异常 (包括 VCA-IgG  $\geq 1:5120$ , EA-IgG  $\geq 1:640$ , EBNA 抗体  $<1:2$ ); ②主要脏器受损的组织学标志, 包括间质性肺炎、骨髓某成分的增生不良、视网膜炎、淋巴结炎、迁延性肺炎和脾肿大; ③受损组织中 EBV 数量增加。2005 年 Okano 等<sup>[28]</sup> 提出的 CAEBV 的诊断建议指南中, 不再强调病程 >6 个月, 但强调 EBV 抗体 (VCA-IgG  $\geq 1:640$  和 EA-IgG  $\geq 1:160$ ) 及组织或外周血中 EBV-DNA 和 RNA 增高的诊断价值。CAEBV 的诊断标准仍在不断更新, 不同的 CAEBV 患者感染 EBV 后产生特异的血清免疫改变, 诊断标准应该降低高滴度抗体的诊断价值, 提高外周血单个核细胞中 EBV 滴度的价值<sup>[30]</sup>。Kawano 等<sup>[31]</sup> 发现 CAEBV 患者血浆中 miR-BART 1-5p、2-5p、5 和 22 的水平比一般 IM 患者及无症状 EBV 感染高, 血浆中 miR-BART 的水平有助于诊断 CAEBV。

**2.3.3 CAEBV 的治疗** CAEBV 预后很差, 尤其在出现严重并发症、发病年龄  $\geq 8$  岁、伴有肝功能损伤等情况下<sup>[32]</sup>。CAEBV T 细胞型比 NK 细胞型预后更差, 5 年生存期更短<sup>[33]</sup>。治疗主要包括: 抗病毒药物、化疗试剂、免疫调节药物、EBV 特异性 CTL 的细胞治疗和造血干细胞移植等<sup>[2]</sup>。

异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 是目前根治 CAEBV 的唯一方法, 能够清除 EBV 感染的细胞, 重建 EBV 特异性细胞免疫的功能。Kawa 等<sup>[34]</sup> 指出, 患者状态比较稳定时, 接受免疫化疗预处理后再进行 HSCT (RIST 降低强度调节 allo-HSCT) 可改善预后。CAEBV 进展很快, 数月或数年即发生多器官功能衰竭, 早期诊断并进行 allo-HSCT 非常重要<sup>[35]</sup>。但是 HSCT 仍然存在风险, CAEBV 患者发生移植相关并发症的风险较高<sup>[27]</sup>。

部分 CAEBV 患者血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等细胞因子的水平比较高, 清除过多的细胞因子可能有助于控制 CAEBV 的临床症状<sup>[36]</sup>。对于不能进行 HSCT 的 CAEBV 患者的治疗亟待研究。

## 2.4 重症致死性 EBV 感染

**2.4.1 HLH** 是重症 EBV 感染患者死亡的原因之一。HLH 是 T 细胞或者巨噬细胞过度活化、释放大量细胞因子引起的一种过度炎症状态; 主要临床表现有发热、肝脾肿大、全血细胞减少、高甘油三酯血症、DIC 和肝功能损害等<sup>[37]</sup>; 如果不行 HSCT 病死率很高<sup>[38]</sup>。

EBV 是诱发 HLH 的重要因素。在日本, EBV-HLH 是最常见的类型, EBV 感染 B 细胞后诱导 CTLs 和巨噬细胞增殖活化, 产生过量的细胞因子<sup>[39]</sup>。EBV-HLH 患者可能存在 CMV 等病毒共感染, 影响 HLH 患者的临床表现<sup>[40]</sup>。

早期诊断、早期治疗对改善 HLH 患者的预后非常重要, 利用基因检测、连续定量聚合酶链反应检测 T 细胞、NK

细胞和 B 细胞中的 EBV DNA 含量可协助早期诊断 HLH<sup>[41]</sup>。按照 HLH-2004 方案 (包括地塞米松、环孢素 A 和依托泊苷) 尽早开始治疗, 可缓解临床症状, 改善预后<sup>[42]</sup>。临床上还使用促凋亡化疗和免疫抑制药物联合治疗, 靶向抑制 T 细胞的过度激活<sup>[43]</sup>。由于 EBV 主要感染 B 细胞, 在 HLH-2004 方案上增加利妥昔单抗, 靶向清除外周循环中 B 细胞的数量和 EBV 的浓度, 可以降低该病的病死率<sup>[43]</sup>。

**2.4.2 肝功能衰竭** 是重症 EBV 感染的另一死亡原因。EBV 感染可以累及多个器官, 以肝脏为主, 多是机体发生强烈的免疫应答而间接损伤肝细胞。尤其在免疫功能不全的宿主, 经常会发生 EBV 感染相关的持续性或者坏死性肝炎<sup>[44]</sup>。EBV 刺激机体表达高水平的甘油三酯和铁蛋白, 分泌大量的细胞因子, 浸润肝脏, 引起急性肝功能损害<sup>[45]</sup>。免疫功能不全的急性肝炎患儿中 44% 可检测到 CMV、EBV 和 HHV-6 DNA, 这类病毒感染可能与急性肝炎有关<sup>[46]</sup>。一些严重的 CAEBV 患者, 有时表现为持续性肝损害, 在成人更多见, 预后较差<sup>[47]</sup>。日本文献报告, CAEBV 会爆发肝功能衰竭和全血细胞减少, 引起全身多器官功能衰竭等<sup>[48]</sup>。

## 3 机体抵御 EBV 感染的免疫反应

**3.1 T 细胞** 机体控制 EBV 感染主要依靠固有免疫和适应性免疫, 其中 CD8<sup>+</sup>T 细胞发挥着重要作用, 尤其是在早期裂解感染阶段<sup>[49]</sup>。潜伏感染阶段, 体内 EBNA3A、-B、-C 等抗原特异性的 T 细胞扩增, 可以抑制转化的 B 细胞的过度增殖和肿瘤的形成; 某些骨髓抑制或者器官移植的患者中, T 细胞功能受到抑制, 容易发生 EBV 相关的移植后淋巴组织增生性疾病<sup>[50]</sup>。CD8<sup>+</sup>T 细胞能有效控制 EBV 感染以及移植后淋巴组织增生性疾病。

**3.1.1 CD8<sup>+</sup>T 细胞** 所有有核细胞都表达 MHC-I 类分子, CD8<sup>+</sup>T 细胞通过识别 MHC-I 类分子呈递的病毒抗原肽, 靶向攻击 EBV 感染的细胞, 发挥抗病毒的作用。感染初期, 裂解期抗原刺激 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 裂解期抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞占 CD8<sup>+</sup>T 细胞的 2% 在潜伏感染阶段占 1%<sup>[51]</sup>, 主要受到潜伏阶段的蛋白如 EBNA1 的刺激<sup>[52]</sup>。EBNA1 蛋白含有甘氨酸-丙氨酸重复结构域, 阻止转录, 限制抗原的加工呈递, 逃避机体的免疫应答<sup>[17]</sup>。

**3.1.2 CD4<sup>+</sup>T 细胞** EBV 感染的 B 细胞广泛表达 MHC-II 类分子, 激活 CD4<sup>+</sup>T 细胞。CD4<sup>+</sup>T 细胞不仅可以协助 B 细胞产生抗体, 中和抗原, 还能够诱导和维持 CD8<sup>+</sup>T 细胞发挥细胞毒作用<sup>[53]</sup>。CD4<sup>+</sup>CTLs 识别 EBV 裂解阶段和潜伏感染阶段的抗原, 通过 Fas/FasL 之间的相互作用, 杀伤感染的 B 细胞以及已转化的类淋巴母细胞系 (LCLs) 细胞<sup>[54, 55]</sup>。EBNA1 常在感染后数月才刺激 CD4<sup>+</sup>T 细胞发生免疫应答, 这也解释了抗 EBNA1-IgG 通常延迟出现<sup>[52]</sup>。



### 3.2 B 细胞

3.2.1 抗体的产生 B 细胞参与适应性免疫应答,产生特异性抗体;抗衣壳蛋白(VCA)IgM 抗体在感染早期产生,维持数周到数月,之后不再出现;抗 VCA IgG 抗体;通常在感染后 2~4 个月达到峰值,随后下降,一直存在于体内<sup>[9]</sup>。B 细胞还产生抗 EBNA1 IgG 抗体和 gp350 抗体,其中 gp350 抗体阻止 EBV 与 B 细胞 CR2 受体结合,限制 EBV 传播,防止重复感染<sup>[30]</sup>。

3.2.2 B 细胞的转化 EBV 诱导 B 细胞转化增殖为 LCLs,分泌 IL-6 和 IL-10 等细胞因子,影响 B 细胞的生长分化:①IL-6 作为 LCLs 自分泌的生长因子,诱导 LCLs 生长;②IL-10 促进 B 细胞转化和 LCLs 增殖<sup>[50]</sup>。LMP1 模拟 CD40 受体,发挥类肿瘤坏死因子受体的作用,激活 NF- $\kappa$ B、MAPK、PI3K 和 JAK3/STAT 等信号通路;LMP2 可诱导 B 细胞转化<sup>[56]</sup>。

3.3 树突状细胞(DCs) 起源于骨髓造血干细胞,分为浆细胞性树突状细胞(pDCs)和经典的髓系树突状细胞(cDCs)。pDCs 表达 TLR7 和 TLR9 两类模式识别受体,识别外源性核酸,产生大量的 I 型 IFN; cDCs 可感知组织损伤,加工、呈递抗原给 T 细胞; TLR2 和 TLR3 参与 cDCs 识别 EBV 的过程<sup>[57]</sup>。

pDCs 借助 TLR7 识别富含鸟苷或尿苷的病毒双链 RNA 以及小的咪唑并喹啉化合物,通过 TLR9 识别 DNA 中未经甲基化的 CpG 核苷酸序列,产生大量的 I 型 IFN 等<sup>[58]</sup>。一旦 EBV 进入细胞内, DNA 发生甲基化,不能活化 TLR9<sup>[59]</sup>。pDCs 通过 TLR9 识别 EBV 还处于裂解复制阶段。在潜伏感染阶段,EBERs 单链 RNA 可以作用于 TLR7,产生 I 型 IFN(IFN $\alpha$  和  $\beta$ )<sup>[60]</sup>。pDCs 分泌 IFN $\alpha$ 2、 $\alpha$ 14 和 IFN $\alpha$ 、 $\beta$ ,抑制 B 细胞转化<sup>[61]</sup>。pDCs 还可活化 NK 细胞,机制为分泌 IFN $\gamma$ ,限制 B 细胞转化;杀伤病毒感染的细胞,限制裂解复制阶段 EBV 的复制<sup>[62]</sup>。EBV 特异性 T 细胞在控制 EBV 感染的过程中发挥重要作用,DCs 呈递抗原给 T 细胞并活化 T 细胞,控制 EBV 感染。

潜伏感染阶段,EBV 编码产生的 EBERs 与蛋白结合,形成蛋白复合物(La)并从细胞中释放出来,被 cDCs 上的 TLR3 受体识别,EBERs 的双链 RNA 序列与 TLR3 形成发卡样结构,诱发 cDCs 分泌 I 型 IFN 等促炎症细胞因子<sup>[63]</sup>。

3.4 NK 细胞 作为淋巴细胞的一种,作用广泛,可杀伤肿瘤细胞或病毒感染的靶细胞,在免疫应答的不同环节都发挥作用<sup>[64]</sup>。NK 细胞的前体细胞在骨髓中生长,随后迁移到次级淋巴器官(如扁桃体等),在迁移过程中监视入侵的病原体和肿瘤细胞<sup>[65]</sup>。NK 细胞主要有 CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> 和 CD56<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup> 两个亚群;前者主要位于外周淋巴组织,主要作用是合成分泌细胞因子,如在 IL-12 刺激下分泌 IFN- $\gamma$ ;后者存在于外周血,主要发挥细胞毒作用,直接杀伤靶细胞<sup>[62]</sup>。

huNSG 小鼠试验中发现缺乏 NK 细胞时,血清中 EBV 病毒滴度尤其是病毒 DNA 的水平升高<sup>[66]</sup>。缺乏 NK 细胞时,CD8<sup>+</sup>T 细胞大量扩增,细胞因子产生过多,机体 IM 症状加重,EBV 相关肿瘤的发生率增高<sup>[67]</sup>。儿童 IM 感染急性期,CD56<sup>-</sup> NKG2A<sup>+</sup> KIR<sup>-</sup> NK 细胞数量扩增,靶向控制 B 细胞的感染,但这种 NK 细胞的数量随年龄增长逐渐减少,IM 症状多发生在比较大的儿童、青少年和成人阶段<sup>[66]</sup>。

另外一类细胞群是不变的 NKT 细胞(iNKT 细胞),可抑制 B 细胞转化,缺乏该细胞群时机体对 EBV 的敏感性升高<sup>[68]</sup>。

3.5 固有免疫 固有免疫是机体抵御病原体入侵的第一道防线,是机体的天然免疫防御体系。固有免疫不但可抵御非特异性感染,还可启动和参与适应性免疫。EBV 感染相关的免疫机制中,研究比较明确的是 Toll 样受体家族(TLRs)。

TLRs 作为模式识别受体(PRRs)家族的一类,可识别 EBV,引发固有免疫应答,控制病毒的感染。人类 B 细胞表面表达高水平的 TLR-1、6、7、9、10 受体,受到 TLRs 配体刺激,促进多种促炎症细胞因子(如 IL1 $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF $\alpha$  等)产生<sup>[69]</sup>,在控制 EBV 感染的过程中发挥着类似固有免疫应答的作用。TLR9 激活可降低 EBV 病毒蛋白和病原体载量,促使 EBV 从裂解复制阶段转变为潜伏感染阶段,有助于 EBV 逃避机体免疫监视,形成长期潜伏感染<sup>[70]</sup>。还可活化 NF- $\kappa$ B 等信号通路,产生多种抗病毒的细胞因子,如 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等<sup>[70]</sup>。

一方面,TLR9 可以诱导产生促炎症细胞因子,激活机体的固有免疫应答,控制 EBV 感染;另一方面,EBV 利用 TLR9 在 B 细胞中建立长期潜伏感染。目前 TLR9 在 EBV 感染机制不清。

EBV 刺激 TLR7 后活化下游信号通路,促使 B 细胞活化和增殖<sup>[70]</sup>;随之,EBV 诱导产生一系列负性调节因子,抑制 TLR7 通路中 IFN-调节因子 5(IRF-5)的抗病毒活性,建立持续的潜伏感染<sup>[71]</sup>。B 细胞系通过视黄酸诱导型基因 I(RIG-I)识别 EBV 合成的 EBERs,激活干扰素调节因子 3(IRF3)和 NF- $\kappa$ B 通路,诱导产生 IL-6、IL-8、IFNs 和 IL-10 等细胞因子<sup>[72]</sup>。单核细胞上的 TLR2 与 EBV 颗粒或者胞外 EBV dUTP 酶结合后活化,依赖 MyD88 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,产生大量的促炎症细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 等)<sup>[50]</sup>。

## 4 EBV 逃逸机体免疫防御的机制

EBV 在 B 细胞内形成长期潜伏感染,其基因组通过感染转化 B 细胞得以传播。潜伏感染阶段,EBV 限制性表达编码产物,逃避机体免疫系统的监视。EBV 主要通过以下几方面逃避机体的免疫反应。

4.1 抑制固有免疫应答 EBV 激活细胞表面的 PRRs,识

别病毒,或者被感染细胞表面的病原体相关分子模式(PAMPs)并引起级联反应,发挥抗病毒的作用。为了在体内建立潜伏感染模式,EBV 采取一系列措施调节信号通路,降低其抗病毒能力。

4.1.1 抑制 TLR 信号通路 ①潜伏感染膜蛋白 1(LMP1):EBV 编码产生的 LMP1 参与细胞转化、凋亡等过程,在 EBV 致病的各个阶段发挥重要作用。TLR9 启动子基因-413至-403 序列中包含有 NF- $\kappa$ B 的结合位点,NF- $\kappa$ B p65 过度表达可抑制 TLR9 的启动子的活性。LMP1 通过激活 NF- $\kappa$ B,下调 TLR9 的表达<sup>[73]</sup>。LMP1 抑制 B 细胞中 TLR9 mRNA 和蛋白质的表达,降低 TLR9 介导的 IL-6、TNF $\alpha$  和 IgG 的产生。②BGLF-5:EBV 编码产生的 BGLF5 蛋白具有碱性磷酸外切酶的活性,在裂解复制早期表达<sup>[74]</sup>。van Gene 等<sup>[75]</sup>研究发现,BGLF5 在裂解复制阶段诱导 TLR mRNA 的降解,下调 TLR2 和 TLR9 的表达。EBV 降低模式识别受体(如 TLRs)的水平,逃避宿主先天性免疫应答。

4.1.2 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路 核转录因子 NF- $\kappa$ B 家族由 NF- $\kappa$ B1、NF- $\kappa$ B2、p65、c-Rel 和 RelB 组成。NF- $\kappa$ B 通路分为经典和非经典途径,经典途径主要是通过 I $\kappa$ B 激酶将 I $\kappa$ B 蛋白磷酸化,降解 I $\kappa$ B;非经典途径依赖 IKK1,导致 p52::RelB 二聚物的异位<sup>[76]</sup>。IKK 复合物包括 I $\kappa$ EE2、IKK2 和调节亚基 NEMO(IKK $\gamma$ ),其中 NEMO 在 NF- $\kappa$ B 信号通路中起重要的介导作用。如果完全缺乏 NEMO,将会抑制 LMP1 介导的 NF- $\kappa$ B 经典途径;抑制或者缺乏 IKK2 也会干扰这个过程,NEMO 和 IKK2 在 LMP1 干扰 NF- $\kappa$ B 通路中发挥重要作用<sup>[77]</sup>。

TLR 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路活化与翻译后修饰(如磷酸化和泛素化等)过程密切相关。EBV 编码的裂解期蛋白会干扰这些修饰过程。BGLF4 是 EBV 产生的蛋白激酶,影响 NF- $\kappa$ B 共刺激分子 UXT 与 NF- $\kappa$ B 的相互作用,抑制 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[78]</sup>。BPLF1 是 EBV 裂解晚期表达的外壳蛋白,其 N 末端区域包含去泛素化酶活性的位点,将 TLR 级联反应通路的中间产物去泛素化,抑制 B 细胞内 TLR 介导的 NF- $\kappa$ B 活化,逃脱机体的固有免疫反应<sup>[79]</sup>。

4.2 干扰细胞免疫应答 由于 CD8<sup>+</sup>T 细胞识别病毒的过程需要 MHC-I 类分子的参与,为了逃避 EBV 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的识别,EBV 编码产生一系列蛋白下调 MHC-I 类分子,干扰细胞免疫,逃避机体免疫系统的监视。

4.2.1 BGLF5 的干扰 BGLF5 不仅影响固有免疫应答,还可以干扰细胞免疫应答,具有内源性 RNA 酶的活性<sup>[80]</sup>,促使 MHC-I 类分子 mRNA 的降解,使 MHC-I 类分子水平降低<sup>[81]</sup>。BGLF5 蛋白下调 MHC-I 类分子的表达,干扰 CD8<sup>+</sup>T 细胞识别 EBV 抗原的能力。

4.2.2 BNLF2a 抑制抗原肽的转运 BNLF2a 是一种膜结合蛋白,有 C 末端的尾锚状结构和 N 末端胞浆内结构<sup>[82]</sup>。

病毒抗原转运过程中,抗原相关转运体(TAP)运输抗原肽到内质网进行加工处理。BNLF2a 借助其 C 端尾锚状结构整合到内质网上,N 端结构强烈抑制 TAP 的功能,阻止 TAP 介导的抗原呈递两个特殊结构<sup>[82]</sup>,干扰 CD8<sup>+</sup>T 细胞对 EBV 的识别。BNLF2a 表达有阶段特异性,主要影响裂解早期抗原蛋白的呈递<sup>[83]</sup>。

4.2.3 BILF1 影响 MHC-I 的表达 BILF1 是裂解感染阶段的一种糖蛋白,具有七次跨膜结构,视为一种 G 蛋白偶联受体,有 G 蛋白偶联受体的属性<sup>[84]</sup>。BILF1 与 MHC-I 类分子结合,促使其从细胞表面脱落,加强溶酶体蛋白酶对其降解,下调 MHC-I 类分子的表达,抑制 T 细胞对 EBV 的识别,逃逸宿主细胞的杀伤作用<sup>[85]</sup>。

4.3 干扰细胞因子的作用 机体受到 EBV 感染后产生一类能够在细胞间传递信息的、调节免疫反应和效应功能的物质,包括蛋白质和小分子多肽—细胞因子,参与调控宿主抗病毒感染。EBV 通过以下方面干扰细胞因子的作用:①LMP1 模拟 CD40 配体的作用激活 NF- $\kappa$ B、JNK、MAPK 和 JAK/STAT 等信号通路<sup>[86]</sup>。LMP1 活化 NF- $\kappa$ B 信号通路,激活 IRF7,产生大量的 I 型 IFN,抑制 EBV 增殖,限制 EBV 进入裂解复制期,维持潜伏感染状态<sup>[87]</sup>。LMP1 还可以上调 IL6、IL8 和 IL10 等细胞因子的表达水平<sup>[86]</sup>。②在潜伏感染阶段,LMP1 诱导 A20 蛋白活化,负性调节 IRF7 的转录活性,抑制 I 型 IFN 的产生,降低其免疫活性<sup>[88]</sup>。③LMP1 阻止酪氨酸激酶 2(Tyk2)磷酸化,抑制 IFN $\alpha$  介导的 STAT2 活化,减弱 IFN $\alpha$  抗病毒增殖的活性,保护 EBV<sup>[89]</sup>。④IL-10 抑制抗原呈递细胞和 T 细胞的功能,抑制炎症因子的产生,具有抗炎的功能<sup>[90]</sup>。EBV 还可编码产生人 IL-10 的类似物—BCRF1 蛋白,与 BNLF2a 在感染早期共同作用,有助于免疫逃逸。EBV 还可抑制 IFN $\gamma$  的合成,减少抗原特异性 T 细胞的增殖<sup>[91]</sup>。

4.4 EBERs EBV 编码产生的非编码 RNA-EBERs 存在于潜伏期感染阶段的细胞中,在 EBV 致病过程中发挥重要作用。①EBERs 与 La 蛋白结合,在 La 蛋白的协助下排出胞外并运输至邻近的细胞,直接感染临近细胞<sup>[92]</sup>。②EBERs 促进 IL-10 的分泌,抑制抗原呈递过程和 T 细胞增殖,抑制 T 淋巴细胞的活性<sup>[72]</sup>。③EBERs 与宿主富含 AU 元件(ARE)结合因子 1(AUF1)/hnRNP D 结合后<sup>[93]</sup>,往往会引起 mRNA 不稳定,趋向凋亡<sup>[94]</sup>;但是高水平的 EBERs 能够干扰 AUF1 的作用,稳定 mRNA<sup>[93]</sup>。B 细胞转录因子 PAX5 和 EBERs 之间相互作用,诱导 LMP 的表达<sup>[95]</sup>。

4.5 micro RNA microRNA(miRNA)抑制 mRNA 翻译过程,影响蛋白质合成,保护病毒逃避宿主免疫系统监视。

4.5.1 miRNAs 的产生 目前认为,EBV 至少编码 40 多种 miRNAs,以基因簇形式位于 BHRF1 基因和 BART 转录序列中<sup>[96]</sup>。miRNAs 以外泌体的形式分泌到细胞外,在 EBV 感染和非感染的 B 细胞之间传递,这种外泌体形式可以保

护 miRNAs 不被 RNA 水解酶水解,维持它们在靶细胞中的功能<sup>[72]</sup>。

**4.5.2 miRNAs 维持 EBV 的潜伏感染** BART mRNA 编码产生 MAP 激酶激酶激酶 2 (MAP3K2), 激发 EBV 裂解复制期的启动。潜伏感染阶段的 B 细胞表达 BART 18-5p, 靶向与 MAP3K2 结合, 阻止病毒的复制<sup>[97]</sup>, BART 18-5p 可能抑制病毒的复制, 维持病毒在记忆 B 细胞中的潜伏感染。BART 22 miRNAs 下调潜伏膜蛋白 LMP2A, 使其逃脱 CTLs 识别, 导致 EBV 感染的 B 细胞逃逸 CTLs 的监视<sup>[98]</sup>。EBV BHRF1-3p miRNAs 靶向抑制细胞因子的分泌 (如 CXCL-11), 保护受感染的细胞不被 T 细胞杀伤<sup>[99]</sup>, 抑制 NLRP3 炎症因子的活化以及 IL-1 $\beta$  等促炎症细胞因子释放, 维持 EBV 复制<sup>[100]</sup>。BHRF1 miRNAs 在刺激宿主 B 细胞扩增的同时降低病毒的抗原滴度, 有利于维持 EBV 的潜伏感染状态<sup>[101]</sup>。

**4.5.3 miRNAs 抑制凋亡** miRNAs 通过干扰细胞的凋亡使 EBV 在宿主体内能更好地复制和增殖<sup>[98]</sup>。BART 4-5p miRNA 靶向抑制促凋亡蛋白 BID (BH-3 相互作用的死亡激动剂) 和 PUMA (一种 bcl-2 家族的促凋亡因子) 作用, 抑制靶细胞的凋亡, 促进宿主细胞的存活<sup>[102]</sup>。EBV 的 BART 6-3p miRNA 负性调控 LMP1 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路, 发挥抗凋亡作用<sup>[103]</sup>。

## 5 EBV 感染相关免疫缺陷病

迄今为止, 已经发现了近 20 种 EBV 感染相关的原发性免疫缺陷病, 另一些分子缺陷导致机体仅易感 EBV, 还有些分子缺陷导致机体易感 EBV 和其他多种病原, 有些分子缺陷导致机体感染 EBV 后易发生 HLH。

### 5.1 仅易感 EBV 的免疫缺陷

**5.1.1 SH2D1A 缺陷** X 连锁淋巴组织增生性疾病 (XLP) 是一种罕见的原发性免疫缺陷病, 其特点是易感 EBV, 表现为致命性 IM、HLH、低丙球蛋白血症和恶性淋巴瘤, 主要分为 XLP1 和 XLP2 两种类型。XLP1 比较常见, 主要是由于 SH2D1A 基因突变引起的。SH2D1A 基因编码淋巴细胞信号活化分子 (SLAM) 相关蛋白 (SAP), 主要在 T 细胞、NK 细胞和 iNKT 细胞表达, 招募蛋白酪氨酸激酶 Fyn, 调节胞内 SLAM 表面受体家族下游信号转导的过程<sup>[104]</sup>。

在 T 细胞中, SAP 与 SLAM 胞内模体结合, SLAM-SAP-Fyn 信号通过以下两条通路调节细胞因子: ① SH2 肌醇磷酸酶 (SHIP) 抑制干扰素 IFN- $\gamma$  的产生; ② 蛋白激酶 C、Bcl-10 和 NF- $\kappa$ B 通路, 增加转录因子 C/EBP-3 的表达。在 NK 细胞, SAP 主要与 2B4 结合, 2B4-SAP-Fyn 改变 SHIP、Vav-2 和 c-Cbl 等激活细胞毒性的信号通路; 如果缺乏 SAP, SLAM-R、2B4 和 NTB-A 等的细胞毒性激活功能转变为抑制功能, 不能杀灭 EBV 感染的 B 细胞, 引起 EBV-HLH<sup>[42]</sup>。SH2D1A 基因突变下调信号通路, 损伤细胞间的相互

作用, 削弱 2B4 介导的 IFN- $\gamma$  产生及 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞的细胞毒作用<sup>[105]</sup>。SAP 缺陷的患者对于其他病原体的免疫反应是正常的, SAP 和 SLAM 受体在抗 EBV 的免疫反应中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。

XLP1 患者常见的临床表现有 EBV 感染导致的 HLH、恶性 B 细胞淋巴瘤和进行性加重的低丙种球蛋白血症; 也会出现血管炎、再生障碍性贫血和肺淋巴样肉芽肿病<sup>[42]</sup>。部分 XLP 患者持续表现为低蛋白血症, 易反复感染, 预后很差<sup>[106]</sup>。

HSCT 是目前可以治愈 XLP1 的唯一方法, 但日本的一项研究发现, 没有接受 HSCT 的 XLP1 患者长期追踪后全部死亡<sup>[107]</sup>。在 SAP 缺陷的患者中, 应用 CD20 单抗 (利妥昔单抗) 对 B 细胞进行靶向治疗也有一定的疗效<sup>[108]</sup>。

**5.1.2 XLAP 缺陷** XLAP/BIRC4 基因编码 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XLAP), 突变引起 XLP2。XLAP 是凋亡抑制蛋白家族的一员, 抑制胱天蛋白酶 3、7 和 9 的功能; 还可作为 E3 泛素连接酶发挥抗凋亡的作用<sup>[104]</sup>。XLAP 缺陷临床表现复杂多样, 主要有 HLH、炎症性肠病、反复发热、脾肿大、全血细胞减少和严重性 IM 等<sup>[109]</sup>。与 XLP1 相比 (55%), XLP2 患者更易患 HLH (76%), 但 XLP1 EBV-HLH (92%) 比 XLP2 (83%) 更常见; XLP2 患者发生全血细胞减少 (52%) 和脾肿大 (87%) 的情况比较多, 有时还表现为出血性结肠炎<sup>[110]</sup>。

EBV 上调 NF- $\kappa$ B 的活性, 诱导抗凋亡蛋白 (如 XLAP) 表达, 抑制宿主细胞的凋亡<sup>[111]</sup>。XLAP 患者受到抗-Fas 受体, 抗-CD3 抗体和三聚物 TRAIL 刺激后, 促进 T 细胞的凋亡<sup>[110]</sup>, 淋巴细胞的过度凋亡导致机体产生异常的免疫反应。iNKT 细胞监视肿瘤及自身免疫性疾病的发生, XIAP 患者体内 iNKT 细胞数量减少可能与 HLH 发病有关<sup>[42]</sup>。

XLAP 蛋白与 RIP2 因子结合, 活化 NF- $\kappa$ B 通路, 参与 NOD2 信号的活化过程。NOD2 基因突变会引起遗传性葡萄膜炎, XLAP 缺陷的患者也有葡萄膜炎的表现<sup>[112]</sup>, NOD2 信号调节和临床表型之间的关系非常复杂, 尚不清楚<sup>[113]</sup>。

HSCT 是治愈 XIAP 缺陷的重要手段, 但是未接受 HSCT 的患者中部分生存期也较长<sup>[109]</sup>, 需根据具体的临床表现评估判断 XIAP 缺陷患者是否需要 HSCT。

**5.1.3 ITK 缺陷** 可诱导 IL-2 T 细胞激酶 (ITK) 是 TEC 激酶家族的一员, 主要在 T 细胞、NK 细胞和 iNKT 细胞表面表达, 在 T 细胞增殖和分化过程中发挥重要作用<sup>[110]</sup>。ITK 缺陷是一种常染色体隐性遗传病, T 细胞受体信号通路异常影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的功能<sup>[114]</sup>。ITK 缺陷患者感染 EBV 后, 常表现为肝脾肿大、肺部疾病、低丙种球蛋白血症、CD4<sup>+</sup>淋巴细胞减少、严重的淋巴组织增生和霍奇金淋巴瘤等, 预后常较差<sup>[115]</sup>。Kirsten Bienemann 等<sup>[114]</sup>研究发现, ITK 缺陷患者主要有以下特点: ① 均与 EBV 感染有关; ② EBV 阳性的霍奇金淋巴瘤多见; ③ EBV 多处于潜



伏阶段 II 期;④常伴有淋巴结和肺部感染,预后差<sup>[114]</sup>。*ITK* 缺陷是特发性  $CD4^+$ T 细胞减少的原因之一,建议  $CD4^+$ T 细胞减少的患者(不论是否有 EBV 相关淋巴组织增生)行基因组分析,检测是否存在 *ITK* 基因突变<sup>[115]</sup>。进一步研究依赖 *ITK* 的 T 细胞信号通路及 T 细胞控制 EBV 感染的具体分子机制,有助于控制 EBV 引起的一系列严重的疾病。

**5.1.4 CD27 缺陷** CD27 是肿瘤坏死因子受体家族的一员,作为一种跨膜二聚体,在所有的 B 细胞、T 细胞(不包括  $CD57^+$ T 细胞)和  $CD56^+$ NK 细胞表面广泛表达。CD70 是 CD27 的配体,受到抗原受体信号刺激后,在活化的 DCs、T 细胞和 B 细胞表面短暂表达<sup>[116]</sup>。CD27/CD70 通路可提高特异性  $CD8^+$ T 细胞的存活率,诱导机体产生抗病毒的保护性免疫,该通路受到抑制会引起长期慢性感染<sup>[117]</sup>。CD27/CD70 信号通路通过 JNK 通路和表观遗传学效应,抑制 *IL-17a* 基因转录和 CCR6 的表达,从而抑制 Th17 效应细胞的功能,改善相关自身免疫性疾病;该通路还能够促进 Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ <sup>[116]</sup>。CD27 缺乏时,体内的 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞等免疫细胞的功能受到影响。①CD70/CD27 通路是 EBV 特异性 T 细胞增殖过程的重要组成部分,CD27/CD70 缺陷的患者 T 细胞增殖和聚集过程受损,EBV 感染难以得到控制<sup>[118]</sup>;正常宿主活化的 B 细胞和 EBV 感染的 B 细胞表面,CD70 表达升高,B 细胞表面 CD70 的表达对于 EBV 特异性 T 细胞的增殖起着关键性的作用<sup>[118]</sup>。②CD27/CD70 缺陷的患者依赖 T 细胞的 B 细胞抗体产生功能受损,感染 EBV 后表现为持续性 EBV 病毒血症及低丙种球蛋白血症<sup>[119]</sup>。一项临床研究中发现,*Cys53Tyr* 纯合突变的 8 例 CD27 缺陷的患者,患 EBV-HLH、淋巴增生性疾病和淋巴瘤的风险增加<sup>[120]</sup>。CD27 缺陷的患者, $CD8^+$ T 细胞表面 2B4 和 NKG2D 表达降低,SAP 与 SLAM 家族之间的作用也受到影响<sup>[121]</sup>。但是 CD27/CD70 过度表达会引起一系列自身免疫性疾病和肿瘤<sup>[121]</sup>,针对其过度表达引起的肿瘤性疾病的免疫靶向疗法正在研究当中<sup>[122]</sup>。CD27/CD70 缺陷的患者受到多种病毒的感染,对 EBV 感染尤为敏感,具体机制还需要进一步的研究。

**5.1.5 MAGT1 缺陷** *MAGT1* 编码镁转运蛋白-MAGT1,刺激 TCR 诱导  $Mg^{2+}$  内流,通过下游  $Mg^{2+}$  信号通路优化  $Ca^{2+}$  内流,活化磷脂酶 C(PLC) $\gamma$ -1、蛋白激酶 C(PKC)和 NF- $\kappa$ B 信号通路,继而激活 T 细胞<sup>[123]</sup>。*MAGT1* 突变的患者血清中 EBV 往往升高,出现自身免疫性血细胞减少、脾肿大和噬血细胞现象等<sup>[124]</sup>。这类疾病称之为 XMEN(X 连锁免疫缺陷病伴镁离子缺陷 EBV 感染和肿瘤形成),其主要特点是不可控制的慢性 EBV 感染,易出现细胞(尤其是 B 淋巴细胞)的恶变<sup>[125]</sup>。有研究显示 7 例 *MAGT1* 突变的患者血清中 EBV DNA 水平升高,其中 4 例有 B 细胞淋巴瘤,实验刺激 PBMCs 上 T 细胞受体,发现  $Ca^{2+}$  信号表达、PLC $\gamma$ -1、

PKC-和 NF- $\kappa$ B 的活化过程均受损<sup>[125]</sup>。

NKG2D 是 NK 细胞活化的受体,在  $CD8^+$ T 细胞发挥细胞毒作用的过程中也是必须的,NKG2D 功能受损可导致持续的 EBV 病毒血症和 EBV-淋巴增生性疾病<sup>[124]</sup>。*MAGT1* 缺陷的患者  $CD4^+$ T 细胞数量减少,NK 细胞和  $CD8^+$ T 细胞的数量正常<sup>[123]</sup>,但是 NKG2D 的表达下降,NK 细胞和  $CD8^+$ T 细胞的细胞毒功能也受到损害<sup>[125]</sup>。

XMEN 患者细胞内  $Mg^{2+}$  水平低下,补充镁,可能会提高免疫功能。对 XMEN 患者的 NK 细胞和  $CD8^+$ T 细胞行体外培养,补充  $Mg^{2+}$ ,发现细胞毒性功能恢复,与其 NKG2D 的表达上调过程是一致的<sup>[124]</sup>。有病例报告发现,*MAGT1* 缺陷与卡波西肉瘤的发生有关,细胞内  $Mg^{2+}$  在控制 HHV8 感染方面也发挥重要作用<sup>[126]</sup>。*MAGT1* 缺陷的患者除 EBV 的感染外,对其他病毒的控制也可能存在缺陷。

**5.1.6 LRBA 缺陷** *LRBA* 编码产生胞质蛋白 LRBA 蛋白,参与受体的内化<sup>[127]</sup>。*LRBA* 蛋白在免疫细胞表面大量表达,*LRBA* 缺陷影响 B 细胞活化、免疫球蛋白合成和 T 细胞活化等。*LRBA* 突变的患儿常早发炎症性肠病、慢性腹泻、自身免疫性血细胞减少、严重的感染和肺部疾病等,其中慢性腹泻和低丙种球蛋白血症常见<sup>[127, 128]</sup>。

细胞毒性 T 细胞抗原-4(CTLA-4)调节 T 细胞发挥免疫功能,CTLA-4 缺陷引起一系列免疫失调性疾病<sup>[129]</sup>。*LRBA* 与 CTLA4 在内质网囊泡上共定位,*LRBA* 缺陷导致 FOXP3 $^+$ Treg 和传统 T 细胞上 CTLA4 水平降低。*LRBA* 调节 CTLA-4 的表达<sup>[130]</sup>。在 *LRBA* 缺陷细胞中,使用氯喹抑制溶酶体降解可阻止 CTLA-4 丢失,该类药物治疗 *LRBA* 缺陷<sup>[130]</sup>。阿巴西普是一种 CTLA-4 免疫球蛋白融合药物,通过与抗原提呈细胞上的 CD80/86 结合抑制 T 细胞激活,目前用于治疗类风湿关节炎。Lee 等<sup>[131]</sup>报告了 1 例 *CTLA-4* 功能性突变的女孩,表现为慢性腹泻、自身免疫性肠病、巨幼红细胞性贫血、自身免疫性肝炎,阿巴西普治疗后其自身免疫症状得到缓解,FOXP3 $^+$ 表达升高,调节 T 细胞功能得到恢复。*LRBA* 缺陷患者对阿巴西普治疗亦表现出强烈、持续的反应,治疗后间质性肺病和严重肠炎显著改善<sup>[130]</sup>。临床研究发现 HSCT 也可以用于伴发严重疾病的 *LRBA* 缺陷的患者<sup>[128]</sup>。

**5.2 除易感 EB 病毒外,还易感其他病原的免疫缺陷**

**5.2.1 PI3K 信号通路缺陷** PI3K 能够产生 PIP3,在生长因子、细胞因子和趋化因子受体信号转导中发挥重要作用。PI3K 由催化亚基(p110)和调节亚基(p85、p55 和 p50)组成,调节亚基与活化的生长因子受体结合,通过催化亚基接近脂质底物<sup>[132]</sup>发挥作用。

**5.2.1.1 PIK3CD 缺陷** *PIK3CD* 编码产生催化亚基 p110 $\delta$ ,与调节亚基 p85a 共同组成肌醇环磷酸化 PI3K- $\delta$ ,参与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路,在淋巴细胞的生存和增殖过程中发挥重要作用<sup>[133]</sup>。*PIK3CD* 突变患者多数都产生

大量的 EBV 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞,过度活化 mTOR 信号,CD8<sup>+</sup>T 效应细胞寿命缩短,影响记忆 T 和 B 细胞的发育<sup>[133]</sup>。激活 PI3K-δ 综合征 (APDS) 是 *PIK3CD* 基因突变引起的原发性免疫缺陷病,属常染色体显性遗传病,新发突变比较多见,主要表现为反复呼吸道感染、肝脾淋巴结肿大、CMV 和/或 EBV 血症、淋巴组织增生等<sup>[134]</sup>。*PIK3CD* 突变还有可能导致双侧突发性耳聋<sup>[135]</sup>。这类患者体内 CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞和记忆性 B 细胞数量减少,IgM 增高,伴或不伴 IgG 和 IgA 降低,活化诱导的细胞死亡增加<sup>[134]</sup>,故控制 EBV 感染的能力降低<sup>[136]</sup>。与其他高 IgM 血症 (HIGM) 不同,*PIK3CD* 突变引起的恶性肿瘤是在慢性良性病变的基础上发生的<sup>[136]</sup>。

APDS 的治疗药物多集中在 PI3K-AKT-mTOR 通路上,雷帕霉素最初作为免疫抑制剂应用,在细胞中与 FK 结合蛋白-12 (FKBP-12) 结合生成免疫抑制复合物,与哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白 mTOR 结合,并抑制其活性,阻断了由抗原和细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-5) 驱动的 T 淋巴细胞活化增殖,抑制细胞周期从 G1 期进入 S 期,使 Tc 和 Td 细胞不能成为具有免疫应答作用的致敏性 T 淋巴细胞。目前雷帕霉素主要用于肾移植受者,预防器官排斥。Lucas 等<sup>[136]</sup>报告,1 例患者使用雷帕霉素后,循环 T 细胞增殖改善。2016 年 Coulter 研究中的 4 例患者使用雷帕霉素后非肿瘤性的淋巴增殖明显好转,皮肤 T 细胞淋巴瘤也得到了缓解<sup>[137]</sup>。

**5.2.1.2 *PIK3RI* 缺陷** 目前有两种与 *PIK3RI* 基因突变相关联的遗传病,一种是 *PIK3RI* 杂合突变引起的 SHORT 综合征,表现为身材矮小、脂肪萎缩,常伴随胰岛素抵抗;另一种是 *PIK3RI* 纯合突变引起的 B 细胞缺乏,表现为低丙种球蛋白血症<sup>[138]</sup>。有研究报道 4 例有 *PIK3RI* 剪接位点杂合突变的患者,主要表现为类似 *PIK3CD* 突变的临床表现包括反复肺炎、淋巴组织增生等。其中 1 例患者血清中有高 EBV 和 CMV 病毒载量<sup>[138]</sup>,初始 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞缺乏,衰老 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞过量,IgM 水平升高<sup>[139]</sup>。

**5.2.2 *CTPS1* 缺陷** 胞苷 5 磷酸合酶 1 基因 (*CTPS1*) 突变导致 CTPS1 蛋白合成缺失。淋巴细胞中胞苷 5 磷酸 (CTP) 从头合成过程在 DNA 复制过程中发挥重要作用<sup>[140]</sup>。T 细胞受到 TCR-CD3/CD28 共刺激活化后,大量表达 CTPS1,在免疫应答过程中维持活化的淋巴细胞增殖。在淋巴细胞中,CTPS1 介导 CTP 的合成,是机体实现适应性免疫应答的关键<sup>[141]</sup>。*CTPS1* 缺陷的患者淋巴细胞减少,CD4/CD8 比例降低,易发生多种感染,尤其是 EBV 和 VZV<sup>[141]</sup>。研究报道 8 例 *CTPS1* 缺陷的患者中 4 例在感染第 1 年内出现 IM 样综合征,3 例表现为中枢神经系统 EBV 阳性 B-LPD,另外 1 例表现为无症状的慢性 EB 病毒血症。*CTPS1* 缺陷的患者,感染病毒后不能诱发原发性 T 细胞扩增,对疱疹病毒尤其是 EBV 具有明显的易感性<sup>[141]</sup>。

**5.2.3 *STK4* 缺陷** *STK4* 基因位于常染色体 20q11.2-

q13.2,包含 11 个外显子,该基因编码的蛋白质的裂解片段能够磷酸化组蛋白 H2B,与凋亡过程密切相关,故被认为是一种促凋亡蛋白,是细胞增殖和凋亡信号通路中的重要分子。*STK4* 基因敲除的小鼠中,*STK4* 通过 FOXO1/FOXO3 调控 T 调节细胞的发育<sup>[142]</sup>。*STK4* 基因纯合突变的患儿常反复发生多种感染,如细菌感染,真菌感染,HPV、HSV、VAV 和 EBV 等病毒感染<sup>[143]</sup>。一项研究中,2 例患儿血清中 EBV 滴度升高,其中 1 例发展为 EBV-霍奇金淋巴瘤,另 1 例发展为 EBV-LPD<sup>[144]</sup>。

**5.2.4 *GATA2* 缺陷** *GATA2* 编码产生造血过程所需的转录因子,*GATA2* 突变的患者体内 B 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞和单核细胞等造血细胞数量均减少<sup>[145]</sup>。由于 B 细胞的缺乏,EBV 不能形成潜伏感染,此类患者很少出现 EBV 相关的 B-LPD,但 NK 细胞缺乏使机体无法控制病毒的复制,出现一些非特异性细胞的大量增殖,如平滑肌肉瘤等<sup>[146]</sup>。*GATA2* 突变的患者表现为慢性活动性 EBV 感染、EBV 阳性的平滑肌肉瘤和持续性 EBV 病毒血症<sup>[147]</sup>。这类患者不仅对 EBV 敏感,还易感染其他疱疹病毒、人乳头瘤病毒、真菌和非结核分支杆菌等<sup>[148]</sup>。

弥漫性实质性肺病,伴随 WBC 减少的患者应考虑 *GATA2* 缺陷的可能。*GATA2* 缺陷的表型复杂多样,包括急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征、自身免疫性疾病和肺部疾病等<sup>[148]</sup>,早期基因诊断对临床预防、治疗和家族筛查等至关重要<sup>[145]</sup>。HSCT 也有助于 *GATA2* 缺陷的患者重建免疫功能和治疗 EBV 相关的肿瘤等<sup>[147]</sup>。

**5.2.5 *MCM4* 缺陷** *MCM4* 基因编码产生微小染色体维持蛋白 4 (MCM4 蛋白),是 DNA 复制过程中的一种解旋酶,在修复 DNA 和维持 NK 细胞正常功能的过程中发挥重要作用<sup>[149]</sup>。*MCM4* 突变影响 MCM4/6/7 复合物的形成,突变的复合物不稳定,并干扰 DNA 正常复制<sup>[150]</sup>。*MCM4* 缺陷的患者中,T 细胞、B 细胞和 CD56<sup>+</sup>NK 细胞数量正常,CD56<sup>-</sup>NK 细胞缺失,可能是细胞增殖过程中 CD56<sup>+</sup>NK 细胞向 CD56<sup>-</sup>NK 细胞转变受到抑制,影响 NK 细胞的成熟<sup>[151]</sup>。部分 *MCM4* 缺陷的患者表现为特定的造血功能减退 (NK CD56<sup>-</sup>细胞缺陷) 和内分泌功能紊乱 (肾上腺功能不全) 等,不同组织对 *MCM4* 的需求可能不同<sup>[151]</sup>。

*MCM4* 缺陷的患者伴发多种发育缺陷,尤其是 NK 细胞缺陷者对多种病毒易感<sup>[152]</sup>。

**5.2.6 *FCγR3A* 缺陷** *FCγR3A* 编码 Fc 受体 CD16,其在 NK 细胞和嗜中性粒细胞表面大量表达。该基因突变导致经典的 NK 细胞缺陷。成熟的 NK 细胞通过其表面 Fc 受体 (FcR) 识别靶抗原 (如细菌或肿瘤细胞) Fc 段,直接杀伤靶细胞 (ADCC),*FCγR3A* 突变导致 NK 细胞 Fc 受体缺陷,不能发挥其 ADCC 作用。有文献<sup>[110]</sup>报告,2 例 *FCγR3A* 突变的患者,其中 1 例表现为长期 IM 症状,另 1 例为复发性 EBV 相关的 B-LPD。CD16 与细胞表面的 CD2 结合后发挥



共刺激作用,促进 NK 细胞的裂解作用,*FCγR3A* 突变影响 CD16 与 CD2 之间的相互作用,削弱了 NK 细胞的细胞毒性<sup>[146]</sup>。

部分效应 T 细胞中也有 *FcγR3* 的表达,这类细胞呈大颗粒细胞的形态,胞内穿孔素阳性,可以直接介导 ADCC 的作用,体外实验中用 EBV 刺激 PBMCs 后,EBV-特异性 T 淋巴细胞系中出现这类细胞<sup>[153]</sup>。

**5.2.7 *CARD11* 缺陷** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中 ABC 亚型的存活依赖于 NF-κB 信号的激活,*CARD11* 突变引起淋巴细胞中 NF-κB 活化,诱发初始 B 细胞扩增和 T 细胞低反应,引起 B 细胞恶性肿瘤,尤其是 DLBCL<sup>[154]</sup>; *CARD11* 突变通常表现为 B 细胞扩增伴随 T 细胞无能(BENTA)、EBV 慢性感染、接触性传染性软疣和博卡病毒感染<sup>[154]</sup>。EBV 感染可引起细胞增殖和永生性,表现为持续多克隆 B 淋巴细胞增多症,与 BENTA 的表型相似,EBV 滴度也可以代表机体内 B 淋巴细胞增加的程度,从而提示 BENTA 预后<sup>[154]</sup>。VR09 细胞系具有活化的 DLBCL 的浆细胞分化特性,在免疫缺陷的小鼠中发展为肿瘤,这种模型可用于 B 细胞增生水平低且有浆细胞分化特点的 DLBCL 患者的相关研究中<sup>[155]</sup>。

BENTA 尚无统一的治疗方法,有发展为恶性肿瘤可能,需要进行密切随访<sup>[156]</sup>。*EZH2*、*CD79B*、*CARD11* 和 *MYD88* 突变影响 NF-κB 信号通路,可考虑分子靶向治疗<sup>[157]</sup>。*CARD11* 缺陷选择性引起 B 细胞扩增和转化的具体机制尚不清楚。

**5.2.8 *CORO1A* 缺陷** *CORO1A* 编码冠状素-1A,冠蛋白家族是肌动蛋白支架的重要调节因子,主要在淋巴细胞表面表达,*CORO1A* 突变引起 T<sup>+</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup> 联合免疫缺陷或 T 淋巴细胞减少症<sup>[158]</sup>。冠状素-1A 直接与 F 肌动蛋白结合,继而与肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体结合,调节肌动蛋白的聚集<sup>[159]</sup>。以往认为 *CORO1A* 突变的患者中 NK 细胞是不受影响的,但是最近发现裂解颗粒进入突触膜、发挥细胞毒作用的过程需要 F 肌动蛋白的解离,故 NK 细胞的发育过程可能不受影响,但其效应功能受损<sup>[159]</sup>。

*CORO1A* 突变导致 T 细胞内 F-肌动蛋白聚集,导致胸腺输出 T 细胞减少、T 细胞存活障碍<sup>[158]</sup>,*CORO1A* 在机体抗病毒和维持 T 细胞存活等方面发挥着重要的作用。

*CORO1A* 突变的患者 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞水平低,容易感染多种病原体,但大多数患者的临床表现与 EBV 感染相关。*CORO1A* 缺陷患者都有上呼吸道的感染,其主要特征是 EBV 感染难以控制,患者在小时候就可出现致病性淋巴组织增生性综合征和淋巴瘤<sup>[160]</sup>。部分患者表现为严重的水痘病毒感染、EBV 相关的淋巴组织增生性疾病和疣等<sup>[158]</sup>。在疾病早期,尚未出现感染引发的不可逆的并发症和 EBV 相关肿瘤时,HSCT 是有效的<sup>[160]</sup>。

**5.3 与 EB 病毒感染后发生 HLH 相关的免疫缺陷** 目前

已发现与 EBV-HLH 相关的基因有 *PRF1*、*UNC13D*、*STX11* 和 *STXBP2*。宿主细胞毒作用能够迅速杀灭病毒感染的细胞、控制感染,但该过程受到影响后活化增殖的 T/NK 细胞不能清除病毒,而产生大量的细胞因子,引起 HLH<sup>[161]</sup>。不同类型的 HLH 在不同的地区分布不同,在日本 FHL2 和 FHL3 的发病率分别约为 55% 和 32%,FHL5 约为 6%;在西亚地区,*PRF1*、*UNC13D* 和 *STX11* 等突变占 FHL 患者的 80%,*STXBP2* 突变占 10%;在朝鲜,大多数 FHL 患者有 *UNC13D* 突变;在北美,*PRF1* 的突变最多见,其次是 *UNC13D* 和 *STXBP2*<sup>[43]</sup>。

**5.3.1 *PRF1* 缺陷** FHL2 是原发型 HLH 中最常见的类型,占 30%~40%,是 *PRF1* 基因突变引起的。*PRF1* 基因编码产生无活性的穿孔素前体,随后在高尔基体内加工为有活性的形式,成熟的穿孔素与颗粒酶储存在 NK 细胞和 CTLs 特有的分泌性溶酶体中(溶解性颗粒)与靶细胞接触后,溶解性颗粒释放其内容物,分泌的穿孔素介导靶细胞膜的溶解,使得颗粒酶进入靶细胞,破坏靶细胞<sup>[161]</sup>。HLH 患者中 NK 细胞的溶细胞作用和 CTLs 的细胞毒作用受损,不能控制病毒的扩增,大量细胞因子的释放,引起组织损伤<sup>[161]</sup>。穿孔素监视病毒感染的细胞和异常转化的细胞,*PRF1* 基因突变导致穿孔素的减少或缺乏,易发生细胞增殖和淋巴组织增生<sup>[162]</sup>。部分患者体内存在 *PRF1* 的错义突变,可以合成正常数量的突变 *PRF1*,但是这一类蛋白没有细胞毒作用<sup>[41]</sup>。*PRF1* 突变的患者 NK 细胞功能受到抑制,故可以通过评价 NK 细胞的活性来协助诊断<sup>[163]</sup>。

**5.3.2 *UNC13D* 缺陷** *UNC13D* 基因位于常染色体 17q25,其突变引起 FHL3。*UNC13D* 编码产生 Munc13-4 蛋白,在造血细胞表面大量表达,参与囊泡启动,促进分泌型溶酶体胞吐。FHL3 的患者,缺乏 Munc13-4,影响溶细胞颗粒的胞吐<sup>[161]</sup>。Munc13-4 与 Rab27A 结合,共同定位在 CTLs 和肥大细胞膜的分泌型溶酶体膜上,促进血小板致密核心颗粒的分泌<sup>[161]</sup>。*UNC13D* 突变大多是剪接突变,发生拼接错误<sup>[164]</sup>。日本 16 例 FHL 患者中有 6 例发生 *UNC13D* 突变, FHL3 可能占 FHL 的 20%~25%<sup>[105]</sup>。

**5.3.3 *STX11* 缺陷** *STX11* 基因位于常染色体 6q24,编码突触融合蛋白 11,该蛋白位于靶细胞膜可溶性 N-乙酰马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(t-SNARES)上<sup>[105]</sup>。突触融合蛋白 11 在单核细胞、NK 细胞和 CTLs 上表达,参与囊泡的启动和膜融合过程,影响细胞毒作用<sup>[41]</sup>。*STX11* 突变引起 FHL4, FHL4 患者中 NK 细胞的细胞毒作用缺陷,但 CTLs 的细胞毒作用正常<sup>[165]</sup>。目前在日本以及其他地区没有发现 *STX11* 突变,该基因突变可能与种族有关<sup>[105]</sup>。

**5.3.4 *STXBP2* 缺陷** 突触结合蛋白 2 的编码基因突变引起 FHL5,该基因位于常染色体 19p,编码产生 Munc18-2 蛋白,参与调节胞内运输、控制 SNARE 复合体装配和分解,促使细胞毒颗粒的囊泡与浆细胞膜融合,释放穿孔素 1 和颗

粒酶等细胞毒性的颗粒,破坏病毒感染的细胞<sup>[166]</sup>。Munc18-2对突触融合蛋白11起稳定作用,*STXBP2*突变的淋巴细胞中突触融合蛋白11的表达水平很低<sup>[41]</sup>。FHL5的发病年龄3天至17岁,平均3~15个月,多数患者都有肝脏损害,50%的患者有中枢神经系统病变。有病例报告显示CAEBV患者也发生*STXBP*突变,故该基因突变也可能导致严重的CAEBV<sup>[167]</sup>。

综上所述,EBV感染临床表现的多样性与机体的免疫状态密切相关。目前对EBV,缺乏有效的治疗手段。探索机体发生难以控制的EBV感染的免疫机制,是当前亟待进行的工作。

### 参考文献

- [1] Sample J, Kieff EF, Kieff ED. Epstein-Barr virus types 1 and 2 have nearly identical LMP-1 transforming genes. *J Gen Virol*, 1994, 75 (Pt 10): 2741-2746
- [2] Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(1): 193-209
- [3] Palser AL, Grayson NE, White RE, et al. Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J Virol*, 2015, 89(10): 5222-5237
- [4] Arvey A, Tempera I, Tsai K, et al. An atlas of the Epstein-Barr virus transcriptome and epigenome reveals host-virus regulatory interactions. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 233-245
- [5] Reusch JA, Nawandar DM, Wright KL, et al. Cellular differentiation regulator BLIMP1 induces Epstein-Barr virus lytic reactivation in epithelial and B cells by activating transcription from both the R and Z promoters. *J Virol*, 2015, 89(3): 1731-1743
- [6] Seto E, Moosmann A, Gromminger S, et al. Micro RNAs of Epstein-Barr virus promote cell cycle progression and prevent apoptosis of primary human B cells. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8): e1001063
- [7] Urquiza M, Lopez R, Patino H, et al. Identification of three gp350/220 regions involved in Epstein-Barr virus invasion of host cells. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35598-35605
- [8] Murata T, Tsurumi T. Switching of EBV cycles between latent and lytic states. *Rev Med Virol*, 2014, 24(3): 142-153
- [9] Mansouri S, Pan Q, Blencowe BJ, et al. Epstein-Barr virus EBNA1 protein regulates viral latency through effects on let-7 microRNA and dicer. *J Virol*, 2014, 88(19): 11166-11177
- [10] Grimm T, Schneider S, Nascherberger E, et al. EBV latent membrane protein-1 protects B cells from apoptosis by inhibition of BAX. *Blood*, 2005, 105(8): 3263-3269
- [11] Imadome K. The clinical condition and diagnosis of EBV-T/NK-LPD (CAEBV, EBV-HLH etc.). *Rinsho Ketsueki*, 2013, 54(10): 1992-1998
- [12] Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo. *J Virol*, 2005, 79(2): 1296-1307
- [13] Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(12): 789-802
- [14] McKenzie J, El-Guindy A. Epstein-Barr Virus Lytic Cycle Reactivation. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 237-261
- [15] Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J Virol*, 2007, 81(15): 7825-7832
- [16] Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, et al. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol*, 2011, 50(3): 244-246
- [17] Taylor GS, Long HM, Brooks JM, et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 787-821
- [18] Jayasooriya S, de Silva TI, Njie-jobe J, et al. Early virological and immunological events in asymptomatic Epstein-Barr virus infection in African children. *PLoS Pathog*, 2015, 11(3): e1004746
- [19] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390(Pt 1): 211-240
- [20] Balfour HJ, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*, 2013, 207(1): 80-88
- [21] Hoshino Y, Morishima T, Kimura H, et al. Antigen-driven expansion and contraction of CD8+-activated T cells in primary EBV infection. *J Immunol*, 1999, 163(10): 5735-5740
- [22] Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, et al. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol*, 2011, 50(3): 244-246
- [23] Long HM, Chagoury OL, Leese AM, et al. MHC II tetramers visualize human CD4+ T cell responses to Epstein-Barr virus infection and demonstrate atypical kinetics of the nuclear antigen EBNA1 response. *J Exp Med*, 2013, 210(5): 933-949
- [24] Chijioke O, Muller A, Feederle R, et al. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-Barr virus infection. *Cell Rep*, 2013, 5(6): 1489-1498
- [25] Selin LK, Brehm MA, Naumov YN, et al. Memory of mice and men: CD8+ T-cell cross-reactivity and heterologous immunity. *Immunol Rev*, 2006, 211: 164-181
- [26] Maeda A, Sato T, Wakiguchi H. Epidemiology of Epstein-Barr virus (EBV) infection and EBV-associated diseases. *Nihon Rinsho*, 2006, 64 Suppl 3: 609-612
- [27] Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int*, 2014, 56(2): 159-166
- [28] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*, 2005, 80(1): 64-69
- [29] Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature*, 1988, 333(6172): 455-457
- [30] Eligio P, Delia R, Valeria G. EBV chronic infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2010, 2(1): e2010022
- [31] Kawano Y, Iwata S, Kawada J, et al. Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*, 2013, 208(5): 771-779
- [32] Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama*, 2005, 59(6): 239-246
- [33] Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*, 2001, 98(2): 280-286
- [34] Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1): 77-83
- [35] Sato E, Ohga S, Kuroda H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease in Japan. *Am J Hematol*, 2008, 83(9): 721-727

- [36] Arai A, Nogami A, Imadome K, et al. Sequential monitoring of serum IL-6, TNF-alpha, and IFN-gamma levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol*, 2012, 96(5): 669-673
- [37] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131
- [38] Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(7): 433-437
- [39] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65
- [40] Qiang Q, Zhengde X, Shuang Y, et al. Prevalence of coinfection in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(2): e45-e48
- [41] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol*, 2013, 161(5): 609-622
- [42] Yang X, Miyawaki T, Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int*, 2012, 54(4): 447-454
- [43] Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*, 2016, 4: 47
- [44] Petrova M, Muhtarova M, Nikolova M, et al. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(35): 5711-5716
- [45] Danhaive O, Caniglia M, Devito R, et al. Neonatal liver failure and haemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a new perforin mutation. *Acta Paediatr*, 2010, 99(5): 778-780
- [46] Tsunoda T, Inui A, Iwasawa K, et al. Acute liver dysfunction not resulting from hepatitis viruses in immunocompetent children. *Pediatr Int*, 2017, 59(5): 551-556
- [47] Lee JI, Lee SW, Han NI, et al. A case of severe chronic active Epstein-Barr virus infection with aplastic anemia and hepatitis. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 67(1): 39-43
- [48] Sakai M, Togitani K, Tsukuda T, et al. Young adult onset systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood. *Rinsho Ketsueki*, 2015, 56(5): 501-505
- [49] Tsurumi T, Fujita M, Kudoh A. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev Med Virol*, 2005, 15(1): 3-15
- [50] Iskra S, Kalla M, Delecluse HJ, et al. Toll-like receptor agonists synergistically increase proliferation and activation of B cells by Epstein-Barr virus. *J Virol*, 2010, 84(7): 3612-3623
- [51] Hislop AD, Taylor GS. T-Cell Responses to EBV. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 325-353
- [52] Rickinson AB, Long HM, Palendira U, et al. Cellular immune controls over Epstein - Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory. *Trends Immunol*, 2014, 35(4): 159-169
- [53] Juno JA, van Bockel D, Kent SJ, et al. Cytotoxic CD4 T Cells-Friend or Foe during Viral Infection? *Front Immunol*, 2017, 8: 19
- [54] Haigh TA, Lin X, Jia H, et al. EBV latent membrane proteins (LMPs) 1 and 2 as immunotherapeutic targets: LMP-specific CD4+ cytotoxic T cell recognition of EBV-transformed B cell lines. *J Immunol*, 2008, 180(3): 1643-1654
- [55] Long HM, Haigh TA, Gudgeon NH, et al. CD4+ T-cell responses to Epstein-Barr virus (EBV) latent-cycle antigens and the recognition of EBV-transformed lymphoblastoid cell lines. *J Virol*, 2005, 79(8): 4896-4907
- [56] Martin HJ, Lee JM, Walls D, et al. Manipulation of the toll-like receptor 7 signaling pathway by Epstein-Barr virus. *J Virol*, 2007, 81(18): 9748-9758
- [57] Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 563-604
- [58] Severa M, Giacomini E, Gafa V, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape. *Eur J Immunol*, 2013, 43(1): 147-158
- [59] Woellmer A, Arteaga-Salas JM, Hammerschmidt W. BZLF1 governs CpG-methylated chromatin of Epstein-Barr virus reversing epigenetic repression. *PLoS Pathog*, 2012, 8(9): e1002902
- [60] Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, et al. Epstein-Barr virus promotes interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6): 1693-1701
- [61] Munz C. Dendritic cells during Epstein Barr virus infection. *Front Microbiol*, 2014, 5: 308
- [62] Lünemann A, Vanoaica LD, Azzi T, et al. A distinct subpopulation of human natural killer cells restricts B cell transformation by the Epstein-Barr virus. *J Immunol*, 2013, 191(10): 4989-4995
- [63] Iwakiri D, Zhou L, Samanta M, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3. *J Exp Med*, 2009, 206(10): 2091-2099
- [64] Carrega P, Ferlazzo G. Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues. *Front Immunol*, 2012, 3: 347
- [65] Freud AG, Yu J, Caligiuri MA. Human natural killer cell development in secondary lymphoid tissues. *Semin Immunol*, 2014, 26(2): 132-137
- [66] Azzi T, Lunemann A, Murer A, et al. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood*, 2014, 124(16): 2533-2543
- [67] Chijioko O, Müller A, Feederle R, et al. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-Barr virus infection. *Cell Rep*, 2013, 5(6): 1489-1498
- [68] Hislop AD. Early virological and immunological events in Epstein-Barr virus infection. *Curr Opin Virol*, 2015, 15(12): 75-79
- [69] Zauner L, Nadal D. Understanding TLR9 action in Epstein-Barr virus infection. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17: 1219-1231
- [70] Younesi V, Nikzamir H, Yousefi M, et al. Epstein Barr virus inhibits the stimulatory effect of TLR7/8 and TLR9 agonists but not CD40 ligand in human B lymphocytes. *Microbiol Immunol*, 2010, 54(9): 534-541
- [71] Martin HJ, Lee JM, Walls D, et al. Manipulation of the toll-like receptor 7 signaling pathway by Epstein-Barr virus. *J Virol*, 2007, 81(18): 9748-9758
- [72] Samanta M, Iwakiri D, Takada K. Epstein-Barr virus-encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene*, 2008, 27(30): 4150-4160
- [73] Fathallah I, Parroche P, Gruffat H, et al. EBV latent membrane protein 1 is a negative regulator of TLR9. *J Immunol*, 2010, 185(11): 6439-6447
- [74] Zuo J, Thomas W, van Leeuwen D, et al. The DNase of gammaherpesviruses impairs recognition by virus-specific CD8+ T cells through an additional host shutoff function. *J Virol*, 2008, 82(5): 2385-2393
- [75] van Gent M, Griffin BD, Berkhoff EG, et al. EBV lytic-phase protein BGLF5 contributes to TLR9 downregulation during productive infection. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1694-1702



- [76] Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and Function of NF- $\kappa$ B Transcription Factors in the Immune System. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 693-733
- [77] Shkoda A, Town JA, Griese J, et al. The germinal center kinase TNK1 is required for canonical NF- $\kappa$ B and JNK signaling in B-cells by the EBV oncoprotein LMP1 and the CD40 receptor. *PLoS Biol*, 2012, 10(8): e1001376
- [78] Chang LS, Wang JT, Doong SL, et al. Epstein-Barr virus BGLF4 kinase downregulates NF- $\kappa$ B transactivation through phosphorylation of coactivator UXT. *J Virol*, 2012, 86(22): 12176-12186
- [79] van Gent M, Braem SG, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003960
- [80] Buisson M, Geoui T, Flot D, et al. A bridge crosses the active-site canyon of the Epstein-Barr virus nuclease with DNase and RNase activities. *J Mol Biol*, 2009, 391(4): 717-728
- [81] Rowe M, Glaunsinger B, Van LD, et al. Host shutoff during productive Epstein-Barr virus infection is mediated by BGLF5 and may contribute to immune evasion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(9): 3366-3371
- [82] Horst D, Favaloro V, Vilardi F, et al. EBV protein BNLF2a exploits host tail-anchored protein integration machinery to inhibit TAP. *J Immunol*, 2011, 186(6): 3594-3605
- [83] Croft NP, Shannon-Lowe C, Bell AI, et al. Stage-specific inhibition of MHC class I presentation by the Epstein-Barr virus BNLF2a protein during virus lytic cycle. *PLoS Pathog*, 2009, 5(6): e1000490
- [84] Paulsen SJ, Rosenkilde MM, Eugen-Olsen J, et al. Epstein-Barr virus-encoded BILF1 is a constitutively active G protein-coupled receptor. *J Virol*, 2005, 79(1): 536-546
- [85] Zuo J, Currin A, Griffin BD, et al. The Epstein-Barr virus G-protein-coupled receptor contributes to immune evasion by targeting MHC class I molecules for degradation. *PLoS Pathog*, 2009, 5(1): e1000255
- [86] Kim SY, Kim JE, Won J, et al. Characterization of the rapamycin-inducible EBV LMP1 activation system. *J Microbiol*, 2015, 53(10): 732-738
- [87] Xu D, Brumm K, Zhang L. The latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus (EBV) primes EBV latency cells for type I interferon production. *J Biol Chem*, 2006, 281(14): 9163-9169
- [88] Ning S, Pagano JS. The A20 deubiquitinase activity negatively regulates LMP1 activation of IRF7. *J Virol*, 2010, 84(12): 6130-6138
- [89] Geiger TR, Martin JM. The Epstein-Barr virus-encoded LMP-1 oncoprotein negatively affects Tyk2 phosphorylation and interferon signaling in human B cells. *J Virol*, 2006, 80(23): 11638-11650
- [90] Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*, 2008, 180(9): 5771-5777
- [91] Hu Z, Usherwood EJ. Immune escape of  $\gamma$ -herpesviruses from adaptive immunity. *Rev Med Virol*, 2014, 24(6): 365-378
- [92] Ahmed W, Philip PS, Tariq S, et al. Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) are present in fractions related to exosomes released by EBV-transformed cells. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99163
- [93] Lee N, Pimienta G, Steitz JA. AUF1/hnRNP D is a novel protein partner of the EBER1 noncoding RNA of Epstein-Barr virus. *RNA*, 2012, 18(11): 2073-2082
- [94] White EJ, Brewer G, Wilson GM. Post-transcriptional control of gene expression by AUF1: mechanisms, physiological targets, and regulation. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1829(6-7): 680-688
- [95] Lee N, Moss WN, Yario TA, et al. EBV noncoding RNA binds nascent RNA to drive host PAX5 to viral DNA. *Cell*, 2015, 160(4): 607-618
- [96] Klinke O, Feederle R, Delecluse HJ. Genetics of Epstein-Barr virus microRNAs. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26: 52-59
- [97] Qiu J, Thorley-Lawson DA. EBV microRNA BART 18-5p targets MAP3K2 to facilitate persistence in vivo by inhibiting viral replication in B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(30): 11157-11162
- [98] Kalla M, Hammerschmidt W. Human B cells on their route to latent infection-early but transient expression of lytic genes of Epstein-Barr virus. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(1): 65-69
- [99] Xia T, O'Hara A, Araujo I, et al. EBV microRNAs in primary lymphomas and targeting of CXCL11 by ebv-mir-BHRF1-3. *Cancer Res*, 2008, 68(5): 1436-1442
- [100] Haneklaus M, Gerlic M, Kurowska-Stolarska M, et al. Cutting edge: miR-223 and EBV miR-BART15 regulate the NLRP3 inflammasome and IL-1 $\beta$  production. *J Immunol*, 2012, 189(8): 3795-3799
- [101] Feederle R, Linnstaedt SD, Bannert H, et al. A Viral microRNA Cluster Strongly Potentiates the Transforming Properties of a Human Herpesvirus. *Plos Pathogens*, 2011, 7(2): e1001294
- [102] Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Isogai M, et al. Profiling of virus-encoded microRNAs in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and their roles in gastric carcinogenesis. *J Virol*, 2015, 89(10): 5581-5591
- [103] Skalsky RL, Kang D, Linnstaedt SD, et al. Evolutionary conservation of primate lymphocryptovirus microRNA targets. *J Virol*, 2014, 88(3): 1617-1635
- [104] Wada T, Kanegane H, Ohta K, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine*, 2014, 65(1): 74-78
- [105] Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163(3): 271-283
- [106] Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood*, 2011, 117(5): 1522-1529
- [107] Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(5): 488-493
- [108] Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*, 2005, 105(3): 994-996
- [109] Speckmann C, Lehmberg K, Albert MH, et al. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: the spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Immunol*, 2013, 149(1): 133-141
- [110] Cohen JL. Primary immunodeficiencies associated with EBV disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390(Pt 1): 241-265
- [111] Lopez-Granados E, Stacey M, Kienzler AK, et al. A mutation in X-linked inhibitor of apoptosis (G466X) leads to memory inflation of Epstein-Barr virus-specific T cells. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(3): 470-482
- [112] Krieg A, Correa RG, Garrison JB, et al. XIAP mediates NOD signaling via interaction with RIP2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(34): 14524-14529

- [113] Basiaga ML, Weiss PF, Behrens EM. BIRC4 Mutation: An Important Rare Cause of Uveitis. *J Clin Rheumatol*, 2015, 21(8): 444-447
- [114] Bienemann K, Borkhardt A, Klapper W, et al. High incidence of Epstein-Barr virus (EBV)-positive Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma-like B-cell lymphoproliferations with EBV latency profile 2 in children with interleukin-2-inducible T-cell kinase deficiency. *Histopathology*, 2015, 67(5): 607-616
- [115] Ghosh S, Bienemann K, Boztug K, et al. Interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) deficiency - clinical and molecular aspects. *J Clin Immunol*, 2014, 34(8): 892-899
- [116] Coquet JM, Middendorp S, van der Horst G, et al. The CD27 and CD70 costimulatory pathway inhibits effector function of T helper 17 cells and attenuates associated autoimmunity. *Immunity*, 2013, 38(1): 53-65
- [117] Denoeud J, Moser M. Role of CD27/CD70 pathway of activation in immunity and tolerance. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(2): 195-203
- [118] Izawa K, Martin E, Soudais C, et al. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70-CD27 pathway in immunity to Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med*, 2017, 214(1): 73-89
- [119] van Montfrans JM, Hoepelman AI, Otto S, et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(3): 787-793
- [120] Salzer E, Daschkey S, Choo S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica*, 2013, 98(3): 473-478
- [121] Abolhassani H, Edwards ES, Ikinciogullari A, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med*, 2017, 214(1): 91-106
- [122] Jacobs J, Deschoolmeester V, Zwaenepoel K, et al. CD70: An emerging target in cancer immunotherapy. *Pharmacol Ther*, 2015, 155: 1-10
- [123] Li FY, Lenardo MJ, Chaigne-Delalande B. Loss of MAGT1 abrogates the  $Mg^{2+}$  flux required for T cell signaling and leads to a novel human primary immunodeficiency. *Magn Res*, 2011, 24(3): S109-114
- [124] Ravell J, Chaigne-Delalande B, Lenardo M. X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia disease: a combined immune deficiency with magnesium defect. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(6): 713-719
- [125] Chaigne-Delalande B, Li FY, O'Connor GM, et al.  $Mg^{2+}$  regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science*, 2013, 341(6142): 186-191
- [126] Brigida I, Chiriac M, Di Cesare S, et al. Large Deletion of MAGT1 Gene in a Patient with Classic Kaposi Sarcoma, CD4 Lymphopenia, and EBV Infection. *J Clin Immunol*, 2017, 37(1): 32-35
- [127] Alangari A, Alsultan A, Adly N, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 481-488
- [128] Bakhtiar S, Gómez-Díaz L, Jarisch A, et al. Treatment of infantile inflammatory bowel disease and autoimmunity by allogeneic stem cell transplantation in LPS-responsive beige-like anchor deficiency. *Front Immunol*, 2017, 8: 52
- [129] Hou TZ, Verma N, Wanders J, et al. Identifying functional defects in patients with immune dysregulation due to LRBA and CTLA-4 mutations. *Blood*, 2017, 129(11): 1458-1468
- [130] Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*, 2015, 349(6246): 436-440
- [131] Lee S, Moon JS, Lee CR, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 327-330
- [132] Spender LC, Lucchesi W, Bodelon G, et al. Cell target genes of Epstein-Barr virus transcription factor EBNA-2: induction of the p55alpha regulatory subunit of PI3-kinase and its role in survival of EREB2.5 cells. *J Gen Virol*, 2006, 87(10): 2859-2867
- [133] Crank MC, Grossman JK, Moir S, et al. Mutations in PIK3CD can cause hyper IgM syndrome (HIGM) associated with increased cancer susceptibility. *J Clin Immunol*, 2014, 34(3): 272-276
- [134] Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 2013, 342(6160): 866-871
- [135] Zou J, Duan X, Zheng G, et al. A novel PIK3CD C896T mutation detected in bilateral sudden sensorineural hearing loss using next generation sequencing: An indication of primary immunodeficiency. *J Otol*, 2016, 11(2): 78-83
- [136] Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*, 2014, 15(1): 88-97
- [137] Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 597-606
- [138] Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*, 2014, 211(13): 2537-2547
- [139] Deau M, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 3923-3928
- [140] Chinen J, Notarangelo LD, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2014. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1132-1141
- [141] Martin E, Palmic N, Sanquer S, et al. CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocyte proliferation. *Nature*, 2014, 510(7504): 288-292
- [142] Du X, Shi H, Li J, et al. Mst1/Mst2 regulate development and function of regulatory T cells through modulation of Foxo1/Foxo3 stability in autoimmune disease. *J Immunol*, 2014, 192(4): 1525-1535
- [143] Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, et al. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*, 2012, 119(15): 3450-3457
- [144] Nehme NT, Pachlopnik SJ, Debeurme F, et al. MST1 mutations in autosomal recessive primary immunodeficiency characterized by defective naive T-cell survival. *Blood*, 2012, 119(15): 3450-3468
- [145] Svobodova T, Mejstrikova E, Salzer U, et al. Diffuse parenchymal lung disease as first clinical manifestation of GATA-2 deficiency in childhood. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 8
- [146] Palendira U, Rickinson AB. Primary immunodeficiencies and the control of Epstein-Barr virus infection. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1356(1): 22-44
- [147] Parta M, Cuellar-Rodriguez J, Freeman AF, et al. Resolution of multifocal Epstein-Barr virus-related mouth muscle tumor in a patient with GATA2 deficiency following hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Immunol*, 2017, 37(1): 61-66

- [148] Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*, 2014, 123(6): 809-821
- [149] Casey JP, Nobbs M, McGettigan P, et al. Recessive mutations in MCM4 /PRKDC cause a novel syndrome involving a primary immunodeficiency and a disorder of DNA repair. *J Med Genet*, 2012, 49(4): 242-245
- [150] Tatsumi R, Ishimi Y. An MCM4 mutation detected in cancer cells affects MCM4/6/7 complex formation. *J Biochem*, 2017, 161(3): 259-268
- [151] Jouanguy E, Gineau L, Cottineau J, et al. Inborn errors of the development of human natural killer cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(6): 589-595
- [152] Gineau L, Cognet C, Kara N, et al. Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 821-832
- [153] Clemenceau B, Vivien R, Berthome M, et al. Effector memory alphabeta T lymphocytes can express FcgammaRIIIa and mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5327-5334
- [154] Brohl AS, Stinson JR, Su HC, et al. Germline CARD11 mutation in a patient with severe congenital B cell lymphocytosis. *J Clin Immunol*, 2015, 35(1): 32-46
- [155] Nichele I, Zamo A, Bertolaso A, et al. VR09 cell line: an EBV-positive lymphoblastoid cell line with in vivo characteristics of diffuse large B cell lymphoma of activated B-cell type. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52811
- [156] Outinen T, Syrjänen J, Rounioja S, et al. Constant B cell lymphocytosis since early age in a patient with CARD11 mutation: A 20-year follow-up. *Clin Immunol*, 2016, 165: 19-20
- [157] Gebauer N, Gebauer J, Hardel TT, et al. Prevalence of targetable oncogenic mutations and genomic alterations in Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4): 1100-1106
- [158] Yee CS, Massaad MJ, Bainter W, et al. Recurrent viral infections associated with a homozygous CORO1A mutation that disrupts oligomerization and cytoskeletal association. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 879-888
- [159] Moshous D, Martin E, Carpentier W, et al. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(6): 1594-1603
- [160] Punwani D, Pelz B, Yu J, et al. Coronin-1A: Immune deficiency in humans and mice. *J Clin Immunol*, 2015, 35(2): 100-107
- [161] Marcenaro S, Gallo F, Martini S, et al. Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease. *Blood*, 2006, 108(7): 2316-2323
- [162] Ding Q, Yang LY. Perforin gene mutations in 77 Chinese patients with lymphomas. *World J Emerg Med*, 2013, 4(2): 128-32
- [163] Del Giudice E, Savoldi G, Notarangelo LD, et al. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with perforin-deficient familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr*, 2003, 92(3): 398-401
- [164] Zhizhuo H, Junmei X, Yuelin S, et al. Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(3): 410-414
- [165] Macartney CA, Weitzman S, Wood SM, et al. Unusual functional manifestations of a novel STX11 frameshift mutation in two infants with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 4 (FHL4). *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(4): 654-657
- [166] Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11(6): 512-516
- [167] Cohen JL, Niemela JE, Stoddard JL, et al. Late-onset severe chronic active EBV in a patient for five years with mutations in STXBP2 (MUNC18-2) and PRF1 (perforin 1). *J Clin Immunol*, 2015, 35(5): 445-448

(收稿日期: 2017-06-01 修回日期: 2017-06-22)  
(本文编辑: 张崇凡)