

慢性活动性 EBV 感染的诊疗进展

秦 强, 谢正德

[摘要] 慢性活动性 EBV 感染是一种少见病, 主要表现为慢性或复发性传染性单核细胞增生症样症状, 包括发热、淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大、肝功能异常、血小板减少、蚊虫叮咬过敏、皮疹等; 伴有外周血 EBV 载量升高和 (或) EBV 抗体谱异常, 以及在病变组织中有 EBV 阳性的淋巴细胞浸润。该病往往持续进展, 可因免疫功能受损, 出现机会感染、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、多脏器功能衰竭或 EBV 相关淋巴瘤。临床预后较差, 发病机制目前尚不清楚。传统的抗病毒治疗无效, 免疫抑制剂、免疫调节治疗、免疫细胞治疗等措施效果也不肯定。惟一被证明有效的方法是异基因造血干细胞移植。

[关键词] EB 病毒; 慢性活动性 EB 病毒感染; 儿童

[中国图书资料分类号] R511

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)02-0175-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.02.020

Advances in diagnosis and treatment of chronic active EBV infection

QIN Qiang, XIE Zheng-de*

National Center for Children's Health, Department of Respiratory Medicine, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, 100045, China

*Corresponding author, E-mail: xiezhengde@bch.com.cn

[Abstract] Chronic active EBV infection is a rare disease characterized by chronic or recurrent infectious mononucleosis-like symptoms, including fever, lymphadenectasis, hepatosplenomegaly, liver dysfunction, thrombocytopenia, mosquito bite allergy, rash, etc. It is complicated with elevated EBV viral load and/or abnormal EBV antibody spectrum in peripheral blood, and infiltration of EBV-positive lymphocytes in the involved organs. Chronic active EBV infection progresses continuously, due to impaired immune function, opportunistic infections, hemophagocytic lymphohistiocytosis, multiple organ failure or EBV-related lymphoma may occur. The clinical prognosis is poor, and the pathogenesis is still unclear. Traditional antiviral therapy is ineffective, and the effects of immunosuppressive agents, immunomodulatory therapy and immunocytotherapy are uncertain. The only proven effective method is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

[Key words] EB virus; chronic active EB virus infection; children

EBV 属于疱疹病毒家族, 其世界范围内的人群感染率超过 90%。在原发性 EBV 感染中, EBV 感染 B 细胞后, 儿童及青少年可表现为传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM), 其临床特征是发热、咽峡炎和颈部浅表淋巴结肿大, 可合并肝脾肿大和外周血异淋细胞比值增高。受 EBV 感染的 B 细胞表达特异性的抗原, 能被机体 NK 细胞或者特异性杀伤 T 细胞 (cytotoxic T cells, CTLs) 清除。某些特殊情况下, 如 NK/T 细胞功能缺陷或者免疫抑制患者, 则可发展成为淋巴增殖性疾病; 另外, EBV 阳性的淋巴细胞或上皮细胞来源的恶性肿瘤, 往往发生于免疫系统正常的患者中, 具体机制仍不清楚^[1]。

在某些情况下 EBV 可以感染 T 细胞和 / 或 NK 细胞, 但 T 细胞和 NK 细胞表面不表达 EBV 受体 CD21^[2], 所以具体感染机制不明确。这些感染者多数没有已知的免疫缺陷, 临床表现为感染

EBV 后, 出现持续或间断发热、淋巴结病、肝脾肿大和肝功能受损, 患者外周血中可以检测到明显升高的 EBV DNA 拷贝和 / 或异常的 EBV 相关抗体, 病变组织内可以检测到 EBV 编码的 RNA 和病毒蛋白^[3-4]。目前将此类情况称为慢性活动性 EBV 感染 (chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)。本文将就 CAEBV 的相关进展进行综述。

1 慢性活动性 EBV 感染的定义

从 CAEBV 早期概念的提出到目前诊疗的逐渐完善, 经历了数十年的研究。1978 年, Virelizier 等^[5]首先描述了一种有 EBV 持续感染血清学证据的非典型性疾病, 临床特征为发热、淋巴组织增生、间质性肺炎、血小板减少和单克隆高 γ -球蛋白血症等。后续研究者曾将类似疾病称为“慢性单核细胞增生综合征”“慢性、症状性 EBV 感染”等。1987 年, 该类疾病最终被定义为 CAEBV^[6]。

早期的研究将 CAEBV 定义为一种没有已知的免疫缺陷证据, 但症状持续至少 6 个月的慢性疾病, 病变组织或外周血的 EBV 水平升高^[7-8]。其他学者在定义严重的 CAEBV 时, 强调了血液中的 EBV

[作者单位] 100045, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 (秦强), 北京市儿科研究所, 儿科学国家重点学科, 教育部儿科重大疾病研究重点实验室 (谢正德)

[通信作者] 谢正德, E-mail: xiezhengde@bch.com.cn

载量升高和 EBV 阳性的淋巴细胞在组织中浸润的重要性。但是综合近年来的研究,学者们认为应该把诊断 CAEBV 的病程缩短为 3 个月^[9]。

2 CAEBV 的病因学

CAEBV 的发病机制目前尚不清楚,近年来的研究主要集中在 EBV 感染的细胞类型和患者可能存在的免疫异常两方面。

2.1 CAEBV 中受感染的细胞类型 对已诊断为 CAEBV 患者的研究发现,EBV 主要感染该类患者的 T 细胞和 / 或 NK 细胞,个别病例可以感染 B 细胞(主要见于欧美国家)^[10],而大多数 T 细胞和 NK 细胞不表达 EBV 受体 CD21,所以感染 EBV 的机制尚不清楚。目前发现通过免疫突触将 CD21 从 B 细胞转移到 NK 细胞,可能是 EBV 感染 NK 细胞的一种机制^[11]。此外,EBV 如何诱导 T 细胞和 NK 细胞增殖的机制也不清楚。但 CD40-CD40 配体信号途径可以促使受 EBV 感染的 T 细胞和 NK 细胞长期存活,在 EBV 导致的淋巴增殖性疾病中起重要作用^[12]。

2.2 CAEBV 患者可能存在的基因缺陷 在 CAEBV 患者中,EBV 感染的 T 细胞和 NK 细胞不表达免疫显性的 EB 核抗原(EB nuclear antigen, EBNA) 3 和 EBNA2,但均表达 EBNA1、潜伏膜蛋白(latent membrane protein, LMP) 1 和 LMP2,这类 EBV 特异性的细胞可被具有正常免疫功能的 CTLs 识别^[13]。因此,推测 CAEBV 患者可能存在某种形式的免疫功能缺陷,导致对 EBV 感染潜伏期的细胞识别和 / 或杀伤能力降低。有研究发现 T 细胞对 LMP2A 反应的缺陷可能与此现象有关^[14]。曾经有学者发现 1 例有 CAEBV 样临床表现的 B 细胞型感染者中存在穿孔素基因突变^[15],但大多数 CAEBV 患者并没有检测到明确的基因缺陷,包括 XLP、XLPA、家族性 HLH 的基因缺陷^[8]。

尽管有很多研究探讨 CAEBV 患者的基因异常,但目前还没有找到该病发生的共同原因。有小样本的研究提示 CAEBV 患者存在穿孔素的复合杂合子突变^[15]、Munc13-4 的复合杂合子突变^[16]、Munc18-2 的纯合子或复合杂合子突变^[16-17]、磷酸肌醇 3-激酶 p110 δ 的杂合子突变^[18]、MAGT1 的复合杂合子突变^[19]、GATA2 突变和 CTPS1 纯合子突变^[20-21]。以上研究中的患者,EBV 感染的均是 B 细胞。

近年来,全外显子测序也应用于对 CAEBV 的遗传分析,结果提示 MYBL1 基因的表达上调与 NK 细胞标志物 CD94 表达相关,而表达下调的基

因 BCL2L11、KIR2DL3、KIR2DS4、LY9、RHOF 及 TNFSF9 则和 B 细胞的标志物 CD19/20/22 表达相关,另外 2 个表达下调的基因 BATF 和 S1PR1 则与调节 T 细胞标志物 CD25 相关^[22]。此外,存在 DDX3X 和其他与血液系统恶性肿瘤相关的驱动突变在 EBV 感染的 T/NK 细胞中富集的现象。一个对连续样本的研究,通过 DDX3X 的分支突变证实了 EBV 感染细胞的克隆进化,并且发现 DDX3X 突变多见于 Burkitt 淋巴瘤和结外 NK/T 细胞淋巴瘤^[23-24]。这些结果表明 EBV 感染 NK 细胞或 T 细胞的获得性突变,可能导致细胞转化并可能有助于淋巴瘤的发生。

最新研究发现,CAEBV 起源于一个 EBV 感染的淋巴祖细胞,具有 DDX3X 和其他的基因突变,导致多个细胞系的克隆性进化。值得注意的是,CAEBV 患者的 EBV 基因组存在频繁的基因内缺失,这种现象常见于各种 EBV 相关的肿瘤疾病,包括结外 NK/T 细胞淋巴瘤和 EBV 阳性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,但在 IM 或移植后淋巴增殖性疾病中未检测到^[25]。

3 CAEBV 的临床特征

T 细胞或 NK 细胞型 CAEBV 多数发生在东亚地区,具有一定的地域特征。日本的研究发现约 60% 的 CAEBV 为 T 细胞型,40% 为 NK 细胞型,发病年龄为 9 个月~53 岁(平均 11.3 岁)^[26]。而美国的一项研究发现,多数西方国家 CAEBV 是 B 细胞型,发病年龄为 4~51 岁(平均 19 岁)^[8]。

在中国,CAEBV 的相关研究比较少。一项包括 53 例儿童的研究提示儿童 CAEBV 平均年龄为 6.3 岁(6 个月~15 岁),另一项包括 28 例成年人的研究提示成人 CAEBV 发病年龄中位数为 45 岁(20~81 岁)。目前针对中国 CAEBV 患者中 EBV 感染细胞类型的研究只有一项小样本的研究。该研究提示在 10 例 CAEBV 患者中有 7 例检测到了病毒感染的细胞类型,其中 6 例为 T 细胞,1 例为 NK 细胞^[27]。

CAEBV 的临床表现复杂多样,主要表现包括:持续或间断的发热,淋巴结肿大,肝肿大和 / 或脾肿大,肝功能异常,血小板减少,贫血,蚊虫叮咬过敏,皮疹或牛痘样水疱疹,腹泻病,眼葡萄膜炎等^[28]。40% 的儿童患者起病时表现为类似的症状,其他异常表现包括全血细胞减少、中枢神经受累、消化系统受累、腮腺炎、副鼻窦炎、口腔溃疡等。

美国一项回顾性 CAEBV 研究显示,EBV 感

染的主要细胞类型是B细胞,T细胞和NK细胞受累的比例较低。T细胞型患者起病年龄(平均7岁)较B细胞型要早,B细胞型起病年龄平均23岁。最常见临床表现是淋巴结病和脾肿大,其次是发热、肝炎、低丙种球蛋白血症、全血细胞减少、噬血细胞综合征和肝肿大。少见的临床表现包括肺炎、中枢神经系统受累和周围神经病变。最常见的死亡原因是进行性EBV淋巴增殖性疾病或机会性感染^[8]。

东亚地区CAEBV发病年龄为9个月~53岁(平均11.3岁)。临床表现与欧美国家不同,患者经常出现发热、肝脾肿大、淋巴结病;其他症状有血小板减少、贫血、皮疹、腹泻和葡萄膜炎。有时会合并噬血细胞综合征、凝血障碍、消化道溃疡/穿孔、中枢神经系统受累、心肌炎、间质性肺病、多器官衰竭和败血症等,偶尔可见冠状动脉瘤^[29]。NK细胞型患者往往有严重的蚊虫叮咬过敏现象, $\gamma\delta$ T细胞型患者往往有EBV感染相关牛痘样水疱疹。东亚地区CAEBV患者有时会发生T细胞或NK细胞淋巴瘤、NK细胞白血病和外周T细胞淋巴瘤等^[26]。

4 实验室检查

4.1 普通实验室检查

4.1.1 血常规检查 CAEBV患者血常规检查可以见到一系或多系血细胞减少,其中以血红蛋白和血小板减少常见^[7],也有出现白细胞和血小板升高的病例。

4.1.2 肝功能检查 90%以上的CAEBV患者可以出现转氨酶异常,间接胆红素升高,白蛋白降低,血脂异常等。

4.1.3 凝血功能检查 有部分CAEBV患者可以出现凝血功能异常。

4.1.4 骨髓细胞学检查 大多数CAEBV患者骨髓细胞学检查正常,如果合并噬血细胞淋巴组织细胞增生症时,可在骨髓中发现吞噬血细胞。

4.1.5 影像学检查 CAEBV患者胸片可以出现间质改变,也可以出现胸腔积液等。头颅核磁共振可以发现神经系统改变。但这些都并非特征性改变,须要根据临床表现客观分析。

4.1.6 病理学检查 受累组织的病理检查可以发现EBV感染的征象,并能除外恶性肿瘤性改变。

4.2 EBV相关病毒学检查

4.2.1 EBV血清学抗体检测 应用免疫荧光法测定血清EBV相关抗体已成为临床常用手段。虽然不同实验室条件下的结果可能有所差别,但目前取得的

共识是:CAEBV患者抗EBV-VCA-IgG $\geq 1:640$,抗EBV-EA-IgG $\geq 1:160$,部分CAEBV患者可能只有循环中EBV DNA的升高^[29]。须要注意的是,抗EBV-VCA-IgG血清抗体滴度变化很大,临床医生应该从本单位实验室具体情况出发,分析相关结果。

4.2.2 EBV DNA检测 EBV核酸载量检测可以区分EBV健康携带者的低水平复制和EBV感染的多种疾病患者的高水平活动性感染。实时定量荧光PCR是目前最常用的检测EBV核酸载量的方法,有着较高的敏感度和特异度。EBV感染后导致的疾病不同,需要进行实时定量荧光PCR检测的标本也不相同;IM和肿瘤患者,建议用血清或血浆检测,对于CAEBV患者,则建议用外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)进行检测^[30]。

新近有学者对如何界定EBV DNA的参考范围做了研究。其方法采用WHO的国际标准,对107例PBMCs样本和95例血浆/血清样本中的EBV DNA进行研究。结果显示CAEBV组EBV DNA的中位数显著高于IM组和对照组,并认为作为诊断来说,PBMCs优于血清/血浆^[31]。

我国最近发表的关于儿童CAEBV的诊断标准,将PBMCs中EBV DNA水平高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μ g DNA,或血清/血浆EBV DNA定性阳性作为诊断标准之一,详见表1。

4.2.3 MicroRNA MicroRNA(miRNA)是包含18~25个核苷酸的非编码RNA,通过负向调节mRNA的翻译功能,在调节细胞增殖、分化和凋亡中发挥关键作用。EBV是第一个被证实能编码miRNA的病毒^[33-34]。研究发现CAEBV患者的血浆miR-BART 1-5p, 2-5p, 5和22的水平显著高于IM组和健康对照组,且miR-BART 13水平可以区分患有活动性疾病和非活动性疾病的患者,具有明确的临界值^[35]。

4.2.4 其他方法 组织活检、Southern杂交、免疫组化和/或免疫印迹法等方法可以找到EBV感染的相关证据。

5 诊断和鉴别诊断

5.1 诊断标准 随着对CAEBV研究的深入及分子生物学的进展,CAEBV的诊断标准也在发生变化。早期的研究强调明显异常的抗体滴度,如Straus^[36]提出的严重慢性EBV感染的标准:
① EBV感染的症状持续 >6 个月,EBV抗体谱滴度异常增高(抗EBV-VCA-IgG抗体 $\geq 1:5120$,

表 1 CAEBV 的诊断标准^[32]
Table 1 Diagnostic criteria for CAEBV^[32]

同时满足下列 I、II 和 III 条者，可以诊断 CAEBV
I. IM 类似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，包括血液系统（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。
II. 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 EBV-VCA-IgG $\geq 1:640$ 和抗 EBV-EA-IgG $\geq 1:160$ ，EBV-VCA-IgA 和（或）EBV-EA-IgA 阳性；
(2) PBMCs 中 EBV DNA 水平高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μg DNA，或血清/血浆 EBV DNA 阳性；
(3) 受累组织中 EBV-EBER _s 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组化染色阳性；
(4) Southern 杂交在组织或外周血细胞中检测出 EBV DNA。
III. 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

抗 EBV-EA-IgG $\geq 1:640$ 或 EBNA 抗体 $< 1:2$ ）；② 出现脏器受损的组织学证据，如间质性肺炎、骨髓增生不良、视网膜炎、淋巴结病、肝功异常、肝脾肿大等；③ EBV 载量在受损组织中升高。但临床实践中发现有些患者的抗体滴度达不到这么高的水平，所以 Okano 等^[29] 于 2005 年对 CAEBV 的诊断提出了修改建议，认为病程 > 3 个月，抗 EBV-VCA-IgG $\geq 1:640$ 和抗 EBV-EA-IgG $\geq 1:160$ 即可，同时须要做组织病理学、分子生物学、免疫学等实验室检查。

鉴于 CAEBV 疾病的复杂性和中国儿童的特点，中华医学会儿科分会感染学组及全国儿童 EB 病毒感染协作组提出了我国儿童 CAEBV 的诊断标准，建议将现代分子生物学手段纳入 CAEBV 的诊断，将有助于国内儿童 CAEBV 的诊治水平的提高^[32]。见表 1。

5.2 鉴别诊断

5.2.1 CAEBV 有可能是恶性淋巴瘤的早期表现，进行必要的组织病理检查很重要。同时要注意除外其他病原体的感染。

5.2.2 某些免疫缺陷综合征，如 Wiskott-Aldrich 综合征、X 连锁淋巴增殖性疾病和严重联合免疫缺陷病、某些获得性免疫抑制状态等情况下，合并 EBV 感染时可以出现与 CAEBV 类似的临床表现。

6 治疗措施

阿昔洛韦、更昔洛韦、阿糖胞苷、IFN（如 IFN- α ）、IL-2 等都曾应用于 CAEBV 的治疗，但均无明确治疗效果^[37]。免疫球蛋白对于细胞内潜伏的 EBV 没有治疗效果。皮质类固醇和环孢霉素仅可以缓解部分 CAEBV 患者的症状，但并不能治愈。

免疫调节治疗，如 IFN- α 、IFN- γ 、IL-2 等均有报道用于治疗 CAEBV，可以减轻 CAEBV 患者的症状，但远期治疗效果尚不肯定^[38]。有少量研究发现自体淋巴因子激活的杀伤细胞、HLA 相合

的同胞来源的淋巴细胞和自体 EBV 特异性 CTLs 的输注，在固体器官或造血干细胞移植术后并发 EBV 相关淋巴增殖性疾病的治疗中有一定效果，但对于 CAEBV 的治疗还没有相关报道^[39-40]。

目前异基因骨髓造血干细胞移植是 CAEBV 的可治愈性方法，但也存在一些问题，如移植并发症或者移植后复发等。日本的研究提示，在进行干细胞移植前，可考虑进行联合化疗方案，控制病情。首先抑制被激活的 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等，泼尼松龙 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，VP-16 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周})$ ，环孢素 $3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，共 $4 \sim 8$ 周，清除受 EBV 感染的 T 细胞和 NK 细胞。如果 EBV 载量下降不理想（ $< 1 \text{ log}$ 值），可再次化疗或调整使用新的化疗方案。联合化疗方案：①改良的 CHOP 方案（环磷酰胺 $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1 d；吡柔比星 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1、2 d；长春新碱 $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1 d；强的松龙 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1 ~ 5 d）；② Capizzi 方案（阿糖胞苷 $3 \text{ g}/\text{m}^2$ ，12 h/次，共 4 次；L-天门冬酰胺酶 $10\,000 \text{ U}/\text{m}^2$ ，阿糖胞苷输注 4 h 后一次静脉输注；强的松龙 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1、2 d）；③高剂量阿糖胞苷方案（阿糖胞苷 $1.5 \text{ g}/\text{m}^2$ ，12 h/次，共 12 次；强的松龙 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1 ~ 6 d）；④ VPL 方案（依泊托苷 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1 d；强的松龙 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，第 1 ~ 7 d；L-天门冬酰胺酶 $6000 \text{ U}/\text{m}^2$ ，第 1 ~ 7 d）^[40]。在治疗过程中，根据 EBV DNA 载量和临床表现对 CAEBV 患者的状态进行动态评估，如果发现即使进行了化疗，患者疾病仍处于持续活动状态（表现为反复发热，持续异常的肝功能，肝、脾、淋巴结肿大明显，全血细胞减少和/或出现进行性的皮肤损害，外周血 EBV DNA 载量持续升高等），则建议尽快进行干细胞移植术。

美国的最新研究提示，对于 T 细胞型的 CAEBV 患者，采用特定药物如高剂量全身性皮质类固醇或更昔洛韦联合使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂或硼替佐米可暂时降低 T 细胞型 CAEBV 相关的

全身毒性，争取使患者有时间接受移植手术^[41]。

7 展 望

CAEBV 虽然发病率低，但是临床表现重，治疗困难。抗病毒治疗及某些免疫治疗方法，临床效果并不确定。目前异基因造血干细胞移植是可以治愈 CAEBV 的方法。

【参考文献】

- [1] Taylor GS, Long HM, Brooks JM, *et al.* The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33:787–821.
- [2] Kimura H, Cohen JL. Chronic active Epstein-Barr virus disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1045:459–475.
- [3] Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus—recent advances [J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(3):131–140.
- [4] Cohen JL. Epstein-Barr virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(7):481–492.
- [5] Virelizier JL, Lenoir G, Griscelli C. Persistent Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinaemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion [J]. *Lancet*, 1978, 2(8083):231–234.
- [6] Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of ‘chronic active Epstein-Barr virus infection’ in a general medical practice [J]. *JAMA*, 1987, 257(17):2303–2307.
- [7] Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? [J]. *Rev Med Virol*, 2006, 16:251–261.
- [8] Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, *et al.* Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States [J]. *Blood*, 2011, 117(22):5835–5849.
- [9] Hong M, Ko YH, Yoo KH, *et al.* EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disease of childhood [J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(2):137–147.
- [10] Kimura H, Hoshino Y, Hara S, *et al.* Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(4):531–539.
- [11] Tabiasco J, Vercellone A, Meggetto F, *et al.* Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse [J]. *J Immunol*, 2003, 170(12):5993–5998.
- [12] Imadome K, Shimizu N, Arai A, *et al.* Coexpression of CD40 and CD40 ligand in Epstein-Barr virus infected T and NK cells and their role in cell survival [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(15):1340–1348.
- [13] Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, *et al.* Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:587–617.
- [14] Sugaya N, Kimura H, Hara S, *et al.* Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8⁺ T cells in patients with chronic active EBV infection [J]. *J Infect Dis*, 2004, 190(5):985–988.
- [15] Katano H, Ali MA, Patera AC *et al.* Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation [J]. *Blood*, 2004, 103(4):1244–1252.
- [16] Rohr J, Beutel K, Maul-Pavicic A, *et al.* Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases[J]. *Haematologica*, 2010, 95(12):2080–2087.
- [17] 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]. *J Clin Immunol*, 2015, 35(5):445–448.
- [18] Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, *et al.* Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3) K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(1):88–97.
- [19] Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, *et al.* Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency [J]. *Nature*, 2011, 475(7357):471–476.
- [20] Cohen JL, Dropulic L, Hsu AP, *et al.* Association of GATA2 deficiency with severe primary Epstein-Barr virus (EBV) infection and EBV-associated cancers [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(1):41–47.
- [21] Kucuk ZY, Zhang K, Filipovich L, *et al.* CTP synthase 1 deficiency in successfully transplanted siblings with combined immune deficiency and chronic active EBV infection [J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(8):750–753.
- [22] Zhong H, Hu X, Janowski AB, *et al.* Whole transcriptome profiling reveals major cell types in the cellular immune response against acute and chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17775.
- [23] Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, *et al.* Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9):1061–1066.
- [24] Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, *et al.* Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics [J]. *Nature*, 2012, 490(7418):116–120.
- [25] Okuno Y, Murata T, Sato Y, *et al.* Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(3):404–413.
- [26] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, *et al.* EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases [J]. *Blood*, 2012, 119(3):673–686.
- [27] Ai J, Xie Z. Epstein-Barr virus-positive T/NK-Cell lymphoproliferative diseases in Chinese mainland [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6:289.
- [28] Kimura H, Morishima T, Kanegane H, *et al.* Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(15):527–533.
- [29] Okano M, Kawa K, Kimura H, *et al.* Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *Am J Hematol*, 2005, 80(1):64–69.
- [30] Ruf S, Wagner HJ. Determining EBV load: current best practice and future requirements [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(2):139–151.
- [31] Ito Y, Suzuki M, Kawada J, *et al.* Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease [J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(4):268–271.
- [32] 中华医学会儿科分会感染学组, 全国儿童EB病毒感染协作组. 儿童非肿瘤性EBV感染相关主要疾病的诊断和治疗原则建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8):563–568.
- [33] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2):215–233.
- [34] Pfeffer S, Zavolan M, Grassler FA, *et al.* Identification of virus encoded microRNAs [J]. *Science*, 2004, 304(5671):734–736.
- [35] Kawano Y, Iwata S, Kawada J, *et al.* Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(5):771–779.
- [36] Straus SE. Treatment of persistent active herpesvirus infections[J]. *J Virol Methods*, 1988, 21(1–4):305–313.
- [37] Kimura H, Morita M, Tsuge I, *et al.* Vidarabine therapy for severe chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23(5):294–299.
- [38] Savoldo B, Huls MH, Liu Z, *et al.* Autologous Epstein-Barr virus

- (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection [J]. *Blood*, 2002, 100(12):4059-4066.
- [39] Wang Q, Liu H, Zhang X, *et al*. High doses of mother's lymphocyte infusion to treat EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders in childhood [J]. *Blood*, 2010, 116(26):5941-5947.
- [40] 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 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1):77-83.
- [41] Bollard CM, Cohen JI. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease [J]. *Blood*, 2018, 131(26):2899-2905.
- (2019-03-07 收稿 2019-03-22 修回)
(本文编辑 闫晶晶)

KIR 基因多态性与病毒感染性疾病相关研究进展

孙 迪, 杨立东, 庄云龙

[摘要] 杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer immunoglobulin-like receptor, KIR) 主要表达于 NK 细胞和部分 T 细胞表面, 属于免疫球蛋白样超家族的一系列分子, 能够与靶细胞表面的人类白细胞抗原 I 类分子相互作用, 具有高度多态性, 对于调控 NK 细胞和 T 细胞参与免疫应答反应具有重要意义, 本文现将 KIR 基因多态性与几种发病率较高的病毒感染性疾病的研究进展进行综述。

[关键词] 杀伤细胞免疫球蛋白样受体; 基因多态性; 病毒性传染病

[中国图书资料分类号] R511

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)02-0180-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.02.021

Progress on the correlation of killer immunoglobulin-like receptor gene high polymorphism with viral infectious diseases

SUN Di, YANG Li-dong, ZHUANG Yun-long*

Yantai Central Blood Station, 264003, China

*Corresponding author, E-mail: yunlongzhuang@gmail.com

[Abstract] Killer immunoglobulin-like receptors (KIR) is mainly expressed on the surface of NK cells and some T cells. Belong to the family of immunoglobulin-like superfamily molecules, it may interact with human leukocyte antigen class I molecules on the surface of target cells and has a high polymorphism. KIR plays an important role in regulating NK cells and T cells that participate in the immune response. This paper reviews the research progress on the correlation between KIR gene polymorphism and several viral infectious diseases with high incidence.

[Key words] killer immunoglobulin-like receptor; gene polymorphism; viral infectious diseases

天然免疫反应能够在病原体感染时优先于特异性免疫反应出现, 是抗病毒感染的第一道防线, 而 NK 细胞在天然免疫中发挥着重要作用。当机体受到病毒感染时, NK 细胞通过其表达的激活型或抑制型杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer immunoglobulin-like receptor, KIR) 与表达于靶细胞表面的人类白细胞抗原 I 类分子 (human leukocyte antigen-I, HLA-I) 结合, 传导激活或抑制信号, 从而调节 NK 细胞和 T 细胞的杀伤活性。研究发现, KIR 基因参与多种病毒感染性疾病的发生、发展, 与不同配体的结合对病程的发展具有各不相同的作用。

1 KIR 基因结构与功能

KIR 编码基因位于人染色体 19q13.4 的白细胞

受体复合物中, 包括胞外区、胞内区、跨膜区, 按照其编码的胞外区免疫球蛋白样结构域的数目, 可分为 KIR2D、KIR3D; 按照胞内区是否含有免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, ITIM), 分为 L 型与 S 型, L 型含 1~2 个 ITIM, 介导抑制性信号, S 型不含 ITIM, 介导激活性信号。目前发现 17 个 KIR 基因, 分别为 8 个抑制型 KIR2DL1~2DL3、KIR2DL5A/B 和 KIR3DL1~3DL3, 6 个激活型 KIR2DS1~2DS5 和 KIR3DS1, 既是抑制又是激活基因的 KIR2DL4^[1], 2 个假基因 KIR2DP1 (又名 KIRZ)、KIR3DP1 (又名 KIRX)^[2]。激活型 KIR 和抑制型 KIR 虽然在胞内区结构不尽相同且具有完全相反的功能, 但在胞外区却都能够与 HLA-I 靶向结合, 识别同一个 HLA 配体, 向胞内区传递激活或抑制信号调节 NK 细胞杀伤活性, 参与人类多种疾病的发生、发展。

[基金项目] 烟台市科技局立项 (2013WS259)

[作者单位] 264003, 烟台市中心血站 (孙迪); 265100, 海阳市中医院 (杨立东); 250014 济南, 山东省血液中心 (庄云龙)

[通信作者] 庄云龙, E-mail: yunlongzhuang@gmail.com