

异基因造血干细胞移植后 EB 病毒再激活的研究进展

刘苏 陈纯

510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院儿科

通信作者: 陈纯, Email: chenchun69@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2016.05.011

【摘要】 EB 病毒再激活是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术后常见的并发症,病死率达 13.8%。allo-HSCT 后机体的免疫抑制状态和慢性炎症反应可促进 EB 病毒的复制。近年来,端粒特异性逆转录酶(TERT)调控 EB 病毒发生裂解感染的机制得到进一步阐明。allo-HSCT 后 EB 病毒再激活与多种因素相关,其治疗仍较困难。抢先治疗可以有效降低 EB 病毒感染相关死亡率,但该治疗方法的干预时机仍未完全明确。利妥昔单抗及早期减停免疫抑制剂广泛应用于 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活的临床治疗,而目前该病免疫疗法的研究也取得较大进展。笔者拟就 allo-HSCT 术后 EB 病毒再激活的感染机制、影响因素、诊断及治疗进行综述。

【关键词】 Epstein-Barr 病毒感染; 造血干细胞移植; 免疫抑制剂; 免疫疗法

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81570105)

Research progress of EB virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Liu Su, Chen Chun

Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Corresponding author: Chen Chun, Email: chenchun69@126.com

【Abstract】 EB virus reactivation is one of the common complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), with the fatality rate as 13.8%. Immune depression and chronic inflammation play key roles in EB virus replication. Besides, the mechanism of EB virus lytic replication modulated by telomere specific reverse transcriptase (TERT) have been explained by recent studies. With preemptive therapy, the EB virus related mortality had been decreased, but the time of intervention remains unclear. Rituximab and early reduction of immunosuppressive therapy are recommended as first-line treatment. Immunotherapy has achieved enormous progress as well. This article reviews literatures on the life cycle, risk factors, diagnosis and treatment of EB virus reactivation.

【Key words】 Epstein-Barr virus infections; Hematopoietic stem cell transplantation; Immunosuppressive agents; Immunotherapy

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China(81570105)

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)广泛应用于白血病、再生障碍性贫血、地中海贫血、代谢病及免疫缺陷病等疾病的治疗。EB 病毒再激活是 allo-HSCT 后常见并发症,可引起 EB 病毒介导的移植后淋巴细胞增殖性疾病(Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disease, EBV-PTLD)等致命性并发症,降低 allo-HSCT 后患者生存率。笔者拟就 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活的研究进展综述如下。

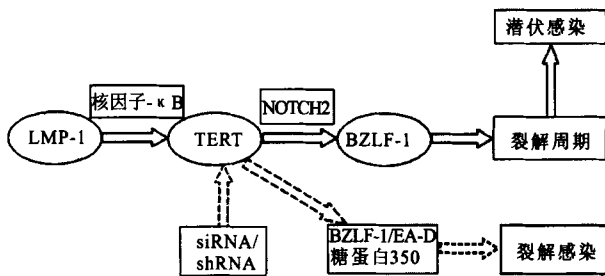
1 EB 病毒再激活的调控机制

EB 病毒属于疱疹病毒 γ 亚科,是一种嗜淋巴细胞的疱疹病毒,可以侵袭 B 淋巴细胞, T 淋巴细胞, 自然杀伤(natural killer, NK)细胞, 上皮细胞等, 在健康成年人中的感染率较高。

EB 病毒感染机体后与淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、NK 细胞及上皮细胞相互作用,影响白细胞介素(interleukin, IL)-1 与-6、-8、-10、-12, β/γ 干扰素, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α , 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)等的分泌, 调节病毒蛋白质的合成, 促进其迁移到淋巴组织中进而感染 B 淋巴细胞^[1]。EB 病毒的感染过程分为裂解感染和潜伏感染两种。感染后早期, EB 病毒可在口咽上皮细胞内发生裂解感染, 导致不同严重程度的疾病; 随后, EB 病毒转入潜伏感染状态, 但可被周期性激活。EB 病毒原发感染 B 淋巴细胞后, 在细胞内发生裂解感染, 患者常无明显临床症状, 可引起传染性单核细胞增多症。原发感染清除后, EB 病毒以游离基因形式持续存在于被感染的 B 淋巴细胞内, 其中, 大多数

B淋巴细胞不表达 EB 病毒抗原(Ⅳ型潜伏感染),少数 B 淋巴细胞表达 EB 病毒所有核蛋白、膜蛋白和 RNA(Ⅲ型潜伏感染),并且激活幼稚 B 淋巴细胞,促进 B 淋巴细胞成熟、增殖(Ⅱ型潜伏感染),进而与辅助性 T 淋巴细胞相互作用,促进 B 淋巴细胞分化,成为病毒的终身宿主(Ⅰ型潜伏感染)^[2-3]。EB 病毒在免疫缺陷病患者中,主要表现为Ⅲ型潜伏感染;在免疫功能正常者中,主要表现为Ⅰ型及Ⅱ型潜伏感染^[4]。

近年来,端粒特异性逆转录酶(telomere specific reverse transcriptase, TERT)调控 EB 病毒裂解感染的机制逐渐被阐明。EB 病毒感染 B 淋巴细胞后,潜伏膜蛋白(latent membrane protein, LMP)-1 通过核因子-κB 经丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)-细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK) 1/2 通路,在转录水平上激活 TERT。一方面, TERT 可通过 NOTCH2/碱性亮氨酸拉链转录因子 ATF 样蛋白(basic leucine zipper transcription factor, ATF-like, BATF)下调 EB 病毒裂解周期主要调节因子 BZLF-1 的表达,从而诱导潜伏感染;另一方面,小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)及短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)可特异性使 TERT 沉默,并且促进 BZLF-1 或早期抗原(early antigen, EA)-D 及糖蛋白 350 等 EB 病毒裂解蛋白表达水平升高,从而触发 EB 病毒裂解感染(图 1)。



注: LMP-1 为潜伏膜蛋白-1, TERT 为端粒特异性逆转录酶, EA-D 为早期抗原-D, siRNA 为小干扰 RNA, shRNA 为短发夹 RNA

图 1 TERT 对 EB 病毒裂解感染的调控机制示意图

2 慢性炎症反应在 EB 病毒再激活中的作用

除免疫抑制作用可导致 EBV-PTLD 的进展外,持续的免疫激活/慢性炎症反应也对其进展发挥重要作用。

病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)及内源性危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)可识别 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR),并通过核因子-κB 信号通路,引起 IL-6、-10、α 干扰素、TNF 等促炎性因子的释放,激活 EB 病毒裂解通路,使被 EB 病毒感染的 B 淋巴细胞扩增并释放更多 EB 病毒至外周血中,促进 EBV-PTLD 的进展。在急性 EB 病毒感染时,TLR9 可通过修饰组蛋白下调 BZLF-1 的表达水平,减少 EB 病毒裂解感染的发生;同时,EB 病毒裂解感染能够增高 LMP-1 及 TERT 的表达水平,促进 EB 病毒裂解感染向潜伏感染转化。因此,免疫抑制作用和持续的免疫激活/慢性炎症反应机制可共同调控 EB 病毒裂解感染与潜伏感染的相互转化^[5]。

3 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒再激活的影响因素

Allo-HSCT 后 EB 病毒再激活可引起病毒性脑炎、脊髓炎、肺炎、肝炎等疾病,还可以导致 EBV-PTLD、非霍奇金淋巴瘤、NK 细胞白血病等 EB 病毒相关性肿瘤^[6-7]。Xuan 等^[8]研究结果显示,我国 EB 病毒相关疾病、EBV-PTLD、EB 病毒相关发热、EB 病毒终末器官疾病(包括肺炎、脑炎/脊髓炎、肝炎等)的 3 年累积发病率分别为(15.6±2.5)%、(9.9±2.0)%、(3.3±1.3)%、(3.3±1.2)%。韩婷婷等^[9]研究结果显示,allo-HSCT 后患者 EB 病毒感染率约为 5.8%,病死率约为 13.8%,EBV-PTLD 发生率约为 2.3%,病死率约为 63.6%。欧洲一项研究结果显示,不同的移植方式患者移植后 EBV-PTLD 发生率也不相同,为 0.07%~29%,其中,自体干细胞移植后患者 EBV-PTLD 发生率最低(0.07%),清除 T 细胞的无关供者 allo-HSCT 后患者 EBV-PTLD 发生率最高(11.7%~29.0%)^[7]。Styczynski 等^[10]分析了 1999—2011 年间 19 个欧洲造血干细胞移植中心的 allo-HSCT 后患者 EBV-PTLD 发生情况,结果显示,EBV-PTLD 发生率为 3.22%,而且患儿接受 allo-HSCT 后 EBV-PTLD 发生率明显低于成年人。

Allo-HSCT 后患者发生 EB 病毒感染的危险因素如下。
 ①移植方式,接受 allo-HSCT 较自体移植者 EB 病毒感染发生率高。
 ②EB 病毒感染发生与 allo-HSCT 的间隔时间,间隔时间越久,感染风险越小。
 ③allo-HSCT 前患者疾病状态及其采用的预处理方法。
 ④发生移植植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)。
 ⑤人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型不相合供者。
 ⑥无关供者。
 ⑦脐血移植,清除 T 细胞的移植。
 ⑧allo-HSCT 后使用糖皮质激素,抗胸腺免疫球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG),阿仑单抗等免疫抑制剂。Liu 等^[11]进行的一项回顾性研究结果显示,allo-HSCT 后应用大剂量 ATG(10 mg/kg)组较应用小剂量 ATG(6 mg/kg)组 EB 病毒感染发生率增高,究其原因,可能与 CD4⁺CD8⁻ T 细胞延迟恢复有关。
 ⑨不植入或延迟植入。
 ⑩allo-HSCT 后放、化疗史^[12-13]。而 Zallio 等^[14]进行多因素回归分析结果显示,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)再激活是促进 EB 病毒再激活的唯一独立因素。

Morscio 等^[15]总结了与 B 细胞淋巴瘤 EBV-PTLD 发生相关分子机制包括:①基因易位,包括 c-MYC,免疫球蛋白(immunoglobulins, Ig)H, B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, BCL)-2 等基因;②DNA 突变,包括人前病毒整合位点(proviral integration site, PIM)1,配对框(paired box, PAX)5, c-MYC, Ras 同源物基因家族成员(Ras homolog gene family, member, Rho)H/TTF);③γ 干扰素, IL-10, 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β, HLA 等的受者遗传多态性及 EB 病毒基因组多态性;④以局部 niche 为代表的微环境。

4 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染及 EBV-PTLD 的诊断

根据 2009 年欧洲移植-感染指南, EB 病毒血症是指在血液中检测到 EBV-DNA,而可疑的 EB 病毒相关疾病则是指排

除其他疾病后,出现明显的淋巴结肿大或合并其他器官病变,同时检测到血液中高 EB 病毒负荷。EB 病毒相关疾病需要有明确的临床症状、体征及病理学结果方可确诊。

目前,对于 EBV-DNA 呈阴性患者,自 allo-HSCT 开始后,推荐采用 PCR 方法检测其外周血中的 EB 病毒负荷,至少每周 1 次,持续 3 个月。对于 EBV-DNA 呈阳性患者,应该密切监测 EB 病毒负荷,及早采取干预措施。对于接受过抗 GVHD 治疗、HLA 配型半相合移植及 allo-HSCT 后早期出现 EB 病毒再激活患者,其 EB 病毒监测时间应超过 3 个月^[7]。

由于 allo-HSCT 后机体免疫功能低下,细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)缺乏,可导致 EB 病毒再激活、病毒复制及癌基因表达,导致 EBV-PTLD 发生。EBV-PTLD 几乎可累及所有器官、系统,包括肝、脾、淋巴结、中枢神经系统、骨髓、胃肠道、肾及肺等,普通人群其发生率通常较低,但在 allo-HSCT 后免疫重建延迟患者中 EBV-PTLD 发生率却明显增高,并且病死率也极高^[16]。EBV-PTLD 的诊断标准为:EBV-DNA 呈阳性,病理活检结果显示具有 EBV-PTLD 的形态学及免疫表型特征^[7]。

EBV-PTLD 的早期诊断仍是一个巨大的挑战。有学者报道采用免疫球蛋白轻链、可溶性 CD30、单克隆免疫球蛋白等与 B 淋巴细胞功能相关的指标,有可能早期识别 allo-HSCT 后 EBV-PTLD 的高风险受者^[17]。但是,上述检测指标目前尚未广泛应用于临床。

目前,EB 病毒感染的负荷阈值及样本选择仍未统一,主要根据各医疗机构的检测技术水平及经验决定。外周血中的 EB 病毒负荷,能够反映病毒复制情况,而血浆中的 EB 病毒负荷,则能反映处于裂解感染状态的病毒复制情况。与稳定的高水平病毒负荷相比,动态监测到病毒负荷持续增加更能预测 EB 病毒相关疾病,如 EBV-PTLD 的发生。

5 EB 病毒再激活的抢先治疗

抢先治疗是指对 allo-HSCT 后 EB 病毒检测结果呈阳性但无临床症状的 EB 病毒再激活者进行的治疗方法。目前,EB 病毒的抢先治疗主要采用利妥昔单抗治疗(A II 级循证医学证据),减停免疫抑制剂(B II 级循证医学证据)及输注供者来源病毒特异性 T 淋巴细胞(virus specific T lymphocyte, VST, C II 级循证医学证据)等方式。抢先治疗可以减少 EB 病毒相关死亡率,但也可能引起过度治疗^[18]。有研究结果显示,利妥昔单抗应用于 EB 病毒的抢先治疗,能减少 90% 的 EBV-PTLD 发生^[19]。van der Velden 等^[20]比较了 EB 病毒感染后 3、6 d 开始进行抢先治疗的疗效,结果显示,更者早期(感染后 3 d)使用利妥昔单抗开始抢先治疗能够较晚期使用(感染后 6 d)者的 I 型 EBV-PTLD 发生率(12% 比 39%)及 EB 病毒相关死亡率(6% 比 29%)明显减少。Liu 等^[21]对 64 例患者进行抢先治疗的研究显示,24 例患者治疗后达到完全缓解,其中,减停免疫抑制剂联合抗病毒药物组患者的治疗反应率明显高于单用抗病毒药物组患者;对于抢先治疗后仍进展为 EB 病毒相关疾病的 26 例患者,采用利妥昔单抗为基础的治疗方案后,20 例患者获得缓解,然而其 B 淋巴细胞重建延迟时间均超过 6 个月。

6 EB 病毒再激活的治疗

6.1 利妥昔单抗

利妥昔单抗是 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者的常用治疗药物。对 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活者采用利妥昔单抗静脉滴注的治疗方案(剂量为 375 mg/m²,每周 1 次,连用 4~8 周),其治疗缓解率为 40%~68%^[22]。但该治疗方案对 CD20⁺ EBV-PTLD、多器官受累、迟发型 EBV-PTLD 及中枢神经系统浸润的 EBV-PTLD 患者疗效欠佳,并且可导致多灶性脑白质病、低球蛋白血症、乙型肝炎病毒再激活等疾病发生。

6.2 减停免疫抑制剂

减停免疫抑制剂治疗也是目前 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者的常用治疗方案,其有效率为 23%~50%,并且患者的治疗反应可能与免疫抑制剂减量或停药的程度及疾病的发生时间有密切关系^[2]。虽然减停免疫抑制剂对于 allo-HSCT 后早期 EB 病毒再激活的治疗反应率较高,大多数早期感染病变可随着免疫抑制剂的减停而得到缓解,但是该治疗方法持续时间较长,无法提高患者免疫恢复速度,可能在治疗同时增加 GVHD 发生风险,并且对进展期 EBV-PTLD 疗效欠佳^[19]。Styczynski 等^[10]研究发现,与 EBV-PTLD 所致死亡相关的危险因素包括:①移植时患者年龄>30 岁;②淋巴结外器官浸润;③发生 2 级以上 GVHD;④诊断 EBV-PTLD 后未进行减停免疫抑制剂治疗。因此,联合减停免疫抑制剂与其他治疗方法能够更有效地降低 allo-HSCT 后 EBV-PTLD 所致死亡的发生率。

Styczynski 等^[10]对欧洲 19 个移植中心的 4 466 例 EBV-PTLD 患者的研究结果显示,利妥昔单抗+减停免疫抑制剂+化疗组患者疗效最好,存活率达 100%;而利妥昔单抗+减停免疫抑制剂组患者存活率为 83%;均优于利妥昔单抗+化疗组(44%)及单用利妥昔单抗组(68%)。

6.3 细胞生物治疗

细胞生物治疗包括供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI),EB 病毒特异性 CTL 输注,第三方供者 CTL 输注, VST 输注等治疗方法。

DLI 是通过从 EB 病毒呈阳性供者采集外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),采用过继 T 淋巴细胞免疫治疗 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者,其治疗缓解率可达 70%。然而,由于其存在活化的供者 T 淋巴细胞,可能引起严重 GVHD 发生。近年来有学者提出采用转染胸苷激酶(thymidine kinase, TK),半胱天冬酶 9 等自杀基因可能有效减少 GVHD 的发生,上述方法目前尚处于临床前期探索阶段^[23-24]。

EB 病毒特异性 CTL 输注是通过分离、转化、培养 EBV-PTLD 患者 PBMC 获得,并将其多次输注给 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者,弥补其 T 淋巴细胞的免疫缺陷,平衡其过度增殖的 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞间的相互作用。该方法的治疗反应率高达 70%~90%,可以避免供者来源细胞的同种异体反应性,从而在增强机体对 EB 病毒免疫反应、减轻 EBV-PTLD 的同时,避免 GVHD 发生。Bollard 等^[24]报道 114 例接

受 EB 病毒特异性 CTL 输注患者的研究结果显示,无一例患者发生 GVHD,仅 1 例患者治疗无反应。但是,由于 CTL 培养耗时较长,达 10~12 周,这一特点限制了该方法在临床治疗中的广泛应用。

将经培养的 EB 病毒呈阳性第三方供者 CTL 输注给受者,可能是一种 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者的有效治疗策略^[25]。Papadopoulou 等^[26]培养出能同时识别来自 5 种病毒(EB 病毒、腺病毒、CMV、B 病毒、人类疱疹病毒-6)的 12 种特异性抗原的 VST,并将其安全输注至患者体内。该方法的抗病性和治疗反应率可达 94%。Leen 等^[27]向 9 例利妥昔单抗耐药的 EB 病毒相关疾病患者输注 VST,输注量为 2×10^7 VST/m²,输注后 6 周患者的总体反应率为 66.7%,病毒负荷及临床症状明显缓解,并且其斑点形成细胞(spot-forming cells)数量明显增加。

6.4 化疗

对减停免疫抑制剂及利妥昔单抗治疗无效的 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者,可采用环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, CHOP)或利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, R-CHOP)方案作为二线治疗方案,可能会起到一定疗效^[28],但需要权衡化疗的获益与其不良反应及化疗相关死亡的关系。Choquet 等^[29]随访平均时间为 8.8 年,对于减停免疫抑制剂治疗无反应的 26 例患者采用 CHOP 方案进行化疗,其治疗总反应率高达 65%,中位生存期和无进展生存期分别为 13.9 和 42.0 个月。

6.5 抗病毒治疗

常用的 EB 病毒治疗药物为胸腺激酶抑制剂,如阿昔洛韦、更昔洛韦等。这类药物在体内对潜伏感染的 EB 病毒无效,也不能延缓 EBV-PTLD 的进展,因此目前不推荐单独使用抗病毒药物进行治疗。但 Funch 等^[30]报道在肾移植后 1 年内使用更昔洛韦可以减少超过 80% 的 EBV-PTLD 发生。因此,该方法也适用于 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者的治疗。抗病毒药物通过和 5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿霉素等诱导 EB 病毒进入裂解感染周期的化疗药物联合使用,可能会为抗病毒药物在 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活患者治疗中带来更广阔空间^[5]。

6.6 靶向治疗

近年来,通过研究 EB 病毒感染的信号通路而开发出的靶向药物较多,如 fostamatinib、塞卡替尼、伯舒替尼等。上述靶向药物可通过阻断 LMP1、LMP2a 等相关的上、下游信号分子,发挥治疗 EB 病毒感染相关疾病的作用。目前,部分靶向药物已进入 II 期临床试验阶段。

6.7 其他治疗

对于局限性单个部位的 EBV-PTLD,采用手术方式清除病灶,能够迅速缓解患者的临床症状。此外,中枢神经系统 EBV-PTLD 的治疗可以采用放疗方式。Benkerrou 等^[31]采用鼠抗人 CD21 和 CD24 单克隆抗体治疗 58 例 EBV-PTLD 患者,治疗反应率可达 61%,而复发率仅为 8%。

7 结语

目前,对 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活的研究已取得较大进展,并且其新治疗方法亦取得一定的临床疗效,但是仍存在诸多问题,需要对其进一步深入研究,以探索 HLA 对 EB 病毒再激活的作用机制,明确端粒系统及炎症因子在 EB 病毒裂解感染和潜伏感染间的转化作用,从基因角度研究 EB 病毒与机体的相互作用,为 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活的治疗寻找更精准、更特异的靶点,制定最佳抢先治疗策略提供理论依据。同时,通过前瞻性、多中心的国际合作为 allo-HSCT 后 EB 病毒再激活制定规范化治疗流程,从临床及基础方面研究判断该病患者预后相关因素,更精确地评估其治疗反应,制定以危险度为基础的分层治疗策略。

利益冲突 无

8 参考文献

- [1] Martorelli D, Muraro E, Merlo A, et al. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein-Barr-virus-driven disorders[J]. Clin Dev Immunol, 2012;931952. DOI: 10.1155/2012/931952.
- [2] Hatton O, Martinez OM, Esquivel CO. Emerging therapeutic strategies for Epstein-Barr virus + post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(3):220-229. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01656.x.
- [3] 王学文. EB 病毒淋巴增殖的治疗进展[J]. 东南国防医药, 2010(04):325-329.
Wang XW. Advance in treatment of lymphoproliferative diseases with infection of EB virus[J]. Mil Med J Southeast China, 2010(4):325-329.
- [4] Tse E, Kwong YL. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target [J]. Exp Mol Med, 2015, 47:e136. DOI: 10.1038/emmm.2014.102.
- [5] Petrara MR, Giunco S, Serraino D, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment[J]. Cancer Lett, 2015, 369(1):37-44. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.007.
- [6] Barberi W, Perrone S, Iori AP, et al. Proven Epstein-Barr encephalitis with negative EBV-DNA load in cerebrospinal fluid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a child with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Transplant, 2015, 19(1):E19-E24. DOI: 10.1111/ptr.12386.
- [7] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(10):757-770. DOI: 10.1038/bmt.2008.386.
- [8] Xuan L, Jiang X, Sun J, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplantation, 2013, 96(6):560-566. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829d38af.
- [9] 韩婷婷,许兰平,刘代红,等. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染情况分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(8):651-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.002.
Guo TT, Xu LP, Liu DH, et al. Prevalence of EBV infection in

- patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin J Hematol*, 2013, 34(8): 651-654. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2013. 08. 002.
- [10] Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(6): 794-802. DOI: 10. 1093/cid/cit391.
- [11] Liu J, Xu L P, Bian Z, et al. Differential impact of two doses of antithymocyte globulin conditioning on lymphocyte recovery upon haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 391. DOI: 10. 1186/s12967-015-0748-x.
- [12] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(10): 1143-1238. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2009. 06. 019.
- [13] Inazawa N, Hori T, Hatakeyama N, et al. Large-scale multiplex polymerase chain reaction assay for diagnosis of viral reactivations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(8): 1427-1435. DOI: 10. 1002/jmv. 24161.
- [14] Zallio F, Primon V, Tamiazzo S, et al. Epstein-Barr virus reactivation in allogeneic stem cell transplantation is highly related to cytomegalovirus reactivation [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4): E491-E497. DOI: 10. 1111/ctr. 12172.
- [15] Morscio J, Dierickx D, Tousseyn T. Molecular pathogenesis of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013; 150835. DOI: 10. 1155/2013/150835.
- [16] 张春丽, 黄晓军, 刘代红, 等. 单倍体相合造血干细胞移植后淋巴瘤增殖性疾病的危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(7): 527-531. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2014. 07. 007.
Zhang CL, Huang XJ, Liu DH, et al. The risk factors of post-transplant lymphoproliferative disorders following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin J Int Med*, 2014, 53(7): 527-531. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2014. 07. 007.
- [17] Uhlin M, Wikell H, Sundin M, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Hematologica*, 2014, 99(2): 346-352. DOI: 10. 3324/haematol. 2013. 087338.
- [18] Sanz J, Andreu R. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26(6): 677-683. DOI: 10. 1097/CCO. 0000000000000119.
- [19] Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders[J]. *Blood*, 2015, 126(20): 2274-2283. DOI: 10. 1182/blood-2015-05-615872.
- [20] van der Velden WJ, Mori T, Stevens WB, et al. Reduced PTLN-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(11): 1465-1471. DOI: 10. 1038/bmt. 2013. 84.
- [21] Liu Q, Xuan L, Liu H, et al. Molecular monitoring and stepwise preemptive therapy for Epstein-Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(7): 550-555. DOI: 10. 1002/ajh. 23452.
- [22] Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases[J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(5): 383-392. DOI: 10. 1111/j. 1399-3062. 2009. 00411. x.
- [23] 雷剑琴, 刘心. 移植物抗宿主病的防治[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2002, 25(4): 327-330. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-419X. 2002. 04. 012.
Lei JQ, Liu X. Prevention of graft-versus-host disease[J]. *Int J Blood Transfus Hematol*, 2002, 25(04): 327-330. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-419X. 2002. 04. 012.
- [24] Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(9): 510-519. DOI: 10. 1038/nrclinonc. 2012. 111.
- [25] Sukdolac C, Tischer S, Dieks D, et al. CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10): 1480-1492. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2013. 07. 015.
- [26] Papadopoulou A, Gerdemann U, Katari UL, et al. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(242): 242r-283r. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3008825.
- [27] Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2013, 121(26): 5113-5123. DOI: 10. 1182/blood-2013-02-486324.
- [28] Kuriyama T, Kawano N, Yamashita K, et al. Successful treatment of rituximab-resistant Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder using R-CHOP[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2014, 54(2): 149-153. DOI: 10. 3960/jslrt. 54. 149.
- [29] Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation [J]. *Hematologica*, 2007, 92(2): 273-274. DOI: 10. 3324/haematol. 10595.
- [30] Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(12): 2894-2900. DOI: 10. 1111/j. 1600-6143. 2005. 01115. x.
- [31] Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome[J]. *Blood*, 1998, 92(9): 3137-3147.

(收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2016-08-25)