

EBV 感染相关淋巴增殖性疾病 治疗的研究进展

付婧婕, 曾爱中

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

摘要: EBV 感染相关淋巴增殖性疾病是一种 EBV 感染后 T、NK、B 细胞异常增殖的综合征, 包括传染性单核细胞增多症、慢性活动性 EBV 感染、EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、EBV 相关淋巴瘤等。此类疾病临床表现复杂多样, 治疗困难, 预后较差。传染性单核细胞增多症的主要治疗方法是支持治疗和抗病毒治疗, 病毒疫苗正在研发当中。慢性活动性 EBV 感染的治疗手段包括抗病毒治疗、免疫调节治疗、造血干细胞移植、EBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞治疗、基因靶向治疗, 目前尚无统一有效的治疗方案。EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症主要采用免疫化疗方案及大剂量激素冲击治疗、大剂量丙种球蛋白冲击治疗等。EBV 相关淋巴瘤的主要治疗方案为化疗, 也可使用自体 T 细胞疗法联合 PD-L1 抑制剂治疗。

关键词: EB 病毒感染; 淋巴组织增殖性疾病; 药物治疗; 病毒疫苗; 免疫治疗; 基因靶向治疗

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.20.031

中图分类号: R373 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2019)20-0107-04

EB 病毒(EBV)是疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒属的一员, 人群普遍易感^[1]。EBV 主要通过唾液或直接接触传播, 也可经输血传播。唾液中的 EBV 通过胞吞作用进入黏膜下的 B 淋巴细胞或扁桃体隐窝中的上皮细胞^[2,3]。EBV 侵入机体完成裂解性增殖后, 一旦宿主细胞裂解, EBV 即被释放进外周血中, 在淋巴系统免疫监控下进入潜伏性感染状态, 同时表达一系列基因产物^[4~6]。一旦机体免疫功能下降, 则可能引起 EBV 感染相关的良性或恶性淋巴增殖性疾病(LPD)。根据感染后异常增殖细胞分型, 可分为 EBV 相关 B 细胞 LPD 和 EBV 相关 T/NK 细胞 LPD。前者包括 EBV 阳性淋巴组织反应性增生、慢性活动性 EBV 感染(CAEBV)-B 细胞型、Burkitt 淋巴瘤、经典型霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴增殖性疾病、老年性 EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤等; 后者包括 CAEBV-NK 细胞型、结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤、侵袭性 NK 细胞白血病、外周 T 细胞淋巴瘤。EBV 感染相关的 LPD 累及全身各个器官, 而且可伴爆发性肝炎、重症肺炎、多器官功能障碍综合征等严重并发症, 使其临床表现复杂多样, 治疗困难, 预后较差。目前临床对于 EBV 感染相关 LPD 的诊断及治疗认识不够充分, 容易出现漏诊、误诊或延误诊治。现就几种 EBV 感染相关 LPD 的治疗进展进行综述, 以提高临床对此类疾病的认识和治疗水平。

1 传染性单核细胞增多症(IM)的治疗

IM 最常见于青少年和成人, 其典型特征包括发热、咽痛、颈部淋巴结肿大和非典型淋巴细胞增生^[7]。Balfour 等^[8]的前瞻性研究发现, 在原发性 EBV 感染后, 75% 的 18~22 岁的年轻人会出现典型的 IM 临床表现。患者常见临床症状有两种表现类型: 一种是突然出现咽喉疼痛, 程度较为严重; 第二种是逐渐出现不适、肌痛和疲乏。约 20% 的患者还可表现为腹痛、肝肿大、脾肿大、恶心、呕吐、腭瘀斑、眶周和眼睑水肿及皮疹。

IM 的主要治疗方法是支持治疗和抗病毒治疗。建议使用对乙酰氨基酚或非甾体类抗炎药治疗发热、咽喉痛和全身不适, 同时予以足够的液体和营养支持。抗病毒治疗是通过抑制 EBV DNA 聚合酶来抑制病毒 DNA 链延长从而抑制病毒增殖, 但对潜伏期感染的病毒没有影响。一项关于缙更昔洛韦治疗急性 IM 的研究显示, 口咽拭子中 EBV DNA ≥ 150 copy/mL, 则口腔 EBV 脱落呈阳性; 缙更昔洛韦大大降低了口腔分泌物 EBV 脱落率及病毒脱落量^[9], 但减少病毒脱落与临床症状持续时间或总体临床结果无明显相关。糖皮质激素在 EBV 感染相关 IM 治疗中的应用一直存在争议。Rezk 等^[10]对糖皮质激素治疗急性 IM 的随机对照试验进行荟萃分析发现, 类固醇治疗有利于减轻咽部不适, 但与抗病毒药物联合使用时并未影响症状持续时间, 所以不推荐常规使用皮质类固醇治疗 IM。有相关文献指出对于

通信作者: 曾爱中(E-mail: aizhong9@sina.com)

重症 IM 可适量给予糖皮质激素治疗^[11]。在治疗过程中使用丙种球蛋白不仅能抑制病毒增殖,还能调节机体免疫系统,减轻临床症状,改善预后。

2 CAEBV 的治疗

CAEBV 的诊断要点包括持续 3 个月以上的 EBV 相关性疾病,外周血高病毒载量或 EBV 血清学抗体异常。亚洲 CAEBV 发病年龄为 9 个月~53 岁^[12]。该病主要表现为类似 IM 的症状如发热、肝脾肿大、淋巴结肿大,其他常见症状包括贫血、血小板减少、肝功能异常、皮疹、腹泻和葡萄膜炎。该病有时并发噬血细胞综合征、凝血功能障碍、消化道溃疡或穿孔、中枢神经系统症状、心肌炎、多器官功能衰竭及败血症^[13]。一些患者可能有皮肤症状,例如对蚊虫叮咬和水痘疫苗的超敏反应^[14]。CAEBV 患者有时会发生 T 细胞或 NK 细胞肿瘤,如淋巴结外 NK/T 细胞淋巴瘤,侵袭性 NK 细胞白血病和外周 T 细胞淋巴瘤。

CAEBV 的治疗手段包括抗病毒治疗、免疫调节治疗、造血干细胞移植、EBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)治疗、基因靶向治疗。目前尚无统一有效的治疗方案,抗病毒治疗、免疫抑制剂疗效不明确。造血干细胞移植疗效确切,但因其发生移植后并发症的风险大,故多用于一般情况较差的患者^[15]。有学者发现急性 IM 时 EBV 特异性 CTL 可抑制 EBV 感染的细胞增殖。CAEBV 患者 CTL 活性降低,故针对 EBV 特殊的免疫逃逸机制予以输注 EBV 特异性 CTL 可提高机体内特异性免疫反应,减轻相关症状并改善预后^[16]。但对于重症 CAEBV 患者,输注异体或自体 CTL 可能是无效甚至有害的。基因靶向治疗主要是向 EBV 感染的恶性肿瘤细胞递送细胞毒性蛋白质或化学增敏剂,从而诱导细胞凋亡或增强细胞对抗病毒药物的敏感性^[16]。比如通过腺病毒载体递送 p53 至 EBV 阳性肿瘤细胞并诱导细胞凋亡,或通过胸苷激酶靶向表达增强表达 EBNA2 的细胞对更昔洛韦的敏感性。

3 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)的治疗

HLH 是一种过度炎症反应和组织破坏性综合征,其中组织破坏是由异常免疫激活和过度炎症反应共同导致的。EBV 感染在 HLH 中常见。EBV 感染可能引发各种形式家族性 HLH,其中 X 连锁淋巴组织增生性疾病的风险特别高^[17]。患者临床常表现为持续高热、全身淋巴结肿大、严重的肝脾肿大、肝功能异常、全血细胞减少症和凝血功能障碍。

目前临床对 EBV-HLH 的治疗普遍采用包括地

塞米松、环孢素及依托泊苷在内的免疫化疗方案即 HLH-2004 方案,包括初始治疗和维持治疗^[18]。一旦确诊后迅速启动含有依托泊苷的治疗方案能显著提高患者生存率。对于耐药或复发病例,多予以联合化疗及造血干细胞移植强化治疗^[19]。有效的免疫抑制治疗能大幅改善患者预后甚至获得无病生存。一些研究表明,造血干细胞移植(HSCT)是永久控制 HLH 的惟一方案。有研究对 86 例经 HLH-94 方案治疗、继而接受 HSCT 治疗的 HLH 患儿进行随访发现,患儿 3 年生存率为 70%。HLH 临床常见的其他治疗方式还包括大剂量激素冲击治疗,大剂量丙种球蛋白冲击治疗及使用环孢菌素 A、抗 TNF 抗体和 IL-1 受体拮抗剂以抑制 T 细胞活化的治疗。

4 EBV 相关淋巴瘤的治疗

EBV 与多种血液系统恶性肿瘤有关,包括 Burkitt 淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、侵袭性 NK 细胞白血病等。WHO 分类系统中提到约 10% 的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 EBV 阳性,老年患者常见,但也可在年轻 DLBCL 患者中发现 EBV 感染^[20]。主要机制为 EBV 可将 B 细胞转化为连续增殖的淋巴母细胞系。DLBCL 患者的 EBV 感染率在美国和欧洲国家低于 5%,而在亚洲和南美洲国家则为 10%~15%^[21]。EBV 阳性的 DLBCL 发病与 NF- κ B 和 JAK/STAT 信号通路的激活有关,但肿瘤发生的详细机制还有待进一步研究。

DLBCL 是可治愈的少数淋巴瘤之一。超过一半的患者可通过化疗、放疗或免疫治疗等手段获得治愈^[22]。DLBCL 通常用 R-CHOP 方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱以及泼尼松)治疗,这种治疗方案适用于所有年龄段患者,特别是对非霍奇金淋巴瘤患者可提高存活率^[23]。然而,有 30%~40% 确诊且规律治疗后的 DLBCL 患者会发展为复发难治性 DLBCL(RR-DLBCL)。这种情况下肿瘤细胞耐药性增加,治疗非常困难。最近研究结果表明,来那度胺和依帕珠单抗与利妥昔单抗或 R-CHOP 联合使用,不仅可以有效治疗 DLBCL,还可以治疗 RR-DLBCL^[22]。其他新型药物如依鲁替尼、硼替佐米、CC-122 和匹地珠单抗已被证明可用于 DLBCL 的一线治疗,既可单一药物应用,也可与基于利妥昔单抗的化疗方案联合使用^[22]。最近有学者研究了 NF- κ B/Rel 家族的作用,特别是 NF- κ B 和 RelA(p65)在 DLBCL 中的作用,发现细胞核中 p65 高表达是早期 DLBCL 患者的不良预后标志物^[24];而随着 p65 的失活,细胞生长和存活受到抑制。还有研究表明 JAK-STAT 和 NF- κ B 途径的激活是 EBV 阳

性 DLBCL 的特征,针对这些途径进行治疗方案的研究可能会使患者受益。DLBCL 治疗的另一个重要进展是嵌合抗原受体(CAR) T 细胞疗法。该疗法利用特异性工程化的 CAR T 细胞通过 scFv 结合结构域识别其靶抗原^[25],识别后可使 T 细胞以主要组织相容性复合体非依赖性方式激活^[26]。初步临床研究显示 CAR T 细胞疗法疗效显著,特别是针对显著表达 CD19、CD20 或 CD30 的 B 细胞恶性肿瘤^[28]。此外,有学者研究发现,DLBCL 患者淋巴细胞中 PD-L1 表达上调,有望通过阻断 PD1 和 PD-L1 通路探索新的治疗方案^[27,28]。针对难治性/复发性淋巴瘤患者可使用自体 T 细胞疗法联合 PD-L1 抑制剂,可能获得协同治疗效应而延长生存期。

由于 EBV 与人类多种肿瘤的发生有关,开发一种能有效对抗人类肿瘤的病毒疫苗颇具前景。EBV 糖蛋白 gp350/220 是 EBV 外壳及其感染细胞质膜上最丰富的糖蛋白之一,是天然存在的中和抗体的主要靶标。同时,大多数人类 EBV 中和抗体反应是针对 gp350/220。鉴于上述理论,针对 gp350/220 的疫苗正在研发当中。在动物模型研究中,gp350 疫苗虽能以 gp350-Fc 融合蛋白引发有效的体液免疫应答,但不能预防 EBV 感染^[29]。

综上所述,EBV 感染在体内引起淋巴细胞增殖及自身免疫系统失衡,所累及不同器官、个体的临床表现具有很大差异性,其治疗及预后也相差甚远。除针对 EBV 感染的免疫治疗以外,也期待能从 EBV 疫苗层面有新的发展。另外,尽管 EBV 感染的体外模型已经建立多年,但 EBV 感染的详细机制包括潜伏性和溶解性感染等尚不完全清楚。将高通量新一代测序技术和体内动物模型组合应用可能将显著促进学者们对 EBV 生物学行为的理解及治疗策略的发展。

参考文献:

[1] Cohen JI, 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.

[2] Bazot Q, Paschos K, Allday MJ. Epstein-Barr Virus (EBV) latent protein EBNA3A directly targets and silences the STK39 gene in B cells infected by EBV[J]. *J Virol*, 2018, 92(7): e1918.

[3] Worth AJ, Houldcroft CJ, Booth C. Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host[J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(4): 559-576.

[4] Allday MJ, Bazot Q, White RE. The EBNA3 Family: Two Oncoproteins and a Tumour Suppressor that Are Central to the Biology of EBV in B Cells[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 61-117.

[5] Styles CT, Bazot Q, Parker GA, et al. EBV epigenetically suppresses the B cell-to-plasma cell differentiation pathway while es-

ablishing long-term latency [J]. *PLoS Biol*, 2017, 15(8): e2001992.

[6] Fitzsimmons L, Kelly GL. EBV and Apoptosis: The Viral Master Regulator of Cell Fate [J]. *Viruses*, 2017, 9(11): 339.

[7] Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(21): 1993-2000.

[8] Balfour HH Jr, 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]. *J Infect Dis*, 2013, 207(1): 80-88.

[9] Yager JE, Magaret AS, Kuntz SR, et al. Valganciclovir for the suppression of Epstein-Barr virus replication [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(2): 198-202.

[10] Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11: Cd004402.

[11] Ghosal R, Lewis KE, Chandramouli S. Infectious mononucleosis complicated by acute hepatitis and myocarditis: a response to corticosteroids [J]. *BMJ Case Rep*, 2009, 4: 1083.

[12] Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features [J]. *Haematologica*, 2018, 103(6): 1018-1028.

[13] Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements [J]. *Immunol Med*, 2018, 41(4): 162-169.

[14] Ai J, Xie Z. Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases in Chinese mainland [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 289.

[15] Arai A, Sakashita C, Hirose C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T- or NK-cell lymphoproliferative disorders: efficacy and predictive markers [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(6): 879-882.

[16] Hui KF, Yiu SPT, Tam KP, et al. Viral-targeted strategies against EBV-associated lymphoproliferative diseases [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 81.

[17] Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1902.

[18] Bergsten E, Horne A, Arico M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. *Blood*, 2017, 130(25): 2728-2738.

[19] Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of the published experience [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(4): e26308.

[20] Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17): 5124-5132.

[21] Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in western populations [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(3): 352-357.

[22] Camicia R, Winkler HC, Hassa PO. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 207.

单味中药对血管新生的促进作用研究进展

曾晓^{1,2}, 闫喜明^{1,2}, 赵倩^{1,2}

(1 三峡大学人民医院 宜昌市第一人民医院 湖北宜昌 443000;

2 三峡大学药物制剂研究所)

摘要: 治疗性血管新生已经成为缺血性疾病的治疗新策略。多项研究表明, 补血活血类中药(如三七、丹参、降香、鸡血藤、银杏叶)、补气益气类中药(如黄芪、人参、红景天)、通络活血类中药(如葛根)和补肾固本类中药(如骨碎补)单体均有一定的促血管新生作用。多数单味中药的促血管新生作用是通过 VEGF 激活下游 PI3K/Akt 或 MAPK 信号通路实现的, 银杏叶可通过 JAK2/STAT3 途径发挥促血管新生作用。丹参有效成分中的一部分可促进血管新生, 另一部分可抑制血管生成。

关键词: 中药; 血管新生; 缺血性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.20.032

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2019)20-0110-03

血管新生是从已有的血管发展形成新血管的过程^[1], 多见于器官或组织陷入缺血缺氧的病理状态下、组织损伤的修复过程中^[2]。目前主要通过外源干预或药物等手段促进血管新生^[3]。治疗性血管新生已经成为缺血性疾病的治疗新策略。中医学里关于血管的概念有“血脉、血络”, 其中络脉理论和血管新生理论具有高度的统一性^[4]。中医认为, 益气活血作用的中药具有促进血管生成的作用^[5], 作用机制可能与调整病变部位的血液循环有关^[6]。中医学“生脉”理论认为, 脉的生成始于先天之本, 肾对血脉有重要作用, 故补肾固本也可以促进血管的生成^[7]。现代医学认为, 参与血管新生调控的细胞因子有血管内皮细胞生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)、血管生成素 1(Ang-1)、基质金属蛋白酶(MMP)

等^[8]。促血管新生作用主要通过 VEGF 激活下游的信号通路而实现, 这些信号通路包括 PI3K/Akt/mTOR 通路、MAPK/p38 通路和 JAK2/STAT3 通路^[9]。本文就具有活血、益气、通络、补肾作用的单味中药对血管新生促进作用的相关研究进行综述。

1 补血活血类中药对血管新生的促进作用

1.1 三七 三七味甘、微苦, 性温, 具有祛瘀止血、行瘀止痛的功效, 主要有效成分有三七总皂苷(PNS)、人参皂苷 Rg1 等。PNS 能够通过促进血管生成改善心肌缺血状态, 治疗缺血性心脏病^[10]。体外研究显示, PNS 可剂量依赖性地促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖、迁移, 且能促进血管管腔的形成。体内研究中, PNS 可使斑马鱼胚胎节间血管数目显著增多, 这一现象可能是通过 PI3K/AKT/eNOS 信号通路实现; PNS 可使心肌梗死大鼠的心肌细胞中 VEGF、bFGF 蛋白表达显著增加, 通过促进缺血心肌的血管新生, 从而达到治疗心肌缺血性损

基金项目: 湖北省宜昌市医疗卫生科研项目(A15301-17)。
通信作者: 赵倩(E-mail: 12229341@qq.com)

[23] Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of rituximab (rituxan) on the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. P T, 2010 35(3): 148-157.
[24] Zhang M, Xu-monette ZY, Li L, et al. RelA NF-kappaB subunit activation as a therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Aging, 2016 8(12): 3321-3340.
[25] Ramos CA, Heslop HE, Brenner MK. CAR-T cell therapy for lymphoma [J]. Annu Rev Med, 2016 67: 165-183.
[26] Wang Z, Wu Z, Liu Y, et al. New development in CAR-T cell therapy [J]. J Hematol Oncol, 2017 10(1): 53.
[27] Kwon D, Kim S, Kim PJ, et al. Clinicopathological analysis of pro-

grammed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in the tumour microenvironments of diffuse large B cell lymphomas [J]. Histopathology, 2016 68: 1079-1089.
[28] Gravelle P, Burrioni B, Pericart S, et al. Mechanisms of PD-1/PD-L1 expression and prognostic relevance in non-Hodgkin lymphoma: a summary of immunohistochemical studies [J]. Oncotarget, 8(27): 44960-44975.
[29] Weiss ER, Alter G, Ogembo JG, et al. High epstein-barr virus load and genomic diversity are associated with generation of gp350-specific neutralizing antibodies following acute infectious mononucleosis [J]. J Virol, 2017 91(1): e01562. (收稿日期: 2019-03-20)