

慢性活动型 EB 病毒感染的致病机理研究进展 *

吴小容^{1,2)} 王建林^{1)**} 段子渊^{2)**}

(¹⁾ 兰州大学生命科学学院, 兰州 730000; (²⁾ 中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101)

摘要 慢性活动型 EB 病毒(Epstein Barr virus, EBV)感染(chronic active EBV infection, CAEBV)是一类 EBV 相关的 T/NK 淋巴细胞增殖性疾病(Epstein Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases, EBV⁺ T/NK-cell LPD), 以持续反复的类似传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)临床病征和 EBV 感染细胞的克隆性增殖为主要特征, 在临床上具有较高的发病率和致死率. 目前对于 CAEBV 与其他各类 EBV 相关的 T/NK 淋巴细胞增殖性疾病之间的界定以及致病机理的研究仍处于发展阶段, 临床上对于该类疾病的治疗也无完全有效的手段. 本文主要从 EBV 如何感染 T/NK 细胞、EBV 相关的病毒学研究、机体自身遗传及免疫背景几方面, 综述了目前对于 CAEBV 致病机理的研究进展, 旨在为进一步研究提供思路和线索.

关键词 EB 病毒, 慢性活动型 EB 病毒感染, EBV 相关的 T/NK 淋巴细胞增殖性疾病, 免疫缺陷

学科分类号 R72, R37

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0255

EB 病毒(EBV)属于人类 gamma 疱疹病毒(human herpesvirus 4, HHV4), 是一种双链 DNA 病毒, 感染世界 90% 以上的人口. 在人群中, EBV 多通过唾液传播, 也可通过血液或性途径传播^[1]. 其生长周期包括裂解期(lytic cycle)和潜伏期(latency)两种形式. 增殖性的裂解生长包括三个连续的步骤. 首先即刻早期基因的(immediate early, IE)表达, 包括 BZLF1(Zta)和 BRLF1(Rta). 它们是裂解期的开关转录因子, 其表达不需其他蛋白质合成. 随后启动早期基因(early, E)的表达. E 基因主要参与病毒 DNA 的复制, 阻断抗原递呈等. 最后是晚期基因(Late, L)的表达, 编码的蛋白质主要包括病毒结构蛋白, 如病毒衣壳蛋白(viral capsid antigen, VCA). 病毒在这个时期完成组装^[2]. 潜伏期是 EBV 的非增殖状态, 根据所表达的潜伏基因不同, 分为三种形式的潜伏状态. EBV 的初次感染会经历三种潜伏状态而最后与宿主形成长期稳定的共存状态. EBV 感染静息态 B 细胞, 常进入 III 型潜伏状态(type III latency), 表达全部的潜伏基因, 包括 3 种膜蛋白基因(latent membrane proteins, LMPs)、6 种核抗原基因(EB nuclear antigens, EBNA)s、BARTs(BamH I-A rightward transcripts)和

2 种非编码 RNA(Epstein Barr virus-encoded RNAs, EBERs), 从而使细胞活化增殖. 随着 B 细胞分化成记忆性 B 细胞, EBV 进入 II 型潜伏(type II latency), 表达有限的潜伏基因(LMPs、EBNA1、BARTs 和 EBERs). 当携带 EBV 的记忆性 B 细胞进入生发中心, EBV 仅表达 EBNA1 而进入 I 型潜伏(type I latency), 或不表达任何基因而进入 0 型潜伏(type 0 latency)^[3]. EBV 是发现的第一个人类癌症病毒, 不同的潜伏状态也与多种疾病的发生有关, 如移植后淋巴细胞增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorders, PTLN)便是由于 EBV 的 III 型潜伏而引起细胞的大量增殖而引起, 霍奇金病(Hodgkin disease)、鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)则属于 EBV II 型潜伏感染, 而伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)属于 I 型潜伏感染. 本文讨论的慢性活动型 EBV 感染(chronic active EBV infection, CAEBV)表现为 EBV 的 II 型潜伏感染.

* 中国科学院重点部署项目(KFZD-SW-205)资助.

** 通讯联系人.

段子渊. Tel: 010-64803631, E-mail: zyduan@genetics.ac.cn

王建林. Tel: 0931-8912560, E-mail: jlwang@lzu.edu.cn

收稿日期: 2016-08-23, 接受日期: 2016-09-30

EBV 在体外特异转化人外周血 B 细胞而形成 EBV Ⅲ型潜伏的永生化细胞系(类淋巴母细胞系, lymphoblastoid cell lines, LCLs)。在体内, 其感染会受到免疫系统的及时响应和控制, 如激活的 pDCs 释放干扰素 α (interferon- α , IFN- α)、CD56^{dim} CD16⁺ NK 细胞介导的对处于裂解生长的 EBV 感染细胞的杀伤作用, VCA 和 EBNA1 特异的抗体反应, EBV 特异的 CD8⁺ T 细胞介导的细胞毒性 T 细胞杀伤作用等^[4]。但 EBV 并不能被彻底清除, 它通过仅表达 EBNA1 或彻底不表达病毒基因而进入潜伏状态, 以 1/10 000~1/100 000 的比例存在于记忆性 B 细胞中^[5]。EBV 可能在机体免疫力低下的情况下被重新激活, 从而导致多种疾病的发生, 如 AIDS 患者或移植手术后的病人由于免疫缺陷或免疫力低下而更易发生 EBV 相关的淋巴瘤或淋巴增殖性疾病。

EBV 具有嗜 B 淋巴细胞和上皮细胞性。临床上由于 EBV 感染 B 淋巴细胞或上皮细胞而引起的疾病有较明显的特征, 易于分辨, 如伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴细胞增殖性疾病、胃癌、鼻咽癌等。EBV 对 T、NK 细胞无特殊嗜性, 然而临床上已发现多种 EBV 相关的 T/NK 淋巴细胞增生性疾病或 T/NK 淋巴瘤。

CAEBV 与噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)、未分类的全身性 T/NK 淋巴细胞增多症(systemic unclassifiable)属于全身性 EBV 相关的 T/NK 淋巴细胞增生性疾病, 种痘样水泡病(hydroa vacciniforme, HV)或 HV 样淋巴瘤(HVL)属于非全身性 EBV 相关的 T/NK 淋巴细胞增生性疾病^[6]。由于 EBV 感染的细胞类群都为 T 细胞系或 NK 细胞系, 且有相同的 EBV 的潜伏感染类型, 这类疾病在临床上表现出一系列慢性(chronic)或爆发性(fulminant)相似的病征, 如发热、肝脾肿大、各类血细胞减少等。

CAEBV 是一种处于不断进展中的疾病。目前的诊断标准基本采用 Ohshima 等和 Kimura 等所提出的标准: a. 表现持续反复的单核细胞增多症(IM)样症状 3 个月以上, 如发热、持续性肝炎、淋巴结肿大、肝脾肿大、各类血细胞减少、葡萄膜炎、间质性肺炎、种痘样水泡病样皮疹、蚊咬过敏; b. 感染组织或外周血中高水平的抗 VCA、EA 抗体或 EBV DNA 滴度; c. 无其他慢性病症状和潜在的免疫异常^[6-8]。

然而对 CAEBV 这类疾病致病机理并未清楚认识, 临床上所用的药物或同种异体干细胞移植手段也并非完全有效的治疗手段^[9]。本文介绍了 CAEBV 主要的临床及病理特征, 总结了目前对 CAEBV 致病机理研究的主要进展。

1 CAEBV 的临床症状及病理特征

关于 CAEBV 的症状描述最早见于 1948 年, 表现为发热、疲劳、脾肿大、低血压、低血糖、血液中单核细胞增多, 且病情持续至少三个月, 称为“慢性传染性单核细胞增多症”^[10]。而将 EBV 纳入描述和研究范畴最早见于 1978 年, EBV VCA 和 EA 抗体以及 EBNA 抗原在患者血液及淋巴结中发现^[11]。随着病例的不断累积和实验室的研究, 有了现在对于 CAEBV 的认识。

a. 临床症状具有多样性, 可见: 长期(大于 3 个月)持续或反复的 IM 样症状、发热、肝脾肿大、淋巴结肿大、皮肤溃疡、多血细胞减少、血小板减少、贫血、疲劳、腹泻等, 随着病程进展可能发展为淋巴瘤或出现其他致命性并发症, 累及血液循环系统、心肺系统、神经系统、肝脾、皮肤、眼睛等器官^[12-18]。

b. CAEBV 多发生在东亚(如日本、中国台湾), 墨西哥、中美和南美的美洲原住民。少见的 B 细胞型 CAEBV, 常发生于西方国家^[19]。发病人群多为青少年, 但也有成年病例, 平均发病年龄 15.9(2.2~42.8)岁^[6], 与 Kimura 等^[8]统计 11.3 岁接近。且男性多于女性(12:1)^[6]。

c. 从病理角度看, CAEBV 起因于 EBV 的原发感染, 病人在感染前也无明显的免疫缺陷。在感染组织和血液中, 通常能检测到大于 3.2×10^6 拷贝 EBV DNA/ml 外周血和 EBER⁺ 细胞^[6]。基于各淋巴细胞类型特异的表面标志, 分析 EBV 感染细胞类群。2016 年 Paik 等^[6]对 13 个 CAEBV 病人的分析结果显示, EBV 感染细胞多为 T 细胞型(CD3⁺) (T:NK=10:3), 其中 CD4⁺ T 细胞型(CD3⁺ CD4⁺)与 CD8⁺ T 细胞型(CD3⁺ CD8⁺)病例数相等(4:4)。但 Kimura 等^[8]对 47 个 CAEBV 病人的分析结果显示, T 细胞型几乎与 NK 细胞型(CD56⁺)平均分布(59%:41%), 而 T 细胞型主要为 CD4⁺ T 细胞(CD4⁺:CD8⁺=21%:8%)。差异可能由于统计的人数和个体差异导致。

d. 用 DNA 印迹检测 EBV 阳性细胞中 EBV 基因组末端重复序列的多态性或者 TCR 重排的方

法来检测 EBV 感染细胞的克隆性发现, 绝大部分 EBV 感染的细胞呈单克隆(84%)或寡克隆(11%)增殖, 仅有少部分(5%)为多克隆^[8].

e. T 细胞型、血细胞减少、发病年龄(大于 40 岁)、升高的乳酸脱氢酶水平、肝功失常、噬血组织细胞的存在等是不良临床预后的主要影响因素^[6].

2 CAEBV 的致病机理

2.1 EBV 感染 T/NK 细胞的机制

CAEBV 病人 NK 细胞或 T 细胞的大量增殖说明 EBV 感染 T/NK 细胞是疾病发生的一个重要原因. 在 IM 病人的扁桃体组织中, 除了检测到 EBV 感染的 B 细胞, 也有少量的 T 细胞, 这说明 EBV 感染 T 或 NK 细胞是一个自然发生的事件, 且并非是导致 CAEBV 的必然原因^[20], 而当某种未知的因素引起 T 或 NK 细胞克隆性大量增殖时才会导致 CAEBV 的疾病症状.

细胞单克隆性地大量增殖积累, 是癌症组织的重要特征. 因此, CAEBV 是一种具有癌性的疾病. 目前仍未找到答案的问题是, 克隆性增殖的 T、NK 是在什么发育时期受到 EBV 感染的? EBV 是通过何种方式感染 T/NK 细胞?

从病例中分析可推断, EBV 的感染可能发生在淋巴祖细胞时期. 在 CAEBV 的病例中, EBV 感染的细胞除了占主导的细胞类型外, 也可见少量其他细胞类型. 例如, 在 γ/δ^+ T 细胞型的 HV 病人外周血中, EBER⁺ 细胞占 21.6%, 其中 γ/δ^+ T 细胞占 83.6%, 其他 EBER⁺ 细胞还包括少量的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD56⁺ NK 细胞和 CD19⁺ B 细胞^[21]. Endo 等^[22]发现, 同一病人 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两个克隆性增殖的细胞群感染了同一克隆的 EBV, 并由此也做出了相似的推断, 认为 EBV 由于感染了淋巴祖细胞, 才会出现多表型 EBV 阳性细胞. 但是 EBV 如何感染淋巴祖细胞并不清楚, 感染的细胞是否会经历特殊的免疫筛选过程以及被何种因素触发选择性的单克隆增殖仍有待进一步研究.

从感染嗜性及能力上来看, EBV 感染成熟的 T 细胞和 NK 细胞也存在可能.

EBV 对 B 细胞的特异嗜性, 缘于其表面的糖蛋白 gp350 与 B 细胞上的 CD21 分子的特异识别和高亲和力的结合. 未成熟的胸腺 T 淋巴细胞表达较低水平的 CD21 分子, 这使 EBV 感染 T 淋巴细胞成为了可能^[23-24]. 在体外 EBV 永生化的 B 淋巴瘤细胞系中, 分离出了少量的 EBV 感染的 T 细

胞, 但这些细胞单独分离出来由于数量少密度低而不能长期存活. EBV 重复感染过的细胞具有与不带 EBV 受体的细胞融合的能力, 如上皮细胞、Jurket T 细胞^[25]. 经检测, 这些 EBV 感染的 T 淋巴细胞表达 CD2⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻, 而没有表达其他细胞(如 B、NK 细胞)的标志分子, 这说明 EBV 感染 T 细胞不是由于细胞融合引起, 而是 EBV 直接感染了 T 细胞. 然而将 PBMC 中的 T 细胞纯化后用 EBV 直接感染却不能得到 EBV 转化的 T 细胞, 说明这个过程的效率相比 EBV 感染 B 细胞要低, 而且需要其他未知的因素参与^[26].

NK 细胞不表达 CD21 分子. 有研究表明, EGFP 重组的 EBV 病毒株在体外可能由一个异于 CD21 的未知分子结合 NK 细胞, 然后通过 gp42-gp85 糖蛋白分子与 NK 细胞表面的 HLA- II 类分子 β 链结合而进入 NK 细胞^[27]. 或者, 将激活的 NK 细胞与 CD21⁺ 的 B 细胞混合, NK 细胞可通过免疫突触转移的方式获得 B 细胞上的 CD21 分子, 并因此获得与 EBV 结合的能力^[28].

由此可见, EBV 对感染淋巴祖细胞还是 T/NK 细胞带有很大偶然性, 可能在不同病例中感染细胞不同. 临床上 T 细胞型病例多于 NK 细胞型可能也与 EBV 对 T 和 NK 细胞的感染能力不同有关.

2.2 EBV 相关的病毒学分析

2.2.1 EBV 在 T/NK 细胞中的潜伏状态

CAEBV 病例中 EBV 感染细胞大多呈 II 型潜伏状态淋巴祖细胞, 表达 EBNA1、LMP1、LMP2 以及 EBERs 和 BART miRNAs^[29]. 但某些病例也发现 I 型潜伏细胞, 不表达 LMP1 和 EBNA2^[30]. 在体外建立的来自 CAEBV 病人的 SNK/SNT 细胞系中, 通过 DNA 微阵列也发现了一些裂解基因的表达, 如 BZLF1、BHRF1(人 IL-2 同源体)、BKRF3、BDLF3、BFLF2 等^[31].

2.2.2 EBV 基因产物的免疫调节作用

研究表明, EBV 表达的潜伏或裂解基因在 T/NK 细胞的克隆性增殖或免疫逃逸过程中有很重要的作用.

LMP1 是 EBV 表达的重要的癌基因, 对 B 细胞或上皮细胞的转化、增殖、凋亡等过程都有重要作用. 将 LMP1 的显性负性突变体 LMP1-DN 转入 CAEBV 来源的 SNT 细胞(T 细胞)中, 发现细胞的生长显著变慢, 说明 LMP1 对 T 细胞的增殖起着重要作用^[32]. 在 CAEBV 细胞系 SNK/T 中高表达的 BZLF1(Zta)也可能参与调控细胞周期而调节细胞的

增殖^[31].

miRNA 是一类通过负调节 mRNA 翻译而调节细胞的增殖、分化及凋亡的小非编码 RNA. Kawano 等^[33]研究发现, CAEBV 病人血清中的 miR-BART 1-5p、2-5p、5 和 22 水平比 IM 病人或健康人高, miR-BART 2-5p、4、7、13、15 和 22 在全身性 CAEBV 病人中的水平比非全身性 CAEBV 病人(如 HV)要高, 特别是 miR-BART13 可以明确地区分出两组病人. 可见 miRNA 的特异表达不但可以作为 CAEBV 的诊断标准, 也提示其在免疫调节方面的作用, 如在 CAEBV 病人中高表达的 miR-BART 2-5p 通过负调节 HLA- I 类分子的表达从而逃避 NK 细胞的识别和杀伤作用^[34].

2.2.3 EBV 的株系与 CAEBV 的发生

根据 EBNA2 和 EBNA3s 可以将 EBV 分为 A 型(或 I 型)和 B 型(或 II 型)两个株系^[35]. 在世界人群中, 两个株系均广泛分布. 虽然 B 型株系对 B 细胞的感染性低于 A 型, 但在非洲, 仍有约 40% 的伯基特淋巴瘤病原体为 B 型 EBV^[36]. 可见疾病是否发生并不完全由病毒感染性差异决定, 而更多由宿主自身的遗传因素和环境因素决定.

CAEBV 的发生具有一定的地域性, 多分布在东亚及美洲人群. 这些地区人群中携带的 EBV 多为 A 型. 在某些病例中也发现引起 CAEBV 的是一种仅能裂解增殖的株系^[37]. 从逻辑上分析, 假如某地区某个株系的 EBV 更能引起 CAEBV 的发生, 则该地区的 CAEBV 病例可能出现爆发性和流行性的情况. 而实际 CAEBV 的发生具有零散性和随机性. 目前也并未发现 CAEBV 的发生与特定的 EBV 的株系之间有明确的关联. 但不同的 EBV 株系可能会引起不同临床症状, 并对后期疾病的进程有一定影响. 如与裂解性株系感染有关的一个病例, 病人表现出慢性疲劳、嗜睡、反复持续的高烧(39℃)以及化脓性的鼻炎和支气管炎. 该病人最后死于肝衰竭, 但并没有在身体其他组织中发现淋巴细胞的浸润, 而淋巴细胞浸润从而引起多器官衰竭在其他 CAEBV 病人中很常见^[37].

2.3 宿主细胞染色质异常与 CAEBV 的发生

染色质异常是 CAEBV 病例中常见的一种现象, 约占 50%^[38]. 虽然染色质异常是否是 CAEBV 发生的关键因素仍没有直接、充分的证据, 但在 T 细胞型病例中更易发生染色质异常, 与不良预后有关^[6]. 染色质异常常表现为克隆性增殖细胞的细胞核型异常, 如(47, XY, +Y)核型^[30, 38], 染色

质缺失、增加、易位, 或者双着丝粒^[38]. 但各病例间并没有一定的异常现象, 即使同一病例也可能表现出多种染色质异常^[38].

Ohshima 等^[39]发现, EBV 与人基因组的整合通常会导致染色质异常. EBV 感染细胞后, 其基因组通常以游离环状的形式存在, 与人基因组整合的现象在体外感染 EBV 阴性的伯基特淋巴瘤细胞系或鼻咽癌组织细胞中均有发现. EBV 基因组插入染色体并增加了两端染色质的不稳定性, 所以通常会从整合位点的邻近部位脱落从而导致基因的突变或染色质异常^[40-41]. 某些病例表达突变的 perforin^[42]基因或 GATA2 基因^[43], 但这是否由 EBV 整合引起并不清楚. 突变的基因如 perforin 降低 CTL 或 NK 细胞的细胞毒性作用, GATA2 则与细胞因子如 TNF α 、IFN γ 等的异常表达、NK 细胞的活性降低有关.

染色质的稳定性与 DNA 的损伤修复能力有关. 共济失调毛细血管扩张症突变基因(ATM)激酶和 Rad3- 相关(ATR)激酶是 DNA 损伤修复的关键基因^[44], 前者主要修复双链 DNA 损伤, 而后者主要修复单链 DNA 损伤和停滞的 DNA 复制叉. 在某些 CAEBV 或鼻腔 NK/T 淋巴瘤病例中发现 ATR 基因的突变. 在细胞系实验中, ATR 基因的突变导致了红外光照射和紫外照射引起的 DNA 损伤不能被修复^[45]. 所以 ATR 的突变可能使 EBV 整合与脱落引起的基因突变或染色质异常不能被及时修复, 从而进一步加强了染色质异常带来的后果.

2.4 宿主机体免疫学分析

在健康人体内, EBV 多为无症状感染, 只有少数可能发展为 IM, 这说明了机体免疫系统对 EBV 感染的有效控制. 参与的免疫反应过程主要包括早期的细胞因子免疫反应如 IFN γ 、NK 细胞的杀伤作用以及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞的杀伤作用等.

CAEBV 病人在发病前并不具有明显的免疫缺陷, 而是在疾病进程中逐渐丧失控制 EBV 感染的免疫能力. 那么 EBV 是如何战胜机体免疫系统? 它是通过逃避战术(降低免疫呈递过程)还是通过主动进攻战术(扰乱细胞因子的免疫反应、减弱 NK 细胞的杀伤作用、破坏细胞毒性 T 细胞的杀伤作用)制胜的呢?

2.4.1 细胞因子的表达

CAEBV 病例中细胞因子的检测多采用 PCR 和 ELISA 的方法, 检测的样本可能是外周血血清、分离的 EBV 感染的 T/NK 细胞等. 据报道, IL-10 和

IFN γ 两种细胞因子在大多 CAEBV 病人血清中都能检测到高于正常水平的表达, 其他如 Th1 细胞分泌细胞因子 IL-2、IL-12、IL-18, 炎症因子 TNF α 、IL-1 β 、IL-6, 免疫抑制因子 TGF β 1 等均有升高^[46-48]. 对比 T 细胞型和 NK 细胞型病人血清中细胞因子的表达并无显著差异, 但是 IL-13 在 NK 细胞型中显著高表达^[46].

血清中检测到的高水平的细胞因子可能是由激活的 EBV 感染 T/NK 细胞表达, 也可能由参与免疫响应的炎性细胞表达, 均反映了 EBV 对免疫系统的调节.

IL-10 主要由激活的 Th2 细胞表达. 将 CAEBV 病人外周血分成 HLA-DR⁺ 和 HLA-DR⁻ 细胞, 发现 HLA-DR⁺ 细胞的 IL-10 表达要高于 HLA-DR⁻ 细胞, 说明 EBV 的感染更加促进了这一过程^[48]. 事实上, II 型潜伏状态的 EBV 感染细胞表达的病毒产物 EBNA1、LMP1、EBERs 均参与调节 IL-10 的表达^[49-51]. IL-10 主要行使免疫抑制功能, 降低活化的 T 细胞分泌细胞因子如 IFN γ 、IL-2 的能力, 降低细胞毒性作用, 以及通过降低抗原递呈作用来减弱抗原特异的 T 细胞响应^[52-54]. EBV 不但促进宿主细胞 IL-10(hIL-10)的表达, 其自身也编码裂解生长期基因 BCFR1(viral IL-10、vIL-10). vIL-10 是 IL-10 的同源体, 在 EBV 转化 B 细胞的过程中起重要作用, 也行使与细胞 IL-10 相似的功能^[54-55]. hIL-10 和 vIL-10 可能对 EBV 感染细胞逃避机体的免疫监视以及 EBV 特异的细胞毒性 T 细胞的杀伤起重要作用, 从而使其大量增殖.

IFN γ 是一类非特异的抗病毒、抗肿瘤细胞因子. IFN γ 可由多种细胞分泌, 如 NK 细胞、NKT 细胞、树突细胞、巨噬细胞等, 更多的由 CD8⁺ 和 Th1 CD4⁺ T 细胞分泌^[56]. 在 CAEBV 病人外周血中检测到持续性高表达的 IFN γ , 说明了机体免疫系统处于持续性激活的状态. IFN γ 通过激活下游信号通路而发挥功能. IFN γ 激活单核因子 Mig(monokine induced by interferon-gamma)和趋化因子 IP10(interferon-gamma inducible protein-10)的表达. Mig 和 IP10 能通过抑制血管生成而促进组织的坏死. 在 EBV 相关的淋巴瘤样肉芽肿病(lymphomatoid granulomatosis, LYG)和鼻腔或鼻腔 T/NK 细胞型淋巴瘤(nasal or nasal-type T/NK-cell lymphomas)组织中以及外周血循环的 Mig 和 IP10 水平要明显高于大 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤

等^[57], 而前两种疾病均有组织坏死、血管受损的病征. 这为 CAEBV 病程后期多出现器官坏死等并发症提供了可能的病理依据. IFN γ 还能诱导吲哚胺 2, 3 双加氧酶(indoleamine-2, 3-dioxygenase, IDO)的表达. IDO 使血清素(serotonin)的合成前体色氨酸(tryptophan)发生降解, 从而降低血清素的合成. 血清素影响人的情绪与精力. 这可能是 CAEBV 病人多出现发热、倦怠、疲劳等症状的原因^[58].

2.4.2 NK 细胞的活性

NK 细胞是一种参与天然免疫的淋巴细胞. NK 细胞通过细胞接触依赖或抗体依赖的细胞杀伤活性, 以及表达多种细胞因子和趋化因子如 IFN γ 、TNF(tumor necrosis factor)、GM-CSF(granulocyte/macrophage colony stimulation factor)等, 在病毒或细菌等微生物的初次感染中行使早期防御功能^[59]. NK 细胞缺失或功能缺陷会导致机体对疱疹病毒, 如 EBV 等, 变得易感, 并引起多种疾病, 所以 NK 细胞被认为在控制 EBV 的初次感染过程中起着非常重要的作用^[60-61].

NK 细胞的功能与其细胞表面表达的表面分子有关. 人 NK 细胞的分化发育大致会经历如下过程: CD34⁺ 造血干细胞分化成 CD56^{bright} NK 细胞, 后者又分化成 CD56^{dim} NK 细胞. 成熟的 CD56^{dim} NK 细胞携带如 NKG2A⁺ 和 (或)KIRs(killer-cell immunoglobulin-like receptors)等表面分子^[62]. Azzi 等^[63]对 22 个儿童急性 IM 病例发病过程中的 NK 细胞的亚群的变化及其免疫反应做了调查研究, 发现在病人的外周血中主要存在 CD56^{bright} CD16⁻ 和 CD56^{dim} CD16⁺ 两个功能亚群, 但主要是 CD56^{dim} CD16⁺ NKG2A⁺ KIR⁻ 亚群不断增殖, 并行行使识别携带裂解增殖的 EBV 的 B 细胞及杀伤功能. 即使在病情恢复后, 该亚群 NK 细胞仍会持续 6 个月的高水平增殖, 在 2 年后恢复至正常水平.

然而 CAEBV 病人的 NK 细胞却表现出免疫缺陷. 在关于 CAEBV 的病例报告中, NK 细胞的数量在外周血中并无一致的描述, 增多、不变或减少的情况均见报道, 这可能是由于检测条件和标准的不同引起的, 然而 NK 细胞的细胞杀伤活性却均发现不同程度地降低^[64-67]. NK 细胞活性降低在 NK 细胞缺陷症中属于功能性缺陷, 也就是说即使外周血中存在 NK 细胞, 也不能行使其正常的免疫功能.

这种功能性缺陷可能由多种原因造成. a. 原发性 NK 细胞缺陷. 在一个家庭里女儿和父亲都患有 CAEBV, 他们的 NK 细胞活性均降低, 该女儿

的同胞弟弟为健康、EBV 阴性, 而其 NK 细胞的活性也稍低于正常水平. 这说明了 NK 细胞缺陷可能是原发性且具有遗传性, 并且增加了机体对 EBV 的易感性^[64]. b. 随着年龄增长, 机体自身免疫力成降低趋势, NK 细胞的活性也会不可避免地降低^[63]. 成人 CAEBV 病例的预后较差, 更易出现严重的并发症, 可能也与降低的免疫力和 NK 细胞活性有关. c. GATA2 基因是调解造血干细胞生长发育的转录因子, 突变 GATA2 会引起 NK 细胞、单核细胞、B 细胞的减少. 在 EBV 相关的严重的 IM、CAEBV 或癌症等疾病中均发现 GATA2 的突变, 这可能是导致这些病例中 NK 细胞的数目减少或活性降低的原因之一^[43].

2.4.3 EBV 特异的 CTL 活性

EBV 特异的细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 对于控制 EBV 感染有着重要作用. 将 EBV 阳性的人外周血细胞体外培养, 仅在 2 周左右便出现细胞的衰亡, 而清除 T 细胞后的外周血细胞却能长期存活并形成细胞系^[68]. 这是由于 EBV 阳性个体外周血中的 T 细胞已经接触过 EBV 相关的抗原, 建立起了 EBV 特异的 CTL 免疫反应, 从而引起了细胞的凋亡, 这说明了 EBV 特异的 CTL 能有效地控制 EBV 感染细胞的增殖. 在多数情况下, EBV 的初次感染能被 CTL 有效控制, 并不引起临床症状, 若 CTL 反应过度, 便可能出现急性 IM, 若 CTL 反应不足, 却可能出现 CAEBV.

EBV 特异的 CTL 主要为 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞, 其主要靶标为 EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C, 也识别 EBNA2、EBNA-LP 以及 LMP1 和 LMP2^[69-73]. CAEBV 病人体内 EBV 感染的 T/NK 细胞表达 LMP1、LMP2A、EBNA1 等潜伏基因. 由此可见 EBV 在 CAEBV 病人的体内提供了可为靶标的抗原, 若机体免疫系统产生相应的 CTL 反应, 便可以使 EBV 感染得以控制.

然而 CAEBV 病人的 CTL 活性非常低, 并不能有效地控制 EBV 感染细胞的大量克隆性增殖. 是 EBV 特异的抗原递呈过程受到了抑制, 还是 EBV 特异的 CTL 生成过程出现了缺陷?

Kimura 等^[74]曾报道利用 CAEBV 病人的外周血建立起的细胞系具有有效的抗原递呈能力, 而免疫系统的主要缺陷在于 EBV 特异的 CTL 活性太低. 他利用病人的 PBMC 在体外建立起细胞系, 然后用该细胞系刺激该病人以及其 HLA 匹配的妹妹的

PBMC 以产生 EBV 特异的 CTL, 比较两者被刺激过的 PBMC 杀伤活性发现, 妹妹的 PBMC 杀伤活性远高于该病人. 这个实验说明 CAEBV 病人的 EBV 特异 CTL 活性很低, 却不能明确地说明该病人具有有效的抗原递呈能力, 因为该病人 HLA 相匹配的妹妹为 EBV 的健康携带者, 在其体内已存在一定数量的 EBV 特异 CTL 细胞, 她的 PBMC 的杀伤作用不能完全代表是由该病人的细胞系刺激而获得的. 对比 CAEBV 与 IM 病人的 LMP2A 特异 CD8⁺ T 细胞出现的概率发现, 70% IM 病人有 LMP2A 特异 CD8⁺ T 细胞, 而 CAEBV 病人会出现的概率为 0^[75]. 这也提示 CAEBV 病人可能存在抗原递呈的不足, 以致不能有效地刺激 CTL 的产生. 前述在 CAEBV 体内增多的细胞因子 IL-10 就具有降低抗原递呈的作用. 同样在 Kimura 的实验中, 用 HLA 匹配的妹妹体外建成的细胞系与该病人的细胞系均不能刺激该病人的 PBMC 产生正常水平的 EBV 特异 CTL 活性, 说明该病人的 CTL 产生过程也存在缺陷.

综上所述, EBV 一方面可能通过降低感染细胞抗原递呈而逃避免疫系统的监视, 一方面也通过参与调节细胞因子的表达等过程而主动攻击机体免疫系统.

3 总结与展望

EBV 相关的疾病发生由环境因素、宿主遗传因素和病毒因素三方面共同决定: 环境因素如饮食、天气和人群等可能影响机体的免疫力和病毒的传播; 遗传因素如先天性免疫缺陷、基因突变等可能影响机体对病毒的敏感性; 病毒因素如感染的时间和毒株类型则可能影响疾病的严重性.

综上所述, CAEBV 是一类由 EBV 感染的 T/NK 或 B 细胞的克隆性增殖而引起的疾病, 病毒本身的因素如潜伏类型、毒株类型, 可能更多地影响临床病征和病程进展, 病人本身的染色质异常、NK 细胞的功能型缺陷以及降低的 EBV 特异的 CTL 活性可能是 CAEBV 发展的重要原因. 然而染色质异常、NK 细胞和 EBV 特异 CTL 活性降低等是由于 EBV 的主动进攻导致, 还是机体本来的免疫系统缺陷呢? Arai 等^[76]报道一个 35 岁 CAEBV 女患者在接受同种异体骨髓移植手术 (allogeneic bone marrow transplantation, allogeneic BMT) 后, 获得完全康复, 但一年后复发 CAEBV, 复发的病毒株来自骨髓供体. 该病例报告说明了 CAEBV 的

发生可能是机体本来的免疫系统缺陷让 EBV 有机可乘. CAEBV 的发生具有一定的区域性, 而且前

述患病父亲的子女对 EBV 更易感^[64], 说明遗传因素对 CAEBV 的发生起着更大的作用(图 1).

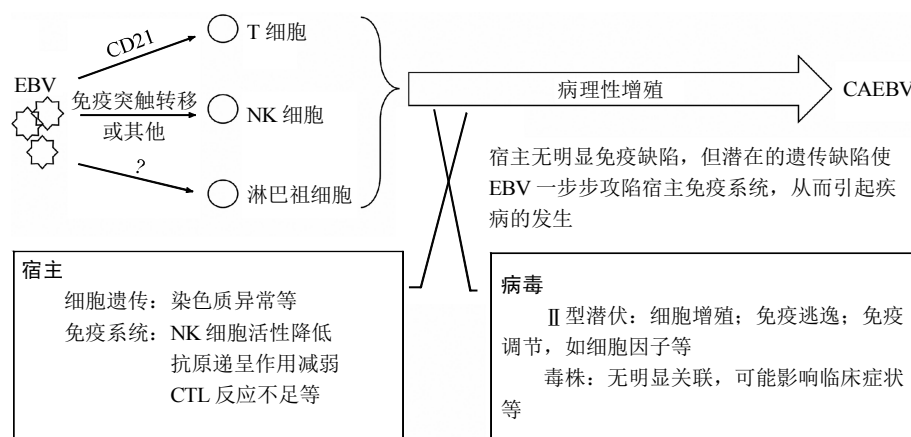


Fig. 1 Schematic representation of the pathogenesis of CAEBV

图 1 图示 CAEBV 致病机理

然而 CAEBV 发生所涉及的精确的遗传因素并未明确认识. 回顾对于 CAEBV 的研究历史, 对 CAEBV 病例的研究主要是对其临床病征及病理进行特征性的描述, 如 CAEBV 诊断标准、相关并发症、EBV 相关的病毒学特征及病因学、宿主免疫系统缺陷、染色质异常、治疗方法的探索等^[77]. 有报道利用一代或二代测序, 在一个 CAEBV 病人基因组中发现了 PRF1 (perforin-1) 及 STXBP2 (MUNC18-2) 两个基因的杂合突变^[78], 两者均与细胞毒性细胞的杀伤作用有关. 该结果仅来自个例, 不能说明是否与 CAEBV 的发病机理有必然联系. 但这是筛查出可能的遗传因素的一种有效手段. 若在以后的研究中, 能从代谢组学、蛋白质组学、基因组学、转录组学等组学水平对大量的 CAEBV 病例进行检测, 借助大数据分析手段, 寻查可能存在的基因突变或遗传缺陷, 便可能对 CAEBV 复杂的发病机制理出思路 and 作进一步细致的分类分析, 从而制定出相应的更有针对性的治疗方案.

参考文献

- [1] Balfour H H, Jr., Odumade O A, Schmeling D O, *et al.* Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *Journal of Infectious Diseases*, 2013, **207**(1): 80-88
- [2] Hudnall S D. Epstein-Barr virus: pathogenesis and host immune response//Yang H C, Yeh S H, Chen P J, *et al.* *Viruses and Human Cancer*. New York: Springer New York, 2014: 7-24
- [3] Thorley-Lawson D A, Babcock G J. A model for persistent infection with Epstein-Barr virus: the stealth virus of human B cells. *Life Sciences*, 1999, **65**(14): 1433-1453
- [4] Taylor G S, Long H M, Brooks J M, *et al.* The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annual Review of Immunology*, 2015, **33**: 787-821
- [5] Laichalk L L, Hochberg D, Babcock G J, *et al.* The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunity*, 2002, **16**(5): 745-754
- [6] Paik J H, Choe J Y, Kim H, *et al.* Clinicopathological categorization of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disease: an analysis of 42 cases with an emphasis on prognostic implications. *Leukemia and Lymphoma*, 2016, May 9: 1-11
- [7] Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, *et al.* Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathology International*, 2008, **58**(4): 209-217
- [8] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, *et al.* EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*, 2012, **119**(3): 673-686
- [9] Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, *et al.* Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, **46**(10): 1525-1534
- [10] Isaacs R. Chronic infectious mononucleosis. *Blood*, 1948, **3**(8): 858-861
- [11] Virelizier J L, 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. *Lancet*, 1978, **2**(8083): 231-234
- [12] Kobayashi Z, Tsuchiya K, Takahashi M, *et al.* An autopsy case of chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV): distribution

- of central nervous system (CNS) lesions. *Journal of the Neurological Sciences*, 2008, **275**(1-2): 170-177
- [13] Aizawa N, Nakazawa T, Shimura M. A case of unilateral optic disc swelling with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 2010, **4**: 977-979
- [14] Park B M, Ahn J S, Lee J B, *et al.* Chronic active Epstein-Barr virus infection-associated hydroa vacciniforme-like eruption and Behcet's-like orogenital ulcers. *Dermatology*, 2013, **226**(3): 212-216
- [15] Nishimura S, Ehara S, Hanatani A, *et al.* Chronic active Epstein-Barr virus infection complicated with multiple artery aneurysms. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2014, **15**(11): 1255
- [16] Liu X, Li J, Yao W, *et al.* An adult case of systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative disorder with severe hepatic dysfunction and megalosplenism. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2015, **107**(6): 384-388
- [17] Picard C, Gouarin S, Comoz F, *et al.* Chronic active Epstein-Barr virus infection with cutaneous and sinus lymphoproliferation in a white female patient with 25 years' follow-up: an original case report. *British Journal of Dermatology*, 2015, **173**(5): 1266-1270
- [18] Shimomura M, Morishita H, Meguro T, *et al.* Chronic active EBV infection with features of granulomatosis with polyangiitis. *Pediatrics International*, 2016, **58**(7): 639-642
- [19] Cohen J I, Kimura H, Nakamura S, *et al.* Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. *Annals of Oncology*, 2009, **20**(9): 1472-1482
- [20] Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, *et al.* Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood*, 1995, **85**(3): 744-750
- [21] Tanaka C, Hasegawa M, Fujimoto M, *et al.* Phenotypic analysis in a case of hydroa vacciniforme-like eruptions associated with chronic active Epstein-Barr virus disease of gammadelta T cells. *British Journal of Dermatology*, 2012, **166**(1): 216-218
- [22] Endo R, Yoshioka M, Ebihara T, *et al.* Clonal expansion of multiphenotypic Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Medical Hypotheses*, 2004, **63**(4): 582-587
- [23] Tsoukas C D, Lambris J D. Expression of EBV/C3d receptors on T cells: biological significance. *Immunology Today*, 1993, **14**(2): 56-59
- [24] Paterson R, Kelleher C, Amankonah T, *et al.* Model of Epstein-Barr virus infection of human thymocytes: expression of viral genome and impact on cellular receptor expression in the T- lymphoblastic cell line, HPB-ALL. *Blood*, 1995, **85**(2): 456-464
- [25] Bayliss G J, Wolf H. Epstein-Barr virus-induced cell fusion. *Nature*, 1980, **287**(5778): 164-165
- [26] Groux H, Cottrez F, Montpellier C, *et al.* Isolation and characterization of transformed human T-cell lines infected by Epstein-Barr virus. *Blood*, 1997, **89**(12): 4521-4530
- [27] Isobe Y, Sugimoto K, Yang L, *et al.* Epstein-Barr virus infection of human natural killer cell lines and peripheral blood natural killer cells. *Cancer Research*, 2004, **64**(6): 2167-2174
- [28] Tabiasco J, Vercellone A, Meggetto F, *et al.* Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse. *The Journal of Immunology*, 2003, **170**(12): 5993-5998
- [29] Iwata S, Wada K, Tobita S, *et al.* Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-related gene expression in patients with chronic active EBV infection. *Journal of General Virology*, 2010, **91**(Pt 1): 42-50
- [30] Takechi T, Maeda A, Hisakawa H, *et al.* Infiltrations of Epstein-Barr virus-carrying cells in granular lymphocyte-proliferative disorders corresponding to chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2002, **19**(7): 459-465
- [31] Zhang Y, Ohyashiki J H, Takaku T, *et al.* Transcriptional profiling of Epstein-Barr virus (EBV) genes and host cellular genes in nasal NK/T-cell lymphoma and chronic active EBV infection. *British Journal of Cancer*, 2006, **94**(4): 599-608
- [32] Ito T, Kawazu H, Murata T, *et al.* Role of latent membrane protein 1 in chronic active Epstein-Barr virus infection-derived T/NK-cell proliferation. *Cancer Medicine*, 2014, **3**(4): 787-795
- [33] Kawano Y, Iwata S, Kawada J, *et al.* Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2013, **208**(5): 771-779
- [34] Nachmani D, Stern-Ginossar N, Sarid R, *et al.* Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells. *Cell Host & Microbe*, 2009, **5**(4): 376-385
- [35] Sample J, Young L, Martin B, *et al.* Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *Journal of Virology*, 1990, **64**(9): 4084-4092
- [36] Sixbey J W, Shirley P, Chesney P J, *et al.* Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus. *Lancet*, 1989, **2**(8666): 761-765
- [37] Schwarzmann F, Von Baehr R, Jager M, *et al.* A case of severe chronic active infection with Epstein-Barr virus: immunologic deficiencies associated with a lytic virus strain. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, **29**(3): 626-631
- [38] 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
- [39] Ohshima K, Suzumiya J, Ohga S, *et al.* Integrated Epstein-Barr virus (EBV) and chromosomal abnormality in chronic active EBV infection. *International Journal of Cancer*, 1997, **71**(6): 943-947
- [40] Morissette G, Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *Journal of Virology*, 2010, **84**(23): 12100-12109
- [41] Chang Y, Cheng S D, Tsai C H. Chromosomal integration of Epstein-Barr virus genomes in nasopharyngeal carcinoma cells.

- Head and Neck, 2002, **24**(2): 143–150
- [42] Katano H, Ali M A, Patera A C, *et al.* Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood*, 2004, **103**(4): 1244–1252
- [43] Cohen J I, Dropulic L, Hsu A P, *et al.* Association of GATA2 deficiency with severe primary Epstein-Barr virus (EBV) infection and EBV-associated cancers. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, **63**(1): 41–47
- [44] Falck J, Coates J, Jackson S P. Conserved modes of recruitment of ATM, ATR and DNA-PKcs to sites of DNA damage. *Nature*, 2005, **434**(7033): 605–611
- [45] Liu A, Takakuwa T, Luo W J, *et al.* Alterations in ATR in nasal NK/T-cell lymphoma and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Cancer Science*, 2006, **97**(7): 605–610
- [46] Kimura H, Hoshino Y, Hara S, *et al.* Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, **191**(4): 531–539
- [47] Murakami M, Hashida Y, Imajoh M, *et al.* PCR array analysis of gene expression profiles in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Microbes Infection*, 2014, **16**(7): 581–586
- [48] Ohga S, Nomura A, Takada H, *et al.* Dominant expression of interleukin-10 and transforming growth factor-beta genes in activated T-cells of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Journal of Medical Virology*, 2004, **74**(3): 449–458
- [49] Steigerwald-Mullen P, Kurilla M G, Braciale T J. Type 2 cytokines predominate in the human CD4 (+) T-lymphocyte response to Epstein-Barr virus nuclear antigen 1. *Journal of Virology*, 2000, **74**(15): 6748–6759
- [50] Nakagomi H, Dolcetti R, Bejarano M T, *et al.* The Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP1) induces interleukin-10 production in Burkitt lymphoma lines. *International Journal of Cancer*, 1994, **57**(2): 240–244
- [51] 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
- [52] Bejarano M T, De Waal Malefyt R, Abrams J S, *et al.* Interleukin 10 inhibits allogeneic proliferative and cytotoxic T cell responses generated in primary mixed lymphocyte cultures. *International Immunology*, 1992, **4**(12): 1389–1397
- [53] Bejarano M T, Masucci M G. Interleukin-10 abrogates the inhibition of Epstein-Barr virus-induced B-cell transformation by memory T-cell responses. *Blood*, 1998, **92**(11): 4256–4262
- [54] De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, *et al.* Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes *via* downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *Journal of Experimental Medicine*, 1991, **174**(4): 915–924
- [55] Miyazaki I, Cheung R K, Dosch H M. Viral interleukin-10 is critical for the induction of B-cell growth transformation by Epstein-Barr-virus. *Journal of Experimental Medicine*, 1993, **178** (2): 439–447
- [56] Ikeda H, Old L J, Schreiber R D. The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 2002, **13**(2): 95–109
- [57] Teruya-Feldstein J, Jaffe E S, Burd P R, *et al.* The role of Mig, the monokine induced by interferon-gamma, and IP-10, the interferon-gamma-inducible protein-10, in tissue necrosis and vascular damage associated with Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disease. *Blood*, 1997, **90**(10): 4099–4105
- [58] Bellmann-Weiler R, Schroecksnadel K, Holzer C, *et al.* IFN-gamma mediated pathways in patients with fatigue and chronic active Epstein Barr virus-infection. *Journal of Affective Disorders*, 2008, **108**(1–2): 171–176
- [59] Biron C A, Nguyen K B, Pien G C, *et al.* Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annual Review of Immunology*, 1999, **17**: 189–220
- [60] Azzi T, Lü nemann A, Murer A, *et al.* Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood*, 2014, **124**(16): 2533–2543
- [61] Orange J S. Natural killer cell deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, **132**(3): 515–525; quiz 526
- [62] Björkstén N K, Riese P, Heuts F, *et al.* Expression patterns of NKG2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK-cell differentiation uncoupled from NK-cell education. *Blood*, 2010, **116**(19): 3853–3864
- [63] Azzi T, Lunemann A, Murer A, *et al.* Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood*, 2014, **124**(16): 2533–2543
- [64] Joncas J, Monczak Y, Ghibu F, *et al.* Brief report: killer cell defect and persistent immunological abnormalities in two patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Journal of Medical Virology*, 1989, **28**(2): 110–117
- [65] Kibler R, Lucas D O, Hicks M J, *et al.* Immune function in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Immunology*, 1985, **5**(1): 46–54
- [66] Klimas N G, Salvato F R, Morgan R, *et al.* Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Microbiology*, 1990, **28**(6): 1403–1410
- [67] See D M, Broumand N, Sahl L, *et al.* *In vitro* effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology*, 1997, **35**(3): 229–235
- [68] Moss D J, Rickinson A B, Pope J H. Long-term T-cell-mediated immunity to Epstein-Barr virus in man. I. Complete regression of virus-induced transformation in cultures of seropositive donor leukocytes. *International Journal of Cancer*, 1978, **22**(6): 662–668
- [69] Murray R J, Kurilla M G, Brooks J M, *et al.* Identification of target antigens for the human cytotoxic T cell response to Epstein-Barr virus (EBV): implications for the immune control of EBV-positive malignancies. *Journal of Experimental Medicine*, 1992, **176** (1): 157–168

- [70] Khanna R, Burrows S R, Kurilla M G, *et al.* Localization of Epstein-Barr virus cytotoxic T cell epitopes using recombinant vaccinia: implications for vaccine development. *The Journal of Experimental Medicine*, 1992, **176**(1): 169–176
- [71] Moss D J, Misko I S, Burrows S R, *et al.* Cytotoxic T-cell clones discriminate between A- and B-type Epstein-Barr virus transformants. *Nature*, 1988, **331**(6158): 719–721
- [72] Khanna R, Burrows S R, Nicholls J, *et al.* Identification of cytotoxic T cell epitopes within Epstein-Barr virus (EBV) oncogene latent membrane protein 1 (LMP1): evidence for HLA A2 supertype-restricted immune recognition of EBV-infected cells by LMP1-specific cytotoxic T lymphocytes. *European Journal of Immunology*, 1998, **28**(2): 451–458
- [73] Burrows S R, Sculley T B, Misko I S, *et al.* An Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cell epitope in EBV nuclear antigen 3 (EBNA 3). *The Journal of experimental medicine*, 1990, **171**(1): 345–349
- [74] Kimura H, Tsuge I, Imai S, *et al.* Intact antigen presentation for Epstein-Barr virus (EBV)-specific CTL by a lymphoblastoid cell line established from a patient with severe chronic active EBV infection. *Medical Microbiology and Immunology*, 1995, **184**(2): 63–68
- [75] 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. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, **190**(5): 985–988
- [76] Arai A, Imadome K, Wang L, *et al.* Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection from donor cells after achieving complete response through allogeneic bone marrow transplantation. *Internal Medicine*, 2012, **51**(7): 777–782
- [77] Okano M. Recent concise viewpoints of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Current Pediatric Reviews*, 2015, **11**(1): 5–9
- [78] Cohen J I, Niemela J E, Stoddard J L, *et al.* Late-onset severe chronic active EBV in a patient for five years with mutations in STXP2 (MUNC18-2) and PRF1 (perforin 1). *Journal of Clinical Immunology*, 2015, **35**(5): 445–448

Current Advances in The Pathogenesis Research of Chronic Active Epstein Barr Virus Infection*

WU Xiao-Rong^{1,2)}, WANG Jian-Lin^{1)**}, DUAN Zi-Yuan^{2)**}

⁽¹⁾ Department of Zoology, School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

⁽²⁾ State Key Laboratory of Molecular Developmental Biology, Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)

Abstract Chronic active Epstein Barr virus infection (CAEBV) is subcategorized as EBV⁺ T/NK lymphoproliferative diseases (EBV⁺ T/NK-cell LPD) and characterized by recurrent or chronic symptoms of infectious mononucleosis and clonal expansion of EBV⁺ T/NK cells and with high morbidity and mortality in clinic. It remains unclear what is the cause of CAEBV due to its complexity among different cases. Clinically, it is of importance to give accurate classification of EBV⁺ T/NK-cell LPD for appropriate therapeutic strategy, however, the standards for classification are still unsettled and the treatments are less than satisfactory. To explore some clues for further study, the current understanding of the pathogenesis of CAEBV will be summarized from several aspects such as the clonal expansion of EBV infected cells, EBV related virological factors, defects in host immune system in this review.

Key words Epstein Barr virus, CAEBV, Epstein Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases, immunological defect

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0255

* This work was supported by a grant from Key Projects of Chinese Academy of Sciences (KFZD-SW-205).

**Corresponding author.

DUAN Zi-Yuan. Tel: 86-10-64803631 E-mail: zyduan@genetics.ac.cn

WANG Jian-Lin. Tel: 86-931-8912560 E-mail: jlwang@lzu.edu.cn

Received: August 23, 2016 Accepted: September 30, 2016