

EB 病毒相关噬血细胞综合症的诊疗进展

麻雅娴^{1,2} 郑邈^{1,2}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030;²湖北省血液免疫细胞治疗临床医学研究中心,湖北武汉 430030



专家简介:郑邈,医学博士,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科教授,主任医师,博士生导师。美国威斯康辛大学麦迪逊校区生物分子化学系和血液肿瘤中心访问学者(兼博士后)。中华医学会血液学分会罕见病学组委员,中国中西医结合学会血液学专业委员会青年副主任委员,中国医药教育协会淋巴瘤分会专业委员会委员,中国人体健康科技促进会中枢淋巴瘤多学科诊疗专业委员会委员,中国病理生理学会实验血液学专业委员会青年委员,中国 EBV 相关疾病工作组秘书长,中国抗癌协会湖北省血液肿瘤专业委员会委员,湖北省中西医结合学会血液病分会委员,湖北省医学免疫学会血液病专委会血液疾病精准诊断及转化研究分会常委,教育部学位中心学位论文评审专家,湖北省噬血细胞综合征专家联盟理事,湖北省健康科普专家库专家,《内科急危重症》杂志编委,《Blood and Lymphatic Cancer-Targets and Therapy》、《BMC Infectious Diseases》、《iScience》、《OncoTargets and Therapy》、《Leukemia & Lymphoma》、《Immunologic Research》、《Current Medicinal Chemistry》等期刊审稿人。主持过国家自然科学基金面上基金、国家自然科学基金青年基金、教育部高等学校博士学科点专项科研基金并参与多项国家自然科学基金、湖北省自然科学基金、武汉市科技攻关项目等。以第一作者及通讯作者在国内及国际 SCI 期刊发表临床和基础研究论文多篇。曾获湖北省科技进步三等奖。多次荣获华中科技大学及同济医院青年教师授课比赛一等奖。

摘要 噬血细胞综合征(HLH),是一种由免疫调节功能异常引发的过度炎症反应综合征,其发病机制与诊疗策略一直是临床关注的重点。EB(Epstein-Barr)病毒相关 HLH(EBV-HLH)是感染相关 HLH 中最常见的类型,具有起病急、进展快、预后差的特点,临床常表现为持续发热,并伴有血细胞减少、肝脾肿大、肝功能损害等多系统受累表现。因此,早期识别、精准诊断与及时干预对改善患者预后至关重要。本文围绕 EB 病毒与 HLH 的关系、EBV-HLH 的诊断方法以及治疗策略展开综述,以期临床实践提供参考。

关键词 Epstein-Barr 病毒;噬血细胞综合征;诊断;治疗

中图分类号 R558⁺.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260202

Advances in the diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis MA Ya-xian^{1,2}, ZHENG Miao^{1,2}. ¹Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ²Immunotherapy Research Center for Hematologic Diseases of Hubei Province, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHENG Miao, E-mail: zmzk@sina.com

Abstract Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an excessive inflammatory response syndrome caused by immune dysregulation, whose pathogenesis and management strategies have long been key clinical concerns. Epstein-Barr virus-associated HLH (EBV-HLH) is the most common type of infection-related HLH, characterized by acute onset, rapid progression, and poor prognosis. It typically presents with persistent fever accompanied by multi-system involvement such as cytopenia, hepatosplenomegaly, and liver dysfunction. Therefore, early recognition, precise diagnosis, and timely intervention are crucial for improving patient prognosis. This review focuses on the relationship between Epstein-Barr virus and HLH, the diagnostic approaches for EBV-HLH, and current treatment strategies, aiming to provide insights for clinical practice.

Key words Epstein-Barr virus; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Diagnosis; Treatment

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974005);湖北省自然科学基金创新发展联合基金重点项目(2025AFD777);北京市希思科临床肿瘤学研究基金会面上项目(Y-SYBLD2022MS-0055);“人畜共患传染病重症诊治”全国重点实验室自主课题(2025ZZ10016)

通信作者:郑邈, E-mail:zmzk@sina.com,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS), 又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞异常激活、增殖, 分泌大量炎性细胞因子引起的过度炎症反应综合征。以发热、血细胞减少、肝脾肿大及肝、脾、淋巴结和骨髓组织发现噬血现象为主要临床特征^[1,2]。噬血细胞综合征病情危重、进展迅猛, 合并有细胞因子风暴和过度炎症反应综合征, 容易导致肝衰竭、弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭等, 病情进展快, 致死率高, 未经治疗的患者中位生存时间不超过 2 个月。

根据是否存在明确的 HLH 相关基因异常, HLH 可分为原发性和继发性两类。原发性 HLH 由遗传性淋巴细胞毒功能受损或炎症活性相关基因缺陷导致; 继发性 HLH 由感染、肿瘤、风湿免疫性疾病等多种诱因所致。其中, 病毒是感染相关 HLH 最常见的诱因, 尤其是 Epstein-Barr 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染。EB 病毒相关 HLH (EBV-HLH) 是 HLH 的常见类型, 进展快, 预后差^[3-5]。近年来, 随着对该类疾病研究的深入, 其免疫学机制的认识不断加深, 临床诊疗方面也取得了重要进展。本文旨在总结 EBV 相关 HLH 的发病机制和诊疗进展, 并探讨这类疾病面临的挑战。

一、EBV 相关 HLH 的分类

EBV 又称人类疱疹病毒 4 型, 在世界范围内普

遍流行, 全球超过 90% 的人口感染过 EBV^[6]。EB 病毒初始感染上皮细胞, 其病毒膜蛋白通过与 B 细胞表面的 CD21 结合, 进而介导 EB 病毒颗粒进入 B 细胞^[7]; EB 病毒也可感染 T 和 NK 细胞, 但其具体感染机制尚无定论; 有研究表明 EBV 可感染造血干细胞或淋巴祖细胞, 形成潜伏感染, 分化后的 T 或 NK 细胞在病毒的诱导下, 可能导致基因组不稳定和免疫逃逸^[8]。在大多数 EBV 感染者中, EBV 会建立终生潜伏感染 (例如长期存在于记忆 B 细胞内), 而且没有特定的临床表现。但是, 在少数情况下, 当宿主出现免疫功能低下或其它诱导因子作用时, EBV 可能导致包括 HLH 在内的一系列疾病^[9,10]。

EBV 与 HLH 之间的关系十分复杂, EBV 感染既可作为 HLH 的直接病因, 也可以作为诱发因素与其他类型 HLH 合并存在, 包括肿瘤相关 HLH、结缔组织病相关 HLH、原发性 HLH 等。不同研究对 EBV 相关 HLH 的分类方法不尽相同^[11], 总的来说大致可分为慢性活动性 EB 病毒病 (chronic active Epstein-Barr virus disease, CAEBVD) 相关 HLH、EBV 阳性淋巴瘤相关 HLH、原发性 EBV 相关 HLH 和非肿瘤非原发性 EBV 相关 HLH, 见图 1。

EBV 相关 HLH 也可见于 CAEBVD 的进展期表现、EBV 阳性淋巴瘤的临床表现等。这些 EBV 相关淋巴增殖性疾病 (EBV-associated lymphoproliferative disease, EBV-LPD) 患者, 在临床进展过程中都有可

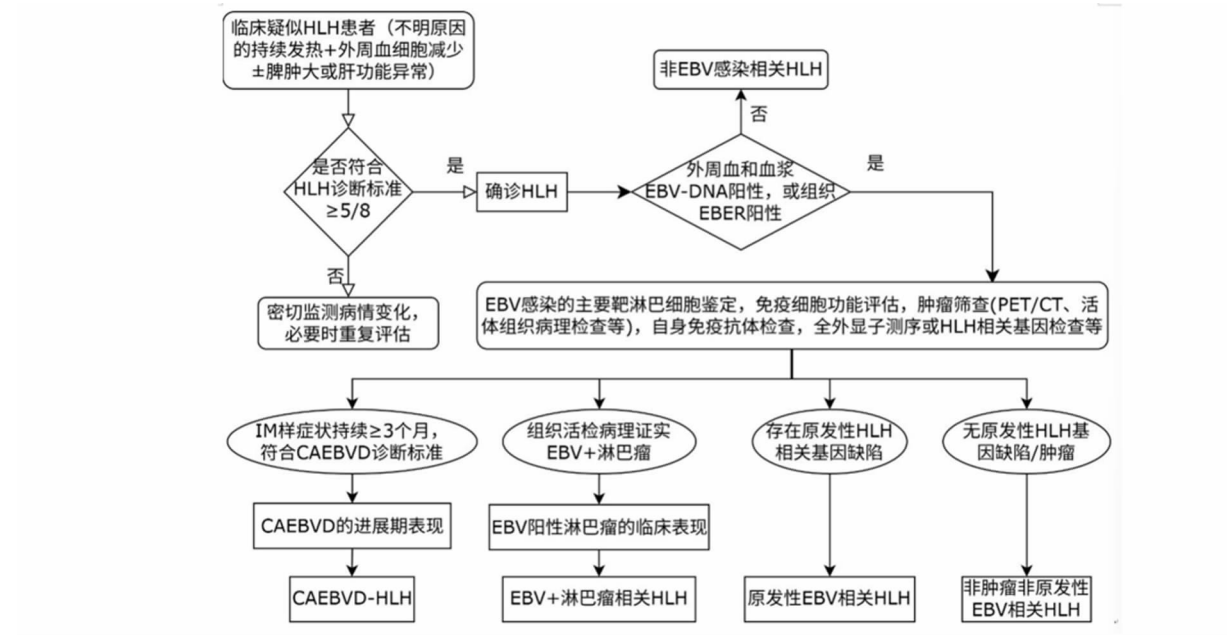


图1 EB 病毒相关噬血细胞综合征的分类及诊断 (注: HLH 为噬血细胞综合征; EBV 为 EB 病毒; EBER 为 EB 病毒编码的小 RNA; PET-CT 为正电子发射断层显像; IM 为传染性单核细胞增多症; CAEBVD 为慢性活动性 EB 病毒病)

能出现 HLH 合并症,两者之间既相互独立又密切相关^[12,13]。对于临床进展快、迅速出现器官功能衰竭的 EBV-LPDs 患者,需高度警惕 HLH 可能,应加强 HLH 相关各项指标(如 sCD25、血清铁蛋白和 LDH 等)的动态监测。

同时,EBV 也可以作为诱发因素与其他 HLH 合并存在,比如原发性 HLH 患者存在原发性 HLH 相关基因缺陷(如 UNC13D、SH2D1A 等突变)时,EB 病毒可以作为 HLH 的特异性/非特异性驱动因素,导致淋巴细胞和巨噬细胞的过度增殖活化,引发具有潜在遗传易感性的患者出现 HLH^[14,15]。

非肿瘤非原发性 EBV-HLH 继发于 EBV 的原发感染或感染再激活,无潜在的肿瘤发生,无原发性 HLH 相关基因缺陷。患者可存在结缔组织疾病或非 EBV 的其他感染等。

因此,EBV 相关 HLH 的诊断和鉴别诊断极易和其他 EBV 相关疾病重叠而混淆不清,起病急,病情重,预后差,使其成为当代医学最严峻的挑战之一。

二、EBV 相关 HLH 的诊断

EBV 相关 HLH 的诊断主要包括 HLH 的诊断和 EBV 感染两个方面:符合 HLH-2004 诊断标准的同时,有活动性 EBV 感染的临床证据,且除外其他因素导致的 HLH^[16]。当患者出现不明原因的持续发热,外周血细胞减少,伴脾肿大或肝功能异常时应怀疑 HLH 的可能^[1],其诊断主要依据国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 诊断标准,符合诊断标准的患者,及早进行病因筛查,指导后续治疗^[17]。EB 病毒感染的证据需要外周血和血浆中检测出 EBV-DNA,或组织病理检查 EBER(+)。高水平 EBV-DNA 拷贝数的 HLH 患者提示诊断 EBV 相关 HLH,基因测序、组织病理活检、EBV 感染靶细胞的鉴定等检查可协助其进一步鉴别诊断及预后评估等,见图 1。

1. EBV DNA 拷贝数检测:目前临床常用的 EBV DNA 拷贝数检测主要包括:外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中 EBV DNA 拷贝数和血浆 EBV DNA 拷贝数。两者均可反应患者的 EB 病毒感染状态,帮助诊断 EBV 相关疾病,但血浆 EBV DNA 拷贝数可能特异性更高。本中心研究数据也支持区分血浆和 PBMC EBV DNA 拷贝数:血浆 EBV DNA 拷贝数在 CAEBV 活动性判断、EBV 相关疾病疗效评估、HLH 发生监测等方面均显著优于 PBMC EBV DNA 拷贝数^[18]。这可能是因为前者检测的是血浆中游离的 EB 病毒片段(主要来源于凋亡的 EB 病毒感染细胞),而后者反映的

是存活淋巴细胞中的 EB 病毒载量^[19,20]。因此,建议 EBV 相关 HLH 的诊断和疗效评估过程中同时进行 PBMC 和血浆 EBV DNA 拷贝数检测。

2. EBV 感染的主要靶淋巴细胞的鉴定:EB 病毒可感染 B、T、NK 细胞,鉴别 EBV 感染的主要靶细胞对疾病的分型、治疗决策的指导、疗效评估和预后判断至关重要^[21]。目前 EBV 感染细胞的鉴定技术已逐步应用于临床,以指导患者的个体化治疗。主要包括 EBV-sorting PCR、EBV-sorting FISH 和 EBV Flow FISH 等,可通过磁珠分选各系淋巴细胞亚群,然后通过 PCR 定量各系细胞的 EBV DNA 拷贝数;或者流式细胞术结合荧光免疫杂交等,从而鉴定 EBV 感染的主要靶细胞^[22]。

3. 免疫细胞功能评估:在 EBV-HLH 的病理生理过程中,T 和 NK 淋巴细胞扮演了重要角色,EBV 感染的 T/NK 细胞可表现出异常表型,淋巴细胞的功能和活性与患者预后密切相关^[12,23,24]。因此,建议对 EBV-HLH 患者进行 NK 细胞活性检测、NK 细胞 CD107a 脱颗粒检测(静息、活化)、以及 NK、CTL 细胞穿孔素、颗粒酶检测等,综合评估患者的免疫状态,CTL 细胞和 NK 细胞功能缺陷的患者提示病毒清除能力减弱,病情恶化风险更高。

4. 基因诊断:近年来基因检测技术飞速进展,排查可导致原发性 HLH 的免疫缺陷相关基因,部分 EBV-HLH 存在的遗传学异常,也可能成为 EBV-HLH 的诱因之一,并与不良预后相关。为了通过基因检测对 EBV-LPDs 患者进行更加精准的诊断和风险分层,本中心建立基因突变图谱及分型分类,回顾性收集了 171 例 EBV-LPDs 患者的临床数据,进行了与淋巴细胞毒性相关基因的靶向测序研究,结果显示相较于健康人群,EBV-LPDs 患者携带有更多的淋巴细胞毒性相关基因突变,携带相关基因种系突变的 EBV HLH 患者的 3 年总生存率显著低于无突变患者^[25]。另一项整合了全外显子测序和靶向测序数据的回顾性研究纳入了 46 例 EBV-HLH 和 73 例 CAEBV-T/NK(19 例合并 HLH)患者,发现患者突变基因涉及 RIG-I 样受体(RLR)通路(IFIH1 和 DDX3X),表观遗传调节因子基因(TET2、KMT2D、ARID1A、BCOR、DNMT3A 和 CREBBP)以及 JAK/STAT 信号通路(STAT3、JAK2、STAT5A、SOCS1)等,携带相关突变的患者 HLH 发生率更高,总生存率更低^[26]。因此 EBV-HLH 的早期分层至关重要,应尽早考虑为具有高风险遗传特征的患者提供更积极的治疗。

三、EBV 相关 HLH 的治疗

EBV-HLH 的治疗目标分为两个层次:短期迅速控制危及生命的炎症风暴和长期清除 EBV 感染,纠正潜在免疫缺陷以防复发。针对 EBV-HLH,国内指南提出了基于 EBV 感染淋巴细胞亚群的分层治疗策略^[1]:对于 EBV 主要感染靶细胞为 T、NK 细胞或多系受累的患者,首选化学治疗 ± 靶向免疫治疗,后续根据患者年龄及前期治疗反应,综合评估是否需要接受异基因造血干细胞移植(allogenic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT);对于 EBV 主要感染靶细胞为 B 淋巴细胞的 HLH 患者,首选糖皮质激素 ± 芦可替尼 ± 静脉注射免疫球蛋白,若疗效不佳,可考虑加用利妥昔单抗的方案。此外,需警惕中枢神经系统的受累。

(一) 一线治疗:HLH-1994

HLH-1994 方案是指南推荐的首选化疗方案,一旦符合 HLH 诊断标准,应立即开始治疗,主要药物包括依托泊苷(etoposide, VP-16)和地塞米松,具体可参考中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)中的治疗方案。依托泊苷通过抑制拓扑异构酶 II,导致双链 DNA 断裂而发挥作用,可选择性耗尽活化的 T 细胞,导致炎性细胞因子受到抑制,并提高生存率^[27]。既往研究表明:EBV 相关 HLH 对依托泊苷反应较好,应早期使用,尤其对于成人患者,初始治疗是否包括依托泊苷对 EBV-HLH 患者预后具有显著影响^[28]。

(二) 挽救治疗

尽管 HLH-94/04 治疗方案改善了 EBV-HLH 患者的生存情况,但仍有 30% 的患者对标准治疗方案无反应^[29]。成人继发 EBV-HLH 患者 5 年总生存率仅为 25%,预后很差,而且治疗后疾病进展率高达 77.5%^[30]。难治性 EBV-HLH 患者建议尽早接受挽救治疗。

1. DEP/L-DEP:Wang 等^[31]使用脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙联合(liposomal doxorubicin, etoposide, and high-dose methylprednisolone, DEP)方案治疗难治性 EBV-HLH,总缓解率(overall response rate, ORR)为 72.7%。在此基础上,他们又提出改良的 L-DEP 方案(联合培门冬酶)挽救治疗难治性 EBV-HLH,ORR 为 85.7%,而且可有效降低患者的 EBV-DNA 载量,成为连接 HSCT 的桥梁。此外,也有研究探索了该方案作为一线治疗的潜力,虽然 L-DEP 方案展示出 75.6% 的总体缓解率,但其长期预后较差^[32]。

2. 芦可替尼(ruxolitinib):JAK-STAT 信号通路的过度激活,是 HLH 发病机制的核心和治疗的关键靶点。芦可替尼是 JAK1/2 抑制剂,可通过抑制 JAK-STAT 通路,阻断 IFN- γ 的信号转导和其他 HLH 关键促炎细胞因子的产生,以控制 EBV-HLH 活化进展。芦可替尼单药治疗方案在儿童初诊 EBV-HLH 患者中展示出优异的疗效(ORR 为 87.5%,CR 率为 58.3%),部分儿童患者甚至可以治愈^[16]。对于成人复发/难治 EBV-HLH 患者,有研究表明芦可替尼在抑制炎症状态方面也显示出一定的疗效(68% 患者对芦可替尼有反应)^[33];但患者治疗前后 EBV-DNA 水平保持不变,因此仍然需要尽快桥接 HSCT 以提高患者长期生存率。

3. 依马利尤单抗(emapalumab):作为全球首个获批治疗原发性 HLH 的靶向药物,依马利尤单抗与游离和受体结合型的干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)结合后,可抑制 JAK-STAT 信号通路的传导,能有效中和 IFN- γ 且控制过度炎症反应^[34],低毒高效。在 HSCT 前使用依马利尤单抗可降低 HLH 患者移植后混合嵌合的发生率,提高无干预生存^[35]。在 EBV-HLH 患者,尤其是难治人群可观察到血浆 IFN- γ 的明显升高,所以依马利尤单抗在 EBV-HLH 的治疗上也存在很好的应用前景。目前已有少量病例报道依马利尤单抗成功治疗 EBV-HLH^[36,37],期待进一步的临床试验。

4. PD-1 抑制剂:PD-1 单抗可抑制 PD-1 与 PD-L1 之间的相互作用,可逆转 EB 病毒相关的免疫抑制,恢复 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性功能,有助于清除 EBV 感染和减缓 HLH 发展进程^[4]。华西医院的一项研究报道,7 例使用 PD-1 单抗治疗的复发/难治 EBV-HLH 患者中有 5 例患者达到完全缓解,其中 4 例患者的 EBV-DNA 完全转阴^[38]。另一项回顾性研究显示,PD-1 单抗和芦可替尼联合治疗 EBV-HLH 显示半数患者可在 1 个月内达到 CR^[39]。但是 PD-1 抑制剂治疗 HLH 的同时也存在短期内加重 HLH 的可能,需谨慎应用。另外有研究表明,PD-1 抑制剂会增加骨髓移植患者的早期移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),建议移植前至少停用 6 周^[40]。

5. 利妥昔单抗:利妥昔单抗作为一种可迅速消耗成熟 B 细胞的抗 CD20 单克隆抗体,主要用于治疗以 B 淋巴细胞被感染的 EBV-HLH。美国一项多中心回顾性研究纳入 42 例应用含利妥昔单抗方案治疗的 EBV-HLH,43% 患者获得临床改善,EBV-

DNA 显著下降^[41]。另一项回顾性分析纳入了 15 例接受含利妥昔单抗方案治疗的 EBV-HLH 患者,10 例 EBV 感染细胞以 B 细胞为主的患者 EBV-DNA 迅速转阴,而其余 5 例以 T/NK 细胞为主的患者治疗前后 EBV-DNA 无明显下降趋势^[42]。

6. 其他靶点:近年来 HLH 的治疗方法日益增多,这些新型药物主要可通过细胞因子阻断或免疫细胞耗竭发挥作用。除上述提到的几种药物外,JAK1 抑制剂(如戈利昔替尼)、BCL-2 抑制剂(如维奈克拉)等也在探索性应用中。2025 年美国血液学会年会公布了多项戈利昔替尼相关研究成果,戈利昔替尼可精准靶向 JAK-STAT 通路,降低炎症反应^[43];小样本回顾性研究也表明该药物在继发性 HLH 的患者中展示了较好的缓解率(77.8%,7/9),基线 EBV-DNA 阳性的 10 例患者中,6 例治疗后转阴^[44]。此外,有个案报道维奈克拉联合 PD-1 阻断剂和芦可替尼成功治疗难治性 EBV-HLH,这可能是因为维奈克拉的促凋亡效应以及与 PD-1 的协同作用,实现 EB 病毒清除和 HLH 的快速控制^[45]。IL-1 受体拮抗剂(如阿那白滞素)可通过竞争性结合 IL-1 受体,阻断 IL-1 α/β 的促炎效应,控制细胞因子风暴,亦被推荐应用于继发性 HLH 的治疗^[1]。

(三) 异基因造血干细胞移植

造血干细胞移植是治愈 EBV-HLH,尤其是复发难治性 EBV-HLH 的主要手段。即使病因并未明确,患者一旦确诊 HLH 就应开始积极寻找供者,因为发病至移植的时间间隔是影响预后的关键因素。研究表明,EBV 感染 T/NK/多系淋巴细胞的成人 EBV-HLH 患者^[46],5 年总生存率(overall survival rate,OS 率)为 25.0%;HSCT 显著提高了 EBV-HLH 患者的生存(5 年 OS 48.7% vs 16.2%),并降低了 HLH 的复发率(22.8% vs 36.7%)。该研究团队认为:对于初始治疗后达到部分缓解的患者,强烈推荐 HSCT;即使达到 CR,也应高度警惕复发风险。

四、总结

EBV 相关 HLH 是成人 HLH 中最常见的类型,进展快,预后差,死亡率高。基因测序技术的进步、EBV sorting 等检测的临床普及,以及各类靶向药物的上市,使 EBV-HLH 的精准诊治取得了新的进展。EBV 相关 HLH 的早期分层至关重要,在控制 HLH 的基础上应积极治疗原发病,尽早考虑为具有高风险遗传和临床特征的患者提供 HSCT 等治疗。未来仍需积极探索安全有效的治疗措施,相信随着新的治疗方法的不断研发,可以为更多的 EBV-HLH 患

者带来生存希望。

参考文献

- 1 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(20):1492-1499.
- 2 Henter JL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. N Engl J Med, 2025,392(6):584-598.
- 3 Ji H, S N, N B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood,2026,147(10):1037-1047.
- 4 Xu L,Guo X,Guan H. Serious consequences of Epstein-Barr virus infection:Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Int J Lab Hematol, 2022,44(1):74-81.
- 5 Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Immunol,2017,8:1902.
- 6 Young LS,Rickinson AB. Epstein-Barr virus:40 years on[J]. Nat Rev Cancer,2004,4(10):757-768.
- 7 Smith NA,Coleman CB,Gewurz BE,et al. CD21 (complement receptor 2) is the receptor for Epstein-Barr virus entry into T cells[J]. J Virol,2020,94(11):e00428-20.
- 8 Wang J,Su M,Wei N,et al. Chronic active Epstein-Barr virus disease originates from infected hematopoietic stem cells[J]. Blood,2024,143(1):32-41.
- 9 Dunmire SK,Verghese PS,Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection[J]. J Clin Virol,2018,102:84-92.
- 10 Taylor GS,Long HM,Brooks JM,et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease[J]. Annu Rev Immunol,2015,33:787-821.
- 11 El-Mallawany NK,Curry CV,Allen CE. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus:a complex relationship with diverse origins,expression and outcomes[J]. Br J Haematol,2022,196(1):31-44.
- 12 Montes-Mojarro IA,Kim WY,Fend F,et al. Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations:Morphological features and differential diagnosis[J]. Semin Diagn Pathol,2020,37(1):32-46.
- 13 Ababneh E,Saad AM,Crane GM. The role of EBV in haematolymphoid proliferations:Emerging concepts relevant to diagnosis and treatment[J]. Histopathology,2021,79(4):451-464.
- 14 Latour S,Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus:Lessons from genetic diseases[J]. Immunol Rev,2019,291(1):174-189.
- 15 Sacco KA,Notarangelo LD,Delmonte OM. When to suspect inborn errors of immunity in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders[J]. Clin Microbiol Infect,2023,29(4):457-462.
- 16 Zhang Q,Zhao YZ,Ma HH,et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood,2022,139(24):3493-3504.
- 17 Jordan MB,Allen CE,Weitzman S,et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood,2011,118(15):4041-4052.
- 18 Zheng M,Bao Y,Wang J,et al. The superiority of Epstein-Barr virus DNA in plasma over in peripheral blood mononuclear cells for monitoring EBV-positive NK-cell lymphoproliferative diseases[J]. Hematol Oncol,2022,40(3):381-389.
- 19 Veglia F,Perego M,Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. Nat Immunol,2018,19(2):108-119.
- 20 Fujiwara S,Nakamura H. Chronic active Epstein-Barr virus infection;

- Is it immunodeficiency, malignancy, or both? [J]. *Cancers*, 2020, 12 (11): 3202.
- 21 Zhang P, Zeng C, Cheng J, et al. Determination of Epstein-Barr virus-infected lymphocyte cell types in peripheral blood mononuclear cells as a valuable diagnostic tool in hematological diseases[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(5): ofz171.
- 22 Fournier B, Boutboul D, Bruneau J, et al. Rapid identification and characterization of infected cells in blood during chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (11): e20192262.
- 23 McCall CM, Mudali S, Arceci RJ, et al. Flow cytometric findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137 (5): 786-794.
- 24 Shi J, Chu C, Yu M, et al. Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus[J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 3.
- 25 Guan YQ, Shen KF, Yang L, et al. Inherited genetic susceptibility to nonimmunosuppressed Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in Chinese patients [J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3): 482-490.
- 26 Luo H, Liu D, Liu W, et al. Clinical and genetic characterization of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 1096-1109.
- 27 Pommier Y, Leo E, Zhang H, et al. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs[J]. *Chem Biol*, 2010, 17 (5): 421-433.
- 28 Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(5): 717-723.
- 29 Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2367-2373.
- 30 Yoon JH, Park SS, Jeon YW, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy[J]. *Haematologica*, 2019, 104 (2): 269-276.
- 31 Wang J, Wang Y, Wu L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 84.
- 32 Chen L, Wang J, Wang Z. L-DEP regimen is effective as an initial therapy for adult EBV-HLH [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101 (11): 2461-2470.
- 33 Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212.
- 34 Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1811-1822.
- 35 Verkamp B, Jodele S, Sabulski A, et al. Emapalumab therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis before reduced-intensity transplantation improves chimerism[J]. *Blood*, 2024, 144(25): 2625-2636.
- 36 Song Y, Li W, Wu D, et al. Successful treatment of refractory EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with combined emapalumab and PD-1 blockade[J]. *J Clin Immunol*, 2024, 44(3): 70.
- 37 Wang W, Yuan X, Yu L, et al. Emapalumab as a therapeutic intervention for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103 (39): e39880.
- 38 Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 826-833.
- 39 Xu Y, Li W, Gan J, et al. An analysis of sintilimab combined with ruxolitinib as compassionate therapy for 12 adults with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102 (12): 3325-3333.
- 40 Herbaux C, Merryman R, Devine S, et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: Taming a necessary evil[J]. *Blood*, 2018, 132(1): 9-16.
- 41 Chellapandian D, Das R, Zellei K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 376-382.
- 42 Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immunochemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107606.
- 43 Wu Y, Sun X, Kang K, et al. Effects of golidocitinib and gecacitinib in mouse models of primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2025, 146(Supplement 1): 1215-1215.
- 44 Li H, Yang J, Tang Y, et al. Dual anti-HLH and antitumor efficacy of golidocitinib in relapsed/refractory PTCL-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective safety and activity analysis[J]. *Blood*, 2025, 146(Supplement 1): 6303-6303.
- 45 Song Y, Yang X, Wu Q, et al. Successful combined venetoclax to PD-1 blockade and ruxolitinib for refractory Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2025, 206 (1): 357-360.
- 46 Yao S, He L, Suolitiken D, et al. Transplantation in adult patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Yes or no? [J]. *Blood*, 2024, 144(20): 2107-2120.

(2026-01-13 收稿)