



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.020

· 继续教育园地 ·

异基因造血干细胞移植治疗慢性活动性 EB 病毒感染的研究进展

明茜 肖毅

[关键词] 慢性活动性 EB 病毒感染; 异基因造血干细胞移植; 减低剂量预处理方案

慢性活动性 EB 病毒感染 (CAEBV) 是 EB 病毒相关的 T/自然杀伤 (NK) 细胞增殖性疾病的亚型, 表现为持续或反复发生的传染性单核细胞增多症样症状。该病多分布于亚洲东部, 近来在欧美地区也有发现。常见发病人群为儿童及青少年, 成人也可患病。不同于主要感染 B 细胞的原发性 EB 病毒相关的淋巴瘤细胞增殖性疾病, CAEBV 无自限性, 进展时可发生噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症 (HLH) 及对化疗效果不佳的恶性血液肿瘤, 具有侵袭性、致命性。化疗在一定程度上虽可减缓 CAEBV 的进程, 但若不予异基因造血干细胞移植 (Allo-HSCT), 儿童和青少年患者多在 10~15 年内死亡, 成人患者进展更快, 多在 5 年内死亡。其他治疗方法如程序性死亡受体 1 (PD-1) 免疫检测点阻滞剂、EBV 特异性杀伤 T 细胞 (EBV-CTL)、蛋白酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂等也有一定疗效, 但存在易复发、治疗效果个体差异较大等问题。目前认为 Allo-HSCT 是唯一可彻底清除 EB 病毒感染阳性的 T/NK 细胞 (EBV⁺-T/NK) 的治疗方式, 且随着 CAEBV 发病及进展机制逐渐明确及临床治疗经验不断积累, Allo-HSCT 在治疗 CAEBV 上也取得一定进展。本文主要围绕 CAEBV 的 Allo-HSCT 治疗及围术期处理进行综述, 以期为指导临床提供帮助。

一、CAEBV 发生的机制

1. CAEBV 的特征: CAEBV 的主要临床表现包括发热、肝功能损伤、肝脾肿大、全血细胞减少^[1], 且由于 EBV⁺-T/NK 细胞的直接侵犯及引起的炎症反应导致血管炎, 浸润组织、器官, 引起器官功能衰竭, 这种性质使 CAEBV 被定义为侵袭性、肿瘤性疾病。研究认为, CAEBV 患者的 EBV⁺-T/NK 细胞呈克隆性增殖, 如不干预最终将发展成为淋巴瘤或白血病^[2]。

2. T/NK 细胞感染 EB 病毒的机制: EB 病毒通常情况下感染 B 细胞, 而在 CAEBV 中, T/NK 细胞为主要受累细胞。体外实验结果显示, EB 病毒可通过结合 B 细胞表面的 CD21 感染 B 细胞, 活化的 T/NK 细胞通过与 EB 病毒感染阳性的 B 细胞耦联, 通过突触转移作用, 获得暂时的弱 CD21 表达, 使 EB 病毒可通过 CD21 感染 T/NK 细胞^[3]。此外, 可以检测到 CAEBV 患者体内细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的数量下降及功能衰竭, 不能有效清除 EBV⁺-T/NK 细胞, 这种免疫抑制状态也促进了 EB 病毒的

持续感染。

3. EBV⁺-T/NK 细胞抗凋亡信号传递机制: 有研究指出, EBV⁺-T/NK 细胞中抑制细胞凋亡信号的异常激活, 如 Imadome 等^[4]发现 EBV⁺-T/NK 细胞表面表达 CD40。由于活化的 T 细胞表面表达 CD40 配体 (CD40L), 当 CD40 与 CD40L 结合时, 可激活细胞内信号传递通道, 抑制 T 细胞凋亡^[5]。CD137 也被发现表达在 EBV⁺-T/NK 细胞表面, 同样的作用机制与 CD137L 结合以抑制 EBV⁺-T/NK 细胞的凋亡。多项研究发现在 CAEBV 中 EBV⁺-T/NK 细胞内核因子 (NF)- κ B、信号转导和激活转录因子 3 (STAT3) 持续活化^[6-7]。NF- κ B 是 CD40 和 CD137 的下游传递途径, 还可诱导炎症细胞因子, 如干扰素 (IFN)- γ 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和白细胞介素 (IL)-6; STAT3 是介导增殖和抗凋亡的转录活性因子, 也介导细胞因子信号传递的下游信号通路^[8]。

4. EBV⁺-T/NK 细胞抗凋亡基因突变机制: 目前认为体细胞突变积累是 EBV⁺-T/NK 细胞抗凋亡的主要方式。Okuno 等^[9]应用全外显子测序 (WES) 检测 CAEBV 患者的外周血淋巴细胞, 发现 16% 的患者 (14/83) 携带突变基因 DDX3X, 且发现有该基因突变患者的总生存 (OS) 率低于非携带者。同时还观察到其他基因突变, 包括 KMT2D (4.8%)、BCOR/BCORL1 (3.6%)、KDM6A (3.6%)、TET2 (2.4%)。也有研究指出种系突变的作用也不可忽视, 认为 SH2D1A 或 XIAP 基因的种系突变可能与 CAEBV 有关^[10]。

二、Allo-HSCT 治疗 CAEBV 的进展

1. Allo-HSCT 的必要性: 与 EB 病毒感染相关的其他疾病不同, CAEBV 中 EBV⁺-T/NK 细胞启动了信号传递及基因突变层面的抗凋亡机制, 具有机体无法抑制的自我复制能力, 化疗无法彻底清除 EBV⁺-T/NK 细胞。Sawada 等^[11]指出, Allo-HSCT 通过将供者免疫细胞植入患者体内, 过继供者免疫功能, 重建患者免疫系统, 以此来杀伤患者体内的 EBV⁺-T/NK 细胞。目前临床治疗上多推荐 Sawada 等建立的“三步法”, 即先使用免疫抑制剂, 抑制患者机体过度反应的免疫状态; 然后通过多药联合化疗, 减少 EBV⁺-T/NK 细胞, 为 HSCT 搭建桥梁; 最后通过 Allo-HSCT 治疗进行免疫系统重建^[12]。

2. Allo-HSCT 时机的选择: 目前认为在 CAEBV 的非进展期进行移植疗效明显优于进展期。如患者发生高热、肝功能衰竭、肾功能衰竭、休克、进展性皮肤病灶、血管炎、葡萄膜炎等并发症时, 移植效果并不理想^[13-14]。Sawada 等^[13]于 2017 年发表

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873444); 湖北省卫生健康委员会面上项目 (WJ2019M126)

通讯作者: 肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

的研究结果显示,63 例非进展期移植患者的 3 年 OS 率为 $(87.3 \pm 4.2)\%$;13 例患者在进展期给予挽救性移植,其 3 年 OS 率为 $(16.7 \pm 10.8)\%$ 。因此,当患者确诊为 CAEBV 后(诊断标准参考日本卫生部 2016 新版 Okano 诊断指南^[3]),尚未进入进展期时为最佳移植时期。此时应尽早给予 Allo-HSCT,以获得更佳治疗效果。

3. 供者的选择:在供者的选择方面,目前推荐人类白细胞抗原(HLA)相合的亲缘供者,移植技术的发展使非血缘相合及亲缘半相合供者也符合要求。当没有 HLA 相合的供者时,脐带血移植也可作为备选方案,但脐带血的植入失败率较高^[11]。CAEBV 患者移植前必须行 WES,以排除常见的免疫缺陷基因,此外在挑选亲缘供者时,也应排除含有该免疫缺陷基因的供者。尤其亲缘供者与患者有相似的遗传背景,在基因水平可能有相同的缺陷,使供者 T/NK 细胞对 EB 病毒同样有易感性,可能导致移植后供者细胞来源的疾病复发。

4. Allo-HSCT 前化疗方案:Sawada 等^[12-13]指出,多药化疗是移植前重要的准备措施,可抑制疾病进展,安全桥接移植,提高植活率和降低移植后复发。第一步推荐使用免疫抑制治疗:当发生 HLH 时,使用依托泊苷控制进展;当外周血 EBV-DNA 高定量时,免疫抑制治疗间期使用泼尼松龙和环孢素 A。第二步采用多药化疗方案:主要目的是抑制 EBV⁺-T/NK 细胞的增殖,一线使用改良的 CHOP 方案(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+泼尼松龙),二线使用 ESCAP 方案(依托泊苷+阿糖胞苷+左旋门冬酰胺酶+甲泼尼龙+泼尼松龙),当发生 HLH、肝功能衰竭、细胞因子风暴和 T 细胞淋巴瘤等并发症时使用 Capizzi 方案(阿糖胞苷+左旋门冬酰胺酶+泼尼松龙)。Sanacore 等^[15]在血液恶性肿瘤患者移植前 2 周使用总量 4.5 mg/kg 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG,1 mg/kg, -16 d,3.5 mg/kg, -15 d),检测到移植当日血清中 ATG 浓度 $<1 \mu\text{g/ml}$,使患者通过 ATG 预先低强度抑制免疫功能,并认为这种方法可以选择性地清除患者体内的 T 细胞,促进供者细胞的成功植入。Yonese 等^[16]在近期发表的日本全国性调查中指出,接受化学疗法后进行 Allo-HSCT 治疗患者的 3 年 OS 率低于仅经 Allo-HSCT 治疗的患者(65%比 82%)。但接受化疗的治疗组可能包含更多严重的病例,而仅接受 Allo-HSCT 的治疗组中症状进展缓慢的非严重病例更多,因此也无法证明单纯移植的疗效优于化疗后移植。但可以确定的是,非进展期进行移植的疗效明显优于进展期,因此需在移植前控制疾病活动性^[17]。移植前控制病情不仅局限于化疗,新兴的免疫治疗(如 PD-1 免疫检测点阻滞剂)在降低移植前感染和严重不良反应的发生率上可能有明显优势,未来有待临床研究加以论证。

5. 移植前预处理方案:无论是使用减低剂量预处理方案(RIC)还是清髓性预处理方案(MAC)进行移植前预处理,移植后疾病的复发率均低于 5%^[13]。目前多推荐 RIC 方案,希望在追求移植抗肿瘤(GVL)效应的同时减低预处理对机体的毒性作用。早期有研究认为,在进展期使用 MAC 方案效果更好,仅在 CAEBV 处于非进展状态时,RIC 方案的疗效才明显优于 MAC 方案^[18]。有研究认为,对于进展期病例也可先采用多药化疗以控制疾病后给予 RIC 方案,治疗效果明显优于 MAC 方

案:54 例接受 RIC 方案(标准 RIC 方案:氟达拉滨+美法仑+ATG+泼尼松+依托泊苷)与 9 例接受 MAC 方案(全身放疗+环磷酰胺+依托泊苷)患者的 3 年 OS 率分别为 $(90.7 \pm 4.0)\%$ 和 $(66.7 \pm 15.7)\%$ ^[12]。

6. 移植并发症:CAEBV 患者接受 Allo-HSCT 后可能出现肝窦阻塞综合征(SOS)、移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)、HLH 等严重移植并发症。Allo-HSCT 后 TA-TMA 的发生主要与 II~IV 度移植抗宿主病(GVHD)、巨细胞病毒血症、肝功能衰竭和消化道出血有关^[19];SOS 的发生与肝功能衰竭、铁过载、血小板延迟植入、预处理药物不良反应等有关^[20];HLH 的发生被认为是治疗效果不佳的体现,与疾病进展或复发、非亲缘全相合移植、ATG 的使用、供者 EB 病毒感染状态等有关^[21]。目前虽无系统分析提示 CAEBV 移植后并发症的发生率与其他恶性血液系统疾病有明显区别,但有多项临床研究结果显示 CAEBV 更易发生上述并发症,提示原因可能是其原发疾病易导致内皮细胞损伤及多器官功能衰竭,且病情易发生进展,从而导致患者移植前基础状况差。

7. 移植后外周血单个核细胞(PBMC)EBV-DNA 定量检测:外周血中检测到 EBV⁺-T/NK 细胞是 CAEBV 的特征表现,在成功移植后,PBMC EBV-DNA 定量也可转阴^[14]。因此,不仅移植前需关注 CAEBV 患者的 PBMC EBV-DNA 定量,移植后也应密切监测。但当移植后 EBV-DNA 高定量时,不一定为疾病复发,也可能与移植后 B 细胞感染 EB 病毒相关^[10],因此还要通过聚合酶链反应细胞分选(Sorting-PCR)来确定 PBMC 中 EBV-DNA 高定量的淋巴细胞亚群:若来源于 B 细胞,更应警惕移植后淋巴增殖性疾病发生的可能;若仍来源于 T/NK 细胞,则考虑复发可能。当考虑疾病复发可能时,不仅需考虑自身 EBV⁺-T/NK 细胞重新增殖复发,也要考虑其是否为供者来源。由于具有相同的遗传背景,供者来源的复发主要为亲缘供者,但也有病例报道无关供者所致的疾病复发^[22]。同时,以上证据也强烈提示 CAEBV 供者在移植前应尽可能进行免疫缺陷基因的筛查,以避免移植后再次发生 CAEBV 的可能。

综上所述,由于 CAEBV 是一类恶性程度高且易进展为淋巴瘤或白血病的克隆性 T/NK 细胞增殖性疾病,由于部分患者具有免疫缺陷基因,因此只能通过进行 Allo-HSCT 彻底改变遗传背景,修复免疫缺陷基因,才能清除 EBV⁺-T/NK 细胞,达到治愈疾病的目的。目前关于移植前如何控制疾病使其处于非进展期、预处理方案的选择、移植后并发症的防治、疾病复发的防控等问题仍需深入探索。CAEBV 虽在东亚地区常见,但各中心接诊病例仍为散发状态,迫切需要进行多中心临床研究从而为形成一整套完备可行的移植实践策略提供依据。

参 考 文 献

- [1] Hue SS, Oon ML, Wang S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach[J]. Pathology, 2020, 52(1): 111-127.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [3] Lee JH, Choi J, Ahn YO, et al. CD21-independent Epstein-Barr virus entry into NK cells[J]. Cell Immunol, 2018, 327: 21-25.
- [4] Imadome K, Shirakata M, Shimizu N, et al. CD40 ligand is a critical effector of Epstein-Barr virus in host cell survival and transformation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(13): 7836-7840.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.021

• 继续教育园地 •

终末期肾脏病患者增量血液透析的研究进展

刘炳曼 司晓芸

[关键词] 终末期肾脏病; 增量血液透析; 残余肾功能; 死亡率

在许多西方国家,大部分慢性肾脏病(CKD)患者开始透析时尚存在显著残余肾功能(RKF),其中近一半患者估算的肾小球滤过率($eGFR$) $>10\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 。最初建立的血液透析(HD)方案多为3次/周,3~4 h/次,透析强度较高,且没有考虑患者的RKF水平。透析患者病死率较同年龄健康者高6~8倍,透析治疗后6个月内病死率最高,部分归因于透析频率较高和RKF丧失^[1-3]。增量HD是一种渐进式HD方案,能够延缓RKF下降,可根据患者的需求个体化调整透析剂量,从而减少患者长时间或频繁的透析治疗和改善健康相关的生活质量。增量HD是近年来HD方式的研究热点,本文对终末期肾脏病(ESRD)患者增量HD研究进展进行综述。

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院肾内科

通讯作者:司晓芸,E-mail:lgzk.lxm@163.com

一、增量 HD 的定义

20 世纪 90 年代末,基于尿素动力学模型首次提出了增量 HD 方案^[4]。目前定义的增量 HD 方案包括≤每周 2 次 HD 联合且每次 HD 时间≥3~4 h(在非透析日联合/不联合低蛋白质饮食),或每周≥3 次 HD 且每次时间<3 h^[5]。随着患者 CKD 疾病进展,其 RKF 逐渐下降,需根据具体情况不断调整增量 HD 方案,逐渐过渡到每周 3 次 HD 或频率更高的计划。

国家肾脏基金会-肾脏疾病结果质量倡议(NKF-KDOQI)指南的建议,对有大量肾脏尿素清除率(KRU) [$KRU \geq 3\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$]的患者可行每周 2 次 HD^[6]。2006 KDOQI 指南推荐在出现肾功能不全症状时,当患者 $eGFR < 15\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 即可开始 HD,该指南推荐如果 $KRU > 3\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$,基于达到单室尿素清除指数($spKt/V$) >

- [5] Welch JJG, Schwartz CL, Higman M, et al. Epstein-barr virus DNA in serum as an early prognostic marker in children and adolescents with Hodgkin lymphoma[J]. Blood Adv, 2017, 1(11): 681-684.
- [6] Takada H, Imadome KI Shibayama H, et al. Correction: EBV induces persistent NF-κB activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182682.
- [7] Onozawa E Shibayama H, Takada H, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus33 infection and can be a therapeutic target[J]. Oncotarget, 2018, 9(57): 31077-31089.
- [8] Arora L, Kumar AP, Arfuso F, et al. The role of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and its targeted inhibition in hematological malignancies[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(9): 327.
- [9] 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.
- [10] Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, et al. Systemic Epstein-Barr Virus-Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases With SH2D1A/XIAP Hypomorphic Gene Variants[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 183.
- [11] Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, et al. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(2): 214-221.
- [12] Sawada A, Inoue M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Epstein-Barr Virus-Associated T- or NK-Cell Lymphoproliferative Diseases and Associated Disorders[J]. Front Pediatr, 2018, 6: 334.
- [13] Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Int J Hematol, 2017, 105(4): 406-418.
- [14] Arai A. Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 14.
- [15] Sanacore M, Zhang X, Brown SL, et al. Preferential depletion of host over donor T cells through in vivo decay of active rabbit-anti-thymocyte globulin levels during reduced intensity conditioning[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(6): 829-833.
- [16] Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, et al. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification[J]. Blood Adv, 2020, 4(13): 2918-2926.
- [17] 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.
- [18] Kakinoki Y, Matsuoka S, Hashiguchi J, et al. Successful treatment of immediate allogeneic myeloablative hematopoietic stem cell transplantation from a HLA-mismatched sibling donor for active systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood following primary acute Epstein-Barr virus infection[J]. Clin Case Rep, 2015, 3(4): 231-236.
- [19] Ye Y, Zheng W, Wang J, et al. Risk and prognostic factors of transplantation-associated thrombotic microangiopathy in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a nested case control study[J]. Hematol Oncol, 2017, 35(4): 821-827.
- [20] Cai X, Wu J, Gui RY, et al. Incidence, risk factors and outcomes of sinusoidal obstruction syndrome after haploidentical allogeneic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2019, 98(7): 1733-1742.
- [21] Ali S, AlThubaiti S, Renzi S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a sign of poor outcome in pediatric Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2019, 23(1): e13319.
- [22] 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[J]. Intern Med, 2012, 51(7): 777-782.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:张一冰)