

慢性活动性 EB 病毒感染临床诊断与治疗进展

Progress in clinical diagnosis and treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection

周哲¹ 邵凌云¹ 张文宏¹

[关键词] 慢性活动性 EB 病毒感染; 诊断; 治疗

Key words chronic active EBV infection; diagnosis; treatment

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.003

[中图分类号] R511 [文献标志码] A



专家简介:邵凌云, 复旦大学附属华山医院感染科副主任、主任医师、博士生导师。曾作为访问学者至美国伊利诺大学芝加哥分校微生物与免疫学系进行课题研究。现任上海市医学会感染病学分会副主任委员, 上海市医师协会感染科医师分会副会长, 上海市医学会感染病学分会细菌与真菌学组组长, 上海市微生物学会医学微生物学专委会副主任委员, 上海市医学会结核病学分会委员, 上海市免疫学会感染免疫专委会委员。致力于感染性疾病, 包括 EBV 感染相关疾病的临床和相关研究工作。

慢性活动性 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染 (chronic active EBV infection, CAEBV) 是一种与 EBV 相关的进行性的淋巴增殖性疾病, 其特征是在无明确免疫功能低下的个体中, 出现 EBV 阳性的淋巴细胞克隆性增殖, 导致长时间或反复出现的传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 样症状。CAEBV 是一种多见于儿童和青年人的疾病, 也可在成年人中发现, 发生率低, 死亡率高, 而成年人患者往往进展迅速, 预后更差^[1], CAEBV 的治疗仍是目前临床上的难点问题。

1 病因

CAEBV 是由 EBV 感染所致。EBV 作为第一个发现的人类肿瘤病毒, 世界上超过 90% 的人感染, 第一次接触 EBV 通常是在儿童时期, 一旦感染, 大多数会以无症状的感染形式在 B 淋巴细胞中潜伏, 无法清除^[2]。B 细胞不是 EBV 感染的唯一宿主, 上皮细胞、T 和 NK 细胞也会受到病毒的侵袭。当病毒与宿主之间的平衡被破坏时, 感染会导致一系列 EBV 相关的疾病^[3]。CAEBV 是其中一项预后极差的疾病, 可以浸润多个器官, 导致机体功能障碍。

CAEBV 的发病机制仍未明确, EBV 潜伏于 B 细胞中, 健康人先天免疫反应 (尤其是 NK 细胞) 和

获得性免疫反应 (病毒特异性的 CD4 和 CD8 细胞) 在清除 EBV 感染方面都发挥了关键作用。然而在 CAEBV 患者中 NK 细胞的活性受损且病毒特异性的 T 细胞数量减少, 与健康人相比, CAEBV 患者外周血的 T 细胞克隆显著减少^[4]。EBV 感染 T 和 NK 细胞的途径仍在探索中, 相关的研究显示在体外实验中 EBV 可以感染前体 T 细胞和淋巴祖细胞, 而从单个患者来源的 T 细胞和 NK 细胞感染的 EBV 末端重复数相同, 结果明确表明, 在大多数 CAEBV 患者中, EBV 感染了这些淋巴细胞的共同祖先, 通过 DDX3X 和其他驱动因子突变, 转变为癌前细胞, 最终导致涉及多个细胞谱系的克隆进化^[5]。

2 临床表现

最初发现时认为其为持续性 IM, 故命名为慢性活动性 EB 病毒感染。在 1988 年, Jones 等^[6]首次发现 EBV 感染的 T 细胞发生克隆性增殖。此后, 日本关于 CAEBV 作为一种肿瘤性疾病的报道接踵而至^[7]。系统性 CAEBV 患者部分表现出持续性的 IM 样症状, 包括长期反复发热、肝脾肿大、淋巴结肿大、乏力、贫血等, 部分可出现危及生命的并发症, 如噬血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)、间质性肺炎、恶性淋巴瘤等^[4]。患者表现出高水平的血液 EBV-DNA 升高, 最常累及消化道如肝、脾, 其次为淋巴结、骨髓和皮肤, 其他器官如肺和中枢神经系统等偶有累及。根

¹ 复旦大学附属华山医院感染科 (上海, 200040)

通信作者: 邵凌云, E-mail: lingyun26@fudan.edu.cn

据既往复旦大学附属华山医院病例的回顾,系统性 CAEBV 患者的主要症状和体征是发热(100%)、肝脾肿大(46%)、淋巴结肿大(38%)和 HLH(38%)。主要实验室检查结果与 IM 患者比较,三系显著下降,淋巴细胞亚群中 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞均显著下降^[8]。

除了系统性 CAEBV 之外,还有两种独特的皮肤性 CAEBV:种痘样水疱病样淋巴细胞增生性疾病(hydroa vacciniiforme-like LPD, HV-LPD)和蚊叮咬后出现超敏反应(severe mosquito bite allergy, sMBA),它们与 CAEBV 也有类似的进展,表现为 T 细胞或 NK 细胞的 EBV 感染,伴有克隆性增殖,并能发展为淋巴瘤。2012 年, Kimura 等^[9]提议统一 CAEBV、HV-LPD 和 sMBA 的分类,将其归为 EBV 相关性 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病 EBV-associated T cell and NK-cell lymphoproliferative diseases(EBV T/NK LPD)。

HV-LPD 通常出现在紫外线照射后的皮肤,会出现囊状丘疹,多为自限性疾病,重度 HV-LPD 表现出更广泛的皮肤病变以及全身症状,包括发热、肝肿大等,预后会留下瘢痕。而 sMBA 是在蚊虫叮咬后出现皮肤表现,如红斑、大疱、溃疡及坏死等,以及全身症状,叮咬部位也会留下瘢痕^[10]。尽管 HV-LPD 及 sMBA 多为 EBV 累及异常的 NK 细胞增殖,但也存在 T 细胞感染的病例^[9]。

有趣的是,CAEBV 表现出了明显的地域性。在西方,CAEBV 主要与 B 细胞的感染相关,而东南亚的 CAEBV 主要与 T 细胞和 NK 细胞感染相关^[10]。临床表现和预后与侵袭的部位相关,T 细胞 CAEBV 患者表现出更强的侵袭性疾病和低存活率,NK 细胞 CAEBV 相比之下症状更轻微,但其有更大的倾向转化为侵袭性 NK 细胞白血病或结外 NK/T 细胞淋巴瘤^[10]。

3 诊断标准

2005 年 Okano 等^[7]提出第一个 CAEBV 的诊断指南:持续性和复发性至少 6 个月的 IM 样症状;异常的 EBV 衣壳抗原(virus capsid antigen, VCA)或早期抗原(early antigen, EA)的抗体滴度;在感染的组织中检测到增加的 EBV 基因组,包括外周血;排除其他已知慢性疾病。而在修订的 WHO 标准中,为了更早期发现 CAEBV,将持续时间由 6 个月缩短为 3 个月,按照 WHO 标准确诊的 CAEBV 患者必须同时满足以下标准^[11]: I 持续或反复发作 3 个月以上的 IM 样症状; II EBV 感染及引起组织病理损害的证据,满足下列条件之一: ①外周血单个核细胞中 EBV-DNA 水平高于 $5 \times 10^{2.5}$ 拷贝/mL,或血清/血浆 EBV-DNA 阳性; ②受累组织中 EBV-EBER 原位杂交阳性或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性; ③Southern 杂交在

组织或外周血细胞中检测出 EBV-DNA; ④排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现。值得注意的是,即使在病程中出现 EBV-HLH 或进展为 EBV 阳性 T 或 NK 细胞淋巴瘤/白血病,CAEBV 的最初诊断也不会改变。

在修订的 WHO 诊断指南中,关于 EBV 感染细胞表型的检测,推荐进行组合分析,可通过免疫荧光染色、免疫组织学染色或者流式细胞术或抗体偶联磁珠分选、定量实时聚合酶链反应(qPCR)等方法发现 EBV。由于 CAEBV 不表现为实体肿瘤,活检相对困难,并且许多患者表现出血小板减少症也增加了活检的挑战。因此,通过外周血诊断是目前应用最广的方法。据日本全国性的调查显示,抗体偶联磁珠分选是最常见的诊断方法,仅有 9% 的患者是通过组织学活检成功诊断的^[12]。使用外周血诊断的优势在于标本的可获得性比较强,暨 2016 年 WHO 标准化了 EBV qPCR 检测方法后,通过全血或血浆/血清的样本来检测 EBV-DNA 得到世界范围内的重视^[13]。目前认为血浆/血清中 EBV-DNA 载量不仅对 CAEBV 的诊断有重要作用,对疾病转归的判别也有不可忽视的提示作用^[14]。

由于 EBV 感染的细胞不同,B 和 NK、T 细胞 CAEBV 治疗方案不同、预后不同,因此在确诊 CAEBV 后可以通过确定 EBV 感染的细胞来指导临床治疗^[15]。除此以外基因筛选也有助于临床治疗方案的确定,如 CD27/CD70 基因缺陷的患者需要尽快进行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)^[16]。

既往诊断标准中包括外周血中 EBV-VCA 或 EB-EA 抗体水平升高^[10];然而,外周血中 EBV-DNA 水平升高对 CAEBV 的特异性高于 EBV-VCA 或 EB-EA 抗体水平升高,因此新版诊断标准中不再对 EBV-VCA 或 EB-EA 进行定义^[4]。

4 治疗进展

CAEBV 目前缺乏有效的治疗方式,患者通常死于疾病进展的过程。免疫调节剂大多无效,而糖皮质类固醇和其他免疫抑制剂只能暂时改善临床症状,目前治疗方法中 allo-HSCT 是唯一得到肯定的能够治愈 CAEBV 的方法^[17]。B 细胞 CAEBV 相较 T 和 NK 细胞 CAEBV 在治疗上难度小,疗效好,而 T、NK 细胞 CAEBV 目前尚无标准的治疗方案^[18]。由于 CAEBV 具有炎症和肿瘤的特性^[19],治疗应该同时控制二者的发展。一旦进展为淋巴瘤或发生 HLH,患者就会经历致命的进展过程,因此治疗应在出现 HLH 或淋巴瘤之前开始。在治疗方案的选择上,日本学者建立的“三步疗法”,表

明在非活动期 CAEBV 进行 allo-HSCT 优于在活动进展期 CAEBV 进行移植治疗,该方案既适用于儿童,也可在成人中应用^[17]。第一步是免疫调节疗法,第二步是多药联合化疗,第三步是 allo-HSCT,即通过第一步和第二步控制 CAEBV 的进展,再进行第三步的移植治疗^[20-21]。

4.1 免疫调节治疗

目前糖皮质激素、环孢素等免疫抑制剂被用于治疗 CAEBV,但这些免疫抑制剂只起到暂时缓解症状的作用,无法清除 EBV 感染的 T 和 NK 细胞,对整个疾病不会产生持久的效果^[22]。三步疗法把免疫调节治疗作为第一步,当患者被诊断为 CAEBV 时,立即开始第一步治疗,即使用泼尼松龙、环孢素和依托泊苷,抑制活化的 T/NK 细胞,若是无 HLH 的患者可以不使用依托泊苷,患者在治疗后即进入第二步多药联合化疗^[20]。

4.2 多药联合化疗(表 1)

第二步的目的是为了尽可能清除 EBV 感染的 T 和 NK 细胞,提高后续移植的成功率,降低 allo-HSCT 后复发的可能^[20]。目前一线化疗采用改良 CHOP 方案,相对安全,能在一定程度上控制疾病进展,二线化疗采用 ESCAP 方案,骨髓抑制效果比改良 CHOP 方案更强^[21]。

表 1 CAEBV 的三步疗法^[21]

步骤	方案
第一步	目的:抑制活化的 T、NK 和巨噬细胞 方案:泼尼松龙 0.5~2 mg/(kg·d)×7 d/周 依托泊苷 150 mg/m ² ×1 d/周 环孢素 3 mg/kg×2/d×7 d/周
第二步	目的:尽可能消除 EBV 感染的 T/NK 细胞 一线方案:改良 CHOP 方案 长春新碱 1.5 mg/m ² 环磷酰胺 750 mg/m ² 吡柔比星 25 mg/(m ² ·d)×2 d 泼尼松龙 50 mg/(m ² ·d)×5 d 二线方案:ESCAP 方案 依托泊苷 150 mg/m ² 阿糖胞苷 1.5 g/m ² ×8 次 左旋天冬酰胺酶 6000 U/(m ² ·d)×5 d 甲泼尼龙 62.5 mg/m ² ×2/d 泼尼松龙 30 mg/(m ² ·d)×4 d
第三步	HSCT

4.3 allo-HSCT

根除 EBV 感染的 T 或 NK 细胞的唯一有效治疗方式是 allo-HSCT。没有进行 allo-HSCT 治疗的大多数患者由于 HLH、器官衰竭以及恶性淋巴瘤而死亡^[22]。Allo-HSCT 可清除残留的 EBV 感染细胞,重建机体正常的免疫功能^[23]。作为目前

唯一有效的治疗方式,何时开始 allo-HSCT 仍一直未有定论,越来越多的人认为 allo-HSCT 应该在疾病早期即进行,病情活动后再进行移植则预后较差,化疗只是给 HSCT 提供更好的条件^[9]。目前 allo-HSCT 安全性已经大幅度提高,早期进行能显著降低并发症发生率、移植后复发的风险等,极大程度改善预后。且在疾病进展过程中,患者可能从符合 allo-HSCT 条件转变为不符合的情况,从而错失移植机会。但仍有一部分专家认为移植后仍有较大的可能性出现复发^[23],因此建议密切监测病情,在出现临床或实验室结果恶化前暂时不要进行移植。

4.4 其他

除了以上三步疗法的治疗外,还有抗病毒疗法,如更昔洛韦和阿昔洛韦,但抗病毒药物作用有限,一般而言,在病毒感染的早期有效,当 EBV 在细胞中复制并扩散至 T 和 NK 细胞时,现有的抗病毒治疗药物对于 CAEBV 无效。轻中度 CAEBV 患者,通过输注自体 EBV 特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞,可以诱导安全有效的 EBV 特异性的细胞免疫,但其对重度患者的作用有限^[24]。

根据日本 2020 年全国性调查提示,仅接受 HSCT 治疗的患者 3 年生存率为 82%,化疗后 HSCT 为 65%,遗憾的是,仅化疗的 3 年内无一例存活。没有任何病例通过使用糖皮质激素、免疫抑制剂和其他化学疗法的药物治疗,达到成功消除 EBV 感染的 T 细胞或 NK 细胞的目的^[12]。因此,许多研究团队正致力于研究除 HSCT 以外其他能治愈患者的治疗药物和方式,开发新型药物极为迫切。

JAK-STAT 通路是大多数炎症反应的共同通路,既往有学者发现 STAT3 的转录因子在 CAEBV 患者的 EBV 感染的 T 和 NK 细胞中组成性激活,而 JAK1/2 抑制剂芦可替尼(Ruxolitinib)通过竞争性抑制 JAK 激酶来抑制 JAK 活性,从而抑制细胞增殖和炎症细胞因子的产生^[25]。芦可替尼是获批用于治疗骨髓纤维化和真性红细胞增多症的一种药物,最开始发现其在 HLH 的治疗中具有显著的疗效^[26],且有病例报告提示使用芦可替尼治疗 CAEBV 可获得长期生存^[27]。一项单中心、回顾性的研究显示芦可替尼在控制 CAEBV 发热症状中发挥显著的效果,在减少肝损伤和协助血液系统恢复具有一定的作用,但在缩小脾脏肿大和降低 EBV 载量方面并不理想,表明其主要从炎症的层面发挥作用^[28]。目前其在 CAEBV 治疗中的效果及安全性仍在积极验证中。

此外,多种针对程序性死亡受体 1(programmed death 1,PD-1)等免疫检查点的单克隆抗体对 CAEBV 的疗效也处于临床试验阶段。

PD-L1 在 NK/T 细胞淋巴瘤过度表达,并且与 LMP1 呈正相关^[29]。Kwong 等^[30]发现 PD-1 单克隆抗体帕博利珠单抗(pembrolizumab)在 EBV 相关的 NK/T 细胞淋巴瘤患者中效果显著,即使是在左旋天冬酰胺酶治疗失败的患者中也能产生疗效。四川大学华西医院在 7 例复发/难治性 EBV-HLH 患者中使用纳武单抗(nivolumab)治疗,最终 5 例患者达临床缓解,其中有 3 例患者完全清除了淋巴细胞中的 EBV^[31]。以上发现均表明 PD-1 单抗在治疗 EBV 相关的 NK/T 细胞增殖性疾病中的潜力。另外,CC 类趋化因子受体 4(CC chemokine receptor 4,CCR4)在 EBV 感染的 T 和 NK 细胞上表达,CCR4 的单克隆抗体可能对 CCR4 阳性的 CAEBV 有效^[32]。除了 PD-1/PD-L1 以外,CD30、CD38、CD40、IL-10 等与 EBV 相关的免疫治疗靶点也正在进行研究^[33]。

5 总结

CAEBV 发病机制尚不明确,早期诊断困难重重,治疗方案十分有限,其炎症和肿瘤的双属性也为治疗方案的选择增加了难度。目前化疗只是控制炎症、尽可能清除 EBV 感染的淋巴细胞的辅助手段,唯有通过 allo-HSCT 可能达到治愈。CAEBV 侵袭性极高,预后极差,进一步阐明 CAEBV 的发病机制迫在眉睫,以期早日推进新型药物的开发与应用,攻克 CAEBV 这一致命性难题。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus[J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
- [3] Taylor GS, Long HM, Brooks JM, et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33:787-821.
- [4] Kimura H, Cohen JL. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1867.
- [5] Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9):1061-1066.
- [6] Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(12):733-741.
- [7] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Am J Hematol*, 2005, 80(1):64-69.
- [8] 杨小舟, 杨清鑫, 陈宇明, 等. 成人 EB 病毒感染相关性疾病的临床特征及预后分析[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(3):163-167.
- [9] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. *Blood*, 2012, 119(3):673-686.
- [10] Collins PJ, Fox CP, George L, et al. Characterizing EBV-associated lymphoproliferative diseases and the role of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*, 2021, 137(2):203-215.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, et al. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques[J]. *Biologicals*, 2016, 44(5):423-433.
- [14] Yu S, Yang Q, Wu J, et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study[J]. *J Infect*, 2021, 82(1):105-111.
- [15] 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.
- [16] Ghosh S, Köstel Bal S, Edwards ESJ, et al. Extended clinical and immunological phenotype and transplant outcome in CD27 and CD70 deficiency[J]. *Blood*, 2020, 136(23):2638-2655.
- [17] Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1):77-83.
- [18] Dojcinov SD, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV-Positive Lymphoproliferations of B- T- and NK-Cell Derivation in Non-Immunocompromised Hosts[J]. *Pathogens*, 2018, 7(1):28.
- [19] Arai A. Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: The Elucidation of the Pathophysiology and the Development of Therapeutic Methods[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(1):180.
- [20] 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.
- [21] Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic

- active Epstein-Barr virus infection[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(4):406-418.
- [22] Bollard CM, Cohen JI. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease[J]. *Blood*, 2018, 131(26):2899-2905.
- [23] 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.
- [24] Savoldo B, Huls MH, Liu Z, et al. Autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection[J]. *Blood*, 2002, 100(12):4059-4066.
- [25] Onozawa E, Shibayama H, Takada H, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(57):31077-31089.
- [26] Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2019, 134(2):147-159.
- [27] Jin Z, Wang Y, Wang J, et al. Long-term survival benefit of ruxolitinib in a patient with relapsed refractory chronic active Epstein-Barr virus[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8):2003-2004.
- [28] Song Y, Wang J, Wang Y, et al. Ruxolitinib in Patients With Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: A Retrospective, Single-Center Study[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:710400.
- [29] Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):109.
- [30] Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase [J]. *Blood*, 2017, 129(17):2437-2442.
- [31] 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.
- [32] Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, et al. Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for the treatment of EBV-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19):5075-5084.
- [33] Xue W, Zhang M. Updating targets for natural killer/T-cell lymphoma immunotherapy [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(1):52-62.

(收稿日期:2021-11-29)