

- Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis[J]. *Neurologia*, 2008, 23(7):405-407.
- [21] Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2007, 297(14):1568-1576.
- [22] Couri CE, Oliverira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide Levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2009, 301(15):1573-1579.
- [23] 沈山梅, 李莉蓉, 周士海, 等. 自体造血干细胞移植治疗 1 型糖尿病—附一例报告[J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(9):554-556.
- [24] 景 华, 陈文怡, 李克良, 等. 自体造血干细胞回输治疗 1 型糖尿病 2 例[J]. *东南国防医药*, 2009, 11(3):202-206.
- [25] Vonk MC, Marjanovic Z, Van den Hoogen FHJ, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(1):98-104.
- [26] Oosterhout MV, Verburg RJ, Levarht EWW, et al. High dose chemotherapy and syngeneic stem cell transplantation in a patient with refractory rheumatoid arthritis: poor response associated with persistence of host autoantibodies and synovial abnormalities [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(12):1783-1785.
- [27] 王金铠, 张金巧, 常英军, 等. 外周造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病疗效随访[J]. *内科急危重症杂志*, 2005, 11(5):222-229.
- [28] 李亚红, 王黎明, 田丁军, 等. 自体干细胞移植治疗重症肌无力一例报告[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(4):219.
- [29] Craig RM, Traynor A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(Suppl1):S57-59.
- (收稿日期:2010-01-02;修回日期:2010-04-06)
(本文编辑:潘雪飞)

EB 病毒淋巴增殖的治疗进展

王学文

[摘要] EB 病毒(EBV)相关的 B 细胞淋巴增殖是造血干细胞或实体瘤移植后威胁生命的并发症,由于感染 EBV 的 B 细胞过度生长,正常由 EBV 细胞毒 T 细胞控制。在既往数十年中,采取系列测定外周血标本 EBV-DNA 负荷,以辅助确定高危患者和早期诊断淋巴增殖。治疗选择包括调控过度生长的、感染 EBV 的 B 细胞和 EBV 细胞毒 T 细胞反应间的平衡和采取靶向 B 细胞单克隆抗体或化疗。主要挑战仍然是为了确定优先治疗的指征与综合新的和常规的治疗。

[关键词] EB 病毒;淋巴增殖性疾病;细胞毒 T 细胞;单克隆抗体;化疗

中图分类号: R730.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)04-0325-05

EB 病毒(EBV)淋巴增殖性疾病(LPD)是由于 EBV 感染的 B 细胞过度生长,正常由 EBV 特异性细胞毒 T 细胞所控制。LPD 发生在原发性和继发性免疫缺陷,甚至可发生在某些未证明免疫缺陷的患者。本文集中阐述 EB III 型潜伏蛋白启动的 B 细胞增殖,后者在造血干细胞移植(HSCT)或实体器官移植(SOT)继发免疫抑制时发生。要理解淋巴增殖的病因学 and 如何调控免疫系统,首先需了解 EBV 的生物学乃是选择治疗举措的依据。

1 EBV 的生物学

EBV 是一种潜伏的 γ 疱疹病毒,世界上约有 90% 的人群感染该病毒。EBV 原发感染 B 淋巴细胞,在口咽上皮细胞内发生裂解性感染。裂解感染

时病毒 DNA 呈线性滚动复制。可无症状或表现为传染性单核细胞增多症。EBV 是高度免疫原性的,当原发感染时正常人发生强烈的体液和细胞免疫反应,包括 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞成分,以控制原发感染和周期性再活化,后者发生在 EBV 血清学阳性的所有正常人。正常 EBV 血清阳性人群中 EBV 特异性 T 细胞占循环 T 细胞 1% ~ 5%,对 EBV 具特异性。原发感染廓清后,EBV 以游离基因(附加体)的形式持续存在于感染的 B 细胞内,建立以仅表达有限阵列的亚优势 EBV 抗原为特征的潜伏感染。潜伏感染有 4 种类型,由感染的记忆性 B 细胞内表达的 EBV 基因类型进行区分。

大多数感染的循环记忆性 B 细胞无病毒抗原表达(潜伏 0 型)。EBNA-1 是唯一的一种在各种隐性 EBV 感染状态均存在的病毒产物,对潜伏状态下的复制起作用,负责潜伏附加体与宿主细胞复制的协调,表达在与细胞分裂相关的所有潜伏类型。1 型潜伏感染表达 EBNA-1 和 EBERs,当它们增殖时

作者简介: 王学文(1940-),男,江苏无锡人,主任医师,教授,从事血液病诊疗的临床研究

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院血液病科

见于循环的 B 细胞和 Burkitt 淋巴瘤。2 型潜伏感染除表达 EBNA-1 之外,还表达 LMP1、LMP2,该型见于鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤和 T/NK 细胞淋巴瘤,亦见于健康人扁桃体内生发中心 B 细胞。大多数潜伏的免疫原类型是 3 型,该型表达所有核蛋白(EBNA-1、-2、-3A、-3B、-3C 和-LP)和 2 种膜蛋白(LMP1 和 LMP2),还有 2 种小 RNAs(EBERs)。血清阳性的健康人罕有测出 3 型潜伏 B 细胞,但可从高频率 EBNA-3 蛋白特异的 T 细胞来推知,EBNA-3 蛋白长期持续,3 型潜伏的周期再活动可由 EBV 特异的 T 细胞反应迅速控制。处于严重免疫减损的患者 EBV 特异的 T 细胞严重减少可发生表达 3 型潜伏抗原的 B 细胞增殖。SOT 或 HSCT 后发生的该种疾患称之为移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)。

2 PTLD 的生物学

因为 HSCT 或 SOT 后患者的免疫缺陷可破坏潜伏感染的 B 细胞增殖和 EBV 特异的 T 细胞反应之间正常平衡,潜伏感染的 B 细胞数量增加可发展为 PTLD,典型者可伴有淋巴结肿大或分散的结节,但可能局限于特异区域或累及 SOT 后异体移植。PTLD 也可作为较弥散病变,使诊断更困难,可误诊为暴发性脓毒症综合征。

组织学上,PTLD 包括 LPD 的异质性组,范围从反应性、多克隆增殖到侵袭性非霍奇金淋巴瘤。2008 年由 WHO 发表修订的分类,推荐将 PTLD 分类为 4 个范畴:①早期病损,表现为浆细胞增殖,传染性单核细胞增多症样损害,呈多克隆性,EBV +,无肿瘤基因/肿瘤抑制基因改变;②多形性 PTLD,为单克隆,EBV +,无肿瘤基因/肿瘤抑制基因改变;③单形性 PTLD,表现为 B 细胞淋巴瘤(DLCL, Burkitt, 浆细胞骨髓瘤,浆细胞瘤样病损),呈单克隆性,常 EBV + 和表现为 T 细胞淋巴瘤(外周 T 细胞淋巴瘤,肝脾 T 淋巴瘤),罕见 EBV +;④经典的霍奇金淋巴瘤型 PTLD,呈单克隆性,常 EBV +,无肿瘤基因/肿瘤抑制基因改变^[1]。至今尚无确定的组织学和克隆系可预示转归。

HSCT 后 PTLD 主要来源于供体 B 细胞,典型地发生在移植后最初 6 个月之内,在 EBV 特异性细胞毒 T 细胞(CTL)反应重建之前。但在最严重的免疫减损患者可稍后发生。危险因素包括供体和受体间错配的程度,去 T 细胞移植预处理,移植物抗宿主病(GVHD)免疫抑制预防与治疗的程度和持续期。虽然 B 细胞增殖几乎总是供体起源,最近报道接受减强度预处理(包括 ATG 或 Campath)儿科患者高

发生率的 PTLD 可能源于受体起源的 B 细胞^[2]。

为防止异体移植排斥应用免疫抑制的结果导致 T 细胞功能的严重损害,亦使 SOTs 受者处于发生 PTLD 的危险之中。SOT 受体的 PTLD 主要是受体起源。发生该种并发症的危险因素包括免疫抑制的程度和移植后发生的原发感染。因而,肺和小肠移植受体以及接受 EBV 血清阳性供体移植的 EBV 血清阴性患儿有较高的发生率^[3]。大多数 PTLD 发生在 SOT 后第一年,EBV 阴性和细胞遗传学异常的病例可能迟发。

3 诊断

因为 PTLD 可从多克隆病变发展到更侵袭的单克隆变异型,早期诊断以便立即治疗。因此,人们专注开发早期诊断试验。通过定量 PCR 扩增试验测定 EBV 负荷可敏感地辅助诊断,但对发病的诊断并非特异。采用全血、血清或外周血单个核细胞(PBMCs)进行不同试验,需作不同解释。当 PBMCs 测定时 EBV-DNA 增高可反映正常 B 细胞(免疫抑制患者该细胞群体可放大)中的 EBV 和转化细胞中的 EBV。血清中 EBV 测定反映病毒的脱落,间歇地出现在血清阳性正常人,病毒从上皮细胞和溶解的转化 B 细胞及坏死的转化细胞释放。全血标本测定全部 EBV 的来源。一般用 PBMCs 测定最为敏感,但 EBV 负荷增高并不总是反映 PTLD。

最初研究 HSCT 的受体为了防止 GVHD 采取选择去除 T 细胞,EBV-DNA 负荷增加则高度预示 EBV-PTLD。白血病感染欧洲会议最近的指南推荐高危异基因 HSCT 受体每周测定 EBV-DNA 至少 3 个月^[4]。大量 HSCT 受体的随访研究显示 EBV-DNA 增加的患者仅 50% 以后发展为 PTLD^[5]。同样,高达 50% 的 SOT 受体移植后 EBV-DNA 负荷增加,仅少数患者发生 PTLD。系列监测患者 EBV-DNA 负荷若稳定增加可能预示发展为 PTLD。联合监测 EBV-DNA 和 EBV 特异的 CTL 反应可更好预示处于发生 PTLD 危险之中的个体患者^[6]。可通过主要组织相容性复合物 I 类肽-多聚体复合物评定 CTL 反应,计数 EBV-特异的 CTL,或测定抗原刺激反应中 γ -干扰素的分泌。因此,决定治疗干预之前,EBV-DNA 负荷的改变需与临床症状(如发热、淋巴结肿大)和影像检查综合考虑。与肾移植后数月稳定的患者相比,HSCT 后早期免疫缺陷的患者治疗干预阈应当减低。处于发生 PTLD 很高危的患者如接受有力的去 T 细胞或伴严重 GVHD 的患者接受抑制性抗体,应早期干预或甚至预防性给药。

4 治疗选择

EBV-PTLD 的治疗选择包括调控 EBV 感染的 B 细胞和 EBV-CTL 反应之间平衡,或用单克隆抗体,化疗靶向 B 细胞。

4.1 恢复对 EBV 的免疫反应 表达病毒抗原的 EBV 相关肿瘤,是良好的抗原呈递细胞,它表达高水平免疫系统复合刺激分子。因此,治疗的选择是调控免疫系统靶向和杀灭这些肿瘤细胞。对 HSCT 受体的治疗策略目标在于倾斜平衡朝向 EBV 免疫反应,通过去除 B 细胞群(包括感染 EBV 的 B 细胞)或通过增强对 EBV 的细胞免疫反应。

4.1.1 减轻免疫抑制 为了恢复对 EBV 的免疫反应,减轻免疫抑制通常不是治疗 HSCT 后早期治疗 LPD 的有效途径。因为患者处于深深的免疫抑制状态,再生的免疫系统杀灭肿瘤细胞通常不能快速恢复。当移植后迟后的部分免疫恢复患者单用减轻免疫抑制也许成功,在 EBV-DNA 水平增加而无淋巴瘤的受者它也用作预防措施。原先免疫系统正常尔后免疫已被抑制的 SOTs 患者,减低抗排斥药可能更实用。在 EBV 病毒负荷增加的儿科肝移植受体减低免疫抑制确实使 PTLD 发生率减低^[5]。伴明显 PTLD 的 SOT 受体减低免疫抑制的结果不定。因为减低免疫抑制治疗带来移植排斥的危险,必须严密监测移植功能,尤其在心、肺和肝异基因移植的受体如发生排异无有效的替代措施可采用。然单中心报道单用减轻免疫抑制治疗的患者有效率高达 75%。以减低免疫抑制作为单一治疗,失败的预示因素包括乳酸脱氢酶(LDH)增高、器官功能异常和多器官累及。美国西南肿瘤组和东方肿瘤协作组报道评估减轻免疫抑制的前瞻性临床研究安排减低免疫抑制药 50%,维持 2 周,如未获完全缓解(CR)再减药 50%,为时 1 周。仅 1/16 例患者达部分缓解(PR),比单中心报道的反应率低得多^[7]。该策略仅适于有限 PTLD 的 SOT 受体。

4.1.2 未经处理的供体 T 细胞 因为大多数 HSCT 细胞供体 EBV 血清阳性,EBV 特异的 T 细胞反应常可经输注未处理的供体淋巴细胞简单提供。虽然该途径对伴 PTLD 的 HSCT 患者临床有效,反应率超过 70%,也带来导致严重或致死性 GVHD 的显著危险,因为在细胞制品中异体移植反应性 T 细胞的频率超过 1 log 高于病毒反应性 T 细胞的频率。环绕该问题的调研是用输注甘昔洛韦激活自杀基因(如胸苷激酶基因)转导的 T 细胞,后者将使受体发生 GVHD,在早期研究该方法证实有效^[8]。

4.1.3 EBV-特异的 T 细胞 输注由 EBV 转化的淋巴瘤母细胞样 B 细胞系所产生的 EBV 特异性 CTLs,将有效地呈递肿瘤细胞所表达的病毒抗原。作者^[9]将供体来源的 EBV 特异性 CTL 输予 HSCT 后的 100 例以上患者,发现对有 PTLD 史的高危患者或接受选择性去 T 细胞的患者具有高度有效的预防作用,也证实对明显 PTLD 患者治疗有效率 > 80%。Gottschalk 等^[9]报道 60 例高危 HSCT 患者输注供体来源的 EBV 特异性 CTL,患者对输注耐受良好,CTL 输注后导致 PTLD 患者 EBV 负荷减低 2~3 log。5/6 例明显的 PTLD 接受 CTL 的患者获得 CR。

由其他的调研确认 EBV-CTLs 对利妥昔(rituximab)耐药的 PTLD 移植受体也具活性^[10-11]。对处于长期免疫抑制状态的 SOT 受体仍是个挑战。从这些患者产生的自体 EBV-CTLs 将短期恢复 EBV 特异免疫,但持续免疫抑制的患者并未显现长期持续恢复^[12]。CTL 产品的缺点为耗时(2~3 个月)。发展每个受罹患者 HLA 匹配的异基因细胞系贮存库以便快捷得到。英国报道 2 期临床试验采用 HLA 部分相配的异基因 CTL 治疗 HSCT 和 SOT 受体的 PTLD 病例,5 周和 6 个月的反应率分别为 64%(21/33)和 52%(17/33)^[13]。HLA 更相配的供体患者 6 个月时反应率更好。

4.2 靶向 B 细胞

4.2.1 抗体治疗 大多数 PTLD 病例发生在供体-或受体-B 细胞,一种预防和治疗的策略是清除感染 EBV 的 B 细胞。抗体治疗靶向 EBV 转化的恶性细胞上存在的 B 细胞特异表面抗原。最广泛应用的抗体为利妥昔(rituximab),鼠/人嵌合性单克隆抗 CD20 抗体。该药已用于 HSCT 后 PTLD 的预防和治疗,初期反应率 55%~100%^[14]。该药对 SOT 后的 PTLD 亦有活性,反应率为 44%~100%^[15-16]。最近应用 rituximab 治疗 PTLD 的 2 期研究报道 80 天反应率为 44%。除外了中枢神经系统(CNS)PTLD 的患者^[17],该试验仅包括原先行减低免疫抑制治疗的患者。

因为 CD20 表达不局限于恶性细胞,正常 B 细胞亦遭破坏。原已免疫抑制的患者利妥昔可耗损 B 细胞 6 个月以上,已有报道发生致死性病毒感染。为此,对 PTLD 应在减低免疫抑制之前先行利妥昔治疗,以后有淋巴瘤可能的患者应限制应用。另外的概念,利妥昔用作治疗时并不能恢复对 EBV 的细胞免疫反应,要是求得长期控制 EBV 介导的 B 细胞增殖,EBV 细胞免疫反应是重要的必备条件。在大多数 HSCT 受体这并不是主要问题,恢复供体来源

的免疫反应将提供长期的保护,但在长期保持免疫抑制的 SOT 患者值得注意。据长期随访研究用利妥昔治疗 SOT 患者 57% 在 12 个月时 PTLD 仍有进展,复发率为 50%。

4.2.2 抗病毒药 EBV 裂解期感染的抗病毒治疗目前采用核苷类药物靶向病毒特异的酶,表达在裂解期感染细胞内的胸苷激酶(TK)。当病毒潜伏时 EBV 阳性肿瘤无病毒 TK 表达,使得单用抗病毒治疗无效。在 EBV 血清阴性的 SOT 受体进行抗病毒治疗有预防作用,因为它们可阻断供体 B 细胞 EBV 的产生和感染受体 B 细胞。长期用抗病毒药或静脉内免疫球蛋白(IVIG)可通过限制细胞间病毒传播而减低 PTLD 发生率。异体移植后免疫抑制最强烈的最初 6 个月预防性应用阿昔洛韦或 IVIG。一旦 PTLD 确立抗病毒药对已经转化的 II 型潜伏细胞生长无效。利用裂解性周期细胞对阿昔洛韦或更昔洛韦的敏感性,应用化疗或精氨酸丁酸盐诱导病毒相关的 TK 再度表达或 EBV 感染的裂解周期。试用精氨酸丁酸盐^[19]和更昔洛韦^[20]于 6 例 PTLD 患者结果可嘉,CR 2 例和 PR 3 例^[20]。

4.2.3 放射治疗和手术 当 PTLD 限于一个部位时放射治疗和(或)手术可有效的控制局部病变。据 SOT 后迟发 PTLD 转归的一个报道,局限病变和免疫抑制减低的全部患者经手术或放射治疗获得维持的完全反应。手术和放射治疗处理 PTLD 局部并发症亦有作用,如重要脏器的受压。

4.2.4 化疗 淋巴瘤采用的化疗方案,如 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)仍然是对免疫处理或利妥昔无反应患者的治疗选择。PTLD 患者对化疗毒性更为敏感(尤其原已接受过强力化疗的 HSCT 受体),因为患者原先已存在免疫抑制感染的危险亦增加。新近报道显示虽高毒率仍有较好转归。最近 26 例 PTLD 成人患者施行标准 CHOP 的回顾分析,总反应率为 65%,中数随访 8.8 年后中数总生存期和无进展生存期分别为 13.9 个月和 42 个月^[21]。利妥昔用作一线治疗病情进展或无反应的 PTLD 患者对化疗仍然敏感,CHOP 补救治疗获得总反应率可高达 70%^[22]。EBV 无关的, SOT 后 PTLD 反应率较低,但对大剂量化疗继之 HSC 补救可能有反应^[23]。为减低化疗毒性 36 例初治儿科患者对较低剂量环磷酰胺和泼尼松进行评估研究,获总反应率 83%^[24]。该较低剂量治疗对 PTLD 儿童为有效补救治疗。

累及 CNS 的 PTLD 可呈多部位损害,其预后不良。孤立性 CNS 病变放射治疗的患者转归佳。有

效反应亦见于减低免疫抑制和利妥昔治疗的患者,虽然该药跨越血脑屏障差^[25]。大剂量甲氨蝶呤(MTX)化疗亦显示有效,见于 4 例肝移植后 CNS-PTLD 儿童。

羟基脲是另一种较低毒性的选择,它可根除附加型 DNA 元件,后者对于 EBV 相关淋巴瘤的持续生长可能需要。该药对 EBV 相关的 B 细胞淋巴瘤增殖具活性,尤其 CNS 累及。雷帕霉素(Rapamycin)在体外对 EBV 转化的 B 细胞亦有活性,偶有报道用该药作为替代的免疫抑制药可治疗 PTLD。

5 现行治疗的参考程序

一般高危疾病如 X-联淋巴增殖性疾病或 Wis-kott-Aldrich 综合征^[26]单以 EBV-DNA 决定其治疗。用加强的抗 T 细胞抗体,而不是靶向 B 细胞治疗高危范畴的排斥或 GVHD。在缺乏其他症状或体征的情况下 EBV-DNA 增高亦应考虑优先治疗。

根据 EBV 病毒负荷、影像检查和受累器官活检早期诊断 PTLD,间歇 1~2 周监测高危受体的 EBV-DNA 水平。其水平增高而无症状的患者可行调节免疫抑制治疗。EBV-DNA 增高并有临床症状(如发热),与诊断相一致的患者宜行影像学检查。如果影像检查或体检有淋巴结肿大或疾病的其他证据,累及部位活检以证实诊断,以排除有类似影像表现的其他感染。活检确认 CD20 表达的患者可应用利妥昔治疗。SOT 后 PTLD 迟后的患者免疫学检查不太敏感时细胞遗传学研究亦有助于确定淋巴瘤。局限病变的患者单行手术或减低免疫抑制可使疾病充分控制。SOT 伴早期 PTLD 患者单用减低免疫抑制是合理的,无反应或进展的患者可加用利妥昔。SOT 伴较高度 PTLD 病变的患者和 HSCT 受体除非他们有 EBV 特异性 T 细胞反应恢复的某些证据应该着手应用利妥昔。

更广泛的较高度病变或初期治疗后仍进展的 PTLD 患者可选择化疗或 T 细胞治疗。供体 T 细胞是 HSCT 受体仅有的选择,而 EBV-CTLs 正在调研中,于参与临床试验的中心有限试用。HSCT 受体之前常广泛接受化疗,却标准化疗有一定的致残率,该阶段以细胞治疗较为合理。

结论,EBV 相关的 PTLD 治疗程序的发展问题,现尚缺乏后期试用及有证据为基础的指南。新治疗如异基因 EBV-CTLs 和更靶向的化疗方案尚需作出评估,EBV 淋巴增殖更为确定的治疗将行设计和定格,使得未来的治疗更具证据和基础。

【参考文献】

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2008:233-268.
- [2] Cohen JM, Cooper N, Chakrabarti S, et al. EBV related disease following haematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(2):256-269.
- [3] Smith JM, Corey L, Healey PJ, et al. Adolescents are more likely to develop posttransplant lymphoproliferative disorder after primary Epstein-Barr virus infection than younger renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2007, 83(11):1423-1428.
- [4] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(10):757-770.
- [5] Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(9):2222-2228.
- [6] Annels NE, Kalpoe JS, Bredius RG, et al. Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV DNA load and EBV specific T cell reconstitution[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12):1743-1748.
- [7] Swinnen LJ, Leblanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder[J]. *Transplantation*, 2008, 86(2):215-222.
- [8] Bonini C, Bondanza A, Perna SK, et al. The suicide gene therapy challenge: how to improve a successful gene therapy approach[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(7):1248-1252.
- [9] Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders[J]. *Ann Rev Med*, 2005, 56(1):29-44.
- [10] Comoli P, Basso S, Zecca M, et al. Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(6):1648-1655.
- [11] O'Reilly RJ, Doubrovina E, Trivedi D, et al. Adoptive transfer of antigenspecific T-cells of donor type for immunotherapy of viral infections following allogeneic hematopoietic cell transplants[J]. *Immunol Res*, 2007, 38(1):237-250.
- [12] Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs)[J]. *Blood*, 2006, 108(9):2942-2949.
- [13] Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial [J]. *Blood*, 2007, 110(4):1123-1131.
- [14] Brunstein CG, Weisdorf DJ, Defor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of anti-thymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation[J]. *Blood*, 2006, 108(8):2874-2880.
- [15] Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial [J]. *Cancer*, 2005, 104(8):1661-1667.
- [16] Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(12):2901-2906.
- [17] Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study[J]. *Blood*, 2006, 107(8):3053-3057.
- [18] Choquet S, Oertel S, Leblond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution [J]. *Ann Hematol*, 2007, 86(8):599-607.
- [19] Feng WH, Israel B, Raab-Traub N, et al. Chemotherapy induces lytic EBV replication and confers ganciclovir susceptibility to EBV-positive epithelial cell tumors [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6):1920-1926.
- [20] Perrine SP, Hermine O, Small T, et al. A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies [J]. *Blood*, 2007, 109(6):2571-2578.
- [21] Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation [J]. *Haematologica*, 2007, 92(2):273-274.
- [22] Trappe R, Riess H, Babel N, et al. Salvage chemotherapy for refractory and relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after treatment with single-agent rituximab [J]. *Transplantation*, 2007, 83(7):912-918.
- [23] Williams KM, Higman MA, Chen AR, et al. Successful treatment of a child with late-onset T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder/lymphoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(3):667-670.
- [24] Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, et al. Lowdose chemotherapy for Epstein-Barr viruspositive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(27):6481-6488.
- [25] Reshet R, Tsai DE. Rituximab for PTLT of the CNS: is it a "no-brainer?" [J]. *Onkologie*, 2008, 31(12):650-651.
- [26] Cohen JM, Sebire NJ, Harvey J, et al. Successful treatment of lymphoproliferative disease complicating primary immunodeficiency/immunodysregulatory disorders with reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation [J]. *Blood*, 2007, 110(6):2209-2214.

(收稿日期:2010-01-18)

(本文编辑:潘雪飞)