

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.023

综述

Epstein-Barr 病毒相关移植后淋巴组织增生性疾病免疫治疗的最新进展

郝庆飞¹ 综述 盛光耀¹ 栾佐² 审校

(1. 郑州大学第一附属医院儿科, 郑州 450052; 2. 中国人民解放军海军总医院儿科, 北京 100037)

[摘要] Epstein-Barr 病毒相关的移植后淋巴组织增生性疾病 (EBV-PTLD) 是造血干细胞移植或实体器官移植后病死率极高的并发症。在过去的十年中, 对于存在高危因素的患者, 免疫治疗干预措施包括减少免疫抑制剂, CD20 单克隆抗体 (利妥昔单抗) 单药治疗或与化疗相结合, 输注 EBV- 特异性 T 细胞的过继免疫治疗, 使得 EBV-PTLD 患者的存活率有了显著的提高。本文旨在对造血干细胞移植或实体器官移植后 EBV-PTLD 的高危因素、临床表现及免疫治疗的最新进展进行总结。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 795-799]

[关键词] Epstein-Barr 病毒; 移植后淋巴组织增生性疾病; 免疫治疗; 移植

Latest update on immunotherapy of Epstein-Barr virus-associated post-transplantation lymphoproliferative disease

HAO Qing-Fei, SHENG Guang-Yao, LUAN Zuo. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email:haoqingfei@hotmail.com)

Abstract: Epstein-Barr virus (EBV)-associated post-transplantation lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) is a potentially life-threatening complication after hematopoietic stem cell transplantation or solid organ transplantation. In the last decade, the survival of patients with EBV-PTLD has been significantly improved by immunotherapeutic interventions among high-risk patients. The immunotherapeutic interventions for EBV-PTLD include reduction in immunosuppression, CD20 monoclonal antibodies (rituximab) as monotherapy or in combination with chemotherapy, and adoptive immunotherapy with EBV-specific T cells. This paper reviews the latest update on the high-risk factors, clinical manifestations and immunotherapy of EBV-PTLD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(9): 795-799]

Key words: Epstein-Barr virus; Post-transplantation lymphoproliferative disease; Immunotherapy; Transplantation

Epstein-Barr 病毒相关的移植后淋巴组织增生性疾病 (EB virus related post-transplantation lymphoproliferative diseases, EBV-PTLD) 是造血干细胞及实体器官移植 (SOT) 后因免疫功能障碍导致从多克隆增生到非霍奇金淋巴瘤的一组疾病。2008 年世界卫生组织将 EBV-PTLD 分为早期病变 (浆细胞增生症、传染性单核细胞增多症样病变)、多形性的 PTLD (无肿瘤基因 / 肿瘤抑制基因改变)、单形性的 PTLD (B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤和 NK 细胞淋巴瘤) 及经典的霍奇金淋巴瘤型 PTLD^[1]。自从 1969 年第 1 例 EBV-PTLD 报道后, 随着移植种类、移植类型的增多及检测技术水平

的提高, EBV-PTLD 报道例数不断增加^[2]。PTLD 的发生与移植后机体缺乏 EBV 特异性细胞免疫有关。尤其是造血干细胞移植后 EBV-PTLD 常呈爆发性, 可以在短时间内发展为多器官功能衰竭而死亡, 是临床治疗的难题之一。近年来, 随着单克隆抗体、EBV- 特异性 T 细胞的过继免疫治疗的应用, EBV-PTLD 的存活率有了显著提高, 本文就 EBV-PTLD 的临床和免疫治疗进展作一综述。

1 病因及发病机制

EBV 是一种独特的疱疹病毒, 超过 90% 的世

[收稿日期] 2013-01-22; [修回日期] 2013-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81070409)。

[作者简介] 郝庆飞, 男, 博士研究生。

界人口曾经感染过^[3], 原发感染主要感染人类口咽部的上皮细胞和B淋巴细胞。原发感染后, EBV长期潜伏在记忆B细胞内, 以环状DNA形式游离在胞浆中, 并整合在染色体内。在原发感染后, 健康的个体通过体液和细胞免疫产生免疫反应, 虽然能终止外源性再感染, 但不能完全清除潜伏在细胞中的EBV^[4]。

EBV-PTLD发病机制复杂, 目前认为T-细胞功能障碍是主要的发病机制, 因为大多数情况下EBV-PTLD发生在移植后的第1年, 而在此期间患者通常使用了防止移植物抗宿主病(GVHD)或移植物排斥反应的药物而处于严重的免疫抑制状态。除了EBV和功能失调的细胞免疫系统, B细胞的遗传改变也参与了EBV-PTLD的发病机制, 包括异常的体细胞突变、微卫星的不稳定、DNA甲基化和基因突变, 如c-myc和N-ras基因, BCL-6和P53^[5]。此外, EBV感染的原始、记忆和非典型的生发中心B细胞均可发生EBV-PTLD^[6]。

2 发生率和风险因素

SOT后EBV-PTLD的发病率为1%~20%, 小肠移植后的风险最高^[7], 之后依次为肺^[8]、心、肝^[9]、肾移植^[10]。广泛和长期使用免疫抑制和/或在移植时的EBV阴性是SOT后发展为EBV-PTLD的两个主要危险因素。EBV-PTLD的发病率主要集中在移植后的前2年, 但也有10%~20%的病例发生在SOT的10年后^[11]。

同种异基因造血干细胞移植后EBV-PTLD的发病率与移植方案相关, 一些处理因素可能会使发病率高达40%^[12]。超过80%的EBV-PTLD病例发生在造血干细胞移植的第1年, 在第2个月和第3个月发病率最高。最重要的危险因素是移植物为去除T细胞移植, 其他危险因素包括非血缘和/或人类白细胞抗原系统(HLA)配型2个位点以上不相合移植、应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗CD3单抗、移植前受者EBV血清学阴性和具有原发性免疫缺陷等。自体造血干细胞移植后发生EBV-PTLD极为罕见, 除非患者接受T-细胞去除抗体的预处理。Nash等^[13]报道了56例患者中有2例患者应用CD34分选干细胞和ATG用于治疗严重的自身免疫性疾病时发生了EBV-PTLD。自身免疫性疾病患者中ATG可能是EBV-PTLD发生的主要危险因素, 因为这些病人已经有EBV驱动的发病率增加淋巴增生性疾病的倾向^[14]。

3 临床表现

2008年世界卫生组织将EBV-PTLD分为以下4型: (1)早期病变: 包括淋巴结浆细胞弥漫增生和扁桃体传染性单核细胞增多症样病变, 但没有完全破坏所累及的组织, 早期的EBV-PTLD常自发或在免疫抑制剂减量时消失, 但是传染性单核细胞增多症样病变可以演变为多形性或单形性EBV-PTLD; (2)多形性EBV-PTLD: 由免疫母细胞、浆细胞和中等大小的淋巴细胞组成, 浸润生长使淋巴结结构消失或破坏结外组织, 常与单行性并存; (3)单形性EBV-PTLD: 包括B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和NK细胞淋巴瘤, 进展到此期的病变, 停用免疫抑制剂或者减量是否有效存在争议, 但是在T细胞型淋巴瘤时, 停用免疫抑制剂或者减量很少有效^[15]。Dierickx等^[16]回顾了140例EBV-PTLD患者, 发现大多数病理是单形性改变(83.6%), 弥漫性大B细胞淋巴瘤是最常见的亚型; (4)经典的霍奇金淋巴瘤型: 在异基因造血干细胞移植中报道较少, 具备典型的Reed-Stenberg形态学和典型的免疫表型特征。

EBV-PTLD的临床表现多样, 缺乏特异性, EBV-PTLD的临床表现主要与发病部位及病变的严重程度有关。最常见的临床表现是发热、全身淋巴结肿大^[17]、转氨酶上升、呼吸困难及多器官功能衰竭。其损害包括淋巴结、胃肠道、肝脏和中枢神经系统等。中枢神经系统受累者病情凶险, 预后极差。

此病诊断依据包括: (1)具有上述高危因素(HLA不相合的造血干细胞移植、移植物去除T细胞、使用ATG以及其他免疫抑制剂或单抗); (2)不明原因出现发热、扁桃体、肝脾及淋巴结肿大等临床表现或相应的影像学检查结果, 抗感染治疗无效; (3)血清乳酸脱氢酶升高; (4)病理组织活检证实; (5)定量PCR检测血清或病理组织EBV-DNA水平升高。其中后二者在诊断中有重要意义。

由于EBV-PTLD的临床表现多样, 缺乏特异性, 而EBV-DNA拷贝与EBV-PTLD的发生发展及演化过程变化相一致, 实验室血清学检测EBV抗体敏感性不高, 因此动态测定EBV基因拷贝对高危患者移植后早期PTLD的诊断以及治疗具有重要的指导意义^[18-19]。

4 造血干细胞移植患者 PTLD 的免疫治疗研究

4.1 免疫抑制剂减量或停药

减少免疫抑制剂量,可能会使 EBV-PTLD 完全缓解。减少免疫抑制剂的反应率从 7% 到 63% 不等,对于多克隆性疾病、早期诊断的病例,治疗效果可能更好^[20]。在 SOT 患者,简单地减少免疫抑制剂的量,有利于恢复病人的免疫系统,使内源性 EBV- 特异性 T 细胞数量增加,控制 EBV-PTLD。然而,这种策略在造血干细胞移植患者中证明无效,主要是由于造血干细胞移植受者的免疫系统完全去除,单纯的减少或者停用免疫抑制剂会增加 GVHD 的风险,是否需减量或停药以及免疫抑制治疗所需持续的时间,目前仍有争论。

4.2 针对 B 细胞的单克隆抗体治疗

第 1 个用于治疗在造血干细胞移植后 EBV-PTLD 患者的单克隆抗体,为针对 B 细胞抗原 CD21 和 CD24 的鼠源单克隆抗体。1 项临床研究显示,这些抗体有效率为 57%,28 例造血干细胞移植后 EBV-PTLD 患者中 16 例完全缓解^[21]。随后,利妥昔单抗、人源化单克隆抗体 CD20,被批准用于治疗低度恶性非霍奇金淋巴瘤。此后不久,许多病例报告和最终的临床研究在预防和治疗 EBV-PTLD 时,证实了利妥昔单抗的有效性^[22]。Styczynski 等^[23]针对 1999 年至 2008 年间发表的文章和摘要进行了分析:341 例造血干细胞移植受者接受利妥昔单抗作为抢先的治疗,89.7% 的病人没有发展成 EBV-PTLD;而 126 例造血干细胞移植患者接受标准治疗,63% 的病人没有发展成 EBV-PTLD。

有研究表明 SOT 患者出现 EBV-PTLD 后使用利妥昔单抗治疗的反应率为 50%~100%^[24]。最近 1 项多中心分析结果发现,与接受利妥昔单抗治疗的 80 例发生 EBV-PTLD 的 SOT 患者 3 年无进展生存率 70% 相比,未接受利妥昔单抗治疗的患者 3 年无进展生存率只有 21%^[11]。

尽管利妥昔单抗具有良好的安全性,但它会导致 B 细胞 6~8 个月的缺乏以及一些未知的长期的副作用^[25]。虽然罕见,使用利妥昔单抗导致 CD20 阴性淋巴瘤的复发已报道^[26]。

4.3 细胞免疫治疗

供者淋巴细胞输注(DLI)已被成功地用于造血干细胞移植后 EBV-PTLD 的治疗^[27]。然而因为该治疗具有诱导潜在致命的 GVHD 的高风险,使其应用受到限制。转导的供者淋巴细胞自杀基因

是一个可行的策略,导入单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-TK)基因,使细胞对更昔洛韦(GCV)敏感。

Ciceri 等^[28]报告了 28 例患者接受了 HSV-TK 转导的供体淋巴细胞输注,10 例发生了 GVHD,但应用更昔洛韦后成功地控制了 GVHD。目前,诱导 Fas 或半胱天冬酶自杀基因结合使用二聚化化学诱导,或供者淋巴细胞 CD20 的异位表达联合美罗华作为治疗手段的研究正在进行^[29]。

EBV-PTLD 的预防和治疗的一个有效的策略是多克隆 EBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的输注,该方法避免了 DLI 输注后的 GVHD。Heslop 等^[30]报道行造血干细胞移植的 101 例患者经 EBV- 特异性 CTL 输注后的长时间随访研究发现没有 1 例发生移植后 EBV-PTLD。另 1 项研究证实 13 例患者诊断 EBV-PTLD 后,经过 EBV- 特异性 CTL 输注,11 例获得完全缓解,无 1 例复发;2 例无反应,其中 1 例病变累及广泛的中枢神经系统,CTL 输注后第 8 天死亡,另 1 例患者不表达 EBNA3B,在其中的两个优势抗原表位缺失,表现出一种罕见的免疫机制逃避 EBV- 特异性 CTL 的攻击^[31]。因此,EBV- 特异性 CTL 疗法已被证明是安全和有效的。对于更加恶性、进展期的 EBV-PTLD,输注基因改造的 EBV 特异性淋巴细胞是一种策略,包括表达嵌合抗原受体特异性针对非 EBV 抗原表达如 CD19 或 CD30^[32],或修饰的 CTL 抗抑制淋巴瘤因素所分泌的因子,如 TGF- β 等^[33],以提高其疗效。

EBV- 特异性 CTL 在用于预防和治疗造血干细胞移植接受者发生 EBV-PTLD 时的成功,使得人们考虑用同样的手段治疗 SOT 患者发生 EBV-PTLD。输注自体 EBV- 特异性 CTL 后,CTL 并没有引起移植排斥反应,相反却增加了 EBV 特异性细胞免疫应答,并有抗病毒和肿瘤作用^[34]。在 1 个多中心的临床试验中,31 例 SOT 和 2 例造血干细胞移植患者发生了 EBV-PTLD,传统的疗法无效,接受异基因 EBV- 特异性 CTL 输注后,没有发现移植排斥反应,6 个月的整体反应率为 52%,其中 14 例完全缓解^[35]。然而,在和造血干细胞移植患者相比,输注的 EBV- 特异性 CTL,只能存活很短时间,表明 SOT 患者在长期服用免疫抑制剂的环境下,抑制了 CTL 的增长。因此,对 CTL 进行基因改造,使其能耐免疫抑制药物,如 FK506,可能会改善目前 CTL 疗法的效果^[36-37]。

EBV- 特异性 CTL 治疗的缺点是 CTL 的生产操作繁琐和所需的时间长(3~4 个月)。国际上已经有异基因 EBV- 特异性 CTL 库的报道,这使得

EBV-特异性CTL可以随时输注成为可能^[38]。另外,减少CTL生产时间的方法还包括使用EBV-肽刺激捐赠者的血液细胞结合IFN- γ 捕获技术,选择EBV-特异性CTL以及使用树突状细胞与DNA的质粒编码EBV免疫显性抗原,以迅速产生EBV-特异性CTL^[39-40]。

4.4 其他免疫方案

IFN- α 、炎症和抗病毒的细胞因子已被用作免疫治疗。虽然IFN- α 治疗可使多克隆EBV-PTLD缓解,但却是移植物排斥的一个高风险因素^[41]。在1个多中心的I/II期临床试验中,12例SOT患者接受IL-6抗体治疗,其中5个完全缓解,3个部分缓解^[42]。Ogawa等^[43]报道了1例类风湿性关节炎患者使用IL-6抗体后,关节炎症状缓解,却恶化了慢性活动性EBV感染的症状,并最终死于由此导致的多器官功能衰竭。因此,需要进一步的研究,以确定其治疗EBV-PTLD的价值。

5 小结

EBV-PTLD仍然是一个危及生命的疾病,早期诊断和治疗是关键。随着治疗手段的发展,免疫治疗是有效的诱导缓解EBV-PTLD的方法。在高风险的病人中,免疫疗法与传统疗法相结合,其疗效远优于传统疗法。此外,与单克隆抗体不同,CTL疗法目前仅限于几个中心的研究,尽管多中心的CTL库的临床研究已产生了令人鼓舞的结果,但仍需进一步多中心、随机对照试验研究,以改善CTL的治疗效果。

【参 考 文 献】

- [1] Swerdlow SH, Campo E. WHO Classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2008: 233-268.
- [2] Bordon V, Padalko E, Benoit Y, Dhooze C, Laureys G. Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein-Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(2): 144-150.
- [3] Cohen JL. Epstein-Barr virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(7): 481-492.
- [4] Xing Y, Song HM, Wei M, Liu Y, Zhang YH, Gao L. Clinical significance of variations in levels of Epstein-Barr Virus (EBV) antigen and adaptive immune response during chronic active EBV infection in children[J]. *J Immunotoxicol*, 2013. [Epub ahead of print]
- [5] Capello D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: role of viral infection, genetic lesions and antigen stimulation in the pathogenesis of the disease[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2009, 1(2): e2009018.
- [6] Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 251-262.
- [7] Cruz RJ, Ramachandra S, Sasatomi E, DiMartini A, de Vera M, Fontes P, et al. Surgical management of gastrointestinal posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2012, 94(4): 417-423.
- [8] Izadi M, Taheri S. Allograft involvement by lymphoproliferative disorders after lung transplantation: report from the PTLTD. Int survey[J]. *Prog Transplant*, 2011, 21(4): 353-359.
- [9] Khedmat H, Taheri S. Lymphoproliferative disorders in pediatric liver allograft recipients: a review of 212 cases[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2012, 5(2): 84-90.
- [10] Caillard S, Porcher R, Provot F, Dantal J, Choquet S, Durbach A, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: report of a nationwide french registry and the development of a new prognostic score[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10): 1302-1309.
- [11] Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1038-1046.
- [12] Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socie G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study[J]. *Blood*, 1999, 94(7): 2208-2216.
- [13] Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, et al. Epstein-Barr virus-associated post-transplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9(9): 583-591.
- [14] Rizzi R, Curci P, Delia M, Rinaldi E, Chieffia A, Specchia G, et al. Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(1): 1-9.
- [15] Herremans A, Dierickx D, Morscio J, Camps J, Bittoun E, Verhoef G, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single center series of 9 cases and meta-analysis of 147 reported cases[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013. [Epub ahead of print]
- [16] Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013. [Epub ahead of print]
- [17] 许兰平, 黄晓军, 刘代红, 陈育红, 石红霞, 陈定宝. 造血干细胞移植后淋巴细胞增殖性疾病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2007(12): 996-999.
- [18] Patriarca F, Medeot M, Isola M, Battista ML, Sperotto A, Pipan C, et al. Prognostic factors and outcome of Epstein-Barr virus DNAemia in high-risk recipients of allogeneic stem cell transplantation treated with preemptive rituximab[J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15(3): 259-267.
- [19] Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. *Am J Transplant*,

- 2013, 13 Suppl 3:41-54.
- [20] Gallego S, Lloret A, Gros L, Sanchez de Toledo J Jr, Bueno J, Moreno A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in children: the role of chemotherapy in the era of rituximab[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(1): 61-66.
- [21] Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, Bordigoni P, Garnier JL, Niaudet P, et al. Anti-B-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(21): 1451-1456.
- [22] Coppoletta S, Tedone E, Galano B, Soracco M, Raiola AM, Lamparelli T, et al. Rituximab treatment for Epstein-Barr virus DNAemia after alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(6): 901-907.
- [23] Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases[J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(5): 383-392.
- [24] Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dorken B, 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.
- [25] Suzan F, Ammor M, Ribrag V. Fatal reactivation of cytomegalovirus infection after use of rituximab for a post-transplantation lymphoproliferative disorder[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(13): 1000.
- [26] Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, Middeldorp JM, de Boer C, Koeter G, et al. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab: the remission, the relapse, and the complication[J]. *Transplantation*, 2002, 73(1):100-104.
- [27] Heslop HE, Brenner MK, Rooney CM. Donor T cells to treat EBV-associated lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(10):679-680.
- [28] Cicci F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M, et al. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 489-500.
- [29] Hoyos V, Savoldo B, Dotti G. Genetic modification of human T lymphocytes for the treatment of hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2012, 97(11): 1622-1631.
- [30] Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients[J]. *Blood*, 2010, 115(5): 925-935.
- [31] Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation[J]. *Blood*, 2009, 114(19): 4002-4008.
- [32] Cooper LJ, Al-Kadhimi Z, Serrano LM, Pfeiffer T, Olivares S, Castro A, et al. Enhanced antilymphoma efficacy of CD19-redirected influenza MP1-specific CTLs by cotransfer of T cells modified to present influenza MP1[J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1622-1631.
- [33] Foster AE, Dotti G, Lu A, Khalil M, Brenner MK, Heslop HE, et al. Antitumor activity of EBV-specific T lymphocytes transduced with a dominant negative TGF-beta receptor[J]. *J Immunother*, 2008, 31(5):500-505.
- [34] Comoli P, Maccario R, Locatelli F, Valente U, Basso S, Garaventa A, et al. Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6):1415-1422.
- [35] McAulay KA, Haque T, Urquhart G, Bellamy C, Guiretti D, Crawford DH. Epitope specificity and clonality of EBV-specific CTLs used to treat posttransplant lymphoproliferative disease[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6):3892-3901.
- [36] De Angelis B, Dotti G, Quintarelli C, Huye LE, Zhang L, Zhang M, et al. Generation of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes resistant to the immunosuppressive drug tacrolimus (FK506)[J]. *Blood*, 2009, 114(23):4784-4791.
- [37] Brewin J, Mancao C, Straathof K, Karlsson H, Samarasinghe S, Amrolia PJ, et al. Generation of EBV-specific cytotoxic T cells that are resistant to calcineurin inhibitors for the treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease[J]. *Blood*, 2009, 114(23):4792-4803.
- [38] Haque T, McAulay KA, Kelly D, Crawford DH. Allogeneic T-cell therapy for Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease: long-term follow-up[J]. *Transplantation*, 2010, 90(1):93-94.
- [39] Moosmann A, Bigalke I, Tischer J, Schirrmann L, Kasten J, Tippmer S, et al. Effective and long-term control of EBV PTLD after transfer of peptide-selected T cells[J]. *Blood*, 2010, 115(14):2960-2970.
- [40] Gerdemann U, Christin AS, Vera JF, Ramos CA, Fujita Y, Liu H, et al. Nucleofection of DCs to generate Multivirus-specific T cells for prevention or treatment of viral infections in the immunocompromised host[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(9):1616-1625.
- [41] Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM, 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.
- [42] Haddad E, Paczesny S, Leblond V, Seigneurin JM, Stern M, Achkar A, et al. Treatment of B-lymphoproliferative disorder with a monoclonal anti-interleukin-6 antibody in 12 patients: a multicenter phase 1-2 clinical trial[J]. *Blood*, 2001, 97(6):1590-1597.
- [43] Ogawa J, Harigai M, Akashi T, Nagasaka K, Suzuki F, Tominaga S, et al. Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(12):1667-1669.

(本文编辑: 万静)