

## 论著·临床研究

## EB 病毒检测在淋巴瘤分型及患者预后判断中的应用

吴 凤<sup>1</sup>, 郑蝶菲<sup>2</sup>, 徐卫益<sup>1△</sup>

(1. 浙江大学医学院附属第一医院检验科/浙江省临床体外诊断技术研究重点实验室/浙江大学检验医学研究所, 浙江 杭州 310000; 2. 台州学院, 浙江 台州 318000)

**[摘要]** **目的** 通过检测初诊的淋巴瘤患者血液 EB 病毒(EBV), 了解其对淋巴瘤分型及患者预后判断的影响。**方法** 采用回顾病例资料的方法收集 2016 年 1 月 1 日至 2019 年 8 月 3 日浙江大学医学院附属第一医院收治的 363 例淋巴瘤患者的分型、分期、EBV 拷贝数、影像学资料、实验室生物指标等资料, 分析不同类型、阶段淋巴瘤患者 EBV 感染的差异, 以及对预后的影响。**结果** 363 例患者中最常见的分型为弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤, EBV 阳性率达 30.30%(110/363), 既往感染免疫球蛋白 G 阳性率为 98.35%(357/363)。国际预后指数评分 0~2 分患者 EBV 阳性率[62.50%(25/40)]与 3~5 分患者[37.50%(15/40)]比较, I~II 期患者[21.31%(13/61)]EBV 阳性率与 III~IV 期患者[78.69%(48/61)]比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。EBV 阳性患者治疗前病灶影像学 EBV 阴性患者比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。EBV 阳性患者治疗后完全缓解、部分缓解率[13.16%(5/38)、86.94%(33/38)]与 EBV 阴性患者[45.00%(45/100)、55.00%(55/100)]比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 淋巴瘤患者进行 EBV 检测在疾病分型和治疗过程中对疗效和预后判断均具有很好的指导作用。

**[关键词]** EB 病毒; 淋巴瘤; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.013

中图法分类号: R733

文章编号: 1009-5519(2025)03-0634-04

文献标识码: A

**Application of Epstein-Barr virus detection in judging lymphoma classification and prognosis of patients**WU Feng<sup>1</sup>, ZHENG Diefei<sup>2</sup>, XU Weiyi<sup>1△</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine/Key Laboratory of Clinical In Vitro Diagnostic Techniques of Zhejiang Province/Institute of Laboratory Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 2. Taizhou University, Taizhou, Zhejiang 318000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Epstein-Barr Virus (EBV) in blood of newly diagnosed lymphoma patients on lymphoma classification and prognosis judgment. **Methods** The data of 363 lymphoma patients admitted to the First Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine from January 1, 2016 to August 3, 2019 were collected using the method of retrospective case data, including typing, staging, EBV copy number, imaging data, and laboratory bioindicators. The differences of EBV infection in patients with different types and stages of lymphoma were analyzed, and their impact on prognosis was analyzed. **Results** The most common type of 363 patients was diffuse large B-cell lymphoma, with an EBV-positive rate of 30.30%(110/363), and an immunoglobulin G-positive rate of 98.35%(357/363) for previous infections. There was no significant difference in the positive rate of EBV between patients with international prognosis index score 0-2 [62.50%(25/40)] and patients with international prognosis index score 3-5 [37.50%(15/40)], or between patients with stage I-II [21.31%(13/61)] and patients with stage III-IV [78.69%(48/61)], the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in imaging between EBV-positive patients and EBV-negative patients before treatment, the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ). The complete remission rate and partial remission rate of [13.16%(5/38), 86.94%(33/38)] EBV positive patients after treatment were significantly different from those of EBV negative patients [45.00%(45/100), 55.00%(55/100)], the difference is statistically significant ( $P<0.05$ ). **Con-**

作者简介: 吴凤(1990-), 本科, 技师, 主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: xwy021017@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250218.1449.004\(2025-02-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250218.1449.004(2025-02-18))

**clusion** EBV testing in lymphoma patients has a good guiding role for both efficacy and prognosis during disease classification and treatment.

[Key words] Epstein-barr virus; Lymphoma; Prognosis

据目前流行病学报道,淋巴瘤在全球范围内逐年增加,主要分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL),淋巴瘤的分布类型在各地域存在差异<sup>[1]</sup>。EB病毒(EBV)是 $\gamma$ -疱疹病毒家族的致癌基因,是被确定为与免疫能力恶性肿瘤强相关的首种人类病毒。EBV首先会感染口咽上皮细胞,然后再在B淋巴细胞、上皮细胞、自然杀伤(NK)/T淋巴细胞中建立潜伏期<sup>[2]</sup>。据文献报道, $>90\%$ 的健康者既往感染过该病毒,尤其是在淋巴瘤患者,EBV阳性率达 $30\%$ <sup>[3]</sup>。本研究探讨了EBV与淋巴瘤的发生、发展及预后的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年1月1日至2019年8月30日浙江大学医学院附属第一医院收治的淋巴瘤患者363例,其中男213例,年龄15~89岁,中位年龄56岁;女150例,年龄17~89岁,中位年龄57岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集363例患者的分型、分期、疗效等临床资料。淋巴瘤分型、分期诊断标准参照美国国立综合癌症网络肿瘤学临床实践指南中相关标准<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 EBV DNA检测** 采用聚合酶链反应进行测定。采集患者3 mL全血于含抗凝剂乙二胺四乙酸二钾的试管中,利用全血基因组提取试剂盒提取DNA,通过ABI 7500荧光定量聚合酶链反应仪检测EBV DNA拷贝数。根据拷贝数分为阳性( $\geq 1 \times 10^2$ , 110例)和阴性( $< 1 \times 10^2$ , 253例)。

**1.2.3 免疫球蛋白M(IgM)、IgG检测** 通过酶联免疫吸附测定法测定EBV抗体强度。采集患者3 mL全血于促凝管中,1 800 g离心8 min分离血清,用Hamilton全自动酶联免疫系统测定抗体强度。

**1.2.4 疗效判定标准** (1)完全缓解(CR):生物学指标与影像学检查报告均显示病灶已消失;(2)部分缓解(PR):生物学指标与影像学检查报告表明靶病灶最长径之和与基数状态比较体积缩小 $30\%$ 以上并且已维持4周。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 分型情况** 363例患者淋巴瘤类型中排名前5位者依次为弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤(56.47%)、滤

泡淋巴瘤(6.06%)、急性T淋巴细胞白血病(5.51%)、HL(4.41%)、外周T淋巴细胞淋巴瘤(3.86%)。见表1。

表1 淋巴瘤类型分布情况( $n=363$ )

类型	<i>n</i>	构成比(%)
弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤	205	56.47
滤泡淋巴瘤	22	6.06
急性T淋巴细胞白血病	20	5.51
HL	16	4.41
外周T淋巴细胞淋巴瘤	14	3.86
NK/T淋巴细胞淋巴瘤	13	3.58
Brükitt淋巴瘤	13	3.58
结外边缘区淋巴瘤	11	3.03
套细胞淋巴瘤	11	3.03
淋巴浆细胞型淋巴瘤	10	2.75
血管免疫母细胞性T淋巴细胞淋巴瘤	8	2.20
间变大细胞淋巴瘤	8	2.20
B淋巴细胞性淋巴瘤母细胞性淋巴瘤	6	1.65
高侵袭性B淋巴瘤	6	1.65

**2.2 不同淋巴瘤类型患者EBV阳性情况** EBV IgM抗体阳性患者中弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤5例,边缘区淋巴瘤、HL、NK/T淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、外周T淋巴细胞淋巴瘤各1例。EBV IgG抗体阴性患者中弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤4例,外周T淋巴细胞淋巴瘤1例,滤泡淋巴瘤1例,既往感染IgG抗体阳性率为 $98.35\%$ (357/363)。淋巴瘤中EBV阳性率为 $30.30\%$ (110/363)。NK/T淋巴细胞淋巴瘤阳性率达 $76.92\%$ ,最常见的分型为弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤,阳性率为 $22.44\%$ 。见表2。

表2 不同淋巴瘤类型患者EBV阳性情况

类型	<i>n</i>	阴性 ( <i>n</i> )	阳性 ( <i>n</i> )	阳性率 (%)
外周T淋巴细胞淋巴瘤	14	3	11	78.57
NK/T淋巴细胞淋巴瘤	13	3	10	76.92
血管免疫母细胞性T淋巴细胞淋巴瘤	8	2	6	75.00
Brükitt淋巴瘤	13	7	6	46.15
套细胞淋巴瘤	11	6	5	45.45
急性T淋巴细胞白血病	20	11	9	45.00
HL	16	10	6	37.50
结外边缘区淋巴瘤	11	7	4	36.36
间变大细胞淋巴瘤	8	6	2	25.00

续表 2 不同淋巴瘤类型患者 EBV 阳性情况

类型	n	阴性 (n)	阳性 (n)	阳性率 (%)
弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤	205	159	46	22.44
B 淋巴细胞性淋巴瘤母细胞性淋巴瘤	6	5	1	16.67
高侵袭性 B 淋巴瘤	6	5	1	16.67
淋巴浆细胞型淋巴瘤	10	9	1	10.00
滤泡淋巴瘤	22	20	2	9.09

**2.3 不同国际预后指数(IPI)评分、分期患者 EBV 阳性率比较** IPI 评分 0~2 分患者 EBV 阳性率与 3~5 分患者比较, I~II 期患者 EBV 阳性率与 III~IV 期患者比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同 IPI 评分、分期患者 EBV 阳性率比较[n(%)]

项目	EBV 阳性	EBV 阴性	$\chi^2$	P
淋巴瘤 IPI 评分(分)			0.375	0.469
0~2	25(62.50)	72(55.38)		
3~5	15(37.50)	58(44.62)		
分期(期)			0.266	0.601
I~II	13(21.31)	42(25.77)		
III~IV	48(78.69)	121(74.23)		
弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤 IPI 评分(分)			0.453	0.490
0~2	14(60.87)	53(50.48)		
3~5	9(39.13)	52(49.52)		
分期(期)			0.001	1.000
I~II	7(25.93)	33(27.97)		
III~IV	20(74.07)	85(72.03)		

**2.4 预后影响** EBV 阳性患者治疗前病灶影像学及 EBV 阴性患者比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。EBV 阳性患者治疗后完全缓解(CR)、部分缓解(PR)率与 EBV 阴性患者比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 预后影响[n(%)]

项目	EBV 阳性	EBV 阴性	$\chi^2$	P
治疗前病灶影像学			2.168	0.11
异常增高	40(58.82)	70(46.98)		
增高	28(41.17)	79(50.02)		
治疗后缓解情况			12.293	0.001
PR	33(86.94)	55(55.00)		
CR	5(13.16)	45(45.00)		

### 3 讨论

EBV 与多种人类恶性肿瘤有关, 包括伯基特淋巴

瘤、HL、NHL、鼻咽癌和胃癌。EBV 的主要致向性是 B 淋巴细胞和上皮细胞, 在 NK/T 淋巴细胞衍生的肿瘤细胞和平滑肌肉瘤中也发现了 EBV, 然而 EBV 感染 B 淋巴细胞和上皮细胞的过程明显不同, 依赖于抑制糖蛋白-受体相互作用<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示, 与 EBV 相关的淋巴瘤患病率存在明显差异。NHL 比 HL 患病率高, EBV 阳性率在各亚型也存在明显差异, 但 EBV 阳性患者 IPI 评分、疾病分期与 EBV 阴性患者无显著差异, 可能与本研究收集的病例数有限有关, 另外也反映了淋巴瘤患者高度的异质性。本研究评价治疗预后的结果显示, EBV 是否阳性患者 PR、CR 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明 EBV 检测在疾病预后中存在提示作用。本研究结果显示, NHL 的常见亚型弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤患病率达 56.47%, 与马婷婷等<sup>[7]</sup>报道的亚洲国家地区弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤患病率(约为 50%)较为一致。EBV 阳性弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤在全球范围内均存在病例, 其患病率在亚洲人群中最为常见(8%~15%)。本研究结果显示, 弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤患者 EBV 阳性率达 22.44%, 高于文献报道的结果。EBV 阳性弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤在老年患者中患病率较高, 药物反应差, 且预后不良。ZHOU 等<sup>[8]</sup>验证了 KMT2D 和 MYC 的差异表达具有潜在的预后影响。VERMAAT 等<sup>[9]</sup>还发现, MYD88 突变对预后不良有直接关系, 提供了诊治的一个方向, 在诊断时检测具有直接关系的基因可对预后有所提示。

HL 的发生已被文献报道具有区域性与种族性, 多发生于非洲地区, 在我国占比不高。本研究结果显示, HL 患病率只有 4.41%。MYRIAM 等<sup>[10]</sup>研究表明, HL 患者 EBV 阳性与 EBV 阴性者存活率无明显差异, 但其亚型分组显示, 早期(Ann Arbor I/II 期) EBV 感染会影响特定亚型患者的存活。说明 EBV 的检测对治疗及预后均具有预测的指导意义。

ZHANG<sup>[11]</sup>研究表明, NK/T 淋巴细胞淋巴瘤患者 EBV 阳性率很高, 达 80%, 与本研究结果相近。WANG 等<sup>[12]</sup>和曹玮等<sup>[13]</sup>研究均表明, EBV 与 NK/T 淋巴细胞淋巴瘤患者预后呈负相关, 会导致疗效不良。QIN 等<sup>[14]</sup>研究表明, 相较于西方国家, 华南地区儿童与青少年淋巴瘤患者 EBV 感染更加普遍, NK/T 淋巴细胞淋巴瘤患者 EBV 阳性率达 100%, 比本研究结果还高, 提示在青少年中淋巴瘤患者诊断检查中检测 EBV 具有十分重要的作用。且 EBV 阳性与 EBV 阴性患者预后有明显差别, 应积极应对 EBV 的治疗, 提供更高的生活质量。EBV 在 T 淋巴细胞和 NK 细胞中诱导核因子- $\kappa$ B 介导的存活信号, 从而有助于这些细胞产生淋巴瘤<sup>[15]</sup>。

综上所述,不同淋巴瘤亚型患者 EBV 感染率具有明显差别,另外 EBV 感染也可影响患者的疗效。综合分析影像学资料及其他生物学一般指标可为临床医生提供更多有价值的治疗和预后判断信息。由于本研究是单中心非大基数样本量研究,结论可能存在一定的局限性,并且淋巴瘤的异质性较强,后续需扩大样本量对分型和预后进行深入研究。

## 参考文献

- [1] SALAHUDDIN S, KHAN J, AZHAR J, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus genotypes in Pakistani lymphoma patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(11): 3153-3159.
- [2] 温彩娟, 师永红. EB 病毒与淋巴瘤关系的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(12): 1472-1475.
- [3] 郭丹, 陈兵. EB 病毒感染相关血液病发病机制的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(3): 231-235.
- [4] HOPPE R T, ADVANI R H, AI W Z, et al. NCCN guidelines insights: Hodgkin lymphoma, version 2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3): 245-254.
- [5] BU G L, XIE C, KANG Y F, et al. How EBV infects: the tropism and underlying molecular mechanism for viral infection[J]. *Viruses*, 2022, 14(11): 2372.
- [6] KIESER A, STERZ K R. The latent membrane protein 1 (LMP1) [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 119-149.
- [7] 马婷婷, 李娟. Th17 细胞在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7): 564-567.
- [8] ZHOU Y, XU Z, LIN W, et al. Comprehensive genomic profiling of EBV-Positive diffuse large B-cell lymphoma

and the expression and clinicopathological correlations of some related genes[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 683.

- [9] VERMAAT J S, SOMERS S F, DE WREEDE L C, et al. MYD88 mutations identify a molecular subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with an unfavorable prognosis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 424-434.
- [10] MYRIAM B D, SONIA Z, HANENE S, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients [J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23(3): 121-130.
- [11] ZHANG J, YUE L, LI Y L. Clinical significance of peripheral blood EB virus detection in NK/T cell lymphoma patients[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2017, 25(2): 460-464.
- [12] WANG L, WANG H, WANG J H, et al. Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 30317-30326.
- [13] 曹玮, 李栋梁, 杨娅平, 等. EB 病毒感染对鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤临床疗效及预后的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(13): 62-65.
- [14] QIN C, HUANG Y, FENG Y, et al. Clinicopathological features and EBV infection status of lymphoma in children and adolescents in South China: a retrospective study of 662 cases[J]. *Diagn Pathol*, 2018, 13(1): 17.
- [15] MONTES-MOJARRO I A, FEND F, QUINTANILLA-MARTINEZ L. EBV and the pathogenesis of NK/T cell lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1414.

(收稿日期: 2024-05-21 修回日期: 2024-09-19)

(上接第 633 页)

- [5] 钱晟, 杨珉, 许先平, 等. 导航辅助神经内镜硬通道微创治疗基底节区高血压脑出血的疗效及安全性分析[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(3): 323-327.
- [6] 张诚, 丁建玲, 麦麦提依明·托合提, 等. 神经内镜与显微手术治疗基底节脑出血的疗效分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(5): 653-656.
- [7] 史梦乐, 马强, 杨长志, 等. 神经内镜额部锁孔手术与显微手术治疗基底节区出血的临床疗效[J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(4): 300-303.
- [8] DAMMERS R, BECK J, VOLOVICI V, et al. Advancing the surgical treatment of intracerebral hemorrhage: study design and research directions [J]. *World Neurosurg*, 2022, 161: 367-375.
- [9] 廖云, 盛敏峰, 王中勇, 等. 神经内镜下经额锁孔入路与显微镜下经颞锁孔入路手术治疗基底节区脑出血的疗效比较[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(11): 1124-1129.
- [10] 陶肆才, 熊忠伟, 曹长军, 等. 经冠状缝-额中回入路神经内镜手术治疗高血压性基底节区出血的标准化流程分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(3): 174-177.
- [11] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分

会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(8): 757-770.

- [12] SHAO X, WANG Q, SHEN J, et al. Comparative study of micro-bone window and conventional bone window microsurgery for hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(4): 1030-1033.
- [13] KATSUKI M, NARITA N, SATO K, et al. Where to make burr hole for endoscopic hematoma removal against intracerebral hemorrhage at the basal ganglia to increase the hematoma removal rate: comparison between transforehead and along-the-long-axis approaches [J]. *Surg Neurol Int*, 2021, 12: 41.
- [14] 中国急诊急救神经内镜治疗高血压性脑出血协作组, 中国医药教育协会神经内镜与微创医学专业委员会, 中华医学会神经外科分会. 2020 神经内镜下高血压性脑出血手术治疗中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(33): 2579-2585.

(收稿日期: 2024-05-19 修回日期: 2024-09-22)