doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2512017

论著·临床研究

血浆EB病毒DNA监测在儿童异基因造血干细胞移植后淋巴增殖性疾病中的临床意义

丁智恒　杨莉莉　林启洪　陈冬艳　罗明静　王春静　周小辉
李越　张倩　张瑜　杨春兰　文飞球　刘四喜

（深圳市儿童医院血液肿瘤科，广东深圳　518000）

［摘要］**目的**　探讨监测血浆EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）DNA载量及EBV血症持续时间对儿童异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）后淋巴增殖性疾病（post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD）的诊断价值。**方法**　回顾性分析2016年1月—2023年12月于深圳市儿童医院行allo-HSCT，移植后出现血浆EBV-DNA阳性患儿的临床资料，根据是否发生PTLD将患儿分为PTLD组（53例）和非PTLD组（376例）。**结果**　共纳入429例患儿，其中PTLD组53例（12.4%），中位诊断时间为移植后85 d。PTLD组血浆EBV-DNA峰值载量及EBV血症持续时间均显著高于非PTLD组（均P<0.001）。受试者操作特征曲线分析显示，当血浆EBV-DNA载量的截断值为2 250 拷贝/mL时，预测PTLD的约登指数最大（灵敏度、特异度分别为0.811、0.699）；当EBV血症持续时间的截断值为12.5 d时，预测PTLD的约登指数最大（灵敏度、特异度分别为0.868、0.870）。**结论**　儿童allo-HSCT后动态监测血浆EBV-DNA载量及EBV血症持续时间有助于预测PTLD的发生并促进早期干预。　［中国当代儿科杂志，2026，28（9）：1106-1112］

［关键词］移植后淋巴增殖性疾病；EB病毒；异基因造血干细胞移植；儿童

Clinical value of plasma Epstein-Barr virus DNA monitoring in lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children

DING Zhi-Heng, YANG Li-Li, LIN Qi-Hong, CHEN Dong-Yan, LUO Ming-Jing, WANG Chun-Jing, ZHOU Xiao-Hui, LI Yue, ZHANG Qian, ZHANG Yu, YANG Chun-Lan, WEN Fei-Qiu, LIU Si-Xi. Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China (Liu S-X, Email: tiger647@126.com)

Abstract: Objective　To evaluate the diagnostic value of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA load and the duration of EBV DNAemia for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children. **Methods**　Clinical data of children who underwent allo-HSCT at Shenzhen Children's Hospital from January 2016 to December 2023 and had plasma EBV-DNA positivity after transplantation were retrospectively analyzed. According to the occurrence of PTLD, patients were divided into a PTLD group (n=53) and a non-PTLD group (n=376). **Results**　A total of 429 children were included; 53 (12.4%) developed PTLD, with a median time to PTLD diagnosis of 85 days post-transplant. Peak plasma EBV-DNA load and the duration of EBV DNAemia were both significantly higher in the PTLD group than in the non-PTLD group (both P<0.001). Receiver operating characteristic curve analysis for predicting PTLD showed that using 2 250 copies/mL as the cut-off for plasma EBV-DNA load yielded the highest Youden index (sensitivity 0.811; specificity 0.699), while using 12.5 days as the cut-off for the duration of EBV DNAemia yielded the highest Youden index (sensitivity 0.868; specificity 0.870). **Conclusions**　Dynamic monitoring of plasma EBV-DNA load and the duration of EBV DNAemia helps predict the occurrence of PTLD and facilitates early intervention in children after allo-HSCT.　**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(9): 1106-1112]**

Key words: Post-transplant lymphoproliferative disorder; Epstein-Barr virus; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Child

［收稿日期］2025-12-03；［接受日期］2026-07-30
［基金项目］深圳市医疗卫生“三名工程”（SZSM202211033）；广东省高水平临床重点专科（SZGSP012）；深圳市医学重点学科建设经费资助（SZXK034）。
［作者简介］丁智恒，男，硕士，医师。
［通信作者］刘四喜，男，主任医师。Email：tiger647@126.com。

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）是治疗儿童血液系统各种良恶性疾病的重要手段。EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）感染在儿童中普遍存在，其在免疫功能正常的儿童中表现为潜伏感染，然而allo-HSCT预处理化疗及移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）预防会显著抑制患者的免疫功能，导致EBV再活化并上调病毒抗原表达[1-2]。这些EBV编码的抗原具有诱导淋巴细胞异常增殖和致肿瘤效应，可导致移植后淋巴增殖性疾病（post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD）[3]。PTLD具有较高的异质性，临床表现多样，病情进展迅速，总体病死率高，其确诊依赖有创的组织病理学检查，但部分患者因无法获取活检标本导致诊治延误进而影响预后[4]。血浆EBV-DNA监测作为一种几乎无创性的检测手段，在PTLD的诊断中显示出潜在价值，有研究证实PTLD的发生与外周血中EBV-DNA载量升高有关，且病毒载量越高，发生PTLD的风险越大[5-6]，但此类研究在儿童群体中较少。因此，本研究回顾分析allo-HSCT后合并血浆EBV-DNA阳性患儿的临床资料，为PTLD患儿的早期诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性分析方法，选取2016年1月—2023年12月在深圳市儿童医院血液肿瘤科行allo-HSCT同时合并移植后血浆EBV-DNA阳性的429例患儿为研究对象。纳入标准：（1）年龄<18岁；（2）诊断明确，临床资料完整。排除标准：（1）移植前检测血浆EBV-DNA阳性，经规律治疗后未能转阴；（2）出院后未按规定时间随访；（3）放弃治疗出院。本研究通过深圳市儿童医院医学伦理委员会审批（2021102），并获得患儿监护人的知情同意。

1.2 临床资料收集

根据疾病类型选择预处理方案，根据移植供者类型及干细胞来源选择GVHD的预防方案。根据患儿是否有PTLD分为PTLD组和非PTLD组。（1）收集移植相关资料：患儿年龄、性别、移植原发病、移植前脾切除、移植前半年内是否使用利妥昔单抗、干细胞来源、移植供者类型、是否使用抗胸腺细胞球蛋白（anti-thymocyte globulin, ATG）、ATG剂量、是否使用后置环磷酰胺、三系植入时间、移植后并发症如植入失败、急性GVHD及巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染情况。（2）收集PTLD相关资料：血浆EBV-DNA峰值载量、血浆EBV-DNA阳性持续时间、PTLD患儿的临床症状及出现症状的时间、PTLD明确诊断时间、诊断方法（临床诊断或病理诊断）、PTLD病理结果、PTLD患儿开始接受治疗的时间、PTLD治疗方案、患儿预后情况。

1.3 移植后血浆EBV-DNA的监测和处理

本研究应用LightCycier480实时荧光定量聚合酶链式反应仪器检测血浆EBV-DNA载量，血浆EBV-DNA>4.00×10^2拷贝/mL为阳性。Allo-HSCT后3个月内每周检测1次，3个月后每2周检测1次，至移植后6个月。若监测到血浆EBV-DNA阳性，则增加监测频率为每周2~3次，直至血浆EBV-DNA转阴。对于移植后血浆EBV-DNA阳性且无临床症状者，根据患儿移植后状态予以减低剂量的免疫抑制剂、丙种球蛋白及临床观察。对于血浆EBV-DNA载量逐渐升高且出现临床症状者，应积极进行利妥昔单抗治疗。

1.4 PTLD的诊断与治疗

PTLD的诊断参考《造血干细胞移植后EB病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识（2022年版）》[7]，其诊断分为临床诊断及病理诊断。临床诊断标准：具有发热、肝大、脾大、淋巴结肿大或其他脏器病变等临床表现和外周血中EBV-DNA阳性，但不能获得病理结果，且排除其他原因导致的相关临床表现。病理诊断：存在上述临床表现且组织活检结果提示原有组织细胞结构被增生的淋巴组织破坏，并检测到EBV编码的核酸或蛋白或组织细胞结构具有PTLD特征。PTLD病理学分型包括非破坏性PTLD、多形性PTLD、单形性PTLD及经典型霍奇金淋巴瘤PTLD[7-8]。对于PTLD患儿，根据患儿病情予减低剂量的免疫抑制剂、利妥昔单抗、EBV特异性细胞毒性T细胞（cytotoxic T cell, CTL）、手术、化疗等治疗。

1.5 随访及相关定义

采用电话、医院登记系统等方式对患儿进行随访。随访至2024年12月31日。

1.6 统计学分析

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。非正态分布的计量资料以中位数（四分位间距）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。采用受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线）和

曲线下面积（area under the curve, AUC）分析评估血浆EBV-DNA载量及EBV血症持续时间对PTLD的诊断效能，并寻找其诊断PTLD的最佳临界点。采用Kaplan-Meier法计算总生存（overall survival, OS）率并绘制生存曲线。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料

2016年1月—2023年12月我院进行allo-HSCT治疗的患儿1 236例，其中移植后血浆EBV-DNA阳性的429例患儿（34.7%）纳入研究。纳入的患儿中，男性272例（63.4%），女性157例（36.6%），中位年龄6.8岁（范围0.4~17.9岁）。进一步将患儿分为PTLD组（53例，12.4%）和非PTLD组（376例，87.6%）。两组在年龄、性别、移植原发病、是否脾切除、移植前半年利妥昔单抗使用情况、干细胞来源、移植供者类型、ATG使用情况、后置环磷酰胺使用情况、三系植入时间、是否植入失败、发生急性GVHD情况、移植后是否合并CMV感染等方面比较，差异均无统计学意义（P>0.05）（表1）。

表1 两组患儿的临床特征比较分析

基本特征	非PTLD组 (376例)	PTLD组 (53例)	Z/χ^2值	P值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	6.8(4.9, 9.5)	6.9(4.9, 9.9)	0.53	0.599
性别 [例(%)]				
男性	244(64.9)	28(52.8)	2.91	0.088
女性	132(35.1)	25(47.2)		
移植原发病 [例(%)]				
地中海贫血	320(85.1)	42(79.2)		
骨髓衰竭性疾病	25(6.6)	8(15.1)		
免疫缺陷病	13(3.5)	2(3.8)		0.230*
血液系统恶性疾病	12(3.2)	1(1.9)		
遗传代谢病	6(1.6)	0(0)		
移植前脾切除 [例(%)]	14(3.7)	5(9.4)		0.071*
移植前半年内使用利妥昔单抗 [例(%)]	37(9.8)	2(3.8)		0.112*
干细胞来源 [例(%)]				
外周血	107(28.5)	9(17.0)		
骨髓	9(2.3)	0(0)		
脐带血	20(5.3)	1(1.9)		
骨髓+脐带血	5(1.3)	0(0)		0.199*
骨髓+外周血	63(16.8)	10(18.9)		
外周血+脐带血	116(30.9)	24(45.2)		
骨髓+外周血+脐带血	56(14.9)	9(17.0)		
移植供者类型 [例(%)]				
单倍型	221(58.8)	30(56.6)		
同胞相合	100(26.6)	15(28.3)	0.09	0.954
无关相合	55(14.6)	8(15.1)		
使用ATG [例(%)]	350(93.1)	51(96.2)		0.301*
ATG剂量≥10 mg/kg [例(%)]	69(18.4)	8(15.1)	0.34	0.563
后置环磷酰胺 [例(%)]	226(60.1)	29(54.7)	0.56	0.454
中性粒细胞植入时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	17.0(15.0, 20.0)	17.0(15.0, 20.0)	–0.09	0.922
血小板植入时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	14.0(12.0, 18.8)	14.0(12.0, 16.0)	0.20	0.841
红细胞植入时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	15.0(13.0, 18.0)	16.0(13.0, 17.5)	0.04	0.965
植入失败 [例(%)]	1(0.3)	0(0)		0.876*
发生aGVHD [例(%)]	57(15.2)	10(18.9)	0.56	0.453
移植后CMV感染 [例(%)]	212(56.4)	30(56.6)	<0.01	0.991

注：*Fisher确切概率法。［PTLD］移植后淋巴增殖性疾病；［ATG］抗胸腺细胞球蛋白；［aGVHD］急性移植物抗宿主病；［CMV］巨细胞病毒。

2.2 PTLD 患儿的临床及病理特征

53 例 PTLD 患儿出现临床症状的中位时间为移植后 74.0（44.0，136.5）d。PTLD 患儿的临床症状包括全身症状及局部症状，其中 45 例出现淋巴结肿大，多数为颈部、锁骨上、腋窝等浅表淋巴结肿大；29 例出现经广谱抗感染治疗无效的发热；21 例出现咽痛、扁桃体肿大；14 例出现鼻塞、打鼾等腺样体增生表现；3 例出现腹痛；1 例出现食管溃疡并狭窄；1 例出现肺部肿块。图 1 展示的是食管 PTLD 及肺部 PTLD 的相关检查。

PTLD 诊断的中位时间为移植后 85.0（58.5，150.0）d，其中 33 例（62%）为病理诊断，病理诊断的中位时间为移植后 74.0（51.5，145.3）d；20 例（38%）为临床诊断，临床诊断的中位时间为移植后 91（61，150）d。33 例病理诊断的 PTLD 中，14 例为非破坏性 PTLD，14 例为多形性 PTLD，5 例为单形性 PTLD。免疫组化结果显示，30 例 PTLD 患儿 CD20 阳性，3 例 PTLD 患儿 CD20 阴性。病理组织均使用 EBER 原位杂交技术检测，除 2 例非破坏性 PTLD 患儿 EBER 阴性外，其余均为阳性。

2.3 血浆 EBV-DNA 负荷与 PTLD 发生的关系

PTLD 组患儿的中位血浆 EBV-DNA 峰值载量为 5 510（2 440，13 250）拷贝/mL，EBV 血症中位持续时间为 21.0（17.0，36.5）d。非 PTLD 组患儿的中位血浆 EBV-DNA 峰值载量为 1 140（558，2 985）拷贝/mL，EBV 血症中位持续时间为 7.0（5.0，12.0）d。非参数分析显示，两组间血浆 EBV-DNA 峰值载量及 EBV 血症持续时间差异均具有统计学意义（均 $P<0.001$）。进一步对不同血浆 EBV-DNA 载量组进行比较，结果显示随着血浆 EBV-DNA 载量的升高，PTLD 发生率逐渐增加（$P<0.001$）（表 2）。

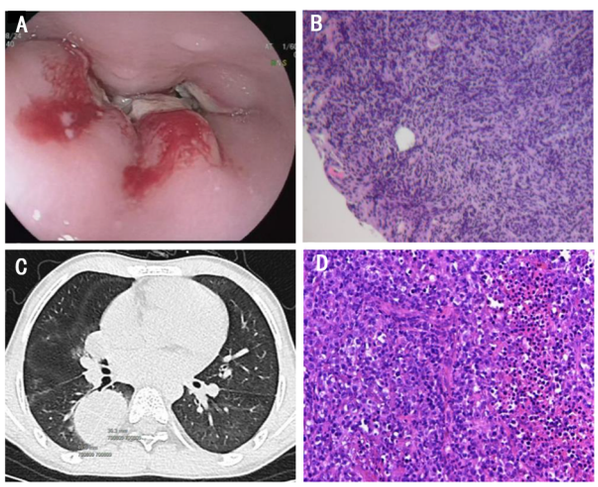


图 1 食管及肺部 PTLD 的相关检查 A：食管 PTLD 胃镜下表现：重度溃疡伴食管狭窄。B：食管活检病理（苏木精-伊红染色，×200）送检物表面被覆少许复层鳞状上皮，上皮下见大量淋巴细胞、组织细胞浸润，局灶见变性坏死物。免疫组化结果提示多形性移植后淋巴组织增殖性疾病。C：肺部 PTLD 胸部 CT 表现：右下肺高密度团块样病变。D：右下肺病损活检病理（苏木精-伊红染色，×200）送检物内见中等大至较大的肿瘤细胞分布，背景中较多组织细胞样细胞及淋巴细胞。免疫组化结果提示弥漫大 B 细胞淋巴瘤，伴多量组织细胞及淋巴细胞反应。

表 2 不同血浆 EBV-DNA 载量组 PTLD 发生率的比较

血浆 EBV-DNA 峰值载量 (拷贝/mL)	例数	PTLD [例(%)]	χ^2 值	*P* 值
<1 000	184	6(3.3)		
1 000~5 000	162	20(12.3)	45.25	<0.001
>5 000	83	27(32.5)		
合计	429	53(12.4)		

注：［PTLD］移植后淋巴增殖性疾病。

构建 ROC 曲线评估血浆 EBV-DNA 载量及 EBV 血症持续时间对 PTLD 的诊断价值，结果显示 AUC 分别为 0.792、0.910（$P<0.001$）。通过计算约登指数寻找最佳诊断阈值，当血浆 EBV-DNA 载量为 2 250 拷贝/mL、EBV 血症持续 12.5 d 时，约登指数最大。见表 3、图 2。

表 3 血浆 EBV-DNA 载量及 EBV 血症持续时间的 ROC 曲线分析结果

指标	约登指数	截断值	灵敏度	特异度	AUC (95%*CI*)	*P* 值
血浆 EBV-DNA 载量	0.510	2 250 拷贝/mL	0.811	0.699	0.792(0.735~0.850)	<0.001
EBV 血症持续时间	0.738	12.5 d	0.868	0.870	0.910(0.863~0.958)	<0.001

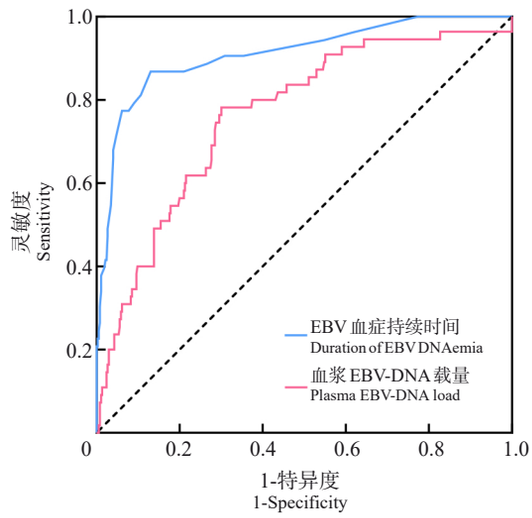


图 2　血浆 EBV-DNA 载量及 EBV 血症持续时间对 PTLD 的预测价值

2.4　PTLD 的治疗与预后

PTLD 患儿的治疗包括减低剂量免疫抑制剂、利妥昔单抗、EBV-CTL、化疗及手术治疗。53 例患儿根据移植后状态接受不同程度的减低剂量免疫抑制剂，32 例仅接受利妥昔单抗治疗，2 例仅接受 EBV-CTL 治疗，2 例仅接受化疗，4 例接受利妥昔单抗联合化疗，6 例接受利妥昔单抗联合 EBV-CTL 治疗，6 例接受利妥昔单抗、EBV-CTL 联合化疗，1 例接受利妥昔单抗、EBV-CTL、化疗联合手术治疗。所有患儿中有 34 例（64%）接受利妥昔单抗抢先治疗，其余 19 例（36%）在确诊后给予治疗。全部 PTLD 患儿的中位随访时间为 33 个月（范围：18~49 个月），其中共有 3 例患儿死亡，2 年 OS 率为 94.3%。接受抢先治疗的患儿中有 1 例死于严重感染，2 年 OS 率为 97.1%；确诊后治疗的患儿中有 2 例死于严重感染，2 年 OS 率为 89.5%。但抢先治疗与确诊后治疗的患儿间的 OS 率差异无统计学意义（P=0.234）。存活的 50 例患儿中均无 PTLD 复发。

3　讨论

PTLD 是一组异质性淋巴系统增殖性疾病，是导致 allo-HSCT 失败的重要原因。据报道，allo-HSCT 后合并 EBV 血症的患者中 PTLD 的发生率为 10%~34.6% [6, 9-10]。本中心 429 例患儿共有 53 例（12.4%）发展为 PTLD，与上述结果 [6, 9-10] 相近。PTLD 患儿的临床表现复杂多样，典型表现为发热和局灶性或全身性淋巴结肿大，亦可出现相对少见的胃肠道、肺部、肝脏、中枢神经系统等结外器官受累表现 [11-12]。本研究 PTLD 患儿中相对少见的临床表现有食管溃疡及肺部病变，经病理活检后均证实为 PTLD，经积极治疗后预后良好，均长期存活。对于临床表现典型但经治疗未见明显好转的病例，需与结核、继发性肿瘤等疾病进一步鉴别 [13]。

本研究 53 例 PTLD 患儿中 33 例为病理诊断，20 例为临床诊断，病理诊断比例为 62%，高于其他研究报道 [9, 14-15]，但仍有 38% 的患儿因获取活检组织标本困难，而有延误诊治的风险。外周血 EBV-DNA 检测作为一种无创性检测手段，在 PTLD 的诊断中显示出重要价值。既往研究证实移植后 EBV 活化是 PTLD 发生的高危因素，且随着 EBV-DNA 载量的升高，PTLD 发生率逐渐升高，动态监测 EBV-DNA 载量持续升高可预测 PTLD 的发生 [6, 16]。有研究提出将高 EBV-DNA 载量作为诊断 PTLD 的标志物 [17]，但目前尚无公认的 EBV-DNA 阈值。牛燕燕等 [18] 研究发现，全血 EBV-DNA 载量达到 1.19×10^6 拷贝/mL 时对 PTLD 有诊断意义，AUC 为 0.774，灵敏度和特异度分别为 0.800 和 0.768。Zhou 等 [5] 研究发现，外周血单个核细胞中 EBV-DNA 载量为 7.3×10^4 拷贝/10^6 个细胞时对 PTLD 有诊断意义，AUC 为 0.840，灵敏度和特异度分别为 0.850 和 0.712。目前，临床实践中常被用于检测 EBV-DNA 载量的标本类型包括血浆、全血及外周血单个核细胞。研究发现，在监测 PTLD 患者的 EBV-DNA 载量变化及追踪疗效反应方面，采用血浆样本比其他样本更为准确 [19]。本研究选取血浆样本进行 EBV-DNA 监测。当血浆 EBV-DNA 载量为 2 250 拷贝/mL 时，预测 PTLD 的约登指数越大（灵敏度、特异度分别为 0.811、0.699）。同时本研究证实 EBV 血症持续时间对 PTLD 同样具有诊断意义，当截断值为 12.5 d 时，约登指数越大（灵敏度、特异度分别为 0.868、0.870）。同时满足 EBV-DNA 载量阈值和 EBV 血症持续时间或仅满足二者之一均对 PTLD 有诊断意义，该结果与陈静等 [9] 在成人 PTLD 中的研究结果相近。

在目前 PTLD 的治疗中，仍以抢先治疗及确诊后治疗为主。抢先治疗是指对存在 PTLD 高危因素的患者，在移植后出现 EBV-DNA 血症但无明显临床表现时给予治疗。既往研究显示，利妥昔单抗抢先治疗可提高 PTLD 患者的 OS 率 [20]。但有研究指出，利妥昔单抗可能增加 allo-HSCT 后致死性感染的风险及总病死率 [21]。本中心接受利妥昔单抗抢先治疗的 PTLD 患儿 2 年 OS 率高于未接受抢先治疗者，但差异无统计学意义。临床中并未观察到与利妥昔单抗治疗明确相关的致死性感染的发生。利妥昔单抗抢先治疗未显著改善 PTLD 患儿的 OS 率可能与样本量较小及随访时间较短有关，后续将继续对

PTLD 患儿进行随访，并设计前瞻性研究进一步探究利妥昔单抗抢先治疗对 PTLD 患儿 OS 率的影响。

尽管既往研究已证实移植后 EBV 活化是 PTLD 发生的高危因素[16]，但只有部分移植后 EBV 血症患者会发展为 PTLD，且不同研究间 EBV-DNA 检测标本、检测方法间存在差异，故尚无统一的给予抢先治疗的 EBV-DNA 推荐阈值[7]。有研究推荐将血浆 EBV-DNA 载量 4×10^3 拷贝/mL、全血 EBV-DNA 载量 4×10^4 拷贝/mL、1×10^3 拷贝/10^6 外周血单个核细胞作为给予利妥昔单抗抢先治疗的阈值[9, 22-23]。本研究中血浆 EBV-DNA 载量在 1×10^3~5×10^3 拷贝/mL 时 PTLD 的发生率为 12.3%，与 12.4% 的整体 PTLD 发生率基本一致，高于此水平时 PTLD 发生率明显升高，结合 ROC 分析结果，可考虑将血浆 EBV-DNA 载量为 2×10^3~5×10^3 拷贝/mL 作为利妥昔单抗抢先治疗的阈值。

PTLD 的发生与移植后患者的免疫抑制状态及 EBV 的致瘤效应密切相关，其病情通常进展迅速，总体病死率高。Marjańska 等[24]报道的以血液系统恶性疾病为主的 276 例 allo-HSCT 患儿中共有 24 例发生 PTLD，其中病理诊断 5 例，1 例为多形性、3 例为单形性 PTLD、1 例为经典型霍奇金淋巴瘤型 PTLD。24 例 PTLD 患儿中死亡 16 例，其中 7 例死于 PTLD 本身，9 例死于其他移植并发症及原发病进展，2 年 OS 为 33.3%。Jia 等[25]报道的以良性疾病为主的 309 例 allo-HSCT 患儿中，共有 12 例发生 PTLD，其中 1 例为病理诊断，其余均为临床诊断。12 例 PTLD 患儿中有 1 例接受利妥昔单抗抢先治疗，共有 4 例患儿死亡，2 年 OS 率为 66.7%。既往研究提示病理类型为早期病变，如非破坏性、多形性 PTLD 的患儿，其 OS 率明显优于单形性及霍奇金淋巴瘤样 PTLD[26]。本中心对移植后出现血浆 EBV-DNA 阳性的患儿采取增加监测频率的措施，并根据患儿病情予以减低剂量的免疫抑制剂。如减量免疫抑制剂后血浆 EBV-DNA 载量仍持续升高，则启动利妥昔单抗治疗，同时送检 EBV 感染淋巴细胞亚群，并评估患儿是否具备淋巴结活检条件。对适宜的患儿积极行淋巴结活检，并根据病理结果及 EBV 感染淋巴细胞亚群相应地予以利妥昔单抗、EBV-CTL、化疗、手术等治疗。本中心 53 例 PTLD 患儿中有 34 例（64%）接受利妥昔单抗抢先治疗，33 例病理诊断的 PTLD 中有 28 例（85%）为早期病变（非破坏性、多形性 PTLD），全部 53 例 PTLD 患儿 2 年 OS 率为 94.3%，高于既往文献[25-26]报道，这可能与本中心抢先治疗比例高、病例类型以早期病变为主有关，同时也可能与不同中心间移植原发病存在差异有关。

综上所述，PTLD 严重影响患儿预后，动态监测移植后 EBV-DNA 载量及 EBV 血症持续时间对预测 PTLD 的发生具有重要价值，有助于尽早开展抢先治疗。本研究为单中心回顾性研究，存在选择偏倚，且采用特定仪器及试剂检测 EBV-DNA 载量，其他单位可结合检测 EBV-DNA 载量的具体情况谨慎参考本研究结果。未来仍需多中心前瞻性研究验证血浆 EBV-DNA 载量及 EBV 血症持续时间对 PTLD 的预测价值，同时 PTLD 抢先治疗的血浆 EBV-DNA 阈值也需进一步验证。

作者贡献声明：丁智恒、杨莉莉、林启洪负责研究设计和论文撰写；陈冬艳、罗明静、王春静、周小辉、李越、张倩负责数据的采集、整理及分析；张瑜、杨春兰负责论文的修改；文飞球、刘四喜负责研究指导和提供经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Law N, Logan C, Taplitz R. EBV reactivation and disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients and its impact on HSCT outcomes[J]. Viruses, 2024, 16(8): 1294. PMID: 39205268. PMCID: PMC11359191. DOI: 10.3390/v16081294.

[2] Fujimoto A, Suzuki R. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cell transplantation: pathogenesis, risk factors and clinical outcomes[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(2): 328. PMID: 32024048. PMCID: PMC7072403. DOI: 10.3390/cancers12020328.

[3] Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(1): 25-39. PMID: 31089285. DOI: 10.1038/s41409-019-0548-7.

[4] Yamada M, L'Huillier AG, Green M. A focused review of Epstein-Barr virus infections and PTLD in pediatric transplant recipients: guidance from the IPTA and ECIL guidelines[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2024, 13(S1): S31-S38. PMID: 38417085. DOI: 10.1093/jpids/piad097.

[5] Zhou X, Lu X, He J, et al. Clinical value of plasma and peripheral blood mononuclear cells Epstein-Barr virus DNA dynamics on prognosis of allogeneic stem cell transplantation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 980113. PMID: 36189344. PMCID: PMC9524571. DOI: 10.3389/fcimb.2022.980113.

[6] Tsushima T, Masuda SI, Yoda N, et al. Clinical characteristics and outcomes of Epstein-Barr virus viral load after allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2024, 103(3): 935-946. PMID: 38157001. PMCID: PMC10867052. DOI: 10.1007/s00277-023-05596-6.

[7] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 造血干细胞移植后EB病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识（2022年版）[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(9): 716-725. PMID: 36709164. PMCID: PMC9613495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.09.002.

[8] Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on infections in leukemia (ECIL-6) guidelines[J]. Haematologica, 2016, 101(7): 803-811. PMID: 27365460. PMCID: PMC5004459. DOI: 10.3324/haematol.2016.144428.

[9] 陈静, 孙于谦, 许兰平, 等. 血浆EB病毒DNA载量监测对单倍体造血干细胞移植后淋巴细胞增殖性疾病的预测价值[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(4): 284-288. PMID: 37356996. PMCID: PMC10282864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.04.004.

[10] Lindsay J, Othman J, Yong MK, et al. Dynamics of Epstein-Barr virus on post-transplant lymphoproliferative disorders after antithymocyte globulin-conditioned allogeneic hematopoietic cell transplant[J]. Transpl Infect Dis, 2021, 23(5): e13719. PMID: 34453768. DOI: 10.1111/tid.13719.

[11] Su YY, Yu YF, Yan ZY, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report, meta-analysis, and systematic review[J]. Diagn Pathol, 2024, 19(1): 122. PMID: 39244586. PMCID: PMC11380407. DOI: 10.1186/s13000-024-01544-8.

[12] Zhu H, Li Q, Liu Y, et al. A case of central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder following haploidentical stem cell transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia[J]. Cell Transplant, 2022, 31: 9636897221117532. PMID: 35979928. PMCID: PMC9393674. DOI: 10.1177/09636897221117532.

[13] Wang X, Yu U, Li X, et al. Identification and treatment of tuberculosis in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: case series and review of the literature [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2641-2648. PMID: 32801802. PMCID: PMC7406069. DOI: 10.2147/IDR.S256298.

[14] Papalexandri A, Gavriilaki E, Vardi A, et al. Pre-emptive use of rituximab in Epstein-Barr virus reactivation: incidence, predictive factors, monitoring, and outcomes[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16029. PMID: 38003218. PMCID: PMC10671524. DOI: 10.3390/ijms242216029.

[15] Enok Bonong PR, Buteau C, Duval M, et al. Risk factors for post-transplant Epstein-Barr virus events in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplants[J]. Pediatr Transplant, 2021, 25(7): e14052. PMID: 34076939. DOI: 10.1111/petr.14052.

[16] Marzolini MAV, Wilson AJ, Sanchez E, et al. Natural history of Epstein-Barr virus replication and viral load dynamics after alemtuzumab-based allogeneic stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(8): 682. e1-682. e12. PMID: 33962069. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.04.020.

[17] Wareham NE, Mocroft A, Sengeløv H, et al. The value of EBV DNA in early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders among solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(8): 1569-1580. PMID: 29804164. PMCID: PMC11813311. DOI: 10.1007/s00432-018-2674-9.

[18] 牛燕燕, 董玉君, 尹玥, 等. 全血EB病毒DNA载量对异基因造血干细胞移植后淋巴增殖性疾病的诊断价值[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 904-910. PMID: 35045651. PMCID: PMC8763583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.004.

[19] Wang KD, Xu DJ, Lv Z, et al. The rational specimen for the quantitative detection of Epstein-Barr virus DNA load[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): 759-765. PMID: 30267627. DOI: 10.1515/cclm-2018-0733.

[20] van der Velden WJ, Mori T, Stevens WB, et al. Reduced PTLD-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(11): 1465-1471. PMID: 23749107. DOI: 10.1038/bmt.2013.84.

[21] Kinzel M, Kalra A, Khanolkar RA, et al. Rituximab toxicity after preemptive or therapeutic administration for post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29 (1): 43.e1-43.e8. PMID: 36273783. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.10.013.

[22] Kim BK, Kang HJ, Hong KT, et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transpl Infect Dis, 2019, 21(6): e13182. PMID: 31556214. DOI: 10.1111/tid.13182.

[23] Kobayashi S, Sano H, Mochizuki K, et al. Pre-emptive rituximab for Epstein-Barr virus reactivation after haplo-hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Int, 2017, 59(9): 973-978. PMID: 28581032. DOI: 10.1111/ped.13336.

[24] Marjańska A, Pogorzała M, Dziedzic M, et al. Impact of prophylaxis with rituximab on EBV-related complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1427637. PMID: 39055711. PMCID: PMC11269116. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1427637.

[25] Jia L, Yang H, Zhou Y, et al. Analysis of risk factors for Epstein-Barr virus reactivation and progression to post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Pediatr, 2025, 13: 1627990. PMID: 40746349. PMCID: PMC12310745. DOI: 10.3389/fped.2025.1627990.

[26] Lee M, Abousaud A, Harkins RA, et al. Important considerations in the diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. Curr Oncol Rep, 2023, 25(8): 883-895. PMID: 37162742. PMCID: PMC10390257. DOI: 10.1007/s11912-023-01418-0.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）