

利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮合并慢性活动性EB病毒感染1例并文献复习

田心怡, 温大蔚, 王 茜, 郭庆敏, 孙明珠*

青岛大学附属医院风湿免疫科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘 要

目的: 探讨系统性红斑狼疮合并慢性活动性EB病毒感染的临床特征及诊治方法。方法: 报道1例利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮合并慢性活动性EB病毒感染患者的临床资料, 分析其临床特点及诊疗经过, 复习国内外相关文献。结果: 29岁女性患者, 面部红斑9年余, 1年内因发热多次住院, 本次因反复发热半月伴咳嗽咽痛、头晕恶心、腹泻腹胀入院, 结合病史查体及辅助检查, 诊断为系统性红斑狼疮合并慢性活动性EB病毒感染, 经利妥昔单抗500 mg q2w治疗后病情好转。结论: 系统性红斑狼疮合并慢性活动性EB病毒感染病情复杂, 应尽早明确诊断, 本例应用利妥昔单抗有效, 为临床治疗方案提供思路。

关键词

系统性红斑狼疮, 慢性活动性EB病毒感染, 利妥昔单抗

Rituximab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: A Case Report and Literature Review

Xinyi Tian, Dawei Wen, Qian Wang, Qingmin Guo, Mingshu Sun*

Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 田心怡, 温大蔚, 王茜, 郭庆敏, 孙明珠. 利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮合并慢性活动性 EB 病毒感染 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1460-1466. DOI: 10.12677/acm.2024.1461935

Abstract

Objective: To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus complicated with chronic active Epstein-Barr virus infection. **Methods:** The clinical data of a patient with systemic lupus erythematosus complicated with chronic active Epstein-Barr virus infection were reported, the clinical characteristics, diagnosis and treatment process were analyzed, and the relevant literature at home and abroad was reviewed. **Results:** A 29-year-old female patient with facial erythema for more than 9 years was hospitalized for fever for several times within 1 year, and was admitted to the hospital for recurrent fever for half a month with cough and sore throat, dizziness, nausea, diarrhea and abdominal distension, combined with medical history and physical examination and auxiliary examinations, she was diagnosed with systemic lupus erythematosus with chronic active Epstein-Barr virus infection, and her condition improved after treatment with rituximab 500 mg q2w. **Conclusion:** The condition of systemic lupus erythematosus complicated with chronic active Epstein-Barr virus infection is complex, and the diagnosis should be made as soon as possible. The application of rituximab in this case is effective and provides ideas for clinical treatment options.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection, Rituximab

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种全身多系统多脏器受累的自身免疫性疾病,好发于育龄期女性,以体内存在大量自身抗体为主要临床特点[1]。EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)也称人类疱疹病毒4型,是线性双链DNA病毒,EBV感染可引发多种疾病,其中慢性活动性EBV感染(Chronic active Epstein-Barr Virus Infection, CAEBV)是EBV感染T细胞或自然杀伤(NK)细胞导致的淋巴增殖性疾病[2],该病成年发病较儿童及青少年少,但成年患者预后较差[3]。已有大量研究证实EBV对SLE发生与发展有影响,潜伏EBV感染再激活可使SLE患者产生多种自身抗体[4],但目前临床对SLE合并CAEBV诊治的了解仍有待提高。近年来,越来越多生物制剂获批用于SLE治疗,利妥昔单抗(Rituximab, RTX)作为一种靶向于CD20的单克隆抗体[5],可用于合并顽固性狼疮性肾炎或累及血液系统的难治性SLE的治疗,具有降低疾病活动度、复发率及控制患者病情的疗效[1]。本文回顾性分析青岛大学附属医院风湿免疫科收治的1例用RTX治疗SLE合并CAEBV的患者,对其临床症状、辅助检查、诊断、治疗和预后进行讨论,为SLE合并CAEBV临床诊疗思路提供参考。

2. 病例资料

患者,女,29岁,主诉“面部红斑9年余,反复发热半月”,于2023年12月5日收入青岛大学附属医院风湿免疫科。

2.1. 现病史

患者因无明显诱因出现面颊部红斑伴脱发于2014年7月29日就诊于我院皮肤科,查血常规:中性

粒细胞比率 74.11%，淋巴细胞比率 17.92%，网织红细胞绝对值 $0.110 \times 10^{12}/L$ ；补体 C4 0.04 g/L，补体 C3 0.43 g/L；抗核抗体阳性；抗双链 DNA 抗体阳性，诊断为 SLE，给予甲泼尼龙治疗。5 年前患者因“小便泡沫增多半年余”入住我院肾内科，查补体 C4 < 0.07 g/L，补体 C3 0.34 g/L；CD4 绝对计数 216.00 cells/ μ L；抗核抗体阳性，滴度 1:100；ENA 抗体谱：抗组蛋白抗体阳性++，抗核小体抗体阳性+，抗 Sm 抗体阳性++，抗核糖核酸蛋白抗体阳性++，抗 ds-DNA 抗体阳性+++；24 小时尿蛋白排泄量 3.38 g/24 小时；行肾穿刺活检，病理诊断示：肾小球节段系膜、内皮细胞增生性病变，新月体(1/14)，袢坏死(1/14)，结合临床诊断为狼疮性肾炎 III 型，给予环孢素、甲泼尼龙、吗替麦考酚酯、硫酸羟氯喹片、碳酸钙 D3 治疗。患者后续门诊规律复诊。2023 年 2 月 1 日患者因“面部红斑 9 年余，发热伴皮疹 4 天”首次入住我院风湿免疫科，入院后完善血常规：血红蛋白 96.00 g/L，淋巴细胞计数 $0.63 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $3.53 \times 10^{12}/L$ ；24 小时尿蛋白排泄量 7.07 g/24 小时；抗核抗体阳性；抗双链 DNA 抗体阳性；ENA 抗体谱：抗组蛋白抗体阳性++，抗核小体抗体阳性++，抗 Sm 抗体阳性+，抗核糖核酸蛋白抗体阳性+，抗 ds-DNA 抗体阳性++；EB 病毒抗体分析：EB 病毒早期抗原 IgA 8.82 AU/mL，EB 病毒衣壳抗原 IgG > 95.41 AU/mL，EB 病毒核抗原 IgG 4.74 AU/mL；巨细胞病毒抗体定量测定：巨细胞病毒 IgG 抗体 > 180.00 U/mL，巨细胞病毒 IgM 2.52 COI；CD4 绝对计数 161.00 cells/ μ L，CD3+细胞绝对计数 415.00 cells/ μ L；铁蛋白 188.70 ng/mL；总蛋白 47.7 g/L，白蛋白 23.6 g/L；甘油三酯 2.72 mmol/L；免疫球蛋白 M 0.32 g/L；补体 C4 0.08 g/L，补体 C3 0.35 g/L；降钙素原 0.16 ng/mL；泌尿系统超声：慢性肾实质损害声像图表现，诊断为 SLE、狼疮性肾炎、肾病综合征、EBV 感染、巨细胞病毒感染，经验性给予头孢他定抗感染，更昔洛韦抗病毒，甲泼尼龙琥珀酸钠、硫酸羟氯喹、百令胶囊治疗 SLE，低分子肝素抗凝及保胃、补钙等治疗，病情好转后调整更昔洛韦为口服伐昔洛韦抗病毒。2023 年 5 月 4 日和 10 月 8 日患者因反复发热再度入住我科，给予甲泼尼龙静滴、硫酸羟氯喹、吗替麦考酚酯治疗 SLE，丙种球蛋白提高免疫力，哌拉西林、头孢地尼抗感染，更昔洛韦抗病毒，天晴甘美保肝及保胃、补钙治疗。患者后续门诊规律复诊，规律口服吗替麦考酚酯胶囊 0.5 g·bid、他克莫司胶囊 1 mg·bid、羟氯喹片 0.2 g·qd 治疗原发病，甲泼尼龙逐渐减量至 8 mg·bid。

半月前患者开始出现间断发热，体温最高 $39.6^{\circ}C$ ，伴咳嗽、咽痛，有时伴头晕、恶心、腹泻、腹胀，曾多次就诊于我院急诊及风湿免疫科门诊，应用精氨酸阿司匹林、阿奇霉素、头孢、更昔洛韦、激素等治疗，体温可恢复正常。

2.2. 既往史、个人史、婚姻史、月经生育史、家族史

患者既往体健，无吸烟饮酒史，青霉素过敏，已婚未育，月经史、家族史无特殊。

2.3. 体格检查

体温： $36.7^{\circ}C$ ，脉搏：85 次/分，呼吸：20 次/分，血压：127/80 mmHg。神志清，精神良好。鼻梁部和双侧颧部蝶形红斑。双肺呼吸音清，未闻及明显干湿啰音。心律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部膨隆，对称，腹软，无压痛及反跳痛，移动性浊音(+)。双下肢轻度水肿。病理征阴性。

2.4. 辅助检查

2.4.1. 实验室检查

血常规：白细胞计数 $2.81 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分率 83.1%，淋巴细胞计数 $0.33 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $2.42 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 59 g/L，血小板计数 $43 \times 10^9/L$ ，网织红细胞百分率 2.40%；尿液分析：隐血 1+，尿蛋白 4+，白细胞计数 30.90/uL，红细胞计数 45.80/uL；粪便潜血弱阳性；血沉 65.0 mm/1 h；降钙素原 0.48 ng/mL；肝功：总蛋白 38.6 g/L，白蛋白 20.5 g/L，前白蛋白 125 mg/L；肾功：肌酐 74.2 μ mol/L，尿

素 9.92 mmol/L, 尿酸 522.9 μ mol/L; 电解质检测: 氯 114.6 mmol/L, 阴离子间隙 5.9 mmol/L; 血凝常规: 纤维蛋白原 2.32 g/L, D-二聚体测定 3530 ng/mL; 血脂分析: 甘油三酯 4.92 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇 0.83 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 3.52 mmol/L; 贫血相关检测: 转铁蛋白 1.12 g/L; 免疫球蛋白 G 6.87 g/L; 空腹血糖 6.22 mmol/L; CD4 绝对计数: CD3+绝对计数 279.00 cells/ μ l, CD45+ CD3+ CD4+绝对计数 70.00 cells/ μ l; EB 病毒抗体分析: EB 病毒衣壳抗原 IgA 6.55 AU/mL, EB 病毒衣壳抗原 IgG 68.46 AU/mL; EB 病毒 DNA: EB 病毒 DNA 定量 7.6e+003 IU/mL; 尿细菌培养: 耐三、四代头孢菌素的大肠埃希菌; 出血热病毒抗体检测、巨细胞病毒 DNA 测定、结核感染 T 细胞检测、传染性标志物 4 项检测均无异常。

2.4.2. 影像学检查

颅脑 MR 平扫成像、特殊序列成像: 双侧额顶颞枕叶皮层下、中脑、脑桥及延髓见散在多发小斑片状等 T1 稍长 T2 信号影, FLAIR 为高信号, DWI 为等、高信号; 幕上脑室系统未见明显扩张, 脑沟、脑池未见明显加深; 中线结构居中; 考虑狼疮脑病可能性大。消化系统超声: 肝内高回声结节, 考虑肝血管瘤、腹腔积液(中量)。下肢动脉彩色多普勒超声检查: 双下肢动脉粥样硬化。

2.5. 诊疗经过

患者入院诊断为 SLE、狼疮性肾炎、感染性发热、贫血, 给予激素治疗原发病, 输注白蛋白, 辅以莫西沙星、培南、更昔洛韦抗感染, 补钙, 护胃及营养支持治疗。2023 年 12 月 10 日患者出现发热, 体温 39℃, 诉咳嗽, 头晕, 全身疼痛, 感恶心, 无呕吐, 感烦躁, 有一次惊恐状态, 听觉敏感, 抽搐一次, 无大小便失禁。查体: 神志清, 精神欠佳, 记忆力及计算力减退, 反应稍迟缓。BP133/94 mmHg, 心率 126 次/min, 心律齐, 双肺听诊未见明显啰音, 给予洛索洛芬钠、补液对症处理, 鼻导管吸氧 3~5 L/min, 监测指氧饱和度。急查血气分析全项: PH7.45, 氧分压 44.0 mmHg, 二氧化碳分压 25.0 mmHg, 钾 3.30 mmol/L, 钠 134.0 mmol/L, 氯 114.0 mmol/L, 细胞外碱剩余-6.6 mmol/L, 氧饱和度 82.1%, 标准碳酸氢盐 20.10 mmol/L, 总血红蛋白 68.0 g/L, 氧合血红蛋白 79.7%, 白蛋白 14.74g/L; 电解质: 钾 3.05 mmol/L, 钠 136.5 mmol/L, 氯 118.7 mmol/L; 降钙素原 0.31 ng/mL; 心梗二项 + NT-ProBN 或 BNP: 高敏肌钙蛋白-I 0.055 ng/mL; 新冠核酸检测阳性; 十二通道常规心电图检查示窦性心动过速; 颅脑 MR 平扫成像、特殊序列成像: 脑内多发异常信号影, 考虑狼疮脑病可能性大。综合上述诊断为: SLE、狼疮性肾炎、肾病综合征、神经精神狼疮、免疫性血小板减少、新型冠状病毒感染、贫血, 临时予以 NS100 mL + 甲强龙 40 mg, 后调整为 NS100 mL + 甲强龙 20 mg q12 h 静滴, 静脉应用质子泵抑制剂护胃, 奈玛特韦片/利托那韦片抗病毒, 奥氮平 5 mg qn, 输注白蛋白及血浆纠正低蛋白血症, 托拉塞米利尿治疗, 输注 2u 去白红细胞, 输注免疫球蛋白提高免疫力, 辅以保胃、补钙等治疗。患者近半年余反复发热入院, 本次住院期间查 EB 病毒 DNA 定量 7.6e+003 IU/mL; 感染 EBV 的淋巴细胞亚群检测: CD3-CD19+细胞 B 细胞 6.9E+03, CD56+细胞 NK/NKT 细胞 9.1E+02, 结合临床诊断为慢性活动性 EBV 感染, 于 2023 年 12 月 26 日加用利妥昔单抗注射液(美罗华) 100 MG, 使用前给予盐酸异丙嗪注射液、地塞米松磷酸钠注射液、对乙酰氨基酚片防止过敏, 患者无过敏反应, 2023 年 12 月 28 日加用利妥昔单抗注射液(美罗华) 500 MG, 给予患者丙种静脉输注增加免疫力。经治疗患者无发热, 腹胀减轻, 病情平稳, 准予出院。

2.6. 预后

患者出院 2 周后于 2024 年 1 月 17 日入院应用利妥昔单抗(500 mg)、输注丙种球蛋白 10 g*3 d 治疗, 后门诊规律复诊, 至文章书写前病情稳定, 未再发热。

3. 讨论

SLE 是一种自身免疫慢性炎症性疾病, 以 B 细胞异常活化增殖、产生高滴度自身抗体为主要特征[6]

[7]。我国 SLE 疾病负担居世界第一, 患者总人数约 100 万, 每年新增确诊患者约 12.6 万[8]。SLE 的临床表现具有高度异质性, 全身症状包括发热、疲乏和体重下降等, 还可累及皮肤黏膜、肌肉骨骼、肾脏、神经精神系统、心脏、肺、消化系统、血液系统、眼部等多器官和系统。SLE 患者疾病累及中枢神经或外周神经系统时, 称为神经精神狼疮(Neuropsychiatric SLE, NPSLE), 其中弥漫性中枢神经系统狼疮表现为认知功能障碍、头痛和癫痫, 常见精神症状有抑郁呆滞、兴奋狂躁、幻觉、猜疑、强迫观念等, 具有较高的致残率和致死率, 是重症狼疮的表现。SLE 患者血液系统受累较常见, 主要表现为白细胞减少、贫血、血小板减少和淋巴结肿大, 血小板减少的常见原因为免疫介导的血小板破坏[9]。SLE 不同患者及同一患者在不同病程阶段的临床表现均各异, 因此临床需提高识别能力, 尽早予以治疗。

EBV 是双链 DNA 病毒, 其感染分为增殖期和潜伏期两种状态, 所编码的抗原主要包括增殖期表达的衣壳抗原(Viral Capsid Antigen, VCA)、早期抗原(Early Antigen, EA)抗原, 潜伏期表达的 6 种核抗原(EBV Nuclear Antigen, EBNA)以及 3 种潜伏膜蛋白(Latent Membrane Protein, LMP)。研究证实, EBV 抗原的表达会导致宿主免疫系统产生血清反应, 通过检测血清抗体可以判断 EBV 的感染状态, 当 SLE 患者血清中 EBV 增殖期感染抗体 VCA-IgG、VCA-IgA、EA-IgG 升高且 EBNA1-IgG 亦升高时, 提示 EBV 的潜伏感染再激活可能参与了 SLE 的发病[4] [10] [11] [12] [13]。

SLE 患者中 EBV 感染发生率约为 39.66% [14], 研究显示, SLE 活动期患者 EB 病毒载量明显高于非疾病活动期患者[15]。EBV 感染会加重 SLE 疾病的发展, 合并 EBV 感染的 SLE 患者常出现多系统受累, 临床表现为发热、乏力、反复关节肿痛等非特异性症状, 预后较差[16] [17]。相较于正常人和无 EBV 感染的 SLE 患者, 感染 EBV 的 SLE 患者更易出现狼疮危象, 且发生噬血细胞综合征的机率较高[18] [19]。研究发现, 合并 EBV 感染可使 SLE 患者进展为结外 NK/T 细胞淋巴瘤[20], SLE 患者合并 CAEBV 可模拟自身免疫性肝炎的发病过程[21]。综上, EBV 感染与 SLE 患者的众多合并疾病相关, 成为 SLE 患者不良预后的重要危险因素。EBV 感染会加重 SLE 疾病的发展, 设法控制 EBV 感染或为 SLE 的疾病缓解助力。

流行病学研究显示, EBV 在人群中的潜伏感染率超过 95% [22]。少数 EBV 感染者病情迁延, 并伴有传染性单核细胞增多症(Infectious Mononucleosis, IM)类似症状反复出现, 且有 EBV 感染引起的组织病理学损伤证据, 称为 CAEBV [23]。根据 2016 年世界卫生组织发布的诊断标准, 符合以下 4 项标准的患者可诊断为 CAEBV: ① 持续或反复出现 IM 样症状>3 个月; ② 外周血或者组织病变中 EBV-DNA 载量升高(定量 PCR 检测外周血中 EBV-DNA 载量 > 102.5 拷贝/ug); ③ 受影响组织或外周血中的 T 或 NK 细胞感染 EBV; ④ 排除其他可能的诊断: EBV 原发感染(IM), 自身免疫性疾病, 先天性免疫缺陷, 人类免疫缺陷病毒感染和其他需要免疫抑制治疗的免疫缺陷或潜在的免疫抑制疾病[24]。CAEBV 无自限性, 持续性发展可引发噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、白血病、EBV 相关淋巴瘤、多脏器功能衰竭等疾病, 有侵袭性和致命性, 临床应早诊断早治疗[25]。

RTX 是人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体, 通过靶向结合 CD20, 导致 CD20+ B 细胞凋亡, 半衰期为 22 天[26]。SLE 诊疗指南中已推荐, RTX 可用于 SLE 常规治疗无效、可能导致严重器官损伤的难治性或重症 SLE 患者, 包括疾病高度活动的患者, 或伴有严重肾脏受累(如慢性肾脏病 4 期、存在肾小球新月体和/或肾功能不全)、神经精神受累、血液系统受累(如严重溶血性贫血、严重血小板减少)的患者, 对于狼疮危象的患者也可考虑使用, 以快速缓解病情[1] [27] [28] [29]。

4. 结论

综上所述, SLE 合并 CAEBV 的临床表现复杂, 当临床怀疑此类疾病时应尽快完善 EB 病毒血清学抗体、EB 病毒 DNA, 结合临床表现予以诊断, 提高诊断准确率, 减少漏诊和误诊。RTX 作为 CD20 单克隆抗体, 应用于 SLE 合并 CAEBV 可取得较好疗效, 为临床治疗方案提供了参考。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002>
- [2] Arai, A. (2021) Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: The Elucidation of the Pathophysiology and the Development of Therapeutic Methods. *Microorganisms*, **9**, Article No. 180. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010180>
- [3] Fujiwara, S. and Nakamura, H. (2020) Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? *Cancers*, **12**, Article No. 3202. <https://doi.org/10.3390/cancers12113202>
- [4] Jog, N.R., Young, K.A., Munroe, M.E., Harmon, M.T., Guthridge, J.M., Kelly, J.A., *et al.* (2019) Association of Epstein-Barr Virus Serological Reactivation with Transitioning to Systemic Lupus Erythematosus in At-Risk Individuals. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1235-1241. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215361>
- [5] 中国老年保健协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会. 利妥昔单抗静脉快速输注中国专家共识(2020年版)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(1): 1-4. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115356-20201030-00259>
- [6] Karrar, S. and Cunningham Graham, D.S. (2018) Review: Abnormal B Cell Development in Systemic Lupus Erythematosus: What the Genetics Tell Us. *Arthritis & Rheumatology*, **70**, 496-507. <https://doi.org/10.1002/art.40396>
- [7] Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., Lanyon, P., Davenport, G. and Zhang, W. (2016) Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care & Research*, **68**, 819-827. <https://doi.org/10.1002/acr.22751>
- [8] Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y. and Lu, Q. (2022) Global Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Systematic Analysis and Modelling Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 351-356. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>
- [9] 沈南, 赵毅, 段利华, 等. 系统性红斑狼疮诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(7): 775-784. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20221027-00793>
- [10] Draborg, A., Jørgensen, J., Müller, H., Nielsen, C., Jacobsen, S., Iversen, L., *et al.* (2012) Epstein-Barr Virus Early Antigen Diffuse (EBV-EA/D)-Directed Immunoglobulin a Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **41**, 280-289. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.665944>
- [11] Wood, R.A., Guthridge, L., Thurmond, E., Guthridge, C.J., Kheir, J.M., Bourn, R.L., *et al.* (2021) Serologic Markers of Epstein-Barr Virus Reactivation Are Associated with Increased Disease Activity, Inflammation, and Interferon Pathway Activation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity*, **4**, Article ID: 100117. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100117>
- [12] Hanlon, P., Avenell, A., Aucott, L. and Vickers, M.A. (2014) Systematic Review and Meta-Analysis of the Seroprevalence Association between Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, R3. <https://doi.org/10.1186/ar4429>
- [13] Laurynenka, V., Ding, L., Kaufman, K.M., James, J.A. and Harley, J.B. (2022) A High Prevalence of Anti-EBNA1 Heteroantibodies in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Supports Anti-EBNA1 as an Origin for SLE Autoantibodies. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 830993. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830993>
- [14] Li, Z., Zeng, S., Wu, H. and Zhou, Y. (2018) The Risk of Systemic Lupus Erythematosus Associated with Epstein-Barr Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Medicine*, **19**, 23-36. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0535-0>
- [15] Piroozmand, A., Haddad Kashani, H. and Zamani, B. (2017) Correlation between Epstein-Barr Virus Infection and Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **18**, 523-527. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.2.523>
- [16] Han, L., Zhang, Y., Wang, Q., Xin, M., Yang, K., Lei, K., *et al.* (2018) Epstein-Barr Virus Infection and Type I Interferon Signature in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **27**, 947-954. <https://doi.org/10.1177/0961203317753069>
- [17] Wang, S., Wang, S. and Singh, S. (2020) Development of Systemic Lupus Erythematosus after Infectious Mononucleosis in a 64-Year-Old Woman. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, **8**, 2324709620961613. <https://doi.org/10.1177/2324709620961613>
- [18] Iardino, A., Amar, Z. and Ahmed, Y. (2018) Epstein-Barr-Positive Classical Hodgkin Lymphoma-Associated Haemophagocytic Lymphohistocytosis: A Rare Case. *BMJ Case Reports*, **2018**, bcr-2018-225262. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225262>
- [19] 许书添, 董建华, 李世军. 系统性红斑狼疮合并噬血细胞综合征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(3): 293-297. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-298X.2019.03.021>

-
- [20] Ichikawa, S., Fukuhara, N., Shirai, T., Ishii, T., Ichinohasama, R. and Harigae, H. (2020) Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Hematology*, **112**, 592-596. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02914-w>
- [21] Yamashita, H., Shimizu, A., Tsuchiya, H., Takahashi, Y., Kaneko, H., Kano, T., *et al.* (2014) Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Mimicking Autoimmune Hepatitis Exacerbation in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **23**, 833-836. <https://doi.org/10.1177/0961203314527367>
- [22] Cohen, J.I., Jaffe, E.S., Dale, J.K., Pittaluga, S., Heslop, H.E., Rooney, C.M., *et al.* (2011) Characterization and Treatment of Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease: A 28-Year Experience in the United States. *Blood*, **117**, 5835-5849. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-316745>
- [23] Dunmire, S.K., Verghese, P.S. and Balfour, H.H. (2018) Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Journal of Clinical Virology*, **102**, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
- [24] Arai, A. (2019) Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00014>
- [25] 郑钰, 周菊. 慢性活动性 EB 病毒感染的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2023, 46(4): 358-364. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511693-20220613-00094>
- [26] 耿研, 武丽君, 谢其冰, 等. 生物制剂在系统性红斑狼疮中应用的中国专家共识(2024 版) [J]. 中华风湿病学杂志, 2024, 28(2): 78-92. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn141217-20230711-00190-1>
- [27] Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S., *et al.* (2023) EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus: 2023 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, 15-29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- [28] Mok, C.C., Hamijoyo, L., Kasitanon, N., Chen, D.Y., Chen, S., Yamaoka, K., *et al.* (2021) The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Consensus Statements on the Management of Systemic Lupus Erythematosus. *The Lancet Rheumatology*, **3**, e517-e531. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00009-6)
- [29] Marinho, A., Delgado Alves, J., Fortuna, J., Faria, R., Almeida, I., Alves, G., *et al.* (2023) Biological Therapy in Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, and Sjögren's Syndrome: Evidence- and Practice-Based Guidance. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1117699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117699>