

以下消化道出血和噬血细胞综合征为首发症状的儿童慢性活动性EBV病临床诊断1例并文献复习

孙亚飞¹, 赵艳霞², 邵世宏³, 邢茂青⁴, 刘小丹⁵, 潘 华^{5*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院血液儿科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛

⁴青岛大学附属医院小儿外科, 山东 青岛

⁵青岛大学附属医院儿童重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月2日

摘 要

目的: 总结1例以高热和下消化道出血起病、并发噬血细胞综合征(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH), 后期临床诊断为慢性活动性EBV病(Chronic Active Epstein-Barr Virus disease, CAEBV)患儿的诊治经过。方法: 回顾患儿临床、实验室、手术、病理及随访资料, 并结合相关文献进行分析。结果: 患儿女, 1岁5个月, 因持续高热和便血入院, 早期出现休克, 并符合HLH-2004标准中的发热、脾大、两系细胞减少、铁蛋白升高和骨髓噬血5项, 按感染相关继发性HLH治疗。小肠病变切除术后病理示广泛溃疡、EBER阳性淋巴细胞浸润及TCR基因单克隆重排。治疗期间EBV-DNA一度低于检测下限, 随后再次明显升高。病程超过4个月后, 结合反复的系统性表现、EBV-DNA动态异常、组织病理及排除性检查, 临床诊断为CAEBV。经免疫化疗及手术治疗后病情缓解, 随访近4年未再出现消化道出血。结论: 儿童CAEBV可表现为严重消化道出血并发HLH。对持续发热、消化道出血且病因不明的患儿, 应结合病程、EBV-DNA动态变化和组织病理进行连续评估。

关键词

EB病毒, 慢性活动性EBV病, 噬血细胞综合征, 消化道出血, 儿童

*通讯作者。

A Clinically Diagnosed Case of Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease in a Child Presenting with Lower Gastrointestinal Bleeding and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as Initial Manifestations: A Case Report and Literature Review

Yafei Sun¹, Yanxia Zhao², Shihong Shao³, Maoqing Xing⁴, Xiaodan Liu⁵, Hua Pan^{5*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatric Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Department of Pediatric Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁵Department of Pediatric Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 2, 2026

Abstract

Objective: To summarize the clinical course of a child who presented with high fever and lower gastrointestinal bleeding, developed hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), and was later clinically diagnosed with chronic active Epstein-Barr virus disease (CAEBV). **Methods:** The clinical, laboratory, surgical, pathological, and follow-up data were retrospectively reviewed together with relevant literature. **Results:** A 17-month-old girl was admitted with persistent fever and hematochezia. Shock developed early in the hospital course. She met five HLH-2004 criteria: fever, splenomegaly, bicytopenia, hyperferritinemia, and bone-marrow hemophagocytosis, and was treated as infection-associated secondary HLH. Histopathological examination after small-intestinal resection showed extensive ulceration, EBER-positive lymphocytic infiltration, and monoclonal TCR gene rearrangement. EBV-DNA fell below the assay detection limit during treatment and subsequently increased markedly. After the disease course exceeded four months, CAEBV was clinically diagnosed on the basis of recurrent systemic manifestations, serial EBV-DNA abnormalities, tissue findings, and exclusion of alternative diagnoses. The patient improved after immunochemotherapy and surgery, and no recurrent gastrointestinal bleeding occurred during nearly four years of follow-up. **Conclusion:** Pediatric CAEBV may present with severe gastrointestinal bleeding and HLH. In children with persistent fever and unexplained gastrointestinal bleeding, serial assessment of disease duration, EBV-DNA changes, and tissue pathology may facilitate diagnosis.

Keywords

Epstein-Barr Virus, Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Gastrointestinal Bleeding, Child



1. 引言

慢性活动性 EBV 病(Chronic Active Epstein-Barr Virus disease, CAEBV)是一类少见的 EBV 相关淋巴增殖性疾病,既有持续炎症,也可出现克隆性淋巴细胞增殖[1] [2]。CAEBV 的判断不能只看一次 EBV-DNA 结果。病程是否超过 3 个月、病毒载量的动态变化、EBV 感染细胞谱系以及其他疾病能否排除,均会影响诊断结论[3]-[5]。胃肠道受累并非常见表现,患者可有腹痛、腹泻、溃疡、出血或穿孔,其中以下消化道出血为突出表现者报道较少[6] [7]。CAEBV 还可并发 HLH,病情严重时可出现多器官损伤或其他 EBV 相关淋巴增殖性疾病[2] [8]-[10]。既往报道显示,CAEBV 胃肠道受累可表现为腹痛、腹泻、溃疡、便血或穿孔,但便血通常与发热及其他系统表现并存[6] [7]。尤其在<2 岁儿童中,危及循环的消化道大出血作为主要首发表现者更为少见。本例患儿仅 1 岁 5 个月,以持续高热伴进行性下消化道大出血起病,早期即出现休克并继发 HLH,病变又主要累及小肠。对于此类极低龄患儿,若原因不明的反复或大量消化道出血同时伴持续发热、肝脾肿大、血细胞减少或铁蛋白升高,应尽早将 EBV 相关淋巴增殖性疾病纳入鉴别,动态监测 EBV-DNA,并在条件允许时尽早获取病变组织进行病理及 EBER 检测。本文结合文献分析其诊断过程、消化道受累特点及与出血相关的多因素机制,以期为类似患儿的早期识别提供参考。

2. 临床资料

患儿,女,1 岁 5 个月,汉族,因“反复发热伴便血半月,加重 1 天。”于 2019-11-19 入院。患儿于半月前无明显诱因出现反复发热,最高 40.2℃,发热间隔 4~5 小时,伴有便血,呈黑便,量少,在家口服布洛芬 1 周、阿奇霉素 2 天治疗,无好转;于 7 天前就诊于当地人民医院,查体:颈部、颌下可及多个肿大淋巴结,咽红,咽部可见白色分泌物,心肺查体无异常,腹胀,肝肋下 2 cm,脾肋下约 1 cm,质韧,无皮疹,无破溃。予静脉滴注美洛西林钠舒巴坦钠抗感染、阿昔洛韦抗病毒治疗,静注人免疫球蛋白免疫支持,仍有反复发热;1 天前患儿黑便量较前增多,每次约 100 ml,大便次数 3~4 次/日,发热间隔较前缩短,遂就诊于我院门诊,并收入院。患儿自发病以来,饮食差,睡眠可,体重下降 1 kg,尿量尚可。既往体健,无相关家族史。

体格检查:体温 36.5℃,脉搏 122 次/分,呼吸 26 次/分,血压 80/47 mmHg,体重 10 kg。神志清,精神差,贫血貌著,双侧耳后、颌下可触及多个淋巴结,质韧,大者 0.5 cm × 0.5 cm。咽红,咽部可见白色分泌物,听诊双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛及反跳痛,肝肋下约 4 cm,脾肋下约 1 cm。全身浮肿。

辅助检查:血常规示白细胞计数 $4.99 \times 10^9/L$ ($4.30 \sim 11.30 \times 10^9/L$)、中性粒细胞计数 $0.73 \times 10^9/L$ ($1.6 \sim 7.8 \times 10^9/L$)、血小板计数 $217.00 \times 10^9/L$ ($167 \sim 453 \times 10^9/L$)、血红蛋白 78.00 g/L ($118 \sim 156$ g/L), C 反应蛋白 103.36 mg/L ($0 \sim 5$ mg/L);铁蛋白 659.70 ng/mL ($13 \sim 155$ ng/mL)。凝血功能示 D-二聚体 2450.00 ng/mL ($0 \sim 500$ ng/mL)、纤维蛋白原 1.55 g/L ($2 \sim 4$ g/L)、凝血酶时间 23.70 s ($14 \sim 21$ s)、抗凝血酶 III 63.10% ($82\% \sim 121\%$)、活化部分凝血活酶时间 38.50 s ($22 \sim 38$ s)、TT 比值 1.58 ($0.82 \sim 1.23$)。肝功能示谷草转氨酶 47.46 U/L ($22 \sim 59$ U/L)、谷丙转氨酶 33.48 U/L ($8 \sim 42$ U/L)、白蛋白 20.78 g/L ($39 \sim 54$ g/L)。淋巴细胞亚群检测示 T 抑制/细胞毒细胞亚群 64.90% ($18.1\% \sim 29.6\%$), T 辅助/诱导细胞亚群 16.73% ($31.5\% \sim 41.6\%$)。EB 病毒衣壳抗原 IgG 95.38 AU/mL (<2 AU/mL), IgM 3.39 AU/mL (<3 AU/mL);降钙素原 0.17 ng/mL ($0 \sim 0.05$ ng/mL);可溶性

白介素 2 受体 9876 pg/mL (410~2623 pg/mL); 血浆 EBV-DNA 为 2.09×10^4 copies/mL。骨髓检查可见约 1% 的噬血细胞, 外周血涂片可见约 10% 异型淋巴细胞; 胸部 CT 平扫示双肺炎症。全外显子及原发性 HLH 相关基因检测未发现与患儿临床表型相匹配的明确致病性变异。小肠病理显示肠黏膜慢性炎伴淋巴组织增生, 部分区域黏膜坏死、脱落, 淋巴细胞全层浸润, 以黏膜固有层及黏膜下层为主, 可见核大、畸形、胞浆红染的异型细胞。免疫组化: CD2 (部分丢失), CD3 (+), CD4 (部分弱+), CD8 (部分+), CD20 (灶+), CD30 (灶+), CD56 (-), CD5 (部分丢失), CD7 (+), CD10 (-), Pax-5 (灶+), ALK (SP8) (-), MUM1 (-), IgG4 (-), Ki-67 (+, 约 80%), LCA (+), CD123 (-), MPO (散在+), TIA-1 (部分+), Granzyme B (散在+), CD43 (+), CD21 (-); EBER 原位杂交阳性。本例未行外周血淋巴细胞分选联合 EBV-DNA 检测及组织 EBER 与 CD3、CD20 或 CD56 双重染色。

初步诊断: EB 病毒感染、脓毒血症、粒细胞缺乏、消化道出血、低钠血症、低蛋白血症、噬血细胞综合征?

患儿入院后仍反复发热, 每日黑便 2~3 次, 每次约 30~100 mL。入院第 2 天出现休克, 临床考虑脓毒性休克合并失血性休克, 立即输注红细胞、血浆和冷沉淀, 同时给予美罗培南、更昔洛韦、静脉注射人免疫球蛋白、白蛋白、生长抑素、酚磺乙胺、禁食及营养支持。骨髓涂片可见噬血细胞。按 HLH-2004 标准, 患儿符合发热、脾大、两系细胞减少 (血红蛋白 78.00 g/L, 中性粒细胞 0.73×10^9 /L, 血小板计数正常)、铁蛋白升高和骨髓噬血 5 项, 诊断继发性 HLH [11]。纤维蛋白原为 1.55 g/L, 未达到 ≤ 1.5 g/L 的诊断界值; 可溶性白介素 2 受体虽高于本实验室参考范围, 但报告单位与 HLH-2004 标准不同, 均未作为诊断项目。入院时 CRP 明显升高, 并有肺部感染及休克表现, 严重感染所致炎症反应或感染触发 HLH 均不能排除, 因此早期按感染相关继发性 HLH 处理。继续抗感染和完善病原学检查的同时, 因循环迅速恶化, 于入院第 3 天给予甲泼尼龙联合依托泊苷 (VP-16), 此后体温逐渐稳定, 消化道出血减少。入院第 10 天体温再次升至 39℃, 行血培养并加用万古霉素、氟康唑。第 11 天出现暗红色血便 3 次, 予扩容及输注红细胞、血浆和冷沉淀。腹部异位黏膜显像见左侧中腹部显像剂浓聚, 提示可能存在肠道出血点, 不能除外梅克尔憩室。经多学科会诊后先行保守治疗, 继续禁饮食和全静脉营养; 因黑便仍持续, 甲泼尼龙减至 1 mg/kg/d, 暂缓依托泊苷。第 23 天停用激素后, 黑便逐渐减少。第 24 天体温再次波动, CRP 为 10.26~35.86 mg/L, 胸部 CT 显示肺部炎症减轻, EBV-DNA 低于检测下限, 铁蛋白下降, 凝血功能大致恢复。第 29 天 (2019 年 12 月 17 日) 行腹腔镜辅助腹腔探查及小肠病变部分切除术, 术中见全小肠节段性斑片状溃疡并毛细血管增生 (图 1), 肠管与大网膜广泛粘连。病理显示小肠溃疡区有 EBER 阳性淋巴细胞浸润及 TCR 基因单克隆重排, 符合 EBV 相关淋巴组织增殖和溃疡形成。此时距起病约 1 个半月。术后患儿仍有发热, EBV-DNA 升至 9.44×10^5 copies/mL, 继续予更昔洛韦治疗。第 31 天痰培养示草绿色链球菌, 真菌 G 试验及曲霉菌试验阳性, 加用利奈唑胺和卡泊芬净后病情逐渐平稳。术后病理未见明确恶性淋巴瘤证据, 随后恢复地塞米松联合 VP-16 方案, 治疗期间 HLH 相关指标维持缓解。2020 年 2 月 24 日, EBV-DNA 由 2.97×10^2 copies/mL 升至 8.99×10^5 copies/mL; 3 月 9 日谷草转氨酶为 277.6 U/L, 谷丙转氨酶为 356.7 U/L。此时病程已超过 4 个月。结合反复的系统性表现、病程超过 3 个月后再出现的高 EBV-DNA 载量、小肠组织 EBER 阳性、TCR 基因单克隆重排, 并对原发性免疫缺陷及明确恶性淋巴瘤进行排除后, 临床诊断为 CAEBV。患儿完成 8 周治疗, 未行造血干细胞移植。

随访: 截至 2024 年 2 月 8 日, 患儿停药近 4 年, 一般情况良好, 体温无异常, 无耳后、颌下浅表淋巴结肿大及肝脾肿大, 末次复查血浆 EBV-DNA 载量为 1.40×10^4 copies/mL。

3. 讨论

本例的核心临床价值在于患儿仅 1 岁 5 个月, 在疾病早期即以持续高热伴进行性下消化道大出血为

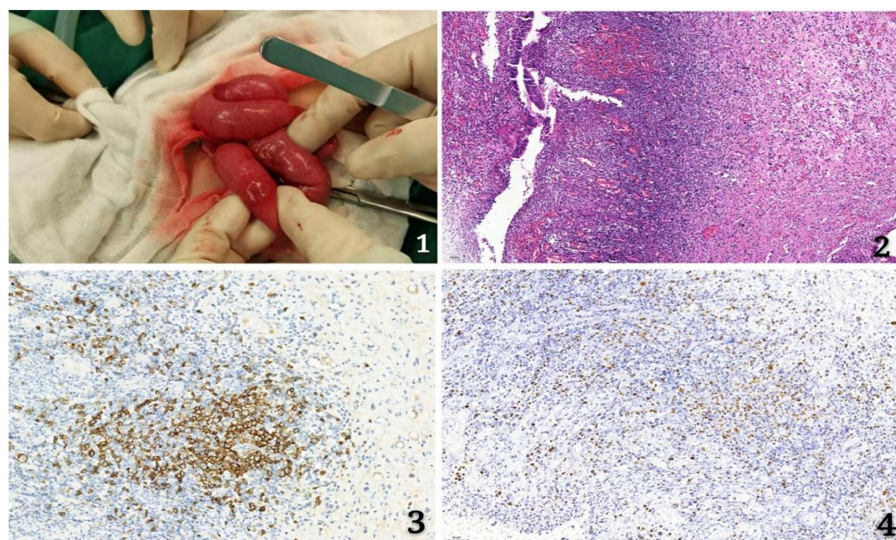


Figure 1. 1: Diffuse segmental patchy ulceration of the small intestine; 2: Mucosal surface ulceration with atypical lymphoid proliferation in the lamina propria (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$); 3: Nodular proliferation of CD20-positive B lymphocytes (EnVision method, $\times 200$); 4: EBER-positive cells in the areas of nodular proliferation (*in situ* hybridization, $\times 200$)
图 1. 1: 小肠弥漫节段性斑片状溃疡; 2: 肠粘膜表面溃疡伴固有层淋巴组织不典型增生(苏木素-伊红染色, $\times 100$); 3: CD20 阳性 B 淋巴细胞增生, 呈结节状(EnVision 法, $\times 200$); 4: 结节状增生区域可见 EBER 原位杂交阳性细胞(原位杂交, $\times 200$)

突出表现,并在短期内出现休克和 HLH。CAEBV 胃肠道受累本身少见,既往病例系列中便血多与发热、腹泻、腹痛或其他系统受累并存[6] [7];因此,在<2 岁儿童中,危及循环的消化道大出血作为主要首发表现更为少见,也更容易首先被归因于梅克尔憩室、感染性肠炎、炎症性肠病或其他外科疾病。本例并非在手术后立即诊断 CAEBV:2019 年 12 月 17 日手术时病程仅约 1 个半月,组织学仅提示 EBV 相关肠道淋巴组织增殖性病变;至 2020 年 3 月病程超过 4 个月,结合 EBV-DNA 再次明显升高、组织 EBER 阳性、TCR 基因单克隆重排及相关排除性检查,才作出 CAEBV 临床诊断[3] [5]。这一经过提示,年龄小并不能排除 CAEBV;当极低龄患儿出现难以解释的消化道大出血,并同时伴持续发热、肝脾肿大、血细胞减少、铁蛋白升高或 HLH 表型时,应提高对 CAEBV 及其他 EBV 相关淋巴增殖性疾病的警惕。

结合本例诊疗经过,对于<2 岁、以反复或大量消化道出血为突出表现的患儿,可在常规评估梅克尔憩室、感染性肠炎、炎症性肠病及凝血异常等常见病因的同时,关注持续或反复高热、肝脾肿大、两系或多系血细胞减少、铁蛋白升高及 HLH 表型等预警信号,并检测、动态复查 EBV-DNA 及 HLH 相关指标。若常规检查仍不能解释出血,或存在反复出血、多发或节段性肠道溃疡,应尽早通过内镜或手术获取组织,完善 HE 染色、免疫组化、EBER 原位杂交及必要的克隆性检测,并结合病程持续时间和排除性检查动态判断 CAEBV [3] [5]-[7]。这一诊断思路用于提示临床在何种情况下应较早将 CAEBV 纳入鉴别,而非替代现行诊断标准,有助于减少疾病早期仅围绕常见消化道出血病因反复检查造成的诊断延迟。

本例小肠病理为消化道大出血的发生机制提供了重要的关联性线索,但现有资料不足以支持某一单一因素与出血之间存在直接因果关系。首先,病变处可见黏膜坏死、脱落及淋巴细胞全层浸润,同时存在异型细胞、TCR 基因单克隆重排、TIA-1 和 Granzyme B 表达、较高 Ki-67 增殖指数及 EBER 阳性,这些改变提示 EBV 相关淋巴组织增殖和局部细胞毒性反应可能与肠黏膜损伤及溃疡形成相关[6] [7] [12];但由于未进行 EBER 与细胞谱系标志物共定位,尚不能证明 EBV 感染细胞直接造成了溃疡和出血。其次,HLH 所致高炎症状态及细胞因子大量释放可伴内皮激活和凝血系统紊乱,从而可能降低局部止血能力[13] [14]。本例 D-二聚体升高、纤维蛋白原下降及部分凝血指标异常提示存在一定程度的凝血功能受

损,但血小板计数正常,且纤维蛋白原未达到 HLH-2004 诊断阈值,因此凝血异常更可能是出血的促发或放大因素,而非唯一原因。此外,患儿同期存在肺部感染,后续痰培养及真菌相关检测亦有异常,继发感染可能通过增强全身炎症反应和黏膜屏障损伤进一步增加出血风险;休克阶段的低灌注和肠道缺血也可能使原有黏膜坏死及溃疡进一步恶化。术中所见溃疡区毛细血管增生则提示局部脆弱的新生血管可能增加血管破裂的机会。综合来看,本例消化道大出血更可能是 EBV 相关局部炎症/淋巴细胞增殖、HLH 相关高炎症状态和凝血异常、继发感染以及休克低灌注等多因素叠加的结果;这些因素之间可能相互促进,而现有资料尚无法准确区分各因素的相对贡献。

本例未进行淋巴细胞分选联合 EBV-DNA 检测,也未行组织 EBER 与 CD3、CD20 或 CD56 双重染色,因此不能进一步明确 EBV 感染细胞的具体谱系。TCR 基因单克隆重排提示存在克隆性 T 细胞增殖,但不能单独证明 EBER 阳性细胞即为该克隆性细胞[3][5][12]。上述不足是本病例的主要局限,相关机制仍需结合后续研究进一步验证。

入院第 3 天开始使用依托泊苷,是本例另一个需要说明的临床决策。当时患儿已经满足 HLH-2004 的 5 项标准,但同时存在脓毒性休克、CRP 明显升高和肺部感染,尚不能将 HLH 直接归因于 CAEBV。严重感染可出现发热、血细胞减少、凝血异常和骨髓噬血,也可能触发继发性 HLH;骨髓噬血本身并不提示特定病因[13]-[16]。由于患儿循环在短时间内迅速恶化,临床在继续抗感染和完善病原学检查的同时,给予甲泼尼龙和依托泊苷以控制过度炎症。HLH-2004 方案及后续研究均支持对进展迅速的 HLH 及时使用依托泊苷联合糖皮质激素[11][14][17]。因此,早期更恰当的诊断是感染相关继发性 HLH,EBV 感染与严重感染都可能参与。直到病程延长、EBV-DNA 反复升高及组织证据逐渐积累后,才更倾向于认为 HLH 与 CAEBV 有关,而严重感染可能是合并情况或共同诱因。CAEBV 并发 HLH 时可迅速造成器官损伤[2][9][10],在危重患儿中,病原学检查、抗感染和 HLH 治疗往往需要同步进行。

脓毒症与 HLH 在早期有不少重叠表现,单靠某一个实验室指标通常难以区分。血细胞计数、铁蛋白、纤维蛋白原、肝脾大小及神经系统表现的变化趋势,往往比单次结果更有意义[10][14][16][18]。本例铁蛋白升高幅度不大,纤维蛋白原也未达到 HLH-2004 诊断阈值,但发热、脾大、两系细胞减少、铁蛋白升高和骨髓噬血同时存在,并在短期内发生循环衰竭,故在抗感染之外控制过度炎症是合理的。治疗后 HLH 相关指标缓解,而 EBV-DNA 随后再次明显升高,提示整个病程不能仅由细菌感染解释。婴幼儿起病、病程反复或缺少明确诱因时,还应结合家族史、免疫功能和遗传学检查评估原发性 HLH;基因检测阴性也不能完全排除遗传易感[19][20]。HScore 主要来源于成人研究,本例又缺少完整的甘油三酯资料,因此未给出具体评分[21]。

Okano 标准强调相关症状持续或反复超过 3 个月,并结合 EBV 病毒学异常及其他疾病排除情况作出诊断[4];近年来更新的诊断建议进一步重视 EBV 感染细胞谱系的确定[3][5]。本例手术时病程不足 3 个月,至 2020 年 3 月病程超过 4 个月,结合 EBV-DNA 再次升高、组织 EBER 阳性、TCR 基因单克隆重排及相关排除性检查,作出 CAEBV 临床诊断。治疗期间 EBV-DNA 曾低于检测下限,后再次升高,提示其结果应结合检测时点及治疗背景进行解释。

上述早期预警与诊断思路强调的是较早将 CAEBV 纳入鉴别,而不是在病程不足 3 个月时提前作出确诊结论。对于早期病程仍短的患儿,应在动态观察中同时处理活动性出血、严重感染和 HLH:病原学检查及抗感染治疗不应因怀疑 CAEBV 而中断;是否启动 HLH 治疗应结合 HLH 诊断项目以及循环和器官功能的变化综合判断;若肠道出现多发或节段性溃疡,还应结合浸润方式、EBER 结果和克隆性检测,与炎症性肠病、梅克尔憩室及恶性淋巴瘤鉴别[6][7][12][22]。本例诊疗过程也提示,重症医学科、血液科、外科、感染科及病理科之间的多学科协作,有助于在控制出血和炎症反应的同时推进病因诊断,并为手术及免疫化疗时机的选择提供依据[15]。

患儿停药后临床情况一直稳定,但末次复查血浆 EBV-DNA 仍为低水平阳性,因此随访不能中断。临床诊断为 CAEBV 的患儿即使症状缓解,也应定期复查 EBV-DNA、淋巴细胞亚群及器官受累情况[5][23]-[25]。既往研究显示,部分患者在临床缓解后仍可检出克隆性 EBV 感染细胞,并可能再次活动或出现疾病进展[23]-[25]。截至 2024 年 2 月 8 日,本例停药近 4 年,未再出现消化道出血、肝脾肿大或淋巴瘤转化表现,因此此前未行 HSCT。后续若病毒载量持续上升、全身症状复发或出现新的器官受累,应补充感染细胞谱系检查,并由移植团队重新评估 HSCT 的必要性和时机[5][24][25]。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

声 明

本文为回顾性病例报告,已取得患儿监护人知情同意。

参考文献

- [1] Cohen, J.I. (2000) Epstein-Barr Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, **343**, 481-492. <https://doi.org/10.1056/nejm200008173430707>
- [2] Kimura, H. and Cohen, J.I. (2017) Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article ID: 1867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01867>
- [3] 中华医学会血液学分会淋巴细胞学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会感染病学分会. 慢性活动性 EB 病毒病诊治专家共识(2025 版) [J]. 中华医学杂志, 2025, 105(17): 1322-1330.
- [4] Okano, M., Kawa, K., Kimura, H., Yachie, A., Wakiguchi, H., Maeda, A., et al. (2005) Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *American Journal of Hematology*, **80**, 64-69. <https://doi.org/10.1002/ajh.20398>
- [5] Kawada, J., Ito, Y., Ohshima, K., Yamada, M., Kataoka, S., Muramatsu, H., et al. (2023) Updated Guidelines for Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *International Journal of Hematology*, **118**, 568-576. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03660-5>
- [6] Xu, W., Jiang, X., Chen, J., Mao, Q., Zhao, X., Sun, X., et al. (2020) Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Involving Gastrointestinal Tract Mimicking Inflammatory Bowel Disease. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01395-9>
- [7] Wei, A., Li, Z., Ma, H., Zhang, L., Zhang, J., He, L., et al. (2022) Clinical Analysis of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Involving the Gastrointestinal Tract. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **42**, 13-19. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003734>
- [8] Xing, Y., Yang, J., Lian, G., Chen, S., Chen, L. and Li, F. (2017) Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Associated with Hemophagocytic Syndrome and Extra-Nodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma in an 18-Year-Old Girl. *Medicine*, **96**, e6845. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006845>
- [9] Suzuki, T., Sato, Y., Okuno, Y., Torii, Y., Fukuda, Y., Haruta, K., et al. (2024) Single-Cell Transcriptomic Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Clinical Immunology*, **44**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01701-0>
- [10] He, X., Wang, J., Song, D. and Wang, Z. (2022) Development of a Nomogram to Predict the Risk of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Progressing to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 826080. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.826080>
- [11] Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., et al. (2007) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [12] Quintanilla-Martinez, L., Swerdlow, S.H., Tousseyn, T., Barrionuevo, C., Nakamura, S. and Jaffe, E.S. (2023) New Concepts in EBV-Associated B, T, and NK Cell Lymphoproliferative Disorders. *Virchows Archiv*, **482**, 227-244. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03414-4>
- [13] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M.A. and Bosch, X. (2014) Adult Haemophagocytic Syndrome. *The Lancet*, **383**, 1503-1516. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61048-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61048-x)
- [14] Canna, S.W. and Marsh, R.A. (2020) Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **135**, 1332-1343.

- <https://doi.org/10.1182/blood.2019000936>
- [15] La Rosée, P., Horne, A., Hines, M., von Bahr Greenwood, T., Machowicz, R., Berliner, N., *et al.* (2019) Recommendations for the Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Blood*, **133**, 2465-2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
- [16] Henter, J.I., Tondini, C. and Pritchard, J. (2004) Histiocyte disorders. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **50**, 157-174. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.01.002>
- [17] Bergsten, E., Horne, A., Aricó, M., Astigarraga, I., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., *et al.* (2017) Confirmed Efficacy of Etoposide and Dexamethasone in HLH Treatment: Long-Term Results of the Cooperative HLH-2004 Study. *Blood*, **130**, 2728-2738. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>
- [18] Lehmborg, K., McClain, K.L., Janka, G.E. and Allen, C.E. (2014) Determination of an Appropriate Cut-Off Value for Ferritin in the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **61**, 2101-2103. <https://doi.org/10.1002/pbc.25058>
- [19] Cetica, V., Sieni, E., Pende, D., Danesino, C., De Fusco, C., Locatelli, F., *et al.* (2016) Genetic Predisposition to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Report on 500 Patients from the Italian Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 188-196.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.048>
- [20] Zhang, K., Jordan, M.B., Marsh, R.A., Johnson, J.A., Kissell, D., Meller, J., *et al.* (2011) Hypomorphic Mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 Are Associated with Adult-Onset Familial HLH. *Blood*, **118**, 5794-5798. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-370148>
- [21] Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., *et al.* (2014) Development and Validation of the Hscore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 2613-2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
- [22] Kimura, H. and Fujiwara, S. (2019) Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in Pediatrics*, **6**, Article ID: 417. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00417>
- [23] Kimura, H., Hoshino, Y., Kanegane, H., Tsuge, I., Okamura, T., Kawa, K., *et al.* (2001) Clinical and Virologic Characteristics of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Blood*, **98**, 280-286. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.2.280>
- [24] Sawada, A., Inoue, M. and Kawa, K. (2017) How We Treat Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *International Journal of Hematology*, **105**, 406-418. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2192-6>
- [25] Bollard, C.M. and Cohen, J.I. (2018) How I Treat T-Cell Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Blood*, **131**, 2899-2905. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-785931>