

EB病毒与肺部疾病关系的研究进展

吕品田¹, 山凤连^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月17日

摘要

EB病毒是一种传染性病毒, 能够引起多种原发感染, 导致并发症, 并诱发各种恶性肿瘤, 给人们的生命健康带来极大威胁。1964年Epstein和Barr在非洲儿童恶性淋巴瘤的细胞培养物中发现了EB病毒, 其发现标志着人类疱疹病毒研究领域的重要突破。此病毒广泛存在于人群中, 大部分感染者无明显症状, 少数成人感染可表现为传染性单核细胞增多症。然而越来越多的研究证明EB病毒与呼吸系统疾病也存在关联, 影响多种呼吸系统疾病的发生、发展, 影响疾病的预后, 与病情程度密切相关。本文旨在对肺部疾病与EB病毒关系的研究进展进行综述, 详细阐述EB病毒的感染机制、影像学, 深入探讨其与慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺炎等常见肺部疾病的相关性以及治疗和预后, 并对未来的研究方向进行展望, 旨在提高人们对EB病毒导致肺部疾病的认识, 为肺部疾病的临床诊断、治疗及预防提供新的思路 and 理论依据。

关键词

EB病毒, 肺部疾病, 肺炎, 慢性阻塞性肺疾病, 肺癌, 综述

Research Progress on the Relationship between EB Virus and Pulmonary Diseases

Pintian Lv¹, Fenglian Shan^{2*}

¹Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 13th, 2025; accepted: Jun. 6th, 2025; published: Jun. 17th, 2025

Abstract

Epstein-Barr (EB) virus is a contagious virus that can cause a variety of primary infections, leading

*通讯作者。

文章引用: 吕品田, 山凤连. EB病毒与肺部疾病关系的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 614-619.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.43387

to complications and inducing various malignant tumors, posing a significant threat to human health. In 1964, Epstein and Barr discovered EB virus in cell cultures of African children with malignant lymphoma, marking a significant breakthrough in the field of human herpesvirus research. This virus is widely present in the human population, with most infected individuals showing no obvious symptoms. However, a minority of adult infections may manifest as infectious mononucleosis. Increasing evidence has shown that EB virus is also associated with respiratory diseases, influencing the occurrence, development, prognosis, and severity of various respiratory conditions. This review aims to summarize the research progress on the relationship between pulmonary diseases and EB virus, elaborating on the infection mechanisms and imaging characteristics of EB virus, and exploring its associations with common pulmonary diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, and pneumonia, as well as treatment and prognosis. Future research directions are also discussed, with the goal of enhancing the understanding of pulmonary diseases caused by EB virus and providing new insights and theoretical foundations for the clinical diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary diseases.

Keywords

EB Virus, Pulmonary Disease, Pneumonia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Cancer, Review

Copyright © 2025 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

EB 病毒在人群中的感染非常普遍, 常通过唾液进行传播, 全世界超过 90% 的成年人具有 EB 病毒感染情况[1]。EB 病毒感染可导致多种疾病, 当 EB 病毒侵犯肺部时可导致病毒性肺炎以及肺部肿瘤等疾病, 以及与慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、支气管扩张症、间质性肺疾病[2]等的进展和急性加重有密切联系。

2. 感染机制

人们对 EB 病毒感染肺部疾病的认识, 已从最初的流行病学关联逐步深入到分子致病机制层面。当前研究表明, EB 病毒感染肺部疾病的机制涉及病毒与宿主细胞的相互作用、免疫逃逸、基因调控、细胞转化以及炎症微环境的改变等多个方面[3][4]。这些机制共同作用, 导致 EB 病毒感染肺部疾病的复杂性和多样性。Zhou 等发现 EB 病毒通过上调 KDM5B 介导 PLK2 基因组蛋白去甲基化, 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进上皮源性癌症进展, 并揭示 KDM5B 抑制剂 AS-8351 为靶向表观遗传异常的治疗新策略[5]。Tan 等利用单细胞测序描绘了原发肺淋巴上皮样癌免疫图谱, 提出“高浸润 - 功能耗竭”免疫模式解释 EB 病毒阳性肺癌对免疫检查点抑制剂的良好应答机制[6]。EB 病毒感染导致人体肺部疾病的机制复杂多样, 目前对此机制的研究还在进行中。

3. 影像学表现

EB 病毒所致肺部病变的影像学特征具有显著多样性。研究证实, 经活检获取的 EB 病毒相关性肺炎肺组织标本显示出具有诊断价值的特征性组织病理学改变: 支气管周围间质、肺泡间隔及小叶间隔区可见淋巴细胞呈灶状分布的炎性浸润, 伴随间质纤维化增生; 免疫组化检测显示 EB 病毒 DNA 在病变区域

呈阳性表达, 其中肺泡巨噬细胞内 EB 病毒核抗原的特异性表达尤为显著[7]。在 EB 病毒性肺炎的临床诊治实践中, 由于肺组织活检存在操作限制, 基于影像学的早期鉴别诊断策略具有重要临床价值。尽管单纯依赖影像学特征难以实现最终确诊, 但何馨及其团队通过系统研究归纳了 EBV 感染相关肺部病变的胸部 HRCT 影像学特征, 提示间质性肺炎是 EB 病毒感染所致肺部感染的主要表现, 其病理特征为病变沿肺内淋巴管走行分布, 常常表现出复合型影像征象, 包括磨玻璃影、网格状阴影及实变等多种病理形态相互交织, 多形性病灶共存现象较为普遍[8]。

4. EB 病毒与常见肺部疾病的关系

4.1. EB 病毒与慢性阻塞性肺疾病(COPD)

EB 病毒感染不仅可促进细菌性感染的发生与发展, 并显著增加其患病风险, 还能诱发 COPD 急性加重, 最终导致患者病情进展与恶化[9]。另一研究表明, EB 病毒是导致患者处于 COPD 急性加重期 4 种常见病原体之一, 流行病学数据显示该病原体的感染率在每年 5 月至 6 月期间呈现显著季节性高峰[10]。

4.2. EB 病毒与肺癌

4.2.1. EB 病毒在肺癌患者中的分布特点

EB 病毒感染的肺癌患者的分布存在显著地域和病理亚型差异。亚洲人群肺癌组织中 EB 病毒 DNA 或 RNA 的检出率较高, 显示出更大的易感性[11]。鼻咽癌高发区(如中国南方)的肺癌患者中 EB 病毒阳性率可能更高, 可能与 EB 病毒的地理分布及宿主基因交互作用有关[3]。EB 病毒感染在不同病理亚型肺癌中流行率不同, 肺淋巴上皮样癌(PLELC)占比最高, 非小细胞肺癌次之, 而小细胞肺癌所占比例相对较低[4][11]。PLELC EB 病毒阳性率最高, 可达 93.8%甚至更高, 非小细胞肺癌 EB 病毒阳性率约为 33.3%至 37.9%, 小细胞肺癌 EB 病毒阳性率则更低约为 4.3%至 21.17% [3][11]。

4.2.2. EB 病毒与肺癌的关系

EB 病毒与肺癌的发生发展密不可分。周清华研究团队通过血清学检测方法证实 EB 病毒 VCA-IgA 抗体与肺癌发病机制存在潜在关联性, 后有研究者在肺癌组织中检测到了 EB 病毒的 miRNA 的表达[12]。原发性肺淋巴上皮样癌(PPLELC)与 EB 病毒感染密切相关, 在 PPLELC 患者中, 高浓度的 EB 病毒 DNA 是一个独立的不良预后因素[13]。

4.3. EB 病毒与肺炎

4.3.1. EB 病毒在儿童肺炎患者中的感染率及分布特点

有研究结果显示, EB 病毒相关性肺炎在儿童群体中呈现显著的季节性分布特征及性别差异, 主要集中在春季流行, 男性患儿占比较多。年龄上 3 岁以下婴幼儿构成主要患病人群, 且不同年龄患儿在症状、体征、实验室检测等方面存在差异, 这一发现为临床精准化诊疗提供了重要依据[14]。

4.3.2. EB 病毒与肺炎支原体混合感染的情况

病毒性肺炎主要是由流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒等其他呼吸道病毒导致, EB 病毒导致的病毒性肺炎相对少见[15]。然而临床研究发现, EB 病毒常与其他病原体混合感染, 其中与肺炎支原体的混合感染较为常见。肺炎支原体合并 EB 病毒感染时, 患者的临床症状往往更为严重[16], 发热持续时间更长, 咳嗽更为剧烈, 肺部病变范围更广, 且更容易出现肺外并发症, 如更易合并胸腔积液、肺实变、肝功能损害和淋巴结肿大, 易发展为重症肺炎等[17]。研究表明, 肺炎支原体感染可导致机体免疫功能紊乱, 从而增加 EB 病毒感染的机会, 两者相互作用, 可能加重肺部炎症反应和组织损伤[18]。

4.4. EB 病毒与狼疮性肺损害有密切联系

急性狼疮肺炎是系统性红斑狼疮(SLE)少见的严重表现之一, 胸膜病变也是系统性红斑狼疮最常见的胸腔内表现, 通过荧光定量 PCR 检测 SLE 患者外周血淋巴细胞 EB 病毒核酸得出结论: 狼疮性胸膜肺损害组 EB 病毒高于无胸膜肺损害组, EBV-DNA 阳性率差异有统计学意义, 该对比分析证实 EB 病毒感染与狼疮性胸膜肺损害的发病机制具有显著相关性[19]。

5. EB 病毒相关肺部疾病的治疗与预防

5.1. 治疗方法

5.1.1. 西医治疗

抗病毒药物以及免疫调节治疗是治疗 EB 病毒相关肺部疾病的重要手段。针对小儿 EB 病毒及肺炎支原体混合感染的肺部感染性疾病, 临床研究证实更昔洛韦与阿奇霉素联合应用方案能够显著改善患儿临床症状并有效控制病情进展[20], 另有研究者发现可通过糖皮质激素与人免疫球蛋白联合应用方案可有效改善肺炎支原体感染合并 EB 病毒感染的患儿预后。该联合治疗方案通过显著抑制炎症因子水平、调节免疫功能紊乱状态, 并有效改善肺部通气功能, 且安全性较高[21]。与 EB 病毒相关的恶性肿瘤疾病可采用的治疗方案包括免疫化学疗法、联合化疗、造血干细胞移植以及诱导裂解治疗等对于 PPLELC, 大多数患者无 EGFR 或 ALK 等常见基因突变, 靶向治疗可能不会使患者获益, 而免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)因其独特的抗肿瘤机制, 有望成为 PPLELC 患者的重要治疗选择[22]。

5.1.2. 中医治疗

中医认为 EB 病毒感染与“湿热毒邪”“痰瘀阻络”等病机相关, 治疗时注重整体调节, 通过多靶点调节改善全身状态。采用炙黄芪、党参、炒白术及淮山药配伍而成的健脾补肺汤联合阿昔洛韦注射液治疗小儿呼吸道 EB 病毒感染, 具有显著临床疗效, 能有效改善患儿临床症状, 促进疾病恢复, 且安全性良好[23]。

5.1.3. 外科手术治疗

手术治疗 EB 病毒相关肺部疾病(尤其是肿瘤性病变)的核心优势在于其根治性和对局部控制的直接有效性。对于早期 PPLELC 患者, 手术可显著改善生存预后[24], 以及结合其他治疗方法进行综合治疗, 大多数患者其临床转归呈现良好恢复态势[25]。

5.2. 预防

疫苗作为人类抵御传染性疾病最为重要的防护屏障, 始终在公共卫生领域发挥着不可替代的作用。由于 EB 病毒生命周期复杂, 迄今为止尚未成功研发出具有临床应用价值的预防性疫苗[26]。然而多种类型的疫苗正在研究中, 包括基于糖蛋白的疫苗、多表位疫苗和核酸疫苗等等。针对 EB 病毒编码糖蛋白(如 gp350)的血清抗体能够中和 EB 病毒, 防止其感染 B 细胞和上皮细胞[27] [28]。除了基于糖蛋白的疫苗外, 还研究了一种基于 EBNA-3 表位的疫苗, 此疫苗也能安全且能诱导表位特异性反应, 从而减少 EB 病毒相关疾病的发生和发展[29]。EB 病毒的 gH/gL 和 gB 是核心融合机制, 结合包膜蛋白 gH/gL 和三聚体 gB 可能是非常有效的 EB 病毒预防性疫苗[30] [31]。未来, 随着疫苗研发技术的不断进步和完善, EB 病毒疫苗可能成为预防 EB 病毒相关肺部疾病的重要手段之一。

6. 结论与展望

人们对 EB 病毒与肺部疾病的关联做了许多深入研究, 证明了 EB 病毒与多种肺部疾病之间存在着密

切的联系。发现 EB 病毒感染可以通过多种机制参与肺部疾病的发生发展。临床研究表明, EB 病毒感染在 COPD、肺癌、肺炎等肺部疾病患者中较为常见, 且与疾病的严重程度、病理类型及预后密切相关。影像学为 EB 病毒感染相关性肺疾病的诊断提供了重要临床价值。治疗则包括抗病毒治疗、免疫调节治疗、中医治疗以及外科手术治疗等。预防方面, 疫苗研发也为未来预防 EB 病毒感染提供了新的希望。

然而, 目前关于 EB 病毒与肺部疾病关系的研究仍存在许多不足之处。例如, EB 病毒感染与肺部疾病的关系是多方面的, 涉及多种肺部疾病的发生和发展, 确切分子机制仍需进一步研究。多数研究依赖小样本或回顾性数据, 缺乏多中心、大样本前瞻性队列, 导致结论可靠性不足, 尤其是成人 EB 病毒相关肺病病例稀少。此外, 现有的治疗手段还存在一定的局限性, 例如针对 EB 病毒感染肺部疾病的预防性及治疗性疫苗尚未见报道, 需要进一步研究并投入临床。未来的研究应重点围绕这些问题展开, 深入探讨 EB 病毒与肺部疾病的内在联系, 为肺部疾病的防治提供更加有效的理论依据和技术支持。相信随着研究的不断深入, 我们对 EB 病毒相关肺部疾病的认识将更加全面和深入, 从而为改善患者的预后和提高生活质量带来新的机遇。

基金项目

济宁市重点研发计划(2021YXNS066), 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2019FMS01)。

参考文献

- [1] 李巧. 传染性单核细胞增多症发病机制研究[J]. 中国疗养医学, 2022, 31(2): 154-156.
- [2] 姜涵毅, 赵婷婷, 肖永龙, 等. 结缔组织病相关间质性肺疾病合并 EB 病毒血症患者临床病理参数及危险因素分析[J]. 临床检验杂志, 2025, 43(3): 174-178.
- [3] Osorio, J.C., Blanco, R., Corvalán, A.H., Muñoz, J.P., Calaf, G.M. and Aguayo, F. (2022) Epstein-Barr Virus Infection in Lung Cancer: Insights and Perspectives. *Pathogens*, **11**, Article 132. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020132>
- [4] Becnel, D., Abdelghani, R., Nanbo, A., Avilala, J., Kahn, J., Li, L., *et al.* (2021) Pathogenic Role of Epstein-Barr Virus in Lung Cancers. *Viruses*, **13**, Article 877. <https://doi.org/10.3390/v13050877>
- [5] Zhou, Y., Jiang, J., He, S., Li, Y., Cheng, X., Liu, S., *et al.* (2025) Epstein-Barr Virus Hijacks Histone Demethylase Machinery to Drive Epithelial Malignancy Progression through KDM5B Upregulation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02163-5>
- [6] Tan, B., Xu, K., Lyu, Y., Liang, Y., Liang, R., Lei, K., *et al.* (2025) Single-cell Analysis Reveals Transcriptomic Features and Therapeutic Targets in Primary Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma. *Communications Biology*, **8**, Article No. 394. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07819-0>
- [7] Joo, E., Ha, Y.E., Jung, D.S., Cheong, H.S., Wi, Y.M., Song, J., *et al.* (2011) An Adult Case of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection with Interstitial Pneumonitis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **26**, 466-469. <https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.4.466>
- [8] 何馨, 姚志刚, 符玉环, 等. EB 病毒感染所致肺部感染患者的胸部高分辨 CT 特征分析[J]. 北京医学, 2022, 44(3): 236-240.
- [9] 张正玲, 张翊玲, 路苹, 等. EB 病毒感染对慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症反应影响 41 例临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(2): 153-157.
- [10] 胡晓飞, 许世佳, 薛河东. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者相关病毒感染情况分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(11): 1343-1345.
- [11] Chen, Y., Liu, T., Xu, Z. and Dong, M. (2023) Association of Epstein-Barr Virus (EBV) with Lung Cancer: Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1177521. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1177521>
- [12] Koshiol, J., Gulley, M.L., Zhao, Y., Rubagotti, M., Marincola, F.M., Rotunno, M., *et al.* (2011) Epstein-Barr Virus MicroRNAs and Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **105**, 320-326. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.221>
- [13] Xie, M., Wu, X., Wang, F., Zhang, J., Ben, X., Zhang, J., *et al.* (2018) Clinical Significance of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Pulmonary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma (LELC) Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.031>

- [14] 桑艳峰, 孟林, 冯会颖, 等. EB 病毒感染相关肺炎患儿的临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1407-1411.
- [15] 肖逸, 张凌云, 曾朝阳, 等. 成人 EB 病毒性肺炎合并 EB 病毒性脑炎一例报告[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(7): 686-689.
- [16] 李勇超, 宋丹丹, 于智勤, 等. 重症肺炎支原体肺炎合并 EB 病毒感染的临床及实验室特征[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(11): 1568-1572, 1578.
- [17] 王超颖, 方洁, 郭盛, 等. 肺炎支原体肺炎合并 EB 病毒感染 41 例临床分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(8): 1252-1254.
- [18] 解玲玲, 孙亚娜, 吴良霞. 肺炎支原体肺炎合并 Epstein-Barr 病毒感染患儿的血清因子及免疫分析[J]. 微生物与感染, 2018, 13(5): 278-283.
- [19] 杨大伟. EB 病毒及人巨细胞病毒感染与狼疮性胸膜肺损害的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [20] 胡桂凤, 高爱梅. 更昔洛韦与阿奇霉素联合治疗 EB 病毒合并肺炎支原体感染的疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(20): 2978-2981.
- [21] 王聪, 蒋菊华, 朱丹丹. 人免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗小儿肺炎支原体伴 EB 病毒感染的临床价值[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(19): 31-34.
- [22] 杨栖, 王春语, 李思儒, 等. 原发性肺淋巴瘤样癌 45 例临床分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2023, 22(7): 500-505.
- [23] 顾旭华, 陈颖, 张海涛. 健脾补肺汤联合阿昔洛韦注射液治疗小儿呼吸道 EB 病毒感染疗效研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(12): 1730-1734.
- [24] 林志潮. 可手术的原发性肺淋巴瘤样癌的临床及病理分析研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [25] 李芳, 程莉莎, 甘荷霞, 等. 原发性肺淋巴瘤样癌的临床特征及预后[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 957-961.
- [26] Sun, C., Kang, Y., Fang, X., Liu, Y., Bu, G., Wang, A., *et al.* (2023) A Gb Nanoparticle Vaccine Elicits a Protective Neutralizing Antibody Response against EBV. *Cell Host & Microbe*, **31**, 1882-1897.e10. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.09.011>
- [27] Dasari, V., McNeil, L.K., Beckett, K., Solomon, M., Ambalathingal, G., Thuy, T.L., *et al.* (2023) Lymph Node Targeted Multi-Epitope Subunit Vaccine Promotes Effective Immunity to EBV in Hla-Expressing Mice. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4371. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39770-1>
- [28] Sun, C., Fang, X., Bu, G., Zhong, L., Xie, C., Zhao, G., *et al.* (2025) Structural Basis of Epstein-Barr Virus Gp350 Receptor Recognition and Neutralization. *Cell Reports*, **44**, Article ID: 115168. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115168>
- [29] Zhong, L., Krummenacher, C., Zhang, W., Hong, J., Feng, Q., Chen, Y., *et al.* (2022) Urgency and Necessity of Epstein-Barr Virus Prophylactic Vaccines. *npj Vaccines*, **7**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00587-6>
- [30] Cui, X. and Snapper, C.M. (2021) Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 734471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734471>
- [31] Wei, C., Bu, W., Nguyen, L.A., Batchelor, J.D., Kim, J., Pittaluga, S., *et al.* (2022) A Bivalent Epstein-Barr Virus Vaccine Induces Neutralizing Antibodies That Block Infection and Confer Immunity in Humanized Mice. *Science Translational Medicine*, **14**, eabf3685. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf3685>