

异基因造血干细胞移植患者脑脊液 EB 病毒检测的临床意义

何云 马瑞 王慧芳 莫晓冬 张圆圆 吕萌 闫晨华 王昱 张晓辉 许兰平
刘开彦 黄晓军 孙于谦

北京大学人民医院血液科, 北京大学血液病研究所, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室, 北京 100044

通信作者: 孙于谦, Email: sunyuqian83@hotmail.com

【摘要】 目的 分析异基因造血干细胞移植患者脑脊液 EB 病毒检出情况及其临床意义。方法 2017 年 1 月至 2022 年 6 月, 1100 例在北京大学人民医院接受异基因造血干细胞移植的血液病患者因出现中枢神经系统症状送检脑脊液病毒检测, 其中 19 例脑脊液 EB 病毒检测阳性, 回顾性分析其临床特征、治疗及预后。结果 19 例脑脊液 EB 病毒阳性患者中男 12 例, 女 7 例, 年龄 < 18 岁 5 例, ≥18 岁 12 例, 中位年龄 27(5~58) 岁。急性髓系白血病 7 例, 急性淋巴细胞白血病 8 例, 再生障碍性贫血 2 例, 霍奇金淋巴瘤 1 例, 噬血细胞综合征 1 例。全部 19 例患者均为单倍体造血干细胞移植, 其中二次移植 1 例。19 例患者均有神经系统症状(头痛、头晕、抽搐或癫痫发作), 其中 13 例患者伴发热。10 例头颅影像学检查未见异常。19 例患者中 6 例诊断为 EB 病毒相关中枢神经系统疾病, 中位诊断为移植后 50(22~363)d。9 例(47.3%) 患者外周血 EB 病毒检测阳性, 均予以利妥昔单抗静脉滴注治疗(其中 2 例患者行腰椎穿刺鞘内注射给药), 治疗后 7 例患者血 EB 病毒转为阴性。19 例患者中 2 例复发, 2 例死于 EB 病毒感染, 2 例死于其他原因。结论 异基因造血干细胞移植患者出现中枢神经系统症状时, 应进行 EB 病毒检测; 脑脊液 EB 病毒检测阳性提示存在 EB 病毒感染, 但不能作为确诊依据。

【关键词】 造血干细胞移植; EB 病毒; 脑脊液

基金项目: 国家自然科学基金(8227010768); 科技部国家重点研发计划(2021YFC2500300)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.006

Clinical significance of Epstein-Barr Virus detection in the cerebrospinal fluid of patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation

He Yun, Ma Rui, Wang Hui Fang, Mo Xiaodong, Zhang Yuanyuan, Lyu Meng, Yan Chenhua, Wang Yu, Zhang Xiaohui, Xu Lanping, Liu Kaiyan, Sun Yuqian, Huang Xiaojun

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China

Corresponding author: Sun Yuqian, Email: sunyuqian83@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the detection rate, clinical significance, and prognosis of Epstein-Barr virus (EBV) in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** A retrospective analysis was performed on 1100 patients who underwent the CSF virus test after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Peking University People's Hospital between January 2017 and June 2022. Among them, 19 patients were screened positive for EBV in their CSF, and their clinical characteristics, treatment, and prognosis were analyzed. **Results** Among 19 patients with EBV-positive cerebrospinal fluid, 12 were male and 7 were female, with 5 patients aged <18 years and 12 aged ≥18 years, with a median age of 27(5 - 58) years old. There were 7 cases of acute myeloid leukemia, 8 of acute lymphocytic leukemia, 2 of aplastic anemia, 1 of Hodgkin's lymphoma, and 1 of hemophagocytic syndrome. All 19 patients underwent haploid hematopoietic stem cell transplantation, including 1 secondary transplant. Nineteen patients had neurological symptoms (headache, dizziness, convulsions, or seizures), of which 13 had fever. Ten cases showed no abnormalities in cranial

imaging examination. Among the 19 patients, 6 were diagnosed with EB virus-related central nervous system diseases, with a median diagnosis time of 50 (22 - 363) days after transplantation. In 9 (47.3%) patients, EBV was detected in their peripheral blood, and they were treated with intravenous infusion of rituximab (including two patients who underwent lumbar puncture and intrathecal injection of rituximab). After treatment, EBV was not detected in seven patients. Among the 19 patients, 2 died from EBV infection and 2 from other causes. **Conclusion** In patients who exhibited central nervous system symptoms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, EBV should be screened as a potential pathogen. EBV detected in the CSF may indicate an infection; however, it does not confirm the diagnosis.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Epstein-Barr virus; cerebrospinal fluid (CSF)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8227010768); National Key R&D Program of China (2021YFC2500300)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.006

EB病毒(EBV)是一种常见的疱疹病毒,90%以上的成年人有EBV感染史^[1-2],感染后病情呈自限性,随后EBV长期潜伏在体内,在免疫功能受损时再次激活。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者由于免疫功能严重低下,EBV再激活的发生率为0.1%~63%^[3-4],多数患者表现为EBV血症,严重者可引起移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)、肺炎、肠炎等EBV终末器官疾病,也可累及中枢神经系统。

中枢神经系统EBV感染极其罕见,可以表现为脑炎、脑膜炎、脊髓炎、血管炎、PTLD、感染后脱髓鞘病变等不同临床类型^[5]。尽管脑组织病理检查是中枢神经系统EBV感染诊断的金标准,但很少有患者能够接受脑组织活检。因此,中枢神经系统EBV感染的诊断需根据临床表现、影像学改变以及病原学检测综合判定并排除其他病因。

使用PCR方法检测脑脊液EBV尽管应用广泛,但目前并不足以作为确定诊断的依据。由于外周血单核细胞中存在EBV-DNA,脑脊液PCR检测可能会存在假阳性^[6]。既往文献显示,在免疫功能正常人群中,21.4%的脑脊液EBV阳性患者最终被诊断为非感染性疾病^[7]。在艾滋病患者中,脑脊液EBV检测的阳性率为1.9%~36.0%^[8-13]。但在allo-HSCT患者脑脊液EBV检测的意义尚无报道。本研究中,我们对19例脑脊液EBV检测阳性allo-HSCT患者的临床特征及预后进行回顾性分析。

病例及方法

1. 病例:2017年1月至2022年6月期间,1100例在北京大学人民医院接受allo-HSCT的患者因出现中枢神经系统症状送检脑脊液病毒检测,其中19例(1.73%)EBV检测阳性,回顾性分析其临床特征、治

疗及预后。

2. 移植预处理及移植物抗宿主反应病(GVHD)预防方案:19例患者均为单倍体造血干细胞移植,除1例二次移植患者预处理方案为氟达拉滨/环磷酰胺(Flu-Cy)外,其余患者接受改良白消安/环磷酰胺(Bu-Cy)联合兔抗人胸腺细胞球蛋白清髓预处理方案。GVHD预防方案为环孢素A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)联合甲氨蝶呤(MTX)。

3. 定义:EBV血症定义为连续2次检出血EBV \geq 500拷贝/ml^[14],EBV相关PTLD分为临床诊断(Probable PTLD)和确诊(Proven PTLD)^[15-16]。EBV脑炎/脑脊髓炎诊断标准参见文献[17-18]。

4. EBV检测及处理:我中心所有allo-HSCT患者移植后100 d内常规每周行1~2次EBV检测。移植后患者发生中枢神经系统症状时行腰椎穿刺,进行脑脊液EBV检查。EBV阳性患者处理:①抢先治疗:若患者为EBV血症,可密切监测,条件允许情况下减停免疫抑制剂;具有EBV病/EBV相关PTLD高危因素(T细胞去除、供受者EBV血清学不合、脐血干细胞移植、HLA配型不合、脾切除、二次移植、重度急性GVHD或需免疫抑制治疗的慢性GVHD、间充质干细胞治疗)^[15]或EBV持续升高达10 000拷贝/ml以上的患者,可应用利妥昔单抗直至EBV检测转阴。②EBV病/EBV相关PTLD的治疗:若EBV阳性(>1 000拷贝/ml)且合并其他临床表现(发热、淋巴结肿大、低氧血症等),尽早给予利妥昔单抗治疗(375 mg/m²每周1次),不必等待淋巴结活检结果。

5. 脑脊液检测:移植后出现中枢神经系统症状的患者进行腰椎穿刺,测颅内压,脑脊液标本送检常规、生化、浓缩查瘤细胞、白血病免疫分型检测及PCR病原检测。EBV检测包括定量检测和定性检

测(分为阳性、弱阳性、可疑阳性),脑脊液病原检测包括结核/非结核分枝杆菌、副流感、腺病毒、呼吸道相关病原[呼吸道合胞病毒、人冠状病毒(HCoV-229E、HCoV-HKU1、HCoV-NL63、HCoV-OC43)、人鼻病毒、支原体、衣原体、嗜肺军团菌]、疱疹病毒[单纯疱疹病毒(HSV)、人类疱疹病毒 6 型(HHV-6)、人类疱疹病毒 8 型(HHV-8)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、EBV 和巨细胞病毒(CMV)]、肠道病毒、细小病毒等。

6. 影像学检查:所有出现中枢神经系统症状的患者均进行头部 CT 或磁共振成像(MRI)检查。

7. 随访:所有患者均通过门诊或电话随访至 2022 年 11 月 30 日,统计患者 EBV 情况,评估移植相关事件发生率及总生存时间(OS)。

结 果

一、病例基本特征

19 例脑脊液 EBV 检测阳性患者中男 12 例,女 7 例, < 18 岁 5 例, ≥18 岁 12 例,中位年龄 27(5~58)岁。急性髓系白血病 7 例,急性淋巴细胞白血病 8 例,再生障碍性贫血 2 例,霍奇金淋巴瘤 1 例,噬血细胞综合征 1 例。全部 19 例患者均为单倍体造血干细胞移植,其中二次移植 1 例。19 例患者均为清髓预处理方案(Bu/Cy 15 例, TBI/Cy 3 例, Cy/Flu 1 例)。GVHD 预防方案为 MMF+CsA+MTX,其中 5 例患者为母亲及旁系供者,在 MMF+CsA+MTX 基础上加用移植后环磷酰胺(Cy 14.5 mg/kg, +3 d 及 +5 d 各 1 次)。移植物:骨髓联合外周血干细胞 7 例,外周血干细胞 12 例。输注 MNC 中位数为 9.9(7.0~17.2)×10⁸/kg, CD34⁺细胞中位数为 3.2(1.2~11.8)×10⁶/kg。所有患者均获得粒细胞植活,中位植入时间为 13(10~23)d; 19 例患者中 17 例血小板植活,中位植入时间为 13(10~33)d。6 例患者发生 I~II 度急性 GVHD, 2 例患者发生 III/IV 度急性 GVHD, 1 例发生慢性 GVHD。7 例(36.8%)患者发生 CMV 感染。

二、EBV 检出情况

所有 19 例患者均有中枢神经系统症状(头疼 5 例,头晕 5 例,抽搐或癫痫发作 5 例),13 例患者有发热。19 例脑脊液 EBV 阳性的患者中,10 例影像学检查未见异常。脑脊液检查 WBC 升高者占 26.3%(5/19),总蛋白升高者占 47.3%(9/19),总蛋白 0.53(0.14~1.53)g/L,葡萄糖 3.66(0.79~

7.18)mmol/L,氯化物 120.8(116.0~145.9)mmol/L。19 例患者均同时进行了多种病原检测,其中 1 例 HSV 阳性,2 例 HHV-6 阳性,1 例脑脊液培养为脑膜炎奈瑟菌。19 例患者脑脊液 EBV 定性检测(PCR 法)均为阳性、弱阳性或可疑阳性,6 例行 EBV 定量检测。所有 19 例患者均进行了外周血 EBV 检测,其中 9 例(47.3%)阳性。

三、治疗及结局

19 例患者中 6 例诊断为 EBV 相关中枢神经系统疾病(EBV 脑炎/脑膜炎 4 例,EBV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤 2 例),中位诊断为移植后 50(22~363)d。19 例患者中有 2 例诊断为中枢神经系统白血病,2 例考虑为可逆性后部脑病综合征,1 例诊断为癫痫,1 例诊断为 HHV6 脑炎,1 例诊断脑膜炎奈瑟菌感染。

19 例患者中 9 例血标本 EBV 检测阳性,均予以静脉利妥昔单抗 2~4 剂治疗;除 2 例患者外,其余 7 例患者血 EBV 检测转阴。6 例诊断为 EBV 相关中枢神经系统疾病的患者中 4 例仅行 1 次腰穿,2 例患者除静脉使用利妥昔单抗 375 mg/m²外,还进行了利妥昔单抗鞘内注射,脑脊液 EBV 分别于 37 d 及 42 d 转阴。以上 9 例血 EBV 检测阳性患者中,1 例因继发噬血细胞综合征死亡,2 例死于原发病复发,1 例死于粒细胞缺乏伴感染,余 5 例存活。

讨 论

EBV 是中枢神经系统感染的潜在病原。脑脊液中检出 EBV 高度提示 EBV 是可能的致病原。有研究显示,在 780 例免疫功能正常的人群中,42 例(5.4%)EBV 检测阳性,33 例(78.6%)诊断为 EBV 感染(脑膜炎 1/3,脑炎 2/3)^[7]。艾滋病患者中,脑脊液 EBV 检测阳性率为 1.9%~36%^[8-13];allo-HSCT 患者脑脊液 EBV 相关中枢神经系统疾病的发生率为 6.97%(12/172)^[18]。在本研究中,1100 例移植后出现中枢神经系统症状的患者脑脊液 EBV 检测阳性率为 1.73%(19/1100),6 例考虑为 EBV 相关中枢神经系统病变,提示对于免疫功能低下人群,伴有神经系统症状时,EBV 应作为潜在的病原进行检测。

allo-HSCT 后 EBV 相关脑炎文献报道不多。Liu 等^[18]报道 3 年期间 172 例 allo-HSCT 患者中 12 例发生 EBV 相关中枢神经系统疾病,发生率为(8.6±2.4)%,中位发生时间为移植后 49(22~184)d,4 例

患者头 MRI 异常,12 例患者中 9 例接受了利妥昔单抗为基础的治疗,最终 5 例患者存活。柯鹏等^[17]报道 allo-HSCT 患者 EBV 脑炎发生率为 0.7% (7/998),中位发生时间为移植后 63 (10~136) d,4 例头 MRI 检查阳性。本中心 1100 例移植后出现中枢神经系统症状的患者中,脑脊液 EBV 检测阳性率为 1.72% (19/1100),EBV 相关中枢神经系统疾病的发生率为 0.54% (6/1100),中位诊断时间为移植后 50 (22~363) d,其中 4 例诊断为 EBV 脑炎/脑膜炎,2 例为 EBV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤,有 3 例患者头影像学检查异常,和既往文献报道相似。

尽管脑脊液检出 EBV 是诊断中枢神经系统 EBV 感染的重要依据,但 EBV 的检出不足以作为中枢神经系统 EBV 感染的确诊依据。在本组病例中,13 例患者脑脊液 EBV 检测阳性但并未诊断中枢神经系统 EBV 感染,考虑检出的低拷贝数 EBV 可能是来自于潜伏感染的淋巴细胞。国际诊断共识推荐血清学方法(包括抗 EBV 衣壳抗原 IgM/IgG 及抗核抗原)联合 PCR 方法用于诊断中枢神经系统 EBV 感染^[6]。

EBV 共感染是另一个值得关注的现象。文献报道脑脊液 EBV 检测阳性的患者中,22.7%~28% 可同时检测到其他病原^[19-21]。在此类患者中,脑脊液 PCR 检出 EBV 时应谨慎解释。

中枢神经系统 EBV 感染患者的预后较差,目前缺乏有效治疗手段。条件允许情况下,脑脊液 EBV-DNA 阳性的住院患者应考虑减少免疫抑制剂使用。利妥昔单抗在治疗 EBV 相关淋巴增殖性疾病方面的疗效已得到充分证实^[16,22-23],然而,利妥昔单抗穿越血脑屏障能力较差,利妥昔单抗静脉给药在 EBV 相关脑炎中能否发挥作用尚不清楚。抗病毒药物和静脉注射免疫球蛋白的作用机制也尚未明确。静脉更昔洛韦、阿昔洛韦及糖皮质激素也有报道^[24-25],但病例数较少。EBV 脑炎患者预后较差,鞘内注射给药可能是一种可行的办法^[17,26-27]。

本研究病例数较少且为单臂回顾性分析,多数病例为 EBV 定性检测,未能进一步分析 EBV 拷贝数的意义,无法区分脑脊液 EBV 检测阳性是 EBV 激活还是脑脊液中白细胞升高所致。因此,我们认为 allo-HSCT 患者脑脊液 EBV 检测阳性的意义在于提示存在 EBV 感染,但不能作为确诊依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 何云:病例资料收集,数据分析,论文撰写;孙于谦、黄晓军:设计及实施研究,论文审核;其他作者:参与研究

参考文献

- [1] Cohen JI. Epstein-Barr virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(7):481-492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707.
- [2] Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis [J]. *Clin Transl Immunology*, 2015, 4(2): e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1.
- [3] Ocheni S, Kroeger N, Zabelina T, et al. EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(3): 181-186. DOI: 10.1038/bmt.2008.150.
- [4] 韩婷婷, 许兰平, 刘代红, 等. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染情况分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8): 651-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.002.
- [5] Wang Y, Yang J, Wen Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112392. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112392.
- [6] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(8): 1114-1128. DOI: 10.1093/cid/cit458.
- [7] Lee GH, Kim J, Kim HW, et al. Clinical significance of Epstein-Barr virus in the cerebrospinal fluid of immunocompetent patients [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 202: 106507. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106507.
- [8] Yang R, Zhang H, Xiong Y, et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China [J]. *AIDS Res Ther*, 2017, 14: 24. DOI: 10.1186/s12981-017-0150-2.
- [9] Siddiqi OK, Ghebremichael M, Dang X, et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(12): 1771-1777. DOI: 10.1093/cid/ciu191.
- [10] Cinque P, Vago L, Dahl H, et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of the central nervous system in HIV-infected patients [J]. *AIDS*, 1996, 10(9): 951-958. DOI: 10.1097/00002030-199610090-00004.
- [11] Quereda C, Corral I, Laguna F, et al. Diagnostic utility of a multiplex herpesvirus PCR assay performed with cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients with neurological disorders [J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(8): 3061-3067. DOI: 10.1128/JCM.38.8.3061-3067.2000.
- [12] Hirsch HH, Meylan PR, Zimmerli W, et al. HIV-1-infected patients with focal neurologic signs: diagnostic role of PCR for *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus [J]. *Clin Microbiol Infect*, 1998, 4(10): 577-584. DOI: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00040.x.
- [13] Wang J, Ozzard A, Nathan M, et al. The significance of Epstein-Barr virus detected in the cerebrospinal fluid of people with HIV

- infection [J]. HIV Med, 2007, 8 (5): 306-311. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00475.x.
- [14] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(10): 757-770. DOI: 10.1038/bmt.2008.386.
- [15] 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. DOI: 10.3324/haematol.2016.144428.
- [16] Xu LP, Zhang CL, Mo XD, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplantation lymphoproliferative disorder after unmanipulated human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(12): 2185-2191. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.035.
- [17] 柯鹏 马骁 鲍协炳, 等. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒脑炎七例临床分析 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(8): 685-689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.007.
- [18] Liu QF, Ling YW, Fan ZP, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with EBV-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transpl Infect Dis, 2013, 15(4): 379-392. DOI: 10.1111/tid.12090.
- [19] Musukuma-Chifulo K, Siddiqi OK, Chilyabanyama ON, et al. Epstein-Barr virus detection in the central nervous system of HIV-infected patients [J]. Pathogens, 2022, 11(10): 1080. DOI: 10.3390/pathogens11101080.
- [20] Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, et al. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 281. DOI: 10.1186/1471-2334-11-281.
- [21] Weinberg A, Bloch KC, Li S, et al. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus [J]. J Infect Dis, 2005, 191(2): 234-237. DOI: 10.1086/426402.
- [22] González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease [J]. Haematologica, 2007, 92(11): 1489-1494. DOI: 10.3324/haematol.11360.
- [23] González-Barca E, Capote FJ, Gómez-Codina J, et al. Long-term follow-up of a prospective phase 2 clinical trial of extended treatment with rituximab in patients with B cell post-transplant lymphoproliferative disease and validation in real world patients [J]. Ann Hematol, 2021, 100(4): 1023-1029. DOI: 10.1007/s00277-020-04056-9.
- [24] Lau JSY, Low ZM, Abbott I, et al. Epstein-Barr virus encephalitis in solid organ transplantation [J]. New Microbiol, 2017, 40(3): 212-217.
- [25] Ridha M, Jones DG, Lerner DP, et al. The spectrum of Epstein-Barr virus infections of the central nervous system after organ transplantation [J]. Virol J, 2021, 18(1): 162. DOI: 10.1186/s12985-021-01629-6.
- [26] Lieberman F, Yazbeck V, Raptis A, et al. Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Neurooncol, 2012, 107(2): 225-232. DOI: 10.1007/s11060-011-0739-6.
- [27] Wu M, Sun J, Zhang Y, et al. Intrathecal rituximab for EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder with central nervous system involvement unresponsive to intravenous rituximab-based treatments: a prospective study [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(3): 456-458. DOI: 10.1038/bmt.2015.281.

(收稿日期: 2023-02-16)

(本文编辑: 徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定, 当以人体为研究对象时, 作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件, 同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部