

减低剂量预处理异基因造血干细胞移植后 CMV、EBV感染情况的研究现状及进展

郭贤哲, 江 明*

新疆医科大学第一附属医院血液病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月19日

摘 要

随着移植模式不断完善, RIC (减低剂量预处理)移植模式的出现使许多不适合接受常规MAC (清髓性预处理)模式的老年患者和体弱的非老年患者,也能够进行造血干细胞移植。但是在RIC-allo-HSCT (减低剂量预处理异基因造血干细胞移植术)术后CMV、EBV感染是一个很棘手的问题。

关键词

巨细胞病毒, EBV, 减低剂量预处理(RIC), MAC (清髓性预处理), Allo-HSCT (异基因造血干细胞移植)

Research Status and Progress of CMV and EBV Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Reduced Intensity Conditioning

Xianzhe Guo, Ming Jiang*

Centre for Blood Diseases of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 19th, 2023

Abstract

With the continuous improvement of the transplantation model, the Reduced intensity conditioning (RIC) transplantation model has enabled many elderly patients and weak non-elderly patients

*通讯作者。

文章引用: 郭贤哲, 江明. 减低剂量预处理异基因造血干细胞移植后 CMV、EBV 感染情况的研究现状及进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11303-11310. DOI: 10.12677/acm.2023.1371579

who are not suitable for the conventional MAC (myeloablative conditioning) model to have hematopoietic stem cell transplantation. However, CMV and EBV infection after RIC-allo-HSCT (reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) is a thorny issue.

Keywords

Cytomegalovirus, EBV, Reduced Intensity Conditioning (RIC), MAC (Myeloablative Conditioning), Allo-HSCT (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

Copyright © 2023 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

随着 RIC 模式出现和成熟。移植仍然面临感染的问题,尤其是 CMV、EBV 等病毒感染。在既往的研究:在术后 CMV 肺炎发病率可达:10%~30%,因此导致的死亡率甚至达到 90%;对于 EBV 来说,虽然在 HSCT 术后发病率仅为:0.07%~29%,但是 EBV 导致的 PTLN(淋巴增殖性疾病)、嗜血细胞综合征却严重威胁患者的生命[1]。在 2014 年吴德沛教授团队,分别对移植术后出现 CMV/EBV 共同感染、EBV 单独感染、CMV 单独感染的三种情况进行了分组对比[2]。6 个月非复发死亡率(NRM)分别为 8.9%、8.1%和 18.7%,CMV/EBV+组显著高于其他两组($P = 0.036, 0.032$)。提示 CMV 及 EBV 共激活可能是术后早期死亡的高危因素。因此通过分析既往的 RIC 研究以及在 allo-HSCT 术后 CMV、EBV 感染情况研究,以及了解对于 CMV、EBV 的最新治疗进展,都是很有必要的。

2. CMV

CMV (cytomegalovirus)是一种疱疹病毒目乙型疱疹病毒亚科的双链 DNA 病毒,又称疱疹病毒 5 型。广泛存在于人体之中,会导致感染脏器的严重损伤,在移植术后免疫力低下时更加严重[3]。既往研究危险因素包括:1) 在移植类型差异中,亲缘全相合移植患者 CMV 感染的发生率为 18%~55% [4] [5] [6] [7]、非亲缘相合移植为 65%~70% [5] [8]、脐血造血干细胞移植可达 70%~85% [9] [10]、单倍型移植以 ATG 方案为主,CMV 感染的发生率为 60%~83% [5] [6] [7] [11] [12] [13]; 2) ATG 以及 PTcy 等免疫抑制剂的使用[14]; 3) 除此之外还有年龄 ≥ 40 岁、CMV IgG 阳性、II 度 GVHD 及以上、预处理化疗方案等[15] [16] [17] [18]。

2.1. 术前患者 CMV 病毒载量对术后 CMV 感染的影响

在 2016 年美国国立卫生中心研究了巨细胞病毒载量与造血干细胞移植后第一年的死亡率的关系[19],结果:巨细胞病毒载量 > 250 IU/mL 甚至更高与移植术后早期(0 至 +60 d 内)高死亡率相关([HR] 19.8, 95% CI 9.6~41.1)。在 2020 年 Arcuri 团队纳入 98 例术前 CMV 阳性患者,其中 30 人用 haplo-HSCT, 68 人采用 MUD-HSCT, 78%的患者使用了(MAC)方案,其余 22%的患者使用了(RIC)方案。从该研究的多因素分析结果看,CMV IgG 滴度 > 100 U/mL 的患者中 CMV 术后再激活的发生率更高([HR], 2.38; $P = 0.005$) [20]。

2.2. CMV 术后感染与供受者之间血清学的关系

在 2021 年国内黄晓军教授团队从移植前 CMV 血清学阴性供者对 CMV 血清学阳性患者在移植术后

的影响的研究, 从术后 CMV 再激活次数 ≥ 4 次的结果对比: D-/R+为 4/16; D+/R+为 4.7% ($P = 0.01$)。从难治性 CMV 血症情况对比, D-/R+为 14/16; D+/R+为 56.3% ($P = 0.021$)。从 CMV 病对比, D-/R+为 4/16; D+/R+为 4.7% ($P = 0.01$), 无论是多因素还是单因素分析结果看 CMV 血清学阴性供者对 CMV 血清学阳性患者在移植术后出现难治性 CMV 血症、CMV 病都是危险因素[21]。2022 年徐州医科大学也进行了类似研究。根据 D-/R+组与 D+/R+在病毒反复激活率、出血性膀胱炎发生率结果($P = 0.042, 0.026$)。接受 CMV-供者可能对 CMV+受者术后 CMV 反复激活感染、出血性膀胱炎发生率增加[22]。

2.3. CMV 术后感染与 CD34 输注剂量关系

Arcuri [20]的研究显示高剂量 CD34 输注对患者从 GVHD、还是 CMV 阳性都有很好的治疗效果, 在该研究中根据术后患者 CMV 感染结果对 CD34 细胞数量 $\leq 1.6 \times 10^6/\text{kg}$ 与 CD34 细胞数量 $\geq 1.6 \times 10^6/\text{kg}$ 对比, 两者的发生率分别为: 62%、38% ($P = 0.006$)。但不是越高的 CD34 输注数量就会带来获益。Czerw 的研究采用高剂量 CD3 和 CD34 ($>3.47 \times 10^6/\text{kg}$ 和 $>8.25 \times 10^6/\text{kg}$), 其结果显示: 高剂量的 CD3 和 CD34 是 III-IV aGVHD 的危险因素[23]。在 Yokoyama 的研究中: CD34 输注数量在 4.5 至 $8.0 \times 10^6/\text{kg}$ 是比较合适的, 其在 ANC、PLT 植入中显示出更好结果, 也不增加 GVHD 的发生[24]。

2.4. CMV 术后感染与 HLA 配型情况、移植类型的关系

2020 年 Arcuri 研究中 ATG-URD-HSCT 68 名, PTCy-haplo-HSCT 有 30 名, 患者术前抗 CMV 的 IgG 都为阳性, 两种模式在 CMV 术后激活情况对比未见明显差别[20]。亲缘全相合移植患者 CMV 感染的发生率为 18%~55% [4] [5] [6] [7]、非亲缘相合移植为 65%~70% [5] [8]、脐血造血干细胞移植可达 70%~85% [9] [10], 从既往研究数据可以看到 HLA 配型不相合的移植患者似乎更容易发生 CMV 感染。并且在单倍型移植以 ATG 方案为主的模式中, CMV 感染的发生率为 60%~83% [5] [6] [7] [11] [12] [13], 这可能与 ATG 抑制了机体防御 CMV 感染的细胞免疫相关。在 2019 年美国一研究, 对在 RIC-allo-HSCT 的患者中, 分组对比, r-ATG (4.5 mg/kg), R-ATG (6 mg/kg)。从 CMV 术后感染情况看 r-ATG 组(13 例, 9%), R-ATG (57 例, 26%) ($P < 0.001$), 低剂量 ATG 组发病率要更低[25]。2019 年南方医科大学, 也对比 7.5 mg/kg 和 10.0 mg/kg, 1 年后感染: 73.4% (67.2~79.4) vs 83.4% (77.5~87.9) ($P = 0.038$), 7.5 mg/kg ATG 减少了 CMV 感染情况[13]。

2.5. CMV 术后感染与 GVHD 的关系

2016 年江苏血研所分析 allo-HSCT 术后的 CMV 感染危险因素, 在 aGVHD 等级 ≥ 2 中为 52.9%, 在等级 < 2 的 aGVHD 为 34.1% ($P = 0.001$), 而在用 ATG 和不用 ATG 组的对比: 47.8% vs 29.1% ($P = 0.001$) [26]。巴西有团队指出, 第一个事件发生时的多因素分析中术后 CMV 感染发生率在 +50 d 后被诊断为 II-IV 级 aGVHD (HR10.8; $P = 0.003$) 的患者是很高的。在重复事件发生多因素分析中, 在接受 RIC 的患者 (HR1.69; $P = 0.04$) 及 aGVHD 患者 (HR1.88; $P = 0.02$) 中, CMV 感染的发生率更高[20]。2021 年 Goldsmith 团队指出 PTCy 受者的 CMV 感染与较高的 cGVHD 相关($P = 0.006$) [18]。

2.6. CMV 治疗的进展

解放军总医院用膦甲酸钠预防及抢先治疗造血干细胞移植中巨细胞病毒感染[27]。针对 CMV 的新药, 例如 Letermovir 是一种 CMV 病毒末端酶抑制剂, 与抑制 CMV DNA 合成的 CMV DNA 聚合酶抑制剂相比, Letermovir 能防止长 DNA 连接体被裂解成单个病毒亚基, 从而产生非感染性的长 DNA 颗粒[28]。例如马立巴韦、布罗福韦酯等药物都已经进行了 II 期或 III 期的临床试验, 并取得了很好的效果[29] [30] [31]。2021 年河南省肿瘤医院采用 CMV-CTL (巨细胞病毒特异细胞毒 T 细胞) 治疗 CMV 感染, 总体有效

率(ORR) = 78.95% [32]。也有研究提出 CMV 的疫苗, 用 CMV 的 gB 糖蛋白产生的抗体来做疫苗, 也有用 pp56 蛋白编辑的 CMV 疫苗[33]。

3. EBV

EBV (Epstein-Barr virus, EBV)是疱疹病毒中嗜淋巴细胞病毒属的一种, 是 DNA 病毒的一种。EBV 也是肿瘤病毒之一, 其中 EBV 相关 PTLT 则是其中 EBV 病中最为严重的一种[34]。既往研究对 EBV-PTLD 危险因素分为: 1) 移植前: a) 使用 ATG 等去除 T 细胞[13] [35] [36] [37] [38]; b) 供、患者 HLA 配型不合[39] [40]; c) 供、患者 EBV IgG 血清学不合(尤其供+/受-) [40] [41]等; 及 2) 移植后: a) III/IV 度的 aGVHD [40]; b) 中度至重度 cGVHD [37]、c) CMV-DNA 血症[41] [42]等以及 d) 术后 30 天的 CD8⁺ T 免疫恢复情况等因素[42]。

3.1. EBV 感染与供、患者 EBV IgG 状态不合(尤其供+/受-)的关系

2022 年徐开林教授团队, 研究了术前供者 EBV 血清学情况对术后 EBV 感染的影响, 对移植后 EBV 中 D+/R+组和 D-/R+组、D+/R-组和 D-/R-组患者的 EBV 血症的中位感染时间、EBV 激活率、CMV 与 EBV 共激活率、EBV 反复激活率、cGVHD、PTLD、CMV 肺炎感染率、2 年 OS 等结果对比, 差异均无统计学意义。但从单因素和多因素分析均提示无论受者移植前 EBV 血清学状态如何, 供者 EBV 血清学阳性是 aGVHD 和 NRM 的独立危险因素($P < 0.05$) [22]。

3.2. EBV 感染与 CMV-DNA 血症的关系

CMV-DNA 血症是术后 EBV 感染以及术后 PTLT 发生不可忽视的危险因素之一[34]。2013 年 Zallio 团队对术后 CMV 与 EBV 感染及 PTLT 发生情况的研究, 有 CMV 感染组为 29%; 无 CMV 感染组为 4%, ($p = 0.001$), 多因素分析 CMV 感染是术后 EBV 感染及 PTLT 的独立危险因素[43]。2015 年北大人民医院分析 haplo-HSCT 术后发生 EBV 感染及 PTLT 的危险因素, 在多因素分析中, 在 +30D 后 CD8⁺ T 淋巴细胞绝对计数低、+30DIgM 绝对计数低、haplo-HSCT 后 CMV-DNA 血症与较高的 PTLT 风险显著相关(86.7% vs. 72.6%, $P = 0.055$)。与 haplo-HSCT 后没有危险因素的患者相比, 有两个($HR = 6.40$, 95% CI 0.87~47.11, $P = 0.068$)或三个($HR = 11.45$, 95% CI 1.43~91.85, $P = 0.022$)的患者发生 PTLT 的风险更高[42]。2016 年吴德沛教授团队分析 allo-HSCT 术后 EBV 感染的危险因素, 在多因素分析中显示: CMV 感染($P = 0.017$)是 allo-HSCT 后发生 EBV 感染的独立危险因素[44]。

3.3. EBV 感染与供、患者 HLA 配型不合的关系

2013 年瑞典的研究纳入 1000 名患者, 其中 EBV 相关 PTLT 发病率为 4%, 该研究通过多因素分析导致 PTLT 发病比较显著的因素之一就有 HLA 不合的情况($P < 0.001$) [40]。在国内对 HSCT 中发生 EBV-PTLT 的危险因素的研究中, allo-HSCT 总体发病率为 3.2%、同胞相合供者为 1.2%、haplo/亲缘不相合供者为 2.8%、无关相合供者 4.0%、无关不相合供者则高达了 11.2%。其中在脐带血移植患者中 PTLT 既往文献报道中发病率为 2.6%~12.9% [1]。

3.4. EBV 感染相关 PTLT 与 GVHD 的关系

有研究分析术后 aGVHD 对于感染 EBV-PTLT 的关系。2013 年卡罗林斯卡学院的在其研究的单因素分析中有 11 个与 allo-HSCT 后的 PTLT 显著相关的因素, 其中就有 aGVHD, 尤其是 aGVHD II-IV ($P = 0.02$) [40]。除此之外也有研究认为 cGVHD 是术后 EBV 感染及相关 PTLT 发生的危险因素[34]。综合分析 cGVHD 导致 EBV 感染及相关 PTLT 是因为 cGVHD 是 allo-HSCT 术后晚期发生的累及多个系统的自身

免疫和异基因免疫异常的疾病。

3.5. EBV 治疗的进展

近年许多新的治疗手段也在完善。药物例如：硼替佐米、来那度胺、依维莫司、利妥昔单抗和布伦妥昔单抗等都在临床用于治疗。有研究探讨 EBV-CTL (特异细胞毒 T 细胞) 的治疗方案[41]。安徽医科大学采用了 EBV 特异的 LMP-1 位点的细胞毒性 T 细胞治疗方法[45]，使 EBV-CTL 的治疗方案更加完善。国外针对 EBV 及 EBV-PTLD 研究一款现成的、异基因 EBV 特异性 T 细胞免疫治疗手段(Tab-cel) [46]。随着各种治疗手段不断出现，在未来 EBV 感染及 PTLD 将会被更好控制。

4. 展望

RIC 移植模式的出现使不能接受传统 MAC 移植模式的患者也能够接受 allo-HSCT 治疗。但是术后仍然面临感染的问题，尤其是 CMV、EBV 病毒感染。有文献报道移植前 CMV 血清阳性在术后再激活高达 80%，如未进行抢先治疗 20%~35% CMV 阳性患者会变为 CMV 病，另据国内外研究数据显示，allo-HSCT 后 EBV-PTLD 发生率为 0.8%~11.9% [7] [47] [48] [49]。CMV、EBV 逐渐成为阻碍患者远期预后的并发症。许多新的治疗方案也不断出现，都使 RIC-allo-HSCT 术后面面对 CMV、EBV 感染有了更多的选择。且随着免疫技术的进展，各种细胞免疫治疗方法不断出现[50]，未来能使移植术后的 CMV、EBV 感染能够得到更好的预防和治疗。

参考文献

- [1] 黄晓军, 吴德沛, 刘代红. 实用造血干细胞移植[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [2] 宋铁梅, 陈广华, 张翔, 等. 异基因造血干细胞移植后 CMV 与 EBV 共激活患者临床预后分析[J]. 中华医学杂志, 2014(40): 3135-3139.
- [3] 崔东艳, 张杰, 张桥, 等. 巨细胞病毒感染对骨髓造血细胞的免疫损伤作用[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(22): 1727-1730.
- [4] Chang, Y.-J., Wu, D.-P., Lai, Y.-R., et al. (2020) Antithymocyte Globulin for Matched Sibling Donor Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3367-3376. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00150>
- [5] Zhang, Y.-Y., Mo, W.-J., Zuo, Y.-Y., et al. (2020) Comparable Survival Outcome Between Transplantation from Haploidentical Donor and Matched Related Donor or Unrelated Donor for Severe Aplastic Anemia Patients Aged 40 Years and Older: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Clinical Transplantation*, **34**, e13810. <https://doi.org/10.1111/ctr.13810>
- [6] Chang, Y.-J., Wang, Y., Xu, L.-P., et al. (2020) Haploidentical Donor Is Preferred over Matched Sibling Donor for Pre-Transplantation MRD Positive ALL: A Phase 3 Genetically Randomized Study. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00860-y>
- [7] Gao, X.-N., Lin, J., Wang, L.-J., et al. (2020) Risk Factors and Associations with Clinical Outcomes of Cytomegalovirus Reactivation after Haploidentical versus Matched-Sibling Unmanipulated PBSCT in Patients with Hematologic Malignancies. *Annals of Hematology*, **99**, 1883-1893. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04156-6>
- [8] Yeh, T.-J., Yang, C.-I., Huang, C.-T., et al. (2022) Revisit of the Association between Cytomegalovirus Infection and Invasive Fungal Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Real-World Analysis from a High CMV Seroprevalence Area. *Journal of Fungi*, **8**, Article No. 408. <https://doi.org/10.3390/jof8040408>
- [9] Dong, M.Y., Tang, B.L., Zhu, X.Y., et al. (2020) Protective Effects of Cytomegalovirus DNA Copies ≥ 1000 /mL for AML Patients in Complete Remission after Single Cord Blood Transplantation. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 373-383. <https://doi.org/10.2147/IDR.S225465>
- [10] Tong, J., Sun, Z., Liu, H., et al. (2013) Risk Factors of CMV Infection in Patients after Umbilical Cord Blood Transplantation: A Multicenter Study in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, **25**, 695-703.
- [11] Zhao, C., Zhao, X.-S., Xu, L.-P., et al. (2022) Recipient and Donor PTX3 rs2305619 Polymorphisms Increase the Susceptibility to Invasive Fungal Disease Following Haploidentical Stem Cell Transplantation: A Prospective Study.

- BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 292. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07298-2>
- [12] Chen, Y., Xu, L.-P., Liu, K.-Y., *et al.* (2016) Risk Factors for Cytomegalovirus DNAemia Following Haploidentical Stem Cell Transplantation and Its Association with Host Hepatitis B Virus Serostatus. *Journal of Clinical Virology*, **75**, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.003>
 - [13] Lin, R., Wang, Y., Huang, F., *et al.* (2019) Two Dose Levels of Rabbit Antithymocyte Globulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Haploidentical Stem Cell Transplantation: A Multicenter Randomized Study. *BMC Medicine*, **17**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1393-7>
 - [14] Massoud, R., Gagelmann, N., Fritzsche-Friedland, U., *et al.* (2022) Comparison of Immune Reconstitution between Anti-T-Lymphocyte Globulin and Posttransplant Cyclophosphamide as Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Allogeneic Myeloablative Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Haematologica*, **107**, 857-867. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.271445>
 - [15] Hakki, M., Aitken, S.L., Danziger-Isakov, L., *et al.* (2021) American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3—Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, **27**, 707-719. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.001>
 - [16] Solano, C., Vazquez, L., Gimenez, E., *et al.* (2021) Cytomegalovirus DNAemia and Risk of Mortality in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Analysis from the Spanish Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy Group. *American Journal of Transplantation*, **21**, 258-271. <https://doi.org/10.1111/ajt.16147>
 - [17] Xuan, L., Huang, F., Fan, Z., *et al.* (2012) Effects of Intensified Conditioning on Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, **5**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-46>
 - [18] Goldsmith, S.R., Abid, M.B., Auletta, J.J., Bashey, A., Beitinjane, A., Castillo, P., Chemaly, R.F., Chen, M., Ciurea, S., Dandoy, C.E., Díaz, M.Á., Fuchs, E., Ganguly, S., Kanakry, C.G., Kanakry, J.A., Kim, S., Komanduri, K.V., Krem, M.M., Lazarus, H.M., Liu, H., Ljungman, P., *et al.* (2021) Posttransplant cyclophosphamide Is Associated with Increased Cytomegalovirus Infection: A CIBMTR Analysis. *Blood*, **137**, 3291-3305. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009362>
 - [19] Green, M.L., Leisenring, W., Xie, H., *et al.* (2016) Cytomegalovirus Viral Load and Mortality after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Pre-Emptive Therapy: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet Haematology*, **3**, e119-e127. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00289-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00289-6)
 - [20] Arcuri, L.J., *et al.* (2020) Impact of Anti-CMV IgG Titers and CD34 Count Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Alternative Donors on CMV reactivation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, e275-e279. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.07.034>
 - [21] 刘静, 付强, 王昱, 等. 供者巨细胞病毒血清学阴性状态对异基因造血干细胞移植患者预后影响的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(5): 459-465.
 - [22] 戴文露, 李春雨, 高艳林, 等. 供者 CMV 和 EBV 血清学状态对异基因造血干细胞移植患者临床预后的影响[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(7): 479-485.
 - [23] Czerw, T., Labopin, M., Schmid, C., Cornelissen, J.J., Chevallier, P., Blaise, D., *et al.* (2016) High CD3⁺ and CD34⁺ Peripheral Blood Stem Cell Grafts Content Is Associated with Increased Risk of Graft-versus-Host Disease without Beneficial Effect on Disease Control after Reduced-intensity Conditioning Allogeneic Transplantation from Matched Unrelated Donors for Acute Myeloid Leukemia—An Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Oncotarget*, **7**, 27255-27266. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8463>
 - [24] Yokoyama, Y., Maie, K., Fukuda, T., *et al.* (2020) A High CD34⁺ Cell Dose Is Associated with Better Disease-Free Survival in Patients with Low-Risk Diseases Undergoing Peripheral Blood Stem Cell Transplantation from HLA-Matched Related Donors. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 1726-1735. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0817-5>
 - [25] Issa, H., Sharma, N., Zhao, Q., *et al.* (2019) Comparison of Two Doses of Antithymocyte Globulin in Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy*, **25**, 1993-2001. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.014>
 - [26] Bao, X., Zhu, Q., Xue, S., *et al.* (2016) Risk Factors of Clinically Refractory CMV Reactivation Following Allogeneic HSCT: A Single-Center Study in China. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 1625-1627. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.231>
 - [27] 吴亚妹, 曹永彬, 李晓红, 徐丽昕, 等. 膦甲酸钠预防及抢先治疗造血干细胞移植中巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(6): 331-335.
 - [28] El Helou, G. and Razonable, R.R. (2019) Letermovir for the Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients: An Evidence-Based Review. *Infection and Drug Resistance*, **12**, 1481-1491. <https://doi.org/10.2147/IDR.S180908>

- [29] Maertens, J., Cordonnier, C., Jaksch, P., *et al.* (2019) Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1136-1147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714656>
- [30] Avery, R.K., Alain, S., Alexander, B.D., *et al.* (2022) Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections with or without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, **75**, 690-701. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab988>
- [31] Frange, P. and Leruez-Ville, M. (2018) Maribavir, Brincidofovir and Letermovir: Efficacy and Safety of New Antiviral Drugs for Treating Cytomegalovirus Infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **48**, 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.006>
- [32] 桂瑞瑞, 李珍, 祖璠玲, 等. CMV-CTL 治疗替代供者造血干细胞移植后复发难治性 CMV 感染 17 例疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(10): 865-868.
- [33] 王琪. 人巨细胞病毒亚单位疫苗的研究进展[J]. 国际生物制品学杂志, 2019, 42(3): 147-151.
- [34] 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.
- [35] Lindsay, J., Othman, J., Heldman, M.R. and Slavin, M.A. (2021) Epstein-Barr virus Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: Update on Management and Outcomes. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **34**, 635-645. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000787>
- [36] Wang, Y., Fu, H.-X., Liu, D.-H., *et al.* (2014) Influence of Two Different Doses of Antithymocyte Globulin in Patients with Standard-Risk Disease Following Haploidentical Transplantation: A Randomized Trial. *Bone Marrow Transplantation*, **49**, 426-433. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.191>
- [37] Styczynski, J., Van Der Velden, W., Fox, C.P., *et al.* (2016) 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. *Haematologica*, **101**, 803-811. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144428>
- [38] Curtis, R.E., Travis, L.B., Rowlings, P.A., Socié, G., Kingma, D.W., Banks, P.M., Jaffe, E.S., Sale, G.E., Horowitz, M.M., Witherspoon, R.P., Shriner, D.A., Weisdorf, D.J., Kolb, H.-J., Sullivan, K.M., Sobocinski, K.A., Gale, R.P., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F. and Deeg, H.J. (1999) Risk of Lymphoproliferative Disorders after Bone Marrow Transplantation: A Multi-Institutional Study. *Blood*, **94**, 2208-2216.
- [39] Liu, L., Liu, Q. and Feng, S. (2020) Management of Epstein-Barr Virus-Related Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Therapeutic Advances in Hematology*, **11**, Article ID: 2040620720910964. <https://doi.org/10.1177/2040620720910964>
- [40] Uhlin, M., Wikell, H., Sundin, M., *et al.* (2013) Risk Factors for Epstein-Barr Virus-Related Post-Transplant Lymphoproliferative Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Haematologica*, **99**, 346-352. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.087338>
- [41] Al Hamed, R., Bazarbachi, A.H. and Mohty, M. (2020) 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. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 25-39. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0548-7>
- [42] Xu, L.-P., Zhang, C.-L., Mo, X.-D., *et al.* (2015) 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. *Transplantation and Cellular Therapy*, **21**, 2185-2191. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.035>
- [43] Zallio, F., Primon, V., Tamiasso, S., *et al.* (2013) Epstein-Barr Virus Reactivation in Allogeneic Stem Cell Transplantation Is Highly Related to Cytomegalovirus Reactivation. *Clinical Transplantation*, **27**, E491-E497. <https://doi.org/10.1111/ctr.12172>
- [44] 鲍协炳, 朱倩, 仇惠英, 等. 异基因造血干细胞移植后 EBV 感染临床危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 138-143.
- [45] Hong, J., Ni, J., Ruan, M., *et al.* (2020) LMP1-Specific Cytotoxic T Cells for the Treatment of EBV-Related Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders. *International Journal of Hematology*, **111**, 851-857. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02844-7>
- [46] Prockop, S.E., Mahadeo, K.M., Beitinjane, A., *et al.* (2022) Multicenter, Open-Label, Phase 3 (P3) Study of Tabelecleucel (Tab-cel) for Solid Organ (SOT) or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) after Failure of Rituximab (R) or Rituximab and Chemotherapy (R + C) (ALLELE). *Transplantation and Cellular Therapy*, **28**, S22-S23. [https://doi.org/10.1016/S2666-6367\(22\)00184-1](https://doi.org/10.1016/S2666-6367(22)00184-1)
- [47] 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.
- [48] 许兰平, 黄晓军, 刘代红, 陈育红, 石红霞, 陈定宝. 造血干细胞移植后淋巴细胞增殖性疾病的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(12): 996-999.
- [49] Ru, Y., Zhang, X., Song, T., *et al.* (2020) Epstein-Barr Virus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Multifactorial Impact on Transplant Outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 1754-1762. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0831-7>
- [50] Wang, L.L.-W., Janes, M.E., Kumbhojkar, N., *et al.* (2021) Cell Therapies in the Clinic. *Bioengineering & Translational Medicine*, **6**, e10214. <https://doi.org/10.1002/btm2.10214>