

异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染易感因素及防治研究进展

顾玉姣¹, 潘耀柱^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月7日

摘要

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗恶性血液系统疾病最为有效的方法。而CMV感染是该过程后常见的感染性并发症之一,可能导致组织侵入性疾病,并增加移植后急、慢性移植物抗宿主病(GVHD)、其他机会性感染和医疗负担。这对发病率、死亡率和移植物存活率产生重大影响,甚至对患者构成致命风险。CMV终末器官疾病的致死率高,预后差。现已有定量诊断检测和治疗CMV的抗病毒疗法,但由于副作用和耐药性,应用受限。因此,如何保护患者平安度过感染的窗口期,是亟需解决的关键问题。本综述将就此问题进行讨论。

关键词

异基因造血干细胞移植, 巨细胞病毒, 感染因素, 预防及治疗

Research Progress on Predisposing Factors and Prevention of Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yujiao Gu¹, Yaozhu Pan^{2*}

¹College of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology of the 940th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou Gansu

Received: Aug. 6th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 7th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 顾玉姣, 潘耀柱. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染易感因素及防治研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14113-14121. DOI: 10.12677/acm.2023.1391974

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the most effective treatment for hematologic malignancies. CMV infection is a common infectious complication of the process, leading to tissue invasive disease and increasing post-transplant acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD), other opportunistic infections, and medical burden. This has a significant impact on morbidity, mortality, and graft survival, and even poses a fatal risk to patients. CMV end-organ diseases have a high fatality rate and poor prognosis. Antiviral therapies for the treatment of CMV are available for quantitative diagnostic testing and treatment, but their use is limited due to side effects and drug resistance. Therefore, how to protect patients safely through the window of infection is a key issue that needs to be solved urgently. This review will discuss this issue.

Keywords

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Cytomegalovirus, Infection Factors, Prevention and Treatment

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. 前言

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)已成为治疗许多恶性血液病的主要方法, 尽管这一治疗手段的成功率不断提高, 但巨细胞病毒(CMV)感染仍然是患者面临的重要挑战之一。CMV 感染在 allo-HSCT 后尤为常见, 并且可能对患者的预后产生深远的影响。CMV 终末器官疾病的高致死率和预后不佳, 使得我们必须深入研究相关易感因素以及防治措施。本文旨在综述与异基因造血干细胞移植后 CMV 感染相关的因素以及防治研究的最新进展。

2. CMV

CMV (巨细胞病毒, Cytomegalovirus)是一种广泛存在于人类和其他哺乳动物中的病毒。CMV 是一种双链 DNA 疱疹病毒目 β 属线性病毒, 不仅具有巨大的核内包涵体, 而且具有高度的种属特异性, 人类是人巨细胞病毒(HCMV)的唯一宿主, HCMV 是人类疱疹病毒中最大的一组病毒。CMV 广泛存在于所有地理和社会经济群体中, 发达国家 60%~70%的成年人携带 CMV, 而发展中国家这一比例更高。

CMV 的基因组是由 230 kbp 的线性双链 DNA 组成, 它包含编码各种结构和功能蛋白的信息。CMV 在上皮细胞、成纤维细胞等多种细胞中都存在复制位点[1]。减少免疫抑制和异体移植体内 MHC 相关抗病毒反应 T 细胞的数量, 可能会导致病毒的存活率增加[2]。

CMV 具备多种生存策略, 受宿主免疫功能的影响, 可减少吞噬细胞的动员和抗原呈递, 并产生类似宿主细胞因子和趋化因子受体。CMV 菌株的多样性、细胞趋向性以及在内皮细胞和成纤维细胞中的病毒复制和基因表达, 均会对移植结果产生影响[3]。

3. 移植后 CMV 感染

异基因造血干细胞移植常用于治疗白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合症等。在这种移植过程中,

患者接受来自外部供体(通常是配型相合的亲属或非亲属捐献者)的造血干细胞。

移植后, 患者的免疫系统通常会经历免疫重建过程, 免疫抑制剂通常被用于预防排斥反应。然而, 由于免疫系统被抑制, 患者在移植后对感染更加敏感, CMV 感染在其中显得尤为重要。

3.1. 移植后 CMV 感染类型

CMV 感染是移植后最常见的感染病毒。CMV 是一个广泛存在的病毒, 大多数成年人都可能感染了它, 但在免疫系统正常的情况下, 它通常不会引起明显的症状。然而, 移植后的患者由于免疫抑制, 免疫系统无法有效抵御 CMV 的再激活或复发。移植后 CMV 感染表现为初次感染和再激活两种不同类型。

3.1.1. 初次感染(Primary Infection)

在移植前未感染过 CMV 的患者, 他们可能在移植后首次感染 CMV。这种情况下, 患者的免疫系统对病毒没有先前的抗体防御。

在移植后, 患者的免疫系统经历抑制和恢复两个过程。在移植后的早期阶段, 免疫抑制剂通常会被使用来预防器官的排斥反应, 这也意味着患者的免疫系统可能无法有效地控制新的感染。如果患者在移植前从未感染过 CMV, 而又因免疫抑制的影响无法及时对抗感染, 那么就可能发生 CMV 初次感染。这种情况下, 患者的免疫系统对于 CMV 没有先前的抗体防御, 可能引发严重的 CMV 疾病。

CMV 初次感染在异基因造血干细胞移植后可能会引发一系列严重的并发症, 包括: 1) CMV 肺炎: 最常见的并发症之一, 可导致呼吸困难、发热、咳嗽等症状; 2) CMV 胃肠道炎症: 引起腹痛、腹泻、食欲不振等胃肠道问题; 3) CMV 肝炎: 可能导致肝功能异常、黄疸等症状; 4) CMV 感染在其他器官和组织中也可能引起问题。

3.1.2. CMV 再激活(Reactivation)

异基因造血干细胞移植后的 CMV 再激活是指在接受移植之前已经感染了 CMV 的患者, 在接受异基因造血干细胞移植后, 由于免疫抑制和免疫系统恢复不完全, 导致 CMV 再次活跃。

在移植后的早期阶段, 患者接受免疫抑制剂的治疗, 这是为了避免移植后的器官排斥反应。免疫抑制剂的使用减弱了患者的免疫系统, 使得原本被抑制的 CMV 病毒得以再次活跃。这种再激活可能是患者体内已经存在的 CMV 重新被激活, 也可能是患者在过去感染的 CMV 在新的免疫环境下重新开始复制。

由于移植后的患者免疫系统未能完全恢复, 免疫反应对于抑制 CMV 复活可能不够强烈。再加上移植过程中使用的免疫抑制剂, 造成患者免疫系统对于病毒控制的功能减弱。

CMV 再激活可能导致一系列严重的症状和并发症, 包括: 1) CMV 病毒复制: 病毒开始在体内再次复制, 增加感染的风险; 2) 器官损伤: CMV 可能影响器官的功能, 导致肺炎、肝炎等疾病; 3) 移植排斥: CMV 再激活可能增加器官移植排斥反应的风险。

3.2. CMV 感染的定义

CMV 感染可以通过病毒分离、抗原及 DNA 检测。原发 CMV 感染即为首次发生的感染, 由内源性潜伏 CMV 导致的感染即为 CMV 激活。在血液样本中检测到 CMV 病毒即为 DNACMV-DNA 血症, 在外周血白细胞中检测到 CMV 病毒 PP65 抗原即为 CMV 抗原血症。

CMV 病是有临床症状和体征的 CMV 感染, 包括:

1) CMV 综合征: 当 CMV 病毒血症的患者进一步出现发热、乏力、转氨酶升高等非特异性症状, 并排除其他原因引起的发热, 且无 CMV 终末器官疾病; 2) CMV 终末器官疾病: CMV 侵犯组织器官并导致相应症状和体征, 比如 CMV 肺炎、CMV 胃肠炎等。

难治性 CMV 感染包括: 1) 难治性 CMV 病毒血症: 接受合理的抗 CMV 治疗 2 周后, CMV 病毒载量维持不变或上升。2) 难治性 CMV 病: 接受合理的抗 CMV 治疗 2 周后, CMV 病的症状、体征无改善或持续进展[4] [5]。

3.3. CMV 感染的影响

根据已有研究不难发现, CMV 感染影响因素是多种且复杂的。经过综合及整理可以得出三个主要结论: 1) 免疫状态是影响 CMV 感染严重程度的关键因素; 2) 感染剂量越高, 感染的概率越大; 3) 不同的病毒毒株可能导致不同的疾病表现和病程。这就对处理 CMV 感染提出了更高的要求, 需综合考虑个体情况, 采取相应的预防和治疗策略。

3.3.1. 直接影响

CMV 感染的直接影响: 从 CMV 血症到 CMV 病(发烧、不适)到侵袭性疾病(结肠炎、肺炎、视网膜膜炎等)。以发热、乏力、白细胞降低等为表现的 CMV 综合征在 CMV 病中的比例较大, 在免疫抑制状态下, 患者的体征可能较为严重。但是往往容易被当作普通感冒而被临床忽视。

3.3.2. 间接影响

CMV 感染的间接影响主要表现在增加发病率和死亡率, 而且会降低移植物存活率。CMV 感染可能导致器官受损, 特别是肺、肝脏和消化道。最常见的并发症之一是 CMV 肺炎, 可能导致呼吸困难、咳嗽、胸痛等呼吸系统症状。另外, CMV 感染可能增加器官移植排斥反应的风险, 影响移植的成功。

活动性 CMV 患者可能面临多种细菌、病毒以及真菌感染、移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)、急性、慢性移植物抗宿主病的增加风险。CMV 感染的间接影响可能与 CMV 血症的程度相关, 且目前对于无症状的低水平病毒血症是否会引起间接影响, 仍需在临床上进一步确认。在防治 CMV 病或 CMV 血症时, 必须综合考虑上述直接和间接影响因素[6]。

3.3.3. 其他可能影响

除上述直接影响和间接影响外, 还有其他的一些可能影响, 制约着患者的健康恢复及其他可能感染者的健康状况。

1) 其他感染风险增加: CMV 感染可能削弱患者的免疫系统, 增加其他细菌、病毒和真菌感染的风险, 这些感染可能进一步使患者的病情加重。

2) 延长住院时间: CMV 感染患者可能需要更长时间的住院治疗, 增加医疗成本和不便。

3) 婴儿: 如果孕妇在怀孕期间感染 CMV 并将其传递给胎儿, 那么这种先天性 CMV 感染可能导致婴儿在刚出生时就存在各种健康问题, 如听力损失、视力障碍、智力发育延迟、肝脾肿大等。

4) 免疫功能正常的个体: 对于免疫功能正常的个体, CMV 感染通常是无症状或仅产生轻微症状的。然而, CMV 病毒仍然可以在体内持续潜伏, 并在免疫系统受到压力时重新激活, 导致再次感染。

5) CMV 感染对每个人的影响可能会有所不同。一些人可能完全没有症状, 而另一些人可能会出现严重的并发症。

6) 感染剂量: 感染剂量是指个体接触到的病毒数量。感染剂量越高, 病毒进入体内的机会就越多, 增加了感染的概率。对于免疫系统受损的个体, 即使感染剂量较低, 由于免疫功能受损, 仍可能发展为严重的感染。

7) 病毒毒株: CMV 是一种病毒群, 不同的毒株其生物学特性和病理学表现也不尽相同。有些病毒毒株可能比其他毒株更具致病性, 导致更严重的感染和并发症。病毒毒株的特点也可能会影响药物治疗的有效性。

4. 移植后 CMV 感染的相关易感因素

异基因造血干细胞移植后 CMV 感染的发生受多种因素的影响。可主要分为：免疫抑制及感染史、移植后免疫恢复及抑制剂使用和其他因素。

4.1. 免疫抑制及感染史

4.1.1. 免疫抑制

在移植后，免疫抑制治疗措施对移植后患者非常重要，尤其在移植后早期阶段尤为强烈，以预防排斥反应，以确保移植物能够成功生长并定植。免疫抑制是为了避免患者的免疫系统攻击新的移植物(例如骨髓、造血干细胞等)并导致移植失败。尽管免疫抑制是移植手术的重要组成部分，但它也会导致患者的免疫系统被削弱，从而增加感染的风险[7] [8]。

研究表明，allo-HSCT 后由于供体选择、移植方式及免疫抑制剂应用等诸多因素，患者往往免疫功能低下，并且 T 细胞缺乏或功能障碍。

4.1.2. 免疫抑制治疗前期 CMV 感染史

如果患者在接受移植前已经感染了 CMV，免疫系统可能已经形成了对这种病毒的免疫反应。在这种情况下，如果移植后的免疫抑制治疗不过于强烈，免疫系统可能能够控制病毒的再激活和复制，从而减少 CMV 感染的风险。

然而，如果患者在移植前从未感染过 CMV，那么在移植后的免疫抑制状态下，他们对于 CMV 感染就非常脆弱。由于免疫系统未能形成针对 CMV 的免疫记忆，病毒可能在免疫抑制的环境中重新活跃并引发感染。

4.2. 移植后免疫恢复及抑制剂使用

4.2.1. 移植后免疫系统恢复

异基因造血干细胞移植后，免疫系统的恢复是一个复杂的过程，需要时间和密切监测。由于移植后的患者接受免疫抑制治疗，免疫系统受到抑制，因此移植后的早期阶段患者对感染更加敏感。随着时间的推移，免疫系统逐渐开始恢复，但时间长度因患者个体差异和治疗方案而异。因此，感染风险也不尽相同。

4.2.2. 移植后使用的免疫抑制剂

不同类型的免疫抑制剂对 CMV 感染的风险有不同的影响，并且可能因患者个体差异和治疗方案而异。不同类型的免疫抑制剂和剂量对感染 CMV 的影响可能有所不同。某些免疫抑制剂可能会增加感染风险，而其他可能对感染的影响较小。

4.2.3. 配型匹配

供体与受体之间的 HLA 配型匹配程度可能会影响 CMV 感染的风险。在亲缘供体中，由于 HLA 配型通常较高的匹配程度，可能与感染风险较低相关。具体而言，在亲缘全相合移植中，脐血造血干细胞移植 CMV 感染发生率可能高达 70%~85%，与之相比，亲缘全相合移植较单倍体移植 CMV 感染有所降低[9] [10] [11]。

4.2.4. 移植物抗体反应

移植过程中产生的移植物抗体反应可能与 CMV 感染的风险相关。移植物抗体反应是指患者的免疫系统对供体移植物中的组织或细胞产生免疫反应。这些抗体可能干扰免疫系统对病毒的应答。这种反应

可能是由于免疫系统识别供体的组织或细胞为异物, 从而试图消除或破坏供体物质。

4.3. 其他相关因素

4.3.1. 患者的年龄和健康状况

年龄和患者的总体健康状况可能会影响感染的发生率。关于年龄对于移植后 CMV 感染的影响, 一直存在争议。朱成琳等人收集了 269 例接受异基因造血干细胞移植患儿的临床资料, 她们的分析结果显示, 患儿移植时年龄如果超过 65 个月, 并且年龄越大, 越容易发生 CMV 感染。而 Takenaka 等人的回顾性分析表明, 年龄达到 40 岁及以上的患者, 增加了 CMV 再激活的累计发生率($P < 0.01$) [12]。有研究将年龄进行 logistic 回归分析, 提示与 CMV 感染发生无统计学意义[13]。

4.3.2. 治疗

高剂量和长期使用免疫抑制剂和大量糖皮质激素, 接受 HLA 不匹配供体移植且患有急性 GVHD 的患者发生难治性 CMV 感染的风险较高, 供体类型不是 CMV 疾病的危险因素[14]。

4.3.3. 接触频率

接触受 CMV 感染个体或被感染体液的频率和程度可能影响感染风险。例如, 医护人员、托儿所工作者等职业上的高频接触可能增加感染的可能性。

4.3.4. 病毒毒株

CMV 是一个多样性的病毒, 不同的毒株可能具有不同的生物学特性和病理学表现。有些病毒毒株可能比其他毒株更具致病性, 导致更严重的感染和并发症。

5. 移植后 CMV 感染的防治

5.1. CMV 感染的预防措施

在移植手术后的前 1 至 3 个月内, 免疫抑制剂的力度通常是最强的, 这个阶段被称为移植后早期。在这个关键时期, 移植患者的免疫系统尚未完全适应新的器官, 因此对病毒感染尤为脆弱。CMV 是一个常见的病毒, 在此阶段可能会复活并引发感染。

5.1.1. 药物及疫苗预防

1) 预防性药物治疗: 对于高危人群, 医生可能会考虑对该人群提前使用抗病毒药物进行治疗, 可以帮助减少感染的风险或降低病毒在体内的复制量。

更昔洛韦和缙更昔洛韦为目前临床上预防 CMV 感染的常用药物, 其不良反应是可能引发骨髓抑制, 尤其是导致白细胞和中性粒细胞减少。磷钾酸钠的使用可能会带来肾毒性、电解质紊乱以及骨髓移植问题。西多福韦则可能导致肾毒性和骨髓移植相关的问题。另外, 来特莫韦的使用可能会引起恶心和呕吐。

有研究表明, 来特莫韦对于移植后 28 天至 100 天内的 CMV 激活有较强的预防作用。在国外, 来特莫韦被用于单倍型移植、脐血造血干细胞移植以及接受 ATG 预处理等患者的 CMV 激活预防。不过, 目前我国尚未有来特莫韦用于 CMV 感染预防的相关报道[15] [16] [17] [18], 相关研究有待开展。伐昔洛韦神经毒性。CMV 感染一线抗病毒药物包括更昔洛韦、膦甲酸钠有明显的药物毒性, 限制了其应用。新型免疫(博欣 CMV)及细胞治疗将进一步用为移植后的 CMV 感染防治带来希望。

2) 预防性疫苗: 研究人员正在开发 CMV 感染的预防性疫苗。对于高危人群, 接种这种疫苗可能有助于增强免疫系统对 CMV 的保护力。

5.1.2. 感染途径预防

- 1) 避免接触感染者的体液: 尽量避免与感染者直接接触其体液, 尤其是在感染者出现症状期间, 如唾液、泪液、尿液和血液等。
- 2) 避免分享个人物品: 不与感染者共用口杯、餐具、毛巾、牙刷等个人物品, 以减少交叉感染的风险。
- 3) 避免孕期感染: 对于怀孕期间的女性, 尽量避免与感染者接触, 以减少先天性 CMV 感染的风险。

5.1.3. 其他预防

- 1) 高风险人群的教育: 对于高风险人群, 如医护人员、婴幼儿托儿所工作人员、器官移植受者等, 提供关于 CMV 感染的教育和意识提高非常重要。
 - 2) 保持良好的个人卫生: 频繁洗手, 特别是在与感染者接触后或接触其体液后, 使用肥皂和温水彻底洗手。
- 需要注意的是, CMV 感染的预防措施应根据个体情况和最新的临床指南来确定。

5.2. CMV 感染的治疗方法

CMV 病的发生率为 10%~40%, 其中 CMV 肺炎的病死率高达 70%。CMV 病发生率下降至 10% 得益于预防及移植后 CMV 感染的抢先治疗[18], 但现有的治疗方式仍可能显示出毒性, 需要调整剂量、住院治疗, 或者可能无法充分抑制病毒复制。大约 50% 的 CMV 感染患者抗病毒治疗无效。高达 80% 的患者在 allo-HSCT 后 100 天内出现 CMV 再激活[19], CMV 血清学阳性的患者移植后的死亡率通常会更高。日本造血细胞移植学会移植相关并发症工作组回顾性调查发现, 在 AML 患者中观察到 CMV 再激活可降低复发风险, 同时增加了非复发死亡率, 但在其他血液恶性肿瘤患者中未观察到, CMV 再激活的免疫激活因素在这种关联中起着至关重要的作用, 但是根本的机制尚不清楚。

5.2.1. CMV 感染的一线抗病毒药物

更昔洛韦有较严重的骨髓抑制作用, 在临床上应用较为有限。膦甲酸钠多用于血细胞减少的患者, 但其不良反应包括肾毒性、电解质紊乱以及骨髓移植问题。缙更昔洛韦的治疗有效率为 56.0%~91.4%, 但容易导致移植患者出现骨髓移植, 如白细胞及中性粒细胞减少的患者和不适合用于口服吸收困难的患者。目前用于对抗 CMV 感染的一线抗病毒药物都具有明显的药物毒性, 这限制了它们在临床上的应用[20] [21] [22]。

5.2.2. CMV 感染二线治疗

选择一线抗 CMV 治疗方案中未使用的抗病毒药物单药或联合用于治疗难治性 CMV 血症称为二线治疗。

有研究表明, 二线治疗方案中加用细胞毒性 T 细胞可提高治疗有效率。使用 CMV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CMV-CTL)的过继细胞疗法已证明在移植后有效, 过继 T 细胞可以通过识别同种异体 T 细胞或增加局部抗原呈递从而加强与内源性 T 细胞的免疫相互作用。过继 T 细胞以超出检测阈值的低水平植入并提供长期保护, 直到内源性细胞毒性 T 细胞恢复病毒特异性反应。CMV-CTL 的植入有限, 目前关于过继性细胞疗法介导持久反应的机制知之甚少。Pei, Xu-Ying 等调查了 190 名干细胞移植后 CMV 感染患者采用 CMV-CTL 过继疗法的安全性和有效性[23] [24], 结果显示在第一次给移植后患者输注 CMV-CTL 后第一周、第四周和第六周的累积完全缓解率分别为 37.9%、76.8%、89.5% [25] [26]。

静丙治疗作用机制: CMV-IVIG 中的巨细胞病毒抗体有助于移植受者体内巨细胞病毒的清除。巨细胞病毒抗体能够直接结合并中和巨细胞病毒, 从而阻止巨细胞病毒作用于移植受者; 存在于吞噬细胞上

的补体 C3 受体能够进一步加强对病毒的吞噬作用。高滴度 CMV 抗体有较强的抗病毒作用兼具免疫调节保护移植物的双重作用, 且发生抗病毒药物严重不良反应、不能耐受更昔洛韦和或伴低丙球蛋白血症及治疗无效患者仍可使用。新型免疫(博欣 CMV)及细胞治疗为造血干细胞移植后 CMV 感染的防治带来希望, 但静脉注射免疫球蛋白用于难治性 CMV 感染的疗效尚存争议。

因此, 免疫增强治疗方案, 包括疫苗接种和过继性 T 细胞转移, 可能有助于利用 CMV 再激活的功效, 同时最大限度地降低非复发死亡率。

6. 讨论

异基因造血干细胞移植患者其免疫功能通常会受到抑制, 无法压制 CMV 病毒, 会出现明显感染症状, 严重者会威胁生命。CMV 可与其他病原体构成二重或多重感染, 增加人类疱疹(EB)病毒等其他疱疹病毒的激活风险, 从而增加移植后 EBV 相关淋巴瘤组织增生性疾病及卡波西肉瘤的发生可能。CMV 改变免疫有关的基因表达使细胞遭到免疫攻击, 与集体细胞抗原相似可引起类似自身免疫性疾病, 可直接感染异体移植物造成局部炎症反应诱发急性排斥反应。年龄对 CMV 感染的影响存在争议。CMV 感染虽然是移植后的常见并发症之一, 但其对患者的预后影响并不是肯定的, 而 CMV 病、RCI 的致死率较高, 对患者生存影响较大。aGVHD 可以影响炎症细胞因子的释放、免疫系统的重建、减弱特异性 T 细胞对 aGVHD 发生的抑制作用, 从而损害机体的免疫系统。CMV 疾病仅在该队列中发生的比例很小, 并且 HLA 不匹配的移植数量远大于匹配的同胞移植数量, 这可能导致实验偏差并增加了统计变异性。扩大队列或使用病例对分析可能会减少偏差并确认结果。然而, 所有这些研究都是回顾性的, 进一步的研究探索不同供体类型患者的病毒动力学和 T 细胞免疫重建可能会阐明这个问题。过继性细胞疗法是一种越来越多的可用方式, 用于治疗标准抗病毒疗法难以治愈的 CMV 感染。

参考文献

- [1] Fang, F.Q., Fan, Q.-S., Yang, Z.-J., Peng, Y.-B., Zhang, L, Mao, K.-Z., Zhang, Y. and Ji, Y.-H. (2009) Incidence of Cytomegalovirus Infection in Shanghai, China. *Clinical and Vaccine Immunology*, **16**, 1700-1703. <https://doi.org/10.1128/CVI.00385-08>
- [2] 王朴英, 赵翔宇, 成娟, 刘蓓. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染预防治疗的进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 515-520.
- [3] Kaminski, H. and Fishman, J.A. (2016) The Cell Biology of Cytomegalovirus: Implications for Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **16**, 2254-2269. <https://doi.org/10.1111/ajt.13791>
- [4] Ljungman, P., et al. (2017) Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, 87-91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw668>
- [5] Chemaly, R.F., et al. (2019) Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*, **68**, 1420-1426. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy696>
- [6] Yong, M.K., et al. (2020) New Advances in the Management of Cytomegalovirus in Allogeneic Haemopoietic Stem Cell Transplantation. *Internal Medicine Journal*, **50**, 277-284. <https://doi.org/10.1111/imj.14462>
- [7] Einsele, H., Ljungman, P. and Boeckh, M.J.B. (2020) How I Treat CMV Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*, **135**, 1619-1629. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000956>
- [8] 朱成琳, 等. 儿童异基因造血干细胞移植术后巨细胞病毒感染临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(9): 641-646.
- [9] Gao, X.-N., 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>
- [10] Zhang, 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>
- [11] Dong, M.-Y., et al. (2020) Protective Effects of Cytomegalovirus DNA Copies $\geq 1000/\text{mL}$ for AML Patients in Com-

- plete Remission after Single Cord Blood Transplantation. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 373-383. <https://doi.org/10.2147/IDR.S225465>
- [12] Takenaka, K., *et al.* (2015) Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-Related Complication Working Group. *Transplantation and Cellular Therapy*, **21**, 2008-2016. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.019>
- [13] 上官思雨, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(5): 349-353.
- [14] 黄金菊, 等. 亲属单倍型与同胞全相合 HSCT 后巨细胞病毒感染临床特点的比较[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(2): 87-91.
- [15] Hakki, M., *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] Goldsmith, S.R., *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>
- [17] Marty, F.M., *et al.* (2017) Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *Blood*, **377**, 2433-2444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640>
- [18] Ljungman, P., *et al.* (2019) Guidelines for the Management Of Cytomegalovirus Infection in Patients with Haematological Malignancies and after Stem Cell Transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, **19**, e260-e272. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
- [19] Schmidt-Hieber, M., *et al.* (2010) Immune Reconstitution and Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Stem Cell Transplantation: The Important Impact of *in Vivo* T Cell Depletion. *International Journal of Hematology*, **91**, 877-885. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0597-6>
- [20] Reusser, P., *et al.* (2002) Randomized Multicenter Trial of Foscarnet Versus Ganciclovir for Preemptive Therapy of Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Presented in Part at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 1999 (Abstract H144). *Blood*, **99**, 1159-1164. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.4.1159>
- [21] Ruiz-Camps, I., *et al.* (2011) Valganciclovir as Pre-Emptive Therapy for Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Antiviral Therapy*, **16**, 951-957. <https://doi.org/10.3851/IMP1858>
- [22] Maertens, J., *et al.* (2019) Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1136-1147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714656>
- [23] Fabrizio, V.A., *et al.* (2021) Adoptive Therapy with CMV-Specific Cytotoxic T Lymphocytes Depends on Baseline CD4⁺ Immunity to Mediate Durable Responses. *Blood Advances*, **5**, 496-503. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002735>
- [24] Pei, X.-Y., *et al.* (2022) Comparable Anti-CMV Responses of Transplant Donor and Third-Party CMV-Specific T Cells for Treatment of CMV Infection after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cellular & Molecular Immunology*, **19**, 482-491. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00829-y>
- [25] Pei, X.-Y., *et al.* (2022) Adoptive Therapy with Cytomegalovirus-Specific T Cells for Cytomegalovirus Infection after Haploidentical Stem Cell Transplantation and Factors Affecting Efficacy. *American Journal of Hematology*, **97**, 762-769. <https://doi.org/10.1002/ajh.26535>
- [26] Kröger, N., *et al.* (2001) Patient Cytomegalovirus Seropositivity with or without Reactivation Is the Most Important Prognostic Factor for Survival and Treatment-Related Mortality in Stem Cell Transplantation from Unrelated Donors Using Pretransplant *in Vivo* T-Cell Depletion with Anti-Thymocyte Globulin. *British Journal of Haematology*, **113**, 1060-1071. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02849.x>