

儿童造血干细胞移植后病毒感染的研究进展

蒋佳佳, 陈军华*

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月3日

摘要

造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)是治疗儿童多种血液系统疾病的重要手段, 但移植后病毒感染仍是影响患者长期生存率和生活质量的主要因素之一。常见的病毒感染包括巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)、EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)、腺病毒(Adenovirus, ADV)和BK病毒(BK Virus, BKV)。这些病毒感染不仅增加了移植相关的并发症和死亡率, 还给治疗带来极大挑战。本文综述了儿童HSCT术后常见病毒感染的流行病学特点、发病机制、临床表现以及防治策略。针对CMV、EBV、ADV和BKV的防治方法, 包括预防性治疗、监测引导治疗及药物应用的进展, 讨论了临床中面临的挑战和未来研究的方向。希望通过对这些病毒感染的深入理解, 能够为临床治疗提供有效参考, 并为未来的研究提供指导。

关键词

造血干细胞移植, 儿童, 病毒感染, 巨细胞病毒, EB病毒, 腺病毒, BK病毒, 防治策略

Research Advances on Viral Infections after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Jiajia Jiang, Junhua Chen*

Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 蒋佳佳, 陈军华. 儿童造血干细胞移植后病毒感染的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 617-624.
DOI: 10.12677/acm.2025.154974

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an important therapeutic method for treating various pediatric hematologic diseases. However, viral infections post-transplantation remains a major factor affecting long-term survival rates and quality of life. Common viral infections include cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), adenovirus (ADV), and BK virus (BKV). These infections not only increase transplant-related complications and mortality but also present significant challenges in treatment. This review summarizes the epidemiological characteristics, pathogenesis, clinical manifestations, and prevention strategies for common viral infections following pediatric HSCT. The progress in prevention, monitoring-guided treatment, and drug application for CMV, EBV, ADV, and BKV is discussed, highlighting clinical challenges and directions for future research. A deeper understanding of these viral infections will provide valuable references for clinical management and guidance for future studies.

Keywords

Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Children, Viral Infections, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Adenovirus (ADV), BK Virus (BKV), Prevention Strategies

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. 前言

造血干细胞移植(HSCT)是一种重要的治疗方法,广泛应用于治疗多种儿童恶性及非恶性血液系统疾病,包括白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血、先天性免疫缺陷疾病等。随着移植技术的不断进步,尤其是在免疫抑制、感染防控及 GVHD(移植物抗宿主病)管理等方面的改善,HSCT 的成功率已逐年提高[1][2]。然而,尽管移植技术不断进步,感染仍然是影响儿童 HSCT 术后长期生存和生活质量的关键因素之一,尤其在免疫抑制状态下,感染的风险更为突出,且病毒感染作为其中的一个关键类别,其复杂性和危害性不可忽视[3]。

在 HSCT 后的早期,由于移植所带来的免疫功能低下,患者处于高度易感状态,容易感染多种病原[4][5]。病毒感染显得尤为重要,既因为其直接引发的临床症状严重,也因为它们可能导致移植失败、慢性 GVHD 加重、长期生存率降低等一系列后果。常见的病毒包括巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒(EBV)、腺病毒(ADV)以及 BK 病毒(BKV)等,这些病毒不仅具有高度的致病性,还常常在免疫抑制治疗期间反复激活或持续感染,增加了治疗的复杂性和临床管理的难度[6][7]。

因此,深入探讨这些病毒的发生机制、临床表现、早期诊断以及防治策略,对于提高 HSCT 的临床疗效、降低病毒感染带来的危害具有重要意义。此外,随着新型抗病毒药物的研发以及免疫重建技术的进步,病毒感染的管理可能会发生根本性的变化[8]。本综述将重点分析儿童 HSCT 术后常见病毒感染的研究进展,尤其是巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒(EBV)、腺病毒(ADV)和 BK 病毒(BKV)在此类患者中的流行情况、发病机制、临床表现以及相应的防治策略,旨在为临床治疗提供参考,同时为未来的研究方向提供启示。

2. 常见病毒感染与造血干细胞移植

2.1. 巨细胞病毒(CMV)

巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)隶属于疱疹病毒科 β 亚科,是一种具有双链DNA结构的病毒[9]。其感染通常在免疫功能正常的宿主中呈隐性感染或潜伏感染状态,但在免疫功能抑制的个体中,CMV更容易发生再激活。尤其是在儿童患者中,一项研究指出,约20%~47%的受者会出现CMV病毒血症,其中11%~25.8%的病例可能进展为CMV疾病(如肺炎、肠炎等)[10]-[12]。由于移植过程中免疫功能的显著下降,特别是T细胞的功能受抑制,CMV感染的发生风险显著增加。研究表明,受试者的CMV血清学状态、移植抗宿主病(Graft-versus-host Disease, GVHD)、高剂量类固醇治疗等都是CMV感染的独立危险因素。CMV的再激活不仅可能导致病毒血症,还可能引发急性和慢性CMV病,涉及多个器官如肺、肝、胃肠道等,严重时甚至导致致命的间质性肺炎、消化道出血以及肝功能衰竭[13][14]。

因此,CMV感染在一定程度上加重了GVHD的临床表现。GVHD作为HSCT后的常见并发症,通常通过T细胞介导的免疫反应引起,而CMV的再激活会导致免疫系统进一步失衡,增加T细胞功能的抑制,从而加重GVHD的症状和病程。多项研究显示,CMV感染与移植相关死亡率之间存在显著相关性,特别是在免疫抑制治疗和抗CMV治疗不及时或不充分的情况下[15]-[17]。因此,CMV感染的早期预防和管理对于减少HSCT后并发症及改善患者预后至关重要。临床上,CMV感染的防治主要依赖于定期监测CMV DNA载量和合理使用抗病毒药物,如更昔洛韦(Ganciclovir)和缙更昔洛韦(Valganciclovir)。

2.2. EB病毒(EBV)

EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)是一种疱疹病毒科 γ 亚科成员,通常通过唾液传播,是一种广泛存在的病毒。不同研究显示,儿童HSCT后EBV感染率在18.75%至35.1%之间。例如,一项使用芯片数字PCR(cdPCR)检测的研究显示,64例儿童HSCT后EBV感染率为18.75% [18],而未采取预防措施时感染率可高达35.1% [19]。EBV感染是引起移植后淋巴增殖性疾病(Post-transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLD)的主要原因之一。HSCT患者在免疫功能抑制状态下,特别是T细胞功能低下时,EBV感染容易诱发免疫重建紊乱,从而激活宿主体内的异源性B细胞,并导致其异常增殖,进而发展为PTLD [20]。PTLD是一种以肿瘤样增生为特征的恶性疾病,严重者可能发展为淋巴瘤,甚至危及生命。

EBV感染的临床表现多种多样,从无症状的隐性感染到严重的淋巴增生反应不等。典型症状包括发热、肝脾肿大、外周血白细胞异常(如淋巴细胞增多或单核细胞增多)等,因此,对EBV感染的早期诊断至关重要,尤其是在HSCT患者中。EBV DNA载量的监测是目前早期发现EBV感染的主要手段[21]。研究表明,当EBV DNA载量在移植后首次检测到升高时,及时进行病毒性疾病预防可以显著降低PTLD的发生率。治疗方面,利妥昔单抗(Rituximab)作为一种靶向CD20的单克隆抗体,已成为治疗EBV相关PTLD的主要手段之一[22]。此外,针对高风险患者,特别是那些处于免疫重建初期的患者,预防性抗EBV治疗或供者淋巴细胞输注(Donor Lymphocyte Infusion, DLI)也显示出较好的临床效果。

2.3. 腺病毒(ADV)

腺病毒(Adenovirus, ADV)属于无包膜双链DNA病毒,广泛存在于人类环境中,并能通过空气传播。腺病毒具有较强的致病性,特别是在免疫系统受损的患者中,易引发广泛的感染。根据其血清型,腺病毒被划分为A至G七个亚群,其中某些亚型如ADV-11、ADV-34与较为严重的疾病相关[23]。腺病毒感染在儿童HSCT患者中较成人更为常见,尤其是在脐带血移植和无关供者移植中,其发生率及病死率均显著高于其他类型的移植患者。一项研究指出,异基因移植后3~4个月内,ADV感染率为0%~20%,其

中约 50%发展为病毒血症, 进一步增加终末器官损伤和 6 个月死亡率的风险[24] [25]。ADV 感染通常起始于上呼吸道, 但随着免疫功能的进一步抑制, 可能扩展至下呼吸道、胃肠道以及泌尿系统, 甚至引发播散性感染。与 CMV 和 EBV 不同, ADV 感染常常导致严重的呼吸道疾病、胃肠炎、膀胱炎等, 若病情得不到及时控制, 可迅速进展为多脏器功能衰竭[26]。

在 HSCT 后的患者中, ADV 的主要危险因素包括 GVHD、类固醇治疗和免疫抑制的使用。GVHD 患者由于长期的免疫抑制治疗和 T 细胞功能损害, 使得 ADV 感染的风险显著增加。研究表明, ADV 感染若在早期得不到控制, 往往会转化为严重的播散性感染, 重症患者可能会出现急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、肝炎、脑炎等严重并发症, 预后极差, 因此需要警惕其早期临床表现, 如发热、呼吸急促等症状, 并通过定期检测 ADV DNA 进行早期筛查。由于目前临床上针对 ADV 的抗病毒治疗手段有限, 西多福韦(Cidofovir)和吡嘧单磷酸阿地福韦(Brincidofovir)等药物在一定程度上能减轻病毒负担, 但其疗效和安全性仍需进一步验证。

2.4. BK 病毒(BKV)

BK 病毒(BKV)属于多瘤病毒科, 广泛分布于人群中。大多数健康个体携带 BKV 且处于潜伏状态, 通常不会出现症状。然而, 在免疫抑制状态下, 尤其是 HSCT 患者中, BKV 的再激活是 HSCT 后较为常见的并发症之一, 其可能导致一系列临床问题。研究显示, 接受异基因 HSCT 的儿童中, 约 85% 的患者检测到 BK 病毒尿或病毒血症, 自体移植组则高达 90% [27]。另一项针对 149 例患者的研究表明, 40.9% 的儿童在 HSCT 后发生 BKV 感染[28]。BKV 感染的最典型表现为出血性膀胱炎, 症状包括肉眼血尿、排尿困难、膀胱痉挛等, 通常发生在移植后的第 2 至第 3 周, 尤其是合并 GVHD 的患者更容易出现该症状, 严重时可能导致膀胱纤维化, 甚至需要进行膀胱切除。BKV 的再激活与移植后免疫功能的恢复密切相关, 尤其是使用类固醇和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗的患者[29], 免疫抑制剂的使用和 T 细胞功能的减弱会增加 BKV 再激活的风险[30]。

BKV 感染的早期识别和干预对预防并发症具有重要意义。尿液中 BKV DNA 的定量检测是当前临床上用于监测 BKV 感染的主要方法, 尿液中病毒载量升高是临床早期识别的标志。虽然目前尚无特效的抗 BKV 药物, 对于早期感染的患者, 治疗主要以对症支持为主, 包括膀胱灌注、止血药物及输血等。在部分病例中, 调整免疫抑制剂的使用剂量、降低免疫抑制强度也能促进 BKV 的清除, 但这需要平衡免疫排斥和 GVHD 的风险。然而, 部分患者仍可能需要使用抗病毒药物如西多福韦(Cidofovir)进行治疗。虽然这些治疗方案能够在一定程度上缓解症状, 但由于 BKV 感染的治疗方案仍有限, 如何在临床中优化免疫抑制治疗, 平衡移植抗宿主病(GVHD)的控制和避免过度免疫抑制带来的感染风险, 是未来研究的一个重要方向。

3. 病毒感染的防治

3.1. CMV 感染的防治

巨细胞病毒(CMV)感染的防治策略包括预防性治疗和监测引导治疗两种主要方式。对于高危患者, 预防性治疗通常是在病毒 DNA 检测阳性前即开始抗病毒药物治疗。更昔洛韦(Ganciclovir)和缙更昔洛韦(Valganciclovir)是目前最常用的抗 CMV 药物, 这些药物可有效抑制病毒的复制, 降低 CMV 感染的发生率[6]。然而, 这些药物的使用往往伴随一定的副作用, 如骨髓抑制和肝功能损害, 因此需谨慎使用。

与预防性治疗不同, 监测引导治疗是基于定期检测 CMV DNA 载量来判断是否启动抗病毒治疗。当 CMV DNA 载量超过设定的阈值时, 立即启动抗病毒治疗。此方法的优势在于避免了无症状患者的过度治疗, 降低了药物的副作用风险。近年来, 来特莫韦(Letermovir)的出现为 CMV 的预防治疗提供了新的

选择。与传统的抗病毒药物相比, 来特莫韦具有较好的安全性, 尤其在减少 CMV 感染的发生率方面显示出显著效果。研究表明, 来特莫韦不仅能够预防 CMV 感染的发生, 还能够减少病毒的再激活, 尤其对于接受造血干细胞移植的高危患者, 具有重要的临床意义[9]。例如, 一项纳入 87 例儿童患者的研究表明, 来特莫韦使用后 CMV 感染发生率从历史对照的 30%~50% 降至约 10% [7] [31] [32]。另一项研究显示, 接受来特莫韦的儿童中 63% 未发生临床显著 CMV 感染。另外, 马立巴韦(Maribavir, MBV) 是一种新型抗 CMV 药物, 通过抑制病毒 UL97 蛋白激酶发挥作用。一项研究指出, 马立巴韦作为 UL97 激酶抑制剂, 在临床试验中显示出治疗 CMV 感染的潜力, 尤其是在耐药或难治性病例中[33]-[35]。此外, 文献显示, 第三方供体或供体来源的 CMV 特异性 T 细胞可用于治疗难治性 CMV 感染, 尤其对传统药物耐药或毒性不耐受的儿童患者[36] [37]。早期联合抗病毒药物使用可缩短病毒清除时间并降低复发率[37] [38]。

3.2. EBV 感染的防治

EB 病毒(EBV)感染的防治关键在于早期监测和及时干预。由于 EBV 感染与移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)关系密切, 定期监测 EBV DNA 载量是防治策略的重要组成部分。对于高危患者, 尤其是使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗的患者, 或移植前 EBV 血清阳性的患者, 应加强 EBV DNA 载量的监测[39]。通过密切监测, 能够及早发现 EBV DNA 载量的升高, 从而及时采取治疗措施。

对于 PTLD 的防治, 利妥昔单抗(Rituximab)作为一种单克隆抗体, 能够靶向 CD20 阳性 B 细胞, 是治疗 EBV 感染引发的 PTLD 的首选药物。早期应用利妥昔单抗可以显著降低 PTLD 的发生率, 特别是对于那些 EBV DNA 载量持续升高的高风险患者。一项研究显示, 预防性使用利妥昔单抗可将 EBV 感染率从 35.1% 降至 20.5% ($HR = 2.7, p < 0.0001$), EBV 相关移植后淋巴增殖性疾病(EBV-PTLD)的发生率从 13.0% 降至 3.3% ($HR = 0.23, p = 0.0045$) [19]。此外, 纳武利尤单抗作为一种抗 PD-1 单克隆抗体, 通过阻断 PD-1/PD-L1 通路增强 T 细胞对肿瘤或病毒感染细胞的免疫应答, 理论上对控制 EBV 感染有效。一项关于成人的多中心研究显示, PD-1 抑制剂(包括纳武利尤单抗)治疗 EBV-PTLD 的总体缓解率约为 44%, 且耐受性较好[40]。但儿童相关研究较缺乏。对于重症 PTLD 患者, 单一的利妥昔单抗治疗可能不足以完全控制病情, 这时联合化疗或供者淋巴细胞输注(DLI)成为必要的治疗策略。DLI 可以通过增强受者的免疫反应来清除 EBV 感染的 B 细胞, 从而有效控制 PTLD 的进展。

3.3. ADV 感染的防治

腺病毒(ADV)感染的防治策略主要集中在早期识别和及时干预上。由于 ADV 感染的临床表现常常隐匿, 且在免疫功能严重抑制的患者中, 感染往往发展迅速并扩展至多脏器, 因此, 早期筛查非常关键。通过定期检测 ADV DNA 载量, 可以帮助医生及时发现病毒的再激活, 并指导后续的治疗决策。

目前用于 ADV 感染的主要治疗药物是西多福韦(Cidofovir)和吡啶单磷酸阿地福韦(Brincidofovir)。这两种药物在抑制病毒复制方面具有较好的效果, 但其使用也存在不容忽视的副作用, 特别是肾毒性。因此, 使用这些药物时需严格监控患者的肾功能, 并调整剂量以减少毒副作用。而布林西多福韦, 作为西多福韦脂类前体, 口服用药生物利用度更高且肾毒性更低, 已在成人患者中显示疗效, 但儿童数据目前有限[41] [42]。除了药物治疗外, 细胞因子治疗和病毒特异性 T 细胞输注被认为是一种潜在有效的治疗策略。通过增强患者的免疫功能, 尤其是通过 T 细胞介导的免疫反应, 能够更好地控制 ADV 的扩散[26]。一项研究显示, 输注 HAdV 特异性 T 细胞后, 76% 的儿童患者实现病毒清除, 且耐受性良好, 无严重移植植物抗宿主病(GVHD)发生[43]-[45]。

3.4. BKV 感染的防治

BK 病毒(BKV)相关的出血性膀胱炎是 HSCT 后特有的并发症之一, 目前尚无特效的抗病毒药物能够

直接治疗 BKV 感染。治疗主要以对症支持为主, 如膀胱灌洗、止血药物的应用以及必要时的输血等。通过对症治疗, 能够有效缓解症状, 减少出血性膀胱炎的临床表现。

BKV 再激活常与免疫抑制相关, 免疫抑制剂的减量是防治 BKV 感染的另一种重要策略。研究表明, 适度减少免疫抑制剂的使用能够帮助清除体内的 BKV 病毒, 但这一策略需要谨慎操作, 因为过度减少免疫抑制剂可能导致 GVHD 的发生, 因此需要在控制 GVHD 的前提下调整免疫抑制的剂量。此外, 研究表明 CD4⁺T 细胞通过协调适应性免疫应答(如激活 CD8⁺T 细胞和 B 细胞)可以直接抑制病毒复制。故推测加速 CD4⁺T 细胞重建(如 IL-7/IL-15 激动剂)可能减少 BKV 持续感染[46]。在一些病例中, 泌尿道保护剂如尿氨基己酸和西多福韦局部应用也显示出一定的疗效。尿氨基己酸能够通过增强膀胱壁的屏障功能, 减少病毒在尿道中的定植, 而西多福韦的局部应用则可以直接作用于病毒, 抑制其复制[29] [30]。尽管这些治疗方法的疗效尚需进一步验证, 但它们为 BKV 相关并发症的管理提供了新的思路。

4. 总结与展望

儿童造血干细胞移植(HSCT)后病毒感染仍是影响患者移植成功率和长期生存的主要因素之一。尽管 CMV、EBV、ADV、BKV 等病毒感染已获得一定的防治进展, 但在临床治疗中依然面临着早期识别困难、抗病毒药物的副作用较大、治疗策略个体化不足等诸多挑战。当前, 传统的病毒监测手段往往无法及时捕捉到病毒再激活的早期信号, 而现有的抗病毒药物则存在较大的毒性负担, 限制了其在免疫抑制状态下患者中的广泛应用。此外, 个体差异性导致的治疗反应不同, 也突显了个体化治疗的需求。

未来的研究应着眼于更加敏感和特异的病毒感染早期生物标志物筛查方法, 以便在病毒感染初期就能进行精准干预, 从而提高治疗效果并减少不必要的药物暴露。同时, 开展多中心随机对照试验验证新型药物(如来特莫韦、马立巴韦)在儿童人群中的长期安全性, 以及抗病毒新药的研发, 尤其是低毒性、高效能的药物, 将是解决目前治疗瓶颈的重要途径。针对免疫功能的重建也是未来研究的一个重点, 通过调控免疫微环境, 尤其是在免疫抑制状态下如何更好地恢复抗病毒免疫力, 可能成为提高患者抗病毒能力和减少病毒相关并发症的新策略。结合这些创新疗法, 未来有望显著降低儿童 HSCT 后病毒感染的发生率, 进一步改善患者的长期预后和生活质量。

基金项目

重庆市首批公共卫生重点学科(专科)。

参考文献

- [1] Dailey Garnes, N.J.M., Ragoonanan, D. and Aboulhosn, A. (2019) Adenovirus Infection and Disease in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32, 591-600. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000605>
- [2] 杨玉婷. 儿童造血干细胞移植后免疫重建规律及其与并发症的相关性[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2024.
- [3] 金润铭, 徐佳伟, 江琼. 儿童异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染诊治进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(4): 524-530.
- [4] 刘微, 熊暮琨. 儿童造血干细胞移植后 EB 病毒感染 48 例研究分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2023, 40(1): 7-8.
- [5] 杨漾, 张义成. 异基因造血干细胞移植后病毒感染的防治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(2): 101-105.
- [6] 王朴英, 赵翔宇, 成娟, 等. 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.
- [7] Galaverna, F., Baccelli, F., Zama, D., Tridello, G., Masetti, R., Soncini, E., et al. (2024) Letemovir for Cytomegalovirus Infection in Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Real-Life Study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). *Bone Marrow Transplantation*, 59, 505-512. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02209-2>

- [8] 刘粉. 儿童造血干细胞移植后呼吸道病毒感染临床研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [9] 毛彦娜, 刘炜, 李彦格, 等. 儿童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]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(21): 3812-3815.
- [10] Hayes, M., Newman, A.M., Boge, C.L.K., Galetaki, D.M., Elgarten, C.W., Freedman, J.L., *et al.* (2021) Incidence of CMV Infection and Disease and Adverse Events Associated with Antiviral Therapy in a Retrospective Cohort of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients at an Academic Children's Hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **10**, 910-918. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab041>
- [11] Aristizabal, A.M., Perez, P., Patiño Niño, J.A., Franco, A., Tarapues, E.M., Beltran, E., *et al.* (2022) Risk Factors and Incidence of Cytomegalovirus Viremia and Disease in Pediatric Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An 8-Year Single-Center Experience in Latin America. *Pediatric Transplantation*, **26**, e14324. <https://doi.org/10.1111/ptr.14324>
- [12] Arias, A., Builes, N., Niño-Serna, L., Diaz, A., Aristizabal, B.H. and Trujillo, M. (2025) CMV Reactivation Following Allogeneic Transplantation in Children from a High-Seroprevalence Population: A Single-Center Experience in Colombia. *Pediatric Transplantation*, **29**, e70033. <https://doi.org/10.1111/ptr.70033>
- [13] Galletta, T.J., Lane, A., Lutzko, C., Leemhuis, T., Cancelas, J.A., Khoury, R., *et al.* (2023) Third-Party and Patient-Specific Donor-Derived Virus-Specific T Cells Demonstrate Similar Efficacy and Safety for Management of Viral Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Young Adults. *Transplantation and Cellular Therapy*, **29**, 305-310. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.027>
- [14] Odegard, E.A., Meeds, H.L., Kleiboeker, S.B., Ziady, A., Sabulski, A., Jodele, S., *et al.* (2023) BK Polyomavirus Diversity after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*, **228**, 1208-1218. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad117>
- [15] 丁昊炜, 任汉云, 郭乃榄, 等. 造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染危险因素和疗效分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(6): 596-599.
- [16] 秦茂权, 谢正德, 王彬, 等. 儿童造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(7): 541-543.
- [17] 汪生, 刘丹波, 郑晓丽, 等. 不同方式的造血干细胞移植术后巨细胞病毒感染的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(5): 1438-1444.
- [18] Enok Bonong, P.R., Buteau, C., Duval, M., Lacroix, J., Laporte, L., Tucci, M., *et al.* (2021) Risk Factors for Post-transplant Epstein-Barr Virus Events in Pediatric Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants. *Pediatric Transplantation*, **25**, e14052. <https://doi.org/10.1111/ptr.14052>
- [19] Marjańska, A., Pogorzała, M., Dziedzic, M., Czyżewski, K., Richert-Przygońska, M., Dębski, R., *et al.* (2024) Impact of Prophylaxis with Rituximab on EBV-Related Complications after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1427637. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427637>
- [20] 宋常伟. 儿童异基因造血干细胞移植后 EBV 感染危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [21] 王彬, 李斯丹, 刘国青, 等. 儿童造血干细胞移植后 EB 病毒感染的临床分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(5): 253-256.
- [22] Richert-Przygońska, M., Jaremek, K., Debski, R., Konieczek, J., Lecka, M., Dziedzic, M., *et al.* (2022) Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Children after Hematopoietic Cell Transplantation. *Anticancer Research*, **42**, 3607-3612. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15848>
- [23] 舒潇泓, 刘林. 造血干细胞移植后腺病毒感染的治疗进展[J]. 山东医药, 2018, 58(44): 94-97.
- [24] Zając-Spychała, O., Pieczonka, A., Wachowiak, J., Frączkiewicz, J., Salamonowicz, M., Kałwak, K., *et al.* (2020) Adenovirus Infection among Pediatric Patients with Cancer and in Pediatric Recipients of Hematopoietic Stem Cell: A Multicenter Nationwide Study. *Journal of Medical Virology*, **92**, 3187-3193. <https://doi.org/10.1002/jmv.25756>
- [25] Cesaro, S. (2023) Adenovirus Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Infectious Disease*, **25**, e14173. <https://doi.org/10.1111/tid.14173>
- [26] 李静, 麦贤弟, 陈环, 等. 儿童腺病毒感染的临床分析——附 124 例分析报告[J]. 新医学, 2006(3): 169-170.
- [27] Sökmen, H., Öztürk, G., Çimentepe, M., *et al.* (2023) BK Virus Infections and Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *New Microbiologica*, **46**, 141-145.
- [28] Wei, A., Jing, Y., Zhu, G., Wang, B., Yang, J., Jia, C., *et al.* (2024) Analysis of BK Virus Infection in Children after Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Single-Center Study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **46**, e487-e492. <https://doi.org/10.1097/mpH.0000000000002922>
- [29] 孙欣, 马嘉兴, 周启瑞, 等. 肾移植术后 BK 病毒感染的诊疗进展[J]. 实用器官移植电子杂志, 2024, 12(5): 470-

476.

- [30] 罗云, 梁顺嗣. 造血干细胞移植后 BK 病毒感染研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6): 1868-1871.
- [31] P Daukshus, N., Cirincione, A., Siver, M., Mathew, S., Kunvarjee, B., Chan, A., *et al.* (2022) Letemovir for Cytomegalovirus Prevention in Adolescent Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **11**, 337-340. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac017>
- [32] Tatebe, Y., Manabe, Y., Tanaka, Y., Shiwaku, T., Ochi, M., Tamefusa, K., *et al.* (2024) Letemovir at a Prophylactic Dose for Cytomegalovirus Infection in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Retrospective Study in Japan. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **47**, 1575-1582. <https://doi.org/10.1248/bpb.b24-00217>
- [33] Avery, R.K., Alain, S., Alexander, B.D., Blumberg, E.A., Chemaly, R.F., Cordonnier, C., *et al.* (2021) 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>
- [34] Ouellette, C.P. (2022) Adoptive Immunotherapy for Prophylaxis and Treatment of Cytomegalovirus Infection. *Viruses*, **14**, Article No. 2370. <https://doi.org/10.3390/v14112370>
- [35] Jaing, T., Wang, Y. and Chiu, C. (2024) Antiviral Agents for Preventing Cytomegalovirus Disease in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation. *Viruses*, **16**, Article No. 1268. <https://doi.org/10.3390/v16081268>
- [36] Anderson-Smits, C., Baker, E.R. and Hirji, I. (2020) Coinfection Rates and Clinical Outcome Data for Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Post-Transplant Patients: A Systematic Review of the Literature. *Transplant Infectious Disease*, **22**, e13396. <https://doi.org/10.1111/tid.13396>
- [37] Ru, Y., Zhu, J., Song, T., Ding, Y., Zhu, Z., Fan, Y., *et al.* (2022) Features of Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Reactivation in Acute Leukemia Patients after Haplo-HCT with Myeloablative ATG-Containing Conditioning Regimen. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 865170. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.865170>
- [38] Zhou, L., Gao, Z. and Lu, D. (2020) Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes Associated with Epstein-Barr Virus-DNAemia and Epstein-Barr Virus-Associated Disease in Patients after Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Study. *Clinical Transplantation*, **34**, e13856. <https://doi.org/10.1111/ctr.13856>
- [39] 翟丽丽, 王政禄. EB 病毒感染及相关移植后淋巴组织增殖性疾病诊疗进展[J]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(6): 548-552.
- [40] Shamriz, O., Kumar, D., Shim, J., Briones, M., Quarmyne, M., Chonat, S., *et al.* (2021) T Cell-Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) Occurs in Non-Asians and Is Associated with a T Cell Activation State That Is Comparable to Primary HLH. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 1582-1596. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01073-9>
- [41] Di Ciaccio, P.R., Avdic, S., Sutrave, G., Clancy, L., Withers, B., Blyth, E., *et al.* (2020) Successful Treatment of CMV, EBV, and Adenovirus Tissue Infection Following HLA-Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplant Using Infusion of Third-Party T Cells from Multiple Donors in Addition to Antivirals, Rituximab, and Surgery. *Transplant Infectious Disease*, **23**, e13528. <https://doi.org/10.1111/tid.13528>
- [42] Jalili, A., Hajifathali, A., Mohammadian, M., Sankanian, G., Sayahinouri, M., Dehghani Ghorbi, M., *et al.* (2022) Virus-Specific T Cells: Promising Adoptive T Cell Therapy against Infectious Diseases Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **13**, 469-482. <https://doi.org/10.34172/apb.2023.046>
- [43] Schultze-Florey, R.E., Tischer-Zimmermann, S., Heuft, H., Priesner, C., Lamottke, B., Heim, A., *et al.* (2019) Transfer of Hexon- and Penton-Selected Adenovirus-Specific T Cells for Refractory Adenovirus Infection after Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Transplant Infectious Disease*, **22**, e13201. <https://doi.org/10.1111/tid.13201>
- [44] Rubinstein, J.D., Zhu, X., Leemhuis, T., Pham, G., Ray, L., Emberesh, S., *et al.* (2021) Virus-Specific T Cells for Adenovirus Infection after Stem Cell Transplantation Are Highly Effective and Class II HLA Restricted. *Blood Advances*, **5**, 3309-3321. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004456>
- [45] Wintering, A., Tischer-Zimmermann, S., Schultze-Florey, R., Beier, R., Sauer, M., Blasczyk, R., *et al.* (2023) Adenoviral Penton and Hexon Proteins Are Equivalent Immunogenic Targets of Virus-Specific T Cells after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Transplantation and Cellular Therapy*, **29**, 391.e1-391.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2023.03.013>
- [46] Li, Y., Gao, H., Clark, K.M. and Shan, L. (2023) IL-15 Enhances HIV-1 Infection by Promoting Survival and Proliferation of CCR5+CD4+ T Cells. *JCI Insight*, **8**, e166292. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.166292>