

· 论著 临床研究 ·

多源化巨细胞病毒DNA定量检测在异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎诊断中的应用

程昊钰 杨帆 杨怡欣 张书芹 张永平 张维婕 费新红 殷宇明 顾江英 王静波

【摘要】 目的 研究不同来源[血浆、痰液、支气管肺泡灌洗液(BALF)]标本的巨细胞病毒(CMV) DNA定量检测对异基因造血干细胞移植后CMV肺炎的诊断价值。方法 回顾性分析接受异基因造血干细胞移植的405例受者的临床资料,其中诊断为CMV肺炎的19例受者设为CMV肺炎组,选择同期仅发生CMV血症的229例受者、接受纤维支气管镜镜检的11例非CMV肺炎受者及根据病原学证据确诊细菌或真菌性肺炎进行痰培养的16例受者,分别设为对照A、B、C组。总结CMV肺炎的发生情况;分析CMV肺炎受者不同来源(血浆、痰液、BALF)标本的CMV DNA载量;总结CMV肺炎受者的预后情况。结果 405例异基因造血干细胞移植受者中有19例发生了CMV肺炎,CMV肺炎总体发生率为4.7%(19/405)。CMV肺炎受者的血浆、痰液、BALF的CMV DNA载量均分别高于对照A、B、C组(均为 $P<0.05$)。19例受者中,有12例经抗病毒治疗后治愈,7例治疗失败死亡(其中3例放弃治疗),病死率为37%(7/19)。结论 血浆、痰液、BALF的CMV DNA定量检测可提高CMV肺炎的诊断率,从而改善异基因造血干细胞移植受者的预后。

【关键词】 异基因造血干细胞移植;巨细胞病毒(CMV);肺炎;支气管肺泡灌洗液(BALF);DNA定量检测;移植抗宿主病;更昔洛韦;膦甲酸钠;CMV特异性静脉注射用免疫球蛋白(CMV-IVIG);CMV特异性细胞毒T淋巴细胞(CMV-CTL)

【中图分类号】R617, R373 【文献标志码】A 【文章编号】1674-7445(2021)01-0015-07

Application of quantitative detection of multiple-source cytomegalovirus DNA in diagnosis of cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Cheng Haoyu, Yang Fan, Yang Yixin, Zhang Shuqin, Zhang Yongping, Zhang Weijie, Fei Xinhong, Yin Yuming, Gu Jiangying, Wang Jingbo. Department of Hematology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
Corresponding author: Wang Jingbo, Email: dpwangjingbo@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of quantitative detection of cytomegalovirus (CMV) DNA from different sources [plasma, sputum and bronchoalveolar lavage fluid(BALF)] for CMV pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** Clinical data of 405 recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were retrospectively analyzed. Among them, 19 recipients diagnosed with CMV pneumonia were assigned into the CMV pneumonia group, and 229 recipients with CMV viremia alone, 11 recipients without CMV pneumonia who received fiberoptic bronchoscopy and 16 recipients diagnosed with bacterial or fungal pneumonia based on pathogenic evidence receiving sputum culture were assigned into the control A, B and C groups, respectively. The incidence of CMV pneumonia was summarized. The CMV DNA load of specimens from different sources (plasma,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.015

基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017103)

作者单位:100049 北京,航天中心医院血液科

作者简介:程昊钰,女,1978年生,硕士,主治医师,研究方向为造血干细胞移植及其合并症的诊治,Email: chyky6778@hotmail.com

通信作者:王静波,女,1966年生,博士,主任医师,研究方向为造血干细胞移植治疗血液系统疾病,Email: dpwangjingbo@vip.

sina.com

sputum and BALF) of recipients with CMV pneumonia was analyzed. The clinical prognosis of recipients with CMV pneumonia was evaluated. **Results** Among 405 recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 19 cases developed CMV pneumonia, and the overall incidence of CMV pneumonia was 4.7%(19/405). The CMV DNA load in the plasma, sputum and BALF of recipients with CMV pneumonia was higher than those in the control A, B and C groups (all $P<0.05$). In the 19 recipients, 12 cases were cured after antiviral treatment and 7 died from treatment failure (3 cases abandoned treatment). The fatality was 37%(7/19). **Conclusions** Quantitative detection of CMV DNA in the plasma, sputum and BALF may increase the diagnostic rate of CMV pneumonia, thereby improving clinical prognosis of recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Cytomegalovirus (CMV); Pneumonia; Bronchoalveolar lavage fluid (BALF); Quantitative detection of DNA; Graft-versus-host disease; Ganciclovir; Foscarnet sodium; CMV-intravenous immunoglobulin (CMV-IVIG); CMV-cytotoxic T lymphocyte (CMV-CTL)

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是造血干细胞移植后常见并发症之一,严重影响受者预后,其中CMV肺炎是造血干细胞移植失败和受者死亡的重要原因^[1-2]。CMV肺炎占移植后CMV病的40%~60%,病死率高达30%~50%^[3]。CMV肺炎诊断的金标准为肺活组织检查(活检)中检测到典型病毒包涵体,或通过免疫组织化学染色、原位杂交检测到细胞内病毒。然而,肺活检风险较高,目前CMV肺炎的确诊主要依赖于气道分泌物中找到病毒包涵体、特异性抗原或DNA片段,其首选检查方法为纤维支气管镜镜检+肺泡灌洗,由于纤维支气管镜镜检受到受者血象、凝血功能等的限制,CMV肺炎的诊断很大程度上依靠痰液、血浆CMV DNA检测及影像学检查。

本研究回顾性分析接受异基因造血干细胞移植的受者中CMV肺炎的发生情况,分析CMV肺炎受者不同来源标本的CMV DNA载量,总结其对诊断CMV肺炎的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料与分组

回顾性分析2017年1月至2019年10月在航天中心医院接受异基因造血干细胞移植的405例受者的临床资料,移植前所有受者CMV IgM检测结果阴性。所有受者的移植术后随访时间6个月以上。405例受者中,诊断为CMV肺炎的19例受者设为CMV肺炎组,其中男16例,女3例,年龄36(16, 52)岁,包括3例非血缘全相合造血干细胞移植和16例单倍体移植。原发病包括急性髓细胞白血病14例,急性淋巴细胞白血病4例,慢性髓系白血病1例。

选取同期仅发生CMV血症(血浆CMV DNA载

量 >500 copies/mL)的229例受者设为对照A组,接受纤维支气管镜镜检的11例非CMV肺炎受者设为对照B组,根据病原学证据确诊细菌或真菌性肺炎进行痰培养的16例受者设为对照C组。3个对照组的基线资料分别为:对照A组,男148例,女81例,年龄32(20, 43)岁,急性髓细胞白血病153例,急性淋巴细胞白血病62例,骨髓增生异常综合征6例,急性混合细胞白血病5例,再生障碍性贫血3例;对照B组,男7例,女4例,年龄32(23, 42)岁,急性髓细胞白血病8例,急性淋巴细胞白血病3例;对照C组,男12例,女4例,年龄34(25, 49)岁,急性髓细胞白血病11例,急性淋巴细胞白血病4例,再生障碍性贫血1例。CMV肺炎组与3个对照组受者之间的基线资料比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

1.2 预处理方案

19例CMV肺炎受者中有9例采用白消安(busulfan, Bu)+环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)基础上联合去甲氧柔红霉素(idarubicin, IDA),加或不加FLAG[氟达拉滨(fludarabine, FLu)+阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-C)+粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)]或CLAG[克拉屈滨(cladribine, CLA)+Ara-C+G-CSF]的预处理方案,9例采用全身照射(total-body irradiation, TBI)+Ara-C+CTX或TBI+FLAG或TBI+CLAG加或不加IDA的预处理方案,1例采用TBI+塞替派+奈拉滨+巯嘌呤的预处理方案。

1.3 造血干细胞移植及随访情况

19例CMV肺炎受者白细胞均成功植入,植入时间为15(9, 28)d;12例CMV肺炎受者血小板

成功植入, 植入时间为 16 (9, 75) d。白细胞植入标准为外周血中性粒细胞连续 3 d 超过 $0.5 \times 10^9/L$; 血小板植入标准为血小板脱离输注后连续 7 d 超过 $20 \times 10^9/L$ 。通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术检测 DNA 指纹图, 供、受者性别不同时可通过荧光原位杂交技术检测性染色体。移植术后根据原发病情况, 每 3~4 周行骨髓穿刺检查, 半年后每 2~3 个月行骨髓穿刺检查。

1.4 移植物抗宿主病的预防

单倍体及非血缘移植受者在 -5~-2 d 加用抗人 T 细胞免疫球蛋白 (anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG) (德国萌蒂公司, 25 mg/kg) 或抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) (法国赛诺菲公司, 8 mg/kg)。所有受者给予环孢素 (cyclosporin, CsA) + 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) + 短程小剂量甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 预防移植物抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GVHD)。GVHD 按照美国西雅图标准进行诊断和分级^[4]。

1.5 CMV 感染的预防及监测

所有受者于预处理的 -5~-2 d 给予更昔洛韦, 术后 1 d 给予阿昔洛韦。移植术中所有血制品未做 CMV 抗体检测, 输注的血制品常规采用 2 500 cGy 照射。全部患者于白细胞植入开始采用逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 法检测血浆的 CMV DNA, 每周 2 次直至移植术后 3~6 个月, 此后根据受者情况每周或隔周检测 1 次, 直至停用全部免疫抑制剂。出现呼吸道症状的受者, 同时检测痰液的 CMV DNA。行纤维支气管镜检查的受者检测支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 的 CMV DNA。RT-PCR 测定血浆、痰液和 BALF 标本, CMV DNA 载量 >500 copies/mL 即为阳性。

1.6 CMV 肺炎的诊断与治疗

移植后 CMV 肺炎诊断标准: (1) 移植后受者出现发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状, 伴或不伴有低氧血症; (2) 胸部 CT 检查示肺部弥漫性磨玻璃影或斑片状阴影或间质性改变, 伴或不伴有胸腔积液; (3) RT-PCR 法检测纤维支气管镜镜检 BALF 的 CMV DNA 载量 $>1\ 000$ copies/mL。 (4) 血浆 CMV DNA 阳性, CMV DNA 载量 $>1\ 000$ copies/mL, 不能单纯用其他肺部感染或肺部 GVHD 解释的肺部病灶。

(5) 抗病毒治疗有效。具备上述标准的第 1~2 条, 同时符合第 3~5 条中的任意 1 条即可诊断。

CMV 肺炎治疗方案包括: (1) CMV 肺炎受者首选给予更昔洛韦治疗, 1 周后效果不佳、白细胞或血小板较前下降的受者则改用膦甲酸钠。(2) 对于单药 (更昔洛韦或膦甲酸钠) 治疗效果不佳的受者, 可给予更昔洛韦联合膦甲酸钠治疗, 至 CMV DNA 连续 2 次阴性后停药。抗病毒同时可加用人免疫球蛋白辅助治疗。(3) 当受者抗病毒治疗后出现白细胞或血小板下降及肾功能不全, 且抗病毒治疗无效时, 可给予 CMV 特异性静脉注射用免疫球蛋白 (CMV-intravenous immunoglobulin, CMV-IVIG), 或给予供者 CMV 特异性细胞毒 T 淋巴细胞 (CMV-cytotoxic T lymphocyte, CMV-CTL) 输注 (但其有可能导致 GVHD 加重的风险), 同时仅给予预防量的阿昔洛韦。

1.7 研究内容

总结 CMV 肺炎的发生情况, 包括 CMV 肺炎的发生率、发生时间、临床症状、影像学表现以及合并感染情况; 分析 CMV 肺炎受者不同来源 (血浆、痰液、BALF) 标本的 CMV DNA 载量, 分别与对照 A、B、C 组比较; 总结 CMV 肺炎受者的预后情况。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。对于非正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMV 肺炎的发生情况

405 例异基因造血干细胞移植受者中有 19 例发生了 CMV 肺炎, CMV 肺炎总体发生率为 4.7% (19/405)。19 例 CMV 肺炎受者中, 13 例发生于移植后 3 个月内, 4 例发生于移植后 3~6 个月, 2 例发生于移植后 6 个月后。405 例异基因造血干细胞移植受者中, 单倍体及非血缘移植受者有 308 例预处理应用 ALG, 其中 17 例发生 CMV 肺炎, 34 例预处理应用 ATG, 其中 2 例发生 CMV 肺炎, CMV 肺炎发生率均为 6%, 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

19 例 CMV 肺炎受者的临床症状包括 16 例咳嗽、咳痰, 15 例伴有低氧血症, 10 例双肺湿啰音 (其中 5 例同时伴有干啰音), 9 例胸闷、气短, 8 例出现痰中带血或咯血, 6 例出现发热。CMV 肺炎的影像学表

现并不特异, 需结合其他临床表现进行诊断。CMV肺炎受者中, 16 例表现为弥漫性磨玻璃影, 8 例表现为弥漫性小结节影, 6 例表现为多发斑片状实变影, 3 例有树芽征或网格影, 6 例合并有胸腔积液。

19 例 CMV 肺炎受者中, 11 例合并肺部 GVHD, 6 例合并肺部真菌感染, 3 例合并肺部细菌感染 (包括铜绿假单胞菌 1 例、溶血性葡萄球菌 1 例、鲍曼不动杆菌 1 例)。

2.2 CMV 肺炎受者多源化标本的 CMV DNA 载量

19 例 CMV 肺炎受者中 18 例在诊断 CMV 肺炎时的血浆 CMV DNA 为阳性, 仅 1 例在诊断后 1 周血浆 CMV DNA 才转为阳性。CMV 肺炎受者的血浆 CMV DNA 载量为 7.41×10^3 (1.20×10^3 , 1.25×10^5) copies/mL, 高于对照 A 组的 1.79×10^3 (5.0×10^2 , 8.43×10^4) copies/mL ($P < 0.05$)。

6 例 CMV 肺炎受者进行了纤维支气管镜检查, BALF 的 CMV DNA 均为阳性, CMV DNA 载量为 1.42×10^4 (6.48×10^3 , 2.18×10^6) copies/mL, 高于对照

B 组的 2.34×10^2 (0 , 2.28×10^4) copies/mL ($P < 0.05$)。

15 例 CMV 肺炎受者进行了痰液 CMV DNA 检测, CMV DNA 载量为 5.61×10^3 (0 , 1.73×10^7) copies/mL, 高于对照 C 组的 0 (0 , 1.04×10^4) copies/mL ($P < 0.05$)。

2.3 CMV 肺炎受者的预后情况

19 例 CMV 肺炎受者的治疗及预后情况见表 1。19 例受者中, 有 12 例受者经抗病毒治疗后治愈, 7 例受者治疗失败死亡 (其中 3 例放弃治疗), 病率为 37% (7/19)。

7 例死亡受者中, 5 例受者在一线抗病毒治疗的基础上联合应用 CMV-IVIG 治疗, 其中 1 例因 CMV 肺炎合并肺部 GVHD 出现急性呼吸衰竭, 继而多器官衰竭, 最终死亡; 2 例死于 CMV 及细菌混合性肺炎所致的呼吸循环衰竭; 2 例放弃治疗。1 例受者联合应用 CMV-IVIG+ 供者 CMV-CTL 输注, 后放弃治疗。1 例受者联合应用西多福韦 +CMV-IVIG 治疗, 死于肺部细菌、真菌及 CMV 混合感染所致的呼吸循环衰竭。

表 1 CMV 肺炎受者的治疗及预后情况

Table 1 Treatment and prognosis of recipients with CMV pneumonia

例序	性别	一线抗病毒治疗	二线 / 三线抗病毒治疗	辅助抗病毒治疗	ALG / ATG	预后
1	男	膦甲酸钠	无	人免疫球蛋白	ALG	治愈
2	男	膦甲酸钠 + 半量更昔洛韦	CMV-IVIG	人免疫球蛋白	ALG	治愈
3	男	更昔洛韦	无	人免疫球蛋白	ALG	治愈
4	男	膦甲酸钠 + 半量更昔洛韦	CMV-IVIG	人免疫球蛋白	ALG	治愈
5	女	膦甲酸钠	CMV-IVIG+CMV-CTL	人免疫球蛋白	ALG	治愈
6	男	阿昔洛韦	CMV-IVIG+CMV-CTL	人免疫球蛋白	ATG	治愈
7	男	更昔洛韦 + 半量膦甲酸钠	CMV-IVIG+CMV-CTL	无	ALG	治愈
8	男	膦甲酸钠	西多福韦 +CMV-IVIG	无	ALG	死亡
9	男	更昔洛韦 + 半量膦甲酸钠	CMV-IVIG+CMV-CTL	无	ALG	治愈
10	男	更昔洛韦 + 半量膦甲酸钠	CMV-IVIG	无	ALG	放弃
11	女	更昔洛韦	CMV-IVIG	人免疫球蛋白	ALG	死亡
12	男	更昔洛韦或膦甲酸钠	CMV-CTL	无	ALG	治愈
13	女	更昔洛韦 + 半量膦甲酸钠	CMV-IVIG	无	ATG	放弃
14	男	更昔洛韦或膦甲酸钠	CMV-IVIG+CMV-CTL	人免疫球蛋白	ALG	治愈
15	男	膦甲酸钠 + 半量更昔洛韦	CMV-IVIG+CMV-CTL	无	ALG	治愈
16	男	膦甲酸钠 + 半量更昔洛韦	CMV-IVIG+CMV-CTL	人免疫球蛋白	ALG	放弃
17	男	膦甲酸钠 + 更昔洛韦	CMV-IVIG	无	ALG	治愈
18	男	膦甲酸钠 + 更昔洛韦	CMV-IVIG	人免疫球蛋白	ALG	死亡
19	男	更昔洛韦或膦甲酸钠	CMV-IVIG	人免疫球蛋白	ALG	死亡

3 讨 论

2014 年的“CMV 药物开发论坛”对移植后 CMV 感染的相关名词和定义进行了更新^[3], 提出“确诊的 CMV 肺炎”和“拟诊的 CMV 肺炎”的诊断标准。后者的诊断标准为具有肺炎相应的临床症状、体征, BALF 中 CMV 分离、培养或 CMV DNA 定量检测阳性。由于肺活检对于移植后受者存在较高风险, 受者配合度较低, 所以在临床上移植后确诊的 CMV 肺炎很少, 大多为拟诊的 CMV 肺炎。本研究中 CMV 肺炎的临床诊断标准即以此标准作为参考。

目前 CMV 肺炎的实验室检测包括 CMV DNA 检测、CMV 抗原检测、CMV 血清抗体检测、CMV 培养以及组织病理学检查^[5-6]。临床上应用最广泛的是 CMV DNA 检测, 其灵敏度高且检测较快, 是临床诊断 CMV 感染的重要手段。本研究采用 RT-PCR 检测 CMV DNA, 标本来源包括血浆、痰液和 BALF。结果显示 19 例 CMV 肺炎受者的血浆 CMV DNA 载量高于 CMV 血症受者, 15 例 CMV 肺炎受者痰液 CMV DNA 载量高于非 CMV 肺炎受者, 而 6 例接受纤维支气管镜镜检的 CMV 肺炎受者, 其 BALF 的 CMV DNA 载量亦高于非 CMV 肺炎受者。上述结果均提示, 虽然不能仅依靠 CMV DNA 载量作为 CMV 肺炎的诊断依据, 但其对诊断具有一定的支持作用, 特别是当 CMV DNA 载量较高时, 可结合受者的临床表现、影像学改变作出 CMV 肺炎的临床诊断。有类似研究报道, CMV DNA 载量 >10 000 copies/mL 时, CMV 肺炎发生率明显增加, 以此作为抗病毒抢先治疗标准^[7]。

BALF 的 CMV DNA 检测是目前诊断 CMV 肺炎最有价值的手段^[8-9], 但其阳性预测价值较差, 正常人群中也可检出。CMV DNA 定量检测的灵敏度更高, 但目前尚未能标准化, 缺乏统一的诊断界值。研究表明, CMV 肺炎患者 BALF 的 CMV DNA 载量明显高于非 CMV 肺炎患者^[10]。有类似研究显示 BALF 的 CMV DNA 载量 5 500 copies/mL 对于诊断 CMV 肺炎的灵敏度为 0.91, 特异度为 0.75^[3]。另一方面, BALF 的 CMV DNA 阴性预测值接近 100%, 可以排除 CMV 肺炎的可能性。

19 例 CMV 肺炎受者中, 13 例发生于移植后 3 个月内, 4 例发生于移植后 3~6 个月, 2 例发生于移植后 6 个月后。类似研究显示 CMV 感染主要发生

在移植后 30~90 d^[11], 其原因可能与患者的免疫功能缺陷和恢复时限有关。本研究中 19 例 CMV 肺炎受者中最常出现的症状包括咳嗽、咳痰、低氧血症、胸闷、气短、痰中带血, 仅 6 例受者出现发热。CT 在检测肺部病灶方面更为敏感, CMV 肺炎可表现为斑片状或弥漫性磨砂玻璃影, 网状混浊, 小叶间隔增厚, 也可见树芽征^[12]。本研究中 16 例受者 CT 表现为磨玻璃影, 其病理改变主要为间质改变和肺泡损伤。CMV 肺炎的影像学特点可以作为临床诊断的依据之一。

近年来由于抢先抗病毒治疗以及新型抗病毒药物的应用, CMV 肺炎的病死率明显降低^[13-24]。本研究中的 19 例 CMV 肺炎受者病死率为 37% (7/19), 治愈的 12 例受者中仅 2 例在给予更昔洛韦或膦甲酸钠后治愈, 其余 10 例均联合了 CMV-IVIG 和 (或) 供者 CMV-CTL 治疗。7 例受者接受了 CMV-IVIG 联合供者 CMV-CTL 治疗, 除 1 例放弃治疗外, 其余 6 例均治愈且未出现不良反应, 安全性及有效性较高。

造血干细胞移植后 CMV 肺炎的易感因素包括: 供者血清 CMV 抗体阴性而受者血清抗体阳性、无关供者或单倍体亲缘供者、预处理强度大、脐血移植、使用大量免疫抑制剂、移植后未给予预防 CMV 治疗、中重度 GVHD 及移植后半年内受者免疫功能尚未恢复者^[25-27]。多个指南建议移植后 100 d 内应至少每周进行外周血血浆 CMV DNA 检测。对于上述高危患者, 时间应延长至移植后 6~12 个月^[28]。

综上所述, CMV 肺炎是造血干细胞移植失败和受者死亡的重要原因, 其临床诊断需要结合临床表现、影像学特点和 CMV DNA 检测。血浆、痰液、BALF 的 CMV DNA 检测可在一定程度上提高 CMV 肺炎的诊断率, 从而改善异基因造血干细胞移植受者的预后。

参考文献:

- [1] ACOSTA E, BOWLIN T, BROOKS J, et al. Advances in the development of therapeutics for cytomegalovirus infections[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(S1):S32-S44. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.
- [2] 薛慧, 冯术青, 胡永超, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的分层治疗 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(5):756-760. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1561.
- XUE H, FENG SQ, HU YC, et al. Stratification therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic

- stem cell transplantation[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2019,23(5):756-760. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1561.
- [3] 李秋钰, 路明, 姚婉贞. 造血干细胞移植患者巨细胞病毒肺炎的诊治进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2):134-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.012.
- LI QY, LU M, YAO WZ. Progress in diagnosis and treatment of cytomegalovirus pneumonia in patients with hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Tuberc Resp Dis*, 2019,42(2):134-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.012.
- [4] 美国西雅图 Fred Hutchinson 癌症研究中心医学联合体. 造血干细胞移植标准实践手册 [M]. 俞立权, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [5] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019,10(2): 142-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for cytomegalovirus infection on recipients with organ transplantation in China (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019,10(2):142-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005.
- [6] ISON MG, FISHMAN JA. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients[J]. *Clin Chest Med*, 2005, 26(4):691-viii. DOI:10.1016/j.ccm.2005.06.013.
- [7] LILLERI D, GERNA G, FURIONE M, et al. Use of a DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of preemptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared with qualitative pp65 antigenemia[J]. *Blood*, 2007, 110(7):2757-2760. DOI:10.1182/blood-2007-03-080820.
- [8] VERGARA A, CILLONIZ C, LUQUE N, et al. Detection of human cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage of intensive care unit patients[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(2):1701332. DOI: 10.1183/13993003.01332-2017.
- [9] BOECKH M, STEVENS-AYERS T, TRAVI G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(10):1514-1522. DOI:10.1093/infdis/jix048.
- [10] ABDELAZIM IA, NUSAIR B, SVETLANA S, et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(6):1231-1232. DOI:10.1007/s00404-018-4943-x.
- [11] LI Q, WANG K, GUO W, et al. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with T-lymphoblastic leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4):e14221. DOI:10.1097/MD.00000000000014221.
- [12] 程敏, 洪楠. 造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎的高分辨 CT 特征与预后的相关性 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2018,26(9): 664-668. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2018.09.006.
- CHENG M, HONG N. Correlations between high-resolution CT features and prognosis of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Med Imaging*, 2018,26(9):664-668. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.09.006.
- [13] 李乐, 王昱, 闫晨华, 等. 异基因造血干细胞移植后低载量巨细胞病毒血症抢先治疗时机的临床研究 [J]. *中华内科杂志*, 2018,57(3):191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.008.
- LI L, WANG Y, YAN CH, et al. Clinical study of low cytomegalovirus viral load thresholds for preemptive antiviral therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Intern Med*, 2018,57(3):191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.008.
- [14] CHEN K, CHENG MP, HAMMOND SP, et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(16):2159-2175. DOI:10.1182/bloodadvances.2018016493.
- [15] LILLERI D, GERNA G. Strategies to control human cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(9):1135-1149. DOI:10.2217/imt-2015-0028.
- [16] HELIÖVAARA E, HUSAIN S, MARTINU T, et al. Drug-resistant cytomegalovirus infection after lung transplantation: incidence, characteristics, and clinical outcomes[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(12):1268-1274. DOI:10.1016/j.healun.2019.09.005.
- [17] FRANGE P, LERUEZ-VILLE M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections[J]. *Med Mal Infect*, 2018, 48(8):495-502. DOI:10.1016/j.medmal.2018.03.006.
- [18] JUNG S, MICHEL M, STAMMINGER T, et al. Fast breakthrough of resistant cytomegalovirus during secondary letermovir prophylaxis in a hematopoietic stem cell transplant recipient[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):388. DOI:10.1186/s12879-019-4016-1.
- [19] KNOLL BM, SEITER K, PHILLIPS A, et al. Breakthrough cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell

- transplant recipient on letermovir prophylaxis[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(6):911-912. DOI:10.1038/s41409-018-0389-9.
- [20] AVERY RK, ARAV-BOGER R, MARR KA, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection[J]. Transplantation, 2016, 100(10):e74-e80. DOI:10.1097/TP.0000000000001418.
- [21] LOCATELLI F, BERTAINA A, BERTAINA V, et al. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients-management of infection[J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(11):1093-1105. DOI:10.1080/17474086.2016.1242406.
- [22] KE P, BAO X, ZHOU J, et al. Donor CMV-specific cytotoxic T lymphocytes successfully treated drug-resistant cytomegalovirus encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Hematology, 2020, 25(1):43-47. DOI:10.1080/16078454.2019.1710945.
- [23] INGELS J, DE SMET S, HEYNS K, et al. Treatment of a patient with severe cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical stem cell transplantation with donor-derived CMV-specific T cells [J]. Acta Clin Belg, 2020:1-5. DOI:10.1080/17843286.2020.1752446.
- [24] 曹伟杰, 万鼎铭, 李丽, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染和抢先治疗临床研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(4):1143-1148. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2016.04.034.
- CAO WJ, WAN DM, LI L, et al. Clinical study of cytomegalovirus infection and preemptive therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Exp Hematol, 2016, 24(4):1143-1148. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2016.04.034.
- [25] EL HELOU G, RAZONABLE RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:1481-1491. DOI: 10.2147/IDR.S180908.
- [26] CHO SY, LEE DG, KIM HJ. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future immunotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11):2666. DOI: 10.3390/ijms20112666.
- [27] DZIEDZIC M, SADOWSKA-KRAWCZENKO I, STYCZYNSKI J. Risk factors for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in malignancies: proposal for classification[J]. Anticancer Res, 2017, 37(12):6551-6556. DOI:10.21873/anticancer.12111.
- [28] BOECKH M. New insights into cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2017, 15(7):515-517.

(收稿日期 : 2020-09-20)

(本文编辑 : 石梦辰 吴秋玲)