

# 异基因造血干细胞移植后病毒感染的防治进展\*

杨漾 张义成\*

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

**摘要** 病毒感染是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)常见的并发症,也是导致移植后非复发死亡的重要原因。移植后免疫缺陷是导致病毒感染及再激活的主要因素。随着病毒诊断学的改进,尤其是宏基因组二代测序的普及,大大促进了移植后病毒感染的早期诊断。预防及抢先治疗策略的实施,则进一步控制了移植后潜伏病毒的再激活和病毒感染的严重程度。用于恢复病毒特异性免疫的过继细胞疗法是治疗病毒性疾病的一种很有前途的方法。

**关键词** 病毒感染; 异基因造血干细胞移植; 预防; 抢先治疗; 病毒特异性 T 细胞疗法

**中图分类号** R552 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230203

## Progress of prevention and treatment for viral infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

YANG Yang, ZHANG Yi-cheng\*. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHANG Yi-cheng, E-mail: yczhang@tjh.tjmu.edu.cn

**Abstract** Viral infection is a common complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and an important cause of non-relapse mortality after transplantation. Post-transplant immunodeficiency is the main factor leading to viral infection and re-activation. With the improvement of viral diagnostic techniques, especially the widespread use of metagenomic next-generation sequencing, early diagnosis of viral infection after transplantation has been greatly facilitated. The implementation of prevention and preemptive treatment strategies has further controlled the re-activation of post-transplant latent virus and the severity of viral infection. Adoptive cellular therapy for restoring virus-specific immunity is a promising approach for treating viral diseases.

**Key words** Viral infection; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Prevention; Preemptive treatment; Virus-specific T cell therapy

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗成人和儿童的许多恶性血液病的重要方法。allo-HSCT 治疗相关死亡率可高达 30%, 主要是因为移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和感染并发症。其中病毒感染是 allo-HSCT 后死亡率和发病率的最重要原因之一<sup>[1]</sup>。

导致病毒感染风险增加的因素包括:①宿主因素:如受移植患者所患疾病导致的长期中性粒细胞缺乏或淋巴细胞计数、功能下降,以及既往病毒感染等<sup>[2]</sup>;②预处理方案:清髓方案会导致较长时间的中性粒细胞减少和较严重的黏膜屏障损伤,会增加植入前阶段包括病毒感染在内的感染风险<sup>[3]</sup>;③人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型类型:单倍体供者和无关供者相较全相合供者需要使用更强的免疫抑制方案来控制 GVHD,势必增加

病毒感染风险<sup>[4]</sup>;④干细胞来源:与接受外周血干细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的受者相比,骨髓移植受者中性粒细胞减少时间较长,早期感染风险较高,但 GVHD 风险较低<sup>[5]</sup>。相比之下,脐带血干细胞移植受者植入相对延迟,中性粒细胞减少可持续 6 周以上, T 细胞功能障碍可持续数月甚至数年,使得脐血移植有着更高的移植后早期及晚期病毒感染风险<sup>[6]</sup>;⑤GVHD:急性及慢性 GVHD 的发生,需要使用多种免疫抑制方案,势必增加病毒感染风险<sup>[7]</sup>。此外,在一些预处理方案中加入抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)等清除 T 细胞以预防 GVHD 的发生,这会导致长期的 T 细胞免疫缺陷,也增加了受者病毒感染风险<sup>[8]</sup>;⑥其它:移植前供者和受者的血清学状态以及受者的年龄等其他因素也可能影响病毒感染的发生。例如,接受巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)血清阴性供

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81973998)

\*通信作者:张义成, E-mail: yczhang@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

体移植物的 CMV 血清阳性受者 CMV 感染的风险较高<sup>[9]</sup>。

造血干细胞移植后分为三个免疫缺陷期,分别是:植入前(第 0 天直到粒细胞植活)、植入后早期(粒细胞植活到 +100 天)和植入后晚期(+100 天以后)。植入前阶段可能伴有严重中性粒细胞减少症和严重的黏膜炎,导致常驻胃肠道菌群和单纯疱疹病毒(herpess simplex virus, HSV)再激活的风险增加<sup>[10]</sup>;植入后,随着中性粒细胞的恢复,感染多与 GVHD 及对应使用的免疫抑制剂引起的免疫缺陷相关,CMV 再激活非常常见;在细胞免疫和体液免疫重建持续的晚期植入阶段,水痘带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染发生率相对较高<sup>[10]</sup>。

随着病毒诊断学的改进,例如利用宏基因组二代测序(mNGS)及基于聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)的分子诊断方法,大大促进了移植后病毒感染的早期诊断<sup>[11]</sup>。预防及抢先治疗策略的实施,进一步控制了移植后潜伏病毒的再激活和病毒感染的严重程度<sup>[12, 13]</sup>。除传统抗病毒药物的应用外,恢复病毒特异性的免疫治疗策略,如细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)疗法及病毒特异性疫苗,已被用于治疗移植后病毒感染性疾病,并有望改善 HSCT 后病毒感染的整体预后<sup>[14, 15]</sup>。本文回顾当前 allo-HSCT 受者常见病毒感染性疾病的国内外防治进展。

## 疱疹病毒

已知导致人类疾病的疱疹病毒包括  $\alpha$ - (HSV 和 VZV)、 $\beta$ - (CMV、HHV-6、HHV-7) 和  $\gamma$ -疱疹病毒(EBV 和 HHV-8)。

**巨细胞病毒感染** CMV 又称疱疹病毒 5 型,是一种可感染多数人的常见  $\beta$ -疱疹病毒。免疫功能正常个体的原发性感染通常无症状。初次感染后,CMV 在多种宿主细胞内处于一种终生潜伏状态,在功能性免疫系统调控下,处于周期性亚临床再激活状态。当再激活(或原发性感染)发生于严重免疫功能缺陷的患者(移植患者或 CD4 细胞计数  $< 50 \text{ cells}/\mu\text{L}$  的艾滋病患者)时,随后经常出现 CMV 复制失控,导致以发热、骨髓抑制和组织侵袭性疾病(肺炎、肠炎、肝炎、视网膜炎等)为特征的临床表现<sup>[16, 17]</sup>。CMV 感染是 allo-HSCT 后最常见的病毒感染类型<sup>[18]</sup>。供受体的血清学状态是 CMV 感染和疾病最关键的危险因素<sup>[19]</sup>,如不采取预防措施,CMV 血清反应阳性的 allo-HSCT 受者感染 CMV 的

风险为 80%,但采取预防措施后,该风险仅为 20% 至 35%<sup>[9]</sup>。CMV 感染还可导致间接免疫抑制作用,包括 T 细胞合成异常、主要组织相容性抗原的表达以及细胞因子和趋化因子活性异常,从而进一步增加机会性感染的风险<sup>[20]</sup>。大多数 CMV 感染是由病毒再激活引起的,通常发生于移植后 3 个月内发生<sup>[7, 21]</sup>。灵敏度更高的 PCR 正取代血清抗原检测成为首选诊断方法<sup>[22]</sup>。值得一提的是,CMV 可增强其它 DNA 病毒的致病性,导致合并感染<sup>[23]</sup>。

合并一种病毒感染的发生率高达 36%,而合并两种病毒感染的发生率达 28%,病毒合并感染多发生在移植后 12 个月内,其风险因素与免疫抑制增加有关<sup>[24]</sup>。有证据表明,合并感染延长病毒血症持续时间、增加病毒载量、增加终末器官功能障碍严重程度,并与急性移植抗宿主病(acute GVHD, aGVHD)相关,从而大大提升移植受者死亡率,成为近年来研究的焦点<sup>[23~25]</sup>。

新英格兰医学期刊近期发表的随机对照研究显示<sup>[26]</sup>,为预防 CMV IgG 阳性患者病毒再激活,移植后 28 d 内至 100 d 预防性使用新型非核苷类 CMV DNA 末端酶复合物抑制剂来特莫韦(lemtemovir)(480 mg/d 固定剂量,同时服用环孢素则 240 mg/d 固定剂量),能有效减少 CMV 激活。该药获得国际指南的推荐<sup>[27, 28]</sup>,并首次在中国专家共识中被提及<sup>[29]</sup>。

基于 CMV 病毒血症的抢先治疗已成为移植后 CMV 感染的标准治疗措施,可大大降低 CMV 病的发生率<sup>[22]</sup>。一线抢先治疗药物为更昔洛韦,其主要副作用为骨髓抑制,导致细菌和真菌感染风险增加,膦甲酸钠可作为替代<sup>[27]</sup>。此外,具有良好生物利用度的口服剂型缙更昔洛韦也可考虑用于一线治疗<sup>[13]</sup>。CMV 细胞毒性 T 细胞(CMV-CTL)疗法及药物联合治疗等可作为二线治疗选择<sup>[14, 30]</sup>,其中 CMV-CTL 疗法通常采用 CMV 血清阳性的供者、第三方直系亲属或患者本人外周血,分离其中的外周血单核细胞并制备,治疗复发难治性 CMV 感染患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)高达 80% 以上<sup>[15]</sup>。

CMV 肺炎是最常见的 CMV 病,其总死亡率高达 61.7%<sup>[31]</sup>。一线治疗药物为更昔洛韦。鉴于毒性和有效率,膦甲酸钠被用作 CMV 肺炎的二线治疗,此外两种药物联合使用也被部分学者采纳<sup>[31, 32]</sup>。多项研究已将 CMV-CTL 疗法用于包括肺炎在内的多种 CMV 病的治疗<sup>[15]</sup>。Leen 等<sup>[33]</sup>报道

CMV-CTL 治疗 CMV 病的总反应率为 73.9%。

**EB 病毒感染** EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV), 又称疱疹病毒 4 型, 是一种经唾液 (以及含有淋巴细胞的血制品) 传播的  $\gamma$ -疱疹病毒, 全球超过 90% 的成人感染过 EBV<sup>[34]</sup>。原发性 EBV 感染或再激活通常会在免疫健全的人群中诱发无症状感染或导致传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)<sup>[35]</sup>。然而, 免疫缺陷的 allo-HSCT 受者, 其 EBV 感染会导致出现一系列疾病, 从发烧、终末器官疾病 (肝炎、肺炎和脑炎/脊髓炎) 到 EBV 相关淋巴组织增生性疾病 (EBV-related post-transplantation lymphoproliferative disorders, EBV-PTLDs), 后者最为常见<sup>[36]</sup>。allo-HSCT 受者的 EBV-PTLD 最常见于供体来源, 被认为是由于在缺乏主动 T 细胞免疫监视的情况下 EBV 感染的 B 细胞增殖所致<sup>[34]</sup>。供体和受体 EB 病毒血清状态可能对 allo-HSCT 结果产生影响, Kołodziejczak 等<sup>[37]</sup> 纳入共 53 300 名供者和受者中, EBV 血清阳性率为 85.1%, 其中移植受者和健康供者分别为 86.6% 和 83.6%。供体 EBV 血清阳性使慢性移植物抗宿主病 (chronic GVHD, cGVHD) 的风险增加 17%, 新发 cGVHD 的风险增加 14%, aGVHD 的风险增加 5%; 受者 EBV 血清阳性使 cGVHD 风险增加 12%, 新发 cGVHD 风险增加 17%, 非复发死亡率增加 11%, 复发率增加 11%, 总生存期减少 14%, 无复发生存期减少 11%。在进行的荟萃分析中发现, 供体和受体 EBV 血清阳性对 allo-HSCT 结果有显著影响。EBV-PTLD 临床表现通常是非特异性的 (如无症状, 发热、盗汗、体重减轻等), 或与淋巴结受累部位相关的症状 (胃肠道、肝脾、肺或肾的淋巴结肿大)。可能会迅速发展为多器官功能障碍, 如不及时治疗可能会导致死亡<sup>[38]</sup>。

越来越多的证据证实, 移植物的 T 细胞耗竭 (包括 ATG 预处理) 是 allo-HSCT 后 EBV-PTLD 危险因素之一<sup>[36]</sup>。在一项纳入 273 名 allo-HSCT 受者的队列研究中, 接受含 ATG 的预处理方案的队列, 22% 的患者发展为 EBV 血症, 其中 10% 发展为 EBV-PTLD<sup>[39]</sup>。其它危险因素包括: 减低强度预处理方案 (RIC)、II-IV 级 aGVHD、HLA 不匹配、血清不匹配 (受体阴性/供体阳性) 及移植前脾切除术等<sup>[36]</sup>。

EBV 疾病的治疗策略包括: 清除 EBV 感染的细胞、恢复 T 细胞反应和抗病毒。抗 CD20 单克隆抗体如利妥昔单抗 (rituximab) 用于清除 EBV 感染的

B 细胞<sup>[40]</sup>; 恢复 T 细胞反应性的治疗包括过继细胞疗法 [CTL 和供者淋巴细胞输注 (donor lymphocyte infusion, DLI)] 和减停免疫抑制剂<sup>[40]</sup>; 抗病毒药物 (例如更昔洛韦) 可以减少 EBV 复制, 但在 PTLD 中没有活性, 这可能是因为病毒胸苷激酶 (TK) 表达在裂解期较低, 而在潜伏期缺乏, 因此不被推荐<sup>[41]</sup>。基于此, 欧洲指南推荐利妥昔单抗作为 EBV 疾病抢先治疗的首选, 其次是 EBV-CTL 疗法和减停免疫抑制剂<sup>[40]</sup>。利妥昔单抗同样是治疗 EBV-PTLD 的优先推荐, 其他一线治疗包括减停免疫抑制剂、EBV-CTL 和 DLI。化疗则作为二线治疗<sup>[40]</sup>。Milpied 等<sup>[42]</sup> 报道, 利妥昔单抗单药治疗的总反应率为 69%, 而复发率为 18%。与之相比, 过继性细胞免疫疗法具有更高的反应率和更少的复发率, 但后者受到如 CTL 生产所需的时间和设施限制以及 DLI 可能引起 GVHD 的潜在风险等诸多缺点的限制<sup>[43]</sup>。

**单纯疱疹病毒感染** 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 属疱疹病毒  $\alpha$  亚科, 分 1 型 (HSV-1) 和 2 型 (HSV-2), HSV-1 感染更常见<sup>[40]</sup>。相比 CMV 和 EBV 感染, 由于预防性使用阿昔洛韦, HSV 再激活的发生率现已降至 3% 以下<sup>[44]</sup>, 因此在 allo-HSCT 受者中常规给予预防性口服阿昔洛韦。药物吸收不良的患者应考虑静脉注射阿昔洛韦或口服伐昔洛韦<sup>[44]</sup>。

**水痘-带状疱疹病毒感染** 水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV), 亦属疱疹病毒  $\alpha$  亚科。原发性感染会导致水痘, 这是一种常见的儿童疾病。在原发性 VZV 感染期间, 病毒在背根神经节中潜伏。VZV 的再激活导致带状疱疹及脑炎<sup>[40]</sup>。移植后 VZV 感染的最主要风险是 cGVHD。推荐使用阿昔洛韦进行预防及抗病毒治疗, 可减少 VZV 感染的进展和传播<sup>[40, 45]</sup>。膦甲酸钠等是阿昔洛韦耐药 VZV 感染的替代药物<sup>[46]</sup>。

**人疱疹病毒 6 型感染** 人疱疹病毒 6 型 (human herpesvirus 6, HHV-6), 分 A 型和 B 型, 属  $\beta$ -疱疹病毒亚科。HHV-6B 是造血干细胞移植后感染性脑炎的最常见原因。目前不推荐在 HSCT 后常规筛查血液中的 HHV-6 DNA 及预防性或抢先治疗策略预防 HHV-6B 再激活或 HSCT 后脑炎。推荐膦甲酸钠或更昔洛韦治疗 HSCT 后 HHV-6 脑炎。迫切需要研究这种疾病的预防和治疗策略, 以使用新的治疗方法 (例如新的抗病毒药物和免疫疗法) 改善预后<sup>[47]</sup>。

## 呼吸道病毒

allo-HSCT 中常引起呼吸道感染的致病病毒包括: 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)、腺病毒 (adenovirus, AdV)、流感病毒 ((influenza virus, IFV)、副流感病毒 (parainfluenza virus, PIV)、人类偏肺病毒 (human metapneumovirus, HMPV)、鼻病毒 (rhino virus, RhV)、人类冠状病毒 (human coronavirus, HCoV) 和人博卡病毒 (human Bocavirus, HBoV)。目前诊断首选 PCR。抗病毒治疗除神经氨酸酶抑制剂如奥司他韦在 IFV 中作用肯定外, 其余疗效均存在争议。免疫治疗及减停免疫抑制剂等策略值得探讨<sup>[48]</sup>。

## 多瘤病毒

多瘤病毒家族的 BK 病毒 (BK virus, BKV) 是 allo-HSCT 受者发生出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis, HC) 的主要原因之一, 西多福韦 (cidofovir) 已用于治疗 BKV 相关 HC<sup>[49]</sup>。作为胞嘧啶的核苷类似物, 西多福韦对包括疱疹病毒和多瘤病毒在内的多种 DNA 病毒具有有效的抗病毒活性, 对 BKV 具有最高的抗病毒特异性, 是国外治疗 BKV-HC 的一线药物。标准剂量为每周 5 mg/kg 静脉滴注 1 h 以上, 疗程 2 周, 维持期每次 5 mg/kg, 每 2 周 1 次<sup>[49]</sup>。全身使用的主要不良反应为肾毒性, 建议在静脉给药前 3 h 及给药结束后 2 h 及 8 h 分别口服 2 g, 1 g 和 1 g 丙磺舒 (probenecid) 作为肾保护剂, 以降低肾脏损伤的风险<sup>[50]</sup>。此外, 膀胱内注射西多福韦也可作为治疗 BKV-HC 患者减轻肾脏毒性的替代治疗方式<sup>[49, 50]</sup>。

综上所述, 病毒感染性疾病是 allo-HSCT 后的重要并发症。病毒诊断学的发展尤其是宏基因组学技术提高了早期诊断水平。基于病毒性疾病发病机制的预防, 尤其是抢先治疗可以控制一些潜伏病毒的再激活。病毒特异性免疫治疗的发展可能会涉及更多新的治疗手段和技术, 如采用基因编辑技术修饰免疫细胞、使用疫苗进行免疫刺激等。这些方法可能进一步提高病毒特异性免疫治疗的安全性和疗效, 并为更多病毒感染性疾病的治疗提供新的方向和思路。

## 参考文献

- Vu DL, Dayer JA, Masouridi-Levrat S, et al. Microbiologically documented infections after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: A 5-year analysis within the Swiss Transplant Cohort study [J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(4): e13289.

- Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all [J]. *Blood*, 2014, 124(3): 344-353.
- Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(9): 512-520.
- Xuan L, Huang F, Fan Z, et al. Effects of intensified conditioning on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 46.
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1487-1496.
- Martino R, Bautista G, Parody R, et al. Severe infections after single umbilical cord blood transplantation in adults with or without the co-infusion of CD34+ cells from a third-party donor: results of a multicenter study from the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) [J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(2): 221-233.
- Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 94.
- Kako S, Gomyo A, Akahoshi Y, et al. Haploidentical transplantation using low-dose alemtuzumab: Comparison with haploidentical transplantation using low-dose thymoglobulin [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(3): 256-264.
- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011, 25(1): 151-169.
- Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(8): 505-514.
- Zanella MC, Cordey S, Laubscher F, et al. Unmasking viral sequences by metagenomic next-generation sequencing in adult human blood samples during steroid-refractory/dependent graft-versus-host disease [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 28.
- 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.
- Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies [J]. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2021, 13(3): 123-140.
- Roddie C, Peggs KS. Immunotherapy for transplantation-associated viral infections [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2513-2522.
- Neill L, Peggs K. Cell therapy for cytomegalovirus infection [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(5): 649-659.
- Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(7): 515-523.
- Yong MK, Shigle TL, Kim YJ, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(12): 957-967.
- Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1619-1629.
- Lin CH, Su YJ, Hsu CY, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus infection in adult patients with acute leukemia [J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(4): e13096.
- Singh N. Interactions between viruses in transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(3): 430-436.
- Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid or-

- gan and hematopoietic cell transplantation; state of the evidence [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221 (Suppl 1): S23-S31.
- 22 Solano C, Vázquez L, Giménez E, et al. Cytomegalovirus DNAemia and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Analysis from the Spanish Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy Group [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21 (1): 258-271.
- 23 Kerbauy MN, Ribeiro AAF, Arcuri LJ, et al. Clinical impact of multiple DNA virus infections in nondepleted haploidentical and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23 (4): e13626.
- 24 Sim BZ, Yong KY, Slavin MA, et al. Risk factors and outcome of concurrent and sequential multiviral cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, BK virus, adenovirus and other viral reactivations in transplantation [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2022, 35 (6): 536-544.
- 25 Li SS, Zhang N, Jia M, et al. Association Between Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Co-Reactivation and Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 818167.
- 26 Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (25): 2433-2444.
- 27 Ljungman P, Dela Camara R, Robin C, et al. 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) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (8): e260-e272.
- 28 Olson AL, Politikos I, Brunstein C, et al. Guidelines for Infection Prophylaxis, Monitoring and Therapy in Cord Blood Transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27 (5): 359-362.
- 29 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (8): 617-623.
- 30 Stanojevic M, Bertaina A, Bonfim C, et al. Viral infection in hematopoietic stem cell transplantation: an International Society for Cell & Gene Therapy Stem Cell Engineering Committee review on the role of cellular therapy in prevention and treatment [J]. *Cytotherapy*, 2022, 24 (9): 884-891.
- 31 Meng XY, Fu HX, Zhu XL, et al. Comparison of different cytomegalovirus diseases following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (11): 2659-2670.
- 32 Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (1): 31-39.
- 33 Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2013, 121 (26): 5113-5123.
- 34 Liu L, Zhang X, Feng S. Epstein-barr virus-related post-transplantation lymphoproliferative life rative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (7): 1341-1349.
- 35 Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (2): 277-281.
- 36 Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. 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 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55 (1): 25-39.
- 37 Kołodziejczak M, Gil L, de La Camara R, et al. Impact of donor and recipient Epstein-Barr Virus serostatus on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100 (3): 763-777.
- 38 Lindsay J, Yong MK, Greenwood M, et al. Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30 (4): e2108.
- 39 vander Velden WJ, Mori T, Stevens WB, et al. Reduced PTLTD-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (11): 1465-1471.
- 40 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.
- 41 Perrine SP, Hermine O, Small T, et al. A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies [J]. *Blood*, 2007, 109 (6): 2571-2578.
- 42 Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11 Suppl 1: 113-116.
- 43 Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11 (5): 383-392.
- 44 Kawamura K, Wada H, Yamaski R, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15 (5): 457-465.
- 45 Kang JM, Kim JM, Lee JW, et al. Varicella zoster virus infection in children with autologous hematopoietic cell transplantation: a retrospective, single-center study in Korea [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (5): 965-971.
- 46 Reusser P, Cordonnier C, Einsele H, et al. European survey of herpesvirus resistance to antiviral drugs in bone marrow transplant recipients. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17 (5): 813-817.
- 47 Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (11): 2155-2163.
- 48 Pochon C, Voigt S. Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3294.
- 49 Saade A, Styczynski J, Cesaro S. BK virus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation: An update on pathogenesis, immune responses, diagnosis and treatments [J]. *J Infect*, 2020, 81 (3): 372-382.
- 50 Mohammadi Najafabadi M, Soleimani M, Ahmadvand M, et al. Treatment protocols for BK virus associated hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10 (5): 217-230.

(2023-02-18 收稿)