

人巨细胞病毒感染及其在自身免疫性风湿性疾病中的研究现状

吴军来 董凌莉 陈雨*

华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科,湖北武汉 430030

摘要 人巨细胞病毒(HCMV)是属于 β -疱疹病毒的一种双链DNA病毒,它在感染宿主体内终生潜伏,当宿主免疫功能低下时会再激活。作为一种机会性感染,HCMV抗原被认为是诱发自身免疫反应的触发因素之一,可导致机体自我耐受破坏和自身抗体的产生。近年来,自身免疫性风湿性疾病(ARDs)患者合并HCMV感染已越来越受到临床医师的重视。我们系统回顾了HCMV感染的发病机制、检测方法、治疗经验,以及ARDs患者合并HCMV感染的流行病学、临床表现、危险因素及预后影响因素,旨在为早期识别ARDs患者合并HCMV感染提供有用信息,以期降低ARDs患者发生HCMV感染的患病风险,进一步改善患者生活质量及其预后。

关键词 自身免疫性风湿性疾病;人巨细胞病毒;临床表现;危险因素;预后

中图分类号 R593.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230205

Human cytomegalovirus infection and its research status in autoimmune rheumatic diseases WU Jun-lai, DONG Ling-li, CHEN Yu*. Department of Rheumatology and Immunology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: CHEN Yu, E-mail: chenyu0720@126.com

Abstract Human cytomegalovirus (HCMV) is a double-stranded DNA virus belonging to the β -subgroup of the herpesvirus family that remains latent in the infected host throughout life and reactivates when the host is immunocompromised. As an opportunistic infection, HCMV antigens operate as a trigger of inducing autoimmune responses that contribute to the breakdown of self-tolerance and the production of autoantibodies. In recent years, HCMV infection in patients with autoimmune rheumatic diseases (ARDs) has aroused increasing attention from clinicians. In this review, we systematically reviewed the pathogenesis, detection methods, and treatment experience of HCMV infection, as well as the epidemiology, clinical manifestations, risk factors, and prognostic factors of HCMV infection in patients with ARDs, aiming to provide useful information for the early identification of HCMV infection in ARDs patients, with a view to reducing the risk of HCMV infection in patients with ARDs, and further improving the quality of life and prognosis of patients.

Key words Autoimmune rheumatic diseases; Human cytomegalovirus; Clinical manifestation; Risk factors; Prognosis

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是一种 β -疱疹病毒,能高度适应其宿主,并且不会跨越物种障碍。致人类疾病的CMV为人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)。在原发性HCMV感染后, HCMV往往在受感染的宿主中建立终生潜伏。作为一种机会性病原体,在免疫功能正常的人群中, HCMV感染往往无症状,但在免疫抑制人群中, HCMV再激活可能对肺、肝、胃肠道、骨髓和视网膜等器官造成损害,是免疫功能低下人群高发病率和死亡的主要原因之一^[1]。

随着接受激素和/或免疫抑制剂治疗患者的不断增加, HCMV感染在免疫功能低下患者的比例不

断增加。其中自身免疫性风湿性疾病(autoimmune rheumatic diseases, ARDs)患者的HCMV感染越来越受到临床医生的重视。ARDs患者具有其自身特点:免疫功能紊乱和长期使用激素及免疫抑制剂,因此其发生HCMV感染的风险相对健康人群明显升高,且ARDs合并HCMV感染可能加剧病情进展,严重影响患者的预后。因此,早期诊断及治疗HCMV感染显得尤为重要。

为早期识别ARDs患者合并HCMV感染提供有用信息,以期降低ARDs患者发生HCMV感染的患病风险,进一步改善患者生活质量及预后,我们系统回顾HCMV感染的发病机制、检测方法、治疗经

* 通信作者:陈雨, E-mail: chenyu0720@126.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

验,以及 ARDs 患者合并 HCMV 感染的流行病学、临床表现、危险因素及预后影响因素。

自身免疫性风湿性疾病合并人巨细胞病毒感染的流行病学

HCMV 在人群中普遍感染,其在全球范围内成年人群中的 CMV-IgG 抗体阳性率从 45% ~ 100% 不等^[2],这通常因地理位置而异,其中发展中国家的感染率较高,而美国及西欧国家感染率较低;此外,随着年龄的增长,感染率会显著升高;最后社会发展水平与感染率呈反比,在家庭收入较低、家庭人口较多及家庭教育水平较低人群中血清流行率较高^[2~4]。另有研究认为性别、种族等亦是 HCMV 感染的影响因素^[2]。

HCMV 的传染源为患者及隐性感染者,病毒可通过感染者的血液、唾液、泪液、尿液、粪便、精液、乳汁、宫颈及阴道分泌物等排出。病毒可通过水平或垂直方式传播:①母婴传播,通过胎盘至胎儿,或产道及乳汁至新生儿;②接触传播,通过人-人密切接触,经口-口或手-口途径传播;③性传播;④医源性传播,常见有输血及器官移植等。

近年来,ARDs 合并 HCMV 感染的文献愈发增多,显然这引起了临床医生的关注。一项我国的 10 年单中心研究显示,自身免疫性疾病患者中 HCMV 抗原血症的患病率为 35.1%,远高于非自身免疫性疾病患者(5%)^[3]。与我国学者研究结果几乎一致,日本的一项回顾性调查研究显示,有三分之一的接受诱导缓解治疗的 ARDs 患者合并 HCMV 感染^[5],ARDs 患者合并 HCMV 感染风险已超过传统免疫功能低下人群(如:获得性免疫缺陷综合征或移植术后患者)合并 HCMV 感染,成为 HCMV 感染风险最高的人群。ARDs 合并 HCMV 感染的潜在疾病范围广,包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性血管炎、特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)及成年型斯蒂尔病(adult-onset Still disease, AOSD)等^[3,5,6],其中,SLE、系统性血管炎及 IIM 患者占比居多^[3,5,7],相对而言,RA 患者合并 HCMV 感染的患病率较低^[8]。此外,研究报道 ARDs 合并 HCMV 感染患者死亡率在 4.9% ~ 57.1% 之间^[9~13],这提示 ARDs 合并 HCMV 感染患者预后不佳。

人巨细胞病毒感染的发病机制

HCMV 为具有约 240 kbp 的双链 DNA 基因组,编码 200 多个开放阅读框^[14],其结构蛋白包括衣壳蛋白、被膜蛋白和包膜糖蛋白。包膜糖蛋白在病毒进入宿主细胞以及细胞间扩散过程中发挥着重要的作用,主要有 gB、gH、gL、gM、gN 以及 gO 等,其中 gB 与 gH/gL 两种糖蛋白共表达是病毒进入细胞所必须的^[15,16],两者相互作用触发了 gB 介导病毒包膜与宿主细胞膜融合,从而使病毒进入细胞内^[17,18]。HCMV gB 和 gM/gN 可介导 HCMV 对硫酸乙酰肝素糖胺聚糖的初始吸附,使感染的宿主细胞表面 HCMV 浓度增加,从而进一步促进 HCMV 和宿主细胞间的相互作用^[19,20]。此外,HCMV gB 可与多种细胞受体(包括 EGF-R、PDGF-R α 、骨髓基质细胞抗原 2 和整合素)结合,以菌株和细胞类型依赖的方式影响感染效率^[21]。HCMV gH/gL 在病毒粒子包膜内与 UL128、UL130 和 UL131 蛋白组装形成多种不同的 gH/gL/UL128-131 复合物,介导宿主细胞内多种细胞,如上皮和内皮细胞、成纤维细胞和单核/巨噬细胞等的感染^[22]。不同细胞类型的感染涉及不同的途径和不同的 gH/gL 复合物,例如,进入成纤维细胞需要由 gH/gL/gO 组成的糖蛋白复合物^[23],而进入上皮细胞和内皮细胞则需要 gH/gL/UL128-131 五聚体的低 PH 依赖途径^[24]。HCMV 在整个病毒生命周期中编码多种免疫逃逸分子,可针对固有免疫和适应性免疫应答的整个过程。此外,HCMV 蛋白 US2-11 区域可在感染的多个阶段发挥作用:抑制病毒肽在 MHC 分子上的负载以及 MHC 分子在细胞表面水平的下调,这些功能可通过被病毒表达的细胞因子和趋化因子增强,此外,这些细胞因子还可作为细胞免疫抑制剂的模拟物(即病毒 IL-10),或作为趋化因子抑制宿主正常的免疫功能^[25~28];编码基因下调被感染细胞表面的 NK 活化配体,同时上调 NK 抑制性配体^[29]。尽管如此,HCMV 在健康宿主体内仍得到有效控制,从而使病毒在亚临床状态下持续存在。而在免疫功能低下的个体中,由于缺乏强大的积极的控制病毒复制的免疫应答能力,HCMV 在体内可以迅速复制并引发器官损伤^[21]。HCMV 还能通过表位扩散及分子模拟等现象引起自身免疫^[30]。HCMV 感染可产生针对内皮细胞和平滑肌细胞的自身抗体,另外抗核抗体、抗磷脂抗体及抗 CD13 抗体也很常见^[30]。Hsieh 等^[31]采用 HCMV pp65₃₃₆₋₄₃₉ 免疫可诱导 BALB/c 小鼠产生多种识别核

结构的自身抗体,如抗染色质抗体、抗中性粒抗体和抗双链 DNA 抗体,在免疫小鼠肾小球中亦可观察到免疫球蛋白的沉积。Liu 等^[32]发现 HCMV 诱导的抗 Pp150 抗体是自身免疫性疾病患者共有的一种自身抗体,这为 HCMV 和自身免疫性疾病之间提供了明确的内在联系。这种自身抗体能识别 CD56^{bright} NK 细胞上的 CIP2A,并通过抗体依赖的细胞毒作用诱导细胞死亡。在体外研究中,HCMV 抗原可以增加 SLE 和 SSc 患者中 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞的比例以及 IL-4 和 IFN- γ 的产生,大量记忆 T 细胞的发育和 IFN- γ 的产生进而加剧了自身免疫疾病中的自身免疫反应^[33]。这些研究有助于揭示 HCMV 感染在自身免疫性疾病发病机制中的作用。

自身免疫性风湿性疾病合并人巨细胞病毒感染的临床表现

普遍认为 HCMV 感染的临床表现具有多样化,即缺乏特异性临床表现。在健康个体中,HCMV 感染常常无症状或仅出现轻微症状,表现为巨细胞病毒单核细胞增多症,如发热、疲劳、肝功能异常及单核细胞增多等症状;而在免疫受损个体中,表现为呼吸系统(HCMV 肺炎)、消化系统(HCMV 肝炎、HCMV 肠炎等)、血液系统(贫血、白细胞减少、血小板减少等)、神经系统(脑膜炎、脊髓炎等)及其他系统(巨细胞病毒性心肌炎、肾炎及视网膜炎等)症状^[34,35]。此外,HCMV 感染亦合并其他感染(细菌及真菌感染)。然而,值得注意的是,HCMV 感染和 ARDs 患者的临床表现有时往往难以鉴别,因 HCMV 感染无特异性临床表现,这导致 HCMV 感染通常被误认为 ARDs 病情活动,显然这不利于 ARDs 患者的诊治。因此,对于疑诊 HCMV 感染的个体,积极完善相应检查显得尤为重要,进而达到早期诊断及早期干预的目的。

人巨细胞病毒感染的检测方法

检测及诊断 HCMV 感染较为广泛的方法有病毒培养、血清特异性抗体检测、HCMV 抗原血症检测、HCMV 病毒核酸检测和组织病理学等^[36,37]。

病毒培养 病毒培养是诊断 HCMV 感染的金标准,亦可作为 HCMV 活动性感染的诊断标准之一,但由于此方法耗时长及易污染等缘故,并不适用于临床早期诊断 HCMV 感染,因此当前在临床中的实用性有限^[38,39]。

血清特异性抗体检测 HCMV 感染宿主后可检

测到血清特异性抗体 HCMV-IgG 和 HCMV-IgM。血清 IgG 抗体阳性是 HCMV 既往感染的标志,血清 IgM 抗体阳性则被认为是急性或近期感染的指标。抗 HCMV-IgG 抗体高亲和力提示机体存在长期感染^[40]。然而 HCMV-IgM 抗体可在症状出现后数月被检出,这意味着在缺乏基线值的前提下,仅抗 HCMV-IgM 抗体阳性可能具有误导性^[41]。抗 CMV-IgG 抗体血清阳性通常是终身存在的,临床中可以很好地用于流行病学研究中评估特定人群的 HCMV 血清阳性率^[2]。

HCMV 抗原血症检测 HCMV 抗原血症检测是采用间接免疫荧光技术检测外周血白细胞中 HCMV 基质蛋白 pp65,被广泛用作病毒再激活的标志物,在人体感染期间会持续存在,敏感性及特异性较高^[42],经过有效抗病毒治疗后会下降或消失^[43],可用于监测早期 HCMV 感染和 HCMV 阳性患者对抗病毒治疗的反应^[43,44]。HCMV pp65 抗原检测阳性定义为 HCMV pp65 抗原阳性的外周血白细胞计数 ≥ 1 个/ 2×10^5 白细胞(white blood cell, WBC)^[40]。日本的一项 HCMV pp65 抗原血症在风湿性疾病患者联合免疫抑制治疗过程中预测 HCMV 感染的临床意义结果显示,当患者检测出大于 5 个 HCMV pp65 抗原阳性细胞时,建议同时联合抗病毒治疗^[45]。此外在接受免疫抑制治疗的自身免疫性疾病中,HCMV Ag 最大值可反映免疫系统的受损程度,并可以作为严重感染和死亡的预测标志,其预测严重感染和死亡的最佳截断值分别为 $6/10^5$ WBC 和 $10/10^5$ WBC^[46]。因 HCMV pp65 抗原在血液样本中的稳定性有限,需在收集标本后 6~8 h 内进行 HCMV pp65 抗原检测。此外,在临床实践中应注意,由于该检测依赖于足够数量的多形核白细胞,中性粒细胞减少症患者可能出现假阴性结果。

HCMV 病毒核酸检测 与以上检测 HCMV 方法比较,病毒核酸检测方法更为快捷,且敏感性和特异性均很高,尤其是在病毒载量很低的情况下也能检测出^[47,48],近年来已逐步发展为诊断 HCMV 感染的首选方法。结果通常报告为每毫升血液或血浆的拷贝数,可用于连续监测免疫功能低下个体的病毒载量,从而早期识别 HCMV 感染风险的患者,同时可用于检测患者对治疗的反应^[48,49]。临床中可用于各种标本(如血液、尿液、粪便、支气管肺泡液及各种组织等)的检测,因其可定量病毒 DNA 载量,且 DNA 载量与活动性感染呈正相关,动态监测过程中若出现病毒载量明显升高提示活动性感染可能性大。一项比较定量 PCR 和 HCMV pp65 抗原血症法

检测免疫抑制人群 HCMV 感染的研究显示,前者具有较高的敏感性和阴性预测值,对早期诊断 HCMV 感染和在抢先治疗策略的情况下识别高危患者更具优势^[50]。另一项来自中国的单中心回顾性研究结果显示,风湿性疾病患者在接受免疫抑制治疗后,HCMV-DNA 拷贝数大于 $1.75 \times 10^4/\text{mL}$ 提示患者出现 HCMV 肺炎的风险更大^[11]。但是此检测方法的不足是缺乏适用于各种临床适应证的阈值。

组织病理学 确诊组织侵袭性 HCMV 病需采用免疫组织化学染色检测病变部位 HCMV 核内或胞质包涵体,这主要适用于胃肠道等组织,可为临床诊断提供有价值的线索^[51]。由于该项目为侵入性操作,部分患者可能不宜进行。临床中应根据患者实际情况选择合适其自身的检测方法,避免误诊漏诊。

自身免疫性风湿性疾病合并人巨细胞病毒感染的影响因素

多项研究显示,ARDs 患者发生 HCMV 感染的影响因素包括:年龄、淋巴细胞减少、低白蛋白血症、乳酸脱氢酶升高、C 反应蛋白升高、糖皮质激素剂量大(中到大剂量)、糖皮质激素冲击和/或免疫抑制剂的使用及合并糖尿病等^[5,7,52,53]。

年龄 多项研究表明年龄是 ARDs 合并 HCMV 感染的风险因素之一^[7,45,52]。Hanaoka 等^[54]发现年龄超过 65 岁是 HCMV 再激活的危险因素。另一项回顾性研究提示年龄是 ARDs 患者发生 HCMV 再激活的独立危险因素^[7]。这些结果可以通过 HCMV 特异性 IgG 抗体患病率的年龄分布来解释,即年龄越大,HCMV 感染的风险越高^[45]。此外,老年患者可能由于免疫功能减退及存在基础疾病等多种因素的影响,其发生 HCMV 感染的风险相应地升高。

淋巴细胞减少 ARDs 合并 HCMV 感染患者的淋巴细胞数目显著低于非 HCMV 感染对照组^[45]。Sekiguchi 等^[53]提出淋巴细胞计数 $< 0.9 \times 10^9/\text{L}$ 是皮肤炎患者 HCMV 再激活的危险因素。Qin 等^[55]研究提示 ARDs 合并 HCMV 感染患者的 CD4^+ T 细胞、 CD8^+ T 细胞数均降低,其可能的解释是 T 细胞介导的免疫抑制使病毒长期潜伏在机体内,待免疫功能下降时 HCMV 再激活进而造成机体损伤。

低蛋白血症 ARDs 合并 HCMV 感染患者的白蛋白水平明显低于非 CMV 感染对照组^[5,7]。ARDs 患者存在 HCMV 感染时可能导致机体炎症加重,在促炎因子的作用下通过降低白蛋白 mRNA 浓度而减少了白蛋白的合成。此外,机体营养状态可能也

影响 ARDs 合并 HCMV 感染患者的白蛋白水平。

免疫抑制治疗 中高剂量的糖皮质激素或者激素冲击治疗是 ARDs 患者合并 HCMV 感染的危险因素,无论其是否联合免疫抑制剂治疗^[5,7,45]。一项历时 9 年的单中心回顾性研究结果提示,随着糖皮质激素剂量增加,HCMV 抗原血症阳性病例的数量显著增加,ARDs 患者接受糖皮质激素剂量大于 $0.45 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 是 HCMV 感染的危险预测值^[5]。接受免疫抑制剂治疗(如他克莫司、环孢素及硫唑嘌呤等)的 ARDs 患者发生 HCMV 感染的风险也显著增加^[12,53]。

合并糖尿病 Sekiguchi 等^[53]研究显示,皮肤炎合并糖尿病的患者,发生 HCMV 再激活的风险显著高于无糖尿病的皮肤炎患者,提示合并糖尿病是发生 HCMV 感染的危险因素,可能的解释是,糖尿病患者体内多形核白细胞和淋巴细胞导致机体免疫功能异常,参与了 HCMV 的再激活过程。

其他 包括乳酸脱氢酶水平升高、C 反应蛋白水平升高及合并其他感染等。Ogata 等^[5]显示 ARDs 合并 HCMV 感染患者的乳酸脱氢酶水平较非 HCMV 感染对照组明显升高,可作为临床上判断病情的潜在指标之一;在 Morishita 等^[52]的研究中,C 反应蛋白水平升高是 ANCA 相关性血管炎患者发生 HCMV 感染的影响因素,Ota 等^[7]报道 ARDs 合并 HCMV 感染的患者,同时合并其他感染(如细菌和真菌感染等)的发生率明显高于无 HCMV 感染的 ARDs 患者。

人巨细胞病毒感染的治疗

原发性 HCMV 感染一般不需要任何治疗。关于 ARDs 合并 HCMV 感染的治疗目前尚无好的循证指南,使得临床医生把握治疗时机及权衡治疗方案具有一定困难性且存争议。普遍认为,对于免疫抑制人群合并 HCMV 再激活需要使用阻断病毒 DNA 聚合酶的药物(如更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸和西多福韦)进行治疗^[36],阿昔洛韦和伐昔洛韦的胸苷激酶抑制剂在体外对于病毒复制的抑制作用不强,但亦有研究表明阿昔洛韦改善了患者的生存率^[56]。抗病毒治疗通常在首次检测 HCMV 阳性时开始,因目前还未有公认的 ARDs-HCMV 感染的治疗方案,故表 1 汇总近年来在其他领域(主要为造血细胞移植领域)常见的抗 HCMV 药物^[4,57~59],期为 ARDs 合并 HCMV 感染患者提供借鉴意义,进一步帮助患者改善预后。

表 1 HCMV 感染常见的治疗药物

药 物	用 法	作用靶点	主要毒副作用
更昔洛韦	诱导治疗: 5 mg/kg,1 次/12 h,静脉注射,共2~3 周 维持治疗: 5 mg/kg,1 次/d,静脉注射,连续 5~7d	DNA 聚合酶(UL54)	骨髓抑制
缬更昔洛韦	诱导治疗: 900 mg,2 次/d,口服,持续 2 周 维持治疗: 900 mg,1 次/d,口服,持续 1~2 周	DNA 聚合酶(UL54)	骨髓抑制
西多福韦	诱导治疗 :5 mg/kg,1 次/7d,静脉注射,持续 2 周 维持治疗: 5 mg/kg,1 次/2 周,静脉注射	DNA 聚合酶(UL54)	肾毒性、中性粒细胞减少、恶心、葡萄膜炎、虹膜炎、眼压过低
膦甲酸	诱导治疗: 90 mg/kg,1 次/12h,静脉注射或 60mg/kg, 1 次/8h,静脉注射,连用 2~3 周 维持治疗: 90 mg/kg,1 次/d	DNA 聚合酶(UL54)	肾毒性、电解质紊乱、胃肠道反应、骨髓抑制

抢先治疗是指在首次检测到 HCMV 再激活,但尚未出现感染相关症状之前,立即给予抗病毒治疗,同时建议每周监测 1~2 次 HCMV 感染指标,是目前治疗造血细胞移植受者 HCMV 感染的主要策略^[36]。这种抢先治疗的策略可以有效缩短 HCMV 感染的持续时间,并显著改善患者的整体预后。Li 等^[10]研究提示,大多数 ARDs 患者在诊断为 HCMV 感染后立即接受抗病毒治疗,在第 5 周随访结束时,84.4% 的 ARDs 患者在接受抗病毒治疗后 CMV-DNA 转阴。Matsuda 等^[60]建议皮肤炎患者在接受联合免疫抑制治疗时应密切监测 HCMV 抗原血症,但引入抗 HCMV 治疗的最佳时机尚不清楚。建议未来开展更大规模的研究以确定 HCMV 感染的流行病学和危险因素,以便对易感染患者进行风险分层,以考虑采取预防策略,如抢先治疗或抗病毒预防性治疗^[61]。期待 ARDs 合并 HCMV 感染患者规范化、个体化抗病毒治疗时机及方案的出现,并且展望及早研发安全疫苗,以此提高患者的生活质量。

自身免疫性风湿性疾病合并人巨细胞病毒感染的预后影响因素

ARDs 合并 HCMV 感染患者的死亡率显著高于无 HCMV 感染的 ARDs 患者,介于 4.9%~57.1% 之间^[9~13]。Takizawa 等^[62]报道有近 1/3 的结缔组织病患者死于 HCMV 再激活,从而提出 ARDs 患者合并 HCMV 感染需尽早诊断和治疗的建议。年龄较大、淋巴细胞减少(尤其是 CD4⁺ T 细胞减少)或全血细胞减少、存在 HCMV 感染症状、接受血浆置换治疗、合并其他感染(尤以真菌感染)及激素冲击治疗和/或免疫抑制剂治疗是不良结局和高致死率的显著危险因素^[9,11,13],因此,当 ARDs 患者合并 HCMV 感染存在上述与预后不良相关的危险因素

时,应及早干预、积极处理。

总 结

作为一种机会性感染,HCMV 在 ARDs 人群中普遍存在,高龄、淋巴细胞计数偏低、白蛋白水平下降、乳酸脱氢酶水平升高、C 反应蛋白水平升高、合并其他感染(细菌及真菌)、合并糖尿病、接受激素冲击和免疫抑制治疗被认为是 ARDs 合并 HCMV 感染的危险因素,临床医生应早识别以降低其发生。ARDs 合并 HCMV 感染具有较高的死亡率,目前尚无治疗 ARDs 合并 HCMV 感染的循证指南,临床医生在诊疗过程中对于抗病毒的治疗时机及治疗方案的选择具有一定的困难,未来期待规范化、个体化抗病毒治疗时机及方案,并且展望及早研发安全疫苗,从而提高 ARDs 合并 HCMV 感染患者的生活质量及预后。

参 考 文 献

1 Ren Y,Wang A,Wu D,et al. Dual inhibition of innate immunity and apoptosis by human cytomegalovirus protein UL37x1 enables efficient virus replication[J]. Nat Microbiol,2022,7(7):1041-1053.

2 Cannon MJ,Schmid DS,Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [J]. Rev Med Virol,2010,20(4):202-213.

3 Cui J,Yan W,Xie H,et al. Cytomegalovirus antigenemia in patients with autoimmune and non-autoimmune diseases in Beijing:A 10-year single hospital experience[J]. PLoS One,2019,14(8):e0221793.

4 Dioverti MV,Razonable RR. Cytomegalovirus [J]. Microbiol Spectr, 2016,4(4).

5 Ogata H,Aoki N,Nagano K,et al. Factors associated with cytomegalovirus antigenemia in patients with rheumatic disease: A retrospective study[J]. J Infect Chemother,2022,28(11):1471-1477.

6 Hrycek A,Kuśmierz D,Mazurek U,et al. Human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmunity,2005, 38(7):487-491.

7 Ota Y,Kaneko Y,Takeuchi T. Association between mortality and cyto-

- megalovirus reactivation during remission induction therapy in patients with rheumatic diseases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39 (6): 1324-1330.
- 8 Chen YF, Hsieh AH, Wang LC, et al. Cytomegalovirus-associated autoantibody against TAF9 protein in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (16): 3722.
- 9 Santos RP, Dos Reis-Neto ET, Pinheiro MM. Incidence of Cytomegalovirus Antigenemia in patients with autoimmune rheumatic diseases: a 3-year retrospective study [J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59 (1): 18.
- 10 Li Y, Ren L, Liu X, et al. Pulse corticosteroids in treatment of rheumatic disease concomitant with cytomegalovirus infection [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22 (4): 583-591.
- 11 Xue Y, Jiang L, Wan WG, et al. Cytomegalovirus pneumonia in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy: A single center study in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129 (3): 267-273.
- 12 Tsai WP, Chen MH, Lee MH, et al. Cytomegalovirus infection causes morbidity and mortality in patients with autoimmune diseases, particularly systemic lupus; in a Chinese population in Taiwan [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (9): 2901-2908.
- 13 Hung M, Huang DF, Chen WS, et al. The clinical features and mortality risk factors of cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52 (1): 114-121.
- 14 Ariza-Heredia EJ, Neshet L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review [J]. *Cancer Lett*, 2014, 342 (1): 1-8.
- 15 Vanarsdall AL, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into cells [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2 (1): 37-42.
- 16 Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS, et al. Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9 (5): 369-81.
- 17 Atanasiu D, Saw WT, Cohen GH, et al. Cascade of events governing cell-cell fusion induced by herpes simplex virus glycoproteins gD, gH/gL, and gB [J]. *J Virol*, 2010, 84 (23): 12292-12299.
- 18 Atanasiu D, Whitbeck JC, de Leon MP, et al. Bimolecular complementation defines functional regions of Herpes simplex virus gB that are involved with gH/gL as a necessary step leading to cell fusion [J]. *J Virol*, 2010, 84 (8): 3825-3834.
- 19 Carlson C, Britt WJ, Compton T. Expression, purification, and characterization of a soluble form of human cytomegalovirus glycoprotein B [J]. *Virology*, 1997, 239 (1): 198-205.
- 20 Compton T, Nowlin DM, Cooper NR. Initiation of human cytomegalovirus infection requires initial interaction with cell surface heparan sulfate [J]. *Virology*, 1993, 193 (2): 834-841.
- 21 Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus [J]. *J Pathol*, 2015, 235 (2): 288-297.
- 22 Vanarsdall AL, Chase MC, Johnson DC. Human cytomegalovirus glycoprotein gO complexes with gH/gL, promoting interference with viral entry into human fibroblasts but not entry into epithelial cells [J]. *J Virol*, 2011, 85 (22): 11638-11645.
- 23 Ciferri C, Chandramouli S, Donnarumma D, et al. Structural and biochemical studies of HCMV gH/gL/gO and Pentamer reveal mutually exclusive cell entry complexes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (6): 1767-1772.
- 24 Genini E, Percivalle E, Sarasini A, et al. Serum antibody response to the gH/gL/pUL128-131 five-protein complex of human cytomegalovirus (HCMV) in primary and reactivated HCMV infections [J]. *J Clin Virol*, 2011, 52 (2): 113-118.
- 25 Jackson SE, Mason GM, Wills MR. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion [J]. *Virus Res*, 2011, 157 (2): 151-160.
- 26 Benz C, Reusch U, Muranyi W, et al. Efficient downregulation of major histocompatibility complex class I molecules in human epithelial cells infected with cytomegalovirus [J]. *J Gen Virol*, 2001, 82 (Pt 9): 2061-2070.
- 27 McSharry BP, Avdic S, Slobedman B. Human cytomegalovirus encoded homologs of cytokines, chemokines and their receptors: roles in immunomodulation [J]. *Viruses*, 2012, 4 (11): 2448-2470.
- 28 Engel P, Angulo A. Viral immunomodulatory proteins: usurping host genes as a survival strategy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 738: 256-276.
- 29 Tomasec P, Braud VM, Rickards C, et al. Surface expression of HLA-E an inhibitor of natural killer cells enhanced by human cytomegalovirus gpUL40 [J]. *Science*, 2000, 287 (5455): 1031.
- 30 Söderberg-Nauclér C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 (1): 101.
- 31 Hsieh AH, Zhou YJ, Liang CT, et al. Fragment of tegument protein pp65 of human cytomegalovirus induces autoantibodies in BALB/c mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13 (5): R162.
- 32 Liu Y, Mu R, Gao YP, et al. A cytomegalovirus peptide-specific antibody alters natural killer cell homeostasis and is shared in several autoimmune diseases [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19 (3): 400-408.
- 33 Janahi E, Das S, Bhattacharya SN, et al. Cytomegalovirus aggravates the autoimmune phenomenon in systemic autoimmune diseases [J]. *Microb Pathol*, 2018, 120: 132-139.
- 34 Luisi K, Sharma M, Yu D. Development of a vaccine against cytomegalovirus infection and disease [J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 23: 23-29.
- 35 Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review [J]. *Virol J*, 2008, 5: 47.
- 36 Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments [J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4 (12): 725-738.
- 37 Razonable RR. Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2013, 27 (2): 317-342.
- 38 Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33 (9): e13512.
- 39 Hiskey L, Madigan T, Ristagno EH, et al. Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients: A review [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1039938.

- 40 Ross SA, Novak Z, Pati S, et al. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2011, 11(5):466-474.
- 41 Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1986, 65(2):124-134.
- 42 Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 4):S78-S86.
- 43 Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(4):703-727.
- 44 Caliendo AM, St George K, Kao SY, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(6):2122-2127.
- 45 Suga K, Nishiwaki A, Nakamura T, et al. Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) pp65 antigenemia in the prediction of CMV infection during immunosuppressive therapy for rheumatic disease[J]. *Rheumatol Int*, 2022[Online ahead of print].
- 46 Yoshihara R, Komai T, Shoda H, et al. Elevation of cytomegalovirus antigenemia predicts serious infection and death in patients receiving immunosuppressive therapies for autoimmune diseases[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(11):1534-1540.
- 47 Hernando S, Folguez L, Lumbres C, et al. Comparison of cytomegalovirus viral load measure by real-time PCR with pp65 antigenemia for the diagnosis of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(9):4094-4096.
- 48 Kwon S, Jung BK, Ko SY, et al. Comparison of quantitation of cytomegalovirus DNA by real-time PCR in whole blood with the cytomegalovirus antigenemia assay[J]. *Ann Lab Med*, 2015, 35(1):99-104.
- 49 Weinberg A, Hodges TN, Li S, et al. Comparison of PCR, antigenemia assay, and rapid blood culture for detection and prevention of cytomegalovirus disease after lung transplantation[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(2):768-772.
- 50 Martiny PB, de-Paris F, Machado AB, et al. Comparison of the performance of polymerase chain reaction and pp65 antigenemia for the detection of human cytomegalovirus in immunosuppressed patients[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2011, 44(3):286-289.
- 51 Goyal G, Zinger T, Warfield D, et al. The Trends of Immunohistochemistry for Tissue-Invasive Cytomegalovirus in Gastrointestinal Mucosal Biopsies[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(3):360-365.
- 52 Morishita M, Sada KE, Matsumoto Y, et al. Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7):e0218705.
- 53 Sekiguchi A, Inoue Y, Yamazaki S, et al. Demographic and clinical characteristics of cytomegalovirus reactivation in dermatomyositis[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(8):876-881.
- 54 Hanaoka R, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Reactivation of cytomegalovirus predicts poor prognosis in patients on intensive immunosuppressive treatment for collagen-vascular diseases[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(3):438-445.
- 55 Qin L, Qiu Z, Hsieh E, et al. Association between lymphocyte subsets and cytomegalovirus infection status among patients with systemic lupus erythematosus: A pilot study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39):e16997.
- 56 Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(2):70-75.
- 57 Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series; #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(9):707-719.
- 58 De Clercq E, Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(3):695-747.
- 59 Hakki M. Moving Past Ganciclovir and Foscarnet: Advances in CMV Therapy[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(2):90-102.
- 60 Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, et al. Combined immunosuppressive therapy provides favorable prognosis and increased risk of cytomegalovirus reactivation in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(5):483-489.
- 61 Lim CC, Mok I, Choo J. Letter to the Editor: Time for cost-effectiveness studies for preventive strategies applied according to risk of cytomegalovirus-related morbidity and mortality in ANCA-associated vasculitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(7):2011-2012.
- 62 Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(9):1373-1378.

(2023-02-21 收稿)