

# 造血干细胞移植后巨细胞病毒感染防治进展

林遐 吴秉毅

**【摘要】** 造血干细胞移植后的巨细胞病毒感染是移植后最常见的感染并发症之一,引起较高的移植后死亡率。近年来,随着移植后巨细胞病毒感染的预防和抢先治疗措施的应用,巨细胞病毒感染治疗效果与预后都大为改善。本文将着重对移植后巨细胞病毒感染的防治进展综述如下。

**【关键词】** 造血干细胞移植; 巨细胞病毒; 防治进展

**Progress of prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection after stem cell transplantation** LIN Xia, WU Bing-yi. Department of Hematology, ZhuJiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: WU Bing-yi, Email: wubingyi@aliyun.com

**【Abstract】** Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most frequent infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation (SCT) resulted in high posttransplantation mortality. The effect of treatment and prognosis have improved with the application of prophylaxis and preemptive treatment of CMV infection after SCT recently. We reviewed the related literatures on the prophylaxis and treatment of CMV infection after SCT in this paper.

**【Key words】** Hematopoietic stem cell transplantation; Cytomegalovirus; Prophylaxis and treatment progress

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)属于人疱疹病毒 $\beta$ 亚型,是一种双链DNA病毒。它主要通过体液以及垂直感染传播,具有组织和细胞嗜性。CMV在我国流行广泛,成人CMV抗体阳性率可达60%~100%。造血干细胞移植后的患者,由于移植前骨髓抑制的预处理方案,移植去T细胞处理及移植后大量免疫抑制剂的使用预防移植物抗宿主病(GVHD),使得其在免疫重建前会出现免疫低下的现象,各种机会性感染增加,其中移植后CMV病毒感染是移植后最常见的感染并发症之一<sup>[1]</sup>。CMV感染一般发生在移植后3个月内,可引起CMV肠炎、CMV间质性肺炎等疾病,其中CMV间质性肺炎具有很高的死亡率<sup>[2]</sup>。近年来,随着诊断技术的提高及防治措施的改进,移植后CMV感染的风险性明显降低。现将有关研究进展陈述如下。

## 一、移植后CMV感染危险因素

1. 年龄:有国外研究表明<sup>[3]</sup>,在老年患者中,移植后CMV抗原血症(CMVpp65)发生率明显增多,且CMV间质性肺炎在年龄较大患者(年龄>40岁)中的发生率也相应增高。原因可能是由于年龄增大,移植后机体免疫重建的速度减慢,免疫低下状态持续时间长,此外年龄大的患者对于预处理方案的肺部毒性损伤作用更敏感,因而更容易受到CMV的侵犯。

2. 急性移植物抗宿主病(aGVHD): aGVHD是移植后并发的多系统损伤的全身性疾病,一般发生在移植后3个月内。Trenschel等<sup>[4]</sup>认为aGVHD II~III度是移植后CMV血症与CMV病发生的独立危险因素之一,但明确的机制尚不清楚。有

研究示<sup>[5]</sup>CMV特异性细胞毒性T细胞在CMV感染控制中可能起着重要作用,而aGVHD的发生以及免疫抑制的治疗限制了该特异性细胞毒性T细胞生长,因而CMV的感染机会增加。

3. 移植类型:目前可以用于干细胞移植的主要有骨髓,外周血干细胞以及脐带血。Trenschel等<sup>[4]</sup>研究指出相对骨髓移植来说,外周血干细胞移植后的持续性CMV血症与CMV间质性肺炎的发生率明显下降,这可能是由于不同移植物移植后的免疫重建时间不同:外周血干细胞>骨髓>脐带血。另外,Boeckh等<sup>[6]</sup>报道了接受自体干细胞移植的患者CMV病的发生率低于异体干细胞移植的患者。

4. CMV血清学状态:CMV血清学状态即CMV-IgG(+)与(-)是干细胞移植后的CMV病发生以及死亡的主要危险因素之一<sup>[1]</sup>。Nichols等<sup>[7]</sup>研究表明接受CMV血清阳性供者移植物的受者移植后的死亡风险是最高的。血清阴性的患者若接受血清阳性供者的移植物,则移植后CMV的感染率大约在20%~30%<sup>[8]</sup>。

5. 其他:其他移植后CMV感染的危险因素还包括移植前的疾病进展、移植后高剂量的CD34<sup>+</sup>T细胞的输入以及类固醇治疗等。

## 二、移植后CMV感染的诊断

移植后CMV感染引起的CMV血症诊断为移植后无症状的CMV抗原血清反应阳性或CMV DNA阳性。CMV病的诊断除了CMV抗原血清反应为阳性外,同时还要伴有相应临床症状与体征或受感染组织病毒培养阳性。目前的诊断技术有病毒培养、CMV标志物检测以及血清学诊断。

1. 病毒培养:病毒培养最可靠,特异性最强,是传统的金标准。但是由于灵敏度低,不能用于CMV早期检测<sup>[8]</sup>,临床应

用受到限制。

2. CMV 标志物检测: 目前 CMV 标志物的检测中应用比较广泛的是 CMV pp65 抗原与 CMV-DNA 的检测。Bhatia 等<sup>[9]</sup>研究示 CMV pp65 抗原检测的灵敏度为 89.18%, 特异性为 100%, 因而 pp65 抗原的检测可早期诊断 CMV 感染, 同时还可用于监测抗病毒治疗的效果。而 PCR 定量技术测定 CMV-DNA 相比 pp65 抗原检测更灵敏, 重复性更好<sup>[10]</sup>。

3. 血清学诊断: CMV 血清学诊断结果, 抗 CMV IgM 阳性是原发感染或活动性感染的标志, 抗 CMV IgG 阳性则表示既往感染, 一般会终身存在。由于抗体出现比较晚, 该方法早期诊断的意义不大<sup>[11]</sup>。

### 三、移植后 CMV 感染的预防

移植后 CMV 感染的预防主要是针对有 CMV 感染高风险的患者, 包括 CMV 血清阳性的患者, 以及 CMV 血清阴性的患者接受血清阳性供者的移植物或血制品。目前感染的预防可从以下几个方面着手。

1. 供者选择: 对于 CMV 血清阴性的患者, 原则上要尽可能选择 CMV 血清阴性的供者<sup>[12]</sup>。这种供受者血清型组合的患者 CMV 感染以及 CMV 病发生的危险性明显低于其他血清型组合的患者, 主要的感染途径是输血<sup>[13]</sup>。对于血清阳性的患者在供者选择方面是有争议的, 目前尚无定论。

供者选择相关因素除了 CMV 血清学状态外, 还包括 HLA 配型、年龄、血型等, 如果有多个供者可供选择, Boeckh 等<sup>[12]</sup>建议如果供者与受者在 HLA-A、HLA-B 或者 HLA-DR 主要位点相吻合, 即使血清阳性, 也优先考虑该配型的供者。而对于年龄和血型来说, 则 CMV 血清学状态应该首先作为移植参考。

2. 去白细胞处理: 去白细胞处理主要是通过过滤的方法达到去除血制品中白细胞, 减少 CMV 输血途径感染的目的。传统上主要是通过筛选 CMV 血清阴性的血制品来预防 CMV 感染, 但是这种筛选技术难度大, 人力物力耗费多, 而且由于某些地区 CMV 感染发病率高, 获取 CMV 血清阴性的血制品较为困难。Ljungman 等<sup>[14]</sup>报道了在干细胞移植中, 供受者血清均为阴性的移植患者使用去白细胞处理的血制品可以达到同 CMV 阴性筛选一样的低 CMV 感染风险。因而去白细胞处理的血制品成为了另外一种预防 CMV 输血途径感染发生的选择。

3. 免疫球蛋白: 免疫球蛋白在 CMV 感染预防的使用一直有很大的争议。有一些研究表明免疫球蛋白能够减少细菌感染、非 CMV 相关的间质性肺炎以及 aGVHD 的发生, 而其他研究却没有得出相似的结果。Ruutu 等<sup>[15]</sup>发现 CMV 血清阴性的患者接受血清阳性的移植物或血制品后, 高剂量静脉注射丙球蛋白并不能降低移植后 CMV 感染的风险。除此之外, Boeckh 等<sup>[16]</sup>研究结果得出使用抗 CMV 特异性单克隆抗体 (MSL-109) 并不能减少 CMV 感染及 CMV 病的发生。因而目前免疫球蛋白预防很少应用临床。

4. 抗病毒药物预防: 目前临床上用于预防 CMV 的抗病毒药物主要有更昔洛韦、阿昔洛韦及膦甲酸钠 (可耐), 此外还有缙更昔洛韦及马立巴韦等。

更昔洛韦作为 DNA 聚合酶的抑制剂, 在体内能够抑制病毒

DNA 的复制, 达到抗病毒感染的效果。Winston 等<sup>[17]</sup>研究指出移植前后静脉注射更昔洛韦, 能够减少 CMV 感染的发生率。相同的结果在许多研究中也得到证实<sup>[18-20]</sup>。更昔洛韦虽然预防效果好, 但使用后有一个非常严重的骨髓抑制不良反应, 使得其他的细菌以及真菌的感染概率增加<sup>[19,21]</sup>。不过这种骨髓抑制现象是可逆的, 一般在调整剂量或者暂时停药后, 等粒细胞数量缓慢回升, 仍然可以继续使用更昔洛韦治疗。此外, 还可选择粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 联合治疗减少不良反应影响。有研究<sup>[22]</sup>建议更昔洛韦同抗 CMV 免疫球蛋白联合用药可以减少更昔洛韦剂量, 从而减轻骨髓抑制的不良反应, 目前尚未得到确证。Winston 等<sup>[17]</sup>还指出使用更昔洛韦预防并不能减少移植后间质性肺炎的发生率, 其中可能原因是由于移植后自发的间质性肺炎占有所有移植后肺炎的一半以上<sup>[23]</sup>, 而更昔洛韦对此治疗是无效的。

阿昔洛韦的作用机制同更昔洛韦是相同的。Meyers 等<sup>[24]</sup>报道了 CMV 血清阳性的患者在移植前后静脉注射高剂量阿昔洛韦后, CMV 感染及 CMV 病发生率减少, 且生存率得到改善, 但机制不明。

其他药物, 如膦甲酸钠, 一般适用于对更昔洛韦的骨髓抑制不良反应无法耐受的患者, 但是有严重的肾毒性; 缙更昔洛韦是属于更昔洛韦的前药, 目前尚无明确的研究报道其疗效; 马立巴韦属于近年刚出现的一种新型抗病毒药物, 它的主要作用机制是抑制病毒 DNA 整合以及抑制病毒衣壳从宿主细胞内的脱出, 在体外试验中, 对那些抗 CMV 药物耐药的菌株仍有活性。而且它可口服, 没有肾毒性和骨髓抑制的不良反应。在 2008 年的临床 II 期试验中<sup>[25]</sup>马立巴韦能明显降低移植后 CMV 感染及 CMV 病的危险性, 且不良反应轻。但 09 年的临床 III 期试验<sup>[26]</sup>未达到预期结果, 所以尚不能作为预防 CMV 感染的推荐药物。

### 四、移植后 CMV 感染的治疗

1. 抢先治疗 (preemptive therapy): 近几年抢先治疗的应用已使移植后的患者 CMV 病发生率和死亡率显著的降低, 同时感染的治疗周期缩短, 不良反应相对减轻<sup>[27]</sup>。抢先治疗是指当移植后首次出现 CMV 抗原血症或病毒血症时, 即刻进行抗病毒治疗。抢先治疗的成功绝大部分决定于 CMV 病发生前的早期血中 CMV 的发现<sup>[12]</sup>。如果未监测到病毒就实施治疗, 可能会使部分患者得到不必要的治疗, 反而会因药物的不良反应而增加患其他细菌或真菌感染的概率, 而过迟接受治疗, 则会影响抗病毒治疗的效果, 因而进行抢先治疗的时机很重要。通常当 CMV pp65 抗原试验或者 PCR 定量测定 CMV-DNA 阳性时, 则可以开始实施抢先治疗。但偶然因素下某些患者的 CMV 病并不首先表现为 CMV 抗原血症或是病毒血症, 因而失去治疗的最佳时机。有国外研究<sup>[29]</sup>认为初始的病毒载量可预测 CMV 病和非复发性死亡率的危险性。部分国外医疗机构选择使用 PCR 技术测定 CMV 病毒载量相对初始病毒载量的增长量作为抢先治疗开始的标志<sup>[12]</sup>, 但是由于 PCR 的高灵敏性, 需要鉴别其中一些假阳性的病毒增长。

移植后患者的免疫重建需要经历两个时期。移植 100 d 内,

主要为NK细胞、B细胞及部分CD8<sup>+</sup>T细胞的恢复,而移植100d后CD4<sup>+</sup>T细胞和大部分CD8<sup>+</sup>T细胞才开始缓慢恢复,因而移植100d前后机体抗病毒免疫的能力是不同的,相应的抢先治疗方案也不同。根据2009年CIBMTR病毒预防指南<sup>[29]</sup>,移植后100d内的抢先治疗适用于移植后CMV感染高风险的自体干细胞移植的患者以及移植后首次检测到CMV抗原血症或病毒血症的异基因干细胞移植患者,首选更昔洛韦5mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>静脉注射诱导治疗每天2次,持续7~14d,维持治疗每天1次直到连续两次检测阴性为止;而移植100d后的抢先治疗适用于患者连续两次CMV病毒血症或PCR检测阳性,包括所有接受异基因造血干细胞移植,因GVHD接受过类固醇治疗或所有在移植后100d内接受过CMV抗病毒治疗的患者,首选为更昔洛韦5mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>静脉注射诱导治疗每天2次,持续7~14d,维持治疗每天1次持续1~2周或者检测阴性为止。此外,抢先治疗的同时,必须配合定期的CMV抗原或病毒的监测,监督抗病毒治疗的疗效。

2. 难治性CMV感染治疗:难治性CMV感染是指经14d正规抗病毒治疗,CMV抗原血症或DNA血症仍持续阳性,或者CMVDNA的拷贝数增加或无变化。这可能是由于长时间低剂量的药物用量、药物不良反应引起的机体免疫低下及CMV病毒DNA突变而产生的耐药现象<sup>[12]</sup>。大约有10%的CMV病患者会出现这种情况。出现耐药后,一般采取的措施为提高更昔洛韦剂量至15mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。Feuchtinger等<sup>[30]</sup>研究发现小剂量过继性CMV特异性T细胞治疗可降低难治性CMV患者体内的病毒DNA拷贝数,可作为难治性CMV感染及CMV病的治疗方法。

#### 五、移植后的白血病复发

虽然移植后CMV感染及CMV病的发生会导致移植后的高死亡率,但是Elmaagacli等<sup>[31]</sup>研究发现在急性髓系白血病患者中,供受者CMV血清阳性或者移植后早期或晚期的CMV抗原血症出现可以缓慢持续地降低白血病复发的危险性,改善总生存率,提出与病毒抗白血病效应相关的假设,但目前结论同机制均有待证实。

#### 六、展望

随着移植技术的不断进步,越来越多的血液肿瘤患者有条件接受造血干细胞移植,相应移植后的CMV感染数量也在增多。虽然在过去的几十年里,针对移植后的CMV感染,抗病毒药物预防以及抢先治疗的应用较以前已经降低了移植后CMV感染和CMV病发生的危险性,但是治疗的抗病毒药物种类有限,且不良反应也明显,因而需要探寻另外的处理方法来降低移植后CMV感染和CMV病的发生率,改善预后。相信随着研究的进展,移植后CMV感染的防治会进一步的提高和完善。

#### 参 考 文 献

- [1] Meyers JD, Flourmoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis*, 1986, 153: 478-488.
- [2] Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood*, 1994, 83: 2392-2398.
- [3] Bacigalupo A, Tedome E, Isaza A, et al. CMV-antigenemia after allogeneic bone marrow transplantation: correlation of CMV-antigen positive cell numbers with transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16: 155-61.
- [4] Bacigalupo A, Tedone E, Isaza A, et al. Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25: 665-672.
- [5] Miller W, Flynn P, McCullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, 1986, 67: 1162-1167.
- [6] Boeckh M, Stevens-Ayers T, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia after autologous marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *J Infect Dis*, 1996, 174: 907-912.
- [7] Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*, 2002, 185: 273-282.
- [8] Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11: 533-554.
- [9] Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, et al. Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *J Assoc Physicians India*, 2004, 52: 297-300.
- [10] Griscelli F, Barrois M, Chauvin S, et al. Quantification of human cytomegalovirus DNA in bone marrow transplant recipients by real-time PCR. *J Clin Microbiol*, 2001, 39: 4362-4369.
- [11] SY Y, YP C. The development of laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Foreign Medical Sciences Section of Pediatric*, 2005, 32: 284-287.
- [12] Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*, 2009, 113: 5711-5719.
- [13] Bowden RA, Sayers M, Flourmoy N, et al. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1986, 314: 1006-1010.
- [14] Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, et al. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34: 347-350.
- [15] Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19: 233-236.
- [16] Boeckh M, Bowden RA, Storer B, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of a cytomegalovirus-specific monoclonal antibody (MSL-109) for prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7: 343-351.
- [17] Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med*, 1993, 118: 179-184.
- [18] Griffiths P, Whitley R, Snyderman DR, et al. Contemporary management of cytomegalovirus infection in transplant recipients: guidelines from an IHMF workshop, 2007. *Herpes*, 2008, 15: 4-12.
- [19] Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at

- engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*, 1996, 88: 4063-4071.
- [20] Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, et al. Randomized comparison of oral valgacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 749-758.
- [21] Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, et al. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood*, 1997, 90: 2502-2508.
- [22] Rubin RH, Lynch P, Pasternack MS, et al. Combined antibody and ganciclovir treatment of murine cytomegalovirus-infected normal and immunosuppressed BALB/c mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33: 1975-1979.
- [23] Weiner RS, Bortin MM, Gale RP, et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Ann Intern Med*, 1986, 104: 168-175.
- [24] Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1988, 318: 70-75.
- [25] Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood*, 2008, 111: 5403-5410.
- [26] Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11: 284-292.
- [27] Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*, 1995, 86: 2815-2820.
- [28] Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*, 2000, 355: 2032-2036.
- [29] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 1143-1238.
- [30] Feuchtinger T, Opher K, Bethge WA, et al. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood*, 2010, 116: 4360-4367.
- [31] Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 2011, 118: 1402-1412.

(收稿日期: 2013-10-12)

(本文编辑: 梁雷)

林遐, 吴秉毅. 造血干细胞移植后巨细胞病毒感染防治进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (24): 11705-11708.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中华医学会