DOI:10.16016/j.1000-5404.202005126

缬更昔洛韦抢先治疗异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒血症的临床研究

陆 铉,严 晗,夏凌辉 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所

[**摘要**] **目的** 比较缬更昔洛韦和常规抗病毒药物(更昔洛韦或膦甲酸钠)在异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)血症抢先治疗的疗效,评估缬更昔洛韦在抢先治疗策略中的临床应用价值。**方法** 回顾性分析2017年12月至2019年4月在华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病学研究所行allo-HSCT患者139例,按照移植前预处理方案中抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)的总剂量,分为无ATG组($n=28$)、低剂量ATG(≤6 mg/kg)组($n=73$)和高剂量ATG(>6 mg/kg)组($n=38$)。采用实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR)技术检测外周血CMV-DNA水平。对发生CMV血症(CMV-DNA>400拷贝数/mL)的患者,采用缬更昔洛韦或常规抗病毒药物(更昔洛韦或膦甲酸钠)进行抢先治疗。比较不同ATG剂量组的CMV血症发生率和各组治疗后CMV-DNA转阴率、转阴中位时间。**结果** allo-HSCT后共有52例患者发生CMV血症,感染率为37.4%(52/139)。无ATG组、低剂量ATG组和高剂量ATG组移植后100 d内CMV感染率分别为14.3%、34.2%、50.0%,差异有统计学意义($P=0.011$)。52例发生CMV血症的患者中,使用缬更昔洛韦组(20例)和使用常规抗病毒药物组(32例)患者CMV-DNA转阴率均为100%,但缬更昔洛韦组患者外周血CMV-DNA转阴的中位时间显著少于常规抗病毒药物组(21 d *vs* 31 d,$P=0.022$)。高剂量ATG组共有19例患者出现CMV血症,使用缬更昔洛韦组(6例)患者外周血CMV-DNA转阴的中位时间少于常规抗病毒药物组(13例)患者,差异有统计学意义(7 d *vs* 35 d,$P<0.001$)。**结论** allo-HSCT患者发生CMV血症,使用缬更昔洛韦方案进行抢先治疗可有效缩短CMV-DNA转阴的时间,加速清除外周血中的CMV。在移植期间使用大剂量ATG的患者采用缬更昔洛韦疗效更为显著。

[**关键词**] 巨细胞病毒血症;异基因造血干细胞移植;缬更昔洛韦;抢先治疗;抗胸腺细胞球蛋白
[**中图法分类号**] R512.99; R617; R978.7 [**文献标志码**] A

Valganciclovir for cytomegalovirus preemptive therapy in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LU Xuan, YAN Han, XIA Linghui Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province, 430022, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the clinical value of valganciclovir in preemptive treatment of cytomegalovirus (CMV) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) by comparing the efficacy of the drug with other conventional antiviral drugs (ganciclovir or foscarnet sodium). **Methods** Clinical data of 139 patients who received allo-HSCT in our institute from December 2017 to April 2019 were collected and retrospectively analyzed. According to conditioning regimen and graft versus host disease (GVHD) prophylactic regimen on dosage of antithymocyte globulin (ATG), the patients were divided to ATG-free group ($n=28$), and low- (≤6 mg/kg, $n=73$) and high-dose ATG groups (>6 mg/kg, $n=38$).

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金(81500109)
[**通信作者**] 夏凌辉,电话:(027) 85726003,E-mail: linghuixia@hust.edu.cn

Real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) was performed to detect the peripheral blood level of CMV-DNA after transplantation. For the patients having CMV viremia (CMV-DNA >400 copies/mL), valganciclovir and ganciclovir or foscarnet sodium were employed for preemptive treatment. The incidence of CMV viremia, and clearance rate and median time of plasma CMV-DNA were compared among the different dose ATG group and conventional drug group. **Results** CMV viremia was observed in 52 patients, with an incidence of 37.4% (52/139). Within 100 d after transplantation, the incidence of CMV viremia was 14.3%, 34.2% and 50.0%, respectively, in the ATG-free group, low- and high-dose ATG groups ($P=0.011$). Among these 52 patients, the clearance rate of plasmic CMV-DNA was 100% in both valganciclovir group ($n=20$) and conventional antiviral group ($n=32$). However, the median time of CMV-DNA clearance was significantly shorter in the valganciclovir group than the conventional antiviral group (21 *vs* 31 d, $P=0.022$). In the high-dose ATG group, the median time of clearance of plasma CMV-DNA was significantly shorter in the valganciclovir group (6 cases) than the conventional antiviral group (13 cases) (7 *vs* 35 d, $P<0.001$). **Conclusion** Preemptive treatment with valganciclovir can effectively shorten the time and accelerate the clearance of plasma CMV-DNA in patients after allo-HSCT, especially in those patients receiving high-dose ATG before transplantation.

[**Key words**] cytomegalovirus viremia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; valganciclovir; preemptive therapy; antithymocyte globulin

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81500109). Corresponding author: XIA Linghui, Tel: 86-27-85726003, E-mail: linghuixia@hust.edu.cn

自1957年首例异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)成功开展以来,造血干细胞移植技术取得了极大的进展,抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)等免疫抑制剂的使用使亲缘单倍体移植逐渐成为主流,但是免疫抑制剂的使用亦增加了移植患者感染的概率[1-2]。巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)是影响造血干细胞移植患者的重要病毒病原体,CMV血症(CMV-DNA>400拷贝数/mL)通常发生在移植后100 d内,且伴有免疫抑制状态。CMV血症如果进一步发展成为CMV病,临床上可表现为急性病毒综合征和组织浸润性疾病,例如肺炎、肝炎和肠炎等,进展快,死亡率高[3-4]。因此在预防CMV感染用药的基础上,多数移植中心已开始采取抢先治疗策略,即对CMV-DNA阳性而无临床症状者进行提前干预性治疗,降低CMV病发生率。目前国内多通过静脉使用更昔洛韦或膦甲酸钠来治疗CMV血症[5-6]。尽管静脉用药的抢先治疗策略是有效的,但仍可能引起全血细胞减少、肾损伤等不良反应,且使用不便。口服缬更昔洛韦抢先治疗CMV血症在国外应用较为成熟,但是在国内尚未完全普及。因此,本研究回顾性评估使用口服缬更昔洛韦抢先治疗CMV血症患者的疗效,并与接受静脉注射更昔洛韦或膦甲酸钠的患者进行了比较。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2017年12月至2019年4月在本院血液病学研究所行allo-HSCT的139例患者资料。男性91例,女性48例,中位年龄31(7~62)岁,其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL) 30例,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) 41例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS) 31例,重症再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)28例,其他类型恶性血液病9例;亲缘全相合移植36例,亲缘单倍体移植99例,非血缘移植患者4例。按照移植前预处理方案中抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)的总剂量,分为无ATG组($n=28$)、低剂量ATG(≤6 mg/kg)组($n=73$)、高剂量ATG(>6 mg/kg)组($n=38$)。

1.2 移植前预处理方案

根据患者适应证和供者类型选择相应的预处理方案:ALL患者接受白消安(busulfan, BU)、环磷酰胺(cyclophosphamide,CY)和依托泊苷(etoposide,VP16)(BU/CY/VP16)联合化疗方案或全骨髓照射(total marrow irradiation,TMI)加环磷酰胺(TMI/CY)联合方案;AML患者接受改良BU/CY方案;MDS患者使用地

西他滨、阿糖胞苷、白消安和环磷酰胺联合化疗方案;单倍体移植或非亲缘移植使用 ATG(即复宁,4~7.5 mg/kg);SAA 患者使用 BU/CY 联合 ATG(即复宁,10 mg/kg)方案。

1.3 GVHD 的预防和移植相关治疗

全相合移植患者采用环孢素 A 加短程甲氨蝶呤方案,亲缘单倍体移植和非亲缘移植患者采用他克莫司、短程甲氨蝶呤、霉酚酸酯、巴利昔单抗联合方案。移植相关治疗:所有患者自进层流仓后常规给予口服莫西沙星肠道消毒、复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子菌感染、氟康唑预防真菌感染,干细胞输注前给予静脉注射更昔洛韦预防病毒感染。

1.4 CMV 感染预防和监测

移植前供受者均进行 CMV-DNA 及 CMV 抗体检测,评价移植前 CMV 感染状态;所有患者于进层流仓当天至移植前 1 d 静脉注射更昔洛韦 5 mg/kg,q12h 预防 CMV 感染;自造血干细胞回输后开始采用实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR)技术监测外周血中 CMV-DNA 拷贝数,每周 1 次直至移植后 3~6 个月,如出现阳性(CMV-DNA>400 拷贝数/mL)则每周监测 2 次直至连续 2 次阴性(CMV-DNA<400 拷贝数/mL)。

1.5 CMV 血症和 CMV 病的诊断

CMV 血症:仅在血液中通过 RQ-PCR 测定 CMV-DNA>400 拷贝数/mL,无临床症状。CMV 病:血液中 CMV-DNA>400 拷贝数/mL 同时具有相应的临床表现,或在特定感染器官、组织中分离到 CMV[7]。

1.6 CMV 感染的治疗

患者诊断为 CMV 血症,即尽快开始抢先治疗。根据血常规的情况以及经济状况选择口服缬更昔洛韦 900 mg,q12h 或常规抗病毒药物(静脉滴注更昔洛韦 5 mg/kg,q12h 或膦甲酸钠 60 mg/kg,q12h)。用药时间至少 2 周,CMV-DNA 连续 2 次阴性后停药。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。不同移植类型的组间比较用χ^2检验;不同类型患者 CMV 血症发生率、CMV-DNA 转阴率等与时间相关分析用 Kaplan-Meier 曲线表示。$P<0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMV 感染发生情况

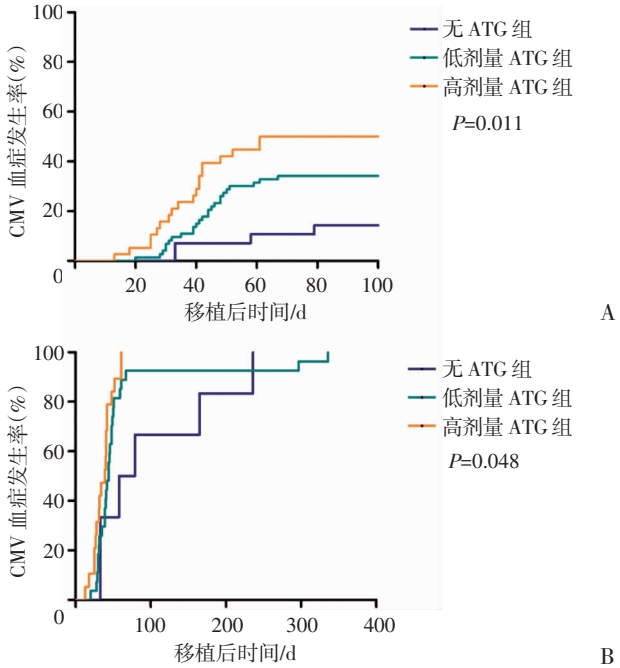
139 例患者行 allo-HSCT 后,随访期内 CMV 血症检出 52 例,感染率为 37.4%(52/139),首次检测出 CMV-DNA 阳性的中位时间为移植后+41(13~336) d,48 例发生在移植后 100 d 以内,占全部 CMV 感染病例的 92.3%(48/52)。所有 CMV 血症患者经过抢先治疗,没有进一步发展为 CMV 病。不同移植类型、不同年龄段、接受不同剂量 ATG 的患者 CMV 血症发生率差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。移植患者的基本特征及移植后 100 d 内 CMV 感染情况见表 1。

表 1 allo-HSCT 患者特征及 CMV 感染情况

特征	总数/例	CMV 阴性/例	CMV 阳性/例	阳性率	P 值
性别					0.593
男	91	61	30	0.330	
女	48	30	18	0.375	
基础疾病					0.086
ALL	30	22	8	0.267	
AML	41	31	10	0.244	
MDS	31	15	16	0.516	
SAA	28	16	12	0.429	
其他	9	7	2	0.222	
移植类型					0.008
亲缘全相合	36	31	5	0.139	
亲缘单倍体	99	57	42	0.424	
非亲缘	4	3	1	0.250	
年龄/岁					0.103
<18	21	11	10	0.476	
18~40	71	44	27	0.380	
>40	47	36	11	0.234	
ATG 使用					0.011
无 ATG	28	24	4	0.143	
低剂量 ATG	73	48	25	0.342	
高剂量 ATG	38	19	19	0.500	
中性粒细胞恢复时间/d					0.909
≤10	57	37	20	0.351	
>10	82	54	28	0.341	
血小板恢复时间/d					0.371
≤10	36	21	15	0.417	
>10	99	66	33	0.333	

2.2 不同剂量 ATG 组的 CMV 血症感染情况

无 ATG 组、低剂量 ATG 组和高剂量 ATG 组在移植后 100 d 内 CMV 血症发生率分别为 14.3%、34.2%、50.0%,差异有统计学意义($P=0.011$)。全部 52 例发生 CMV 血症的患者中,无 ATG 组、低剂量 ATG 组和高剂量 ATG 组首次检测出 CMV-DNA 阳性的中位时间分别为移植后 58、44、39 d,差异有统计学意义($P=0.048$,图 1)。



A:139 例患者中各组移植后 100 d 内 CMV 血症累积发生率;B:52 例 CMV 血症患者中各组 CMV 血症累积发生率

图 1　不同剂量 ATG 组 allo-HSCT 患者的 CMV 血症发生率

2.3　各组 CMV 血症抢先治疗及转归情况

各组 CMV 血症抢先治疗策略见表 2。52 例发生 CMV 血症的患者中,20 例 CMV 血症患者应用缬更昔洛韦进行抢先治疗后 CMV-DNA 均转阴,中位转阴时间为 21 d;32 例使用常规方案进行抢先治疗的患者 CMV-DNA 均转阴,中位转阴时间为 31 d,两者的 CMV-DNA 转阴中位时间差异有统计学意义(P=0.022,图 2)。

表 2　不同 ATG 剂量组 CMV 感染情况及抢先治疗策略(例)

组别	CMV 阳性	缬更昔洛韦	常规方案
无 ATG 组	6	3	3
低剂量 ATG 组	27	11	16
高剂量 ATG 组	19	6	13
总计	52	20	32

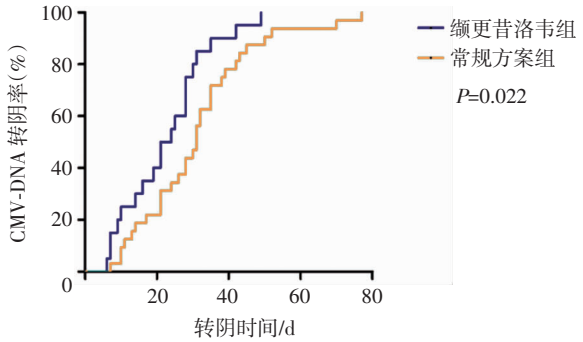
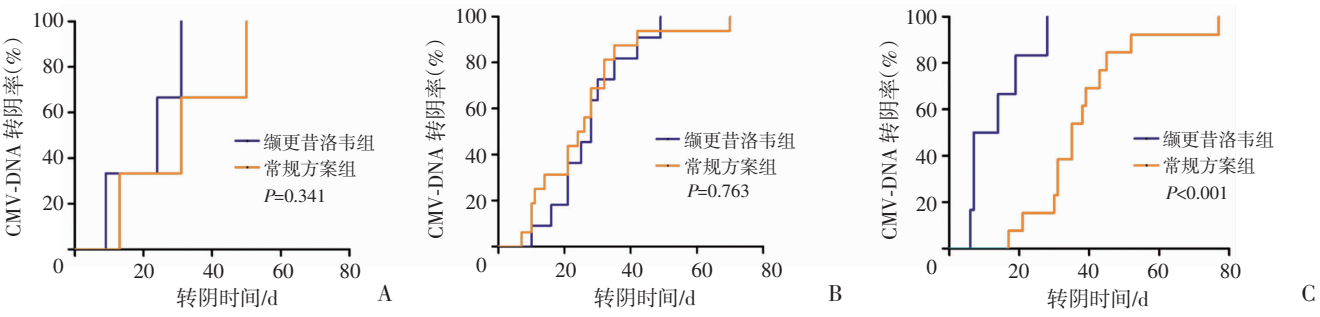


图 2　CMV 血症患者使用不同抢先治疗策略后的 CMV-DNA 转阴率

无 ATG 组中使用缬更昔洛韦和常规抗病毒药物抢先治疗的患者,CMV-DNA 中位转阴时间分别为 24 d 和 31 d,差异无统计学意义(P=0.341);低剂量 ATG 组中,使用缬更昔洛韦和常规抗病药物抢先治疗的患者,CMV-DNA 中位转阴时间分别为 28 d 和 24 d,差异无统计学意义(P=0.763);高剂量 ATG 组中,使用缬更昔洛韦和常规抗病毒药物抢先治疗的患者,CMV-DNA 中位转阴时间分别为 7 d 和 35 d,差异有统计学意义(P<0.001);见图 3。

2.4　不良反应

使用更昔洛韦或膦甲酸钠的患者中,有 8 例出现不同程度的骨髓抑制,表现为已经恢复的中性粒细胞和血小板再度下降。缬更昔洛韦治疗的患者表现出良好的耐受性,未观察到与药物明显相关的血细胞减少、肾功能损伤等副作用。



A:无 ATG 组;B:低剂量 ATG 组;C:高剂量 ATG 组

图 3　不同 ATG 剂量组的 CMV 血症患者使用缬更昔洛韦和常规方案抢先治疗后的 CMV-DNA 转阴率

3 讨论

CMV 感染是异基因造血干细胞移植术后常见的并发症之一[8],一旦进展为 CMV 病,可导致多脏器疾病,是移植相关死亡的重要危险因素之一。因此,为了降低造血干细胞移植患者 CMV 感染相关疾病的发病率和病死率,基于 CMV 检测的抢先治疗策略目前被各移植中心普遍应用[6,9-12]。本中心在 CMV-DNA>400 拷贝数/mL 时即启动抗病毒治疗,研究结果显示,移植后有 37.4%的患者发生 CMV 血症,其中 92.3%发生在移植后 100 d 内。经抢先治疗后,52 例 CMV 血症患者总体转阴率为 100%。目前静脉注射更昔洛韦或者膦甲酸钠是推荐的造血干细胞移植受者 CMV 感染的标准治疗方案,但可能引起全血细胞减少和肾功能损害等不良反应[13],且患者需持续住院接受静脉注射,费用昂贵并进一步增加了交叉感染的风险。

缬更昔洛韦为更昔洛韦的前体物质,可口服使用,其生物利用度是口服更昔洛韦的 10 倍,具备良好的临床适用性,即使在肠道移植物抗宿主病导致吸收障碍的患者中,也仍具有良好的吸收效果。目前已有多项研究报道缬更昔洛韦在 allo-HSCT 受者 CMV 感染抢先治疗中具有较好疗效(73%~100%)[14-18];在一项包含了 202 例发生 CMV 血症的造血干细胞移植受者的前瞻性研究中[19],传统抗病毒药物和缬更昔洛韦疗效相当,但是传统抗病毒药物组平均住院时间为 25 d,而缬更昔洛韦组仅为 9 d,并且没有粒细胞缺乏等不良反应的发生,具备明显的优势。本研究追踪了 52 例 CMV 感染患者的抢先治疗效果,其中 20 例口服缬更昔洛韦,32 例静脉注射更昔洛韦或者膦甲酸钠等传统抗病毒药物,结果显示缬更昔洛韦组和传统抗病毒药物组的转阴率均为 100%,但是前者 CMV 转阴的中位时间为 21 d,比后者缩短了 10 d,明显节省住院时间;同时缬更昔洛韦组患者表现出良好的耐受性,未发现肾功能损害和粒细胞缺乏等不良反应,显示出缬更昔洛韦安全性良好。

近年来随着移植技术进步,亲缘单倍体移植逐渐成为国内主流的移植方式。单倍体移植 GVHD 发生率高,因此各单位广泛使用 ATG,虽然可以降低 GVHD 的发生率[20],但 ATG 衰期较长,可能导致免疫重建延迟,尤其是 CD4+T 淋巴细胞恢复延迟,容易导致 CMV 的感染[21]。本研究发现单倍体移植和高剂量 ATG 是 CMV 感染的危险因素,但高剂量 ATG 组的 CMV 感染患者使用缬更昔洛韦,其 CMV-DNA 转阴时间仅为 7 d,对比传统药物(35 d)的优势更加突出。

对于移植患者,口服缬更昔洛韦疗效肯定,能够缩短住院时间,还可居家治疗,比静脉注射传统抗病毒药物更加安全方便,同时可避免院内交叉感染。根据我国国情,缬更昔洛韦在国内没有广泛引用,很大程度上是因为其价格较昂贵。因此结合本研究结果,我们建议对移植预处理方案中使用高剂量 ATG 的单倍体移植患者优先使用缬更昔洛韦进行抢先治疗,可最大限度地发挥其临床优势,同时也可减轻一部分患者经济负担。

本研究是单中心回顾性分析,样本量相对较少,存在一定的局限性。下一步拟开展多中心前瞻性随机对照临床研究,扩大样本量监测长期临床指标,以便进一步验证缬更昔洛韦的疗效及其相关不良反应。

总之,本中心的研究结果表明,CMV 血症的移植患者口服缬更昔洛韦进行抢先治疗具备良好的治疗效果,能够有效地缩短 CMV-DNA 转阴时间,尤其适用于使用高剂量 ATG 的单倍体移植患者。

参考文献:

[1] ZHANG R, SHI W, WANG H F, *et al*. Idarubicin-intensified haploidentical HSCT with GvHD prophylaxis of ATG and basiliximab provides comparable results to sibling donors in high-risk acute leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(9): 1253-1260. DOI:10.1038/bmt.2017.100.

[2] HENIG I, ZUCKERMAN T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives[J]. Rambam Maimonides Med J, 2014, 5(4):e0028. DOI: 10.5041/RMMJ.10162.

[3] CHO S, LEE D, KIM H. 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.

[4] RUSTIA E, VIOLAGO L, JIN Z Z, *et al*. Risk factors and utility of a risk-based algorithm for monitoring cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections in pediatric recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(9): 1646-1653. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.05.014.

[5] 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 W J, WAN D M, LI L, *et al*. Clinical study of cytomegalovirus infection and preemptive therapy after allogenic

hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Exp Hematol, 2016, 24(4): 1143-1148. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.04.034.

[6] 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 C H, *et al*. Clinical study of low cytomegalovirus viral load thresholds for preemptive antiviral therapy in hematopoietic cell transplant recipients[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(3): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.008.

[7] 徐郑丽, 黄晓军, 孙于谦, 等. 巨细胞病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞治疗造血干细胞移植后难治复发性巨细胞病毒感染的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(2): 101-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.02.004.
XU Z L, HUANG X J, SUN Y Q, *et al*. Cytomegalovirus specific cytotoxic T lymphocytes for treatment of refractory cytomegalovirus infection in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Intern Med, 2015, 54(2): 101-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.02.004.

[8] CIÁURRIZ M, ZABALZA A, BELOKI L, *et al*. The immune response to Cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(21): 4049-4062. DOI: 10.1007/s00018-015-1986-z.

[9] VERDUYN LUNEL F M, RAYMAKERS R, VAN DIJK A, *et al*. Cytomegalovirus status and the outcome of T cell-replete reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(10): 1883-1887. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.009.

[10] NISHIHORI T, SHAHEEN M, EL-ASMAR J, *et al*. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Immunotherapy, 2015, 7(10): 1059-1071. DOI: 10.2217/imt.15.70.

[11] SOUSA H, BOUTOLLEAU D, RIBEIRO J, *et al*. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12): 1958-1967. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.010.

[12] RAZONABLE R R. Role of letermovir for prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(4): 286-291. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000459.

[13] AVERY R K, ARAV-BOGER R, MARR K A, *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.

[14] MARCHESI F, PIMPINELLI F, ENSOLI F, *et al*. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant[J]. Hematol Oncol, 2018, 36(2): 381-391. DOI: 10.1002/hon.2453.

[15] AZEVEDO L S, PIERROTTI L C, ABDALA E, *et al*. Cytomegalovirus infection in transplant recipients[J]. Clinics, 2015, 70(7): 515-523. DOI: 10.6061/clinics/2015(07)09.

[16] TAKAHATA M, HASHINO S, NISHIO M, *et al*. Occurrence of adverse events caused by valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation is reduced by low-dose administration[J]. Transpl Infect Dis, 2015, 17(6): 810-815. DOI: 10.1111/tid.12456.

[17] BOECKH M, GARRETT NICHOLS W, CHEMALY R F, *et al*. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): 1-10. DOI: 10.7326/M13-2729.

[18] WILHELM K, CHEMALY R, SALIBA R, *et al*. The impact of pre-transplant valganciclovir on early cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Oncol Pharm Pract, 2014, 20(4): 257-262. DOI: 10.1177/1078155213501360.

[19] BARKAM C, KAMAL H, DAMMANN E, *et al*. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Res, 2012, 2012: 874601. DOI: 10.1155/2012/874601.

[20] WALKER I, PANZARELLA T, COUBAN S, *et al*. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 164-173. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.

[21] WU J, MA H, LU C Y, *et al*. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(3): 307-313. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.07.011.

(收稿:2020-05-17;修回:2020-06-25)

(编辑 汪勤俭)