

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20194277

· 论 著 ·

异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒及多瘤病毒感染相关临床特征

吴 际¹, 郑有为¹, 黄 革¹, 刘胜男¹, 罗柳萍², 侯铁英¹

(广东省人民医院 广东省医学科学院 1. 检验科; 2. 血液科, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术后人巨细胞病毒(HCMV)和多瘤病毒(BKV和JCV)感染相关临床特征。**方法** 收集2016年6月—2017年12月共53例行allo-HSCT的恶性血液病患者临床资料。移植当天开始监测患者外周血与尿的HCMV、BKV和JCV核酸载量,每周一次至100d。分析病毒感染的发生率、发生时间、相关临床表现及危险因素。**结果** 51例患者发生病毒感染,感染率为96.23%。其中,HCMV感染率为54.72%(29/53)、BKV感染率为77.36%(41/53)、JCV感染率为28.30%(15/53)。肺部感染、急性移植抗宿主病(aGVHD)和出血性膀胱炎(HC)的发生率分别为54.72%、58.49%和20.75%。危险因素分析显示:发生aGVHD($OR = 24.61, 95\%CI: 2.30 \sim 46.24$)、预处理采用全身照射($OR = 33.39, 95\%CI: 1.57 \sim 79.13$)及使用ATG($OR = 24.77, 95\%CI: 1.16 \sim 52.58$)是影响HCMV血症的独立危险因素,HLA全相合($OR = 0.003, 95\%CI: 0.00 \sim 0.10$)可降低发生HCMV血症的风险;预处理采用全身照射($OR = 15.10, 95\%CI: 1.14 \sim 39.27$)是影响BKV尿症的独立危险因素,供受者血型相合($OR = 0.07, 95\%CI: 0.01 \sim 0.64$)可降低发生BKV尿症的风险。**结论** 移植术后应尽早监测受者血及尿中HCMV及多瘤病毒感染情况,以期及时预防及减少并发症的发生。

[关键词] 异基因造血干细胞移植术; 人巨细胞病毒; 多瘤病毒; 危险因素

[中图分类号] R552

Clinical characteristics of human cytomegalovirus and polyomavirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

WU Ji¹, ZHENG You-wei¹, HUANG Ge¹, LIU Sheng-nan¹, LUO Liu-ping², HOU Tie-ying¹

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Hematology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To explore clinical characteristics of human cytomegalovirus (HCMV) and polyomavirus (BKV and JCV) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT). **Methods** Clinical data of 53 patients with hematologic malignancies who underwent allo-HSCT from June 2016 to December 2017 were collected. HCMV, BKV and JCV loads in patients' peripheral blood and urine were monitored once a week from day 1 to day 100 after transplantation. Incidence, occurrence time, clinical manifestations, and risk factors of viral infection were analyzed. **Results** A total of 51 patients had viral infection, infection rate was 96.23%. HCMV, BKV, and JCV infection rates were 54.72% (29/53), 77.36% (41/53), and 28.30% (15/53) respectively. Incidences of pulmonary infection, acute graft-versus-host disease (aGVHD), and hemorrhagic cystitis (HC) were 54.72%, 58.49%, and 20.75% respectively. Analysis on risk factors showed that aGVHD ($OR, 24.61[95\% CI, 2.30 - 46.24]$), pretreatment with total body irradiation (TBI) ($OR, 33.39[95\% CI, 1.57 - 79.13]$), and use of antithymocyte globulin (ATG) ($OR, 24.77[95\% CI, 1.16 - 52.58]$) were independent risk factors affecting HCMV. Human leukocyte antigen (HLA) coincidence ($OR, 0.003[95\% CI, 0.00 - 0.10]$) could reduce the risk of HCMV viruria; pretreatment with TBI ($OR, 15.10[95\% CI, 1.14 - 39.27]$) was an independent risk factor for

[收稿日期] 2018-09-21

[基金项目] 广州市科技计划项目(201803010094)

[作者简介] 吴际(1984-),女(汉族),四川省达州市人,主管技师,主要从事临床常见病原体的分子诊断研究。

[通信作者] 侯铁英 E-mail:houtieying001@126.com

BKV viruria, compatible blood group of donor and recipient (OR, 0.07[95% CI, 0.01 - 0.64]) could reduce the risk of BKV viruria. **Conclusion** HCMV and polyomavirus infection in blood and urine of recipient should be monitored as soon as possible after transplantation, so as to prevent and reduce complications in time.

[**Key words**] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; human cytomegalovirus; polyomavirus; risk factor

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是治疗恶性血液系统疾病的一种有效手段。但移植受者免疫功能重建时间较长,需 12 个月左右,期间常发生病毒感染,严重影响其干细胞植入成功率和生存质量^[1]。其中,人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)和多瘤病毒(BKV 和 JCV)是移植后 3 个月内常见的再激活病毒^[2-3]。病毒复燃可造成移植失败甚至危及生命。如 HCMV 相关间质性肺炎发生率 5%~30%,BK 病毒性肾病可致 1%~15%移植失败, JCV 相关进行性多灶性白质脑病 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 致死率高达 50%^[4-5]。此外,造血干细胞移植后常见并发症如肺部感染、出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis, HC) 和急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 等也与病毒复燃相关。例如,30% 患者移植后至 4 个月可发生巨细胞病毒性肺炎^[6],其影像学表现非特异,需依靠分子检测辅助诊断。BKV 诱导的骨髓移植受者 HC 发生率约 25%^[4],可表现为尿路刺激征、血尿,严重者可出现尿路梗阻及肾衰竭等。aGVHD 是导致移植失败的主要原因之一,也是影响移植后患者生存率及生活质量的主要因素。本文旨在对 allo-HSCT 移植早期病毒的感染情况及危险因素进行分析,以期临床对移植患者移植后病毒感染的诊断、预先治疗及预后评估等提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 6 月—2017 年 12 月在广东省人民医院进行 allo-HSCT 的受者的临床资料。诊断标准参照 2016 年世界卫生组织 (WHO) 造血与淋巴组织肿瘤分类^[7]。

1.2 研究方法

1.2.1 病毒 DNA 检测 每例患者移植后当日 (day 0) 开始,每周监测一次血清及尿 HCMV、BKV 及 JCV 等病毒负荷情况,至 100 d。每次采集空腹静脉血 2 mL 于真空干燥管,及时送检,3000 r/min 离心 10 min,留取上清。另取无菌晨尿 10 mL 送

检,充分混匀后取 1 mL 于灭菌 Eppendorf 管。所有样本均在 72 h 内完成检测。人巨细胞病毒核酸定量检测试剂盒 (PCR-荧光法) 购自中山大学达安基因股份有限公司, BKV 及 JCV 病毒核酸定量检测试剂盒 (PCR-荧光法) 购自北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司。按照试剂说明书提取病毒核酸后,采用 ABI 公司 ViiA7 实时荧光定量 PCR 仪进行扩增,并由软件分析计算血清与尿中病毒载量。除尿 HCMV 检测结果 >500 copies/mL 为阳性外,其余病毒核酸检测结果 >2 000 copies/mL 为阳性。病毒感染定义为观察期内任一次病毒 DNA 检测结果为阳性,或检测结果为阴性,但临床出现相关感染症状^[8]。

1.2.2 移植术后并发症的诊治

1.2.2.1 肺部感染 诊断依据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(2016 年版) 临床标准^[9]。包括肺炎相关临床表现,如咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重,发热,肺实变体征和(或)闻及湿性啰音,白细胞 $>10 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$ 等,并结合影像学检查。治疗依据该指南的经验性及目标性抗感染治疗。

1.2.2.2 aGVHD 临床上依据发病时间将发生在 100 d 内的 GVHD 称为 aGVHD。其分级标准主要依据靶器官受累的临床表现,包括皮肤、肝(胆红素)及肠道(腹泻量)等^[10]。该院采用环孢素 + 甲氨蝶呤 + 霉酚酸酯 (CsA/MTX/MMF) 方案进行预防。

1.2.2.3 HC 镜下或肉眼血尿,伴或不伴尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,并排除泌尿系统感染、结石、肿瘤等诊断为 HC^[11]。按发生时间分为早发型(预处理期间及其后 72 h 内发生)和迟发型(预处理结束后 72 h 后发生)。应用环磷酰胺期间充分水化、碱化尿及适当利尿进行预防。治疗包括加强水化、碱化尿以及抗病毒处理,对于部分重度 HC 患者,给予膀胱冲洗、高压氧治疗及动脉栓塞、膀胱造瘘等外科干预等二线治疗。完全缓解的判定依据是尿频、尿急及尿痛等尿路刺激症状消失,无肉眼血尿及镜下血尿。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的变量,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。非

正态分布计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料采用 % 表示。采用 logistic 回归进行单因素分析后再进行多因素分析, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 2016年6月—2017年12月共收治行 allo-HSCT 的受者 53 例。其中男性 29 例, 女性 24 例; 年龄 16~54 岁(中位年龄 30 岁)。基础疾病包括急性髓系白血病 30 例, 淋巴瘤 17 例, 骨髓增生异常综合征 1 例, 髓系肉瘤 2 例, 骨髓增殖性肿瘤 1 例及慢性粒细胞性白血病 2 例。17 例(32.08%) 移植物来自无关供体, 36 例(67.92%) 来自亲缘供体。45 例(84.91%) 干细胞来源主要为外周血, 5 例(9.43%) 为骨髓, 3 例(5.66%) 为脐血。白细胞(WBC)植入的中位时间为 11(7~89) d, 血小板(PLT)植入中位时间为 12(8~101) d。移植前疾病缓解 36 例, 未缓解 17 例。预处理方案主要为氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 白消安 + 环磷酰胺 + 依托泊苷(FABC + VP16) 和全身照射 + 氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷 + 环磷酰胺(改良 TBI + CY)。

2.2 病毒感染情况

2.2.1 病毒感染率及中位时间 51 例(96.23%) 患者发生病毒感染。其中, HCMV 感染率为 54.72%(29/53), 出现感染的时间为 48(26~90) d; BKV 感染率为 77.36%(41/53), 感染时间为 18(5~89) d; JCV 感染率为 28.30%(15/53), 感染时间为 14(5~59) d。

2.2.2 血和尿标本中病毒检出情况 病毒血症中, HCMV、BKV 和 JCV 感染率分别为 39.62%、5.66% 和 0; 病毒尿症中, 三种病毒感染率分别为 33.96%、77.36%、28.30%。见表 1。

2.3 病毒感染相关临床特征

2.3.1 肺部感染 53 例受者中共 29 例(54.72%) 发生肺部感染, 主要原发疾病为 AML(21 例, 39.62%)。9 例存在 HCMV 血症, 其中 5 例合并细菌感染, 主要病原菌为大肠埃希菌(3 例) 及肺炎克雷伯菌(2 例)。均未出现致死性肺部并发症。

2.3.2 aGVHD 共 31 例(58.49%) 发生 aGVHD。大部分 aGVHD 患者主要累及皮肤, 少部分发生胃

表 1 血和尿标本中病毒检出情况(例)

Table 1 Detection of virus in blood and urine specimens (No. of cases)

指标	尿(+)	尿(-)	合计
HCMV-DNA			
血(+)	10	11	21
血(-)	8	24	32
BKV-DNA			
血(+)	3	0	3
血(-)	38	12	50
JCV-DNA			
血(+)	0	0	0
血(-)	15	38	53

肠道感染, 及时用药后症状消失, 移植 100 d 后一般情况良好。在病毒血症患者中, 15 例发生了 aGVHD, 感染病毒类型均为 HCMV; 病毒尿症患者中, 29 例发生了 aGVHD, 其中感染 BKV、HCMV 和 JCV 分别为 21、4、4 例; 仅 2 例发生 aGVHD 的患者在血和尿中均未检测出病毒。

2.3.3 HC 共 11 例(20.75%) 发生了 HC, 均出现 BKV 尿症及不同程度的尿路刺激征。1 例考虑为 CTX 引起的 HC, 停用 CTX 后, 用抗病毒药物处理后情况好转。其余 10 例均为 BK 相关性 HC, 并给予水化、碱化、利尿和抗病毒处理。治疗过程中有 1 例反复发生肉眼血尿, 移植 3 个月内曾发生急性肾衰, 其余情况皆好转。尿路刺激征出现的中位时间是 17 d, BKV 病毒尿症检出的中位时间是 14 d, 且 6 例在出现尿路刺激征前已检测出 BKV 尿症。

2.4 HCMV 病毒血症及 BKV 病毒尿症的危险因素 术后感染 HCMV 血症和 BKV 尿症的多因素分析结果显示, 移植术后 100 d 内, 发生 aGVHD ($OR = 24.61, 95\%CI: 2.30 \sim 46.24$)、预处理使用全身照射(TBI) ($OR = 33.39, 95\%CI: 1.57 \sim 79.13$)、使用 ATG ($OR = 24.77, 95\%CI: 1.16 \sim 52.58$) 是影响 HCMV 血症的独立危险因素, HLA 全相合 ($OR = 0.003, 95\%CI: 0.00 \sim 0.10$) 可降低发生 HCMV 血症的风险; 采用 TBI ($OR = 15.10, 95\%CI: 1.14 \sim 39.27$) 是影响 BKV 尿症的独立危险因素, 供受者血型相合 ($OR = 0.07, 95\%CI: 0.01 \sim 0.64$) 可降低发生 BKV 尿症的风险。见表 2~3。

表 2 HCMV 血症的危险因素分析[例(%)]

Table 2 Risk factors of HCMV viraemia (No. of cases [%])

变量		感染组 (n = 21)	非感染组 (n = 32)	合计 (n = 53)	单因素分析		多因素分析	
					OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(岁)		31.38 ± 8.85	27.50 ± 11.09	29.04 ± 10.44	3.41(1.07~10.85)	0.04	1.92(0.24~15.14)	0.54
血型相合情况	相同	12(57.14)	17(53.13)	29(54.72)	0.7(0.23~2.16)	0.53	0.91(0.14~5.63)	0.92
	不同	9(42.86)	15(46.87)	24(45.28)				
疾病	急性白血病	20(95.24)	27(84.37)	47(88.68)	3.7(0.40~34.22)	0.25	19.41(0.87~43.06)	0.06
	非急性白血病	1(4.76)	5(15.63)	6(11.32)				
HLA 相合	完全相合	10(47.62)	26(81.25)	36(67.92)	0.21(0.06~0.72)	0.01	0.003(0.00~0.10)	0.001
	不完全相合	11(52.38)	6(18.75)	17(32.08)				
ATG 的应用	有	6(28.57)	7(21.88)	13(24.53)	1.43(0.40~5.06)	0.58	24.77(1.16~52.58)	0.04
	无	15(71.43)	25(78.12)	40(75.47)				
白细胞植入时间(d)	<13	14(66.67)	24(75.00)	38(71.70)	1.28(0.39~4.20)	0.69	4.78(0.54~42.21)	0.16
	≥13	7(33.33)	8(25.00)	15(28.30)				
血小板植入时间(d)	<13	13(61.90)	24(75.00)	37(69.81)	1.1(0.36~3.35)	0.87	0.97(0.06~15.66)	0.98
	≥13	8(38.10)	8(25.00)	16(30.19)				
使用 TBI	有	3(14.29)	17(53.13)	20(37.74)	6.8(1.67~27.73)	0.01	33.39(1.57~79.13)	0.03
	无	18(85.71)	15(46.87)	33(62.26)				
aGVHD	有	15(71.43)	16(50.00)	31(58.49)	2.5(0.77~8.08)	0.13	24.61(2.30~46.24)	0.01
	无	6(28.57)	16(50.00)	22(41.51)				

表 3 BKV 尿症的危险因素分析[例(%)]

Table 3 Risk factors of BKV viraemia (No. of cases [%])

变量		感染组 (n = 41)	非感染组 (n = 12)	合计 (n = 53)	单因素分析		多因素分析	
					OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(岁)		29.71 ± 10.40	26.75 ± 10.23	29.04 ± 10.44	1.42(0.37~5.47)	0.61	11.37(0.96~34.99)	0.06
血型相合情况	相同	12(29.27)	8(66.67)	20(37.74)	0.13(0.02~0.93)	0.03	0.07(0.01~0.64)	0.02
	不同	29(70.73)	4(33.33)	33(62.26)				
HLA 相合	完全相合	27(65.85)	9(75.00)	36(67.92)	0.64(0.15~2.76)	0.55	0.77(0.10~6.12)	0.81
	不完全相合	14(34.15)	3(25.00)	17(32.08)				
ATG 的应用	有	11(26.83)	2(16.67)	13(24.53)	1.43(0.40~5.06)	0.58	3.55(0.37~34.02)	0.27
	无	30(73.17)	10(83.33)	40(75.47)				
白细胞植入时间(d)	<13	26(63.41)	9(75.00)	35(66.04)	1.73(0.41~7.40)	0.46	0.85(0.07~10.72)	0.89
	≥13	15(36.59)	3(25.00)	18(33.96)				
血小板植入时间(d)	<13	22(53.66)	9(75.00)	31(58.49)	2.59(0.61~10.98)	0.20	0.68(0.08~5.92)	0.73
	≥13	19(46.34)	3(25.00)	22(41.51)				
使用 TBI	有	21(51.22)	10(83.33)	31(58.49)	4.76(0.93~24.48)	0.06	5.22(0.89~30.46)	0.07
	无	20(48.78)	2(16.67)	22(41.51)				
aGVHD	有	17(41.46)	3(25.00)	20(37.74)	2.13(0.50~9.03)	0.31	15.10(1.14~39.27)	0.04
	无	24(58.54)	9(75.00)	33(62.26)				

3 讨论

53 例移植受者中有 51 例(96.23%)发生病毒感染。根据检测样本类型的不同可分为病毒血症和病毒尿症两组。病毒移植后 3 个月内是 aGVHD 和病毒(HCMV、EBV 及多瘤病毒等)感染的高发期^[12]。本研究结果与之相符,且病毒尿症检出率高于病毒血症。说明病毒在血和尿两种不同标本类型中的表达不同步,且泌尿系统作为机体排泄病毒的场所,其病毒检出率较高。

文献^[8]指出,30%~50%的 allo-HSCT 受者会发生肺部并发症,包括感染性(病毒、细菌、真菌或原虫等)和非感染性(如流体超负荷、心力衰竭、输血反应、药物反应、植入综合征等)。2006—2011 年美国四个移植中心对 444 例 allo-HSCT 进行前瞻性研究,HCMV 感染率为 35%,大多数为病毒血症^[13]。该研究指出,巨细胞病毒性肺炎是开展预防或早期治疗策略之前的主要死亡原因,研究中仅 6 例出现 HCMV 相关器官受累,包括 4 例肠炎,1 例肝炎,1 例肺炎。反映了预防性抗病毒治疗策略的成效。本研究中 allo-HSCT 后肺部感染较多见,但未观察到病毒感染造成不良结局的病例,与该研究一致。HCMV 与 aGVHD 的发生密切相关,且多为双向作用,发生 aGVHD 及针对其治疗会使患者发生 HCMV 感染的风险增高^[14]。密切关注 aGVHD 的发生并且在用药期间及时监测 HCMV,可减少病毒血症的发生。高龄供者、女性供者、外周血干细胞来源等因素可明确增加 allo-HSCT 的 aGVHD 风险^[15]。

在造血干细胞移植中,BKV 的再激活率可达 60%,导致泌尿系统发生严重并发症,特别是出血性膀胱炎和肾功能障碍^[2]。本研究 HC 发生率为 20.75%,与文献^[16]报道一致。尿 BKV-DNA $>10^9$ copies/mL 时,HC 发生率明显升高(80% VS 12%)^[17]。本研究中除 CTX 引起的急性膀胱炎患者尿中 BKV-DNA 载量为 5.34×10^4 copies/mL,其余均 $>10^6$ copies/mL,最高达 10^9 copies/mL。而在其他未发生 HC 的患者中亦能检测出较高的 BKV 载量。因此,早期监测移植后患者体内 BKV 载量,有助于指导临床及时调整免疫抑制剂治疗方案,并使用抗病毒药物预防 BKV 相关 HC 的发生。研究^[18]指出,血浆 BKV 病毒水平预测 BKV 肾病的肾受累和损伤能力高于尿 BKV 水平。但本研究中血清 BKV 检出率较低,难以作为 BKV 肾病诊断的参考

指标。

本研究显示,预处理采用 TBI、使用 ATG 及发生 aGVHD 是影响 HCMV 血症的危险因素,HLA 全相合可降低 HCMV 血症发生的风险。国外研究^[19]指出,包含 ATG 及 TBI 的预处理方案可增加术后 CMV 复燃率,与本研究结果一致。发生 aGVHD(OR = 24.61, 95% CI: 2.30~46.24)是感染 HCMV 血症的危险因素,提示移植术后发生 aGVHD 可增加病毒感染发生率。汪生等^[20]报道,单倍体相合造血干细胞移植术后 CMV 感染率高于全相合(90% VS 69.7%, $P < 0.05$)。TBI 是影响 BKV 尿症的危险因素,提示预处理方案采用包含 TBI 方案可能会增加 BKV 的复燃。而供受者血型相合可降低发生 BKV 尿症的风险,可能与本研究大部分血型相同的供、受者 HLA 配型全相合有关。与 HCMV 和 BKV 常引起呼吸系统、消化系统或泌尿系统感染不同,JCV 可致中枢神经系统脱髓鞘病变。PML 病情进展快速,以认知障碍、视力损伤和运动功能障碍为典型临床表现。与单纯化学治疗患者相比,骨髓移植患者该疾病的病死率较低(88% VS 56%, $P < 0.001$),中位生存期较长(2 个月 VS 8 个月, $P < 0.001$)^[21]。可能由于移植患者的免疫重建起到积极作用。本研究仅发现 JCV 尿症,且未出现 PML。但由于该病预后较差,定期监测 JCV 病毒载量才能及时作出临床干预。

一项采用双盲的 III 期临床研究^[22]发现,预防性服用抑制 HCMV 末端酶复合物的药物可降低移植术后受者 HCMV 的感染风险,且不良事件的发生也较少。因此,根据 HCMV 监测结果进行抗病毒药物预防及抢先治疗可以及时控制术后 HCMV 感染。本研究显示,allo-HSCT 术后 100 d 内已能观察到较高的 HCMV 及多瘤病毒感染率。移植后应尽快开展相关病毒检测,并定期监测,同时送检血及尿,使两种标本类型互为补充。本研究同时对三种病毒在 allo-HSCT 早期的感染情况和危险因素进行了深入探讨,具有一定创新性。但仍需增加研究数量以避免选择偏倚,并进一步确定病毒监测的时间节点,为临床提供参考。

[参考文献]

- [1] Vu DL, Cordey S, Simonetta F, et al. Human pegivirus persistence in the human blood virome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Microbiol Infect,

- 2018[Epub ahead of print].
- [2] Mani J, Jin N, Schmitt M. Cellular immunotherapy for patients with reactivation of JC and BK polyomaviruses after transplantation[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(10): 1325 - 1335.
- [3] Gomes de Oliveira PG, Ueda MY, Real JM, et al. Simultaneous quantification of the 8 human herpesviruses in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(6): 1363 - 1370.
- [4] Muftuoglu M, Olson A, Marin D, et al. Allogeneic BK virus-specific T cells for progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(15): 1443 - 1451.
- [5] Watanabe M, Kanda J, Hishizawa M, et al. Lymphocyte area under the curve as a predictive factor for viral infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018[Epub ahead of print].
- [6] Wieruszewski PM, Herasevich S, Gajic O, et al. Respiratory failure in the hematopoietic stem cell transplant recipient[J]. *World J Crit Care Med*, 2018, 7(5): 62 - 72.
- [7] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391 - 2405.
- [8] Gea-Banacloche J. Pulmonary infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: a practical guide to clinicians[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23(4): 375 - 380.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253 - 279.
- [10] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825 - 828.
- [11] Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(10): 797 - 804.
- [12] Atilla E, Yalciner M, Atilla PA, et al. Is cytomegalovirus a risk factor for haemorrhagic cystitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients? [J]. *Antivir Ther*, 2018[Epub ahead of print].
- [13] Avery RK, Silveira FP, Benedict K, et al. Cytomegalovirus infections in lung and hematopoietic cell transplant recipients in the Organ Transplant Infection Prevention and Detection Study: A multi-year, multicenter prospective cohort study [J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(3): e12877.
- [14] 王文辉. 异基因外周血造血干细胞移植后病毒感染的临床分析[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2013.
- [15] 于迪, 闫志凌, 徐开林. 异基因造血干细胞移植中急性移植物抗宿主病的影响因素[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(3): 191 - 196.
- [16] Ruggeri A, Roth-Guepin G, Battipaglia G, et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(6): 822 - 830.
- [17] Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(11): 5394 - 5396.
- [18] Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2256 - 2267.
- [19] Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of *in vivo* T cell depletion[J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(5): 877 - 885.
- [20] 汪生, 刘丹波, 郑晓丽, 等. 不同方式的造血干细胞移植术后巨细胞病毒感染的临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5): 1438 - 1444.
- [21] Adrianzen Herrera D, Ayyappan S, Jasra S, et al. Characteristics and outcomes of progressive multifocal leukoencephalopathy in hematologic malignancies and stem cell transplant - a case series[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018[Epub ahead of print].
- [22] 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.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 吴际, 郑有为, 黄革, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒及多瘤病毒感染相关临床特征[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(2): 132 - 137. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20194277.

Cite this article as: WU Ji, ZHENG You-wei, HUANG Ge, et al. Clinical characteristics of human cytomegalovirus and polyomavirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(2): 132 - 137. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20194277.