

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20246172

· 论 著 ·

再生障碍性贫血患者亲缘单倍体异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染危险因素及生存分析

张新荷¹, 冯佳¹, 谭正伟¹, 赵越超², 胡慧瑾², 陈均法², 武利强², 俞庆宏², 吴迪炯², 叶宝东², 刘文宾²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江中医药大学附属第一医院血液科, 浙江 杭州 310006)

[摘要] 目的 分析再生障碍性贫血(AA)患者进行单倍体异基因造血干细胞移植(Haplo-HSCT)后 EB 病毒感染危险因素及患者生存情况。方法 回顾性分析 2019 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日某院血液科 78 例进行 Haplo-HSCT 的 AA 患者临床资料, 观察 EBV 血症、临床诊断的 EBV 相关性疾病(EBV 病)及淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)发生情况及出现时间, 并分析其危险因素及生存情况。结果 78 例患者中男性 38 例, 女性 40 例, 中位年龄 33(9~56)岁, 其中 53 例患者发生 EBV 再激活, 总发生率 67.9%, 发生 EBV 再激活的中位时间为移植后 33(13, 416)d。EBV 再激活患者中, 单纯 EBV 血症 49 例(62.8%), 可能的 EBV 疾病 2 例(2.6%), 已经证实的 EBV 疾病(PTLD)2 例(2.6%)。单因素提示, 移植时患者年龄 < 40 岁、脐血辅助回输、移植后发生急性移植物抗宿主病(aGVHD)、合并巨细胞病毒(CMV)感染是 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后发生 EBV 再激活的独立危险因素, 多因素分析提示合并 CMV 感染是 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后发生 EBV 再激活的独立危险因素($P = 0.048$)。干细胞回输前使用利妥昔单抗干预是 EBV 再激活时间长短的影响因素($P < 0.05$)。单纯 EBV 血症病死率为 8.2%, EBV 病病死率为 50.0%, PTLD 病死率为 100%。EBV 再激活患者 2 年总生存率为 85.3%, EBV 未激活患者 2 年生存率为 90.7%, 差异无统计学意义($P = 0.897$), 但应用利妥昔单抗治疗的患者其 2 年生存率低于未使用的患者, 差异有统计学意义($P = 0.046$)。结论 EBV 再激活是 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后常见的严重并发症之一, 影响患者的预后和生存。

[关键词] 再生障碍性贫血; 单倍体造血干细胞移植; EB 病毒; 淋巴增殖性疾病

[中图分类号] R181.3⁺2

Risk factors and survival of EBV-infected aplastic anemia patients after haploid allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

ZHANG Xin-he¹, FENG Jia¹, TAN Zheng-wei¹, ZHAO Yue-chao², HU Hui-jin², CHEN Jun-fa², WU Li-qiang², YU Qing-hong², WU Di-jiong², YE Bao-dong², LIU Wen-bin²
(1. The First Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China; 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors and survival status of Epstein-Barr virus (EBV) infection in patients with aplastic anemia (AA) after haploid allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-HSCT). **Methods** Clinical data of 78 AA patients who underwent Haplo-HSCT in the hematology department of a hospital from January 1, 2019 to October 31, 2022 were analyzed retrospectively. The occurrence and onset time of EBV viremia, EBV-related diseases (EBV diseases), and post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) were observed, risk factors and survival status were analyzed. **Results** Among the 78 patients, 38 were males and 40 were females, with a median age of 33 (9-56) years old; 53 patients experienced EBV reactivation, with a total inci-

[收稿日期] 2024-02-28

[作者简介] 张新荷(1999-), 女(汉族), 河南省南阳市人, 硕士研究生在读, 主要从事血液病学研究。

[通信作者] 刘文宾 E-mail: szyyblood@163.com

dence of 67.9%, and the median time for EBV reactivation was 33 (13, 416) days after transplantation. Among patients with EBV reactivation, 49 cases (62.8%) were simple EBV viremia, 2 cases (2.6%) were possible EBV diseases, and 2 cases (2.6%) were already confirmed EBV diseases (PTLD). Univariate analysis showed that age $1 < 40$ years old at the time of transplantation, umbilical cord blood infusion, occurrence of acute graft-versus-host disease (aGVHD) after transplantation, and concurrent cytomegalovirus (CMV) infection were independent risk factors for EBV reactivation in AA patients after Haplo-HSCT. Multivariate analysis showed that concurrent CMV infection was an independent risk factor for EBV reactivation in AA patients after Haplo-HSCT ($P = 0.048$). Rituximab intervention before stem cell reinfusion was a factor affecting the duration of EBV reactivation ($P < 0.05$). The mortality of EBV viremia, EBV diseases, and PTLD alone were 8.2%, 50.0%, and 100%, respectively. The 2-year overall survival rate of patients with and without EBV reactivation were 85.3%, and 90.7%, respectively, difference was not statistically significant ($P = 0.897$). However, patients treated with rituximab had 2-year lower survival rate than those who did not use it, with a statistically significant difference ($P = 0.046$). **Conclusion** EBV reactivation is one of the serious complications in AA patients after Haplo-HSCT, which affects the prognosis and survival of patients.

[Key words] aplastic anemia; haploid hematopoietic stem cell transplantation; EB virus; lymphoproliferative disorder

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是临床常见的骨髓衰竭性疾病之一,其临床表现主要是贫血、出血和感染^[1-2]。造血干细胞移植作为 AA 根治手段,显著提升了 AA 患者的生存率,且单倍体异基因造血干细胞移植(Haplo-HSCT)供者易获得,移植成功率高^[3-5],但移植后 EB 病毒(EBV)再激活却严重影响患者的生存及生存质量^[6-7]。目前 AA Haplo-HSCT 相关研究较少,为探究 AA 患者 Haplo-HSCT 后 EBV 再激活的危险因素及患者生存情况,本研究分析接受 Haplo-HSCT 的患者资料,了解 EBV 再激活相关情况与患者预后等因素的相关性,为临床早期防治 AA 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者 EBV 感染提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2019 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日某院 83 例进行 Haplo-HSCT 的 AA 患者临床资料,排除 5 例移植后早期(< 2 周)死亡患者。本研究最终纳入 78 例患者,其中男性 38 例,女性 40 例,中位年龄 33(9~56)岁;非重型再生障碍性贫血(NSAA) 13 例,重型再生障碍性贫血(SAA) 65 例,分型标准符合指南^[8]。53 例发生 EBV 再激活,其中单纯 EBV 血症 49 例,EBV 病 4 例[包括移植后淋巴组织增殖性疾病(PTLD) 2 例]。另外,14 例患者因供者特异性抗体(DSA)阳性应用利妥昔单抗治疗。

1.2 预处理及移植抗宿主病(GVHD)防治方案 全部患者均为亲缘单倍体移植,19 例患者移植前预处理方案选择改良白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)方案,即 Bu 3.2 mg/kg · d × 2 d + 氟达拉滨(Flu) 30 mg/m² · d × 5 d + Cy 50 mg/kg · d × 4 d + 抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 2.5 mg/kg · d × 4 d; 59 例患者移植前预处理方案选择 FCA 方案(即 Flu、Cy、ATG), Flu 30 mg/m² · d × 5 d + Cy 40~50 mg/kg · d × 4 d + ATG 2.5 mg/kg · d × 4 d。移植前 DSA 阳性处理方案:移植前 11 d 血浆置换、移植前 10 d 和 3 d 各应用利妥昔单抗 375 mg/m²、移植当天和移植 1 d 后回输外周干细胞前各应用丙种球蛋白 20 g。GVHD 预防方案所有患者均选择环孢素(CsA) + 短程甲氨蝶呤(MTX) + 霉酚酸酯(MMF)方案,具体使用方法以及急性 GVHD (aGVHD)诊断标准和分级参考最新版专家共识^[9]。移植存活标准:中性粒细胞植入,连续 3 d 中性粒细胞绝对值(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的第 1 天;血小板植入,连续 7 d 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ (脱离血小板输注)的第 1 天。

1.3 EBV 感染分型及临床监测 临床 EBV 感染可分为三型,单纯 EBV 血症:检测到患者血液中存在 EBV-DNA;可能的 EBV 疾病:可见明显的淋巴结病变(或其他内器官疾病)伴高 EBV 血负荷,无其他病因或已确诊疾病;已证实的 EBV 疾病(经病理确定的 PTLD 或其他器官内疾病):经活检或其他侵入性检查后通过病理从器官中检测到 EBV,通常伴有器官受损的表现,主要是 PTLD^[10]。本中心所

有患者从实施预处理方案起每周监测外周血全血 EBV-DNA、巨细胞病毒(CMV)-DNA 至移植后 90 d, 从移植后 90 d 起每两周监测一次直至移植后 180 d, 移植 180 d 后若出现疑似病毒感染的症状需复查 EBV-DNA、CMV-DNA, 同时, 若监测到血 EBV 阳性, 则继续每两周监测一次, 直至病毒转阴。外周血全血 EBV-DNA 定量检测病毒载量 $>1 \times 10^4$ 连续 3 次则为阳性。

1.4 随访 对本研究纳入的所有患者采用门诊、住院或电话联系进行随访, 随访终点为 2022 年 10 月 31 日, 评估 EBV 再激活相关情况与患者预后等因素的相关性。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。采用 χ^2 检验比较 EBV 感染发生率, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析计算生存率, 采用 COX 回归对 EBV 感染相关风险进行单因素及多因素分析, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBV 感染情况 78 例患者中共有 53 例发生 EBV 感染, 总发生率 67.9%, EBV 感染发生的中位

时间为移植后 33(13, 416) d, 所有 EBV 感染患者中, 单纯 EBV 血症 49 例(62.8%), 可能的 EBV 疾病 2 例(2.6%), 另外, 已证实的 EBV 疾病(经病理确定的 PTLD)2 例(2.6%)。纳入患者中共有 9 例死亡, 其中 7 例 EBV 再激活(4 例因肺炎等重症感染死亡, 1 例因继发淋巴瘤累及中枢死亡, 1 例因继发代谢性脑病、持续癫痫大发作状态死亡, 1 例因重度 aGVHD 死亡), 2 例 EBV 未激活(1 例因重症肺炎感染性休克继发心力衰竭死亡, 1 例因左侧额叶自发性脑出血死亡), 总病死率为 11.5%。单纯 EBV 血症患者共有 4 例死亡, 病死率 8.2%, 可能的 EBV 疾病患者共有 2 例死亡, 病死率 50.0%, 已证实的 EBV 疾病(经病理确定的 PTLD)患者共有 2 例死亡, 病死率 100%。

2.2 EBV 感染的危险因素分析 单因素分析提示移植时患者年龄 <40 岁、脐血辅助回输、移植后发生 aGVHD、合并 CMV 感染是 AA 患者 Haplo-HSCT 后发生 EBV 感染的危险因素(均 $P < 0.05$)。女供男组与其他供受者性别组合方式组比较, 差异无统计学意义, 但两组激活率相差较大, 因此将这两组也纳入多因素分析。多因素分析显示合并 CMV 再激活是移植后 EBV 感染的独立危险因素。见表 1。

表 1 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后 EBV 感染相关危险因素分析

Table 1 Risk factors related to EBV infection in AA patients after Haplo-HSCT

项目	全部 (n = 78, 例)	EBV 激活 [n = 53, 例(%)]	EBV 未激活 [n = 25, 例(%)]	单因素分析		多因素分析	
				P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
AA 类型				0.091	0.206(0.029~0.441)	-	-
NSAA	13	11(84.6)	2(15.4)				
SAA	50	32(64.0)	18(36.0)				
VSAA	15	10(66.7)	5(33.3)				
移植时年龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	33(9, 56)	32(9, 56)	36(10, 56)	0.033	0.250(0.012~0.488)	0.236	0.482(0.144~1.610)
<40	56	42(75.0)	14(25.0)				
≥40	22	11(50.0)	11(50.0)				
受者性别				0.880	0.009(0.199~0.209)	-	-
男性	38	26(68.4)	12(31.6)				
女性	40	27(67.5)	13(32.5)				
供/受者性别				0.058	0.246(0.047~0.445)	0.077	0.220(0.041~1.176)
女供男	16	14(87.5)	2(12.5)				
其他	62	39(62.9)	23(37.1)				

续表 1 (Table 1, Continued)

项目	全部 (n = 78, 例)	EBV 激活 [n = 53, 例(%)]	EBV 未激活 [n = 25, 例(%)]	单因素分析		多因素分析	
				P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
供者受者血型相合度				0.514	0.300(0.047~0.647)	-	-
主不和	12	6(50.0)	6(50.0)				
次不和	15	12(80.0)	3(20.0)				
双向不和	5	3(60.0)	2(40.0)				
相合	46	32(69.6)	14(30.4)				
预处理方案				0.291	0.145(0.030~0.320)	-	-
Bu/Cy	19	15(78.9)	4(21.1)				
FCA	59	38(64.4)	21(35.6)				
脐血辅助回输				0.030	0.233(0.025~0.441)	0.139	2.352(0.758~7.299)
否	33	18(54.5)	15(45.5)				
是	45	35(77.8)	10(22.2)				
移植前受者 EBV 血清学				0.105	0.611(0.397~0.825)	-	4.841(0.258~90.841)
R-	3	3(100)	0(0)				
R+	67	46(68.7)	21(31.3)				
未知	8	4(50.0)	4(50.0)				
移植前利妥昔单抗干预				0.902	0.132(0.149~0.413)	-	-
否	64	45(70.3)	19(29.7)				
是	14	8(57.1)	6(42.9)				
发生 aGVHD				0.005	0.305(0.120~0.490)	0.077	3.288(0.280~12.281)
否	48	27(56.2)	21(43.8)				
是	30	26(86.7)	4(13.3)				
发生慢性 GVHD (cGVHD)				0.055	0.185(0.074~0.296)	-	-
否	61	39(63.9)	22(36.1)				
是	17	14(82.4)	3(17.6)				
合并 CMV 再激活				0.004	0.308(0.119~0.497)	0.048	3.402(1.014~11.419)
否	44	24(54.5)	20(45.5)				
是	34	29(85.3)	5(14.7)				

注：- 表示未进行分析；VSAA 为极重型再生障碍性贫血。

2.3 EBV 初次感染发生时间影响因素分析 单因素和多因素 Cox 回归分析均显示,干细胞回输前是否使用利妥昔单抗干预是 EBV 初次感染发生时间的影响因素,回输前使用利妥昔单抗的 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后 EBV 再激活的时间推后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 EBV 感染治疗 EBV 感染临床上常规应用

抗病毒药物诸如更昔洛韦、磷甲酸治疗,本研究患者 2 周的病毒转阴率 20.8%,除此之外,14 例患者在 allo-HSCT 中使用利妥昔单抗(375 mg/m²/qw)治疗,与 64 例未使用利妥昔单抗治疗患者生存时间进行 Kaplan-Meier 分析,结果表明后者累积生存率高于前者,差异有统计学意义($P = 0.046$)。见图 1。

表 2 患者进行 Haplo-HSCT 后 EBV 初次感染时间影响因素的 Cox 回归分析模型

Table 2 Cox regression analysis model of factors affecting the time of initial EBV infection in patients after Haplo-HSCT

类别	病例数 (n = 53)	EBV 感染发生时间 (移植后日数, d)	单因素分析		多因素分析	
			P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
移植时患者年龄(岁)			0.689	1.153(0.573~2.320)	-	-
<40	42	44(20,279)				
≥40	11	34(13,416)				
受者性别			0.609	0.867(0.502~1.498)	-	-
男性	26	40(13,379)				
女性	27	47(21,416)				
供/受者性别			0.660	1.150(0.616~2.146)	-	-
女供男	14	41(13,379)				
其他	39	39(20,416)				
预处理方案			0.767	0.911(0.491~1.689)	-	-
Bu/Cy	15	38(21,416)				
FCA	38	48(0,379)				
脐血辅助回输			0.931	0.975(0.548~1.735)	-	-
否	18	43(13,367)				
是	35	38(21,416)				
移植前受者 EBV 血清学			0.228	1.505(0.448~5.056)	-	-
R+	46	48(13,416)				
R-	3	40(26,379)				
未知	4	36(31,412)				
移植前利妥昔单抗干预			0.005	0.285(0.118~0.688)	0.004	0.215(0.075~0.617)
否	45	42(13,367)				
是	8	178(35,416)				
发生 aGVHD			0.106	0.628(0.357~1.105)	-	-
否	27	33(20,416)				
是	26	35(13,379)				
发生 cGVHD			0.237	0.678(0.356~1.292)	-	-
否	39	40(13,379)				
是	14	43(20,416)				
合并 CMV 再激活			0.304	0.740(0.417~1.313)	-	-
否	24	43(23,283)				
是	29	40(13,416)				

注:R+:移植前受者 EBV 血清学阳性;R-:移植前受者 EBV 血清学阴性;-表示未进行分析。

2.5 EBV 感染后患者生存分析 EBV 再激活患者 2 年生存率为 85.3%,EBV 未激活患者 2 年生存率为 90.7%,差异无统计学意义(P = 0.897)。见图 2。纳入移植时患者年龄、供受者性别、脐血辅助回输情况、aGVHD 发生情况、cGVHD 发生情况、合并

CMV 感染与否构建多因素 Cox 比例风险模型,结果显示:移植后合并 CMV 再激活对生存时间的影响具有统计学意义[HR = 3.402, 95%CI(1.014~11.419),P = 0.048],其他变量对生存时间的影响无统计学意义。

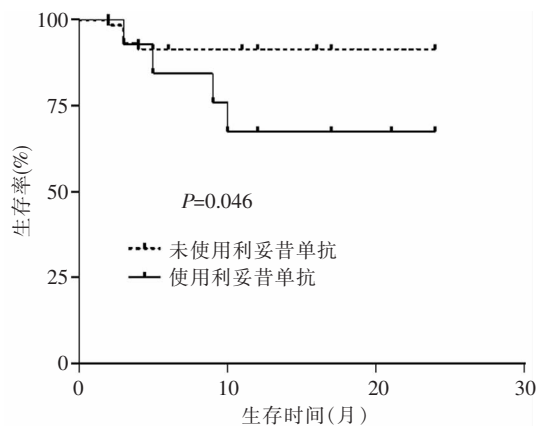


图 1 移植前使用利妥昔单抗干预和未使用利妥昔单抗干预总生存率比较

Figure 1 Comparison of overall survival rates between patients with and without rituximab intervention before transplantation

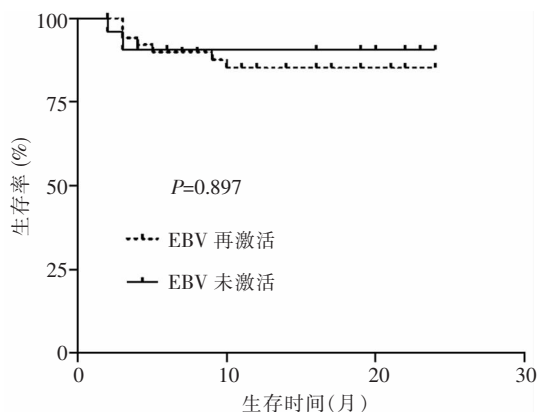


图 2 EBV 再激活和 EBV 未激活患者总生存率比较

Figure 2 Comparison of overall survival rates between EBV reactivated and EBV non-reactivated patients

3 讨论

EBV 再激活是困扰 AA 患者 Haplo-HSCT 的严重并发症之一,严重影响患者的生存和生活质量。本研究表明,AA 患者 Haplo-HSCT 后 EBV 再激活的累积发生率为 67.9%,略高于既往文献 18.8%~44.1%的研究结果^[11-13],可能与 AA 本身是免疫性疾病,并且移植过程中应用大剂量 ATG 及长时间应用钙调磷酸酶抑制剂(CNI)造成移植后免疫重建相对较晚相关^[14]。本研究显示移植时患者年龄 < 40 岁、脐血辅助回输、移植后发生 aGVHD、合并 CMV 感染是 AA 患者 Haplo-HSCT 后发生 EBV 再激活的独立危险因素,而合并 CMV 感染则是其

多因素分析中唯一的独立危险因素。其中脐血辅助回输、移植后发生 aGVHD、合并 CMV 感染的 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后 EBV 再激活率更高,与既往文献^[11, 15]报道结果一致。但本研究显示年龄 < 40 岁的患者 EBV 再激活率更高,可能与本研究中患者年龄的分布偏倚相关。

移植后患者处于免疫应答抑制状态,EBV 极易激活,其可借助自身的外包膜糖蛋白 gp350/220 与 B 淋巴细胞膜上表达丰富的 CR2 结合,从而侵入 B 淋巴细胞^[16-17],导致 EBV 相关的 PTLD 和其他 EBV 疾病,影响患者的生存。研究中 EBV 再激活患者中单纯 EBV 血症 49 例(62.8%),可能的 EBV 病 2 例(2.6%)和 2 例(2.6%)已确定的 EBV 病—PTLD 患者。本研究显示 EBV 再激活的患者的 2 年生存率为 85.3%,低于 EBV 未激活患者的 2 年生存率(90.7%),提示 EBV 再激活可对移植后患者生存产生影响。EBV 再激活患者的总病死率为 11.5%,低于相关文献报道的血液病患者移植后 EBV 再激活患者病死率(32.4%)^[18]。单纯 EBV 血症病死率为 8.2%,EBV 病病死率为 50.0%,而 PTLD 病死率高达 100%,提示随着 EBV 再激活后的发生和发展,其导致患者病死率显著增加,PTLD 尤其^[19],PTLD 是 Haplo-HSCT 后罕见但可能致命的并发症,主要危险因素是移植物的 T 细胞耗损(TCD)、不匹配或无亲缘关系的供体(URD)、脐血移植及 AA 移植因素等^[20]。因此,如何降低 EBV 再激活以及规范的抢先治疗显得尤为重要。

本研究将可能影响 EBV 初次激活时间的变量纳入 Cox 回归分析,单因素和多因素分析均表明,移植前使用利妥昔单抗的 AA 患者进行 Haplo-HSCT 后 EBV 再激活的时间更晚。移植后患者 EBV 再激活后导致 B 细胞增殖,而利妥昔单抗作为抗 CD20 单克隆抗体,其可以通过抗体依赖的细胞毒作用、补体依赖细胞毒作用和诱导凋亡等机制发挥清除 CD20 阳性的 B 淋巴细胞^[21],以此起到对患者体内 EBV 病毒的清除作用。对于血清 EBV 病毒载量较高的患者指南建议预防性使用利妥昔单抗抢先治疗^[10],但同时由此会引发正常 B 淋巴细胞数量减低,进而导致移植后供者来源 B 细胞重建延迟,造成免疫功能缺陷,增加了发生严重感染的概率^[22-24]。本研究显示利妥昔单抗组 EBV 再激活率降低,但整体生存率却偏低,考虑与继发严重感染有关^[25]。

总之,AA 患者进行 Haplo-HSCT 后 EBV 再激

活发生率高,而利妥昔单抗早期干预又增加感染和死亡风险,因此,需早期识别 EBV 再激活高危因素并规律 EBV-DNA 拷贝数监测,抢先治疗 EBV 再激活,尽可能降低其相关病死率,改善患者预后。本研究结果需进一步扩大样本且进行多中心前瞻性研究验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: current concepts in diagnosis and management[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(7): 1023 - 1028.
- [2] Patel BJ, Barot SV, Kuzmanovic T, et al. Distinctive and common features of moderate aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2020, 189(5): 967 - 975.
- [3] Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 145.
- [4] Xu LP, Xu ZL, Wang SQ, et al. Long-term follow-up of haploidentical transplantation in relapsed/refractory severe aplastic anemia: a multicenter prospective study[J]. Sci Bull (Beijing), 2022, 67(9): 963 - 970.
- [5] Lin F, Han TT, Zhang YY, et al. The incidence, outcomes, and risk factors of secondary poor graft function in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 896034.
- [6] Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, et al. Viral infections in HSCT: detection, monitoring, clinical management, and immunologic implications [J]. Front Immunol, 2020, 11: 569381.
- [7] Zhou JR, Shi DY, Wei R, et al. Co-reactivation of *Cytomegalovirus* and Epstein-Barr virus was associated with poor prognosis after allogeneic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2021, 11: 620891.
- [8] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 881 - 888.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China (2022) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2022, 43(11): 881 - 888.
- [9] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 529 - 536.
Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese consensus of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological disease (Ⅲ) — acute graft-versus-host disease (2020) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2020, 41(7): 529 - 536.
- [10] Styczynski J, Tridello G, Wendel L, et al. Prevalence, management, and new treatment modalities of EBV-DNAemia and EBV-PTLD after allo-HCT: survey of infectious diseases working party EBMT[J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(1): 59 - 65.
- [11] Gao XN, Lin J, Wang LJ, et al. Risk factors and clinical outcomes of Epstein-Barr virus DNAemia and post-transplant lymphoproliferative disorders after haploidentical and matched-sibling PBSCT in patients with hematologic malignancies[J]. Ann Hematol, 2019, 98(9): 2163 - 2177.
- [12] Wang H, Zhang TT, Qi JQ, et al. Incidence, risk factors, and clinical significance of Epstein-Barr virus reactivation in myelodysplastic syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2019, 98(4): 987 - 996.
- [13] Zhou L, Gao ZY, Lu DP. Incidence, risk factors, and clinical outcomes associated with Epstein-Barr virus-DNAemia and Epstein-Barr virus-associated disease in patients after haploidentical allogeneic stem cell transplantation: a single-center study[J]. Clin Transplant, 2020, 34(6): e13856.
- [14] Maeda Y. Immune reconstitution after T-cell replete HLA haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using high-dose post-transplant cyclophosphamide [J]. J Clin Exp Hematop, 2021, 61(1): 1 - 9.
- [15] 李群, 毛晓蕾, 邱婷婷, 等. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染临床分析[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(8): 554 - 558.
Li Q, Mao XL, Qiu TT, et al. Clinical analysis of Epstein Barr virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Journal of Xuzhou Medical University, 2021, 41(8): 554 - 558.
- [16] Liang JH, Wang C, Yiu SPT, et al. Epstein-Barr virus induced cytidine metabolism roles in transformed B-cell growth and survival[J]. mBio, 2021, 12(4): e0153021.
- [17] Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr virus history and pathogenesis[J]. Viruses, 2023, 15(3): 714.
- [18] Ding YY, Ru YH, Song TM, et al. Epstein - Barr virus and *Cytomegalovirus* reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: the prevalence and impacts on outcomes [J]. Ann Hematol, 2021, 100(11): 2773 - 2785.
- [19] 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.

- [20] García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: a multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH)[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(6): 465 – 471.
- [21] 全国儿童 EB 病毒感染协作组, 中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(1): 2 – 8.
- National EB Virus Infection Collaboration Group for Children, Editorial Board of Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology. Expert consensus on laboratory diagnosis and clinical application of Epstein – Barr virus infection[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2018, 32(1): 2 – 8.
- [22] Romero S, Montoro J, Guinot M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(1): 142 – 150.
- [23] Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(6): 699 – 712.
- [24] Ottaviano G, Sgrulletti M, Moschese V. Secondary rituximab-associated versus primary immunodeficiencies: the enigmatic border[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(10): 1572 – 1580.
- [25] Kao RL, Holtan SG. Host and graft factors impacting infection risk in hematopoietic cell transplantation[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2019, 33(2): 311 – 329.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:张新荷,冯佳,谭正伟,等.再生障碍性贫血患者亲缘单倍体异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染危险因素及生存分析[J].*中国感染控制杂志*,2024,23(10):1228 – 1235. DOI:10.12138/j.issn.1671 – 9638.20246172.

Cite this article as: ZHANG Xin-he, FENG Jia, TAN Zheng-wei, et al. Risk factors and survival of EBV-infected aplastic anemia patients after haploid allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(10): 1228 – 1235. DOI: 10.12138/j.issn.1671 – 9638.20246172.