

西多福韦挽救性治疗单倍型造血干细胞移植合并巨细胞病毒感染17例临床观察

尹昭 余国攀 许娜 蒋玲 黄芬 范志平 王治香 宣丽 刘启发 孙竞

南方医科大学南方医院血液科, 广州 510515

通信作者: 孙竞, Email: jingsun.cn@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.013

Clinical observation of cidofovir in salvage therapy for cytomegalovirus infection in patients with haploid hematopoietic stem cell transplantation

Yin Zhao, Yu Guopan, Xu Na, Jiang Ling, Huang Fen, Fan Zhiping, Wang Zhixiang, Xuan Li, Liu Qifa, Sun Jing

Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Sun Jing, Email: jingsun.cn@gmail.com

巨细胞病毒(CMV)感染是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的常见并发症。CMV感染可表现为单纯CMV血症、以发热为主要表现的CMV综合征,严重者可出现CMV疾病(肺炎、肝炎、胃肠疾病、视网膜炎、脑炎等)^[1-2]。另外,CMV感染还可增加移植物抗宿主病(GVHD)和植入不良的发生风险,导致移植失败^[3-5]。早期报道,移植后3个月内CMV感染发生率为60%~70%(供者或患者CMV血清阳性时)^[6]。近年来,移植前常规CMV预防性治疗和移植后CMV-DNA的定量监测及抢先治疗使CMV感染的发生率和死亡率明显下降,但仍有5%~10%的患者发生CMV疾病^[7]。另外,随着单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)病例数量的增加、更强免疫抑制和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的使用,CMV感染及相关并发症呈上升趋势。目前,allo-HSCT后CMV感染的主要治疗药物更昔洛韦和膦甲酸钠的有效率仅为40%~60%。另外,更昔洛韦可引起骨髓抑制^[6],膦甲酸钠肾毒性的发生率达30%~50%^[8]。因此临床上急需更为安全有效的抗CMV药物。

西多福韦(cidofovir)是一种核苷酸类似物,通过竞争性抑制DNA聚合酶的作用阻断病毒DNA合成,具有广谱抗病毒活性,对单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、人乳头瘤病毒和腺病毒有较好的疗效,已被批准用于治疗艾滋病患者的CMV视网膜炎。但是将西多福韦应用于haplo-HSCT后合并CMV感染治疗的相关报道还较少,特别是对于更昔洛韦/膦甲酸钠治疗无效或不耐受患者的疗效和安全性如何目前尚缺乏资料。我中心近年来应用西多福韦二线治疗17例haplo-HSCT后合并CMV感染患者,报告如下。

病例与方法

1. 一般资料: 2018年1月至2019年6月期间在南方医科大学南方医院血液科接受haplo-HSCT且合并CMV感染的

17例血液病患者纳入本研究。所有患者均为更昔洛韦/膦甲酸钠疗效欠佳或不耐受,经患者及家属签署知情同意书后接受西多福韦治疗。男13例,女4例,中位年龄30(16~56)岁。其中急性髓系白血病10例,急性淋巴细胞白血病3例,骨髓增生异常综合征3例,B淋巴瘤细胞淋巴瘤1例。干细胞来源均为骨髓+外周血。除了1例患者因植入失败及微小残留病持续阳性行二次移植,其余病例均为首次allo-HSCT。15例患者为首次CMV感染,2例患者为第2次CMV感染。17例患者一般资料见表1。

2. 预处理: BF方案(白消安+氟达拉滨)4例,GIAC方案(白消安+环磷酰胺+阿糖胞苷±司莫司汀)4例,TBI+Cy+VP16方案(全身照射+环磷酰胺+依托泊苷)2例,TBI+Cy+Flu+Ara-C+Vp16方案(全身照射+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷+依托泊苷)3例,DAC+BuCy+G-CSF(地西他滨+白消安+环磷酰胺+G-CSF)方案3例,1例因植入失败行二次移植患者仅接受Flu单药预处理。

3. GVHD及CMV感染的预防: GVHD预防常规采用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+ATG 7.5 mg/kg+甲氨蝶呤(MTX)^[9]。另有4例采用post-CTX方案(环孢素A+霉酚酸酯+ATG 4.5 mg/kg+环磷酰胺)进行GVHD预防。

移植前常规予以更昔洛韦口服/静脉输注2周预防CMV感染。另外移植前后均予以阿昔洛韦行病毒清扫及预防,以复方磺胺甲噁唑行细菌和卡氏肺孢子虫预防。

4. CMV-DNA监测和CMV感染诊断^[10]: 移植后3个月内每周检测1次CMV-DNA,移植后3~6个月每2周检测1次,6个月后合并慢性GVHD并使用免疫抑制剂治疗者每月检测1次直至免疫抑制剂停用。采用定量PCR方法检测CMV-DNA,拷贝数大于 5×10^2 拷贝/L为阳性,连续2次阳性定义为CMV感染。CMV感染后每周检测2次CMV-DNA直至连续转阴2次后按照常规随访原则进行监测。

表1 17例造血干细胞移植后巨细胞病毒(CMV)感染患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	原发病	预处理方案	GVHD 预防	ATG 剂量(mg/kg)	HLA 匹配	供者来源	急性 GVHD	移植后 CMV 感染发生时间(d)
1	男	23	AML	TBI-Cy+VP16+FA	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	7/10	亲缘	IV	26
2	男	27	NHL	TBI-Cy+VP16+FA	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	同胞	II	30
3	男	34	AML	TBI-Cy+VP16+FA	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	6/10	同胞	I	41
4 ^a	男	32a	ALL	TBI-Cy+VP16	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	6/10	亲缘	I	37
5	男	44	MDS	DAC+Bu-Cy+G-CSF	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	亲缘	II	48
6 ^a	男	24	MDS	DAC+Bu-Cy+G-CSF	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	7/10	亲缘	IV	44
7	女	56	MDS	DAC+Bu-Cy+G-CSF	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	7/10	亲缘	I	43
8	男	47	AML	BF	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	亲缘	I	31
9	男	16	ALL	BF	post-CTX	4.5	5/10	亲缘	II	39
10	男	40	AML	BF	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	同胞	IV	27
11	男	22	AML	BF	post-CTX	4.5	5/10	同胞	I	48
12	男	56	AML	BF	post-CTX	4.5	5/10	同胞	I	31
13	女	21	AML	GIAC	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	亲缘	I	35
14	男	20	AML	GIAC	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	亲缘	II	40
15	男	49	AML	GIAC	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	6/10	亲缘	I	49
16	女	22	ALL	GIAC	CsA+MMF+MTX+ATG	7.5	5/10	同胞	IV	34
17 ^b	女	30	AML	Flu	post-CTX	4.5	7/10	亲缘	II	30

注:AML:急性髓系白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;TBI-Cy:全身照射+环磷酰胺;Vp16:依托泊苷;FA:氟达拉滨+阿糖胞苷;DAC:地西他滨;Bu-Cy:白消安+环磷酰胺;BF:白消安+氟达拉滨;GIAC:白消安+环磷酰胺+阿糖胞苷+司莫司汀;Flu:氟达拉滨;CsA:环孢素A;MMF:霉酚酸酯;MTX:甲氨蝶呤;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;post-CTX:环孢素A+霉酚酸酯+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白。^a第2次CMV感染,其余患者均为首次感染;^b二次allo-HSCT

CMV血症:CMV-DNA阳性,无相应临床症状。CMV综合征:在CMV血症基础上出现发热、乏力、肌痛、关节痛、骨髓抑制等表现。CMV疾病:存在CMV感染的血液学证据,同时具有相应临床表现及从支气管肺泡灌洗液、脑脊液或肺、胃肠道、肝脏等感染部位中检出病毒,或免疫组化染色、DNA原位杂交证实CMV感染。具备器官相应临床表现,但由于血小板低而无法进行活检以确诊的患者,被视为可疑CMV疾病。

5. CMV感染的治疗:①抢先治疗:抢先治疗指征:2次PCR法测定CMV-DNA $>5 \times 10^5$ 拷贝/L或单次CMV-DNA $>1 \times 10^6$ 拷贝/L,尤其是CMV感染高危患者。首选更昔洛韦(5 mg/kg 每12 h 1次,适用于无明显骨髓抑制患者)或膦甲酸钠(3 g 每12 h 1次,适用于无明显肾功能异常患者)。②抗病毒药物不耐受:更昔洛韦治疗期间出现Ⅲ/Ⅳ度血液学毒性或膦甲酸钠使用期间出现肾功能损害(肾小球滤过率下降 $>20\%$)^[11]。③西多福韦:适用于膦甲酸钠/更昔洛韦效果欠佳或不耐受的患者。西多福韦5 mg/kg 每周1次,直至临床症状改善、连续2次CMV-DNA转阴或疾病进展。用药过程中充分水化,用药前后使用丙磺舒解救。用药后至少每周1次检测血常规、肝功能和尿常规。

6. 随访及观察指标:①使用西多福韦后临床症状及CMV-DNA拷贝数变化。②患者用药期间的不良反应(骨髓抑制、胃肠道反应及肾毒性等)。疗效判定标准^[12]:①痊愈:CMV疾病的相关症状消失或基本消失,CMV-DNA连续转阴2次以上。②好转:CMV疾病的相关临床症状缓解,CMV-DNA较前下降1-log以上但未转阴。③无效:相关症状未缓解或进展为CMV疾病或CMV-DNA较治疗前明显上升。

结 果

1. CMV感染的危险因素:本中心前期研究表明,haplo-HSCT、预防GVHD方案含ATG、合并Ⅱ~Ⅳ度GVHD是发生CMV感染及CMV病的重要危险因素^[13]。本组17例患者均行haplo-HSCT,均接受去T细胞方案进行GVHD预防,其中ATG总量7.5 mg/kg有13例,post-CTX方案(ATG总量4.5 mg/kg)有4例。所有患者均于CMV感染前或同时合并急性GVHD(Ⅰ度8例,Ⅱ度5例,Ⅳ度4例)。所有患者均以甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为一线抗GVHD治疗(其中8例联合芦可替尼),3例患者由于无法耐受CsA不良反应而更换为他克莫司,3例患者联合抗CD25单抗治疗。

2. CMV感染临床表现:17例患者感染CMV的中位时间为移植后37(26~49)d,其中CMV综合征4例(仅表现为持续低热),CMV疾病6例(CMV肠炎2例,CMV肺炎4例)。CMV综合征患者外周血的CMV-DNA中位水平为3 650(580~179 000)拷贝数/ml,CMV疾病患者的CMV-DNA中位水平为2 662(388~46 100)拷贝数/ml。

3. 抗CMV治疗:在接受西多福韦治疗前,17例患者有7例接受中位13(5~21)d膦甲酸钠抢先治疗,有8例患者接受中位9(5~14)d更昔洛韦治疗,1例患者接受膦甲酸钠联合更昔洛韦治疗。15例联合CMV丙种球蛋白输注(5g隔日1次),1例患者联合CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)输注。17例患者中13例由于抗CMV治疗效果欠佳而选择西多福韦二线治疗(其中6例联合膦甲酸钠或更昔洛韦),有1例因CMV血症复发接受西多福韦联合膦甲酸钠治疗,3例因膦甲酸钠治疗过程中发生肾功能损害而更换为西多福韦。17例患者治疗方案及西多福韦疗效见表2。

4. 西多福韦的临床疗效及病毒血清学反应:17例患者接受西多福韦治疗,中位疗程2(1~4)d,有13例(76.4%)患者获得痊愈,1例患者症状改善,3例(17.6%)患者治疗无效,其中2例在西多福韦治疗无效后序贯CMV-CTL输注,获得痊愈。11例(64.7%)患者治疗1个疗程后CMV-DNA拷贝数下降1-log,9例(53%)患者经1~2个疗程治疗后病毒血清学转阴。中位血清学反应时间为1个疗程,中位临床反应时间为2个疗程。

5. 不良反应:1例患者在西多福韦治疗期间出现非治疗相关死亡(死亡原因为感染、代谢性脑病),4例(23.5%)患者治疗期间发生可逆性肾功能损害(血清肌酐升高>1.5倍基线值),其中3例西多福韦治疗前已有肾功能损害,西多福韦治疗过程中血肌酐进一步升高,停药后自行恢复正常。5例(29.4%)患者发生I/II级恶心、呕吐。未观察到严重骨髓抑制。

6. 随访:全部17例患者的中位随访时间为6(2~12)个

月,其中4例患者发生CMV复发(中位复发时间为22d),2例患者在随访中发生了非CMV感染相关性死亡(急性重症胰腺炎、重型水痘一带状疱疹病毒感染各1例),其余患者血清学转阴后未再发生CMV感染。

讨 论

文献报道,全球血液和器官捐献者的血清CMV-IgG阳性率约为86%^[14],这部分人群大多无临床症状,无需抗病毒治疗。allo-HSCT患者由于移植前采用超大剂量化疗或放疗进行预处理,移植后长期服用免疫抑制剂导致机体免疫功能严重受损,可诱导潜伏的CMV再激活,严重者可发生CMV疾病危及患者生命。CMV感染已成为移植后早期非原发病相关死亡的常见病因之一^[15],特别是haplo-HSCT、采用去T细胞方案进行GVHD预防、合并GVHD等高度免疫抑制患者具有更高的CMV感染发生率。目前针对CMV感染治疗,除了免疫抑制剂减量、输注CMV丙种球蛋白和CMV-CTL外,主要的抗病毒药物是更昔洛韦和膦甲酸钠,临床有效率仅为40%~60%。本组17例患者均接受haplo-HSCT、CMV感染时合并急性GVHD,可能是抢先治疗效果欠佳的重要原因。

西多福韦用于治疗造血干细胞移植后合并CMV感染早有文献报道,当一线抗病毒药物无法控制CMV或单纯疱疹病毒感染时,西多福韦可能是重要的挽救治疗选择^[16-18]。Ljungman等^[19]报道,西多福韦作为CMV感染一线、二线治疗的反应率分别为66%、68%。Platzbecker等^[20]报道,西多福韦单独用于CMV感染的抢先治疗,10例接受减低强度非

表2 17例单倍型造血干细胞移植后巨细胞病毒(CMV)感染患者的治疗方案及西多福韦(CDV)疗效

例号	CDV治疗前CMV感染时间(d)	CDV应用指征	CDV前抗病毒治疗			CDV治疗		
			联合CMV丙种球蛋白	药物	疗程(d)	联合CMV丙种球蛋白	疗程(d)	转归
1	19	无效	是	膦甲酸钠	13	是	4	痊愈
2	11	无效	是	膦甲酸钠	10	否	1	痊愈
3	18	CMV疾病	是	膦甲酸钠	15	否	1	痊愈
4	2	CMV复发	是	-	-	是	2	无效(序贯CMV-CTL后痊愈)
5	9	CMV疾病	是	膦甲酸钠	9	否	4	痊愈
6	24	CMV复发,不耐受	是	膦甲酸钠 ^a	21	否	1	痊愈
7	8	不耐受	是	更昔洛韦	5	否	2	痊愈
8	12	无效	是	更昔洛韦	5	否	4	痊愈
9	12	CMV疾病	是	膦甲酸钠	5	是	2	痊愈
10	13	CMV疾病	是	更昔洛韦	9	是	3	好转
11	6	无效	是	更昔洛韦	6	是	1	痊愈
12	19	无效	是	更昔洛韦	14	否	1	无效(死亡)
13	10	无效	是	更昔洛韦	10	否	2	痊愈
14	10	CMV疾病	是	更昔洛韦	10	否	3	无效(序贯CMV-CTL后痊愈)
15	9	无效,不耐受	是	更昔洛韦,膦甲酸钠	10	否	4	痊愈
16	11	无效	否	更昔洛韦	11	否	2	痊愈
17	18	CMV疾病	是	膦甲酸钠	13	否	2	痊愈

注:^a联合输注CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)

清髓性预处理的患者中9例有效,其中7例患者CMV转阴,但接受清髓性预处理的7例患者中仅1例获得痊愈且在4周后CMV感染复发。此外,西多福韦在实体器官移植患者及免疫低下儿童中也得到了成功应用^[21-23]。本组17例患者均为haplo-HSCT,采用含ATG方案行GVHD预防,在发生CMV感染时均合并急性GVHD并接受抗GVHD治疗;在更昔洛韦/膦甲酸钠抢先治疗无效或无法耐受,且有6例在发生CMV疾病情况下接受西多福韦进行挽救性治疗,14例(82.3%)治疗有效,其中13例(76.4%)获得痊愈;除了有较高的临床有效率,西多福韦亦能快速降低病毒负荷,11例(64.7%)患者治疗1个疗程后CMV-DNA拷贝数下降1-log,9例(53%)患者经1~2个疗程治疗后病毒血清学转阴。中位随访时间为6(2~12)个月,11例患者的病毒血清学持续阴性,4例出现CMV复发,进一步证实了西多福韦抗CMV感染的良好疗效。Bosi等^[24]的研究显示大多数患者用2或3次西多福韦后可获得血清学转阴,对病毒载量较低的患者的反应更好(有效率为57%)。本研究中西多福韦治疗CMV感染的反应率高于既往文献报道,分析其原因可能与研究中的大部分患者联合使用CMV丙种球蛋白加强抗病毒治疗及部分患者联合应用膦甲酸钠或更昔洛韦有关。

以往认为西多福韦的肾脏毒性限制了其在造血干细胞移植患者中的应用,仅作为三线治疗选择^[7]。但本组患者并未出现严重肾功能损害,也未出现严重胃肠道反应和明显骨髓抑制,可能与大部分患者西多福韦疗程较短且所有患者在用药过程中均充分水化、碱化并应用丙磺舒解救有关^[18,19,24]。

以往研究显示,初始CMV-DNA病毒载量可预测CMV疾病和非复发死亡率的风险^[25],且较高的病毒载量增加了移植后死亡和非复发死亡的风险^[26]。allo-HSCT后合并CMV感染通常病情进展迅速,在临床诊断为难治性CMV感染前应尽早开始西多福韦治疗,可通过较少的用药次数就能快速控制CMV感染。

本研究结果初步显示,西多福韦挽救性治疗haplo-HSCT合并CMV感染安全、有效,仍需要多中心大样本研究进一步验证。

参考文献

- [1] Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, et al. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis [J]. *J Hepatol*, 1993, 18(2): 185-195. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80245-4.
- [2] 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]. *J Infect Dis*, 2002, 185(3): 273-282. DOI: 10.1086/338624.
- [3] Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation [J]. *Drugs*, 2018, 78(11): 1085-1103. DOI: 10.1007/s40265-018-0943-1.
- [4] Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(9): 1309-1314. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020.
- [5] El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients [J]. *Blood*, 2016, 128(23): 2624-2636. DOI: 10.1182/blood-2016-06-688432.
- [6] Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2002, 99(4): 1159-1164. DOI: 10.1182/blood.v99.4.1159.
- [7] Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): e260-e272. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0.
- [8] Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection [J]. *Transplantation*, 2016, 100(10): e74-80. DOI: 10.1097/TP.0000000000001418.
- [9] Lai YR, Chen YH, Hu DM, et al. Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCG) [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 59. DOI: 10.1186/s13045-014-0059-3.
- [10] 刘启发. 我如何管理造血干细胞移植后巨细胞病毒感染 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(11): 916-919. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.002.
- [11] Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection [J]. *Transplantation*, 2016, 100(10): e74-80. DOI: 10.1097/TP.0000000000001418.
- [12] 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.
- [13] Xuan L, Huang F, Fan Z, et al. Effects of intensified conditioning on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 46. DOI: 10.1186/1756-8722-5-46.
- [14] Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(3): e2034. DOI: 10.1002/rmv.2034.
- [15] Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovi-

- rus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2427-2438. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679639.
- [16] Chen Y, Scieux C, Garrait V, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(4): 927-935. DOI: 10.1086/314052.
- [17] Chakrabarti S, Pillay D, Ratcliffe D, et al. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181(6): 2055-2058. DOI: 10.1086/315524.
- [18] Cesaro S, Zhou X, Manzardo C, et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Virol*, 2005, 34(2): 129-132. DOI: 10.1016/j.jcv.2005.02.009.
- [19] Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients [J]. *Blood*, 2001, 97(2): 388-392. DOI: 10.1182/blood.v97.2.388.
- [20] Platzbecker U, Bandt D, Thiede C, et al. Successful preemptive cidofovir treatment for CMV antigenemia after dose-reduced conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 71(7): 880-885. DOI: 10.1097/00007890-200104150-00010.
- [21] Bonatti H, Sifri CD, Larcher C, et al. Use of cidofovir for cytomegalovirus disease refractory to ganciclovir in solid organ recipients [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(2): 128-136. DOI: 10.1089/sur.2015.266.
- [22] Neant N, Klifa R, Bouazza N, et al. Model of population pharmacokinetics of cidofovir in immunocompromised children with cytomegalovirus and adenovirus infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9): 2422-2429. DOI: 10.1093/jac/dky192.
- [23] Patel SJ, Kuten SA, Knight RJ, et al. Resolution of mild ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease with reduced-dose cidofovir and CMV-hyperimmune Globulin [J]. *J Transplant*, 2014, 2014: 342319. DOI: 10.1155/2014/342319.
- [24] Bosi A, Bartolozzi B, Vannucchi AM, et al. Polymerase chain reaction-based "pre-emptive" therapy with cidofovir for cytomegalovirus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cells transplantation recipients: a prospective study [J]. *Haematologica*, 2002, 87(4):446-447.
- [25] Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation [J]. *Lancet*, 2000, 355(9220): 2032-2036. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02350-3.
- [26] Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(3): e119-127. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00289-6.

(收稿日期:2019-09-11)
(本文编辑:徐茂强)