

异基因造血干细胞移植后 EBV感染临床危险因素分析

鲍协炳 朱倩 仇惠英 陈峰 薛胜利 马骁 孙爱宁 吴德沛

【摘要】 目的 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后EBV感染情况及其危险因素。方法 回顾性分析2012年1月1日至2014年7月31日单中心736例行allo-HSCT患者的临床资料,观察EBV血症、临床诊断的EBV相关疾病(EBV病)及淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)发生情况,并分析其危险因素。结果 736例患者中男302例,女434例,中位年龄31(2~62)岁,其中181例患者发生EBV感染,总发生率为24.6%,EBV感染发生的中位时间为57(16~892)d。EBV感染患者中,EBV血症163例(90.0%),EBV病13例(7.2%),PTLD 5例(2.8%)。130例患者EBV病毒载量高于 1.0×10^4 拷贝数/ml,其中67例使用利妥昔单抗抢先治疗,该组患者EBV病及PTLD总发生率显著低于未使用利妥昔单抗抢先治疗患者(6.0%对22.2%, $P=0.009$)。所有感染EBV患者的总病死率为27.6%,单纯EBV血症病死率为24.5%,EBV病病死率为53.8%,PTLD病死率为60.0%。单因素及多因素分析均提示预处理过程中采用抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)、HLA不全相合移植、慢性移植物抗宿主病(cGVHD)及CMV感染是allo-HSCT后发生EBV感染的独立危险因素。且EBV初次感染发生时间与采用骨髓或脐血移植($OR=1.156$, 95% CI 1.022~2.250, $P=0.039$)及cGVHD的发生($OR=0.620$, 95% CI 0.453~0.849, $P=0.003$)密切相关。结论 EBV感染为allo-HSCT后常见并发症,EBV病及PTLD病死率高。EBV感染发生的独立危险因素为处理过程中采用ATG、HLA不全相合移植、cGVHD及CMV感染,采用利妥昔单抗抢先治疗能明显减少EBV相关疾病的发生。

【关键词】 EB病毒; 淋巴增殖性疾病; 造血干细胞移植; 利妥昔单抗

基金项目:国家高科技研究发展计划(863计划)(2012AA02A505);江苏省科教兴卫工程——临床医学中心(ZX201102);江苏高校优势学科建设工程(PAPD);国家临床重点专科建设

Clinical risks analysis of EBV infection in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Bao Xiebing*, Zhu Qian, Qiu Huiying*, Chen Feng, Xue Shengli, Ma Xiao, Sun Aining, Wu Depei. *Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Clinical Medicine Center, Suzhou 215006, China*

Corresponding author: Qiu Huiying, Email: qiuhuiying@aliyun.com

【Abstract】 Objective To analyze the prevalence of Epstein Barr Virus (EBV) infection in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The occurrence of EBV viremia, EBV disease and post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) were retrospectively analyzed in 736 patients received allo-HSCT in single-center from 1st January 2012 through July 31th, 2014. **Results** Of 736 patients (302 male and 434 females) with a median age of 31 (2 to 62) years old, EBV infection occurred in 181 patients, the total incidence of EBV infection was 27.6%, with a median time of 57 (16 to 829) days. The cumulative incidences of probable EBV disease and PTLD were 7.2% (13/181) and 2.8% (5/181). Viral load higher than 1.0×10^4 copies/ml occurs in 130 patients, of which 67 patients received rituximab as pre-emptive prophylaxis and significantly reduced the incidences of probable EBV disease and PTLD (6.0% vs 22.2%, $P=0.009$). The mortality was 27.6% in all patients with EBV infection: 24.5% in EBV viremia, 53.8% in probable EBV disease, and 60.6% in PTLD. By univariate and multivariate analysis, the use of anti-thymocyte globulin (ATG), HLA-mismatch HSCT, cGVHD and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.011

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院、江苏血液研究所; 卫生部血栓与止血重点实验室, 血液学协同创新中心(鲍协炳、仇惠英、陈峰、薛胜利、马骁、孙爱宁、吴德沛); 解放军第100医院血液科(朱倩)

通信作者: 仇惠英, Email: qiuhuiying@aliyun.com

CMV reactivation were independent risk factors for EBV infection. The time of first EBV reactivation was closely related with cGVHD ($OR=0.620$, 95% CI 0.453–0.849, $P=0.003$) and bone marrow or cord blood ($OR=1.156$, 95% CI 1.022–2.250, $P=0.039$) as source of stem cells for transplantation. **Conclusion** EBV reactivation is a common complication in patients with allo-HSCT, especially high mortality in PTLD and probable EBV disease. The use of ATG, HLA-mismatch HSCT, cGVHD and CMV reactivation were independent risk factors for EBV infection. The usage of rituximab as pre-emptive prophylaxis may reduce the incidences of probable EBV disease and PTLD.

【Key words】 EB virus; Lymphoproliferative disease; Hematopoietic stem cell transplantation; Rituximab

Fund program: National High-tech R&D Program of China (863 Program) (2012AA02A505); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD); National Clinical Specialty Construction

病毒感染是影响血液系统疾病患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后生存的主要因素之一^[1]。其中,EBV感染能引起潜在致命性并发症,文献报道allo-HSCT后EBV血症的发生率为8.8%~65.0%^[2-3],淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)的发生率为1%~30%^[4]。本研究我们通过回顾性分析736例行allo-HSCT患者的临床资料,总结EBV感染的发生率及其相关危险因素,旨在为临床优化移植方案以及移植后并发症的管理提供参考,以降低EBV感染相关死亡率,进一步改善allo-HSCT预后。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2012年1月1日至2014年7月31日我院行allo-HSCT的736例患者的临床资料,其中男302例,女434例,中位年龄31(2~62)岁。按供者来源分为:同胞全相合移植266例,亲缘HLA单倍体移植264例,无关HLA全相合移植165例,无关HLA不全相合移植41例。按干细胞来源分为:脐血移植15例,骨髓移植99例,外周血干细胞移植365例,骨髓联合外周血干细胞移植257例。按移植前状态分为:555例于第1次完全缓解(CR₁)状态下移植,181例为第2次及以上完全缓解($\geq CR_2$)或未缓解状态下移植。其中262例移植后出现Ⅱ度以上急性移植物抗宿主病(aGVHD),396例发生不同程度的慢性GVHD(cGVHD)。310例移植后合并CMV再激活。

2. 预处理方案及GVHD防治:632例患者预处理方案采用改良白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)方案,53例有髓外侵犯患者采用全身照射(TBI)联合Cy方案,51例采用减低剂量预处理(RIC)方案,RIC方案以氟达拉滨为基础,根据疾病类型选择联合Bu、阿糖胞苷或Cy。同胞全相合移植患者采用环孢素(CsA)+短程甲氨蝶呤(MTX)二联预防GVHD^[5],非

亲缘和亲缘HLA单倍体移植采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+吗替麦考酚酯+CsA+短程MTX四联预防GVHD^[6]。aGVHD及cGVHD参照文献[7-8]标准诊断。发生aGVHD时立即给予1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹甲泼尼龙一线治疗,对于甲泼尼龙治疗无效的给予二线药物他克莫司、抗CD25单抗、吗替麦考酚酯、ATG等治疗。cGVHD治疗一线采用甲泼尼龙和(或)CsA治疗。

3. 病毒感染预防:-9~-2 d予更昔洛韦10 mg·kg⁻¹·d⁻¹预防CMV感染,-1 d起至移植后1年予阿昔洛韦预防疱疹病毒感染。

4. 移植后病毒监测与处理:所有患者从预处理开始采用定量PCR每周1次监测外周血CMV-DNA及EBV-DNA至+90 d,从+90 d开始每2周监测1次直至+180 d;+180 d后若出现可疑病毒感染的症状同时复查CMV-DNA及EBV-DNA;期间若出现阳性,监测频率变为每周2次,直至病毒转阴。血EBV-DNA阳性定义为定量PCR结果EBV病毒载量 $>1 \times 10^2$ 拷贝数/ml。EBV感染分3种类型:EBV血症:是指血中可检测到EBV-DNA;临床诊断的EBV相关的疾病(EBV病):是指临床表现为淋巴结病或者其他器官病变伴有EBV滴度增高而没有其他病原学感染的证据,主要包括常规抗生素治疗无效的发热、全身淋巴结肿大、咽痛、不明原因的血氧下降、头痛、呕吐及神经精神异常;确诊的EBV相关疾病:是通过有创或者其他侵袭性的检查后通过病理证实的淋巴结或者其他器官的病变,同时临床有相应器官受损的表现^[9],主要是PTLD。EBV血症的治疗包括免疫抑制剂减量、膦甲酸钠抗病毒或者利妥昔单抗抢先治疗。EBV病及PTLD采用免疫抑制剂减量、利妥昔单抗和(或)联合化疗进行治疗。

5. 随访及相关定义:采用电话、信件、医院登记系统等方式对所有736例患者进行随访。随访截止

时间为2015年4月30日。中性粒细胞植入定义为连续3 d中性粒细胞绝对计数(ANC) $>0.5 \times 10^9/L$;血小板植入是指在脱离血小板输注的情况下连续7 d $PLT > 20 \times 10^9/L$ 。移植后总生存(OS)时间指HSCT后至患者死亡或末次随访时间。移植后非复发死亡指HSCT后患者除疾病复发外任何原因导致的死亡或失访。

6. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计分析,EBV感染发生率及病死率采用卡方检验比较。采用Kaplan-Meier法分析OS率、非复发死亡率(NRM)、EBV病及PLTD累积发生率,采用Log-rank检验比较差异的显著性。单因素分析采用卡方检验或Fisher确切概率法,多因素分析采用二元Logistic回归模型。单因素及多因素Cox回归用于分析EBV初次感染时间相关危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. EBV感染情况及转归:736例患者及其供者移植前EBV-DNA定量均低于检测范围($<1 \times 10^2$ 拷贝数/ml)。移植后共181例(24.6%)患者发生EBV感染,EBV病毒载量中位数为 6.49×10^4 ($2.13 \times 10^2 \sim 1.74 \times 10^7$)拷贝数/ml,EBV感染发生的中位时间为57(16~892)d。其中,EBV血症163例(90.0%),EBV病13例(7.2%),经病理活检确诊为PTLD 5例(2.8%),EBV病及PTLD总发生率为10.0%。

51例EBV病毒载量 $<1.0 \times 10^4$ 拷贝数/ml的患者中,仅3例因合并GVHD使用利妥昔单抗抢先治疗,余48例均采用免疫抑制剂减量联合膦甲酸抗病毒治疗。至随访终点,10例死亡(6例死于复发,3例死于肺部感染,1例死于脑血管意外),OS率为80.4%,NRM为7.8%,无一例出现EBV病及PTLD。

130例EBV病毒载量 $\geq 1.0 \times 10^4$ 拷贝数/ml的患者中,67例使用利妥昔单抗抢先治疗。至随访终点,16例死亡(6例死于肺部感染,3例死于复发,4例死于GVHD,1例死于EBV病,2例死于脑血管意外),OS率为76.1%,NRM为19.4%;3例发生EBV病,1例发生PTLD,EBV病及PTLD总发生率为6.0%。另63例未使用利妥昔单抗抢先治疗,至随访终点,24例死亡(10例死于复发,5例死于肺部感染,4例死于EBV病/PTLD好转后GVHD或肺部感染,5例死于EBV病或PTLD),OS率为61.9%,NRM为22.2%;10例发生EBV病,4例发生PTLD,EBV病及PTLD总发生率为22.2%。

结果分析显示,对于EBV病毒载量 $\geq 1.0 \times 10^4$ 拷贝数/ml的患者,使用利妥昔单抗抢先治疗组(67例)EBV病及PTLD总发生率显著低于未使用利妥昔单抗抢先治疗组患者(63例)(6.0%对22.2%, $P = 0.009$);OS率及NRM相近(OS:76.1%对61.9%, $P = 0.155$;NRM:19.4%对22.2%, $P = 0.671$)(图1)。

181例EBV感染患者中50例(27.6%)死亡。163例EBV血症患者中40例死亡,其中20例死于复发,14例死于肺部感染,4例死于GVHD,2例死于脑血管意外,病死率为24.5%;13例EBV病患者中7例(53.8%)死亡,4例死于EBV病,2例在EBV病好转后死于肺部感染,1例在EBV病好转后死于GVHD;5例确诊PTLD患者中3例(60.0%)死亡,2例死于PTLD,1例在PTLD好转后死于肺部感染。

2. 发生EBV感染的危险因素分析:结果见表1。患者年龄 ≤ 31 岁($P = 0.006$)、HLA不全相合($P < 0.001$)、预处理中使用ATG($P < 0.001$)、发生cGVHD($P < 0.001$)及CMV感染($P < 0.001$)是移植后EBV感染的相关危险因素。此外,移植前疾病状态虽然差异无统计学意义($P = 0.059$),但可以看到在 $\geq CR_2$ 或

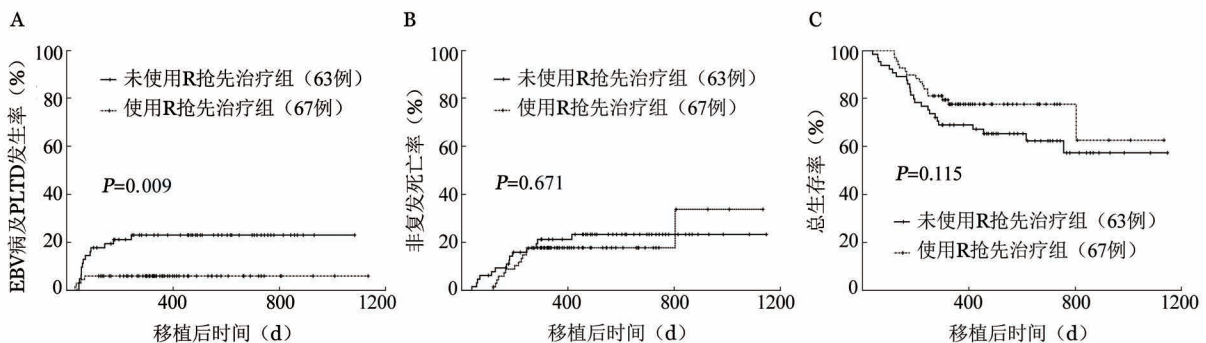


图1 130例EBV病毒载量 $\geq 1.0 \times 10^4$ 拷贝数/ml患者使用/未使用利妥昔单抗(R)抢先治疗EBV病及淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)发生率(A)、非复发死亡率(B)及总生存率(C)比较

未缓解状态下行 allo-HSCT EBV 感染发生率高 1.4 倍,将其纳入多因素 Logistic 回归分析。多因素分析结果显示预处理中使用 ATG ($P<0.001$)、HLA 不全相合 ($P=0.003$)、cGVHD ($P<0.001$) 及 CMV 感染 ($P=0.017$) 是 allo-HSCT 后发生 EBV 感染的独立危险因素。

3. EBV 初次感染发生时间的危险因素分析:本研究中 181 例 (24.6%) EBV 感染患者中,初次感染中位发生时间为 +57 (+16~+892) d。对影响初次 EBV 感染发生时间存在的可能因素进行单因素及多因素 Cox 回归分析,结果见表 2,单因素分析提示年龄 >31 岁 ($P=0.043$)、干细胞来源为骨髓/脐血 ($P=0.044$)、预处理中未使用 ATG ($P=0.022$) 及发生

cGVHD ($P=0.002$) 的患者初次感染中位发生时间较晚。多因素 Cox 分析提示移植后 EBV 初次感染中位发生时间与干细胞来源为骨髓/脐血 ($OR=1.156$, 95% CI 1.022~2.250, $P=0.039$) 及 cGVHD ($OR=0.620$, 95% CI 0.453~0.849, $P=0.003$) 的发生密切相关。

讨 论

EBV 感染是 allo-HSCT 后常见的病毒感染并发症。本研究结果显示,allo-HSCT 后 EBV 血症总发生率为 24.6%,略高于既往国内文献报道的 1 年累积发生率 [(9.3±1.1)%]^[10],明显低于国外文献中供者移植物去 T 细胞联合 ATG 异基因移植中 EBV 血

表 1 异基因造血干细胞移植后 EBV 感染相关危险因素分析

因素	例数	EBV 感染发生率 [例数(%)]	单因素分析		多因素分析	
			P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
性别			0.693	1.071(0.761~1.509)	-	-
女	434	109(25.1)				
男	302	72(23.8)				
年龄			0.006	0.622(0.443~0.874)	0.800	1.051(0.715~1.546)
≤31 岁	374	108(28.9)				
>31 岁	362	73(20.2)				
HLA 配型			<0.001	3.456(2.433~4.908)	0.003	1.840(1.239~2.732)
HLA 不全相合	305	116(38.0)				
HLA 全相合	431	65(15.1)				
预处理强度			0.233	1.565(0.746~3.281)	-	-
减低剂量	51	9(17.6)				
清髓性	685	172(25.1)				
预处理方案			0.223	1.453(0.794~2.660)	-	-
TBI/Cy	53	17(32.1)				
Bu/Cy	632	155(24.5)				
干细胞来源			0.348	0.807(0.516~1.264)	-	-
骨髓/脐血	114	32(28.1)				
外周血/外周血+骨髓	622	149(24.0)				
移植前状态			0.059	1.433(0.985~2.085)	0.236	1.279(0.851~1.921)
CR ₁	555	127(22.9)				
≥CR ₂ 或未缓解	181	54(29.8)				
是否使用 ATG			<0.001	6.215(3.754~10.291)	<0.001	4.927(2.797~8.679)
使用	483	162(33.5)				
未使用	253	19(7.5)				
急性 GVHD			0.664	0.925(0.650~1.316)	-	-
0~I 度	474	119(25.1)				
II~IV 度	262	62(23.7)				
是否发生慢性 GVHD			<0.001	1.926(1.359~2.731)	<0.001	2.203(1.516~3.202)
发生	396	119(30.1)				
未发生	340	62(18.2)				
是否感染 CMV			<0.001	2.028(1.444~2.848)	0.017	1.558(1.082~2.243)
感染	310	100(32.3)				
未感染	426	81(19.0)				

注:TBI:全身照射;Bu:白消安;Cy:环磷酰胺;CR₁:第 1 次完全缓解;≥CR₂:第 2 次及以上完全缓解;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;GVHD:移植物抗宿主病;-:未纳入多因素分析

表2 181例异基因造血干细胞移植后初次EBV感染发生时间Cox模型回归分析

因素	例数	EBV感染发生时间 [d, M(范围)]	单因素分析		多因素分析	
			P值	OR值(95% CI)	P值	OR值(95% CI)
性别			0.807	0.963(0.714~1.300)	-	-
女	72	+61(+16~+628)				
男	109	+57(+18~+892)				
年龄			0.043	0.734(0.545~0.990)	0.169	0.794(0.572~1.103)
≤31岁	108	+52(+16~+628)				
>31岁	73	+63(+18~+892)				
HLA配型			0.765	1.048(0.772~1.422)	-	-
HLA不全相合	116	+55(+16~+892)				
HLA全相合	65	+62(+18~+554)				
预处理强度			0.128	1.692(0.806~3.330)	-	-
减低剂量	9	+143(+31~+518)				
清髓性	172	+57(+16~+892)				
预处理方案			0.537	1.173(0.708~1.944)	-	-
TBI/Cy	17	+60(+40~+490)				
Bu/Cy	155	+56(+16~+892)				
干细胞来源			0.044	1.493(1.011~2.205)	0.039	1.156(1.022~2.250)
骨髓/脐血	32	+76(+31~+892)				
外周血/外周血+骨髓	149	+56(+16~+628)				
移植前状态			0.215	0.813(0.587~1.128)	-	-
CR ₁	127	+55(+16~+554)				
≥CR ₂ 或未缓解	54	+62(+18~+892)				
是否使用ATG			0.022	1.779(1.088~2.909)	0.146	1.489(0.871~2.546)
使用	162	+56(+16~+628)				
未使用	19	+99(+34~+892)				
急性GVHD			0.242	0.831(0.609~1.133)	-	-
0~I度	119	+55(+16~+628)				
II~IV度	62	+63(+18~+892)				
是否发生慢性GVHD			0.002	0.614(0.449~0.839)	0.003	0.620(0.453~0.849)
发生	119	+64(+18~+892)				
未发生	62	+51(+16~+510)				
是否感染CMV			0.985	1.003(0.747~1.347)	-	-
感染	100	+57(+16~+892)				
未感染	81	+60(+31~+588)				

注:TBI:全身照射;Bu:白消安;Cy:环磷酰胺;CR₁:第1次完全缓解;≥CR₂:第2次及以上完全缓解;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;GVHD:移植植物抗宿主病;-:未纳入多因素分析

症的发生率(54%)^[3]。181例EBV感染后EBV病及PTLD发生率分别为7.2%及2.8%,与国内文献报道的HLA半相合移植EBV感染发生率[(5.7±1.1)%及(2.3±0.7)%]^[10]、国外文献报道的PTLD发生率[(1.4~2.5)%]^[11]。本研究结果显示,allo-HSCT患者单纯EBV血症、EBV病及PTLD病死率分别为24.5%、53.8%及60.0%,提示一旦EBV感染进展为EBV病及PTLD,病死率显著升高。但本研究中PTLD的病死率低于国外文献报道高达80%病死率^[12],这可能与我们使用利妥昔单抗抢先治疗有关。Zallio等^[13]报道全血标本检出EBV且病毒载量>1.0×10⁴拷贝数/ml的患者高危进展为PTLD,推荐使用利妥昔单抗抢先治疗;本研究中51例allo-

HSCT患者EBV病毒载量<1.0×10⁴拷贝数/ml,至随访终点,无一例发生EBV病及PTLD。另130例患者EBV病毒载量≥1.0×10⁴拷贝数/ml,使用利妥昔单抗抢先治疗组(67例)EBV病及PTLD总发生率显著降低(6.0%对22.2%,P=0.009)。此外,虽差异无统计学意义,67例用利妥昔单抗抢先治疗组OS率仍有优于63例未使用利妥昔单抗抢先治疗组趋势(76.1%对61.9%,P=0.155),且两组NRM相近(19.4%对22.2%,P=0.671)。提示对于本组高危发生EBV病及PTLD患者(EBV病毒载量≥1.0×10⁴拷贝数/ml),抢先使用利妥昔单抗治疗EBV血症安全性良好,能明显降低EBV病及PTLD发生率,提高OS率同时不增加NRM,进一步改善预后,但需要进

一步扩大样本及延长随访时间进行验证。

文献报道EBV感染及PTLD发生的危险因素主要包括去除T细胞、HLA配型不合的移植、非亲缘供者、高CD34⁺细胞数、使用ATG及CMV感染等^[3-4,13]。本研究中,单因素结果分析显示,EBV感染与Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生无相关性($P=0.664$),与cGVHD发生密切相关($P<0.001$),与文献[3]报道一致。除cGVHD外,患者年龄、HLA不全相合移植、预处理中使用ATG、及CMV感染也是移植后EBV感染的危险因素。多因素分析显示预处理中使用ATG、HLA不全相合移植、cGVHD及CMV感染是allo-HSCT后发生EBV感染的独立危险因素。

从初次EBV感染发生时间看,181例患者初次EBV感染中位发生时间为+57(+16~+892)d,与文献[14]报道的70d相近。单因素分析结果显示年龄>31岁、干细胞来源为骨髓/脐血、预处理中未使用ATG及发生cGVHD的患者初次感染中位发生时间较晚。多因素分析显示初次感染中位发生时间仅与cGVHD($P=0.003$)及干细胞来源为骨髓/脐血($P=0.039$)密切相关。考虑与预处理中未使用ATG患者cGVHD显著增高有关^[3],而中重度cGVHD显著影响患者的免疫重建^[15]。此外,相对于外周血干细胞移植,使用骨髓或脐血移植患者细胞免疫重建所需时间更长^[16],故移植后期发生EBV感染的概率更高。

参考文献

- [1] Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, et al. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(1):94-101. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.012.
- [2] van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2002, 99(12):4364-4369.
- [3] van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT[J]. *Blood*, 2001, 98(4):972-978.
- [4] Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2009, 113(20):4992-5001. doi: 10.1182/blood-2008-09-178046.
- [5] 顾斌, 陈广华, 王荧, 等. 异基因造血干细胞移植后淋巴细胞增殖性疾病的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(12):1046-1049. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.12.015.
- [6] Wang Y, Chen F, Han Y, et al. Partially matched related hematopoietic stem cell transplantation without ex vivo T cell depletion compared with matched unrelated transplantation in adult patients with hematologic malignancies[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(10):1258-1264. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.05.020.
- [7] Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6):825-828.
- [8] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(12):945-956.
- [9] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(10):757-770. doi: 10.1038/bmt.2008.386.
- [10] 韩婷婷, 许兰平, 刘代红, 等. 异基因造血干细胞移植后EB病毒感染情况分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8):651-654. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.002.
- [11] Sundin M, Le Blanc K, Ringdén O, et al. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2006, 91(8):1059-1067.
- [12] Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study[J]. *Blood*, 1999, 94(7):2208-2216.
- [13] Zallio F, Primon V, Tamiazzo S, et al. Epstein-Barr virus reactivation in allogeneic stem cell transplantation is highly related to cytomegalovirus reactivation[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4):E491-E497. doi: 10.1111/ctr.12172.
- [14] Aalto SM, Juvonen E, Tarkkanen J, et al. Lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation--pre-emptive diagnosis by quantification of Epstein-Barr virus DNA in serum[J]. *J Clin Virol*, 2003, 28(3):275-283.
- [15] Olkinuora H, von Willebrand E, Kantele JM, et al. The impact of early viral infections and graft-versus-host disease on immune reconstitution following paediatric stem cell transplantation[J]. *Scand J Immunol*, 2011, 73(6):586-593. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02530.x.
- [16] Cheng FW, Chan PK, Lee V, et al. Lymphoproliferative response to herpes simplex virus type 1, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus, human herpes virus 6, 7, and 8 antigen stimulation in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(6):761-769. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01333.x.

(收稿日期:2015-06-15)

(本文编辑:刘爽)