

异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎34例临床研究

李肃^{1,2} 沈再红² 万理萍² 包爱华² 杨隽² 童茵² 王椿²

¹南京医科大学 211166; ²上海市第一人民医院血液科 200080

通信作者:王椿, Email: wangchunsg@126.com

【摘要】 目的 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后巨细胞病毒(CMV)肺炎的临床特点及预后。方法 对2016年3月1日至2019年6月30日在上海市第一人民医院血液科接受allo-HSCT后并发CMV肺炎的患者进行回顾性分析。结果 ①全部411例allo-HSCT患者中,34例(8.3%)移植后发生CMV肺炎,其中男18例,女16例,中位年龄32(8~62)岁;急性髓系白血病14例,急性淋巴细胞白血病10例,骨髓增生异常综合征5例,非霍奇金淋巴瘤3例,再生障碍性贫血2例。②CMV肺炎中位发病时间为移植后53(36~506)d,主要症状为咳嗽(26例,76.5%)、发热(23例,67.6%)及气促(14例,41.2%),仅17.6%(6/34)的患者有咯痰,2例(5.9%)患者早期无明显症状而在常规胸部CT检查时发现。28例(82.4%)患者的影像学表现为小叶中心结节、弥漫毛玻璃影等典型间质性肺炎改变,6例(17.6%)表现为斑片、结节以及实变样不典型影像学改变。③26例(76.5%)患者血浆CMV-DNA阳性,拷贝数低于同期BALF检测结果 $[1.70 \times 10^7(5.44 \times 10^5 \sim 4.45 \times 10^9)$ 拷贝/L对 $1.45 \times 10^8(1.10 \times 10^7 \sim 1.10 \times 10^{11})$ 拷贝/L, $P=0.004$]。④13例(38.2%)CMV肺炎患者合并其他下呼吸道病原体感染(真菌10株,细菌6株,腺病毒1株)。⑤所有患者中位随访时间12.8(0.4~46.5)个月,总生存率为58.82%,年龄 ≥ 40 岁、接受高流量通气是CMV肺炎患者独立预后不良因素($P=0.049, P=0.009$)。结论 支气管镜肺泡灌洗液检测有助于提升allo-HSCT后CMV肺炎病原学诊断的准确性。年龄 ≥ 40 岁及接受高流量通气是CMV肺炎患者独立预后不良因素。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 巨细胞病毒肺炎; 肺泡灌洗液; 预后

基金项目:上海市科委西医引导项目(17411968300、19411970000)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.009

Clinical study of 34 patients with cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Li Su^{1,2}, Shen Zaihong², Wan Liping², Bao Aihua², Yang Jun², Tong Yin², Wang Chun²

¹Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Department of Hematology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Wang Chun, Email: wangchunsg@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features and prognosis of cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** We reviewed the clinical features and laboratory data of cytomegalovirus pneumonia patients after allogeneic peripheral blood HSCT from March 1, 2016 to June 30, 2019 at the hematology department of the Shanghai general hospital and analyze the prognostic factors. **Results** Of the 411 allo-HSCT patients, 34(8.3%) developed CMV pneumonia after transplantation, including 18 men and 16 women, with a median age of 32 (8 - 62) y. Total 14 patients had acute myeloid leukemia, 10 had acute lymphoblastic leukemia, 5 had myelodysplastic syndrome, 3 had non-Hodgkin's lymphoma, and 2 had aplastic anemia. The median onset time for CMV pneumonia was 53(36 - 506) d after transplantation. The main symptoms were cough (26 cases, 76.5%), fever (23 cases, 67.6%), and shortness of breath (14 cases, 41.2%). Only 17.6% (6/34) patients had expectoration, and 2 cases (5.9%) had no obvious symptoms in the early stage, but were diagnosed on routine chest CT examination. Twenty-eight (82.4%) patients showed signs of typical interstitial pneumonia, such as lobular central nodule and diffuse ground glass opacity; 6 (17.6%) patients showed atypical imaging changes of patch, nodule, and consolidation. Further, 26 patients (76.5%) were positive

for CMV-DNA, and the copy number was lower than that of BALF [1.70×10^7 (5.44×10^5 – 4.45×10^9) copies/L vs 1.45×10^8 (1.10×10^7 – 1.10×10^{11}) copies/L, $P = 0.004$]. Thirteen (38.24%) patients with CMV pneumonia had mixed infection with other lower respiratory tract pathogens (10 strains of fungi, 6 strains of bacteria, and 1 of adenoviruses). The median follow-up duration was 12.8 (0.4–46.5) months. The OS rate was 58.82%. Age ≥ 40 y and high flow ventilation were independent risk factors for poor prognosis in CMV pneumonia patients ($P = 0.049$, $P = 0.009$). **Conclusion** Bronchoscopic bronchoalveolar lavage fluid detection helps in improving the accuracy of the etiological diagnosis of CMV pneumonia after allo-HSCT. Age ≥ 40 y and high flow ventilation were independent risk factors for poor prognosis in patients with CMV pneumonia.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Cytomegalovirus pneumonia; Bronchoalveolar lavage fluid; Prognosis

Fund program: Shanghai Science and Technology Commission Western Medicine Guidance Project (17411968300, 19411970000)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.009

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后巨细胞病毒(CMV)再激活的发生率高达10%~60%^[1],部分患者可能累及肺、胃肠道、视网膜以及中枢神经系统等器官^[2]。其中,CMV肺炎的发病率在4%左右,死亡率高达30%~50%^[3]。但CMV肺炎与其他移植后肺部并发症在临床表现和影像学上存在一定的相似性,在多种病原体并存时也会给临床医师的判断带来困扰。随着气管镜肺泡灌洗技术的普及,肺泡灌洗液(BALF)PCR检测技术能够提高CMV肺炎的诊断率^[4]。本研究对34例allo-HSCT后CMV肺炎患者进行回顾性分析,探讨移植后CMV肺炎的临床特征和预后危险因素,为制定针对移植后CMV肺炎的早期诊断、早期治疗,降低CMV肺炎相关死亡率提供依据。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2016年3月1日至2019年6月30日在上海市第一人民医院血液科接受支气管镜检查的34例allo-HSCT后CMV肺炎患者。

2. 实验室检测及BALF检测:所有患者在气管镜肺泡灌洗术前、后进行痰液、血液微生物以及感染标志物检查。参照《肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)》^[5]进行操作,对BALF进行脱落细胞学、病原学涂片,抗酸染色涂片,细菌和真菌培养以及CMV-DNA、EBV-DNA、结核杆菌DNA(TB-DNA)PCR检测,部分标本采用宏基因组新一代测序技术进行微生物学检测^[6]。

3. 病毒感染的预防和治疗:所有患者移植前血浆CMV-DNA检测均为阴性,-7~1 d予更昔洛韦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防病毒感染^[7]。移植后预防性口服

伐昔洛韦。移植后6个月内每周采用PCR方法检测1~2次外周血CMV-DNA、EBV-DNA。诊断CMV血症和CMV肺炎的患者给予更昔洛韦 5 mg/kg 每12 h 1次或膦钾酸钠 60 mg/kg 每8 h 1次抗病毒治疗,疗程2~4周,丙种球蛋白 10 g/d 连续3 d。对于合并低氧血症甚至呼吸衰竭的患者,给予甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,治疗有效后逐渐减量。

4. 定义:参照2016年国际巨细胞病毒药物开发论坛提出的CMV肺炎诊断标准^[8]:确诊标准:①临床症状:胸闷、气促;②放射学表现:新近出现多发浸润病灶;③实验室检查:外周血或BLAF-PCR检测CMV-DNA阳性;④肺组织活检标本通过病毒分离、快速病毒培养、组织病理学、免疫组化或DNA杂交技术证实CMV阳性。临床诊断标准:①临床症状:胸闷、气促;②放射学表现:新近出现多发浸润病灶;③实验室检查:病毒分离、BALF快速培养或BLAF中CMV-DNA阳性。BALF中CMV-DNA $> 1 \times 10^6$ 拷贝/L为阳性^[9]。以影像学诊断肺炎的时间定义为肺炎发生时间。

5. 分析方法:收集CMV肺炎患者如下信息:①移植相关资料:年龄,性别,供者来源,预处理方案,抗胸腺细胞球蛋白(ATG)使用,急性移植物抗宿主病(GVHD)的发生及级别;②患者诊断CMV肺炎时的主要症状、实验室指标、影像学特点和BALF中其他病原体检出情况;③生存情况。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0进行数据分析,计量资料以中位数描述,计数资料以计数(构成比)描述,计量资料两个样本比较分别采用 t 检验和配对 t 检验。CMV肺炎患者的预后单因素分析采用Log-rank法分析, $P \leq 0.1$ 的变量进入Cox回归多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料:2016年3月1日至2019年6月30日期间共有411例患者在上海市第一人民医院血液科接受allo-HSCT[单倍型移植(haplo-HSCT)230例,亲缘全相合供者移植103例,非亲缘供者移植78例]。其中34例(8.27%)患者诊断为CMV肺炎(男18例,女16例),中位年龄32(8~62)岁,急性髓系白血病14例,急性淋巴细胞白血病10例,骨髓增生异常综合征5例,非霍奇金淋巴瘤3例,再生障碍性贫血2例。34例CMV肺炎患者中,31例(91.2%)接受清髓性预处理,3例(8.8%)接受减低剂量预处理,17例(50.0%)患者在CMV肺炎发生前出现I/II度急性GVHD,2例(5.9%)曾发生III/IV度急性GVHD。haplo-HSCT、亲缘全相合供者移植、非亲缘供者移植患者CMV肺炎的发生率分别为11.30%(26/230)、0.97%(1/103)、8.97%(7/78)。

2. 临床特征:CMV肺炎中位发病时间为移植后53(36~506)d,以发热(23例,67.6%)、咳嗽(26例,76.5%)及气促(14例,41.2%)为主要症状,仅17.6%(6/34)的患者有咯痰,2例(5.9%)患者早期无明显症状而在常规胸部CT检查时发现。28例(82.4%)患者的影像学表现为小叶中心结节、弥漫毛玻璃影等典型间质性肺炎改变,6例(17.6%)表现为斑片、结节以及实变样不典型影像学改变。8例(23.5%)CMV肺炎患者因合并急性呼吸衰竭需要接受高流量吸氧支持治疗。血常规(中位数):WBC $4.79(1.47\sim 11.40)\times 10^9/L$,PLT $58(4\sim 233)\times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.53(0.05\sim 3.19)\times 10^9/L$ 。其中13例(38.2%)患者WBC $< 4\times 10^9/L$,24例(70.6%)患者PLT $< 100\times 10^9/L$,25例(73.5%)患者淋巴细胞 $< 1\times 10^9/L$ 。外周血CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞比例为9.10%(1.38%~40.40%),其中30例(88.2%) $< 25.00\%$;CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞绝对值为68.90(0.71~482.27)/ μl ,其中32例(94.1%)低于200.00/ μl ,CD4/CD8比值为0.15(0.03~1.19)。

3. CMV肺炎患者BALF与血浆CMV-DNA拷贝数的比较:34例CMV肺炎患者BALF中CMV-DNA中位拷贝数为 $1.45\times 10^8(1.10\times 10^7\sim 1.10\times 10^{11})$ 拷贝/L,其中26例(76.5%)患者同期血浆CMV-DNA阳性,中位拷贝数为 $1.70\times 10^7(5.44\times 10^5\sim 4.45\times 10^9)$ 拷贝/L,二者进行配对t检验比较,BALF中CMV-DNA拷贝数显著高于同期外周血CMV-DNA拷贝数($P=0.004$)。在CMV肺炎患者中,8例(23.5%)

患者诊断时血浆CMV-DNA为阴性,移植后均出现一过性CMV血症,CMV-DNA中位数为 $6.60\times 10^5(1.49\times 10^5\sim 5.90\times 10^6)$ 拷贝/L,抗病毒治疗后CMV-DNA均转阴。1例患者发生CMV膀胱炎。这些患者的CMV肺炎发生与一过性CMV血症的中位时间为120(19~190)d。

4. 其他病原体的混合感染:34例CMV肺炎患者中,13例(38.2%)伴有其他下呼吸道病原体混合感染,共检出病原体17株(霉菌7株,耶氏肺孢子菌3株,肺炎克雷伯菌2株,凝固酶阴性球菌3株,其他革兰阴性杆菌1株,腺病毒1株)。混合感染组的CMV肺炎发生时间晚于单纯CMV肺炎组[移植后71(44~506)d对49(37~421)d, $P=0.024$]。此外,混合感染组BALF CMV-DNA拷贝数低于单纯CMV肺炎组[$2.08\times 10^7(1.09\times 10^7\sim 2.24\times 10^9)$ 拷贝/L对 $2.07\times 10^8(6.34\times 10^6\sim 4.10\times 10^{10})$ 拷贝/L, $P=0.039$]。

5. 生存分析:所有患者中位随访时间为12.8(0.4~46.5)个月,至随访截止,总生存率为58.82%,14例患者死亡。死亡原因:肺感染10例,原发病复发、移植物衰竭各2例。Log-rank单因素分析显示,年龄 ≥ 40 岁($P=0.047$)、清髓性预处理方案($P=0.001$)以及需要接受高流量吸氧($P=0.003$)与预后不良相关。Cox多因素回归分析显示,年龄 ≥ 40 岁($P=0.049$)及接受高流量吸氧($P=0.009$)是CMV肺炎患者预后不良的独立危险因素(表1)。

讨 论

美国感染协会在2016年修订更新了CMV肺炎的诊断标准^[8],分为确诊和临床诊断两个级别,在临床表现和影像学特征的基础上,病原学检测成为诊断的核心。确诊标准强调行取肺活检病理标本的病毒学免疫组化/原位杂交检查或者病毒培养,但由于肺活检风险较大,病毒培养阳性率低、耗时长^[10],难以在临床中普及开展。多项研究证实,PCR法检测BALF中CMV-DNA具有诊断敏感性高、特异性好的优点^[3,11]。胸闷、气促以及影像学检查表现为弥漫分布的磨玻璃影和多发小叶中心磨玻璃结节影等间质性改变是本组CMV肺炎患者的重要特征,结合PCR法检测BALF CMV-DNA,34例患者均获得确诊。值得注意的是,本组病例中近半数患者在未出现CMV肺炎典型临床症状(甚至无症状)时已出现早期影像学改变。因此,移植后CMV再激活的早期,胸部CT有助于筛查CMV肺炎。由于耶氏

表 1 34 例异基因造血干细胞移植后并发巨细胞病毒 (CMV)肺炎血液病患者的预后影响因素分析

因素	例数	单因素分析 P 值	多因素分析 P 值
性别		0.451	
男	19		
女	15		
年龄		0.047	0.049
<40 岁	22		
≥40 岁	12		
混合感染		0.523	
否	23		
是	11		
ATG 预防 GVHD		0.963	
否	2		
是	32		
移植预处理		0.001	0.233
清髓性预处理	31		
减低剂量预处理	3		
血小板计数		0.510	
<50×10 ⁹ /L	15		
≥50×10 ⁹ /L	19		
淋巴细胞计数		0.365	
<0.5×10 ⁹ /L	17		
≥0.5×10 ⁹ /L	17		
高流量通气		0.003	0.009
否	26		
是	8		
肺泡灌洗液 CMV-DNA		0.100	0.231
<1×10 ⁴ 拷贝/L	13		
≥1×10 ⁴ 拷贝/L	21		
血浆 CMV-DNA		0.120	
阴性	8		
阳性	26		

注:ATG:抗胸腺细胞球蛋白

肺孢子菌肺炎或免疫肺损伤等在影像学上与 CMV 肺炎相似,而且少数 CMV 肺炎患者也会表现为斑片实变影等不典型影像学改变。因此,单凭影像学表现很难诊断 CMV 肺炎,借助高分辨 CT 以及生物学标志物检测有助于鉴别 CMV 肺炎与耶氏肺孢子菌肺炎^[12]。BALF 中 CMV-DNA 高拷贝数与 CMV 肺炎症状与影像学表现之间有较好的相关性^[13],因此,气管镜肺泡灌洗术已成为诊断 CMV 肺炎必不可少的重要检查。

研究认为,造血干细胞移植患者血浆 CMV 高拷贝数与 CMV 病发生有明显相关性^[14]。终末器官疾病是病毒血症和过度局部免疫反应共同作用的结果,病毒血症的发生往往先于终末器官疾病^[15]。需要警惕的是血浆 CMV-DNA 阴性并不能排除 CMV 肺炎。Iglesias 等^[3]报道在 6 例移植后 CMV 肺炎患者中,BALF 中 CMV-DNA 拷贝数明显高于血

浆中 CMV-DNA 拷贝数,其中 1 例患者发病时血浆 CMV-DNA 为阴性。本研究也显示,CMV 肺炎患者 BALF CMV-DNA 拷贝数明显高于同期血浆 CMV-DNA 水平,23.5% 的 CMV 肺炎患者确诊时血浆 CMV-DNA 为阴性,提示血浆 CMV-DNA 低拷贝数或阴性不能排除 CMV 肺炎,气管镜肺泡灌洗术检查对早期诊断 CMV 肺炎更加可靠。

CMV 再激活在 allo-HSCT 患者中很常见,CMV 再激活的危险因素包括供受者 CMV 抗体状态、GVHD、无关供者或 HLA 不匹配的亲缘供者、ATG、糖皮质激素等^[16]。北京大学人民医院血液病研究所对 202 例造血干细胞移植患者进行的回顾性研究表明,allo-HSCT、急性 GVHD 是 CMV 感染的危险因素^[17]。在本研究中,haplo-HSCT 和无关供者移植患者 CMV 肺炎发生率明显高于亲缘全合供者,超过半数的患者发生过急性 GVHD,与文献报道基本一致。多项研究也表明,移植后细胞免疫功能低下是导致移植后病毒和真菌等机遇性感染的高危因素^[16,18-19]。本研究大多数 CMV 肺炎患者发病时伴有外周血 CD3⁺CD4⁺T 细胞绝对值和 CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞比值降低。

CMV 肺炎是 CMV 感染中最致命的并发症之一^[18]。美国约翰霍普金斯肿瘤中心 2014 年开展的一项对 1986 年到 2011 年期间诊断的 421 例移植后 CMV 肺炎患者的回顾性研究显示,6 个月的 CMV 肺炎归因死亡率约为 30%,总生存率仅为 30%,更昔洛韦和膦甲酸钠能够改善预后,淋巴细胞减少以及机械通气治疗是 CMV 肺炎的独立预后不良因素^[20]。北京大学人民医院在 2009 年发表的一项研究中,22 例 allo-HSCT 后 CMV 肺炎患者接受抗病毒药物联合糖皮质激素治疗,CMV 肺炎的总体治愈率为 83.3%,但总死亡率仍达到 40.9%,男性患者及重度急性 GVHD 是 CMV 肺炎的不良预后因素^[21]。在本研究中,CMV 肺炎患者的总生存率为 58.82%,与北京大学人民医院的结果相近,但影响预后的因素有所差异,年龄≥40 岁与需要接受高流量吸氧为独立的预后不良危险因素。Crotty 等^[22]在 2015 年发表的一项研究显示,病毒性肺炎合并下呼吸道病原体混合感染的发生率为 29.6%,混合感染是导致死亡的独立危险因素之一。在本研究中,尽管 13 例 (38.2%)CMV 肺炎患者发生混合感染,但对预后无影响,考虑与通过支气管镜肺泡灌洗术及时明确混合感染病原体并给予针对性治疗有关。本研究也显示,BALF 的 CMV-DNA 拷贝数对预后并无

显著影响,与国外文献报道^[20]一致。

总之,随着 haplo-HSCT 的推广应用,CMV 肺炎由于高死亡率而引起高度重视。以 BALF-PCR 为核心的分子生物学检测手段结合影像学 and 临床表现有助于早期临床诊断 CMV 肺炎,并指导临床尽早开展病因学精准治疗。

参考文献

- [1] Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1186. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01186.
- [2] Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10 (4): 233-238. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.001.
- [3] Iglesias L, Perera MM, Torres-Miñana L, et al. CMV viral load in bronchoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(6): 895-897. DOI: 10.1038/bmt.2017.11.
- [4] Lee HY, Rhee CK, Choi JY, et al. Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia by quantitative polymerase chain reaction using bronchial washing fluid from patients with hematologic malignancies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39736-39745. DOI: 10.18632/oncotarget.14504.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40 (8): 578-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.007.
- [6] 李肃, 万理萍, 谢国刚, 等. 支气管肺泡灌洗病原体检测在异基因造血干细胞移植后肺部并发症中的诊断价值[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (10): 822-826. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.005.
- [7] Hammerstrom AE, Lombardi LR, Pingali SR, et al. Prevention of cytomegalovirus reactivation in haploidentical stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (2): 353-358. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.018.
- [8] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64 (1): 87-91. DOI: 10.1093/cid/ciw668.
- [9] 郑秀, 李秋钰. 造血干细胞移植患者巨细胞病毒肺炎的诊治进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(17): 1348-1352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.17.015.
- [10] Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, et al. Correlation between viral loads of cytomegalovirus in blood and bronchoalveolar lavage specimens from lung transplant recipients determined by histology and immunohistochemistry [J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (5): 2168-2172. DOI: 10.1128/jcm.42.5.2168-2172.2004.
- [11] Kitchin OP, Masekela R, Becker P, et al. Outcome of human immunodeficiency virus-exposed and -infected children admitted to a pediatric intensive care unit for respiratory failure [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13 (5): 516-519. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31824ea143.
- [12] Kunihiro Y, Tanaka N, Matsumoto T, et al. The usefulness of a diagnostic method combining high-resolution CT findings and serum markers for cytomegalovirus pneumonia and pneumocystis pneumonia in non-AIDS patients [J]. *Acta Radiol*, 2015, 56 (7): 806-813. DOI: 10.1177/0284185114539320.
- [13] Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(10): 1514-1522. DOI: 10.1093/infdis/jix048.
- [14] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2018, 102 (6): 900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- [15] Kotton CN. CMV: Prevention, diagnosis and therapy [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 Suppl 3: 24-40. DOI: 10.1111/ajt.12006.
- [16] Atilla E, Atilla PA, Bozdağ SC, et al. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations [J]. *Infection*, 2017, 45 (4): 403-411. DOI: 10.1007/s15010-017-1016-1.
- [17] 丁昊炜, 任汉云, 郭乃榄, 等. 造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染危险因素和疗效分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(6): 596-599. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2003.06.008.
- [18] Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(3): 191-198. DOI: 10.1093/jpids/pix030.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.001.
- [20] Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (1): 31-39. DOI: 10.1093/cid/civ215.
- [21] 赵晓甦, 刘代红, 许兰平, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎临床特点分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41 (5): 548-553. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2009.05.009.
- [22] Crotty MP, Meyers S, Hampton N, et al. Epidemiology, co-infections, and outcomes of viral pneumonia in adults: an observational cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (50): e2332. DOI: 10.1097/MD.0000000000002332.

(收稿日期:2020-03-08)

(本文编辑:徐茂强)