

·短篇论著·

血液病患者异基因造血干细胞移植相关感染的临床特征及预后

郭敏¹ 吴涛¹ 白海¹ 苾瑞¹ 王存邦¹ 潘耀柱¹ 蔡永刚¹ 冯强生² 雷苗³¹解放军联勤保障部队第九四〇医院全军血液病中心,兰州 730050;²解放军联勤保障部队第九四〇医院检验科微生物室,兰州 730050;³兰州大学公共卫生学院流行病与卫生统计研究所,兰州 730000

基金项目:甘肃省自然科学基金(145RJZA151)

通信作者:吴涛,Email:wutaozhen@yeah.net

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.013

Clinical features and prognosis of infection related to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with blood diseases

Guo Min¹, Wu Tao¹, Bai Hai¹, Xi Rui¹, Wang Cunbang¹, Pan Yaozhu¹, Cai Yonggang¹, Feng Qiangsheng², Lei Miao³¹ Department of Hematology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China;² Department of Microbiology Laboratory, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, Lanzhou 730050,China; ³ Institute of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Wu Tao, Email: wutaozhen@yeah.net

感染是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)常见的并发症和移植相关死亡的重要原因之一。为分析allo-HSCT相关感染的临床特征及预后,我们对2014年7月1日至2018年6月30日在我院接受allo-HSCT的95例血液病患者进行了回顾性分析。

病例与方法

1. 病例:95例患者中,男57例,女38例,中位年龄25(8~57)岁。再生障碍性贫血(AA)33例,急性淋巴细胞白血病(ALL)23例,急性髓系白血病(AML)23例,骨髓增生异常综合征(MDS)7例,慢性髓系白血病3例,阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)2例,T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病2例,母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤1例,急性混合细胞白血病1例。外周血造血干细胞移植32例,外周血造血干细胞联合骨髓移植63例。同胞全相合移植47例,单倍型移植48例。

2. 预处理方案:①Bu+Cy+ATG方案:共8例(均为AA)。具体方案:白消安(Bu)3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -7、-6 d;环磷酰胺(Cy)50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d;抗胸腺细胞球蛋白(ATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d。②Flu+Cy+ATG方案:共27例(AA 25例,PNH 2例)。具体方案:氟达拉滨(Flu)30 mg·m⁻²·d⁻¹, -7~-3 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -3 d、-2 d;ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -7~-4 d。③改良 Bu-Cy 方案:共26例(ALL 10例,AML 12例,CML 2例,急性混合细胞白血病、MDS

各1例)。同胞全相合移植:阿糖胞苷(Ara-C)2 g·m⁻²·d⁻¹, -10~-9 d;Bu 3.2 g·kg⁻¹·d⁻¹, -8~-6 d;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -4~-3 d;司莫司汀 250 mg·m⁻²·d⁻¹, -5 d。单倍型移植: Ara-C 4 g·m⁻²·d⁻¹;ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d。④FLAG 后全身照射(TBI)+减低剂量化疗方案:共9例(ALL 2例,AML 5例,CML、T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病各1例,均为复发/难治性白血病)。Flu 50 mg/d, -10~-6 d;Ara-C 3 g/d, -10~-6 d;重组人粒细胞刺激因子 300 μg/d, -10~-6 d;TBI 全身剂量 5~7 Gy/肺 4.5~5 Gy, -5 d;米托蒽醌 10 mg/d, -5~-3 d;依托泊苷 0.1 g/d, -5、-4 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -2 d。单倍型移植患者联合 ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d。⑤CBA 方案:共4例(AML 2例,MDS、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤各1例)。同胞全相合移植:克拉屈滨 5 mg·m⁻²·d⁻¹, -6~-2 d;Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -6~-3 d;Ara-C 2 g·m⁻²·d⁻¹, -6~-2 d。单倍型移植加用 ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d。⑥TBI+VIEACy 方案:共16例(ALL 11例,AML 4例,T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病1例)。具体方案:TBI 全身剂量 5~7 Gy/肺部 4.5~5 Gy, -5 d;长春新碱 2 mg, -5 d;盐酸伊达比星 10 mg/d, -5~-3 d;依托泊苷 0.2 g, -5 d;Ara-C 2 g/d, -5~-3 d;Cy 60 mg/kg, -2 d。⑦FIEACy 方案:共5例(均为MDS)。具体方案:Flu 50 mg/d, -6~-2 d;依托泊苷 0.2 g, -6 d;盐酸伊达比星 10 mg/d, -6~-4 d;Ara-C 3 g/d, -6~-4 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,

-3、-2 d。

3. 移植抗宿主病(GVHD)的预防、诊断与分级:应用短程甲氨蝶呤(MTX)、环孢素 A(CsA)联合霉酚酸酯(MMF)预防 GVHD。同胞全相合移植患者 +11 d 不应用 MTX,MMF 在中性粒细胞植活时剂量减半,+30 d 停用。急性 GVHD(aGVHD)和慢性 GVHD(cGVHD)的诊断和分级标准参照文献[1]。

4. 抗感染预防和治疗策略:所有患者预处理前 1~3 d 经 1:3 000 氯己定药浴后入层流病房,进行眼、鼻、口腔、耳、肛周清洁护理,无菌饮食。常规口服盐酸小檗碱片、诺氟沙星(18 岁以下患者除外)。无发热的患者从预处理前 1 d 至中性粒细胞绝对计数(ANC)≥1.0×10⁹/L,应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠或哌拉西林钠/他唑巴坦钠预防细菌感染,预防期间出现发热的患者更换为亚胺培南/西司他丁钠或美罗培南。应用伏立康唑、泊沙康唑、氟康唑或卡泊芬净预防真菌感染。移植前应用更昔洛韦 10~14 d 预防病毒感染,+2 d 至中性粒细胞植活应用阿昔洛韦,之后应用更昔洛韦至 +28 d;移植前应用复方磺胺甲噁唑预防肺孢子虫病。同胞全相合和单倍型移植患者从 +1 d 开始应用静脉丙种球蛋白(每周 1 次,共 5 次),单倍型移植患者预处理化疗的最后一日加用静脉丙种球蛋白 1 次。依据侵袭性真菌感染危险因素,应用抗真菌治疗。除未缓解的白血病病例,在移植后第 6 天应用重组人粒细胞刺激因子加速中性粒细胞恢复。若无特殊感染,移植后 28 d 起至移植后半年,每周交替应用复方磺胺甲噁唑和阿昔洛韦预防肺孢子虫病和病毒感染。

5. 细菌培养及鉴定:采用法国梅里埃公司的 VITEK2 Compact 细菌鉴定仪结合手工生化反应进行鉴定。

6. 随访:所有病例从移植预处理到观察终点发生的感染均纳入研究,以患者死亡或 2018 年 6 月 30 日为观察终点。存活患者中位随访时间为 619(37~1 458)d。

7. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,描述性资料采用均数±标准差和构成比表示。定量资料比较采用方差分析,定性资料比较采用 Person 卡方检验或 Fisher 确切概率法,不符合正态分布的资料比较采用秩和检验;相关性分析用 Spearman 法。*P* 值小于 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 感染的临床特征和病原学特点:至随访截止,71 例患者累计发生 152 次感染,其中细菌感染 100 次(47 例)、真菌

感染 16 次(16 例)、病毒感染 12 次(12 例),结核分枝杆菌感染 6 次(6 例),混合感染共 18 次(16 例)。18 次混合感染中,细菌混合真菌感染 9 次(8 例),细菌混合病毒感染 6 次(5 例),真菌混合 EB 病毒(EBV)感染 1 次,细菌混合结核分枝杆菌感染 1 次,细菌、真菌混合病毒感染 1 次。24 例患者未发生感染不同类型病原体在 allo-HSCT 不同时间段发生的感染次数如表 1。细菌感染占总感染次数的 68.82%(117/170)。

62 例(65.26%)患者发生细菌感染,中位感染发生时间为 +39(-7~+970)d,在预处理期间至移植后 16 d 发生最多,占总细菌感染次数的 37.61%(44/117)。共检出 56 株病原菌,主要为血流感染(35.71%)和下呼吸道感染(28.57%),其次为上呼吸道感染(17.86%)、泌尿系统感染(10.71%)、下消化道感染(5.36%)、皮肤感染(1.79%)。主要病原菌为大肠埃希菌(12.50%,7/86)、肺炎克雷伯菌(10.71%,6/56)、屎肠球菌(10.71%)、奇异变形杆菌(8.93%,5/56)和表皮葡萄球菌(7.14%,4/56)。56 株病原菌中,革兰阳性菌 13 种,革兰阴性菌 14 种(其中发酵菌 7 种)。

26 例(27.37%)患者发生真菌感染,中位感染发生时间为 +100(-4~+405)d。拟诊 6 例,临床诊断 16 例,确诊 4 例,确诊病例中 2 例血培养检出热带假丝酵母菌,1 例痰培养检出白色假丝酵母菌,1 例痰培养检出曲霉菌。移植后 31 d 至 1 年内发生的真菌感染占 62.97%(17/27)。

19 例(20.00%)患者发生病毒感染,中位感染发生时间为 +90(+16~+548)d。其中,肠道活检诊断巨细胞病毒(CMV)感染 1 例,血 CMV-DNA 阳性 5 例,血 EBV-DNA 阳性 2 例,单纯疱疹病毒(HSV)感染 2 例,水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染 5 例,血、尿 BK 病毒(BKV)均阳性 1 例,尿 BKV 阳性 1 例,咽部分泌物甲型 H1N1 流感病毒阳性 1 例,临床诊断呼吸道病毒感染 1 例。6 例 CMV 感染中位发生时间为 +61(+42~+90)d。5 例 VZV 感染中位发生时间为 +334(+134~+548)d。

6 例(6.32%)患者发生结核分枝杆菌感染,中位感染发生时间为 +43(-20~+248)d。临床诊断 2 例,影像学诊断 3 例,肺泡灌洗液检出结核分枝杆菌 1 例。

本组有 4 例患者发生移植前合并肺部感染(细菌感染、真菌感染各 2 例),移植时均未完全控制,移植后 3 例患者死于肺部细菌混合真菌感染,另外 1 例死于脑出血。

2. 供、患者合并乙型病毒性肝炎的处理:3 例供者为非活动性 HBsAg 携带者,为阻断并减少平行感染,供者采集骨

表 1 细菌、真菌和病毒感染在移植不同时间段的发生情况(次)

病原菌	预处理至+16 d	+17~+30 d	+31~+100 d	-101 d~移植后 1 年	> 移植后 1 年	合计
细菌(非结核分枝杆菌)	44	8	24	31	10	117
真菌	4	4	6	11	2	27
病毒	1	1	9	7	2	20
结核分枝杆菌	2	0	3	1	0	6
合计	51	13	42	50	14	170

髓或外周血造血干细胞前 10 d 开始口服恩替卡韦,采集结束停用,患者+1 d、+30 d 注射乙肝免疫球蛋白。移植后患者随访期内(92、499、1 133 d)未发生乙型肝炎病毒感染。1 例 AML-M₂患者为非活动性 HBsAg 携带者,预处理开始口服恩替卡韦,+90 d 复查 HBV-DNA 为 0 停用,按照《淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者管理的中国专家共识》^[2]进行随访观察,随访 1 346 d 未发生乙型肝炎病毒再激活。

3. 感染危险因素分析:27 例患者在 allo-HSCT 期间发生 1 次感染,其中 23 例(85.18%)发生于中性粒细胞植活前。未发生感染、发生 1 次感染、发生 2 次及以上感染三组患者比较,感染与供患者年龄、患者性别、移植类型、干细胞来源、是否使用 ATG、移植干细胞数量、中性粒细胞植活天数、是否使用巴利昔单抗治疗 GVHD、激素使用时间、GVHD 无相关性,预处理方案($\chi^2 = 17.650, P = 0.007$)和全身照射($\chi^2 = 11.203, P = 0.004$)是感染的独立危险因素,感染是死亡的危险因素($\chi^2 = 11.924, P = 0.001$)。秩和检验提示 CBA 预处理方案的感染次数最少,FLAG 后 TBI+减低剂量化疗方案和 TBI+VIEACy 方案的感染次数最多($P = 0.002$)。

4. 生存情况:至随访截止,95 例患者中长期存活 59 例(62.10%),无病存活 39 例(41.05%),死亡 36 例(37.90%)。24 例未感染患者中 2 例(8.33%)死亡,71 例发生感染患者中 34 例(47.89%)死亡($\chi^2 = 11.924, P = 0.001$)。36 例死亡患者单纯感染死亡 15 例(41.67%),单纯 GVHD 死亡 8 例(22.22%),感染和 GVHD 并存 3 例(8.33%),复发 5 例(13.89%),其他原因 5 例(13.89%)。

讨 论

allo-HSCT 是治疗血液系统疾病的重要手段,移植需经历患者免疫清除、长期免疫抑制、供者免疫重建等阶段,易合并各种感染。目前,感染仍然是 allo-HSCT 的主要死亡原因之一^[3-4]。我们的研究结果显示,allo-HSCT 总感染率为 74.73%(71/95),因单纯感染或感染相关原因死亡的病例占 50.0%(18/36)。在各种类型感染中,细菌感染的次数较真菌、病毒和结核分枝杆菌多,可能与部分真菌、病毒和结核分枝杆菌感染缺乏特异性的诊断依据,难于诊断和鉴别,最终归类于细菌感染有关。本组病例在预处理期间至+16 d 这一时间段细菌感染发生最多,占总细菌感染次数的 37.61%。原因是这一阶段,预处理时大剂量化疗损伤了快速分裂的细胞,尤其是骨髓干细胞和黏膜上皮细胞,出现全血细胞减少和黏膜屏障损伤,使宿主防御功能缺陷,导致细菌感染发生次数明显增多^[5]。

本研究中真菌感染在+31 d~移植后 1 年内较其他时间段多,可能与抗真菌免疫有关。抗真菌免疫包括固有免疫和获得性免疫,固有免疫主要依赖中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞。在 allo-HSCT 人群,固有免疫不能完全控制真菌感染,还需要特异性的获得性免疫。获得性免疫的主要成分是 CD4⁺ T 细胞免疫。郭宏锋等^[6]研究显示,CD4⁺ T 细胞绝对值在 allo-HSCT 后造血重建后低于正常,在移植后 6 个

月降至最低后逐渐升高,至 24 个月时基本恢复正常,与临床真菌感染高发时间段基本一致。本组确诊的 4 例侵袭性真菌病(IFD)均为念珠菌,2 例为热带假丝酵母菌菌血症,另 2 例白色假丝酵母菌和曲霉菌均为痰培养标本,提示真菌血症以念珠菌多见。

本研究中 CMV 感染 6 例,1 例肠镜病理诊断 CMV 感染,5 例为血 CMV-DNA 阳性(无症状)。allo-HSCT 患者免疫功能下降,体内病毒激活形成 CMV 疾病,与未采取预防措施的患者相比,采取预防措施的 CMV 血清阳性患者 CMV 疾病发生率由 20%~35%降至 4%~6%^[8-10]。以往研究显示,在更昔洛韦预防模式下,CMV 疾病发生率为 1.05%^[11-12]。本研究中 6 例患者 CMV 中位检出时间为移植后 61(42~90)d,与文献^[13]报道一致。本研究中 CMV 检出率为 6.32%,比黄金菊等^[14]报道的单倍型移植、全相合移植后累计检出率 $[(81.0 \pm 2.7)\%、(8.7 \pm 2.0)\%]$ 均低,可能与送检次数少及病例数少有关。值得注意的是,1 例单倍型骨髓联合外周血造血干细胞混合移植 AA 患者,在移植后 90 d 血 CMV-DNA 阳性,移植后 7 个月出现移植后淋巴增殖性疾病(PTLD),同时供者细胞嵌合率下降。大部分报道指出 PTLD 与 EBV 感染有关,近年来也发现 CMV 可能参与了 PTLD 过程^[15-16]。该患者血 EBV-DNA 持续阴性,遗憾的是淋巴活检标本未行 EBV 检测,所以患者 PTLD 是否与 EBV 相关暂不明确。该患者 PTLD 与 CMV 感染、供者细胞嵌合下降的关系亦不明确。

本研究中 HSV 感染 2 例,其中 1 例 AML-M₂单倍型骨髓联合外周血造血干细胞混合移植患者在+16 d 出现口唇 HSV 感染,+110 d 突发癫痫持续状态,经脑脊液检查结合头颅 MRI 检查考虑为病毒性脑炎,+112 d 死亡。引起该患者死亡的病原体是否为 HSV 不能确定。HSV 经呼吸道、口腔、生殖器黏膜以及破损皮肤进入体内,潜居于人体正常黏膜、血液、唾液和感觉神经节细胞内。由于移植患者免疫应答受损,HSV 可激活,可引起脑、肺、肝等多个脏器感染。对移植前后发生过 HSV 感染者,可延长抗病毒治疗时间,选择阿昔洛韦或(和)膦甲酸钠等。

本研究中 VZV 感染 5 例,中位发生时间为+334(+134~+548)d。均表现为带状疱疹,无内脏累及。1 例伴随神经痛明显,VZV 感染痊愈后疼痛消失。文献报道 allo-HSCT 后 VZV 感染发生率为 17%~50%,中位发生时间为移植后 5 个月,通常是因为病毒在体内激活所致^[17]。本研究中 VZV 感染时间较文献报道延后,由于病例数少,暂不明确其中的原因。

BKV 系多瘤病毒科人多瘤病毒属,为 DNA 病毒。成人感染发生率为 75%~100%,原发感染多在儿童时期,感染后长期潜伏于人体泌尿系,机体免疫受抑时激活并大量复制,从而致病^[18]。BKV 相关迟发性出血性膀胱炎发生率为 5%~20%。本研究中发生出血性膀胱炎共 12 例,起初我们对 BKV 认识不足,未行 BKV 检查。至 2017 年 6 月发生出血性膀胱炎患者 3 例,送检血尿 BKV 均阳性 1 例,尿 BKV 阳

性、血阴性 1 例,血尿均阴性 1 例。症状持续均在 60 d 以上,抗病毒治疗效果欠佳。

本组病例单因素分析结果显示,感染与供患者年龄、患者性别、移植类型、干细胞来源、是否使用 ATG、移植干细胞数量、中性粒细胞植活时间、是否使用巴利昔单抗治疗 GVHD、糖皮质激素使用时间、GVHD 无相关性。也有研究表明,allo-HSCT 患者高龄、粒细胞缺乏时间长、应用 ATG 预处理、应用单克隆抗体、配型不合移植等是感染的危险因素。与本研究报道不一致,这可能与本研究感染未分类统计、病例数少有关系。本研究单因素分析结果显示,预处理方案和全身放疗是感染的独立危险因素,FLAG 后 TBI+减低剂量化疗方案和 TBI+VIEACy 方案的感染次数最多,可能与全身放疗有关;另一方面,FLAG 后 TBI+减低剂量化疗方案均应用于复发/难治性白血病,患者一般状况较差。本研究中应用 CBA 预处理方案的患者感染次数最少。考虑到应用 CBA 方案的例数仅为 4 例,上述结论有待于更多的病例结果证实。

allo-HSCT 患者的感染常与 GVHD、复发等情况伴随发生,减少 allo-HSCT 的感染发生率和感染相关死亡仍然是临床工作的重点之一。

参考文献

- [1] 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学[M]. 2 版. 人民卫生出版社, 2011, 09: 1534-1536.
- [2] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 淋巴瘤合并乙型肝炎病毒感染患者管理的中国专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(11): 815-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.11.005.
- [3] Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, et al. Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 19(7): 671-678. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700713.
- [4] Martín-Peña A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, et al. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2011, 25(3): 468-474. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01286.x.
- [5] 韩婷婷, 黄晓军, 刘开彦, 等. 造血干细胞移植患者粒细胞缺乏期间血流感染的单中心临床分析[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(8): 654-658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.08.012.
- [6] 郭宏峰, 乔振华, 苏丽萍, 等. 非清髓异基因造血干细胞移植后免疫重建的初步研究[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(8): 433-434.
- [7] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [8] Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12): 1958-1967. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.010.
- [9] 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.
- [10] Lewin SR, Heller G, Zhang L, et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantations[J]. Blood, 2002, 100(6): 2235-2242.
- [11] 李乐, 王昱, 闫晨华, 等. 异基因造血干细胞移植后低载量巨细胞病毒血症抢先治疗时机的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(3): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.008.
- [12] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后发生巨细胞病毒感染的临床分析[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(3): 164-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.03.006.
- [13] 罗小华, 常英军, 霍明瑞, 等. 同胞 HLA 全相合骨髓和外周血造血干细胞混合移植后血液病患者 CMV 特异性 T 细胞免疫重建规律[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 605-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.004.
- [14] 黄金菊, 陆晓茜, 闫晨华, 等. 亲属单倍型与同胞全相合 HSCT 后巨细胞病毒感染临床特点的比较[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(2): 87-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.02.006.
- [15] 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.
- [16] Uhlin M, Wikell H, Sundin M, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Haematologica, 2014, 99(2): 346-352. DOI: 10.3324/haematol.2013.087338.
- [17] Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster[J]. J Clin Virol, 2010, 48 Suppl 1: S2-7. DOI: 10.1016/S1386-6532(10)70002-0.
- [18] Huang G, Chen LZ, Qiu J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course[J]. Clin Transplant, 2010, 24(5): 599-609. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01141.x.

(收稿日期: 2018-08-06)

(本文编辑: 徐茂强)