

# CMV-CTL 治疗替代供者造血干细胞移植后 复发难治性 CMV 感染 17 例疗效及安全性

桂瑞瑞 李珍 祖璿玲 王娟 刘燕燕 张兵雷 喻凤宽 张奕莉 赵慧芳  
汪萍 宋永平 周健

郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院血液科 450008

通信作者: 周健, Email: zhoujiandoctor@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.013

## CMV-CTL for treatment of refractory CMV infection in 17 patients following alternative donor hematopoietic stem cell transplantation

Gui Ruirui, Li Zhen, Zu Yingling, Wang Juan, Liu Yanyan, Zhang Binglei, Yu Fengkuan, Zhang Yanli, Zhao Huijiang, Wang Ping, Song Yongping, Zhou Jian

Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital Zhengzhou University, Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Zhou Jian, Email: zhoujiandoctor@163.com

巨细胞病毒(CMV)感染是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后常见的严重并发症之一,发生率为37.9%~81.9%<sup>[1-2]</sup>,在替代供者造血干细胞移植(AD-HSCT)后风险更高<sup>[3]</sup>。尽管更昔洛韦等抗病毒药物可有效治疗CMV感染,但仍有10%患者因CMV感染及其并发症危及生命<sup>[4]</sup>。近年来allo-HSCT后CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)相关细胞免疫治疗取得了一定进展<sup>[5]</sup>,成为了一种极具潜力的选择。本研究我们回顾性分析2019年7月至2020年10月河南省肿瘤医院CMV-CTL治疗17例AD-HSCT后复发难治性CMV感染患者的临床资料,并评估其疗效和安全性,现报道如下。

### 病例与方法

1. 病例资料:2019年7月至2020年10月我院采用CMV-CTL治疗AD-HSCT后复发难治性CMV感染患者共17例,其中男12例,女5例,中位年龄22(3~53)岁。急性淋巴细胞白血病7例,急性髓系白血病6例,再生障碍性贫血4例。无关供者移植6例,其中HLA 10/10相合4例、9/10相合2例;单倍型移植11例,其中HLA 5/10相合6例、6/10相合3例、8/10相合2例(表1)。

2. 移植后抗宿主病(GVHD)预防:均在+3、+4 d给予环磷酰胺,+5 d始给予环孢素A/他克莫司+霉酚酸酯预防GVHD。

3. 移植后CMV感染及相关定义:CMV血症:连续两次外周血CMV-DNA $\geq$ 1000拷贝数/ml。早期CMV感染:移植后100 d内发生的CMV感染。晚期CMV感染:移植100 d以后发生的CMV感染。复发性CMV感染:CMV-DNA转阴 $\geq$

28 d再次检测到CMV-DNA阳性。难治性CMV感染:经正规抗病毒治疗14 d后,CMV-DNA仍上升或进展至CMV病。CMV病:在相关液体和组织样本中发现CMV感染的同时出现终末器官疾病相关的体征和症状。

4. CMV感染的预防和监测:移植前所有供、受者均检测CMV血清抗体或CMV-DNA定量。预处理期间予静脉注射更昔洛韦(5 mg/kg,每日2次)预防CMV感染。造血重建后改用静脉注射阿昔洛韦(10 mg/kg,每日2次),移植1个月改为口服预防。造血重建至移植后100 d每周至少采用定量PCR检测1次外周血CMV-DNA定量。一旦出现CMV血症,每周检测2次,直至CMV-DNA连续2次转阴后减为每周1次。移植100 d后每2~4周检测1次,直至停用免疫抑制剂。

5. CMV感染的治疗:一旦出现CMV血症,将阿昔洛韦换为更昔洛韦或膦甲酸钠(60 mg/kg,每日2次)直至外周血CMV-DNA转阴,血象不稳定者[ANC $\leq$ 0.5 $\times$ 10<sup>9</sup>/L和(或)PLT $\leq$ 20 $\times$ 10<sup>9</sup>/L]首选膦甲酸钠。有条件的患者给予适当减量免疫抑制剂、静脉应用丙种球蛋白或高效价CMV人免疫球蛋白治疗。

6. CMV-CTL的制备:CMV-CTL制备前筛选标准:①难治或复发性CMV血症和CMV病患者,应用更昔洛韦或膦甲酸钠无效时即可开始制备CMV-CTL;②供者CMV-IgG阳性;③预计存活时间3个月以上;④签署CMV-CTL制备知情同意书。采取CMV血清阳性的供者或第三方直系亲属外周血50 ml或患者本人外周血80 ml并分离其中的外周血单核细胞,具体制备流程见文献[6],由北京赛傲生物技术有限公司制备。

7. CMV-CTL的输注方法和不良反应观察:CMV-CTL的

输注标准:①应用更昔洛韦或膦甲酸钠无效,或两者联合也无效;②获得CMV-CTL时外周血CMV-DNA未转阴或进展至CMV病;③非活动性急性GVHD;④签署CMV-CTL输注知情同意书。CMV-CTL的输注方法:第1个疗程:首次输注后部分缓解(PR)或无效(NR)的患者,1~2周后若无GVHD,可重复输注1次,2次间隔1~3周,距首次输注6周仍无效视为治疗失败。第2个疗程:适用于第1个疗程获得反应后复发或进展至CMV病的患者,且CMV-CTL可再次获得,输注方法同第1个疗程。通过外周静脉输注,输注前给予10%葡萄糖酸钙或马来酸氯苯那敏预防过敏反应。输注过程中监测患者生命体征,观察有无瘙痒、荨麻疹、寒战、发热等症状。

8. 疗效判定:CMV-CTL输注疗效分为:①完全缓解(CR):CMV血症患者外周血连续2次CMV-DNA转阴;CMV病患者累及脏器的相关体征、症状和影像学改变等完全消失。②PR:CMV血症患者外周血CMV-DNA未转阴但拷贝数较输注前至少降低1个log;CMV病患者累及脏器相关体征、症状和影像学改变等好转 $\geq 50\%$ 。③NR:CMV血症患者外周血CMV-DNA下降未达1个log或持续上升,或进展至CMV病;CMV病患者累及脏器相关体征、症状和影像学改变等无好转或持续进展。有效为CR+PR。

9. 随访:随访起点为首次输注CMV-CTL时间,并记录为0d。随访截至2020年10月31日,死亡患者随访至死亡时间。

## 结 果

1. CMV感染情况:17例CMV感染患者中,CMV血症5例,CMV病12例(CMV肺炎9例、CMV视网膜炎2例、CMV肠炎1例)。首次CMV血症出现的中位时间为移植后34(13~74)d,外周血CMV-DNA最高水平的中位数为21.80(4.42~1500.00) $\times 10^3$ 拷贝数/ml。共13例患者输注CMV-CTL前末次外周血CMV-DNA阳性,中位数为4.09(1.26~1450.00) $\times 10^3$ 拷贝数/ml(表1)。

2. CMV-CTL输注情况:7例次CMV-CTL来自供者,7例次来自第三方直系亲属,6例次来自患者本人。首次输注CMV-CTL时间为移植后78(36~310)d。单次输注的CD8<sup>+</sup>细胞中位数为97.5%(90.9%~98.8%),中位细胞活率为99.3%(95.8%~99.9%),中位CMV-CTL细胞数为7.80(0.60~17.90) $\times 10^8$ ,中位输注量为1.31(0.30~2.75) $\times 10^7$ /kg。

3. CMV-CTL疗效评估:5例CMV血症患者均仅接受1个疗程CMV-CTL输注,4例CR,1例PR,CR的中位时间为输注后9(3~12)d。12例CMV病患者中,9例患者仅接受1个疗程CMV-CTL输注,4例CR,3例PR,1例NR,1例患者因在输注后第3天死于脑出血无法判定疗效。3例患者接受了2个疗程CMV-CTL治疗,首次输注后均获得PR,但后来分别在输注后15、30、11d进展为CMV肺炎,故给予第2次CMV-CTL治疗,但均治疗无效。第2次CMV-CTL治疗中,1例患者因缺乏供者,更换为患者本人来源的CMV-CTL,余2例

CMV-CTL来源不变。17例患者CMV-CTL治疗总有效率(ORR)为78.95%,CR的中位时间为输注后11(3~32)d(表1)。

4. 转归:随访至HSCT后1年,共7例患者死亡,中位死亡时间为输注后63(3~148)d。其中3例死于CMV肺炎,1例死于肺侵袭性真菌病,1例死于脑出血,1例死于血栓性微血管病(TMA),1例死于原发病复发(表1)。

5. 安全性评估:共输注20例次CMV-CTL,仅1例次(例2)输注后出现过敏性休克,予积极抗过敏后控制,余19例次输注过程顺利,未出现不适症状。所有患者输注后均未观察到GVHD症状。

## 讨 论

CMV感染是AD-HSCT后患者主要死亡原因之一,目前以更昔洛韦为首的抗病毒治疗仍然是一线治疗手段<sup>[7]</sup>。但更昔洛韦相关的骨髓抑制等毒性显著,可直接影响CTL的产生,延缓CTL相关的免疫重建,增加晚期CMV感染风险,在缺乏细胞免疫治疗的情况下,其疗效有限<sup>[8]</sup>。细胞免疫治疗包括供者淋巴细胞输注(DLI)和CMV-CTL,DLI会增加GVHD和晚期CMV感染风险<sup>[9]</sup>,而CMV-CTL过继免疫治疗可通过提高受者体内CMV特异性T细胞的数量和功能,重建CMV特异性抗病毒免疫作用,从而提高受者对CMV感染或晚期CMV再激活的防御能力<sup>[6]</sup>。

骨髓性或去T细胞的预处理、供者CMV抗体阴性、移植后早期更昔洛韦的应用、抗GVHD相关的免疫抑制治疗均可延缓移植后CTL相关免疫的重建<sup>[10]</sup>。AD-HSCT患者因CTL重建延迟,导致CMV再激活风险明显增高,尤其是抗病毒药物治疗无效的复发难治性CMV感染<sup>[11]</sup>。allo-HSCT后预防性输注供者来源CMV-CTL的ORR接近100%,对已发生CMV感染患者进行抢先治疗的ORR为70%~85%<sup>[11]</sup>。即使在复发难治性CMV感染患者中,CMV-CTL仍具有较高的有效率。徐郑丽等<sup>[12]</sup>研究证实allo-HSCT后复发难治性CMV感染患者在接受CMV-CTL治疗后,89.30%的患者获得CR。Feuchtinger等<sup>[13]</sup>报道CMV-CTL治疗复发难治性CMV感染患者的ORR为83.30%。本研究中的CMV-CTL治疗ORR为78.95%,略低于上述文献报道数据,可能原因是我们的研究对象为AD-HSCT患者,且CMV病患者比例高于其他文献资料,抗CMV感染治疗难度大。

CMV-CTL治疗CMV血症患者疗效优于CMV病患者。5例CMV血症患者CR率为80%,ORR为100%,而12例CMV病患者CR率为28.57%,ORR为71.43%,提示在药物抗病毒治疗效果不佳且尚未进展至CMV病时尽早输注CMV-CTL可能获得更好疗效。Blyth等<sup>[14]</sup>证实,早期输注CMV-CTL组抗病毒药物应用的总量和时间均明显减少( $P=0.03$ ),且无晚期CMV再激活。这提示移植后早期给予CMV-CTL降低CMV病的发生率和晚期CMV再激活风险的同时,可降低对抗病毒药物治疗的需求,从而降低抗病毒药物相关毒性和经济负担。其原因可能是早期输注CMV-CTL可促进重建即时和长期预防CMV免疫功能,保护患者安全

表 1 17 例异基因造血干细胞移植后接受 CMV-CTL 治疗 CMV 感染患者的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	诊断	移植类型	HLA 相合度	CMV 病类型	首次 CMV 血症距移植时间(d)	外周血 CMV-DNA 最高水平( $\times 10^3$ 拷贝数/ml)	输注 CTL 前末次外周血 CMV-DNA 水平( $\times 10^3$ 拷贝数/ml)
1	男	12	ALL	URD-HSCT	9/10	NA	74	11.50	5.46
2	女	8	AA	Haplo-HSCT	8/10	NA	31	34.00	1.26
3	男	31	ALL	Haplo-HSCT	8/10	NA	72	55.00	1.55
4	男	21	AA	URD-HSCT	10/10	NA	40	20.00	4.09
5	男	28	ALL	URD-HSCT	9/10	NA	13	8.13	2.20
6	男	28	AML	Haplo-HSCT	5/10	CMV 肺炎	71	15.40	3.16
7	男	40	AML	Haplo-HSCT	6/10	CMV 肺炎	28	52.70	
8	女	18	AA	Haplo-HSCT	6/10	CMV 肺炎	20	58.70	
9	男	22	ALL	Haplo-HSCT	6/10	CMV 视网膜炎	33	4.42	2.20
10	男	28	AA	Haplo-HSCT	5/10	CMV 肺炎	33	7.49	
11	男	53	ALL	URD-HSCT	10/10	CMV 肺炎	46	15.30	2.63
12	男	24	ALL	Haplo-HSCT	5/10	CMV 视网膜炎	38	21.80	
13	男	15	AML	URD-HSCT	10/10	CMV 肠炎	68	1500.00	1450.00
14	女	45	AML	Haplo-HSCT	5/10	CMV 肺炎	28	670.00	8.80
15	女	3	AML	Haplo-HSCT	5/10	CMV 肺炎	34	20.00	4.17
16	女	19	ALL	Haplo-HSCT	5/10	CMV 肺炎	39	1140.00	74.50
17	男	15	AML	URD-HSCT	10/10	CMV 肺炎	21	515.00	292.00

  

例号	性别	年龄(岁)	诊断	CTL 来源	CTL 回输次数	回输距移植时间(d)	回输疗效	CR 持续时间(d)	转归
1	男	12	ALL	第三方	1	99	CR	12	无病生存
2	女	8	AA	本人	1	70	CR	3	死于重症肺炎
3	男	31	ALL	本人	1	111	CR	8	无病生存
4	男	21	AA	第三方	1	86	CR	10	无病生存
5	男	28	ALL	第三方	1	36	PR	NA	死于原发病复发
6	男	28	AML	本人	1	103	CR	32	无病生存
7	男	40	AML	本人	1	255	CR	20	无病生存
8	女	18	AA	供者	1	176	CR	15	无病生存
9	男	22	ALL	本人	1	55	CR	10	无病生存
10	男	28	AA	供者	1	310	PR	NA	带病生存
11	男	53	ALL	第三方	1	78	PR	NA	死于 TMA
12	男	24	ALL	供者	1	151	PR	NA	带病生存
13	男	15	AML	第三方	1	62	NA	NA	死于脑出血
14	女	45	AML	供者	1	49	NR	NA	带病生存
15	女	3	AML	供者/供者	2	52/78	PR/NR	NA	死于 CMV 肺炎
16	女	19	ALL	供者/本人	2	57/106	PR/NR	NA	死于 CMV 肺炎 ARDS
17	男	15	AML	第三方/第三方	2	38/63	PR/NR	NA	死于 CMV 肺炎 ARDS

注:CMV:巨细胞病毒;CTL:特异性细胞毒性T淋巴细胞;ALL:急性淋巴细胞白血病;AA:再生障碍性贫血;AML:急性髓系白血病;URD-HSCT:无关供者移植;Haplo-HSCT:单倍型移植;NA:不适用;CR:完全缓解;PR:部分缓解;TMA:血栓性微血管病;ARDS:急性呼吸窘迫综合征

度过移植后免疫抑制阶段,直到受者免疫重建。

单次输注的 CMV-CTL 抗病毒作用不持久,为保证疗效,必要时可再次输注 CMV-CTL,其影响因素可能有:

(1)输注的 CMV-CTL 细胞数量和纯度。目前报道的各中心单次输注的 CMV-CTL 细胞数量不一致,尚无相关指南推荐,最佳的单次细胞数量应在满足最大疗效的同时,尽可能降低 GVHD 等不良反应发生率。目前报道的均是单次输注的 CMV-CTL 绝对值,笔者以为,患者每公斤体重输注的 CMV-CTL 数量是更合适的衡量标准。我们单次输注 CMV-CTL 细胞中位数为  $7.80(0.60 \sim 17.90) \times 10^8$ ,按患者每公斤体重计算为  $1.31(0.30 \sim 2.75) \times 10^7/\text{kg}$ ,明显高于其他中心,但无一例发生 GVHD。考虑为特异性 CTL 的检测手段不同,我

们采用检测 IFN- $\gamma$  表达来确定特异性 CTL 数量,但因为多种细胞均可分泌 IFN,且有胞内和胞外之分,所以结果并不精确,需要进一步探索出更精准的检测手段。

(2)输注前 CMV 的负荷量。这和受者免疫功能受损程度有关,移植后早期获得 CMV-CTL 免疫重建的患者发生 CMV 相关并发症的风险降低<sup>[15-16]</sup>,而高 CMV-DNA 水平与高风险持续性 CMV 血症、CMV 病有关<sup>[17]</sup>。本研究也证实了这一点,5 例 CMV 血症患者首次发生 CMV 血症的中位时间为移植后 40(13~74)d,输注前最高 CMV-DNA 水平的中位数是  $20.00(8.13 \sim 55.00) \times 10^3$  拷贝数/ml;12 例 CMV 病患者首次出现 CMV 血症的中位时间为 33(20~71)d,输注前最高 CMV-DNA 水平的中位数是  $37.25(4.42 \sim 1500.00) \times 10^3$  拷贝

数/ml。已证实药物抗病毒治疗联合 CMV-CTL 过继免疫治疗作为一线治疗相结合,可显著降低持续性 CMV 感染和 CMV 病的风险<sup>[18]</sup>。但 CMV-CTL 制备周期长,至少需要 2 周左右,易错失最佳治疗时机。所以针对高危的复发难治性 CMV 感染患者,可考虑尽早培养 CMV-CTL。

CMV-CTL 最常见的不良反应是可诱发 GVHD,但可以通过控制 CMV-CTL 细胞数量和纯度降低其风险。Mackinnon 等<sup>[19]</sup>证实 CMV-CTL 在体内扩增 3~5 倍对数级能有效抑制病毒复制而不增加 GVHD 风险。本研究中未发生 CMV-CTL 相关 GVHD 事件,除了 65% 的 CMV-CTL 来自原供者和患者本人这一因素外,可能和我们应用的 PT/CY 预防 GVHD 方案有关,此方案已被证实可显著降低 AD-HSCT 后急、慢性 GVHD 风险<sup>[20]</sup>。此外,因样本量有限,目前并未发现不同来源的 CMV-CTL 在疗效方面的优劣,需要扩大数据进一步证实。

综上所述,CMV-CTL 过继免疫治疗是 AD-HSCT 后复发难治性 CMV 感染的一种安全、有效的治疗措施。建议在药物抗病毒治疗效果不佳且尚未进展至 CMV 病时尽早输注 CMV-CTL。

#### 参考文献

- [1] Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, et al. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(4):510-517. DOI: 10.1111/tid.12398.
- [2] George B, Kerridge IH, Gilroy N, et al. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group[J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(2):141-148. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00706.x.
- [3] Jang JE, Hyun SY, Kim YD, et al. Risk factors for progression from cytomegalovirus viremia to cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(6):881-886. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.037.
- [4] Green ML, Leisenring W, Stachel D, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(11):1687-1699. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.05.015.
- [5] Neuenhahn M, Albrecht J, Odendahl M, et al. Transfer of minimally manipulated CMV-specific T cells from stem cell or third-party donors to treat CMV infection after allo-HSCT[J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2161-2171. DOI: 10.1038/leu.2017.16.
- [6] Pei XY, Zhao XY, Chang YJ, et al. Cytomegalovirus-Specific T-Cell Transfer for Refractory Cytomegalovirus Infection After Haploidentical Stem Cell Transplantation: The Quantitative and Qualitative Immune Recovery for Cytomegalovirus[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(8):945-956. DOI: 10.1093/infdis/jix357.
- [7] de la Cámara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8(1):e2016031. DOI: 10.4084/MJHID.2016.031.
- [8] Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, González-Roncero FM, et al. Clinical impact of neutropenia related with the preemptive therapy of CMV infection in solid organ transplant recipients[J]. *J Infect*, 2014, 69(5):500-506. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.001.
- [9] Kim DH, Kim JG, Lee NY, et al. Risk factors for late cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation using HLA-matched sibling donor: donor lymphocyte infusion and previous history of early CMV infection [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(1):21-27. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704528.
- [10] Widmann T, Sester U, Schmidt T, et al. Rapid reconstitution of CMV-specific T-cells after stem-cell transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(1):38-47. DOI: 10.1111/ejh.13077.
- [11] 贾晋松, 黄晓军. 巨细胞病毒特异性细胞毒性 T 淋巴细胞治疗异基因造血干细胞移植术后感染的研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(3):269-272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.022.
- [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] Feuchtinger T, Opher K, Bethge WA, et al. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2010, 116(20):4360-4367. DOI: 10.1182/blood-2010-01-262089.
- [14] Blyth E, Clancy L, Simms R, et al. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2013, 121(18):3745-3758. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448977.
- [15] Pastore D, Delia M, Mestice A, et al. Recovery of CMV-specific CD8+ T cells and Tregs after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(4):550-557. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.04.011.
- [16] Moins-Teisserenc H, Busson M, Scieux C, et al. Patterns of cytomegalovirus reactivation are associated with distinct evolutive profiles of immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(6):818-826. DOI: 10.1086/591185.
- [17] Asano-Mori Y, Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, et al. High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(9):813-819. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705134.
- [18] Zhao XY, Pei XY, Chang YJ, et al. First-line Therapy With Donor-derived Human Cytomegalovirus (HCMV)-specific T Cells Reduces Persistent HCMV Infection by Promoting Antiviral Immunity After Allogeneic Stem Cell Transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(7):1429-1437. DOI: 10.1093/cid/ciz368.
- [19] Mackinnon S, Thomson K, Verfueth S, et al. Adoptive cellular therapy for cytomegalovirus infection following allogeneic stem cell transplantation using virus-specific T cells [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 40(1):63-67. DOI: 10.1016/j.bbmd.2007.07.003.
- [20] DeZern AE, Zahurak M, Symons H, et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(3):498-504. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.628.

(收稿日期:2020-12-28)

(本文编辑:刘爽)