异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒再活化对急性髓系白血病复发和生存的影响*

刘微[1] 戢莉[1] 邱志祥[1] 李渊[1] 梁赜隐[1] 许蔚林[1] 尹玥[1] 孙玉华[1] 董玉君[1]
王倩[1] 王茫桔[1] 王莉红[1] 欧晋平[1] 王文生[1] 王清云[1] 岑溪南[1] 任汉云[1]

[摘要] **目的**:探讨巨细胞病毒(CMV)再活化对于完全缓解期行异基因造血干细胞移植术(allo-HSCT)的急性髓系白血病(AML)患者复发和生存的影响。**方法**:对 106 例于完全缓解期行 allo-HSCT 的成人 AML 患者的资料进行回顾性分析,包括移植术后 CMV 再活化的发生情况和影响因素,以及 CMV 再活化对于复发和生存的影响。**结果**:67.0%(71/106)的患者在移植后 12 个月内出现了 CMV 再活化,中位时间为移植后 46(1～117)d。HLA 不全相合和预处理应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)是移植后 CMV 再活化的影响因素。106 例患者移植后的中位随访时间为 36(1～171)个月,19 例患者移植后出现复发,中位复发时间为 4.5(2～38)个月,3 年累积复发率为 17.8%。单因素分析显示,Ⅱ～Ⅳ度急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病的发生可降低患者的复发率,而 CMV 再活化对于移植后的复发率无明显影响。106 例患者的 3 年总生存率(OS)为 77.2%,无病生存率(DFS)为 76.0%。单因素分析显示,年龄>40 岁和移植后 CMV 再活化影响患者的 OS,但不影响 DFS。Cox 多因素回归分析显示,移植后 CMV 再活化是影响患者 3 年 OS 的独立危险因素。**结论**:HLA 不全相合和预处理过程中应用 ATG 是导致移植后 CMV 再活化的危险因素,而 CMV 再活化对于完全缓解期 AML 移植后的复发并没有影响,但仍是影响此类患者生存的独立危险因素。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;急性髓系白血病;巨细胞病毒再活化;复发;危险因素
doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.004
[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Impact of cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on relapse and survival in patients with acute myeloid leukemia

LIU Wei JI Li QIU Zhixiang LI Yuan LIANG Zeyin XU Weilin YIN Yue
SUN Yuhua DONG Yujun WANG Qian WANG Mangju WANG Lihong
OU Jinping WANG Wensheng WANG Qingyun CEN Xinan REN Hanyun
(Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)
Corresponding author: REN Hanyun, E-mail: renhy0813@163.com

Abstract **Objective**: To investigate the impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation on relapse and survival in acute myeloid leukemia (AML) patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in complete remission (CR). **Method**: The clinical data from 106 adult AML patients undergoing allo-HSCT in CR were retrospectively analyzed. The occurrence and risk factors of CMV reactivation after transplantation, as well as the impact of CMV reactivation on the relapse and survival of AML patients were statistically analyzed. **Result**: CMV reactivation occurred in 67.0% (71/106) patients within 1 year after transplantation. Median time to initial CMV reactivation was 46 days (range, 1-117 days). HLA mismatch and administration of anti-thymoglobulin (ATG) in conditioning regimen were associated with CMV reactivation after transplantation. The median time of follow-up in 106 patients was 36 months (range, 1-171 months) after transplantation. 19 patients relapsed at a median time of 4.5 months (range, 2-38 months). The 3-year cumulative recurrence rate of AML was 17.8%. The onset of Ⅱ-Ⅳ acute graft-versus-host disease and chronic graft-versus-host disease had preventive effect on AML relapse, while CMV reactivation had no such effect. The 3-year overall survival (OS) of 106 patients was 77.2%, and the disease-free survival (DFS) was 76.0%. Age >40 years old and CMV reactivation decreased OS but not DFS. Cox multivariate regression analysis showed that CMV reactivation after transplantation was an independent risk factor for 3-year OS. **Conclusion**: HLA mismatch and administration of ATG in conditioning regimen are the risk factors for CMV reactivation, and this reactivation remains a risk factor for poor posttrans-

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81100351)
[1] 北京大学第一医院血液内科(北京,100034)
通信作者:任汉云,E-mail:renhy0813@163.com

plantation outcomes and has no preventive effect on AML relapse for patients undergoing allo-HSCT in CR.

Key words allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; acute myeloid leukemia; cytomegalovirus infection; relapse; risk factor

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是治愈急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)的重要手段,但移植后复发仍是导致患者治疗失败的主要原因之一。巨细胞病毒(CMV)是 allo-HSCT 后感染最常见的病原体之一,既往认为其再活化对于患者的预后存在负面影响[1],但近年来多个研究发现 CMV 再活化可降低 AML 患者 allo-HSCT 后的肿瘤复发风险[2-3]。近年来,随着 CMV 检测技术、预防及治疗手段的提高,移植后 CMV 再活化对患者预后影响需进行重新认识。本研究旨在对 AML 患者进行 allo-HSCT 后 CMV 再活化与预后的关系进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料

2003-10－2017-01 于我院进行 allo-HSCT 治疗的 AML 患者且满足以下条件者纳入本研究:①年龄≥18 岁;②移植前达完全缓解状态(CR1 或 CR2);③移植前血浆和淋巴细胞 CMV-DNA 为阴性;④采用清髓性预处理方案;⑤非脐血移植患者;⑥未应用预防性供者淋巴细胞输注。共有 106 例患者纳入本研究,其中男 51 例,女 55 例;接受移植时的中位年龄 39(18～59)岁。根据发病时细胞和分子遗传学,预后良好或中等患者 81 例,预后不良患者 25 例。移植前处于 CR1 的患者 101 例,CR2 患者 5 例。

1.2 预处理方案和移植物抗宿主病的预防

14 例患者预处理采用改良 Bu/Cy 方案。92 例患者预处理采用增量 Bu/Flu 方案。采用环孢素 A(CsA)联合应用霉酚酸酯和短程甲氨蝶呤的方案进行移植物抗宿主病(GVHD)预防。自预处理应用 CsA,维持谷浓度 150～250 ng/ml,根据有无 GVHD 和移植前疾病状况进行个体化用药疗程调整。无关供者及亲缘半相合移植患者的兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)用量为 7.5 mg/kg,分 3 d静脉输注;9 例亲缘全相合移植患者应用了 ATG,用量为 5 mg/kg,分 2 d 静脉输注。当出现Ⅱ度以上急性 GVHD(aGVHD)时,加用甲泼尼龙 1～2 mg/(kg·d)或将 CsA 更换为他克莫司治疗,疗效欠佳者加用抗 CD25 单克隆抗体治疗。

1.3 移植方式

36 例为 HLA 相合的亲缘供者,58 例为 HLA 半相合的亲缘供者,12 例为无关供者(其中 HLA10/10 相合 5 例,HLA9/10 相合 7 例)。进行亲缘供者移植的患者中,除 4 例接受外周血造血干细胞移植外,其余 90 例均接受了骨髓和外周血造血干细胞混合移植,12 例进行无关供者移植的患者均为外周血干细胞移植。106 例患者输入的单个核细胞数的中位值为 10.28(3.48～27.81)×10^8/kg,中位 $CD34^+$ 细胞数为 3.74(1.24～17.1)×10^6/kg。

1.4 残留白血病的监测

植活后根据病情每 2～4 周进行骨髓检查(包括骨髓涂片、流式细胞学及实时荧光定量 PCR 进行微小残留病的检测)。以移植后骨髓原始细胞≥5%或出现髓外白血病为疾病复发标准。若原始细胞小于 5%,但出现细胞遗传学及特异分子学的异常或者流式细胞学检查发现原始细胞的异常表型也认为疾病复发。

1.5 CMV-DNA 检测和再活化定义

自预处理开始至移植后 6 个月内,每周应用实时荧光定量 PCR 方法监测患者血浆及淋巴细胞中 CMV-DNA 情况。6 个月后改为每 2 周查 1 次。本中心检验 CMV-DNA 的最低值为 5×10^2 拷贝/ml,为了降低假阳性率,此次研究根据 Mullier 等[4]研究结果将该方法诊断 CMV 再活化的临界值定为 1.5×10^3 拷贝/ml。

1.6 CMV 再活化预防及治疗措施

预处理开始至－2 d 应用更昔洛韦 5 mg/kg q12h 静脉输注进行 CMV 再活化的预防。移植后 CMV-DNA＞1.0×10^3 拷贝/ml 时,开始抢先性清除病毒治疗(更昔洛韦 5 mg/kg q12h 或膦甲酸钠 60 mg/kg q8h 静脉滴注),至 CMV-DNA 持续 2 周阴性或血常规不能耐受时停药。

1.7 随访

采用门诊、电话等方式对患者进行随访观察。随访终点为 2018 年 1 月 31 日。106 例患者的中位随访时间为 36(1～171)个月。

1.8 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行数据分析。计量资料的组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,非正态分布及等级资料应用秩和检验。采用 Kaplan-Meier 曲线分析法计算累积复发率、总体存活率(OS)及无病生存率(DFS),Log-rank 检验进行组间生存比较。应用 Cox 回归模型进行生存相关多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMV 再活化发生率及其影响因素

106 例患者中,男 51 例,女 55 例;中位年龄 39(18～59)岁。71 例(67.0%)在移植后 12 个月内出现了 CMV 再活化,再活化的中位时间为移植后 46

(1～117) d，CMV 再活化患者的中位最高 CMV 拷贝数为 6.10(1.55～1 790.00)×10^3 拷贝/ml。2 例患者出现 CMV 肺炎，1 例患者出现 CMV 视网膜炎，无明确 CMV 脑炎及胃肠炎的患者。所有患者经应用更昔洛韦或膦甲酸钠或二者联合治疗后均获得 CMV 转阴，相关症状消失。单因素分析显示，CMV 再活化与 CMV 阴性患者在年龄、发病时细胞遗传学状态、移植物来源、预处理方案、移植物中单个核细胞及 $CD34^+$ 细胞中位数水平、白细胞和血小板植活时间、aGVHD 及 cGVHD 等方面均差异无统计学意义($P>0.05$)。移植类型方面，CMV 再活化以亲缘半相合移植为主(63.4%)，而 CMV 阴性则以亲缘全相合移植为主(54.3%)，2 组患者在移植类型的分布上差异有统计学意义($P=0.006$)；HLA 不全相合移植术后 CMV 再活化的比例明显升高($P=0.01$)。CMV 再活化患者中有 58 例(81.7%)在预处理过程中应用了 ATG，而 CMV 阴性患者中 21 例(60.0%)应用了 ATG，二者相比差异有统计学意义($P=0.016$)。详见表 1。

表 1　allo-HSCT 后出现和未出现 CMV 再活化患者的临床特点　　例

组别	例数	年龄		预后分层		供者类型		
		<39 岁	≥39 岁	不良	良好或中等	HLA 全相合亲缘供者	单倍体亲缘供者	无关供者
CMV 未活化	35	16	19	8	27	19	13	3
CMV 再活化	71	36	35	17	54	17	45	9

组别	HLA 配型情况		预处理方案		是否应用 ATG		干细胞来源		单个核细胞数/(×10^8 · kg^{-1})
	全相合	不全相合	Bu/Cy	Bu/Flu	是	否	骨髓＋外周血	外周血	
CMV 未活化	20	15	5	30	21	14	32	3	10.39
CMV 再活化	21	50	9	62	58	13	58	13	10.28

组别	$CD34^+$ 细胞/(×10^6 · kg^{-1})	中性粒细胞植活时间/d	血小板植活时间/d	aGVHD			cGVHD		
				无	Ⅰ度	Ⅱ～Ⅳ度	无	局限	广泛
CMV 未活化	3.82	12	13	23	7	5	23	5	7
CMV 再活化	3.74	12	18	45	11	15	54	9	8

2.2　白血病复发及相关因素

106 例患者中 19 例出现复发，中位复发时间为 4.5(2～38)个月，3 年累积复发率为 17.8%，5 年累积复发率为 19.4%。单因素分析显示，年龄、性别、发病时遗传学高危状态、预处理方案、移植物来源、供者性别等均不影响患者的复发；移植后出现 CMV 再活化以及是否在 30 d 内出现再活化也不影响患者移植后复发($P>0.05$)。而中重度 aGVHD(Ⅱ～Ⅳ度)的发生能够降低患者的 3 年累积复发率(0% vs 21.8%，$P=0.027$)(图 1a)，移植后出现 cGVHD 患者的 3 年复发率也显著降低(0% vs 24.4%，$P=0.004$)(图 1b)。Cox 多因素回归分析提示，患者发病时细胞遗传学高危状态、预处理方案、移植和移植物类型、CMV 再活化、中重度 aGVHD 和 cGVHD 均不影响患者移植后的复发。

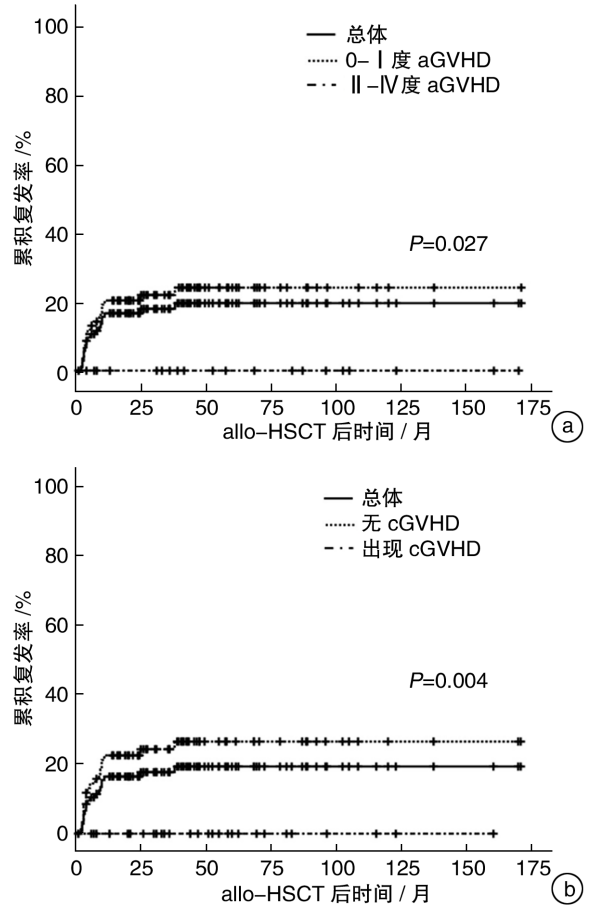
为除外 ATG 应用对移植后 CMV 再活化的影响，本研究观察了 CMV 再活化对于未应用 ATG 患者移植后复发的影响。结果显示，在 27 例未应用 ATG 的 HLA 全相合亲缘移植患者中，4 例患者复发，3 年累积复发率为 15.3%，移植后 CMV 感染并不影响此类患者移植后的复发率。

2.3　生存情况及其相关因素

106 例患者移植后的中位生存时间为 36(1～171)个月，82 例存活，24 例死亡。除 16 例患者因复发死亡外，3 例患者死于感染，1 例患者死于Ⅳ度 aGVHD，2 例患者死于广泛 cGVHD，2 例患者死于其他肿瘤(1 例为肺癌，1 例为乳腺癌)。106 例患者的 3 年和 5 年 OS 分别为 77.2%和 75.8%；3 年和 5 年 DFS 分别为 76.0%和 74.5%。Log-Rank 分析显示，年龄>40 岁患者的 3 年生存率显著低于其他患者(66.4% vs 85.4%，$P=0.022$)，移植后 CMV 再活化患者的 3 年生存率低于 CMV 阴性患者(75.9% vs 87.9%，$P=0.09$)(图 2)。患者性别、发病时细胞遗传学状态、移植类型、ATG 用量、预处理方案、移植物来源、aGVHD 和 cGVHD 对于患者移植后 OS 无明显影响。同时，上述各种因素对于患者移植后的 DFS 均无明显影响。Cox 多因素回归分析显示，移植后 CMV 再活化是影响患者 3 年生存率的独立危险因素($P=0.039$)。

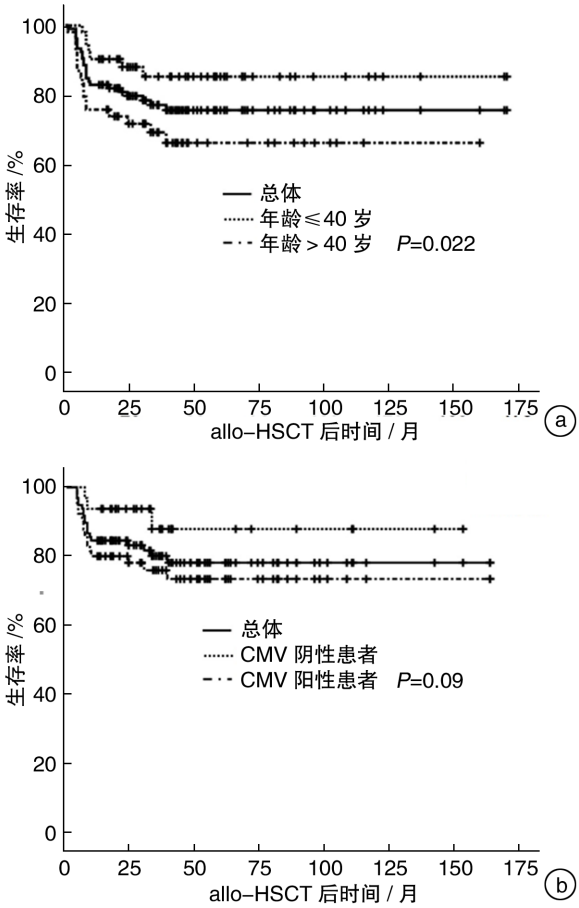
3　讨论

allo-HSCT 目前仍是 AML 患者达到 CR 后提高预后的最有效手段[5]，但移植后复发和移植相关死亡严重影响移植患者的预后。以往研究证明，



a:aGVHD;b:cGVHD。

图 1 出现Ⅱ～Ⅳ度 aGVHD 或 cGVHD 能显著降低 allo-HSCT 后 AML 复发



a:年龄;b:CMV 再活化。

图 2 年龄和 CMV 再活化情况对 OS 的影响

CMV 再活化严重影响患者的生存[1]。但近年研究表明,CMV 再活化对 AML 患者的影响不全是负面的,还可以减少疾病的复发[2-3]。由于我国 90% 以上人群存在 CMV 潜伏感染,而 allo-HSCT 过程中大剂量放化疗和免疫抑制剂的应用,使 CMV 再活化成为 allo-HSCT 后的常见合并症之一。AML 患者 allo-HSCT 后 CMV 再活化率为 47.3%～69.1%[6-7],本研究结果显示,CR 期 AML 患者移植后 CMV 再活化率为 67.0%,除 1 例患者于 117 d出现 CMV 再活化外,其余患者的 CMV 再活化均在移植后 100 d 内发生。经过抢先治疗后,本研究中仅 3 例患者出现 CMV 病,所有患者经治疗后均获得 CMV 转阴,相关症状消失。提示 allo-HSCT 后尤其是 100 d 内,定期检测 CMV-DNA 情况并及时给予抢先治疗,仍具有重要意义。

目前,国内开展的单倍体和非血缘造血干细胞移植数量逐步增多。本研究结果显示,HLA 不全相合是移植后 CMV 再活化的危险因素,这一结果与既往报道相同。ATG 是单倍体和非血缘造血干细胞移植预处理过程中常用的免疫抑制剂。ATG 作为选择性作用于T淋巴细胞的免疫抑制剂,具有清除胸腺和循环中 T 细胞的作用,造成患者 T 淋巴细胞免疫恢复延迟,而 T 淋巴细胞在控制 CMV 感染中具有重要作用。国内外多项研究显示,预处理过程中应用 ATG 增加移植后 CMV 再活化的发生率[8]。与这一结果相同,本研究中 CMV 再活化患者应用 ATG 的比例明显高于 CMV 未活化患者,应用 ATG 是 CMV 再活化的危险因素之一。

近年来,国外多项研究报道移植后 CMV 再活化能够减少移植后血液肿瘤的复发,尤其是在 AML 患者中这一作用更为明显。Green 等[9]研究显示,移植后 CMV 再活化能够降低 AML 患者的复发率,但并不影响急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、慢性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的移植后复发率。Elmaagacli 等[2]在 266 例成人 AML 患者中,通过检测 pp65 抗原血症来评估 CMV 感染情况,结果显示移植后出现 CMV 感染的 AML 患者 10 年复发率显著低于未感染患者(9% vs 42%)。而 Manjappa 等[6]则通过定量 PCR 检测 CMV-DNA 情况以评估 CMV 再活化,结果显示移植后 CMV 再活化对于应用清髓性预处理方案的 AML 患者的复发具有保护作用,但对于应用减低预处理方案的患者则不能减少其复发。后续研究认为,

CMV 感染减少 AML 复发可能与诱导成熟 NK 细胞的扩增，引起 γ-干扰素的释放从而介导了移植物抗白血病作用[10-11]。此外，识别 CMV 肽段的 γδ-T 细胞可能能够与 AML 细胞发生交叉反应，从而减少了肿瘤的复发[12]。本研究应用定量 PCR 方法检测评估移植后 CMV-DNA 再活化情况，为减少肿瘤本身对于结果的影响，选择了 CR 期进行移植的 AML 患者进行研究，且所有患者均应用了清髓性预处理方案，但并未观察到 CMV 再活化对于患者复发的保护作用。研究显示对于应用清髓性预处理方案，且不应用 ATG 治疗的同胞 HLA 全相合移植的 AML 患者而言，移植后 CMV 再活化能够显著减少白血病的复发[13]。本研究中，此类患者共有 27 例，其中 4 例出现复发，进一步研究并未发现 CMV 再活化具有减少肿瘤复发的作用，这也可能与病例数较少有关，需要继续扩充样本以明确。在该项研究中，HLA 半相合移植患者的比例占一半以上，且目前研究显示，在 HLA 不全相合移植中由于 HLA 的差异较大，可激发更强烈的异体免疫从而降低 AML 的复发率[14]。本研究发现 CMV 再活化没有减少 AML 复发也可能是 HLA 半相合移植具有更强的抗白血病作用而掩盖了 CMV 的作用，这些需要更多病例数量或单独对 HLA 不全相合移植中 CMV 再活化与复发的关系进一步研究来证实。另外，本研究采用了积极的 CMV 感染的预清除治疗，这样虽能减少 CMV 病的发生，但可能也削弱了 CMV 病毒激活抗白血病的作用。

另一方面，多个大型多中心研究也提示移植后 CMV 再活化并不能减少肿瘤的复发，反而是移植预后不良的因素之一[15-16]。本研究结果显示，尽管 CMV 再活化患者经过治疗后均获得了 CMV-DNA 的转阴，且并没有患者死于 CMV 病，但出现再活化患者的 3 年生存率为 75.9%，低于 CMV 阴性患者 87.9%（$P=0.09$）。多因素分析则显示，CMV 再活化仍是影响患者 3 年 OS 的独立危险因素。这一结果与近期国内外的多项研究报道一致[16-18]。CMV 再活化降低患者生存率，可能与病毒感染后增加合并细菌和真菌感染的机会、病毒本身以及抗病毒药物对于器官的影响、以及可能会诱发或加重 GVHD 等相关[17-18]。

GVHD 是 allo-HSCT 后的重要合并症。既往多个研究显示，aGVHD 尤其是 Ⅱ～Ⅳ度 aGVHD 与移植后 CMV 的再活化相关[16]。但本研究并未观察到 aGVHD 对于 CMV 再活化的影响，与既往研究相比，本研究中大量的患者（79/106）应用了 ATG 治疗，而 ATG 是移植后 CMV 再活化的独立危险因素，从而可能掩盖了 aGVHD 对于 CMV 感染的影响。另外，在对于 AML 复发的影响上，尽管单因素分析显示中重度 aGVHD 和 cGVHD 能够减少患者移植后的复发，但多因素分析显示二者均非减低复发的因素，这可能与本研究中患者以 CR 期进行移植，且移植后 GVHD 发生率不高等原因有关。今后的研究将进一步扩大病例，并纳入更多类型患者进行相关研究。

综上所述，尽管目前 CMV 检测和治疗手段有了长足的进步，且应用更昔洛韦预防 CMV 感染的治疗已广泛应用，但移植后 CMV 再活化仍然是影响 AML 患者移植后生存率的重要因素。因此，对于 CR 后行 allo-HSCT 的 AML 患者，尤其是 HLA 不全相合移植和预处理应用 ATG 的患者，移植后 CMV 再活化的严密监测和及时、有效的治疗仍是我们提高移植疗效的重要手段。

参考文献

[1] Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation[J]. Blood, 2000, 95: 2240－2245.

[2] Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients[J]. Blood, 2011, 118: 1402－1412.

[3] Green ML, Leisenring WM, Xie H, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 122: 1316－1324.

[4] Mullier F, Kabamba-Mukadi B, Bodéus M, et al. Definition of clinical threshold for CMV real-time PCR after comparison with PP65 antigenaemia and clinical data[J]. Acta Clin Belg, 2009, 64: 477－482.

[5] Stelljes M, Krug U, Beelen DW, et al. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 288－296.

[6] Manjappa S, Bhamidipati PK, Stokerl-Goldstein KE, et al. Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20: 46－52.

[7] 卢岳，吴彤，曹星玉，等. 抢先治疗减少异基因造血干细胞移植后早期巨细胞病毒疾病的临床研究[J]. 临床血液学杂志，2011，24(11)：655－658，661.

[8] Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2011, 25: 151－169.

（下转第 185 页）

5　各级诊疗中心如何合作

这涉及各级血友病中心间有效联络。血友病治疗中心在为当地血友病患者提供日常治疗和紧急救治方面发挥着关键作用。然而，患者可能需要通过血友病诊治中心和血友病综合管理中心，以获得更全面的管理（例如为产生抑制物的患者进行手术）。建议以区域为单位，以血友病诊疗中心为核心，形成血友病管理医联体。血友病综合管理中心作为三级转诊中心，为血友病诊疗中心提供支持和指导。

6　对血友病综合管理中心人员的要求

①中心负责人和（或）主要骨干需接受过血友病的专门培训。②中心有血友病专职护士。③中心具有较完整的血友病防治团队（血液科、儿科、骨科、急诊科、康复理疗科、口腔科、出凝血检测、血友病护理、遗传咨询等）。④中心有专人对初诊患者的信息登入全国的登记系统，并定期输入患者的治疗信息、药品使用信息及并发症/不良事件。

（杨仁池执笔）

参与讨论的专家（按姓氏笔画排列）：上海交通大学医学院附属瑞金医院（王学锋），北京协和医院（王书杰、陈丽霞、赵永强），南方医科大学南方医院（孙竞），中国科技大学第一附属医院（吴竞生、郑昌成），首都医科大学附属北京儿童医院（吴润晖），山东省血液中心（张心声、房云海），中国医学科学院血液学研究所血液病医院（杨仁池、张磊、薛峰），华中科技大学同济医学院附属协和医院（胡豫）

参考文献

[1] 全国血友病协作组，邵宗鸿，杨天楹. 中国血友病患病率与八个地区生存率调查[J]. 中华血液学杂志，1992，13(9)：461－463.

[2] Giangrande P，Calizzani G，Menichini I，et al. The European standards of haemophilia centres[J]. Blood Transfus，2014，12(Suppl 3)：s525－s530.

[3] Dunkley S，Lam JCM，John MJ，et al. Principles of haemophilia care：The Asia-Pacific perspective[J]. Haemophilia，2018，24：366－375.

（收稿日期：2019-01-14）

（上接第 181 页）

[9] Green ML，Leisenring WM，Xie H，et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk：evidence for early protection in acute myeloid leukemia[J]. Blood，2013，122：1316－1324.

[10] Foley B，Cooley S，Vermeris MR，et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function[J]. Blood，2012，119：2665－2674.

[11] Cooley S，Weisdorf DJ，Guethlein LA，et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogeneous leukemia[J]. Blood，2010，116：2411－2419.

[12] Scheper W，van Dorp S，Kersting S，et al. γδ-T cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia[J]. Leukemia，2013，27：1328－1338.

[13] Bao X，Zhu Q，Xue S，et al. Cytomegalovirus induces strong antileukemic effect in acute myeloid leukemia patients following sibling HSCT without ATG-containing regimen[J]. Am J Transl Res，2016，8：653－661.

[14] Chang YJ，Wang Y，Liu YR，et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry：a retrospective and prospective analysis[J]. J Hematol Oncol，2017，10：134.

[15] Schmidt-Hieber M，Labopin M，Beelen D，et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation：a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT[J]. Blood，2013，122：3359－3364.

[16] Teira P，Battiwalla M，Ramanathan M，et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era：a CIBMTR analysis[J]. Blood，2016，127：2427－2438.

[17] Nichols WG，Corey L，Gooley T，et al. High risk if 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，2002，185：273－282.

[18] 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，2010，16：1309－1314.

（收稿日期：2018-12-10）