

更昔洛韦和膦甲酸钠预防异基因造血干细胞移植后 巨细胞病毒感染效果比较的单中心、 前瞻性随机对照研究*

谭栩¹ 张璇¹ 高力¹ 高蕾¹ 刘耀¹ 孔佩艳¹ 张诚¹ 张曦¹

【摘要】 目的:比较膦甲酸钠和更昔洛韦预防用药对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后巨细胞病毒(CMV)感染的疗效及安全性,为有效预防 allo-HSCT 后 CMV 感染提供临床参考。**方法:**前瞻性随机选取行 allo-HSCT 的 69 例患者,随机分为膦甲酸钠组 60 mg/(kg·d)和更昔洛韦组 5 mg/(kg·d),对 2 组患者用药期间和移植+100 d CMV 感染及毒副作用进行临床观察,比较 2 种药物在 allo-HSCT 后 CMV 感染预防中的效果和安全性。**结果:**预防用药期间、移植+100 d CMV 感染和 CMV 病发生率,更昔洛韦组分别是 2.9%、20.6%、0,而膦甲酸钠组分别为 11.4%、31.4%、11.4%;2 组上述指标差异均无统计学意义($P>0.05$);但膦甲酸钠预防组 CMV 感染出现时间明显先于更昔洛韦预防组($P=0.015$);毒副作用方面,2 组用药期间,Ⅲ度粒细胞减少的发生,更昔洛韦组明显高于膦甲酸钠组($P=0.016$);Ⅳ度粒细胞减少在 2 组间差异无统计学意义;2 组在 I、Ⅱ度血小板减少的发生率上差异也无统计学意义;2 组肾功能损害发生率相似,但电解质紊乱发生率在膦甲酸钠预防组较更昔洛韦预防组更常见($P=0.024$)。用药预防期间,因不良反应停药的膦甲酸钠组有 4 例,更昔洛韦预防组未发生。**结论:**膦甲酸钠和更昔洛韦在预防 allo-HSCT 后 CMV 感染上疗效相当,但 2 组的不良反应有一定差异,因此预防使用膦甲酸钠或更昔洛韦应当个体化。

【关键词】 巨细胞病毒感染;异基因造血干细胞移植;预防;膦甲酸钠;更昔洛韦

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.09.007

【中图分类号】 R457.7 **【文献标志码】** A

A single center, prospective randomized controlled study of ganciclovir and foscarnet in the prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

TAN Xu ZHANG Xuan GAO Li GAO Lei LIU Yao

KONG Peiyan ZHANG Cheng ZHANG Xi

(Hematology Medical Center, Xinqiao Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400037, China)

Corresponding author: ZHANG Cheng, E-mail: chzhang2003@hotmail.com

Abstract Objective: To compare the safety and efficacy of ganciclovir and foscarnet in the prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), providing a clinical reference to effectively prevent CMV infection after allo-HSCT. **Method:** Sixty-nine patients receiving allo-HSCT were prospectively selected as research objects. These recipients were randomized into two groups to receive ganciclovir 5 mg/(kg·d) or foscarnet 60 mg/(kg·d) as the prophylaxis of CMV infection after hematopoietic reconstitution. The incidences of CMV infection and adverse events were observed during the period of prevention and within 100 days after allo-HSCT. **Result:** In the ganciclovir group, the incidence of CMV infection during the period of prevention, CMV infection within 100 days after allo-HSCT and CMV disease were 2.9%, 20.6% and 0 respectively. And in the foscarnet group, the incidence of CMV infection during the period of prevention, CMV infection within 100 days after allo-HSCT and CMV disease were 11.4%, 31.4% and 11.4% respectively. There was no significant difference in the incidence of CMV infection between the two groups ($P>0.05$). However, the occurrence time of CMV infection in the foscarnet group was significantly earlier than that of the ganciclovir group ($P=0.015$). Grade 3 neutropenia ($ANC<1.0\times10^9/L$) occurred more frequently in the ganciclovir group than that in the foscarnet group ($P=0.016$), whereas there was no significant difference in the rate of grade 4 neutropenia ($ANC<0.5\times10^9/L$) and grade 1/2 thrombocytopenia between the two groups ($P=0.024$). The prevalence of electrolyte disorders was more common in the foscarnet group than that in the ganciclovir group. There was no significant difference in impaired renal function between the two groups. Four patients in the foscarnet group

* 基金项目:国家重点研究计划“干细胞及转化研究”重点专项(No:2017YFA0105502)

¹陆军军医大学新桥医院血液病医学中心(重庆,400037)

通信作者:张诚, E-mail: chzhang2003@hotmail.com

discontinued drugs due to adverse events happened, but none occurred in the ganciclovir group. **Conclusion:** Our results show foscarnet has similar efficacy with ganciclovir in the prophylaxis of CMV infection after allo-HSCT, however, both of them have certain adverse events. Prophylaxis given in patients with a high risk of CMV infection, on one hand, helps to decrease the rate of CMV infection, on the other hand, we should avoid the increase of toxicities in those with low risk of CMV infection.

Key words cytomegalovirus infection; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; prophylaxis; foscarnet; ganciclovir

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)广泛应用于恶性及非恶性血液病的治疗,术后发生细菌、真菌、病毒等各种病原菌感染的机会显著增加,其中巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是最常见的病毒感染。CMV 是人疱疹病毒 5 型 DNA 病毒,在人类血清中的阳性率为 30%~97%。既往感染后可在患者体内潜伏,当免疫功能低下时 CMV 再次活化,是 allo-HSCT 患者发生 CMV 感染的主要原因^[1],从而引起 CMV 血症和 CMV 病,侵犯肺、脑、视网膜等脏器,其中致死率以 CMV 肺炎最高,可以达到 80% 以上^[2];另一方面,由于 CMV 有调控免疫系统的能力,可诱导移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD),因此对移植后 CMV 感染的有效预防和治疗非常重要^[3]。目前预防用药的选择无一致意见。更昔洛韦和膦甲酸钠是针对 CMV 感染的常用药物,其中更昔洛韦是国内外常用的预防 allo-HSCT 后 CMV 感染药物,但其骨髓抑制毒性强,以白细胞减少最为常见^[4-6]。膦甲酸钠虽然骨髓抑制毒性较小,且表现出和更昔洛韦相似的疗效,但也存在一定的肾毒性、电解质紊乱等不良反应^[7-10]。目前尚缺乏头对头比较更昔洛韦与膦甲酸钠预防 allo-HSCT 后 CMV 感染的有效性随机对照研究。我们选取 2015-10-2016-12 在我院行 allo-HSCT 的患者 69 例,随机分为更昔洛韦与膦甲酸钠两组进行预防,比较两种药物预防 CMV 感染的有效性和安全性,为 allo-HSCT 的合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

入组标准:①符合接受 allo-HSCT 的患者;②自愿入组并签署知情同意书;③血 CMV IgM 阴性,血、尿 CMV DNA<400 拷贝数/ml。

排除标准:①已接受更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠等抗 CMV 药物的治疗;②ALT、AST 大于正常值上限 2 倍,血肌酐值>105 mmol/L;③中性粒细胞(ANC)< $0.5 \times 10^9/L$,血小板计数(PLT)< $20 \times 10^9/L$;④药物过敏。

本研究的注册号:ChiCTR-INR-16008283(中国临床试验注册中心)并通过新桥医院伦理审查委员会。

1.2 CMV 感染和 CMV 病定义

CMV 感染:无论是否存在临床症状,有 CMV 复制的病毒学证据既定义为 CMV 感染(在任何体液和组织标本中检测到 CMV DNA> 1×10^3 拷贝数/ml 为病毒复制阳性)^[11];CMV 病:CMV 感染同时出现器官感染的相关症状;或从消化道、肾脏、支气管肺泡灌洗液等感染部位采集标本,通过原位杂交技术、病毒分离、免疫组织化学染色等方法检测到 CMV^[12];抗巨细胞病毒有确切效果可作为临床诊断依据^[13]。

1.3 造血重建

造血重建的标准:未应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)情况下 ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 连续 3 d 为粒细胞植入标准;未输血小板情况下 PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 连续 7 d 为血小板植入标准。

1.4 预防 CMV 感染用药方案及监测

在造血重建后,患者入组按移植类型分层后按 1:1 比例随机(随机数字表法)分配至更昔洛韦组($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和膦甲酸钠组($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),静脉输注至移植+45~+60 d,每周定期检测血、尿 CMV DNA 2 次;患者脱离静脉输注后至移植后 6 个月,2 组口服阿昔洛韦预防 CMV 感染治疗,CMV DNA 每周检测血、尿各 1 次,移植 6 个月以后每 2~4 周检测 1 次。本研究主要观察移植+100 d CMV 感染和 CMV 病发生率。

1.5 支持治疗

临床观察过程中每周检测移植患者血常规、肝、肾功能、电解质等 2 次。更昔洛韦输注时间不少于 1 h,膦甲酸钠输注时间不少于 2 h,且用药期间应充分水化;若出现白细胞、血小板下降,给予 G-CSF(中性粒细胞绝对值低于正常下限即开始使用 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 直至恢复正常)和促血小板生成素(TPO, PLT< $70 \times 10^9/L$),成分输血治疗等。若出现脏器功能严重损害,如肾功能损害、重度电解质紊乱等不良反应时应及时给予对症处理,如仍不能纠正或进一步加重,予以停药。

1.6 CMV 感染的治疗和监测

研究期间,如果血或尿 CMV DNA> 4×10^2 拷贝数/ml,2 组均立即中断预防用药,改为治疗方案:静脉注射人免疫球蛋白 $0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{周})$;膦甲酸钠 $60 \text{ mg}/\text{kg}$ q12h 或更昔洛韦 $5 \text{ mg}/\text{kg}$ q12h 治

疗。CMV DNA 连续 3 次阴性可以停药,但仍需检测血、尿 CMV DNA 1~2 次/周,若拷贝数再次反复,需启动抢先治疗,此时的治疗方法同前。

1.7 统计学处理

病例资料应用 χ^2 检验或秩和检验,连续性变量采用 t 检验或 Mann-Whitney 非参数检验。使用 SPSS 13.0 软件统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

纳入我中心 2015-10—2016-12 行 allo-HSCT 的患者 81 例,数字表法随机分组:更昔洛韦预防组 41 例,膦甲酸钠预防组 40 例。更昔洛韦组有 7 例患者出组,其中 3 例患者因未检测到 CMV,但临床

症状不能除外病毒感染调整为治疗剂量;3 例患者因预防用药小于 5 d 出组;1 例患者用药 1 天即检测到 CMV,考虑之前存在 CMV 感染未被纳入。膦甲酸钠预防组有 5 例患者出组,其中 1 例患者出现 EB 病毒感染出组;3 例患者因预防用药小于 5 d 出组;1 例患者用药 1 天即检测到 CMV,考虑之前存在 CMV 感染未被纳入。因此,本研究最终纳入 69 例患者,其中男 36 例 (52.2%),女 33 例 (47.8%),年龄 4~59 岁,中位年龄 32 岁;膦甲酸钠预防组 35 例,更昔洛韦预防组 34 例。2 组患者性别、年龄、HLA 相合程度、供受者移植前 CMV-IgG 状态、疾病类型、分级和预防时间等均差异无统计学意义 ($P > 0.05$);2 组患者基本资料比较见表 1。

表 1 入组的 allo-HSCT 患者基本资料

一般资料	更昔洛韦预防组(34 例)	膦甲酸钠预防组(35 例)	P
中位年龄/岁	24.5(4~59)	27(5~46)	0.237
男:女/例	15:19	21:14	0.232
随访时间(移植后)/d	180	180	1.000
HLA 相合程度/例			1.000
HLA 全相合	14	14	
HLA 单倍型相合	20	21	
造血重建时间/d			
粒系重建中位时间	13(10~21)	16(11~34)	0.008
血小板重建中位时间	13.5(10~21)	16(11~34)	0.004
供/受者移植前 CMV-IgG 状态			0.394
+/+	22	28	
+/—	5	3	
—/+	5	3	
—/—	2	1	
aGVHD/例			1.000
0~I 度	30	30	
II~IV 度	4	5	
从移植到预防用药中位时间/d	23(11~37)	21.5(12~32)	0.588
预防用药中位时间/d	20(7~30)	16(7~32)	0.028

2.2 疗效分析

用药期间,膦甲酸钠预防组中 4 例患者发生 CMV 感染 (4/35, 11.4%),更昔洛韦预防组仅 1 例患者出现 CMV 感染 (1/34, 2.9%),2 组比较差异无统计学意义 ($P = 0.371$);移植后 100 d 内,更昔洛韦组 CMV 感染为 20.6%,膦甲酸钠组为 31.4%,差异无统计学意义 ($P = 0.282$);膦甲酸钠组首次发生 CMV 感染的时间较更昔洛韦组明显提前 ($P = 0.015$),首次诊断 CMV 感染时 CMV DNA 初始负荷、峰值和 CMV 感染复燃率均差异无统计学意义;2 组 CMV 感染患者经换药进入治疗阶段后 CMV 均成功转阴,转阴时间上差异无统计学意义 ($P = 0.410$)。

移植后 100 d 内,更昔洛韦组无 CMV 病发生;膦甲酸钠组有 4 例患者发生 CMV 病,分别在移植后 28 天、32 天、38 天、47 天出现,均为 CMV 相关性出血性膀胱炎 (I 度 2 例,II 度 1 例,III 度 1 例),3 例患者经抗 CMV 治疗后症状消失,1 例患者考虑同时存在 GVHD,在抗 CMV 感染治疗同时给予甲泼尼龙、间充质干细胞输注等联合治疗后症状消失。2 组均没有因 CMV 感染导致死亡的病例报告。2 组 CMV 感染及 CMV 病发生情况比较见表 2。

2.3 预防用药安全性评估

骨髓抑制毒性方面,2 组间粒细胞缺乏症及 I/II 度血小板减少发生率差异无统计学意义,但膦甲

表 2 更昔洛韦预防组和膦甲酸钠预防组 CMV 感染发生情况

项目	更昔洛韦预防组(34 例)	膦甲酸钠预防组(35 例)	P
预防用药期间 CMV 感染发生率/例(%)	1(2.9)	4(11.4)	0.371
移植后 100 d 内 CMV 感染发生率/例(%)	7(20.6)	11(31.4)	0.282
CMV 感染首诊中位时间/d	75(30~98)	44(29~72)	0.015
首次 CMV 感染 CMV DNA 中位初始负荷/($I_u \cdot ml^{-1}$)	1.49×10^3 ($5.66 \times 10^2 \sim 1.84 \times 10^3$)	8.82×10^2 ($4.46 \times 10^2 \sim 9.83 \times 10^3$)	0.800
首次 CMV 感染 CMV DNA 中位峰值/($I_u \cdot ml^{-1}$)	1.69×10^3 ($5.66 \times 10^2 \sim 1.83 \times 10^3$)	2.06×10^3 ($4.46 \times 10^2 \sim 2.09 \times 10^4$)	0.866
首次 CMV 感染转阴天数/d	13(6~37)	14(14~21)	0.410
移植后 100 d 内 CMV 病发生率/例(%)			
CMV 相关出血性膀胱炎	0	4(11.4)	0.130
CMV 感染复燃	1(2.9)	2(5.7)	1.000

酸钠组Ⅲ度粒细胞减少($ANC < 1.0 \times 10^9/L$)发生率(14.3%)比更昔洛韦组(41.2%)明显较少($P = 0.016$);肾毒性方面,更昔洛韦组有 2 例(5.9%)患者出现肾功能损害,膦甲酸钠组有 4 例(11.4%)患者出现肾功能损害($P = 0.696$);对电解质的影响,膦甲酸钠组有 37.1%的患者出现了一种或多种电解质紊乱,较更昔洛韦组(11.8%)更加明显且差异

有统计学意义($P = 0.024$),其中低钠血症 28.6% vs 8.8%,低钾血症 11.4% vs 0,低钙血症 8.6% vs 2.9%,低镁血症 17.1% vs 5.9%;由于毒副反应导致的停药:更昔洛韦组为 0,膦甲酸钠组有 4 例,其中 1 例为肾功损害,3 例为严重电解质紊乱,停药后均恢复正常(表 3)。

表 3 更昔洛韦预防组和膦甲酸钠预防组用药期间不良反应

项目	更昔洛韦预防组(34 例)	膦甲酸钠预防组(35 例)	P
粒细胞减少/例(%)			
Ⅲ度($ANC < 1.0 \times 10^9/L$)	14(41.2)	5(14.3)	0.016
Ⅳ度($ANC < 0.5 \times 10^9/L$)	3(8.8)	3(8.6)	1.000
血小板减少/例(%)			
Ⅰ度($PLT < 100 \times 10^9/L$)	3(8.8)	0	0.228
Ⅱ度($PLT < 75 \times 10^9/L$)	2(5.9)	0	0.460
肾功能损害/例(%)	2(5.9)	4(11.4)	0.696
电解质紊乱/例(%)	4(11.8)	13(37.1)	0.024
不适症状/例			
消化道反应	0	4	0.130
肢体麻木	0	3	0.248
细菌真菌感染/例(%)	6(17.6)	6(17.1)	1.000
因不良反应停药/例(%)	0	4(11.4)	0.130

3 讨论

感染是造血干细胞移植的主要并发症,CMV 感染是 allo-HSCT 后病毒感染的主要种类,也是我国单倍体造血干细胞移植后感染的主要病原体之一。CMV 感染通常发生在移植后 100 d 内,CMV 感染严重时一方面直接累及重要器官导致 CMV 综合征或终末器官病变,另一方面可间接导致异体移植物损伤和 GVHD、增加其他病原体感染及迟发性恶性肿瘤的风险,显著影响预后甚至危及生命^[14]。目前各移植中心预防 CMV 感染的方案不尽相同,常采用的是普遍性预防或抢先治疗。抢先治疗是在有 CMV 复制的情况下治疗,防止无症状 CMV 感染向 CMV 进展,但目前尚无规范的病毒

检测标准,考虑 CMV 感染的危害性,指南也推荐在 CMV 高风险患者中采用普遍性预防。目前也有文献报道预防药物引起的骨髓抑制以及感染等不良反应可能导致移植的患者并不受益^[8-9],那么,对于 allo-HSCT 患者是否有必要采用普遍性预防?是我们需要去探索的一个临床问题。

CMV 感染是导致 allo-HSCT 患者死亡的重要原因之一,Ruiz-Camps 等^[15]报道在移植后的第 1 年里超过一半的患者会有 CMV 原发感染或再激活。在我国,因为“北京方案”的成功,单倍型造血干细胞移植(Haplo-HSCT)数量已经超过一半的移植患者,从病毒感染角度看,加强了免疫抑制的预处理和对超强 GVHD 的预防措施以后可能导致病

毒感染发生率增高。黄金菊等^[16]报道 Haplo-HSCT 后 CMV 血症的发生率可以高达 81%，且 CMV 血症阳性出现的时间要早于同胞相合的造血干细胞移植组；但同胞间仅 25% 相合概率，越来越多的患者接受了单倍体移植，本研究中超过 50% 的患者为 HLA 单倍型相合。另外，因为潜伏在供者体内的 CMV 能够随移植物迁移至受者体内再次激活，所以 CMV-IgG 阴性患者接受 CMV-IgG 阳性供者的移植物高风险感染 CMV 人群。在国外研究中 CMV-IgG 阴性也被认为是 CMV 再激活及 CMV 病的主要危险因素^[17-18]。此外，国外文献报道及我们前期的研究结果也提示预处理中使用 ATG 及其他去 T 技术的应用，并发 GVHD，使用糖皮质激素和强烈的免疫抑制剂是移植后 CMV 感染高发的主要危险因素^[19-21]。因此，针对我国人群 CMV 感染特征以及目前移植方式选择的特殊背景，我们有必要重视 CMV 预防的问题，探索有效且低毒的 CMV 预防方法，为临床提供更多的个体化选择。

在抢先治疗 CMV 感染方面，两种常用临床抗病毒药物为更昔洛韦和膦甲酸钠，研究报道它们的疗效相似^[22-23]。使用更昔洛韦预防的研究报道中，初始剂量 3 mg/(kg·d)，在造血重建到移植+100 d 剂量增加到 6 mg/(kg·d)，可以减少 CMV 血症及 CMV 病发生，但因为药物导致的粒细胞减少比较常见，30%~35% 的患者发生^[4,24]。同时，也有报道称更昔洛韦使用后可能会增加侵袭性真菌和细菌败血症的机会，分析可能与其引起粒细胞降低增加了继发性感染风险有关，这使得对移植的预后产生了负面影响，因而部分研究者并不太认可^[25]。膦甲酸钠的优势在于对骨髓的抑制作用比较小，血像低的患者比较适用，但缺点在于存在比较明显的肾功损害和电解质紊乱。Zaia 等^[8]设计了一项临床研究，应用 4 种剂量的膦甲酸钠来观察其在移植+100 d 内对 CMV 感染的预防效果，并进行有效性和毒副作用的比较。结果表明 30 mg/(kg·d) 的 CMV 血症发生率为 80%，60 mg/(kg·d)、90 mg/(kg·d)、120 mg/(kg·d) 剂量组的发生率分别为 50%、60% 和 16%，但是肾功能不全的发生率也随着剂量的增加而增加。Ippoliti 等^[26]的一项临床研究对 allo-HSCT 使用更昔洛韦预防后出现粒细胞减少或植入延迟的患者，换用膦甲酸钠治疗，剂量为 60 mg/(kg·d)，直到粒细胞恢复，患者 CMV 感染发生率为 13%，CMV 病发生率为 5.1%，肾毒性不明显。说明灵活的个体化用药也非常重要。国外有研究报道膦甲酸钠可用于移植后对更昔洛韦耐药或不能耐受更昔洛韦毒性的 allo-HSCT 患者^[27-28]。目前膦甲酸钠预防 allo-HSCT 后 CMV 感染的临床研究较少，无相关随机

对照研究，已有研究多为小样本回顾性研究，说服力不够，并且预防剂量及天数也无统一标准。

为此，我们设计了本随机对照研究，本中心的 allo-HSCT 患者造血重建后至移植+45 d 分成更昔洛韦(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和膦甲酸钠(60 mg·kg⁻¹·d⁻¹)两个预防组，比较 2 组 CMV 感染及 CMV 病发生率及药物不良反应发生情况。

本研究结果发现，2 个预防组静脉输注至移植+45 d~+60 d，用药时间少于目前国外报道时间；在用药期间、移植后 100 d 内的 CMV 感染和 CMV 病的发生率差异无统计学意义。更昔洛韦预防组移植后 100 d 内 CMV 感染发生率为 20.6%。该结果低于 Burns 等^[25]报道的更昔洛韦 5 mg/(kg·d) 预防到移植+100 d 的 CMV 感染发生率为 31%；与 Winston 等^[24]报道的更昔洛韦 6 mg/(kg·d) 预防到移植+120 d 的 CMV 感染率 20% 接近，该结果提示长时间使用更昔洛韦预防对降低 CMV 感染发生率的作用似乎并不明显，相反长时间用药可能增加药物相关不良反应^[9]。在临床用药期间一定注意密切观察，实时做出用药方案调整。

在本研究中，两种药物对 CMV 感染的预防效果整体来看并无差异。我们从研究数据中观察到膦甲酸钠组 CMV 感染出现时间明显早于更昔洛韦组，考虑这种情况的原因是更昔洛韦可能存在一定后续作用导致 CMV 感染发生的时间后延。即使 2 组的 CMV 感染出现突破，经过积极的抢先治疗后 CMV 也都能转阴，且更昔洛韦和膦甲酸钠治疗后 CMV 的转阴时间相似，说明两种药物在抗 CMV 的疗效方面是大致相同的，移植后通过密切检测、早期发现并抢先干预，患者的预后总体是比较好的。使用膦甲酸钠的患者有 4 例进展为 CMV 病，均为出血性膀胱炎，而更昔洛韦组无患者出现 CMV 病，因为病例数较少没有统计学差异，在后期需要进一步扩充病例数，观察这一差别是否存在临床意义。

关于移植后 CMV 感染普遍性预防治疗的安全性评估，本研究中更昔洛韦主要的不良反应为骨髓抑制，41% 的患者发生Ⅲ度粒细胞减少，与既往报道相似，但粒细胞缺乏症发生率低于既往报道^[29]，并且无患者因相关不良作用停药，可能与我们在采用短疗程用药及在中性粒细胞刚开始减少时即使用 G-CSF 有关。膦甲酸钠在抢先治疗中和更昔洛韦疗效相当，并且骨髓毒性明显减低，但对于膦甲酸钠，应当关注其使用期间的肾功能毒性，这也是它使用过程中的一个主要限制性因素，有文献报道其在预防用药中的发生率高达 50%~66%^[7,10]。但从本研究的数据来看，膦甲酸钠组肾毒性发生率仅为 11.4%，并没有文献报道的那么高，可能与我们在膦甲酸钠的使用过程中对输注时

间的严格要求,及用药期间充分的水化、碱化以及严密的指标监测相关,这也凸显了移植后患者密切随访管理的重要性。膦钾酸钠的另一常见的不良反应是电解质紊乱,本研究中的发生率为37.1%,低于相关文献报道^[8]。在我们的研究中,有4例患者因药物不良反应停药(1例因肾毒性,3例因严重电解质紊乱),但停药后经对症处理后均纠正,提示膦甲酸钠相关不良反应是可逆的。

综上所述,就移植后CMV感染预防而言,我们的研究首次提供了一个头对头比较的临床结果,虽然结论中没有看到2组中存在优势预防的效果,但是可以对移植患者合理用药选择和观察提供了一些借鉴。每一例患者都有个体性,任何一种药物都有优缺点,对于CMV感染的预防也应当充分考虑患者的个体差异、移植方式、CMV感染风险等差异因素合理进行药物选择;在移植后还需要进行密切的患者管理,对病情变化及时掌控和处理从而降低移植并发症对预后的影响。同时,我们也认识到,本研究需要进一步拓展样本量,继续探讨什么是最佳预防剂量、疗程、哪些患者会从预防中获益,哪些患者不需要预防等临床问题,更精准的把握好移植后CMV感染的预防。

参考文献

- [1] Qayed M, Khurana M, Hilinski J, et al. Risk for CMV reactivation in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 62: 364—366.
- [2] Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters [J]. *Blood Rev*, 2017, 31: 173—183.
- [3] Acar K, Aki SZ, Ozkurt ZN, et al. Factors associated with cytomegalovirus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: human leukocyte antigens might be among the risk factors [J]. *Turk J Haematol*, 2014, 31: 276—285.
- [4] Park SY, Lee SO, Choi SH, et al. Efficacy and safety of low-dose ganciclovir preemptive therapy in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients compared with conventional-dose ganciclovir: a prospective observational study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 1486—1492.
- [5] Montesinos P, Sanz J, Cantero S, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Cytomegalovirus Infection and Disease in Patients Receiving Prophylaxis with Oral Valganciclovir or Intravenous Ganciclovir after Umbilical Cord Blood Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 730.
- [6] Szer J, Durrant S, Schwarzer AP, et al. Oral versus intravenous ganciclovir for the prophylaxis of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Intern Med J*, 2004, 34: 98—101.
- [7] Ordemann R, Naumann R, Geissler G, et al. Foscarnet—an alternative for cytomegalovirus prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation? [J]. *Ann Hematol*, 2000, 79: 432—436.
- [8] Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44: 471—482.
- [9] Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162: 25—39.
- [10] Reusser P, Gambertoglio JG, Lilleby K, et al. Phase I—II trial of foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in autologous and allogeneic marrow transplant recipients [J]. *J Infect Dis*, 1992, 166: 473—479.
- [11] Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 94.
- [12] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范(2019版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(2): 142—148.
- [13] Bonaros N, Mayer B, Schachner T, et al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis [J]. *Clin Transplant*, 2008, 22: 89—97.
- [14] Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2010, 91: 588—595.
- [15] Ruiz-Camps I, Len O, de la Camara R, et al. Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16: 951—957.
- [16] 黄金菊, 陆晓茜, 闫晨, 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.
- [17] Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation [J]. *J Infect Dis*, 1986, 153: 477—488.
- [18] Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy [J]. *Blood*, 2004, 103: 2003—2008.
- [19] 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]. *Transplant Infect Dis*, 2015, 17: 510—517.
- [20] Ljungman P, Perezbercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haemato-*

- logica, 2006, 91: 78—83.
- [21] Ljungman P, Hakki MM. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24: 319—337.
- [22] Zhang X, Gao L, Zhang X, et al. Research of foscarnet prophylaxis and therapy CMV infections in patients with stem cell transplantation[J]. Chin J Blood Transfus, 2016, 29: 863—867.
- [23] Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, et al. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 22: 175—180.
- [24] Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial[J]. Ann Intern Med, 1993, 118: 179—184.
- [25] Burns LJ, Miller W, Kandaswamy C, et al. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30: 945—951.
- [26] Ippoliti C, Morgan A, Warkentin D, et al. Foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic marrow transplant recipients unable to receive ganciclovir[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20: 491—495.
- [27] Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF, et al. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review[J]. Cancer Lett, 2014, 342: 1—8.
- [28] Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2013, 162: 25—39.
- [29] Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system[J]. J Clin Virol, 2009, 46: 22—26.
- (收稿日期: 2020-02-25)

(上接第 617 页)

- [11] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120: 2454—2465.
- [12] 高露, 王晓燕, 鲍立, 等. 阿扎胞苷治疗 15 例中高危骨髓增生异常综合征的疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(11): 854—858.
- [13] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. Blood, 2006, 108: 419—425.
- [14] Zeidan AM, Al Ali NH, Padron E, et al. Lenalidomide Treatment for Lower Risk Nondeletion 5q Myelodysplastic Syndromes Patients Yields Higher Response Rates When Used Before Azacitidine [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15: 705—710.
- [15] Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond [J]. Semin Hematol, 2017, 54: 159—166.
- [16] Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion [J]. Leukemia, 2016, 30: 897—905.
- [17] Germing U, Schroeder T, Kaivers J, et al. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12: 893—908.
- (收稿日期: 2020-07-16)