

供者 CMV 和 EBV 血清学状态对异基因造血干细胞移植患者临床预后的影响

戴文露¹ 李春雨¹ 高艳林¹ 王凤霞¹ 李德鹏¹ 李振宇¹ 徐开林¹ 黄一虹¹

[摘要] 目的:研究供者 CMV 与 EBV 血清学状态对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后患者的 CMV 与 EBV 激活、临床特征及预后的影响。方法:纳入 2017 年 9 月—2020 年 9 月我院 215 例 allo-HSCT 患者及相应的供者,统计供、受者移植前 CMV 与 EBV 血清学状态,并持续监测移植后患者 CMV 和 EBV DNA 拷贝数至移植后至少 6 个月,采用 χ^2 检验和 Kaplan-Meier 法及 Cox 回归模型分析 CMV 及 EBV 病毒血症的发生情况及临床随访资料。结果:移植后 CMV D+/R+ 组和 D-/R+ 组、D+/R- 组和 D-/R- 组患者的 CMV 病毒血症的中位发生时间、CMV 最高病毒拷贝数的中位数、CMV 与 EBV 共激活率、CMV 激活率、CMV 病毒持续阳性率、移植后急性移植物抗宿主病(aGVHD)、慢性移植物抗宿主病(cGVHD)、移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)、CMV 肺炎发生率、2 年总生存(OS)率、非复发死亡率(NRM)比较,差异均无统计学意义。移植后 CMV D-/R+ 组 CMV 病毒反复激活率、出血性膀胱炎发生率明显高于 D+/R+ 组($P=0.042, 0.026$)。单因素和多因素分析均提示对于 CMV 血清学阳性受者,供者 CMV 血清学阴性是 CMV 病毒反复激活、出血性膀胱炎的独立危险因素($P<0.05$)。移植后 EBV D+/R+ 组和 D-/R+ 组、D+/R- 组和 D-/R- 组患者的 EBV 病毒血症的中位发作时间、EBV 激活率、CMV 与 EBV 共激活率、EBV 反复激活率、cGVHD、PTLD、CMV 肺炎发生率、2 年 OS 率比较,差异均无统计学意义。移植后 EBV D+/R+ 组患者的 aGVHD 发生率明显高于 D-/R+ 组,D+/R- 组患者的 aGVHD 发生率明显高于 D-/R- 组($P=0.001, 0.001$);D+/R+ 组患者移植后 2 年 NRM 明显高于 D-/R+ 组,D+/R- 组患者移植后 2 年 NRM 明显高于 D-/R- 组($P=0.004, 0.033$)。单因素和多因素分析均提示不论受者移植前 EBV 血清学状态如何,供者 EBV 血清学阳性是 aGVHD 和 NRM 的独立危险因素($P<0.05$)。结论:CMV- 供者移植使 CMV+ 受者 CMV 反复激活率、出血性膀胱炎发生率升高,接受 CMV- 供者移植可能会对 CMV+ 受者临床预后产生不利影响。不论受者移植前 EBV 血清学状态如何,与供者 EBV+ 组比较,供者 EBV- 组患者的 aGVHD 发生率和 2 年 NRM 低,移植患者可能受益于 EBV 血清学阴性供者。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;EB 病毒;巨细胞病毒;血清学状态;临床预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.006

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

Effect of serological status of donor CMV and EBV on clinical prognosis in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

DAI Wenlu LI Chunyu GAO Yanlin WANG Fengxia LI Depeng LI Zhenyu
XU Kailin HUANG Yihong

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221002, China)

Corresponding author: HUANG Yihong, E-mail: hxr1583@sina.com

Abstract Objective: To investigate whether the serologic status of CMV and EBV in donors affects CMV and EBV activation, clinical features and prognosis in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods:** A total of 215 patients underwent allo-HSCT and corresponding donors from September 2017 to September 2020 in our hospital were included. The serological status of CMV and EBV of donors and recipients was counted, and the number of CMV and EBV DNA copies of patients after transplantation was continuously monitored for at least 6 months, and the incidence of CMV and EBV viremia and clinical follow-up data were analyzed by χ^2 test, Kaplan-Meier method and Cox regression model. **Results:** In patients with CMV D+/R+ and D-/R+, D+/R- and D-/R- group after transplantation, there was no significant difference in median incidence time of CMV viremia, median number of highest viral copies of CMV, co-activation rate of CMV and EBV, CMV activation rate, persistent positive rate of CMV virus, incidence of acute graft-versus-host disease(aGVHD)

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221002)

通信作者:黄一虹,E-mail:hxr1583@sina.com

after transplantation, chronic graft-versus-host disease (cGVHD), lymphoproliferative disorders (PTLD) after transplantation, CMV pneumonia, 2-year survival (OS) rate, non-relapsed death mortality (NRM). The CMV virus re-activation rate and the incidence of hemorrhagic cystitis in D-/R+ group were significantly higher than those in D+/R+ group ($P=0.042, 0.026$). Both univariate and multivariate analysis suggested that CMV negative donors was an independent risk factor for recurrent CMV activation and hemorrhagic cystitis in CMV seropositivity recipients ($P<0.05$). There was no significant difference in median onset time of EBV viremia, EBV activation rate, co-activation rate of CMV and EBV, recurrent EBV activation rate, cGVHD, CMV pneumonia, PTLD incidence, and 2-year OS rate in patients with EBV D+/R+ and D-/R+, D+/R- and D-/R- group after transplantation. The incidence of aGVHD was significantly higher in D+/R+ group than that in D-/R+ group, and the incidence of aGVHD in D+/R- group was significantly higher than that in D-/R- group ($P=0.001, 0.001$). The 2-year NRM after transplantation in D+/R+ group was significantly higher than that in D-/R+ group, and the 2-year NRM after transplantation in D+/R- group was significantly higher than that in D-/R- group ($P=0.004, 0.033$). Both univariate and multivariate analysis suggested that seropositive donors of EBV was an independent risk factor for aGVHD and NRM, regardless of recipients' serological status before transplantation ($P<0.05$). **Conclusion:** CMV- donor transplantation increases the rate of CMV recurrent activation, and the incidence of hemorrhagic cystitis, and receiving CMV- donor transplantation may adversely affect the clinical prognosis of CMV+ recipients. Regardless of the recipient's serological status before transplantation, patients in the donor EBV- group have a low incidence of aGVHD and 2-year NRM compared to the donor EBV+ group, and transplant patients may benefit from an EBV- negative donor.

Key words allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Epstein-Barr virus; cytomegalovirus; serological status; clinical prognosis

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是治疗白血病、淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤及一些自身免疫疾病、遗传与代谢性疾病的有效治疗手段^[1-2], 病毒感染是 allo-HSCT 后常见的并发症, 是影响移植患者长期生存和预后的重要因素^[3-4]。CMV 和 EBV 均属疱疹病毒科, 在健康人群中多呈隐性感染, 并长期潜伏在淋巴组织、单核细胞中, 在接受 allo-HSCT 的部分患者中再激活, 是移植后较为常见的病毒感染类型^[5-6]。近年来, 研究表明患者 CMV 及 EBV 病毒的血清学状态对移植结果有很大的影响, 但供者的血清学状态对受者临床预后的影响一直存在争议^[7-9]。因此, 本研究分析供者血清学状态对 CMV 与 EBV 激活、临床特征及生存预后的影响, 以筛选优质移植供者, 减少移植患者病毒激活, 为抢先抗病毒治疗提供临床依据, 改善移植患者预后。

1 资料与方法

1.1 资料

2017 年 9 月—2020 年 9 月在我院造血干细胞移植中心接受 allo-HSCT 的 215 例患者和同一时间段作为造血干细胞移植的 215 名供者, 所有病例资料来源于既往原始病案, 经综合整理重新分析, 所有行造血干细胞移植的患者均签署了知情同意书, 于本中心按照规范流程行移植技术。供者一般资料包括采集造血干细胞时年龄、与受者之间的关系 (父/母/兄弟姐妹/中华骨髓库非血缘供者) 和移植前供者 CMV 和 EBV 的病毒血清学状况。随访截止时间为 2021 年 3 月 31 日。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ① 2017 年 9 月—2020 年 9 月我院行 allo-HSCT 的患者; ② 移植后定期监测 CMV 与 EBV 病毒; ③ 移植后随访时间 > 6 个月; ④ 供受者具有移植前 CMV 及 EBV 病毒血清学检测结果 (病毒 DNA, IgG 抗体, IgM 抗体)。

排除标准: ① 行自体造血干细胞移植或脐血移植的患者; ② 移植后未监测或监测 CMV 与 EBV 病毒少于 6 个月; ③ 移植后失访且随访时间 < 6 个月。

根据纳入及排除标准, 共纳入受者 215 例和对应供者 215 名。

1.3 方法

1.3.1 预处理方案 ① 标准 Bu/Cy 方案: 白消安 (Bu) 0.8 mg/kg, 每 6 h 1 次, -9 d ~ -6 d 静脉滴注; 环磷酰胺 (Cy) 60 mg/kg, -3 d ~ -2 d。② 改良 Bu/Cy 方案: 羟基脲 40 mg/kg × 2 次; 阿糖胞苷 2 g/m² × 2 次; Bu 0.8 mg/kg, 每 6 h 1 次, 共 3 d; Cy 1.8 g/m² × 2 次; 司莫司汀 250 mg/m² × 1 次, 无关供者、亲缘不全相合及部分全相合同胞供者移植加用兔抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG) 2.5 mg/kg × 4 d。③ 标准 FC+ATG 方案: 氟达拉滨 30 mg/m², -5 ~ -2 d; Cy 30 mg/kg, -5 ~ -2 d; ATG 2.5 mg/kg × 4 d。

1.3.2 移植植物抗宿主病的诊断、预防和治疗 急性移植植物抗宿主病 (aGVHD) 的临床诊断及分级参照 Glucksberg 西雅图标准^[10]。慢性移植植物抗宿主病 (cGVHD) 的诊断及严重程度分级参照美国国立卫生研究院 (NIH) 标准^[11-12]。194 例患者采用环

孢素 A (CsA) + 甲氨蝶呤 (MTX) + 霉酚酸酯 (MMF) 方案预防 GVHD, 具体方案为: CsA $2 \sim 3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) - 1 \text{ d}$ 开始静脉滴注, 短程 MTX $15 \text{ mg}/\text{m}^2 + 1 \text{ d}, 10 \text{ mg}/\text{m}^2 + 3, +6, +11 \text{ d}$, MMF $1.5 \sim 2.0 \text{ g}/\text{d}, +1 \sim +45 \text{ d}$ 。21 例患者应用 MTX + 他克莫司 + MMF 方案预防 GVHD。抗 aGVHD 一线药物甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗, 疗效不佳者可采用二线药物如他克莫司、雷帕霉素、MMF 和沙利度胺等治疗, 其他治疗包括间充质干细胞、抗 CD25 及抗 CD52 单抗等。同时监测环孢霉素血浓度, 及时调整用量。

1.3.3 移植后造血重建标准 中性粒细胞计数连续 $3 \text{ d} > 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 定义为中性粒细胞重建; 未输注血小板的情况下, 血小板计数连续 $7 \text{ d} > 20 \times 10^9/\text{L}$ 定义为血小板重建。

1.3.4 CMV 和 EBV 感染的预防、监测及抗病毒治疗 所有患者移植前均使用更昔洛韦 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 进行预防, 直到移植前 1 天, 移植后改为阿昔洛韦。移植后第 1~100 天, 常规每周进行 EBV 及 CMV 病毒 DNA 定量检测, 移植后第 100 天至移植后 1 年内每 2~4 周行 EBV 及 CMV 病毒 DNA 定量检测。CMV 或者 EBV 阳性患者均使用更昔洛韦 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 作为首选治疗, 同时监测病毒拷贝数并结合肾功能情况联合使用膦甲酸钠 $120 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗。CMV 肺炎及出血性膀胱炎患者加用静脉免疫球蛋白冲击治疗, 移植后淋巴细胞增殖性疾病 (PTLD) 患者加用利妥昔单抗 $375 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周}) \times 1 \sim 6$ 次治疗。

1.3.5 相关定义 CMV 和 EBV 病毒 DNA 阳性定义为 CMV 和 EBV DNA 定量超过 $500 \text{ copies}/\text{mL}$ 。CMV 和 EBV 共激活为 CMV 或 EBV 病毒血症期间检测到 EBV 或 CMV 病毒血症, 即 CMV 和 EBV 血症同时发生。共激活的时间定义为确定第 1 种病毒的病毒血症的日期。病毒血症的持续时间定义为从病毒血症第 1 天到不再发现病毒的第 1 天之间的天数。病毒血症持续阳性定义为病毒拷贝数连续 3 周阳性。

1.3.6 CMV 肺炎诊断^[13-14] 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或有弥漫性、磨玻璃样典型改变; ③实验室检查: 病毒分离、肺泡灌洗液 (BALF) 快速培养或 BALF 中 CMV-DNA 阳性; ④血 CMV PCR 阳性, 并排除其他肺炎, 抗 CMV 治疗有效。

1.4 分组情况

①根据供受者移植前 CMV 血清学状态将 215 例患者分为 CMV D+/R+ 组 (35 例)、D-/R+ 组 (48 例)、D+/R- 组 (59 例) 与 D-/R- 组 (73 例), 其中供者 CMV+ 均为 CMV IgG 抗体阳性, 受者 CMV+ 为 CMV IgG 抗体阳性或 CMV

DNA 阳性。②根据供受者移植前 EBV 血清学状态将 215 例患者分为 EBV D+/R+ 组 (55 例)、D-/R+ 组 (62 例)、D+/R- 组 (46 例) 与 D-/R- 组 (52 例), 其中供者 EBV+ 为 EBV DNA 阳性或 IgG 抗体阳性, 受者 EBV+ 为 EBV IgG 抗体阳性或 EBV DNA 阳性。

中位随访时间 10.5 (6~42) 个月。

1.5 随访

采用门诊和(或)电话方式随访, 所有存活患者随访终点为 2021 年 3 月 31 日。观察指标为疾病缓解状态及生存情况。总生存期 (OS) 定义为从干细胞回输日至死亡或随访终点的天数。复发时间定义为移植日期至疾病复发日期之间的天数。非复发死亡率 (NRM) 定义为除移植后任何时间发生的与血液恶性疾病本身直接相关原因以外的所有原因导致的死亡。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。率的比较采用 χ^2 检验, 不同组间生存情况分析采用 Kaplan-Meier 法。采用 Cox 比例风险模型对预后因素进行单因素和多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

总共评估了 215 例 allo-HSCT 患者, 其中男 100 例, 女 115 例; 移植时中位年龄 31 (4~58) 岁, < 18 岁 51 例, ≥ 18 岁 164 例; 急性淋巴细胞白血病 32 例, 再生障碍性贫血 33 例, 骨髓增生异常综合征 25 例, 急性髓系白血病 88 例, 其他 37 例; 移植前疾病状态: 完全缓解/慢性期 131 例, 初诊 (刚确诊, 尚未进行治疗) 25 例, 其他 (有复发倾向或病情进展) 59 例; 移植类型: 全相合 59 例, 不全相合 156 例; 移植物来源: 骨髓 + 外周血 152 例, 外周血 59 例, 其他 (脐血或脐血 + 外周血) 4 例; 预处理方案: 11 例接受 Bu/Cy + ATG 预处理方案, 5 例接受 Bu/Cy 预处理方案, 128 例接受改良 Bu/Cy + ATG 预处理方案, 41 例接受改良 Bu/Cy 预处理方案, 30 例接受 FC + ATG 预处理方案; GVHD 预防: 194 例接受 CsA + MTX + MMF 预防 GVHD 方案, 21 例接受他克莫司 + MTX + MMF 预防 GVHD 方案; 发生 aGVHD 46 例, cGVHD 46 例, 肺部感染 82 例, CMV 肺炎 12 例, 出血性膀胱炎 43 例, PTLD 8 例; 复发 34 例, 存活 153 例。

2.2 患者 CMV 血清学状态与移植结果

移植后供者 CMV+ 组患者 CMV 病毒血症的中位发生时间与供者 CMV- 组类似, CMV 最高病毒拷贝数的中位数比较差异无统计学意义; D+/R+ 组和 D-/R+ 组、D+/R- 组和 D-/R- 组患者的 CMV 病毒激活率、CMV 激活后病毒持续阳

性率和 CMV 与 EBV 共激活率比较差异均无统计学意义,但 D+/R+ 组 CMV 病毒反复激活率明显低于 D-/R+ 组 ($P = 0.042$)。D+/R+ 组和 D-/R+ 组、D+/R- 组和 D-/R- 组患者的 aGVHD、cGVHD、PTLD 和 CMV 肺炎发生率比较差异均无统计学意义;D+/R+ 组与 D-/R+ 组患者出血性膀胱炎发生率分别为 8.6% vs 31.3%,

差异有统计学意义 ($P = 0.026$),其他组间比较差异无统计学意义,见表 1。单因素分析提示对于 CMV 血清学阳性受者,供者 CMV 血清学阴性是 CMV 反复激活、出血性膀胱炎的独立危险因素 ($P < 0.05$),见表 2。生存分析提示,D+/R+ 组和 D-/R+ 组、D+/R- 组和 D-/R- 组患者移植后 2 年 OS 率、NRM 比较差异均无统计学意义(图 1、2)。

表 1 供者 CMV 血清学状态对移植患者临床结果的影响

临床特征	D+/R+	D-/R+	P	D+/R-	D-/R-	P
例数	35	48		59	73	
EBV 与 CMV 共激活/例(%)	4(11.4)	4(8.3)	0.637	6(10.2)	14(19.2)	0.151
CMV 激活/例(%)	12(34.3)	26(54.2)	0.064	22(37.3)	30(41.1)	0.962
CMV 发作时间/d	35(14~62)	33(2~135)	0.295	34(13~250)	38(2~989)	0.766
CMV 病毒拷贝量/(copies · mL ⁻¹)	1.08 × 10 ⁴	1.84 × 10 ⁴	0.173	5.84 × 10 ³	6.85 × 10 ³	0.202
CMV 持续阳性/例(%)	6(17.1)	15(31.3)	0.079	10(16.9)	14(19.2)	0.873
CMV 激活次数 > 2 次/例(%)	4(11.4)	14(29.2)	0.042	14(23.7)	12(16.4)	0.233
aGVHD/例(%)	6(17.1)	13(27.1)	0.257	13(22.0)	14(19.2)	0.386
cGVHD/例(%)	5(14.3)	13(27.1)	0.117	10(16.9)	18(24.7)	0.716
CMV 肺炎/例(%)	4(11.4)	3(6.3)	0.495	0	5(6.8)	0.965
出血性膀胱炎/例(%)	3(8.6)	15(31.3)	0.026	5(8.5)	20(27.4)	0.077
PTLD/例(%)	2(5.7)	2(4.2)	0.556	1(1.7)	3(4.1)	0.869
存活/例(%)	27(77.1)	29(60.4)	0.149	45(76.3)	52(71.2)	0.639

表 2 供者 CMV 血清学状态对移植并发症、OS 及 NRM 影响的单因素分析

供者 CMV 血清学状态	D+/R+ vs D-/R+		D+/R- vs D-/R-	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
CMV 激活次数 > 2 次	3.192(1.041~9.786)	0.042	1.641(0.727~3.704)	0.233
aGVHD	1.753(0.664~4.627)	0.257	1.401(0.653~3.004)	0.386
cGVHD	2.288(0.812~6.441)	0.117	0.865(0.396~1.889)	0.716
CMV 肺炎	0.593(0.132~2.660)	0.495	0	0.965
出血性膀胱炎	4.115(1.184~14.304)	0.026	0.409(0.152~1.100)	0.077
PTLD	0.486(0.044~5.371)	0.556	0.860(0.143~5.179)	0.869
OS	1.840(0.804~4.209)	0.149	0.850(0.432~1.675)	0.639
NRM	1.971(0.727~5.341)	0.182	0.791(0.342~1.831)	0.584

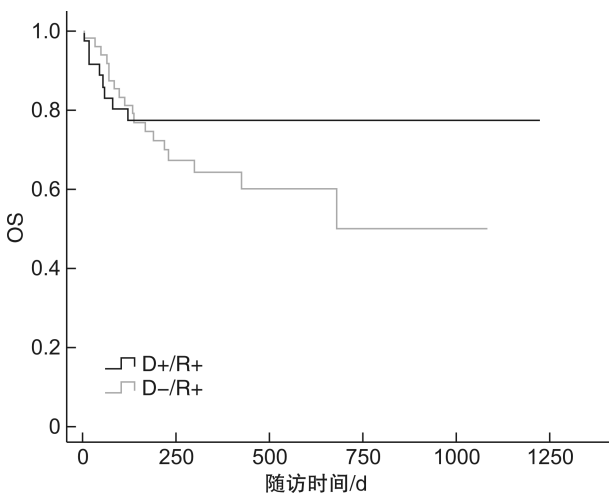


图 1 CMV D+/R+ 组和 D-/R+ 组移植患者 2 年 OS 比较

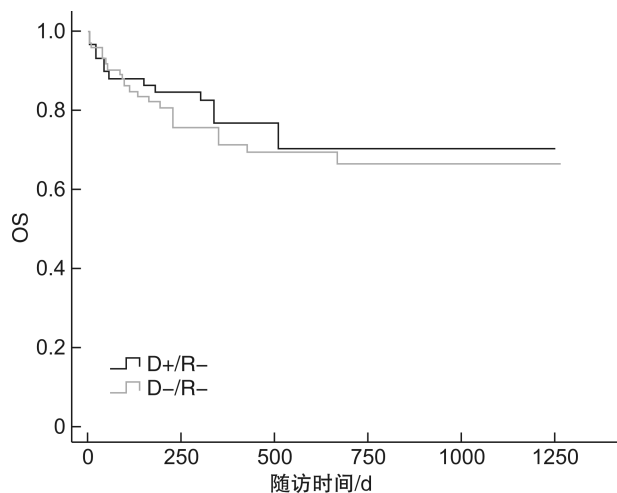


图 2 CMV D+/R- 组和 D-/R- 组移植患者 2 年 OS 比较

2.3 患者 EBV 血清学状态和移植结果

移植后 D+/R+组和 D+/R-组患者 EBV 血症的中位发生时间分别早于 D-/R+组和 D-/R-组, D+/R+组和 D-/R+组、D+/R-和 D-/R-组 EBV 最高病毒拷贝数的中位数、移植后 EBV 激活率、EBV 激活后病毒持续阳性率、EBV 反复激活率和 CMV 与 EBV 共激活率比较差异均无统计学意义。D+/R+组和 D+/R-组患者 aGVHD 发生率分别明显高于 D-/R+组和 D-/R-组($P = 0.001$ 、 0.001); D+/R+组和

D-/R+组、D+/R-组和 D-/R-组患者的 cGVHD、PTLD 和 CMV 肺炎发生率比较差异均无统计学意义,见表 3。单因素分析提示,供者 EBV 血清学阳性是 aGVHD、2 年 NRM 的危险因素($P < 0.05$),见表 4。生存分析提示,D+/R+组和 D-/R+组、D+/R-组和 D-/R-组患者移植后 2 年 OS 率比较差异均无统计学意义(图 3、4),但 D+/R+组和 D+/R-组患者移植后 2 年 NRM 分别明显高于 D-/R+组和 D-/R-组,差异均有统计学意义($P = 0.004$ 、 0.033)。

表 3 供者 EBV 血清学状态对移植患者临床结果的影响

临床特征	D+/R+	D-/R+	P	D+/R-	D-/R-	P
例数	55	62		46	52	
EBV 激活/例(%)	30(54.5)	36(58.1)	0.702	29(63.0)	26(50.0)	0.194
EBV 与 CMV 共激活/例(%)	10(18.2)	6(9.7)	0.181	6(13.0)	6(11.5)	0.821
EBV 发作时间/d	33(2~55)	43(19~150)	0.417	40(16~188)	52(14~163)	0.333
EBV 病毒拷贝量/(copies · mL ⁻¹)	1.11 × 10 ⁵	3.78 × 10 ⁴	0.160	4.29 × 10 ⁴	3.15 × 10 ⁴	0.796
EBV 持续阳性/例(%)	26(47.3)	22(35.5)	0.196	22(47.8)	14(26.9)	0.869
EBV 激活次数 > 2 次/例(%)	18(32.7)	19(30.6)	0.809	14(30.4)	13(25.0)	0.548
aGVHD/例(%)	17(30.9)	11(17.7)	0.001	16(34.8)	2(3.8)	0.001
cGVHD/例(%)	6(10.9)	16(25.8)	0.922	8(17.4)	16(30.8)	0.438
CMV 肺炎/例(%)	5(9.1)	1(1.6)	0.119	3(6.5)	3(5.8)	0.404
PTLD/例(%)	2(3.6)	0	0.965	3(6.5)	3(5.8)	0.503
存活/例(%)	34(61.8)	44(71.0)	0.210	33(71.7)	42(80.8)	0.070

表 4 供者 EBV 血清学状态对移植并发症、OS 及 NRM 影响的单因素分析

供者 EBV 血清学状态	D+/R+ vs D-/R+		D+/R- vs D-/R-	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
aGVHD	0.283(0.130~0.613)	0.001	11.455(2.631~49.877)	0.001
cGVHD	1.049(0.403~2.733)	0.922	0.714(0.305~1.673)	0.438
CMV 肺炎	0.257(0.047~1.419)	0.119	2.146(0.357~12.893)	0.404
PTLD	0	0.965	1.731(0.348~8.614)	0.503
OS	1.697(0.743~3.876)	0.210	0.557(0.295~1.049)	0.070
NRM	0.299(0.130~0.687)	0.004	4.069(1.118~14.809)	0.033

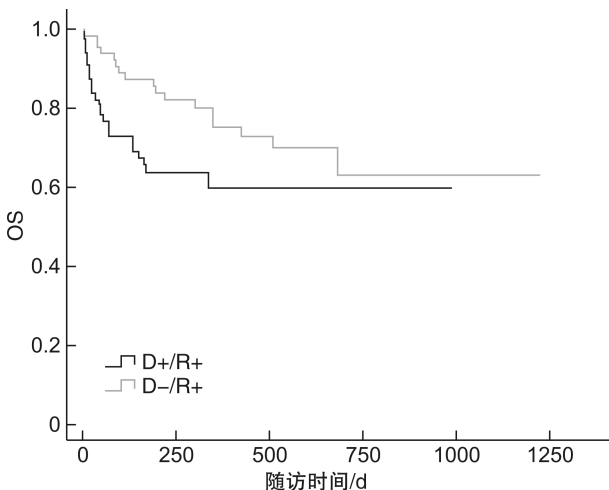


图 3 EBV D+/R+组和 D-/R+组移植患者 2 年 OS 比较

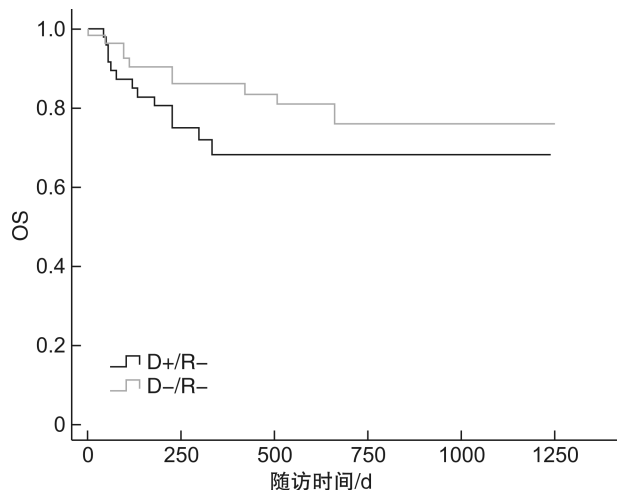


图 4 EBV D+/R-组和 D-/R-组移植患者 2 年 OS 比较

2.4 影响移植患者临床结果及生存的多因素分析

在预后因素分析中还包括以下 HSCT 前变量:患者性别、年龄、移植前疾病状态、干细胞来源、移植时间等,将这些对预后可能有影响的因素进行单因素分析, $P < 0.05$ 的因素纳入多因素分析,研究供受者 CMV 和 EBV 血清学状况与预后相关指标之间的关系。与 CMV D+/R+ 组比较,D-/R+ 组患者的 CMV 反复激活率、出血性膀胱炎发生率高($P < 0.05$)。多因素分析提示对于 CMV 血清学阳性受者,供者 CMV 血清学阴性是 CMV 反复激活、出血性膀胱炎的独立危险因素($P < 0.05$)。分别与 EBV D+/R+ 组和 D+/R- 组比较,D-/R+ 组和 D-/R- 组患者发生 aGVHD 的风险降低,2 年 NRM 下降($P < 0.05$)。多因素分析提示不论受者移植前 EBV 血清学状态如何,供者 EBV 血清学阳性是 aGVHD 和 NRM 的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 供者 CMV 和 EBV 血清学状态对移植并发症、NRM 影响的多因素分析

指标	HR(95%CI)	P
供者 CMV 血清学状态		
D+/R+ vs D-/R+		
CMV 激活次数 > 2 次	4.442(1.416~13.936)	0.011
出血性膀胱炎	7.992(2.118~30.162)	0.002
供者 EBV 血清学状态		
D+/R+ vs D-/R+		
aGVHD	0.288(0.130~0.639)	0.002
NRM	0.343(0.142~0.828)	0.017
D+/R- vs D-/R-		
aGVHD	11.114(2.528~48.862)	0.001
NRM	3.828(1.017~14.405)	0.047

3 讨论

CMV 和 EBV 感染可能是 allo-HSCT 中各种不利条件的触发因素及影响患者生存预后和移植相关高死亡率的重要原因^[15-17]。关键危险因素之一是供受者 CMV 和 EBV 的血清学状况,尽管抗 CMV 和 EBV 的预防策略有所改善,但 CMV 和 EBV 血清学阳性患者的病情比病毒血清学阴性患者差^[18-19]。因此,应严格把控供者和受者的病毒血清学状态,同时强化预防方案,可以影响与移植相关的发病率和死亡率,更详细地识别风险因素并评估其对不良事件的影响可以为管理策略提供重要的证据基础^[20-21]。

近年来,供者 CMV 和 EBV 血清学状况对移植患者预后的影响引起广大学者的重视,但目前为止尚未公布供者 CMV 和 EBV 血清学状况对移植结局的明确影响。因此,我们探讨了供者 CMV 及

EBV 血清学对移植患者预后的影响。供者 CMV 血清学状态对患者移植后 CMV 病毒血症的中位发生时间、CMV 最高病毒拷贝数、CMV 与 EBV 共激活率、CMV 激活率、CMV 病毒持续阳性率及 2 年 OS 率、NRM 均无明显影响,但 D-/R+ 组 CMV 病毒反复激活率比 D+/R+ 组明显增高,出血性膀胱炎发生率亦高,表明供者 CMV 血清学阴性是 CMV 阳性移植受者 CMV 病毒反复激活、出血性膀胱炎发生的危险因素,与既往研究结果一致^[9,22]。本研究中 D-/R+ 组 CMV 病毒反复激活率、出血性膀胱炎发生率较文献报道偏高,可能与多数患者移植前预处理方案中加用 ATG 有关。在 Nichols 等^[23]的研究中,CMV 血清学阳性供者移植通过中性粒细胞减少、病毒载量和 CMV 疾病对 CMV 阳性移植受者的死亡率产生影响,这与本研究结果不同,因为本研究中供者 CMV 血清学对患者的死亡率没有显著性影响,仅使 CMV 病毒反复激活、出血性膀胱炎的风险升高。而一项针对 T 细胞耗竭的患者接受 HLA 相合供者移植的早期研究表明,使用 CMV 血清阳性供者可以改善预后^[24],本研究却没有证实这一点。

在 Styczynski 等^[25]的研究中,EBV 阴性供者可使 EBV 阴性受者的 GVHD 风险降低,但对于 EBV 阳性的受者没有任何影响;而在欧洲第六届白血病感染会议(ECIL-6)建议中,由于 EBV 阳性 CTL 的存在,建议选择 EBV 阳性供者从而减少 EBV 阳性受者的 EBV-PTLD 发生率。本研究中供者 EBV 血清学状态对移植患者的 cGVHD、PTLD 发生率并无影响,但 EBV- 供者移植降低了患者 aGVHD 的发生风险,生存分析提示供者 EBV 血清学状态对患者 2 年 OS 率未有影响,但 D-/R+ 组和 D-/R- 组患者的 2 年 NRM 均有降低,表明 EBV 血清学阴性供者明显优于 EBV 血清学阳性供者,与既往研究结果一致^[7,25],不同的是本研究证明了 EBV 阴性供者在 NRM 及移植后相关并发症方面预后良好,对 OS 影响不明显。

总之,本研究结果表明供者 CMV 和 EBV 血清学状态对 allo-HSCT 患者的临床预后影响重大,移植前应加强筛选优质移植供者,强化抗病毒治疗方案,移植后加强对移植患者 CMV 与 EBV 的血清学监测,减少移植患者病毒再激活,从而改善移植患者的预后,提高移植存活率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 於芳芳,杨隽,姜杰玲,等. 异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征 49 例临床分析[J]. 临床血液学杂志,2020,33(1):44-48.

[2] Yasuda S, Najima Y, Konishi T, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma: a single-center study

- [J]. *Leuk Res*, 2021, 108: 106627.
- [3] Wiriyaichai T, Chaya W, Anurathapan U, et al. Association between adenovirus infection and mortality outcome among pediatric patients after hematopoietic stem cell transplant[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(6): e13742.
- [4] Tsoumakas K, Giamaoui K, Goussetis E, et al. Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant: a prospective single-center study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(4): 13095.
- [5] Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2666.
- [6] Slade M, Goldsmith S, Romee R, et al. Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(1): 12629.
- [7] Kolodziejczak M, Gil L, de la Camara R, et al. Impact of donor and recipient Epstein-Barr Virus serostatus on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(3): 763-777.
- [8] Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, et al. Selecting the best donor for haploidentical transplant: impact of HLA, killer cell immunoglobulin-like receptor genotyping, and other clinical variables[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(4): 789-798.
- [9] 刘静, 付强, 王昱, 等. 供者巨细胞病毒血清学阴性状态对异基因造血干细胞移植患者预后影响的临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(5): 459-465.
- [10] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors[J]. *Transplantation*, 1974, 18(4): 295-304.
- [11] Martin PJ, Lee SJ, Przepiora D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1343-1359.
- [12] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(12): 945-956.
- [13] 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.
- [14] 赵晓磊, 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.
- [15] 谭栩, 张璇, 高力, 等. 更昔洛韦和膦甲酸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[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(9): 618-624.
- [16] Naik S, Riches M, Hari P, et al. Survival outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplants with EBV-positive or EBV-negative post-transplant lymphoproliferative disorder, a cibmtr study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(5): e13145.
- [17] Ding YY, Ru YH, Song TM, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: the prevalence and impacts on outcomes: EBV and CMV reactivation post allo-HCT in NHL[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(11): 2773-2785.
- [18] Manuel O, Avery RK. Update on cytomegalovirus in transplant recipients: new agents, prophylaxis, and cell-mediated immunity[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2021, 34(4): 307-313.
- [19] Czyzewski K, Dziedzic M, Salamonowicz M, et al. Epidemiology, outcome and risk factors analysis of viral infections in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation: antiviral drugs do not prevent Epstein-Barr virus reactivation[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3893-3902.
- [20] Lindsay J, Othman J, Heldman MR, et al. Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder: update on management and outcomes[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2021, 34(6): 635-645.
- [21] Yong MK, Cameron PU, Slavin M, et al. Identifying cytomegalovirus complications using the quantiferon-CMV assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(11): 1684-1694.
- [22] Ganepola S, Gentilini C, Hilbers U, et al. Patients at high risk for CMV infection and disease show delayed CD8+ T-cell immune recovery after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(5): 293-299.
- [23] Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of 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(3): 273-282.
- [24] Grob JP, Grundy JE, Prentice HG, et al. Immune donors can protect marrow-transplant recipients from severe cytomegalovirus infections[J]. *Lancet*, 1987, 1(8536): 774-776.
- [25] Styczynski J, Tridello G, Gil L, et al. Prognostic impact of EBV serostatus in patients with lymphomas or chronic malignancies undergoing allogeneic HCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(12): 2060-2071.