

# 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒再激活的危险因素分析\*

郑晓燕<sup>1</sup> 刘哲<sup>2</sup> 王晓宁<sup>1</sup> 任娟<sup>1</sup> 贺鹏程<sup>1</sup> 朱化超<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析血液病患者行异基因造血干细胞移植后发生巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)再激活的危险因素及抗病毒治疗的临床疗效。方法:回顾性分析 2020 年 9 月至 2022 年 3 月我院血液内科接受异基因造血干细胞移植的患者共 145 例。结果:移植后 CMV 再激活率为 60.7%(88/145),移植前供者 CMV IgG 阳性率为 97.2%(138/142),3 例供者数据缺失;受者 CMV IgG 阳性率为 99.3%(144/145),移植前供受者 CMV IgG 水平对移植后 CMV 的激活无明显影响。含抗胸腺细胞球蛋白方案(125 例)与不含抗胸腺细胞球蛋白方案(20 例)移植受者 CMV 再激活率分别为 63.2%(79/125)和 45.0%(9/20),差异无统计学意义( $P=0.374$ )。中性粒细胞重建的中位时间为 10(8~19) d,与 CMV 激活无明显关系。移植后急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease,aGVHD)的发生率为 46.2%(67/145),主要表现为皮肤、肠道及肝脏损害。aGVHD 患者 CMV 再激活率为 74.6%(50/67),明显高于未发生 aGVHD 患者的 48.7%(38/78)( $P=0.004$ )。抗病毒治疗 2 个月后复测 CMV 转阴率为 81.8%(72/88)。结论:CMV 再激活是造血干细胞移植患者常见的并发症;移植后 CMV 再激活与合并 aGVHD 有一定的相关性;大多数 CMV 再激活患者对抗病毒治疗有效。

**[关键词]** 血液病;造血干细胞移植;巨细胞病毒再激活;移植物抗宿主病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.010

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

## Risk factors analysis of cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

ZHENG Xiaoyan<sup>1</sup> LIU Zhe<sup>2</sup> WANG Xiaoning<sup>1</sup> REN Juan<sup>1</sup>  
HE Pengcheng<sup>1</sup> ZHU Huachao<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University)

Corresponding author: ZHU Huachao, E-mail: zhuhuachao@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the risk factors of cytomegalovirus(CMV) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological diseases and the clinical efficacy of antiviral therapy. **Methods:** A total of 145 patients who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from September 2020 to March 2022 were retrospectively analyzed. **Results:** The reactivation rate of CMV after transplantation was 60.7%(88/145), and the positive rate of CMV IgG in donors before transplantation was 97.2%(138/142). The positive rate of CMV IgG in recipients was 99.3%(144/145), and the level of CMV IgG in recipients before transplantation had no significant effect on the activation of CMV after transplantation. The reactivation rate of CMV in transplant recipients with antithymocyte globulin(125 cases) and without antithymocyte globulin(20 cases) were 63.2%(79/125) and 45.0%(9/20), respectively, and there was no significant difference( $P=0.374$ ). The median time of neutrophil reconstruction was 10(8-19) days, and there was no significant relationship with CMV activation. The incidence of acute graft versus host disease(aGVHD) after transplantation was 46.2%(67/145), and the main manifestations were skin, intestinal, and liver lesions. The CMV reactivation rate of aGVHD patients was 74.6%(50/67), which was significantly higher than that of 48.7% without aGVHD(38/78)( $P=0.004$ ). The negative rate of CMV after 2 months of retesting was 81.8%(72/88). **Conclusion:** The CMV reactivation is a common complication in patients with hematopoietic stem cell transplantation. There is a certain correlation between CMV reactivation and aGVHD after transplantation. Most patients with CMV reactivation respond

\*基金项目:陕西省重点研发计划一般项目(No:2022SF-051)

<sup>1</sup>西安交通大学第一附属医院血液内科(西安,710061)

<sup>2</sup>西安交通大学第一附属医院检验科

通信作者:朱化超,E-mail:zhuhuachao@163.com

to anti-viral therapy.

**Key words** hematological disease; hematopoietic stem cell transplantation; cytomegalovirus reactivation; graft versus host disease

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前临床上广泛使用的根治大部分恶性血液病(如急性白血病)及部分良性血液病(如重型再生障碍性贫血)的有效方法之一。然而,移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)和移植后各种复杂感染包括细菌、真菌、病毒感染是 allo-HSCT 后非复发死亡的主要因素,也是限制这一技术被广泛应用的重要制约因素<sup>[1]</sup>。预处理过程中需进行体内去 T、移植后患者长期口服免疫抑制剂是导致移植后多种病原菌感染的主要因素,移植后病毒感染的发生率明显高于其他患者,尤其是巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)再激活较为常见。有研究显示移植后 CMV 再激活率为 30%~70%<sup>[2-4]</sup>,如不及时治疗,可发展为 CMV 相关疾病,预后较差,是非复发死亡的重要因素<sup>[5-6]</sup>。影响移植后 CMV 再激活的因素较多,包括受者年龄、移植类型、移植前供受者 CMV 的血清学状态、预处理方案以及 GVHD 发生情况等<sup>[7-8]</sup>。本研究回顾性分析 145 例行 allo-HSCT 的血液病患者的临床资料,旨在探讨移植后 CMV 再激活相关危险因素及抗病毒治疗的临床疗效,为临床上 CMV 再激活的防治以及 CMV 监测提供一定的参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集 2020 年 9 月至 2022 年 3 月在我院血液内科住院且行 allo-HSCT 的血液病患者共 145 例,其中男 103 例,女 42 例;中位年龄 31(2~65)岁;血缘全相合造血干细胞移植 31 例,血缘不全相合造血干细胞移植 114 例。

### 1.2 方法

移植前检测供受者 CMV IgG 定量。

移植预处理方案:再生障碍性贫血患者给予 FAC[氟达拉滨+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+环磷酰胺]、FAC+Bu(氟达拉滨+ATG+环磷酰胺+白消安)、Bu+Cy+ATG(白消安+环磷酰胺+ATG)或改良 BuCy2+meCCNU+ATG(阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺+司莫司汀+ATG)方案,除 4 例急性淋巴细胞白血病患者给予 TBF(塞替派+ATG+氟达拉滨)方案外,急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征患者均给予改良 BuCy2+meCCNU+ATG 或改良 BuCy2+meCCNU, T 淋巴瘤细胞淋巴瘤患者给予改良 BuCy2+meCCNU+ATG 方案。

CMV 再激活诊断标准:①CMV 血症:受检者

无临床症状,仅在血标本中检测到 CMV 病毒 DNA(连续 2 次 DNA $>5 \times 10^{-2}$  cp/mL)。②CMV 病:患者感染 CMV 血症且同时其相应器官有临床表现,或通过组织病理学、病毒分离、快速培养、免疫组织化学或 DNA 杂交技术在相关液体和组织样本中检测到 CMV。

CMV 感染的预防及监测:145 例患者预防病毒感染方案为:①142 例患者给予更昔洛韦 5 mg/kg 静脉滴注每日 2 次,从预处理开始至移植前第 1 天(-1 d);造血重建后给予口服阿昔洛韦 0.4 g 每日 2 次;②3 例患者(均为不全相合)回输前同样给予更昔洛韦静脉滴注,+1 d 开始给予口服莱特莫韦 480 mg,每日 1 次,至移植后 100 d;③所有患者静脉滴注人免疫球蛋白 10 g 每周 2 次,至粒系重建。CMV 的监测采用 qPCR 方法,受者中性粒细胞植入后每周监测 2 次直至移植后 3 个月;第 4 个月每周监测 1 次,至停用免疫抑制剂。

CMV 再激活的治疗方案:临床医生确诊 CMV 血症后,开始启动抗病毒治疗方案,包括静脉输注更昔洛韦(5 mg/kg 每日 2 次),如果患者血象较低且肾功能正常,则使用膦甲酸钠(3 g 每日 2 次),静脉输注人免疫球蛋白(0.4 g/kg 每日 1 次,共 5 d)。治疗后继续每周检测 CMV-DNA 水平 2 次,直至 CMV-DNA 连续 2 次阴性后停药,改为阿昔洛韦口服预防至停用免疫抑制剂。

### 1.3 随访及观察

采用查阅住院和门诊病历、电话随访方式,获取移植后患者 CMV 再激活情况、抗感染治疗情况、GVHD 发生率、治疗转归等指标,随访时间截至 2022 年 10 月 31 日。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据分析。采用秩和检验分析年龄构成;采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法分析计数资料、率或比的比较;二元 logistic 回归分析移植后 CMV 再激活的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征分析

145 例行 allo-HSCT 的患者中男 103 例,女 42 例;中位年龄 31(2~65)岁;外周血造血干细胞移植 124 例,外周血联合骨髓造血干细胞移植 21 例;亲缘半相合造血干细胞移植 114 例,亲缘全相合造血干细胞移植 31 例;急性髓系白血病 68 例,急性淋巴细胞白血病 33 例,再生障碍性贫血 21 例,骨

髓增生异常综合征 14 例,淋巴瘤 7 例,其他 2 例;移植预处理方案中含 ATG 方案 125 例(86.2%),不含 ATG 方案 20 例(13.8%)。

## 2.2 CMV 再激活相关危险因素分析

移植后 CMV 再激活率为 60.7%(88/145),移植前供者 CMV IgG 阳性率为 97.2%(138/142),3 例供者 IgG 结果不详未统计;受者 CMV IgG 阳性率为 99.3%(144/145),提示国内绝大多数供受者均为 CMV 感染后患者,但 4 例供者 CMV IgG(-)、受者 IgG(+)的受者,均在移植后出现 CMV 血症,其中 3 例合并 CMV 病。含 ATG 方案(125

例)与不含 ATG 方案(20 例)移植受者 CMV 再激活率分别为 63.2%(79/125)和 45.0%(9/20),差异无统计学意义( $P=0.374$ )。中性粒细胞重建的中位时间为 10(8~19) d,与 CMV 激活无明显关系。移植后急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)发生率为 46.2%(67/145),主要表现为皮肤、肠道及肝脏损害。aGVHD 患者 CMV 再激活率为 74.6%(50/67),明显高于未发生 aGVHD 患者的 48.7%(38/78)( $P=0.004$ )。抗病毒治疗 2 个月后复测 CMV 转阴率为 81.8%(72/88)。见表 1。

表 1 移植后患者 CMV 感染情况受其他因素影响的单因素和多因素回归分析

变量名	单因素回归			多因素回归		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
性别						
女	参照组					
男	0.931	0.445~1.945	0.848	0.991	0.429~2.292	0.983
年龄						
18 岁以下	参照组					
18~45 岁	0.737	0.211~2.571	0.632	0.796	0.213~2.996	0.733
45 岁及以上	0.519	0.136~1.971	0.335	0.622	0.150~2.578	0.513
是否全相合						
否	参照组					
是	0.527	0.236~1.174	0.117	0.535	0.174~1.650	0.277
是否含 ATG 方案						
否	参照组					
是	2.099	0.809~5.444	0.127	1.663	0.542~5.103	0.374
是否有 aGVHD						
否	参照组					
是	3.096	1.527~6.279	0.002	2.909	1.412~5.993	0.004
供受关系						
同辈	参照组					
隔辈	0.942	0.483~1.835	0.860	0.613	0.254~1.480	0.277

## 3 讨论

allo-HSCT 供受者 CMV 血清学状态(主要是指 IgG 抗体)对移植后 CMV 激活有明确的影响<sup>[9-10]</sup>。本研究结果显示,代表既往感染的 IgG 抗体在 98.3%(282/287)(由于供者和受者均为 145 例,总共有 290 例供受者,其中 3 例供者无 CMV IgG 结果,因此统计的 CMV IgG 抗体总数为 287 例;4 例供者 IgG 阴性,1 例受者 IgG 阴性,因此 IgG 阳性的数据为 282 例)的供受者中均为阳性,其中 4 例供者 IgG(-)而受者 IgG(+),这 4 例患者均在移植后诊断为 CMV 血症,且有 3 例诊断为 CMV 病,1 例 CMV 视网膜炎,2 例 CMV 肺炎。1 例供者 IgG(+)而受者 IgG(-)的患者,移植后未发生 CMV 激活。本研究未出现供受者均为 IgG(-)的情况,这与我国成人感染 CMV 的发生率非

常高有关。因此在进行造血干细胞移植供者选择时,可能会忽略供受者 CMV 血清学状态。但多个指南均指出 CMV IgG 为阴性时,受者移植后 CMV 再激活率较低;供者 IgG(-)而受者 IgG(+ )时则相反<sup>[7]</sup>。因此如果有多位供者,在选择供者时可适当考虑供受者 IgG 状态。但我国绝大多数供受者均为 CMV IgG(+),因此可选择的机会不多。

移植后 CMV 的激活与受体接受免疫抑制剂直接相关,多家中心的研究数据表明,ATG 的应用可以明显提高 CMV 激活的发生率<sup>[11-13]</sup>,主要原因在于 ATG 的使用使较长时间内 T 细胞数量减少和功能缺失<sup>[14-15]</sup>。而在接受移植后环磷酰胺预防 GVHD 的体系中,移植后环磷酰胺的应用同样是 CMV 再激活的高危因素<sup>[9]</sup>。本研究预处理方案中

含有 ATG 方案患者的 CMV 激活率高于无 ATG 方案的患者,但差异无统计学意义,可能与样本量较少有关。

aGVHD 是 allo-HSCT 后最常见的并发症之一。虽然各个中心对移植后 aGVHD 的发病率报道不一致,但移植后 II ~ IV 度 aGVHD 发生率为 43%~72%,而这部分患者具有更高的 CMV 再激活率<sup>[16]</sup>。北京大学人民医院关于造血干细胞移植后 CMV 视网膜炎感染的研究结果提示, +100 天血小板移植失败、EBV 血症、CMV 血症以及 aGVHD 是移植后 CMV 视网膜炎的高危因素<sup>[15]</sup>。本研究结果显示 aGVHD 患者 CMV 再激活率为 74.6%,明显高于未发生 aGVHD 患者的 48.7% ( $P=0.004$ )。原因可能是 aGVHD 后免疫平衡的破坏和更多免疫抑制剂的使用,进一步降低了淋巴细胞数量或抑制淋巴细胞功能,导致了 CMV 激活。

目前常规的 CMV 预防方案为干细胞回输前使用更昔洛韦,回输后使用阿昔洛韦。有 3 例患者在移植前和移植后 100 d 内使用了莱特莫韦预防 CMV 激活,这 3 例患者在移植后 100 d 内均未合并 CMV 再激活。目前国内外多项研究提示使用莱特莫韦可以明显降低 CMV 的再激活率<sup>[17-18]</sup>,但因其价格较为昂贵,未能广泛使用。在 CMV 激活后如何治疗方面,常用的方案为静脉注射更昔洛韦和(或)膦甲酸钠,抗病毒治疗 2 个月后复测 CMV 转阴率为 81.8%(72/88)。药物治疗后 CMV 定量下降不理想时,可选择的治疗方案较少,目前较为受到关注的是 CMV 特异性 T 细胞输注<sup>[19]</sup>,尤其是可针对多种病毒的复合型特异性 T 细胞,在国内外已开展多项前瞻性研究<sup>[20-21]</sup>,我中心尚未使用。

总之,我们单中心的回顾性研究数据提示,CMV 再激活是 allo-HSCT 后患者常见的并发症,移植前供受者 IgG 水平、合并 aGVHD 均与移植后 CMV 再激活有一定的相关性;大多数 CMV 再激活患者对抗病毒治疗有效;但限于病例数较少、观察时间较短,未能统计 CMV 再激活对移植后非复发死亡的影响。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 戴文露,李春雨,高艳林,等. 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[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(7): 479-485.
- [2] Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): e260-e272.
- [3] Karantoni E, Zavras PD, Su Y, et al. Outcomes of Refractory Cytomegalovirus Infection in the First Year after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(7): 403. e1-403. e7.
- [4] Ruan Y, Luo T, Liu Q, et al. Features of cytomegalovirus infection and evaluation of cytomegalovirus-specific T cells therapy in children's patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single-center study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1027341.
- [5] Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(9): 2479-2494.
- [6] Kaito S, Nakajima Y, Hara K, et al. Heterogeneous impact of cytomegalovirus reactivation on nonrelapse mortality in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(6): 1051-1061.
- [7] Kabut T, Weinbergerová B, Folber F, et al. High-dose aciclovir in CMV infection prophylaxis after allogeneic HSCT: a single-center long-term experience [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(11): 1229-1236.
- [8] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2006, 91(1): 78-83.
- [9] Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis [J]. *Blood*, 2021, 137(23): 3291-3305.
- [10] Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, et al. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(7): 1755-1763.
- [11] Turki AT, Tsachakis-Muck N, Leserer S, et al. Impact of CMV reactivation on relapse of acute myeloid leukemia after HCT is dependent on disease stage and ATG [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(1): 28-36.
- [12] Duan Z, Zhang X, Liu Y, et al. Risk factors and survival of refractory cytomegalovirus reactivation after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 31: 279-285.
- [13] 上官思雨, 惠卉, 余浩源, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析 [J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(5): 349-353.
- [14] Luo XH, Zhu Y, Chen YT, et al. CMV Infection and CMV-Specific Immune Reconstitution Following Haploidentical Stem Cell Transplantation: An Update [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 732826.

- study[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1):16.
- [13] 宫跃敏, 马永超, 陈小玉, 等. 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白联合艾曲泊帕治疗初发重型再生障碍性贫血疗效分析[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(7):482-487.
- [14] Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: How medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(6):954-969.
- [15] Babushok DV, Grignon AL, Li Y, et al. Disrupted lymphocyte homeostasis in hepatitis-associated acquired aplastic anemia is associated with short telomeres[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(2):243-247.
- [16] Mohseny AB, Eikema DA, Neven B, Kröger N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hepatitis-associated aplastic anemia following liver transplantation for nonviral hepatitis: A retrospective analysis and a review of the literature by the severe aplastic anemia working party of the European society for blood and marrow transplantation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(7):e1025-e1029.
- [17] Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(6):711-717.
- [18] 杜志丛, 赵艳丽, 曹星玉, 等. 单倍型供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的单中心研究[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):366-372.
- [19] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: Registry-based comparison with matched related transplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):25.
- [20] Ma X, Zuo Y, Xu Z, et al. Comparable clinical outcomes of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with hepatitis-associated aplastic anemia and non-hepatitis-associated aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(8):1815-1823.
- [21] Vaht K, Goransson M, Carlson K, et al. Low response rate to ATG-based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia-A Swedish nationwide cohort study [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(6):613-620.
- [22] Liu J, Lu XY, Cheng L, et al. Clinical outcomes of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia patients with absolute neutrophil count of zero[J]. *Hematology*, 2019, 24(1):492-497.

(收稿日期:2023-09-27)

(上接第 342 页)

- [15] Makanga DR, Guillaume T, Willem C, et al. Posttransplant Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin versus Posttransplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Peripheral Blood Stem Cell Haploidentical Transplants: Comparison of T Cell and NK Effector Reconstitution [J]. *J Immunol*, 2020, 205(5):1441-1448.
- [16] Yi ES, Lee JW, Kim YJ, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus infection in children post cord blood transplantation with focus on impact of graft-versus-host disease and immunosuppressants [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(2):409-419.
- [17] Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multi-center real-world data [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(4):853-862.
- [18] Koch K, Osswald L, Miller I, et al. Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(11):5431-5441.
- [19] Pei XY, Liu XF, Zhao XY, et al. Comparable anti-CMV responses of transplant donor and third-party CMV-specific T cells for treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(4):482-491.
- [20] Wang X, Yu U, Yang C, et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific cytotoxic T lymphocyte therapy resolve CMV diseases and refractory CMV infections in paediatric recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(2):271-275.
- [21] Fabrizio VA, Rodriguez-Sanchez MI, Mauguen A, et al. Adoptive therapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes depends on baseline CD4+ immunity to mediate durable responses [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2):496-503.

(收稿日期:2023-10-10)