

• 临床研究 •

异基因造血干细胞移植术后巨细胞病毒感染的危险因素分析

龚珠, 金米聪

【摘要】目的 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者术后巨细胞病毒(CMV)感染率及其危险因素。**方法** 回顾性选取宁波大学附属人民医院 2021 年 4 月至 2023 年 2 月收治的 115 例 allo-HSCT 患者的临床资料,根据术后是否发生 CMV 感染将患者分为感染组和未感染组。分析术后 CMV 感染的危险因素。**结果** 115 例患者中术后发生 CMV 感染 70 例,感染率为 60.86%(70/115)。移植后患者血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平均低于移植前。感染组与未感染组在 HLA 配型不全相合、使用 ATG、EBV 感染、术后环孢素 A(CsA)血药浓度 ≥ 200 ng/ml、移植后 14 d 白细胞计数 $< 4 \times 10^9$ /L 及术后 IgG 水平 < 7 g/L 方面差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 HLA 配型不全相合、术后 CsA 血药浓度 ≥ 200 ng/ml 及移植后 14 d WBC 计数 $< 4 \times 10^9$ /L 为影响 allo-HSCT 术后 CMV 感染的危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论** allo-HSCT 术后 CMV 感染率较高,临床可依据影响 allo-HSCT 术后 CMV 感染的各项危险因素加以重视和防范,以降低 CMV 感染率。

【关键词】 异基因造血干细胞移植;病毒感染;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.011

【中图分类号】 R733 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)05-0603-03

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)在治疗恶性血液病方面起着重要作用。近年来随着移植技术的不断发展和提高,更多的患者接受了 allo-HSCT 治疗,但移植后病原体感染的防治也是临床需要攻克的重点及难点,常见的病原体包括细菌、真菌、病毒等^[1-2]。人巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)属于人类疱疹病毒,是移植后发生感染的常见病原体^[3]。人群中血清 CMV 阳性率为 30%~97%,以往感染后可潜伏于人体内,在机体免疫力降低时再激活,是移植患者中出现 CMV 感染的重要因素,并可导致高 CMV 血症和 CMV 病^[4]。本研究分析异基因造血干细胞移植患者术后 CMV 感染率及其危险因素,为临床早期病毒防治提供理论依据,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2021 年 4 月至 2023 年 2 月在宁波大学附属人民医院血液科首次进行 allo-HSCT

患者 115 例,其中男 65 例,女 50 例;年龄 6~68 岁,平均 (39.8 ± 17.0) 岁。本研究获得宁波大学附属人民医院医学伦理委员会批准,豁免签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者性别,年龄,原发病类型,干细胞来源,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型,是否使用抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG),是否发生急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD),是否感染 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、CMV,术后环孢素 A(cyclosporin A, CsA)血药浓度,移植前后血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平,以及移植后 14 d 血常规指标[白细胞(WBC)计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血小板(PLT)计数]等资料。EBV、CMV 采用美国 ABI 公司提供的 ABI7500 扩增仪检测,配套试剂由中山大学达安基因生物工程有限公司提供。根据试剂盒检测结果判断,CMV-DNA、EBV-DNA 定量拷贝数 $> 5.0 \times 10^2$ copies/ml 为阳性。血常规指标由 DxH800 血细胞分析仪(美国贝克曼公司)及配套试剂进行检测。CsA 血药浓度由 ARCHITECT i2000(美国 Abbott 公司)全自动免疫分析仪及配套试剂进行检测。血清免疫球蛋白采用美国贝克曼公司 IMAGE800 特定蛋白分析仪及配套试剂

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1602)

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属人民医院(龚珠);宁波市疾病预防控制中心(金米聪)

通信作者: 龚珠, Email: 53924047@qq.com

进行检测。所有患者移植前均用 RT-PCR 法检测 CMV-DNA 和 EBV-DNA,结果为阴性。

1.3 病毒感染监测 移植前采用 ELISA 法检测患者血清 CMV、EBV 抗体(IgG、IgM),应用 RT-PCR 法检测 EBV-DNA、CMV-DNA 拷贝数;移植后每周监测 1 次 EBV-DNA、CMV-DNA 拷贝数,如出现血标本阳性时,调整为每周监测 1~2 次,6 个月后转为每月监测 1 次。根据是否 CMV 感染将患者分为感染组和未感染组。

1.4 统计方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较用 t 检验,影响因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMV 感染情况 移植前,供受者血清 CMV-

IgG 均阳性,CMV-DNA 均阴性。115 例患者中,移植后发生 CMV 感染 70 例,CMV 感染阳性率为 60.87%(70/115)。

2.2 移植前后患者血清免疫球蛋白水平比较 移植后患者血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平均低于移植前(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.3 CMV 感染的单因素分析 感染组与未感染组在 HLA 配型、ATG 使用、EBV 感染、术后 CsA 血药浓度、移植后 14 d WBC 及术后 IgG 水平方面差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 移植前后患者血清免疫球蛋白水平比较

指标	例数	IgG	IgA	IgM
移植前	115	12.83±4.85	1.99±1.07	1.15±0.64
移植后	115	9.65±4.70	1.05±0.92	0.73±0.64
t 值		8.22	9.13	6.14
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 异基因造血干细胞移植术后 CMV 感染的单因素分析

					例(%)				
项目	感染组 ($n=70$)	未感染组 ($n=45$)	χ^2 值	P 值	项目	感染组 ($n=70$)	未感染组 ($n=45$)	χ^2 值	P 值
性别			0.05	> 0.05	EBV 感染			7.95	< 0.05
男	39(60.00)	26(40.00)			是	22(84.62)	4(15.38)		
女	31(62.00)	19(38.00)			否	48(53.93)	41(46.07)		
年龄(岁)			0.35	> 0.05	CsA 血药浓度(ng/ml)			17.15	< 0.05
≤20	11(55.00)	9(45.00)			< 200	34(46.58)	39(53.42)		
> 20	59(62.11)	36(37.89)			≥200	36(85.71)	6(14.29)		
原发病类型			10.90	> 0.05	WBC 计数($\times 10^9/L$)(14 d)			11.03	< 0.05
AML	26(59.09)	18(40.91)			< 4	47(74.60)	16(25.40)		
ALL	19(63.33)	11(36.67)			≥4	23(44.23)	29(55.77)		
AA	11(57.89)	8(42.11)			淋巴细胞绝对值($\times 10^9/L$)(14 d)			0.74	> 0.05
CML	0	4(100.00)			< 0.13	46(63.89)	26(36.11)		
MDS	13(81.25)	3(18.75)			≥0.13	24(55.81)	19(44.19)		
淋巴瘤	1(50.00)	1(50.00)			中性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$)(14 d)			0.06	> 0.05
HLA 配型			21.91	< 0.05	< 4	42(61.76)	26(38.24)		
不全相合	62(73.81)	22(26.19)			≥4	28(59.57)	19(40.43)		
全相合	8(25.81)	23(74.19)			PLT 计数($\times 10^9/L$)(14 d)			0.78	> 0.05
使用 ATG			14.46	< 0.05	< 40	33(56.90)	25(43.10)		
是	62(70.45)	26(29.55)			≥40	37(64.91)	20(35.09)		
否	8(29.62)	19(70.37)			IgG(g/L)			7.12	< 0.05
发生 aGVHD			0.67	> 0.05	< 7	31(77.50)	9(22.50)		
是	27(65.85)	14(34.15)			≥7	39(52.00)	36(48.00)		
否	43(58.11)	31(41.89)			IgA(g/L)			0.64	> 0.05
干细胞来源			2.21	> 0.05	< 0.7	32(57.14)	24(42.86)		
骨髓+外周血	47(66.20)	24(33.80)			≥0.7	38(64.41)	21(35.59)		
外周血	23(52.27)	21(47.73)			IgM(g/L)			0.13	> 0.05
					< 0.4	24(63.16)	14(36.84)		
					≥0.4	46(59.74)	31(40.26)		

注:CMV 为巨细胞病毒,AML 为急性髓系白血病,ALL 为急性淋巴细胞白血病,CML 为慢性髓系白血病,AA 为再生障碍性贫血,MDS 为骨髓增生异常综合征,HLA 为人类白细胞抗原,ATG 为抗胸腺细胞球蛋白,aGVHD 为急性移植抗宿主病,EBV 为 EB 病毒,CsA 为环孢素 A,WBC 为白细胞,PLT 为血小板

2.3 CMV 感染的多因素分析 HLA 配型不全相合、术后 CsA 血药浓度 ≥ 200 ng/ml 及移植后 14 d WBC 计数 $< 4 \times 10^9/L$ 为影响异基因造血干细胞移植术后 CMV 感染的危险因素 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

CMV 是一种双链 DNA 病毒, 可潜伏在宿主细胞中较长时间, 在免疫缺陷的异基因造血干细胞移植患者中引发再激活时, 可累及多器官功能受损, 还可引发 GVHD^[5]。免疫球蛋白可以与抗原、补体相互作用结合介导细胞毒性和吞噬调节, 消除致病微生物致病作用。异基因造血干细胞移植术后常见免疫球蛋白减少, 相关研究显示 allo-HSCT 造成的低免疫球蛋白血症发生率为 77%^[6]。本研究中移植后患者血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平均低于移植前, 感染组 IgG < 7 g/L 占比高于未感染组, 这提示移植后免疫球蛋白减少, 机体免疫功能低下很可能增加病毒感染的风险。

移植物来源、使用 ATG、急慢性 GVHD、HLA 配型不全相合、原发病类型等可能增加移植后 CMV 感染的风险^[7-8]。谢卫民等^[9]发现移植后病毒感染的发生与免疫抑制剂的使用紧密相关。Hadjibabaie 等^[10]研究发现过早停用免疫抑制剂会增加 allo-HSCT 后 GVHD 的发生, 而长期大剂量使用又可能增加 CMV 感染的风险。外周血 WBC 可通过各种机制杀死入侵病原菌, 是机体重要的防御信号。熊艺颖等^[1]报道移植后 14 d WBC 计数不能恢复到正常水平 ($< 4 \times 10^9/L$) 是 CMV 感染的危险因素。机体免疫功能降低, 应用免疫抑制剂浓度过高, 同时伴有白细胞减少很可能增加 allo-HSCT 术后患者 CMV 感染的风

险, 临床应加以重视。

综上所述, allo-HSCT 术后 CMV 感染发生率较高, 临床上对于 HLA 配型不全相合、术后 CsA 血药浓度 ≥ 200 ng/ml 及移植后 14 d WBC 计数 $< 4 \times 10^9/L$ 的患者需密切监测, 预防 CMV 感染。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 龚珠: 实施研究、采集与分析数据、文章撰写; 金米聪: 研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 熊艺颖, 刘林, 陈建斌, 等. 异基因造血干细胞移植术后巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(2): 513-521.
- [2] SAHIN U, TOPRAK S K, ATILLA P A, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(8): 505-514.
- [3] YONG M K, LEWIN S R, MANUEL O. Immune monitoring for CMV in transplantation[J]. Curr Infect Dis Rep, 2018, 20(4): 4.
- [4] 王朴英, 赵翔宇, 成娟, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染预防治疗的进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 515-520.
- [5] 韦爱萍, 宋雅琴, 周秀英, 等. 异基因造血干细胞移植后人巨细胞病毒再激活的主要分子事件[J]. 器官移植, 2022, 13(4): 522-529.
- [6] 朱鸿燕, 周莉, 杨梅. 异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病患者血清免疫球蛋白的动态变化及与移植物抗宿主病发生的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(4): 162-165.
- [7] 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.
- [8] 李雪国, 王如民, 徐艳芳, 等. 新疆地区儿童异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染相关危险因素分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2023, 28(4): 243-247.
- [9] 谢卫民, 张曦, 彭贵华, 等. 造血干细胞移植受者免疫抑制治疗与巨细胞病毒感染的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35(11): 1162-1166.
- [10] HADJIBABAIE M, VALADKHANI B, KARGAR M, et al. The risk factors for cytomegalovirus reactivation following stem cell transplantation[J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5(1): 63.

收稿日期: 2024-03-08

(本文编辑: 孙海儿)

表 3 异基因造血干细胞移植术后 CMV 感染的多因素分析

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
HLA 配型不全相合	1.79	0.70	6.54	< 0.05	5.96	1.52 ~ 23.38
使用 ATG	0.44	0.74	0.36	> 0.05	1.56	0.37 ~ 6.56
EBV 感染	0.38	0.70	0.30	> 0.05	1.45	0.38 ~ 5.61
CsA 血药浓度 ≥ 200 ng/ml	1.67	0.58	8.28	< 0.05	5.31	1.70 ~ 16.56
14 d WBC 计数 $< 4 \times 10^9/L$	1.32	0.50	6.92	< 0.05	3.75	1.40 ~ 10.03
IgG < 7 g/L	0.96	0.57	2.88	> 0.05	2.61	0.86 ~ 7.90

注: CMV 为巨细胞病毒, HLA 为人类白细胞抗原, ATG 为抗胸腺细胞球蛋白, EBV 为 EB 病毒, CsA 为环孢素 A, WBC 为白细胞