

器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范中国实体器官移植（SOT）受者巨细胞病毒（CMV）感染的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家、感染病学专家及呼吸内科专家，在《实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南（2017版）》的基础上，从CMV感染的主要危险因素、实验室诊断、临床类型、预防方案，CMV病的治疗，儿童SOT术后CMV感染或CMV病的防治，CMV肺炎合并伊氏肺孢子菌肺炎的防治等方面，制定本规范，以期为我国SOT术后CMV感染的规范化防治提供指导意见。

【关键词】 器官移植；巨细胞病毒；感染；巨细胞病毒病；巨细胞病毒肺炎；伊氏肺孢子菌肺炎；更昔洛韦
【中图分类号】 R617, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）02-0005-07

由于免疫抑制剂的大量且长期应用，实体器官移植（solid organ transplant, SOT）受者各种病原体感染的机会显著增加。病毒感染中，以巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染最常见。CMV是一类常见的疱疹病毒，在人类血清中的阳性率为30%~97%^[1]。免疫功能正常人群感染CMV后，通常表现为短时间的发热或无症状，此后CMV会在多种细胞中呈终生潜伏状态，成为再次活化的储存，携带者成为易感人群^[2]。机体免疫状态良好时，CMV感染者大多数呈隐性感染。SOT受者处于免疫抑制状态，术后继发CMV感染的发生率远远高于正常人群。CMV肺炎不仅是SOT受者常见的感染性并发症，也是重要的死亡原因之一^[3]。CMV感染后可通过直接效应和间接效应两个方面对人体产生危害。直接效应方面，CMV感染或潜伏状态下病毒再活化，播散入血后导致CMV综合征或终末器官病变；间接效应方面，CMV通过影响免疫系统功能，增加其它病原体如细菌、真菌和其它病毒感染的风险^[4]，如CMV感染使EB病毒感染的风险增加，进而诱发淋巴瘤或淋巴系统增殖异常综合征^[5]。CMV感染还可以诱发移植物功能丧失、全身微血管病变及冠状动脉病变（心脏移植受者）^[6-7]。

近年来，国际多个相关学会发布了针对SOT受者CMV感染的诊疗指南^[8-9]，特别是2018年度《第3次实体器官移植巨细胞病毒管理国际专家共识》中结合临床实践进行了修订^[10]。中华医学会器官移植学分会在《实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南（2017版）》的基础上，制定本规范，以期为我国SOT术后CMV感染的规范化防治提供指导意见。

1 CMV感染的主要危险因素

1.1 供、受者血清CMV抗体的状况

潜伏在供者体内的CMV能够随着移植器官迁移至受者体内并重新激活，因此，对于血清CMV抗体（CMV IgG）阴性受者，如果接受血清CMV抗体阳性供者的器官（即供者阳性/受者阴性，D⁺/R⁻）应视为CMV感染极高风险人群。相对而言，D⁻/R⁻移植受者CMV感染的发生率最低（<5%）。

1.2 移植器官的种类

CMV感染风险与移植器官的种类相关。肺、小肠、胰腺移植受者比肾、肝移植受者危险性更高。感染与受者自身免疫抑制程度或其他内源性因素以及移植物中的病毒载量等有关^[9-12]。

1.3 其他危险因素

其他危险因素包括受者的免疫力低下(免疫抑制剂维持治疗和抗淋巴细胞抗体的应用)、合并其他病毒感染、急性排斥反应、高龄和移植物功能不全等^[4,13]。供者在重症监护室(intensive care unit, ICU)监护治疗时间较长,面临多重感染的风险,移植后也可造成受者获得性感染风险增加^[14]。

术前对受者进行CMV抗体血清学检测。抗CMV IgM阳性或抗CMV IgG呈4倍以上增高者为高危,结果为临界值或不定时,可按阳性考虑。ABO血型不合器官移植、接受淋巴细胞清除性抗体治疗以及术前存在人类免疫缺陷病毒感染的受者均可视为高危患者。

2 CMV感染的实验室诊断

实验室检测是诊断SOT术后CMV感染的主要依据^[7]。目前临床应用较为广泛的是CMV IgG、CMV IgM和CMV DNA检测^[15],其检测手段及意义如下。

2.1 CMV聚合酶链反应检测

CMV聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)可用于检测CMV DNA及CMV RNA,目前主要是前者。在CMV感染早期,利用PCR技术进行CMV核酸定量(quantitative nucleic acid, QNAT),可以快速(早至感染当日)检测到CMV。标本来源包括外周全血、血浆、房水、脑脊液、痰液、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、尿液、粪便及组织标本等。外周血CMV-QNAT检测可提供病毒在患者体内存在的直接证据,其灵敏度高并可在数小时内出具检测报告,是临床诊断CMV感染或带毒状态的重要手段。PCR定量检测阈值 $>10^3$ copies/mL为病毒复制阳性,提示CMV在血液中复制。

2.2 CMV抗原检测

CMV抗原检测是通过检测受感染外周血白细胞中的pp65抗原负荷量的半定量试验。抗原检测比病毒培养敏感度高,但其不足之处在于样本采集后需要尽快处理,而且由于该检验是检测血白细胞中的pp65抗原负荷量,因此在白细胞减少的患者中应用受限。

2.3 CMV血清抗体检测

CMV抗体检测主要是检测血清中CMV IgG或

IgM。血清CMV IgG阳性仅提示既往隐性或显性CMV感染史,对临床CMV病的诊断价值不大,但可作为CMV病危险度分层的主要依据。移植前供体(D)及受体(R)血清CMV IgG情况评估, D^+/R^- 者术后发生CMV病的风险最高,风险程度依次为: $D^+/R^- > D^+/R^+ > D^-/R^+ > D^-/R^-$ 。CMV IgM是近期感染CMV的回顾性指标,若短期内CMV IgM进行性升高,则提示患者近期有过CMV感染,有助于临床回顾性诊断。

2.4 CMV培养

病毒培养虽然对CMV感染的诊断有特异性。但是并不推荐将血液、尿液或者口腔分泌物的病毒培养用来诊断活动性CMV或CMV病,BALF培养CMV阳性并不一直与CMV病相关,在BALF或呼吸道分泌物、尿液、咽拭子等体液中培养CMV阳性结果,仅提示CMV在该部位发生过感染,并不代表CMV病或CMV活动性感染。此时,若血清学抗体检测阴性,则提示CMV原发性感染。临床应用受限主要由于其灵敏度低且培养周期较长。

2.5 病理学活组织检查

病理学活组织检查(活检)可以检测到典型的CMV包涵体,用于确认组织侵袭性的CMV病,但需要通过侵袭性的手段获取诊断所需的组织样本。因此,病理学活检正逐渐被无创方法所取代,如血液CMV-QNAT检测。怀疑CMV病但血液检查结果为阴性时(如某些胃肠道CMV病)、怀疑其它病理学改变(如移植物排斥反应)或者其它病原体时,尤其是当常规抗CMV治疗无效时,需要进行病理学活检。

3 CMV感染的临床类型

3.1 CMV感染

CMV感染是指体内有CMV复制,有或没有临床症状,通过体外培养、分子技术、血清学改变定义为CMV感染。

3.2 CMV病

CMV病指有CMV感染的证据并伴有临床症状。CMV病可进一步分类为病毒综合征[即发热、不适、白细胞减少,和(或)血小板减少]或组织侵袭性(终末器官)疾病。

3.3 CMV肺炎

CMV肺炎一般分为急进型和缓进型。急进型在移植后1~2个月多见。临床表现为发热、咳嗽、胸闷不适、呼吸困难、活动力下降、缺氧和呼吸衰竭。

肺部听诊多无体征，合并细菌或真菌感染者可闻及啰音。病情进展快，可迅速恶化甚至死亡。肺部影像学主要表现为两肺广泛毛玻璃样阴影及多发粟粒样小结节，直径为 2~4 mm。尸检病理显示弥漫性肺泡出血、纤维沉着和中性粒细胞反应。缓进型多在移植后 3~4 个月发生，症状与急进型相似，但是较轻，且进展缓慢，病死率低。肺部 X 线胸片表现为弥漫性间质性肺炎、间质纤维化。常见于 CMV 再感染或潜伏的病毒激活所致。CMV 肺炎的典型影像学表现见图 1。

4 CMV 感染的预防方案

各移植中心预防 CMV 感染的方案不尽相同，且不同 SOT 受者间亦存在明显差异，通常采用普遍性预防 (universal prophylaxis) 或抢先治疗 (pre-emptive therapy) 策略。前者是在移植后一个特定时期 (通常是 3 个月内) 对所有 CMV 感染高危患者进行抗病毒预防；后者则是在实验室检查结果阳性或临床迹象表明存在早期 CMV 复制 (如特定的病毒载量) 的情况下实施抗病毒治疗，其目的是防止无症状 CMV 感染向 CMV 病进展^[16]。如果能建立规范的病毒监测预警标准，抢先治疗无疑是最佳选择。但在目前尚无可靠标准的情况下，鉴于 CMV 感染的多重危害性，应对高危受者选择普遍性预防^[17]。

4.1 普遍性预防

对于高危受者 (尤其是 CMV D⁺/R⁻者)，普遍性预防通常利大于弊。普遍性预防最常用的药物是更昔洛韦静脉滴注和缙更昔洛韦口服^[18]。肾移植受者还可选择伐昔洛韦。心、肺移植受者可选择免疫球蛋白联合抗病毒药物^[18]。

普遍性预防也有其局限性，例如长期接触抗病毒药物具有发生迟发性 CMV 病的潜在危险。研究表明，CMV 血清学检查 D⁺/R⁻者及接受淋巴细胞清除抗

体治疗者均是迟发性 CMV 感染或 CMV 病的高危因素^[19]。估算肾小球滤过率较低的肾移植受者发生迟发性 CMV 感染的风险较高，预防用药结束 1 年内应加强上述患者的 CMV 病毒载量监测^[20]。

移植术后存在 CMV 感染风险的 SOT 受者应接受普遍性预防。口服缙更昔洛韦是成年 SOT 受者普遍性预防优先选用药物，但对于肝移植受者宜谨慎使用。替代方案包括静脉滴注更昔洛韦、口服更昔洛韦及伐昔洛韦 (仅用于肾移植受者) 等。静脉注射用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 和 CMV 特异性免疫球蛋白 (IgG) 用于心、肺移植受者和小肠移植受者的辅助性预防。

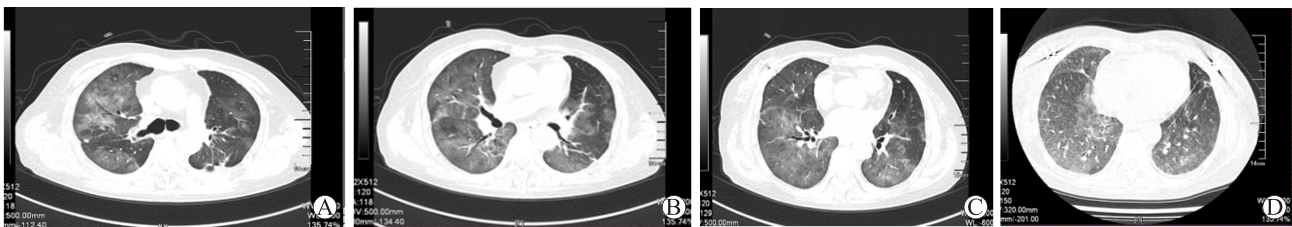
普遍性预防方案在移植后 10 日内即开始。用药时间参考供、受者 CMV 感染风险分层及移植类型。对于接受 CMV 阴性输血或去白细胞输血治疗的低危 (CMV D⁻/R⁻) 受者，可以不采用普遍性预防。

4.2 抢先治疗

采用抢先治疗方案需要定期进行实验室检查，监测 CMV 病毒血症，在明确 CMV 病毒复制时立即开始进行抗病毒治疗。对于 CMV D⁺/R⁻的极高风险受者和肺移植受者，抢先治疗效果可能不及普遍性预防。抢先治疗的推荐流程见图 2。

4.3 常用抗 CMV 病毒药物

4.3.1 缙更昔洛韦 缙更昔洛韦为抗 CMV 感染的一线预防用药，服用方便，主要不良反应为骨髓抑制，以白细胞减少最常见^[8]。预防用药剂量为 900 mg，每日 1 次。治疗剂量为 900 mg，每日 2 次。成人剂量应根据肾功能状态 [内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance rate, Ccr)] 进行调整：(1) 40 mL/min ≤ Ccr < 60 mL/min 时，预防剂量为 450 mg，每日 1 次；治疗剂量为 450 mg，每日 2 次。(2) 25 mL/min ≤ Ccr < 40 mL/min 时，预防剂量为 450 mg，隔日 1 次；



主要表现为双肺广泛毛玻璃样阴影，伴有双肺多发粟粒样小结节影 (来自于肺移植术后患者的胸部影像检查结果，其血液、BALF 和痰液中 CMV DNA 检测均阳性，肺组织活检证实有 CMV 包涵体)

图 1 CMV 肺炎的影像学表现

Figure 1 The imaging appearance of CMV pneumonia

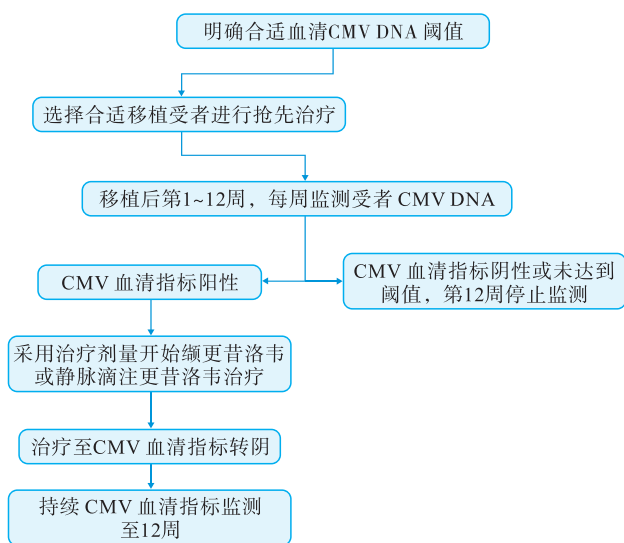


图2 抢先治疗的推荐流程

Figure 2 Recommended procedure for pre-emptive treatment

治疗剂量为 450 mg, 每日 1 次。(3) $10 \text{ mL/min} \leq \text{Ccr} < 24 \text{ mL/min}$ 时, 预防剂量为 450 mg, 每周 2 次; 治疗剂量为 450 mg, 隔日 1 次。(4) $\text{Ccr} < 10 \text{ mL/min}$ 时, 预防剂量为 100 mg, 每周 3 次(血液透析后); 治疗剂量为 200 mg, 每周 3 次(血液透析后)。注意缙更昔洛韦片剂不可劈开分别使用, 剂量更小时建议使用口服液体制剂。

4.3.2 口服更昔洛韦 口服更昔洛韦为疱疹科病毒感染的一线预防用药, 仅用于预防, 用药剂量为 1 000 mg, 每日 3 次^[8]。因其口服生物利用度低, 服药负担重, 也有骨髓抑制的风险及耐药风险高等不良反应, 不推荐用于 CMV 的预防及抢先治疗。

4.3.3 静脉滴注更昔洛韦 静脉滴注更昔洛韦为抗 CMV 病或 CMV 综合征的一线治疗用药, 可以用于预防、抢先治疗和 CMV 病治疗^[8]。预防用药剂量为 5 mg/kg, 每日 1 次; 治疗剂量为 5 mg/kg, 每日 2 次。主要不良反应为骨髓抑制。

4.3.4 伐昔洛韦 伐昔洛韦仅用于肾移植受者, 剂量为 2.0 g, 口服, 每日 4 次^[8]。因其服药经济负担重以及神经系统相关不良事件发生风险高, 不推荐用于抢先治疗。

4.3.5 膦甲酸钠 膦甲酸钠为抗 CMV 二线治疗药物, 肾毒性大, 不推荐用于普遍性预防和抢先治疗^[8]。用于 UL-97 突变型更昔洛韦耐药的 CMV 病治疗, 剂量为 60 mg/kg, 每日 3 次, 或 90 mg/kg, 每日 2 次, 静脉滴注。

4.3.6 西多福韦 西多福韦为抗 CMV 三线治疗药物, 肾毒性大, 不推荐用于普遍预防和抢先治疗^[8]。用于 UL-97 和(或) UL-54 突变型更昔洛韦耐药的 CMV 病治疗, 剂量为 5 mg/kg, 每周 1 次, 2 个疗程之后改为每 2 周 1 次。

4.4 不同器官移植的预防治疗方案

肾脏、肝脏、胰腺、胰肾联合移植: 对高危受者(CMV D⁺/R⁻)均采用普遍性预防^[8]。药物选择: 缙更昔洛韦、口服或静脉滴注更昔洛韦, 伐昔洛韦仅限于肾移植。用药周期一般为 3~6 个月, 肾移植为 6 个月。上述移植受者也可选择抢先治疗。移植后普遍预防期间, 每周监测 CMV DNA, 4 周后如果连续两次为阴性, 可以改为每 2 周检测 1 次, 共检测 12 周。若检测结果持续为阳性, 可给予治疗剂量或联合二线用药(建议进行基因突变检测结果选择用药), 持续用药, 直至转阴。

心脏、肺、心肺联合移植: 所有受者均推荐普遍性预防^[8]。药物选择: 缙更昔洛韦口服、更昔洛韦口服或静脉滴注, 亦可采用 CMV 特异性 IgG 辅助治疗。对于心脏移植、肺移植的极高危受者(CMV D⁺/R⁻)用药时间为 3~6 个月, 心肺联合移植为 12 个月。所有小肠移植或复合组织移植受者均采用普遍性预防。药物选择: 缙更昔洛韦口服、更昔洛韦静脉滴注。极高危(CMV D⁺/R⁻)受者的用药周期为 3~6 个月。

5 CMV 病的治疗

5.1 CMV 病治疗的一线推荐方案

CMV 病治疗的一线抗病毒药物为静脉滴注更昔洛韦。初始剂量为 5 mg/kg, 每日 2 次; 治疗 2~3 周或 DNA 转阴、临床症状好转后, 剂量可减半或序贯给予口服缙更昔洛韦。中重度患者可酌情减少免疫抑制剂用量^[21]。

5.2 更昔洛韦耐药性 CMV 感染或 CMV 病的治疗

由于 SOT 术后 CMV 感染的防治广泛采用更昔洛韦, 致使对更昔洛韦耐药的 CMV 越来越普遍。CMV 耐药的危险因素包括 CMV D⁺/R⁻、口服并长期使用更昔洛韦(>3 个月)、高病毒载量(>10³ copies/mL)及高效免疫抑制剂的应用^[22-24]。常用于确定更昔洛韦耐药性的检测方法有 2 种, 即病毒耐药表型和基因型检测。CMV 基因突变是病毒耐药的基础机制。病毒 UL-97 激酶基因和 UL-54 聚合酶的突变是目前较为特异的检测位点。如果 UL-97

基因发生了突变，病毒则对更昔洛韦耐药而对西多福韦和膦甲酸钠较为敏感。UL-54 和预先存在的 UL-97 均突变则增加更昔洛韦抗药性，且常合并不同水平的其他更昔洛韦交叉抗药性。

目前更昔洛韦耐药的治疗方案十分有限，包括降低免疫抑制剂用量、应用 CMV 特异性 IgG、加大更昔洛韦用量、换用或联合使用其它的抗病毒药物等。

使用更昔洛韦或缙更昔洛韦（普遍性预防或抢先治疗）较长疗程后仍发生 CMV 病或 CMV DNA 定量检测滴度不下降者，以及标准更昔洛韦治疗无效的 CMV 病患者应高度怀疑更昔洛韦耐药，应对其进行

CMV 基因型检测，其准确性优于耐药表型检测。对发生 CMV 耐药的患者减少免疫抑制剂的用量，可将钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）类药物换为西罗莫司，也可将霉酚酸类药物换为咪唑立宾。CMV 耐药的的经验性治疗包括加大静脉滴注更昔洛韦剂量（增至 10 mg/kg，每日 2 次）或联用全剂量膦甲酸钠。具体治疗参考 CMV 基因型检测结果，必要时可选择西多福韦。CMV 特异性 IgG 可作为抗病毒治疗的辅助用药。

6 儿童 SOT 术后 CMV 感染或 CMV 病的防治

CMV 感染是儿童器官移植后最常见的感染类型之一，儿童 CMV 病的临床表现与成人相比并无明显特殊性^[25-26]。血清学的危险分层同成人。CMV IgG 的 D⁺/R⁻的儿童受者是 CMV 感染的极高危人群；使用过大剂量的免疫抑制剂 [尤其是多克隆抗体，如兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白（antithymocyte globulin, ATG）] 会明显增加 CMV 感染的风险。

6.1 儿童器官移植术前筛查

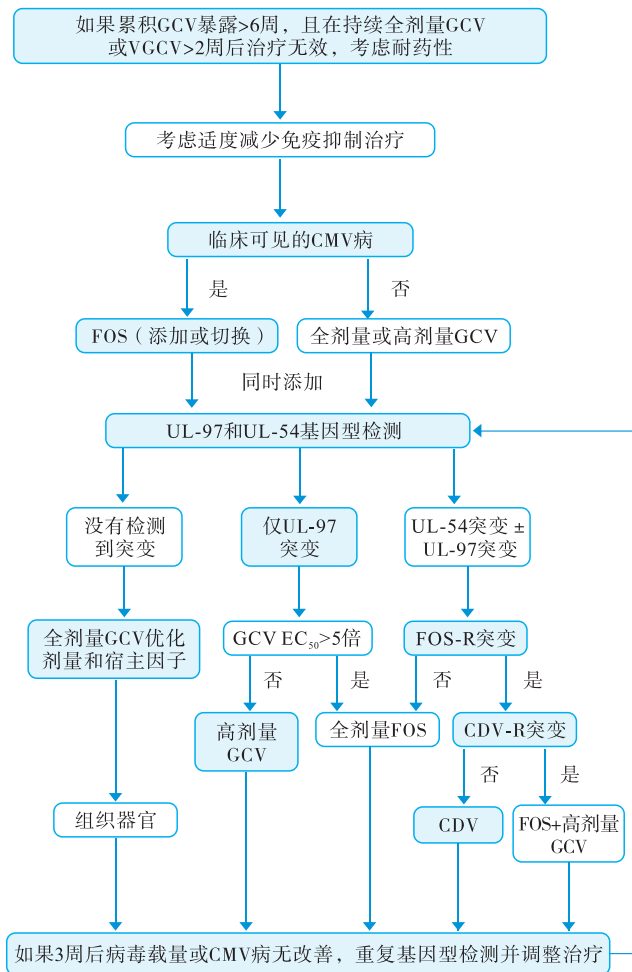
由于月龄 <12 个月的婴幼儿可能已经被动获得了母体抗体，对月龄 <12 个月的婴幼儿 SOT 受者行尿液 CMV 培养，结果阳性则考虑 CMV 感染；如结果阴性，采用“最高风险”原则，亦应密切监测患儿血清学状态，以预防 CMV 感染。

6.2 儿童器官移植术后 CMV 感染的防治

移植后普遍性预防措施可显著降低 CMV 感染率。静脉滴注更昔洛韦或口服缙更昔洛韦是儿童 SOT 受者抗 CMV 感染最有效的两种药物，药物剂量的调整均依据患儿体质量或体表面积。对于儿童尤其是年龄较小儿童，CMV 感染防治的主要药物为静脉滴注更昔洛韦，病情稳定后改为口服缙更昔洛韦。儿童缙更昔洛韦的口服用量 (mg) = 7 × 体表面积 (body surface area, BSA) × Ccr。因该药的儿童剂型尚未在我国上市，故对于体质量偏小的患儿，缙更昔洛韦的准确剂量较为困难。其它二、三线用药包括膦甲酸钠、西多福韦等。CMV 特异性 IgG 同样是辅助用药。

成人移植受者的 CMV 感染的普遍性预防和抢先治疗原则亦适用于儿童受者，但不能完全照搬成人的用药方案。

静脉滴注更昔洛韦预防性治疗疗程为 14 日至 3 个月，并综合考虑导管插管相关感染的风险。



GCV 为更昔洛韦；VGCV 为缙更昔洛韦；FOS 为膦甲酸钠；CDV 为西多福韦；EC₅₀ 为半数有效浓度；全剂量 GCV 为 5 mg/kg，高剂量 GCV 为 10 mg/kg，静脉滴注，每日 2 次（根据肾功能调整剂量）

图 3 更昔洛韦耐药患者的监测和治疗推荐流程

Figure 3 Monitoring and recommended treatment process for ganciclovir resistant patients

普遍性预防的疗程可参考移植器官类型、供受者移植前的CMV血清型、移植中心CMV病治疗经验以及受者的免疫抑制状态等相关因素。

7 CMV肺炎合并伊氏肺孢子菌肺炎的防治

CMV肺炎(cytomegalovirus pneumonia, CMP)合并伊氏肺孢子菌肺炎(*pneumocystis jiroveci* pneumonia, PJP)是常见于SOT受者的肺部机会性感染,尤其当受者CD4⁺T淋巴细胞计数明显降低时,上述混合感染的发生率显著增加^[27]。

7.1 CMP合并PJP的诊断

患者的肺组织标本和BALF涂片镜检发现肺孢子的滋养体或孢囊即为PJP检验阳性。发现CMV包涵体即为CMV检验阳性。

7.2 CMP合并PJP的治疗

治疗CMP合并PJP时,优先考虑针对性的联合治疗。复方磺胺甲噁唑静脉滴注联合更昔洛韦的治疗方案,可以同时联合应用卡泊芬净或米卡芬净治疗。

联合治疗时,根据其病情严重程度可适当减少免疫抑制剂的用量,必要时停用免疫抑制剂。

8 小 结

CMV感染是SOT术后常见的、影响预后甚至危及受者生命的疾病过程。本节内容包括背景、流行病学数据以及实验室诊断方法、预防与治疗的规范。本规范将为我国SOT后CMV感染的防治提供理论指导,对加强多学科合作、提高我国SOT整体诊治水平具有重要意义。

执笔作者:石炳毅 肖 漓

主审专家:石炳毅 孙丽莹

审稿专家:

敖建华 中国人民解放军总医院第一医学中心

蔡 明 中国人民解放军总医院第八医学中心

陈 刚 华中科技大学附属同济医院

陈 正 广州医科大学附属第二医院

陈静瑜 无锡市人民医院

陈忠华 华中科技大学附属同济医院

丰贵文 郑州大学第一附属医院

付绍杰 南方医科大学南方医院

傅耀文 吉林大学第一医院

宫念樵 华中科技大学附属同济医院
郭 暉 华中科技大学附属同济医院
黄 洁 中国医学科学院阜外医院
黄赤兵 陆军军医大学新桥医院
霍 枫 中国人民解放军南部战区总医院
鞠卫强 中山大学附属第一医院
巨春蓉 广州医科大学附属第一医院
李 钢 中国人民解放军总医院第八医学中心
李 宁 山西省第二人民医院
李新长 江西省人民医院
林 涛 四川大学华西医院
刘 龙 中国人民解放军北部战区总医院
马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院
门同义 山东大学附属千佛山医院
明长生 华中科技大学附属同济医院
彭龙开 中南大学湘雅二医院
齐海智 中南大学湘雅二医院
曲青山 郑州人民医院
石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心
眭维国 中国人民解放军第181医院
孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院
孙启全 中山大学附属第三医院
孙煦勇 中国人民解放军第303医院
田普训 西安交通大学第一附属医院
王 钢 吉林大学第一医院
王 莉 四川大学华西医院
王 毅 南华大学附属第二医院
王洪伟 山东大学第二医院
王彦峰 武汉大学中南医院
王长希 中山大学附属第一医院
吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
武小桐 山西省第二人民医院
薛武军 西安交通大学第一附属医院
张伟杰 华中科技大学附属同济医院
药 晨 中国人民解放军总医院第八医学中心
张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院
赵 明 南方医科大学珠江医院
郑 瑾 西安交通大学第一附属医院
周江桥 武汉大学人民医院

参考文献:

- [1] LINARES L, SANCLEMENTE G, CERVERA C, et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients[J]. Transplant Proc, 2011, 43(6):2145-2148. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.05.007.
- [2] CANNON MJ, SCHMID DS, HYDE TB. Review of

- cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection[J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(4):202-213. DOI: 10.1002/rmv.655.
- [3] RAZONABLE R. Direct and indirect effects of cytomegalovirus: can we prevent them? [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2010, 28(1):1-5. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.07.008.
- [4] WALKER RC, MARSHALL WF, STRICKLER JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder[J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(5):1346-1353.
- [5] GEORGE MJ, SNYDMAN DR, WERNER BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. *Cytogam*, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland[J]. *Am J Med*, 1997, 103(2):106-113.
- [6] HELANTERÄ I, LAUTENSCHLAGER I, KOSKINEN P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2011, 24(12):1170-1178. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01321.x.
- [7] HUMAR A, SNYDMAN D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 4): S78-S86. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x.
- [8] RAZONABLE RR, HUMAR A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (Suppl 4):93-106. DOI: 10.1111/ajt.12103.
- [9] DORON S, RUTHAZER R, WERNER BG, et al. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes[J]. *Transplantation*, 2006, 81(5):697-703.
- [10] KOTTON CN, KUMAR D, CALIENDO AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(6):900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- [11] GOLDFARB NS, AVERY RK, GOORMASTIC M, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2001, 71(2):242-246.
- [12] ESHRAGHI H, HEKMAT R. Which CMV viral load threshold should be defined as CMV infection in kidney transplant patients? [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(4):1136-1139. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.11.066.
- [13] KANTER J, PALLARDÓ L, GAVELA E, et al. Cytomegalovirus infection renal transplant recipients: risk factors and outcome[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6):2156-2158. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.057.
- [14] FISHMAN JA, GROSSI PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(11):663-672. DOI: 10.1038/nrneph.2014.159.
- [15] RAZONABLE RR, PAYA CV, SMITH TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(3):746-752.
- [16] BEAM E, RAZONABLE RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2012, 14(6):633-641. DOI: 10.1007/s11908-012-0292-2.
- [17] STRIPPOLI GF, HODSON EM, JONES C, et al. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2006, 81(2):139-145.
- [18] EID AJ, RAZONABLE RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J]. *Drugs*, 2010, 70(8):965-981. DOI: 10.2165/10898540-000000000-00000.
- [19] HIBBERD PL, TOLKOFF-RUBIN NE, CONTI D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. a randomized controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(1):18-26.
- [20] JAMAL AJ, HUSAIN S, LI Y, et al. Risk factors for late-onset cytomegalovirus infection or disease in kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2014, 97(5):569-575. DOI: 10.1097/01.tp.0000438197.38413.f2.
- [21] ASBERG A, HUMAR A, ROLLAG H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(9):2106-2113.
- [22] TORRE-CISNEROS J, AGUADO JM, CASTON JJ, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2016, 30(3):119-143. DOI: 10.1016/j.ttre.2016.04.001.
- [23] BHORADE SM, LURAIN NS, JORDAN A, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21(12):1274-1282.
- [24] LURAIN NS, CHOU S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(4):689-712. DOI: 10.1128/CMR.00009-10.
- [25] GREEN M, MICHAELS MG, KATZ BZ, et al. CMV-IVIG for prevention of Epstein Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(8):1906-1912.
- [26] KELLY DA, BUCUVALAS JC, ALONSO EM, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(8):798-825. DOI: 10.1002/lt.23697.
- [27] KIZILARSLANOGLU MC, AKSOY S, YILDIRIM NO, et al. Temozolomide-related infections: review of the literature[J]. *J BUON*, 2011, 16(3):547-550.

(收稿日期: 2018-12-26)

(本文编辑: 鄢加佳 吴秋玲)