

中国肾移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗指南 (2023版)

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会

【摘要】 近几年在实体器官移植（SOT）受者巨细胞病毒（CMV）感染诊疗领域，无论是诊断方法还是新型抗CMV药物都有了一些新的进展，对CMV感染的诊治产生了积极的影响。为了进一步规范中国肾移植术后CMV感染的管理，中华医学会器官移植学分会组织了国内多个学科相关领域专家，参考《中国实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南（2016版）》和国内外已发表的最新文献和指南，制定了《中国肾移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南（2023版）》，新版指南更新了CMV流行病学，CMV感染的危险因素和普遍性预防的研究进展，新增CMV感染定义，细化CMV血症和CMV病的诊断标准，并对新型抗CMV药物进行了介绍。

【关键词】 肾移植；实体器官移植；巨细胞病毒；感染；病毒血症；巨细胞病毒病；普遍性预防；抢先治疗
【中图分类号】 R617, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0001-20

Clinical diagnosis and treatment guidelines for cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients in China (2023 edition) Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association, Branch of Kidney Transplantation of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. *The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding authors: Ding Xiaoming, Email: xmding@xjtu.edu.cn

Xue Wujun, Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

【Abstract】 In recent years, there have been significant advances in the diagnosis and treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in solid organ transplant (SOT) recipients, including diagnostic method and anti-CMV drugs. These advancements have had a positive impact on the management of CMV infection in SOT recipients. To further standardize the management of CMV infection after kidney transplantation in China, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized a multidisciplinary group of experts in relevant fields. They referred to the 'Diagnosis and Treatment Guidelines for Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients in China (2016 edition)' and the latest published literature and guidelines, resulting in the development of the 'Clinical Diagnosis and Treatment Guidelines for Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients in China (2023 edition)'. The updated guideline includes CMV epidemiology, research progress on the risk factors and universal prevention of CMV infection, the definition for CMV infection, detailed diagnostic criteria for CMV viremia and CMV disease, as well as an introduction to new anti-CMV drugs.

【Key words】 Kidney transplantation; Solid organ transplantation; Cytomegalovirus; Infection; Viremia; Cytomegalovirus disease; Universal prevention; Preemptive therapy

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024096

基金项目：国家自然科学基金（82370802、82170766、82270789、81970646）；陕西省卫生健康肾脏移植科研创新平台（2023PT-06）
执笔作者单位：710061 西安，西安交通大学第一附属医院（丁小明）；首都医科大学附属北京友谊医院（林俊）；首都医科大学附属北京朝阳医院（胡小鹏）；复旦大学附属中山医院（戎瑞明）；西安交通大学第一附属医院（郑瑾）

通信作者：丁小明，Email: xmding@xjtu.edu.cn；薛武军，Email: xwujun126@xjtu.edu.cn

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 是一种全球传播广泛的 β -疱疹病毒, 原发感染之后在体内会呈潜伏状态, 当人体的免疫功能下降时病毒会被再激活。CMV 感染是实体器官移植 (solid organ transplant, SOT) 受者最常见的并发症之一, 可造成直接效应和间接效应。直接效应包括 CMV 综合征和 CMV 侵袭组织器官引发的疾病。间接效应则是由于 CMV 在宿主细胞内持续复制, 导致患者免疫应答受损、促进组织中炎症反应等机制而产生的, 包括急性和慢性排斥反应、动脉硬化和心血管疾病、机会性感染、恶性肿瘤和糖尿病等^[1]。尽管目前移植后普遍预防或抢先治疗策略可降低 CMV 病的风险, 但 CMV 感染仍然是造成移植术后并发症以及死亡风险增加的重要原因之一^[2-3]。

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^[4-5]。参考中华医学会器官移植学分会《中国实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南 (2016 版)》^[6] 和《器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范 (2019 版)》^[7], 2019 年美国移植学会 (American Society of Transplantation, AST) 的感染疾病组 (Infectious Diseases Community of Practice) 在 *Clinical Transplantation* 刊发的《实体器官移植受者巨细胞病毒实践指南》^[5], 以及 2018 年由国际移植协会 (the Transplantation Society, TTS) CMV 共识组 (CMV Consensus Group) 在 *Transplantation* 发表的《实体器官移植巨细胞病毒管理共识指南 (第三版)》^[4] 等国际相关指南的更新内容, 我们组织专家制订了《中国肾移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗指南 (2023 版)》, 以期为我国肾移植术后 CMV 感染的规范化防治提供指导意见。

1 指南形成方法

参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》^[8], 首先在中华医学会器官移植学分会的指导下, 参考中华医学会器官移植学分会《中国实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南 (2016 版)》《器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范 (2019 版)》, 检索自 2016 年 1 月至 2023 年 9 月间肾移植受者术后 CMV 感染领域已发表的最新文献数据并进行评估, 确定制定指南标准。

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE) 上以中英双语注册 (注册号: PREPARE-

2023CN594)。

基于指南制定的需要分别组建了指南制定小组和指南审稿小组, 由西安交通大学第一附属医院牵头来完成。采用三轮德尔菲法确定指南涵盖的临床问题, 主要包括定义、流行病学、危险因素、实验室诊断、普遍性预防、抢先治疗、目前常用药物、CMV 病的治疗、难治和更昔洛韦耐药 CMV 感染或 CMV 病的治疗以及合并其他感染等十大版块。

根据临床问题进行证据检索和文献筛选, 指南制定小组全面检索国内外数据库 (包括但不限于 Pubmed、Embase、Medline、万方知识数据服务平台和中国知网数据库), 撰写小组基于关键问题对文献进行筛选, 并基于牛津循证医学证据等级进行分级 (表 1)^[9], 之后形成推荐意见并达成共识, 撰写指南, 随后召开 2 轮审稿小组专家会议收集对该指南的意见反馈, 根据反馈意见进一步完善指南的撰写。

表 1 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准
Table 1 Level of evidence and recommended grades of Oxford University

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	随机对照试验的系统评价
	1b	结果可信区间小的随机对照试验
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究 (包括低质量的随机对照试验, 如失访率>20%)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见 (即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

2 定义

2017 年为了在临床试验中对 CMV 结果进行一致的报告, 多学科专家提出了统一规范 CMV 相关的定义, 制定了 CMV 感染和疾病的定义, 该定义被多个指南所采用, 也是目前各国进行相关研究的主要参考标准^[10]。

CMV 感染: 无论症状如何, 组织、血液或其他体液中都存在 CMV 复制 (该术语与“潜伏性 CMV”不

同,应加以区分)。通过定量核酸检测(quantitative nucleic acid testing, QNAT)、抗原检测和病毒培养检测CMV复制。根据使用的检测方法不同,CMV在血液中的复制可称为CMV DNA血症(QNAT)、CMV抗原血症(抗原检测)和CMV病毒血症(病毒培养)^[5]。

CMV病:伴有临床症状和体征的CMV感染。CMV病分为(1)CMV综合征,通常表现为发热、不适、非典型淋巴细胞增多、白细胞减少或中性粒细胞减少、血小板减少和肝转氨酶升高;(2)CMV相关疾病,如胃肠道疾病、肺炎、肝炎、肾炎、心肌炎、胰腺炎、脑炎、视网膜炎等。

2019年美国移植学会的感染疾病组制定的《实

体器官移植受者巨细胞病毒实践指南》和美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)耐药定义工作组均对CMV感染和CMV病进行了更加细化的定义(表2)^[5, 11-12]。

3 流行病学现状

CMV血清阳性率因年龄、地理和社会经济状况而异,据报道不同地区和国家CMV血清阳性率为30.0%~97.0%^[13],而中国CMV血清阳性率为80.0%~93.7%^[14-15]。

不同移植类型的受者CMV感染率不同。一项自2010年以来报道的临床试验数据显示,在目前的预防措施下,不同类型器官移植的CMV感染率分

表2 CMV感染和CMV病的定义

Table 2 Definition of CMV infection and CMV diseases

类别	确诊	临床诊断
CMV综合征	未定义	经病毒分离、快速培养、抗原或QNAT检测到血液中的CMV,且至少有以下症状中的2项: (1)发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 至少2d;(2)新或加重的不适或疲劳;(3)2次独立检测的白细胞减少或中性粒细胞减少;(4)5%非典型淋巴细胞;(5)血小板减少症;(6)肝移植受者肝转氨酶增加至正常值上限2倍
胃肠道CMV病	存在上消化道和(或)下消化道症状,同时胃镜下可见的黏膜病变,以及组织病理学、病毒分离、快速培养、免疫组织化学或DNA杂交技术检测到胃肠道组织有CMV	存在上消化道和(或)下消化道症状和组织中检测到CMV,但胃镜下无可见的黏膜病变;仅通过核酸或pp65抗原检测在血液中检测到CMV不足以诊断胃肠道CMV病
CMV肺炎	存在肺炎的临床症状和(或)体征,如影像学上的新浸润、缺氧、呼吸急促和(或)呼吸困难,同时病毒分离、快速培养、组织病理学、免疫组织化学或DNA杂交技术检测到肺组织中有CMV	肺炎的临床症状和(或)体征,如影像学上的新浸润、缺氧、呼吸急促和(或)呼吸困难,及通过肺泡灌洗液的病毒分离和快速培养检测到CMV,或肺泡灌洗液中的CMV DNA定量阳性
CMV肝炎	肝功能检查异常[胆红素和(或)肝酶升高],同时组织病理学、免疫组织化学、病毒分离、快速培养或DNA杂交技术在肝组织中检测到CMV,排除其他原因导致的肝炎	未定义
CMV视网膜炎	经眼科医师诊断有典型的CMV视网膜炎体征;如果表现不典型或没有经验丰富的眼科医师参与,则应通过QNAT在玻璃体液中检测到CMV来支持诊断	未定义
CMV脑炎	神经系统症状,同时病毒分离、快速培养、免疫组织化学、原位杂交或QNAT神经系统组织中有CMV	神经系统症状及脑脊液中CMV检测阳性,没有可见的血液污染(“血液抽吸”),同时合并异常的影像学结果
难治性CMV感染	经适当剂量的抗病毒治疗至少2周后,全血或血浆中病毒载量持续增加(即第2周之后检测的病毒载量峰值相比于第1周增加 $>1 \log_{10}$)	经适当剂量的抗病毒治疗至少2周后,病毒载量持续存在(即随后第2周之后检测的病毒载量峰值和第1周相同或更高,但增加 $<1 \log_{10}$)
难治性CMV病	经适当剂量的抗病毒治疗至少2周后,临床体征和症状恶化或进展	经适当剂量的抗病毒治疗至少2周后,临床体征和症状没有改善
耐药CMV感染	由于CMV基因突变导致其对1种及以上抗病毒药物失去敏感性	未定义

别为肾移植 0~50%，肝移植 8%~40%，肺移植 10%~33%，心脏移植 0~25%^[16]。2023 年的一篇系统综述阐述了 2011 年至 2021 年亚洲、太平洋国家和拉丁美洲国家 SOT 受者 CMV 感染的流行病学情况，肾移植 CMV 感染率为 8.8%~63.2%，肝移植为 13.2%~67.0%，复发率为 35.4%~41.0%^[17]。一项多中心队列研究显示，接受肺和（或）心脏移植的中国胸腔器官移植受者中，52.3% 检测到 CMV DNA 血症，16.2% 诊断为 CMV 病^[18]。

4 风险因素

临床问题 1: 肾移植受者 CMV 感染的风险因素主要包括哪些？

推荐意见 1: 依据供受者 CMV 血清学状况。CMV 供者阳性/受者阴性（D⁺/R⁻）的肾移植受者发生 CMV 病的风险最高，CMV R⁺受者是中度风险（推荐强度 B，证据等级 2b）；推荐所有肾移植供受者术前均进行 CMV 血清学检测，参考风险分层，指导制定预防策略，尽可能选择与受者 CMV 血清学一致的供者（推荐强度 B，证据等级 2b）。CMV 血清学检测首选 IgG（推荐强度 A，证据等级 1b），CMV 血清学检测为临界值或不定时，应当按照阳性考虑（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 2: 其他 CMV 风险因素。ABO 血型不相合肾移植受者（推荐强度 A，证据等级 1a）；接受淋巴细胞清除性抗体治疗的肾移植受者，如抗胸腺细胞球蛋白和阿伦单抗（推荐强度 B，证据等级 2c）；术前存在人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染（推荐强度 B，证据等级 2b）；使用霉酚酸酯、淋巴细胞缺乏、排斥反应、移植术后激素用量较大、合并糖尿病（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见说明：

（1）供受者 CMV 血清学状况

肾移植术后导致 CMV 感染的主要风险因素是整体（非特异性）和（或）CMV 特异性免疫的定性（功能性）或定量缺陷。CMV D⁺/R⁻的移植受者发生 CMV 病的风险最高，CMV R⁺受者是中度风险，D⁻/R⁻受者风险最低^[5]。中风险人群中，与 D⁻/R⁺相比，D⁺/R⁺受者发生风险更高^[19]。最近一项中国发表的荟萃分析显示，在肾移植受者中，D⁺/R⁺和 D⁺/R⁻均为移植后 CMV 病的危险因素^[20]。

（2）其他 CMV 风险因素

2018 年一项荟萃分析显示 ABO 血型不合肾移植受者的 CMV 感染风险显著增加 [相对危险度 1.20（1.04~1.37），P=0.01]^[21]。2019 年一项荟萃分析对 27 项 HIV 阳性肾移植受者的临床研究分析显示，HIV 阳性会显著增加肾移植受者排斥反应和机会感染的发生风险^[22]，尤其是受者 CD4⁺ T 细胞计数 < 75~100 /mm³，CMV 感染风险大大增加^[23]。药物诱导的免疫抑制会耗尽 T 细胞数量（即严重的淋巴细胞减少症）并麻痹 T 细胞的功能（即淋巴细胞无反应性），增加术后 CMV 的发生风险。同种异体移植排斥反应也是 CMV 的主要风险因素，特别是使用淋巴细胞耗竭剂（抗胸腺细胞球蛋白和阿伦单抗）或维持高剂量免疫抑制药治疗排斥反应^[24-26]。除上述风险因素外，还包括供受者高龄（≥65 岁）、使用霉酚酸酯、泼尼松龙和受者合并糖尿病^[20]。

5 实验室诊断

临床问题 2: 如何规范化建立肾移植术后 CMV 血症的诊断标准？

推荐意见 3: 推荐全血和血浆作为标本类型，全血中 CMV 病毒载量更高，每例受者的连续病毒学监测中应仅使用同一种标本类型进行 CMV 筛检，pp65 抗原检测可作为备选的实验室方法用于诊断 CMV 相关疾病（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 4: 血 CMV DNA 水平与 CMV 病的发生有着较好的一致性，但因为方法学问题诊断折点目前尚未统一，建议各中心根据各自方法学进行规定，并建议尽可能参考世界卫生组织（World Health Organization, WHO）校准的国际标准，采用 IU/mL 单位（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 5: 建议使用 CMV 聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）检测方法来指导抢先治疗的时机以及评估抗病毒治疗的疗效，具体监测频次和时长请参考抢先治疗部分（推荐强度 B，证据等级 2c）。

推荐意见说明：

恰当的诊断方法对免疫功能低下受者 CMV 感染和 CMV 病的处理很重要。诊断方法包括血清学、定量 PCR、pp65 抗原检测、培养和组织病理学检查^[27]。

已有许多研究支持使用 CMV 检测来为免疫功能低下受者管理 CMV 疾病，特别是全血或血浆定量

PCR测定^[3]。许多移植中心都已常规使用此类检测方法来诊断活动性CMV疾病、筛选适合抗病毒抢先治疗的受者以及监测抗病毒治疗的效果,所以定量PCR是一种快速、灵敏的诊断CMV感染的方法,是CMV监测的首选方法。全血和血浆是常用的标本,与血浆相比,全血检测到病毒载量值更高^[4],如果使用全血作为标本用于移植后CMV感染的监测,则后续的CMV感染监测也应使用同一种标本类型以确保结果的可比性^[28]。而pp65抗原检测有局限性,包括缺乏标准化,实验室内存在显著空间差异,缺乏自动化,样本中需要足够的白细胞(白细胞减少受者可能产生假阴性结果而使用受限)^[27],工作量大和主观的解读结果等不足^[29]。根据WHO校准的国际标准可以显著提高各种CMV QNAT方法之间病毒载量值的一致程度^[30],但一种检测方法的结果因为检测平台、检测方法等差异无法等同于另一种检测方法的结果。移植后CMV特异性T细胞反应的免疫监测可以预测个体CMV病的发生风险,并且可能有助于指导普遍性预防和抢先治疗,国外有些免疫监测方法已经应用到临床,但我国目前尚未大范围使用,仍需要更大规模的前瞻性研究来评估^[31-34]。

检测的频次和持续时间需要基于受者的临床症状缓解和病毒清除情况来确定,基于CMV感染或CMV病治疗相关的研究显示,建议检测频率为至少每周1次,处于高度免疫抑制状态或CMV特异性T细胞缺陷的受者,监测的持续时间应考虑延长^[35-36],肾移植受者一般推荐3~6个月^[5]。

临床问题3: 哪些检测方法可用于诊断CMV病?

推荐意见6: 肺泡灌洗液CMV PCR或宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)对于CMV肺炎的诊断有一定的帮助(推荐强度B,证据等级2b)。推荐对怀疑CMV病(除视网膜膜炎)的受者进行局部活组织检查(活检),怀疑CMV视网膜膜炎的受者建议行眼底镜检查以帮助诊断和排除(推荐强度D,证据等级5)。

推荐意见说明:

组织病理学仍然是CMV病明确诊断的金标准(CMV视网膜膜炎除外)。对于活检样本进行组织学检查有助于确诊CMV病。诊断的依据是存在包涵体,通常为嗜碱性核内包涵体,但也可能见到嗜酸性胞质包涵体,可通过免疫组织化学染色来确定组织

切片中CMV感染^[37]。

mNGS技术已经广泛应用于感染性疾病的诊断,有大量应用mNGS技术检测肾移植受者术后肺部感染的病原学研究报道。我国研究显示mNGS对肾移植受者术后发生肺部感染的诊断相比于常规检测灵敏度更高,可辅助临床诊断CMV感染^[38],但未来仍需要大规模前瞻性研究来验证mNGS的临床价值。国外研究则更多报道应用mNGS检测SOT受者的CMV耐药突变^[39-40],当怀疑耐药CMV感染时,应进行基因型耐药性检测,检测UL97和UL54基因的特异性突变^[41]。病毒培养的诊断方法特异度高,但灵敏度低,培养周期长,相比于CMV QNAT的临床实用性较低^[41-42]。

6 普遍性预防

临床问题4: 肾移植术后哪些人群适用于普遍性预防?

推荐意见7: 推荐肾移植术后存在CMV感染风险的受者均接受普遍性预防(推荐强度A,证据等级1a)。对于D⁻/R⁻的低危肾移植受者(未接受输血或仅接受CMV阴性输血或去白细胞输血),不推荐进行CMV预防(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

普遍性预防就是对所有受者或者有高危因素的受者给予抗病毒药物,从肾移植术后10d内开始持续一定时间^[43]。一项系统评价分析11项肾移植受者术后CMV感染的普遍性预防和抢先治疗两种策略的临床价值,发现普遍性预防可以显著降低肾移植受者CMV感染或CMV病的发生率^[44]。基于早期研究,不同的CMV血清学状态发生CMV感染的风险不同,CMV血清学状态D⁻/R⁻肾移植受者发生CMV感染的风险<5%,属于CMV感染的低风险人群,但需要考虑使用阿昔洛韦、泛昔洛韦或伐昔洛韦预防其他病毒(尤其是播散性水痘和单纯疱疹病毒)^[45]。血液中潜在感染CMV的白细胞是输血传输CMV的主要途径,一项荟萃分析显示对于D⁻/R⁻的低危肾移植受者,去白细胞输血或仅接受CMV阴性输血可以预防受者CMV感染^[46]。如果未接受输血或者仅接受CMV阴性输血或去白细胞输血,不推荐进行普遍性预防。

临床问题5: 肾移植术后普遍性预防如何进行药物选择和确定用药疗程?

推荐意见 8: 缙更昔洛韦是成人肾移植受者普遍性预防优先药物（推荐强度 A，证据等级 1a），替代方案包括更昔洛韦（推荐强度 A，证据等级 1b），伐昔洛韦（仅用于肾移植）（推荐强度 B，证据等级 2b），静脉注射 CMV 特异性免疫球蛋白（CMV immunoglobulin, CMVIG）可用于高危肾移植受者辅助性预防（推荐强度 B，证据等级 2a）。国外数据显示高危肾移植受者采用来特莫韦进行 CMV 预防在安全性方面显著优于缙更昔洛韦，但现阶段仍需积累中国人群的数据（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 9: 建议普遍性预防方案在肾移植术后 10 d 内进行（推荐强度 A，证据等级 1b），CMV 血清学状态为 D⁺/R⁻ 的肾移植受者推荐预防 6 个月（推荐强度 A，证据等级 1a），胰肾联合移植受者推荐预防 3~6 个月（推荐强度 B，证据等级 2c），CMV 血清学状态为 R⁺ 的肾移植受者推荐预防 3 个月（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见说明:

对于高危肾移植受者（特别是 CMV D⁺/R⁻），普遍性预防通常利大于弊。普遍性预防最常用的药物是静脉滴注 2 周更昔洛韦和口服缙更昔洛韦^[43]，但使用缙更昔洛韦预防也有其局限性，例如长期接触所带来的骨髓抑制风险。有研究显示接受 24 周缙更昔洛韦治疗，白细胞减少的比例达 63%（95% 可信区间 36%~84%），同时普遍预防后导致的骨髓抑制可能引起迟发性 CMV 病的潜在发生风险^[47]。有研究显示在肾移植受者中采用低剂量缙更昔洛韦（口服缙更昔洛韦 450 mg，每日 1 次）进行普遍性预防，CMV 感染的发生率显著低于口服更昔洛韦预防组，同时机会性感染发生率显著降低，而骨髓抑制的发生率差异无统计学意义^[48]，但需要更大规模的前瞻性研究验证。口服更昔洛韦对比缙更昔洛韦的随机对照研究虽然显示缙更昔洛韦组 CMV 病发生率显著降低，但两组 CMV 感染率、全因病死率和安全性差异无统计学意义^[43]。此外一项随机安慰剂对照研究显示，CMV R⁻ 肾移植受者选择伐昔洛韦预防相比于安慰剂能显著降低 CMV 病的发生率（3% 比 45%， $P<0.001$ ），但伐昔洛韦的用药剂量负担较大，神经系统不良反应发生风险也较高^[49]。

针对上述问题，国内外也在积极开发和尝试新的预防用药。2023 年 5 月 *The Journal of the American*

Medical Association 发表了关于新型抗 CMV 药物来特莫韦的一项随机对照双盲研究，探讨该药物在高危成人肾移植受者 CMV 病预防中的疗效及安全性，结果显示来特莫韦组 CMV 病发生率与缙更昔洛韦组相比达到非劣效，骨髓抑制不良反应显著降低，安全性更好^[50]。2023 年 6 月美国食品与药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准来特莫韦用于预防高危肾移植受者 CMV 病。也有研究尝试使用 CMVIG 预防 CMV 感染。2022 年一项系统性综述纳入 32 项 CMVIG 预防 SOT 受者 CMV 感染的研究，结果显示静脉滴注 CMVIG 会显著降低 SOT 受者的 CMV 感染率^[51]。但是目前对 CMVIG 的应用仍存在一些争议，例如 CMVIG 用药剂量没有统一标准，不同移植类型研究的结论不一^[52]，目前对于 CMVIG 的预防仍然局限在心、肺和小肠移植受者的辅助治疗^[53]。国内尚无 CMVIG 同类产品上市。

基于首个 CMV 普遍性预防随机对照双盲研究^[43]，肾移植术后 10 d 内，即受者可以口服用药就启动普遍性预防。CMV 预防的疗程则需要根据受者 CMV 血清学状态和危险因素来考虑，一项关于 D⁺/R⁻ 肾移植受者使用缙更昔洛韦普遍性预防的随机对照研究显示，与预防 100 d 相比，在 200 d 普遍性预防下 CMV 感染或 CMV 病的发生率显著下降（36.8% 比 16.1%， $P<0.0001$ ）^[54]。

临床问题 6: 迟发性 CMV 感染或 CMV 病如何管理？

推荐意见 10: 如果能进行定期病毒监测预警，建议预防结束后 3 个月内每周 1 次 CMV DNA 监测，一旦达到阈值即启动抢先治疗（推荐强度 B，证据等级 2c）。预防后建议监测淋巴细胞减少的情况（推荐强度 B，证据等级 2c），以及 CMV 特异性（非特异性）的 T 细胞反应以评估迟发性 CMV 感染或 CMV 病的发生风险（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

很多高危肾移植受者在 CMV 预防后 3~6 个月可能会出现 CMV 感染再激活^[55]。迟发性 CMV 感染的高危因素包括 D⁺/R⁻ 血清学状态、急性排斥反应、严重的粒细胞减少症、强化的免疫抑制治疗^[25, 55]。也有研究显示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，故建议预防用药结束 1 年内应加强上述受者的 CMV 病毒载量监测^[56]，因为迟发性 CMV 感染同样和受者长期预后有关，可能

需要进一步关注,包括在停止抗病毒预防后表现出CMV感染相似症状和体征、CMV DNA低于阈值的情况下也应考虑诊断为CMV感染。基于目前研究显示在结束CMV预防后3个月内每周1次CMV DNA定期监测可以显著降低高危SOT受者迟发性CMV病^[4, 57]。也可以考虑对一些高危受者延长CMV预防的疗程,但需要考虑长期使用药物的不良反应^[58]。

有研究显示淋巴细胞减少(淋巴细胞绝对计数、CD4⁺T细胞计数)、CMV特异性(和非特异性)T细胞应答缺乏和预防后迟发性CMV疾病发生风险显著增加相关,但目前关于免疫细胞的阈值尚未确定^[24-25, 59]。

7 抢先治疗

临床问题 7: 如何规范化建立抢先治疗管理监测流程?

推荐意见 11: 当CMV DNA或CMV-pp65抗原检测达到抢先治疗阈值时,即使临床未出现发热等症状,也建议采取抢先治疗(推荐强度B,证据等级2a),每周监测CMV DNA或CMV-pp65抗原,4周后如果连续2次为阴性,可以改为每2周监测1次,为期12周(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

抢先治疗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。采用抢先治疗方案需要定期进行实验室检查,监测CMV血症,在明确CMV复制时立即开始进行抗病毒治疗。抢先治疗的推荐流程见图1^[7]。

临床问题 8: 抢先治疗如何进行药物选择和确定用药疗程?

推荐意见 12: 如果能建立规范的病毒监测预警标准,对CMV血清学状态R⁺的肾移植受者,可选择抢先治疗(推荐强度A,证据等级1a),对CMV血清学状态D⁺/R⁻的肾移植受者仍然推荐使用普遍性预防(推荐强度A,证据等级1a)。

推荐意见 13: 抢先治疗的推荐药物为口服缙更昔洛韦或静脉滴注更昔洛韦(推荐强度A,证据等级1b)。不推荐更昔洛韦(口服)、伐昔洛韦、膦甲酸钠与西多福韦等用于抢先治疗(推荐强度A,证

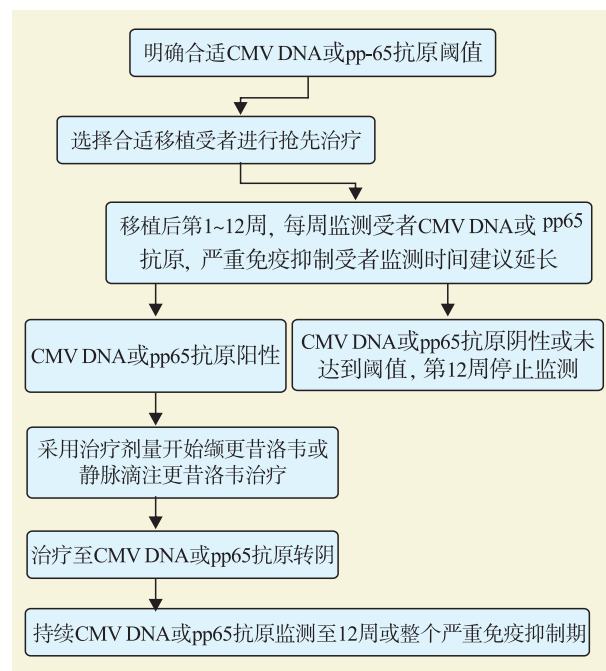


图1 抢先治疗的推荐流程

Figure 1 Recommended procedure for pre-emptive treatment

据等级1a)。治疗持续至CMV DNA或CMV-pp65抗原至少连续2周阴性(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见说明:

一项荟萃分析显示,CMV血清学R⁺的肾移植受者抢先治疗(80%受者行抢先治疗需要术后4个月内每周1次CMV监测)和普遍预防相比,CMV感染或CMV病的发生率差异无统计学意义^[60]。但相比于普遍预防,如果抢先治疗的监测频率较少(如少于每周1次),CMV病的发生率则显著增加,移植长期存活率也较差^[61]。

抢先治疗的启动时机在考虑到检测仪器不同、中心差异以及风险不同等因素,国内外最新指南均没有推荐统一阈值,建议参考各中心的阈值。一旦CMV DNA或CMV-pp65抗原检测达到阈值,即考虑开始口服缙更昔洛韦(900 mg,每日2次)或静脉滴注更昔洛韦(5 mg/kg,每日2次)进行治疗。一项临床研究显示,在抢先治疗中缙更昔洛韦和更昔洛韦对CMV的病毒衰减动力学相似^[62]。抢先治疗的疗程主要根据病毒载量负荷来确定,直至CMV QNAT达到实验室检测阈值以下。一项对照研究显示,每周监测CMV QNAT,连续2次阴性可以有效降低病毒复发^[35]。

一项荟萃分析显示,口服更昔洛韦(1 000 mg,

每日 3 次) 对比安慰剂无法显著降低术后 1 年内 CMV 病的发生率^[63]。一项随机对照研究显示, 膦甲酸钠和静脉滴注更昔洛韦对造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 受者 CMV 感染的抢先治疗疗效相当^[64]。关于西多福韦用于抢先治疗的探索性病例报告显示, 受者耐受度较低, 4 例受者中 3 例发生严重呕吐, 1 例发生葡萄膜炎^[65]。目前伐昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦用于抢先治疗的数据都非常有限。

8 目前常用预防和治疗 CMV 药物

8.1 缙更昔洛韦

缙更昔洛韦为预防 CMV 感染的一线用药, 服用方便, 主要不良反应为骨髓抑制, 以白细胞或粒细胞减少最为常见。2023 年一项系统综述显示, 缙更昔洛韦预防是肾移植受者白细胞或粒细胞减少的独立危险因素^[47], 几乎 1/4 白细胞或粒细胞减少的肾移植受者需要调整缙更昔洛韦的剂量。标准预防用药剂量为 900 mg, 每日 1 次。我国有文献报道, 采用低剂量缙更昔洛韦 (450 mg/d) 进行普遍性预防, CMV 感染的发生率显著低于口服更昔洛韦。也有荟萃分析显示, SOT 受者使用低剂量缙更昔洛韦和标准剂量相比, CMV 发生率相当, 但低剂量缙更昔洛韦的使用骨髓抑制的发生率显著降低^[48, 66]。缙更昔洛韦进行 CMV 治疗的用量为 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, CrCl)] 进行调整 (表 3)^[67]。

表 3 不同肾功能状态下缙更昔洛韦剂量调整

Table 3 Dose adjustment of valganciclovir under different renal function states

CrCl (mL/min)	诱导剂量	维持剂量/预防剂量
≥60	900 mg 每日 2 次	900 mg 每日 1 次
40~59	450 mg 每日 2 次	450 mg 每日 1 次
25~39	450 mg 每日 1 次	450 mg 每 2 日 1 次
10~24	450 mg 每 2 日 1 次	450 mg 每周 2 次
<10	不推荐	不推荐

8.2 口服更昔洛韦

口服更昔洛韦主要有胶囊和分散片剂型, 是

CMV 预防用药, 用药剂量 1 g, 每日 3 次。因其口服生物利用度低, 服药负担重, 也存在骨髓抑制的风险及耐药风险等不良反应, 不推荐用于 CMV 的抢先治疗和一线治疗^[6-7, 67]。

8.3 静脉滴注更昔洛韦

静脉滴注更昔洛韦是治疗 CMV 感染或 CMV 病的一线用药, 也用于 CMV 预防。预防用药剂量为 5 mg/kg, 静脉输注 1 h 以上, 每日 1 次持续 2 周。治疗剂量为 5 mg/kg, 静脉输注 1 h 以上, 每日 2 次。主要不良反应为骨髓抑制^[67]。

8.4 伐昔洛韦

伐昔洛韦在预防肾移植受者 CMV 病的随机对照临床研究中显示优于安慰剂对照组^[49]。但伐昔洛韦的神经系统不良反应发生率较高, 目前已发表数据仅说明在肾移植受者预防 CMV 有临床获益。剂量为 2.0 g, 口服, 每日 4 次。伐昔洛韦因服药经济负担较重, 且神经系统不良反应风险较高, 不推荐应用于抢先治疗^[67]。

8.5 膦甲酸钠

膦甲酸钠是抗 CMV 的二线治疗药物, 因其肾毒性大, 不推荐用于预防和一线治疗。膦甲酸钠不依赖于 UL97 基因的三磷酸化过程, 因而 UL97 基因的单独突变并不会引起该药的耐药, 故可用于 UL97 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。药物不良反应较多, 一般不作为 CMV 病治疗的首选^[67]。

8.6 西多福韦

西多福韦是抗 CMV 的三线治疗药物, 批准用于获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 患者 CMV 视网膜炎的治疗, 因其肾毒性大, 仅用于 UL97 和 (或) UL54 突变型更昔洛韦耐药的 CMV 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。西多福韦的三磷酸化过程不依赖于 UL97 基因编码的激酶, 作用靶点也非 UL54 编码的 CMV DNA 聚合酶, 故可用于对上述药物耐药的 CMV 治疗。糖尿病患者不推荐使用^[67]。

8.7 来特莫韦

来特莫韦分别在 2017 年美国 FDA 和 2022 年我国国家药品监督管理局批准用于异基因 HSCT 后 100 d 内 CMV 病的预防, 2023 年 6 月美国 FDA 批准来特莫韦用于预防高危肾移植受者 CMV 病。来特莫韦有口服片剂和针剂两种剂型, 使用剂量为 480 mg 每日

1次,与环孢素合用,剂量减少至240 mg每日1次。肾功能损伤受者无需调整剂量,轻至中度肝功能损伤受者无需调整剂量。来特莫韦最常见的不良反应是恶心、呕吐和腹痛,无骨髓抑制的不良反应^[68]。2023年发表的一项全球94家移植中心参与的随机双盲对照研究显示,来特莫韦预防肾移植受者CMV病疗效非劣效于缙更昔洛韦,同时来特莫韦比缙更昔洛韦更安全,不良反应发生率更少,尤其是白细胞或粒细胞减少症发生率均显著降低^[50],但现阶段仍缺乏中国肾移植人群使用的数据。

8.8 马立巴韦

马立巴韦于2021年11月23日被美国FDA批准,用于治疗患有移植后CMV感染或CMV病,且对更昔洛韦、缙更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸钠耐药或治疗无效的成人和儿童受者(12岁及以上,体质量至少35 kg)^[68]。一项关于马立巴韦治疗难治性或耐药性CMV感染的多中心、随机、开放、阳性药物对照的Ⅲ期研究显示,在治疗第8周接受马立巴韦的受者CMV血症的清除率显著高于接受常规治疗的受者,但是马立巴韦和更昔洛韦具有拮抗作用,不可同服,治疗过程中需要监控耐药风险^[69]。

8.9 来氟米特

来氟米特具有免疫抑制作用,最初用于成人风湿性关节炎的治疗。随后发现来氟米特具有抗病毒特性,其机制主要通过干扰受感染细胞质中的病毒衣壳组装发挥抗病毒作用,与已上市药物可能不存在交叉耐药现象。来氟米特于2004年首次应用于肾移植受者CMV感染的治疗。文献报道主要用于耐药CMV感染的挽救性治疗,有单独或联合更昔洛韦或CMVIG等治疗成功的病例报告。但目前尚缺乏系统性的针对来氟米特单用或联用其他药物治疗CMV感染的效果评价^[70-71]。

8.10 青蒿琥酯

青蒿琥酯是一种抗疟疾药,同时对于疱疹病毒也具有较好的活性,目前发表的多数为体外活性研究和动物研究,临床应用数据较少。青蒿素及其衍生物抑制CMV作用机制可能是烷基化p65亚基的DNA结合域,以抑制Sp1和核因子(nuclear factor, NF)-κB的结合,从而减少CMV极早期的启动子的激活和相关基因的表达以减少病毒的复制^[72]。

8.11 布林西多福韦

布林西多福韦是西多福韦与脂质结合的前体药

物,与西多福韦的磷酸基结合,是CMV DNA聚合酶抑制剂。相比于西多福韦,它的血药浓度较高,毒性较小。一项在HSCT受者中使用布林西多福韦预防CMV的Ⅲ期安慰药对照研究发现,布林西多福韦组相比安慰剂组CMV血症的人数较少,但两组受者的CMV感染发生率相似,布林西多福韦组中的受者严重不良事件更常见,主要不良反应有急性移植物抗宿主病和腹泻。目前注射用布林西多福韦正在研发中,以期减少不良反应^[68]。

8.12 CMVIG

CMVIG可以与CMV表面抗原结合从而使CMV丧失进入宿主细胞的能力。一项荟萃分析显示使用CMVIG可以显著降低SOT受者CMV感染率^[51],目前CytoGam和Cytotect两款CMVIG获美国FDA批准用于预防器官移植受者相关的CMV感染,国内目前无同类产品上市。

9 CMV病的治疗

临床问题9:目前CMV病的治疗方案有哪些?

推荐意见14:静脉滴注更昔洛韦或口服缙更昔洛韦,根据肾功能状态来调整用量(推荐强度A,证据等级1b)。严重或危及生命的CMV病,推荐静脉滴注更昔洛韦作为初始治疗方案(推荐强度A,证据等级1b)。轻、中度CMV病,也可推荐缙更昔洛韦作为初始治疗方案(推荐强度A,证据等级1b),不建议将阿昔洛韦和口服更昔洛韦用于CMV病的治疗(推荐强度A,证据等级1a),存在危及生命的CMV病、CMV肺炎或其他严重疾病时,可考虑加用CMVIG(推荐强度A,证据等级1a)。

推荐意见15:静脉滴注更昔洛韦达到临床症状缓解和病毒复制得到控制,推荐改为口服缙更昔洛韦继续治疗(推荐强度A,证据等级1b)。

推荐意见16:建议维持CMV病的治疗至少持续抗病毒治疗2周,直至达到以下标准:临床症状缓解,CMV DNA或CMV-pp65抗原转阴(推荐强度A,证据等级1b)。

推荐意见说明:

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,剂量减半或序贯给予口服缙更昔洛韦。中重度受者可酌情减少免疫抑制药用量^[73]。有随机对照研究显示,口服缙更昔洛韦和

静脉滴注更昔洛韦 3 周治疗轻到中度 CMV 病疗效相当^[73]。有荟萃分析显示,阿昔洛韦和口服更昔洛韦在普遍性预防和抢先治疗中 CMV 感染发生率均显著高于静脉滴注更昔洛韦或缙更昔洛韦,在治疗 CMV 病方面的数据有限^[63,74]。有研究显示大剂量口服更昔洛韦会增加更昔洛韦耐药风险^[75]。CMVIG 在 CMV 病一线治疗的数据较少,主要用于辅助治疗,基于目前有限的证据,CMVIG 适合治疗成人或儿童心、肺移植受者更昔洛韦耐药 CMV 感染及严重或复杂病例^[76]。

一项单臂开放性研究分析静脉滴注更昔洛韦 5 d,随后序贯缙更昔洛韦 16 d 的方案治疗 CMV 病,结果显示该联合方案既保证了充足药物暴露和治疗疗效,又可缩短住院时间,从而降低成本并改善患者的舒适度^[77]。治疗疗程需要根据临床症状缓解和病毒清除情况来确定,每周 1 次 CMV QNAT 或 pp65 抗原监测以评估病毒载量负荷,直至 CMV DNA 转阴,基于病毒清除动力学研究 CMV 治疗至少持续 2 周^[5,36]。

CMV 特异性 T 细胞疗法在 SOT 受者中的数据较少。最近一项 I 期临床研究发现,体外扩增自体 CMV 特异性 T 细胞治疗 13 例 SOT 受者复发或更昔洛韦耐药 CMV 感染,其中有 11 例受者症状改善,CMV 血症消失或病毒载量降低,并且不良反应少。2022 年英国移植协会发布的 SOT 受者 CMV 管理指南不推荐 CMV 特异性 T 细胞疗法用于 SOT 受者抢先治疗,仅推荐用于科学研究^[78]。

9.1 胃肠道 CMV 病

胃肠道 CMV 病是 SOT 受者确诊 CMV 病中最常见的临床疾病。超过 60% 的食管受累患者表现为吞咽痛^[79]。CMV 胃炎的患者报告的唯一临床症状是仰卧位时上腹痛^[79-80],便血和腹泻是 CMV 结肠炎最常报告的临床表现。此外患者也可以表现为非特异性症状,包括发热、厌食、体质量减轻、腹痛、恶心、呕吐和(或)腹泻^[81-82]。

在一项回顾性队列研究中,对 CMV 肠炎 SOT 受者采用静脉滴注更昔洛韦初始治疗 6-23 d,序贯口服缙更昔洛韦治疗 7-194 d 的方案,51% 患者 CMV 清除痊愈,37% 患者死亡^[83]。另一项单中心回顾性研究,对 20 例确诊胃肠道 CMV 病的肾移植和肝移植受者,均使用静脉滴注更昔洛韦治疗,术后 1 年内 21% 患者死亡,CMV 可能是死亡原因之一,79% 患者 CMV 清除痊愈^[84]。

9.2 CMV 肺炎

CMV 肺炎是可能危及生命的并发症,尤其是肺移植受者^[85]。SOT 受者一旦被怀疑或确诊为 CMV 肺炎时,应适当减少免疫抑制剂的剂量。根据 SOT 受者的临床表现以及 CMV 病毒载量的清除程度进行个体化治疗。静脉滴注更昔洛韦持续 2~4 周,或持续至血液中 CMV DNA 检测连续 2 次均为阴性后,考虑更昔洛韦剂量减半或改为缙更昔洛韦口服维持治疗 4 周。

治疗期间以及停药 2 个月内需每周检测 CMV DNA,停药 2 个月后,每 2~4 周检测 CMV DNA。对于伴有危及生命的 CMV 肺炎或伴有其他形式严重疾病的 SOT 受者,可以在现有抗病毒治疗方案的基础上加用丙种球蛋白或 CMVIG。对于 CMV R 的 SOT 受者,建议早期联合使用 CMVIG。

9.3 CMV 肝炎

CMV 肝炎常见于原位肝移植受者。CMV 肝炎的发生,尤其是原位肝移植后,取决于多种因素,包括供受者血清学状态、抗 CMV 药物的预防和免疫抑制程度。CMV 肝炎与原位肝移植受者的丙型肝炎病毒性肝炎复发、胆管缺失综合征和排斥反应相关,引起慢性胆汁淤积,最终可导致同种异体移植失败和总生存率降低^[86]。

CMV 肝炎确诊标准详见表 2,与其他 CMV 疾病不同,由于外部混杂因素(如急性或慢性同种异体移植排斥反应)较多以及药物相关肝损伤的发生率较高,目前无拟诊的 CMV 肝炎诊断标准。

一项回顾性队列研究对 24 例确诊 CMV 肝炎的肝移植受者静脉滴注更昔洛韦 2~3 周,结果显示,受者临床症状显著好转,移植物均没有因 CMV 肝炎而失功^[87]。2021 年发表的综述推荐静脉滴注更昔洛韦或口服缙更昔洛韦治疗,减少免疫抑制剂的用量,治疗的疗程要根据个体临床症状缓解和实验室检查来确定^[88]。

9.4 CMV 视网膜炎

CMV 视网膜炎在 AIDS 患者中比较常见。近期的研究显示,SOT 受者 CMV 视网膜炎的发生率约为 8.7%^[89]。国际 AIDS 学会 2023 年 HIV 成人和青少年机会感染的预防和治疗指南中强烈推荐根据抗 CMV 药物的耐受程度、药物的暴露史以及可能的病变部位对 CMV 视网膜炎进行个性化治疗,同时积极邀请眼科医师参与会诊^[90]。

单独口服缬更昔洛韦,单独静脉滴注更昔洛韦或静脉滴注更昔洛韦初始治疗,口服缬更昔洛韦序贯治疗均推荐为CMV视网膜炎的一线治疗,初始治疗疗程最少14~21 d,随后序贯治疗疗程需根据视网膜检查来确定。静脉滴注膦甲酸钠和西多福韦可考虑为替代治疗方案,但需要警惕药物不良反应^[90]。

9.5 CMV 脑炎

CMV 脑炎是一种罕见疾病,最常见于免疫功能严重受损的患者,临床主要表现为脑炎、脑膜脑炎、脑室脑炎和脊髓多神经根炎,通常和其他病毒感染引起的临床表现难以区分^[91]。确诊CMV 脑炎的标准详见表2。

截至目前CMV 脑炎相关的治疗报道都是病例数有限的系列病例报告或单个病例报告,国际AIDS学会2023年HIV成人和青少年机会感染的预防和治疗指南中勉强推荐神经系统CMV病一线治疗使用静脉滴注更昔洛韦联合膦甲酸钠^[90],治疗疗程和口服缬更昔洛韦的使用目前没有相关数据。

临床问题 10: CMV 病二级预防和其他辅助治疗有哪些?

推荐意见 17: 高危肾移植受者可以考虑进行二级预防,不推荐用于所有肾移植受者,二级预防的疗程主要基于受者CMV感染复发的风险来考虑(推荐强度B,证据等级2c)。

推荐意见 18: 对中、重度CMV病受者,应考虑减少或停用免疫抑制药(推荐强度A,证据等级1b)。咪唑立宾与更昔洛韦具有协同抗CMV作用,亦可将霉酚酸类药物转换为咪唑立宾(推荐强度C,证据等级4)。

推荐意见说明:

二级预防是指在完成CMV治疗疗程后,继续使用标准预防剂量的抗CMV药物进行长期CMV预防。研究显示高危SOT受者CMV病治疗复发比例高达35%^[92],为了避免CMV复发而进行1~3个月缬更昔洛韦二级预防^[93],但目前这种干预尚未得到证实。一项回顾性队列观察研究显示,平均二级预防时间60 d后CMV复发率仍高达21.7%,与对照组相比,CMV感染和无复发生存率差异无统计学意义,但二级预防显著增加患者的生存率(5.8%比28.6%, $P=0.003$)^[94]。

免疫抑制强度会影响CMV病治疗效果,减少免疫抑制药用量可以辅助CMV病的治疗^[95-96]。较低的

钙调磷酸酶抑制剂血药浓度与CMV DNA清除时间显著相关^[96]。一项前瞻性队列研究显示,包含咪唑立宾的维持免疫抑制方案组CMV病的发生率较低^[97]。同时体外研究显示,咪唑立宾抑制鸟苷酸合成,降低了CMV感染细胞中鸟苷酸数量,从而间接增加更昔洛韦在病毒细胞中的浓度而增强了其抗病毒作用^[98]。

10 难治和更昔洛韦耐药CMV感染或CMV病的治疗

临床问题 11: 如何管理难治和更昔洛韦耐药的CMV感染或CMV病?

推荐意见 19: 有如下情况时应考虑耐药性的产生:(1)接受延长的抗病毒治疗,包括抗病毒预防性用药或抢先治疗;(2)接受全剂量更昔洛韦/缬更昔洛韦治疗 ≥ 2 周,CMV病的临床症状及体征无明显改善且病毒载量不减少,或者反而上升;(3)存在其它可致耐药性产生的危险因素(推荐强度D,证据等级5)。应对其进行CMV基因型检测,其准确性优于耐药表型检测(推荐强度B,证据等级2c),mNGS可用于CMV的耐药检测(推荐强度B,证据等级2b)。

推荐意见 20: 加大静脉滴注更昔洛韦剂量进行经验性治疗(增至10 mg/kg,每日2次),但需要关注骨髓抑制的不良反应以及根据肾功能调整用量,或联用全效剂量膦甲酸钠(推荐强度B,证据等级2c)。也可选择西多福韦(推荐强度B,证据等级2c)和马立巴韦,但仍需积累中国人群的数据(推荐强度B,证据等级2b)。如果可以进行CMV的耐药检测,具体参考CMV基因型检测结果进行更精准的治疗(推荐强度B,证据等级2c)。

推荐意见 21: 辅助治疗措施,包括CMVIG或免疫球蛋白(推荐强度B,证据等级2b),来氟米特或青蒿琥酯联合应用有助于抗病毒协同作用(推荐强度C,证据等级4),CMV耐药的受者谨慎减少免疫抑制药的用量(推荐强度B,证据等级2c),可将钙调磷酸酶抑制剂类药物换为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂(推荐强度B,证据等级2c),也可将霉酚酸类药物换为咪唑立宾(推荐强度C,证据等级4)。

推荐意见说明:

在适当剂量的抗病毒治疗至少2周后,体征和症状恶化或进展为终末器官疾病被认为是难治性

CMV 感染，当适当剂量的抗病毒治疗至少 2 周后，临床体征和症状没有改善认为是疑似难治性 CMV 感染。存在病毒基因改变，导致对一种或多种抗病毒药物的敏感性降低被认为是耐药 CMV 感染^[11]。由于临床广泛长期采用更昔洛韦进行术后 CMV 感染的防治，很多体外耐药研究显示更昔洛韦耐药的 CMV 感染的发生风险有增加趋势^[99-104]。更昔洛韦耐药指更昔洛韦发挥活性的基因（如 UL97 基因）或病毒复制基因（如 UL54 基因）发生突变^[99]。

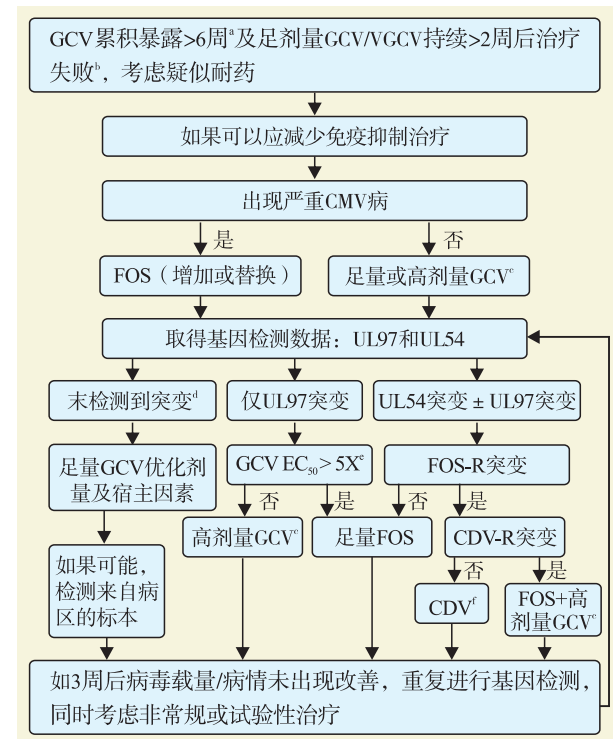
CMV 耐药的危险因素包括 CMV D⁺/R⁻、口服并长期使用更昔洛韦（>3 个月）、高病毒载量（>10³ copies/mL）及高效免疫抑制药的应用^[75, 100-102]。

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 基因组突变是病毒耐药的基础机制。CMV 病毒 UL97 激酶和 UL54 聚合酶的基因突变是目前较为特异的检测位点。如果 UL97 基因发生突变，则病毒对更昔洛韦耐药而对西多福韦和膦甲酸钠较为敏感。UL54 基因和预先存在的 UL97 均突变则增加更昔洛韦抗药性，且常合并不同水平的其他抗 CMV 药物的交叉耐药^[11]。

mNGS 目前可用于 CMV 的耐药检测。一项单中心前瞻性研究评估 mNGS 对 UL97 和 UL54 基因突变的检测效能，结果显示，44 例 SOT 受者使用 Sanger 测序检出 14 个耐药突变基因（12 例），mNGS 则检出 20 个耐药突变基因（16 例），mNGS 证实了 Sanger 检测到的所有耐药突变基因，同时，mNGS 检测 SOT 受者 CMV 耐药突变基因显示出比 Sanger 测序更高的产量^[39]。在另一项回顾性研究中，通过 mNGS 确诊的 UL97 突变型更昔洛韦耐药的 CMV 病或 CMV 血症样本，21.8% 的样本检测出 ≥1 个 UL97 突变基因，其中 1/3 的样本有 2 个或 2 个以上诱导的 UL97 突变，研究认为早期 mNGS 检测可鉴定 UL97 基因密码子 595、594 和 603 的突变^[103]。

系列病例报道了大剂量更昔洛韦治疗耐药 CMV 病有一定疗效，但骨髓抑制发生率较高^[104]。单中心回顾 10 年研究评估膦甲酸钠治疗耐药或难治 CMV 病的疗效，33% 治疗失败，51% 发生肾损伤^[105]。两项单中心回顾研究评估西多福韦治疗更昔洛韦耐药 CMV 病。其中一项研究显示 50% 受者治疗无效，同时 37.5% 受者发生肾毒性^[106]。另一项研究显示 9 例受者中有 7 例病毒清除，2 例部分缓解，但 4 例受者发生不同程度的肾损伤，其中 3 例发展为肾衰

竭^[107]。马立巴韦于 2021 年 11 月 23 日被美国 FDA 批准，在一项治疗难治性或耐药性 CMV 感染的多中心、随机、开放、阳性药物对照的 III 期研究中，在治疗第 8 周接受马立巴韦的患者 CMV 血症的清除率显著高于接受常规治疗的患者，但是治疗过程中需要监控马立巴韦的耐药风险^[68-69]。目前更昔洛韦耐药的治疗方案十分有限，包括降低免疫抑制药用量、应用 CMVIG、加大更昔洛韦用量、换用或联合使用其他的抗病毒药物等。具体推荐用于更昔洛韦耐药的监测和治疗路径见图 2^[7, 12]。



注：GCV 为更昔洛韦；VGCV 为缬更昔洛韦；FOS 为膦甲酸钠；CDV 为西多福韦；EC₅₀ 为半最大效应浓度。a 为 6 周内少见；b 为症状无改善或病毒载量不降；c 为根据肾功能选择足量更昔洛韦（5 mg/kg，静脉注射，每日 2 次）或高剂量更昔洛韦（10 mg/kg，静脉注射，每日 2 次）；d 为包括导致 <2 倍 EC₅₀ 变化的序列变异；e 为根据高剂量更昔洛韦成功治疗病例报告，更昔洛韦浓度为 5~10 倍 EC₅₀；f 为西多福韦有效性临床研究数据有限，高剂量更昔洛韦是部分突变类型的治疗选择。

图 2 临床对于 SOT 受者耐药 CMV 的诊治流程

Figure 2 Clinical diagnosis and treatment process for drug-resistant CMV in SOT recipients

有限的病例报告显示来氟米特和青蒿琥酯可以治疗难治或耐药 CMV 感染或 CMV 病^[108-109]，但其临床效果仍存在争议。有临床研究显示换用 mTOR 抑制

剂显著降低 CMV 病的发生风险,可能是治疗肾移植受者难治和耐药 CMV 感染或 CMV 病的有效辅助措施^[110-111]。咪唑立宾抑制鸟苷酸合成,可以通过抑制免疫细胞 DNA 和 RNA 的合成而发挥免疫抑制作用,同时体外研究显示其可以抑制 CMV DNA 而发挥直接抑制 CMV 复制的作用,作用机制不同于更昔洛韦、膦甲酸钠和马立巴韦^[98]。

11 CMV 合并其他感染

临床问题 12: 如何防治肾移植受者 CMV 合并耶氏肺孢子菌 (*pneumocystis jirovecii*, PJ) 感染?

推荐意见 22: CMV 预防可降低合并 PJ 感染的风险(推荐强度 B, 证据等级 2b)。对于重症或初始治疗欠佳的受者,可联合应用棘白菌素类药物(如卡泊芬净)治疗(推荐强度 B, 证据等级 2c),联合治疗时根据其病情严重程度可适当减少免疫抑制药的用量(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

荟萃分析和多中心研究显示 CMV 感染和 PJ 感染的发生存在显著关联,研究表明 PCR 检测到血中 CMV DNA 阳性是耶氏肺孢子菌肺炎 (*pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 发生的危险因素^[112-114]。机制包括 CMV 感染可引起免疫抑制状态,或通过触发同种异体移植排斥反应和免疫抑制药的使用而增加 PJ 感染风险^[113]。有学者认为 CMV 预防可降低 PJP 发生风险^[112],对于有 CMV 感染的受者,可延长 PJP 预防疗程^[114]。

对于合并感染的诊断,有病例报告使用 mNGS 检测肺泡灌洗液样本可辅助诊断 CMV 合并 PJ 混合感染,治疗推荐口服或静脉复方磺胺甲噁唑联合静脉滴注更昔洛韦的治疗方案^[114]。对于重症或初始治疗欠佳的受者,可联合应用棘白菌素类药物(如卡泊芬净)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药的用量^[6]。

临床问题 13: 如何防治肾移植受者 CMV 合并 BK 病毒 (BK virus, BKV) 感染?

推荐意见 23: CMV 合并 BKV 感染发生时早于单一病毒感染,病毒载量峰值亦高于单一病毒感染(推荐强度 B, 证据等级 3b)。肾移植术后应定期监测 CMV 及 BKV,尤其注意合并感染的情况,需在抗 CMV 药物治疗的同时尽早调整免疫抑制药剂量进而改善预后(推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见说明:

两项回顾性研究显示 CMV 合并 BKV 感染在肾移植受者中的发生率分别为 8.2% 和 10.5%^[115-116]。合并感染相对于单纯病毒感染发生时间更早,中位时间为术后 3~6 个月。相较于单纯病毒感染,合并感染组受者的 CMV、BKV 中位病毒载量峰值均较高,提示彼此之间可能存在相互促进的危险因素^[117]。因此检测到任何一种病毒感染都强烈提示需要监测另一种病毒感染风险^[118],肾移植术后两种病毒的监测均可参考各自指南的推荐。此外,合并感染组更容易发生急性排斥反应、估算肾小球滤过率降低、BKV 肾病、移植物功能不良和移植物丢失,但与受者生存率无关。针对 CMV 感染临床上有明确有效的抗病毒药物治疗,但尚缺乏抗 BKV 的药物,降低免疫抑制强度是目前针对 BKV 感染的有效治疗手段。有报道显示适当减少甚至停用霉酚酸类药物对合并感染的受者可能有效^[119-120]。mTOR 抑制剂可降低 BKV 和 CMV 复制,高他克莫司浓度与 BKV 或 CMV DNA 血症显著相关^[121],因此尽早从他克莫司/霉酚酸类药物转换为低剂量他克莫司/mTOR 抑制剂可改善此类受者预后^[122-123]。

临床问题 14: 如何防治肾移植受者 CMV 合并新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染?

推荐意见 24: 监测和防治 CMV 感染可抑制肾移植合并新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 受者的炎症反应,改善受者预后(推荐强度 B, 证据等级 3b)。

推荐意见说明:

在一项系统综述中,495 例 COVID-19 患者中活动性 CMV 感染率为 25% (95% 可信区间 1%~63%)^[124],相较于单纯感染,合并感染患者 CMV DNA 载量峰值更高^[125]。CMV 感染可加剧 COVID-19 患者临床病程和诱导细胞因子风暴。相关分析发现 SARS-CoV-2 的增殖可诱导细胞因子分泌增加,从而使肺损伤加重^[126-127]。

监测和防治 CMV 感染可抑制肾移植合并 COVID-19 患者的炎症反应,改善患者预后^[124-125]。研究显示淋巴细胞减少症是 COVID-19 患者不良结局的风险因素,治疗措施包括中低危 COVID-19 患者中降低更昔洛韦剂量,或使用不存在骨髓抑制作用的抗 CMV 药物^[126]。

12 小结与展望

近几年 SOT 受者合并 CMV 感染领域新的临床研究结果发表以及新型抗 CMV 药物问世, 对 CMV 感染的诊治产生了积极的影响, 因此本指南在 2016 年版本基础上进行更新, 以便为临床和科研提供与时俱进、更准确的建议。然而, 有一些方面仍然在探索之中, 比如各个移植中心的 CMV 载量阈值仍然无法统一, 各家中心需要制定特定的阈值来指导风险分层、预防及治疗时机。

近几年除了抗 CMV 药物研发外, 抗 CMV 疫苗研发取得了一定进展, 痘病毒载体疫苗在 HSCT 受者的 II 期试验中显示有效, 并计划将研究扩展到 SOT 受者。其他几种疫苗目前已经进入第二阶段 (NCT03486834、NCT03629080 和 NCT02396134) [128]。

另外, CMV 特异性细胞介导免疫 (CMV-specific cell-mediated immunity, CMI) 监测在个体化 CMV 管理中表现出重要前景, 研究表明 CMI 可用于指导 CMV 感染风险因素分层, 预防和抢先治疗策略的实施以及抗 CMV 预防的最佳疗程的制定。目前已有一些商业检测试剂盒如 QuantiFERON-CMVVR、ELISPOT、细胞内染色和流式细胞术等, 然而这些试剂盒在 SOT 受者中的有效性和实用性有待进一步的研究。相信随着 CMI 实验标准化的不断完善, CMI 免疫监测将逐步被整合到常规临床实践中, 个体化 CMV 管理也会在不久的将来真正实现 [29]。

本指南指导意见基于目前的临床实践和国内外循证医学证据制定, 随着临床经验的不断积累、临床研究的不断深入, 将对指南进行不断地补充、完善和更新。一些证据级别不高的临床问题将成为未来研究的方向, 需要在今后的临床研究与实践中进一步研究和完善, 才更符合临床实际, 助力提高临床水平, 改善肾移植受者的生活质量。

执笔作者:

丁小明 西安交通大学第一附属医院
林俊 首都医科大学附属北京友谊医院
胡小鹏 首都医科大学附属北京朝阳医院
戎瑞明 复旦大学附属中山医院
郑瑾 西安交通大学第一附属医院

通信作者:

丁小明 西安交通大学第一附属医院

薛武军 西安交通大学第一附属医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院
门同义 内蒙古医科大学附属医院
朱有华 海军军医大学附属长海医院
陈刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

审稿专家 (按照姓氏笔画排序):

王长安 郑州市第七人民医院
王强 北京大学人民医院
王晓宁 西安交通大学第一附属医院
巨春蓉 广州医科大学附属第一医院
孙启全 广东省人民医院
孙煦勇 广西医科大学第二附属医院
李新长 江西省人民医院
张伟杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈劲松 东部战区总医院
苗芸 南方医科大学南方医院
金海龙 解放军总医院第三医学中心
周华 山西省第二人民医院
周洪澜 吉林大学白求恩第一医院
封卫毅 西安交通大学第一附属医院
赵亚玲 西安交通大学医学部
黄刚 中山大学附属第一医院
黄洪锋 浙江大学医学院附属第一医院
董震 青岛大学第一附属医院
谢续标 中南大学湘雅二医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

指南仅代表编写及审议专家们的观点, 不具备法律效力!

参考文献:

- [1] KOTTON CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 3): 24-40. DOI: 10.1111/ajt.12006.
- [2] NATORI Y, ALGHAMDI A, TAZARI M, et al. Use of viral load as a surrogate marker in clinical studies of cytomegalovirus in solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(4): 617-631. DOI: 10.1093/cid/cix793.
- [3] MEESING A, RAZONABLE RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation [J]. *Drugs*, 2018, 78(11): 1085-1103. DOI: 10.1007/s40265-018-0943-1.
- [4] KOTTON CN, KUMAR D, CALIENDO AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 89(7): 779-795. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181cee42f.
- [5] RAZONABLE RR, HUMAR A. Cytomegalovirus in

- solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13512. DOI: 10.1111/ctr.13512.
- [6] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南(2016版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(9): 561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.09.010.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients (2016 edition)[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2016, 37(9): 561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.09.010.
- [7] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(2): 142-148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005.
- [8] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
CHEN YL, YANG KH, WANG XQ, et al. Guidelines for the development/revision of clinical guidelines in China (2022 edition)[J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [9] Explanation of the 2011 OCEBM Levels of Evidence[EB/OL]. [2023-12-31]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbml-levels-of-evidence>.
- [10] 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. DOI: 10.1093/cid/ciw668.
- [11] CHEMALY RF, CHOU S, EINSELE H, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(8): 1420-1426. DOI: 10.1093/cid/ciy696.
- [12] 巨春蓉, 郝建清, 何建行, 等. 移植受者耐药巨细胞病毒感染的诊治[J]. *中华器官移植杂志*, 2023, 44(3): 146-151. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220928-00243.
JU CR, HAO JQ, HE JX, et al. New progress in diagnosis and treatment of drug-resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2023, 44(3): 146-151. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220928-00243.
- [13] 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.
- [14] FANG FQ, FAN QS, YANG ZJ, et al. Incidence of cytomegalovirus infection in Shanghai, China[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2009, 16(11): 1700-1703. DOI: 10.1128/CVI.00385-08.
- [15] WEN L, QIU Y, CHENG S, et al. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3): 571-581. DOI: 10.1002/jmv.24989.
- [16] LIMAYE AP, BABU TM, BOECKH M. Progress and challenges in the prevention, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in transplantation[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 34(1): e00043-19. DOI: 10.1128/CMR.00043-19.
- [17] SILVA JUNIOR HT, TOKAT Y, CAI J, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: a systematic review[J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(4): e14070. DOI: 10.1111/tid.14070.
- [18] JU C, WANG X, XU X, et al. Cytomegalovirus seroprevalence, infection, and disease in Chinese thoracic organ transplant recipients: a retrospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 872. DOI: 10.1186/s12879-022-07853-x.
- [19] FERNÁNDEZ-RUIZ M, GIMÉNEZ E, VINUESA V, et al. Regular monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in intermediate-risk kidney transplant recipients: predictive value of the immediate post-transplant assessment[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(3): 381. e1-381. e10. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.010.
- [20] TANG Y, GUO J, LI J, et al. Risk factors for cytomegalovirus infection and disease after kidney transplantation: a meta-analysis[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 74: 101677. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101677.
- [21] DE WEERD AE, BETJES MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(8): 1234-1243. DOI: 10.2215/CJN.00540118.
- [22] ZHENG X, GONG L, XUE W, et al. Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16(1): 37. DOI: 10.1186/s12981-019-0253-z.
- [23] MULLER E, BOTHA FCJ, BARDAY ZA, et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients: current practice and management strategies[J]. *Transplantation*, 2021, 105(7): 1492-1501. DOI: 10.1097/TP.0000000000003485.
- [24] GARDINER BJ, NIERENBERG NE, CHOW JK, et al. Absolute lymphocyte count: a predictor of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(9): 1395-1402. DOI: 10.1093/cid/ciy295.
- [25] MEESING A, ABRAHAM RS, RAZONABLE RR. Clinical correlation of cytomegalovirus infection with CMV-specific CD8⁺ T-cell immune competence score and lymphocyte subsets in solid organ transplant

- recipients[J]. *Transplantation*, 2019, 103(4): 832-838. DOI: 10.1097/TP.0000000000002396.
- [26] RAZONABLE RR, RIVERO A, RODRIGUEZ A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir[J]. *J Infect Dis*, 2001, 184(11): 1461-1464. DOI: 10.1086/324516.
- [27] RAZONABLE RR, HAYDEN RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(4): 703-727. DOI: 10.1128/CMR.00015-13.
- [28] LAZZAROTTO T, CHIEREGHIN A, PIRALLA A, et al. Kinetics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in whole blood and plasma of kidney transplant recipients: implications on management strategies[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238062. DOI: 10.1371/journal.pone.0238062.
- [29] LEE H, OH EJ. Laboratory diagnostic testing for cytomegalovirus infection in solid organ transplant patients[J]. *Korean J Transplant*, 2022, 36(1): 15-28. DOI: 10.4285/kjt.22.0001.
- [30] HIRSCH HH, LAUTENSCHLAGER I, PINSKY BA, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(3): 367-373. DOI: 10.1093/cid/cis900.
- [31] PRAKASH K, CHANDORKAR A, SAHARIA KK. Utility of CMV-specific immune monitoring for the management of CMV in solid organ transplant recipients: a clinical update[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(5): 875. DOI: 10.3390/diagnostics11050875.
- [32] KUMAR D, CHIN-HONG P, KAYLER L, et al. A prospective multicenter observational study of cell-mediated immunity as a predictor for cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(9): 2505-2516. DOI: 10.1111/ajt.15315.
- [33] WESTALL GP, CRISTIANO Y, LEVVEY BJ, et al. A randomized study of quantiferon CMV-directed versus fixed-duration valganciclovir prophylaxis to reduce late CMV after lung transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(5): 1005-1013. DOI: 10.1097/TP.0000000000002454.
- [34] RUAN Y, GUO W, LIANG S, et al. Diagnostic performance of cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in kidney transplantation: a PRISMA-compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15228. DOI: 10.1097/MD.00000000000015228.
- [35] DIOVERTI MV, LAHR B, RAZONABLE RR. Treatment of cytomegalovirus infection and disease pre- and post-quantitative nucleic acid test standardization: does use of a more sensitive assay lead to longer treatment duration?[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(2): 154-160. DOI: 10.1111/ctr.12671.
- [36] LISBOA LF, KUMAR D, WILSON LE, et al. Clinical utility of cytomegalovirus cell-mediated immunity in transplant recipients with cytomegalovirus viremia[J]. *Transplantation*, 2012, 93(2): 195-200. DOI: 10.1097/TP.0b013e31823c1cd4.
- [37] KOTTON CN, KUMAR D, CALIENDO AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 96(4): 333-360. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
- [38] 张江伟, 燕航, 薛武军, 等. 基于宏基因组二代测序技术检测肾移植术后肺部感染的病原学研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(5): 260-264. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20210224-00069.
- ZHANG JW, YAN H, XUE WJ, et al. Pathogen research of pulmonary infection after renal transplantation based on metagenomics next-generation sequencing[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2021, 42(5): 260-264. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20210224-00069.
- [39] LÓPEZ-ALADID R, GUIU A, MOSQUERA MM, et al. Improvement in detecting cytomegalovirus drug resistance mutations in solid organ transplant recipients with suspected resistance using next generation sequencing[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219701. DOI: 10.1371/journal.pone.0219701.
- [40] SAM SS, ROGERS R, GILLANI FS, et al. Evaluation of a next-generation sequencing metagenomics assay to detect and quantify DNA viruses in plasma from transplant recipients[J]. *J Mol Diagn*, 2021, 23(6): 719-731. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.02.008.
- [41] BURTON CE, SESTER M, ROBINSON JL, et al. Assigning cytomegalovirus status in children awaiting organ transplant: viral shedding, CMV-specific T cells, and CD27⁺CD28⁺CD4⁺T cells[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(8): 1205-1209. DOI: 10.1093/infdis/jiy309.
- [42] BURTON CE, DRAGAN T, MABILANGAN CA, et al. Assignment of cytomegalovirus infection status in infants awaiting solid organ transplant: viral detection methods as adjuncts to serology[J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(5): e13229. DOI: 10.1111/ptr.13229.
- [43] PAYA C, HUMAR A, DOMINGUEZ E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(4): 611-620. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x.
- [44] 王垒, 彭贵主, 叶启发. 肾移植术后抢先治疗和普遍预防对预防巨细胞病毒感染的 Meta 分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2018.04.013.
- WANG L, PENG GS, YE QF. Clinical values of preemptive therapy versus universal prophylaxis in the prevention of cytomegalovirus infection post kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin J Urol*, 2018, 39(4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2018.04.013.
- [45] BALFOUR HH JR, CHACE BA, STAPLETON JT, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(21): 1381-1387. DOI: 10.1056/NEJM198905253202105.
- [46] HEDDLE NM, BOECKH M, GROSSMAN B, et al. AABB committee report: reducing transfusion-

- transmitted cytomegalovirus infections[J]. *Transfusion*, 2016, 56(6 Pt 2): 1581-1587. DOI: 10.1111/trf.13503.
- [47] RAVAL AD, KISTLER KD, TANG Y, et al. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: a systematic literature review of observational studies[J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(1): e14000. DOI: 10.1111/tid.14000.
- [48] 刘凡, 李杨, 丁晨光, 等. 低剂量缙更昔洛韦预防肾移植术后巨细胞病毒感染的疗效观察[J]. *中华器官移植杂志*, 2020, 41(4): 227-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20191022-00383.
- LIU F, LI Y, DING CG, et al. Prophylaxis for cytomegalovirus with low-dose valganciclovir after renal transplantation[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2020, 41(4): 227-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20191022-00383.
- [49] LOWANCE D, NEUMAYER HH, LEGENDRE CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(19): 1462-1470. DOI: 10.1056/NEJM199905133401903.
- [50] LIMAYE AP, BUDDE K, HUMAR A, et al. Letermovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(1): 33-42. DOI: 10.1001/jama.2023.9106.
- [51] BARTEN MJ, BALDANTI F, STAUS A, et al. Effectiveness of prophylactic human cytomegalovirus hyperimmunoglobulin in preventing cytomegalovirus infection following transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(3): 361. DOI: 10.3390/life12030361.
- [52] HODSON EM, JONES CA, STRIPPOLI GF, et al. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): CD005129. DOI: 10.1002/14651858.CD005129.pub2.
- [53] SNYDMAN DR, FALAGAS ME, AVERY R, et al. Use of combination cytomegalovirus immune globulin plus ganciclovir for prophylaxis in CMV-seronegative liver transplant recipients of a CMV-seropositive donor organ: a multicenter, open-label study[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(4): 2571-2575. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02101-7.
- [54] HUMAR A, LEBRANCHU Y, VINCENTI F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(5): 1228-1237. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x.
- [55] RAZONABLE RR, BLUMBERG EA. It's not too late: a proposal to standardize the terminology of "late-onset" cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(6): 779-784. DOI: 10.1111/tid.12447.
- [56] LA ROSA C, LIMAYE AP, KRISHNAN A, et al. Primary response against cytomegalovirus during antiviral prophylaxis with valganciclovir, in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2011, 24(9): 920-931. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01285.x.
- [57] VAN DER BEEK MT, BERGER SP, VOSSEN AC, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance[J]. *Transplantation*, 2010, 89(3): 320-326. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181bc0301.
- [58] WIITA AP, ROUBINIAN N, KHAN Y, et al. Cytomegalovirus disease and infection in lung transplant recipients in the setting of planned indefinite valganciclovir prophylaxis[J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(3): 248-258. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00723.x.
- [59] MANUEL O, HUSAIN S, KUMAR D, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(6): 817-824. DOI: 10.1093/cid/cis993.
- [60] RUENROENGBUN N, NUMTHAVAJ P, SAPANKAEW T, et al. Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(12): 2720-2734. DOI: 10.1111/tri.14122.
- [61] WITZKE O, HAUSER IA, BARTELS M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial[J]. *Transplantation*, 2012, 93(1): 61-68. DOI: 10.1097/TP.0b013e318238dab3.
- [62] MATTES FM, HAINSWORTH EG, HASSAN-WALKER AF, et al. Kinetics of cytomegalovirus load decrease in solid-organ transplant recipients after preemptive therapy with valganciclovir[J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(1): 89-92. DOI: 10.1086/425905.
- [63] SAGEDAL S, NORDAL KP, HARTMANN A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(9): 1899-1908. DOI: 10.1093/ndt/gfg302.
- [64] REUSSER P, EINSELE H, LEE J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2002, 99(4): 1159-1164. DOI: 10.1182/blood.v99.4.1159.
- [65] CHAKRABARTI S, COLLINGHAM KE, OSMAN H, et al. Cidofovir as primary pre-emptive therapy for post-transplant cytomegalovirus infections[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(9): 879-881. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703251.
- [66] LEE JH, LEE H, LEE SW, et al. Efficacy and safety according to the dose of valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: network meta-analysis using recent data[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(6): 1945-1950. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.05.006.
- [67] 孙熙木, 王华光, 刘丽宏. 器官移植术后巨细胞病毒感染

- 染的药物治疗现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2088-2091. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.15.036.
- SUN XM, WANG HG, LIU LH. Research status of drug therapy on cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J]. Chin J Clin Pharm, 2021, 37(15): 2088-2091. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.15.036.
- [68] 周迷, 朱玉莲, 杨勇. 新型抗病毒药物防治移植患者巨细胞病毒感染的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(4): 458-461. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.04.006.
- ZHOU M, ZHU YL, YANG Y. Research Progress of novel antiviral drugs in the treatment and prevention of cytomegalovirus infection in transplant patients[J]. Herald Med, 2022, 41(4): 458-461. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.04.006.
- [69] AVERY RK, ALAIN S, ALEXANDER BD, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(4): 690-701. DOI: 10.1093/cid/ciab988.
- [70] CHACKO B, JOHN GT. Leflunomide for cytomegalovirus: bench to bedside[J]. Transpl Infect Dis, 2012, 14(2): 111-120. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00682.x.
- [71] SANTHANAKRISHNAN K, YONAN N, IYER K, et al. Management of ganciclovir resistance cytomegalovirus infection with CMV hyperimmune globulin and leflunomide in seven cardiothoracic transplant recipients and literature review[J]. Transpl Infect Dis, 2022, 24(1): e13733. DOI: 10.1111/tid.13733.
- [72] 蔡雪君, 关文达, 马钦海, 等. 青蒿素及其衍生物的抗病毒作用机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 653-658. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.037.
- CAI XJ, GUAN WD, MA QH, et al. Research progress on antiviral mechanism of artemisinin and its derivatives[J]. Drug Clin, 2022, 37(3): 653-658. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.037.
- [73] 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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01910.x.
- [74] HODSON EM, LADHANI M, WEBSTER AC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(2): CD003774. DOI: 10.1002/14651858.CD003774.pub4.
- [75] YOUNG PG, RUBIN J, ANGARONE M, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study[J]. Transpl Infect Dis, 2016, 18(3): 390-395. DOI: 10.1111/tid.12537.
- [76] SCHULZ U, SOLIDORO P, MÜLLER V, et al. CMV immunoglobulins for the treatment of CMV infections in thoracic transplant recipients[J]. Transplantation, 2016, 100(Suppl 3): S5-S10. DOI: 10.1097/TP.0000000000001097.
- [77] CALDÉS A, GIL-VERNET S, ARMENDARIZ Y, et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics[J]. Transpl Infect Dis, 2010, 12(3): 204-212. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00481.x.
- [78] OUELLETTE CP. Adoptive immunotherapy for prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection[J]. Viruses, 2022, 14(11): 2370. DOI: 10.3390/v14112370.
- [79] TAPAN U, KUTLUGUN AA, ARICI M, et al. Postural epigastric pain: a challenging symptom for cytomegalovirus (CMV) gastritis[J]. Ren Fail, 2012, 34(2): 235-236. DOI: 10.3109/0886022X.2011.646883.
- [80] YERUSHALMY-FELER A, PADLIPSKY J, COHEN S. Diagnosis and management of CMV colitis[J]. Curr Infect Dis Rep, 2019, 21(2): 5. DOI: 10.1007/s11908-019-0664-y.
- [81] YEH PJ, CHIU CT, LAI MW, et al. Clinical manifestations, risk factors, and prognostic factors of cytomegalovirus enteritis[J]. Gut Pathog, 2021, 13(1): 53. DOI: 10.1186/s13099-021-00450-4.
- [82] ABBAS A, ZIMMER AJ, FLORESCU D. Viral enteritis in solid-organ transplantation[J]. Viruses, 2021, 13(10): 2019. DOI: 10.3390/v13102019.
- [83] FISHER AT, BESSOFF KE, NICHOLAS V, et al. Fatal case of perforated cytomegalovirus colitis: case report and systematic review[J]. Surg Infect (Larchmt), 2022, 23(2): 127-134. DOI: 10.1089/sur.2021.173.
- [84] DURAND CM, MARR KA, ARNOLD CA, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in plasma as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(11): 1550-1559. DOI: 10.1093/cid/cit521.
- [85] 巨春蓉, 韦兵, 练巧燕, 等. 实体器官移植术后巨细胞病毒肺炎的防治策略——ATS巨细胞病毒肺炎的诊治指南解读[J]. 器官移植, 2019, 10(1): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.01.014.
- JU CR, WEI B, LIAN QY, et al. Prevention and treatment strategy of cytomegalovirus pneumonia after solid organ transplantation: interpretation of the diagnosis and treatment of ATS cytomegalovirus pneumonia[J]. Organ Transplant, 2019, 10(1): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.01.014.
- [86] CONTRERAS G, HO D. Human cytomegalovirus: a survey of end-organ diseases and diagnostic challenges in solid organ transplant recipients[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2022, 27(4): 243-249. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000992.
- [87] SEEHOFER D, RAYES N, TULLIUS SG, et al. CMV hepatitis after liver transplantation: incidence, clinical course, and long-term follow-up[J]. Liver Transpl, 2002, 8(12): 1138-1146. DOI: 10.1053/jlts.2002.36732.
- [88] DA CUNHA T, WU GY. Cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent and immunocompromised hosts[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(1): 106-115. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00088.
- [89] SON G, LEE JY, KIM JG, et al. Clinical features of cytomegalovirus retinitis after solid organ

- transplantation versus hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(3): 585-591. DOI: 10.1007/s00417-020-04871-w.
- [90] Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV[EB/OL]. [2023-12-31]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>.
- [91] ROCHA MARUSSI VH, PEDROSO JL, FREITAS LF, et al. Teaching neuroimages: cytomegalovirus infection mimicking a brain tumor in a kidney transplant recipient[J]. *Neurology*, 2016, 87(23): e281-e282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003406.
- [92] HUMAR A, KUMAR D, BOIVIN G, et al. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease[J]. *J Infect Dis*, 2002, 186(6): 829-833. DOI: 10.1086/342601.
- [93] SULLIVAN T, BRODGINSKI A, PATEL G, et al. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2015, 99(4): 855-859. DOI: 10.1097/TP.0000000000000386.
- [94] GARDINER BJ, CHOW JK, PRICE LL, et al. Role of secondary prophylaxis with valganciclovir in the prevention of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(12): 2000-2007. DOI: 10.1093/cid/cix696.
- [95] ÅSBERG A, HUMAR A, ROLLAG H, et al. Lessons learned from a randomized study of oral valganciclovir versus parenteral ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: the VICTOR trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(9): 1154-1160. DOI: 10.1093/cid/ciw084.
- [96] HOSSEINI-MOGHADDAM SM, ROTSTEIN C, HUSAIN S. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(2): 407. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03355.x.
- [97] YOSHIMURA N, USHIGOME H, AKIOKA K, et al. The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1): 127-133. DOI: 10.1007/s10157-012-0669-4.
- [98] KURAMOTO T, DAIKOKU T, YOSHIDA Y, et al. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333(3): 816-821. DOI: 10.1124/jpet.109.160630.
- [99] CHOU S, ERCOLANI RJ, VANARSDALL AL. Differentiated levels of ganciclovir resistance conferred by mutations at codons 591 to 603 of the cytomegalovirus UL97 kinase gene[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2098-2104. DOI: 10.1128/JCM.00391-17.
- [100] LIMAYE AP, RAGHU G, KOELLE DM, et al. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy[J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(1): 20-27. DOI: 10.1086/338143.
- [101] MYHRE HA, HAUG DORENBERG D, KRISTIENSEN KI, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2011, 92(2): 217-223. DOI: 10.1097/TP.0b013e31821fad25.
- [102] 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. DOI: 10.1016/s1053-2498(02)00463-1.
- [103] LODDING IP, JØRGENSEN M, BENNEDEBÆK M, et al. Development and dynamics of cytomegalovirus UL97 ganciclovir resistance mutations in transplant recipients detected by next-generation sequencing[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(10): ofab462. DOI: 10.1093/ofid/ofab462.
- [104] GRACIA-AHUFINGER I, GUTIÉRREZ-ARCA J, CORDERO E, et al. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations[J]. *Transplantation*, 2013, 95(8): 1015-1020. DOI: 10.1097/TP.0b013e31828555ac.
- [105] AVERY RK, ARAV-BOGER R, MARR KA, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection[J]. *Transplantation*, 2016, 100(10): e74-e80. DOI: 10.1097/TP.0000000000001418.
- [106] MEHTA STEINKE SA, ALFARES M, VALSAMAKIS A, et al. Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(3): e13521. DOI: 10.1111/tid.13521.
- [107] BONATTI H, SIFRI CD, LARCHER C, et al. Use of cidofovir for cytomegalovirus disease refractory to ganciclovir in solid organ recipients[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(2): 128-136. DOI: 10.1089/sur.2015.266.
- [108] AVERY RK, MOSSAD SB, POGGIO E, et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes[J]. *Transplantation*, 2010, 90(4): 419-426. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e94106.
- [109] WOLF DG, SHIMONI A, RESNICK IB, et al. Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Antiviral Res*, 2011, 90(3): 183-186. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.03.184.
- [110] NASHAN B. Induction therapy and mTOR inhibition: minimizing calcineurin inhibitor exposure in de novo renal transplant patients[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(Suppl 25): 16-29. DOI: 10.1111/ctr.12156.
- [111] PASCUAL J, ROYUELA A, FERNÁNDEZ AM, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(6): 819-831. DOI: 10.1111/tid.12601.
- [112] HOSSEINI-MOGHADDAM SM, SHOKOOHI M, SINGH G, et al. A multicenter case-control study of the

- effect of acute rejection and cytomegalovirus infection on pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(8): 1320-1326. DOI: 10.1093/cid/ciy682.
- [113] PERMPALUNG N, KITTIPIBUL V, MEKRAKSAKIT P, et al. A comprehensive evaluation of risk factors for pneumocystis jirovecii pneumonia in adult solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2021, 105(10): 2291-2306. DOI: 10.1097/TP.0000000000003576.
- [114] FISHMAN JA, GANS H, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13587. DOI: 10.1111/ctr.13587.
- [115] JEHN U, SCHÜTTE-NÜTGEN K, BAUTZ J, et al. Clinical features of BK-polyomavirus and cytomegalovirus co-infection after kidney transplantation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22406. DOI: 10.1038/s41598-020-79799-6.
- [116] BLAZQUEZ-NAVARRO A, DANG-HEINE C, WITTENBRINK N, et al. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre study[J]. *EBioMedicine*, 2018, 34: 113-121. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.07.017.
- [117] TOYODA M, PULIYANDA DP, AMET N, et al. Co-infection of polyomavirus-BK and cytomegalovirus in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2005, 80(2): 198-205. DOI: 10.1097/01.tp.0000165110.78397.93.
- [118] HERRERA S, BERNAL-MAURANDI J, COFAN F, et al. BK virus and cytomegalovirus coinfections in kidney transplantation and their impact on allograft loss[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3779. DOI: 10.3390/jcm10173779.
- [119] DUBRAWKA CA, PROGAR KJ, JANUARY SE, et al. Impact of antimetabolite discontinuation following cytomegalovirus or BK polyoma virus infection in kidney transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(6): e13931. DOI: 10.1111/tid.13931.
- [120] MAH DY, AZLIN A, GNANASEGARAM HK, et al. Double trouble: concurrent cytomegalovirus and BK polyomavirus infections in a patient who underwent kidney transplantation[J]. *Korean J Transplant*, 2020, 34(2): 117-120. DOI: 10.4285/kjt.2020.34.2.117.
- [121] WU CZ, CHEN XQ, WANG ZY, et al. Simultaneous monitoring of CMV and BKV by quantitative PCR in renal transplant recipients[J]. *J Virol Methods*, 2014, 210: 40-44. DOI: 10.1016/j.jviromet.2014.09.018.
- [122] KNIGHT RJ, GRAVISS EA, NGUYEN DT, et al. Conversion from tacrolimus-mycophenolate mofetil to tacrolimus-mTOR immunosuppression after kidney-pancreas transplantation reduces the incidence of both BK and CMV viremia[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(6): e13265. DOI: 10.1111/ctr.13265.
- [123] YE C, LI J, LIU X, et al. The incidence of cytomegalovirus and BK polyomavirus infections in kidney transplant patients receiving mTOR inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(6): 552-562. DOI: 10.1002/phar.2799.
- [124] BANKO A, MILJANOVIC D, CIRKOVIC A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: old players on the new field[J]. *Int J Infect Dis*, 2023, 130: 108-125. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.036.
- [125] NAENDRUP JH, GARCIA BORREGA J, EICHENAUER DA, et al. Reactivation of EBV and CMV in severe COVID-19-epiphenomena or trigger of hyperinflammation in need of treatment? a large case series of critically ill patients[J]. *J Intensive Care Med*, 2022, 37(9): 1152-1158. DOI: 10.1177/08850666211053990.
- [126] CHEN L, SHEN L, WU W, et al. Co-infecting pathogens can contribute to inflammatory responses and severe symptoms in COVID-19[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(2): 355-370. DOI: 10.21037/jtd-21-1284.
- [127] JORGENSEN MR, DESCOUROUEZ JL, WONG C, et al. Cytomegalovirus antiviral stewardship in the COVID-19 era: increasing complexity of prophylaxis and treatment and potential mitigation strategies[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13586. DOI: 10.1111/tid.13586.
- [128] HELLEMANS R, ABRAMOWICZ D. Cytomegalovirus after kidney transplantation in 2020: moving towards personalized prevention[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(5): 810-816. DOI: 10.1093/ndt/gfaa249.

(收稿日期: 2024-03-15)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)