

移植受者呼吸道病毒感染的诊疗策略

巨春蓉 郝创利 薛武军 何建行

【摘要】 病毒感染始终是人类健康面临的重要挑战。实体器官移植和异基因造血干细胞移植受者因接受免疫抑制治疗，免疫功能较弱，属于病毒感染的高危人群。与普通人群感染不同，移植受者呼吸道感染后容易出现肺炎甚至重症肺炎，需要临床医师高度关注。因此，本文针对该类人群病毒感染的临床特点及特殊性管理，就移植受者常见呼吸道病毒感染的流行特点、感染后早期诊断及干预、重症预警、药物治疗策略等方面进行综述，供临床同行借鉴及参考。

【关键词】 呼吸道病毒；实体器官移植；造血干细胞移植；抗病毒治疗；流感病毒；新型冠状病毒；巨细胞病毒；呼吸道合胞病毒

【中图分类号】 R617, R373.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0006-09

Diagnosis and treatment strategies of respiratory viral infection in transplant recipients Ju Chunrong*, Hao Chuangli, Xue Wujun, He Jianxing. *The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Respiratory Health Research Institute, National Respiratory Medical Center, National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, State Key Laboratory of Respiratory Diseases, Guangzhou 510120, China

Corresponding authors: Ju Chunrong, Email: juchunrong@126.com

He Jianxing, Email: drjianxing.he@gmail.com

【Abstract】 Viral infection has always been a significant challenge to human health. Transplant recipients, including those who have undergone solid organ transplantation and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, are at high risk of viral infection due to their weak immune function under immunosuppressive therapy. Unlike the general population, transplant recipients are prone to pneumonia and even severe pneumonia after respiratory viral infection, which requires close attention from clinicians. Therefore, this article reviews the clinical characteristics and special management of viral infection in this population, focusing on the epidemiological features of common respiratory viral infection in transplant recipients, early diagnosis and intervention after infection, severe warning signs and drug treatment strategies, for the reference of clinical colleagues.

【Key words】 Respiratory virus; Solid organ transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Antiviral therapy; Influenza virus; SARS-CoV-2; Cytomegalovirus; Respiratory syncytial virus

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025028

基金项目：广东省自然科学基金（2022A1515012216）；广州市临床特色技术项目（2023C—TS10）；广州医科大学科研能力提升计划重大临床研究项目（GMUCR2024-01007）

作者单位：510120 广州，广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸医学中心 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室（巨春蓉、何建行）；苏州大学附属儿童医院（郝创利）；西安交通大学第一附属医院（薛武军）

通信作者：巨春蓉（ORCID 0000-0002-9489-2665），Email: juchunrong@126.com；何建行（ORCID 0000-0003-4268-3324），Email: drjianxing.he@gmail.com



作者简介: 巨春蓉, 广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院教授、主任医师, 广东省第一批医学青年领军人才。擅长实体器官移植术后肺部并发症及异基因造血干细胞移植术后肺部并发症的诊治。针对日益庞大的免疫低下人群, 潜心探索这类人群感染性并发症的发病规律及诊疗策略, 承担多项省内外乃至全国移植领域感染相关并发症的会诊工作。牵头、执笔撰写或参与撰写中华医学会器官移植学分会多项感染性疾病的指南及诊疗规范。牵头成立广东省基层医药学会免疫缺陷人群诊治专委会。

病毒感染始终是人类健康面临的重要挑战, 席卷全球的几次病毒大流行对人类健康造成了巨大的威胁。实体器官移植受者和异基因造血干细胞移植受者两类人群由于长期使用免疫抑制药, 其细胞免疫和体液免疫均处于功能低下状态, 属于病毒感染的高危人群, 感染后容易出现肺炎甚至重症肺炎。针对该类人群病毒感染的特点及特殊性管理, 本文围绕呼吸道病毒的流行特点、感染后的早期诊断及干预措施、重症预警及药物治疗策略等方面进行简单述评, 供临床同行借鉴及参考。

1 呼吸道病毒感染概述

在上呼吸道感染病原体中, 病毒占比最高。临床常见的呼吸道病毒种类繁多, 包括流感病毒、冠状病毒 [如 SARS 冠状病毒及 2019 年出现的新型冠状病毒 (新冠病毒)]、呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、爱泼斯坦-巴尔病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、腺病毒、副流感病毒、鼻病毒和人偏肺病毒等。熟悉呼吸道病毒的传播方式及流行病学特征, 针对实体器官移植受者和异基因造血干细胞移植受者这两类人群加强公共卫生教育, 提高移植受者对呼吸道病毒的认知和自我防护能力具有重要意义。此外, 疫苗研发也是防控工作中的重要一环, 但目前许多病毒尚缺乏有效的疫苗来防护。

2 移植受者感染呼吸道病毒的特点

2.1 移植受者感染的常见呼吸道病毒

对于移植受者这类免疫缺陷人群, 流感病毒、新冠病毒、RSV、CMV、EBV、腺病毒、副流感病毒、鼻病毒和人偏肺病毒感染都比较常见。部分呼吸道病毒感染是有季节性的^[1], 比如流感病毒具有典型的季节性, 在北半球通常发生于冬季, 而对于我国南方, 绝大多数发生在冬春季, 但仍有第 2 个小高峰发生在夏季。腺病毒也具有一定季节性, 其可能出现在

春秋两季。RSV、流感流行后, 腺病毒则比较容易出现在冬季。新冠病毒仅仅流行于这几年, 目前还没有把握其季节流行特征。至于其他病毒如副流感病毒、人偏肺病毒、CMV、EBV 及其它冠状病毒大多没有季节性差异, 但处于冬季或者气候变化会增加病毒易感性, 这可能与冷热交替不均存在一定关系。

2.2 常见呼吸道病毒的流行特点

每年的冬春季节属于流感的高发季节, 而 2024 年冬季的流感病毒在多个区域出现不同范围的流行, 这值得高度关注。流感病毒属于正黏病毒科, 为有包膜的负链 RNA 病毒, 根据抗原特性可分为甲型、乙型、丙型和丁型流感病毒。其中, 甲型流感病毒由于宿主广泛和变异性更高, 具有大流行潜力, 近 100 年已造成 4 次全球流感大流行^[2]。据世界卫生组织统计, 全球每年有 29~65 万例因流感病毒感染致呼吸道疾病相关性死亡^[3]。

在甲型流感病毒中, 更值得关注的是高致病性禽流感。禽流感作为动物源性的病毒, 容易流行于每年的冬春季及秋冬季交界时, 易感于饲养家禽或接触家禽的人群。高致病性禽流感的致病性不仅体现在对禽类的严重影响上, 一旦病毒跨越种间屏障感染人类, 可致人类极高的病死率, 这是它与季节性流感的显著性区别。例如, H7N9 亚型禽流感在人群中的病死率可达 30%~40%^[4], 而 H5N1 亚型禽流感则更为凶险, 病死率高达 50%~60%^[5]。此外, 该病毒的病情进展迅速, 患者常迅速发展为重症肺炎, 尤其是在移植受者中。

除了流感病毒, 散发的新冠病毒感染对移植受者的影响同样值得持续关注。自 2019 年底以来, 新冠病毒感染大流行席卷全球。目前, 新冠病毒变异株的致病性和毒力相较原始株明显减弱, 大多数患者预后良好, 但器官移植受者作为新冠病毒感染易感人群, 即使全程接种新冠病毒疫苗, 其感染新冠病毒后住院或死亡的风险依然较高^[6-7]。此外, 新发病毒不断涌现及暴发的不确定性给人类健康带来了新的挑战^[8], 新发病毒不会仅仅局限于现有的命名体系, 而是会不

断出现新的变种和类型，为移植受者这类免疫缺陷人群的呼吸道病毒感染的诊治带来更大的挑战。

2.3 移植受者感染呼吸道病毒后的发病特点

移植受者作为免疫缺陷人群，呼吸道病毒感染的特点包括季节性发病特点较弱、易感性高、临床症状多样化且不典型、病情进展迅速、预后差及易出现并发症等^[9-12]。对于普通人群，呼吸道病毒感染后大多数情况下可能仅导致上呼吸道感染症状，然而，对于移植受者这类免疫缺陷人群，呼吸道病毒感染很可能导致肺炎甚至重症肺炎、呼吸衰竭，同时还可能累及其他系统并导致严重的并发症^[13]。

呼吸道感染后导致气道黏膜屏障受损，因此容易继发细菌感染和（或）真菌感染，如流感病毒感染后容易继发曲霉感染^[14]、新冠病毒感染后容易继发曲霉和毛霉感染^[15]，这值得临床高度关注并警惕。腺病毒感染可致多种临床症状，如发热、急性呼吸道疾病、胃肠炎和结膜炎等，需要注意的是腺病毒感染在移植受者中容易出现重症，腺病毒导致的肺炎在短时间内可能进展为重症肺炎、呼吸衰竭并引起播散性感染，单个或多个器官受累进展为致命性衰竭^[16-18]。

值得关注的是，EBV 和其它呼吸道病毒感染后引发的疾病有所不同。大多数呼吸道感染后导致的疾病表现为呼吸道感染症状或肺炎，属于炎症反应及组织损伤性疾病，而 EBV 感染后更容易导致增殖性疾病，如移植后淋巴组织增殖性疾病（post transplant lymphoproliferative disease, PTLD）。PTLD 从早期的淋巴结异常增生到晚期进展为恶性淋巴瘤，与 EBV 的感染密切相关，这也是移植术后较常见的并发症之一，致死率高达 50% 以上，值得临床关注^[19-20]。另外，新冠病毒、CMV 等感染后通过干扰机体的免疫功能可能诱发慢性排斥反应或移植失功等^[21-22]，尤其是 CMV，不仅通过直接效应导致 CMV 肺炎，而且通过间接效应诱发慢性排斥反应或移植失功，这些特点使得移植受者呼吸道感染诊治更为复杂和困难^[23]。

3 呼吸道病毒感染的诊断

3.1 病原体检测的重要性

呼吸道病毒的检测在医疗实践中占据着举足轻重的地位，其核心价值在于实现疾病的早期诊断，指导临床精准治疗。除此之外，呼吸道病原体的检测和重要性还体现在以下几个方面：（1）通过准确的病原体检测，减少抗生素的不合理使用，避免不必要的药

物不良反应和医疗资源的浪费；（2）在监控新发传染病方面发挥着不可替代的作用，通过持续地病原体检测，能够及时发现并应对这些新出现传染病的威胁，从而保护公众的健康；（3）减少移植受者与周围人群之间的传播和被传播，进一步降低移植受者的感染风险；（4）呼吸道病原体的检测也为探索新的防护方法提供了宝贵的线索。

3.2 分子生物学新技术

近年来，分子生物学新技术的不断涌现为呼吸道病原体的检测带来了革命性的变革。这些新技术不仅提高了检测的准确性和灵敏度，还大大缩短了检测时间，使得病原体检测更加高效和便捷。其中，整合多重聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）的微流体系统技术（如 FilmArray 和 GeneXpert）能够同时检测多种病原体，大大提高了检测效率^[24-26]。芯片技术（如 Verigene System 和 晶芯）利用微阵列芯片对病原体进行快速识别和鉴定，具有高通量和高灵敏度的特点^[27]。基质辅助激光电离解析-飞行时间质谱技术（MALDI-TOF）则通过质谱分析对病原体进行精确鉴定，为临床诊断和治疗提供了有力支持^[28]。傅里叶变换红外光谱技术（FTIR）作为一种新兴的检测方法，能够通过分析病原体的光谱特征进行快速识别，具有操作简便和检测速度快的优点^[29]。随着二代和三代测序技术的不断发展，病原体的基因组能得到深度测序和分析，这为疫情防控和疫苗研发提供更加精准的数据支持。此外，现场快速检测技术如胶体金检测法也为基层医疗机构提供了便捷的检测手段，使得病原体检测更加普及。因此，在冬春季等流感高发季节，移植门诊能通过鼻咽拭子胶体金进行快速筛查病原体，高度疑似者可进一步通过 PCR 或二代测序技术进行检测，兼顾检测的及时性、准确性及灵敏度。

4 呼吸道病毒感染的预防

呼吸道病毒感染的预防原则大同小异，主要包括物理防护和疫苗注射^[30-32]。

4.1 物理防护

物理防护包括：（1）疾病流行期尽量减少外出，尽量不在人群密集和通风不良的场所逗留，避免与感染者或高度疑似者密切接触，接触时应科学佩戴口罩，减少呼吸道感染的风险；（2）避免接触家禽类动物，尽量不与饲养家禽的人密切接触；（3）勤洗手，避免用不洁净的手触摸眼、鼻和口等重要部

位；（4）可使用含氯消毒剂对人腺病毒感染者的环境或物体表面进行消毒；（5）保持室内通风，减少传播风险；（6）移植受者家庭成员（包括幼儿、学龄儿童）或所在幼托机构及学校、单位等有感染病例及密切接触史，建议移植受者与该家庭成员尽量隔离；（7）如果移植受者因怀疑病毒感染而住院，医疗机构应提供单人病房，加强医院感染控制，避免病区内移植受者之间的交叉感染。

4.2 疫苗注射

除了物理防护之外，新型广谱疫苗的应用也是关键一环。建议在移植医师的指导下注射相关疫苗，如流感疫苗、新冠疫苗等^[30, 33]，流感疫苗的最佳接种时机是流感季节开始前。由于流感病毒易变异，每年世界卫生组织都会提供新的疫苗组分。建议在每年 9、10 月份左右接种流感疫苗，以获得最佳的防护效果。如果错过了最佳接种时机，在整个流感季节期间接种也是有益的。目前，四价疫苗已在国内投入使用，覆盖了季节性流感病毒，但仍需持续关注抗原进化情况，不断优化疫苗策略^[34]。今年流感疫苗主要包括 3 种类型：（1）流感减毒活疫苗（三价，鼻喷）；（2）灭活流感疫苗（裂解）（三价/四价，注射）；（3）灭活流感疫苗（亚单位）（三价/四价，注射）。目前多数流感疫苗均属于裂解疫苗，表 1 展示了目前临床应用的 4 种不同特性流感疫苗的优缺点。

针对 RSV 感染的预防包括主动预防（疫苗接种）和被动预防（单克隆抗体）。RSV 疫苗的目标人群主要是儿童、孕妇、老年人^[34]，目前研发的主要类型包括亚单位疫苗、重组载体疫苗、减毒活疫苗和信使 RNA（messenger RNA, mRNA）疫苗等^[35]。已有 30 余种候选 RSV 疫苗进入临床试验阶段^[36]，目前全球获批的 RSV 疫苗包括 AS01E-佐剂 RSV PreF3 OA 疫苗、二价 RSV preF 重组亚单位疫苗和 mRNA-1345 疫苗，主要用于预防 60 岁及以上人群由 RSV 引起

的下呼吸道疾病，尤其是中、重度免疫功能受损患者建议使用^[37]。接种 RSV 疫苗后需重点监测的并发症包括心律失常如房颤、格林-巴利综合征、横贯性脊髓炎或急性播散性脑脊髓炎等^[38]。特异性单克隆抗体是另一种预防 RSV 的有效方式，目前全球上市的 RSV 预防用单克隆抗体主要针对不同靶点，如帕利珠单抗和尼塞韦单抗，前者主要针对 RSV 的融合蛋白（F 蛋白）表位 II 位点，后者针对 RSV 融合前蛋白（pre-fusion, Pre-F）表位 0。目前，尼塞韦单抗在国内已经批准上市，其针对人群为 0~1 岁婴儿，能够有效预防 RSV 引发的下呼吸道感染并减少住院率，且安全性较高^[39-40]，但目前尚缺乏其在普通成人及移植受者 RSV 感染预防中的应用证据。

5 呼吸道病毒感染的治疗策略

移植受者一旦罹患感染，应尽早明确病原体，抢先精准化治疗。

5.1 广谱抗病毒用药

目前，很多呼吸道病毒均缺乏特异的精准靶向抗病毒药物，而利巴韦林（吸入、静脉滴注）作为广谱抗病毒药物，对多种病毒如 RSV、腺病毒、偏肺病毒、汉坦病毒感染后的部分病例均有一定的疗效，表现在可以降低疾病严重性、缩短病程，但缺乏足够的循证医学证据。治疗腺病毒感染的主要药物包括利巴韦林（吸入、静脉滴注）、西多福韦（静脉滴注）和布林西多福韦（静脉滴注），但这些药物均不是针对腺病毒的高特异性靶向抗病毒药物。西多福韦主要用于治疗重症腺病毒肺炎、移植术后免疫缺陷或免疫抑制宿主的腺病毒感染，但其疗效有限且存在明显的肾毒性^[41]，因此，其在移植受者腺病毒感染治疗中的临床应用需要更多的临床研究证据。布林西多福韦是西多福韦的脂质衍生物，与西多福韦相比，其不会在肾小管聚集且无肾毒性，可能成为腺病毒感染的潜在治

表 1 不同特性流感疫苗的优缺点比较

Table 1 Comparison of the advantages and disadvantages of different characteristics of influenza vaccines

疫苗	主要优点	主要缺点
鼻喷流感减毒活疫苗	产生抗体速度快，发挥保护作用快 保护作用持续时间长 可产生黏膜、体液、细胞免疫 对“怕疼”者更友好	价格相对较贵 接种操作较麻烦 接种禁忌多：免疫缺陷、鼻炎发作期不可接种；移植受者谨慎使用，由移植医师评估免疫状态决定是否可以接种
灭活流感疫苗（裂解）	注射方便、反应小 选择多，价格相对便宜	保护期限相对较短
灭活流感疫苗（亚单位）	纯度高、反应小 免疫效果比裂解疫苗强	价格相对较贵

疗药物^[42]，但其具体疗效也有待进一步的临床研究探索。总体来说，绝大多数呼吸道病毒缺乏特异性靶向治疗及预防用药，而针对流感病毒、新冠病毒、CMV 等病毒的研究相对成熟，有对应的特异性靶向预防治疗药物（详见表 2~4）。

5.2 抗流感病毒用药

抗流感病毒药物的发展大致经历了 3 个阶段：（1）阻断病毒进入细胞（如融合抑制剂、M2 离子通道阻滞剂）；（2）抑制病毒释放（如神经氨酸酶抑制剂）；（3）抑制病毒进入细胞核后的基因组复制，以聚合酶抑制剂玛巴洛沙韦为代表，在病毒复制的早期阶段进行阻断，从而有效抑制病毒的复制和增殖^[43-44]。从药理机制分类，主要有 4 类抗流感病毒药物：第 1 类是神经氨酸酶抑制剂，如奥司他韦；第 2 类是血凝素抑制剂，如阿比多尔；第 3 类是 RNA 聚合酶抑制剂，如玛巴洛沙韦；第 4 类是离子通道阻滞剂，如金刚烷胺，因其广泛耐药性，目前已经不再推荐使用。近年来研究显示，和奥司他韦相比，玛巴

洛沙韦有以下两个优点^[45-46]：（1）缓解症状速度更快，病毒载量下降也更快，合并症更少；（2）全程只需口服 1 次，使用便捷，患者依从性高。表 2 详细列出了针对甲型/乙型流感病毒的推荐用药。

5.3 抗新冠病毒用药

针对新冠病毒的小分子药物使用已经较为普遍，如奈玛特韦/利托那韦等^[47]。如果怀疑感染新冠病毒，应尽早应用抗新冠病毒药物进行治疗^[13, 48-49]。表 3 详细列出了国内目前常用的针对新冠病毒的推荐用药。

5.4 抗 CMV 用药

CMV 作为移植受者最常见的机会性感染病毒，相对应的靶向治疗药物较多，包括一线治疗药物（静脉更昔洛韦和口服的缙更昔洛韦）、二线用药（西多福韦和磷钾酸钠），这些药物的作用靶点均针对 CMV-DNA 聚合酶；而新上市的药物莱特莫韦则作用于 CMV 末端酶复合物；马利巴韦作为难治性 CMV 的一线用药，主要作用于 CMV 蛋白激酶^[50]。表 4 详细列出了国内目前常用的针对 CMV 的治疗药物。

表 2 针对甲型、乙型流感病毒的治疗药物与用法用量

Table 2 The therapeutic drugs and dosages for influenza A/B virus

项目	奥司他韦	阿比多尔	玛巴洛沙韦
作用靶点	神经氨酸酶抑制剂	血凝素抑制剂	RNA 聚合酶抑制剂
用药剂量	治疗剂量：75 mg, bid ^① 成人预防：75 mg, qd ^②	0.2 g, tid ^③	体质量 40~80 kg, 单次服用 40 mg; 体质量 >80 kg, 单次服用 80 mg
适用人群	成人和儿童	成人	成人和儿童
药物半衰期	6~10 h	10.5 h	99.7 h
用药疗程	疗程 5 d	疗程 5 d	单次口服给药
肾功能不全患者用药情况	eGFR ^④ >60 mL/min, 75 mg, bid; eGFR 31~60 mL/min, 30 mg, bid; eGFR 10~30 mL/min, 30 mg, qd; 定期血液透析患者, 透析前予 30 mg 起始量, 每次血液透析后给予 30 mg; 腹膜透析患者, 透析前予 30 mg 起始量, 之后每 5 d 给予 30 mg	严重肾功能不全者慎用	eGFR>50 mL/min 的患者中无需调整剂量; 严重肾功能不全患者尚无用药临床数据
肝功能不全患者用药情况	轻中度肝损伤患者无需调整剂量; 重度肝损伤患者慎用	暂无数据	轻中度肝损伤患者无需调整剂量; 重度肝损伤患者慎用
常见不良反应	恶心、呕吐、头痛等, 部分患者可能会出现幻觉、谵妄等	恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高	腹泻、恶心、头痛等, 可引起谵妄、行为异常和幻觉等 乳糖不耐受者慎用;
注意事项	在使用流感减毒活疫苗 2 周内不能服用该药; 服药 48 h 内不应使用流感减毒活疫苗; 三价灭活流感疫苗不影响服药	有窦房结病变或功能不全的患者慎用; 建议在服用阿比多尔 1~2 h 后再服用含铝制剂	避免与乳制品、钙强化饮料、含高价阳离子的泻药、抗酸药或口服补充剂 (如钙、铁、镁、硒或锌) 同服
与移植用药是否存在相互作用	和其它移植用药之间没有显著的相互作用	与唑类抗真菌药物 (CYP3A4 抑制剂) 联用时, 需密切观察阿比多尔潜在的不良反应	和其它移植用药之间没有显著的相互作用

注：①bid 为每日 2 次；②qd 为每日 1 次；③tid 为每日 3 次；④eGFR 为估算肾小球滤过率。

表 3 针对新冠病毒的治疗药物与用法用量

Table 3 The therapeutic drugs and dosages for SARS-CoV-2

项目	来瑞特韦 (乐睿灵)	奈玛特韦/利托 那韦 (paxlovid)	先诺特韦/利托 那韦 (先诺欣)	莫诺拉韦 (利卓瑞)	氢溴酸氦瑞米 德韦 (民得维)	阿兹夫定
作用 靶点	3CL抑制剂	3CL抑制剂	3CL抑制剂	RdRp抑制剂	RdRp抑制剂	RdRp抑制剂
用法 用量	随餐服用400 mg, tid ^① , 连续5 d	空腹或随餐口服, 奈 玛特韦300mg联用利 托那韦 100 mg, 口 服, bid ^② , 连续5 d	需要空腹口服, 750 mg先诺特韦加 100 mg利托那韦, bid, 连续5 d	空腹或随餐口 服, 800 mg, bid, 连续5 d	空腹或随餐口服, bid, 连续5 d; 第1日 (前2次):每次0.6g; 第2~5日(第3~ 10次):每次0.3 g	空腹口服, 5 mg, qd ^③ ; 治疗新型 冠状病毒肺炎时 疗程至多不超过 14 d
DDI ^④ 风 险评估	CYP3A/2C19/OA TP1B3弱效抑制剂, 相关DDI限制少	利托那韦对多种代 谢酶/转运体有影 响, 为强效CYP3A 抑制剂, 相关DDI 限制较多	利托那韦对多种代 谢酶/转运体有影 响, 为强效CYP3A 抑制剂, 相关DDI 限制较多	对代谢酶/转运 体无抑制/诱导 作用, 无相关DDI 限制	对代谢酶/转运体无 抑制/诱导作用或抑 制可能性低, 相关 DDI限制较少	对代谢酶/转运体 的影响未知
医保 分类	A类	B类	A类	B类	A类	A类
医保前 售价	628元/盒	1 890元/盒	630元/盒	1 500元/瓶	630元/瓶	350元/瓶

注: ①tid为每日3次; ②bid为每日2次; ③qd为每日1次; ④DDI为药物与药物的相互作用。

表 4 针对 CMV 的治疗药物与用法用量

Table 4 The therapeutic drugs and dosages for CMV

药物 名称	药物靶点和 作用机制	治疗用量	预防用量	不良反应及注意事项	备注
缬更昔 洛韦	靶向DNA聚合酶, 抑制病毒DNA合成	口服 900 mg, bid ^①	口服 900 mg, qd ^②	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; 更 昔洛韦的前体药物, 口服便捷	抗CMV感染的一线预防及治 疗用药
更昔 洛韦	靶向DNA聚合酶, 抑制病毒DNA合成	静脉滴注 5 mg/kg, q 12 h ^③	静脉滴注 5 mg/kg, qd	主要不良反应为骨髓抑制	抗CMV感染的一线预防及治 疗用药
伐昔 洛韦	靶向DNA聚合酶和 病毒酶, 抑制DNA 聚合酶和病毒酶活性	不推荐	口服 2 g, qid ^④	具有神经毒性; 仅限肾移植受 者; 不推荐用于治疗CMV血症或 CMV病	目前已发表数据仅说明在肾移 植受者预防CMV有临床获 益; 不推荐用于抢先治疗
磷钾 酸钠	靶向DNA聚合酶, 抑制病毒DNA合成	静脉滴注 60 mg/kg, q 8 h ^⑤ 或90 mg/kg, q 12 h	不推荐	骨髓抑制相对较轻, 但肾损害发 生率显著增高; 不推荐用于抢先 治疗	二线治疗药物; 适用于UL- 97基因突变致更昔洛韦耐药的 CMV血症或CMV病的治疗
西多 福韦	靶向DNA聚合酶, 抑制病毒DNA合成	静脉滴注 5 mg/kg 每周 1次(持续2周), 随后2周1次	不推荐	肾毒性高, 骨髓抑制、胃肠道和 眼部损害, 如葡萄膜炎、视网膜 脱离和眼压降低; 糖尿病患者不 推荐使用; 不推荐用于抢先治疗	三线治疗药物; 适用于UL- 97、UL-54基因突变致更昔洛 韦耐药耐药的CMV血症或 CMV病的治疗
莱特 莫韦	靶向CMV DNA末 端酶复合物, 阻止 病毒DNA加工和 包装	不推荐	口服 480 mg, qd	常见不良反应为恶心、呕吐和腹 痛; 肾毒性和骨髓抑制的不良反 应显著降低; 但需要注意药物间 相互作用(他克莫司、西罗莫 司、环孢素、三唑类抗真菌药物)	已经获批成人造血干细胞移植 受者CMV感染的一级预防用 药(国内已经上市); 国外获批用 于肾移植后的CMV感染预防
马利 巴韦	靶向UL97蛋白激 酶, 阻止病毒DNA 合成、衣壳化和衣 壳核出口	口服 400 mg, bid	不推荐	常见不良反应包括味觉异常、恶 心、腹泻、呕吐和疲劳; 可能会 降低更昔洛韦和缬更昔洛韦的抗 病毒活性	国内唯一获批的难治或耐药 CMV感染或CMV病的治疗药 物; 可适用于对一线治疗药物 不耐受患者的抢先治疗
布林西 多福韦	抑制病毒DNA聚合 酶, 阻断病毒DNA 合成	暂无推荐剂量	不推荐	西多福韦的长脂肪侧链衍生物, 相较于西多福韦肾毒性更低	目前注射用布林西多福韦正在 研发中

注: ①bid为每日2次; ②qd为每日1次; ③q 12 h为每12 h 1次; ④qid为每日4次; ⑤q 8 h为每8 h 1次。

目前其他病毒引起的呼吸道感染尚缺乏特效药物,均为广谱的抗病毒药物,如RSV也是引起呼吸道感染的重要呼吸道病毒,尤其是在春季,其主要用药是利巴韦林。副流感病毒尚缺乏特效药,主要以对症支持治疗为主。总体来说,呼吸道病毒感染的诊治策略见图1。

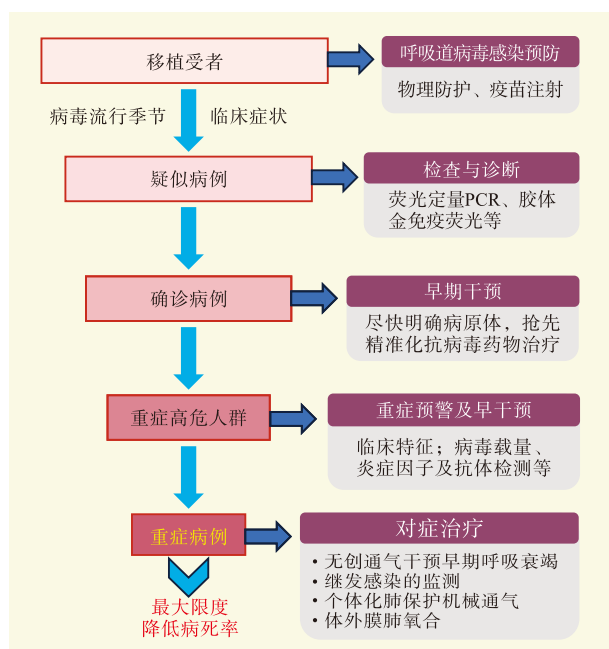


图1 移植受者呼吸道病毒感染的诊治策略

Figure 1 The strategies for diagnosis and treatment of respiratory virus infection in transplant recipients

6 小结与展望

面对呼吸道病毒,移植受者作为感染的高危人群和感染后容易进展为重症的脆弱人群,在预防、诊断和治疗方面均存在一定的特殊性,值得临床关注。其中,预防感染的重要性需高度重视,而一旦罹患感染,需要积极明确病原学,并尽早抢先治疗,警惕并预防其进展为重症。同时,在呼吸道病毒的高发季节应密切关注新发病毒的出现对移植受者的危害。随着医学技术的持续进步与新技术的不断涌现,针对移植受者人群呼吸道病毒感染的诊治策略将变得更加精准高效。

参考文献:

[1] LI Y, REEVES R M, WANG X, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(8): e1031-e1045. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5.

[2] 高福. 流感百年: 推进流感防控和研究全球合作, 中国在行动[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(2): 81-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.001.

GAO F. Centenary of influenza: China's action to strengthen global collaboration in influenza research and control[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34(2): 81-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.001.

[3] DANIELLE IULIANO A, ROGUSKI K M, CHANG H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

[4] LI C, CHEN H. H7N9 influenza virus in China[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(8): a038349. DOI: 10.1101/cshperspect.a038349.

[5] CHAROSTAD J, REZAEI ZADEH RUKERD M, MAHMOUDVAND S, et al. A comprehensive review of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1: an imminent threat at doorstep[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2023, 55: 102638. DOI: 10.1016/j.tmaid.2023.102638.

[6] YAMANAGA S, SHIMATA K, OHFUJI S, et al. Excess mortality in COVID-19-affected solid organ transplant recipients across the pandemic[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(8): 1495-1508. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.03.016.

[7] SEO E, SHIN E C, JUNG M K. SARS-CoV-2 vaccine-elicited immune responses in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Transplant Res*, 2024, 38(4): 247-256. DOI: 10.4285/ctr.24.0062.

[8] GAO G F. From "a" IV to "Z" IKV: attacks from emerging and re-emerging pathogens[J]. *Cell*, 2018, 172(6): 1157-1159. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.025.

[9] ABBAS S, RAYBOULD J E, SASTRY S, et al. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. clinical syndromes and infection prevention principles[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 62: 86-93. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.07.011.

[10] 巨春蓉, 李宁, 邱涛, 等. 器官移植受者新型冠状病毒肺炎的临床特点和疫情期间的管理策略(第1版)[J]. *器官移植*, 2020, 11(2): 185-193. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.02.002.

JU C R, LI N, QIU T, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus pneumonia in organ transplant recipients and management strategy during the epidemic(1st edition)[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(2): 185-193. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.02.002.

[11] 刘雅芬, 王越, 王艳欣, 等. 免疫抑制住院患者流感病毒感染的临床特征及抗病毒治疗分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2023, 16(2): 120-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.02.005.

LIU Y F, WANG Y, WANG Y X, et al. Clinical characteristics and antiviral therapy of influenza in immunosuppressed hospitalized patients[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2023, 16(2): 120-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.02.005.

[12] 巨春蓉, 门同义, 薛武军. 实体器官移植后难治性/耐药性巨细胞病毒感染诊疗进展[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2024, 18(2): 86-92. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2024.02.003.

JU C R, MEN T Y, XUE W J. Progression in diagnosis and treatment of refractory/resistant cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2024, 18(2): 86-92. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2024.02.003.

[13] 巨春蓉, 王梅英, 袁静, 等. 免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识(2023. V2版)[J]. *中国*

- 感染控制杂志, 2023, 22(12): 1411-1424. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234364.
- JU C R, WANG M Y, YUAN J, et al. China expert consensus on diagnosis and treatment strategies of novel coronavirus infection in immunodeficiency population (2023. V2 version)[J]. Chin J Infect Contr, 2023, 22(12): 1411-1424. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234364.
- [14] KOEHLER P, BASSETTI M, CHAKRABARTI A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(6): e149-e162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
- [15] AL-TAWFIQ J A, ALHUMAID S, ALSHUKAIRI A N, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm[J]. Infection, 2021, 49(5): 833-853. DOI: 10.1007/s15010-021-01670-1.
- [16] BINDER A M, BIGGS H M, HAYNES A K, et al. Human adenovirus surveillance - United States, 2003-2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(39): 1039-1042. DOI: 10.15585/mmwr.mm6639a2.
- [17] INAMOTO Y, TAKEDA W, HIRAKAWA T, et al. Adenovirus disease after hematopoietic cell transplantation: a Japanese transplant registry analysis[J]. Am J Hematol, 2022, 97(12): 1568-1579. DOI: 10.1002/ajh.26723.
- [18] STYCZYNSKI J, TRIDELLO G, KNELANGE N, et al. Adenovirus infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(10): 1402-1412. DOI: 10.1038/s41409-024-02361-9.
- [19] DIERICKX D, HABERMANN T M. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults[J]. N Engl J Med, 2018, 378(6): 549-562. DOI: 10.1056/NEJMra1702693.
- [20] ATAMNA A, YAHAV D, HIRZEL C. Prevention of oncogenic Gammaherpesvirinae (EBV and HHV8) associated disease in solid organ transplant recipients[J]. Transpl Int, 2023, 36: 11856. DOI: 10.3389/ti.2023.11856.
- [21] DE ZWART A E S, RIEZEBOS-BRILMAN A, LUNTER G A, et al. Impact of COVID-19 social distancing measures on lung transplant recipients: decline in overall respiratory virus infections is associated with stabilisation of lung function[J]. Eur Respir J, 2022, 60(5): 2200085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2022.
- [22] KAWASHIMA M, MA J, HUSZTI E, et al. Association between cytomegalovirus viremia and long-term outcomes in lung transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2024, 24(6): 1057-1069. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.01.027.
- [23] 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 C R, WEI B, LIAN Q Y, 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.
- [24] MOY A C, KIMMOUN A, MERKLING T, et al. Performance evaluation of a PCR panel (FilmArray® Pneumonia Plus) for detection of respiratory bacterial pathogens in respiratory specimens: a systematic review and meta-analysis[J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2023, 42(6): 101300. DOI: 10.1016/j.accpm.2023.101300.
- [25] RELICH R F, VAN BENTEN K, LEI G S, et al. Determination of the cycle threshold value of the Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV test that corresponds to the presence of infectious SARS-CoV-2 in anterior nasal swabs[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(4): e0390823. DOI: 10.1128/spectrum.03908-23.
- [26] LI J, GAO Z, JIA C, et al. Simultaneous detection of multiple respiratory pathogens using an integrated microfluidic chip[J]. Anal Chem, 2024, DOI:10.1021/acs.analchem.4c00990 [Epub ahead of print].
- [27] HUANG H S, TSAI C L, CHANG J, et al. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(10): 1055-1063. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.018.
- [28] DOERN C D, BUTLER-WU S M. Emerging and future applications of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory: a report of the association for molecular pathology[J]. J Mol Diagn, 2016, 18(6): 789-802. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.07.007.
- [29] BANNUR NANJUNDA S, SESHADRI V N, KRISHNAN C, et al. Emerging nanophotonic biosensor technologies for virus detection[J]. Nanophotonics, 2022, 11(22): 5041-5059. DOI: 10.1515/nanoph-2022-0571.
- [30] 巨春蓉, 何建行, 钟南山. 实体器官移植受者新型冠状病毒感染的预防[J]. 中华器官移植杂志, 2023, 44(4): 197-202. DOI:10.3760/cma.j.cn421203-20230225-00041.
- JU C R, HE J X, ZHONG N S. Preventive strategies for COVID-19 in solid organ transplantation recipients[J]. Chin J Organ Transplant, 2023, 44(4): 197-202. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20230225-00041.
- [31] FILIPPIDIS P, VIONNET J, MANUEL O, et al. Prevention of viral infections in solid organ transplant recipients in the era of COVID-19: a narrative review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022, 20(5): 663-680. DOI: 10.1080/14787210.2022.2013808.
- [32] ZHANG Y, CLARKE S P, WU H, et al. A comprehensive overview on the transmission, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of SARS-CoV-2[J]. J Med Virol, 2023, 95(5): e28776. DOI: 10.1002/jmv.28776.
- [33] HARBOE Z B, MODIN D, GUSTAFSSON F, et al. Effect of influenza vaccination in solid organ transplant recipients: a nationwide population-based cohort study[J]. Am J Transplant, 2022, 22(10): 2409-2417. DOI: 10.1111/ajt.17055.
- [34] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023—2024)[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(10): 1507-1530. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230908-00139.

- Influenza Vaccine Working Group of the National Immunization Technical Working Group. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2023-2024)[J]. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44(10): 1507-1530. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230908-00139.
- [35] MAZUR N I, TERSTAPPEN J, BARAL R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): e2-e21. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2.
- [36] SILVA G S D, BORGES S G, POZZEBON B B, et al. Immune responses to respiratory syncytial virus vaccines: advances and challenges[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(11): 2305. DOI: 10.3390/microorganisms12112305.
- [37] SHAN J, BRITTON P N, KING C L, et al. The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: a systematic review[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15(4): 539-551. DOI: 10.1111/irv.12850.
- [38] BRITTON A, ROPER L E, KOTTON C N, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in adults aged ≥ 60 years: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2024[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024, 73(32): 696-702. DOI: 10.15585/mmwr.mm7332e1.
- [39] MELGAR M, BRITTON A, ROPER L E, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2023[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(29): 793-801. DOI: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
- [40] SIMÕES E A F, MADHI S A, MULLER W J, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(3): 180-189. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00321-2.
- [41] SUN M, LAI H, NA F, et al. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e230023. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023.
- [42] HIWARKAR P, KOSULIN K, CESARO S, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: state-of-the-art and real-life current approach: a position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation[J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(3): e1980. DOI: 10.1002/rmv.1980.
- [43] WINGARD J R. Guarded promise for adenovirus therapy[J]. *Blood*, 2017, 129(14): 1899-1900. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767582.
- [44] 刘雅芬, 高燕. 免疫抑制患者流感病毒感染的抗病毒治疗策略及耐药研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.010.
- LIU Y F, GAO Y. Research progress on antiviral therapy for influenza and drug resistance in immunosuppressed patients[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2022, 15(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.010.
- [45] 成人流行性感胃抗病毒治疗共识专家组. 成人流行性感胃抗病毒治疗专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(11): 641-655. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20220728-00325.
- Expert Group on Consensus for Anti-viral Treatment of Influenza in Adults. Expert consensus on antiviral treatment of influenza in adults[J]. *Chin J Infect Dis*, 2022, 40(11): 641-655. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20220728-00325.
- [46] SHIRLEY M. Baloxavir marboxil: a review in acute uncomplicated influenza[J]. *Drugs*, 2020, 80(11): 1109-1118. DOI: 10.1007/s40265-020-01350-8.
- [47] GOTO T, KAWAI N, BANDO T, et al. Virological and clinical outcomes of influenza outpatients treated with baloxavir, oseltamivir, or laninamivir in the 2023-2024 season[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2024, 18(11): e70042. DOI: 10.1111/irv.70042.
- [48] 中华医学会细菌感染与耐药防治分会, 国家呼吸医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心. 抗新型冠状病毒小分子药物临床应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(20): 1812-1824. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00177.
- Bacterial Infection and Antimicrobial Resistance Prevention and Control Branch of the Chinese Medical Association, National Respiratory Medical Center, National Clinical Research Center of Respiratory Diseases. Expert consensus on the clinical application of oral small-molecule antiviral drugs against COVID-19[J]. *Natl Med J China*, 2024, 104(20): 1812-1824. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00177.
- [49] JU C, WANG M, YUAN J, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment strategies for novel coronavirus infection in immunocompromised populations (2023 edition)[J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(2): e14998. DOI: 10.1111/1756-185x.14998.
- [50] 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 C R, HAO J Q, HE J X, 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.

(收稿日期: 2024-12-10)

(本文编辑: 谢诗韵 鄢加佳)