

来特莫韦预防异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的有效性与安全性分析^Δ

王冉冉^{1,2*}, 李舒悦^{1,3}, 梁然然^{1,4}, 宋献民⁵, 唐原君¹, 高君伟^{1#}(1.上海交通大学医学院附属第一人民医院临床药学科, 上海 200080; 2.上海交通大学医学院附属新华医院临床药学科, 上海 200092; 3.山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院药学科, 太原 030013; 4.山东第一医科大学第二附属医院药学科, 山东泰安 271000; 5.上海交通大学医学院附属第一人民医院血液科, 上海 200080)

中图分类号 R978.7;R551 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)15-1904-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.15



摘要 目的 评估异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后以来特莫韦预防巨细胞病毒(CMV)感染的有效性与安全性。方法 采用回顾性队列研究,纳入2022年8月30日至2024年2月21日在上海交通大学医学院附属第一人民医院血液科接受allo-HSCT的患者为研究对象。移植后28 d内启用来特莫韦预防的患者为试验组(99例),未在28 d内启用来特莫韦预防的患者为对照组(18例)。记录两组患者CMV感染的发生情况和临床特征(包括CMV感染例数、进展为CMV疾病例数、再发CMV疾病、CMV感染的起病时间和治疗时长等)、在移植后120 d内的免疫功能恢复及移植相关并发症(包括CD4⁺和CD8⁺ T细胞恢复情况、EB病毒感染、急性移植物抗宿主病、人疱疹病毒6感染、移植后淋巴细胞增殖性疾病)发生情况、不良事件发生情况,并采用单因素和多因素Cox回归分析探讨CMV感染的影响因素。结果 共纳入117例患者,其中15例发生CMV感染,5例进展为CMV疾病,2例出现了再发CMV疾病。试验组CMV感染率显著低于对照组($P<0.001$),且感染的起病时间明显推迟($P=0.014$)。试验组CD4⁺ T细胞 ≥ 200 个/ μL 的比例显著低于对照组($P=0.022$)。随访期间初步观察到1例患者出现肌酐水平升高,2例患者出现恶心、呕吐症状。多因素Cox回归分析显示,使用大剂量糖皮质激素为CMV感染的风险因素($\text{HR}=6.230, 95\%\text{CI}$ 为1.255~30.926, $P=0.025$),而移植后28 d内启用来特莫韦为保护因素($\text{HR}=0.125, 95\%\text{CI}$ 为0.045~0.348, $P<0.001$)。结论 allo-HSCT后早期启用来特莫韦能显著降低CMV感染率并推迟感染时间,且短期内安全性良好。

关键词 异基因造血干细胞移植;巨细胞病毒感染;来特莫韦;预防;有效性;安全性

Efficacy and safety of letermovir in preventing cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

WANG Ranran^{1,2}, LI Shuyue^{1,3}, LIANG Ranran^{1,4}, SONG Xianmin⁵, TANG Yuanjun¹, GAO Junwei¹(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shanxi Cancer Hospital/Shanxi Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Hospital, Taiyuan 030013, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Taian 271000, China; 5. Dept. of Hematology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of letermovir in preventing cytomegalovirus (CMV) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **METHODS** A retrospective cohort study was conducted, enrolling patients who underwent allo-HSCT at the Department of Hematology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from August 30, 2022, to February 21, 2024. Patients who initiated letermovir prophylaxis within 28 days post-transplantation were assigned to the experimental group (99 cases), while those who did not

initiate letermovir within this period were assigned to the control group (18 cases). The incidence and clinical characteristics of CMV infection (including the number of CMV infection cases, the number of cases progressing to CMV disease, recurrent CMV disease, onset time of CMV infection, and treatment duration), immune function recovery

Δ 基金项目 上海申康医院发展中心重大疾病多中心临床研究项目(No.SHDC2020CR1012B)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wangranran@xinhumed.com.cn

通信作者 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: gjwmhy@163.com

within 120 days post-transplantation, and the occurrence of transplantation-related complications (including CD4⁺ and CD8⁺ T-cell recovery, Epstein-Barr virus infection, acute graft-versus-host disease, human herpesvirus 6 infection, and posttransplant lymphoproliferative disorders) and adverse events were recorded. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to identify factors influencing CMV infection. **RESULTS** A total of 117 patients were included, among whom 15 developed CMV infection, 5 progressed to CMV disease, and 2 experienced recurrent CMV disease. The CMV infection rate in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P<0.001$), and the onset time of CMV infection was significantly delayed ($P=0.014$). The proportion of patients with CD4⁺ T-cell counts ≥ 200 cells/ μL in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P=0.022$). During the follow-up period, elevated creatinine levels were observed in 1 patient, and nausea and vomiting were observed in 2 patients. Multivariate Cox regression analysis revealed that the use of high-dose corticosteroids was a risk factor for CMV infection (HR=6.230, 95%CI of 1.255-30.926, $P=0.025$), while initiating letermovir within 28 days post-transplantation was a protective factor (HR=0.125, 95%CI of 0.045-0.348, $P<0.001$). **CONCLUSIONS** Early initiation of letermovir after allo-HSCT significantly reduces the CMV infection rate and delays the onset of infection, with favorable short-term safety.

KEYWORDS allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; cytomegalovirus infection; letermovir; prevention; efficacy; safety

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)作为治疗多种血液系统恶性疾病的重要手段,为患者带来了显著的生存获益^[1],但由此带来的并发症,尤其是巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染,仍是影响移植成功率和患者预后的重要因素^[2]。allo-HSCT后的CMV感染率较高,且易导致严重的临床后果,如肺炎、肠炎等,甚至可能危及患者生命^[3-4]。既往的防治策略,如抢先治疗或基于风险的预防策略,虽然在一定程度上减少了CMV感染的发生,但仍存在识别感染窗口滞后、高风险患者识别不准确以及药物副作用等问题,限制了其预防效果^[5]。

来特莫韦作为一种新型、高效的抗CMV药物,通过直接抑制CMV的DNA末端酶活性,阻断病毒复制的关键步骤,从而实现对CMV的有效控制^[6]。这一特性使得来特莫韦在allo-HSCT后的CMV感染预防中展现出广阔的应用前景,为临床提供了新的、更为积极的预防策略^[7]。移植后28 d内是CMV再激活的高风险期,临床试验表明,在此窗口期启动预防可更有效地降低CMV感染率及CMV疾病发生率^[8]。

来特莫韦在国际上已被广泛应用于预防allo-HSCT后CMV感染,临床实践证实其可显著降低CMV感染率,且安全性优于传统抗病毒药物^[9],但国内的使用经验及真实世界数据仍相对匮乏。考虑移植方案的区域差异,欧美国家倾向于使用环磷酰胺方案,而国内则以抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)方案为主,2种方案免疫重建的差异可能影响CMV感染率^[10]。另外,中国CMV抗体高阳性率提示接受allo-HSCT的患者可能面临更高的CMV感染风险^[11]。因此,本研究收集并分析来特莫韦用于预防allo-HSCT后CMV感染的临床数据,评估其在患者中的实际应用效果,以期指导临床实践、优化CMV感染预防策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究。本研究的纳入标准:(1)2022年8月30日至2024年2月21日在上海交通大学医学院附属第一人民医院血液科接受allo-HSCT的117例患者;(2)使用来特莫韦作为预防CMV感染药物;(3)年龄 ≥ 18 岁。本研究的排除标准:(1)来特莫韦预防使用时间 < 30 d;(2)CMV-IgG阴性。本研究已获得上海交通大学医学院附属第一人民医院伦理委员会批准(批号:院伦快[2025]093号)。本研究为回顾性研究,所有数据均来源于已有的医疗记录,不涉及对患者的直接干预,伦理委员会同意豁免知情同意。收集电子病历系统中患者的基本信息、症状、病史记录、实验室检查结果、影像学结果以及医嘱等信息。

1.2 分组与治疗方案

预处理阶段:所有患者在造血干细胞回输前9 d至前1 d接受更昔洛韦(武汉普生制药有限公司,0.25 g),5 mg/kg,每12 h给药1次,静脉滴注预防CMV感染。回输后阶段(回输当天起):所有患者均服用来特莫韦[爱尔兰MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine),240 mg],标准剂量为480 mg/d,口服,同时接受环孢素(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,25 mg)治疗的患者调整来特莫韦剂量为240 mg/d,口服。考虑移植后28 d内是CMV感染的高风险期,本研究以造血干细胞回输后28 d为分界点,将受试者分为试验组($n=99$,回输后 ≤ 28 d启用来特莫韦)和对照组($n=18$,回输后 > 28 d启用来特莫韦)。所有患者移植后均接受阿昔洛韦(山东齐都药业有限公司,0.2 g),每次0.4 g,每日3次,口服预防疱疹病毒感染。所有患者一旦出现CMV感染即启用更昔洛韦或膦甲酸钠(武汉大安制药有限公司,250 mL),60 mg/kg,每8 h给药1次,静脉滴注抢先治疗。来特莫韦启用时间指回输后来特莫韦的首次给药时间。

来特莫韦预防疗程指自首次给药至末次给药的时间跨度。

1.3 随访

通过住院、门诊及电话等多种方式进行随访。所有患者末次随访时间均为2024年9月8日,中位随访时间为200 d,随访时间从回输当天开始计算。

1.4 评价指标

1.4.1 CMV感染相关指标

观察所有患者的CMV感染情况,包括CMV感染例数、进展为CMV疾病例数、难治性CMV例数、CMV疾病类型(如肺炎、膀胱炎等)、CMV感染的起病时间、CMV感染的治疗时长等。比较两组患者CMV感染率、起病时间和治疗时长。CMV感染指任何体液或组织分离出CMV或检测到病毒蛋白(抗原)或者核酸。CMV疾病指CMV感染出现全身或某一器官的症状,如视网膜炎、肺炎、膀胱炎等。难治性CMV指经至少2周的标准抗病毒治疗后,临床症状、体征恶化和(或)进展成为CMV终末器官疾病^[12]。CMV感染的起病时间指回输后首次发生CMV感染的时间。CMV感染的治疗时长指CMV感染治疗的疗程。再发CMV疾病指完成前次CMV感染治疗且达到完全缓解(临床症状消失+病毒学清除)后,再次出现符合诊断标准的CMV疾病。再发CMV疾病时间指上述再发CMV疾病的首次诊断时间。

1.4.2 免疫功能恢复及移植相关并发症发生情况

记录所有患者在移植后120 d内的免疫功能恢复及移植相关并发症发生情况,其中免疫功能恢复指CD4⁺和CD8⁺ T细胞恢复情况,移植相关并发症包括EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染、急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD)、人疱疹病毒6(human herpesvirus 6, HHV-6)感染、移植后淋巴细胞增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorders, PTLTD)。比较两组患者免疫功能恢复情况及移植相关并发症的发生率。

1.4.3 安全性

根据常见不良事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0分级,记录以下不良事件的发生情况及严重程度分级(I~II级和≥3级):(1)消化系统——恶心、呕吐;(2)肾功能——血肌酐升高或尿量异常;(3)心血管系统——心动过速;(4)神经系统——头痛、头晕;(5)肝功能——丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶升高;(6)其他——电解质紊乱、骨髓抑制等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计量资料不符合正态分布以M(P₂₅, P₇₅)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数或率(%)表示,采用χ²检验。利用Kaplan-Meier法构建CMV感染率的时间曲

线,并通过Log-Rank检验对比不同组间感染率的差异。运用单因素和多因素Cox回归分析探讨CMV感染的影响因素,以风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间(95%CI)表示。所有统计推断均基于双侧检验,检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 患者的基线资料

试验组和对照组患者的临床基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者基线资料比较

项目	试验组(n=99)	对照组(n=18)	χ ² /Z	P
男性例数/女性例数	63/36	12/6	0.06	0.805
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/岁	45.0(35.0, 58.5)	40.5(37.0, 52.0)	-0.59	0.553
来特莫韦预防疗程[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/d	112(84, 140)	84(56, 140)	-0.95	0.344
来特莫韦预防疗程的患者分布/例(%)			2.93	0.403
30~60 d	21(21.2)	6(33.3)		
>60~90 d	22(22.2)	5(27.8)		
>90~120 d	28(28.3)	2(11.1)		
>120 d	28(28.3)	5(27.8)		
进行allo-HSCT的原因/例(%)			1.61	0.658
AML	35(35.4)	8(44.4)		
ALL	16(16.2)	4(22.2)		
MDS	27(27.3)	4(22.2)		
其他	21(21.2)	2(11.1)		
HLA配型和供者类型/例(%)			0.31	0.858
单倍体	74(74.7)	13(72.2)		
非血缘	13(13.1)	2(11.1)		
其他	12(12.1)	3(16.7)		
预处理方案/例(%)			2.36	0.125
清髓	71(71.7)	16(88.9)		
降低强度	28(28.3)	2(11.1)		
使用大剂量糖皮质激素/例(%)	17(17.2)	6(33.3)	2.52	0.112
大剂量糖皮质激素使用时长[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/d	7.50(5.75, 10.25)	5.50(3.00, 11.50)	-0.86	0.336

AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;HLA:人类白细胞抗原。

2.2 CMV感染的发生情况

117例allo-HSCT患者中,出现CMV感染15例,其中5例进展为CMV疾病[CMV肺炎4例(其中1例为难治性CMV肺炎),CMV膀胱炎2例,其中1例患者同时并发CMV肺炎和膀胱炎],2例患者出现了再发CMV疾病。结果见表2。

试验组99例患者中,启用来特莫韦的中位时间为移植术后第3(0, 11)天,中位预防疗程为112(84, 140)d。7例患者(编号1~7)发生CMV感染,其中2例进展为CMV疾病(1例表现为难治性肺炎),感染的中位起病时间为移植后第120(100, 165)天,未观察到再发CMV感染。对照组18例患者中,启用来特莫韦的中位时间为移植后第42(33, 59)天,中位预防疗程为84(56, 140)d。8例患者(编号8~15)发生CMV感染,其中3例进展为CMV疾病,感染的中位起病时间显著提前至移植后第35(32, 48)天;7例患者(编号8~13、15)感染发生在来特莫韦启用前,1例患者(编号14)发生在启动治疗后;有3例患者(编号11、13、15)启用更昔洛韦或膦甲酸钠抢先

表2 CMV感染患者的临床特征

患者 编号	性别	年龄/ 岁	原发病	来特莫 韦启用 时间	来特莫 韦预防 疗程/d	CMV疾病类型 及难治性	感染的起 病时间	感染的 治疗时 长/d	再发CMV 疾病	再发CMV 疾病时间
1	女	38	AML	第20天	112	/	第120天	10	/	/
2	男	47	ALL	第14天	168	/	第200天	35	/	/
3	男	40	DLBCL	第5天	168	CMV肺炎(难治性)	第113天	18	/	/
4	女	50	ALL	第0天	140	CMV肺炎	第189天	8	/	/
5	女	18	MDS	第3天	112	/	第87天	6	/	/
6	男	43	DLBCL	第0天	56	/	第26天	8	/	/
7	女	65	AML	第0天	140	/	第140天	10	/	/
8	男	39	CML	第55天	84	CMV膀胱炎	第33天	11	CMV膀胱炎	第50天
9	女	62	AML	第192天	112	CMV肺炎、CMV膀胱炎	第55天	31	CMV肺炎	第129天
10	男	41	ALL	第50天	140	/	第35天	7	/	/
11	男	37	AML	第29天	140	/	第28天	6	/	/
12	男	35	AML	第149天	112	CMV肺炎	第34天	28	/	/
13	男	22	ALL	第29天	56	/	第23天	24	/	/
14	男	37	MDS	第32天	84	/	第43天	9	/	/
15	女	42	MDS	第53天	56	/	第53天	8	/	/

CML:慢性髓系白血病;DLBCL:弥漫性大B细胞淋巴瘤;/:无。
治疗后启用来特莫韦二级预防。另外,对照组中有2例患者经历了再发CMV疾病,且2例患者在再发CMV疾病前均未接受来特莫韦治疗。

2.3 两组患者CMV感染率、起病时间和治疗时长比较
试验组患者CMV感染率显著低于对照组($\chi^2=19.03$, $P<0.001$),试验组CMV感染的起病时间相较于对照组明显推迟($Z=-2.43$, $P=0.014$)。结果见表3、图1。

表3 两组患者CMV感染率、起病时间和治疗时长比较

项目	试验组(n=99)	对照组(n=18)	χ^2/Z	P
CMV感染/例(%)	7(7.1)	8(44.4)	19.03	<0.001
CMV感染的起病时间[M(P_{25} , P_{75})]	第120(100,165)天	第35(32,48)天	-2.43	0.014
CMV感染起病时间患者分布/例(%)			6.23	0.026
≤90 d	3(42.9)	8(100)		
>90 d	4(57.1)	0		
CMV感染的治疗时长[M(P_{25} , P_{75})]/d	10(8,14)	11(8,25)	-0.18	0.867

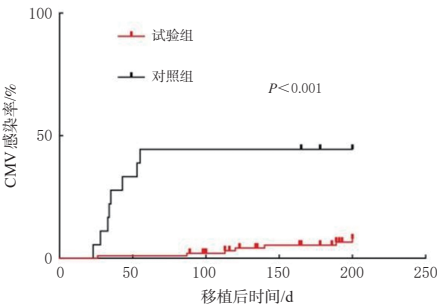


图1 两组患者CMV感染率的Kaplan-Meier分析曲线

2.4 两组患者移植后免疫功能恢复及移植相关并发症发生情况比较

两组患者仅在CD4⁺T细胞恢复方面,组间差异有统计学意义($\chi^2=5.26$, $P=0.022$)。结果见表4。

2.5 安全性结果

根据CTCAE 5.0标准,来特莫韦治疗相关不良事件均为1~2级,其中1例患者出现2级肾功能异常(肌酐升高74%),2例患者出现1级胃肠道反应(恶心、呕吐)。

表4 两组患者免疫功能恢复及移植相关并发症比较

项目	试验组(n=99)	对照组(n=18)	χ^2/Z	P
CD4 ⁺ T细胞恢复情况/例(%)			5.26	0.022
≥200个/μL	12(12.1)	6(33.3)		
<200个/μL	87(87.9)	12(66.7)		
CD8 ⁺ T细胞恢复情况/例(%)			3.24	0.072
≥269个/μL	33(33.3)	10(55.6)		
<269个/μL	66(66.7)	8(44.4)		
EBV感染/例(%)	53(53.5)	10(55.6)	0.03	0.874
PTLD发生/例(%)	12(12.1)	4(22.2)	1.31	0.253
aGVHD发生/例(%)	6(6.1)	2(11.1)	0.61	0.435
HHV-6感染/例(%)	12(12.1)	2(11.1)	0.02	0.903

未观察到≥3级不良事件或治疗相关死亡。

2.6 CMV感染影响因素的Cox回归分析

单因素Cox回归分析结果显示,在评估的多个潜在影响因素中,使用大剂量糖皮质激素(HR=5.190, 95%CI为1.846~14.595, $P=0.002$)、大剂量糖皮质激素使用时长(HR=1.101, 95%CI为1.019~1.190, $P=0.014$)以及移植后28 d内启用来特莫韦(HR=0.116, 95%CI为0.042~0.321, $P<0.001$)是CMV感染的独立影响因素。将单因素分析有统计学意义的指标进行多因素Cox回归分析,结果显示,使用大剂量糖皮质激素(HR=6.230, 95%CI为1.255~30.926, $P=0.025$)和移植后28 d内启用来特莫韦(HR=0.125, 95%CI为0.045~0.348, $P<0.001$)是CMV感染的独立预测因素,前者使感染风险增加6.23倍,而后者可降低87.5%的感染风险。结果见表5。

表5 CMV感染影响的单/多因素Cox回归分析结果

影响因素	B	SE	Wald	HR	95%CI	P
单因素分析						
性别	-0.120	0.527	0.052	0.887	0.316~2.493	0.820
年龄	-0.021	0.017	1.577	0.979	0.948~1.012	0.209
单倍体移植	0.509	0.646	0.622	1.664	0.469~5.900	0.430
使用ATG	-0.813	0.760	1.146	0.443	0.100~1.965	0.284
使用大剂量糖皮质激素	1.647	0.528	9.744	5.190	1.846~14.595	0.002
大剂量糖皮质激素使用时长	0.096	0.039	5.976	1.101	1.019~1.190	0.014
移植后28 d内启用来特莫韦	-2.155	0.520	17.166	0.116	0.042~0.321	<0.001
来特莫韦预防疗程	0.003	0.006	0.281	1.003	0.991~1.016	0.596
CD4 ⁺ T细胞数<200个/μL	-0.163	0.760	0.046	0.850	0.192~3.765	0.830
CD8 ⁺ T细胞数<269个/μL	-0.324	0.527	0.377	0.723	0.257~2.033	0.539
多因素分析						
使用大剂量糖皮质激素	1.829	0.817	5.008	6.230	1.255~30.926	0.025
大剂量糖皮质激素使用时长	-0.033	0.085	0.153	0.967	0.820~1.142	0.695
移植后28 d内启用来特莫韦	-2.083	0.525	15.763	0.125	0.045~0.348	<0.001

3 讨论

近年来,allo-HSCT技术的进步使得移植成功的关键因素已从单纯的移植物植入扩展至移植后并发症的全面防控。其中,CMV感染作为移植后最具威胁的并发症之一,不仅可导致肺炎、膀胱炎、胃肠炎、视网膜炎等多种器官疾病,而且会增加移植失败和患者死亡的概率^[3,13]。本研究聚焦新型抗CMV药物来特莫韦的临床应用,通过系统评估其在预防allo-HSCT后CMV感染中的有效性与安全性,旨在为临床实践提供真实世界数据支持,从而优化移植患者的全程管理策略。

研究显示,在关键性Ⅲ期临床试验中,来特莫韦(38%)相较于安慰剂(61%)显著降低了allo-HSCT后的CMV感染率^[8]。意大利一项真实世界研究显示,移植后立即接受来特莫韦预防100 d,CMV疾病和再发CMV疾病的发生率分别降低了83%和82%^[14-15]。国内马瑞等^[16]研究表明,来特莫韦可有效降低单倍体造血干细胞移植后的CMV感染率至17.6%,且不增加aGVHD、非复发死亡及骨髓抑制的发生风险。本研究中,移植后28 d内启用来特莫韦预防的患者CMV感染率仅为7.1%,进一步证实了移植早期启用来特莫韦预防的有效性。早期干预策略可有效减少患者免疫系统尚未充分恢复阶段的CMV高复制风险,从而降低感染率及其相关并发症。随访期间,试验组患者未发生CMV二次感染,而对照组记录了2例再发CMV疾病,这表明移植后早期启用来特莫韦可能具有预防病毒二次激活的潜力。此外,对照组有1例患者(编号14)在来特莫韦预防启动后11 d发生CMV感染,作者推测预防性治疗的延迟启动使患者在接受治疗前已暴露于CMV感染风险中,即便启动预防,体内潜伏的病毒可能在免疫重建尚未完善以及预防措施效力不足时被激活,最终导致感染。对于对照组中已发生CMV感染的3例患者(编号11、13、15),采用来特莫韦作为二级预防措施,并与膦甲酸钠、更昔洛韦等传统抗CMV药物联合应用。来特莫韦的引入有效控制了病毒载量,减轻了病毒对宿主细胞的潜在损害,并抑制病毒复制,预期能够降低肺炎、膀胱炎等CMV疾病的严重程度,优化患者临床预后^[17-18]。

本研究发现,移植早期启用来特莫韦后,CMV感染中位起病时间显著推迟。鉴于移植初期为免疫重建的敏感与关键阶段^[19],来特莫韦的这一效应减少了该时期骨髓抑制性抗CMV治疗药物的过度暴露,为免疫系统提供了充分的恢复与强化时间窗口,促进了早期免疫防御机制的逐步增强,从而有效提升了机体对抗CMV等病原体的能力。相反,有研究表明,来特莫韦可能会延迟接受allo-HSCT患者的CMV特异性细胞重建^[15],因为CMV抗原暴露的减少减缓了CMV诱导的免疫反应,这可能有助于降低aGVHD风险。但在本研究中,作者未观察到来特莫韦对aGVHD发生率有影响。然而,这种免疫重建的延迟也可能引发总体免疫恢复的滞后,其对长期预后的潜在复杂影响仍需进一步深入探究。

CD4⁺ T细胞的恢复对于维持免疫系统的整体功能至关重要,其有助于增强机体对病毒的抵抗力和清除能力,当CD4⁺ T细胞数<200个/ μ L时,机会性感染增加^[20]。因此,在来特莫韦的预防性治疗过程中,CD4⁺ T细胞的恢复也可能对预防效果产生影响。本研究中试验组患者在移植后120 d内CD4⁺ T细胞 \geq 200个/ μ L的比例显著降低,进一步证实早期启用来特莫韦在患者免疫力尚未完全恢复阶段具有强有力的预防效果,且来特

莫韦的预防性应用可能不完全依赖于患者自身的CD4⁺ T细胞恢复水平,而是通过其独特的抗病毒机制有效降低了感染风险,从而强化了其在临床免疫抑制状态下的应用价值。

以往研究显示,allo-HSCT后CMV感染率存在显著差异(18%~85%)^[21-26],这一差异主要受患者年龄、aGVHD预防方案、大剂量糖皮质激素使用、免疫重建状态及CMV预防措施等多种因素影响^[4]。本研究通过多因素Cox回归分析发现,大剂量糖皮质激素显著的免疫抑制作用增加了CMV感染风险,提示临床应严格评估糖皮质激素的使用指征和剂量。本研究结果还显示,移植后早期(\leq 28 d)启用来特莫韦预防可降低CMV感染风险,这与国内外研究结果一致^[7-8],进一步证实了来特莫韦在allo-HSCT后CMV一级预防中的重要作用。

本研究观察到的来特莫韦相关不良事件包括1例肌酐水平升高和2例恶心呕吐症状,这些个例并未对来特莫韦的整体安全性构成威胁。但现有3例不良事件的报告仅提供初步安全性信号,未来需要更大样本量、更长随访时间的研究来确定该药完整的安全性特征。

本研究还存在以下局限性:(1)虽然本研究结果表明对照组相较于试验组CMV感染率高,且CMV感染的中位起病时间较短,但由于对照组样本例数较少,结果的稳健性可能会受到一定影响。(2)来特莫韦在中国大陆地区的上市时间相对较短,可收集的真实世界病例数有限,限制了对不同患者群体(如年龄、性别、基础疾病等)中来特莫韦疗效和安全性的差异进行深入分析。未来需要积累更多的临床经验和数据,并开展设计良好的临床研究,以更准确地评估来特莫韦在不同使用方案下的疗效和安全性。(3)来特莫韦对非复发死亡率、aGVHD和生存率等长期预后指标的影响尚缺乏充分评估,这些指标与患者临床结局和生活质量密切相关。

综上所述,allo-HSCT后早期启用来特莫韦能显著降低CMV感染率并推迟感染时间,且短期内安全性良好。

参考文献

- [1] WU L N, WU Y B, SHI J M, et al. Survival and late mortality among patients who survived disease-free for 2 years after stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2023, 202(3): 608-622.
- [2] SUN Y Q, MA R, HUANG X J. Optimizing the treatment of cytomegalovirus infection in allo-HSCT recipients[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023, 19(2): 227-235.
- [3] GIMÉNEZ E, TORRES I, ALBERT E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT): a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis[J]. Am J Transplant, 2019, 19(9): 2479-2494.
- [4] HUANG Y C, HSIAO F Y, GUAN S T, et al. Ten-year epidemiology and risk factors of cytomegalovirus infec-

- tion in hematopoietic stem cell transplantation patients in Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2024, 57 (3) : 365-374.
- [5] QIU Y L, ZHANG Y J, TENG M M, et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness analysis of antiviral agents for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Transplantation*, 2024, 108(4):1021-1032.
- [6] RUSSO D, SCHMITT M, PILORGE S, et al. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(2):e127-e135.
- [7] KIM E S. Letermovir: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(1):147-152.
- [8] MARTY F M, LJUNGMAN P, CHEMALY R F, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25):2433-2444.
- [9] OHMOTO A, FUJI S. Letermovir for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: tips and notes for effective use in clinical practice[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2024, 22(4):169-178.
- [10] MASSOUD R, GAGELMANN N, FRITZSCHE-FRIEDLAND U, et al. Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2022, 107(4):857-867.
- [11] ZUHAIR M, SUZANNE A SMIT G, WALLIS G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(3):e2034.
- [12] YONG M K, SHIGLE T L, KIM Y J, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy series: #4-cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(12):957-967.
- [13] SOLANO C, VÁZQUEZ L, GIMÉNEZ E, et al. Cytomegalovirus DNAemia and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis from the Spanish Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy Group[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(1):258-271.
- [14] MALAGOLA M, POLLARA C, POLVERELLI N, et al. Advances in CMV management: a single center real-life experience[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:534268.
- [15] ZAMORA D, DUKE E R, XIE H, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2021, 138(1):34-43.
- [16] 马瑞,何云,王慧芳,等. 来特莫韦预防单倍体造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(7):826-832.
- [17] EINSELE H, LJUNGMAN P, BOECKH M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2020, 135(19):1619-1629.
- [18] PÉREZ A B, SANTOS BRAVO M, VIDAL-VERDÚ E, et al. Real-life experience in two cases of secondary prophylaxis with letermovir for CMV infection in solid organ transplantation[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(6):e0163023.
- [19] OGONEK J, KRALJ JURIC M, GHIMIRE S, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:507.
- [20] ROGERS R, SAHARIA K, CHANDORKAR A, et al. Clinical experience with a novel assay measuring cytomegalovirus (CMV)-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cell immunity by flow cytometry and intracellular cytokine staining to predict clinically significant CMV events[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):58.
- [21] GAO X N, LIN J, WANG L J, et al. Risk factors and associations with clinical outcomes of cytomegalovirus reactivation after haploidentical versus matched-sibling unmanipulated PBSCT in patients with hematologic malignancies[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(8):1883-1893.
- [22] CHANG Y J, WANG Y, XU L P, et al. Haploidentical donor is preferred over matched sibling donor for pretransplantation MRD positive ALL: a phase 3 genetically randomized study[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):27.
- [23] CHANG Y J, WU D P, LAI Y R, et al. Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: a multicenter, open-label, randomized controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29):3367-3376.
- [24] ZHANG Y Y, MO W J, ZUO Y Y, et al. Comparable survival outcome between transplantation from haploidentical donor and matched related donor or unrelated donor for severe aplastic anemia patients aged 40 years and older: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(3):e13810.
- [25] YE H T J, YANG C I, HUANG C T, et al. Revisit of the association between cytomegalovirus infection and invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-world analysis from a high CMV seroprevalence area[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(4):408.
- [26] TONG J, SUN Z M, LIU H L, et al. Risk factors of CMV infection in patients after umbilical cord blood transplantation: a multicenter study in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(6):695-703.

(收稿日期:2025-02-12 修回日期:2025-06-15)

(编辑:舒安琴)