

## 肾移植术后巨细胞病毒感染的研究进展\*

肖培<sup>1</sup> 徐正红<sup>1</sup> 芦幸<sup>1</sup> 杨红枝<sup>1△</sup>

〔摘要〕 潜伏的巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)活化或新的 CMV 感染,多发生在肾移植术后的第二和第四个月之间,是移植术后的常见并发症之一,从而对机体造成直接或间接的影响。本文针对肾移植术后 CMV 感染和 CMV 病的危险因素、临床表现、诊断以及防治方面做一简要综述。

〔关键词〕 肾移植;巨细胞病毒感染

〔中图分类号〕 R692 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1001-1420(2012)10-0796-05

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)也称人疱疹病毒 5 型(human herpes virus 5, HHV-5),是一种表面有脂质包膜,长度约为 230 kb 的线状双链 DNA 病毒,属  $\beta$  疱疹病毒亚科,具有种属特异性。CMV 感染是指能在宿主的体液或组织标本中分离出 CMV 或检测出 CMV 蛋白或核酸<sup>[1]</sup>,可以分为原发感染、潜伏感染和复发感染。CMV 可以感染人身体的任何器官,最常易感的器官包括血液、大脑、肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胃、结肠以及眼睛等。潜伏感染是指病毒基因组存在,但不产生病毒,不生成活动性蛋白产物。在器官移植术后受者在接受免疫抑制剂的治疗等因素的作用下,潜伏的病毒可被激活、复制,进入活动性感染期。活动性 CMV 感染时,CMV 可侵入器官并引起相应的临床症状,如伴随发热、全身乏力、白细胞减少、血小板减少的病毒样症状或组织侵袭性疾病<sup>[2]</sup>,即为 CMV 病。

CMV 感染是器官移植包括实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后常见和重要的并发症。CMV 对实体器官移植受者产生直接或间接的影响,其中包括:移植器官排斥反应、移植器官和受者的生存率降低、易于发生机会性感染和恶性肿瘤等<sup>[3]</sup>。肾移植是将供肾者的一个健康的肾脏植入患者(肾受者)右下腹的髂窝内的肾脏替代疗法,可以使患者摆脱血液透析。肾移植术后患者易受到移植排斥反应、病毒和细菌感染等威胁。CMV 感染多发生在肾移植术后的 2~4 个月,其中 CMV 感染性肺炎是肾移植术后常见肺部并发症之一,且易并发细菌、真菌二重感染,极易发展为急性呼吸窘迫综合征及呼吸功能衰竭,是受者早期死亡的主要原因之一。既往的研究表明肾移植术后 CMV 感染率为变化差异较大<sup>[4]</sup>,CORDERO 等<sup>[5]</sup>报道在肾移植术后 3 个月之内,CMV 感染率高达 55%,CMV 病致死率为

11%,同时也有证据表明 CMV 感染也是诱发慢性移植肾肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)的重要原因<sup>[6]</sup>。因此,本文针对肾移植术后 CMV 感染的危险因素、临床表现、诊断以及防治方面做一简要综述。

## 1 肾移植术后诱发 CMV 感染的危险因素

肾移植术后的 CMV 感染,可能同受者免疫状态、移植排斥反应、血清 CMV 阳性等有关。

## 1.1 术前透析及术后各种免疫抑制剂的应用

AOBOTT 等<sup>[7]</sup>的研究发现,肾移植前透析时间超过 6 个月、新型免疫抑制剂霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)维持治疗、移植排斥反应的发生,均是 CMV 病的危险因素。免疫抑制剂的种类和剂量也可影响肾移植术后感染 CMV 病的发生率和严重程度,例如:环孢菌素(cyclosporine)、抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte antibody)等免疫抑制剂可显著增加肾移植术后感染 CMV 病的风险,而西罗莫司(sirolimus)、巴利昔单抗(basiliximab)、达克隆单抗(daclizumab)等尚未发现具有显著增加 CMV 病的风险证据<sup>[8]</sup>。

## 1.2 移植肾排斥反应

肾移植术后急性排斥反应与 CMV 感染密切相关。急性排斥反应诱发的免疫刺激导致 TNF- $\alpha$ 、转录激活因子如 NF- $\kappa$ B 的大量释放和活化,诱导 CMV 从潜伏期转换为活化期<sup>[9]</sup>。同时肾移植术后 CMV 的感染可以引发血管损伤,产生与 HLA-DR 或 MHC-I 型抗原具有同源性的抗原,促进粘附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,继而激发炎细胞,诱导排斥损伤<sup>[10]</sup>。

## 1.3 肾移植供者(D)和受者(R)的 CMV 血清学状态

肾移植供者(D)和受者(R)的 CMV 血清学状态也可影响肾移植术后感染 CMV 的风险,D+/R- 发生移植术后感染 CMV 的危险性最高。在肾移植术后的前 3 个月,如果没有采取抗 CMV 防治措施,40%~58% 的 D+/R- 血清学型受者会发生 CMV 病<sup>[11]</sup>。D-/R+ 和 D+/R+ 的危险性中等,但是 D+/R+ 易引起受者继发性 CMV 感染。相对而言,D-/R- 引起受者发生 CMV 感染的机

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号 3100142)

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院基础医学院病原生物学系(武汉,430030)<sup>△</sup> 审校者

通信作者:杨红枝, E-mail: macy. yang88@gmail. com

会很低,感染率小于 1%。受者接受阳性供者血清输血也可以增加 CMV 感染机会。

#### 1.4 年龄

器官移植供者年龄大,也是易发 CMV 感染的因素之一<sup>[12]</sup>。

### 2 肾移植术后 CMV 感染的临床表现

当机体免疫功能正常时,CMV 在感染细胞内复制水平低下,以一种潜伏整合状态存在,可持续终身而无任何并发症,较少出现明显的临床症状。当机体免疫功能尤其是在肾移植术后患者接受免疫抑制药物的治疗时,机体细胞免疫功能受到抑制,使潜伏的 CMV 被重新激活。当病毒持续高水平的复制时,引起 CMV 活动性感染,发生有严重临床症状的 CMV 病,直接或间接地影响移植术后患者的预后。

#### 2.1 CMV 感染引起的直接表现

表现为 CMV 综合征(中等 CMV 滴度)或组织侵袭性疾病(高等 CMV 滴度)。CMV 综合征主要以发热、非典型淋巴细胞增多、中性粒细胞减少或血小板减少、全身疲乏不适症状为主<sup>[8]</sup>,部分患者可出现肾肌酸酐增多、咳嗽、腹泻腹痛、呼吸困难等临床表现<sup>[5]</sup>。KUTE 等<sup>[12]</sup>的研究表明,76.2% 的术后感染 CMV 的肾移植受者会出现发热、心神不宁的临床症状,52.3% 的术后感染 CMV 的肾移植受者会发生白血球减少症的症状。高等滴度 CMV 引起的组织侵袭性疾病可导致 CMV 肺炎、胃肠道疾病、CMV 肝炎、胰腺炎、脑炎、视网膜炎、CMV 心肌炎、关节炎、膀胱炎、皮肤黏膜疾病<sup>[9]</sup>。在组织侵袭性疾病中,胃肠道疾病最常见,常表现为腹痛、腹泻,部分严重的溃疡可引起胃肠道大出血或穿孔<sup>[13]</sup>。

#### 2.2 CMV 感染引起的间接表现

主要表现为移植受者对 CMV 长期低水平复制的免疫应答而引起的损害,它与高水平 CMV 病毒血症无直接关系<sup>[3]</sup>。间接表现具有多样性,如移植肾急性或慢性排斥、CAN、移植肾间质纤维化、急性肾小球肾炎、恶性肿瘤等。在 CMV 感染后的免疫抑制状态下,Epstein Barr 病毒相关的移植后淋巴细胞增生病(posttransplantation lymphoproliferative disorders, PTLTD)和其他的机会性感染(真菌、细菌和二次病毒感染)的危险性增加。HODSON 等<sup>[14]</sup>发现,肾移植术后感染 CMV 也是导致受者动脉粥样硬化的独立危险因素。

### 3 CMV 感染的诊断方法

因为不同器官的移植以及检测标本的不同,所以目前临床上对 CMV 感染的检测尚没有标准化的检测值<sup>[15]</sup>。在肾移植术前,对器官供者和受者的血清标本检测 CMV 抗原、抗体,可以判断术前器官移植供者和受者的血清学状态,预测术后

CMV 感染的概率。在接受肾移植术后,可在一定的时间内依据抑制受者病毒血症、抗原血症、CMV DNA、CMV RNA 或肾脏穿刺组织病理学以及免疫学等方法对受者是否感染 CMV 进行诊断。

#### 3.1 传统的病毒培养

组织活检或体液标本在成纤维细胞中 36℃ 培养 1~3 周,观察细胞病变细胞肿大变圆、核变大及核、胞浆内出现嗜酸性包涵体,可作为 CMV 感染的初步诊断。虽然病毒在细胞培养中增殖缓慢,检测周期长,但组织标本中嗜酸性巨细胞包涵体的检测目前被认为是诊断 CMV 病的金标准。

#### 3.2 Shell vial 培养技术

标本接种于成纤维细胞单层并离心,24~48 小时后应用单克隆抗体检测 CMV 复制时产生的即刻早期抗原。此法最好应用于组织标本、尿液或呼吸道液体,但因其灵敏度相对较低(<50%),适合白细胞的检测。

#### 3.3 CMV 低基质磷酸化蛋白(pp65)抗原检测

pp65 抗原是在白细胞内 CMV 复制早期表达的一种结构蛋白,其定量检测水平与 CMV 病毒血症及 CMV 感染的严重程度密切相关。CMV pp65 抗原血症在活动性 CMV 感染出现症状前的几天至一周出现阳性,其敏感性和特异性均高,具有快速、准确、简便、灵敏度高的特点。目前常应用免疫荧光、免疫过氧化物酶染色、流式细胞术对外周血白细胞中 CMV pp65 抗原进行快速检测和定量,可以早期检测出 CMV 活动性感染,指导预防性抗 CMV 治疗。

肾移植术后患者外周血浆 CMV pp65 的检测同 CMV DNA 的定量 PCR 连用是监测受者术后是否感染 CMV 的有效诊断方法,并且可以指导 CMV 感染的临床治疗,以及应用更昔洛韦治疗期间 CMV 病毒量的监测<sup>[16]</sup>。

#### 3.4 CMV 血清中 CMV 抗体(IgG 和 IgM)

ELISA 法目前用于器官移植供者和受者的常规检测,也是肾移植供者或受者是否感染 CMV 的诊断方法。ELISA 检测主要是评估受者移植术后发生 CMV 感染的危险性,适用于早期感染和流行病学调查。CMV IgG 反映的是既往感染,CMV IgM 反映的是原发感染或活动性感染。因为在肾移植术后 CMV 感染受者接受免疫抑制剂的治疗,体内抗体延迟产生,IgM 的检测会产生假阴性,所以 CMV IgG 的特异性优于 CMV IgM。

#### 3.5 CMV DNA PCR (Polymerase Chain Reaction)

此法高灵敏度,快捷,可定性或定量的检测出 CMV 的病毒载量,但特异性较差。病毒载量与 CMV DNA 成正比例并与 CMV 病的发展有直接关系,因此 CMV PCR 可以作为临床上高危患者预

防 CMV 病优先治疗预防方案的诊断方法。LIU 等<sup>[17]</sup>应用基于 SYBR Green I 的实时 PCR 法还可以检测出 CMV 的耐药突变基因。

### 3.6 晚期抗原 CMV pp67 mRNA 检测

CMV pp67 是 CMV 晚期 mRNA 编码的基质表层蛋白,仅在活动性感染时表达,因此 CMV pp67 mRNA 的检测可以作为活动性 CMV 疾病的诊断方法<sup>[18]</sup>。与 CMV DNA 不同,CMV RNA 更直接地反映了 CMV 在组织标本中的生物活性,提供了病毒转录活性的信息,这在健康携带者中几乎检测不到。

### 3.7 免疫学试验

CMV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞对 CMV 的活化起着重要的作用<sup>[19]</sup>。通过胞内细胞因子干扰素  $\gamma$  染色和流式细胞术检测 CMV 特异性的 T 细胞应答,可以预测器官移植术后受者是否感染 CMV,以及指导临床上预防 CMV 感染和 CMV 感染患者的抢先治疗<sup>[20]</sup>。

### 3.8 肾脏穿刺组织活检

肾脏穿刺对移植受者具有损伤性,目前使用较少。

## 4 肾移植术后 CMV 感染的防治

针对 CMV 的防治措施主要有 3 种:预防、抢先治疗和显性 CMV 病的治疗。目前有 5 种许可的治疗 CMV 感染的药物:更昔洛韦(ganciclovir)、缙更昔洛韦(valganciclovir,更昔洛韦的缙氨酸酯形式)、西多福韦(foscarnet)、膦甲酸(cidofovir)和福米韦生(fomivirsen)。高剂量的阿昔洛韦(acyclovir)和伐昔洛韦(valaciclovir,阿昔洛韦前体药物)也已被用于移植受者的 CMV 预防,但不能用于急性 CMV 疾病的治疗<sup>[21]</sup>。与福米韦生作为反义寡核苷酸直接作用于 CMV 即刻早期基因不同,膦甲酸、西多福韦等药物直接或间接作用于 CMV DNA 聚合酶。马立巴韦、CMX001、青蒿琥酯等新的抗 CMV 药物正处于临床试验阶段<sup>[22]</sup>,目前尚无临床常规应用的疫苗。

### 4.1 CMV 感染的预防

目前有三种 CMV 疾病的预防策略:①对 R<sup>-</sup>使用无 CMV 感染的异体移植物和血液制品,从而最小化 CMV 原发感染的危险性。缺点是限制了供者的来源。②预防接种和/或增强 CMV 特定的细胞介导的免疫(CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 淋巴细胞),目前仍处于研发阶段。③有 CMV 新发感染或复活迹象时,应用抗病毒药物预防病毒复制,大量的临床研究正集中于这一具有预防性或治疗性的领域:①普遍预防或非选择性预防:在移植后的最初几个月里,对所有移植患者不管是否有 CMV 感染的危险,都应用抗病毒药物作为预防。②选择性预防:排除低危患者,例如:D<sup>-</sup>/R<sup>-</sup>患者、病情稳定者、

不复杂的 D<sup>-</sup>/R<sup>+</sup>肾或肝移植受者,针对高危患者,主要包括:D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>和外周血 CD4<sup>+</sup>计数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低者,进行预防。上述肾移植受者常规口服更昔洛韦 3 g/d 或静脉注射更昔洛韦 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,或口服缙更昔洛韦 900 mg/d,伐昔洛韦 8 g/d,对预防 CMV 有效<sup>[23]</sup>。既往研究表明,缙更昔洛韦预防性治疗的疗程延长为 6 个月可以降低晚期 CMV 感染的发生率,HU-MAR 等<sup>[24]</sup>研究比较了 326 例 D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>肾移植患者预防 100 天和 200 天的结果,CMV 病的发生率由 36.8%下降至 16.1%。然而,也有数据表明,尽管缙更昔洛韦预防性治疗的疗程延长为 6 个月,晚期 CMV 感染的发生率仍较高<sup>[25]</sup>。因此,肾移植人群中的高危患者最适预防性治疗方案还需进一步的探究。

### 4.2 CMV 感染的抢先治疗

肾移植术后定期动态监测 CMV 滴度或 CMV pp65 抗原,一旦检测出 CMV 的最早信号,在症状出现前便开始进行抗 CMV 治疗,从而阻止无症状的 CMV 感染向显性 CMV 病的发展。抢先治疗可以降低药物剂量和毒性,然而现在由于缺乏统一的诊断标准,对于优先治疗的最佳起始剂量没有确定。抢先治疗推荐用于中、低危患者如:D<sup>-</sup>/R<sup>+</sup>、D<sup>-</sup>/R<sup>-</sup>。抗 CMV 治疗,首选更昔洛韦。一般为静脉注射更昔洛韦 5 mg/kg,1 天 2 次,或口服缙更昔洛韦 900 mg,1 天 2 次,直到病毒血症消失<sup>[23]</sup>。WITZKE 等<sup>[26]</sup>调查发现,相对于缙更昔洛韦,肾移植受者,尤其是 D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>的患者口服缙更昔洛韦能更显著的降低 CMV 感染和 CMV 病发生,预防治疗效果更显著。低剂量缙更昔洛韦预防治疗 3 个月后接着进行抢先治疗,一方面有效延期 CMV 感染,另一方面病毒耐药性没有增加,使得继发的感染更易于处理<sup>[27]</sup>。抢先治疗后晚发型 CMV 病较少见,可能同低水平病毒血症使得 CMV 特异性免疫重建有关<sup>[28]</sup>。

### 4.3 显性 CMV 病治疗

一旦出现显性 CMV 病,需立即调整或减少甚至停用免疫抑制剂,同时应积极应用抗 CMV 药物治疗。目前常规的治疗方案为:静脉注射更昔洛韦 5 mg/kg 或口服缙更昔洛韦 900 mg,1 天 2 次,根据受者肾功能进行调节<sup>[8]</sup>,疗程持续 2~4 周。对于部分口服药物胃肠道吸收困难或伴随严重甚至威胁生命的疾病的受者,静脉注射更昔洛韦优于口服缙更昔洛韦;疗程结束后,根据临床特征考虑是否进行 1~3 个月疗程的二次预防<sup>[23]</sup>。CMV 肺炎患者在抗 CMV 治疗的同时,可根据临床经验应用抗细菌、真菌药物治疗,加强静脉注射免疫球蛋白、补充维生素、微量元素等营养支持治疗以及连续性血液净化等辅助治疗。同时要积极调整给氧方式,

改善机体缺氧状态。

#### 4.4 耐药 CMV 的治疗

过度免疫抑制的高危移植受者延长的抗病毒治疗,潜在地促进了更昔洛韦耐药的 CMV 病在临床治疗中的发生。耐药 CMV 的治疗方案目前尚没有统一的标准,常用的替代药物有膦甲酸、西多福韦、CMV 高免疫球蛋白和来氟米特(lefumomide)等<sup>[29]</sup>。目前研究发现,CMV 耐药主要与 UL97 和 UL54(CMV-DNA 聚合酶基因)突变有关。UL97 突变时,更昔洛韦特异性耐药;UL54 突变时,更昔洛韦和其他抗 CMV 药物交叉耐药。UL97 大量突变时(>5 倍增加的更昔洛韦耐药),首选膦甲酸;UL97 少量突变时,可以继续应用高剂量的更昔洛韦(5~10 mg/kg,1 天 2 次),同时监测 UL54。UL97 和 UL54 同时突变时,推荐应用膦甲酸<sup>[2]</sup>。但膦甲酸的肾毒性限制了其在临床的应用。

#### 4.5 CMV 的疫苗

虽然目前没有疫苗用于临床 CMV 疾病的治疗,但部分 CMV 疫苗,包括减毒活疫苗、DNA 疫苗、亚单位疫苗、重组病毒疫苗等,正处于不同的研发阶段。CMVgB vaccine,CMVgB/MF59,VCL-CB01,ALVAC-pp65,VCL-CT02 等疫苗正在健康人群和抑制患者中做早期临床实验<sup>[30]</sup>。2009 年一项研究表明,CMV 糖蛋白 B 佐剂疫苗能够降低了孕产妇和先天性 CMV 感染<sup>[31]</sup>。在 CMV 血清阳性的造血干细胞移植试验中表明,编码 CMV pp65 和 CMV 表面主要糖蛋白的 DNA 疫苗 VCL-CB01 能增强 T 细胞免疫应答<sup>[32]</sup>。糖蛋白 B 和 pp65 抗原疫苗可产生 T 细胞应答和中和抗体。动物实验证明,编码糖蛋白 B 和多个 CMV 表位的复制缺陷型腺病毒嵌合疫苗在小鼠体内中能够产生强大的细胞免疫应答和中和抗体<sup>[33]</sup>。

目前一种新的抗病毒药物十六烷丙氧基西多福韦(CMX001)对人 CMV 感染的预防治疗已进入临床 II 期试验<sup>[34]</sup>。人巨细胞病毒抑制剂 AIC246 通过靶向 CMV DNA 末端酶复合体,阻断感染的 CMV 颗粒的形成和释放;对于多种药物耐受和多种器官 CMV 感染的患者有很好的疗效<sup>[35]</sup>。2011 年,AIC246 由欧盟委员会指定为孤儿药,并已进入临床 II b 期试验,具有很好的发展前景。

综上所述,肾移植术后应根据受者临床表现和应用灵敏的检测手段,积极采取防治措施,从而起到保护移植肾功能,提高受者存活率的目的。尽管预防和抢先治疗对降低肾移植术后 CMV 感染有显著的效果,但目前抗 CMV 药物存在毒性时间长、效力低、生物利用度差、易耐药等缺点。因此,对于移植术后 CMV 疾病发生的机制和新药的研究有待进一步探索。

#### 参考文献

- [1] LJUNGMAN P, GRIFFITHS P, PAYA C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34: 1094-1097.
- [2] KOTTON C N, KUMAR D, CALIENDO A M, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. Transplantation, 2010, 89: 779-795.
- [3] FISHMAN J A, EMERY V, FREEMAN R, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo[J]. Clin Transplant, 2007, 21: 149-158.
- [4] WEIKERT B C, BLUMBERG E A. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3 Suppl 2: S76-86.
- [5] CORDERO E, CASASOLA C, ECARMA R, et al. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors[J]. Transplant Proc, 2012, 44: 694-700.
- [6] 唐斌,吕培燕,许风英,等.肾移植术后巨细胞病毒感染对受者远期肾功能的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(8):1588-1591.
- [7] AOBOTT K C, HYPOLITE I O, VIOLA R, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States[J]. Ann Epidemiol, 2002, 12: 402-409.
- [8] DE KEYZER K, VAN LAECKE S, PEETERS P, et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58: 118-126.
- [9] REISCHIG T. Cytomegalovirus-associated renal allograft rejection: new challenges for antiviral preventive strategies[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8: 903-910.
- [10] TOLKOFF-RUBIN N E, FISHMAN J A, RUBIN R H. The bidirectional relationship between cytomegalovirus and allograft injury[J]. Transplant Proc, 2001, 33: 1773-1775.
- [11] ARTHURS S K, EID A J, PEDERSEN R A, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46: 840-846.
- [12] KUTE V B, VANIKAR A V, SHAH P R, et al. Post-renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors[J]. Transplant Proc, 2012, 44: 706-709.
- [13] FAURE-DELLA CORTE M, SAMOT J, GARRIGUE I, et al. Variability and recombination of clinical human cytomegalovirus strains from transplantation recipients[J]. J Clin Virol, 2010, 47: 161-169.
- [14] HODSON E M, JONES C A, WEBSTER A C, et

- al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants; a systematic review of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2005, 365: 2105–2115.
- [15] MARCHETTI S, SANTANGELO R, MANZARA S, et al. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants[J]. *New Microbiol*, 2011, 34: 157–164.
- [16] PIIPARINEN H, HELANTERÄ I, LAPPALAINEN M, et al. Quantitative PCR in the diagnosis of CMV infection and in the monitoring of viral load during the antiviral treatment in renal transplant patients[J]. *J Med Virol*, 2005, 76: 367–372.
- [17] LIU J B, ZHANG Z. Development of SYBR Green I-based real-time PCR assay for detection of drug resistance mutations in cytomegalovirus[J]. *J Virol Methods*, 2008, 149: 129–135.
- [18] WATTAI C, JOSHI S, GUPTA A, et al. The pp67 mRNA assay in treatment and monitoring of cytomegalovirus disease in renal transplant patients in India[J]. *Transpl Infect Dis*, 2004, 6: 90–92.
- [19] LEE S, PARK J B, KIM E Y, et al. Monitoring of cytomegalovirus-specific CD8<sup>+</sup> T-cell response with major histocompatibility complex pentamers in kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43: 2636–2640.
- [20] KOTTON C N. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6: 711–721.
- [21] MERCORELLI B, LEMBO D, PALÙ G, et al. Early inhibitors of human cytomegalovirus: state-of-art and therapeutic perspectives[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131: 309–329.
- [22] 高陈, 彭龙开. 肾移植术后巨细胞病毒感染的诊断和防治进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2011, 38(2): 172–176.
- [23] HUMAR A, SNYDMAN D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 Suppl 4: S78–86.
- [24] 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: 1228–1237.
- [25] HELANTERÄ I, KYLLÖNEN L, LAUTEN-SCHLAGER I, et al. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10: 2026–2032.
- [26] WITZKE O, HAUSER I A, 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: 61–68.
- [27] VAN DER BEEK M T, BERGER S P, VOSSSEN A C, 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: 320–326.
- [28] MONTEJO M, PORTO M, CARMON O, et al. Prophylactic therapy with valganciclovir in high-risk (cytomegalovirus D+/R-) kidney transplant recipients: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42: 2947–2949.
- [29] EID A J, RAZONABLE R R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation[J]. *Drugs*, 2010, 70: 965–981.
- [30] RAZONABLE R R. Immune-based therapies for cytomegalovirus infection[J]. *Immunotherapy*, 2010, 2: 117–130.
- [31] PASS R F, ZHANG C, EVANS A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1191–1199.
- [32] SCHLEISS M R. VCL-CB01, an injectable bivalent plasmid DNA vaccine for potential protection against CMV disease and infection[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11: 572–578.
- [33] ZHONG J, RIST M, COOPER L, et al. Induction of pluripotent protective immunity following immunisation with a chimeric vaccine against human cytomegalovirus[J]. *PLoS One*, 2008, 3: e3256.
- [34] LANIER R, TROST L, TIPPIN T, et al. Development of CMX001 for the Treatment of Poxvirus Infections[J]. *Viruses*, 2010, 2: 2740–2762.
- [35] KAUL D R, STOEIBEN S, COBER E, et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11: 1079–1084.

(收稿日期: 2012-07-30)