

# 异基因造血干细胞移植后带状疱疹病毒感染的危险因素分析

秦菁, 张素平, 李丽, 张然, 彭英楠, 高思雨, 范金鹏, 边志磊, 万鼎铭

https://doi.org/10.12307/2023.728

投稿日期: 2022-10-09

采用日期: 2022-11-23

修回日期: 2022-12-22

在线日期: 2023-01-09

中图分类号:

R457; R318; R55

文章编号:

2095-4344(2023)33-05292-06

文献标识码: B

## 文章快速阅读: 血液病患者异基因造血干细胞移植后发生带状疱疹病毒感染的分析

研究对象:

654例首次行异基因造血干细胞移植后患者

研究方法:

回顾性分析异基因造血干细胞移植后发生带状疱疹病毒感染的危险因素

研究结论:

年龄、原发病、移植后合并巨细胞病毒感染是发生带状疱疹的危险因素, 可预防性应用抗病毒药物并延长其使用时间或应用丙种球蛋白提高机体免疫力

文章特点一

异基因造血干细胞移植后发生带状疱疹病毒感染危险因素高的患者, 提前干预治疗可提高患者生活质量。

## 文题释义:

**异基因造血干细胞移植:** 是指对患者进行全身照射、大剂量化疗和免疫抑制剂预处理后, 将健康供者的造血干细胞移植入患者体内, 使之重建正常造血和免疫功能并治愈原发疾病, 其中健康供者包括亲缘供者和骨髓库或脐血库的非血缘供者。

**带状疱疹:** 是一种影响神经和皮肤的感染性疾病, 由水痘-带状疱疹病毒引起, 由于呈带状分布, 故而称为带状疱疹, 常发生于身体一侧, 表现为沿着周围神经成簇分布的水疱, 伴有疼痛, 常发生于胸部、腰腹部、背部, 严重时累及内脏产生全身播散性疱疹。

## 摘要

**背景:** 异基因造血干细胞移植是根治多种血液系统疾病的重要甚至唯一手段, 移植后带状疱疹病毒感染严重影响患者的生活质量。

**目的:** 探讨血液病患者行异基因造血干细胞移植后发生带状疱疹病毒感染的危险因素, 旨在降低异基因造血干细胞移植后带状疱疹病毒感染的发生率及减轻其发病的严重程度。

**方法:** 回顾性分析2016年11月至2021年6月于郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心行异基因造血干细胞移植的654例血液病患者的临床资料, 探究患者接受异基因造血干细胞移植后发生带状疱疹感染的相关因素。

**结果与结论:** 654例异基因造血干细胞移植后患者中共有66例发生带状疱疹病毒感染, 发病率为10.1%, 带状疱疹病毒患者的中位年龄为21.5岁(4-62岁), 发病的中位时间为移植后149 d(19-1 179 d), 主要表现为区域性皮肤疱疹, 其中7例发生带状疱疹性脑炎, 17例发生带状疱疹后神经痛, 1例患者右耳失聪。相关治疗措施包括更昔洛韦凝胶局部应用、喷昔洛韦等抗病毒治疗、丙种球蛋白提高免疫功能、减停免疫抑制剂等, 治疗的中位时间为11 d(3-38 d), 疱疹均结痂或好转。异基因造血干细胞移植后带状疱疹病毒感染的发生与年龄( $\chi^2=7.816, P=0.005$ )、预处理方案中是否使用氟达拉滨( $\chi^2=5.004, P=0.025$ )、是否合并巨细胞病毒感染( $\chi^2=5.983, P=0.014$ )、原发病类型( $\chi^2=4.860, P=0.027$ )有关, 与移植类型、干细胞来源等无关。带状疱疹病毒感染是异基因造血干细胞移植后的常见并发症, 多发生于移植后1年内, 具有发病危险因素的患者应注意及时防治, 预防性应用抗病毒药物可降低带状疱疹病毒感染的发生率。

**关键词:** 异基因造血干细胞移植; 水痘-带状疱疹病毒; 并发症; 感染; 预防

## Analysis of risk factors for varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Qin Jing, Zhang Suping, Li Li, Zhang Ran, Peng Yingnan, Gao Siyu, Fan Jinpeng, Bian Zhilei, Wan Dingming

Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Qin Jing, Master candidate, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Zhang Suping, Attending physician, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Qin Jing and Zhang Suping contributed equally to this article.

**Corresponding author:** Wan Dingming, MD, Professor, Chief physician, Master's supervisor, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心, 河南省郑州市 450052

第一作者: 秦菁, 女, 1997年生, 河南省商丘市人, 汉族, 郑州大学在读硕士, 主要从事血液病与造血干细胞移植的基础和临床研究。

共同第一作者: 张素平, 女, 1986年生, 河南省禹州市人, 汉族, 主治医师, 主要从事血液病与造血干细胞移植的临床诊治。

通讯作者: 万鼎铭, 教授, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心, 河南省郑州市 450052

https://orcid.org/0000-0002-8623-5956(秦菁); https://orcid.org/0000-0003-4931-3596(万鼎铭)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(82170211), 项目负责人, 边志磊; 河南省高等学校重点科研项目计划(20A320021), 项目负责人, 张然

引用本文: 秦菁, 张素平, 李丽, 张然, 彭英楠, 高思雨, 范金鹏, 边志磊, 万鼎铭. 异基因造血干细胞移植后带状疱疹病毒感染的危险因素分析[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(33):5292-5297.



**Abstract**

**BACKGROUND:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an important or even the only method to cure a variety of hematological diseases. Herpes zoster virus infection after transplantation seriously affects the quality of life.

**OBJECTIVE:** To explore the risk factors of varicella-zoster virus infection in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, in order to reduce the incidence of varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the severity of the disease.

**METHODS:** Clinical data of 654 patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from November 2016 to June 2021 were retrospectively analyzed to explore the related factors of the varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**RESULTS AND CONCLUSION:** 66 of the 654 patients developed varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, and the morbidity was 10.1%. The average age of patients who infected with varicella-zoster virus was 21.5 (4–62) years old, and the average time of varicella-zoster virus infection was 149 days (19–1 179 days). The main manifestations were regional skin herpes, including 7 cases of herpes zoster encephalitis, 17 cases of post herpetic neuralgia, and 1 case of right ear deafness. The main treatments were topical use of ganciclovir gel, intravenous infusion of penciclovir, application of immunoglobulin to improve immune function and reduce the dosage of immunosuppressant. The median time of treatment was 11 days (3–38 days), and the herpes was scabbed or improved. Incidence of varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was related to age ( $\chi^2=7.816, P=0.005$ ), whether fludarabine was used in the pretreatment scheme ( $\chi^2=5.004, P=0.025$ ), whether there was cytomegalovirus infection ( $\chi^2=5.983, P=0.014$ ), and the primary diseases ( $\chi^2=4.860, P=0.027$ ). It was not related to the type of transplantation and the source of stem cells. The varicella-zoster virus infection is a common complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. It usually occurs within one year after transplantation. Patients with risk factors should pay more attention to prevention and treatment. Preventive application of antiviral drugs can reduce the incidence of varicella-zoster virus infection.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; varicella-zoster virus; complication; infection; prevention

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 82170211 (to BZL); the Major Scientific Research Project of Henan Provincial Universities, No. 20A320021 (to ZR)

**How to cite this article:** QIN J, ZHANG SP, LI L, ZHANG R, PENG YN, GAO SY, FAN JP, BIAN ZL, WAN DM. Analysis of risk factors for varicella-zoster virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(33):5292-5297.

## 0 引言 Introduction

目前, 异基因造血干细胞移植是根治多种恶性血液病、非恶性血液病及遗传性疾病的重要甚至唯一手段<sup>[1]</sup>。感染患者移植相关死亡最常见和最重要的因素之一, 预处理方案中使用放疗、化疗以及移植后免疫重建延迟和免疫抑制剂的应用均可导致患者免疫功能低下, 常见病病原体包括细菌、真菌、病毒等<sup>[2]</sup>。水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 是异基因造血干细胞移植后常见的感染病原体, 该病毒是较为独特的人类疱疹病毒, 人是其唯一的自然宿主, 初次感染该病原体后, 表现为水痘, 随后病毒潜伏于人体神经节, 当机体免疫功能低下时, 潜伏于神经节神经元的病毒可再度活化, 产生带状疱疹的症状, 疱疹症状多较典型, 表现为皮疹, 皮疹出现前通常具有感觉过敏及异常、烧灼感或瘙痒等前驱症状, 皮疹主要出现在该神经支配的皮肤区域内, 多见于胸部, 其次是腰部、颈部、颅部、骶部, 可伴有多个并发症, 如带状疱疹后遗神经痛、运动麻痹、眼部带状疱疹等<sup>[3-7]</sup>。一般情况下, 感染表现为局部皮肤症状, 但在免疫功能低下的患者中, 可能会累及内脏, 甚至发生其他继发性感染<sup>[8-10]</sup>。有研究表明, 在造血干细胞移植后的患者中, VZV 感染不仅可诱导移植抗宿主病的发生, 而且可引起全身播散性病毒感染, 发生播散性带状疱疹时, 在受累神经节区域节段性损害以外的部位也可出现症状, 表现为水疱、红斑丘疹、囊泡或脓疱, 甚至通过血液传播累及全身器官, 表现为脑炎、肺炎、肝炎等, 该情况一旦发生, 死亡率超过 50%, 可严重影响患者移植后的生活质量<sup>[11-13]</sup>。ERARD 等<sup>[14]</sup>通过回顾性队列研究发现, 大多数带状疱疹病例多发生于造血干细胞移植后的 1 年内。因此, 异基因造血干细胞移植后 12 个月内建议预防性应用阿昔洛韦等抗病毒治疗, 可显著降低移植后带状疱疹的发生率<sup>[15]</sup>。若未预防性应用抗病毒药物, 移植后 1 年内有 20%–53% 的患者可能会发生 VZV 感染<sup>[16-18]</sup>。为寻找行异基因

造血干细胞移植后患者发生 VZV 感染的危险因素, 对于可能发生 VZV 感染的患者进行提前干预, 从而提高其生活质量, 该研究对 654 例首次行异基因造血干细胞移植治疗患者的临床资料进行分析, 现报道如下。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性分析临床病例资料。

1.2 时间及地点 2016 年 11 月至 2021 年 6 月在郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心首次接受异基因造血干细胞移植的患者。

1.3 对象 共 654 例患者纳入研究, 其中男性 406 例, 女性 248 例。疾病类型: 重型再生障碍性贫血 196 例, 急性髓系白血病 221 例, 急性淋巴细胞白血病 151 例, 骨髓增生异常综合征 55 例, 非霍奇金淋巴瘤 31 例。移植前均对患者进行常规全身检查, 所有患者皮肤均完好、无异常。移植类型: 单倍体相合移植 253 例, 同胞全相合移植 270 例 (其中 1 例为同卵孪生), 非血缘相合移植 131 例。干细胞来源: 外周血干细胞移植 566 例, 外周血 + 骨髓移植 54 例, 外周血 + 脐血移植 18 例, 其他移植 16 例, 包括脐血移植 11 例、外周血 + 骨髓血 + 脐血 4 例和骨髓 + 脐血 1 例。

该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和郑州大学第一附属医院对研究的相关伦理要求 (医院伦理批件号 2020-KY-222, 审批时间 2020-06-24)。实施治疗的医疗机构符合《三级综合医院评审标准》的资质要求。

**纳入标准:** ①患者符合再生障碍性贫血及恶性血液病诊断标准<sup>[19]</sup>; ②首次接受异基因造血干细胞移植; ③年龄 < 65 岁。

**排除标准:** ①接受自体造血干细胞移植; ②非首次接受异基因造血干细胞移植; ③患者合并任一严重脏器功能障碍 (如心脏、肾脏、肝脏、脑等); ④患者存在精神心理障碍,

无法配合治疗。

### 1.4 方法

**1.4.1 预处理方案** 根据移植类型及原发病的不同而有差异, 亲缘全相合移植采用“改良 BUCY2”方案, 无关供者全相合移植或亲缘单倍体移植采用“改良 BUCY2+ 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白”方案, 重型再生障碍性贫血多采用“氟达拉滨、环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白”方案。

**1.4.2 移植抗宿主病的预防** 移植抗宿主病的预防方案因造血干细胞的来源不同而有差异。全相合方案以环孢素 A+吗替麦考酚酯+短疗程甲氨蝶呤为主; 非血缘或单倍体移植患者于此方案基础上于-4 d 至-2 d 按 2.5 mg/(kg·d) 加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。发生移植抗宿主病时应用甲泼尼龙 1.0-2.0 mg/(kg·d)、巴利昔单抗 20 mg 于+1 d, +3 d, +8 d, +15 d 给药 1 次等治疗。

**1.4.3 病毒感染的预防** 预防性应用更昔洛韦 5 mg/(kg·d) 抗病毒治疗, 于移植前-9 d 至-3 d 或-2 d 静脉输注。造血干细胞回输后+2 d, +9 d 输注丙种球蛋白 400 mg/(kg·d) 提高患者免疫力, 造血功能恢复后口服阿昔洛韦预防性抗病毒治疗。

**1.5 主要观察指标** 主要观察终点为移植后患者首次出现带状疱疹的发生率。次要观察终点为移植后患者生存率, 移植后 EB 病毒、巨细胞病毒感染情况, II-IV 度急性移植抗宿主病发生情况及原发病复发情况。急性移植抗宿主病分级采用改良的 Glucksberg 分级标准<sup>[20-21]</sup>。观察方式主要采用住院查阅病历随访, 特殊患者采用电话随访, 随访截止时间为 2021-11-23。

**1.6 统计学分析** 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析处理, 定量资料采用中位数(范围)表示, 定性资料采用 n/% 表示, 分类变量分析采用卡方检验或 Fisher 精确检验, 多因素相关分析采用二元 Logistic 回归方程。检验标准  $\alpha=0.05$ (双侧),  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。采用 GraphPad Prism 9.0 进行生存分析。文章统计学方法已经通过郑州大学医学院生物统计学专家审核。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 共纳入 654 例患者, 参加试验患者均进入结果分析。

**2.2 试验流程图** 见图 1。

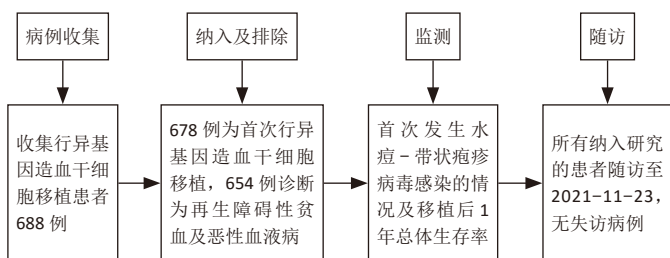


图 1 | 试验流程图

Figure 1 | Flow chart of the trial

**2.3 VZV 感染发生率及影响因素分析** 654 例患者中有 66 例发生带状疱疹病毒感染, 发病率为 10.1%, 其中男 43 例, 女 23 例; 发病中位年龄为 21.5 岁(4-62 岁)。66 例患者中, 年龄 < 14 岁有 10 例; 合并巨细胞病毒血症 38 例; 预处理方案中应用氟达拉滨 6 例; 再生障碍性贫血 12 例, 急性髓系白血病 25 例, 急性淋巴细胞白血病 20 例, 骨髓增生异常综合征 6 例, 非霍奇金淋巴瘤 3 例。异基因造血干细胞移植后 VZV 感染发生率与年龄、预处理方案中是否应用氟达拉滨及基础疾病的良恶性有关 ( $P < 0.05$ ), 也与移植后是否感染巨细胞病毒有关 ( $P < 0.05$ )。与复发、移植方式、干细胞来源及预处理方案中是否应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白等无关, 结果见表 1。在多因素分析中, VZV 感染的发生与是否合并巨细胞病毒感染有关, 结果见表 2。

表 1 | 异基因造血干细胞移植后患者发生带状疱疹病毒感染的单因素分析 (n/%)

Table 1 | Univariate analysis of varicella-zoster virus infection in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

相关因素	VZV 组	无 VZV 组	$\chi^2$ 值	P 值
年龄			7.816	0.005
≥ 14 岁	56/84.8	401/68.2		
< 14 岁	10/15.2	187/31.8		
性别			0.294	0.587
男性	43/65.2	363/61.7		
女性	23/34.8	225/38.3		
良恶性疾病			4.860	0.027
再生障碍性贫血	12/18.2	184/31.3		
恶性疾病	54/81.8	404/68.7		
是否复发			2.511	0.110
是	10/15.2	53/9.0		
否	56/84.8	535/91.0		
是否感染 CMV			5.983	0.014
是	38/57.6	246/41.8		
否	28/42.4	342/58.2		
是否感染 EBV			0.001	0.978
是	13/19.7	115/19.6		
否	53/80.3	473/80.4		
预处理方案中是否应用 ATG			0.077	0.782
是	47/71.2	409/69.6		
否	19/28.8	179/30.4		
预处理方案中是否应用 TBI			2.350	0.125
是	7/10.6	34/5.8		
否	59/89.4	554/94.2		
预处理方案中是否应用 FLU			5.004	0.025
是	6/9.1	121/20.6		
否	60/90.9	467/79.4		
干细胞来源			4.382	0.177
外周血	63/95.5	503/85.5		
外周血+骨髓	3/4.5	51/8.7		
外周血+脐血	0/0.0	18/3.1		
其他	0/0.0	16/2.7		
移植类型			0.816	0.665
单倍体	24/36.4	229/38.9		
全相合	26/39.4	244/41.5		
非血缘	16/24.2	115/19.6		
是否发生 II-IV aGVHD			0.501	0.479
是	10/15.2	110/18.7		
否	56/84.8	478/81.3		

表注: VZV 为水痘-带状疱疹病毒; CMV 为巨细胞病毒; EBV 为 EB 病毒; ATG 为兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白; TBI 为全身照射; FLU 为氟达拉滨; aGVHD 为急性移植抗宿主病



表 2 | 异基因造血干细胞移植后发生带状疱疹病毒感染的多因素分析

Table 2 | Multivariate analysis of varicella zoster-virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

相关因素	OR 值	95% 置信区间	P 值
是否感染巨细胞病毒	0.523	0.311-0.880	0.015
年龄	0.492	0.231-1.046	0.065
良性疾病	0.763	0.365-1.594	0.471
是否应用氟达拉滨	1.662	0.622-4.442	0.311

2.4 发病时间 发病的中位时间为 149 d(19-1 179 d), 在 66 例 VZV 患者中, 1 年内有 51 例 (77.3%) 发生 VZV 感染, 2 年内有 62 例 (93.9%) 发生 VZV 感染, 3 年内有 65 例 (98.5%) 发生 VZV 感染, 最长发病时间为 1 179 d。

2.5 临床表现 多数患者发病前可有局部皮肤的持续性疼痛, 后出现成簇水疱, 继而出现粟粒大小斑丘疹, 常沿一侧周围神经分布, 后发展为晶莹透亮的水疱。66 例中 13 例发生于头颈或颜面部, 8 例为全身泛发性疱疹, 41 例发生于胸腰腹及会阴处, 4 例发生于四肢。有 7 例患者发生带状疱疹性脑炎, 17 例患者发生带状疱疹后神经痛, 多数患者后遗神经痛随时间延长逐渐减轻, 1 例患者右耳失聪。

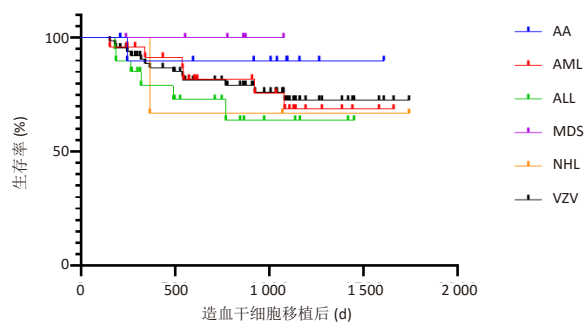
2.6 治疗情况 ①局部治疗: 应用更昔洛韦眼用凝胶或重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶局部外用涂抹, 水疱较大者碘伏消毒后予以抽吸疱液; ②抗病毒治疗: 静脉输注阿糖腺苷、喷昔洛韦或膦甲酸钠, 或口服阿昔洛韦治疗, 合并巨细胞病毒感染者可应用更昔洛韦治疗; ③支持治疗: 66 例中有 40 例予以静脉输注丙种球蛋白 400 mg/(kg·d) 提高免疫力; ④对症治疗: 有明显神经痛者给予止痛药物及甲钴胺等营养神经治疗, 合并感染者给予相应的抗感染治疗。

2.7 造血重建及植入情况 66 例患者均获造血重建。①粒细胞植入标准: 连续 3 d 中性粒细胞  $> 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ ; ②血小板植入标准: 脱离血小板输注的情况下, 连续 7 d 血小板  $> 20 \times 10^9 L^{-1}$ , 中性粒细胞植入中位时间为 13 d(9-25 d), 血小板植入中位时间为 13.5 d(6-32 d)。患者血型转为供者型, 患者染色体及嵌合均为供者型。

2.8 预后 所有患者治疗后均出现水疱干瘪结痂, 病情逐渐好转至痊愈, 原疱疹部位遗留色素沉着斑, 部分患者遗留疱疹后神经痛, 治疗的中位时间为 11 d(3-38 d)。有 1 例患者因发生带状疱疹感染而失聪。在 66 例患者中, 有 14 例死亡, 其中 8 例死于原发病复发, 4 例死于真菌感染, 1 例死于肝脏及肠道 IV 度移植物抗宿主病, 1 例死于脓毒血症。如图 2 所示, VZV 组患者 1 年生存率为 87%, 2 年生存率为 81%, 3 年生存率为 73%。在恶性疾病中, 骨髓增生异常综合征患者预后最佳, 急性淋巴细胞白血病预后最差, 生存率因原发病不同而各有不同。

### 3 讨论 Discussion

随着异基因造血干细胞移植的广泛应用, 目前对于移植后并发症的诊疗水平已显著提高, 但移植后 VZV 感染仍是其



图注: AA 为再生障碍性贫血; AML 为急性髓系白血病; ALL 为急性淋巴细胞白血病; MDS 为骨髓增生异常综合征; NHL 为非霍奇金淋巴瘤; VZV 为水痘-带状疱疹病毒

图 2 | 异基因造血干细胞移植后带状疱疹患者总体生存率及各亚组患者生存率

Figure 2 | Overall survival rate and subgroup survival rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in varicella-zoster virus group

免疫功能低下时期常见的病毒感染类型, 严重者可累及内脏甚至危及生命<sup>[5, 18, 22]</sup>。该研究结果显示 654 例患者中有 66 例发生 VZV 感染, 其发病率为 10.1%, 低于既往报道的 13%-55%<sup>[16]</sup>。首先, 这可能与移植前预处理过程中预防性静脉应用抗病毒药物、移植后输注丙种球蛋白有关, 预防性应用更昔洛韦可减少异基因造血干细胞移植后 VZV 感染的发生, 输注丙种球蛋白可提高其自身免疫力。其次, 可能为病情较轻, 就诊于当地医院或门诊, 院外规律口服抗病毒药物而未住院治疗, 导致部分数据缺失, 未进行分析而致发病率低。最后, 可能因为该研究中 VZV 感染的诊断主要依靠典型临床症状, 多数患者未行相关实验室检查, 导致带状疱疹临床表现不典型的患者漏诊。

移植前预处理及移植后免疫抑制剂的使用等均可致免疫功能严重受损甚至发生重症免疫缺陷, 移植后患者免疫细胞及亚群数量的重建只是免疫重建的一部分, 其数量的恢复通常需要 1 年时间, 功能的恢复甚至会需要更久<sup>[23-24]</sup>。因此, 移植后 1 年内易发生 VZV 感染, 且多数发生于移植后 2-10 个月<sup>[1, 25]</sup>。在该研究结果中, VZV 发病的中位时间为 149 d(19-1 179 d), 移植后 1 年的发病率为 7.8%, 低于既往文献报道, 这可能与移植后预防性应用抗病毒药物有关。HAN 等<sup>[26-27]</sup>的研究结果表明, 移植后未口服阿昔洛韦的患者 VZV 感染发生率为 33%-41%, 而口服阿昔洛韦的患者 VZV 感染的发生率可降至 20%-32%。因此指南建议行异基因造血干细胞移植的患者, 移植后应预防性应用抗病毒药物至少 1 年<sup>[18, 28-29]</sup>, 同时应注意其药物不良反应及耐药性的发生, 从而减少 VZV 感染的发生率。LIZZI 等<sup>[30]</sup>、OH 等<sup>[31]</sup>报道的带状疱疹脑炎症状较重, 表现为精神状态改变、幻觉、呕吐, 在该研究中, 患者主要表现为头痛、头晕、发热、呕吐、精神差, 均伴有皮肤带状疱疹表现, 及时应用抗病毒药物、甘露醇脱水后症状均逐渐减轻。在该研究结果中, 虽然没有患者因发生 VZV 感染而死亡, 但该疾病会影响患者生活质量, 66 例患者中有 1 例右耳失聪, 有 1 例因发生移植物抗宿主病

而死亡,发生移植物抗宿主病前患者感染全身播散性带状疱疹,这可能是由于VZV能够感染未成熟的树突状细胞并将病毒转移到T淋巴细胞,导致T淋巴细胞激活,继而导致各种淋巴因子的释放,从而引起移植物抗宿主病<sup>[15-16, 32]</sup>。在该研究中,患者发生带状疱疹时行细胞亚群检查病例数较少,所以未将其进行风险因素分析。虽然该患者全身播散性带状疱疹均结痂好转,但移植物抗宿主病控制不佳,最终导致患者死亡。因此,对于发病风险高的患者预防性应用药物可提高患者的生活质量。

对于异基因造血干细胞移植后VZV感染的危险因素,文献报道结果不一。既往研究表明,VZV感染可能与年龄、应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白、基础疾病、移植物抗宿主病、预处理方案、移植类型等有关<sup>[16, 18]</sup>。在此次研究中患者移植后发生VZV感染的因素与年龄、预处理方案中是否应用氟达拉滨、是否合并巨细胞病毒感染及原发病的良恶性有关。年龄越大,发生VZV感染的可能性越大,VZV感染在年龄<10岁的儿童中少见,可能是成年人应用的化疗方案及预处理方案较儿童相比,对免疫系统的抑制更强,导致这些个体对病毒的细胞介导免疫力下降有关,也可能是因为随着年龄的增加,患者携带的病毒数量也随之增加<sup>[10, 26, 32-35]</sup>。VZV感染与巨细胞病毒感染差异有显著性意义,在多因素分析中,该差异仍具有显著性意义,移植后感染巨细胞病毒的患者更容易发生带状疱疹感染,这可能与巨细胞病毒感染时可影响机体的免疫调节系统有关,有假说认为巨细胞病毒感染可进一步降低机体免疫系统功能,从而增加VZV在体内再活化及弥散性感染的风险<sup>[36-38]</sup>。因此,移植后发生巨细胞病毒感染的患者,其免疫功能低下,治疗巨细胞病毒时可协同应用覆盖VZV感染药物,从而减少带状疱疹发病率及降低出现弥散性感染的可能性。VZV感染与原发病的良恶性有关,差异有显著性意义,原发病为恶性疾病的患者发生VZV感染的可能性更高,这可能与恶性血液病患者需接受多次化疗、免疫系统功能受到抑制及移植前免疫功能较良性血液病患者差有关,而预处理时应用大剂量化疗药物可使其处于重度免疫缺陷状态,因此,恶性血液病患者发生VZV感染的风险更高<sup>[39]</sup>。此次研究结果中,不使用氟达拉滨的患者更容易发生VZV感染,可能是由于预处理方案中使用氟达拉滨的患者基础疾病多为良性,即再生障碍性贫血,因此仍是与其原发病有关。有研究认为,非血缘及单倍体较全相合、预处理方案中全身照射应用等与VZV感染有关,可能是由于其应用的预处理方案更强、使用免疫抑制剂的量更大,免疫系统被抑制更严重,导致发生VZV感染的可能性更高<sup>[26, 40]</sup>。在该研究结果中,单倍体及非血缘较全相合的患者,预处理方案中应用全身照射的患者,感染带状疱疹的可能性更大,但差异没有统计学意义。

由于该研究为回顾性研究,大多数VZV感染病例都是依靠临床表现进行诊断,可能会因为患者临床症状不典型,或者因为患者就诊于门诊或当地医院,未至作者所在医院住

院治疗,致数据记录不全,导致结果中VZV感染的发生率较实际低。此次研究中仅纳入了行异基因造血干细胞移植的患者,未统计行自体造血干细胞移植的患者,具有一定的局限性。

总之,随着异基因造血干细胞移植的广泛应用,移植后VZV感染也逐渐增多,通过分析此次研究结果可得出,年龄较大者、恶性血液病、移植后合并巨细胞病毒感染的患者行异基因造血干细胞移植后容易发生VZV感染,可提前静脉使用抗病毒药物干预并延长移植后口服抗病毒药物的时间,或使用丙种球蛋白提高机体免疫力,进而降低带状疱疹的发生率及减轻其严重程度,提高移植后患者的生活质量。

**致谢:**衷心感谢郑州大学第一附属医院血液科高思雨、范金鹏、彭英楠的帮助!

**作者贡献:**试验设计为万鼎铭、边志磊、张然、张素平,试验实施为所有作者,资料收集为秦菁。

**利益冲突:**文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:**这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:**文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:**该文章撰写遵守《观察性临床研究报告指南》(STROBE指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- [1] 王昱,黄晓军.造血干细胞移植在血液疾病中的应用进展[J].中华血液学杂志,2019,40(8):704-708.
- [2] SAHIN U, TOPRAK SK, ATILLA PA, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-514.
- [3] HELDMAN MR, AAGAARD KM, HILL JA. Assessing and restoring adaptive immunity to HSV, VZV, and HHV-6 in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(10):1345-1350.
- [4] 魏伟,明英姿.浅谈实体器官移植后水痘-带状疱疹病毒感染[J].器官移植,2018,9(5):399-401.
- [5] DÜVER F, WEIRBRICH B, EYRICH M, et al. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients- A single center 11-year analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228451.
- [6] 黄胜萍,廖烈兰,方润平.带状疱疹并发症的诊治与预防的研究进展[J].内科,2022,17(3):301-304.
- [7] DADWAL SS. Herpes Virus Infections Other than Cytomegalovirus in the Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):467-484.
- [8] LJUNGMAN P, LÖNNQVIST B, GAHRTON G, et al. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis.* 1986;153(5):840-847.
- [9] CAUDA R, GROSSI CE, WHITLEY RJ, et al. Analysis of immune function in herpes zoster patients: demonstration and characterization of suppressor cells. *J Immunol.* 1987;138(4):1229-1233.

- [10] BOCCARD M, CONRAD A, MOUTON W, et al. A Simple-to-Perform *ifn- $\gamma$*  mRNA Gene Expression Assay on Whole Blood Accurately Appraises Varicella Zoster Virus-Specific Cell-Mediated Immunity After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2022;13:919806.
- [11] BAUMRIN E, CHENG MP, KANJILAL S, et al. Severe Herpes Zoster Requiring Intravenous Antiviral Treatment in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients on Standard Acyclovir Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1642-1647.
- [12] KOC Y, MILLER KB, SCHENKEIN DP, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000; 6(1):44-49.
- [13] BUUS-GEHRIG C, BOCHENNEK K, HENNIES MT, et al. Systemic viral infection in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12):e28673.
- [14] ERARD V, GUTHRIE KA, VARLEY C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007;110(8):3071-3077.
- [15] SEO HM, KIM YS, BANG CH, et al. Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Res*. 2017;140:106-115.
- [16] UMEZAWA Y, KAKIHANA K, OSHIKAWA G, et al. Clinical features and risk factors for developing varicella zoster virus dissemination following hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):195-202.
- [17] BAUMRIN E, IZAGUIRRE NE, BAUSK B, et al. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(6):1585-1593.
- [18] XUE E, XIE H, LEISENRING WM, et al. High Incidence of Herpes Zoster After Cord Blood Hematopoietic Cell Transplant Despite Longer Duration of Antiviral Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1350-1357.
- [19] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018.
- [20] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 ( III )——急性移植物抗宿主病 (2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020,41(7):529-536.
- [21] SCHOEMANS HM, LEE SJ, FERRARA JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(11):1401-1415.
- [22] CHUN JY, KIM K, LEE MK, et al. Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):117.
- [23] STOREK J, DAWSON MA, STORER B, et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;97(11):3380-3389.
- [24] 郝新健, 周健, 房佰俊, 等. 异基因造血干细胞移植后带状疱疹的临床分析 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 ( 电子版 )*, 2012,6(3): 221-224.
- [25] BEYAR-KATZ O, BITTERMAN R, ZUCKERMAN T, et al. Anti-herpesvirus prophylaxis, pre-emptive treatment or no treatment in adults undergoing allogeneic transplant for haematological disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):189-198.
- [26] HAN SB, KIM SK, LEE JW, et al. Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14):e6546.
- [27] ASANO-MORI Y, KANDA Y, OSHIMA K, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008;83: 472-476.
- [28] MASCARENHAS K, TEH JB, PENG K, et al. Efficacy of low-dose zoster prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(8):1662-1664.
- [29] BLENNOW O, FJAERTOFT G, WINIARSKI J, et al. Varicella-zoster reactivation after allogeneic stem cell transplantation without routine prophylaxis—the incidence remains high. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1646-1649.
- [30] LIZZI J, HILL T, JAKUBOWSKI J. Varicella Zoster Virus Encephalitis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019;3(4):380-382.
- [31] OH JH, TUMMALA S, HUSNAIN MG. Disseminated herpes zoster with acute encephalitis in an immunocompetent elderly man. *BMJ Case Rep*. 2020;13(6):e232928.
- [32] GRATAMA JW, WEILAND HT, HEKKER AC, et al. Herpes virus immunity and acute graft-versus-host disease. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 3): 2680-2682.
- [33] ARVIN A, ABENDROTH A. VZV: immunobiology and host response// ARVIN A, CAMPADELLI-FIUME G, MOCARSKI E, et al. editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press. 2007:Chapter 39.
- [34] KENNEDY PGE, GERSHON AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10(11):609.
- [35] LEWIS DJ, SCHLICHT MJ, DAO H JR. Atypical disseminated herpes zoster: management guidelines in immunocompromised patients. *Cutis*. 2017;100(5):321,324,330.
- [36] 宋微, 马良娟. 移植与带状疱疹相关性新进展 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2021,37(4):260-262.
- [37] KANG M, ASLAM S. Varicella zoster virus encephalitis in solid organ transplant recipients: Case series and review of literature. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(2):e13038.
- [38] NABI S, KAHLON P, GOGGINS M, et al. VZV encephalitis following successful treatment of CMV infection in a patient with kidney transplant. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206655.
- [39] 王卓, 何岳林, 廖建云等. 异基因造血干细胞移植术后患儿带状疱疹病毒感染的临床研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019,34(12): 930-933.
- [40] DOKI N, MIYAWAKI S, TANAKA M, et al. Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(3):314-318.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)