

• 综 述 •

巨细胞病毒再激活对异基因造血干细胞移植
术后免疫功能的影响柳丽娟, 刘秀丽, 袁海龙[△]

(新疆医科大学第一附属医院血液科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] 巨细胞病毒(CMV)是一种在世界范围内广泛感染的病毒。在免疫正常的个体中,CMV 通常是潜伏的,而在免疫缺陷的个体中感染或再激活可导致严重的临床症状甚至死亡。异基因造血干细胞移植术(allo-HSCT)后患者免疫功能尚未恢复,CMV 导致移植植物植入不良及引起巨细胞病毒血症及巨细胞病毒病,是移植后非复发死亡的主要因素,而细胞介导的免疫反应是控制 CMV 感染和复制的主要因素,T 细胞受体(TCR)在 T 细胞免疫应答中不可或缺的作用。TCR 对开发新的诊断和预后方法,以及对临床 CMV 感染患者监测和管理的影响将是深远的。TCR 序列检测与研究将有助于评估疫苗疗效、免疫治疗策略和 CMV 感染的早期诊断。该文对 CMV 发生后对移植后患者免疫功能影响作一综述,以期对 allo-ASCT 后 CMV 发生、治疗及预防方面提供思路。

[关键词] allo-HSCT; CMV; 免疫功能; TCR; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.047

中图法分类号:R392

文章编号:1009-5519(2025)02-0506-06

文献标识码:A

**Effect of cytomegalovirus reactivation on immune function after allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation**

LIU Lijuan, LIU Xiuli, YUAN Hailong[△]

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,
Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] Cytomegalovirus (CMV) is a virus that is widely prevalent worldwide. In individuals with normal immunity, CMV is typically latent, while in immunocompromised individuals, infection or reactivation can lead to severe clinical symptoms and even death. After allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), patients have not yet fully recovered their immune function. CMV infection can result in poor graft implantation, cytomegalovirus viremia, and CMV disease, which are major causes of non-relapse mortality post-transplantation. Cell-mediated immune responses are the key factors in controlling CMV infection and replication, and T-cell receptors (TCRs) play an indispensable role in T-cell immune responses. The impact of TCRs on the development of new diagnostic and prognostic methods, as well as on monitoring and managing clinical CMV infections, will be profound. TCR sequence detection and research will contribute to evaluating vaccine efficacy, immunotherapy strategies, and the early diagnosis of CMV infections. This review discusses the effects of CMV infection on immune function in transplant patients, aiming to provide insights for CMV occurrence, treatment, and prevention after allo-HSCT.

[Key words] Allo-HSCT; CMV; Immune function; TCR; Review

巨细胞病毒(CMV)是疱疹病毒科 β 亚家族的成员,也称为疱疹病毒,是人类疱疹病毒中最大的一种。CMV 可在世界范围内引起广泛感染,在发展中国家的感染率接近 100%^[1]。CMV 主要通过血液、唾液、精液、尿液、母乳和垂直感染传播。CMV 能够在体内

长时间保持潜伏,在免疫能力强的成年人中可能只导致轻微或亚临床症状,但其可在免疫功能受损、不成熟或受抑制的个体(如免疫抑制/免疫缺陷患者、骨髓移植受者等)中引起机会性感染,导致危及生命的后果^[2]。在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者

[△] 通信作者, E-mail: 2863114293@qq.com。

中,免疫抑制及免疫缺陷导致 CMV 再激活^[3],可导致多种疾病如肺炎、视网膜炎、胃肠道疾病,严重者甚至死亡。CMV 感染及其相关疾病仍然是 allo-HSCT 后临床上重要的并发症^[4]。

CMV 也是人类疱疹病毒中最大的 DNA 病毒,其基因组长度为 240 kb^[5]。其有独特的组成结构并且编码多达 227 种蛋白质^[1]。CMV 基因在不同阶段表达不同性质的蛋白,并且不论单独或联合,这些抗原或蛋白质有效地诱导特异性细胞免疫^[6]。机体免疫应答水平直接影响 CMV 感染的严重程度,在机体内 CMV 感染多种细胞,目前认为 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和 B 淋巴细胞在抑制 CMV 感染中发挥作用^[7]。并且 T 细胞对 CMV 的免疫反应具有很大的特异性。在 CMV 复制的各个阶段能表达大量抗原参与激活 CMV 特异性 CD8⁺ T 和 CD4⁺ T 细胞^[2]。但 CMV 有精细的免疫逃避机制,主要是下调 MHC II 类分子的病毒基因的存在和病毒白细胞介素-10(IL-10)的表达均限制了抗原向 CD4⁺ T 细胞的递呈,强调 T 细胞亚群在抗病毒免疫中的重要作用。CMV 侵袭人体的病理生理过程触发了复杂的级联免疫反应,涉及整个外周免疫系统的多种信号转导途径,并且这种反应不局限于个体免疫细胞或特异性免疫分子^[1]。

1 allo-ASCT 后患者免疫功能变化

人体免疫细胞来源不同,免疫细胞恢复时间不同,NK 细胞、单核细胞、粒细胞和树突状细胞来源于骨髓单核细胞祖细胞。B 细胞和 T 细胞从淋巴祖细胞分化,需要特殊的微环境才能有效地从原始祖细胞分化,并且通常表现为延迟和不完全恢复。allo-ASCT 后的免疫重建过程是缓慢、复杂的^[8],不同免疫细胞亚群的重建发生在不同的时间点:先天性免疫(主要是 NK 细胞)的重建在移植后 20~30 d 内迅速发生,而适应性免疫的重建在移植后延迟可能需要长达 1 年的时间^[1],即使在移植后 1 年,总体免疫格局仍在很大程度上不平衡^[8]。影响 T 细胞和 B 细胞重建的主要是:移植和移植后辅助因素包括受者的年龄、移植来源、T 细胞消耗剂的使用和 GVHD 的存在^[9-10]。allo-HSCT 后 100 d(移植期)的特征是细胞免疫缺陷,其主要原因是先天免疫系统的 NK 细胞和适应性免疫系统的 T 细胞数量减少。此时患者特别容易受到病毒再激活的影响,包括巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒(EBV)及病毒性疾病^[3]。

2 allo-ASCT 后 CMV 再激活的细胞免疫反应

2.1 NK 细胞免疫反应 先天免疫细胞是人体免疫

的第一道防线,对预防及控制 CMV 再激活及触发适应性免疫有重要意义。CMV 通过刺激体内的先天免疫细胞表面受体,激活细胞内各种信号转导通路,导致各种细胞因子的产生,包括 I 类干扰素和炎症细胞因子,进一步募集其他先天免疫细胞如 NK 细胞,并为适应性免疫反应提供激活信号,进一步启动 T 和 B 细胞特异性免疫反应^[11]。NK 细胞有能力通过整合激活和抑制受体的信号来介导病毒感染和转化细胞的裂解^[12-13]。CMV 在初次感染后不会被清除,但会建立持续感染,从而形成随后的外周血 NK 细胞库。并且 CMV 血清阳性的人具有 NKG2C(+)CD57+表型的“适应性 NK 细胞”群体扩增^[14],揭示了其具有适应性免疫的特征,包括抗原驱动的克隆扩增和长期记忆的形成。在动物模型中,NK 细胞在 CMV 抗原刺激下大部分小鼠 NK 细胞表达 Ly49H 受体特异性识别 CMV 感染细胞表面的病毒蛋白,对 CMV 的抵抗力显著增强,而在缺乏 Ly49H 受体的小鼠中 CMV 高水平复制^[1]。同样适应性 NK 细胞的产生也在人体研究中观察到,CMV 血清阳性健康个体中 NKG2C(+) NK 细胞的频率高于血清阴性人群。适应性 NK 细胞表面 NKG2C 受体表达增加,反映在 CMV 诱导小鼠 NK 细胞表面 Ly49H 受体表达增加,NKG2C 受体能够识别 CMV 抗原并扩增,并在抗病毒和抗肿瘤反应中发挥重要作用^[15]。NK 细胞作为 allo-HSCT 后第一个恢复的淋巴细胞群,在 T 细胞免疫完全恢复之前,在保护受者免受肿瘤复发和病毒感染方面发挥着关键作用。HSCT 后数周内 NK 细胞数量恢复正常,1 年内细胞杀伤功能恢复正常^[16]。在一项研究中,HSCT 后的 CMV 再激活显著加速了 NK 细胞的重建,表现为 NKG2C(+) NK 细胞亚群大量扩增,并主要分泌 γ -干扰素(γ -IFN)分泌^[17]。另一项 I 期临床试验证明,在 HSCT 前后输注体外扩增供体 NK 细胞的可行性和安全性,可改善 NK 细胞数量和功能降低病毒感染和复发率^[18]。CMV 再激活驱动 NKG2C(+)NK 细胞在至少 10 个月的时间内快速和长期扩增,这一机制可能是 CMV 血清阳性健康供者维持扩大的 NKG2C(+)群体的基础^[4]。这些发现对 HSCT 后 CMV 再激活的管理具有潜在的重要性,并表明 NKG2C(+) NK 细胞监测可能用于预测控制再激活的免疫能力。NK 细胞表型和功能可作为预测 CMV 风险的生物标志物^[1]。但一些研究对 NKG2C(+) NK 细胞在移植后抗 CMV 再激活的有效性提出了质疑。适应性 NK 细胞扩增与 CMV 感染之间的因果关系有待进一步研究。

2.2 T 细胞免疫反应 T 细胞是适应性免疫系统的关键效应细胞。在正常人体免疫中,其他病毒感染触发动员 T 细胞不超过 1%,而 CMV 感染期间,高达 50% 的 T 细胞有反应^[1]。T 细胞主要通过细胞毒性靶向作用 CMV 感染的细胞,随后诱导 T 细胞克隆增殖、分化、记忆建立和病毒特异性亚群的招募^[19],并严格调控 CMV 潜伏期和再激活^[20]。T 细胞主要包括 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞,其分别通过识别与主要组织相容性复合体(MHC) II 和 MHC I 分子结合并呈递的外源性和内源性抗原肽^[1]。CMV 特异性细胞免疫的重建依赖于 CMV 再激活期间的 CMV 抗原暴露。CMV 特征性免疫反应是 T 细胞群的大量扩增^[21],其中以特异性 CD8⁺ T 细胞增长更多见。有大量实验研究表明,特异性 CD8⁺ T 细胞在预防 CMV 疾病中起着至关重要的作用^[1],同时 allo-HSCT 患者中发现 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量预测患者 CMV 感染的风险,并与 CMV 激活、相关疾病保护和免疫恢复有关。近年来研究发现 CMV 特异性 CD8⁺ T 细胞需要特异性 CD4⁺ T 细胞才能发挥其抗病毒作用^[1]。特异性 CD4⁺ T 细胞是被低估的重要的免疫细胞,在 allo-HSCT 患者的过继性 T 细胞免疫治疗表明,CMV 特异性 CD4⁺ T 细胞的存在是维持 CMV 特异性 CD8⁺ T 细胞的必要条件^[22]。同时 CD4⁺ T 细胞在控制病毒中发挥着重要作用^[23],CD4⁺ T 细胞的逐渐耗竭增加了对各种病原体的易感性^[24],CMV 持续传播也与 CD4⁺ T 细胞的缺乏有关^[22]。CMV 特异性 CD4⁺ T 细胞在 allo-HSCT 后的前 6 个月显示出 IL-2 产生受损,但随着移植后时间的推移,IL-2/ γ -IFN 产生的比率随之增加。目前,提出不同的动力学模式会导致 allo-HSCT 患者 CMV 特异性 CD4⁺ T 细胞恢复:(1) 在开始先发制人治疗后的第 1 周内,分泌 γ -IFN 的 T 细胞迅速扩增并伴有快速清除;(2) 早期扩增的幅度低于快速清除发作时的幅度,及与持续 CMV-DNA 血症相关的不一致或缺乏扩增^[1]。CMV 特异性 CD4⁺ T 细胞的重建并不等同于恢复完全功能的特异性 CD4⁺ T 细胞反应。allo-HSCT 后患者免疫细胞数量及功能需长时间恢复至正常并保持,各种免疫细胞及相关免疫因子减少,CMV 再激活与 allo-HSCT 后功能更低下的 CD4⁺ T 细胞分泌的 γ -IFN 减少有关^[25]。当对儿童 allo-HSCT 患者的 CMV 特异性 CD4⁺ T 细胞进行 γ -IFN 和增殖反应检测时, γ -IFN 反应首先恢复,然后才出现淋巴增殖反应^[26]。allo-HSCT 患者长时间抗病毒治疗使 CD4⁺ T 细胞对 CMV 的敏感性降低,导致 CD4⁺ T 细胞数量减少^[1],

在儿童 allo-HSCT 患者中也观察到抗病毒治疗导致 T 细胞对 CMV 刺激反应降低的影响^[22]。有研究表明,用流式细胞术检测 CMV 特异性 CD4⁺ T 细胞减少比 CD8⁺ T 细胞减少更能预测 CMV 事件的发生^[27]。

2.3 T 细胞受体(TCR) TCR 是 T 细胞免疫反应的核心,其多样性使免疫系统能够区分自我和非自我^[1]。TCR 是异二聚体,主要包括 95% $\alpha\beta$ 链和 5% $\gamma\delta$ 链组成。TCR 主要识别特定抗原背景下多肽 MHC 复合物^[28]。TCR 特异性序列的表达是由 V、D 和 J 基因片段的重排、插入、突变和缺失产生的,并创造了多样化的 TCR 库,能够识别广泛的抗原,从而提供有效的抗病毒免疫^[29],在任何个体中几乎不会发生 2 个相同的 V (D) J 体细胞重排^[30]。 $\alpha\beta$ 链 V 区的 3 个互补决定区(CDR),其中 CDR3 变化最大,直接与抗原接触最大限度地决定了 TCR 与抗原 MHC 复合物的结合特异性^[1]。在各种抗原的刺激下,TCR V 区基因产生特异性识别,使携带这些基因的 T 细胞得以显性扩增。特异性的 CDR3 氨基酸序列大量表达,研究表明相对于自身抗原特异性克隆型 CDR3 长度,病毒特异性 TCR β 克隆型具有更长的 TCR β CDR3 长度^[1]。CDR3 总长度及其分布的分析已被用于测量免疫应答过程中 T 细胞的克隆程度和多样性。TCR 序列可以作为 T 细胞克隆的唯一标识,能够监测克隆动力学和 T 细胞反应的异质性,检测免疫状态并协助诊断,以及判断疾病预后^[31-33]。有研究对 TCR 库进行了测序,发现了 3 个特异性结合 CMV 的序列^[34],特异性抗原识别可使 TCR 库偏向抗原特异性 T 细胞^[35]。CMV 感染引发高度复杂的免疫反应,导致 CMV 特异性 TCR 也表现为多样化和可变性。并且特异性 TCR 序列的多样性与 CMV 的激活状态有很强的相关性^[36-37]。CMV 特异性 T 细胞克隆影响了 TCR 库中的克隆型,其也促进了有限数量的非 CMV 细胞群体的扩增^[38]。大量使用 CMV 特异性公共 TCR α 和 β 序列,人类白细胞抗原(HLA)-A24 限制性 CMVpp65 特异性细胞毒性 T 细胞在 TCR-CDR3 区域的氨基酸序列比 HLA-A2 CTLs 更长^[36],不同靶抗原位点及 HLA、BV 和 BJ 基因,表达在 TCR-CDR3 区域的氨基酸序列不同^[36,39],其所涉及的 BV 和 BJ 基因取决于靶抗原和 HLA。同时研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞在 CMV 感染高危移植受者对 CMV 再激活的免疫反应中的作用提供了新的见解,其特征是获得效应功能和持久的克隆扩增,但目前尚不清楚 $\gamma\delta$ T 细胞如何感知 CMV 感染,以及是否涉及 TCR-配体相互作

用^[40]。在 CMV 再激活过程中,CMV 诱导的自身抗原而不是病毒抗原会触发 $\gamma\delta$ TCR。鉴于 CMV 激活的 $\gamma\delta$ T 细胞的 TCR 通常与肿瘤细胞具有交叉反应,这些发现将 $\gamma\delta$ T 细胞及其 $\gamma\delta$ TCR 确定为抗病毒和抗肿瘤治疗的有吸引力的多用途工具^[41]。CMV 特异性 TCR 序列的研究,对了解病毒活化后的免疫重建过程,探索 T 细胞与 CMV 之间免疫应答的机制,病毒治疗及预防有重要作用。TCR β 的分布和多样性已被用于评估患者免疫状态的变化,目前对 allo-HSCT 后患者 CMV 早期监测、细胞免疫及免疫治疗 TCR 变化监测越来越重要。同时,近年来提出 CMV 疫苗效力也可能取决于多克隆抗原特异性 T 细胞群体内 TCR 的克隆性^[1]。

3 结语与展望

近年来,预防药物来特莫韦的批准代表了 allo-HSCT 患者 CMV 预防的重要创新,而马里巴韦可以改善 allo-HSCT 患者难治性或耐药性感染的管理,但仍然会导致迟发性病毒感染^[42]。因此在多耐药或预防和治疗 CMV 的情况下,寻找能够以最低毒性抑制 CMV 复制的新型抗病毒药物或分子仍然是迫切需要的^[43]。CMV 特异性细胞介导免疫(CMI)是临床显著 CMV 再激活的重要且独立的预测因子,移植后 CMI 的发展对于改善 CMV 特异性结果和减少对长期抗病毒药物的需求至关重要,这是 CMV 耐药性的主要因素^[44]。细胞介导免疫目标的实现是 CMV 管理计划的关键因素。CMI 检测对 R+ 患者预测治疗后复发感染的风险意义重大。细胞介导的免疫检测可以实现个体化治疗,优化预防措施,提高治疗效果。有研究人员通过对供者血清状态、供者类型、预处理方案、全身照射使用、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)使用和霉酚酸酯(MMF)等因素分析后,确定了 4 组(低、中低、中高、高)不同的 CMV 感染风险,可用于指导治疗^[45]。CMV 特异性 T 细胞的新治疗策略目前已在临床试验中进行评估,可能是复杂疾病(如耐药或难治性巨细胞病毒感染)的一种选择。预防和治疗 allo-HSCT 患者 CMV 的探索性策略是输注病毒特异性过继的第三方或供体来源的 T 细胞,在高危期输注 CMV 特异性 T 细胞直到患者 CMV 特异性免疫恢复,可以降低需要延长抗病毒药物的持续时间,并提供持续的免疫反应^[46]。但仍存在一些局限性,包括与抗病毒药物毒性、耐药性和成本效益有关的问题。CMV 特异性 T 细胞数量和功能的免疫监测已成为移植患者 CMV 风险分层和管理有价值的临床工具。尽管新的治疗方法改善了 CMV 感染的管理,但疫苗和免疫疗法的开

发和研究仍然不确定。研究 T 细胞对病毒反应的复杂动力学,有望阐明健康免疫反应和功能性抗原特异性细胞持续存在的必要条件。这些信息将极大地有助于设计疫苗,诱导最佳的细胞免疫反应和持久的 T 细胞记忆。TCR 库的分析为开发临床诊断的新技术和设计基于 T 细胞的疗法提供了机会,为免疫诊断和细胞免疫治疗奠定了基础。CMV 免疫保护的机制是复杂的,关于特异性 TCR-T 细胞如何在 CMV 感染的免疫受损患者中发挥作用的报道较少。TCR 在 CMV 诊断、临床预后和治疗方面的研究仍处于早期阶段。TCR 测序技术的发展使研究人员能够更深入地了解 CMV 诱导的 TCR 库的变化,为针对 CMV 和免疫重建的特异性免疫反应机制提供有价值的信息。然而,TCR 序列的解释仍然受到 TCR 库的多样性和 T 细胞特异性数据的缺乏的限制。大多数关于 CMV TCR 库的研究都集中在鉴定特异性或常见的 TCR 序列上,很少探索其功能方面或与临床实践的相关性。因此,未来对 CMV TCR 序列的研究应解决临床挑战,协助风险分层,制订更准确的治疗方案,指导临床决策。

参考文献

- [1] LI X, LIANG H, FAN J. Prospects of cytomegalovirus-specific T-cell receptors in clinical diagnosis and therapy [J]. *Viruses*, 2023, 15(6):1334.
- [2] CHEN S J, WANG S C, CHEN Y C. Challenges, recent advances and perspectives in the treatment of human cytomegalovirus infections[J]. *Trop Med Infect Dis*, 2022, 7(12):439.
- [3] GRIFFITHS P, REEVES M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(12):759-773.
- [4] JERRY TENG C L, WANG P N, CHEN Y C, et al. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(3):341-348.
- [5] SUÁREZ N M, WILKIE G S, HAGE E, et al. Human cytomegalovirus genomes sequenced directly from clinical material: Variation, multiple-strain infection, recombination, and gene loss[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(5):781-791.
- [6] XU J, WU R, XIANG F, et al. Diversified phenotype of antigen specific CD8⁺ T cells responding to the immunodominant epitopes of IE and pp65 antigens of human cytomegalovirus[J]. *Cell Immunol*, 2015, 295(2):105-111.

- [7] HAMMER Q, ROMAGNANI C. About training and memory: NK-cell adaptation to viral infections[J]. *Adv Immunol*, 2017, 133: 171-207.
- [8] GOURNAY V, VALLET N, PEUX V, et al. Immune landscape after allo-HSCT: TIGIT- and CD161-expressing CD4 T cells are associated with subsequent leukemia relapse[J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1305-1321.
- [9] VELARDI E, TSAI J J, VAN DEN BRINK M R M. T cell regeneration after immunological injury[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(5): 277-291.
- [10] LIN R J, ELIAS H K, VAN DEN BRINK M R M. Immune reconstitution in the aging host: Opportunities for mechanism-based therapy in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674093.
- [11] O'CONNOR C M, SEN G C. Innate immune responses to herpesvirus infection[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2122.
- [12] FREUD A G, MUNDY-BOSSE B L, YU J, et al. The broad spectrum of human natural killer cell diversity[J]. *Immunity*, 2017, 47(5): 820-833.
- [13] VITALE M, CANTONI C, DELLA CHIESA M, et al. An historical overview: The discovery of how NK cells can kill enemies, recruit defense troops, and more[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1415.
- [14] HASSAN N, ELDERSHAW S, STEPHENS C, et al. CMV reactivation initiates long-term expansion and differentiation of the NK cell repertoire[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 935949.
- [15] VIVIER E, RAULET DH, MORETTA A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells[J]. *Science*, 2011, 331(6013): 44-49.
- [16] ZUO W, ZHAO X. Natural killer cells play an important role in virus infection control: Antiviral mechanism, subset expansion and clinical application[J]. *Clin Immunol*, 2021, 227: 108727.
- [17] FOLEY B, COOLEY S, VERNERIS M R, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C⁺ natural killer cells with potent function[J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2665-2674.
- [18] CIUREA S O, SCHAFER J R, BASSETT R, et al. Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation[J]. *Blood*, 2017, 130(16): 1857-1868.
- [19] KLENERMAN P, OXENIUS A. T cell responses to cytomegalovirus[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 367-377.
- [20] WILLS M R, POOLE E, LAU B, et al. The immunology of human cytomegalovirus latency: Could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(2): 128-138.
- [21] VAN DEN BERG S P H, PARDIECK I N, LANFER-MEIJER J, et al. The hallmarks of CMV-specific CD8 T-cell differentiation[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2019, 208(3/4): 365-373.
- [22] LIM E Y, JACKSON S E, WILLS M R. The CD4⁺ T cell response to human cytomegalovirus in healthy and immunocompromised people[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 202.
- [23] LAIDLAW B J, CRAFT J E, KAECH S M. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(2): 102-111.
- [24] YARCHOAN R, ULDRICK T S. HIV-associated cancers and related diseases[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2145.
- [25] BRAENDSTRUP P, MORTENSEN B K, JUS-TESEN S, et al. Identification and HLA-tetramer-validation of human CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses against HCMV proteins IE1 and IE2[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94892.
- [26] FOSTER A E, GOTTLIEB D J, SARTOR M, et al. Cytomegalovirus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cells follow a similar reconstitution pattern after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(9): 501-511.
- [27] 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.
- [28] MARIUZZA R A, AGNIHOTRI P, ORBAN J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: An enduring enigma[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(4): 914-925.
- [29] SHAH K, AL-HAIDARI A, SUN J, et al. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 412.
- [30] BRADLEY P, THOMAS P G. Using T cell receptor repertoires to understand the principles of adaptive immune recognition[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 547-570.
- [31] JOSHI K, DE MASSY M R, ISMAIL M, et al. Spatial heterogeneity of the T cell receptor repertoire reflects the mutational landscape in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1549-1559.
- [32] SCHULTHEIB C, PASCHOLD L, SIMNICA D, et al. Next-generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease[J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 442-455.

[33] SANZ-PAMPLONA R, MELAS M, MAOZ A, et al. Lymphocytic infiltration in stage II microsatellite stable colorectal tumors: A retrospective prognosis biomarker analysis[J]. PLoS Med, 2020, 17(9): e1003292.

[34] EMERSON R O, DEWITT W S, VIGNALI M, et al. Immunosequencing identifies signatures of cytomegalovirus exposure history and HLA-mediated effects on the T cell repertoire[J]. Nat Genet, 2017, 49(5): 659-665.

[35] STERVBO U, NIENEN M, WEIST BJD, et al. BKV clearance time correlates with exhaustion state and T-cell receptor repertoire shape of BKV-specific T-cells in renal transplant patients[J]. Front Immunol, 2019, 10: 767.

[36] NAKASONE H, KUSUDA M, TERASAKO-SAITO K, et al. Features of repertoire diversity and gene expression in human cytotoxic T cells following allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1177.

[37] KUZICH J A, KANKANIGE Y, GUINTO J, et al. T cell receptor beta locus sequencing early post-allogeneic stem cell transplant identifies patients at risk of initial and recurrent cytomegalovirus infection [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(10): 2582-2590.

[38] BUHLER S, BETTENS F, DANTIN C, et al. Genetic T-cell receptor diversity at 1 year following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Leukemia, 2020, 34(5): 1422-1432.

[39] CHEN G, YANG X, KO A, et al. Sequence and structural analyses reveal distinct and highly diverse human CD8⁺ TCR repertoires to immunodominant viral antigens[J]. Cell Rep, 2017, 19(3): 569-583.

[40] HUANG Y, JIANG C, ZHU J, et al. Expansion of effector memory Vδ2negγδ T cells associates with cytomegalovirus reactivation in allogeneic stem cell transplant recipients[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1397483.

[41] PRINZ I, KOENECKE C. Antigen-specific γδ T cells contribute to cytomegalovirus control after stem cell transplantation [J]. Curr Opin Immunol, 2023, 82: 102303.

[42] STEWART A G, KOTTON C N. What's new: Updates on cytomegalovirus in solid organ transplantation [J]. Transplantation, 2024, 108(4): 884-897.

[43] KOTTON C N, KAMAR N. New insights on CMV management in solid organ transplant patients: Prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease[J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(2): 333-342.

[44] KOTTON C N, TORRE-CISNEROS J, YAKOUB-A-GHA I, et al. Slaying the “troll of transplantation”—new frontiers in cytomegalovirus management: A report from the CMV international symposium 2023[J]. Transpl Infect Dis, 2024, 26(1): e14183.

[45] BEAUVAIS D, DRUMÉZ E, BLAISE D, et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: An SFGM-TC Study [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(6): 1305-1315.

[46] YONG M K, SLAVIN M A, CHEMALY R F, et al. CMV prevention strategies in allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of prophylaxis and preemptive monitoring in the era of letermovir[J]. Transpl Infect Dis, 2023, 25(Suppl 1): e14171.

(收稿日期: 2024-08-26 修回日期: 2024-10-28)

(上接第 505 页)

between inflammation and cancer[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 119: 199-245.

[33] MOLINARO R, CORBO C, LIVINGSTON M, et al. Inflammation and cancer; in medio Stat Nano[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(34): 4208-4223.

[34] ROJAS C, GÁLVEZ-JIRÓN F, DE SOLMINIHAC J, et al. Crosstalk between body microbiota and the regulation of immunity[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 6274265.

[35] ZHANG Z P, BAHAJI AZAMI N L, LIU N N, et al. Research progress of intestinal microecology in the pathogenesis of colorectal adenoma and carcinogenesis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2023, 22: 15330338221135938.

[36] ROWLAND I, GIBSON G, HEINKEN A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components[J]. Eur J Nutr, 2018, 57(1): 1-24.

[37] GHOSH S, PRAMANIK S. Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome[J]. Arch Microbiol, 2021, 203(9): 5281-5308.

[38] BAXTER N T, SCHMIDT A W, VENKATARAMAN A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers[J]. mBio, 2019, 10(1): e02566-18.

[39] 梁江涛, 翟春宝. 幽门螺杆菌感染与结直肠癌关系的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(11): 866-869.

[40] PAPASTERGIOU V, KARATAPANIS S, GE-ORGIOU S D. Helicobacter pylori and colorectal neoplasia: Is there a causal link? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2): 649-658.

(收稿日期: 2024-05-24 修回日期: 2024-10-16)